

T.C.
SAĞLIK BAKANLIĞI
İZMİR DR. BEHÇET UZ ÇOCUK HASTALIKLARI
VE CERRAHİSİ EĞİTİM VE ARAŞTIRMA HASTANESİ

KRONİK BÖBREK YETMEZLİĞİ NEDENİYLE
PERİTON DİYALİZİ YAPILAN HASTALARDA
MANNOSE BİNDİNG GEN POLİMORFİZMİ İLE
PERİTONİT GEÇİRME SIKLIĞI ARASINDAKİ İLİŞKİ

TEZ DANIŞMANI
DR. ERTAN KAYSERİLİ

DR. GÜLTAÇ EVREN

UZMANLIK TEZİ

İZMİR-2009

ÖNSÖZ

Uzmanlık eğitimim boyunca katkıları bulunan klinik şeflerim sayın Dr.Şükrü CANGAR'a, sayın Doç.Dr.Füsun ATLIHAN'a, sayın Dr.Aysel ÖZTÜRK'e, sayın Doç.Dr.Ceyhan DİZDARER'e, sayın Doç.Dr.Canan VERGİN'e, sayın Doç.Dr.Vedide TAVLI'ya ve tüm şef yardımcılara ve başasistanlarına teşekkür ederim.

Tezimin hazırlanmasında ve uzmanlık eğitimim boyunca bilgi ve deneyimlerinden faydalandığım sayın Doç.Dr.Mustafa BAK ve Doç.Dr.Erkin SERDAROĞLU'na, tüm diyaliz ünitesi personeline teşekkürü bir borç bilirim.

Tezimin hazırlanmasında yardımlarından dolayı Ege Üniversitesi Tıbbi Genetik Anabilim dalından Prof.Dr.Ferda Özkınay'a ve Tepecik Hastanesi Çocuk Nefroloji Bölümünden sayın Doç.Dr.Nejat Aksu'ya teşekkür ederim.

Uzmanlık eğitimim boyunca bilgi ve deneyimlerimden çok yarar gördüğüm, her konuda yardımlarını ve desteğini gördüğüm değerli tez danışmanım Dr.Ertan KAYSERİLİ'ye ayrıca teşekkür ederim.

Kader ortaklığı yaptığımız Dr.Funda TAYFUN ve tüm asistan arkadaşlarıma teşekkür ederim. Bugüne kadar her konuda yardım ve fedakârlığını esirgemeyen sevgili anneme ve sevgili kardeşime sonsuz teşekkür ederim.

... Ve daima yanımda olan sevgili eşim Enver ve biricik oğlum Ender'e teşekkür ederim.

Dr.Gültaç EVREN

İÇİNDEKİLER

1. GİRİŞ VE AMAÇ.....	3
2. GENEL BİLGİLER.....	5
3. MATERYAL VE METOD.....	48
4. BULGULAR.....	50
5. TARTIŞMA.....	60
6. ÖZET.....	66
7. KAYNAKLAR.....	69

1.GİRİŞ VE AMAÇ:

Periton Diyalizi, Kronik Böbrek Yetmezliği olan hastalarda alternatif tedavi yöntemlerinden birisidir. Periton kapillerlerindeki kan ve diyalizat arasında solütlerin difüzyonu ve hipertonic solusyonların periton boşluğuna ultrafiltrasyona yol açmaları, peritonun bir diyaliz membranı olarak kullanılmasının esaslarına dayanır. Diyaliz sıvısında glukoz ve elektrolitler bulunur, ultrafiltrasyonu sağlayan glukozdur. Periton diyalizi için günümüzde en sık Tenckhoff katateri kullanılmaktadır. Enfeksiyonu önlemek amacıyla katater çıkış yeri bakımı önemlidir. Periton diyalizi; Sürekli ayaktan periton diyalizi, Sürekli siklik periton diyalizi, Gece periton diyalizi, Tidal periton diyalizi olarak 4 çeşittir. Peritonit, periton diyalizinin en önemli komplikasyonudur. Peritonite yol açan mikroorganizmalar, periton boşluğuna en sık olarak katater lümeni yoluyla ulaşırlar. En sık saptanan etkenleri; S.epidermidis ve S.aureus'tur. Peritonit tanısı; klinik bulgular (karın ağrısı, bulantı, kusma), ateş, lökositoz, periton sıvısı bulanıklığı ve 100/mm³'den fazla lökosit olması, kültür ile periton sıvısında bakterinin gösterilmesi ile konur. Peritonit mortalitesi %2-3 kadardır. Periton diyalizinin çıkış yeri enfeksiyonu ve tünel enfeksiyonu diğer önemli komplikasyonudur.

Mannose Binding Lectin, hücreyel immünitede anahtar rol oynayan, karaciğerde akut faz proteini olarak sentezlenen C-tipi bir serum lektinidir. MBL, mikroorganizmaların hücre duvarlarında mannoz ve N-asetilglukozamin terminalleri içeren glikoproteinlere kalsiyum varlığında bağlanabilir. Sonuç olarak mikrobiyal yüzeylerdeki bu tekrarlayan şeker derivelerine bağlanma fagosit yüzeyindeki bir veya daha fazla kollektin reseptörünün direkt up-take'ine veya pro-serin proteaz kompleksinin (MASP-1 veya MASP-2) aktivasyonu ile klasik kompleman yolundaki C4 ve C2'nin parçalanmaya başlamasına yol açar. Buna rağmen serum MBL düzeyleri normale göre çok düşük olduğunda (1500 Mikrogram/litre), proteinin immün savunmada mikroorganizma ile primer kontak fazında önemli bir rol oynadığına dair çalışmalar da mevcuttur. MBL eksikliği ve düşük serum MBL seviyeleri insan MBL genindeki ekson 1'in 52, 54 ve 57 kodonlarındaki 3 nokta mutasyonu ile kuvvetli olarak ilişkili bulunmuştur. Bu mutasyonlar kollajen triple helikste sekonder yapısal anomalilere yol açarak proteinin hiç üretilmemesine veya az üretimine sebep olur. Çeşitli grupların yaptığı çalışmalarda düşük serum MBL seviyeleri veya artmış sıklıkta yapısal gen mutasyonu olan hastalarda immün yetmezlikler beklendiği; sık tekrarlayan açıklanamayan enfeksiyonlar ve sistemik lupus eritematozus, Romatoid artrit, Çöliak hastalığı, Sjögren sendromu, IgA nefropatisi, Chron hastalığı gibi otoimmün hastalıkların gelişimine yatkınlık olduğu gösterilmiştir.

Peritonit, periton diyalizinin en önemli komplikasyonudur. En sık etkenler *S.epidermidis* ve *S.aureus*'tur. Peritonitin duyarlı konakçıda enfeksiyöz etmene bağlı gelişmesi bakımından MBL gen polimorfizminin ilişkisinin incelenmesi amaçlanmıştır.

2.GENEL BİLGİLER:

2.1. KRONİK BÖBREK YETMEZLİĞİ:

2.1.1 Tanım:

Kronik böbrek yetmezliği (KBY); kronik renal hastalık veya sistemik hastalıklara bağlı olarak nefronların progresif ve geri dönüşümsüz kaybı sonucu oluşan bir klinik tablodur. Glomerüler filtrasyon hızındaki azalmanın süresi 3-6 aydan daha uzundur. Glomerüler filtrasyon hızı, genellikle yıllar içinde azalır ve bu azalma altta yatan nedene göre farklılık gösterir. Glomerüler filtrasyon değerinde azalmanın sonucu böbreğin sıvı-solüt dengesini ayarlama ve metabolik-endokrin fonksiyonlarında kronik ve ilerleyici kayıp oluşur. Klinik açıdan KBY, asemptomatik böbrek fonksiyonunun azalmasından üremiye kadar değişen bir spektrum gösterir. Böbrek yetmezliği olan bir hastada; 3 aydan uzun süren azotemi, uzun süreli üremik belirti ve bulgular, renal osteodistrofi belirti ve bulguları, nöropati, anemi, hiperfosfatemi, hipokalsemi, idrar sedimentinde geniş silendirler ve radyolojik incelemede, böbreklerin küçük olduğunun gösterilmesi kronik hastalık göstergeleridir .(1)

Böbrek yetmezliği böbreğin primer bir hastalığına bağlı olabileceği gibi multisistem bir hasar içinde böbreğin de zedelenmesine bağlı olabilir. Genelde az gelişmiş ülkelerde daha sık olmakla birlikte altta yatan neden ve insidans ülkeden ülkeye değişkenlik gösterir.

2.1.2. Etiyoloji:

Türkiye’de Türk Nefroloji Derneği’nin (TND) verilerine göre 2002 yılında saptanan SDBY olgularının etiyolojik dağılımında en sık %44 oranla ürolojik nedenler varken, 2. sırayı %31 oranla kronik glomerüler hastalık almaktadır. 2003 verilerine göre ise ürolojik nedenler %48,3 ‘e yükselirken, glomerüler hastalık %26,6’ya düşmüştür. (2) Türk peritoneal diyaliz çalışma grubu (TUPEPD) tarafından 1989-2002 yılları arasında 12 merkezden gönderilen ve 518 çocuk ile yapılan araştırmada hastaların %38’inde VUR, %22’sinde primer GN, %6.8’inde kistik renal hastalık, %6,1’inde herediter-metabolik hastalık, %4,3’ünde renal hipoplazi-displazi saptanmıştır. %11.8’inde neden bulunamazken, %1.2’si sınıflandırılmamıştır. (3) Türkiye 2006 yılı Ulusal Hemodiyaliz, Transplantasyon ve Nefroloji Kayıt Sistemi raporuna göre ise 2006 yılında ilk kez renal replasman tedavisi başlanmış pediatrik hastaların etiyolojisinde ilk sırada %23.6 oranla VUR ve tekrarlayan İYE

yer almaktadır. Bunu takiben %15.3 primer GN, %8.3 VUR dışı doğumsal ürolojik hastalıklar, %6.9 renal hipoplazi/displazi, %6.9 AA tipi amiloidoz, %5.6 mesane disfonksiyonları, %4.2 sekonder GN, %4.2 taş hastalığı saptanmıştır.(Tablo 1)

Tablo 1: 2006 Ulusal Hemodiyaliz, Transplantasyon ve Nefroloji Kayıt Sistemi verileri

ETYOLOJİ	HASTA YÜZDESİ
VUR ve Tekrarlayan İYE	23.6
Primer glomerülonefritler	15.3
Doğumsal ürolojik anomaliler (VUR dışı)	8.3
Renal hipoplazi/displazi	6.9
AA Amiloidoz	6.9
Nörojenik /nonnörojenik mesane	5.6
Sekonder glomerülonefritler	4.2
Taş hastalığı	4.2
Bilinen diğer nedenler	174
Bilinmeyen nedenler	7.6

2.1.3.Klinik:

Kronik böbrek yetmezlikli hastalarda yıllar içinde böbrek fonksiyonlarının kaybı ile serum düzeyleri yükselen azotlu maddeler ve diğer yıkım ürünlerinin toksik etkileri sonucu üremik sendrom denilen birçok belirti ve bulgu ortaya çıkar. Glomerüler filtrasyon değeri 35-50 ml/dk'nın altına inmedikçe hastalar semptomsuz olabilir. Hastaların ilk semptomları genellikle noktüri ve anemiye bağlı halsizliktir. Glomerüler filtrasyon değeri 20-25 ml/dk olunca üremik semptomlar ortaya çıkmaya başlar, 5-15 ml/dk 'ya inince SDBY'nden bahsedilir ve hastalar diyaliz, renal transplantasyon gibi renal replasman tedavilerine ihtiyaç duyarlar.(4)

Bütün klinik bulgular 4 bölümde incelenebilir:

1. Sıvı ve elektrolit bozukluğu
2. Toksik metabolitlerin birikimi
3. Renal hormonların eksikliği (eritropoetin, aktif D vitamini)
4. Endojen hormonlara son organ cevabında bozukluk (growth hormon)

Elektrolit balansı

Glomerüler hızının azalması ve sağlam kalan nefronlarda ekskresyonun artmasıyla sodyum(Na) balansı sağlanır. Dolaşım yetersizliği veya yüklenmesi olmaması, hücre içi sıvı volümü ve bileşiminin değişmemesi için ekstraselüler sıvı ve sodyum konsantrasyonun çok dar sınırlar içinde kalması gerekmektedir.

Sodyum (Na) kısıtlaması yapılan normal kişilerde böbrekten Na atılımı sıfıra yakındır. Bununla beraber KBY'li olgularda kısıtlanmış Na diyeti uygulandığında günlük üriner Na atılımı gerçekleşmez. Orta ve hafif KBY'li hastalar ise 25-30 mEq/L civarında üriner Na konsantrasyonu oluşturabilirler. Proksimal tubullerden artmış Na atılımı ve distal tubullerden yetersiz Na reabsorpsiyonu ile orta derecede Na atılımı sağlanır. İntersistiyel renal hastalıklar, renal displazi ve çeşitli kistik renal bozukluklar sonucu oluşan KBY'li hastalar özellikle fazla renal Na kaybına eğilimlidirler ve bunlarda ani Na değişiklikleri olabilir.

Serum potasyum (K) konsantrasyonu GFR 10 ml/dk'nın altına inerse bile iyi regüle edilir. KBY'de K homeostazı artmış renal ve ekstrarenal K atılımı ile sağlanır. Vücutta biriken K'un kaynağı diyetle alımdır. K atılımı ise sağlam nefronların artmış fraksiyone atılımı ile karşılanır (5)

Sıvı balansı

KBY'de idrar konsantrasyonunda bozukluk vardır. Normal kişilerde sıvı kısıtlamasında idrar konsantrasyonu 1500 mOsm/L 'nin üzerinde olduğu halde KBY'de 300 mOsm/L'nin üzerinde çıkamaz. KBY'de antidiüretik hormon'a (ADH) tubuler cevapsızlık ve ADH'nin dolaşımdaki seviyesinde artış vardır. Bu değişikliğe bağlı olarak KBY'li çocuklarda poliüri gelişebilir ve hastalar sekonder enürezis tablosuyla başvurabilirler. Bu genellikle obstruktif üropati, kronik pyelonefrite benzer intersistiyel hastalıklar ve renal displazik hastalık sonucu gelişen KBY'li hastalarda görülür. Bu olgularda sıvı alımı yetersiz olursa veya kısıtlanırsa erkenden dehidratasyon gelişir, şok görülebilir (6)

Renal hormonlar ve toksik metabolitler sonucu oluşan bozukluklar

Endokrin fonksiyonlar öncelikle hem yetersiz dolaşan hormon konsantrasyonuna hem de dokunun hormonal cevabına bağlı olarak bozuktur.

-Büyüme Hormonu: Duyarlı hücrelere direkt olarak ve IGF yapımını stimüle ederek etki gösterir. Örneğin somatik büyüme üzerine etkisi indirekt, glikoz metabolizması üzerine etkisi direkttir. Büyüme hormonu(BH)-IGF-1 aksı böbreğin çeşitli fizyolojik olaylarını düzenler. KBY'li hastalarda BH sentez ve salınımında bozukluklar oluşmaktadır.

-İnsülin ve Glikoz metabolizması: KBY'de periferel hiperinsülinizm, kas ve yağ dokusu tarafından alınan glikozun kullanımına direnç vardır. Bu direnç daha çok intrasellüler olup lökositlerde ve adipoz dokuda normaldir. Hepatik glikoz oranı normaldir.

-Protein Metabolizması: Protein metabolizması nutrisyonel alım, plazma ve intrasellüler aminoasit seviyesi ile etkilenir. KBY'li çocuklarda protein kitlesinde azalma ve büyümede duraklamannın sebebi hem sentez anormallikleri hem de azalmayla ilişkilidir. Sentezin değişmediğini belirtenler olduğu gibi, bazal hızın düştüğünü, metabolik sürecin etkilendiğini belirtenler de vardır. Protein sentez hızının düşmesinin sebebi olarak malnutrisyon, üremik faktörler ve kronik tuz tüketimi gösterilmiştir. Diğer tarafa insülinin etkisi ve diğer hormonların bozuklukları da önemlidir.

-Aminoasit Metabolizması: KBY'li erişkin ve çocuklarda plazma aminoasit konsantrasyonunda karakteristik değişiklikler vardır. Esansiyel aminoasit konsantrasyonu, özellikle dallı zincirli aminoasitler azalma eğilimindedir. Böylece non esansiyel aminoasitler artar. Malnutrisyonla beraber görülen durumla beraber KBY'de aminoasit bozuklukları erkenden görülür ve nutrisyonel alımla kapatılamaz.

-Lipit Metabolizması: KBY'de hipertrigliseridemi hem de hiperkolesterolemi yaygındır. En sık HDL kolesterol de düşme görülür. Ayrıca total lipit seviyesi artmıştır.

-Pıhtılaşma Bozuklukları: Trombosit adezyonu ve agregasyonu bozular. Trombosit faktör III aktivasyonunda azalma vardır, kanama süresi uzamıştır. Bu bozukluğun üremik toksinlere ilişkili olduğu düşünülmektedir.

-Renal Osteodistrofi(ROD):KBY'li çocuklarda GFH %50'nin altına düşünce, hastaların %60-80'ninde ROD görülür. Bu 1-25 (OH)₂Vit-D konsantrasyonunun azalması ve intakt PTH artmasına bağlıdır. Böbrekte 25-OH kolekalsiferol (25(OH)-D₃) 1 α hidroksilasyona uğrayarak 1-25 OH D₃ (kalsitriol) oluşur. Bu işlem 1-α hidroksilaz enzimi aracılığıyla olur. KBY'de özellikle tubuler fonksiyonları bozan böbrek hastalıklarında, bu enzim azaldığı için ve yine böbrek yetmezliğinde gelişen hiperfosfatemi direkt olarak bu enzimi inhibe ettiği için D₃ vitamin fonksiyonu bozular ve barsaklardan kalsiyum emilimi azalarak hipokalsemi ortaya çıkar, bu da PTH'yi stimüle eder (7). Sekonder hiperparatiroidizm gelişiminde tüm bunlarla birlikte etkili mekanizma yakın bir zaman önce öne sürülen renal PTH/PTH-rP mRNA reseptöründeki muhtemel bir down regülasyondur (8). GFR 10-20 ml/dk olduğunda ROD'un histolojik ve biyokimyasal bulgularına rastlanır.

ROD'nin radyolojik özellikleri(9):

1. Subperiostal kemik rezorpsiyonu(osteolizis) (el, ayak, interfalangeal klavikula, kafa kemiklerinde görülür).
2. Laaser –Milkman pseudofraktürleri (güve yeniği manzarası)
3. Osteoskleroz (Ruffer-Forsey omurgası)
4. Yumuşak doku kalsifikasyonu (periartiküler, vasküler, mediastinel, pulmoner)

2.1.4.Tanı:

Kronik böbrek yetmezliğinin derecesini belirlemede en güvenilir yöntem glomerül filtrasyon hızının hesaplanmasıdır. Glomerül filtrasyon hızında meydana gelen ilerleyici ve dönüşümsüz azalma gelişmekte olan KBY'nin en önemli göstergesidir. KBY klinik açıdan asemptomatik böbrek fonksiyon azalmasından üremiye kadar değişen bir spektrum gösterir. Glomerül filtrasyon hızının tayininde kullanılan en sık yöntem kreatinin klirensidir. Kreatinin klirensi, belli bir süre (genellikle 24 saat) idrar toplayarak ve eş zamanlı plazma örneği alınarak hesaplanabilir.

$$\text{Kreatinin klirensi(CCr)} = \frac{\text{İdrar volümü (ml)} \times \text{idrar Kreatinini(mmol/L)}}{\text{Plazma Kreatinin (mmol/L)} \times 1440 \times 1.73/\text{m}^2}$$

Klinik uygulamalarda GFH pratik olarak boyun hasta kreatinine oranı hesaplanarak da saptanabilir.

$$\text{GFH} = \frac{\text{Hasta boyu (cm)}}{\text{Hasta plazma kreatinini}} \times k$$

Glomerüler filtrasyon hızına göre böbrek yetmezliği beş evreye ayrılarak incelenir (10):

Evre 1: Böbrek rezervinin azalma dönemidir. (GFH \geq 90). Endojen kreatinin klirensi ile belirlenebilen GFH düşüklüğü dışında KBY'nin klinik ve laboratuvar bulgusu yoktur.

Evre 2: Hafif böbrek yetmezliği dönemidir. (GFH:60-89).

Kan üre ve kreatinin konsantrasyonları normalin üst sınırındadır. Böbreğin ekskresyon, biosentetik ve regülatuar fonksiyonları genellikle iyi olduğu için klinik belirti ve/veya bulgu yoktur.

Evre 3: Orta düzeyde böbrek yetmezliği dönemi (GFH 30-59).

GFH'de düşmenin yanı sıra BUN, kreatinin değerlerinin normal değerleri aşması, idrar konsantrasyonunda düşme, noktüri, poliüri, polidipsi, hafif anemi ve halsizlik, hipertansiyon büyüme geriliği gibi KBY'nin erken belirtileri bulunur. Ancak dehidratasyon, hipovolemi, kalp yetmezliği, enfeksiyon, obstrüksiyon ve nefrotoksik ilaç kullanımı gibi araya giren reversibl faktörler hastayı hızla üremik tabloya sokar. Bu faktörler düzeltilirse hasta sıklıkla tekrar eski durumuna kavuşur.

Evre 4: Belirgin böbrek yetmezliği ve klinik üremi dönemi(GFH 15-29).

BUN ve kreatinin kalıcı olarak yükselmiş, ikinci dönemdeki semptomlar daha da belirginleşmiş, renal osteodistrofi bulguları, hiperfosfatemi, hipokalsemi ortaya çıkmış, ürik asit yükselmiştir. Normokrom normositer anemi bulunur. Hafif metabolik asidoz görülür. Özellikle gastrointestinal, kardiyovasküler ve nörolojik sistemlere ait bulgular hâkim olmaya başlar.

Evre 5:Terminal üremi dönemi (GFH<15).

Değişiklikler şiddetlenmiş, idrar miktarı rölatif olarak azalmış, tüm organ ve sistemlere ait bulgular ortaya çıkmıştır. Terminal dönemde ortaya çıkan klinik sendrom, üremi olarak tanımlanır. Bu dönem konservatif tedavi ve diyet regülasyonun yetersiz kaldığı ömür boyu mutlak diyaliz desteğinin gerektiği dönemdir.

2.1.5.Tedavi:

KBY 'nde tedavi , konservatif tedavi ve renal replasman tedavisi olmak üzere iki ana grupta ele alınabilir.

Konservatif Tedavi: KBY sürecinde bir hastaya klinik yaklaşım aşağıdaki unsurları kapsamalıdır. (11)

1. Böbreklerin fonksiyonel rezervini doğru bir şekilde saptamak
2. Fonksiyonel kapasiteyi düşüren reversibl faktörlerin düzeltilmesi
3. İlerlemenin durdurulması veya yavaşlatılması
4. Üremik komplikasyonların önlenmesi
5. Altta yatan hastalığın tedavisi

Hastada malnütrisyon bulunmamak şartıyla ortalama protein alımı 0,6-0,8 gr/kg ile sınırlandırılmalıdır. Alınacak sıvı miktarı, idrar miktarı ve diğer sıvı kayıpları dikkate alınarak hesaplanmalıdır. Hiperfosfatemi için; diyetle fosfor kısıtlanmalı ve oral fosfor bağlayıcı

ilaçlar (kalsiyum karbonat, kalsiyum asetat) ile fosforun bağlanması sağlanmalıdır. Sekonder hiperparatiroidi ve renal osteodistrofinin önlenmesi için aktif D vitamini verilmelidir. Gelişen anemi için de demir açığı tamamlandıktan sonra eritropoetin kullanılabilir.

Renal Replasman Tedavisi:

- 1-Hemodiyaliz
- 2-Periton Diyalizi
- 3-Renal Transplantasyon

2.2.PERİTON DİYALİZİ:

2.2.1.Tanım:

Periton Diyalizi (PD), Kronik böbrek yetmezliği olan hastalarda alternatif tedavi yöntemlerinden biridir. Periton kapillerlerindeki kan ve diyalizat arasında solütlerin difüzyonu ve hipertonic solusyonların periton boşluğuna ultrafiltrasyona yol açmaları, peritonun bir diyaliz membranı olarak kullanılmasının esaslarına dayanır. Diyaliz sıvısında glukoz ve elektrolitler bulunur, ultrafiltrasyonu sağlayan glukozdur. Periton diyalizi için günümüzde en sık Tenckhoff katateri kullanılmaktadır.

Periton zarının kronik böbrek yetmezliğinin ileri aşamalarında bir diyaliz membranı olarak kullanılması fikri ilk olarak 1920'lerde ortaya atılmış ve 1950 yılına kadar periton diyalizi yaklaşık yüz kez kullanılmıştır.1960'ların başında ticari olarak üretimine başlanılan şişeler içindeki periton diyalizi solusyonları 1978'de yerini plastik torba içindeki solusyonlara bırakmış ve bu tarihten sonra plastik torbaların taşınabilirlik özelliği nedeniyle periton diyalizi yaygınlık kazanmaya başlamıştır.

Periton diyalizinin uygulamaya girdiği ilk yıllarda peritonit başta olmak üzere komplikasyonlar nedeni ile tedavinin sonlandırılması sık olarak görülen bir durumdu. Peritonit sıklığı Y tipi setlerin kullanılmaya başlanması ve hasta eğitimine gereken önemin verilmesi ile azalmıştır.

2.2.2.Periton diyaliz çeşitleri:

PD, karın boşluğuna yerleştirilen silikon veya poliüretandan yapılan bir veya iki“Dacron” keçe içeren katater aracılığıyla yapılır. Dacron keçeler, 1 ay içinde fibröz dokusu oluşturmaya yönelik inflamatuvar bir cevap uyarırlar. Bu fibröz doku katater keçesini pozisyonunda sabitleştirmeye ve cilt yüzeyinden veya periton boşluğundan (peritonit durumunda) keçeyi geçerek cilt altı tünele doğru olabilecek bakteriyel migrasyonu önlemeye yarar. Periton diyalizinin değişim işleminin yapılma şekline, bekletme ve diyaliz sürelerine göre farklı uygulama şekilleri vardır. Kronik periton diyalizi uygulamaları basitçe iki başlık altında toplanabilir.

1. Sürekli Ayaktan Periton Diyalizi (SAPD) :En yaygın uygulanan periton diyalizi yöntemi olan SAPD’de, değişim işlemi manüel olarak gerçekleştirilir. Bu sistemde periton boşluğunda sürekli olarak diyaliz solüsyonu bulunur. Peritondaki sıvı hasta tarafından günde 3-5 kez dışarı boşaltılır ve peşinden yeni bir diyalizat periton boşluğuna verilir. Bir sonraki değişime kadar diyalizat periton boşluğunda kalır. Diyalizat akım hızının düşük olmasına karşın sistem basit, kullanışlı ve etkilidir.

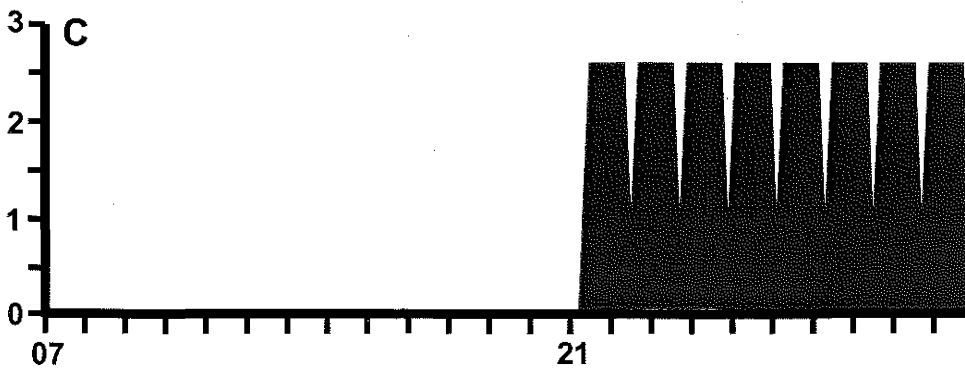
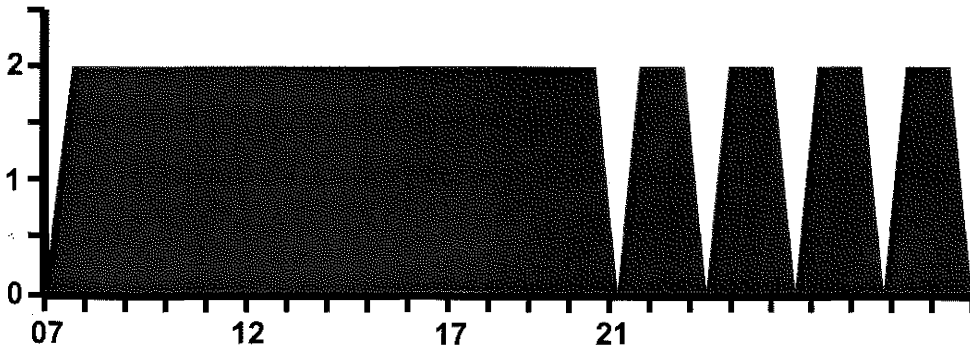
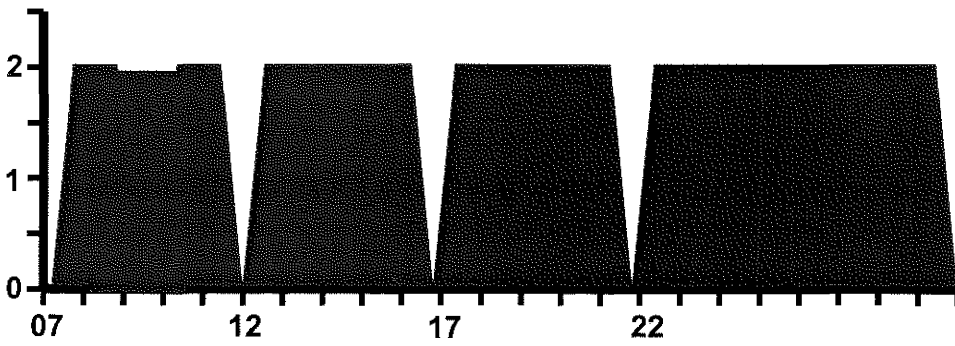
2. Aletli (Otomatik) Periton Diyalizi (APD):APD, diyalizatın infüzyonu ve drenajında mekanik aygıt kullanılan tüm periton diyalizi yöntemlerini ifade eder. APD’nin de farklı uygulama şekilleri vardır.

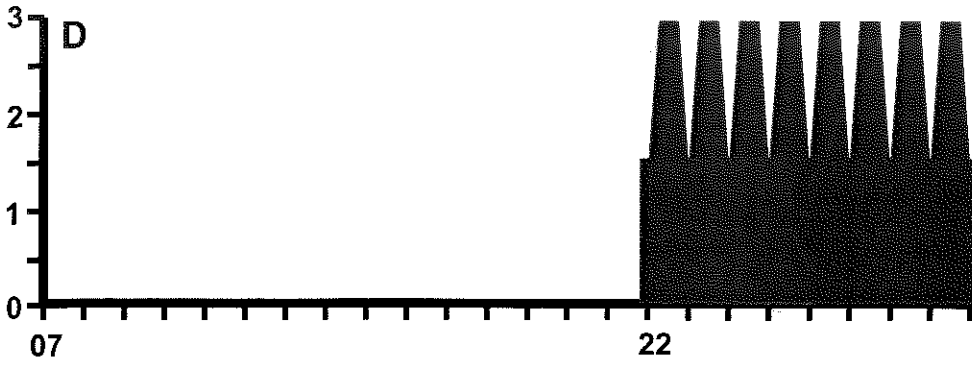
a) Aralıklı periton diyaliz (IPD): Klasik IPD evde veya hastanede haftada 3-4 kez, 12-24 saat süreyle, toplam 40-60 L diyalizat kullanılarak sık değişim şeklinde uygulanan bir yöntemdir. Ancak, üremik toksin klirensi yetersiz ve hasta morbidite ve mortalitesi yüksek olduğu için günümüzde kronik bir renal replasman tedavi yöntemi olarak kullanılmamaktadır.

b) Sürekli devirli periton diyalizi (SSPD): SSPD tek sürekli APD rejimidir. Her gece 8-12 saatlik sürede bir makine (cycler) aracılığı ile 1. 5-3 saat bekletmeli 3-5 değişim yapılır ve gündüz (14 saat kadar) periton boşluğunda tercihan hipertonic glikoz veya icodekstrin olmak üzere diyalizat bırakılır. Benzer diyalizat akım hızlarında küçük solüt klirensi SAPD’den hafifçe daha düşük olmakla beraber, gece değişimlerinde infüzyon volümünün artırılması ile SAPD’ye eşdeğer klirensler sağlanabilir. Özellikle okul çocukları ve çalışan hastalar için uygun bir yöntemdir.

c) Gece aralıklı periton diyalizi(GIPD): Her gece makine aracılığı ile 30-60 dakika bekletmeli 8-10 değişim yapılır, gündüz ise periton boş bırakılır. Diğer sistemlere göre fazla diyalizat kullanılır (12-20 L). Özellikle karın içi basınç artışına bağlı komplikasyonları olan hastalar ve yüksek peritoneal geçirgenlikli hastalar için uygun bir yöntemdir. Ancak, rezidüel renal fonksiyonu olmayan hastalarda klirens hedeflerini sağlamak oldukça güçtür.

d) Gelgitli periton diyalizi (TPD): Özellikle GIPD gibi kısa bekletmeli sık değişimler şeklinde uygulanan rejimlerde, toplam diyaliz süresinin önemli bir kısmını diyaliz işlevinin minimum olduğu infüzyon ve drenaj periyotlarının alması nedeniyle, diyaliz etkinliğini arttırmak için geliştirilmiş olan bir yöntemdir. TPD tekniğinde tedavinin başında periton boşluğuna diyaliz solüsyonu infüze edilir, fakat solüsyonun sadece bir kısmı drene edilir. Bırakılan rezidüel volüm üzerine taze diyaliz solüsyonu (tidal volüm) ile sık değişimler yapılır. Volüm kontrollü cihazlar ve fazla diyalizat volümleri gerektirmesi ve umulan klirens avantajının gerçekleşmemesi nedeniyle, yaygın kullanım alanı bulamamıştır.





Şekil 1. Periton diyaliz tipleri. (A):SAPD (B):SSPD (C):GIPD (D):TPD

2.2.3.Periton Diyalizinde kullanılan sıvılar:

Diyaliz solüsyonları, şeffaf, yumuşak plastik torbalarda veya daha seyrek olarak, yarı sert plastik kaplarda muhafaza edilir. PD solüsyonlarında ozmotik ajan genellikle dekstrozdur. Bu solüsyonların glikoz konsantrasyonları genellikle %1.36, %2.27 ve %3.86 'dır. Yaklaşık osmolariteleri ise sırasıyla 345, 395 ve 484 mOsm/L 'dir. Son yıllarda aminoasit ve icodekstrin gibi alternatif ozmotik ajanlar içeren solüsyonlar üretilmeye başlanmıştır. (12)

PD solüsyonlarının pH'sı, ısı sterilizasyonu sırasında glikozun yanmasını önlemek için 5,5'a kadar düşürülür. Solüsyonun pH'sının düşük olması lökositlerin fagositoz, bakteri öldürme ve süperoksid üretim yeteneklerini bozar. Şu dönemde klinikte kullanılan diyaliz sıvıları fizyolojik değildir. Glikoz içerikleri 75-214 mmol/L'dir (normal insan plazma glikozu 5 mmol/L). Tampon olarak 40 mmol/L laktat içerirler ve pH asidiktir. Bu sıvılar aynı zamanda hiperozmolardır (334-486 mOsm/L). Glikoz yıkım ürünleri ve aldehitler içermektedirler. Sterilizasyon amacıyla ısı yöntemi uygulaması hidroksi metil furaldehit, 3-asetil akrilik asit, levumik asit ve formik asit gibi yıkım ürünlerinin oluşumuna neden olur.

2.2.4.Periton diyaliz tedavisi için hasta seçimi:

Periton diyalizi doğru hasta seçimi ve deneyimli bir ekip ile hemodiyalize benzer yaşam süresi sağlamaktadır. Hasta seçimi programın başarısını sağlayan en önemli parametrelerden biridir. Hasta seçimi için endikasyon ve kontrendikasyonlar şöyle özetlenebilir (13)

- *SAPD için uygun görülen hastalar*

-Tıbbi endikasyonlar: Dolaşım dengesizliği olan hastalar, vasküler girişim zorluğu olanlar, kan transfüzyonu ile ilgili sorunlar

-Demografik endikasyonlar: 0-5 yaş

-Psikososyal endikasyonlar: Hemodiyaliz merkezinin uzaklığı, hastanın yoğun isteği, serbest ve bağımsız kalma isteği

- *Öncelikle SAPD düşünülen hastalar:*

- Tıbbi endikasyonlar: Diyabetes mellitus, kalp ve damar hastalıkları, kronik hastalıklar (pıhtılaşma bozuklukları, hepatit, HIV enfeksiyonu, periferik damar hastalıkları, hemofili, anemi), renal transplantasyon adayları

- Psikososyal endikasyonlar: Aktif yaşam biçimi, seyahat eden hastalar, sürekli enfeksiyonlardan korku, daha serbest bir hayat isteme

- *SAPD için uygun görülmeyen hastalar*

- Tıbbi endikasyonlar: malnutrisyon, karın içi yapışıklıklar, mental gerilik, hiatal herni, şiddetli hipertrigliseridemi

- Demografik endikasyonlar: Yerleşik hayatı olmayanlar, bir ay içinde renal transplantasyon yapılacak hastalar

-Psikososyal endikasyonlar: Temizlik alışkanlığı olmayanlar, uyumsuz hastalar, demans

- *SAPD için kontrendikasyonlar*

- Tıbbi kontrendikasyonlar: Şiddetli barsak hastalıkları (akut divertikülit, akut sistemik barsak hastalığı, karın içi abseler)

- Psikososyal kontrendikasyonlar: Aktif depresyon

2.2.5.Periton Diyalizi komplikasyonları:

SAPD'nin tedavi alanına girdiği yıllarda peritonit başta olmak üzere komplikasyonlar nedeniyle tedaviye son vermek zorunda kalınabilirken Y tipi setlerin kullanılmaya başlaması, hasta eğitimine önem verilmesi ile peritonit tablosunda belirgin azalma olmuştur. Bu gelişmelerle birlikte ise enfeksiyon dışı komplikasyonlar ağırlık kazanmaya başlamıştır. (14)

1. Akut Komplikasyonlar

A. Peritonit: Diyaliz esnasında mikroorganizmalar katater içinden, katater etrafından, barsak duvarından, hematogen yolla veya kadın hastalarda tubalar yoluyla periton boşluğuna ulaşabilir. SAPD'nin en önemli komplikasyonu olan peritonit tanısı, diyalizatta bulanıklık, 100/mm³'ün üzerinde lökosit sayısı, ateş, karın ağrısı ve kültürlerde etkenin üretilmesi ile konur. Peritonit belirtileri görüldüğünde hasta, derhal takip edilmekte olduğu sağlık merkezine başvurmalı, burada diyalizat kültürü alınıp, ayrıca gram boyama yapılmalı ve kültür sonuçları beklemeden 3 kez ardarda sıvı değişimi yapıldıktan sonra tedavi başlanmalıdır.

B. Kateter çıkış yeri enfeksiyonu: Kateterin karın duvarından çıktığı yerde belirgin ödem, püysüzüntüsü, ağrı ve pozitif kültür kateter çıkış yeri enfeksiyonlarının belirtileridir. Çocuklarda kullanılan bir skorlama sistemi klinik tanıda yardımcı olabilir (Tablo 2) (15). Kültür sonuçları gelene kadar oral ampicilin-sulbaktam gibi penisilin türevleri yeterli bir başlangıç tedavisidir.

Tablo 2:Çıkış yeri skorlama tablosu

	0 puan	1 puan	2 puan
Şişlik	Yok	Sadece ÇY, <0.5	>0.5 ve/veya tünelde
Krut	Yok	<0.5 cm	>0.5 cm
Eritem	Yok	<0.5 cm	>0.5 cm
Ağrı	Yok	Hafif	Şiddetli
Akıntı	Yok	Seröz	Pürülan

Skor:≥4:Enfeksiyon, <4 Enfeksiyon± Tek başına pürülan akıntı: Enfeksiyon

C. Tünel enfeksiyonu: Enfeksiyonun kateter çevresinde ilerleyerek karın duvarında tünel boyunca enfeksiyonun ilerlediği durumdur. Tünel boyunca ağrı, abse oluşumu, eritem, tünelde püy çıkması ile kendini gösterir. Çoğu kez peritonit ile birlikte görülür. Genellikle peritonit tedavisi başlanarak kateterin çıkarılmasını, hastanın bir süre hemodiyalize sevkini gerektirir.

D. Kateter tıkanması: Kateter akımını durması durumunda hasta bir süre yürütülüp pozisyon değiştirildikten sonra değişim tekrar denemeli, düzelme yoksa bağırsak hareketlerini hızlandırmak amacıyla pürgeatif denemelidir. Başarılı olunmazsa kateter ameliyathane şartlarında explore edilmelidir. Omentektomi ve kateterin değiştirilmesi gereklidir.

E. Diyalizat Sızıntısı: Kateter çıkış yerinden diyalizat sızması durumunda sıvının stikle glikoz içeriğine bakılıp emin olunduktan sonra periton boşluğu boşaltılıp periton diyalizine bir hafta ara verilir, sonra diyalize devam edilir. Sızıntı devam ediyorsa cerrahi düzeltme denir.

F. Hidrotoraks: Dispne ile gelen bir SAPD hastasında hidrotoraks tespitinde torasentez ile mayii boşaltılıp ardından plöredezis denenebilir. Nedeni diyaframdaki defektlerden diyalizatın torasik kaviteye geçmesidir. Mayiinin glikoz içeriğinin ölçülmesi ile tanısı koyulabilir.

G. Hipervolemi: Böyle bir durumda solüsyonların glikoz konsantrasyonları artırılır. Hipervolemi düzeldikten sonra solüsyon konsantrasyonları yeniden ayarlanmalıdır.

H. Hemoperitoneum: Diyalizatın kanlı gelmesi halinde genellikle ısıtılmamış solüsyonla yapılan birkaç değişim sonunda düzelir. Kanama devam ederse cerrahi girişim düşünülmelidir. Bu durumda ovulasyon, over kistleri, menstruasyon, İTP, malignite, kolesistit, bağ dokusu hastalıkları düşünülmelidir.

I. Potasyum Metabolizması Bozuklukları: Diyalizat sıvısı K içermez. Normalde standart değişim yapan SAPD hastasında ek potasyum verilmesi gerekmez, hiperkalemide nadirdir. Hızlı diyaliz durumlarında replasman yapılması gerekirken, hiperpotasemi durumlarında akut tedavi ile birlikte nedene yönelik tedavi yapılmalıdır.

J. Kateterin dış keçesinin kateter tüneli dışına çıkması: Böyle bir durumda dış keçe bistüri ile kazınarak tek keçe ile diyalize devam edilir.

2. Kronik Komplikasyonlar

A. Ultrafiltrasyon Kaybı: Tip1: Diyaliz sıvısı içindeki glikozun normalden hızlı absorbe edilmesi ve ozmotik gradientin kaybolması: Sık aralıklarla değişimler (sürekli, dönüşümlü periton diyalizi) yapılır.

Tip 2: Sık geçirilen peritonitler nedeni ile peritondan madde transportunun yavaşlaması. Hastanın hemodiyalize transferi gerekir.

Tip 1 ve Tip 2'nin birbirinden ayrılması peritoneal eşitlenme testi ile mümkündür. Bu testte 4 saatlik bir değişim boyunca kreatininin ve glikozun kan ve diyaliz içindeki miktarları takip edilerek glikozun emilimi ile kreatinin diyalizata geçişi açısından hastaların periton zarı kapasiteleri sınıflandırılır. Hastaların değişim sayılarını kendiliklerinden azaltmaları, aşırı artmış lefatik absorpsiyonda ultrafiltrasyon kaybına nedne olabilen diğer durumlardır. (14)

B. Hiperlipidemi,obesite ve aterojenik değişikler: Diyaliz sıvısındaki glikozun 75-100 gr kadarının absorpsiyonu sonucu, fazladan alınan bu günlük kalori, beslenme durumu iyi olan hastalarda obesiteye yol açabilir. Ya da bu durum trigliserid, kolesterol ve lipoprotein a düzeylerini arttırabilir.

C. Diyalizatla Protein Kaybı: Periton diyalizinde günde 5-15 gr protein kaybedilir ve yeterince beslenemeyen hastalarda malnutrisyona neden olabilir veya varolan malnutrisyonu ağırlaştırabilir.

D. Herni ve intestinal obstruksiyon gelişimi: Karın içi basıncın artması sonucu, periton diyalizi hastalarında umbikal ve kesi yeri yerleşimli herni oluşumu sıklığı da artmıştır. Bu yüzden SAPD adayı hastalar gelişimi açısından kontrol edilmeli ve herni varlığında cerrahi tedaviye yönlendirilmelidir.

E. Diyaliz Amiloidozu: Hemodiyalizde ve kronik periton diyalizinde vücuttan uzaklaştırılmayan beta-2 mikroglobulin, amiloid yapısında bir protein olup eklemlerde ve sinirlerde birikerek karpal tünel sendromu, kemik kistleri, servikal velomber disk problemleri gibi komplikasyonlara yol açmaktadır. SAPD'de hemodiyalize göre daha az görülür.

2.3.PERİTONİT:

2.3.1.Tanım:

Diyaliz esnasında mikroorganizmalar katater içinden, katater etrafından, barsak duvarından, hematojen yolla veya kadın hastalarda tubalar yoluyla periton boşluğuna ulaşabilir. SAPD'nin en önemli komplikasyonu olan peritonit tanısı, diyalizatta bulanıklık, 100/mm³'ün üzerinde lökosit sayısı, ateş, karın ağrısı ve kültürlerde etkenin üretilmesi ile konur. Peritonit belirtileri görüldüğünde hasta, derhal takip edilmekte olduğu sağlık merkezine başvurmalı, burada diyalizat kültürü alınıp, ayrıca gram boyama yapılmalı ve kültür sonuçları beklemeden 3 kez ardarda sıvı değişimi yapıldıktan sonra tedavi başlanmalıdır.

2.3.2.Tanı:

Peritoniti olan hastalar genelde karın ağrısı ve sıvıda bulanıklık şikayetiyle başvururlar. Ancak sadece ağrının olduğu, sıvının berrak olduğu durumlar da olabilir. Bu durumda pankreatit gibi diğer karın ağrısı nedenleri ekarte edilmelidir. Aynı zamanda ağrının hafif veya hiçolmadığı peritonit nedenleri de olabilir. Ağrının şiddeti peritonit etkenine bağlı da değişebilir (koagülaz negatif stafilokoklarda hafif, streptokok, gram negatif bakteri ve

MRSA 'da ağrı şiddeti artabilir) ve hekim buna bağlı olarak hastanın ayaktan tedavi veya hospitalizasyonuna karar verebilir. Ağrının hafif olduğu durumlarda intraperitoneal antibiyotikler ile ayaktan takip yapılabilir. Sıvıda bulanıklık her zaman için peritonit bulgusudur; ancak diğer nedenlere bağlı da gelişebilir.(16,17)

Peritonit tanısı(18):

- 1.Karın ağrısı
- 2.Ateş
- 3.Bulanık diyalizat
- 4.Diyalizatta lökositöz (>100/ml, PMNL >%50)
- 5.Gram boyama veya kültür pozitifliği (Kültür negatif peritonit %20 dir.)
- 6.Kan kültürü (hasta septik tabloda ise)

Bulanık periton sıvısı ayırıcı tanı:

- 1-Kültür pozitif infeksiyöz peritonit
- 2-Kültür negatif steril infeksiyöz peritonit
- 3-Kimyasal peritonit
- 4-Sıvıda eozinofili
- 5-Hemoperiton
- 6-Malignensi (nadir)
- 7-Şilöz sıvı (nadir)
- 8-Kuru abdomenden alınan sıvı

Peritonit şüphesinde karındaki sıvı boşaltılmalı, sıvı dikkatle gözlenmeli, sıvıdan örnek alınıp hücre sayımı, kültür ve gram boyama için laboratuvara gönderilmelidir. Sıvıdaki hücre sayısı $100/\text{mm}^3$ 'ten fazla ve nötrofil sayısı %50 'nin üzerinde ise peritonit lehine değerlendirilmelidir. Sıvı bulanık ise beklenmeden antibiyotik tedavisi başlanmalıdır. Sıvı çok bulanık ise 500 Ü/l intraperitoneal Heparin verilmesi önerilmektedir.

Periton sıvısı hücre sayısı sıvının karında kalma süresine bağlı olarak değişmektedir; APD hastalarında sıvının karında kalma süresi azaldığından, hücre sayısı azalacaktır. Bu durumda nötrofil yüzdesi önem kazanmaktadır ve %50 'nin üzerindeki oran peritonit tanısını destekler. APD uydulayan ve gündüz karında sıvı bulunmayan hastalarda 1 litre intraperitoneal sıvı verilerek en az 1-2 saat bekledikten sonra boşaltılan periton sıvısından örnek gönderilebilir. Hücre sayısı düşük olabileceğinden, nötrofil yüzdesi dikkate alınmalıdır.

Gram boyama çoğunlukla negatiftir; ancak olası bir fungal enfeksiyonu gösterebileceğinden, yapılması önerilmektedir.

Yakın zamanda geçirilmiş çıkış yeri enfeksiyonu ve peritonit atağı hakkında bilgi edinilmelidir. Kontipasyon veya diyare öyküsü sorgulanmalıdır.

Peritonit olan hastaların fizik incelemesinde yaygın hassasiyet ve "rebound" saptanabilir. Bu hastalarda çıkış yeri dikkatle incelenmeli, akıntı varsa kültür alınmalıdır. Periton mayi ve akıntidan aynı etken ürerse peritonit kaynağının katater enfeksiyonu olabileceği düşünülmalıdır.

Direkt batın grafisi, bağırsak kökenli bir patoloji düşünülüyorsa çekilebilir; ancak grafide serbest hava varlığında, sıvı değişimi sırasında intraabdominal alana hava kaçmış olabileceği akılda tutulmalıdır. Hasta septik ise kan kültürü alınmalıdır, aksi halde genellikle üreme olmayacağından gerek yoktur.

Tablo 3:Peritonit terminolojisi

Rekürren	Tedavi tamamlandıktan sonraki dört hafta içinde başka bir etken ile meydana gelen atak
Tekrarlayan	Önceki atak tedavisinin bitiminden sonraki dört hafta içinde aynı etken ile oluşan enfeksiyon veya steri atak
Refrakter	Beş günlük uygun antibiyotik tedavisine yanıt alınamaması
Katater ilişkili peritonit	Aynı etken ile gelişen peritonit ve çıkış yeri veya tünel enfeksiyonu birlikteliği

Peritonit nedenleri:

- 1.Değişim sırasında dokunma kontaminasyonu
- 2.Tünel aracılığıyla deri ve çevreden mikroorganizmaların göç etmesi
- 3.Enterik organizmaların barsak duvarından transferi

Hastanın savunma sistemi:

- 1.Omentumun enfeksiyonları lokalize etmesi
- 2.Partiküllerin ve fagosite edilmiş bakterilerin lenfatiklerle periton boşluğundan uzaklaştırılması
- 3.Humoral faktörler
- 4.Hücresel faktörler

Peritonit ve katater çıkış yeri infeksiyonları, periton diyalizinin başlıca komplikasyonlarından. Peritonit, hastaların hastaneye yatışının en sık nedenidir ve ölümlerin %1-6 'sından sorumludur.(16) Periton diyalizi kataterinin çıkış yeri steril olmadığından, bu bölgedeki infeksiyon, peritonit riski taşımaktadır. Ayrıca periton boşluğuna verilen sıvı peritondaki konak savunma mekanizmalarını ve peritoneal ortamı bozmaktadır. Boşaltma işlemi sonucunda makrofaj ve opsonin kaybı olmaktadır. Bu nedenlerle cerrahi girişimlere oranla daha az sayıdaki bakteri bile periton diyalizi hastalarında infeksiyona yol açmaktadır. İnfeksiyonu kolaylaştırıcı faktörlere karşılık konağın savunma mekanizmaları ise periton sıvısındaki lökositler (özellikle makrofajlar), opsoninler (IgG, C3b, C4d ve fibronektin), lenfatik emilim, fagositoz ve intrasellüler hücre yıkımından oluşmaktadır. (19)

Serumdaki düzeyleri ile karşılaştırıldığında, peritonda opsonizasyon kapasitesi gösteren IgG ve C3 konsantrasyonları daha düşük bulunmuştur. Diyalizatta bulunan makrofajların normal fagositik ve bakterisidal aktivitelerine rağmen opsonin düzeyinin düşük olması peritonite neden olmaktadır. Sık peritonit atağı geçiren CAPD hastalarının periton makrofajları daha güçlü süpresör aktivite göstermektedir. Süpresör aktivite makrofajlardan IL-1 salınımı ile ters, PG-E2 salınımı ile doğru orantılıdır.

2.3.3.Etiyoloji:

Peritonit etkenleri:

1.Staf. epidermidis	%40-50
2.E. coli,pseudomonas ve diğer gram(-) mikroorganizmalar	%25
3.Staf. aereus	%15
4.Mycobacterium tuberculosis	%2
5.Candida ve diğer funguslar	%2
6.Mikroorganizma saptanamayanlar	%20

Ondört farklı ülkeden 491 mantar dışı peritonit atağının değerlendirildiği bir metaanalizde, çocuklarda peritonit etkeni olarak %44 gram pozitif, %25 gram negatif bakteri saptanmış, %31'inde hiçbir bakteri izole edilemediği bildirilmiştir .(20)

Periton diyaliz kataterlerinde biofilm şeklinde kataterin etrafını saran bakteri kolonilerinin varlığı, özellikle tekrarlayan peritonit atakları için önemli bir risk faktörüdür. Bu makrokolonilerin insidansı ve dağılımı tarama ve elektron mikroskopu ile değerlendirilmektedir. Biofilm oluşumuna neden olan organizmanın kaynağı kesin olarak bilinmemekle beraber, cerrahi işlem sırasında veya iç keçe vasıtası ile subkutan tünelden

kaynaklandığı düşünölmektedir. Katater yerleştirildiğinde iyonik materyal, albümin ve fibrinden oluşan kondüsyon film tabakası 7 gün içinde katateri kaplayıp olgunlaşmaktadır ve yoğun olarak bakteri içermektedir. Biofilm matrisi içindeki mikroorganizma kaynaklı egzopolisakkaritler hastanın savunma mekanizmasına ve antimikrobiyal ajanlara karşı direnci oluşturmaktadır. (21)

Finkelstein ve arkadaşlarının 1990-2000 arasında birden fazla peritonit atağı geçiren, kültür ve antibiyogram sonuçları mevcut olan 198 CAPD hastasını retrospektif olarak değerlendirmiştir. Bu hastalarda toplam 986 peritonit atağı gözlenmiştir. 157 hasta aynı mikroorganizma ile en az bir tekrarlayan peritonit geçirmiş, 127 hastanın peritonit ataklarının yarısından fazlasında aynı mikroorganizma saptanmıştır. 90 hastada 4'ten fazla atak olup; 59'unun ataklarının yarısından fazlasına aynı mikroorganizmanın neden olduğu saptanmıştır. 153 vakada kateter çıkarılmış, 121 vakada değiştirilmış, 67 hastada kateter değiştirme işlemi sonrası en az bir peritonit atağı, 10 hastada kateter değiştirilmesinden sonra aynı organizma ile peritonit gözlenmiştir. Sonuç olarak bu çalışmada uzun dönem periton diyalizi hastalarında kateter duvarındaki bakteriyel biofilmin peritonit ile ilişkisi desteklenmiştir. (21)

Kültür negatif peritonit %20 görölmektedir. Teknik ya da klinik nedenli olabilir. En sık neden antibiyotik kullanımıdır. 3 gün üreme olmazsa hücre sayımı tekrarlanmalı, özel kültür teknikleri kullanılmalıdır. Klinik düzelme görülürse başlangıç tedavisine devam edilir. Ortalama tedavi süresi 2 haftadır. 5 gün geçmesine rağmen herhangi bir gerileme görülmezse kateter çekilmelidir.

Fungal peritonit :

Etkenleri:

1. Aspergillus
2. Candida albicans
3. Candida parapsilosis
4. Lecythophora mutabilis
5. Histoplasmosis
6. Cryptococcus

Fungal peritonit nadirdir. (%2) Ancak ciddi bir periton diyalizi komplikasyonudur. Eskiden hemodiyalize geçişin önemli nedenlerinden biriyken, günümüzde başarılı tedaviler ile sıklıkla periton korunabilmektedir. Fungal peritonit için en sık risk faktörü, bakteriyel peritonit veya kateter enfeksiyonu için antibiyotik kullanımıdır. Ancak güncel yayınlarda

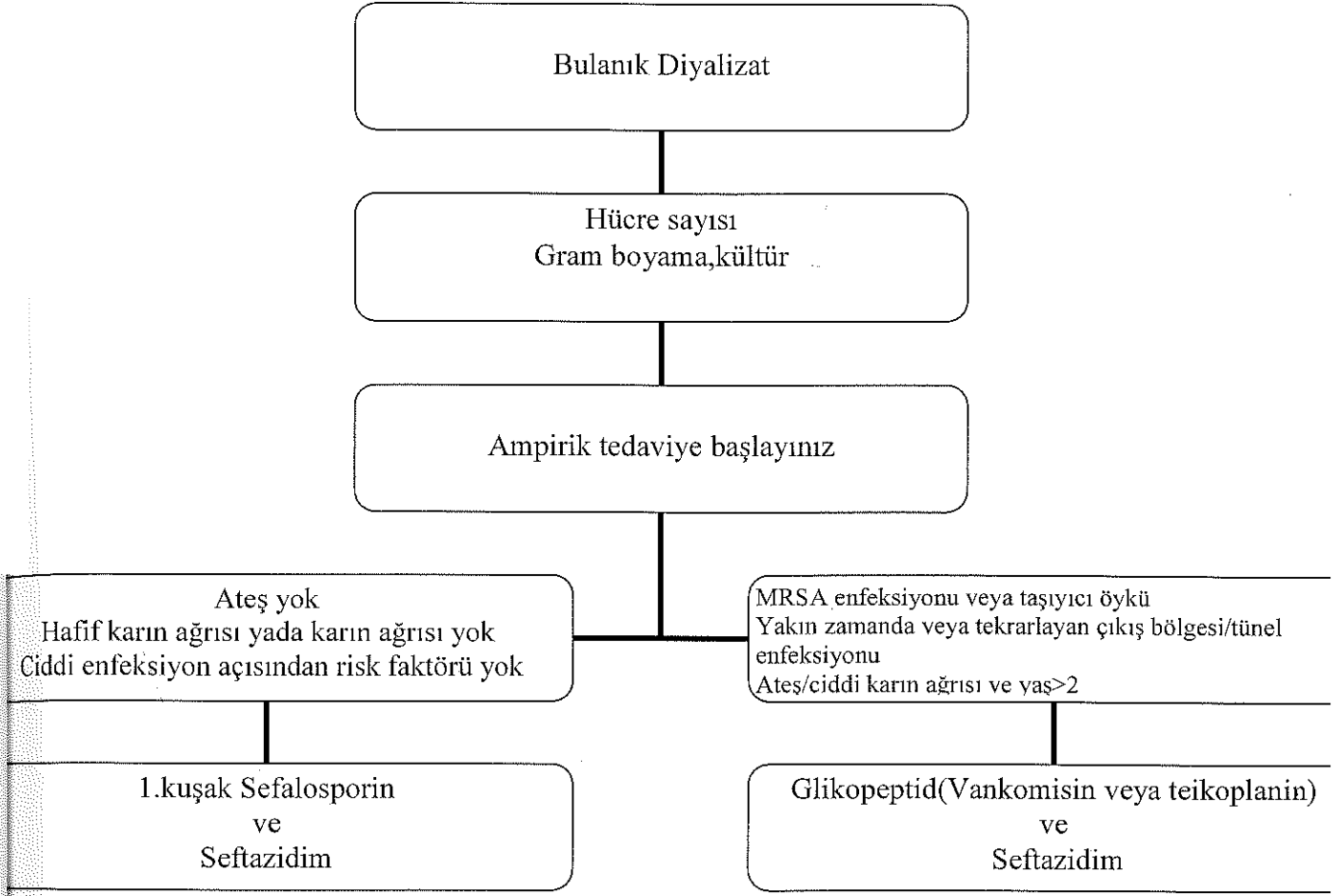
hastaların yaklaşık %50'sinde bakteriyel enfeksiyon öyküsü negatiftir. Sistemik Amfoterisin-B'nin peritona geçişi zayıf ve intraperitoneal verildiğinde de iritan ve ağrılı olduğu için periton penetrasyonu ve biyoyararlanımı çok iyi olan flukonazol genellikle tercih edilen tedavidir. (22)

Sklerozan peritonit:

Periton diyalizi hastalarında görülen yaşamı tehdit eden, çok ciddi bir tablodur. Çocuklarda nadir görülmekle birlikte, beş yıldan uzun süreli periton diyalizi programında olan hastalarda risk artar. Periton sert, kalın, fibröz doku niteliğini almıştır. Peritonit, asetat, klorheksidin, endotoksinler, dekstroz sklerozan peritonitin en sık nedenleridir. Hastalarda ağrı, ateş, asit, barsak obstrüksiyonu ve barsak perforasyonu gibi durumlar ortaya çıkar. Ultrafiltrasyon yetersizliğiyle birlikte batın tomografisinde peritonda kalsifikasyonların saptanması sklerozan peritoniti destekler. Tedavisi zordur ve periton diyalizinin sonlandırılması gerekir. Bazı hastalarda immünsüpresif tedaviyle başarılı sonuçlar alınmıştır. (21)

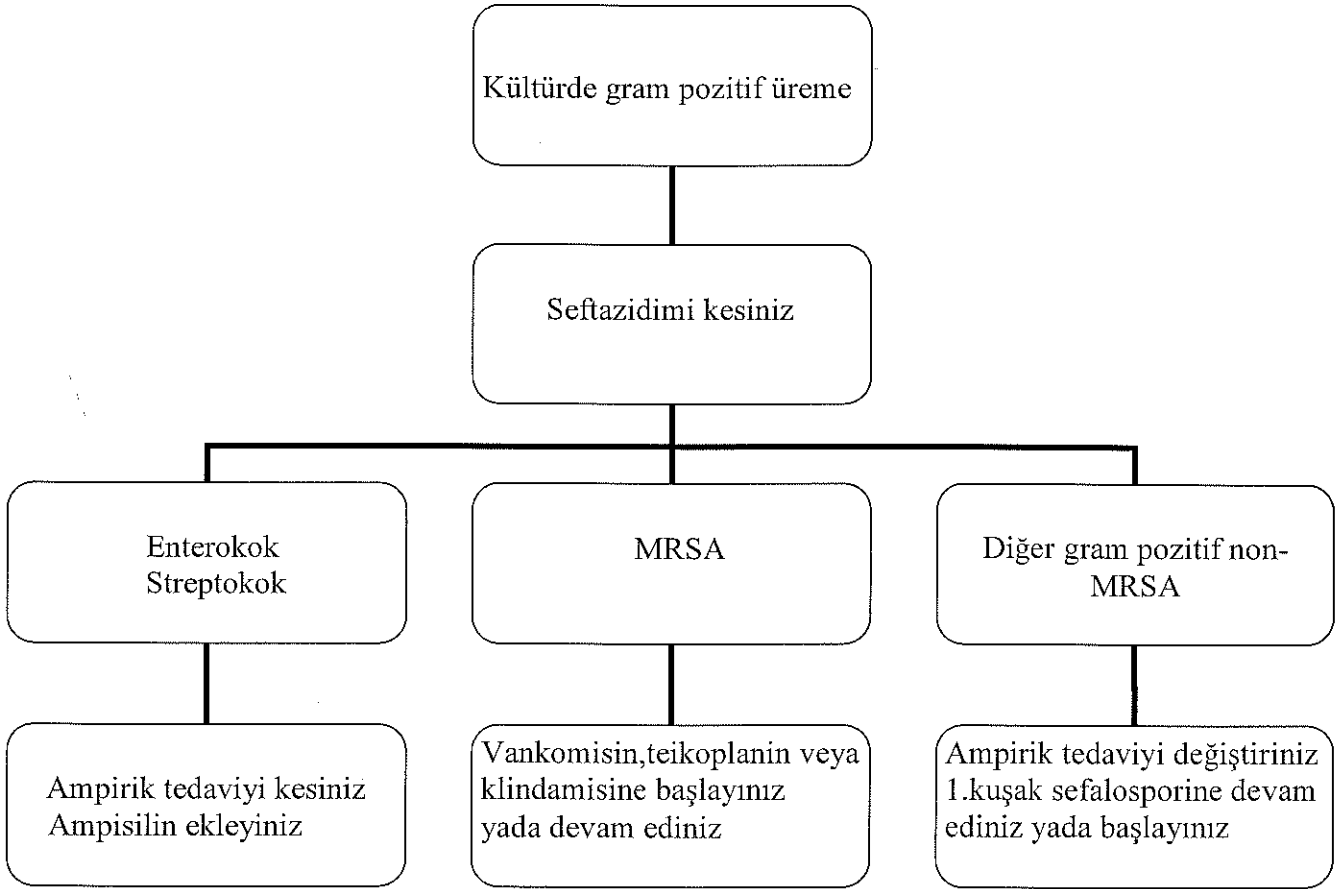
2.3.4.Tedavi:

Ampirik tedavi gram (-) ve (+) mikroorganizmaları kapsamalıdır. Ampirik tedavi; peritoneal sıvı bulanıklığı varsa, periton sıvısında beyaz kan hücreleri $100/\text{mm}^3$ 'ten yüksek ve %50'den fazlası polimorfnüveli lökosit ise başlanmalıdır. (25) (Şekil-2)

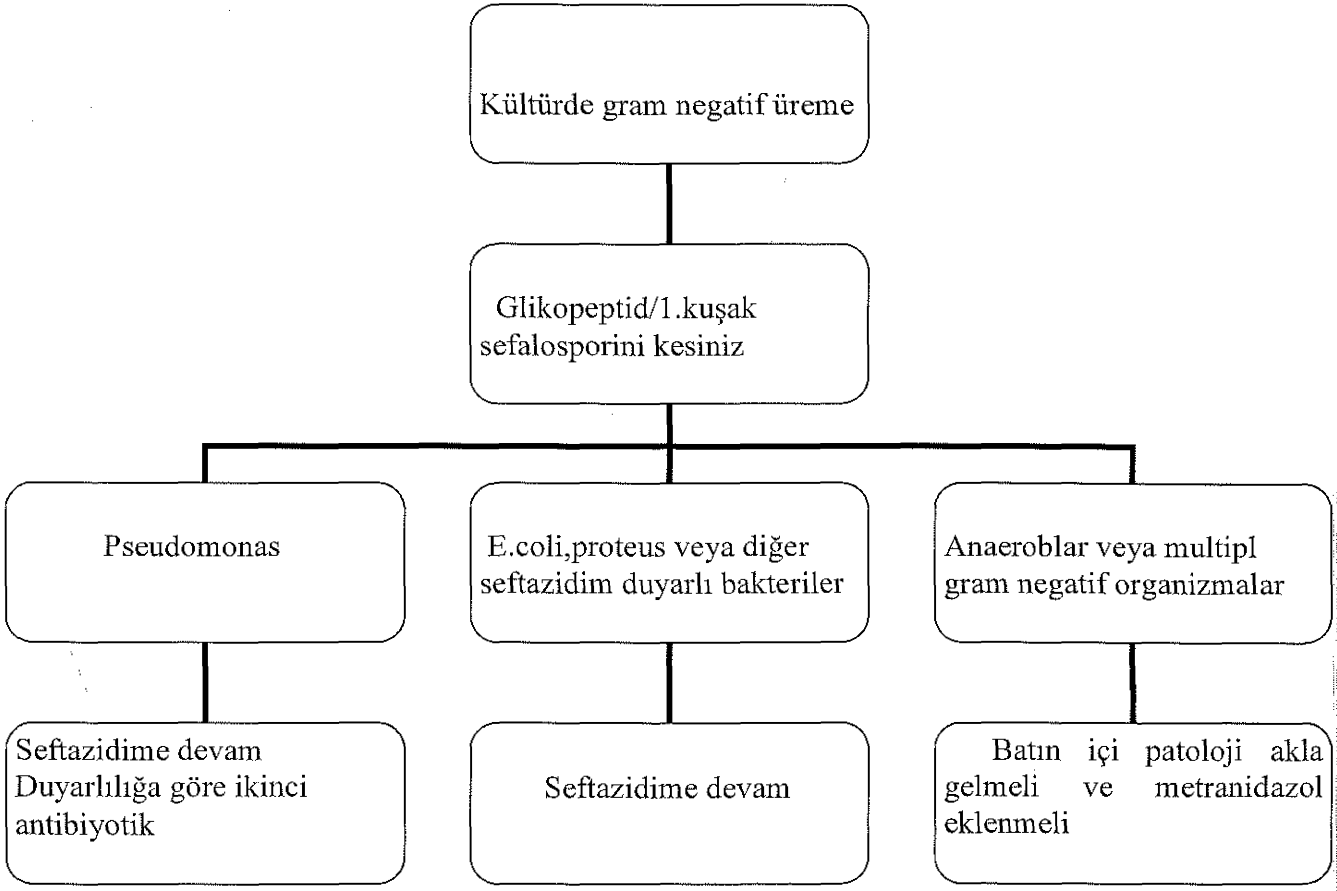


Şekil-2:Peritonitin ampirik tedavisi için tedavi algoritması

Peritonitli hastadan alınan kültürde gram pozitif mikroorganizma ürerse ampirik seftazidim kullanımı kesilmelidir. Stafilokoklar için 1.kuşak sefalosporinler devam edilmeli, metisiline rezistan stafilokok için vankomisin, klindamisin veya teikoplanin kullanılmalı, Streptokok ve Enterokoklar için ampicilin kullanılmalıdır. Gram pozitif peritonitte bütün mikroorganizmalar için tedavi süresi 2 hafta ancak S.aureus için tedavi süresi 3 haftadır. Pediatrik hastaların %50'den fazlası gram pozitif peritonittir. (Şekil-3)



Şekil-3: Gram pozitif peritonit için tedavi algoritması



Şekil-4: Gram negatif peritonit için tedavi algoritması

Antibiyotikler oral veya intravenöz yolla verilebilse de intraperitoneal yol tercih edilmelidir. (Tablo 4)

	Kombine tedavi		Aralıklı tedavi
	Yükleme dozu	Günlük doz	
Glikopeptidler			
Vankomisin	500 mg/L	30 mg/L	30 mg/kg 5-7 günde
Teikoplanin	200 mg/L	20 mg/L	15 mg/kg 5-7 günde
Sefalosporinler			
Sefazolin	250 mg/L	125 mg/L	15 mg/kg 24 saatte
Sefuroksim	200 mg/L	125 mg/L	15 mg/kg 24 saatte
Sefotaksim	500 mg/L	250 mg/L	30 mg/kg 24 saatte
Seftazidim	250 mg/L	125 mg/L	15 mg/kg 24 saatte
Seftizoksım	250 mg/L	125 mg/L	
Antifungal			
Amfoterisin-B	1 mg/kg İV	1 mg/kg/g İV	
Flukanazol			3-6 mg/kg İP,İV,PO 24-48 saatte
Flusitozine	50 mg/kg İV/PO	25-37.5 mg/kg PO 24 saat	
Aminoglikozidler			
Amikasin	25 mg/L	12 mg/L	-
Gentamisin	8 mg/L	4 mg/L	-
Netilmisin	8 mg/L	4 mg/L	-
Tobramisin	8 mg/L	4 mg/L	-
Penisilinler			
Azlosilin	500 mg/L	250 mg/L	-
Piperasilin	-	250 mg/L	150 mg/kg İV 12 saatte bir
Ampisilin	-	125 mg/L	-
Amoksisilin	250-500 mg/L	50 mg/L	-
Ampisilin Sulbaktam	1000 mg/L	100 mg/L	-
Kinolon			
Siprofloksasin	50 mg/L	25 mg/L	-
Diğerleri			
Metranidazol	-	-	15 mg/kg/gPO,İV 3 doz
TMP-sulfometaksazol	320-1600 mg/L	80-400 mg/L	-
İmipenem	500 mg/L	200 mg/L	-

Tablo 4: İntraperitoneal yolla verilen ilaç dozları

Uygun ve uzun süreli tedaviye rağmen yanıt alınamazsa kataterin çıkarılması düşünülür.

PD ilişkili enfeksiyonlarda katater çıkarma endikasyonları:

- 1.Refrakter peritonit
- 2.Sık relaps
- 3.Refrakter çıkış yeri ve tünel enfeksiyonu
- 4.Fungal enfeksiyon
- 5.Tedavi cevabının olmaması
- 6.Mycobakteriyel peritonit

Peritonitte tedavi süresi klinik cevaba göre belirlenir ve minimum tedavi süresi 2 haftadır. Peritonit süresince katater tıkanmalarını engellemek için bulanıklık kayboluncaya dek her değişime 1000 Ü/torba heparin eklenmelidir. Bağlantıların ısı veya UV ile sterilizasyonu peritonit riskini azaltabilir.

2.3.5. Korunma Yöntemleri:

İnfeksiyonlardan korunmak için standart silikon Tenckhoff kateterlerden daha üstün bir katater bulunmamaktadır. (17) Kateter yerleştirilmesi sırasında profilaktik antibiyotik uygulanması enfeksiyon riskini azaltmaktadır. Genellikle tek doz intravenöz 1.kuşak sefalosporinler tercih edilmektedir. Ancak son zamanlarda yapılan randomize bir çalışmada; profilaktik vankomisin uygulanmasının erken peritoniti önlemede 1.kuşak sefalosporinden üstün olduğu saptanmıştır. (17) Hastada bu dönemde kostipasyon olmaması gerekmektedir. Çift keçeli kateterlerin tek keçeli kateterlerden daha uzun ömürlü olduğu saptanmıştır. Kateter yerleştirilmesi esnasında travma ve hematoma oluşumundan mümkün olduğunca kaçınılmalı, çıkış yeri düzgün ve kateteri saracak şekilde olmalı, enfeksiyon riskini artıracığından, dikiş atılmamalıdır. Bazı merkezlerde S.aureus taşıyıcılığı açısından burun kültürü alınmakta ve kateter yerleştirilmeden önce 5 gün lokal mupirosin uygulanmaktadır; ancak bu yöntemin etkinliği ile ilgili çalışma bulunmamaktadır.

a- Kateter çıkış yerinin bakımı:

Kateter yerleştirildikten sonra yara iyileşinceye kadar pansumanlar steril bir teknikle yapılmalıdır. Çıkış yeri kuru olmalıdır. Dezenfektan olarak povidon iyot veya klorheksidin önerilmektedir. Kateter hareketsiz tutulmalı, herhangi bir travma veya çekmeden korunmalıdır.

S.aureus'un nazal taşıyıcılığı kateter enfeksiyonu açısından risk taşımaktadır. Bulaşıcılık hastanın kendisinden, aile üyelerinden veya sağlık personelinden kaynaklanabilmektedir; bu nedenle el yıkama ve dezenfeksiyona dikkat edilmelidir. S.aureus enfeksiyonunun önlenmesinde pek çok yöntem mevcuttur. Yapılan çalışmalarda profilaktik lokal mupirosin uygulamasının, S.aureus kaynaklı kateter çıkış yeri enfeksiyonunu azaltmada etkili olduğu gösterilmiştir. Aralıklı mupirosin uygulanması direnç oluşumuna neden olmaktadır. Ancak mupirosin direnci henüz etkinliğini azaltacak düzeyde değildir. S.aureus için mupirosin kullanımı psödomonas enfeksiyonu oranını artırmaktadır. Lokal gentamisin uygulamasının psödomonas ve S.aureus kaynaklı kateter çıkış yeri enfeksiyonunu azalttığı izlenmiştir. (17)

b-Eğitim Yöntemleri:

Eğitim yöntemlerinin enfeksiyonu azaltmada etkili olduğu saptanmıştır. İşlem öncesi etkili el yıkama tekniği anlatılmalı ve eller temiz bir havlu ile kurulmalı, el yıkama sonrası dezenfektan kullanılmalıdır. Değişimin yapılacağı yer temiz olmalıdır. Kontaminasyon hakkında bilgilendirilmeli ve kontaminasyon olursa profilaktik antibiyotik uygulanmalıdır.

c-İşlem öncesi profilaksi:

PD hastalarında bazı girişimsel işlemler öncesi profilaksi önerilmektedir. Dental girişimlerden 2 saat önce oral amoksisilin verilmesi önerilmektedir. Katetere kaza ile temas edildiği durumlarda ve gastrointestinal, genitoüriner sistem girişimlerinden önce profilaktik ampisilin ve seftazidim uygulanması peritonit riskini azaltmaktadır. Ayrıca karın ve pelvisi içeren tüm girişimler öncesi karının boşaltılması önerilmektedir.

d-Bağırsak kökenli infeksiyonların önlenmesi:

Konstipasyon ve enterit sonrası peritonit sıklığı artmaktadır. Peritonitin bağırsak duvarından mikroorganizmaların transmigrasyonu sonucu geliştiği düşünülmektedir. Periton diyalizi hastaları kullandığı ilaçlar nedeni ile hipomotilite ve gastrointestinal ülserasyonlara yatkındır. Hastalar bağırsak hareketlerinin düzenli olması ve konstipasyondan kaçınılması konusunda uyarılmalıdır. Hipokalemisi olan hastalarda potasyum replasmanı yapılmalıdır. Kolit ve diyare sonrası peritonit riski artmaktadır. Etkenin bağırsak duvarından transmigrasyonu veya el ile kontaminasyon sonucu gelişebilir. Bu nedenle etkili el yıkama konusunda bilgi verilmeli ve kullanılan su kontamine ise dezenfektan solüsyon kullanılmalıdır. Aktif inflamatuvar bağırsak hastalığı olanlarda periton diyalizi kontrendikedir.

e-Fungal peritonitten korunma:

Sık ve uzun süreli antibiyotik tedavisi alan periton diyalizi hastalarında fungal peritonit daha sık görülmektedir. Fungal peritonitin sık görüldüğü merkezlerde profilaktik antifungal verilebilir.

2.4.MANNOSE BINDİNG LECTİN:

Kompleman sistemi konağın savunmasında ve inflamatuvar olayların düzenlenmesinde önemli rolleri olan plazma proteinlerinden oluşur. Kompleman akut faz reaktanlarından biridir. Kompleman sistemi; humoral immun sistemle beraber, immun yanıtın başlangıcında ve kontrolündede rol oynar. Klasik, alternatif ve lektin yolu olmak üzere üç ayrı kompleman yolu vardır. Ayrıca plazmin, kallikrein ve bazı serin proteazlar da kompleman yolunu aktive eder. (C3 ve C5 i). Tüm bu yollarda ana amaç C5'in aktivasyonu ve sonunda membran atak kompleksinin aktivasyonudur. Klasik yolu Ig G veya Ig M ile birleşmiş antijen molekülü başlatır. Ig 'lerden Ig G 1-2-3 ve Ig M klasik yolu aktive eder. Ig G 4, Ig A,D,E komplemana bağlanmaz ve aktive etmez. Kompleman aktivasyonu için birbirine yakın birden fazla Ig G molekülüne ihtiyaç olmasına rağmen, tek bir Ig M bu aktivasyon için yeterlidir. Alternatif yol aktivasyonunda antijen antikor kompleksi rol almaz. Endotoksinler, immunglobulin agregeleri, bazı viruslar alterne yolu aktive ederler. Alterne yolun

aktivasyonunda C3 ün iki değişik formu rol oynar. Birincisi klasik yoldan gelen C3b, diğeri ise kanda dolaşan C3 ün internal thioester bağlarının kendiliğinden hidrolizi ile oluşan C3 (H₂O) dur. Üçüncü bir yol olan lektin yolu ise mikroorganizmaların yüzey glikoproteinlerindeki terminal mannoz kalıntılarına bir plasma proteini olan mannoz-bağlayan lektin'in (MBL) bağlanması ile aktive edilir. Lektin yolu, mannoz bağlayıcı lektin (MBL) veya fikolinin birçok mikroorganizmanın yüzeyinde bulunan karbonhidrat ligantlarına bağlanması ile başlar. MBL, altı trimerik üniteden oluşan, yapısı C1q'ya benzerlik gösteren bir akut faz reaktanıdır ve MBL-2 geninin ekson 1'deki tek nükleotid polimorfizmine bağlı olarak plazma konsantrasyonu değişir. MBL'nin ligantlarına bağlanması bir serin proteaz olan mannoz bağlayıcı lektin serin proteaz-2'nin aktivasyonuna, bu da C4 ve C2'nin C4b2aoluşturmak üzere yıkımına neden olur. Komplemanın üç ayrı yolu C3 aktivasyonu sonrasında birleşerek membran atak kompleks (MAC) oluşumuna yol açar. C3 konvertaz C3'ü C4b2a3b, yani C5 konvertaz oluşturmak üzere parçalar. C5b, C6 ve C7 ile trimoleküler kompleks oluşturur, bunlar da hücre membranında C8 ve C9 kompleksine bağlanarak hücre zarında porlar oluşmasına yol açan MAC'i meydana getirirler. Yüksek oranda por oluşumu hücre ölümünü, az miktarda por oluşumu hücrel immun yanıtı uyararak hücre aktivasyonuna neden olur. MAC üretimi hücrelerin lizis ve aktivasyonuna yol açmanın yanı sıra, kompleman sisteminin aktivasyonu kemoatraktif anaflatoksinler olan C3a, C5a'nın ve immun kompleks çözünürlüğünü artıran C3b ve C4b'nin üretimini sağlar.(Şekil-5)

Alternatif yol**Lektin yolu****Klasik yol**

Patojen yüzeyi

Serum lektinleri patojen yüzeyindeki lektine bağlanır

Antijen-antikor kompleksi

C3

MBP,MASP1,2

C1(q,r,s)

B

C4

C4

D

C2

C2

C3 konvertaz(C2b,C3B/b)

C3

C4a

C5a

C3a

İnflamasyon

Mediatörleri

C3b

Opsonizasyon

C5b,C6,C7,C8,C9

Membran atak kompleksi

Hücre lizisi

Şekil 5: Kompleman sisteminin 3 farklı yoldan aktivasyonu ile kemoatraktif anaflatoksinler olan C3a,C4a, C5a'nın oluşumu, C3b oluşumu sonrasında membran atak kompleks oluşumu

Mannoz bağlayıcı lektin(MBL), doğal immunitede anahtar rol oynayan, karaciğerde akut faz proteini olarak sentezlenen C-tipi bir serum lektinidir. Doğal immünyetede klasik kompleman yolunu ve fagositleri aktive etmede önemli bir görevi vardır. Mannoz bağlayıcı lektin, lektin ailesinden kollektin subgrubuna mensuptur, ki bu ailede pulmoner sulfaktan proteini A ve B 'de bulunur. Lektinler spesifik olarak karbonhidratlara bağlanan proteinlerdir. Doğal immünite fagositoz ile karakterize non spesifik immün cevaptır, buna rağmen patojenlerle kendini ayırabilen karşılaştırmalı bir spesifitesi vardır bu da konaktaki patojen tanıma reseptörleri ile olur; bunlar mikroorganizmaların büyük çoğunluğunda olan patojen ile ilişkili moleküler paternleri tanırlar (PAMPs), vertebralı ve vertebrasız canlılarda enfeksiyonlara karşı başarılı bir savunma sağlarlar. Lektinler yani karbonhidrat bağlayıcı proteinler, hücreyel immunitede geniş bir patojen grubunu tanıyarak önemli bir rol oynarlar, alternatif ve klasik kompleman yolundan sonra bulunmuş olan 3.kompleman yoludur, hücreyel immunitede önemlidir. Lektin yolu mannoz binding lektin ile mikrobiyal karbonhidratların tanınması ile başlar. MBL mikroorganizmaların hücre duvarlarında mannoz ve N-asetilglukozamin terminalleri içeren glikoproteinlere Ca varlığında bağlanabilir. Sonuç olarak mikrobiyal yüzeylerdeki bu tekrarlayan şeker derivelere bağlanma fagosit yüzeyindeki bir veya daha fazla kollektin reseptörünün direkt up-takine veya pro-serin proteaz kompleksinin (MASP 1 veya MASP 2) aktivasyonu ile klasik kompleman yolundaki C4 ve C2'nin parçalanmaya başlamasına yol açar. MBL birçok gram pozitif ve gram negatif bakteriye, maya mantarlarına, bazı virüslere, protozoa ve başka parazitlere bağlanabilir. Bir kez bağlanma sağlandıktan sonra MBL kompleman sistemini antikor ve C1'den bağımsız olarak aktive eder. İmmün olmamış konakçıda ilk basamak savunmada tanıma işlemini mikroorganizmaların üzerinde bulunan mannoz, N-asetilglukozamin, fukoz ve glukoz residülerine bağlanarak sağlar ve komplemanın lektin yolunu başlatır. Bu tanıma sonucunda mannozla ilişkili serin proteazlar (MASPs) aktive olur bunlar lektin yoluna spesifiktirler (MASP-1,MASP-2,MASP-3). MASP-2 klasik kompleman yolundaki C1s gibi kompleman C4 ve C2 'yi C3 konvertaz (C4b2a) oluşturmak üzere parçalar, C4b3a C3'ün parçalanmasına ,C3b oluşumu sonucunda da mikroorganizmanın opsonizasyonuna yol açar. MBL direkt olarak fagosit yüzeyindeki kollektin reseptörlerine ve nötrofil granülositlerindeki C1q reseptörlerine bağlanabilir, bu bağlanma proinflamatuvar sitokinlerin üretimine yol açabilir(24).İmmün sistem vücudun kendi antijenleri ile kendine ait olmayanı ayırt etme özelliğine sahiptir. MBL kendi vücudumuzdaki glikoproteinler ile enfeksiyöz yüzeylerdeki karbonhidratları ayır etmede önemli rol oynar. MBL apoptotik hücrelerin sitoskeletal proteinlerinin terminalindeki glikozaminoglikanlarla etkileşir ve MASPs aktivasyonu ile

fagositoz gerçekleşir. İskemi reperfüzyon hasarında da lektin yolunun etkili olabileceğini gösteren çalışmalar vardır. Değişime uğramış kanser hücrelerinde glikolizasyoda bozulma sonucu tümör büyümesinin glikolizasyona bağlı inhibisyonunu gerçekleştirmez, yapılan çalışmalarda MBL'nin kanser hücrelerine bağlandığı gösterilmiştir, buna bağlı olarak MBL polimorfizminin kanser gelişimine yol açabileceğini söylenmektedir. MBL plazma seviyesi ile ALL gelişimi arasında ilişki bulunmuştur (26,27).

2.4.1.Mannoz Bağlayıcı Lektin Geni ve Polimorfizmi

MBL geni 10q11.1-q21 de lokalizedir. Aynı bölgede: mbl1 maymun ve farede fonksiyonel olan bir adet psödogen mbl A homoloğu vardır. Mbl2, fare ve maymundaki mbl C' nin homoloğu olarak bilinir ve insanlarda karaciğer ve serum formu vardır fakat aynı genden posttranslasyonel modifikasyon ile sentezlenir. MBL geni 4 ekzon, 3 intron içerir. Transkript uzunluğu 3566 bp'dir. Protein 248 aa içerir, 24000 kDa ağırlığındadır. Ekzon1; sinyal peptidi ve sisteinden zengin domainden oluşur. 7 adet Glycine-Xaa-Yaa tekrarı içerir ve bu kollojen yapısındaki tipik 3' lü heliks formasyonuna karşılık gelir. Ekzon 2 kollojen benzeri domain, 12 adet Glycine-Xaa-Yaa tekrarı içerir. Ekzon 3: boyun bölgesidir. Ekzon 4; C-tip karbonhidrat tanıyan bölge (CRD)'dir. Ekzon 1' in önünde ekzon 0 olarak adlandırılan bir ekzon daha vardır. Proteine transle olmaz fakat; alternatif bir transkript olarak ortaya çıkar, küçük miktar translasyon buradan gerçekleşir. Bu oligomerlerden 2-6 tanesi bir arada bulunur ve sentez karaciğerde gerçekleşir. Sonuçta oluşan bütün yapı C1q' ya benzer. İnsan plazmasında düşük sayıda oligomerler baskın. Fakat fazla sayıda oligemere sahip olanlar komplemanı aktive edip mannoz bağlar. MBL' nin lektin aktivitesi kalsiyum bağımlı CRD ile ilişkilidir. Tek bir CRD' nin mannoz içeren yapıya affinitesi düşüktür fakat; 50 A ara ile sıralanmaları etkilerini artırır. MBL' nin genetik varyantları mevcuttur. Ekzon 1' deki nokta mutasyonları oluşur. Normal Allel A' dır. Kodon 54 (allel B); Glycine-Aspartic acid (GGC-GAC) , Avrupa' da en sık (%25) bu dimorfizm gözlenir. Kodon 52 (allel D); Arginin-cysteine (GGT-TGT), % 2-7 oranında gözlenir. Kodon 57 (allel C); Glycine-Glutamic acid, Avrupa' da çok nadir, Afrika' da sık görülür. Bu polimorfizmler N terminal kollajen ve sistein zengin bölgede yapısal değişikliğe neden olurlar. Ayrıca serin proteazlarla proteinin ilişkisini keser ve proteinin kompleman aktivasyon özelliği kaybolur. Bu alleller için heterozigot olanlarda protein miktarı 10 kat azalırken, homozigot ya da birleşik heterozigot olanlarda protein hiç tespit edilemez. MBL konsantrasyonunu daha az etkileyen promotor dimorfizmleri de vardır. -221' de X/Y dimorfizmi: Y normal alleldir, -550' de H/L dimorfizmi vardır. (H: high, L:low)

+4' de P/Q dimorfizminde Q alleli taşıyanlarda MBL konsantrasyonu P' ye göre artmıştır. Genotip-fenotip ilişkisi değerlendirildiğinde; plazmadaki MBL konsantrasyonu 1000 kat varyasyon gösterebilir (<0,01-5 mg/mL). Umbilikal kord kanındaki miktarı yetişkinlerden daha düşükken, hayatın ilk haftalarında MBL konsantrasyonu hızlı bir artış gösterir. Çocuklardaki konsantrasyonu yetişkinlerden daha yüksektir. Dolaşan MBL üzerine en fazla etkiye genotip sahiptir, normal allel dışında en fazla B alleli, LXPA haplotipi yaygındır. Akut faz reaktanı olduğu için cerrahi travma ya da enfeksiyon sonrası konsantrasyonu 3 kat artar, büyüme hormonu konsantrasyonunu 3 kat artırır, glukokortikoidler konsantrasyonu düşürür. Bu faktörler promotor bölgeyi etkileyen düzenleyici elemanlar olduğunu göstermektedir. MBL yetmezliği sıklıkla yanlış kullanılan bir terimdir, son yıllarda yanlışlıkla dimorfizmlerle ilgili olarak kullanılmaktadır. Fakat yetmezlik erişkin standartının %5-10' unda az ya da 0,1 mg/mL' den az MBL olmasıdır. Düşük MBL seviyesi ile ilişkilendirilen dimorfizmlere sahip olanlar populasyonun %40' ını oluşturmaktadır ve ortalama konsantrasyon <0,6 mg/mL' dir. MBL seviyesi gendeki polimorfizmler nedeniyle oldukça farklılık gösterir. MBL geninin 1. ekzonuna ait polimorfizmler [kodon 52 (allel D), kodon 54 (allel B)] sonucunda dolaşımdaki MBL miktarında belirgin azalma olur, kollajen triple heliksde sekonder yapısal anomalilere yol açarak protein hiç üretilmemesine veya az üretimine sebep olur. Dolaşan MBL miktarındaki azalma ise bakteriyel ve viral enfeksiyonlara, otoimmün hastalıklara ve malignite gelişimine yatkınlık yaratmaktadır (24,25).

2.4.2.Mannoz Bağlayıcı Lektin Eksikliğinin Kliniğe Etkisi

Mannoz binding lektin (MBL) defekti ilk kez 1989'da bundan 15 yıl önce temel opsonizasyon defekti olarak tanımlanmıştır. Böyle bir defektin varlığına 1968 'de Miller tarafından dikkat çekilmiştir; başka bir immün yetmezliği olmayan bayan hastada hayatının ilk 2 yılında sık tekrarlayan üst solunum yolu enfeksiyonları ve diyare ataklarına hasta serumundaki nötrofillerin *saccharomyces cerevisiae* 'yı tam olarak fagosite edememelerinin sebep olduğunu göstermiş, aynı çalışmayı başka bir hastanın serumu ile tekrarladığında defektin olmadığını göstermiştir. (28). MBL bakteriyi tanıyarak bakteriyel enfeksiyonun eradikasyonuna yol açar. Bakteri membranında gram pozitif bakteri için lipoteikoik asit, gram negatif bakteri için lipopolisakkarit varlığında enkapsülasyon oluşur; bu H.influenza ve N.Menengitis için gösterilmiştir. MBL 'nin N.Menengitis ve N.Gonore 'ye bağlanmasında sialik asit ile kaplı olmalarının önemli olduğu görülmüştür. Tanımlanmış olan bir ailesel meningokokal menenjit olgusunda aile bireylerinde MBL'nin düşük olduğu MBL'nin genetik

varyantına sahip oldukları gösterilmiştir (27). Fakat halen hangi mikroorganizmaların MBL için iyi ligant olduğu bilinmemektedir. MBL 'nin farklı oligomerlerinin varlığında yanıt etkiler; yüksek oligomerik formlar bakterye bağlanmada daha etkindir. MBL inflamatuvar cevabı düzenleyebilir, inflamatuvar yanıt mikroorganizmaya göre değişebilir. Streptokoksik ramnoz polimerlerine karşı monositlerden TNF salınımının MBL'ye bağlı inhibisyonu gösterilmiştir. Başka bir çalışmada da MBL'nin Kriptokokal membran glikoproteinlerine karşı TNF salınımını azalttığı gösterilmiştir. MBL eksikliği olan seruma MBL eklendiğinde N.Meningitis'e karşı sitokin yanıtında artış, yüksek MBL içeren konsantrasyonlarda da sitokin salınımının supresyonu görülmüştür. Bu çalışmaların ışığında hayvan modelinde bakteriyel peritonitte MBL 'nin farklı formları çalışılmış bazı formların düşük TNF yanıtına sebep olarak peritonit ve bakteriyemiden koruduğu gösterilmiştir. Birkaç çalışmada MBL ile stfilokokus aureus'un ilişkisi incelenmiştir, yanıtın MBL'ye bağlı olduğu görülmüştür. Sonuç olarak birçok çalışmada antibakteriyel savunmada MBL'nin önemli olduğu görülmüştür. Hücrel immun sistemi baskılanmış olan kemoterapi hastalarında düşük MBL seviyesi ile pnömoni ve bakteriyemi gelişimi ilişkili bulunmuştur, nötropenik ateşin süresi uzun saptanmıştır. Bakteriyel, fungal ve viral enfeksiyon geçiren MBL seviyesi düşük olan onkoloji hastalarında kemik iliği transplantasyonu sonrasında MBL seviyesinde artış gözlenmiştir. Farklı alleller karşılaştırıldığında yüksek MBL seviyesine sahip olmanın sepsis ve septik şoktan korunmada önemli olduğu görülmüştür. Mannoza bağlayıcı lektin, eksikliğinin tekrarlayan enfeksiyonlarla ilişkili olduğu sıklıkla infantlarda üst veya alt solunum yolu enfeksiyonlarına yatkınlık yarattığı gösterilmiştir. Enfeksiyonların başlangıcının 3-6 ay arasında olduğu ve etkin immun yanıt gelişene kadar ayda bir veya iki kez tekrarladığı belirtilmiştir. Enfeksiyonların sıklığına karşın birçok çocuğun gelişiminin normal olduğu, hastaneye yatış öyküsü olmadığı fakat sık doktora gitme, sık antibiyotik kullanma öyküsü olduğu görülmüştür. Bu çocuklar etiyoloji çoğu kez bilinmese de profilaktik antibiyotik kullanımından fayda görmüşlerdir. Bu çocuklarda enfeksiyon sıklığı ilkokula başlama zamanı geldiğinde azalmıştır. Virüsler kompleman tarafından tanınmamak için birçok yol geliştirmişlerdir, buna rağmen İnsan İmmün Yetmezlik Virüsü (HIV), İnfluenza A Virüsü (IAV), Herpes Simpleks Virüsü (HSV) gibi virüsler MBL tarafından kolayca tanınırlar. Virüsle enfekte hücreler çoğu kez MBL tarafından yüksek mannoza glikanları ile tanınırlar. Örneğin MBL HIV'in zarfındaki gp120 şekere spesifik tanır ve kompleman aktivasyonu C1q veya antikordan bağımsız olarak gerçekleşir. HIV ile enfekte hastaların çoğunda önemli derecede MBL eksikliği gösterilmiştir. İnsan MBL 'i IAV'ye bağlanır ve hemaglutinasyonu inhibe eder. MBL konakçı hücrelerin virüsle enfekte olmasını, virüs

yayılmını ve virüsün salınımını engeller bu yüzden potansiyel antiviral ilaç olarak görülmektedir. Mannan mantar hücre duvarının majör komponentidir MBL direkt olarak *Candida Albicans*, *Saccharomyces cerevisiae* ve *Aspergillus fumigatus*a bağlanarak antifungal yanıt oluşturur. MBL'nin anti-kandidal yanıtı fagositozu stimüle ederek, monositlerden TNF-alfa salınımını artırarak sağladığı gösterilmiştir. Belirgin bir immun yetmezliği olmayan vakalarda kronik nekrotizan aspergilloz ile MBL gen polimorfizmi ilişkili bulunmuştur (29,30).

Mannoz bağlayıcı lektin bakteri, virüs, fungus ve protozoalarla interaksiyona girebilir (31,32,33). Oponize edilen bakterilerin spektrumu gram pozitiften gram negatife kadar genişdir. Bu aktivite hücre yüzey komponentleri olan lipopolisakkarit ve lipoteikoik asitle stimüle edilir. *Neisseria meningitidis* diğer kompleman defektleriyle de ilişkisi olduğu bilinen bir patojendir. Etkilenen popülasyonda meningokokal hastalık MBL2 kodlayan mutasyonlar yönünden homozigot ve heterozigotlarda yüksek bulunmuştur(34). Başka bir çalışma da ise hiçbir ilişki bulunmamıştır(35). Gram pozitif *Streptokokus Pnömonia* ve *Stafilokokus aureus* invazif hastalığı için de benzer sonuçlar bulunmuştur (36,37,38). MBL insan immun yetmezlik virüsleri HIV1 ve HIV 2'nin gp120 zarf proteinlerine bağlanarak bu virüslerin opsonizasyonu ile T lenfositlere girişini engeller, fakat tamamen nötralizasyon mümkün değildir. MBL eksikliğiyle HIV enfeksiyonu progresyonu arasındaki ilişkiye yönelik kısıtlı çalışma vardır (39,40). MBL'nin influenza virüsünü de infekte hücrelerin lizisi yoluyla önlemeye etkisi vardır (41). Kronik Hepatit B enfeksiyonu olanlarda kodon 54 mutasyonunun semptomatik siroz ve spontan bakteriyel peritonit gelişimine yol açtığı gösterilmiştir (42). MBL'nin kronik Hepatit C progresyonu ve tedaviye cevabı belirlediği gösterilmiştir (43,44). Fungus hücre duvarındaki mananın MBL tarafından tanınması sayesinde *Candida albicans*, *Aspergillus fumigatus* ve *Cryptokokus neoformans*a bağlanabilir, bu immun yetmezlikli hastalarda tedavi açısından önem arz edebilir. MBL üretimi defektli olduğunda kronik nekrotizan pulmoner aspergilloz ve kronik pulmoner *Aspergillus* enfeksiyonuna eğilim arttığı gösterilmiştir (45,46). Malarya, *Acanthamoeba*, mikrosporidia ve *Cryptosporidia*'ya enfeksiyonlarıyla MBL2 genotipi ve MBL seviyeleri çalışılmış, belirgin bir ilişki bulunmamıştır. Düşük serum MBL ve MBL2 mutasyonları çocukluk dönemi enfeksiyonlarıyla ilişkili bulunmuştur, bu ilişki toplum kökenli solunum yolu enfeksiyonlarında, hastane kökenli ciddi enfeksiyonlarda, sistemik inflamatuvar sendromunda 6 -18 ay arasındaki çocuklarda gösterilmiştir (47,48,49). Kistik fibrozis hastalarında MBL mutasyonu olanlarda pulmoner fonksiyonların daha kötü, survivalın kısa, son dönem hastalığa gidişin daha hızlı olduğu gösterilmiştir. Plazma kaynaklı MBL infüzyonuyla hızlı progresif

kistik fibrozis hastalığının ve problematik *Pseudomonas aeruginosa* enfeksiyonunda gerileme olduğu gösterilmiştir(50). Kemoterapi alan hastalar enfeksiyonlara duyarlıdır. Pediatrik hastalarda MBL seviyeleri, MBL2 mutasyonu ile nötrojenik ateş epizotları arasında ilişki saptanmıştır. Hematolojik malignitelerde düşük MBL seviyesi bakteriyel enfeksiyon ve pnömone ile ilişkili bulunmuştur (51). Yapılan başka bir çalışmada ise ilişki saptanmamıştır (52). Yüksek doz kemoterapi alan, otolog stem cell transplantasyonu uygulanan hastalarda düşük MBL seviyesi major bakteriyel enfeksiyonla ilişkili saptanmıştır (53). Cerrahi de doğal immunitenin etkin olduğu bir süreçtir. Düşük serum MBL seviyelerinin malign hastalıklar için yapılan major gastrointestinal cerrahilerde post operatif enfeksiyonlar için risk yarattığı gösterilmiştir(54).

MBL eksikliği genellikle avantaj sağlamasa da *Mycobacterium leprae* enfeksiyonuna karşı koruyucu olduğu, kodon 54 mutasyonunun pulmoner ve meningeal *Mycobacterium tuberculosis* enfeksiyonuna karşı koruyucu olduğu gösterilmiştir (55). İnsan plazmasından fonksiyonel, multimerik MBL kompleksleri elde edilerek ve rekombinant MBL ile replasman tedavisi seçilmiş olgulara uygulanmıştır (56). 2 yaşında tekrarlayan enfeksiyon öyküsü olan bir kız çocuğuna 6 MBL infüzyonu yapılmıştır, enfeksiyon periyodları çözülmüş, 3 yıllık izlemde hiç enfeksiyon geçirmemiştir (57). Faz 1 çalışmalarında MBL eksikliği olan sağlıklı olgulara 3 hafta boyunca 6 mg/hafta MBL infüzyonu uygulanmış, MBL yarı ömrünün 70 saat olduğu, iyi tolere edildiği görülmüştür. Koruyucu serum seviyesine ulaşmak için bu dozun 2 veya 3 katı gereklidir, faz 2 çalışmaların yapılması gereklidir (58). Post-kemoterapi sepsis profilaksisinde, tekrarlayan çocukluk dönemi enfeksiyonlarında, hızlı ilerleyici kistik fibroziste MBL eksikliği varlığında, MBL replasmanı uygulanabileceği bildirilmektedir.

MBL nin değişime uğramış hücreleri tanıyarak apoptozda rol aldığı, eksikliğinde tümör büyümesinin inhibisyonun olmayarak kanser gelişimine yol açabileceği belirtilmiştir (59,60,61). MBL'nin miktarındaki artış otoimmün hastalıklarla da ilişkili bulunmuştur; sistemik lupus eritematozus, romatoid artrit, çöliak hastalığı, Sjögren sendromu, Crohn hastalığı gibi otoimmün hastalıklara yatkınlık geliştiği bildirilmiştir (62,63,64).

2.4.3.Renal Hastalıklarda MannoZ Bağlayıcı Lektin Rolü

2.4.3.1.MannoZ Bağlayıcı Lektin Eksikliği Gösterilmiş Renal Hastalıklar

Renal hastalıklarda kompleman sistemi yararlı olduğu kadar zararlı bir rol de oynayabilir. Farklı renal hastaları bulunan hastaların böbrek biyopsi materyallerinde kompleman depozitleri gösterilmiştir. 1999 yapılan bir çalışmada insan glomerülo nefriti gelişiminde MBL'nin rolü araştırılmıştır, 84 renal biopsi MBL spesifik monoklonal antikor ve IgG, IgA, IgM, C1q, C3 ve terminal kompleman kompleksine karşı antikorlar kullanılarak direkt immunflöresan yöntemiyle incelenmiştir, 50 hastada da MBL seviyesi ölçülmüştür. Lupus nefropatili 16 hastanın 15'inde, membranoproliferatif glomerülo nefrit tip 1 olan 15 hastanın 10'unda ve anti glomerüler bazal membran nefriti olan 4 hastanın 2'sinde glomerülde MBL tespit edilmiştir. MBL depolanması immunglobulin, C1q, C3, ve terminal kompleman kompleksi depolanması ile paralel fakat C1q dan daha az miktarda bulunmuştur. Fokal segmental glomerülosklerozlu 6 hastanın 4'ünde MBL fokal segmental olarak depolanmış, IgA nefropatili 11 hastanın 3'ünde, amiloidozlu 4 hastanın 1 'inde renal fibrozis gelişmiş 2 hastanın 2 'sinde depolandığı gösterilmiştir. MBL depolanması IgM ve C3 den ayrı olarak belirlenmiştir, spesifik olmamakla birlikte sklerotik lezyonlarda gösterilmiştir. Kontrol grubu ile glomerülo nefritli olgular arasında MBL seviyeleri arasında farklılık gösterilememiştir. Bu çalışmada MBL glomerülo nefritli hastaların renal biyopsilerinde IgG depozitleri ile birlikte gösterilmiştir. MBL'nin IgG'nin agalaktozil oligosakkaritlerine bağlanarak N-asetil glukozamine dönüşümü sağlayıp glomerülde lektin yolu aracılığıyla bilinmeyen marjinal bir şekilde tüm kompleman yolu aktive ettiği düşünülmüştür (65).

Sistemik lupus eritematozus (SLE) deoksiribonükleik asid, ribonükleik asid ve nükleotidlere karşı otoantikor oluşumu ile karakterize romatizmal bir hastalıktır. Kompleman kaskadının erken komponentlerinden C1q, C2 ve C4 SLE gelişimi ile ilişkili bulunmuştur. SLE'li olgularda C1q'ya benzerlik gösteren MBL'ye karşı otoantikorlar iki kat daha fazla bulunmuş, MBL'nin hedef organlarda bu otoantikorlarla immun kompleks depozitleri oluşturup inflamasyona yol açtığı bildirilmiştir. MBL genetik defektinin SLE gelişimiyle ilişkili olabileceği düşünülmüş, MBL defektinin SLE gelişimine etkisi araştırılmıştır. Yüzotuzbeş SLE hastasında anti MBL antikorları elli sağlıklı kişi ile karşılaştırılmış, SLE hastalarının %23'ünde pozitif iken kontrol grubunun %10'unda pozitif saptanmıştır. Anti MBL antikorlarının seviyesi hastalık aktivitesi ile orantılı bulunmamıştır (66). SLE gelişimine MBL defektinin etkisini inceleyen Çin'de yapılan bir çalışmada 41 SLE hastası ve 111

sağlıklı kontrolde MBL geninin ekson 1 ve promoter bölge mutasyonları incelenmiştir, SLE grubunda kontrol grubu ile karşılaştırıldığında düşük MBL üretimine yol açan haplotip belirgin olarak yüksek saptanmıştır. Bu çalışma ile düşük MBL seviyesinin SLE gelişimi için risk faktörü olduğu düşünülmüştür (67).Yapılan başka bir çalışmada Japon popülasyonunda MBL gen polimorfizmi ile sistemik lupus eritematozus, romatoid artrit ve sjögren sendromu varlığı incelenmiş, bu hastalarda kodon 54 mutasyonu sıklığı sağlıklı kontrol grubuna göre belirgin olarak yüksek bulunmuştur. SLE veya Sjögren sendromu olan hastalarda kontrol grubu ile karşılaştırıldığında homozigot mutasyon daha fazla saptanmıştır. MBL geni kodon 54 mutasyonu homozigot olanlarda SLE gibi otoimmün hastalıkların gelişimine yatkınlık olabileceği, MBL'nin SLE gelişimi ve progresyonu üzerine koruyucu etkisi olabileceği düşünülmüştür (68).

Henoch-Schönlein purpura nefriti (HSPN) immün patogenezi olan küçük kan damarlarının sistemik vaskülitidir. Bu hastalıkta, kompleman sistemi glomerüler hasarda önemli bir rol oynar, immunopatolojik mekanizması dolaşan IgA immün komplekslerine bağlıdır. IgA vasküler endotelde, ciltte, renal mezenkimde depolanır. HSPN'ndeki depozitlerin çoğu IgA1 subklasındadır ve bu serum IgA'sını %90'ını oluşturan, sekretuar komponenti olmayan, polimerik yapıda bir immunglobulindir. Antijene spesifik IgA, primer patojenle kontakt sonrasında oluşur; bu da HSPN'nin enfeksiyonla tetiklendiğini hipotezini destekler. IgA'nın aşırı üretimi tek başına olmamakla birlikte bu hastalıktan sorumlu tutulmuştur. IgA1 tipi IgA depozitleri IgA2'den farklı olarak o-glikozilasyon sitesi içerir. Bazı çalışmalarda HSPN'nde anormal glikolize IgA1 gösterilmiştir. Anormal glikozilasyon IgA1 immün komplekslerinin depolanmasında artışa yol açabilir. MBL kompleman aktivasyonu sonucunda IgA ile kompleks oluşturularak immün komplekslerin temizlenmesine yol açar. MBL üretiminde defekt sık mukozal üst solunum yolu enfeksiyonlarına, bu da artmış IgA1 üretimine sebep olur. IgA1'in anormal glikozilasyonu IgA1'in klirensin azalmasına aynı zamanda MBL'ye bağlanmasında azalmasına yol açarak komplemanın aktive olamamasına sebep olur, böbreklerde MBL ve IgA depozitleri birikir, immün kompleksler depolanır. Yapılan başka bir çalışmada HSPN'nin patogenezi komplemanın lektin yolunun etkisi incelenmiştir. HSPN'li on hastanın renal biopsi materyalleri immunohistokimyasal olarak incelenmiş, klinokopatolojik korelasyon çalışılmıştır. Lektin yolu komponentlerinin glomerüler depolanması, MBL ve MBL ilişkili serin proteaz (MASP-1), aynı zamanda C3b/C3c, C5b-9 ve C4 binding protein on hastanın sekizinde tespit edilmiştir. MBL/MASP1'in glomerüler depolanması ile histolojik ve klinik bulgular arasında önemli bir korelasyon bulunmasa da MBL/MASP-1 depoziti olan hastaların biopsileri,

hastalığın başlangıcından sonra 20 hafta içinde değerlendirilmiştir. Lektin yolunun çözünür düzenleyici proteini olan C4 fragmanını ve C4 binding proteini aktivasyonunu gösteren plazma C4d seviyeleri, HSPN hastalarında immunglobulin A glomerülonefritli hastalardaki düzeyinden belirgin olarak yüksek bulunmuştur. Fakat üç gruptaki hastalarda da serum MBL seviyelerinde farklılık bulunmamıştır. Bu çalışmada lektin yoluna bağlı kompleman aktivasyonunun HSPN başlangıcında rol oynadığı, bu mekanizmanın hastalığın gelişiminde önemli olabileceği gösterilmiştir (69). HSPN'li hastalarda anormal kompleman sisteminin hastalık gelişimine etkisini inceleyen başka bir çalışmada 1984 ile 2000 yılları arasında HSPN tamsı almış elli altı hasta ve doksan sekiz kan vericisinden oluşan kontrol grubu incelenmiştir. Serum IgA, C4a, C4b ve MBL seviyesi ölçülerek iki grup için karşılaştırılmıştır. HSPN gelişen olgularda kontrol grubu ile karşılaştırıldığında C4 miktarı düşük bulunmuştur ve bu farklılık HSPN hastalarında artmış C4B*QO alleli sıklığına bağlanmıştır. C4 defekti olan hastalarda HSPN gelişim riskinin fazla olabileceği düşünülmüştür (70).

IgA nefropatili (IgAN) olguların böbrek biopsilerinde MBL depozitlerinin immunohistokimyasal metodlarla gösterilmesi nedeni ile, komplemanın lektin yolu üzerinde durulmaktadır. Bu olguların %20 sinde MBL glomerüler mezengial alanda IgA1 ile birlikte lokalize olarak tespit edilmiş ve bunlarda hastalığın karakteristik olduğu belirtilmiştir. Bu vakaların yaş ortalaması daha genç, C2 ve C4 pozitifliği ve mezengial hücre proliferasyonu fazladır, renal biopsi yapıma yaşı da daha erkendir. Yapılan bir çalışmada MBL'nin glomerüler depolanması ile renal fonksiyonlar arasındaki ilişki bulunamazken, başka bir çalışmada MBL pozitif olgularda kreatin klirensinin daha az olduğu, üriner protein atılımının daha fazla olduğu gösterilmiştir. Lektin yoluna bağlı kompleman aktivasyonu non IgA nefropatilere göre IgAN'nde daha fazladır. Non IgA glomerülonefritleriyle ilgili olarak farklı sonuçlar bildirilmiştir. Daha sık olarak Immunglobulin A glomerülonefriti, sistemik lupus eritematozus (SLE) ve membranöz glomerülonefritte MBL depolandığını bildiren çalışmalar olmakla birlikte membranoproliferatif glomerülonefrit ve anti glomerüler bazal membran hastalığında da MBL depolandığını gösteren çalışmalar vardır. Fokal segmental glomerülonefritlerde, amiloidoz ve renal fibroziste fokal olarak MBL depozitleri gösterilmiştir. Yapılan bir çalışmada Henoch-Schönlein purpura nefriti (HSPN) olan hastalarda kompleman yolu ile klinikopatolojik bulgular arasındaki korelasyon araştırılmıştır. 31 HSPN'li hasta ve 20 kişilik kontrol grubunun renal biyopsi materyalleri immunohistolojik olarak incelenmiştir. Kontrol grubunda antikor depolanması gösterilemezken 16 hastada mezengiyal IgA1/A2 depozitleri, mezengiyal C3c, C4, faktör B, C5b-9, CD59, MBL ve MAPS-1 depoziti gösterilmiştir. 15 hastada tek başına IgA1 depozitleri gösterilirken, C4 veya

MBL/MAPS-1 gösterilememiştir, 11 hastada mezengial C3c,C5b-9, CD59, faktör B depozitleri gösterilmiştir. Glomerüler fibrinojen depolanması IgA1/A2 kod pozitif olan 16 hastanın 15'inde gösterilmişken, IgA1 kod pozitif olan 15 hastanın 6'sında gösterilebilmiştir. Hastaların uzun dönem izleminde glomerüler değişikliklerin ciddiyeti ve hematüri ve proteinürinin derecesi IgA1/IgA2 kod pozitif olan hastalarda IgA1 depoziti olanlara göre daha fazla bulunmuştur. Bu çalışma ile HSPN'li hastalarda komplemanın alternatif ve lektin yolu ile aktivasyonu glomerüldeki değişiklikler ile gösterilmiştir. MBL/MASP-1 fibrinojenin glomerüler depolanması ile ilişkili olabileceği, HSPN hastalarda komplemanın lektin yoluna bağlı aktivasyonunun glomerüler hasar gelişimine ve üriner anomalilere yol açabileceği belirtilmiştir (71). 2001 yılında yapılan bir çalışmada IgAGN'nde mezengiyal immün depolanmanın genetik temeli araştırılmıştır, MBL geni kodon 54 polimorfizmi ve serum MBL seviyeleri IgAGN'li hastalarda araştırılmıştır. Glomerüler IgA ve C3 depoziti olan 77 IgAGN'li hasta (grup 1) ile Glomerüler IgA, IgG, IgM, C3 ve C1q depoziti olan 70 hasta (grup 2), 140 kişilik kontrol grubu ile MBL genotipi ve serum MBL seviyesi açısından karşılaştırılmıştır. MBL geni kodon 54 'de tek nükleotit polimorfizmi (GCC→GAC) grup 1 ile ilişkili bulunmuştur, her iki grupta tek nükleotid polimorfizmine sahip hastaların çoğunda üst solunum yolu ve gastrointestinal sistem enfeksiyonu epizotlarının başlaması ile glomerülonefrit başlangıcı homozigot (GGC/GGC) hastalarla karşılaştırıldığında eş zamanlı bulunmuştur. Ek olarak homozigot(GGC/GGC) ve heterozigotlar (GGC/GAC) arasında tüm gruplarda MBL seviyeleri de önemli ölçüde farklı bulunmuştur, homozigotlarda çok düşüktür. Bu çalışma sonucunda immün savunma molekülü olan MBL'nin glomerüler immün depolanmadan sorumlu olabileceği, genetik olarak MBL defekti olmasının bazı glomerülonefritli olgularda abartılı immün yanıtı sebep olabileceği düşünülmüştür (72). Yapılan başka bir çalışmada 22 familial ve 138 sporadik glomerülonefritli hastada MBL gen polimorfizmi, MBL 2 promotor bölgesindeki ve ekson 1'de incelenmiştir. Yetmiş dört sağlıklı kişiden oluşan kontrol grubu da polimorfizm açısından incelenmiştir. Pozisyon -550, -328,-221 ve kodon 54 'de polimorfizmin allelik ve genotipik sıklığı hasta ve kontrol grubunda farklılık göstermemiş, aynı zamanda hastalarda klinik gidişle de ilişkili bulunmamıştır. Bu çalışmada MBL gen polimorfizmi IgAGN gelişimi ve ciddiyeti ile ilişkili bulunmamıştır (73).

2.4.3.2. Mannoza Bağlayıcı Lektin Yüksekliği Gösterilmiş Renal Hastalıklar

Kriyoglobulinemik glomerülonefritin patogenezinde lektin kompleman yolunun rolünü araştıran serolojik ve histolojik çalışmalar yapılmıştır Hepatit C virüs enfeksiyonu

geçiren kriyoglobulinemi tip 2 glomerülonefritli onaltı hasta incelenmiştir. Hastaların hepsinde ELİSA yöntemiyle MBL serum konsantrasyonu çalışılmış, kontrol grubuna göre yüksek bulunmuştur, IgG, IgM, C1q, C4d, HCV zarf antijeni, MBL, MASP-1 hastaların kriyopresipitatında Dot Blot metodu ile çalışılmıştır, 3 hastanın renal biyopsi spesmenlerinde immunohistokimyasal çalışma yapılmış, IgG, IgM, MBL, MASP-1, C4d, C3c ve C3d depolanması incelenmiştir, dağınık şekilde depolanma gösterilmiştir. Hastaların hepsinde serum C1q, C2, C3 ve C4 seviyesi düşük bulunmuş, dolaşan düzenleyici proteinler olan C1-inhibitör, faktör H, ve faktör I normal seviyede bulunmuştur. Bu sonuçlar immun kompleks oluşumunun lektin kompleman yolunu kullandığını göstermiş, kriyoglobulinemi glomerülonefritte organ hasarının gelişimine yol açtığı gösterilmiştir (74).

Tip 1 diyabet hastalarının önemli bir kısmında diyabetik nefropati gelişmektedir, bir kısmı ise bu komplikasyondan korunmuştur. Persistan mikroalbüminüri (üriner albümin eksresyonu 30-300 mg/24 saat), diyabetik nefropati (albüminüri>300 mg/saat) gelişimi için risk faktörüdür. Mikroalbüminüri erken böbrek hasarının önemli bir göstergesidir, bu evrede erken renal yapısal lezyonlar tespit edilebilir. MBL'ye bağlı olarak inflamasyon ve kompleman aktivasyonunun diyabetik mikrovasküler komplikasyonların patogeneğinde rol oynadığı düşünülmüş, yapılan bir çalışmada MBL proteini ile persistan mikroalbüminüri gelişimi arasındaki ilişki incelenmesi amacıyla yeni tanı almış 286 tip 1 diyabet hastası 1979 ile 1984 yılları arasında izlenmiştir. Serum MBL seviyesi immunoflometrik olarak 270 hastada (159 erkek) diyabet tanısı aldıktan 3 yıl sonra ölçülmüş, ortalama hastalar 18 yıl boyunca (1-21.8 yıl) izlenmiş, 75 hastada persistan mikro-makroalbüminüri (üriner albümin eksresyon oranı >30 mg/24 saat) gelişmiştir. Persistan mikro veya makroalbüminüri gelişimi kümülatif insidansı MBL seviyesi ortalamadan yüksek (1.597 µg/L) olan hastalarda %41 olarak bulunurken, MBL seviyesi ortalamadan düşük olan hastalarda %26 olarak bulunmuştur. Yüksek MBL seviyesi erken dönem tip 1 diyabet hastalarında, yaş ve cinsiyetten bağımsız olarak persistan mikro- makroalbüminüri gelişimi ile ilişkili bulunmuş, bu da komplemanın MBL'ye bağlı aktivasyonunun diyabetik mikrovasküler komplikasyonların patogeneğinde anahtar rol oynadığını göstermiştir (75).

Yüksek MBL seviyesinin komplemana bağlı hasarı artırarak graft yaşam beklentisinde azalmayla ilişkili olduğu düşünülmektedir. Yapılan bir çalışmada 266 böbrek transplant alıcısının transplantasyon öncesinde serum MBL seviyesi ELİSA ile ölçülmüş, transplantasyon sonuçları araştırılmıştır. Geçikmiş graft fonksiyonunun MBL seviyesi düşük olan (<400 ng/ml) alıcılarda yüksek olan (>400ng/ml) alıcılarda karşılaştırıldığında farklı olmadığı görülmüş. 10 yıllık izlemde düşük MBL seviyesi olan hastalarda graft surveyi

%89.9 iken, yüksek MBL seviyesi olanlarda %78.8 olarak bulunmuştur. Yüksek MBL seviyesinin daha ciddi boyutta bir rejeksiyona, tedaviye cevapsızlığa ve graft kaybına yol açtığı gösterilmiştir. Bu çalışma sonucunda transplantasyon öncesinde MBL seviyesi ölçülerek risk belirlenebileceği düşünülmüştür (76). Kompleman 4d sadece komplemanın klasik yolu tarafından değil aynı zamanda lektin yolu tarafından da üretilir; peritübüller kapillerde depolanması böbrek allograftında humoral rejeksiyonun önemli bir tanımlayıcı kriteridir. Yapılan bir çalışmada bu iki yolun başlangıç proteinleri olan IgG, IgM, Mannoza bağlayıcı lektin (MBL), H-fikolin, L-fikolin, Mannoza bağlayıcı lektin serin proteaz (MASP) 1 ve 2 'ın böbrek allograftlarında depolanması peritübüller kapiller C4d depolanması ile birlikte değerlendirilmiştir. Altmış böbrek allograft örneği başlangıçtaki peritübüller kapiller C4d depositlerinin varlığına göre iki gruba ayrılmıştır. C4d pozitif olan grupta yaygın olarak H-fikolin ve IgM depositleri peritübüller kapillerde gösterilirken, C4d olmayan olgularda tespit edilememiştir, diğer başlangıç proteinleri hiçbir vakada bulunamamıştır. Bu çalışma ile H-fikolin ile aktive olan lektin yolunun böbrek allograftlarında peritübüller kapiller C4d depolanmasına sebep olabileceği gösterilmiştir(77). 2003 yılında yaşayan donörden böbrek nakli yapılan 37 hastanın 1 hafta sonrasında böbrek biopsileri yapılarak tüm kompleman komponentlerinin depolanması değerlendirilmiştir. C4d, C3, C1q, faktör B, C6, terminal C5b-9 kompleman kompleksi, MBL, MASP-1'e karşı antikorlar kullanılarak immün floresanla işaretlenerek , ışık ve elektron mikroskopunda incelenmiş; akut klinik rejeksiyon, graft kaybı, uzun dönem böbrek fonksiyonu tüm hastalarda değerlendirilmiştir. Vakaların %30'unda C4d'nin peritübüller kapillerde depolandığı gösterilmiş, bunların %82'sinde klinik olarak akut rejeksiyon gelişmiş fakat %55'inde histopatolojik olarak tespit edilmiştir. Erken graft kaybı olan 3 hastanın biopsilerinde, difüze glomerüler endotelial C4d ve C3 depositleri varken, bir hastada da MASP-1 depolanması gösterilmiştir. C4d pozitif olan akut rejeksiyon gelişen 2 vakada fokal C3 depositleri saptanmış, diğer komponentler için transplantasyon sonrasında depositlerin varlığı gösterilememiştir. Bu çalışmada; böbrek doku nakillerinde, kapiller erken difüz C4d depolanması akut humoral rejeksiyon ile yakından ilişkili bulunmuş, fokal depolanma hafif akut rejeksiyon veya rejeksiyon olmaması lehine değerlendirilmiştir. C4d depositlerine C3 depositlerinin eşlik etmesi akut rejeksiyonda yüksek graft kaybı riskinin göstergesi olarak değerlendirilmiştir(78). Akut renal yetmezlik ve transplantasyonda temel komplikasyon olan organ hasarı gelişimi, iskemi ve reperfüzyon (I/R) sonucunda gelişir. Kompleman aktivasyonunu gösteren MBL iskemi sonucunda endotel hücreleri yüzeyinde oluşan tanıma moleküllü fonksiyonu görür. Yapılan bir çalışmada MBL kompleman yolunun katkısının incelenmesi amacıyla MBL-A, MBL-C defekti olan ve normal farelerde 45

dakikalık iskemi süreci sonrasında 24 saat reperfüzyon sağlanarak bilateral I/R modeli yapılmıştır. Böbrek hasarı kan üre ve kreatinin seviyeleri ölçülerek değerlendirilmiş, MBL-A ve MBL-C defekti bulunan farelerin normal farelerle karşılaştırıldığında önemli ölçüde korunduğu gösterilmiştir. MBL defektli farelere rekombinant insan MBL'i verildiğinde, doza bağlı olarak böbrek hasarının ciddiyetinin arttığı gösterilmiştir. I/R sonrasında normal farelerde akut tübüler nekroz gelişirken defektli farelerde gelişmemektedir, bu da renal hasar gelişimini doğrulamaktadır. MBL ligantları I/R sonrasında böbrek dokusunda gösterilebilmiştir, C3a seviyesi MBL defekti olan farelerde normal farelerle karşılaştırıldığında azalmıştır, bu da MBL defekti olan farelerde komplemanın daha az aktive olmasının böbreklerde C3a 'nın daha az depolanmasına yol açtığını göstermiştir. Bu çalışma ile MBL artmış aktivasyonunun I/R'a bağlı böbrek hasarı gelişimindeki rolünü göstermiştir(79).

Yapılan MBL ile ilgili çalışmalar MBL eksikliğinin infeksiyonlara eğilimi artırdığını bildirmektedir. Nefrolojide de MBL eksikliğinin otoimmün hastalıkların gelişimine katkısı olduğu, özellikle diyaliz hastalarının enfeksiyona yatkınlık sağlayacağı düşünülmektedir. MBL'nin varlığının veya yüksekliğinin HSPN ve buna bağlı glomerülde hasar gelişiminde rolü olabileceği, IgAGN'de glomerüler immün depolanmadan sorumlu olabileceği, genetik olarak MBL defekti olmasının bazı IgAGN'li olgularda abartılı immün yanıtı sebep olabileceği, kronik böbrek yetmezlikli olgularda ateroskleroz gelişimine, diyabetik nefropatide mikrovasküler komplikasyonlarda rol oynayabileceği ve böbrek transplantasyonlarının rejeksiyon, tedaviye cevapsızlık ve graft kaybına yol açabileceği bildirilmektedir. Ayrıca immün kompleks oluşmasına bağlı olan glomerüler hastalıklarda organ hasarı gelişiminde rol alabileceği belirtildiği gibi SLE benzeri otoimmün hastalıklarda MBL seviyesinin hastalık gelişimi ve progresyonu üzerinde koruyucu etkisi olabileceği yapılan çalışmalarda gösterilmiştir.

2.4.3.3.Mannoz Bağlayıcı Lektin ve Kronik Böbrek Yetmezliği

KBY'nin, serum C-reaktif proteinin artışıyla ilgisi belgelenmiştir. C-reaktif proteini (CRP) bu hastalarda ölüm oranını tahmin etmede kullanılan çok değerli bir akut faz reaktantıdır. KBY'nin yanı sıra MBL'nin de bağışıklık sistemini değiştirerek patolojik süreçleri etkilediğini ve KBY'de atherogenesisi hızlandırdığı muhtemeldir. Bu nedenle diyaliz görse de görmese de, yetersiz böbrek fonksiyonu olan hastalarda, serum MBL seviyelerindeki kronik ve belirgin artış, bir hastanın uzun süreli prognozunun belirlenmesinde önemlidir (37).

KBY olan deneklerde, özellikle de bakım hemodiyaliz tedavisi görmüş olanlarda, belirgin serum MBL'si artışı bulunmuş. MBL seviyeleri çeşitli MBL genotipleri tarafından kısmen sağlanmış olsa da; KBY'nin bazı faktörleri hem hemodiyaliz öncesi hem de hemodiyaliz hastalarında artan MBL konsantrasyonlarının altını çizmektedir. Bunun spesifik olarak nasıl gerçekleştiği bilinmemektedir. Alternatif yolağın tamamlayıcı bir parçası olan faktör D'nin serum seviyesi, böbrek fonksiyonu azaldıkça (ki buna azalan böbrek eliminasyonu ve anormal bölünme neden olur) artar. Buna rağmen serum MBL seviyeleri ve de glomeruler süzülme hızı arasında herhangi bir ilişki bulunamadığından azalmış glomerüller süzülme bizim deneklerimizin yükselmiş serum MBL seviyeleriyle bir ilgisi yoktur. Serum MBL'sinin yükselmesinin üretimdeki artıştan kaynaklanması olasıdır, çünkü bu klinik-altı yangı yanıtı olarak oluşturulan bir akut faz proteindir (38).

Son dönem böbrek yetmezliği gelişen olgularda enfeksiyon mortalite morbiditenin önemli sebeplerinden biridir. Enfeksiyona yatkınlık üremi ve eşlik eden diyabet gibi komorbid faktörler sonucunda immün savunmanın bozulmasına sekonder olarak gelişir. Üremik hastalara uygulanan periton diyalizinin en önemli komplikasyonu peritonittir. Periton diyalizi ile ilişkili peritonitli hastalarda serum MBL konsantrasyonu ve MBL tek nokta mutasyonunun risk faktörü olarak etkisi incelenmiştir. Periton diyalizi uygulanan iki veya daha fazla peritonit epizodu geçirenler, peritonit geçirmeyenler, hemodiyaliz uygulananlar ve periton diyalizinin yanlış uygulanma tekniğine bağlı olarak batında adezyon gelişip hemodiyaliz uygulanan hastalardan oluşan dört grup oluşturulmuştur. Homozigot ve heterozigot hastalarda MBL seviyesi düşük bulunmuştur ve diyaliz uygulanan hastalarda kodon 54 mutasyonu görülme oranı sağlıklı olanlara göre daha yüksek saptanmıştır. Diyaliz hastalarının serum MBL seviyesinin düşük olması MBL gen mutasyonundan ve diyaliz tedavi metodundan bağımsız bulunmuştur. Kodon 54 nokta mutasyonu bulunan periton diyaliz hastalarının serum MBL seviyeleri aynı gen mutasyonuna sahip hemodiyaliz hastaları ile karşılaştırıldığında daha düşük bulunmuştur. Buna rağmen serum MBL seviyeleri veya kodon 54 nokta mutasyonu açısından dört grup arasında fark bulunmamıştır. Diyaliz hastalarının MBL seviyesi düşüktür, bu da enfeksiyona yatkınlığa yol açabilmektedir. Diğer bağlantı tekniği, nazal bakteriyel taşıma, barsak patolojileri, kişisel hijyen gibi risk faktörlerinin yokluğunda MBL seviyesinin periton diyaliz hastalarında peritonit gelişimi için primer faktör olabileceği düşünülebilir (80).

Kronik böbrek yetmezliği (KBY) tanısı almış, üremik veya hemodiyaliz tedavisi gören hastalarda enfeksiyonlara ve kalp damar hastalıklarına yatkınlık vardır. Kompleman sisteminin hastaların enfeksiyona duyarlılığında önemli olduğu ve ateroskleroza içeren

inflatuar yolda aracı olduğu ortaya çıktıktan sonra serum MBL seviyeleri KBY hastalarında araştırılmıştır. Hemodiyaliz tedavisi almamış olan 23 KBY hastası ile, hemodiyaliz tedavisi alan 178 KBY hastasının serum MBL seviyeleri ölçülmüş, hemodiyaliz almayan ve alan hastalarda serum MBL seviyesi sağlıklı kontrol grubuna göre belirgin olarak yüksek bulunmuştur. Hemodiyaliz uygulanan hastalarda da hemodiyaliz tedavisi henüz başlanmamış olanlara göre yüksek bulunmuştur. Artmış serum MBL seviyelerinin KBY hastalarında immun sistemi tetikleyerek ateroskleroz gelişimine yatkınlık yaratabileceği düşünölmüştür (81).

Düşük MBL düzeyleri, artmış enfeksiyon spontan bakteriyel peritonit riski ile ilişkilendirilmiş, transplantasyon öncesi yüksek MBL düzeyinin greft yaşam süresini olumsuz yönde etkilediği bildirilmiştir.

3.MATERYAL METOD:

İzmir Dr. Behçet Uz Çocuk Hastalıkları ve Cerrahisi Eğitim ve Araştırma Hastanesi Diyaliz Ünitesi ve Tepecik Eğitim Araştırma Hastanesi Diyaliz Ünitesinde Kronik Böbrek Yetmezliği tanısıyla periton diyalizi yapılan 46 hasta çalışmaya katılmıştır. Hastaların tıbbi kayıtlar retrospektif olarak değerlendirilmiş, tam anındaki yaş, primer hastalık, periton diyalizi başlama tarihi, geçirilmiş peritonit öyküleri, kan albümin seviyesi, katater çıkış yeri skoru, enfeksiyon tanımı için karın ağrısı, ateş, bulantı-kusma, sıvı bulanıklığı belirteçleri, peritonit enfeksiyonunda üreyen etkenler kaydedilmiştir.

Kontrol grubu renal hastalık öyküsü olmayan 46 sağlıklı çocuktan oluşmaktadır.

4.TANIMLAMALAR:

Kronik böbrek yetmezliği (KBY); kronik renal hastalık veya sistemik hastalıklara bağlı olarak nefronların progresif ve geri dönüşümsüz kaybı sonucu oluşan bir klinik tablodur. Periton diyalizi, sıvı içeren iki kompartımanı ayıran bir membran vasıtasıyla su ve solütlerin transportu esasına dayalıdır. Peritonit periton diyalizinin en önemli komplikasyonudur. Peritonit tanısında ateş, karın ağrısı, bulantı-kusma, sıvı bulanıklığı ve kültür ile bakterinin gösterilmesi tanıya yardımcıdır.

5.MBL GEN POLİMORFİZMİ ANALİZİ

Hasta ve kontrol grubuna ait periferik kandan elde edilen DNA da MBL2 geninin 1. ekzonuna ait kodon 54 polimorfizmi RFLP metodu ile araştırıldı. DNA periferik kandan standart yöntemlerle izole edildi. MBL geni 1. ekzonu PCR ile çoğaltıldı (PCR ürünü:349 bp). Primer dizileri 5'-TAGGACAGAGGGCATGCTC -3' (F) ve 5'-CAGGCAGTTTCCTCTGGAAGG-3' (R) idi. Kodon 54 (allel B) kesimi 5 U *BanI* restriksiyon enzimi ile 500C' de 60 dakikada gerçekleştirildi. Normal allel (A) 260+89 bp olarak kesilirken, varyant allel (B) kesilmedi. Kesim ürünleri %2'lik agaroz jelde kontrol edildi.

6.İSTATİSTİKSEL ANALİZ:

Elde edilen veriler SPSS 10.0 for Windows istatistik programına işlendi. Tüm değişkenlerin KOLMOGOROV-SMİRNOV testiyle normal dağılıma uygunluğu test edildi. Normal dağılıma uyan sayısal değişkenlerin gruplar arasında test edilmesinde student - + testi, uymayan değişkenlerin test edilmesinde non parametrik Mann-Whitney U testi kullanıldı. Normal dağılıma uyan değişkenlerin gruplar arası karşılaştırmaları ki kare testi, uymayan değişkenlerin gruplar arası karşılaştırmalarında nonparametrik kıkare testi kullanıldı. Birden çok grup içeren değişkenler arasında sayısal parametrelerin karşılaştırılmasında normal dağılıma uyanlar için ANOWA, uymayanlar için Kruskal-WallisTesti kullanıldı. Peritonit sıklığını ve peritonit geçirmeye etkili faktörlerin çok yönlü araştırmasında Linear ve Binary Logistic regresyon analizinden yararlandı. Normal dağılıma uyan parametreler ortalama +/- standart sapma, uymayan parametreler de median +/- standart hata değerleri belirtildi. Tüm incelemeler için $p < 0,05$ değeri istatistiksel anlamlılık kestirim noktası kabul edildi.

7.BULGULAR:

Çalışma Populasyonu:

Kronik Böbrek Yetmezliği tanısıyla periton diyalizi yapılan toplam 45 hasta çalışmaya alınmıştır. Çalışmaya alınan %51.1 (23) erkek, %48.9 (22) kız hastaydı. Hastaların tanı anındaki yaş ortalaması peritonit geçirenlerde 11.19 ± 5.561 yaş (minimum 1 yaş, maksimum 20 yaş) peritonit geçirmeyenlerde 10.50 ± 4.134 (minimum 0 yaş, maksimum 16 yaş) yaştı. Hastaların %60 (27) 'ında peritonit geçirme öyküsü var, %40 (18) 'ında yoktu. Peritonit geçirme öyküsü olan hastalar minimum 1 kez (9 hasta), maksimum 7 kez (2 hasta) peritonit geçirmişti. Hastalarda Kronik Böbrek Yetmezliği 'nin etiolojisinde %24.4 VUR (11 hasta), %17.8 Nefrotik sendrom (8), %15.6 Displazi/Hipoplazi (7), %13.3 Nörojenik mesane (6), %11.1 PUV (5), %4.4 Alport (2) saptandı. %13.3 (6) hastada ise etioloji nedeni bulunamadı. Periton diyaliz metodlarından %73.3 (33) hastada CAPD, %11.1 (5) hastada CCPD, %8.9 (4) hastada APD, %6.7 (3) hastada NIPD metodu kullanıldı. Ateş, karın ağrısı, bulantı-kusma, sıvı bulanıklığı semptomu ile gelen hastaların %100 'ünde peritonit geçirme öyküsü mevcut. Peritonitli hastalardan alınan 69 periton sıvısı kültüründen %10.1 (7) 'inde E.coli, %4.3 (3) 'ünde Enterobacter, %4.3 (3) 'ünde Pseudomonas, %2.9 (2) 'unda S.aureus üretildi. %78.3 (54) peritonit enfeksiyonunda kültürde üreme saptanmadı. Peritonit geçiren hastaların kan albümin düzeyi 3.511 ± 0.7319 , peritonit geçirmeyen hastaların kan albümin düzeyi 3.511 ± 0.5624 (minimum 1.5, maksimum 5.7) olarak saptandı. Peritonit geçiren hastaların %57.5 (23) 'inde; hastanın çıkış yeri skoru 0 puan, %80 (4) 'inde çıkış yeri skoru 1 puandı. Peritonit geçirmeyen KBY hastalarının %42.5 (17) 'inde hastada çıkış yeri skoru 0 puan, %20 (1) sinde çıkış yeri skoru 1 puan olarak değerlendirildi.

Tablo 5 Kronik Böbrek Yetmezliği nedeniyle periton diyalizi yapılan çocukların demografik, klinik, laboratuvar ve progresyon bulguları

KBY olguları(n=45)	
Kız/erkek *	22/23
Başlangıç yaşı ^a	
Peritonit geçiren	11.19±5.561 yaş (minimum 1 yaş, maksimum 20 yaş)
Peritonit geçirmeyen	10.50±4.134 yaş (minimum 0 yaş, maksimum 16 yaş)
Ateş*	11 (24.4 %)
Karın ağrısı*	20(44.4%)
Bulantı-kusma *	12 (26.7%)
Bulanık sıvı*	26 (57.8%)
Çıkış yeri skoru *	
0	40(88.9%)
1	5 (11.1%)
Primer hastalık *	
Alport	2 (4.4%)
Displazi/hipoplazi	7 (15.6%)
Nefrotik sendrom	8 (17.8%)
Nörojenik mesane	6 (13.3)
PUV	5 (11.1%),
VUR	11 (24.4%)
Diğer	6 (13.3%)
>99p	36 (32.7%)
Albümin ^a	3.511±0.6624 (minimum 1.5, maksimum 5.7) ^a
PD metod *	
APD	4 (8.9%)
CAPD	33 (73.3%)
CCPD	5 (11.1%)
NIPD	3 (6.7%)
MBL mutasyonu*	
AA	36 (80%)
AB	7 (15.6%)
BB	2 (4.4%)

PUV posterior üretral valv, VUR veziköüreteral reflü, PD metod periton diyalizi metodu, Değerler

^aortalama±SD; * hasta sayısı ve persentili.

MBL Gen Polimorfizmi

Hastalık Prevelansı

Kronik Böbrek Yetmezliği nedeniyle periton diyalizi yapılan çocuklarda AA (normal allel), AB (homozigot allel), BB (varyant allel) MBL ekson 1 kodon 54 gen polimorfizmi sırasıyla 80 %, 15.6%, 4.4% saptanırken, kontrol grubunda 63.8%, 34%, 2.1% olarak saptandı. Bu dağılım KBY olgularında Chi-Square test eşitliğiyle korele edildi. Mannoze bağlayıcı lektin ekson 1 kodon 54 gen polimorfizmi açısından hasta ve kontrol grubu arasında istatistiksel olarak anlamlı bir fark bulunmadı. (p=0.113) (Tablo 6)

Tablo 6: MBL gen polimorfizminin kronik böbrek yetmezliği nedeniyle periton diyalizi yapılan çocuklarda ve kontrol grubunda dağılımı

MBL Gen Polimorfizmi	Gen	KBY (n=45)	Kontrol (n=47)	P Değeri
AA		36 (80 %)	30 (63.8%)	0.113
AB		7 (15.6%)	16 (34%)	
BB		2 (4.4%)	1 (2.1%)	

Değerler hasta sayıları, parantez içindekiler persentillerdir. Hasta ve kontrol grubu arasında ki-kare testi yapılmıştır. P<0.005 anlamlı kabul edilmiştir.

Demografik Ve Klinik Bulgular:

Kronik Böbrek Yetmezliği tanısıyla periton diyalizi yapılan çocuklar MBL gen polimorfizmi saptananlar (AB ve BB), polimorfizm olmayanlarla (AA) cinsiyet yönünden karşılaştırıldığında erkeklerin 17'si (73,9%) AA, 5'i (21,7%) AB, 1'i (4,3%) BB grubundayken, kızların 19'u (86,4%) AA, 2'si (9,1%) AB, 1'i (4,5%) BB grubundaydı, MBL gen

polimorfizmi varlığı kız ve erkek çocuklar arasında istatistiksel olarak anlamlı bulunmadı . (p=0.503) (Tablo 7)

Tablo 7: MBL gen polimorfizminin periton diyalizi yapılan olgularda cinsiyete göre dağılımı

	AA	AB	BB
Erkek (n=23)	17 (73.9%)	5 (21.7%)	1 (4.3%)
Kız (n=22)	19 (86.4%)	2 (9.1%)	1 (4.5%)

Peritonit enfeksiyonu geçirme öyküsüyle primer hastalık karşılaştırıldığında peritonit geçiren hastaların etiolojisinde 9'u (33.3 %) VUR, 3'ü (11.1%) PUV, 5'i (18.5%) Nörojenik mesane, 6'sı (22.2%) Nefrotik sendrom, 4'ü (14.8%) Displazi/hipoplazi; peritonit geçirmeyen hastalarda ise 2'si (11.1%) VUR, 2'si (11.1%) PUV, 1'i (5.6%) Nörojenik mesane, 2'si (11.1%) Nefrotik sendrom, 3'ü (16.7%) Displazi/hipoplazi, 2'si (11.1%) Alport ve 6'sında (33.3) ise neden saptanamamıştır. Peritonit enfeksiyonu geçirme ile primer hastalık arasında istatistiksel olarak anlamlı bulunmadı. (p=0.122) (Tablo 8)

Tablo 8: Peritonit enfeksiyonunun primer hastalığa göre dağılımı

	Peritonit enf var	Peritonit enf yok
VUR (n=11)	9 (33.3%)	2 (11.1%)
PUV (n=5)	3 (11.1%)	2 (11.1%)
Nörojenik Mesane (n=6)	5 (18.5%)	1 (5.6%)
Nefrotik Sendrom (n=8)	6 (22.2%)	2 (11.1%)
Displazi/Hipoplazi (n=7)	4 (14.8%)	3 (16.7%)
Alport (n=2)	0	2 (11.1%)
Diğer (n=6)	0	6 (33.3%)

Peritonit enfeksiyonu geçirme öyküsü periton diyaliz metodu ile karşılaştırıldığında peritonit geçiren hastaların 19'u (70.4%) CAPD, 4'ü (14.8%) CCPD, 2'si (7.4%) APD, 2'si (7.4%)NIPD; peritonit geçirmeyen hastaların 14'ü (77.8%) CAPD, 1'i (5.6%) CCPD, 2'si (11.1%) APD, 1'i (5.6%) NIPD diyaliz metodunu kullanmaktadır. Peritonit geçirme ile diyaliz metodu arasında istatistiksel anlamlı ilişki saptanmamıştır.(p=0.768) (Tablo 9)

Tablo 9: Peritonit enfeksiyonunun kullanılan periton diyaliz metoduna göre dağılımı

	Peritonit enf var	Peritonit enf yok
APD (n=4)	2 (7.4%)	2 (11.1%)
CAPD (n=33)	19 (70.4%)	14 (77.8%)
CCPD (n=5)	4 (14.8%)	1 (5.6%)
NIPD (n=3)	2 (7.4%)	1 (5.6%)

Ortalama hastalık başlama yaşı AA grubunda 10.69 ± 5.154 iken, AB grubunda 11.57 ± 4.467 , BB grubunda 12.50 ± 6.364 'idi, istatistiksel olarak anlamlı bulunmadı (p=0.189). (Tablo 10)

Tablo 10: MBL gen polimorfizmine göre ortalama peritonit geçirme yaşı

	AA	AB	BB
Hastalık başlama yaşı	10.69 ± 5.154	11.57 ± 4.467	12.50 ± 6.364

Peritonit enfeksiyonu geçirme durumu ile MBL gen mutasyonu karşılaştırıldığında AA polimorfizm saptanan 19’unda (70.4%), AB polimorfizm saptanan 7’si (25.9%) ve BB polimorfizmi saptanan 1’i (3.7%) ‘sinde peritonit geçirme öyküsü saptandı. Peritonit geçirme ile MBL mutasyonu arasında istatistiksel anlamlı ilişki saptanmamıştır. (p=0.630) (Tablo 11)

Tablo 11:Peritonit enfeksiyonu ile MBL mutasyonunun ilişkisi

	Peritonit enf var	Peritonit enf yok
AA (n=36)	19 (70.4%)	17 (94.4%)
AB (n=7)	7 (25.9%)	0%
BB (n=2)	1 (3.7%)	1 (5.6%)

Kronik böbrek Yetmezliği nedeniyle periton diyalizi yapılan hastalarda bakılan kan albümin düzeyi (minimum 1.5, maksimum 4.6) ortalama peritonit geçirenlerde 3.511 ± 0.7319 , peritonit geçirmeyenlerde 3.511 ± 0.5624 saptanmıştır. Kan albümin seviyesinin peritonit geçirme ile istatistiksel olarak anlamlı ilişkisi saptanmamıştır. (p=1.00) (Tablo 12)

Tablo 12:Peritonit enfeksiyonu ile kan albümin düzeyi arasındaki ilişki

	Peritonit enf var	Peritonit enf yok
Kan albümin seviyesi	3.511 ± 0.7319	3.511 ± 0.5624

MBL mutasyonu ile primer hastalık karşılaştırıldığında AA mutasyonu olan hastaların 10'unda (27.8 %) VUR, 3'ünde (8.3%) PUV, 4'ünde (11.1%) Nörojenik mesane, 6'sı (16.7%) Nefrotik sendrom, 5'inde (13.9%) Displazi/hipoplazi, 2'sinde (5.6%) Alport, 6'sında (16.7) diğer hastalıklar; AB mutasyonu olan hastaların 1'inde (14.3%) PUV, 2'sinde (28.6%) Nörojenik mesane, 2'sinde (28.6%) Nefrotik sendrom, 2'sinde (28.6%) Displazi/hipoplazi, BB mutasyonu olan hastaların ise 1'inde (50%) VUR, 1'inde (50%) PUV saptanmıştır. MBL mutasyonu ile primer hastalık arasındaki ilişki istatistiksel olarak anlamlı bulunmamıştır. (p=0.525) (Tablo 13)

Tablo 13: MBL mutasyonu ile primer hastalık dağılımı

	AA	AB	BB
VUR (n=11)	10 (27.8%)	0 (0%)	1 (50%)
PUV (n=5)	3 (8.3%)	1 (14.3%)	1 (50%)
Nörojenik Mesane (n=6)	4 (11.1%)	2 (28.6%)	0 (0%)
Nefrotik Sendrom (n=8)	6 (16.7%)	2 (28.6%)	0 (0%)
Displazi/Hipoplazi (n=7)	5 (13.9%)	2 (28.6%)	0 (0%)
Alport (n=2)	2 (5.6%)	0 (0%)	0 (0%)
Diğer (n=6)	6 (16.7%)	0 (0%)	0 (0%)

MBL mutasyonu periton diyaliz metodu ile karşılaştırıldığında AA mutasyonu olan hastaların 26'sı (72.2%) CAPD, 4'ü (11.1%) CCPD, 4'ü (11.1%) APD, 2'si (5.6%) NIPD; AB mutasyonu olan hastaların 5'i (71.4%) CAPD, 1'i (14.3%) CCPD, 1'i (14.3%) NIPD; BB mutasyonu olan hastaların 2'si (100%) CAPD diyaliz metodunu kullanmaktadır. MBL mutasyonu ile diyaliz metodu arasında istatistiksel anlamlı ilişki saptanmamıştır. (p=0.890) (Tablo 14)

Tablo 14: MBL mutasyonunun kullanılan periton diyaliz metoduna göre dağılımı

	AA	AB	BB
APD (n=4)	4 (11.1%)	0 (0%)	0 (0%)
CAPD (n=33)	26 (72.2%)	5 (71.4%)	2 (100%)
CCPD (n=5)	4 (11.1%)	1 (14.3%)	0 (0%)
NIPD (n=3)	2 (5.6%)	1 (14.3%)	0 (0%)

MBL mutasyonu ile çıkış yeri skoru karşılaştırıldığında AA mutasyonu olan hastaların 32'sinde (88.9%) skor 0, 4'ünde (11.1%) skor 1 puan ; AB mutasyonu olan hastaların 7'sinde (100%) çıkış yeri skoru 0 puan; BB mutasyonu olan hastaların 1'inde (50%) skor 0 puan, 1'inde (50%) çıkış yeri skoru 1 puan saptanmıştır. MBL mutasyonu ile çıkış yeri skoru arasında istatistiksel anlamlı ilişki saptanmamıştır. (p=0.140) (Tablo 15)

Tablo 15: MBL ile çıkış yeri skoruna göre dağılımı

	AA	AB	BB
0 puan	32 (88.9%)	7 (100%)	1 (50%)
1 puan	4 (11.1%)	0 (0%)	1 (50%)

MBL mutasyonu ile ateş semptomu karşılaştırıldığında AA mutasyonu olan hastaların 8'inde (22.2%) ; AB mutasyonu olan hastaların 2'sinde (28.6%); BB mutasyonu olan hastaların 1'inde (50%) ateş semptomu vardı. Ateş semptomu ile MBL gen polimorfizmi arasında ilişki saptanmadı. (p=0.648) (Tablo 16)

Tablo 16: MBL mutasyonu ile ateş arasındaki ilişki

	AA	AB	BB
Ateş var	8 (22.2%)	2 (28.6%)	1 (50%)
Ateş yok	28(77.8%)	5 (71.4%)	1 (50%)

MBL mutasyonu ile karın ağrısı semptomu karşılaştırıldığında AA mutasyonu olan hastaların 14'ünde (38.9%) ; AB mutasyonu olan hastaların 5'inde (71.4%); BB mutasyonu olan hastaların 1'inde (50%) karın ağrısı semptomu vardı. Karın ağrısı semptomu ile MBL gen polimorfizmi arasında ilişki saptanmadı. ($p=0.281$)(Tablo 17)

Tablo 17: MBL mutasyonu ile karın ağrısı arasındaki ilişki

	AA	AB	BB
Karın ağrısı var	14 (38.9%)	5 (71.4%)	1 (50%)
Karın ağrısı yok	22 (61.1%)	2 (28.6%)	1 (50%)

MBL mutasyonu ile bulantı-kusma semptomu karşılaştırıldığında AA mutasyonu olan hastaların 8'inde (22.2%) ; AB mutasyonu olan hastaların 3'ünde (42.9%); BB mutasyonu olan hastaların 1'inde (50%) bulantı-kusma semptomu vardı. Bulantı-kusma semptomu ile MBL gen polimorfizmi arasında ilişki saptanmadı. ($p=0.395$) (Tablo 18)

Tablo 18: MBL mutasyonu ile bulantı-kusma arasındaki ilişki

	AA	AB	BB
Bulantı-kusma var	8 (22.2%)	3 (42.9%)	1 (50%)
Bulantı-kusma yok	28 (77.8%)	4 (57.1%)	1 (50%)

MBL mutasyonu ile sıvı bulanıklığı karşılaştırıldığında AA mutasyonu olan hastaların 19'ünde (52.8%) ; AB mutasyonu olan hastaların 6'sinde (85.7%); BB mutasyonu olan hastaların 1'inde (50%) sıvı bulanıklığı semptomu vardı. Sıvı bulanıklığı semptomu ile MBL gen polimorfizmi arasında ilişki saptanmadı. (p=0.265) (Tablo 19)

Tablo 19: MBL mutasyonu ile sıvı bulanıklığı arasındaki ilişki

	AA	AB	BB
Sıvı bulanıklığı var	8 (22.2%)	3 (42.9%)	1 (50%)
Sıvı bulanıklığı yok	28 (77.8%)	4 (57.1%)	1 (50%)

8. TARTIŞMA

Kronik böbrek yetmezliği (KBY); kronik renal hastalık veya sistemik hastalıklara bağlı olarak nefronların progresif ve geri dönüşümsüz kaybı sonucu oluşan bir klinik tablodur. Periton Diyalizi (PD), Kronik böbrek yetmezliği olan hastalarda alternatif tedavi yöntemlerinden biridir. Periton kapillerlerindeki kan ve diyalizat arasında solütlerin difüzyonu ve hipertonic solusyonların periton boşluğuna ultrafiltrasyona yol açmaları, peritonun bir diyaliz membranı olarak kullanılmasının esaslarına dayanır. Peritonit, periton diyalizinin en önemli komplikasyonudur. Son dönemde komplemanın üçüncü yolu olan Mannoze bağlayıcı lektin (MBL) tarafından başlatılan lektin kaskadının periton diyalizi yapılan hastalardaki peritonit gelişimindeki rolü üzerinde durulmaktadır.

MBL defekti ilk kez 1989'da bundan 15 yıl önce temel opsonizasyon defekti olarak tanımlanmıştır. MBL eksikliği ve düşük MBL seviyeleri insan MBL genindeki ekson 1'in 52, 54 ve 57 kodonlarındaki üç missense mutasyonu ile kuvvetli olarak ilişkili bulunmuştur. Bu mutasyonlar MBL multimerizasyonunda bozulmaya, ligand bağlanması azalmaya ve komplemanın aktive olmamasına sebep olur. MBL'nin promoter bölgesinde polimorfizm saptanmıştır, bunlar H/L, X/Y ve P/Q olarak adlandırılırlar, -550, -221, +4 pozisyonlarındadır. HYP orta ve yüksek miktarda MBL üretimine, LXP düşük miktarda MBL üretimine sebep olur. İnsanların %5 'i bu 3 nokta mutasyonu için homozigot veya heterozigottur, bunlarda MBL eksikliği vardır. MBL eksikliği klasik bir primer immun yetmezlik değildir çeşitli düzenleyici mutasyonlar vardır, klinik penetransı belirgin olarak düşüktür. Çalışmamızda akut post streptokoksik glomerülonefrit geçiren çocuklarda ekson 1 kodon 54 polimorfizmini toplumda daha sık görülmesi nedeniyle araştırılmıştır (4,5).

Bizim çalışmamızda mannoze bağlayıcı lektin (MBL) geni 1.ekzonunda bulunan kodon 54 (allel B) polimorfizmi, dağılımı ve bunun klinik, laboratuvar bulguları, peritonit sıklığı, etkenleri üzerine etkileri değerlendirilmiştir. Kronik böbrek yetmezliği nedeniyle periton diyalizi yapılan grupta AA (normal allel), AB ve BB(varyant allel) gen frekansları 80%, 15.6 % ve 4.4% saptandı. Peritonit geçiren hastalar ve kontrol grubu ile karşılaştırıldığında gen polimorfizmi açısından anlamlı fark bulunmadı ($p>0.005$). MBL gen polimorfizmi olan olgularda MBL üretiminde defekte bağlı enfeksiyona immun yatkınlık olabileceği düşünülerek hastalık başlangıcındaki enfeksiyöz orjin değerlendirildi, fakat peritonit geçiren polimorfizm saptanan AB (heterozigot) ve BB (homozigot) gruplarıyla, polimorfizm saptanmayan AA (normal allel) grubu arasında istatistiksel olarak anlamlı fark

saptanmadı ($p>0.005$). Mannoz bağlayıcı gen polimorfizmine bağlı MBL eksikliğinin enfeksiyona yatkınlık yaratmadığı sonucuna varıldı.

Yapılan MBL ile ilgili çalışmalar MBL eksikliğinin enfeksiyonlara eğilimi artırdığını bildirmektedir, özellikle alt ve üst solunum yolu enfeksiyonlarının gözlemlendiği, farklı alleller karşılaştırıldığında yüksek MBL seviyesine sahip olmanın sepsis ve septik şoktan korunmada önemli olduğu bildirilmiştir. Hücrel immun sistemi baskılanmış olan kemoterapi hastalarında düşük MBL seviyesi ile pnömoni ve bakteriyemi gelişimi ilişkili bulunmuş, nötropenik ateşin süresini uzattığı bildirilmiştir. MBL'nin N. Menengitidis, H.İnfluenza, insan immun yetmezlik virüsü (HIV), İnfluenza A, Herpes Simpleks virüsü, Candida Albicans, Saccharomycis cescerevisiae, Aspergillus Fumigatus enfeksiyonlarına karşı konakçı savunmasında önemli rol oynadığı, eksikliğinde bu enfeksiyonlara yatkınlık geliştiği bildirilmiştir (6,7). Periton diyalizi ile ilişkili peritonitli hastalarda serum MBL konsantrasyonu ve MBL kodon 54 mutasyonunun risk faktörü olarak etkisi incelendiğinde mutasyon bulunan periton diyaliz hastalarının serum MBL seviyeleri aynı gen mutasyonuna sahip hemodiyaliz hastaları ile karşılaştırıldığında daha düşük bulunmuştur. Diyaliz hastalarının MBL seviyesi düşük olmasının, periton diyaliz hastalarında peritonit gelişimi için primer faktör olabileceği öne sürülmüştür (8). Ancak bizim çalışmamızda MBL polimorfizminin peritonit geçirme sıklığı ile ilişkisi olmadığı görülmüştür.

MBL'nin miktarındaki artış otoimmün hastalıklarla da ilişkili bulunmuştur; sistemik lupus eritematozus, romatoid artrit, çöliak hastalığı, Sjögren sendromu, Crohn hastalığı gibi otoimmün hastalıklara yatkınlık geliştiği bildirilmiştir (9,10,11). Mannoz bağlayıcı lektin yolunun otoimmün hastalıklara yatkınlık yaratmasından yola çıkılarak insan glomerülonefriti gelişiminde MBL'nin rolü araştırılmıştır. Yapılan çalışmalarda lupus nefropatili, membranoproliferatif glomerülonefritli, anti glomerüler bazal membran nefriti, fokal segmental glomerülosklerozlu, IgA nefropatili hastaların böbrek biyopsi materyallerinde mannoz bağlayıcı lektin IgG depozitleri ile birlikte gösterilmiştir. MBL'nin IgG'nin agalaktozil oligasakkaritlerine bağlanarak N-asetil glukozamine dönüşümü sağlayıp glomerülde lektin yolu aracılığıyla bilinmeyen marjinal bir şekilde tüm kompleman yolu aktive ettiği düşünülmüştür (12). SLE'li olgularda C1q'ya benzerlik gösteren MBL'ye karşı otoantikorlar iki kat daha fazla bulunmuş, MBL'nin hedef organlarda bu otoantikorlarla immun kompleks depozitleri oluşturup inflamasyona yol açtığı bildirilmiştir. MBL genetik defektinin SLE gelişimiyle ilişkili olabileceği düşünülmüş, MBL defektinin SLE gelişimine etkisi araştırılmıştır, düşük MBL seviyesinin SLE gelişimi için risk faktörü olduğu görülmüştür (14). MBL gen polimorfizmi ile sistemik lupus eritematozus, romatoid artrit ve

sjögren sendromu varlığı incelenmiş, bu hastalarda kodon 54 mutasyonu sıklığı sağlıklı kontrol grubuna göre belirgin olarak yüksek bulunmuştur. MBL geni kodon 54 mutasyonu homozigot olanlarda SLE gibi otoimmün hastalıkların gelişimine yatkınlık olabileceği, MBL'nin SLE gelişimi ve progresyonu üzerine koruyucu etkisi olabileceği düşünülmüştür (8). Artmış serum MBL seviyelerinin KBY hastalarında immun sistemi tetikleyerek ateroskleroz gelişimine yatkınlık yaratabileceği düşünülmüştür (20). Kriyoglobulinemik glomerülonefritin patogenezinde lektin kompleman yolunun rolünü araştıran serolojik ve histolojik çalışmalar yapılmıştır, MBL serum konsantrasyonu yüksek bulunmuştur, renal biyopsi spesmenlerinde MBL ve MASP-1 depolanması gösterilmiştir. Bu sonuçlar komplemanın lektin yolunun kriyoglobulinemi glomerülonefritte organ hasarına yol açtığını göstermiştir (21). Yüksek MBL seviyesi erken dönem tip 1 diyabet hastalarında, persistan mikro- makroalbüminüri gelişimi ile ilişkili bulunmuş, bu da komplemanın MBL'ye bağlı aktivasyonunun diyabetik mikrovasküler komplikasyonların patogenezinde anahtar rol oynadığını göstermiştir (22). Yüksek MBL seviyesinin komplemana bağlı hasarı artırarak graft yaşam beklentisinde azalmayla ilişkili olduğu, yüksek MBL seviyesinin daha ciddi boyutta bir rejeksiyona, tedaviye cevapsızlığa ve graft kaybına yol açtığı gösterilmiştir, transplantasyon öncesinde MBL seviyesi ölçülerek risk belirlenebileceği düşünülmüştür (23). Lektin yolunun böbrek allograftlarında peritübüller kapiller C4d depolanmasına sebep olabileceği gösterilmiştir(24). Akut renal yetmezlik ve transplantasyonda iskemi ve reperfüzyon (I/R) sonucunda gelişen organ hasarını, artmış MBL aktivasyonunun tetiklediği öne sürülmüştür(25,26). Bu çalışmalar özellikle MBL'nin glomerülonefritlerde glomerüler depolanması, glomerüler hastalıklarda otoimmün mekanizmalara bağlı kompleman lektin yolunun aktivasyonunu işaret etmektedir.

Henoch-Schönlein purpura nefriti (HSPN) 'inde böbreklerde MBL ve IgA depozitleri biriktiği ve lektin yoluna bağlı kompleman aktivasyonunun HSPN başlangıcında rol oynadığı, bu mekanizmanın hastalığın gelişiminde önemli olabileceği gösterilmiştir (15). Henoch-Schönlein purpura nefriti (HSPN) olan hastalarda kompleman yolu ile klinikopatolojik bulgular arasındaki korelasyon araştırılmıştır. Hastaların uzun dönem izleminde glomerüler değişikliklerin ciddiyeti ve hematüri ve proteinürinin derecesi IgA1/IgA2 kod pozitif olan hastalarda IgA1 depoziti olanlara göre daha fazla bulunmuştur. Bu çalışma ile HSPN'li hastalarda komplemanın alternatif ve lektin yolu ile aktivasyonu glomerüldeki değişiklikler ile gösterilmiştir, HSPN hastalarda komplemanın lektin yoluna bağlı aktivasyonunun glomerüler hasar gelişimine ve üriner anamallere yol açabileceği belirtilmiştir (17). Son yıllarda IgA nefropatili (IgAN) olguların böbrek biyopsilerinde MBL depozitlerinin

immunohistokimyasal olarak saptanmış. MBL2nin glomerüler depolanması ile renal fonksiyonlar arasındaki ilişki yapılan bir çalışmada bulunamazken, başka bir çalışmada MBL pozitif olgularda kreatin klirensinin daha az olduğu, üriner protein atılımının daha fazla olduğu gösterilmiştir, MBL'nin IgAGN'de glomerüler immün depolanmadan sorumlu olabileceği, genetik olarak MBL defekti olmasının bazı IgAGN'li olgularda abartılı immün yanıtı sebep olabileceği düşünülmüştür (18). IgAGN'li hastalarda yapılan başka bir çalışmada ise MBL gen polimorfizmi IgAGN gelişimi ve ciddiyeti ile ilişkili bulunmamıştır (19). Henoch-Schönlein purpura nefritinde lektin yolunun aşırı aktivasyonuna bağlı MBL sentezi hastalığın gelişiminden ve progresyonundan sorumlu tutulurken, IgA nefropatisinde MBL polimorfizmine bağlı MBL eksikliğinin hastalık gelişimi ve progresyonuna etkili olduğu gösterilmiştir (17,18). IgA nefropatisiyle ilgili başka bir çalışmada MBL polimorfizmine bağlı MBL eksikliğinin APSGN gelişimine yatkınlık yaratmadığı gibi hastalarda klinik ve laboratuvar tablosunda progresyonuna yol açmadığı gösterilmiştir (19).

Hasta grubunda klinik bulgulardan sıvı bulanıklığı, bulantı-kusma, ateş varlığı, karın ağrısı, laboratuvar bulgularından albumin düşüklüğü, kullanılan periton diyaliz metodu, primer hastalık MBL gen polimorfizmiyle ilişkili bulunmadı ($p>0.005$). Mannoza bağlayıcı gen polimorfizminin peritonit gelişimine etkisi olmadığı gibi polimorfizm varlığının daha ağır laboratuvar ve klinik bulguların varlığına yol açmadığı açısından önem arz etmediği gözlemlendi.

Literatürde Son dönem böbrek yetmezliği gelişen olgularda periton diyalizi uygulanan iki veya daha fazla peritonit epizodu geçirenler, peritonit geçirmeyenler, hemodiyaliz uygulananlar, ve periton diyalizinin yanlış uygulanma tekniğine bağlı olarak batında adezyon gelişip hemodiyaliz uygulanan hastalardan oluşan dört grup oluşturulmuştur. Homozigot ve heterozigot hastalarda MBL seviyesi düşük bulunmuştur, diyaliz uygulanan hastalarda kodon 54 mutasyonu görülme oranı sağlıklı olanlara göre yüksektir. Diyaliz hastalarının serum MBL seviyesinin düşük olması MBL gen mutasyonundan ve diyaliz tedavi metodundan bağımsız bulunmuştur. Kodon 54 nokta mutasyonu bulunan periton diyaliz hastalarının serum MBL seviyeleri aynı gen mutasyonuna sahip hemodiyaliz hastaları ile karşılaştırıldığında daha düşük bulunmuştur. Buna rağmen serum MBL seviyeleri veya kodon 54 nokta mutasyonu açısından dört grup arasında fark bulunmamıştır (51). Sonuç olarak bizim çalışmamızda KBY tanısıyla periton diyalizi yapılan hastalarda peritonit geçirme riski açısından MBL kodon 54 nokta polimorfizm mutasyonunun önem arz etmediği gösterilmiştir.

SONUÇLAR:

- Kronik Böbrek Yetmezliği tanısıyla periton diyalizi yapılan toplam 45 hasta çalışmaya alınmıştır. Çalışmaya alınan %51.1 (23) erkek, %48.9 (22) kız hastaydı. Hastaların tanı anındaki yaş ortalaması peritonit geçirenlerde 11.19 ± 5.561 yaş (minimum 1 yaş, maksimum 20 yaş) peritonit geçirmeyenlerde ise 10.50 ± 4.134 (minimum 0 yaş, maksimum 16 yaş) yaştı.
- Hastaların %60 (27) sinde peritonit geçirme öyküsü var, %40 (18) hastada peritonit öyküsü yoktu. Peritonit geçirme öyküsü olan hastalar minimum 1 kez (9 hasta) , maksimum 7 kez (2 hasta) peritonit geçirmişti.
- Hastalarda Kronik Böbrek Yetmezliği 'nin etiolojisinde %24.4 VUR (11 hasta) , %17.8 Nefrotik sendrom (8) , %15.6 Displazi/Hipoplazi (7) , %13.3 Nörojenik mesane (6) , %11.1 PUV (5) , %4.4 Alport (2) vardı ve, %13.3 (6) hastada ise etiyoloji saptanmamıştı
- Periton diyaliz metodlarından %73.3 (33) hastada CAPD, %11.1 (5) hastada CCPD, %8.9 (4) hastada APD , %6.7 (3) hastada NIPD metodu kullanıldı.
- Ateş, karın ağrısı, bulantı-kusma, sıvı bulanıklığı semptomu ile gelen hastaların %100 ünde peritonit geçirme öyküsü mevcuttu.
- Peritonitli hastalardan alınan 69 kültür sonucunda hastaların %10.1 (7) 'sinde peritonitte E.coli, %4.3 (3) 'ünde Enterobacter, %4.3 (3) 'ünde Pseudomonas, %2.9 (2) 'unda ise S.aureus üretilirken; %78.3 (54) 'ünde kültürde üreme saptanmadı.
- Peritonit geçiren hastaların %57.5 (23) hastanın çıkış yeri skoru 0 puan, %80(4) hastada çıkış yeri skoru 1 puandı. Peritonit geçirmeyen KBY hastalarının %42.5 (17) hastada çıkış yeri skoru 0 puan, %20(1) inde çıkış yeri skoru 1 puan olarak değerlendirildi.
- Peritonit geçiren hastaların kan albümin düzeyi 3.511 ± 0.7319 , peritonit geçirmeyen hastaların kan albümin düzeyi 3.511 ± 0.5624 (minimum 1.5, maksimum 5.7) olarak saptandı
- Kronik Böbrek Yetmezliği tanısıyla periton diyalizi yapılan çocuklar MBL gen polimorfizmi saptananlar (AB ve BB), polimorfizm olmayanlarla (AA) cinsiyet yönünden Pearson Chi-Square testi ile karşılaştırıldığında erkeklerin 17'si (73,9%) AA, 5'i (21,7%) AB, 1'i (4,3%) BB gubundayken, kızların 19'u (86,4%) AA, 2'si

(9,1%) AB, 1'i (4,5%) BB grubundaydı, MBL gen polimorfizmi varlığı kız ve erkek çocuklar arasında istatistiksel olarak anlamlı bulunmadı. (p=0.503)

- Periton diyalizi yapılan çocuklardan MBL gen polimorfizmi saptananlar (AB ve BB), polimorfizm olmayanlarla cinsiyet yönünden karşılaştırıldığında MBL gen polimorfizmi varlığı kız ve erkek çocuklar arasında istatistiksel olarak anlamlı bulunmadı.
- Peritonit enfeksiyonu geçirme durumu ile MBL gen mutasyonu karşılaştırıldığında AA polimorfizm saptananların 19'unda (70.4%), AB polimorfizm saptananların 7'si (25.9%) ve BB polimorfizmi olanların 1'i (3.7%) 'sinde peritonit geçirme öyküsü saptandı. Peritonit geçirme ile MBL mutasyonu arasında istatistiksel anlamlı ilişki saptanmamıştır. (p=0.630)
- Kan albümin seviyesinin peritonit geçirme ile istatistiksel olarak anlamlı ilişkisi saptanmamıştır. (p=1.00)
- MBL mutasyonu ile primer hastalık arasındaki ilişki istatistiksel olarak anlamlı bulunmadı. (p=0.525)
- MBL mutasyonu ile diyaliz metodu arasında istatistiksel anlamlı ilişki saptanmamıştır. (p=0.890)
- MBL mutasyonu ile çıkış yeri skoru arasında istatistiksel anlamlı ilişki saptanmamıştır. (p=0.140)
- Ateş semptomu ile MBL gen polimorfizmi arasında ilişki saptanmadı. (p=0.648)
- Karın ağrısı semptomu ile MBL gen polimorfizmi arasında ilişki saptanmadı. (p=0.281)
- Bulantı-kusma semptomu ile MBL gen polimorfizmi arasında ilişki saptanmadı. (p=0.395)
- Sıvı bulanıklığı semptomu ile MBL gen polimorfizmi arasında ilişki saptanmadı. (p=0.265)

ÖZET:

Bizim çalışmamızda mannoz bağlayıcı lektin (MBL) geni 1.ekzonunda bulunan kodon 54 (allel B) polimorfizmi, dağılımı ve bunun klinik, laboratuvar bulguları, peritonit sıklığı, etkenleri üzerine etkileri değerlendirilmiştir.

Kronik böbrek yetmezliği nedeniyle periton diyalizi yapılan grupta AA (normal allel), AB ve BB(varyant allel) gen frekansları 80%, 15.6 % ve 4.4% saptandı. Peritonit geçiren hastalar ve kontrol grubu ile karşılaştırıldığında gen polimorfizmi açısından anlamlı fark bulunmadı ($p>0.005$). MBL gen polimorfizmi olan olgularda MBL üretiminde defekte bağlı enfeksiyona immün yatkınlık olabileceği düşünülerek hastalık başlangıcındaki enfeksiyöz orjin değerlendirildi, fakat peritonit geçiren polimorfizm saptanan AB (heterozigot) ve BB (homozigot) gruplarıyla, polimorfizm saptanmayan AA (normal allel) grubu arasında istatistiksel olarak anlamlı fark saptanmadı ($p>0.005$). Mannoza bağlayıcı gen polimorfizmine bağlı MBL eksikliğinin enfeksiyona yatkınlık yaratmadığı sonucuna varıldı.

MBL geni 1.ekzonunda bulunan polimorfizmi kodon 54 (allel B) RFLP yöntemi ile çalışılmıştır. MBL gen polimorfizmi allel dağılımı Hardy-Weinberg eşitliği ile hasta ve kontrol grubunda çalışılmıştır. Ki kare testi, Kruskal-Wallis ve Anova testi grupları karşılaştırmak için kullanılmıştır. Data ortalama±standart deviasyon (SD) olarak değerlendirilmiş ve p değeri <0.05 olduğunda istatistiksel olarak anlamlı olarak bulunmuştur.

Kronik Böbrek Yetmezliği tanısıyla periton diyalizi yapılan toplam 45 hasta çalışmaya alınmıştır. Çalışmaya alınan %51.1 (23) erkek, %48.9 (22) kız hastaydı. Hastaların tanı anındaki yaş ortalaması peritonit geçirenlerde 11.19 ± 5.561 yaş (minimum 1 yaş, maksimum 20 yaş) peritonit geçirmeyenlerde 10.50 ± 4.134 (minimum 0 yaş, maksimum 16 yaş) yaştı. Hastaların %60 (27) 'ında peritonit geçirme öyküsü var, %40 (18) 'ında yoktu. Peritonit geçirme öyküsü olan hastalar minimum 1 kez (9 hasta), maksimum 7 kez (2 hasta) peritonit geçirmişti. Hastalarda Kronik Böbrek Yetmezliği 'nin etiolojisinde %24.4 VUR (11 hasta), %17.8 Nefrotik sendrom (8), %15.6 Displazi/Hipoplazi (7), %13.3 Nörojenik mesane (6), %11.1 PUV (5), %4.4 Alport (2) saptandı. %13.3 (6) hastada ise etioloji nedeni bulunamadı. Periton diyaliz metodlarından %73.3 (33) hastada CAPD, %11.1 (5) hastada CCPD, %8.9 (4) hastada APD, %6.7 (3) hastada NIPD metodu kullanıldı. Ateş, karın ağrısı, bulantı-kusma, sıvı bulanıklığı semptomu ile gelen hastaların %100 ünde peritonit geçirme öyküsü mevcut. Peritonitli hastalardan alınan 69 periton sıvısı kültüründen %10.1 (7) 'inde E.coli, %4.3 (3) 'ünde Enterobacter, %4.3 (3) 'ünde Pseudomonas, %2.9 (2) 'unda S.aureus üretildi. %78.3 (54) peritonit enfeksiyonunda kültürde üreme saptanmadı. Peritonit geçiren hastaların kan albümin düzeyi 3.511 ± 0.7319 , peritonit geçirmeyen hastaların kan albümin

düzeyi 3.511 ± 0.5624 (minimum 1.5, maksimum 5.7) olarak saptandı. Peritonit geçiren hastaların %57.5 (23) 'inde; hastanın çıkış yeri skoru 0 puan, %80 (4) 'inde çıkış yeri skoru 1 puandı. Peritonit geçirmeyen KBY hastalarının %42.5 (17) 'inde hastada çıkış yeri skoru 0 puan, %20 (1) sinde çıkış yeri skoru 1 puan olarak değerlendirildi.

Ortalama hastalık başlama yaşı AA grubunda 10.69 ± 5.154 iken, AB grubunda 11.57 ± 4.467 , BB grubunda 12.50 ± 6.364 'idi, istatistiksel olarak anlamlı bulunmadı ($p=0.189$). Peritonit enfeksiyonu geçirme durumu ile MBL gen mutasyonu karşılaştırıldığında AA polimorfizm saptanan 19'unda (70.4%), AB polimorfizm saptanan 7'si (25.9%) ve BB polimorfizmi saptanan 1'i (3.7%) 'sinde peritonit geçirme öyküsü saptandı. Peritonit geçirme ile MBL mutasyonu arasında istatistiksel anlamlı ilişki saptanmamıştır. ($p=0.630$) Kronik Böbrek Yetmezliği nedeniyle periton diyalizi yapılan hastalarda bakılan kan albümin düzeyi (minimum 1.5, maksimum 4.6) ortalama peritonit geçirenlerde 3.511 ± 0.7319 , peritonit geçirmeyenlerde 3.511 ± 0.5624 saptanmıştır. Kan albümin seviyesinin peritonit geçirme ile istatistiksel olarak anlamlı ilişkisi saptanmamıştır. ($p=1.00$) MBL mutasyonu ile primer hastalık karşılaştırıldığında AA mutasyonu olan hastaların 10'unda (27.8 %) VUR, 3'ünde (8.3%) PUV, 4'ünde (11.1%) Nörojenik mesane, 6'sı (16.7%) Nefrotik sendrom, 5'inde (13.9%) Displazi/hipoplazi, 2'sinde (5.6%) Alport, 6'sında (16.7) diğer hastalıklar; AB mutasyonu olan hastaların 1'inde (14.3%) PUV, 2'sinde (28.6%) Nörojenik mesane, 2'sinde (28.6%) Nefrotik sendrom, 2'sinde (28.6%) Displazi/hipoplazi, BB mutasyonu olan hastaların ise 1'inde (50%) VUR, 1'inde (50%) PUV saptanmıştır. MBL mutasyonu ile primer hastalık arasındaki ilişki istatistiksel olarak anlamlı bulunmamıştır. ($p=0.525$)

MBL mutasyonu ile çıkış yeri skoru karşılaştırıldığında AA mutasyonu olan hastaların 32'sinde (88.9%) skor 0, 4'ünde (11.1%) skor 1 puan; AB mutasyonu olan hastaların 7'sinde (100%) çıkış yeri skoru 0 puan; BB mutasyonu olan hastaların 1'inde (50%) skor 0 puan, 1'inde (50%) çıkış yeri skoru 1 puan saptanmıştır. MBL mutasyonu ile çıkış yeri skoru arasında istatistiksel anlamlı ilişki saptanmamıştır. ($p=0.140$) MBL mutasyonu ile ateş semptomu karşılaştırıldığında AA mutasyonu olan hastaların 8'inde (22.2%) ; AB mutasyonu olan hastaların 2'sinde (28.6%); BB mutasyonu olan hastaların 1'inde (50%) ateş semptomu vardı. Ateş semptomu ile MBL gen polimorfizmi arasında ilişki saptanmadı. ($p=0.648$) MBL mutasyonu ile karın ağrısı semptomu karşılaştırıldığında AA mutasyonu olan hastaların 14'ünde (38.9%) ; AB mutasyonu olan hastaların 5'inde (71.4%); BB mutasyonu olan hastaların 1'inde (50%) karın ağrısı semptomu vardı. Karın ağrısı semptomu ile MBL gen polimorfizmi arasında ilişki saptanmadı. ($p=0.281$) MBL mutasyonu ile bulantı-kusma semptomu karşılaştırıldığında AA mutasyonu olan hastaların 8'inde (22.2%) ; AB mutasyonu

olan hastaların 3'ünde (42.9%); BB mutasyonu olan hastaların 1'inde (50%) bulantı-kusma semptomu vardı. Bulantı-kusma semptomu ile MBL gen polimorfizmi arasında ilişki saptanmadı. ($p=0.395$) MBL mutasyonu ile sıvı bulanıklığı karşılaştırıldığında AA mutasyonu olan hastaların 19'ünde (52.8%) ; AB mutasyonu olan hastaların 6'sinde (85.7%); BB mutasyonu olan hastaların 1'inde (50%) sıvı bulanıklığı semptomu vardı. Sıvı bulanıklığı semptomu ile MBL gen polimorfizmi arasında ilişki saptanmadı. ($p=0.265$)

Sonuç olarak bizim çalışmamızda KBY tanısıyla periton diyalizi yapılan hastalarda peritonit geçirme riski açısından MBL kodon 54 nokta polimorfizm mutasyonunun önem arz etmediği gösterilmiştir.

KAYNAKLAR

1. Süleymanlar G,Akoğlu E. Kronik böbrek yetmezliği. Temel İç Hastalıkları. İliçin G,Biberoğlu K,Ünal S,Akalin S,Süleymanlar G(eds). Güneş Kitabevi 1996:769- 802.
2. Erek E, Serdengeçti K, Süleymanlar G. Türkiye’de nefroloji–diyaliz ve transplantasyon. Türk Nefroloji Derneği yayımları. İstanbul 2003;47-61
3. Furth SL, Hwang W, Yang C, Neu AM, Fivush BA, Powe NR. Growth failure, risk of hospitalization and death for children with end stage renal disease. *Pediatr Nephrol* 2002 Jun;17(6):450-55
4. Böbrek Yetmezliği. İn: Keklikoğlu M. Çev. ed. The Merck Manuel tanı/televi el kitabı. Nobel tıp kitabevi. 1995:1661-68
5. Coleman AJ, Aeias M, et al. The mekanism of salt watage in chronic renal disease. *J Clin Invest* 1966;15:1116
6. Kher KK, Makker SP,. *Clinical Pediatric Nephrology*. 1992;501-96
7. Port RE, Ding RW, Fies T, Scharer K. With erythropoetin for renal anemia. *Pediatr Nephrol* 1997 Oct;11(5):628-630
8. Sanchez CP, Salusky IB,. The renal bone diseases in children treated with dialysis. *Adv Ren Replace Ther* 196;3(1). 14-23
9. Alessi G, Urso S, Risi D, Paletsini M. Radological study of bone change in the foot chronic renal insufficiency. *Ital J Orthop Traumatol* 1987,13(1). 113-19
10. Clinical Practice Guidlines for Chronic Kidney Disease: Evaluation, Clasification and Stratification. *AJKD*, National Kidney Foundation, Vol 139 No 2 Suppl 1, Feb 2002
11. Böbrek yetmezliği olan yeni hasta/Son dönem böbrek yetmezliği hastalarında diyalize başlama zamanı, in: Uslan İ. Çev. ed. Oxford Diyaliz El kitabı. Nobel Tıp Kitabevi, İstanbul. 2002;34-39
12. İliçin G,Ünal S,Biberoğlu K,Akalin S,Süleymanlar G. Temel İç hastalıkları 1996 Cilt 1,s:786-94,Ankara
13. Schaefer F, Klaus G, Muller-Wiefel DE, Mehls O. Intermittent versus continuous intraperitoneal glycopeptide/ceftazidime treatment in children with peritoneal dialysis-associated peritonitis. The Mid-European Pediatric Peritoneal Dialysis Study Group (MEPPS). *J Am Soc Nephrol* 1999;10:136-45.

14. Burkart JM, Daeihagh P, Rocco MV. Peritoneal Dialysis. Brenner BM ed. Brenner & Rector's The Kidney ed by, 7th Edition Philadelphia: W.B. Saunders, 2004
15. Piraino B, Bailie GR, Bernardini J, Boeschoten E, Gupta A, Holmes C, Kuijper EJ, Li PK, Lye WC, Mujais S, Paterson DL, Fontan MP, Ramos A, Schaefer F, Uttley L; ISPD Ad Hoc Advisory Committee Peritoneal dialysis-related infections recommendations: 2005 update. *Perit Dial Int.* 2005 Mar-Apr;25(2) : 107-31.
16. Leehey DJ, Gandhi VC, Daugirdas JT. Peritonitis and exit site infection. In *Handbook of Dialysis.* Third Edition. Lippincott Williams & Wilkins 2001 : 373-395.
17. *Am J Kidney Dis* 39: 1278-86, 2002
18. Warady BA, Feneberg R, Verrina E et al; for the International Pediatric Peritonitis Registry (IPPR). Peritonitis in children who receive long-term peritoneal dialysis: a prospective evaluation of therapeutic guidelines. *J Am Soc Nephrol* 2007;18:2172-9
19. Waraday BA. Sclerosing encapsulating peritonitis: what approach should be taken with children? *Perit Dial Int* 2000;20:390-1
20. Waraday BA, Schaefer F, Holloway M et al. International Society for Peritoneal Dialysis (ISPD) Advisory Committee on Peritonitis Management in Pediatric Patients, Consensus guidelines for the treatment of peritonitis in pediatric patients receiving peritoneal dialysis. *Perit Dial Int* 2000;20:610-24
21. *Türk Nefroloji Diyaliz ve Transplantasyon Dergisi/ Official Journal of the Turkish Society of Nephrology* 2007;16(Ek-2) 77-85
22. Vanholder RC and Lameire NH. Osmotic agents in peritoneal dialysis. *Kidney Int* 1996;50:86-91
23. Oymak O. SAPD tedavisi için hasta seçimi. *Diyaliz ve Nefroloji Bülteni* 1997;1(3):163
24. Worthley D., Bardy P.G. Mullighan C.G. Mannose-binding lectin: biology and clinical implications. *International Medicine Journal* 2005; 35: 548-555
25. Casanova J.L. Abel L. Human Mannose –binding Lectin in Immunity: Friend, foe, or Both? *Journal Experimental Medicine.* Volume 199, Number 10, May 17, 2004 1295-1299

26. Klein N.J. Mannose-binding lectin: do we need it? *Molecular Immunology* 2005; 42: 919-924
27. Fujita T, Matsushita M, Endo Y. The lectin-complement pathway-its role in innate immunity and evolution. *Immunological Reviews* 2004. Vol:198:185-202
28. Neth O, Hann I, Turner M.W, Klein N.J. Deficiency of mannose-binding lectin and burden of infection in children with malignancy: a prospective study. *Lancet*.2001 Aug 25;358(9282):598-599
29. Gadjeva M, Takahashi K, Thiel S. Mannan-binding lectin-a soluble pattern recognition molecule. *Molecular Immunology* 2004;41:113-121
30. Turner MV. Mannose-binding lectin: the pluripotent molecule of the innate immune system. *Immunology Today*. 1996 ; 17: 532-540
31. Kilpatrick DC. Manan -binding lectin and its role in innate immunity. *Transfus Med* 2002;12:335-352
32. Eisen DP, Minchinton RM. Impact of mannose-binding lectin on susceptibility to infectious diseases. *Clin Infect Dis* 2003;37:1496-1505
33. Jack DL, Turner MW. anti-microbial activities of mannose-binding lectin. *Biochem Soc Trans* 2003; 31: 453-457
34. Hibberd ML, Sumiya M, summerfield JA, Booy R, Levin m. Association of variants of gene for mannose binding lectin with susceptibility to meningococcal disease. *Meningococcal Research Group. Lancet* 1999; 353:1049-1053
35. Garred P, michaelsen TE, Bjunge G, thiel S, Svejgaard a. A low serum concentration of manan binding protein is not associated with serogroup B or c meningococcal disease. *Scand j Immunol* 1993;37: 468-470
36. Roy S, knox k, Segal s, Griffiths D, Moore CE, Welsh KI. MBL genotype and risk of invasive pneumococcal disease: a case-control study. *Lancet* 2002; 359: 1569-1573
37. Kronberg G, Weis n, Madsen HO, Pedersen SS, Wejse C, nielsen H. Variant mannose-binding lectin alleles ar not associated with susceptibility to or outcome of invasive pneumucoccal infection in randomly included patients. *J Infect Dis* 2002;185: 1517-1520

38. Shi L, Takahashi K, Dundee J, Shahroor-Karni S, Thiel S, Jensenius JC. Mannose binding lectin deficient mice are susceptible to infection with *Staphylococcus aureus*. *J exp Med* 2004; 199: 1379-1390
39. Garred P, Madsen HO, Balslev U, Hofmann B, Pedersen C, Gersoft J. Susceptibility to Hiv infection and progression of AIDS in relation to variant alleles of mannose-binding lectin. *Lancet* 1997;349:236-240.
40. Kilpatrick DC. Mannan-binding lectin: clinical significance and applications. *Biochem Biophys Acta* 2002;1572: 401-413.
41. Reading Pc, Hartley CA, Ezekowitz RAB, Anders EM. A serum mannose binding lectin mediates complement-dependent lysis of influenza virus-infected cells. *Biochem Biophys Res Commun* 1995;217:1128-1136.
42. Yuen MF, Lau CS, Lau YL, Wong WM, Cheng CC, Lai CL. Mannose binding lectin gene mutations are associated with progression of liver disease in chronic hepatitis B infection. *Hepatology* 1999;29: 1248-1251.
43. Kilpatrick DC, Delahooke TE, Koch C, Turner ML, Hayes PC. Manan-binding lectin and hepatitis C infection. *Clin Exp Immunol* 2003; 132: 92-95.
44. Crosdale DJ, Poulton KV, Ollier WE, thomson W, Denning DW. Mannose-binding lectin gene polimorphisms as a susceptibility factor chronic necrotizing pulmonary aspergillosis. *J Infect Dis* 2001; 184: 653-656.
45. Gomi K, tokue Y, Kobayashi T, Takahashi H, Watanable A, Fujita t. Mannose binding lectin gene polimorphism is a modulating factor in repeated respiratory infections. *Chest* 2004;126: 95-96
46. Summerfiald JA, Sumiya M, Levin M, Turner MW. Association of mutations in mannose binding protein gene with childhood infections in consecutive hospital series. *BJM* 1997;314: 1229-1232
47. Koch A, Melbye M, Sorenson P, Homeo p. Acute respiratory tract infections and mannose binding lectin insufficiency during early childhood. *JAMA* 2001;285:1316-1321
48. Fidler KJ, Wilson P, Davies JC, Turner MW, peters MJ, Klein NJ. Increased incidence and severity of systemic inflammatory responce syndrome in patients deficient in mannose binding lectin. *Intensive care Med* 2004;30:1438-1445

49. Garred P, Presler T, Madsen Ho, Frederiksen B, Svejgaard A. Association of mannose binding lectin gene heterogeneity with severity of lung disease and survival in cystic fibrosis. *J Clin Invest* 1999;104: 431-437
50. Bergmann OJ, Christiansen m, Laursen I, Bang P, Hansen NE. Low levels of mannose binding lectin do not affect occurrence of severe infections or duration of fever in acute myeloid leukaemia during remission induction therapy. *Eur J haematol* 2003; 70:91-97
51. Kilpatrick DC, McIntock LA, Allan EK. No strong relationship between mannan binding lectin or plasma ficolins and chemotherapy related infections. *Clin Exp Immunol* 2003; 134: 279-284
52. Rocha V, Franco RF, Porcher R, Bittencourt H, Silva WA. Host defence and inflammatory gene polymorphisms are associated with outcomes after HLA identical sibling bone marrow transplantation. *Blood* 2002; 100: 3908-3918.
53. Siassi M, Hohenberger W, Reise J. Mannan binding lectin (MBL) serum levels and post operative infections. *Biochem Soc Trans* 2003;31:774-775
54. Garred P, Harboe M, Oettinger T, Koch C, Svejgaard A. Dual role of mannan binding protein in infections: another case of heterosis? *Eur J Immunogenet* 1994;21:125-131
55. Hoal-Van Helden EG, Epstein J, Victor TC, Hon D, Lewis LA. Mannose binding protein B allele confers protection against tuberculosis meningitis. *Pediatr Res* 1999;45: 459-464.
56. Jensenius JC, Jensen PH, McGuire K, Larsen JL. Recombinant mannan binding lectin for therapy. *Biochem Soc Trans* 2003;31:763-767
57. Valdimarsson H, Stefansson M, Vikingsdottir T, Arason GJ, Koch C. Reconstitution of opsonizing activity by infusion of mannan binding lectin to MBL deficient humans. *Scand J immunol* 1998;48:116-123
58. Valdimarsson H, Vikingsdottir T, Bang P, Saevarsdottir s, Gudjonsson JE. Human plasma-derived mannose binding lectin: a phase I safety and pharmacokinetic study. *Scand J Immunol* 2004; 59: 97-102.
59. N.J.Klein. Mannose-binding lectin: do we need it? *Molecular Immunology* 42(2005)919-924
60. Turner MV. Mannose-binding lectin: the pluripotent molecule of the innate immune system. *Immunology Today*. 1996 Nov; 17(11): 532-540

61. Michaela Gadjeva, Kauze Takahashi, Steffen Thiel. Mannan-binding lectin-a soluble pattern recognition molecule. *Molecular Immunology* 41(2004) 113-121
62. Stefansson Thors V, kokla R, Sigurdardottir SL, edvardson VO, Arason g, Haraldsson A. Increased frequency of C4BQ0 alleles in patients with Henorch-Schonlein purpura. *Eur J Immunogenetics* 2003 Apr;30(2)121-4
63. Boniotto M, Bradia L, Spano A, Pirulli D, Baldas V, Trevisiol C, Not t and friends. Variant mannose-binding lectin alleles are associated with celiac disease. *Rheumatol.*2002 Oct;29(10):2148-53
64. A.Tsutsumi, K. Sasaki, N. Wakamiya, K. Ichikawa and friends. Mannose-binding Lectin Gene: Polymorphisms in Japanese Patients with Systemic Lupus Erythematosus, Rheumatoid Arthritis and Sjögren's Syndrome. *Genes and Immunity* (2001) 2, 99-104
65. MY Mok, DL Jack, CS Lau, DYT fong, MV Turner, Da Isaenberg, Pm Lydyard. Antibodies to mannose binding lectin in patients with systemic lupus erythematosus. *Lupus* (2004) 13, 522-528.
66. K. Lhotta, R. Würzner, P. König. Glomerular Deposition of Mannose-Binding Lectin in Human Glomerulonephritis. *Nephrology Dialysis Transplantation*(1999) 14; 881-886
67. MY Mok, DL Jack, CS Lau, DYT Fong and friends. Antibodies to mannose binding lectin in patients with systemic lupus erythematosus. *Lupus*(2004) 13, 522-528
68. Y.F. Huang, W. Wang, J.Y. Han, X.W. Wu and friends. Increased Frequency of Mannose-Binding Lectin LX Haplotype in Chinese Systemic Lupus Erythematosus patients. *European Journal of Immunogenetics* (2003) 30, 121-124
69. M. Endo, H. Ohi, I. Ohsawa, T. Fujita. Complement Activation Through the Lectin Pathway in Patients With Henoch-Schönlein Purpura Nephritis. *American Journal of Kidney Diseases*, Vol 35, No 3 (March), 2000: pp 401-407
70. V. S. Thors, R. Kolka, S.L. Sigurdardottir. V.O: Edvardsson and fiends. Increased Frequency of C4B*QO Alleles in Patients with Henoch-Schönlein Purpura. *Scandinavian Journal of Immunology* (2005) 61, 274-278

71. S. Hisano, M. Matsushita, T. Fujita, H. Iwasaki. Activation of the Lectin Complement Pathway in Henoch-Schönlein Purpura Nephritis. *American Journal of Kidney Diseases*, Vol 45, No 2 (February), 2005: pp 295-302
72. R. Gong, Z. Liu and L. Li. Mannose-Binding Lectin Gene Polymorphism Associated with the Patterns of Glomerular Immune Deposition in IgA Nephropathy. *Scandinavian Journal of Urology and Nephrology* (2001) 35: 228-232
73. D. Pirulli, M. Boniotto, Laura Vatta, S. Crovella and friends. Polymorphisms in the Promoter Region and at Codon 54 of the MBL' gene are not associated with IgA Nephropathy. *Nephrology Dialysis and Transplant* (2001) 16: 759-765
74. Ohsawa, H. Ohi, M. Tamano, M. Endo and friends. Cryoprecipitate of Patients with Cryoglobulinemic Glomerulonephritis Contains Molecules of the Lectin Complement Pathway. *Clinical Immunology*. Vol. 101, No. 1, October, pp. 59-66, 2001
75. P. Hovind, T. K. Hansen, L. Tarnow, S. Thiel and friends. Mannose –Binding Lectin as a Predictor of Microalbuminuria in Type 1 Diabetes. *Diabetes* 54:1523-1527, 2005
76. S.P. Bergwer, A. Roos, M.J.K. Mallat, T. Fujita and friends. Association Between Mannose –Binding Lectin Levels and Graft Survival in Kidney Transplantation. *American Journal of Transplantation* 2005; 5: 1361- 1366
77. N. Imai, S. Nishi, B. Alchi, M. Ueno and friends. Immunohistochemical Evidence of Activated Lectin Pathway in Kidney Allografts with Peritubular Capillary C4d deposition. *Nephrology Dialysis and Transplantation* (2006) 1 of 7
78. S. Sund, T. Hoving, A. Varberg, H. Scott and friends. Complement Activation in Early Protocol Kidney Graft Biopsies After Living-Donor Transplantation. *Transplantation*. Vol. 75, 1204-1213, No. 8, April 27, 2003
79. M.M. Kristensen, W. Wang, M. Ruseva, S. Thiel and friends. Mannan-Binding Lectin Recognizes Structures on Ischaemic Reperfused Mouse Kidneys and Is Implicated in Tissue Injury. *Scandinavian Journal of Immunology* (2005) 61, 426-434

80. M.F. Lam, J.C.K. Leung, C.C.S. Tang, W.K.Lo and friends. Mannose Binding Lectin Level and Polymorphisms in Patients on Long-Term Peritoneal Dialysis. *Nephrology Dialysis and Transplantation* (2005) 20: 2489-2496.
81. Satomura, M. Endo, H. Ohi, S. Sudo and friends. Significant Elevations in Serum Mannose –Binding Lectin Levels in Patients with Chronic Renal Failure. *Nephron* 2002; 92: 702-704