

**T.C.  
FIRAT ÜNİVERSİTESİ  
TIP FAKÜLTESİ  
İÇ HASTALIKLARI ANABİLİM DALI**

**HİPERTONİK DİYALİZAT SIVISI İLE OLUŞTURULAN  
DENEYSEL PERİTON HASARINDA OKSOLAMİNİN  
ETKİLERİNİN İNCELENMESİ**

**UZMANLIK TEZİ  
Dr. Cemal ORUÇ**

**TEZ DANIŞMANI  
Prof. Dr. Bilge AYGEN**

**ELAZIĞ  
2015**

## DEKANLIK ONAYI

Prof. Dr. Murad ATMACA

DEKAN

Bu tez Uzmanlık Tezi standartlarına uygun bulunmuştur.

\_\_\_\_\_  
Prof. Dr. Emir DÖNDER

**İç Hastalıkları Anabilim Dalı Başkanı**

Tez tarafımızdan okunmuş, kapsam ve kalite yönünden Uzmanlık Tezi olarak kabul edilmiştir.

Prof. Dr. Bilge AYGEN

**Danışman**

**Uzmanlık Tezi Değerlendirme Jüri Üyeleri**

..... \_\_\_\_\_  
..... \_\_\_\_\_  
..... \_\_\_\_\_  
..... \_\_\_\_\_  
..... \_\_\_\_\_

## TEŞEKKÜR

Fırat Üniversitesi İç Hastalıkları Anabilim Dalında yapmıő olduğum uzmanlık eğitimim suresince bilgi ve deneyimleri ile yol gosteren, tezimin hazırlanmasında bryuk emeği olan sayın hocam Prof. Dr. Bilge AYGEN'e ve değerli hocalarıma, tezimin hazırlanmasında katkıları olan Patoloji Anabilim Dalı oğretim uyesi Doç. Dr. A. Ferda Dağlı'ya ve çok sevdiğim mesleğimi bana kazandıran, asistanlığım suresince manevi desteklerini her zaman hissettiğim abim Kemal ORUÇ, babam Zeki ORUÇ ve annem Siveyla ORUÇ' a yardımları için teşekkür ederim.



## ÖZET

Ratlarda hipertonic diyaliz sıvısı ile oluşturulan peritoneal hasarda antiinflamatuvar bir madde olan oksolaminin etkilerinin incelenmesi amaçlandı.

Çalışmada ağırlıkları 200-250 gr. arasında değişen 8-10 haftalık Wistar albino cinsi 21 adet rat kullanıldı. Ratlar kontrol grubu (n=7), dekstroz grubu (n=7), dekstroz+oksolamin grubu (n=7) olmak üzere üç gruba ayrıldı. Kontrol grubundaki ratlara intraperitoneal (i.p) olarak 10 ml dozunda serum fizyolojik 28 gün süresince verildi. Dekstroz grubuna 10 ml %3.86 glukoz içeren periton diyaliz solüsyonu i.p olarak 28 gün süresince uygulandı. Oksolamin grubuna 10 ml %3.86 glukoz içeren periton diyaliz solüsyonu i.p olarak 28 gün süresince uygulandı. Bu uygulama ile birlikte oksolamin 50 mg/kg/gün olacak şekilde gavajla 28 gün süresince verildi. Belirtilen solüsyonlar insülin iğnesi kullanılarak günde bir kez i.p olarak verildi. Dört haftanın sonunda ratlardan alınan pariyetal periton kesitleri H-E ile boyanarak ışık mikroskopunda peritoneal kalınlık, inflamasyonun varlığı ve fibrozis değerlendirildi. Ayrıca immünohistokimyasal olarak transforme edici büyüme faktörü (TGF- $\beta$ ), bağ dokusu büyüme faktörü (CTGF) ve fibronektin incelemesi yapıldı.

Yapılan değerlendirmede H-E boyamasında dekstroz grubunda peritoneal kalınlığın ve inflamatuvar hücre infiltrasyonunun arttığı gözlemlendi. İmmüno histokimyasal incelemede dekstroz grubunda periton zarında TGF- $\beta$ , CTGF ve fibronektin düzeylerinin arttığı tespit edildi. Bununla birlikte dekstroz grubu ile karşılaştırıldığında oksolamin verilen grupta TGF- $\beta$ , CTGF ve fibronektin düzeylerinin azaldığı tespit edildi. Yapılan H-E boyamasında oksolaminin hipertonic diyaliz solüsyonlarına bağlı olarak meydana gelen peritoneal hasarı azaltıcı etkisi olduğu sonucuna varıldı. Oksolamin antiinflamatuvar özelliğine ilaveten TGF- $\beta$ , CTGF ve fibronektin düzeylerini azaltarak peritoneal kalınlaşmayı önlemede olumlu etkilere sahip olabilir.

Oksolaminin peritoneal fibrozis gelişiminin önlenmesinde olumlu etkileri saptanmış olup ayrıca oksolaminin fibrozis gelişimi ile ilişkili büyüme faktörleri yollarında da etkileri olduğu sonucuna ulaşılmıştır.

**Anahtar Kelimeler:** Peritoneal fibrozis, oksolamin, TGF- $\beta$ , CTGF, fibronektin.

## ABSTRACT

### ASSESSMENT OF THE EFFECTS OF OXOLAMINE IN AN EXPERIMENTAL PERITONEAL INJURY MODEL INDUCED BY HYPERTONIC DIALYSATE SOLUTION

The aim of this study is to investigate the effects of an anti inflammatory matter which is oxolamine in a model of peritoneal injury induced by hypertonic dialysis solution in rats.

21 Wistar Albino rat ranging in age from 8 to 10 weeks and ranging in weight from 200 to 250 grams were included in this study. They were divided into 3 groups such as control group (n=7), dextrose group (n=7) and dextrose+oxolamine group (n=7). To control group, saline was given intraperitoneally in a dose of 10 ml every 28 days. To the dextrose group, 10 ml %3.86 glucose dialysis solution was given intraperitoneally every 28 days. To the oxolamine group 10 ml %3.86 glucose dialysis solution was given intraperitoneally every 28 days. With these applications, oxolamine was given as 50 mg/kg/day with gavage every 28 days. Solutions were given intraperitoneally once a day using insulin syringe respectively. At the end of four weeks parietal peritoneal sections of rats were dyed with H-E and peritoneal thickness, inflammation and fibrosis were viewed under light microscope. Additionally, transforming growth factor beta, connective tissue growth factor and fibronectin were investigated.

In the assesment with the H-E dye, peritoneal thickness and inflammatory cell infiltration were incresed in the dextrose group. Immunohistochemically, peritoneal TGF- $\beta$ , CTGF and fibronectin levels were high in dextrose group. However TGF- $\beta$ , CTGF and fibronectin levels were low in oxolamine group as compared to dextrose group. With the H-E dye we concluded that oxolamine decreases the peritoneal injury induced by hypertonic dialysis solution. Additionally to the anti inflammatory properties of oxolamine, it may help to prevent peritoneal thickening by decreasing TGF- $\beta$ , CTGF and fibronectin.

Positive effects of oxolamine on preventing peritoneal fibrosis were determined and it was found to have some roles on growth factor pathways related to fibrosis.

**Key words:** Peritoneal fibrosis, oxolamine, TGF- $\beta$ , CTGF, fibronectin.

## İÇİNDEKİLER

<b>BAŞLIK SAYFASI</b>	<b>i</b>
<b>ONAY SAYFASI</b>	<b>ii</b>
<b>TEŞEKKÜR</b>	<b>iii</b>
<b>ÖZET</b>	<b>iv</b>
<b>ABSTRACT</b>	<b>v</b>
<b>İÇİNDEKİLER</b>	<b>vi</b>
<b>TABLO LİSTESİ</b>	<b>viii</b>
<b>ŞEKİL LİSTESİ</b>	<b>ix</b>
<b>KISALTMALAR LİSTESİ</b>	<b>x</b>
<b>1. GİRİŞ</b>	<b>1</b>
1.1. Genel Bilgiler	2
1.1.1. Kronik Böbrek Yetmezliği (KBY)	2
1.1.2. Periton Zarı	3
1.1.3. Periton Diyalizi	5
1.1.2. Transport Sistemleri	5
1.1.5. Periton Diyaliz Yeterliliği	8
1.1.6. Periton diyaliz komplikasyonları	9
1.1.7. Periton diyalizini sonlandırma nedenleri	9
1.1.8. Periton diyalizinin kontrendikasyonları	10
1.1.9. SAPD Tedavisinde Zamanla Oluşan Yapısal Ve Fonksiyonel Değişiklikler	10
1.1.10. Periton Fibrozisi	14
1.1.11. Transforming growth factor (TGF)- $\beta$	16
1.1.12. TGF- $\beta$ 1 doku tamirinde etkileri	17
1.1.13. TGF- $\beta$ 1 fibroziste etkileri	17
1.1.14. Connective tissue growth factor (CTGF)	18
1.2. Fibronektin	19
1.3. Oksolamin	21

<b>2. GEREÇ VE YÖNTEM</b>	<b>22</b>
2.1. Deney Hayvanları	22
2.2. Deneysel Grupların Oluşturulması	22
2.3. Örneklerin Alınması	23
2.4. Histopatolojik Değerlendirme	23
2.5. İstatistik Analizler	24
<b>3. BULGULAR</b>	<b>25</b>
3.1. Peritoneal Kalınlıkların Kıyaslanması	25
3.2. Peritoneal İnflamasyonun Kıyaslanması	26
3.3. Periton Zarında İmmunohistokimyasal Boyanma	28
<b>4. TARTIŞMA</b>	<b>37</b>
<b>5. KAYNAKLAR</b>	<b>42</b>
<b>6. ÖZGEÇMİŞ</b>	<b>54</b>

## TABLO LİSTESİ

<b>Tablo 1.</b>	NKF-K/DOQI sınıflandırmasına göre KBH evreleri	3
<b>Tablo 2.</b>	Gruplardaki peritoneal kalınlık miktarlarının ortalama ve standart sapma değerleri	25
<b>Tablo 3.</b>	Gruplardaki inflamasyon miktarının ortalama ve standart sapma değerleri	26
<b>Tablo 4.</b>	Fibronektinin kontrol ve dekstroz grubunda periton zarında tutulumunu göre analizi	28
<b>Tablo 5.</b>	TGF- $\beta$ kontrol ve dekstroz grubunda periton zarında tutulumuna göre analizi	28
<b>Tablo 6.</b>	CTGF' nin kontrol ve dekstroz grubunda periton zarında tutulumuna göre analizi	29
<b>Tablo 7.</b>	Fibronektinin kontrol ve tedavi grubunda periton zarında tutulumuna göre analizi	32
<b>Tablo 8.</b>	TGF- $\beta$ ' nin kontrol ve tedavi grubunda periton zarında tutulumuna göre analizi	33
<b>Tablo 9.</b>	CTGF' nin kontrol ve tedavi grubunda periton zarında tutulumuna göre analizi	34
<b>Tablo 10.</b>	Fibronektinin dekstroz ve tedavi grubunda periton zarında tutulumuna göre analizi	35
<b>Tablo 11.</b>	TGF- $\beta$ dekstroz ve tedavi grubunda periton zarında tutulumuna göre analizi	36
<b>Tablo 12.</b>	CTGF dekstroz ve tedavi grubunda periton zarında tutulumuna göre analizi	36

## ŞEKİL LİSTESİ

<b>Şekil 1.</b>	Peritoneal membranın şematik yapısı	6
<b>Şekil 2.</b>	Peritoneal fibrozisin şematik gösterilmesi	16
<b>Şekil 3.</b>	Fibronektinin yapısı	20
<b>Şekil 4.</b>	İntraperitoneal enjeksiyon yapılırken	23
<b>Şekil 4.</b>	Kontrol grubunda periton zarının hematoksilin eozin ile boyanması.	26
<b>Şekil 5.</b>	Dekstroz grubunda periton zarının hematoksilin eozin ile boyanması.	27
<b>Şekil 6.</b>	Tedavi grubunda periton zarının hematoksilin eozin ile boyama	27
<b>Şekil 7.</b>	Kontrol grubunda periton zarının fibronektin ile immunohistokimyasal boyanması.	29
<b>Şekil 8.</b>	Kontrol grubunda periton zarının TGF- $\beta$ ile immunohistokimyasal boyanması.	30
<b>Şekil 9.</b>	Kontrol grubunda periton zarının CTGF ile immunohistokimyasal boyanması.	30
<b>Şekil 10.</b>	Dekstroz grubunda periton zarının fibronektin ile immunohistokimyasal boyanması.	31
<b>Şekil 11.</b>	Dekstroz grubunda periton zarının TGF- $\beta$ ile immunohistokimyasal boyanması.	31
<b>Şekil 12.</b>	Dekstroz grubunda periton zarının CTGF ile immunohistokimyasal boyanması.	32
<b>Şekil 13.</b>	Tedavi grubunda periton zarının fibronektin ile immunohistokimyasal boyanması.	33
<b>Şekil 14.</b>	Tedavi grubunda periton zarının TGF- $\beta$ ile immunohistokimyasal boyanması.	34
<b>Şekil 15.</b>	Tedavi grubunda periton zarının CTGF ile immunohistokimyasal boyanması.	35

## KISALTMALAR LİSTESİ

<b>AGE</b>	: İleri glukoz son ürünleri
<b>APD</b>	: Aletli periton diyalizi
<b>CTGF</b>	: Connective tissue growth factor
<b>ECM</b>	: Ekstraselüler matriks
<b>GFH</b>	: Glomerüler filtrasyon hızının
<b>GFR</b>	: Glomerüler filtrasyon hızı
<b>GYÜ</b>	: Glukoz yıkım ürünü
<b>IL-1</b>	: İnterleukin-1
<b>IP</b>	: İntraperitoneal
<b>KBY</b>	: Kronik Böbrek Yetmezliği
<b>K-DOQI</b>	: Kidney Foundation Dialysis Outcomes Quality Initiative
<b>MMP</b>	: Matriks metalloproteinazları
<b>PAI-1</b>	: Fibrinolitik faktörler
<b>PD</b>	: Periton diyalizi
<b>PDC</b>	: Peritoneal Diyaliz Kapasite Testi
<b>PET</b>	: Peritoneal Eşitleme Testi
<b>SAPD</b>	: Sürekli ayaktan periton diyalizi
<b>SDBY</b>	: Son dönem böbrek yetmezliği
<b>SPA</b>	: Standart Peritoneal Permeabilite Analizi
<b>TGF-β</b>	: Transforming growth factor -β
<b>UF</b>	: Ultrafiltrasyon
<b>VEGF</b>	: Vascular endothelial growth faktör

## 1. GİRİŞ

Periton diyalizi (PD), yaklaşık 40 yıldır son dönem böbrek yetmezliğinde etkili bir tedavi seçeneği olarak kullanılmaktadır. PD temel olarak, sıvı içeren iki kompartmanı ayıran bir zar (periton zarı) aracılığıyla su ve solütlerin taşınmasına dayanır. Bu iki kompartman, peritoneal kapillerlerdeki kan ve periton boşluğundaki diyaliz solüsyonundan oluşmaktadır. Periton membranından küçük molekül ağırlıklı solütlerin taşınması, etkili peritoneal yüzey alanına bağlıdır. Zaman içinde periton zarında gelişen değişiklikler, periton diyalizinin sonlandırılmasına neden olabilmektedir. Periton diyaliz etkinliğinin azalmasının en önemli nedenlerinden birisi peritoneal fibrozisdir (1).

Peritoneal fibrozis, uzun dönem sürekli ayaktan periton diyalizi (SAPD) tedavisinin önemli komplikasyonlarından birisidir, ultrafiltrasyon (UF) yetmezliğine ve tedavinin bırakılmasına neden olabilir. Prevalansı, histolojik özellikleri ve klinik sunumları farklılık gösterir. Uzun dönem sürekli ayaktan periton diyalizi uygulanan hastaların neredeyse tümünde peritoneal fibrozis değişen derecelerde tespit edilmiştir (2-4).

Sürekli ayaktan periton diyalizinde ultrafiltrasyon yetmezliğinin prevalansı birinci yılda %3 iken, altı yılda %31'e yükselmiştir (5).

Periton diyalizi uygulaması, çoğunlukla peritonun yapı ve fonksiyonunun bozulması sonucunda UF yetmezliğine neden olabilir. Üremik toksisite ve periton diyaliz solüsyonu bileşenleri patogeneze suçlanan unsurlardır. Morfolojik olarak mezotelyal soyulma, intertisiyel fibrozis, neovaskularizasyon ve damarsal değişiklikler (bazal membranda kalınlaşma, fibrozis, damar duvarında hyalinizasyon) gözlemlenebilir (6).

Bu değişikliklerin altta yatan mekanizmaları tümüyle bilinmemektedir fakat patogeneze makrofaj ve mezotelyal hücrelerden salınan sitokin ve büyüme faktörlerinin rolü olduğu ileri sürülmektedir. Mezotelyal hücrelerden salınan kollojen, fibronektin, laminin ve transforming growth factor beta (TGF- $\beta$ ), vasküler endothelial growth factor (VEGF), connective tissue growth factor (CTGF), interleukin-1 (IL-1) içeren sitokinlerin oluşturduğu ekstraselüler matriks (ECM) makromolekülleri periton fibrozisine neden olabilir (7).

Fibrotik hastalıklarda TGF- $\beta$ 1 anahtar rol oynar. Bunu ekstraselüler matriks ve proteaz inhibitörlerinin yapımını artırarak, matriks protein birikimini azaltarak ve integrinlerin sentezini artırarak yapar (8-10).

3,86 glukoz içerikli periton diyaliz solusyonu intraperitoneal verilerek yapılan peritoneal fibrozis modelinde oksolaminin anti-inflamatuar etkisinden yararlanılarak peritoneal fibrozis üzerindeki etkisini araştırmaktır.

Ratlarda hipertonic diyaliz sıvısı ile oluşturulan peritoneal hasarda antiinflamatuar bir madde olan oksalaminin etkilerinin incelenmesi amaçlandı.

## 1.1. Genel Bilgiler

### 1.1.1. Kronik Böbrek Yetmezliği (KBY)

Kronik böbrek yetmezliği; böbrek işlevlerinin ilerleyici ve geri dönüşümsüz kaybı olarak tanımlanır. Kronik böbrek hastalığı tanımı için iki kriter belirlenmiştir:

- 1-Glomerül filtrasyon hızı (GFR) azalsın ya da azalmasın, 3 ay ve daha uzun süre devam eden böbreğin yapısal veya işlevsel bozukluğuna bağlı kan ve idrar kompozisyonunda anormallik, görüntüleme testlerinde anormallik, böbrek biopsisinde anormallik bulgularından biri veya daha fazlasının olması,
- 2- Böbrek hasarlanmasına bağlı olsun ya da olmasın glomerül filtrasyon hızının (GFH) üç ay veya daha uzun süre 60 ml/dk'nın altında olmasıdır.

Kronik böbrek yetmezliği, K/DOQI (Kidney Disease Outcomes Quality Initiative) kılavuzuna göre beş evreye ayrılmaktadır (11).

**Evre 1:** Glomerül filtrasyon hızı normal veya artmış, ancak mikroalbüminüri/proteinüri, hematüri veya böbrekte histolojik değişiklikler gibi böbrek hasarlanmasının bazı kanıtları vardır ( $\geq 90$  ml/dk/1,73 m<sup>2</sup>). Klinik belirti görülmez.

**Evre 2:** Glomerül filtrasyon hızı ılımlı derecede azalmıştır (60-89 ml/dk/1,73 m<sup>2</sup>). Hipertansiyon ve sekonder hiperparatiroidizm görülür.

**Evre 3:** Glomerül filtrasyon hızı orta derecede azalmıştır (30-59 ml/dk/1,73 m<sup>2</sup>). Hafif derecede böbrek yetmezliğinde görülen belirtilere ek olarak anemi görülür.

**Evre 4:** Glomerül filtrasyon hızı ciddi derecede bozulmuştur (15-29 ml/dk/1,73 m<sup>2</sup>). Orta derecede böbrek yetmezliğinde görülen belirtilere belirgin su ve tuz tutulumu, iştahsızlık, kusma ve üst düzey mental fonksiyonlarda azalma eklenir.

**Evre 5:** Son dönem böbrek yetmezliği (SDBY) (<15 ml/dk/1,73 m<sup>2</sup>). Ciddi böbrek yetmezliğinde görülen belirtilere pulmoner ödem, koma, konvülsiyon, dekompanse asidoz, hiperkalemi ve ölüm eşlik edebilir.

**Tablo 1.** NKF-K/DOQI sınıflandırmasına göre KBH evreleri

0	>90	Artmış risk
1	>90	Normal veya artmış GFR; *
2	60-89	GFR'de hafif azalma ile böbrek hasan
3A	4	GFR'de orta azalma ile böbrek hasarı
3B	5	
4	15-29	GFR'de şiddetli azalma ile böbrek hasan
5	<15	Kronik böbrek yetmezliği <sup>†*</sup>

\* Böbrek hasarının bazı özelliklerinin (mikroalbuminüri / proteinim, hematüri veya histolojik değişiklik) bulunması

\*\* Yaşamın sürdürülebilmesi için renal replasınan tedavisi (diyaliz veya transplantasyon) ihtiyacı bulunmaktadır

Evre 5 KBY hastalarının yaşamlarını sürdürülebilmeleri için böbrek yerine koyma tedavisine gereksinimleri vardır (12). Diyaliz, yarı geçirgen bir zar aracılığı ile hastanın kanı ve uygun diyaliz solüsyonu arasında sıvı-solüt değişimini temel alan bir tedavi şeklidir. Sıvı solüt hareketi genellikle hastanın kanından diyalizat sıvısına doğru olur. Diyaliz işleminde diffüzyon ve ultrafiltrasyon işlemi olur (13).

Diyaliz tedavisi hemodiyaliz ve periton diyalizi tedavisi olarak iki şekilde yapılabilir.

### 1.1.2. Periton Zarı

Periton; barsakları ve diğer iç organları örten visseral periton ve karın duvarını örten pariyetal peritondan oluşan seröz bir zardır. Periton zarının anatomik yüzey alanı vücut yüzey alanı ile eşittir ve 1,7- 2 m<sup>2</sup> arasında olduğu hesaplanmıştır. Visseral periton peritonun % 80'nini oluşturur, süperior mezenterik arterden beslenir ve venöz dönüşü portal sisteme olur. Pariyetal periton lomber, interkostal ve epigastrik arterlerden kanlanır ve venöz dönüşü inferior vena kavaya doğru olur. Toplam periton kan akımının 50-100 ml/dk arasında olduğu tahmin edilmektedir. Periton ve periton boşluğunun ana lenfatik drenajı diyafragmatik peritonda olan

açıkğızlar, visseral ve pariyetal peritondaki lenfatik kanallar yoluyla olmaktadır (14, 15).

Periton, küçük molekülü maddelere ve sıvılara karşı yarı geçirgen bir zar olarak görev alırken, aynı zamanda da diyafram bölgesinde belli alanlarda fizyolojik koşullarda büyük molekülü maddelerin ve bakterilerin kana geçişlerini engeller. Böyle büyük moleküller mezotel hücreleri arasında bulunan bazı açıklıklardan emilebilirler.

Mezotel hücreleri arasındaki açıklıklar elastiktir ve çapı 10  $\mu$ 'a kadar olan moleküllerin geçişine izin verebilir. Ekspirasyon sırasında lakünalar dolar ve bunlar inspirasyon sırasında diyaframın kasılması ile lenfatik sisteme boşaltır. Bu mekanizma ile bakterilerin peritondan hızlı bir şekilde uzaklaştırılması sağlanmış olur (14, 16).

Mezotel hücrelerinden birçok sitokin (İnterlökin IL-1, IL-6), fibrinolitik faktörler (PAI-1, PAI-2), transforming growth faktör (TGF- $\beta$ ), fibronektin ve vascular endothelial growth faktör (VEGF) sekrete edilmektedir. Yapılan çalışmalar sonucunda mezotel hücrelerinde hem osmotik hem de osmotik olmayan transport mekanizmalarını düzenleyen aquaporin kanallarının varlığı ortaya konulmuştur (17). İnterstisyum yani submezotelyal konnektif doku fibroblast, mast hücresi, makrofaj ve lenfatik damarları yapısında bulundurur. Fibroblastlar kollajen liflerinin hemen yakınında bulunur. Hem fibroblastlar hem de kollajen interstisyumun negatif yüklü olması PD'deki solüt transportuna katkı sağlar. Kollajenöz materyal içinde bulunan su kanalları ağı yani aquaporinler son yıllarda üzerinde sık konuşulan bir konudur. Peritonda küçük solüt transportu normal şartlarda tortüöz interstisyum üzerinde sıfır hidrostatik basınç altında difüzyon yoluyla gerçekleşir ancak PD'de intraabdominal basınç artar ve solüt transportundaki artışla beraber bu basınç artışıyla sıvı transportunun da sağlanmış olduğu bilinmektedir.

Hem parietal hem de visseral peritonda mikrodamar yapısı arteriol, terminal arteriol, prekapiller sfinkter, arteriovenöz anastomoz, kapiller, postkapiller venül ve venüllerden oluşmaktadır. Kapillerler solüt ve sıvı transportunun olduğu en önemli bölgedir. Son yıllarda tanımlanan sıvı transportunun asıl sorumlusu olan aquaporin-1

kanalları kapiller endotel hücrelerinde bulunmaktadır (18). Ayrıca endotel hücreleri mikrovasküler hemodinamiğin, lökosit adezyonu, büyüme faktörlerinin ve inhibitörlerinin üretildiği fizyolojik aktif hücrelerdir.

### 1.1.3. Periton Diyalizi

Süregen periton diyalizi; sürekli ayaktan periton diyalizi (SAPD) ve aletli periton diyalizi (APD) diye ikiye ayrılır. Sürekli ayaktan periton diyalizinde günde dört veya beş kez, hastanın karın içi hacmine ve sıvıyı tolere edebilirliğine göre 2-2,5-3 L sıvı verilir, 4-6 saatlik bekleme süresi sonrasında sıvı boşaltılır ve yerine yeni sıvı verilir. Bu işlem hasta tarafından elle yapılır. Aletli periton diyalizinde ise sıvıyı hastanın karnına veren ve daha sonrada boşaltımı sağlayan bir cihaz kullanılır. Aletli periton diyalizinde kendi içinde sürekli çevrimsel periton diyalizi ve gece aralıklı periton diyalizi olmak üzere ikiye ayrılır. Ayrıca SAPD ve APD'nin ortak kullanıldığı tedavi seçenekleri de vardır (19, 20). Periton diyalizi esnasında bazı transport sistemleri rol oynamaktadır.

### 1.1.2. Transport Sistemleri

**Solüt transportu:** Periton diyalizinde difüzyon ve konveksiyon olmak üzere iki mekanizma vardır. Difüzyon peritoneal boşlukta bulunan diyaliz sıvısı ile peritoneal kapillerler arasındaki solüt konsantrasyon farkına bağlı olarak gerçekleşir. Bu noktada peritonun geçirgenlik durumu difüzyonu etkilemektedir. Konveksiyon ise küçük molekül ağırlıklı solütlerin (50-500 Da) herhangi bir güce bağlı olmaksızın direk geçişidir. Solüt ve sıvı PD sırasında kapillerlerden diyaliz sıvısına geçişi sırasında 3 bariyeri aşmak zorundadır. Bunlardan en önemlisi kapiller duvar, sonra interstisyel doku ve son olarak mezotel hücre katmanıdır. Kapiller duvarda transport mekanizmasında 3 por modeli geçerlidir.

1) Ultra küçük por (3-5Å): Aquaporin-1 olarak bilinir. Sadece suya geçirgendir. Hem kapiller duvarda hem de mezotel hücre katmanında bulunur. Tüm transport yüzeyinin %1-2'sini oluşturmaya rağmen transkapiller ultrafiltrasyonun %50'si bu porlar sayesinde gerçekleşir.

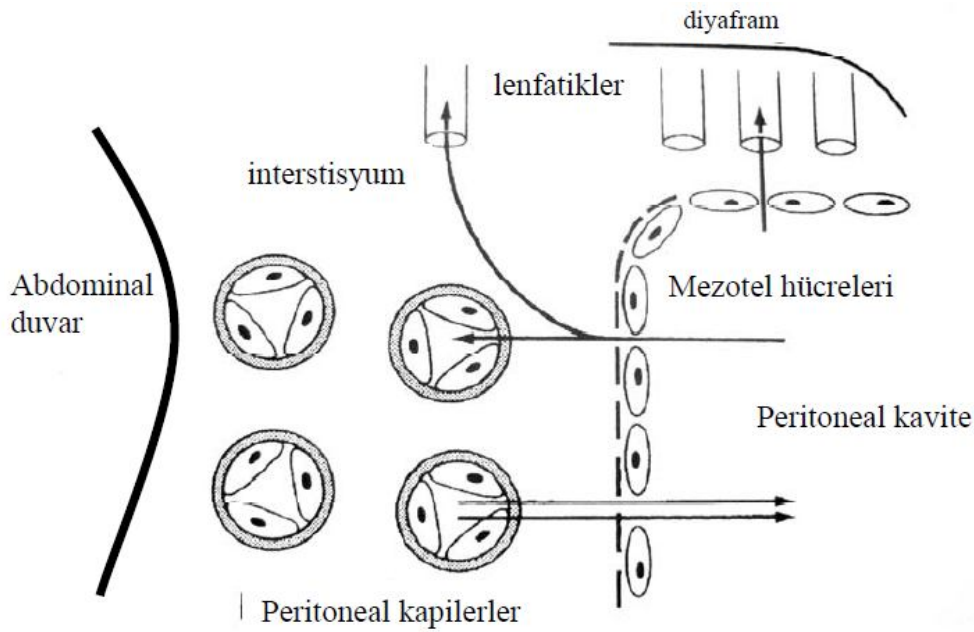
2) Küçük por (40-50Å): İnterendotelyal bileşkede yerleşir. Kolloidal osmosis bu porlar yoluyla gerçekleşir.

3) Geniş por (>150Å): Toplam por sayısının %0.1'inden azdır. Makromoleküllerin transportuna izin verir.

**Sıvı Transportu:** Periton diyalizinde solüt transportu kadar önemli olan diğer konu sıvı fazlasının yüksek konsantrasyonda glukoz kullanılarak sağlanan osmotik ultrafiltrasyondur. Transperitoneal ultrafiltrasyon Starling kanununa göre peritoneal membran ile zıt tarafın osmotik ve onkotik güçleri arasında gerçekleşir. Sıvı geçişi kapiller duvardaki ultra-küçük ve küçük por sistemi üzerinden gerçekleşir ki daha önce belirttiğimiz gibi ultra-küçük porlar osmotik gradiyente bağlı olarak ultrafiltrasyondan önemli oranda sorumludur. Küçük porlar ise hidrostatik ve koloidal osmotik güççe karşı ultrafiltrasyon sağlarlar. Transkapiller ultrafiltrasyon oranı (TCUFR) PD'de ultrafiltrasyona etkili tüm faktörleri barındıran bir eşitliktir.

$$TCUFR=UFC (\Delta P - \Delta \Pi + \sigma \Delta O)$$

Bu eşitlikte UFC peritoneal ultrafiltrasyon katsayısı;  $\Delta P$  hidrostatik basınç gradiyenti;  $\Delta \Pi$  koloidal osmotik basınç gradiyenti;  $\Delta O$  kristalloidal osmotik basınç gradiyeti,  $\sigma$  ise refleksiyon katsayısıdır. Ultrafiltrasyon katsayısı hidrolik permeabilite ile peritoneal yüzey alanının çarpımına eşittir. Hidrolik permeabilite hakkında çok bilgi olmasa da bunun çoğunlukla intrakapiller basınç ile porların büyüklüğü ve sayısına bağlı olduğu düşünülmektedir. Buradan yola çıkarak interstisyel fibrozisin permeabiliteyi etkileyen önemli bir neden olduğu söylenebilir.



Şekil 1. Peritoneal membranın şematik yapısı

Periton diyalizinde solüt ve sıvı transportunun yeterliliğini göstermek birçok test kullanılabilir:

**Peritoneal Eşitleme Testi (PET):** Peritoneal eşitleme testi basit ve oldukça pratik bir testtir. Ultrafiltrasyon kaybının prognostik bir göstergesidir. 1987 yılında Twardowski ve ark. (21) tarafından tarif edildiğinden beri PD hastalarında peritoneal transportun değerlendirilmesi amacıyla kullanılmaya başlanmıştır. Bu test için yüksek konsantrasyonda glukoz içeren diyalizat sıvıları kullanılır (%2.36 ya da %2.5) ve 4 saatlik bekleme süreci sırasında 0, 10, 30, 60, 120 ve 180. dakikalarda ve boşaltım sırasında diyalizat sıvısı ve test sonunda plazma örneği alınır. Diyalizat ve plazma örneklerinde (D/P) üre, kreatinin, sodyum, potasyum ve total protein gibi solüt konsantrasyon oranı, diyalizat başlangıç ve son (D0/D1) glukoz konsantrasyon oranı hesaplanır. Ayrıca son boşaltım diyalizat volümünden dolun volümü çıkartılarak net ultrafiltrasyon miktarı bulunmuş olur. Hastalar PET sonuçlarına göre düşük, düşük-orta, yüksek-orta, yüksek geçirgen olmak üzere 4 ana gruba ayrılır.

Yüksek geçirgen D/P kreatinin oranının  $>0.81$  olması durumudur. Solüt transportu iyi olmasına rağmen sıvı transportu kötü olduğundan ultrafiltrasyon bozulmuştur. Bu durum hastanın yapısal bir durumu olabileceği gibi peritonit atağı sonrasında ve uzun süreli PD tedavisinin sonucu olarak karşımıza çıkabilir. Düşük geçirgen D/P kreatinin  $<0.50$  olması durumudur. Solüt transportu yavaş olmasına rağmen sıvı transportu iyidir yani ultrafiltrasyonda pek bir bozulma olmaz. Özellikle adezyon gibi peritoneal yüzey alanının azaldığı durumlarda ve peritoneal sklerozis durumunda görülebilir. Yüksek-orta geçirgen membranlarda D/P kreatinin 0.66-0.81 arasındadır. Düşük-orta geçirgen membranlarda ise D/P kreatinin 0.50-0.65 arasındadır. İki durumda da hem solüt hem de sıvı transportunda önemli bir bozulma olmaz. Aquaporin eksikliğinin bir belirtisi olarak da kabul edilebilir.

**Hızlı-PET:** Zaman ve maliyet kaygıları nedeniyle daha hızlı PET testi yapılabilir. Yine 4 saatlik %2.36 / %2.5 diyalizat ile dolun sonrası alınan diyalizat ve plazma örneklerinden D/P oranları ve net UF hesaplanır. Değerlendirme PET ile aynıdır (22).

**Mini-PET:** LA Milia ve ark. (23) tarafından geliştirilen bu testte küçük boyutlu solüt ve serbest sıvı transportu gösterilebilir. Bu testin geliştirilmesinde %3.86 / %4.5 konsantrasyonda diyalizat kullanımında maksimal sıvı transportunun

1. Saatte gerçekleşmesi esasına dayanır. Bu testte de standart PET'deki hesaplamalar yapılabilir.

**Standart Peritoneal Permeabilite Analizi (SPA):** Peritoneal eşitlenme testine benzer ancak volüm belirteci olarak dekstran 70 kullanılır. Bu test için dekstran 70 eklenmiş yüksek glukoz konsantrasyonunda diyalizat kullanılır. Orta molekül ağırlıklı solütlerin yanı sıra makromoleküler solüt transportu hakkında da bize bilgi verebilir. Ancak özel ölçüm tekniği gerektiğinden pek tercih edilmez (24).

**Peritoneal Diyaliz Kapasite Testi (PDC):** Bu test kısa bir dolun zamanı ile başlar (2-3 saat), sonra 2 defa 4-6 saatlik dolun yapıldıktan sonra birkez 2-3 saatlik kısa dolun yapıldıktan sonra son kez uzun bir gece dolunu yapılır. Bütün boşaltım torbalarından örnek alınır. 24 saatlik ultrafiltrasyonu gösterir fakat uluslararası ultrafiltrasyon yetersizliğinin karşılığı olabilecek herhangi bir eşik değeri bu test için bildirilmemiştir (25).

#### **1.1.5. Periton Diyaliz Yeterliliği**

Periton diyalizinde amaç birikmiş atık ürünlerin ve aşırı sıvının uzaklaştırılmasıdır. Bu nedenle diyaliz yeterliliğinde bu iki göstergenin değerlendirilmesi gerekmektedir. Periton membranından küçük molekül ağırlıklı solütlerin taşınması, etkili periton yüzey alanına bağlıdır (26). Klinik ve deneysel çalışmalar, etkili periton yüzey alanı artışıyla, küçük molekül ağırlıklı solütlerin geçişlerinin arttığını ve sonuçta ultrafiltrasyon (UF) yetersizliği geliştiğini göstermektedir (27). Ultrafiltrasyon yetmezliği, PD tedavisinin birinci yılında %3, altıncı yılsonunda ise %31 sıklığında görülmektedir. Ultrafiltrasyon yetmezliği sonucunda; yüksek glukoz yoğunluklu solüsyonlar kullanılmasına rağmen kuru ağırlığa ve normal kan basıncına ulaşamıyabilmir, ciddi tuz kısıtlamasına karşın semptomlar devam eder, hemodiyaliz tedavisine geçiş gerekebilir (28).

Periton diyalizi hastalarında başlıca dört tip UF yetersizliği görülür. Bunlar;

a) Daha fazla glukoz emilimi ve osmolar gradientin daha hızlı yok olmasına yol açan yüzey alanı geçirgenlik artışına (tip I UF yetersizliği)

b) Su ve solut taşınmasını önemli derecede kısıtlayan etkin peritoneal yüzey alanı geçirgenliğinde ciddi azalmaya (tip II UF yetersizliği)

c) Lenfatik emilim artışına (tip III UF yetersizliği)

d) Peritoneal membran su kanallarının (aquaporinler) kaybı.

Peritoneal eşitleme testi (PET) hem su hem de solut taşınmasının önemli bir değerlendirme yöntemidir. Ultrafiltrasyon yetersizliğinin belirlenmesine yardımcı olur (23, 29, 23).

#### **1.1.6. Periton diyaliz komplikasyonları**

Periton diyalizi tedavisinin komplikasyonları; mekanik, solunumsal, metabolik, enfeksiyöz ve katetere bağlı yan etkiler gibi birkaç başlık altında toplanır. Bunlar;

a) Mekanik komplikasyonlar (karın içi basınç artışına bağlı) herni oluşumu, karın duvarı ve kateter çevresi sızıntısı, genital ödem, abdominal ödem, sırt ağrısı, diyalizatın yaptığı gerilime ve asit pH'a bağlı karın ağrısı, gastrointestinal sistemle ilgili sorunlar

b) Solunumsal komplikasyonlar (hidrotoraks, solunum fonksiyonlarında değişiklik) (30)

c) Metabolik komplikasyonlar; beslenme bozukluğu, glukoz Emilimi, lipid bozuklukları, protein kaybı, sodyum düşüklüğü veya fazlalığı, potasyum düşüklüğü veya fazlalığı, kalsiyum düşüklüğü veya fazlalığı, fosfor düşüklüğü veya fazlalığı, düşük ve yüksek döngülü kemik hastalığı ve kardiovasküler hastalık gelişiminde artış (30, 31).

d) Enfeksiyöz komplikasyonlar; kateter giriş yeri enfeksiyonu, tünel enfeksiyonu ve peritonitler (31, 32).

e) Katetere bağlı komplikasyonlar; kateterin fibrin ile tıkanması, kateter etrafına omentum ve barsak anslarının sarılması, kateterin karın içinde yer değiştirmesi (kötü pozisyonu) ya da kıvrılması, dıştaki keçenin çıkmasıdır (31).

#### **1.1.7. Periton diyalizini sonlandırma nedenleri**

Periton diyalizi hastalarının %50'sinin tedavisine çeşitli nedenlerle son verilmektedir. Bunun en önemli nedenleri; böbrek nakli, tekrarlayan enfeksiyonlar (peritonit ya da tünel enfeksiyonları) ve peritoneal membranda meydana gelen değişikliklere bağlı olarak UF'de azalmadır. Periton diyalizi uygulanan hastalarda zamanla peritoneal membranın yapı ve fonksiyonlarında değişiklikler meydana gelebilmektedir. Uygulanan diyaliz süresi ile ya da tekrarlayan peritonitlere bağlı

olarak gelişen peritoneal membran morfolojisindeki değişimi gösteren çeşitli çalışmalar mevcuttur (33-35).

### **1.1.8. Periton diyalizinin kontrendikasyonları (36)**

Periton diyalizinin kontrendike olduğu durumlar üzerinde uzlaşma sağlanan pek az durum vardır.

Bunlar Kidney Foundation Dialysis Outcomes Quality Initiative (K-DOQI) periton diyaliz klavuzunda tanımlanmıştır.

- 1) Diffuz olarak enfekte abdominal duvar
- 2) Enfeksiyon veya maligniteye bağlı diffuz intraabdominal yapışıklıklar
- 3) Diafragmanın açık olması

Ayrıca periton diyalizinin kısmen sakıncalı olduğu durumlarda söz konusudur.

- 1) Son zamanda abdominal ve retroperitoneal operasyon geçirilmiş ve abdominal drenlerin varlığı
- 2) Aort anevrizması
- 3) İleus
- 4) Solunum yetersizliği
- 5) Kanama diyatezi

Periton diyalizinin göreceli kontrendikasyonları şunlardır:

- 1) Yeni intra-abdominal yabancı cisim
- 2) Vücut ölçülerinin sınırlamaları ve intra-abdominal sıvı hacmini kaldıramama
- 3) Barsak hastalığı ve diğer enfeksiyon kaynakları
- 4) Ciddi malnutrisyon ve morbit obezite

### **1.1.9. SAPD Tedavisinde Zamanla Oluşan Yapısal Ve Fonksiyonel Değişiklikler**

Periton diyalizi uygulaması ile yıllar içinde peritoneal membranda bazı morfolojik ve fonksiyonel değişiklikler ortaya çıkmaktadır. Sürekli ayaktan periton diyalizi tedavisinde peritoneal değişiklikler farklı oranlarda görülmektedir. Peritondaki minor morfolojik değişiklikler basit peritoneal sklerozis olarak tanımlanır ve PD ile ilişkili olarak gözlenir. Periton diyalizinin ilk aylarından sonra

submezotelyal fibrozis görülebilir. Periton diyalizinden birkaç ay sonra mezotelyal bazal membranda ikiye katlanma ve yapışıklıklar oluşumu hastaların çoğunda bildirilmiştir (37). Peritoneal membranın kalınlığındaki artış sklerozan peritonit olarak adlandırılır. Sklerozan peritonit sık olarak basit peritoneal sklerozisin uygunsuz şekilde ilerlemesi sonucu oluşabilir. Sklerozan peritonit nadir bir durum olarak görülür (38).

Periton diyalizinin etkin olarak sürdürülebilmesi için periton mezotelyal hücreleri önemli rol oynar ve peritoneal homeostazisin sağlanmasını sağlar. Periton diyalizine bağlı oluşan hasarlanmada peritoneal yanıt mezotelyal hücreler tarafından gerçekleştirilir. fibrinolizis ve prokoagulan aktivite; fosfolipid ve proteoglikan yapımı, büyüme faktörleri, sitokinler ve vazodilatatör faktörler (prostaglandin ve NO) aracılığı ile peritonun yapısında değişiklikler oluşur. Peritoneal yüzeyde oluşan hasara yanıtta peritoneal fibrozisin başlamasında peritoneal mezotelyal hücreler önemli rol oynar. Periton diyalizi uygulaması ile mezotel hücrelerinde mikrovillus sayıları azalmakta ve dejeneratif değişiklikler oluşabilmektedir (39). Peritoneal fibroblastların peritoneal sklerozis gelişimi ile ilişkili olduğu belirtilmiştir. Yapılan deneysel çalışmalarda fibroblast sayısının azalması ile peritoneal fibrozis ve neoanjiogenezisin azaldığı gösterilmiştir (39). Bu durum klinik olarak UF kapasitesinin azalması ile sonuçlanabilmektedir. Yapılan gözlemler sonucunda peritondaki değişikliklerin özellikle mezotelyum (soyulma, mikrovillus kaybı, mezotel hücre metabolizmasının artması), intertisyum (değişik seviyelerdeki fibrozis ve lökosit infiltrasyonu, interstisyel kollogen liflerinin dağılımında düzensizlikler, kollojen depolanmasında artış) ve vasküler yatakta oluştuğunu göstermiştir. Ancak sistematik olarak tanımlanmadıkları için bu çalışmaların periton fibrozisi gelişiminin doğal seyrini belirlemedeki yeri sınırlıdır (40). Uzun dönem SAPD hastalarında oluşan periton membran değişikliklerinin nedeni, uzun süre diyaliz solusyonlarına maruziyet ve sık tekrarlayan bakteriyel peritonit ataklarıdır (41). Sürekli ayaktan periton diyaliz süresi ve membran yetmezliğinin oluşumu arasındaki ilişki fizyolojik olmayan diyalizat sıvılarına sürekli temasın önemli bir faktör olduğunu düşündürmektedir (42). Periton diyaliz solüsyonlarının hipertonic olmaları ve yüksek glikoz içerikleri peritoneal membran değişikliklerine neden olmaktadır. Glikoz, mezotelyumu kolayca geçebildiği için periton dokuları son derece yüksek

yoğunluktaki glikoza maruz kalır. Bu yoğunluk diyabetes mellituslu hastaların plazmasındaki glikoz seviyeden çok daha yüksektir. Bu durum peritonun mikrovasküler yapısındaki diyabet benzeri değişikliklerin oluşumunu açıklayabilir (42). Bir rat modelinde 4 hafta süreli % 4.25 glikoz içeren PD solüsyonu ile peritonda fibrotik ve vasküler değişikliklerin olduğu gösterilmiştir, oysaki fizyolojik salin infüzyonu ile periton anormalliği tespit edilmemiştir (43). Sonuçta yüksek glikoz yoğunlukları ile tekrarlayan temas zamanla periton membran yapı ve fonksiyon değişikliğine yol açmaktadır. Işık mikroskopisinde peritonda yoğun interstiyel fibrozis, mezotelyum kaybı ve vasküler değişiklikler (venüllerin mediasında şiddetli fibrozis ve hyalinizasyon, vasküler duvarda yoğun tip IV kollojen ve laminin depolanmasına bağlı fibrotik kalınlaşma ve mediada düz kas hücrelerinin dejenerasyonu) gösterilmiştir (44). Yüksek yoğunluklu diyalizat sıvıları ve glikozla uzun süreli temasın bu değişiklikten sorumlu olabileceği bildirilmiştir. Periton solüsyonlarının ve uzun süreli, ağır peritonitlerin peritoneal inflamasyona yol açarak ve mezotel hücrelerini zedeleyerek peritoneal fibrozise yol açabileceği ileri sürülmektedir (40). Ayrıca UF yetmezlikli hastalarda periton damarlarındaki değişiklikler ve ileri glikozilasyon son ürünlerinin (AGE (Advanced Glycation Endproduct, İleri Glikolizasyon Son Ürünleri)) birikimi arasında korelasyon olduğu bildirilmiştir (37). Son yıllarda biyo-uyumlu PD solüsyonlarının daha az AGE oluşturması nedeni ile periton membran yapısını daha iyi koruduğu rapor edilmiştir (45). Peritonit, membran boyunca osmotik gradientin yok olması ile ilgili olarak geri dönüşümlü UF kaybına neden olabilir (42). Hangi şiddette bir periton inflamasyonunun UF yetmezliği ve periton sklerozu oluşumuna yol açtığı sorusunu yanıtlamak zordur. İki prospektif çalışmada düşük molekül ağırlıklı solütlerin yüksek diyalizat/plazma (D/P) oranları ile birlikte olan UF yetmezliği oluşması özellikle tekrarlayan infeksiyon atakları olan hastalarda belirtilmiştir (5, 46). Ultrafiltrasyon yetmezliğinin, inflamatuvar reaksiyonun şiddeti (46), periton inflamasyonunun yoğun olduğu gün sayısı (5) ya da mikroorganizmanın cinsi (46) ile ilişkili olduğu belirtilmiştir. Periton sklerozlu hastaların çoğunluğunu SAPD tedavisinin son birkaç ayında inatçı ve tekrarlayıcı peritonit atakları geçirdiği belirtilmiştir. Sürekli ayaktan periton diyalizi uygulanmış hastalarda yapılmış bir otopsi çalışmasında; kalınlaşma, inflamasyon ve yapışıklık gibi periton membran değişikliklerinin geçirilmiş peritonit

sayısı ile anlamlı şekilde korelasyon gösterdiği belirtilmiştir (47). Periton yapısındaki bu kronik değişiklikler fibroblastik aktivitenin derecesi, serozal kalınlaşma ölçüsü ve kronik inflamasyonun yoğunluğu ile tespit edilmiştir. Ancak UF yetmezliğinin tek sebebi peritonit atakları değildir (42). Çünkü hiç peritonit atağı geçirmemiş veya az sayıda peritonit atağı geçirmiş uzun süreli SAPD hastalarında da periton membran yetmezliği oluşması bu düşüncüyü desteklemektedir. Sürekli ayaktan periton diyalizi süresince submezotelyal kompakt tabakanın ortalama kalınlıklarında artış tespit edilmiş ve diyaliz süresi arttıkça bu tabakanın kalınlığında artış bildirilmiştir. Yapılan çalışma ile pariyetal membran kalınlıkları noninvaziv yöntem olan ultrasonografi ile PD tedavisinin başlangıcında ölçülmüş, ikinci ve altıncı yılında aynı grupta ölçümler tekrarlandığında pariyetal membran kalınlığında belirgin artış gösterdiği tespit edilmiştir (48). Sonuç olarak, SAPD süresince peritonda gelişen yapısal değişikliklerin iki ana şekilde oluştuğu görülmektedir. Birincisi submezotelyal kompakt tabakanın kalınlığında önemli bir artış olup, artmış olan kollojen depolanmasından kaynaklanır. Bazı çalışmalarda peritonda gözlenen bu değişiklikler peritonit insidansı ve şiddeti ile ilişkili olduğu bulunmuştur. İkinci önemli yapısal değişiklik ise peritonun yüksek yoğunluklu glikoz içeren periton diyalizat sıvısı ile uzun süreli teması sonucu vasküler yatakta görülen diyabetik mikroanjiopatiye benzer değişikliklerdir (40). Sürekli ayaktan periton diyalizi süresince kapillerlerin yapı ve sayısının her ikisinde de değişiklikler olduğunu gösteren kanıtlar mevcuttur (49). Peritoneal membranda kapiller sayısında artış ve kapiller duvar yapısındaki değişiklikler (düz kas hiperplazisi, subendotelyal kalınlaşma, damar duvarında kollojen depolanmasına bağlı fibrotik kalınlaşma ve hyalinozis) diyabetik mikroanjiopatideki değişikliklere benzemektedir (50). Tarif edilen vaskülopati oluşumu ve şiddeti SAPD tedavisinde kalış süresi ile ilişkilendirilmektedir. Sürekli ayaktan periton diyalizi süresinde yüksek glikozla temas sonucu oluşan oksidatif stres peritoneal membranda önemli histolojik değişikliklere neden olarak UF ve taşıma kapasitesinin kaybına neden olur. Yapılan bir çalışmada ratlarda %4.25 glikoz içeren solusyona maruziyet ile mezotelyal hücrelerde hidrojen peroksit üretiminin arttığı belirlenmiştir. Bu durumda oksidatif stres, glikozdan zengin solusyonlarla tedavi edilen PD hastalarının mezotelyal hücrelerinde mitokondriyal DNA hasarına sebep olmaktadır (51). Glikoz yıkım

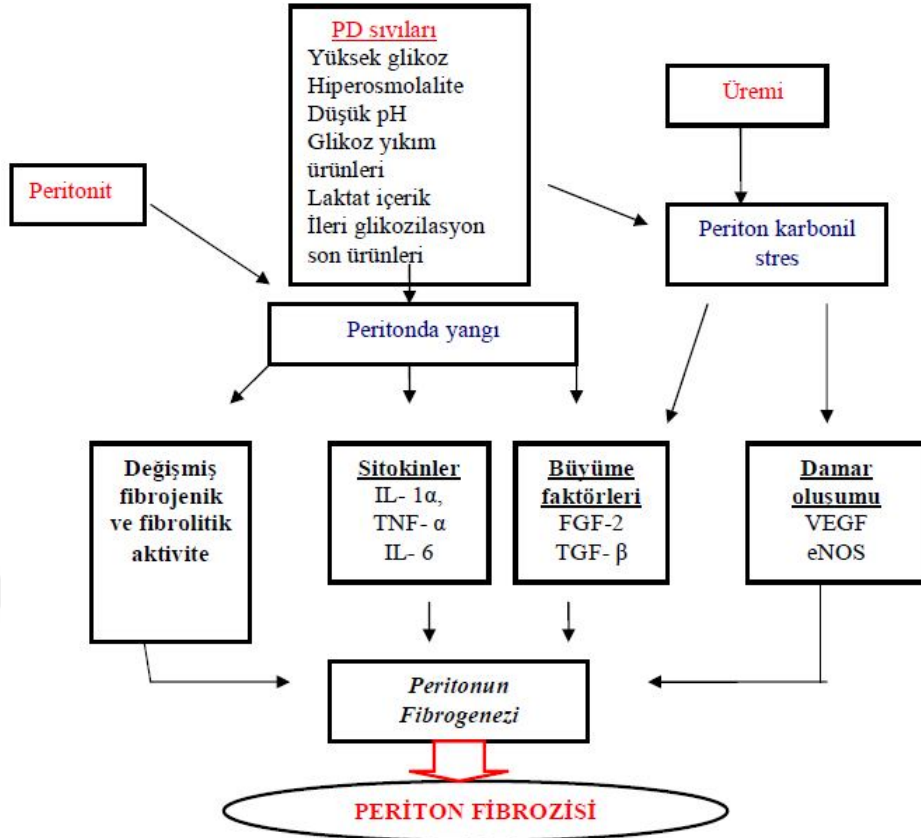
ürünleri (glioksal, metilglioksal, 3-deoksiglukoson) ısı ile sterilize edilen PD solusyonlarında oluşur. Düşük glikoz yıkım ürünü içeren diyalizat sıvısı kullanımı ile peritoneal hasar azalmaktadır (39). Sürekli ayaktan periton diyalizi süresince oluşan vasküler değişiklikler, diyaliz etkinliğinin giderek azalmasına sebep olabilir. Vasküler değişikliklerin patogenezi henüz tespit edilememiş olmasına rağmen, vasküler değişikliklere neden olan durumların başında VEGF'nin geldiği düşünülmektedir (52). Yüksek konsantrasyonda glikozla uzun süreli temas sonucu oluşan diyabetik mikroangiopati benzeri değişiklikler, neoangiogenezisle karakterizedir ve VEGF neoangiogenezin en önemli belirleyicisidir (53). Yüksek glukoz konsantrasyonlu sıvılarla karşılaşması endotel ve mezotel hücrelerde VEGF ekspresyonunu artırmaktadır (54).

#### **1.1.10. Periton Fibrozisi**

Peritonda fibrozis denilen değişikliği başlatan hücresel düzeydeki kesin mekanizmalar tam olarak anlaşılamamıştır. Fibrozis doku hasarlanmasına verilen olağan bir yanıt ve yara iyileşmesi, glomerülonefrit, siroz, akciğer fibrozisi gibi farklı klinik durumlarda görülür. Periton fibrozisi, düzenli periton diyalizi tedavisi gören hastaların periton biyopsilerinde görülen yaygın bir bulgudur (55). Periton membranında oluşan değişiklikler özellikle mezotel altında görülen yangı, fibrozis ve damarlanmaya neden olmakta ve sonuçta UF yetmezliği gelişmektedir (27). Yapılan çalışmalarda periton diyaliz süresi ile pariyetal peritondaki submezotelyal yoğun bölgede artış gözlenmiştir. Üremi tek başına submezotelyal kalınlaşma ile ilişkili iken özellikle sekiz yıldan fazla süredir periton diyalizi yapan hastalarda bu kalınlaşma çok daha belirgin olup periton membran yetmezliğinden dolayı periton diyaliz kateterinin çıkarılmasına neden olabilmektedir (41). Peritoneal fibrozis, peritoneal diyaliz hastalarında çeşitli hasarlanmalara karşı yanıt olarak gelişir. Bu hasarlanmalar arasında biyo-uyumsuz diyaliz solüsyonları, peritonitler, üremi ve süregen yangı sayılabilir (56). Üremi; peritoneal karbonil stres ve AGE oluşumunu hızlandırır (57). Peritonit atakları ve PD solüsyonları ile peritoneal yangı sürekli uyarılmış olur. Bu bileşenlerin birlikteliği ile peritoneal mezotel hücreler diğer peritoneal hücre toplulukları (peritoneal makrofaj, fibroblast, monosit ve nötrofiller) ve onlardan salınan çeşitli sitokinler aracılığıyla peritoneal fibrozis gelişir. Peritoneal

fibrozis gelişiminde ana patogenez peritoneal mezotelyal hücrelerin ve fibroblastların aşırı üretimi sonucu hücre dışı matriks birikimidir (14, 56, 57).

Peritoneal fibrozis gelişiminde mezotel hücrelerin fibroblastlara dönüşümü ve çoğalmaları gösterilmiştir (55). Fibrozisin başlaması ve devam etmesinde kollajenazlar ve onların durdurucuları rol almaktadır (58). Matriks metalloproteinazları (MMP); hücre dışı sıkı doku ile bazal membran bileşenlerini parçalama yeteneğine sahip olan ve aktif bölgesinde çinko ( $Zn^{++}$ ) ve kalsiyum ( $Ca^{++}$ ) bulunduran bir enzim ailesidir. MMP'ler fizyolojik ve patolojik doku yıkımında önemli rol oynayan hücre dışı proteazlardır. MMP'ler, lökositler, keratinositler, fibroblastlar, makrofajlar, kondrositler, düz kas hücreleri gibi epitelyal ve mezenkimal kökenli hücreler tarafından sentezlenirler (59, 60). Peritonda MMP'ler ve TIMP'lerin peritoneal mezotelyal hücreler, fibroblastlar ve makrofajlar tarafından üretildikleri gösterilmiş ve periton hücre kültürlerinde MMP- 2, MMP- 3 ve MMP- 9, TIMP- 1 ve TIMP- 2 aktivitelerinin belirgin olduğu ölçülmüştür (61). Embriyonik gelişim, apopitoz, kemik uzaması, damar oluşumu (anjiyogenez), dokunun yeniden yapılanması, multipl skleroz, sistemik lupus eritematozus, ovulasyon, artrit, glomerulonefrit, ateroskleroz, yangı, doku ülserleri, kanser hücresi invazyonu ve yayılımı gibi birçok hastalığın patogenezinde MMP'ler önemli rol oynamaktadır (62). MMP- 2 enziminin mezotel hücrelerindeki dönüşümü önlediği gösterilmiştir (63).



**Şekil 2.** Peritoneal fibrozisin şematik gösterilmesi

(IL-1  $\alpha$ : İnterlökin-1  $\alpha$ , TNF-  $\alpha$ :Tümör nekrozis faktör-  $\alpha$ , IL-6: İnterlökin -6, FGF2: Fibroblast büyüme faktörü-2, TGF-  $\beta$ : Tümör büyüme faktörü - $\alpha$  , VEGF: Damar endotel büyüme faktörü, eNOS: Endotelyal nitrik oksit sentaz)

### 1.1.11. Transforming growth factor (TGF)- $\beta$

Doku homeostazisi, hücre büyümesi ve çoğalması yanı sıra ECM' nin üretim ve döngüsünün düzenlenmesi ile sürdürülür. Hücreler sitokinler (veya growth faktörler) denilen polipeptitler aracılığı ile kendilerini (otokrin aktivite) ve diğer hücreleri (parakrin aktivite) devamlı uyarmak sureti ile bu düzenlemeyi sağlarlar. Sitokinler, dokuların yeniden yapılanmasını planlanmış (embriyogenez ve büyüme) veya planlanmamış (karsinogenez ve hasar sonrası doku tamiri) şekilde her yönden düzenlerler (64). TGF- $\beta$  prototipik, çok işlevli bir sitokin olup, trombositlerden izole edilmiştir. Memelilerde bu sitokin biyolojik özellikleri hemen hemen benzer olan 3 izoform halinde bulunur. TGF- $\beta$ 1 fibroze en çok katılan izoform olup, TGF- $\beta$ 1 geni doku hasarına yanıtta yüksek seviyede bulunur. TGF- $\beta$ 1, 391 aminoasitli bir öncül molekül olarak sentezlenir, daha sonra proteoliz ile peptid parçalarını ve 112 aminoasitli bir subuniti oluşturur. TGF- $\beta$ 1 inaktif (latent) bir formda sekrete edilir ve

biyolojik etki oluşturması için aktive olması gerekir. Latent TGF- $\beta$ 1 hücre yüzeyinde ve ECM' de depolanır ve sebebi bilinmeyen bir mekanizma ile bu yerlerdeki aktive TGF- $\beta$ 1' e dönüştürülür. TGF- $\beta$ 1 ECM' nin depolanmasını artırmada en fazla etkiye sahip olmakla birlikte, diğer sitokinlerin; PDGF, FGF, tümör necrosis factor (TNF) ve interleukin (IL) etkilerini düzenlemek ve baskılamakla kuvvetli bir düzenleyici olarak etki eder (64).

#### **1.1.12. TGF- $\beta$ 1 doku tamirinde etkileri**

İnaktif TGF- $\beta$ 1 ECM'e lokal olarak bağlı olup, doku hasarı oluştuktan sonra aktive olur. TGF- $\beta$ 1 nötrofiller, T hücreleri, monositler ve fibroblastlar için kuvvetli kemotaksi oluşturur. TGF- $\beta$ 1 bölgede bulunan ve yeni göç etmiş hücrelerle etkileşerek biyolojik etkilerini artırır ve böylece kronik fibroziste önemli bir rol oynar (64). TGF- $\beta$ 1 ECM depolanmasını artırmak üzere hücelere etki eder. Ekstrasellüler matriks, integrinler denilen yüzey reseptörleri aracılığıyla hücelere bağlanan fibronektin, kollojenler ve proteoglikanlar gibi büyük moleküllerin oluşturduğu dinamik bir yapıdır. Hücreleri çevreleyen bu matriks sürekli olarak proteazlar tarafından parçalanır. Ayrıca TGF- $\beta$ 1, matriks proteinlerinin sentezini artırmak sureti ile hücreleri uyarmak, matriks parçalayan proteazların yapımını azaltmak, bu proteazların inhibitörlerinin üretimini artırmak ve matrikse hücre sel yapışmayı artıran integrinlerin artışını düzenlemek üzere ECM depolanmasına neden olur. ECM üzerindeki bu geniş etkiler TGF- $\beta$  oluşumunu düzenleyen negatif feedback mekanizmasının da bir kısmını oluşturur (64).

#### **1.1.13. TGF- $\beta$ 1 fibroziste etkileri**

Normal doku tamiri sırasında hasar oluşturan uyarının kalkması ile TGF- $\beta$ 1 normal seviyesine geri döner. Bunun tersine fibrogenesis TGF- $\beta$ 1' in uzun süreli aşırı artışı ile karakterizedir ve TGF- $\beta$ 1 oluşumunu sona erdirme başarısızlığı fibrotik hastalıkların değişmez özelliğidir (53, 64). Fibroziste TGF- $\beta$ 1' in azalmadan sürekli salınımının devam etmesinin sebebi bilinmemektedir. Tekrarlayan veya devam eden hasar verici etkenler normal doku tamiri sonlandırma sinyallerini etkisiz hale getiriyor olabilir (64, 65). Bu durum TGF- $\beta$ 1'in devam eden otoindüksiyonu ve ECM aşırı depolanması ile sonuçlanır (53, 64, 65).

Transforming growth factor  $\beta$ 1'in aşırı birikimi böbrek, kalp, akciğer, karaciğer yanı sıra periton gibi vücudun çeşitli bölgelerinde fibrozis patogenezinin katıldığı hem deneysel çalışmalarda, hem insan çalışmalarında gösterilebilmiştir (53). TGF- $\beta$ 1 mRNA ekspresyonu ile TGF- $\beta$ 1 yapımının artışı immunglobulin A nefropatisi, fokal ve segmental glomerulonefrit, lupus nefriti, diyabetle ilişkili nefropati gibi fibrotik böbrek hastalıklarında, hepatit C virus, alkol ve otoimmünite ile ilişkili karaciğer fibrozisinde, idiopatik pulmoner fibrozisde, myelofibrozis, sistemik skleroz ve crohn hastalığında gösterilmiştir (64).

Periton diyalizi uygulanan hastalarda peritoneal fibrozis gelişiminde mezotel hücresi ve makrofajlardan salınan büyüme faktörleri ve sitokinler rol oynamaktadır. Yüksek glukoz konsantrasyonlu sıvılar peritoneal endotel ve mezotel hücrelerde TGF- $\beta$ 1 ekspresyonunu artırmaktadır. Şiddetli ve uzun süreli peritonitlerde uyarılan makrofajlar IL-1, TGF- $\beta$ 1, PDGF gibi sitokinlerin yapımını artırarak fibroblastlar üzerinden ECM sentezini uyarmaktadır (66-68).

Yapılan bir çalışmada TGF- $\beta$ 1 suprese eden hepatosit growth factor (HGF)'in SAPD hastalarında fibrozise engelleyici etkisi olduğu ortaya konmuştur. HGF'nin hücre proliferasyonunu, migrasyonunu ve anjiogenezisi artırıcı etkileri bulunmaktadır. Son yapılan çalışmalarda HGF antifibrotik ajan olarak tanımlanmıştır. HGF sinyalinin artışı ile TGF- $\beta$ 1 ile ilişkili fibrozisin azaldığı gösterilmiştir (69). Peritoneal sklerozis oluşturulan bir hayvan modelinde HGF ekspresyonu yapacak DNA'nın vektör aracılığıyla peritoneal kaviteye verilmesi sonucunda peritoneal UF volümünde artış ve HGF artışı ile birlikte peritoneal fibroziste düzelme sağlanmıştır (70).

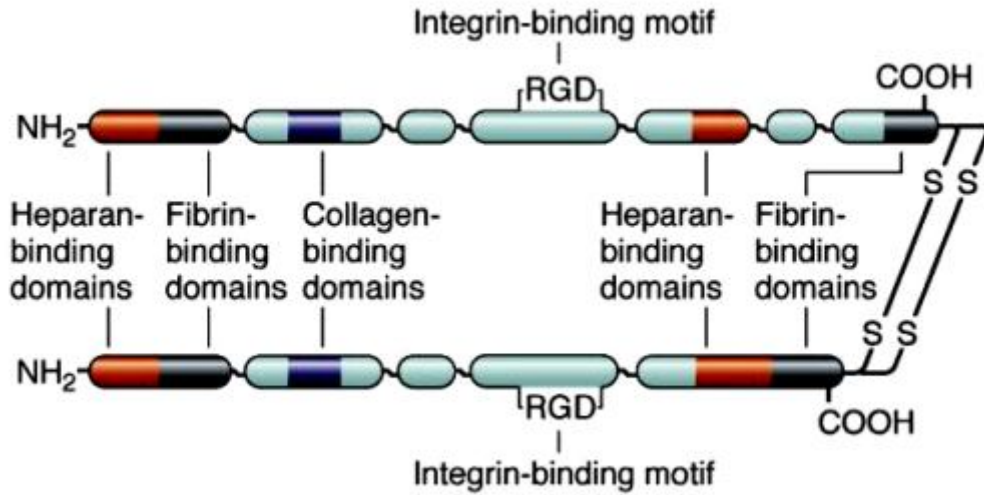
#### **1.1.14. Connective tissue growth factor (CTGF)**

Fibroblastlarda DNA sentezi ve kemotaksisini uyaran ve kültüre insan endotel hücreleri tarafından salgılanan bağ dokusu büyüme faktörü (CTGF) 1991 yılında Bradham ve ark. (71) tarafından yeni bir polipeptid büyüme faktörü olarak tanımlanmıştır. Bağ dokusu büyüme faktörü, kısaca CCN (Cysteine-rich angiogenic protein 61, CTGF ve Nephroblastoma overexpression gene) adı altında gruplandırılmış düzenleyici proteinler içeren gelişen bir ailenin üyesidir. TGF-beta'nın CTGF'nin ekspresyonunu indüklediği gösterilmiştir (72, 73). Fibroblastlarda

TGF-beta'nın indüklediği CTGF ekspresyonunun hücre proliferasyonu, myofibroblast diferansiasyonu ve ekstrasellüler matriksin yeniden yapılanmasına katkıda bulunduğu bilinmektedir. Son zamanlarda yapılan gen çalışmalarında CTGF'nin yara iyileşmesi ve inflamasyon, hücre proliferasyonu ve ekstrasellüler matriksin yeniden yapılanmasını içeren üç önemli biyolojik fonksiyona sahip olduğu gösterilmiştir (74). Bağ dokusu büyüme faktörü, ekstrasellüler matriks metabolizmasını direkt olarak kollajen sentezini arttırarak ve MMP, TIMP ekspresyonunu düzenleyerek etkilemektedir (75). Bağ dokusu büyüme faktörünün fazla ekspresyonu skleroderma, renal ve pulmoner fibrozis, inflamatuvar barsak hastalığı ve ateroskleroz gibi çeşitli fibrotik hastalıklarda yer aldığı saptanmıştır (76, 77). Sonuç olarak CTGF ekstrasellüler matriks sentezini etkileyerek fibrozis gelişimine katkıda bulunmaktadır

## **1.2. Fibronektin**

Fibronektin (FN), hücre yüzeyinde, bazal membranında, ekstrasellüler sıvıda, bağ dokusunda bulunan yüksek molekül ağırlıklı bir glikoproteindir. İki ana formu mevcuttur. Birincisi kan ve diğer biyolojik sıvılarda çözünür halde bulunan dimerik formdur, diğeri ise hücre yüzeylerinde ve hücre dışı matrikste genellikle fibrile tarzda çözünmez dimerik veya çapraz bağlı multimerik formudur (78, 79). Molekül ağırlığı 440-550 kD olan fibronektin 200-250 kD ağırlıklı 2 subunitten oluşur ve birçok makromolekül ve hücre yüzeyiyle etkileşmesini sağlayan yapısal alanları vardır ve bunlar proteazlara karşı dirençlidirler. Fibronektini oluşturan iki alt üniteyi birleştiren disülfid bağ çifti, her bir alt ünitenin karboksi terminal uçlarının yakınında yer alır. Her bir alt ünite katlanabilir aminoasit zincirinden oluşan tekrarlayan 3 tip ünite içerir. Bu üç tip ünite 40,60 ve 90 aminoasit uzunluğundaki homolog sıralardan oluşur. FN'yi oluşturan her bir ünite; kollajen, heparin, fibrin, ganglizoi gibi moleküller ve hücreler için bağlanma bölgeleri içerir (80) (Şekil 3).



**Şekil 3.** Fibronektinin yapısı (81).

Fibronektin hepatositler, makrofajlar, trombositler, fibroblastlar, amniyotik hücreler, endotel hücreleri, melanositler, mast hücreleri, Schwann hücreleri, sinoviyal hücreler ve kondrositler gibi birçok hücre tipi tarafından sentezlenip salgılanmakla birlikte, dolaşımdaki FN'nin büyük bir kısmı hepatositler tarafından sentezlenir. İdrar FN lokal üretim veya kandan meydana gelir (78). Plazma fibronektini 24-72 saatlik bir yarı ömüre sahiptir. Dolaşımı terk eden çözünür FN'nin önemli bir kısmı hücre dışı matriks elemanlarına bağlanır. Normal kişilerde plazma FN düzeyi 250-400 qg/ml arasında değişmektedir. Fibronektin düzeylerinin cinsiyet ve yaşa bağlı olarak büyük farklılıklar göstermediği bildirilmiştir (80, 82). Plazma FN düzeyinin meme ve kolon kanseri, karaciğer hastalıkları, büyük ameliyatlar, yanık ve travma sonrası, diyabetik retinopati, yaygın damar içi koagülopatisi, sepsisli yenidoğanlarda ve yetersiz beslenen çocuklarda düştüğü bildirilmiştir. Bu olgularda plazma FN düzeyi düşüklüğü üç olası etmene bağlanmaktadır. Bunlar, proteaz düzeylerinin ve aktivitesinin artışı, FN tüketiminin artması ve FN sentezinin azalması şeklinde sıralanmaktadır (82). Fibronektinin embriyogenez, onkojenik transformasyon, hücre adezyonu, yara iyileşmesi, doku tamiri, trombosit fonksiyonları, hücre migrasyonunda, önemli rol oynadığı bilinmektedir. Retiküloendotelial sistem için opsonin gibi non spesifik etkisi vardır, nötrofil ve makrofajların fagositozunu artırarak immün yanıtı etkiler (82, 83).

### 1.3. Oksolamin

Oksolamin (3-fenil-5,8-dietilaminoetil-1,2,4-oksadiazol), antitusif olarak kullanılan bir ajandır. Antitusif aktivitesi ağırlıklı olarak, periferal bir mekanizmayı göstermektedir. Oksolamin ayrıca analjezik, anti-inflamatuar, lokal anestezi ve antispazmodik özellikleri bulunmaktadır (84). Randall ve Selitto, oksolaminin aspirin ile karşılaştırıldığında analjezik, anti-inflamatuar etkisi olduğunu belirtmişlerdir (85). Barron (86) yaptığı toksikoloji çalışmasında, 50 mg/kg/gün dozunda oksolamin uygulaması sırasında, 3 hafta içinde hafif salivasyon haricinde patoloji tespit edilmemiştir.

## 2. GEREÇ VE YÖNTEM

Bu deneysel çalışma Fırat Üniversitesi Tıp Fakültesi Nefroloji Bilim Dalı ve Patoloji Anabilim Dalı tarafından Fırat Üniversitesi Deneysel Araştırma Merkezi (FÜDAM)'nde yapıldı. Çalışma öncesi Fırat Üniversitesi Hayvan Deneyleri Etik Kurulu'ndan 22.04.2015 Tarih ve 2015/7 sayılı toplantıdan 84 numaralı karar ile etik kurul onayı alındı.

### 2.1. Deney Hayvanları

Çalışmaya FÜDAM'dan temin edilen 8 haftalık ve ortalama 200-250 gr ağırlığında, 21 adet Wistar albino erkek rat alındı. Ratlar rastgele seçilerek 3 gruba ayrıldı. Grupların kendi içinde homojen olmasına ve gruplardaki rat ağırlık toplamalarının yaklaşık aynı değerde olmasına dikkat edildi. Çalışmada kullanılacak ratlar, 21°C oda ısısında 12 saat ışık (07.00-19.00) alan bir odada, özel olarak hazırlanmış kafeslerde barındırıldı. Çalışma, standart deneysel çalışmalar etik kurallarına uygun olarak yapıldı. Ratların beslenmesinde, Elazığ Yem Fabrikası'ndan sağlanan standart rat yemi kullanıldı. Yemler çelik kaplarda, su ise kafeslerde özel bölümlere yerleştirilmiş olan ve uç kısımlarında damlalık bulunan cam şişelerde (normal çeşme suyu) add-libitum olarak verildi.

### 2.2. Deneysel Grupların Oluşturulması

Deneysel çalışma toplam 21 adet rat kullanılarak gerçekleştirildi. Toplam 3 deney grubu şu şekilde oluşturuldu: Kontrol grubu (grup 1), Dekstroz grubu (grup 2), Dekstroz+oksolamin grubu (grup 3).

**Kontrol grubu (n=7):** Kontrol grubundaki ratlara günde bir kez intraperitoneal (i.p.) olarak 10 ml izotonik sodyum klorür verildi (88).

**Dekstroz grubu (n=7):** Dekstroz grubundaki ratlara günde bir kez 10 ml %3,86'lık PD solüsyonu i.p. uygulanıp geri çekilmedi, deney süresince başka uygulama yapılmadı (87).

**Dekstroz+oksolamin grubu (n=7):** Bu gruptaki ratlara 10 mL %3,86'lık PD solüsyonu i.p. uygulaması ile birlikte oksolamin suda çözüldükten sonra gavajla 50 mg/kg/gün olacak şekilde verildi. İntraperitoneal enjeksiyonlar 26 gauge'luk insülin iğnesi ile yapıldı.

### 2.3. Örneklerin Alınması

Dört haftanın sonunda tüm gruptaki ratlar ketamin (75mg/kg)+xylazine (10mg/kg) i.p uygulanarak anestezi altında dekapite edildi. Dekapitasyonun ardından patolojik inceleme için, enjeksiyon yapılmayan bir bölgeden pariyetal periton örneği alındı. Alınan pariyetal periton parçaları %10' luk formaldehit içine konuldu. Patolojik olarak ışık mikroskopunda mezotel hücre reaktivitesi ve sayısı, peritoneal kalınlık, inflamasyonun varlığı, fibroblastik aktivite ve fibrozis değerlendirildi. Periton morfolojisinde immunohistokimyasal olarak fibronektin proteini, TGF- $\beta$ , CTGF bakıldı.



Şekil 4. İntraperitoneal enjeksiyon yapılırken

### 2.4. Histopatolojik Değerlendirme

Çalışma sonunda ratlardan alınan periton zarı dokuları, histolojik inceleme için hemen %10'luk nötral tamponlu formalin solüsyonu ile fikse edildi. Formaldehit ile fiske edilip daha sonra yavaş yavaş dehidrate edilip parafine gömüldü. Parafin bloklar standart işlemlere uygun olarak 5  $\mu$ M' lik kesitler halinde kesildi ve hazırlanan dokular hematoksilin-eozin boyası ile boyandı. Örnekler aynı patolog tarafından ışık mikroskopunda incelendi. Hematoksilin-eozin ile boyalı kesitlerde inflamasyon ve fibrozis yarı kantitatif olarak değerlendirildi. Bu değerlendirmede 0: hiç, 1:hafif, 2: orta, 3: şiddetli olarak planlandı. Patolojik olarak ışık mikroskopunda

peritoneal kalınlık, inflamasyonun varlığı, fibroblastik aktivite ve fibrozis değerlendirildi. Peritoneal membran kalınlık ölçümü için HE boyamada x40' lık büyütmede oküler skala kullanarak peritoneal yüzeyden kas tabakasına kadar ölçüldü. 5 alanda ölçüm yapıp ortalaması alındı. İnflamasyon için x400' lük büyütmede 5 alanda inflamatuvar hücre sayılarak ortalaması alındı.

Periton morfolojisinde immunohistokimyasal olarak fibronektin proteini, TGF- $\beta$ , CTGF bakıldı (88). İmmün boyalar belirgin boyanma gösteren alanlarda boyanma yaygınlığı açısından 0,1, 2, 3 olarak skorlandı.

### **2.5. İstatistik Analizler**

Çalışma tamamlandıktan sonra elde edilen verilerin istatistikler analizleri, SPSS istatistik programında yapıldı. Gruplar arasındaki olası farklılıkların anlamlılığı Chi-square ve Post Hoc Mann-Whitney U testleri ile değerlendirildi. P değerinin <0.05 olması istatistiksel açıdan anlamlı kabul edildi.

### 3. BULGULAR

Kontrol grubunda peritoneal membran kalınlığı daha ince tabaka halinde izlenirken, dekstroz grubunda belirgin olarak daha kalın olarak saptandı. Peritoneal membran kalınlığı kontrol grubunda  $89.28 \pm 19.6 \mu\text{m}$ , dekstroz grubunda  $332.142 \pm 77.34 \mu\text{m}$ , tedavi grubunda ise  $150.00 \pm 35.35 \mu\text{m}$  olarak saptandı. Kontrol grubu ile kıyaslandığında peritoneal kalınlık dekstroz grubunda anlamlı derecede artmıştı ( $p=0.01$ ). Dekstroz grubu ile karşılaştırıldığında dekstroz+oksolamin grubunda periton kalınlığı anlamlı olarak azaldığı saptandı ( $p=0.02$ ). Kontrol grubu ile karşılaştırıldığında dekstroz+oksolamin grubunda peritoneal membran daha kalındı ( $p=0.005$ ). Peritoneal membranda inflamasyon kontrol grubunda  $4.00 \pm 3.60 \mu\text{m}$ , dekstroz grubunda  $12.42 \pm 7.18 \mu\text{m}$ , dekstroz+oksolamin grubunda ise  $5.14 \pm 2.79 \mu\text{m}$  Kontrol grubuna göre dekstroz grubunda inflamatuvar hücre infiltrasyonu, interstisyel ödem ve fibroblastik aktivite daha belirgindi ( $p=0.01$ ). Kontrol grubuna göre dekstroz+oksolamin grubunda inflamatuvar hücre infiltrasyonu, interstisyel ödem ve fibroblastik aktivite daha belirgindi ( $p=0.03$ ). Dekstroz grubu ile karşılaştırıldığında dekstroz+oksolamin grubunda mononükleer hücre infiltrasyonu, fibroblastik aktivite ve interstisyel ödem daha hafif olarak izlendi ( $p=0.02$ ).

#### 3.1. Peritoneal Kalınlıkların Kıyaslanması

Gruplar arasında Mann-Whitney U testi ile yapılan değerlendirme de peritoneal kalınlık oranları kıyaslandığında anlamlı farklılık olduğu saptanmıştır.

**Tablo 2.** Gruplardaki peritoneal kalınlık miktarlarının ortalama ve standart sapma değerleri

GRUPLAR	PERİTONEAL KALINLIK ( $\mu\text{m}$ ) ( $\pm\text{SD}$ )	P değeri
GRUP 1	$89,28 \pm 19,6$ <sup>b*c*</sup>	<0,05
GRUP 2	$332,14 \pm 77,34$ <sup>a* c*</sup>	<0,05
GRUP 3	$150,00 \pm 35,35$ <sup>b*a*</sup>	<0,05

a: kontrol grubuna göre

b: dekstroz grubuna göre

c: tedavi grubuna göre anlamlılığı göstermektedir.

(\* =  $p < 0,05$ )

Kontrol grubu ile dekstroz grubu kıyaslandığında peritoneal kalınlık hasta grubunda anlamlı derecede peritoneal kalınlığın arttığı saptanmıştır ( $p=0,01$ ).

Dekstroz grubu ile tedavi grubu kıyaslandığında tedavi grubunda anlamlı derecede peritoneal kalınlığın azaldığı saptanmıştır (p=0,02). Tedavi grubu ile kontrol grubu kıyaslandığında peritoneal kalınlıkta anlamlı bir fark saptanmıştır (p=0,005).

### 3.2. Peritoneal İnflamasyonun Kıyaslanması

Gruplar arasında Mann-Whitney U testi ile yapılan değerlendirme de peritoneal inflamasyonda anlamlı farklılık olduğu saptanmıştır.

**Tablo 3.** Gruplardaki inflamasyon miktarının ortalama ve standart sapma değerleri

GRUPLAR	İNFLAMASYON ( $\mu\text{m}$ ) (Ort. $\pm$ SD)	P değeri
GRUP 1	4,00 $\pm$ 3,60 <sup>b*c*</sup>	<0,05
GRUP 2	12,42 $\pm$ 7,18 <sup>a* c*</sup>	<0,05
GRUP 3	5,14 $\pm$ 2,79 <sup>a*b*</sup>	<0,05

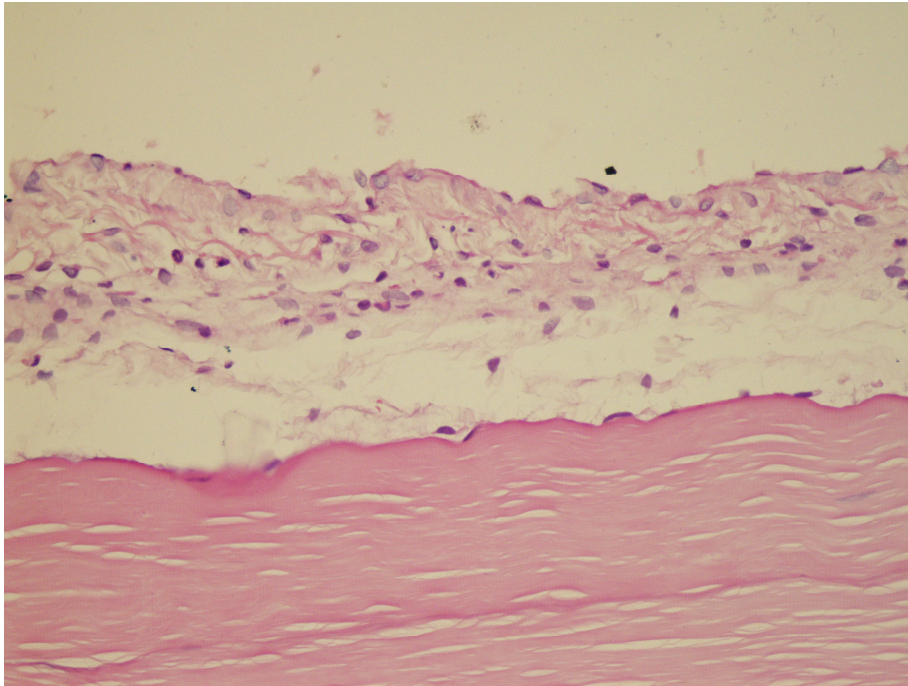
a: Kontrol grubuna göre

b: Dekstroz grubu göre

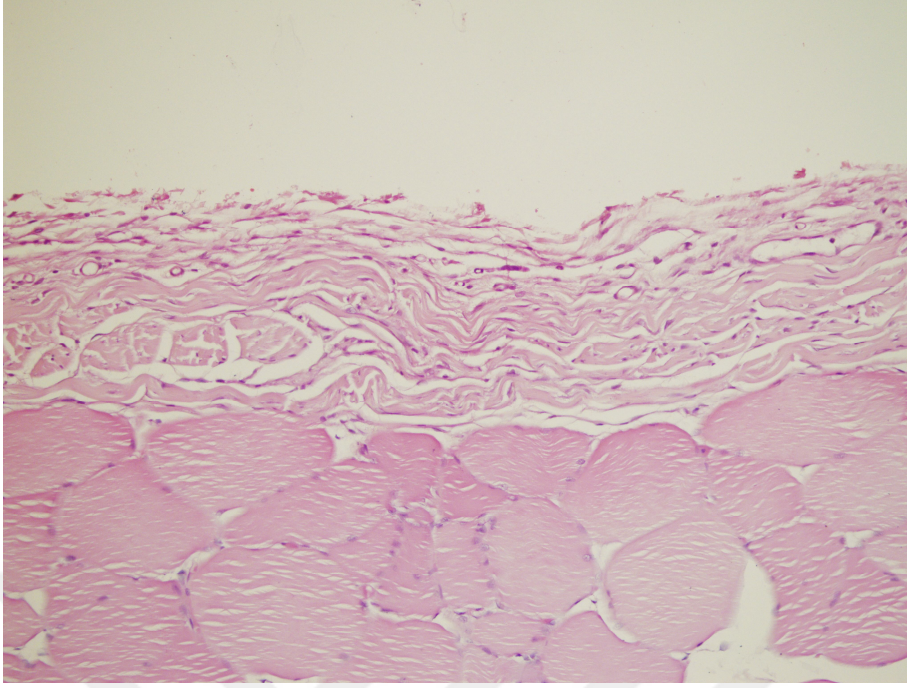
c: Tedavi grubu göre anlamlılığı göstermektedir.

(\* = p < 0,05)

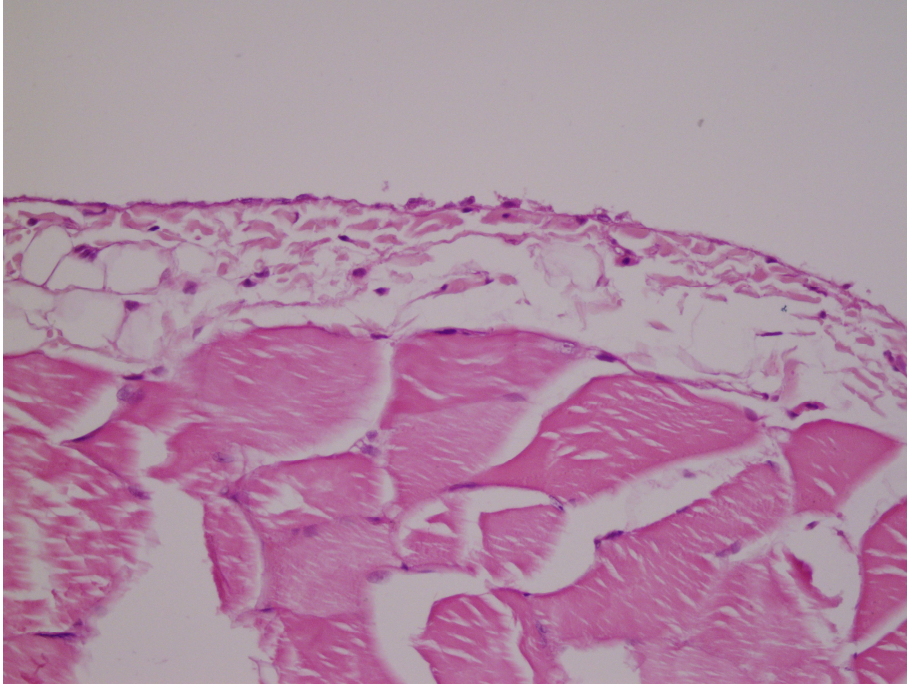
Kontrol grubu ile dekstroz grubu kıyaslandığında inflamasyonda anlamlı fark saptanmıştır (p=0,01). Kontrol grubu ile tedavi grubu kıyaslandığında inflamasyonda anlamlı bir fark saptanmıştır (p=0,03). Dekstroz grubu ile tedavi grubu kıyaslandığında inflamasyonda anlamlı bir fark saptanmıştır (p=0,02).



**Şekil 4.** Kontrol grubunda periton zarının hematoksilen eozin ile boyanması.



**Şekil 5.** Dekstroz grubunda periton zarının hematoksilin eozin ile boyanması.



**Şekil 6.** Tedavi grubunda periton zarının hematoksilin eozin ile boyama

### 3.3. Periton Zarında İmmunohistokimyasal Boyanma

Yapılan çalışmada fibronetin, CTGF, TGF- $\beta$  periton zarındaki tutulumuna göre;

0- Tutulum yok

1- Hafif tutulum

2- Orta tutulum

3- Şiddetli tutulum olarak skorlandı ve değerlendirildi. Bu değerler Chi-square testi ile analiz edildi.

Kontrol, dekstroz, dekstroz+oksolamin gruplarının aralarındaki değerlendirmede TGF- $\beta$ , fibronektin, CTGF' de anlamlı derece fark tespit edilmiştir.

**Tablo 4.** Fibronektinin kontrol ve dekstroz grubunda periton zarında tutulumunu göre analizi

		Grup		Total	P değeri
			Kontrol	Dekstroz	
Fibronektin	Hafif	N	7	1	8
		%	87,5%	12,5%	100,0%
	Orta	N	0	1	1
		%	0%	100,0%	100,0%
	Şiddetli	N	0	5	5
		%	0%	100,0%	100,0%
Total	N	7	7	14	<0,05
	%	50,0%	50,0%	100,0%	

Fibronektinde hafif, orta, ağır tutulum tespit edilmiş olup, kontrol ve dekstroz grupları kıyaslandığında anlamlı bir fark tespit edilmiştir (p=0,005).

**Tablo 5.** TGF- $\beta$  kontrol ve dekstroz grubunda periton zarında tutulumuna göre analizi

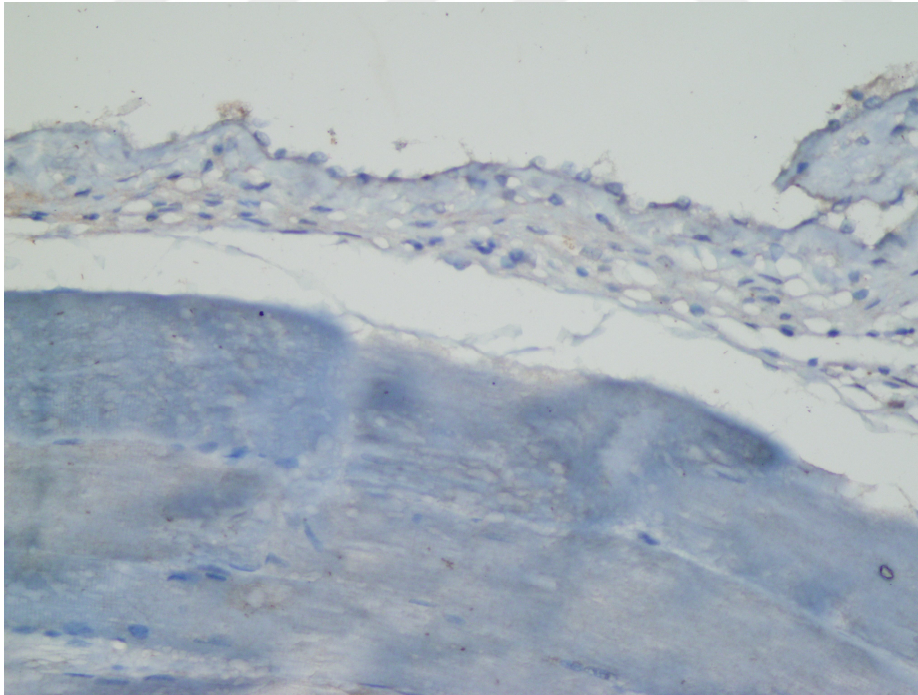
		Grup		Total	P değeri
			Kontrol	Dekstroz	
TGF- $\beta$	Hafif	N	7	0	7
		%	100,0%	0%	100,0%
	Şiddetli	N	0	7	7
		%	0%	100,0%	100,0%
Total	N	7	7	14	<0,05
	%	50,0%	50,0%	100,0%	

TGF- $\beta$ 'da hafif ve şiddetli tutulum tespit edilmiş olup, kontrol ve dekstroz grupları kıyaslandığında anlamlı fark tespit edilmiştir (p=0,00).

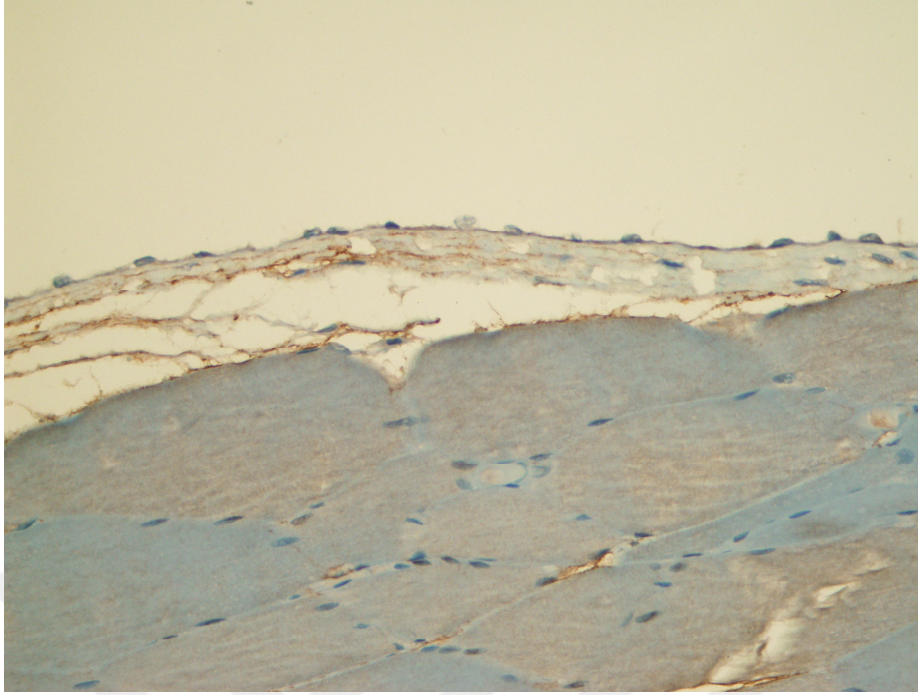
**Tablo 6.** CTGF' nin kontrol ve dekstroz grubunda periton zarında tutulumuna göre analizi

			Grup no		Total	P değeri
			Kontrol	Dekstroz		
CTGF	Hafif	N	7	0	7	
		%	100,0%	0%	100,0%	
	Orta	N	0	2	2	
		%	0%	100,0%	100,0%	
	Şiddetli	N	0	5	5	
		%	0%	100,0%	100,0%	
Total	N	7	7	14	<0,05	
	%	50,0%	50,0%	100,0%		

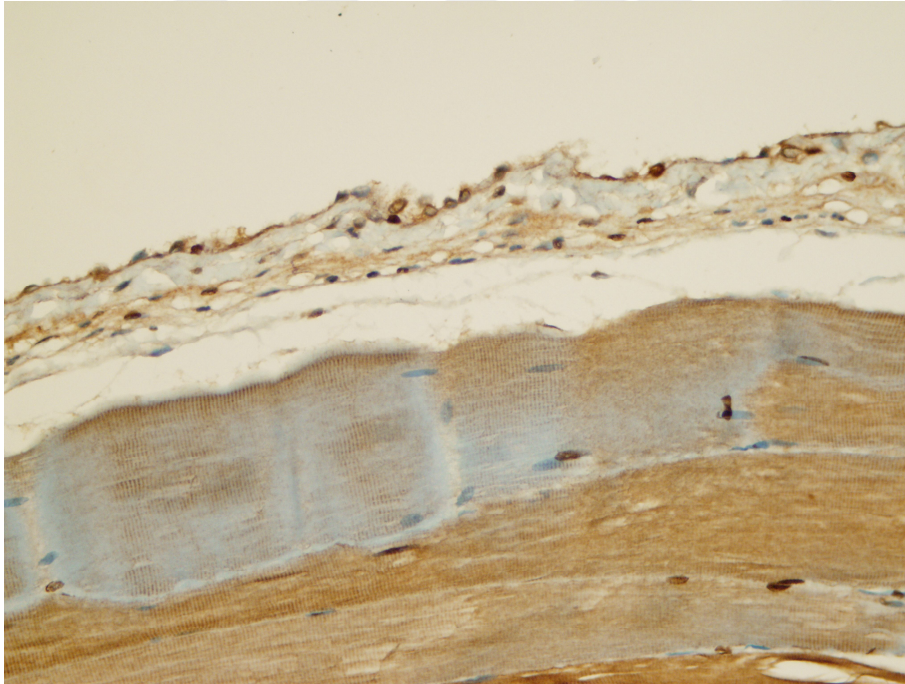
Connective tissue growth factorde hafif, orta, şiddetli tutulum tespit edilmiş olup, kontrol ve dekstroz grupları kıyaslandığında anlamlı farklılık tespit edilmiştir (p=0,01).



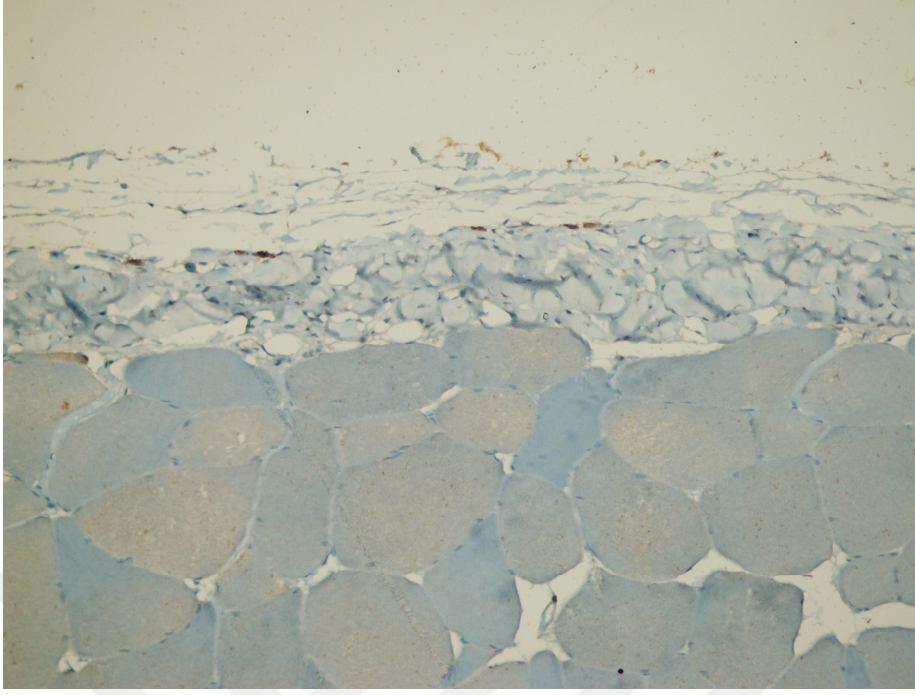
**Şekil 7.** Kontrol grubunda periton zarının fibronektin ile immunohistokimyasal boyanması.



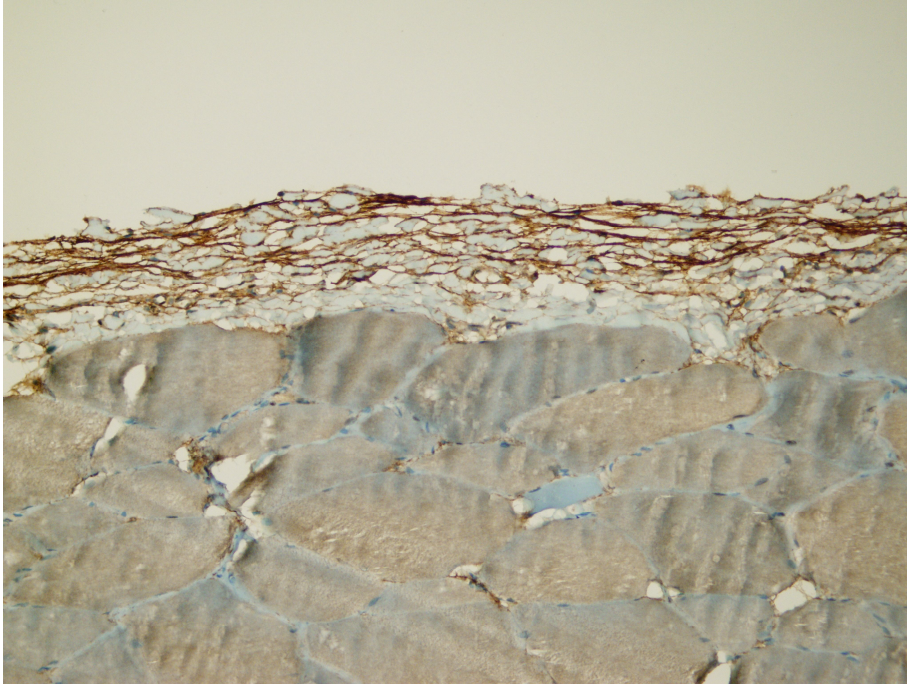
**Şekil 8.** Kontrol grubunda periton zarının TGF- $\beta$  ile immunohistokimyasal boyanması.



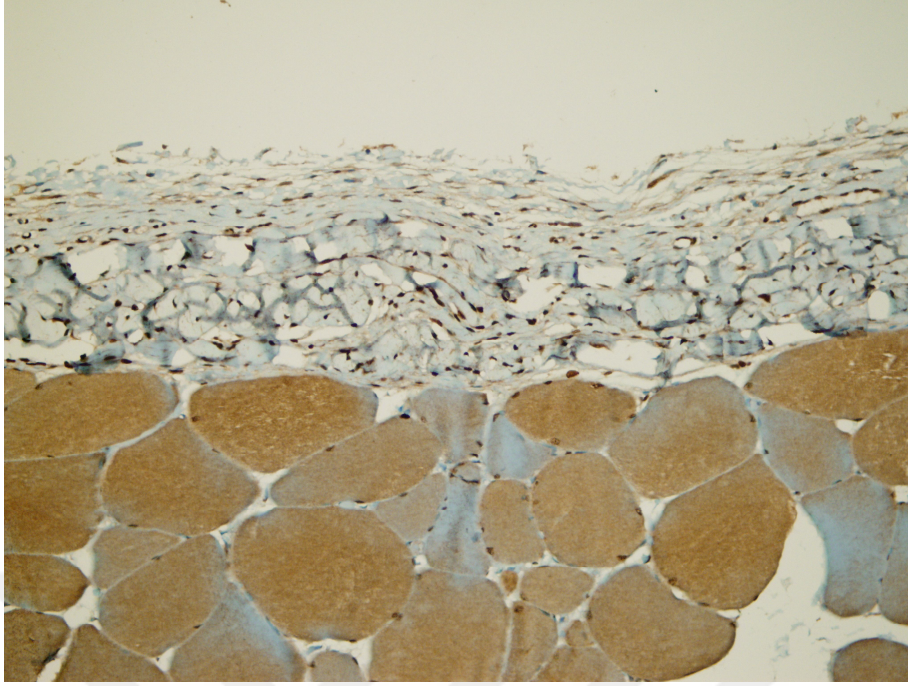
**Şekil 9.** Kontrol grubunda periton zarının CTGF ile immunohistokimyasal boyanması.



**Şekil 10.** Dekstroz grubunda periton zarının fibronektin ile immunohistokimyasal boyanması.



**Şekil 11.** Dekstroz grubunda periton zarının TGF- $\beta$  ile immunohistokimyasal boyanması.

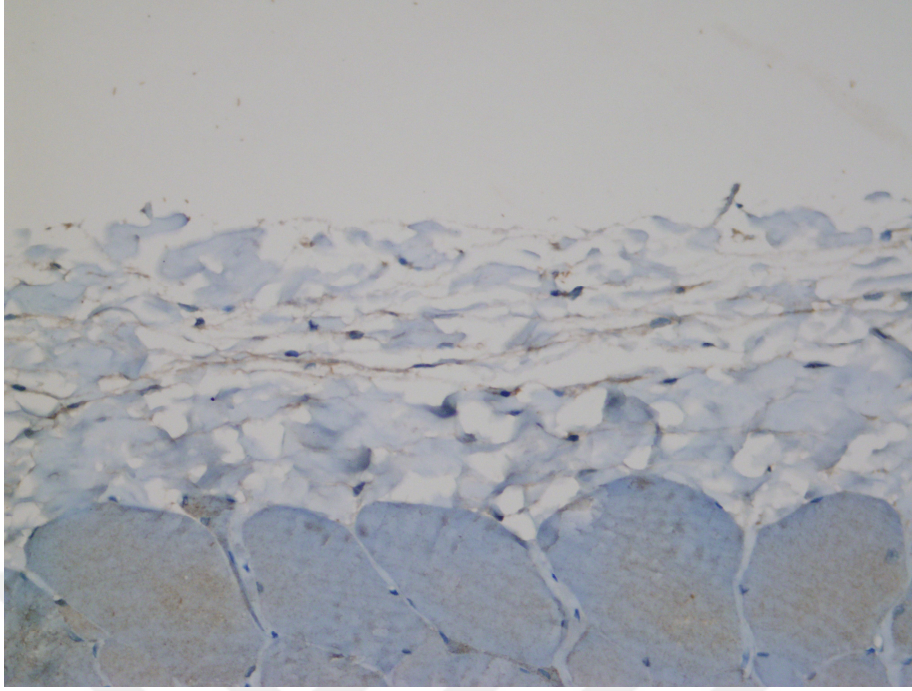


**Şekil 12.** Dekstroz grubunda periton zarının CTGF ile immunohistokimyasal boyanması.

**Tablo 7.** Fibronektinin kontrol ve tedavi grubunda periton zarında tutulumuna göre analizi

		Grup		Total	P değeri
		Kontrol	Tedavi		
<b>Fibronectin Hafif</b>	N	7	3	10	
	%	70,0%	30,0%	100,0%	
<b>Orta</b>	N	0	4	4	
	%	0%	100,0%	100,0%	
<b>Total</b>	N	7	7	14	<0,05
	%	50,0%	50,0%	100,0%	

Fibronektinde hafif ve orta tutulum tespit edilmiş olup, kontrol ve tedavi grubu arasında kıyaslandığında anlamlı fark tespit edilmiştir (p=0,018).

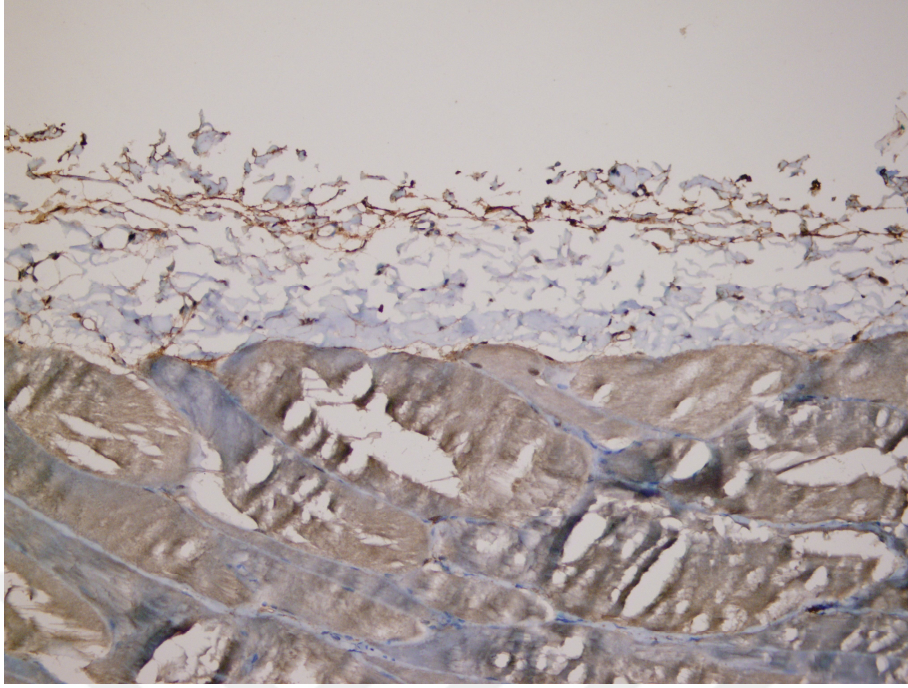


**Şekil 13.** Tedavi grubunda periton zarının fibronektin ile immunohistokimyasal boyanması.

**Tablo 8.** TGF- $\beta$ ' nın kontrol ve tedavi grubunda periton zarında tutulumuna göre analizi

			Grup		Total	P değeri
			Kontrol	Tedavi		
TGF- $\beta$	Hafif	N	7	1	8	<0,05
		%	87,5%	12,5%	100,0%	
	Orta	N	0	5	5	
		%	0%	100,0%	100,0%	
	Şiddetli	N	0	1	1	
		%	0%	100,0%	100,0%	
Total	N	7	7	14		
	%	50,0%	50,0%	100,0%		

Transforming growth factor - $\beta$ 'da hafif, orta ve şiddetli tutulum tespit edilmiş olup, kontrol ve tedavi grupları kıyaslandığında anlamlı fark tespit edilmiştir (p=0,005).

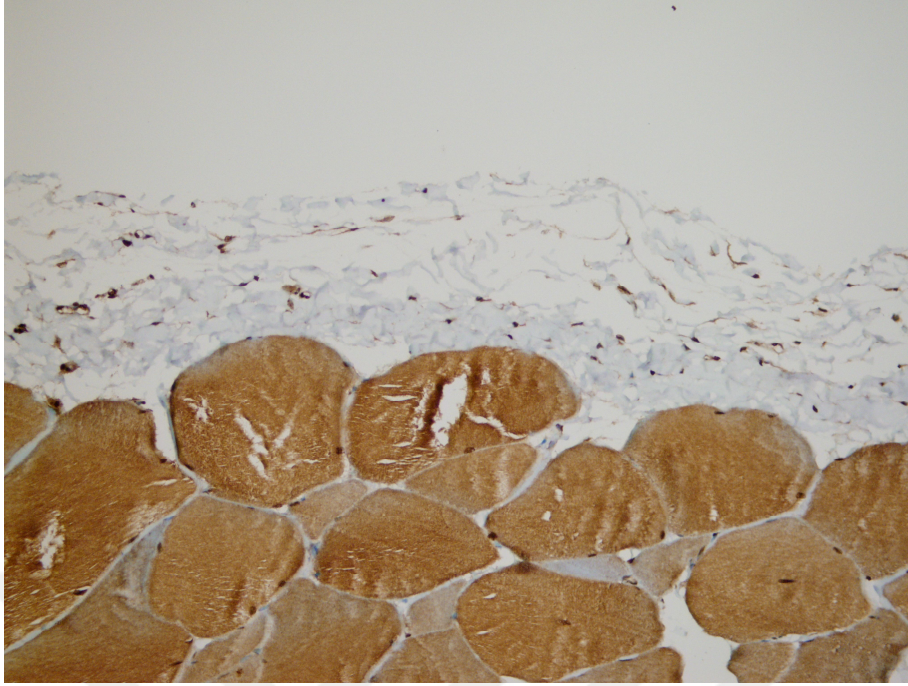


**Şekil 14.** Tedavi grubunda periton zarının TGF- $\beta$  ile immunohistokimyasal boyanması.

**Tablo 9.** CTGF' nin kontrol ve tedavi grubunda periton zarında tutulumuna göre analizi

			Grup		Total	P değeri
			Kontrol	Tedavi		
<b>CTGF</b>	<b>Hafif</b>	N	7	1	8	
		%	87,5%	12,5%	100,0%	
	<b>Orta</b>	N	0	6	6	
		%	0%	100,0%	100,0%	
<b>Total</b>	N	7	7	14	<0,05	
	%	50,0%	50,0%	100,0%		

Connective tissue growth factor'de hafif ve orta tutulum tespit edilmiş olup, kontrol ve tedavi grubu arasında kıyaslandığında anlamlı fark tespit edilmiştir (p=0,01).



**Şekil 15.** Tedavi grubunda periton zarının CTGF ile immunohistokimyasal boyanması.

**Tablo 10.** Fibronektinin dekstroz ve tedavi grubunda periton zarında tutulumuna göre analizi

			Grup		Total	P değeri
			Dekstroz	Tedavi		
<b>Fibronektin</b>	<b>Hafif</b>	N	1	3	4	
		%	25,0%	75,0%	100,0%	
	<b>Orta</b>	N	1	4	5	
		%	20,0%	80,0%	100,0%	
	<b>Şiddetli</b>	N	5	0	5	
		%	100,0%	0%	100,0%	
<b>Total</b>	N	7	7	14	<0,05	
	%	50,0%	50,0%	100,0%		

Fibronektinde hafif, orta, şiddetli tutulum tespit edilmiş olup, dekstroz ve tedavi grupları arasında anlamlı fark tespit edilmiştir (p=0,02).

**Tablo 11.** TGF- $\beta$  dekstroz ve tedavi grubunda periton zarında tutulumuna göre analizi

			Grup		Total	P değeri
			Dekstroz	Tedavi		
TGF- $\beta$	Hafif	N	0	1	1	
		%	0%	100,0%	100,0%	
	Orta	N	0	5	5	
		%	0%	100,0%	100,0%	
	Şiddetli	N	7	1	8	
		%	87,5%	12,5%	100,0%	
Total	N	7	7	14	<0,05	
	%	50,0%	50,0%	100,0%		

Transforming growth factor- $\beta$ 'da hafif, orta, şiddetli tutulum tespit edilmiş olup, dekstroz ve tedavi grupları arasında kıyaslamada anlamlı fark tespit edilmiştir (p=0,005).

**Tablo 12.** CTGF dekstroz ve tedavi grubunda periton zarında tutulumuna göre analizi

			Grup no		Total	P değeri
			Dekstroz	Tedavi		
CTGF	Hafif	N	0	1	1	
		%	0%	100,0%	100,0%	
	Orta	N	2	6	8	
		%	25,0%	75,0%	100,0%	
	Şiddetli	N	5	0	5	
		%	100,0%	0%	100,0%	
Total	N	7	7	14	<0,05	
	%	50,0%	50,0%	100,0%		

Connective tissue growth factor'de hafif, orta, şiddetli tutulum tespit edilmiş olup, dekstroz ve tedavi grubu arasında kıyaslamada anlamlı fark tespit edilmiştir (p=0,018).

#### 4. TARTIŞMA

Periton diyalizi, son dönem kronik böbrek yetmezliğinde uygulanan renal replasman tedavi yöntemlerinden birisidir. Periton diyalizi uygulanan hastalarda, peritoneal membran yapı ve fonksiyonlarında zamanla birtakım değişiklikler meydana gelmektedir. Ortaya çıkan değişiklikler, PD tedavisini sonlandırmada en önemli faktörlerden biri olan, UF yetmezliğine yol açmaktadır. Peritoneal fibrozis, uzun süreli periton diyalizinin (PD) en ciddi komplikasyonudur (89).

Periton diyalizi hastalarında peritoneal fibrozisten sorumlu tutulan birden fazla etmen vardır. Bunlardan en önemlisi yüksek yoğunlukta glukoz ve glukoz yıkım ürünü (GYÜ) içeren PD sıvıdır. Glukoz yıkım ürünü; metil-gliksal, gliksal ve 3-deoksiglukozon olup, bunlar PD sıvılarının ısı sterilizasyonu sırasında ortaya çıkmaktadır. Peritoneal fibrozis sendromları peritonda ECM birikimi ile karakterizedir. Periton diyalizi uygulanan hastalarda peritoneal fibrozis gelişiminde mezotel hücreleri ve makrofajlardan salınan büyüme faktörleri ve sitokinler rol oynamaktadır. Yüksek glukoz içerikli PD solüsyonları, peritoneal mezotel hücreleri ve fibroblastların peritoneal ECM üretimini uyarmakta ve peritoneal fibrosis gelişimini agrege etmektedir. Periton diyalizi işlemi sırasında, periton boşluğunda AGE'ler de oluşmaktadır. Bunlarla birlikte, üreminin kendisi de artmış yangı ve oksidan hasar oluşturarak fibrozis sebebi olarak kabul edilmektedir. Son dönem böbrek yetmezlikli hastaların, sağlıklı bireylerle karşılaştırıldığında daha kalın bir periton membranına sahip olmaları bunu desteklemektedir (41). Peritonitler sırasında ortaya çıkan yangı öncüsü sitokinler, süregen yangının şiddetini artırarak, mezotel hücreleri ve damar hücrelerinde fibrozis ve damarlanma öncüsü mediatör yapımını da artırarak fibrozisi hızlandırabilmektedir. Peritoneal fibrozis gelişiminde ana patogenezi peritoneal mezotelyal hücrelerin ve fibroblastların aşırı üretimi sonucu hücre dışı matriks birikimidir (47, 53, 66, 68).

Yapılan çalışmalarda çeşitli büyüme faktörleri ve sitokinlerin peritoneal fibrozis gelişiminde rolü olduğu ileri sürülmüştür. TGF- $\beta$ 1, SAPD de fibrotik süreçte önemli bir moleküldür. Periton diyalizinde fibrozisin başlaması ve devamında TGF- $\beta$ 1'in katkısı bulunmaktadır. Yüksek glukoz konsantrasyonlu sıvılar peritoneal endotel ve mezotel hücrelerde TGF- $\beta$ 1 ekspresyonunu artırmaktadır. Artmış TGF- $\beta$ 1 düzeyleri mezotel hücrelerinin yenilenmesini önlemektedir. TGF- $\beta$ 1

downregülasyonu *in vivo* ve *in vitro* olarak peritoneal fibrozis önleme ve gecikmesinde etkili olabilmektedir (56, 90-92). Yüksek konsantrasyonda glukoz, lipopolisakkarid, periton diyaliz solüsyonu ve diğer stimülanlarla uyarılma sonrasında peritoneal mezotelyal hücreleri TGF- $\beta$ 1 üretmektedir (93). Hipertonik PD solüsyonları mezotel hücreleri ve makrofajları uyararak TGF- $\beta$ 1 sentezini artırmaktadır. TGF- $\beta$ 1'in diyalizattaki düzeyleri zamanla lineer olarak artmaktadır. (53, 66, 94).

Peritoneal fibrozis gelişiminde mezotel hücrelerin fibroblastlara dönüşümü ve çoğalmaları gösterilmiştir (55). Fibrozisin başlaması ve devam etmesinde kollajenazlar ve onların durdurucuları rol almaktadır (58).

Transforming growth factor - $\beta$ 1, matriks proteinlerinin sentezini artırmak sureti ile hücreleri uyararak, matriks parçalayan proteazların yapımını azaltmak, bu proteazların inhibitörlerinin üretimini artırmak ve matrikse hücre yapışmayı artıran integrinlerin artışını düzenlemek üzere ECM depolanmasına neden olur (64). TGF- $\beta$ , fibroblastlarca fibronektin ve proteoglikan sentezini uyarır. TGF-beta'nın kollajen ve proteoglikan sentezini arttırdığı ve matriks yıkımını inhibe ettiği gösterilmiştir. TGF- $\beta$ , kollejenazların doğal inhibitörlerinin yapımını artırarak onları çalışamaz hale getirmekte ve ECM birikimine neden olmaktadır. Fibrozisin önlenmesine yönelik çalışmalarda fibrozis gelişiminde önemli rol oynamaları nedeniyle TGF- $\beta$  sentez veya fonksiyonlarının inhibisyonu ile ilgili çeşitli çalışmalar yapılmaktadır. Yapılan çalışmalarda statinler, kalsiyum kanal blokerleri, ACE II inhibitörleri ve ARB gibi ajanların peritoneal fibrozis gelişimini TGF- $\beta$  sentezini inhibe ederek azalttığı gösterilmiştir (87, 95-97).

Duman ve ark. (88)'in yaptığı çalışmada üremik olmayan yirmi bir adet rat üç gruba ayrılmıştır. Kontrol grubu (7 rat) 10 ml izotonik saline intraperitoneal (IP), dekstrozu grubu (7 rat) 10 ml 3,86 glukoz içeren periton diyaliz solüsyonu IP, enalapril tedavi grubu (7 rat) 10 ml 3,86 glukoz içeren periton diyaliz solüsyonu ve 100 mg/L enalapril 10-15 ml içme suyunda çözünmüş halde gavajla verilmiştir. Bu uygulamalar 28 gün boyunca yapılmıştır. Çalışma sonunda hipertonik diyaliz solüsyonlarının periton zarında morfolojik ve fonksiyonel değişiklikler oluşturduğu ve TGF- $\beta$ 1 sentezini arttırdığı saptanmıştır. Enalapril tedavisi ile TGF- $\beta$ 1 aşırı

ekspresyonunun inhibe edilerek mezotelyal hücre yenilenmesini muhafaza edilebileceği ifade edilmiştir.

Ratlarda hipertonic diyaliz sıvısı ile oluşturulan peritoneal hasarda antiinflamatuvar bir madde olan oksalaminin etkilerinin incelediğimiz çalışmamızda, ratlara %3.86 PD solüsyonu i.p uygulaması ile peritoneal fibrozis gelişmiş olup oksolamin tedavisi ile TGF- $\beta$ 1'in baskılandığını saptadık. Ratların periton zarı, ışık mikroskopunda değerlendirildiğinde oksolamin tedavisi ile periton zarı kalınlığında ve inflamasyonda azalma saptandı.

Peritoneal fibrozis gelişiminde TGF- $\beta$ 1 dışında IL-1 $\beta$ , damar endotel büyüme faktörü (VEGF), fibronektin, tümör nekroz faktör-alfa (TNF- $\alpha$ ), interferon- $\gamma$  gibi çeşitli fibrozis aracılı moleküllerin rolü bilinmektedir. IL-1 $\beta$ , mezotel hücrelerden fibronektin gibi ECM proteinlerinin sentezini artırmaktadır. Fibronektin, fibroblastlar için bir büyüme faktörü olarak bilinir. Büyüme faktörlerinin proliferatif etkisine karşı hücrelerin duyarlılığının oluşmasında da etkilidir. Fibronektin hücre içi özel özel yollar ve reseptörler aracılığı ile kollajen, heparin, proteoglikanlar gibi çok sayıda ekstraselüler matriks proteinlerini bağlar. Peritonit sırasında peritoneal sıvı fibronektin seviyeleri artmaktadır. Yüksek dekstrozu diyaliz solüsyonları peritoneal mezotelyal hücrelerinde fibronektin ekspresyonunu artırmaktadır (98-102).

Connective tissue growth factor fibrotik dokuda aşırı eksprese edilmekte olup TGF-beta, VEGF, insüline benzer büyüme faktörü, anjiyotensin II gibi diğer büyüme faktörlerinin kronik fibrotik etkileri ile doğrudan bağlantılıdır. Bağ dokusu büyüme faktörü, ekstrasellüler matriks metabolizmasını direkt olarak kollajen sentezini arttırarak ve MMP, TIMP ekspresyonunu düzenleyerek etkilemektedir. Bağ dokusu büyüme faktörünün, TGF-beta işbirliği ile yaygın fibrozis gelişmesini teşvik ettiği düşünülmektedir. Ayrıca, CTGF fibronektin sentezinde de önemli rol oynamaktadır. CTGF, TGF beta kofaktör olarak hareket ederek fibroblastları myofibroblastlar olmak için uyarır. Kollojen depolanması, organ hasarı ve fonksiyon bozukluğuna neden olur. CCN gen ailesine ait CTGF, anjiogenezis ve fibrozis ile ilgili süreçlere ait proteinleri sekrete eder. CTGF molekülü, TGF- $\beta$ 1'in aynı kökenli reseptörü ile olumlu etkileşim içinde olabilir (103-107).

Yüksek glukoz, mezangial hücrelerde CTGF ekspresyonu ve matriks üretimini arttırmaktadır. Rekombinan CTGF uygulaması mesangial hücrelerce

fibronektin ve tip IV kollojen sentezini artırmaktadır. Bu gözlemler fibrotik renal hastalıklarda CTGF'nin terapötik bir hedef olarak alınmasını sağlamıştır (108).

Kültüre edilmiş insan periton mezotel hücrelerinde CTGF mRNA ekspresyonu gösterilmiştir. CTGF'nin çeşitli moleküler ağırlıklı formları peritoneal diyalizatta saptanmıştır. Peritonit epizotları süresince CTGF seviyelerinde anlamlı artış bulunmuştur (109).

Liu ve ark. (88)'nin yaptıkları %4,25 PD solüsyonu kullanılarak peritoneal hasar oluşturulan deneysel modelde hiperglisemik periton diyaliz solüsyonlarının fibrotik sitokinlerin salınmasını teşvik edebildiği ifade edilmiştir. Uyarılmamış koşullarda peritoneal dokularda TGF- $\beta$ , CTGF mRNA ve proteinler düşük düzeylerde saptanırken, yüksek glukoz ile uyarılma ile beraber peritoneal dokularda TGF- $\beta$ 1, CTGF, mRNA yüksek düzeylere ulaşmıştır. CTGF up-regülasyonu periton diyaliz gruplarında peritoneal kalınlıkla olumlu pozitif olarak tespit edilmiştir. Çalışma sonuçları yüksek glukozla maruz kalmanın oluşturduğu peritoneal fibrozisde hem CTGF, hem de TGF- $\beta$ ' in rol aldığını göstermiştir. Çalışma bulguları CTGF'nin peritoneal zarar inhibisyonun ilgi çekici bir aday olduğunu işaret etmektedir. CTGF down-regülasyonunun peritoneal fibrozis ve membran hasarının tedavi hedefinde kullanılabilir şeklinde ifade edilmiştir. Bizim çalışmamızda da %3.86 PD solüsyonu verilen ratlarda fibrotik değişiklikler gelişmiş olup, kontrol grubuna göre peritoneal membran TGF- $\beta$ , CTGF ve fibronektin düzeyleri anlamlı olarak daha yüksek düzeylerde saptandı. Dekstroza birlikte oksolamin verilen ratlarda ise TGF- $\beta$ , CTGF ve fibronektin düzeylerinde anlamlı olarak baskılanma oluşmuştur.

Bulgularımız oksolaminin antiinflamatuvar etkilerine ek olarak TGF- $\beta$ , CTGF ve fibronektin üzerinde de etkileri olduğunu göstermektedir. Daha yüksek oksolamin dozlarının fibrotik sitokin ve büyüme faktörlerini daha fazla baskılayarak periton yapısında daha fazla iyileşme sağlayıp sağlamayacağı ileri bir araştırma konusu olabilir.

Günümüzde periton diyaliz uygulaması sürecinde ortaya çıkan periton fibrozisi ve bununla ilişkili olarak hastalarda gelişen UF yetersizliği halen bir problem olarak devam etmektedir. Birçok deneysel araştırmada bu sürecin önlenmesi için kullanılan moleküllerin antifibrotik etkinliği gösterilmiş olmasına rağmen bu moleküllerin birçoğu klinik pratikte uygulama olanağı bulamamıştır. Bu

çalışmaların çoğu oluşmuş olan peritoneal fibrozisin geriletilmesine yönelik yapılmıştır.

Sonuç olarak hipertonic PD solüsyonları peritoneal membranda ciddi hasar oluşturmakta ve TGF- $\beta$ , CTGF ve fibronektin düzeylerini arttırmaktadır. Oksolamin, TGF- $\beta$ , CTGF ve fibronektini baskılayarak hipertonic PD sıvılarına bağlı gelişen periton zarı inflamasyonunu, periton duvar kalınlığını ve fibrozisi geriletmektedir.

Bu bulgular ışığında, son dönem böbrek yetmezliği hasta sayısı ve buna bağlı olarak SAPD hasta sayısı hızla arttığı göz önünde bulundurulduğunda, bu hasta grubunda oksolaminin periton yapı ve işlevi üzerinde olumlu etkileri olabileceği düşünülebilir. Risk altındaki PD hastalarında, oksolaminin potansiyel koruyucu etkisi, peritoneal fibrozisin önlenmesi ya da tedavisinde kullanılabilirliği için bu konuda yapılacak ileri çalışmalara ihtiyaç vardır.

## 5. KAYNAKLAR

1. Krediet RT. The peritoneal membrane in chronic peritoneal dialysis. *Kidney Int* 1999; 55: 341–356.
2. Jimenez-Heffernan JA, Aguilera A, Aroeira LS, Lara-Pezzi E, Bajo MA, del Peso G, et al. Immunohistochemical characterization of fibroblast subpopulations in normal peritoneal tissue and in peritoneal dialysis-induced fibrosis. *Virchows Arch* 2004; 444: 247-56.
3. Nishino T, Miyazaki M, Abe K, Furuu A, Mishima Y, Harada T, et al. Antisense oligonucleotides against collagen-binding stress protein HSP47 suppress peritoneal fibrosis in rats. *Kidney Int* 2003; 64: 887-896.
4. Gunal AI, Duman S, Sen S, Unsal A, Terzioğlu E, Akcicek F, Basci A. By reducing TGF beta 1, octreotide lessens the peritoneal derangements induced by a high glucose solution. *J Nephrol* 2001; 14: 184-189.
5. Selgas R, Fernandez-Reyes MJ, Bosque E, Bajo MA, Borrego F, Jimenez C, et al. Functional longevity of the human peritoneum: how long is continuous peritoneal dialysis possible? Results of a prospective medium long-term study. *Am J Kidney Dis* 1994; 23: 64-73.
6. Jimenez-Heffernan JA, Cirugeda A, Bajo MA, Delpeso G, Perez-Lozano ML, Perna C, et al. Tissue models of peritoneal fibrosis. *Int J Artif Organs* 2005; 28: 105-111.
7. Duman S, Sen S, Duman C, Oreopoulos DG. Effect of valsartan versus lisinopril on peritoneal sclerosis in rats. *Int J Artif Organs*. 2005; 28: 156-163.
8. Di Paolo N, Garosi G. Peritoneal sclerosis. *J Nephrol* 1999; 12: 47-61.
9. Plum J, Hermann S, Fusholler A, Schoenicke G, Donner A, Rohrborn A, et al. Functional longevity of the human peritoneum: how long is continuous peritoneal dialysis possible? Results of a prospective medium long-term study. *Am J Kidney Dis* 1994; 23: 64-73.

10. Grabensee B. Peritoneal sclerosis in peritoneal dialysis patients related to dialysis settings and peritoneal transport properties. *Kidney Int Suppl* 2001; 78: 42-47.
11. Levey AS, Coresh J, Balk E. National Kidney Foundation practice guidelines for chronic kidney disease: evaluation, classification, and stratification. *Ann Intern Med* 2003; 15: 139: 137-147.
12. Levey AS, Eckardt KU, Tsukamoto Y. Definition and classification of chronic kidney disease: a position statement from Kidney Disease: Improving Global Outcomes (KDIGO). *Kidney Int* 2005; 67: 2089-2100.
13. Misra M. Basic mechanisms governing solute and fluid transport in hemodialysis. *Hemodial Int* 2008; 12: 25-28.
14. Dobbie JW, Anderson JD. Ultrastructure, distribution, and density of lamellar bodies in human peritoneum. *Perit Dial Int* 1996; 16: 482-487.
15. Pecoits-Filho R, Stenvinkel P, Wang AY, Heimbürger O. Chronic inflammation in peritoneal dialysis: the search for the holy grail? *Perit Dial Int* 2004; 24: 327-339.
16. Nolph KD. Clinical implications of membrane transport characteristics on the adequacy of fluid and solute removal. *Perit Dial Int* 1994; 14: 78-88.
17. Lai KN, Leung JC, Chan LY, Tang S, Li FK, Lui SL, Chan TM. Expression of aquaporin-3 in human peritoneal mesothelial cells and its up-regulation by glucose in vitro. *Kidney Int.* 2002; 62: 1431-1439.
18. Pannekeet MM, Mulder JB, Weening JJ, Struijk DG, Zweers MM, Krediet RT. Demonstration of aquaporin-CHIP in peritoneal tissue of uremic and CAPD patients. *Perit Dial Int* 1996; 16: 54-57.
19. Teitelbaum I, Burkart J. Peritoneal dialysis. *Am J Kidney Dis* 2003; 42: 1082-1096.

20. Brunkhorst RR. Individualized PD prescription: APD versus CAPD. *Perit Dial Int* 2005; 25: 92-94
21. Twardowski ZJ, Nolph KD, Khanna R, Prowant BF, Ryan LP, Moore HL, Nielsen MP. Peritoneal equilibration test. *Perit Dial Bull* 1987; 7: 138-147.
22. Adcock A, Fox K, Walker P, Raymond K. Clinical experience and comparative analysis of the standard and fast peritoneal equilibration tests (PET). *Adv Perit Dial* 1992; 8: 59-60.
23. La Milia V, Di Filippo S, Crepaldi M, Del Vecchio L, Dell'Oro C, Andrulli S, Locatelli F. Mini-peritoneal equilibration test: A simple and fast method 30 to assess free water and small solute transport across the peritoneal membrane. *Kidney Int* 2005; 68: 840-846.
24. Krediet RT, Struijk DG, Koomen GC, Arisz L. Peritoneal fluid kinetics during CAPD measured with intraperitoneal dextran 70. *ASAIO Trans* 1991; 37: 662-667.
25. Van Biesen W, Carlsson O, Bergia R, Brauner M, Christensson A, Genestier S, et al. Personal dialysis capacity (PDC(TM)) test: a multicentre clinical study. *Nephrol Dial Transplant* 2003; 18: 788-796.
26. Heimbürger O, Waniewski J, Werynski A. Periton transport in CAPD patients with permanent loss of ultrafiltration capacity. *Kidney Int* 1990; 38: 495-506.
27. Flessner MF. The effect of fibrosis on periton transport. *Contrib Nephrol* 2006; 150: 174-180.
28. Zhe XW, Tian XK, Shan YS. Evaluating peritoneal fluid transport in continuous peritoneal dialysis patients: a practical approach. *Nephron Clin Pract* 2007; 107: 123-127.

29. Davies SJ. Longitudinal relationship between solute transport and ultrafiltration capacity in peritoneal dialysis patients. *Kidney Int* 2004; 66: 2437–2445.
30. Lew SQ. Hydrothorax: pleural effusion associated with peritoneal dialysis. *Perit Dial Int*. 2010; 30: 13-18.
31. Davies SJ, Williams JD. Complications of peritoneal Dialysis. Johnson RJ, Feehally J, Floege J (ed). *Comprehensive Clinical Nephrology*, 3rd Edition, Philadelphia: 2007: 991-999.
32. Piraino B, Bailie GR, Bernardini J. ISPD Ad Hoc Advisory Committee. Peritoneal dialysis-related infections recommendations: 2005 update. *Perit Dial Int* 2005; 25: 107-131.
33. Davies SJ, Phillips L, Griffiths AM, Russell LH. What really happens to people on long-term peritoneal dialysis? *Kidney Int* 1998; 54: 2207–2217.
34. Di Paolo N, Sacchi G, De Mia M, Gaggiotti E. Morphology of the peritoneal membrane during continuous ambulatory peritoneal dialysis. *Nephron* 1986; 44: 204–211.
35. Rubin J, Rogers WA, Taylor HM, Everett ED. Peritonitis during continuous ambulatory peritoneal dialysis. *Ann Intern Med* 1980; 92: 7–13.
36. NKF/DOQI Clinical Practice Guidelines for Peritoneal Dialysis Adequacy: update 2000. *Am J Kidney Dis* 2001; 37: 65-136.
37. Di Paolo N, Gaggiotti E. Theoretical morphological approach to simple peritoneal sclerosis. *Int J Artif Organs* 2005; 28: 85-89.
38. Sherif AM, Yoshida H, Maruyama Y, Yamamoto H, Yokoyama K, Hosoya T, et al. Comparison between the pathology of encapsulating sclerosis and simple sclerosis of the peritoneal membrane in chronic peritoneal dialysis. *Ther Apher Dial* 2008; 12: 33-41.

39. Pollock C. Pathogenesis of peritoneal sclerosis. *Int J Artif Organs* 2005; 28: 90-96.
40. Coles GA, Williams JD, Topley N. Peritoneal inflammation and long-term changes in peritoneal structure and function. Gokal R, Khanna R, Krediet RT, Nolph KD (eds). *Textbook of Peritoneal Dialysis*. 2nded. Kluwier Academic Publishers, 2000: 566-583.
41. Williams JD, Craig KJ, Topley N, Von Ruhland C, Fallon M, Newman GR, Mackenzie RK, Williams GT. Peritoneal Biopsy Study Group. Morphologic changes in the peritoneal membrane of patients with renal disease. *J Am Soc Nephrol* 2002; 13: 470-479.
42. Krediet RT, Lindholm B, Rippe B. Pathophysiology of peritoneal membrane failure. *Perit Dial Int* 2000; 20: 22-42.
43. Margetts PJ, Kolb M, Yu L, Hoff CM, Gauldie J. A chronic inflammatory infusion model of peritoneal dialysis in rats. *Perit Dial Int* 2001; 21: 368-372.
44. Duman S, Wiczorowska-Tobis K, Styszynski A, Kwiatkowska B, Breborowicz A, Oreopoulos DG. Intraperitoneal enalapril ameliorates morphologic changes induced by hypertonic peritoneal dialysis solutions in rat peritoneum. *Adv Perit Dial* 2004; 20: 31-36.
45. Schalkwijk CG, Wee PM, Teerlink T. Reduced 1,2-dicarbonyl compounds in bicarbonate/lactate-buffered peritoneal dialysis (PD) fluids and PD fluids based on glucose polymers or amino acids. *Perit Dial Int* 2000; 20: 796-798.
46. Davies SJ, Bryan J, Phillips L, Russell GI. Longitudinal changes in peritoneal kinetics: the effects of peritoneal dialysis and peritonitis. *Nephrol Dial Transplant* 1996; 11: 498-506.
47. Rubin J, Herrera GE, Collins D. An autopsy study of the peritoneal cavity from patients on CAPD. *Am J Kidney Dis* 1991; 18: 97-102.

48. Duman S, Ozbek SS, Gunay ES, Bozkurt D, Asci G, Sipahi S, et al. What does peritoneal thickness in peritoneal dialysis patients tell us? *Adv Perit Dial* 2007; 23: 28-33.
49. Honda K, Nitta K, Horita S, Yumura W, Nihei H, Nagai R, et al. Accumulation of advanced glycation end products in the peritoneal vasculature of continuous ambulatory peritoneal dialysis patients with low ultra-filtration. *Nephrol Dial Transplant* 1999; 14: 1541-1549.
50. Mateijsen MA, Van der Wal AC, Hendriks PM, Zweers MM, Mulder J, Struijk DG, Krediet RT. Vascular and interstitial changes in the peritoneum of CAPD patients with peritoneal sclerosis. *Perit Dial Int* 1999; 19: 517-525.
51. Gotloib L, Wajsbrot V, Shostak A. A short review of experimental peritoneal sclerosis: from mice to men. *Int J Artif Organs*. 2005; 28: 97-104.
52. Gunal AI, Celiker H, Akpolat N, Ustundag B, Duman S, Akcicek F. By reducing production of vascular endothelial growth factor octreotide improves the peritoneal vascular alterations induced by hypertonic peritoneal dialysis solution. *Perit Dial Int* 2002; 22: 301-306.
53. Zweers MM, de Waart DR, Smit W, Struijk DG, Krediet RT. Growth factors VEGF and TGF-beta1 in peritoneal dialysis. *J Lab Clin Med* 1999; 134: 124-132.
54. Seo MJ, Oh SJ, Kim SI. High glucose dialysis solutions increase synthesis of vascular endothelial growth factors by peritoneal vascular endothelial cells. *Perit Dial Int* 2001; 21: 35-40
55. Yanez-Mo M, Lara-Pezzi E, Selgas R. Periton dialysis and epithelial to mesenchymal transition of mesothelial cells. *N Engl J Med* 2003; 348: 403–413.
56. Margetts PJ, Bonniaud P. Basic mechanisms and clinical implications of peritoneal fibrosis. *Perit Dial Int* 2003; 23: 530–541.

57. Miyata T, Devusyst O, Kurukowa K, Van Ypersele de Strihou C. Toward better dialysis compatibility advances in the biochemistry and pathophysiology of the peritoneal membranes. *Kidney Int* 2002; 61: 375- 386.
58. Peter J, Bounniaud M. Basic mechanisms and clinical implications of periton fibrosis. *Perit Dial Internatioal* 2003; 23; 530-541.
59. Galis ZS, Khatri JJ. Matrix metalloproteinases in vascular remodeling and atherogenesis: The good, the bad, and the ugly. *Circ Res* 2002; 90: 251–262.
60. Nagase H, Woessner JF Jr. Matrix metalloproteinases. *J Biol Chem* 1999; 274: 491–494.
61. Martin J, Yung S, Robson RL, Steadman R. Production and regulation of matrix metalloproteinases and their inhibitors by human peritoneal mesothelial cells. *Perit Dial Int* 2000; 20: 524–533.
62. Ohbayashi H. Matrix metalloproteinases in lung diseases. *Curr Protein Pept Sci* 2002; 3: 409–421.
63. Turck J, Pollock AS, Lovett DH. Gelatinase A is glomerular mesengial cell growth and differentiation factor. *Kidney Int* 1997; 51: 1397–1400.
64. Blobel GC, Schiemann WP, Lodish HF. Role of Transforming Growth Factor  $\beta$  in Human Disease. *N Engl J Med* 2000; 342: 1350-1359.
65. Ersoy R, Celik A, Yilmaz O, Sarioglu S, Sis B, Akan P, et al. The effects of irbesartan and spironolactone in prevention of peritoneal fibrosis in rats. *Perit Dial Int* 2007; 27: 424-431.
66. Kang DH, Hong YS, Lim HJ. High glucose dialysis solution and spent dialysate stimulate the synthesis of transforming growth factor beta 1 of human peritoneal mesothelial cells: effect of cytokine costimulation. *Perit Dial Int* 1999; 19: 221-230.

67. Zweers MM, de Waart DR, Smit W, Struijk DG, Krediet RT. Growth factors VEGF and TGF-B in peritoneal dialysis. *J Lab Clin Med* 1999; 134: 124-132.
68. Dobbie JW. Pathogenesis of peritoneal fibrosing syndromes (sclerosing peritonitis) in peritoneal dialysis. *Perit Dial Int* 1992; 12: 14-27.
69. Naiki Y, Matsuo K, Matsuoka T, Maeda Y. Possible role of hepatocyte growth factor in regeneration of human peritoneal mesothelial cells. *Int J Artif Organs* 2005; 28: 141-149.
70. Matsuoka T, Maeda Y, Matsuo K, Naiki Y, Tamai Y, Sakaguchi M, et al. Hepatocyte growth factor prevents peritoneal fibrosis in an animal model of encapsulating peritoneal sclerosis. *J Nephrol* 2008; 21: 64-73.
71. Bradham DM, Igarashi A, Potter RL, Grotendorst GR. Connective tissue growth factor: a cysteine-rich mitogen secreted by human vascular endothelial cells is related to the SRC-induced immediate early gene product CEF-10. *J Cell Biol* 1991; 114: 1285-1294.
72. Ihn H. Pathogenesis of fibrosis: role of TGF-beta and CTGF. *Curr Opin Rheumatol* 2002; 14: 681-685.
73. Yang DH, Kim HS, Wilson EM, Rosenfeld RG, Oh Y. Identification of glycosylated 38-kDa connective tissue growth factor (IGFBP-related protein 2) and proteolytic fragments in human biological fluids, and up-regulation of IGFBP2 expression by TGF-beta in Hs578T human breast cancer cells. *J Clin Endocrinol Metab* 1998; 83: 2593-2596.
74. Seher A, Nickel J, Mueller TD, Kneitz S, Gebhardt S, ter Vehn TM, Schlunck et al. Gene expression profiling of connective tissue growth factor (CTGF) stimulated primary human tenon fibroblasts reveals an inflammatory and wound healing response in vitro. *Mol Vis* 2011; 17: 53-62.
75. Brigstock DR. Regulation of angiogenesis and endothelial cell function by connective tissue growth factor (CTGF) and cysteine-rich 61 (CYR61). *Angiogenesis* 2002; 5: 153-165.

76. Sato S, Nagaoka T, Hasegawa M, Tamatani T, Nakanishi T, Takigawa M, Takehara K. Serum levels of connective tissue growth factor are elevated in patients with systemic sclerosis: association with extent of skin sclerosis and severity of pulmonary fibrosis. *J Rheumatol* 2000; 27: 149-154.
77. Cicha I, Yilmaz A, Klein M, Raithel D, Brigstock DR, Daniel WG, et al. Connective tissue growth factor is overexpressed in complicated atherosclerotic plaques and induces mononuclear cell chemotaxis in vitro. *Arterioscler Thromb Vasc Biol* 2005; 25: 1008-1013.
78. Sabasińska A, Zoch-Zwierz W, Wasilewska A, Porowski T. Serum and urine fibronectin levels in children with vesicoureteral reflux. *Pediatr Nephrol*. 2007; 22: 1173-1179.
79. Kosmehl H, Berndt A, Katenkamp D. Moleküler variants of fibronectin and laminin: structure, physiological occurrence and histopathological aspects. *Virchows Arch* 1996; 429: 311-322.
80. Dixion AJ, Burns J, Dunnill MS, McGee J. Distribution of fibronectin in normal and diseased human kidneys. *J Clin Pathol* 1980; 33: 1021-1028.
81. Tamkun JW, Hynes RO. Plasma fibronectin is synthesized and secreted by hepatocytes. *J Biol Chem* 1983; 258: 4641-4647.
82. Demirer S, Marakoğlu I. Peridontolojide fibronektinin önemi ve kullanımı. *Cumhuriyet Üniversitesi Diş Hekimliği Fak Dergisi* 2001; 4: 1-2.
83. Carsons SE. *Fibronectin in Health and Disease*. Florida: CRC Press, Inc, 1989.
84. Silvestrini B, Pozzatti Pharmacological properties of 3-phenyl-5beta diethylaminoethyl-1,2,4-oxadiazole. *Brit J Pharmacol* 1961; 16: 209-217.
85. Randall LO, Selitto JJ. A method for measurement of analgesic activity on inflamed tissue. *Arch. Int. Pharmacodyn. Ther* 1957; 111:409-419.

86. Barron CN. Observations on the chronic toxicity of 3-phenyl-5  $\beta$ -diethyl-aminoethyl-1,2,4-oxadiazole in the rat and dog. *Exp and Molec Path Supp* 1963; 2: 1-27.
87. Duman S, Günal AI, Sen S, Asçi G, Ozkahya M, Terzioglu E, et al. *Perit Dial Int* 2001; 21: 219-224.
88. Liu Y, Li JF, Liu H, Liu FY, Peng YM, Liu YH, et al. Functional and structural alterations of peritoneum and secretion of fibrotic cytokines in rats caused by high glucose peritoneal dialysis solutions. *Ren Fail* 2014; 36: 292-299.
89. John F, Jurgen F, Richard JJ, Bengt Rippe *Peritoneal Dialysis: Principles, Techniques, and Adequacy*. *Comprehensive Clinical Nephrology* 3rd edition Philadelphia: Mosby Elsevier 2010: 979-980.
90. Margetts PJ, Kolb M, Yu L, Hoff CM, Holmes CJ, Anthony DC, Gaudie J. Inflammatory cytokines, angiogenesis, and fibrosis in the rat peritoneum. *Am J Pathol* 2002; 160: 2285-2294.
91. Loureiro J, Aguilera A, Selgas R. Blocking TGF-beta1 protects the peritoneal membrane from dialysate-induced damage. *J Am Soc Nephrol* 2011; 22: 1682-1695.
92. Imai H, Nakamoto H, Fukushima R. Glucocorticoid protects against the development of encapsulating peritoneal dialysis solutions. *Adv Perit Dial* 2002; 18: 124-130.
93. Kothapalli D, Grotendorf GR. CTGF modulates cell cycle progressions in Camp-arrested NRK fibroblasts. *J Cell Physiol* 2000; 182: 119-126.
94. Mlambo NC, Hylander B, Brauner A. *Inflammation* 1999; 23: 131-139.
95. Fang CC, Yen CJ, Chen YM, Chu TS, Lin MT, Yang JY, Tsai TJ. Diltiazem suppresses collagen synthesis and IL-1beta-induced TGF-beta1 production on

human peritoneal mesothelial cells. *Nephrol Dial Transplant* 2006; 21: 1340-1347.

96. Peters H, Border WA, Noble NA. Targeting TGF $\beta$  overexpression in renal disease: maximizing the antifibrotic action of angiotensin II blockade. *Kidney Int* 1998; 54: 1570–1580.
97. Duman S, Sen S, Sozmen EY, Oreopoulos DG. Atorvastatin improves peritoneal sclerosis induced by hypertonic PD solution in rats. *Int J Artif Organs* 2005; 28: 170-176.
98. Li Zhang. Fluvastatin inhibits the expression of fibronectin in human peritoneal mesothelial cells induced by high-glucose peritoneal dialysis solution via SGK1 pathway. *Clinical and Experimental Nephrology* 2015; 19: 336-342.
99. Rashid HK, Michel K, Stephen V. Fibronectin. The Normal Peritoneal Fluids Of Patients On Chronic Ambulatory Peritoneal Dialysis (Capd) And During Peritonitis. *Perit Dial Int* April/June 1987; 7: 69-73
100. Lee HB, Yu MR, Song JS, Ha H. Reactive oxygen species amplify protein kinase C signaling in high glucose-induced fibronectin expression by peritoneal mesothelial cells. *Kidney Int* 2004; 65: 170–179.
101. Ha H, Cha MK, Choi HN, Lee HB: Effects of peritoneal dialysis solutions on the secretion of growth factors and extracellular matrix proteins by human peritoneal mesothelial cells. *Perit Dial Int* 2002; 22: 171–177.
102. Noh H, Ha H, Yu MR, Kim YO, Kim JH, Lee HB. Angiotensin II mediates high glucose-induced TGF-beta1 and fibronectin upregulation in HPMC through reactive oxygen species. *Perit Dial Int* 2005; 25: 38–47.
103. Grotendorst GR, Okochi H, Hayashi N. A novel transforming growth factor beta response element controls the expression of the connective tissue growth factor gene. *Cell Growth Differ* 1996; 7: 469–480.

104. Riser BL, Denichilo M, Cortes P. Regulation of connective tissue growth factor activity in cultured rat mesangial cells and its expression in experimental diabetic glomerulosclerosis. *J Am Soc Nephrol* 2000; 11: 25-26.
105. Holmes A, Abraham DJ, Sa S. CTGF and SMADs, maintenance of scleroderma phenotype is independent of SMAD signaling. *J Biol Chem* 2001; 276: 10594-10601.
106. Chaimovitz C. Peritoneal dialysis. *Kidney int* 1994; 45: 1226-1240.
107. Ito Y, Aten JJ, Bende RJ. Expression of connective tissue growth factor in human renal fibrosis. *Kidney Int* 1998; 53: 853–861.
108. Gupta S, Clarkson MR, Duggan J, Brady HR. Connective tissue growth factor: potential role in glomerulosclerosis and tubulointerstitial fibrosis. *Kidney Int* 2000; 58: 1389-1399.
109. Krystyna HZ, Jodie MS, Julia G. Noelynn Oliver and Randall J Faull. Connective tissue growth factor and its regulation in the peritoneal cavity of peritoneal dialysis patients. *Kidney Int* 2003; 64: 331–338;

## 6. ÖZGEÇMİŞ

07 Temmuz 1984 yılında Mardin’de doğdum. İlkokul, ortaokul ve lise eğitimimi Mersin’de tamamladıktan sonra 2010 yılında Dicle Üniversitesi Tıp Fakültesinden mezun oldum. 2011 yılında Tıpta Uzmanlık Sınavını kazanarak 05 Mart 2012 tarihinde Fırat Üniversitesi Tıp Fakültesi İç hastalıkları Anabilim Dalı’nda araştırma görevlisi olarak göreve başladım. Halen bu görevime devam etmekteyim.

