



T.C.

PAMUKKALE ÜNİVERSİTESİ TIP FAKÜLTESİ

İÇ HASTALIKLARI ANABİLİM DALI

**DENEYSEL RAT MODELİNDE VASKÜLER ENDOTELYAL GROWTH
FAKTÖR İNHİBİTÖR VE m-TOR İNHİBİTÖR KOMBİNASYONUNUN
PERİTONEAL SKLEROZ ÜZERİNE ETKİSİ**

(UZMANLIK TEZİ)

TEZ DANIŞMANI: DOÇ. DR. MEVLÜT ÇERİ

DR. GİZEM SULTAN AÇIKGÖZ MERT

DENİZLİ-2019



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

**DENEYSEL RAT MODELİNDE VASKÜLER ENDOTELYAL GROWTH
FAKTÖR İNHİBİTÖR VE m-TOR İNHİBİTÖR KOMBİNASYONUNUN
PERİTONEAL SKLEROZ ÜZERİNE ETKİSİ**

(UZMANLIK TEZİ)

TEZ DANIŞMANI: DOÇ. DR. MEVLÜT ÇERİ

DR. GİZEM SULTAN AÇIKGÖZ MERT

Bu çalışma Pamukkale Üniversitesi Bilimsel Araştırma Projeleri Koordinasyon Birimi'nin 2018 yılı 01 nolu toplantısı ve 2018TIPF003 nolu kararı ile desteklenmiştir

DENİZLİ – 2019

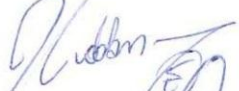
ONAY SAYFASI

DOÇ. DR. Mevlüt ÇERİ danışmanlığında Dr. Gizem Sultan AÇIKGÖZ MERT tarafından yapılan “DENEYSEL RAT MODELİNDE VASKÜLER ENDOTELYAL GROWTH FAKTÖR İNHİBİTÖR VE m-TOR İNHİBİTÖR KOMBİNASYONUNUN PERİTONEAL SKLEROZ ÜZERİNE ETKİSİ” başlıklı tez çalışması 15.02.2019 tarihinde yapılan tez savunma sınavı sonrası yapılan değerlendirme sonucu jürimiz tarafından İç Hastalıkları Anabilim Dalı’nda TIPTA UZMANLIK TEZİ olarak kabul edilmiştir.

BAŞKAN: Doç. Dr. Mevlüt ÇERİ



ÜYE: Doç. Dr. Bülent HUDDAM



ÜYE: Doç. Dr. Mustafa ÇELİK



Yukarıdaki imzaların adı geçen öğretim üyelerine ait olduğunu onaylarım.

15.02.2019

Pamukkale Üniversitesi

Tıp Fakültesi Dekanı

Prof. Dr. Osman GİFTÇİ

TEŞEKKÜR

Tez çalıőmamın baőından sonuna kadar desteğini esirgemeyen ve mesleki deneyimlerini benimle paylaőan değerli hocam ve tez danıőmanım DOÇ. DR. MEVLÜT ÇERİ'ye ve uzmanlık eğitim sürecimde bilgi ve deneyimlerinden yararlanma őansı bulduğum değerli hocalarıma teşekkür ederim.

Asistanlık eğitimimde birlikte çalıőmaktan keyif aldığım değerli asistan arkadaşlarıma ve kliniğimizin tüm çalıőanlarına teşekkür ederim.

Beni dñnyaya getiren, bana olan sevgisi ve inancı hiç bitmeyen, hayatımın her alanında bana desteğini esirgemeyen, ne zaman ve nerede ihtiyacım olsa orda olan canım anneme; doğduğundan beri iyi ki var dediğim, sırdaőım, dert ortağım canım kız kardeőime; ve tabii ki her daim yanımda olan, desteğini ve sevgisini eksik etmeyen canım eőime; ve son olarak kuağıma aldığım gñnden bu yana bana mutlulukların, sevgilerin en gñzelini yaőatan, beni anne yapan canım oğluma sonsuz teőekkürlerimi sunarım.

İÇİNDEKİLER	Sayfa No
ONAY SAYFASI	ii
TEŞEKKÜR	iii
İÇİNDEKİLER	iv
SİMGELER VE KISALTMALAR DİZİNİ	vi
TABLolar DİZİNİ	viii
ŞEKİLLER DİZİNİ	ix
RESİMLER DİZİNİ	x
ÖZET	xi
SUMMARY	xiii
1.GİRİŞ VE AMAÇ	1
2. GENEL BİLGİLER	2
2.1. Kronik Böbrek Hastalığı: Tanımlama ve Epidemiyoloji	2
2.2. Son Dönem Böbrek Yetmezliğinde Renal Replasman Tedavileri	3
2.3. Son Dönem Böbrek Yetmezliğinde Periton Diyalizi	3
2.3.1. Tarihçe	4
2.3.2. Periton Membranı Anatomi ve Fizyolojisi	4
2.3.3. Periton Diyalizi Prensipleri	6
2.3.4. Peritoneal Giriş	6
2.3.5. PD Sıvıları	6
2.3.6. PD Yöntemleri	7
2.4. Periton Diyalizi Komplikasyonları	8
2.4.1. Enfeksiyöz komplikasyonlar	8
2.4.2. Enfeksiyöz komplikasyonlar	9
2.5. Enkapsüle Peritoneal Skleroz	10
2.6. Everolimus	13
2.7. Bevacizumab	14
2.8. Matriks Metalloproteinazlar	15
2.9. Transforme Edici Büyüme Faktörü	16

3. GEREÇ VE YÖNTEM	17
4. BULGULAR	22
5. TARTIŞMA	29
6. SONUÇLAR	34
7.KAYNAKLAR.....	36



SİMGELER VE KISALTMALAR DİZİNİ

KBH: Kronik Böbrek Hastalığı

NKF K/DOQI: National Kidney Foundation Kidney Disease Outcomes Quality Initiative

GFH: Glomerüler Filtrasyon Hızı

CREDİT: Chronic Renal Disease In Turkey

TND: Türk Nefroloji Derneği

MNB: Milyon Nüfus Başına

PD: Periton Diyalizi

EPS: Enkapsüle Peritoneal Skleroz

BAP: Bilimsel Araştırma Projeleri

VEGF: Vasküler Endotelyal Growth Faktör

m-TOR: Mammalian Target of Rapamycin

TGF-beta: Transforming Growth Faktör-beta

MMP-2: Matrix metalloproteinaz-2

KDIGO: Kidney Disease Improveing Global Outcome

SDBY: Son Dönem Böbrek Yetmezliği

RRT: Renal Replasman Tedavileri

HD: Hemodiyaliz

HLA: İnsan Lökosit Antijeni

TULIP: Turkish Multicenter Peritoneal Dialysis Study Group

TNF-alfa: Tümör Nekrozis Faktör-alfa

IL-1: Interlökin-1

IL-6: Interlökin-6

IL-8: Interlökin-8

MCP-1: Monosit Kemoatraktan Protein-1

FGF: Fibroblast Büyüme Faktörü

PDGF: Platelet-derived growth factor

SAPD: Sürekli Ayaktan Periton Diyalizi

CCPD: Devamlı Devirli Periton Diyalizi

NPD: Gece Periton Diyalizi

TPD: Tidal Periton Diyalizi

UF: Ultrafiltrasyon

EPS: Enkapsüle Peritoneal Skleroz

PI3K: Fosfotidilinositid 3-kinaz

ESM: Ekstraselüler Matriks

KG: Klorheksidin Glukonat

İP: İntraperitoneal

VEGF-i: Vasküler Endotelyal Growth Faktör inhibitörü

SF: Serum Fizyolojik

SS: Standart Sapma

TABLolar DİZİNİ

Tablo 1. 2012 yılı KDIGO kılavuzuna göre kronik böbrek hastalığında GFH ve albüminüri kategorileri.....	2
Tablo 2. Periton diyaliz sıvılarının içeriği.....	7
Tablo 3. Gruplardaki sıçan sayısının dağılımı.....	22
Tablo 4. Tüm gruplardaki değişkenlerin ortalama değerleri ve karşılaştırılması.....	22
Tablo 5. Grup-1 ve Grup-2 karşılaştırılması.....	23
Tablo 6. Grup-1 ve Grup-3 karşılaştırılması.....	23
Tablo 7. Grup-1 ve Grup-4 karşılaştırılması.....	24
Tablo 8. Grup-1 ve Grup-5 karşılaştırılması.....	24
Tablo 9. Grup-2 ve Grup-3 karşılaştırılması.....	25
Tablo 10. Grup-2 ve Grup-4 karşılaştırılması.....	25
Tablo 11. Grup-2 ve Grup-5 karşılaştırılması.....	26
Tablo 12. Grup-3 ve Grup-4 karşılaştırılması.....	26
Tablo 13. Grup-3 ve Grup-5 karşılaştırılması.....	27
Tablo 14. Grup-4 ve Grup-5 karşılaştırılması.....	27
Tablo 15. Değişkenlerin kendi aralarında karşılaştırılması.....	28

ŞEKİLLER DİZİNİ

Şekil 1. Peritoneal fibrozis patogenezinin şematik gösterimi.....	12
Şekil 2. Everolimus etki mekanizması.....	14
Şekil 3. Bevacizumab etki mekanizması.....	15
Şekil 4. Deney tasarımı.....	18



RESİMLER DİZİNİ

Resim 1. Sıçanlardan periton örneklerinin alınması.....	18
Resim 2. Hematoksilen-eozin ile boyama örnekleri.....	20
Resim 3. Mason Trikrom ile boyama örnekleri.....	20
Resim 4. Anti-TGF-beta tutulumunun X 20 büyütme ile gösterilmesi.....	21
Resim 5. Anti-MMP-2 tutulumunun X 20 büyütme ile gösterilmesi.....	21



ÖZET

DENEYSEL RAT MODELİNDE VASKÜLER ENDOTELYAL GROWTH FAKTÖR İNHİBİTÖR VE m-TOR İNHİBİTÖR KOMBİNASYONUNUN PERİTONEAL SKLEROZ ÜZERİNE ETKİSİ

Giriş: Enkapsüle peritoneal skleroz uzun süreli periton diyalizi yapan hastalarda görülen nadir ancak ölümcül bir komplikasyondur. İnflamasyon, yeni damar oluşumu ve fibrozis ile karakterize bu komplikasyon için günümüzde kısıtlı tedavi protokolleri uygulanmaktadır. Son zamanlarda yeni damar oluşumunu engelleyici etkisi nedeniyle vasküler endotelyal growth faktör inhibitörü (VEGF-i) bevacizumab kanser tedavisinde ve antifibrotik özelliği olan mammalian target of rapamycin (m-TOR) inhibitörü everolimus da organ nakillerinde rejeksiyonu önlemede yaygın olarak kullanılmaktadır. Daha önceki deneysel sıçan modellerinde everolimus tedavisinin peritoneal fibrozis ve inflamasyonu önlediği, bevacizumab tedavisinin peritoneal kalınlık ve fibrozisde gerileme sağladığı gösterilmiştir. Bu çalışmada bevacizumab + everolimus kombinasyon tedavisinin tek başına bevacizumab tedavisine üstünlüğünün olup olmadığını araştırmak amaçlanmıştır.

Gereç ve Yöntemler: 40 adet Winstar albino sıçan 5 eşit gruba ayrıldı. Kontrol grubuna 0-3 hafta arası dönemde intraperitoneal izotonik salin (2 ml/gün) verildi. Klorheksidin glukonat (KG) grubuna 0-3 hafta arası dönemde KG (2 ml/gün-0,1% KG + 15% etanol solüsyonu) intraperitoneal verildi. Bu 2 grubun üyelerinden bu 3 hafta sonunda peritoneal doku örnekleri alındı. Dinlenme grubuna ilk 3 hafta intraperitoneal KG ve takip eden 3 hafta İP izotonik salin ile orogastrik sondadan çeşme suyu (2 ml) verildi. VEGF-i grubuna ilk 3 hafta intraperitoneal KG ve takip eden 3 hafta İP bevacizumab (2,5 mg/kg/gün) ile orogastrik sondadan çeşme suyu verildi. Son olarak kombinasyon grubuna ilk 3 hafta intraperitoneal KG ve takip eden 3 hafta içinde intraperitoneal bevacizumab ile orogastrik sonda ile everolimus (0,3 mg/kg/gün) verildi. Bu 3 grubun üyelerinden 6 haftanın sonunda peritoneal doku örnekleri alındı. Patolojik örnekler hematoksilen-eozin ve masson trikrom ile boyanarak incelendi. Işık mikroskopisi ile inflamasyon, vaskülopati, fibrozis ve peritoneal kalınlık değerlendirildi. Ayrıca örnekler, doku düzeyinde TGF-beta ve MMP-2 tutulumlarının gösterilmesi amacıyla anti-TGF-beta ve anti-MMP-2 boyaları ile de boyandı.

Bulgular: KG grubunda kontrol grubuna göre inflamasyon, vaskülopati, fibrozis ve TGF-beta skorları ile peritoneal kalınlık değeri belirgin yüksek saptandı ($p<0,05$). KG grubu ile dinlenme grubu karşılaştırıldığında peritoneal dinlenmenin herhangi bir değişken açısından faydası olmadığı gözlemlendi. VEGF-i grubunda KG grubuna göre inflamasyon ve vaskülopati skoru anlamlı düzeyde düşme saptandı ($p<0,05$). Kombinasyon grubunda KG grubuna göre inflamasyon, vaskülopati, fibrozis skoru ile peritoneal kalınlık değerinde belirgin düşme izlendi ($p<0,05$). VEGF-i grubu ile kombinasyon grubu arasında herhangi bir değişken açısından anlamlı fark saptanmadı ($p>0,05$). TGF-beta açısından kontrol grubu ile KG grubu ve kontrol grubu ile dinlenme grubu arasında anlamlı farklılık saptanırken ($p<0,05$), MMP-2 için kontrol grubu ile dinlenme grubu, dinlenme grubu ile VEGF-i grubu ve dinlenme grubu ile kombinasyon grupları arasında anlamlı farklılık görüldü ($p<0,05$).

Sonuç: Çalışmamızda, VEGF-i tedavisinin deneysel EPS modelinde inflamasyon ve vaskülopati üzerinde yararlı etkisi saptanmış olup m-TOR inhibitörü eklenmesiyle fibrozis ve peritoneal kalınlık üzerinde de olumlu etkiye ulaşıldığı gösterilmiştir. Dolayısıyla, EPS tedavisinde VEGF-i ve m-TOR inhibitör kombinasyonunun etkili olduğu sonucuna varılmış olmakla birlikte bu konuda daha geniş kapsamlı deneysel ve klinik araştırmalara ihtiyaç vardır.



SUMMARY

THE EFFECT OF VASCULAR ENDOTHELIAL GROWTH FACTOR INHIBITOR AND m-TOR INHIBITOR COMBINATION ON PERITONEAL SCLEROSIS IN EXPERIMENTAL RAT MODEL

Introduction and Purpose: Encapsulated peritoneal sclerosis is a rare but fatal complication of long-term peritoneal dialysis. Today, limited treatment protocols are applied for this complication which is characterized by inflammation, neovascularization and fibrosis. Recently, bevacizumab with vascular endothelial growth factor inhibitor (VEGF-i) in cancer treatments due to its inhibitory effect on neovascularization and everolimus which is an inhibitor of mammalian target of rapamycin (m-TOR) in the prevention of rejection in organ transplants, is widely used. In previous experimental rat models, everolimus therapy has been shown to prevent peritoneal fibrosis and inflammation, bevacizumab treatment has been shown to decrease in peritoneal thickness and fibrosis. In this study, we aimed to investigate whether bevacizumab + everolimus combination therapy is superior to bevacizumab treatment alone.

Materials and Methods: 40 Winstar albino rats were divided into 5 equal groups. The control group received intraperitoneal isotonic saline (2 ml / day) between 0-3 weeks. Chlorhexidine gluconate (CG) (2 ml / day-0,1% KG + 15% ethanol solution) was given intraperitoneally to the CG group in the period 0-3 weeks. Peritoneal tissue samples were taken from these 2 groups at the end of these 3 weeks. Resting group was given intraperitoneal CG for the first 3 weeks and the following 3 weeks intraperitoneal isotonic saline and tap water (2 ml) was given from the orogastric tube. Chlorhexidine gluconate was given intraperitoneal for the first 3 weeks in VEGF-i group and the following 3 weeks intraperitoneal bevacizumab (2,5 mg / kg / day) administered and tap water was given from the orogastric tube. Finally, intraperitoneal chlorhexidine gluconate was given to the combination group for the first 3 weeks and in the following 3 weeks, everolimus (0,3 mg / kg / day) was given by orogastric catheter with intraperitoneal bevacizumab. Peritoneal tissue samples were taken from rats of 3 groups at the end of 6 weeks. Pathological specimens were examined after stained with hematoxylin-eosin and masson trichrome. Inflammation, vasculopathy, fibrosis and peritoneal thickness were evaluated by light microscopy. In addition, the samples were stained with anti-TGF-beta and anti-MMP-2 for the demonstration of TGF-beta and MMP-2 uptake at tissue level.

Results: According to the control group, inflammation, vasculopathy, fibrosis and TGF-beta scores and peritoneal thickness values were significantly higher in the CG group ($p < 0,05$). When the CG group was compared with the resting group, it was observed that peritoneal relaxation did not benefit from any variable. Significant decrease in inflammation and vasculopathy scores were found in VEGF-i group compared to the CG group ($p < 0,05$). Inflammation, vasculopathy, fibrosis score and peritoneal thickness were significantly decreased in the combination group compared to the CG group ($p < 0,05$). No significant difference was found between VEGF-i group and combination group in terms of any variable ($p > 0,05$). There was a significant difference in terms of TGF-beta between the control group and CG group and control group and resting group ($p < 0,05$). Significant differences were observed between control group

and rest group, rest group and VEGF-i group and rest group and combination group for MMP-2 ($p < 0,05$).

Conclusion: In our study, the beneficial effect of VEGF-i treatment on inflammation and vasculopathy was determined in experimental EPS model, also positive effect on fibrosis and peritoneal thickness has been demonstrated by the addition of m-TOR inhibitor. Therefore, it is concluded that VEGF-i and m-TOR inhibitor combination is effective in the treatment of EPS, but more extensive experimental and clinical studies are needed.



1.GİRİŞ ve AMAÇ

Kronik böbrek hastalığı (KBH), National Kidney Foundation Kidney Disease Outcomes Quality Initiative(NKF K/DOQI) klavuzuna göre ≥ 3 ay süren böbrek hasarı veya glomerüler filtrasyon hızı'nın (GFH) 60 ml/dk/1.73 m² değerinin altında olması olarak tanımlanmaktadır (1). Sıklığı her geçen gün artmakla birlikte ülkemizde yapılan CREDİT (Chronic Renal Disease In Turkey) tarama çalışmasında KBH prevalansı %15,7 olarak saptanmıştır (2). Türk Nefroloji Derneği'nin (TND) 2017 kayıt verilerine göre renal replasman tedavilerinin insidansı milyon nüfus başına (MNB) 146 olmakla birlikte %4'ünü periton diyalizi (PD) hastaları oluşturmaktadır (3).

PD hastalarında peritonit gibi enfeksiyöz komplikasyonlar daha sık görülmesine karşın enkapsüle peritoneal skleroz (EPS) ise PD'nin nadir ancak ölümcül bir komplikasyonudur. EPS %0,7-%3,1 arasında değişen sıklıkta olduğu bildirilmektedir (4, 5). Beslenme desteği ve cerrahi girişimler dışında medikal tedavi protokolleri henüz kısıtlı düzeyde olmakla birlikte EPS tedavisi için halen ileri çalışmalara ihtiyaç vardır. Bu sebeple EPS tedavisi araştırmacıların ilgisini çeken bir konu olmuş olup, everolimus, sirolimus, mikofenolat mofetil, bevacizumab, abacept gibi bir takım ajanlar araştırmalarda tedavi yöntemi olarak çalışılmış olup, bu ajanların EPS tedavisinde faydalı olabileceği gösterilmiştir (6, 7, 8, 9, 10).

Bu çalışmamızda, Bilimsel Araştırma Projeleri (BAP) desteği ile vasküler endotelial growth faktör inhibitörü (VEGF-i) bevacizumab ve mammalian target of rapamycin (m-TOR) inhibitörü everolimus kombinasyonunun sıçanlarda oluşturulan deneysel peritoneal skleroz üzerine etkisinin araştırılması planlanmıştır. Bahsedilen kombinasyon tedavisi ile ilgili şu ana kadar yapılmış bir çalışma bulunmamaktadır.

2.GENEL BİLGİLER

2.1.Kronik Böbrek Hastalığı: Tanımlama ve Epidemiyoloji

Kronik böbrek hastalığı, devamlı, ilerleyici ve geri dönüşümsüz nefron kaybı ile karakterize klinik bir tablodur (11). KBH, National Kidney Foundation Kidney Disease Outcomes Quality Initiative (NKF K/DOQI) klavuzuna göre ≥ 3 ay süren böbrek hasarı veya GFH'nin 60 ml/dk/1.73 m² değerinin altında olması olarak tanımlanmaktadır (1). KBH evrelemesinde, en son 2012 yılında yapılan KDIGO(Kidney Disease Improving Global Outcome) klavuzunda olmak üzere, yıllar içinde çeşitli düzenlemeler yapılmıştır. 2012 KDIGO klavuzuna göre; evre 3 olgular G3a ve G3b olmak üzere iki alt gruba ayrılmış ve albüminüriye dayanan KBH sınıflaması eklenmiştir (12). 2016 KDİGO klavuzunda evreleme kriterlerinde değişikliğe gidilmemiştir (Tablo 1).

Tablo 1. 2012 yılı KDIGO kılavuzuna göre kronik böbrek hastalığında GFH ve albüminüri kategorileri

GFH Evreleri	GFH (ml/dk/1.73 m ²)	Tanımlar
G1	≥ 90	Normal veya yüksek
G2	60-89	Hafif azalmış
G3a	45-59	Hafif-orta derecede azalmış
G3b	30-44	Orta-şiddetli derecede azalmış
G4	15-29	Şiddetli azalmış
G5	<15	Böbrek yetmezliği
Albüminüri Evreleri	AER (mg/gün)	Tanımlar
A1	<30	Normal/yüksek normal
A2	30-300	Yüksek
A3	>300	Çok yüksek

KBH tüm dünyada sıklığı giderek artan bir sağlık sorunudur. ABD'de 1973-1983 yılları hasta sayısı 10.000'den 86,354'e yükselerek 8,6 kat artış göstermiştir (1). 2008 yılında Avrupa'da 1 milyon kişiden 891'inin KBH olduğu saptanmıştır (2, 13). Ülkemizde 18 yaşın üzerindeki 10.748 bireyde yapılan CREDİT (Chronic Renal Disease In Turkey) tarama çalışmasında ise KBH prevalansı %15,7 gibi oldukça yüksek bir oranda saptanmış olup %0,27'si evre 4, %0,15'i evre 5 hastaları kapsamaktadır (2). Glomerüler filtrasyon değeri 15 ml/dakikaya inince son dönem böbrek yetmezliğinden (SDBY) bahsedilir ve hastalar renal replasman tedavileri (RRT) açısından değerlendirilmelidir (1).

2.2. Son Dönem Böbrek Yetmezliğinde Renal Replasman Tedavileri

RRT'leri, SDBY'nin tedavisinde kullanılan yöntemlerdir. RRT seçimi kişiden kişiye değişiklik göstermekle birlikte yöntem seçiminde maddi durum, kültürel alışkanlıklar, doktor tercihi, ulaşım imkanı gibi pek çok etken etkilidir (14). RRT seçenekleri hemodiyaliz, periton diyalizi ve böbrek transplantasyonudur. Türk Nefroloji Derneği'nin (TND) 2017 kayıt verilerine göre renal replasman tedavilerinin insidansı milyon nüfus başına (MNB) 146, prevalansı 957'dir. Bunların %76'sını hemodiyaliz (HD), %20'sini böbrek nakli, ancak %4'ünü PD hastaları oluşturmaktadır (3).

Hemodiyaliz: Hastadan santral venöz katater ya da arteiyovenöz fistülle alınan kanın bir membran aracılığı ve bir makineye verilerek sıvı ve elektrolit içeriğinin yeniden düzenlenip, sonrasında hastaya yeniden verilmesi işlemidir. Hemodiyaliz işleminin sağlıklı gerçekleşmesi için yeterli kan akımı sağlanmalıdır. Hemodiyaliz için mutlak bir kontrendikasyon bulunmamakla birlikte rölatif kontrendikasyonlar arasında alzheimer hastalığı, multi-infarkt demans, hepatorenal sendrom, ensefalopatinin eşlik ettiği ilerlemiş siroz ve ilerlemiş kanser sayılabilir (15).

Böbrek Transplantasyonu: Renal replasman tedavisi olarak böbrek nakli, deneyimli bir nefroloji uzmanı ve bir nakil merkezi tarafından hastanın değerlendirilmesi sonrası, uygun vakalara canlı ya da kadavra donörden böbrek nakli yapılmasıdır (3). Alıcı ve verici arasında ABO kan grubu uyumu olması gerekmektedir. Canlı verici olarak doku uygunluğu olan yakını tercih edilmekle birlikte doku uyumu olmayanlardan da nakil işlemi yapılabilir. Nakil için mutlak kontrendikasyonlar arasında aktif enfeksiyon, malignite, alkol veya uyuşturucu madde kullanımı, tedaviye uyumsuzluk, yaşam beklentisinin kısa olması ve saldırgan bir rekürren hastalık varlığı sayılabilir.

2.3. Son Dönem Böbrek Yetmezliğinde Periton Diyalizi

Renal replasman tedavi yöntemlerinden birisi olan PD, HD yöntemine alternatif bir tedavi yöntemi olarak uygulanmaktadır. HD'e göre damar yoluna gereksinim duyulmaması, stabil kan biyokimyası, evde uygulanabilmesi, seyahat özgürlüğü, azalmış hastane başvuruları gibi bir takım avantajları bulunmaktadır (16). Kesin kontrendikasyonları arasında ise ciddi periton yapışıklıkları, cerrahi yöntemle

düzeltilemeyen karın fitıkları, akut iskemik-enfeksiyöz barsak hastalıkları, büyük diyafragma kusurları bulunmaktadır.

2.3.1. Tarihçe

Tarihte ilk kez 1744 yılında parasentez ve peritoneal lavaj uygulaması yapılmış, ancak ilk PD 1923 yılında Georg Hanter tarafından hayvanlar üzerinde denenmiştir. Belirli saat aralıklarında uygulanan sıvı değişimleri ile kandaki nitrojenin diyaliz sıvısına geçişi ve buna hayvanlardaki klinik iyileşmelerin de eşlik etmesi gözlenmiştir. 1946 yılında insanda ilk başarılı PD uygulaması yapılmıştır. 1978 yılında Robert Popovich ve Jack Moncrief tarafından yapılan çalışmanın yayımlanan sonuç raporunda ilk kez 'Sürekli Ayaktan Periton Diyalizi' tanımı kullanılmıştır (17).

Ülkemizde ilk klinik uygulamalar 1950-1960 yılları arasında başlamıştır. 1998'de TULIP (Turkish Multicenter Peritoneal Dialysis Study Group) kurulması ile PD uygulamaları artarak devam etmiştir (18). Günümüzde de PD uygulamaları RRT içinde hatırı sayılır yere sahip olup halen kullanılmaktadır.

2.3.2. Periton Membranı Anatomi ve Fizyolojisi

Periton boşluğu insan vücudundaki en büyük boşluktur. Yüzey alanı ortalama 1-2 m²'dir (19-20). Periton zarı ise karın duvarını ve batin içi organların yüzeyini kaplayan iki katlı bir membran olup visseral ve parietal periton olarak 2'ye ayrılmaktadır. Visseral tabaka mezenterik arterden beslenir, venöz drenajı portal vene olmaktadır. Parietal tabaka ise karın duvarı ve diyafragma arterlerinden beslenirken venöz drenajı ise direkt sistemik dolaşıma olmaktadır (20). İç organların dış yüzeyini ve periton kavitesinin iç yüzeyini saran bu membran 3 kısımdan oluşmaktadır.

Mezotelyum: Tek sıralı, kesintisiz mezotel hücrelerinden oluşur. Serbest yüzeyleri mikrovilluslarla kaplıdır ve bu sayede yüzey alanları artmaktadır. Mezotel hücreleri periton mikrosirkülasyonunu kontrol eden vasodilatör prostaglandinler (prostoglandin-E2, Nitrik Oksit) ve vazokonstrüktör peptidler (endotelin) salgılar (21). Doku plazminojen aktivatörü ve ürokinaz tip plazminojen aktivatör yolu ile fibrinolitik ve tip-1 ve tip-2 plazminojen aktivatör inhibitörü yoluyla fibrin oluşturucu etkileri vardır (22). Fibrinolitik etki daha baskın olmakla birlikte bu hassas denge bir takım etkenlerle bozulabilir. Örneğin, peritonit durumlarında veya cerrahi sırasında tümör nekrozis faktör-alfa (TNF-alfa), interlökin-1 (IL-1), interlökin-6 (IL-6) gibi sitokinler

fibrinolitik aktiviteyi azaltarak sklerotik kalınlaşmalara, adezyonlara ve obstrüksiyonlara sebep olabilmektedir (23).

Mezotel aynı zamanda lökosit infiltrasyonunu sağlayan kemokinler ve adezyon molekülleri salgılayarak immün yanıtı regüle etmektedir (24, 25). Yine IL-1, TNF-alfa ve bakteri ürünleri gibi maddelerin mezoteli uyarması ile IL-6, interlökin-8 (IL-8), monosit kemoatraktan protein-1 (MCP-1) salgılanması ile lökosit kemotaksisi ve adezyonu oluşabilmektedir. Ayrıca direkt fagositoz özelliğine de sahiptirler (23).

Mezotel hücreleri aynı zamanda peritoneal hasar tamirinde de rol oynamaktadır. Bunu hem direkt hem de indirekt etki ile göstermektedir. Dolaylı olarak TGF-beta salgısıyla fibroblastları uyararak matriks sentezini arttırırken, direkt olarak matriks bileşenlerini üretebilmektedir. Ayrıca, hareket sırasında karın içi organların rahat hareket etmesi için hiyalüronik asit, biglikan, fosfotidilkolin gibi kayganlaştırıcı maddeler salgılar (26).

Bazal membran: Mezotel hücrelerinin altında uzanmaktadır. Seçici hücresel bariyer görevi görür. Tip 4 kollajen, proteoglikanlar, laminin gibi glikoproteinleri içermektedir.

İnterstisyum: Tip 1 ve 3 kollajen lifleri, elastin, fibronektin, fibroblastlar, doku makrofajları ve mast hücreleri içermektedir. Bu bölgede meydana gelen değişiklikler periton geçirgenliğini negatif yönde etkilemektedir (21, 27). Fibroblastlar IL-1, IL-6 gibi sitokinler salgılayarak savunmada görev almakla birlikte TGF-beta, fibroblast büyüme faktörü (FGF), IL-1 tarafından uyarılarak ekstraselüler matriks proteinlerinin sentezlemesini de sağlamaktadır. Ayrıca, fibrinoliz inhibitörleri salgılayarak fibrozise neden olabilmektedir (28).

Doku makrofajları TGF-beta, IL-1, TNF-alfa, Platelet-derived growth factor (PDGF) gibi sitokinleri sentezleyerek fibroblast fonksiyonunu düzenlemektedir. Mikroorganizmalara karşı savunmada da görev almaktadır. Ayrıca interstisyumda bulunan mast hücreleri inflamasyon düzenlenmesinde görev almakta olup özellikle peritonitte nötrofil kemotaksisinde rol oynamaktadırlar.

2.3.3. Periton Diyalizi Prensipleri

PD cerrahi yöntemle, kalıcı olarak karın duvarına yerleştirilen özel bir kataterden genellikle glukoz içeren diyaliz sıvısı periton boşluğuna verilerek yapılır. Verilen sıvı bir süre bekletildikten sonra geri boşaltılacak şekilde günde 4-5 kere değişim uygulanır. Beklenen sürede kanda bulunan atık ürünler periton membranından difüzyonla diyalizata geçerek atılır. Solütlerin difüzyonu başlangıç döneminde en hızlıdır, diyalizat ve kan arasındaki konsantrasyon farkı azaldıkça difüzyon hızı azalır ve kan ile diyalizat konsantrasyonu eşitlendiğinde difüzyon durmaktadır. Bu sırada vücutta bulunan fazla sıvı yükü de diyaliz sıvısındaki ozmotik ajanların etkisiyle ozmoz yoluyla atılır. Her iki taraftaki ozmotik basınç eşitlenene kadar bu durum devam eder.

2.3.4. Peritoneal Giriş

Periton diyalizi için kullanılacak kateterlerin, bakteriyolojik olarak güvenli, dayanıklı ve cerrahi yöntemle kolay takılıp çıkarılabilir olması gereklidir. Genellikle Tenckhoff kateterleri kullanılmaktadır. Silikon malzemeden yapılmış kataterin periton içindeki ucu kıvrık olup üzerinde çok sayıda delik vardır. İç kaf (keçe) ve dış kaf olmak üzere 2 adet kafı bulunmaktadır. Kaflar, fibroblast proliferasyonunu ve invazyonunu uyarak enfeksiyon etkenlerine karşı fizyolojik bir bariyer oluşmasını sağlayan fibrotik reaksiyonu uyarmaktadır. Ayrıca, enfeksiyon riskini azaltmak için katater yerleştirme işlemi esnasında profilaktik antibiyotik verilmesi önerilmektedir.

2.3.5. PD Sıvıları

Periton diyaliz solüsyonları şeffaf torbalarda 500-3000 ml arası değişen hacimlerde bulunmaktadır. Ozmotik ajan olarak genellikle glukoz kullanılmakta iken baz olarak bikarbonat ve laktat kullanılmaktadır. PD solüsyonları potasyum içermezler, eski tip sıvılarda Ca^{++} ile çökelti oluşturma riski nedeniyle bikarbonat bulunmamaktadır. Periton diyaliz solüsyonlarının içeriği tablo 2'de ayrıntılı olarak verilmiştir. Ayrıca gerekli durumlarda fibrin oluşumunu önlemek için heparin, peritonit tedavisi için antibiyotikler ve diyabetes mellituslu hastalarda kristalize insülin diyalizata katılarak intraperitoneal yolla da kullanılabilir.

Tablo 2. Periton Diyaliz Sıvılarının İçeriği

Volüm	500-3000 ml
Sodyum	131-141 mEq/L
Potasyum	İçermez
Kalsiyum	3,5-4,0 mEq/L
Magnezyum	0,5-1,5 mEq/L
Laktat	35-45 mmol/L
Dekstroz	% 1,5-2,5-4,25
Glukoz	% 1,36-2,27-3,86

Yeni geliştirilen PD solüsyonları, icodextrin (günde 1 kez, ultrafiltrasyon sorunu olan hastalarda) ve amino asit içeren PD solüsyonları (malnutrisyon sorunu olan hastalarda) ile peritoneal skleroz riskini azaltan nötral pH'lı çift torbalı solüsyonlar olarak 3 başlık altında toplanabilir (22).

2.3.6. PD Yöntemleri

Sürekli Ayaktan Periton Diyalizi (SAPD): Periton boşluğunda devamlı sıvı bulunmasını sağlamak suretiyle günde 3-5 kez değişim prensibine dayanmaktadır. Günümüzde Y set ve iki torba sistemi kullanılmaktadır. Y set, ara sete bağlanır yeni sıvı içeren torbadan önce biraz sıvı verilip yıkama yapılır, daha sonra ikinci torba olan boş torbaya peritondaki sıvı boşaltılır. Boşaltımın ardından ilk torbadaki yeni sıvı periton boşluğuna verilir ve setler çıkartılır. Çift torba sistemi ile peritonit sıklığında belirgin azalma sağlanmıştır.

Devamlı Devirli Periton Diyalizi (CCPD): Gece hasta yatarken bir makine aracılığıyla 3-5 kere sıvı değişimi yapılır. Gündüz periton boşluğunda sıvı bekler. Gece yeniden değişimler yapılır. SAPD' ye göre peritonit riski daha düşüktür.

Gece Periton Diyalizi (NPD): Makine ile gece 8-10 değişim yapılır. Peritonda diyalizat taşıyamayacak hastalar için uygun bir yöntemdir.

Tidal Periton Diyalizi(TPD): Özellikle boşaltım ağrısı ve drenaj problemi olan hastalarda tercih edilen bir yöntem olup belirli reziduel bir sıvı sürekli periton boşluğunda kalmaktadır. Makine yardımı ile uygulanan bir yöntemdir (22).

2.4. Periton Diyalizi Komplikasyonları

Periton diyalizi komplikasyonları enfektif ve non-enfektif komplikasyonlar olarak ikiye ayrılmaktadır.

2.4.1. Enfeksiyöz komplikasyonlar

Enfektif komplikasyonlar arasında peritonit, tünel enfeksiyonu ve çıkış yeri enfeksiyonu yer almaktadır.

Peritonit: Kronik periton diyalizi uygulamasının sık görülen komplikasyonlarından biridir. Karın ağrısı ve bulanık periton sıvısı varlığında peritonit mutlaka akla gelmelidir. Alınan diyalizat örneğinde mm³'de 100'den fazla lökosit (nötrofil hakimiyetinde) görülmesi, peritonitin klinik bulgularının bulunması (karın ağrısı ve/veya bulanık diyalizat sıvısı, rebound varlığı, ateş yüksekliği gibi) ve kültürde etken üretilmesi kriterlerinden en az 2 tanesinin varlığı tanı koydurucudur (29). Başlıca potansiyel bulaş yolları intraluminal, periluminal, transmural, transvajinal, hematojen yayılımdır. Klinik tabloya ateş, bulantı, diyare de eşlik edebilir. Genelde etken gram pozitif (%50-70), gram negatif (%15-25) ve mantarlardır (%2). Tedavi kültür sonucu çıkana kadar ampirik olarak başlanmakla birlikte mutlaka gram-negatif ve gram-pozitif etkenleri kapsamalıdır. Gram-pozitif etkenler için 1. Kuşak sefalosporinler vankomisin, gram-negatif etkenler için 3. Kuşak sefalosporin ya da aminoglikozitler tercih edilmelidir (29, 30). Kültür sonuçlarına göre gerekirse tedavi değişimi mutlaka yapılmalıdır. Relaps peritonit, refrakter peritonit, refrakter katater-ilişkili enfeksiyon, fungal peritonit ve intra-abdominal patolojinin eşlik etmesi gibi durumlarda da katater çekilmesi gerekmektedir (29).

Çıkış Yeri Enfeksiyonu: Klinik olarak çıkış yerinde eritem ve/veya akıntı olarak karşımıza çıkmaktadır. Çıkış yerinden pürülan akıntı varlığı doğrudan enfeksiyon durumunu gösterirken sadece eritem varlığı enfeksiyonun erken bulgusu olması yanında sadece bir cilt reaksiyonu olarak da görülebilir. Çıkış yeri enfeksiyonlarında etken çoğunlukla *S. aureus* ve *Pseudomonas aeruginosa* (31). Pürülan akıntı yoksa lokal pansuman (Klorheksidin veya povidon iyot ile temizlik) ve lokal antibiyotik tedavisi (muporisin veya gentamisin krem) yeterli olabilir. Akıntı varlığında gram-pozitifler için sefalosporin veya rifampisin, gram-negatifler için ise siprofloksasin başlanması

önerilmektedir. 2 haftadan uzun süren klinik düzelme görülmeyen durumlarda tünel enfeksiyonu akla gelmelidir.

Tünel enfeksiyonu: 2 haftadan uzun süren çıkış yeri enfeksiyonlarında ya da katater trasesi boyunca eritem, hassasiyet varlığında akla gelmelidir. Ultrasonografi ile katater etrafında sıvının görülmesi tünel enfeksiyonu varlığına işaret eder. Tedavi etkene yönelik ve çıkış yeri enfeksiyonu ile benzer olmakla birlikte genellikle i.v. antibiyoterapi için hospitalizasyon gerekmektedir. 4 haftalık tedaviye rağmen iyileşme olmazsa keçe traşlanması düşünülebilir, sebat etmesi halinde ise katater çıkartılması gerekir (30).

2.4.2. Non-Enfeksiyöz komplikasyonlar

Non-enfeksiyöz komplikasyonlar arasında katater ile ilgili komplikasyonlar (kanama, perforasyon, tıkanma), artmış karın içi basınca bağlı komplikasyonlar (herni, hidrotoraks), ağrı, volüm dengesizliği, kaşıntı ve enkapsüle peritoneal skleroz sayılabilmektedir.

Eozinofilik Peritonit: Kullanılan katatere veya diyaliz sıvısına karşı gelişen alerjik reaksiyon olarak ortaya çıktığı düşünülmektedir. Diyalizat sıvısının bulanıklaşması ancak buna enfeksiyonun sistemik veya lokal bulgularının eşlik etmemesi ve diyalizattaki hücrelerin çoğunluğunu eozinofillerin oluşturduğu bir tablodur. Genellikle kendiliğinden düzelir.

Katater ile ilişkili kanama: Genellikle katater takımı sırasında küçük damar yaralanmasına bağlı olarak ortaya çıkar. İşlem öncesi ilaç kullanımı iyi sorgulanması ve kanama parametrelerinin çalışılması gerekmektedir.

Bağırsak Perforasyonu: İşlem sırasında akut olarak oluşabileceği gibi, işlem sırasında zedelenmiş mukozanın günler, haftalar sonrasında perforasyonu ile de karşımıza çıkabilir. Acil cerrahi müdahale gerektiren önemli ve ölümcül bir komplikasyondur. Bulanık-kanlı diyalizat varlığında ve periton sıvısının değişiminde olan ishal şikayeti varlığında akla gelmelidir (32).

Sızıntı: Diyaliz sıvısının periton boşluğu dışında bir alana çıkmasıdır. Katater çevresinden dışarıya sızabileceği gibi, batın içi bir defektten de sızıntı söz konusu olabilir. Bir diğer sızıntı sebebi ise artan karın içi basınca bağlı sıvının cilt altına veya

başka boşluklara kaçıdır. En sık genital bölgeye olmakla birlikte cilt ve plevral aralığa sıvı kaçı da görülebilmektedir. Cilt altına olan sızıntı portakal kabuğu görünümü nedeniyle kolaylıkla farkedilebilirken üçüncü boşluklara olan sızıntı asimetrik görünüm ve nefes darlığı durumunda akla gelmelidir. Önlemek için cerrahi tekniğin doğru uygulanması, katater takıldıktan 2-3 hafta sonra düşük volümle diyalize başlanması, karın içi basıncı arttıracak durumların önlenmesi ve tedavisi gerekmektedir (33).

Herni: Özellikle karın içi basınç artışı nedeniyle oluşmaktadır. En sık görülen herni bölgeleri katater bölgesi, inguinal, umbilikal, insizyonel ve diyafragmatik bölgeler olarak sayılabilir. Tedavisi cerrahi onarım ve karın içi basıncın azaltılmasına yönelik tedavilerdir.

Abdominal Ağrı: Düşük diyalizat sıvı ısısı, hızlı sıvı akışı, düşük pH'lı sıvı kullanımı, katater yerleşim kusuru ağrıya sebep olabilir. Tedavisi altta yatan nedene yönelik seçilmelidir.

Volüm Dengesizlikleri: Periton diyalizi hastalarında zaman içinde periton zarının ultrafiltrasyon (UF) kapasitesinin azalması nedeniyle volüm problemi karşımıza çıkmaktadır. Genelde komorbid hastalıkların eşlik etmesi volüm sorununun ortaya çıkmasını kolaylaştırmaktadır. Hipervolemi varlığında peritoneal drenajda problem varsa katater malpozisyonundan şüphelenilmelidir. Eğer drenaj problemi yoksa hasta uyumsuzluğu, yetersiz tuz ve sıvı kısıtlaması, rezidüel renal fonksiyon azalması ve uygunsuz PD yöntemi akla gelmelidir. Hipovolemi durumlarında ise hipertonic sıvı kullanımı, gastro-intestinal sistem kayıpları ve oral alımında azalma gibi durumlar gözden geçirilmelidir.

2.5. Enkapsüle Peritoneal Skleroz

Tanım-İnsidans: EPS, uzun süreli periton diyalizi uygulayan hastalarda peritoneal fibrozis, anjioneogenez ve artmış peritoneal inflamasyon ile karakterize önemli bir komplikasyondur ve hastalarda ölümcül sonuçlara neden olabilir (34). İlk kez 1980 yılında Gandhi tarafından tanımlanmıştır (35). Japonya'da yapılan bir çalışmada tüm Japon PD hastalarında EPS prevalansı %2.5 olarak bildirilmiştir. Beş yıldan az süredir PD tedavisi alanlarda EPS %0.9 on yıldan uzun sürede ise %11.5 oranında tespit edilmiştir (36). İngiltere' de yapılan Pan-Thames EPS çalışmasında EPS tanısı konan hastaların %71'inin en az beş yıldır PD yaptığı görülmüştür (37).

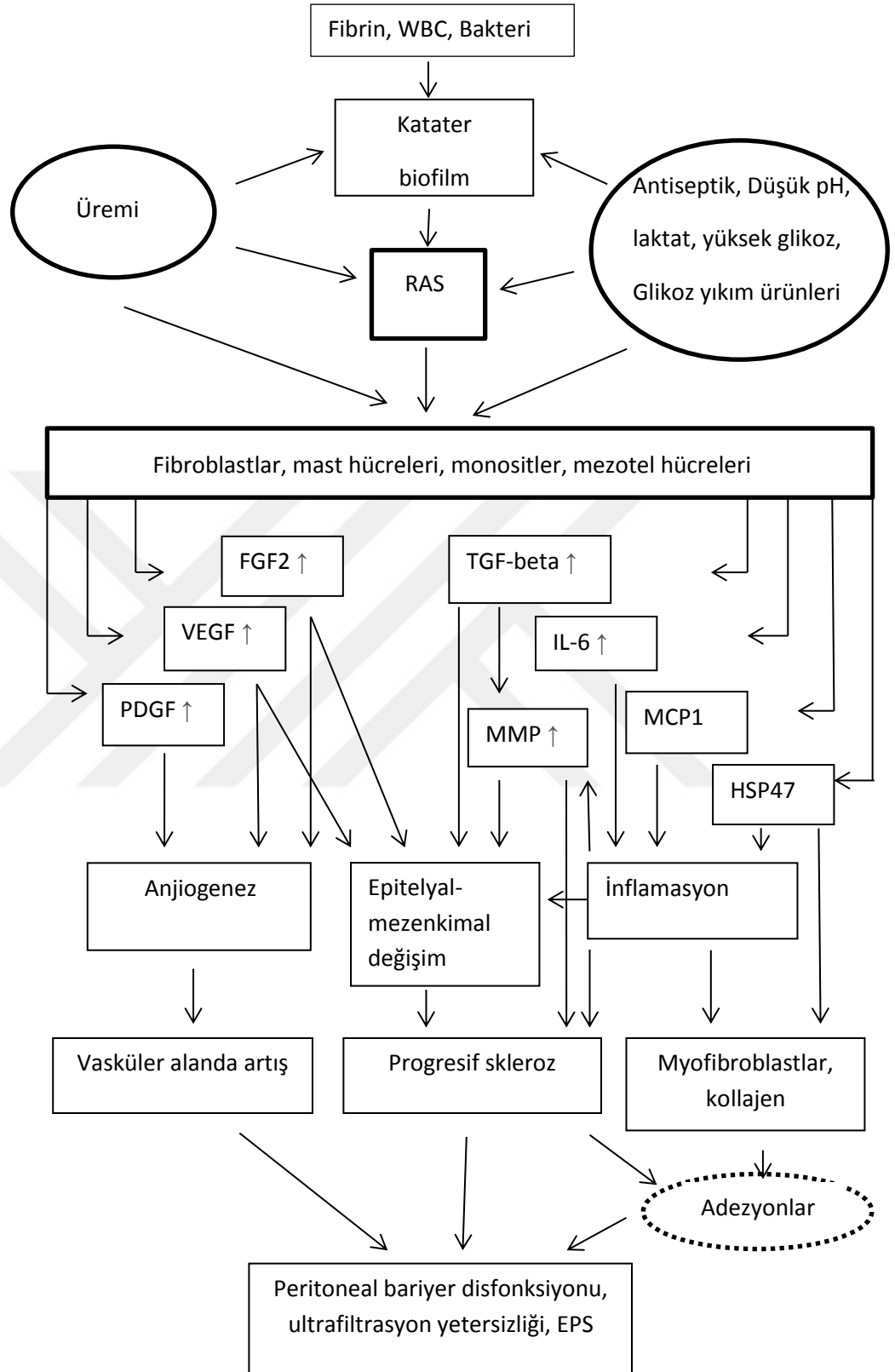
Avustralya'da yapılan çalışmada sıklığı %0,7 saptanmış iken Belçika'da yapılan bir başka çalışmada ise %3,1 olarak bildirilmiştir (4, 5). Ülkemizde ise sıklığı açısından büyük kapsamlı veri olmamakla birlikte genelde vaka bildirimleri olarak sunulmuştur.

Etyoloji: EPS etyolojisinde ventriküloperitoneal şant, sarkoidoz, sistemik lupus eritamatozus, luteinize tekoma, uzun süreli periton diyalizi ve intraperitoneal klorheksidin uygulaması sayılabilir. Risk faktörleri olarak genetik yatkınlık, genç yaş, üremi, böbrek nakli, peritonit, biyoyumsuz PD solüsyonu kullanımı sıralanabilir (38).

Fizyopatoloji: EPS patogenezinde inflamasyonun, pro-fibrotik stokinlerin, neovaskülarizasyonun sorumlu olduğu düşünülmele birlikte patogenezi halen net değildir (39, 40). Uzun süredir PD yapan hastalarda sıvı pH, glukoz, laktat maruziyeti ve biyoyumsuz sıvı kullanımı ile beraber peritonit, antiseptik maruziyeti gibi inflamatuvar uyarıya sebep olan durumlar EPS patogenezini tetiklemektedir. Bu durum direkt fibroblast, makrofaj, monosit, mast hücrelerini etkileyerek inflamatuvar sitokin ve kemokinlerin salınımına neden olmaktadır. TGF-beta, VEGF, FGF etkisiyle fibrozis, neoanjiogenez ve vaskülopati meydana gelmektedir. Aynı zamanda mezotel hücre kaybı periton zarının rejeneasyon kapasitesini azaltır. Tüm bunlar permeabilite artışına neden olarak ve MMP'lerin rol aldığı yeniden düzenlemenin de yetersiz kalmasıyla periton zarındaki kalınlaşma ve yapışıklıklar ilerleyerek geri dönüşümsüz bir durum ortaya çıkmaktadır. MMP'lerden özellikle çeşitli hücrelerde salınan MMP-2'nin EPS'de periton sıvısı ve membranında artmış olduğu saptanmıştır (41). Bu olaylar esnasında fibrozis oluşumu tetiklendiği gibi fibrinoliz azalır, prokoagülasyon yolları da hızlanmaktadır (42). Peritoneal fibrozis patogenezi şematik olarak şekil 1'de gösterilmiştir.

Klinik Prezantasyon: EPS genellikle bulantı, kusma, karın ağrısı ve intestinal obstrüksiyon bulgularıyla karşımıza çıkmaktadır. Ayrıca kanlı-bulanık diyaliz sıvısı durumunda mutlaka EPS' den şüphelenilmelidir. Fizik muayene non-spesifik olmakla birlikte asit varlığı, ele gelen kitle, oskültasyonda metalik ses duyulması gibi bulgular görülebilmektedir. Hastalarda UF yetersizliği de sıklıkla karşılaşılan bir durumdur. Görüntüleme yöntemlerinde intestinal obstrüksiyon bulguları olan genişlemiş ileal anslar, hava sıvı seviyeleri, yapışıklıklar görülemle birlikte özellikle bilgisayarlı tomografide kalınlaşmış fibrotik membranın kistik sıvı birikimleri oluşturması olan 'koza' görünümü saptanırsa EPS için patognomoniktir (43).

Şekil 1. Peritoneal fibrozis patogenezinin şematik gösterimi



WBC: White blood cell, **RAS:** renin-angiotensin system, **HSP47:** heat shock protein, **MCP:** monocyte chemoattractant protein, **FGF-2:** fibroblast growth factor-2, **VEGF:** vasküler endotelial growth faktör **TGF-beta:** transforming growth faktör-beta, **MMP:** matrix metalloproteinaz, **IL-6:** Interlökin-6, **PDGF:** Platelet-derived growth factor

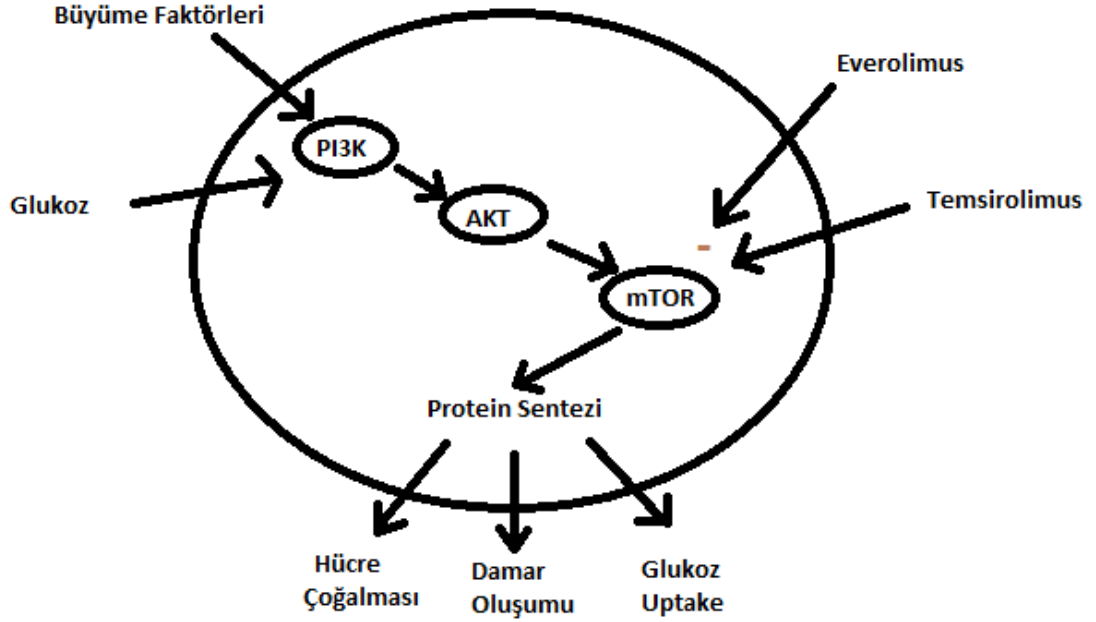
Tanı: EPS tanısında International Society for Peritoneal Dialysis'in 2000 yılında belirlediği kriterler kullanılmaktadır (44). Buna göre tıkaçıcı ileus varlığında, sistemik inflamatuvar yanıt kliniği eşlik etmesi ve beraberinde radyolojik olarak periton zar kalınlık artışının gösterilmesi tanı koydurucudur. Hemorajik diyalizat, C-reaktif protein artışı, IL-6, fibrin ve fibrin yıkım ürünlerindeki artış ise tanıyı destekleyicidir (45).

Tedavi: Tedavi protokolleri de henüz kısıtlı düzeyde olan bu komplikasyon için deneysel düzeyde tedavi denemeleri dünya genelinde sürmektedir. EPS tedavi yöntemleri beslenme, cerrahi ve immunsupresif ilaç deneyimleri olarak sayılabilir. PD'ye sekonder gelişen EPS durumlarında PD uygulamasına son verilmeli, takiben bağırsak yükünü azaltmak için hastanın oral beslenmesi kesilerek parenteral beslenmeye geçilmesi önerilmektedir. Cerrahi olarak ise parsiyel ya da total enterolizis uygulanabilir (38). Bu alanda yapılan bazı çalışmalarda uygun EPS vakalarının cerrahi operasyonlardan fayda gördüğü gösterilmiştir (46, 47) Yeni geliştirilen ve başka alanlarda tedavi amaçlı kullanıma giren biyolojik ajanların bu alandaki etkileri araştırmacılar arasında ilgi uyandıran bir konudur (41). Sunitinib, ocreotid, renin-anjiyotensin-aldosteron sistem blokajı, everolimus, mikofenolat mofetil, sirolimus ve pioglitazon yapılan deneysel çalışmalarda etkin olduğu savunulan ajanlardır (6, 7, 8, 48, 49, 50, 51).

2.6. Everolimus

M-TOR, fosfotidilinositid 3-kinaz (PI3K) ilişkili protein kinaz ailesine ait bir serin/treonin kinazdır. m-TOR hücre büyümesi, proliferasyonu, anjiogenez ve fibroziste önemli rol oynamaktadır (Şekil 1). Everolimus, sirolimustan türeyen yeni proliferasyon sinyal inhibitörüdür. İmmunsupresif etkisini hücre siklusunu G1 evresinde durdurarak T hücre çoğalmasını inhibe etmektedir (52). Ayrıca düz kas hücrelerinin büyüme faktörleriyle uyarılan genel proliferasyonuna engel olur. Oral biyoyararlanım oranı sıçanlarda %14-26 olan everolimus oral alındığında hızla absorbe edilir (53). Büyük oranda dışkı ile çok az miktarı ise idrar yoluyla atılır. Konrendikasyonları gebelik, laktasyon ve aşırı duyarlılık durumlarıdır. Bazı çalışmalarda m-TOR inhibitörlerinin karaciğer, akciğer ve böbrek dokusundaki fibrozis oluşumunu önlediği gösterilmiştir (54, 55). Anti fibrotik özelliği nedeniyle yapılan bazı çalışmalarda hem sirolimusun hem de everolimusun EPS üzerindeki olumlu etkileri gösterilmiştir (6, 7).

Şekil 2. Everolimus etki mekanizması



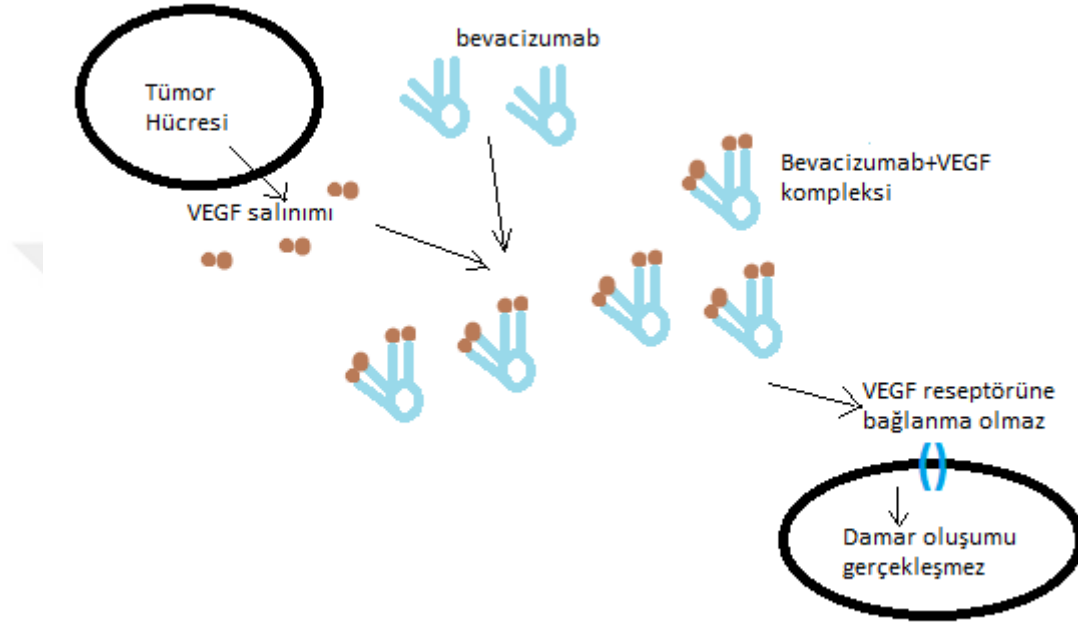
PI3K: fosfatidilinositid 3 kinaz **AKT:** aktin protein kinaz **m-TOR:** mammalian target of rapamycin

2.7. Bevacizumab

VEGF endotel hücrelerinin proliferasyonunu, göçünü ve hayatta kalmasını uyaran güçlü bir proanjiyogenik büyüme faktörüdür. Tümör hücreleri tarafından da eksprese edilen proteinlerden biri olan VEGF, anti-kanser tedavisinin önemli bir hedefidir (56). Bevacizumab VEGF'yi inhibe eden bir rekombinant hümanize monoklonal IgG1 antikorudur (Şekil 2). İntravenöz yolla uygulanmaktadır. Yan etkileri hipertansiyon, proteinüri, tromboembolik olaylar, gastrointestinal perforasyon ve yara iyileşmesinde gecikme olarak sayılabilir. Aşırı duyarlılık, hipertansif kriz, bağırsak perforasyonları, yakın zamanda geçirilmiş cerrahi operasyon kontrendikasyonlarını oluşturmaktadır. Günümüzde metastatik kolorektal kanserler, küçük hücreli dışı akciğer kanseri, metastatik meme kanseri, renal hücreli kanser, glioma multiforme tedavisinde kullanılmaktadır. EPS'nin fizyopatogenezinde yeni damar oluşumunun da olması

nedeniyle tedavisinde fayda sağlayabileceği düşünülerek yapılan sadece bir çalışmada olumlu etkisi olduğu belirlenmiştir (9).

Şekil 3. Bevacizumab etki mekanizması



VEGF: vasküler endotelial growth faktör

2.8. Matriks Metalloproteinazlar

ESM, hücrelerin bir arada kalmasını sağlayan, büyüme ve farklılaşmada görev alan bir yapıdır. Yapısında proteoglikanlar, kollajen lifleri ve multiadhezif matriks glikoproteinleri olmak üzere üç temel protein bulunur. Hücrelerin fonksiyonlarının düzenlenmesinde, sinyal iletiminde hücre apoptozunda rol oynarlar. Ekstraselüler proteazlar ESM bileşenlerinin hidrolizinden sorumlu olan enzimlerdir. Bu enzim sistemlerinden MMP'ler oldukça büyük bir öneme sahiptir. MMP'ler ekstraselüler matriks (ESM) bileşenlerini yıkıma uğratan Zn^{++} ve Ca^{++} 'a bağımlı nötral endopeptidaz ailesi olarak bilinmektedir. Türlerine göre endotel hücreleri, makrofajlar, fibroblastlar, vasküler düz kas hücreleri, T lenfositler, trombositler, kondrositler, keratinositler, epitel hücreleri, mezanşimal hücreler, nötrofiller, trofoblastlar, osteoblastlar gibi oldukça çeşitli hücre tipleri tarafından eksprese edilmektedirler (10,

57). MMP ailesinin şu ana kadar tanımlanmış 66 tipi bulunmaktadır (58). Bunlardan MMP-2 ekstrasellüler matriks yeniden yapılanmasında görev alarak anjiogenez ve fibrozis oluşumunda rol oynamaktadır (59). EPS gelişiminde önemli bir mekanizma olan epitelyal mezenkimal değişim sürecinin bazal membran yıkımı aşamasında görev alırlar (47). Bu kapsamda yapılan bazı çalışmalarda Matrix metalloproteinaz-2 (MMP-2)'nin EPS gelişiminde etkili olduğu, peritoneal hasar markerı olarak kullanılabileceği gösterilmiştir (47, 60, 61).

2.9. Transforme Edici Büyüme Faktörü

TGF-beta'nın memelilerde TGF-beta1, TGF-beta2, TGF-beta3 olmak üzere 3 izoformu bulunmaktadır. TGF-beta 2 tip reseptör olan serin/treonin protein kinazları bir araya getirerek gen ekspresyonunu düzenler. Bu kinazlardan biri diğerini fosforlar, fosforlanan kinaz SMAD proteinlerine dönüşür. SMAD'lar, hücre çekirdeği içine sinyal taşıyan ve özel olarak DNA'ya bağlanma kabiliyeti ile transkripsiyonel kompleks oluşturan orijinal bir protein ailesidir. Reseptör kompleksin ligand aktivasyonundan sonra tip I reseptör kinazlar spesifik SMAD'ları fosforile ederler, bu fosforile olan SMAD'lar daha sonra SMAD 4 ile birleşerek hücre çekirdeğine taşıırlar. Bu kompleksler çekirdek içinde yalnız veya DNA-bağlanma altbirimi ile birleşik halde bulunabilir ve spesifik promotor elemanlarına bağlanarak hedef genleri aktive ederler (62). TGF- beta isoformları multifonksiyonel sitokinlerdir ve doku iyileşmesinde major rol oynarlar. Buldukları ana yerler kemik, akciğer, karaciğer, plasental dokulardır. Birçok parankimal hücreden inflamasyonu takiben üretilir veya salınırlar. Salgılanması ve aktivasyonu birçok ESM proteininin üretimini stimule eder ve fibrozisi uyarmaktadır. EPS patogenezinde önemli yeri olan peritoneal fibrozis gelişiminde, potansiyel fibrotik ajan olan TGF-beta'nın rolü olduğu daha önce yapılan çalışmalarda gösterilmiştir (40, 63).

3. GEREÇ VE YÖNTEM

Çalışmamıza Pamukkale Üniversitesi Hayvan Denepleri Yerel Etik Kurulu tarafından 03.04.2017 tarih ve 2017/05 sayılı karar ile etik kurulu onayı alındıktan sonra başlandı. Ağırlıkları 220-250 gr arası değişen, erkek, üremik olmayan 40 adet Winstar albino sıçan çalışmamızda kullanıldı. Sıçanlar $21\pm 1^{\circ}\text{C}$ ' de, 12 saat aydınlık, 12 saat karanlık ortamda tutularak su kısıtlaması yapılmaksızın standart laboratuvar diyeti ile beslendi.

Çalışmamızda kullanılan sıçanlar her biri 8'er sıçan bulunduracak şekilde 5 eşit gruba ayrıldı. Grup-1 kontrol grubu, Grup-2 klorheksidin glukonat (KG) grubu, Grup-3 dinlenme grubu, Grup-4 VEGF-i grubu, Grup-5 kombinasyon (VEGF-i + m-TOR inhibitörü) grubu olarak adlandırıldı. Grup-2 ve grup-5' ten birer sıçan araştırmamızın 3. ve 4. günlerinde öldü.

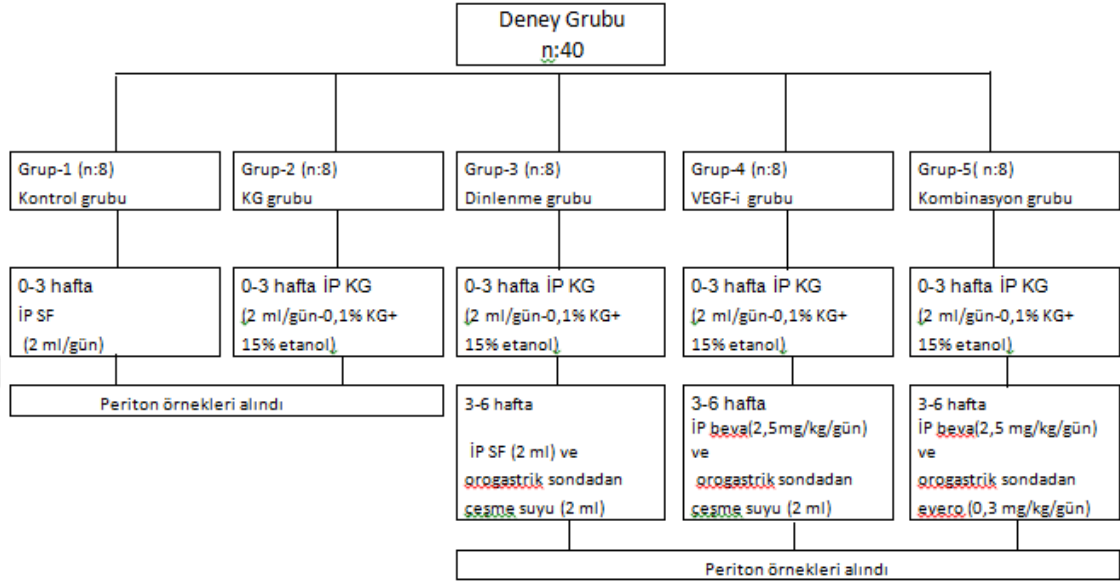
Deneysel EPS modeli oluşturulacak sıçanlara KG (2 ml/gün-0,1% klorheksidin glukonat + 15% etanol solüsyonu) intraperitoneal (İP) verildi(64). VEGF-i olarak bevacizumab [Altuzan: Roche], m-TOR inhibitörü olarak everolimus [Certican: Novartis, Basel, Switzerland] kullanıldı. İP uygulamalar sıçanlara sağ alt kadrandan yapıldı.

Grup-1'e 0-3 hafta arası dönemde İP izotonik salin (2 ml/gün)verildi. Grup-2'ye 0-3 hafta arası dönemde deneysel peritoneal skleroz oluşturmak için KG (2 ml/gün-0,1% KG + 15% etanol solüsyonu) İP verildi. Bu 2 grubun üyelerinden 3 hafta sonunda peritoneal doku örnekleri alındı.

Grup-3'e ilk 3 hafta KG (2 ml/gün-0,1% KG + 15% etanol solüsyonu) İP verildi ve takip eden 3 hafta içinde sıçanlarda aynı stresi oluşturmak için İP izotonik salin (2 ml) ve orogastrik sondadan çeşme suyu (2 ml) verildi. Grup-4'e ilk 3 hafta KG (2 ml/gün-0,1% KG + 15% etanol solüsyonu) İP verildi ve takip eden 3 hafta içinde İP bevacizumab (2,5 mg/kg/gün) ve orogastrik sondadan çeşme suyu (2 ml) verildi. Son olarak grup-5' e ilk 3 hafta KG (2 ml/gün-0,1% KG + 15% etanol solüsyonu) İP verildi ve takip eden 3 hafta içinde İP bevacizumab (2,5 mg/kg/gün) ve orogastrik sonda ile everolimus (0,3 mg/kg/gün) verildi (6). Everolimus dozu 0,3 mg/kg olarak böbrek nakil

reçetelerine uygun olarak düzenlendi. 6 hafta sonunda da grup-3, 4 ve 5'den peritoneal doku örnekleri alındı (Şekil 3).

Şekil 4. Deney tasarımı



KG: klorheksidin glukonat **VEGF-i:** vasküler endotelyal growth faktör inhibitörü
SF: serum fizyolojik **İP:** intraperitoneal **beva:** bevacizumab **evero:** everolimus

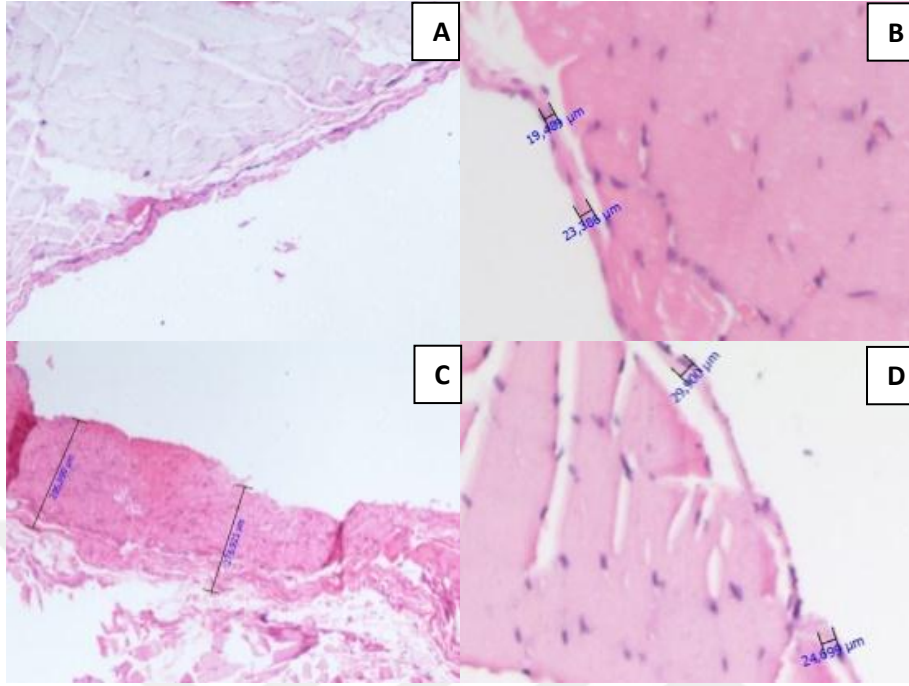
Örneklerin alınması: Doku örneklerinin alınmasından önce sıçanlar anestezik ajan olarak ketamin (90 mg/kg) ve xylazine (10 mg/kg) uygulanarak uyutuldu. Sonrasında servikal dislokasyon yöntemiyle yaşamlarına son verildi. Periton örnekleri önceki enjeksiyon bölgesinden uzakta olan sol kadrantlarından, deri hariç, en küçüğü 1 cm uzunluğunda olacak şekilde, karın ön duvarı ile birlikte çıkartıldı (Resim 1). Sonrasında 1 gün boyunca %4'lük formaldehit solüsyonu içinde bekletildi.

Resim 1. Sıçanlardan periton örneklerinin alınması



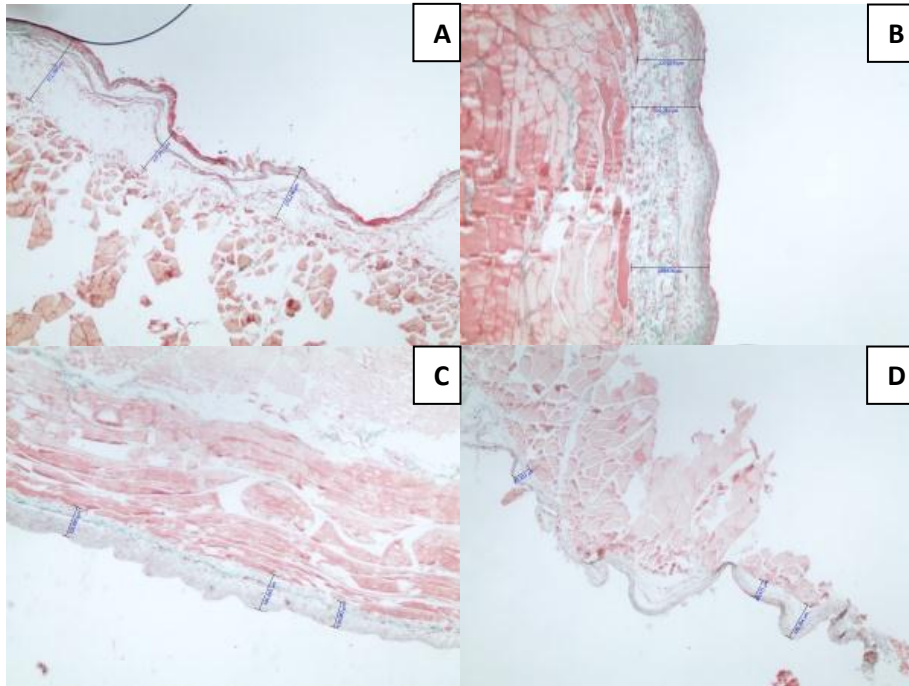
Patolojik inceleme: 1 gün boyunca %4'lük formaldehit solüsyonu içinde bekletilen örnekler parafin bloklara gömüldü. 3 mikron kalınlığında kesitler alınıp ardından hematoksilin-eosin ve mason-trikrom ile boyandı. Ayrıca tüm gruplar için anti-TGF-beta ve anti-MMP-2 immün boyalamaları yapıldı. Anti-TGF-beta antikoru olarak ABCAM marka (katalog no: 92486), anti-MMP-2 antikoru olarak ABCAM marka (katalog no: 37150) antikorumları kullanıldı. TGF-beta 1/100, MMP-2 1/200 oranında dilüe edildi. Örneklerle deparafinizasyon işlemi sonrası, 8 dakikalık hücre iyileştirme #1 yöntemi uygulandı. Ardından TGF-beta 44 dk, MMP-2 40 dk'lık inkübasyon süreleri ile titre edildi. Her 2 immün boyamada arka plan boyama olarak hematoxylin ve bluing reagent kullanıldı. Örnekler 'ultraView Universal DAB Detection Kit' ile 'Ventana Benchmark XT' cihazı kullanılarak hazırlandı. İnceleme esnasında alınan fotoğraflar 'Kameram' marka yerli dijital kamera ile alındı. Tüm örnekler aynı patolog tarafından, hangi gruba ait oldukları bilinmeden incelendi. Örneklerde inflamasyon, yeni damar oluşumları, fibrozis dereceleri, periton kalınlığı, anti-TGF-beta ve anti-MMP-2 tutulumları değerlendirildi. İnflamasyon, yeni damar oluşumu ve fibrozis 40X büyütme ile 0 ile 3 arası puanlama yapılarak değerlendirildi. 0: inflamasyon, yeni damar oluşumu ve fibrozis yok; 1: düşük derecede inflamasyon, yeni damar oluşumu ve fibrozis; 2: orta derecede inflamasyon, yeni damar oluşumu ve fibrozis; 3: yüksek derecede inflamasyon, yeni damar oluşumu ve fibrozis olarak sınıflandırıldı. Anti-TGF-beta ve anti-MMP-2 boyamaları ise 20' lik büyütmede tutulum olan hücre sayımları yapılarak değerlendirildi. Yine 0 ile 3 arası puanlama yapıldı. Puanlama başka çalışmalarda da kullanılan %100: sayılan en çok hücre sayısı olmak üzere; 0: hiç hücre yok; 1:1 ile en yüksek hücre sayısının %5'i kadar hücre sayılanlar; 2: %5 ile en yüksek hücre sayısının %50' si kadar hücre sayılanlar; 3: %50 ile en yüksek hücre sayısının %100' ü kadar hücre sayılanlar skorlama sistemi ile yapıldı. Periton kalınlığı oküler mikrometre ile ölçüldü. Hematoksilin-eozin ve mason trikrom boyalarıyla çeşitli derecelerde inflamasyon, fibrozis, vaskülopati ve peritoneal kalınlık ölçüm örnekleri resim 2 ve 3'te, anti-TGF-beta ve anti-MMP-2 tutulumları ise resim 4 ve 5'te gösterilmiştir.

Resim 2. Hematoksilen-eozin ile boyama örnekleri



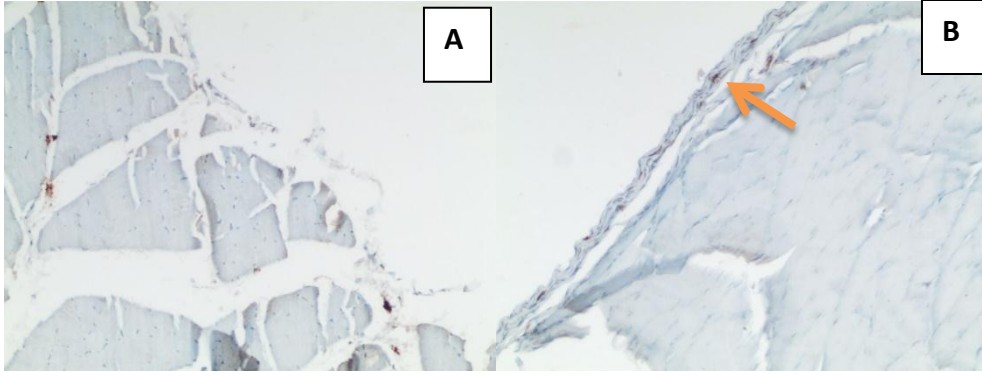
A: 0 derece inflamasyon, **B:** 0 derece vaskülopati, **C:** 3.derece fibroblastik aktivite, **D:** kalınlık ölçümü

Resim 3. Mason Trikrom ile boyama örnekleri



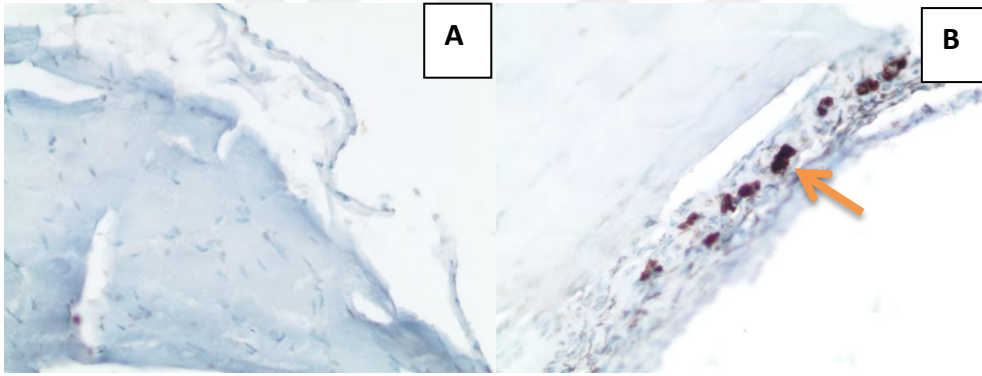
A: kalınlık ölçümü, **B:** 3.derece inflamasyon, **C:** 3. Derece vaskülopati, **D:**3. Derece fibrozis

Resim 4. Anti-TGF-beta tutulumunun X 20 büyütme ile gösterilmesi



A: 0 derece tutulum örneği, **B:** 3. derece tutulum örneği (ok ile gösterilmiştir)

Resim 5. Anti-MMP-2 tutulumunun X 20 büyütme ile gösterilmesi



A: 0 derece tutulum örneği, **B:** 3. derece tutulum örneği (ok ile gösterilmiştir)

İstatistiksel Analizler: Veriler SPSS 17.0 paket programı ile analiz edilmiştir. Sürekli değişkenler ortalama \pm Standart Sapma(SS) olarak, kategorik değişkenler ise sayı ve yüzde olarak ifade edilmiştir. Gruplar ile skorlamaların ve kalınlıklarının karşılaştırılmasında Mann Whitney U ve Kruskal Wallis testleri, skorlar ile kalınlıkların karşılaştırılmasında ise Spearman korelasyon analizi kullanılmıştır. İstatistiksel anlamlılık düzeyi $p < 0,05$ anlamlı kabul edilmiştir.

4. BULGULAR

Çalışmamıza toplam 40 sıçan ile başlandı ancak Grup-2 ve Grup-5'ten birer sıçanın çalışmanın 3. ve 4. günlerinde ölmesiyle 38 sıçan ile devam edildi. Ölümünden sonra gruplar içinde sıçan sayıları ve yüzdeleri Grup-1 8 (%21,1), Grup-2 7 (%18,4), Grup-3 8 (%21,1), Grup-4 8 (%21,1), Grup-5 7 (%18,4) şeklinde dağıldı (Tablo 3).

Tablo 3. Gruplardaki sıçan sayısının dağılımı

	n	%
Grup-1	8	21,1
Grup-2	7	18,4
Grup-3	8	21,1
Grup-4	8	21,1
Grup-5	7	18,4

Değişkenlerin her bir grup için ayrı ayrı ortalama \pm SS değerleri hesaplandı ve 5 grup genelinde p değerleri hesaplandı. Tüm gruplar her bir değişken için karşılaştırıldığında inflamasyon skoru $p=0,001$, vaskülopati skoru $p<0,001$, fibrozis skoru $p<0,001$, TGF-beta skoru $p=0,001$, MMP-2 skoru $p=0,017$ ve periton kalınlığı için $p<0,001$ olarak hesaplandı (Tablo 4).

Tablo 4. Tüm gruplardaki değişkenlerin ortalama değerleri ve karşılaştırılması

	Grup-1(n:8)	Grup-2 (n:7)	Grup-3 (n:8)	Grup-4 (n:8)	Grup-5 (n:7)	p değeri
İnflamasyon (0-3 skor)	0,5 \pm 0,53	2,29 \pm 0,76	1,75 \pm 0,89	0,75 \pm 0,89	0,57 \pm 0,53	0,001
Vaskülopati (0-3 skor)	0,00 \pm 0,00	2,71 \pm 0,76	2,50 \pm 0,53	1,63 \pm 0,52	1,43 \pm 0,53	<0,001
Fibrozis (0-3 skor)	0,50 \pm 0,53	2,57 \pm 0,79	2,87 \pm 0,35	2,13 \pm 0,83	1,57 \pm 0,79	<0,001
TGF-beta (0-3 skor)	0,00 \pm 0,00	2,00 \pm 1,00	1,88 \pm 1,13	1,88 \pm 0,83	2,29 \pm 0,95	0,001
MMP-2 (0-3 skor)	1,25 \pm 0,71	2,14 \pm 0,90	2,63 \pm 0,74	1,88 \pm 0,64	1,86 \pm 0,38	0,017
Kalınlık(μ m)	33,66 \pm 19,47	247,54 \pm 136,14	212,85 \pm 87,24	146,30 \pm 64,19	84,50 \pm 48,06	<0,001

Ayrıca gruplar kendi aralarında karşılaştırıldı. Grup 2’de grup-1’e göre inflamasyon ($2,29 \pm 0,76$ karşın $0,5 \pm 0,53$; $p=0,002$), vaskülopati ($2,71 \pm 0,76$ karşın $0,00 \pm 0,00$; $p<0,001$), fibrozis skoru ($2,57 \pm 0,79$ karşın $0,50 \pm 0,53$; $p=0,002$) ve periton kalınlığı ($247,54 \pm 136,14$ karşın $33,66 \pm 19,47$; $p= 0,003$) belirgin olarak daha yüksek saptandı. TGF-beta ($2,00 \pm 1,00$ karşın $0,00 \pm 0,00$; $p=0,002$) ve MMP-2 skoru grup 2’de grup-1’e göre daha yüksek saptandı, ancak MMP-2 skorunda ($2,14 \pm 0,90$ karşın $1,25 \pm 0,71$; $p=0,066$) istatistiksel anlamlılık tespit edilmedi (Tablo 5).

Tablo 5. Grup-1 ve Grup-2 karşılaştırılması

	Grup-1(n:8)	Grup-2 (n:7)	p değeri
İnflamasyon(0-3 skor)	0,5±0,53	2,29±0,76	0,002
Vaskülopati(0-3 skor)	0,00±0,00	2,71±0,76	<0,001
Fibrozis(0-3 skor)	0,50±0,53	2,57±0,79	0,002
TGF-beta(0-3 skor)	0,00±0,00	2,00±1,00	0,002
MMP-2(0-3 skor)	1,25±0,71	2,14±0,90	0,066
Kalınlık(µm)	33,66±19,47	247,54±136,14	0,003

Grup-3’te grup-1’e göre inflamasyon ($1,75 \pm 0,89$ karşın $0,50 \pm 0,53$; $p=0,007$), vaskülopati ($2,50 \pm 0,53$ karşın $0,00 \pm 0,00$; $p<0,001$), fibrozis ($2,87 \pm 0,35$ karşın $0,50 \pm 0,53$; $p<0,001$) skorları ve periton kalınlığı ($212,85 \pm 87,24$ karşın $33,66 \pm 19,47$; $p=0,001$) belirgin olarak daha yüksek saptandı. Ayrıca TGF-beta ($1,88 \pm 1,13$ karşın $0,00 \pm 0,00$; $p=0,001$) ve MMP-2 ($2,63 \pm 0,74$ karşın $1,25 \pm 0,71$; $p=0,005$) grup-3’te grup-1’e göre anlamlı derecede yüksek saptandı (Tablo 6).

Tablo 6. Grup-1 ve Grup-3 karşılaştırılması

	Grup-1(n:8)	Grup-3 (n:8)	p değeri
İnflamasyon(0-3 skor)	0,50±0,53	1,75±0,89	0,007
Vaskülopati(0-3 skor)	0,00±0,00	2,50±0,53	<0,001
Fibrozis(0-3 skor)	0,50±0,53	2,87±0,35	<0,001
TGF-beta(0-3 skor)	0,00±0,00	1,88±1,13	0,001
MMP-2(0-3 skor)	1,25±0,71	2,63±0,74	0,005
Kalınlık(µm)	33,66±19,47	212,85±87,24	0,001

Grup-4'te grup-1'e göre vaskülopati ($1,63 \pm 0,52$ karşın $0,00 \pm 0,00$; $p<0,001$), fibrozis skoru ($2,13 \pm 0,83$ karşın $0,50 \pm 0,53$; $p=0,002$) ve peritoneal kalınlık ($146,30 \pm 64,19$ karşın $33,66 \pm 19,47$; $p=0,002$) daha yüksek saptanmakla birlikte bu 2 grup arasında inflamasyon açısından anlamlı farklılık saptanmadı. Aynı zamanda TGF-beta skoru ($1,88 \pm 0,83$ karşın $0,00 \pm 0,00$; $p<0,001$) grup-4'te grup-1'e göre belirgin yüksek iken MMP-2 skoru için 2 grup arasında anlamlı farklılık saptanmadı (Tablo 7).

Tablo 7. Grup-1 ve Grup-4 karşılaştırılması

	Grup-1(n:8)	Grup-4 (n:8)	p değeri
İnflamasyon(0-3 skor)	0,5±0,53	0,75±0,89	0,643
Vaskülopati(0-3 skor)	0,00±0,00	1,63±0,52	<0,001
Fibrozis(0-3 skor)	0,50±0,53	2,13±0,83	0,002
TGF-beta(0-3 skor)	0,00±0,00	1,88±0,83	<0,001
MMP-2(0-3 skor)	1,25±0,71	1,88±0,64	0,094
Kalınlık(μm)	33,66±19,47	146,30±64,19	0,002

Grup-5'te grup-1'e göre vaskülopati ($1,43 \pm 0,53$ karşın $0,00 \pm 0,00$; $p<0,001$), fibrozis skoru ($1,57 \pm 0,79$ karşın $0,50 \pm 0,53$; $p=0,011$) ve peritoneal kalınlık ($84,50 \pm 48,06$ karşın $33,66 \pm 19,47$; $p=0,008$) daha yüksek saptanmakla birlikte yine bu 2 grup arasında inflamasyon açısından anlamlı farklılık saptanmadı. Aynı zamanda TGF-beta skoru ($2,29 \pm 0,95$ karşın $0,00 \pm 0,00$; $p<0,001$) grup-5'te grup-1'e göre belirgin yüksek iken, MMP-2 skoru için 2 grup arasında anlamlı farklılık saptanmadı (Tablo 8).

Tablo 8. Grup-1 ve Grup-5 karşılaştırılması

	Grup-1(n:8)	Grup-5 (n:7)	p değeri
İnflamasyon(0-3 skor)	0,5±0,53	0,57±0,53	0,789
Vaskülopati(0-3 skor)	0,00±0,00	1,43±0,53	<0,001
Fibrozis(0-3 skor)	0,50±0,53	1,57±0,79	0,011
TGF-beta(0-3 skor)	0,00±0,00	2,29±0,95	<0,001
MMP-2(0-3 skor)	1,25±0,71	1,86±0,38	0,061
Kalınlık(μm)	33,66±19,47	84,50±48,06	0,008

Grup-2 ve grup-3 arasında yapılan karşılaştırmada tüm parametreler açısından anlamlı farklılık saptanmadı (Tablo 9).

Tablo 9. Grup-2 ve Grup-3 karşılaştırılması

	Grup-2 (n:7)	Grup-3 (n:8)	p değeri
İnflamasyon(0-3 skor)	2,29±0,76	1,75±0,89	0,221
Vaskülopati(0-3 skor)	2,71±0,76	2,50±0,53	0,264
Fibrozis(0-3 skor)	2,57±0,79	2,87±0,35	0,407
TGF-beta(0-3 skor)	2,00±1,00	1,88±1,13	0,855
MMP-2(0-3 skor)	2,14±0,90	2,63±0,74	0,236
Kalınlık(µm)	247,54±136,14	212,85±87,24	0,487

Grup-4'te grup-2'ye göre inflamasyon ($2,29 \pm 0,76$ karşın $0,75 \pm 0,89$; $p=0,008$) ve vaskülopati skoru ($2,71 \pm 0,76$ karşın $1,63 \pm 0,52$; $p=0,008$) anlamlı düzeyde düşük saptandı. Diğer parametreler için 2 grup arasında anlamlı farklılık testip edilmedi(Tablo 10).

Tablo 10. Grup-2 ve Grup-4 karşılaştırılması

	Grup-2 (n:7)	Grup-4 (n:8)	p değeri
İnflamasyon(0-3 skor)	2,29±0,76	0,75±0,89	0,008
Vaskülopati(0-3 skor)	2,71±0,76	1,63±0,52	0,008
Fibrozis(0-3 skor)	2,57±0,79	2,13±0,83	0,252
TGF-beta(0-3 skor)	2,00±1,00	1,88±0,83	0,621
MMP-2(0-3 skor)	2,14±0,90	1,88±0,64	0,494
Kalınlık(µm)	247,54±136,14	146,30±64,19	0,105

Grup-5'te, grup-2'ye göre inflamasyon ($2,29 \pm 0,76$ karşın $0,57 \pm 0,53$; $p=0,003$), vaskülopati ($2,71 \pm 0,76$ karşın $1,43 \pm 0,53$; $p=0,008$), fibrozis skoru ($2,57 \pm 0,79$ karşın $1,57 \pm 0,79$; $p=0,04$) ve peritoneal kalınlık ($247,54 \pm 136,14$ karşın $84,50 \pm 48,06$; $p=0,048$) belirgin olarak düşük olduğu saptandı. Bu 2 grup arasında TGF-beta ve MMP-2 için anlamlı farklılık görülmedi (Tablo 11).

Tablo 11. Grup-2 ve Grup-5 karşılaştırılması

	Grup-2 (n:7)	Grup-5 (n:7)	p değeri
İnflamasyon(0-3 skor)	2,29±0,76	0,57±0,53	0,003
Vaskülopati(0-3 skor)	2,71±0,76	1,43±0,53	0,008
Fibrozis(0-3 skor)	2,57±0,79	1,57±0,79	0,040
TGF-beta(0-3 skor)	2,00±1,00	2,29±0,95	0,539
MMP-2(0-3 skor)	2,14±0,90	1,86±0,38	0,431
Kalınlık(µm)	247,54±136,14	84,50±48,06	0,048

Grup-4'te grup-3'e göre inflamasyon ($0,75 \pm 0,89$ karşın $1,75 \pm 0,89$; $p=0,048$), vaskülopati ($1,63 \pm 0,52$ karşın $2,50 \pm 0,53$; $p=0,010$), fibrozis skoru ($2,13 \pm 0,83$ karşın $2,87 \pm 0,35$; $p=0,038$) anlamlı düzeyde düşük saptandı, ancak peritoneal kalınlık azalmasına karşın 2 grup arasında istatistiksel farklılık tespit edilmedi. Ayrıca grup-4'te MMP-2 ($1,88 \pm 0,64$ karşın $2,63 \pm 0,74$; $p=0,036$) skoru grup-3'e göre daha düşük saptanırken TGF-beta skoru açısından 2 grup arasında anlamlı farklılık saptanmadı (Tablo 12).

Tablo 12. Grup-3 ve Grup-4 karşılaştırılması

	Grup-3 (n:8)	Grup-4 (n:8)	p değeri
İnflamasyon(0-3 skor)	1,75±0,89	0,75±0,89	0,048
Vaskülopati(0-3 skor)	2,50±0,53	1,63±0,52	0,010
Fibrozis(0-3 skor)	2,87±0,35	2,13±0,83	0,038
TGF-beta(0-3 skor)	1,88±1,13	1,88±0,83	0,912
MMP-2(0-3 skor)	2,63±0,74	1,88±0,64	0,036
Kalınlık(µm)	212,85±87,24	146,30±64,19	0,172

Grup-5'te grup-3'e göre inflamasyon ($0,57 \pm 0,53$ karşın $1,75 \pm 0,89$; $p=0,012$), vaskülopati ($1,43 \pm 0,53$ karşın $2,50 \pm 0,53$; $p=0,006$), fibrozis skoru ($1,57 \pm 0,79$ karşın $2,87 \pm 0,35$; $p=0,004$) ve peritoneal kalınlık ($84,50 \pm 48,06$ karşın $212,85 \pm 87,24$; $p=0,004$) belirgin düşük saptandı. MMP-2 skoru da ($1,86 \pm 0,38$ karşın $2,63 \pm 0,74$;

p=0,019) grup-5'te grup-3'e göre anlamlı düzeyde düşük saptanmışken TGF-beta skoru için 2 grup arasında anlamlı farklılık görülmedi (Tablo 13).

Tablo 13. Grup-3 ve Grup-5 karşılaştırılması

	Grup-3 (n:8)	Grup-5 (n:7)	p değeri
İnflamasyon(0-3 skor)	1,75±0,89	0,57±0,53	0,012
Vaskülopati(0-3 skor)	2,50±0,53	1,43±0,53	0,006
Fibrozis(0-3 skor)	2,87±0,35	1,57±0,79	0,004
TGF-beta(0-3 skor)	1,88±1,13	2,29±0,95	0,458
MMP-2(0-3 skor)	2,63±0,74	1,86±0,38	0,019
Kalınlık(µm)	212,85±87,24	84,50±48,06	0,004

Grup-4 ve grup-5 arasında tüm değişkenler açısından anlamlı farklılık saptanmadı (Tablo 14).

Tablo 14. Grup-4 ve Grup-5 karşılaştırılması

	Grup-4 (n:8)	Grup-5 (n:7)	p değeri
İnflamasyon(0-3 skor)	0,75±0,89	0,57±0,53	0,80
Vaskülopati(0-3 skor)	1,63±0,52	1,43±0,53	0,462
Fibrozis(0-3 skor)	2,13±0,83	1,57±0,79	0,196
TGF-beta(0-3 skor)	1,88±0,83	2,29±0,95	0,356
MMP-2(0-3 skor)	1,88±0,64	1,86±0,38	1,00
Kalınlık(µm)	146,30±64,19	84,50±48,06	0,064

Değişkenler de kendi aralarında ikişerli parametreler halinde karşılaştırıldı; p ve Spearman's rho değerleri hesaplandı. İnflamasyon ile vaskülopati ($p<0,001$; $\rho=0,684$), inflamasyon ile fibrozis ($p<0,001$; $\rho=0,695$), inflamasyon ile kalınlık ($p<0,001$; $\rho=0,607$), vaskülopati ile fibrozis ($p<0,001$; $\rho=0,834$), vaskülopati ile TGF-beta ($p=0,003$; $\rho=0,476$), vaskülopati ile MMP-2 ($p=0,018$; $\rho=0,383$), vaskülopati ile kalınlık ($p<0,001$; $\rho=0,834$), fibrozis ile TGF-beta ($p=0,002$; $\rho=0,478$), fibrozis ile MMP-2 ($p=0,005$; $\rho=0,451$), fibrozis ile kalınlık ($p<0,001$; $\rho=0,871$) ve TGF-beta ile MMP-2 ($p<0,001$; $\rho=0,570$) değişkenleri arasında anlamlı farklılık ve pozitif korelasyon saptandı.

İnflamasyon ile TGF-beta ve MMP-2, TGF-beta ile peritoneal kalınlık ve MMP-2 ile peritoneal kalınlık arasında anlamlı farklılık saptanmadı (Tablo 15).

Tablo 15. Değişkenlerin kendi aralarında karşılaştırılması ve korelasyonu

	İnflamasyon (0-3 skor)	Vaskülopati (0-3 skor)	Fibrozis (0-3 skor)	TGF-beta (0-3 skor)	MMP-2 (0-3 skor)	Kalınlık (μ m)
İnflamasyon (0-3 skor)	-	p<0,001 rho:0,684	p<0,001 rho:0,695	p:0,161 rho:0,232	p:0,382 rho:0,146	p<0,001 rho:0,607
Vaskülopati (0-3 skor)	p<0,001 rho:0,684	-	p<0,001 rho:0,834	p:0,003 rho:0,476	p:0,018 rho:0,383	p<0,001 rho:0,834
Fibrozis (0-3 skor)	p<0,001 rho:0,695	p<0,001 rho:0,834	-	p:0,002 rho:0,478	p:0,005 rho:0,451	p<0,001 rho:0,871
TGF-beta (0-3 skor)	p:0,161 rho:0,232	p:0,003 rho:0,476	p:0,002 rho:0,478	-	p<0,001 rho:0,570	p:0,15 rho:0,392
MMP-2 (0-3 skor)	p:0,382 rho:0,146	p:0,018 rho:0,383	p:0,005 rho:0,451	p<0,001 rho:0,570	-	p:0,019 rho:0,379
Kalınlık (μ m)	p<0,001 rho:0,607	p<0,001 rho:0,834	p<0,001 rho:0,871	p:0,15 rho:0,392	p:0,019 rho:0,379	-

5. TARTIŞMA

Enkapsüle peritoneal skleroz uzun süreli PD uygulamasının mortalite oranı yüksek olması nedeniyle en ciddi komplikasyonlarından biridir. Patofizyolojisi hala net olmamakla birlikte bu komplikasyonun gelişiminde özellikle yeni damar ve fibrozis oluşumunun rol oynadığı düşünülmektedir. Oluşmasında geçirilmiş peritonit atakları, biyouyumsuz sıvı kullanımı, klorheksidin, yüksek glukoz-laktat içeriği ve üreminin kendisinin etkili olduğu gösterilmiştir (65, 66).

Junor ve arkadaşları tarafından periton diyaliz kataterinin alkol ile sterilize edilmesini takiben EPS gelişmesi üzerine, klorheksidin glukonat ve alkolün peritoneal fibrozis üzerine etkisi olabileceği vurgulanmıştır (67). Buna istinaden Ishii ve ark (66) ile Hoff ve ark (64) yaptıkları çalışmalarda %0,1 klorheksidin glukonat ve %15 etil alkol solüsyonu ile sıçanlarda deneysel peritoneal skleroz modelini oluşturmuşlardır. Bu deneysel modelde, 2-3 hafta içinde submezotelyal alanda mononükleer hücre infiltrasyonu, ödem, fibrozis oluşumunu takiben makrofaj, fibroblast gibi inflamatuvar hücre ve extraselüler matriks artışı sonucu pariyetal mezotelyumda kalınlaşma olduğu gösterilmiştir (66). Biz de aynı şekilde çalışmamızda sıçanlarda deneysel peritoneal skleroz modelini oluşturmak için %0,1 klorheksidin glukonat ve %15 etil alkol solüsyonunu kullandık. Çalışmamız kapsamında yaptığımız histopatolojik incelemede, klorheksidin glukonat verdiğimiz grupta kontrol grubuna göre inflamasyon, vaskülopati, fibrozis skoru ve periton kalınlığında belirgin fark saptanması klorheksidin glukonat ve etil alkol ile deneysel peritoneal fibrozis oluşumunun başarıya ulaştığını göstermektedir.

Önemli ve ölümcül bir komplikasyon olan EPS'nin günümüzde henüz rutin kullanıma giren net bir önleyici protokol ve/ veya tedavi seçeneği bulunmamaktadır. Önleyici yöntemlere bakıldığında biyo-uyumlu periton solüsyonlarının kullanılması, peritonit sıklığının azaltılması ve uygun periton diyaliz reçetesi düzenlenmesi ile sınırlı kaldığı görülmektedir. EPS tedavisinde ise medikal ve cerrahi tedavi yöntemleri kullanılmaktadır. Medikal tedavilerin yetersiz kaldığı durumlarda cerrahi olarak parsiyel ya da total enterolizisi işlemleri yapılabilmektedir. Medikal ve önleyici tedavi kapsamında ise günümüze kadar steroid ile birlikte birçok ajan denenmiştir. Bu kapsamda yapılan çalışmalarda sunitinib, ocreotid, renin-anjiyotensin-aldosteron sistem blokajı, everolimus, sirolimus, pioglitazon, abatacept ve mikofenolat mofetil gibi ajanlar kullanılmıştır (6, 7, 8, 10, 48, 49, 50, 51). Yapılan bu deneysel çalışmalarda ve vaka

sunumlarında klinik ve histokimyasal iyileşmeler gözlemlenmiş olmakla birlikte EPS tedavisinde tatmin edici bir medikal tedavi protokolü oluşturulamamıştır. Bu yüzden sıçanlarda deneysel modeller oluşturularak EPS gelişiminin önlenmesi ve tedavisi için araştırmalar günümüzde halen devam etmektedir. EPS patogenezinde yeni damar oluşumu ve fibrozisin önemli yer tutmasından yola çıkılarak daha önce yapılan çalışmalarda antifibrotik özelliği olan everolimus ve VEGF inhibitörü bevacizumabın EPS üzerinde olumlu etkisi olduğu ayrı ayrı gösterilmiştir (6, 7, 9). Ancak günümüze kadar bu iki ajanın kombinasyon tedavisinin etkinliği incelenmemiş olup çalışmamızda kombinasyon tedavisinin tek başına bevacizumab tedavisine üstün olup olmadığının araştırılması amaçlanmıştır.

Daha önce yapılan çalışmalarda deneysel peritoneal skleroz oluşturulduktan sonra peritonun istirahate bırakılmasının tedavide olumlu bir katkı sağlamadığı gösterilmiştir (6, 7, 9). Bizim çalışmamızda da benzer şekilde KG ve dinlenme grubu arasında inflamasyon, vaskülopati, fibrozis skoru ve peritoneal kalınlık ile MMP-2 ve TGF-beta skoru açısından anlamlı bir farklılık saptanmamıştır. Dolayısıyla daha önceki çalışmalarla paralel olarak bizim çalışmamızda da deneysel peritoneal skleroz oluşturulmasını takiben peritonun dinlenmeye bırakılmasının olumlu etkisi olmadığı görülmüştür. Ancak bu sonucun ortaya çıkmasında dinlenme süresinin kısa olmasının da etkili olabileceği düşüncesini gözardı etmemek gerekir.

Bevacizumab, proanjyogenik büyüme faktörü olan VEGF’i inhibe eden bir rekombinant hümanize monoklonal IgG1 antikorudur. Özellikle son zamanlarda kanser dokusu ve diyabetik retinopatide yeni damar oluşumunun önlenmesi amacıyla kullanılmaktadır (68, 69). EPS’nin fizyopatogenezinde de yeni damar oluşumunun önemli yer tutması sebebiyle tedavisinde fayda sağlayabileceği düşünülerek yapılan sadece bir çalışma mevcuttur ve bu çalışmada olumlu etkisi olduğu belirlenmiştir. Ada ve arkadaşlarının çalışmasında bevacizumab tedavisi verilen grupta dinlenme grubuna göre pariyetal peritoneal kalınlık daha düşük saptanmasına ek olarak fibrozis skoru bevacizumab grubunda CH grubuna göre daha düşük saptanmıştır. Ayrıca KG, resting ve tek doz bevacizumab grupları ile kontrol grubu arasında vaskülarizasyon skoru açısından anlamlı farklılık saptanmıştır. Çift doz bevacizumab alan gruplarla kontrol grubu arasında ise vaskülarizasyon skoru açısından anlamlı farklılık saptanmamıştır. Ayrıca bu çalışmada çift doz bevacizumab uygulamasının, tek doz uygulamaya ekstra bir üstünlüğünün olmadığı da gösterilmiştir (9). Bu nedenle bizim çalışmamızda önceki

çalışmada çift dozun tek doza üstünlüğü gösterilmediğinden tek doz bevacizumab uygulaması yapılmıştır. Bahsedilen çalışmadan farklı olarak bizim çalışmamızda ek olarak inflamasyon skoru da kullanılmıştır. Çalışmamızda, Ada ve arkadaşlarının çalışması ile benzer olarak bevacizumab grubunda KG grubuna göre vaskülopati skorunda anlamlı düşme olmakla birlikte aynı zamanda inflamasyon skorunda belirgin gerileme saptanmıştır. Ancak bu çalışmadan farklı olarak bizim çalışmamızda fibrozis skoru açısından KG ile bevacizumab grubu arasında istatistiksel farklılık saptanmamıştır. Bu duruma KG grubu üyesi olan 1 sıçanın araştırmanın 3. gününde ölmesi neden olmuş olabilir. Dinlenme grubu ile karşılaştırıldığında ise bevacizumab grubunda fibrozis skorunun belirgin düşmesi bu ajanın Ada ve arkadaşlarının çalışmasında olduğu gibi fibrozis üzerine olumlu etkisi olduğunu da düşündürmektedir.

m-TOR inhibitörleri ile ilgili daha önce yapılan çalışmalarda renal fibrozisi, glomerülosklerozi, periglomerüler myofibroblastları ve renal kortikal TGF-beta1 ekspresyonunu azaltıcı etkisi saptanmıştır (70, 71). m-TOR inhibitörlerinin bu antifibrotik ve antianjiyogenik özelliğinden yola çıkarak bazı deneysel modellerde ve vaka serilerinde de EPS üzerinde olumlu etkisi olduğu gösterilmiştir. Literatüre bakıldığında bu ajan ile sıçanlarda yapılan deneysel 2 çalışma mevcuttur. Duman ve arkadaşlarının deneysel EPS çalışmasında everolimusun fibrozis, vaskülarizasyon ve peritoneal kalınlık üzerine yararlı olduğu saptanırken inflamasyon üzerine ise etkisi gösterilememiştir (6). m-TOR inhibitörleri ile yapılan başka bir çalışmada ise sirolimusun vaskülarizasyon ve inflamasyon üzerine olumlu etkisi gösterilememekle birlikte fibrozis ve peritoneal kalınlık üzerinde yararlı olduğu tespit edilmiştir (7). Bu deneysel 2 çalışmada m-TOR inhibitörlerinin özellikle peritoneal fibrozis ve kalınlığı üzerinde tedavi edici bir etkisi olduğu sonucu çıkarılabilir. Ancak neovaskülarizasyon açısından bakıldığında Duman ve arkadaşları olumlu etkisi olduğunu gösterirken, Çeri ve arkadaşlarının çalışmasında ise bu etki saptanamamıştır. Bu yüzden peritoneal fibrozis ve kalınlık üzerine etkisi gösterilmiş m-TOR inhibitörlerinin EPS tedavisinde tek başına yeterli olamayacağı düşünülerek, VEGF-i olan bevacizumab ile kombinasyon tedavisinin etkinliği değerlendirilmiştir. Önceki deneysel 2 çalışmada m-TOR inhibitörlerinin EPS tedavisi üzerine olumlu etkileri gösterildiği için çalışmamızın amacı doğrultusunda tek başına everolimus tedavisinin etkinliğini değerlendirmek için de ayrı bir grup oluşturulmamıştır.

Çalışmamızda, VEGF-i grubu ile kombinasyon grubu arasında istatistiksel anlamlı fark saptanmamıştır. Ancak KG grubu ile VEGF-i grubu arasında inflamasyon ve vaskülopati skorları için anlamlı farklılık saptanırken, bevacizumab ve everolimus ajanları kombine edildiğinde ise bunlara ek olarak peritoneal fibrozis ve kalınlık üzerinde de anlamlı farklılık tespit edilmiştir. Dinlenme grubu ile kombinasyon grubu karşılaştırıldığında da KG grubu ile olan karşılaştırmaya benzer sonuçlar elde edilmiştir. Tüm bu bulgular ışığında everolimusun diğer çalışmalarla benzer şekilde fibrozis ve peritoneal kalınlığı önlediği saptanmıştır. Ayrıca çalışmamızın sonuçları göstermektedir ki antianjiogenik ajan olan bevacizumab tedavisine everolimus eklenmesi EPS tedavisinin etkinliğini belirgin ölçüde arttırmaktadır. Dolayısıyla VEGF-i ile m-TOR inhibitör kombinasyonunun EPS tedavisinde tek başına VEGF-i göre daha etkin olabileceği düşüncesindeyiz.

Periton diyalizi hastalarında ve deneysel peritoneal fibrozis çalışmalarında mezotel hücrelerinin myofibroblastlara dönüşerek aşırı TGF-beta üretimi gösterdiği ve yüksek MMP-2 düzeylerinin de mezotel hücrelerindeki dönüşümü arttırdığı saptanmıştır (40, 47). Dolayısıyla EPS oluşturulan modellerde dokuda TGF-beta ve MMP-2 düzeylerinin yüksek olması beklenmektedir. Bu konuda daha önce valsartan ile yapılan bir çalışmada, valsartan tedavisinin ELİSA yöntemiyle bakıldığında doku MMP-2 düzeyini azalttığı gösterilmiştir (50). Yine başka bir çalışmada örneklerin immunohistokimyasal incelenmesinde doku MMP-2 ve TGF-beta düzeylerini abatacept tedavisinin azalttığı saptanmıştır (10). Buna istinaden çalışmamızda da tüm gruplarda immunohistokimyasal olarak MMP-2 ve TGF- beta1 değerlendirmesi yapılmıştır. KG ve dinlenme grubunda kontrol grubuna göre daha önce yapılan çalışmalarla benzer olarak beklendiği gibi doku TGF-beta1 ve MMP-2 düzeyleri yüksek tespit edilmiştir. Ayrıca çalışmamızda VEGF-i ve kombinasyon gruplarında dinlenme grubuna göre doku MMP-2 düzeyleri anlamlı düşük saptanmıştır. Ancak aynı etki doku TGF-beta1 düzeylerinde görülmemiştir. Bu bulgular ışığında çalışmamızda EPS patogenezinde TGF-beta ve MMP-2'nin rol oynayabileceği tekrar gösterilmekle birlikte özellikle bevacizumab tedavisi ile doku MMP-2 düzeyinde anlamlı düşme sağlanmıştır, ancak tedaviye m-TOR inhibitörü eklenmesinin ek bir faydası gösterilememiştir.

Sonuç olarak, çalışmamızda %0,1 klorheksidin glukonat ve %15 etil alkol solüsyonu ile sıçanlarda deneysel peritoneal skleroz oluşumu başarı ile sağlanmıştır. VEGF-i tedavisinin deneysel EPS modelinde inflamasyon ve vaskülopati üzerinde yararlı etkisi saptanmış olup m-TOR inhibitörü eklenmesiyle fibrozis ve peritoneal kalınlık üzerinde de olumlu etkiye ulaşıldığı gösterilmiştir. Dolayısıyla, EPS tedavisinde VEGF-i ve m-TOR inhibitör kombinasyonunun etkili olduğu sonucuna varılmış olmakla birlikte bu konuda daha geniş kapsamlı deneysel ve klinik araştırmalara ihtiyaç vardır.



6.SONUÇLAR

1. Ölümlerden sonra gruplar içinde sıçan sayıları ve yüzdeleri Grup-1 8 (%21,1), Grup-2 7 (%18,4), Grup-3 8 (%21,1), Grup-4 8 (%21,1), Grup-5 7 (%18,4) şeklinde dağılım gösterdi.
2. 5 grup içinde tüm parametreler açısından anlamlı farklılık saptandı.
3. Grup-1 ve Grup-2 arasında inflamasyon, vaskülopati, fibrozis, TGF-beta skoru ve peritoneal kalınlık için anlamlı farklılık saptandı.
4. Grup-1 ve Grup-2 arasında MMP-2 değişkeni için anlamlı farklılık saptanmadı.
5. Grup-1 ve Grup-3 arasında tüm parametreler açısından anlamlı farklılık saptandı.
6. Grup-1 ve Grup-4 arasında inflamasyon ve MMP-2 skorunda anlamlı farklılık saptanmadı.
7. Grup-1 ve Grup-4 arasında vaskülopati, fibrozis, TGF-beta skoru ve peritoneal kalınlıkta anlamlı farklılık saptandı.
8. Grup-1 ve Grup-5 arasında inflamasyon ve MMP-2 skorunda anlamlı farklılık saptanmadı.
9. Grup-1 ve Grup-5 arasında vaskülopati, fibrozis, TGF-beta skoru ve peritoneal kalınlıkta anlamlı farklılık saptandı.
10. Grup-2 ve Grup-3 arasında değişkenler açısından anlamlı farklılık saptanmadı.
11. Grup-2 ve Grup-4 arasında inflamasyon, vaskülopati skorunda anlamlı farklılık saptandı.
12. Grup-2 ve Grup-4 arasında fibrozis, TGF-beta, MMP-2 skorunda ve peritoneal kalınlıkta anlamlı farklılık saptanmadı.
13. Grup-2 ve Grup-5 arasında inflamasyon, vaskülopati, fibrozis skoru ve peritoneal kalınlık değişkeni için anlamlı farklılık saptandı.

14. Grup-2 ve Grup-5 arasında TGF-beta ve MMP-2 değişkeni için anlamlı farklılık saptanmadı.

15. Grup-3 ve Grup-4 arasında inflamasyon, vaskülopati, fibrozis ve MMP-2 skorları için anlamlı farklılık saptandı.

16. Grup-3 ve Grup-4 arasında TGF-beta ve peritoneal kalınlık değişkeni için anlamlı farklılık saptanmadı.

17. Grup-3 ve Grup-5 arasında inflamasyon, vaskülopati, fibrozis skorları, peritoneal kalınlık ve MMP-2 değişkeni için anlamlı farklılık saptandı.

18. Grup-3 ve Grup-5 arasında TGF-beta değişkeni için anlamlı farklılık saptanmadı.

19. Grup-4 ve Grup-5 arasında değişkenler açısından anlamlı farklılık saptanmadı.

Değişkenler kendi aralarında karşılaştırıldığında,

20. İnflamasyon ile vaskülopati, inflamasyon ile fibrozis, inflamasyon ile kalınlık, vaskülopati ile fibrozis, vaskülopati ile TGF-beta, vaskülopati ile MMP-2, vaskülopati ile kalınlık, fibrozis ile TGF-beta, fibrozis ile MMP-2, fibrozis ile kalınlık, TGF-beta ile MMP-2 arasında anlamlı farklılık ve pozitif korelasyon saptandı.

21. İnflamasyon ile TGF-beta, inflamasyon ile MMP-2, TGF-beta ile kalınlık, MMP-2 ile kalınlık arasında anlamlı farklılık saptanmadı.

7. KAYNAKLAR

1. K/DOQI clinical practice guidelines for chronic kidney disease: evaluation, classification and stratification. *Am J Kidney Dis* 2002; 39 (2 Suppl 1): S1-266.
2. Süleymanlar G, Utaş C, Arinsoy T, Ateş K, Altun B, Altıparmak MR et al: A population-based survey of Chronic Renal Disease In Turkey- the CREDIT study. *Nephrol Dial Transplant*. 2011 Jun; 26(6): 1862-71.
3. Türk Nefroloji Derneği 2017 yılı Türk Böbrek Kayıt Sistemi Raporu.
4. Nomoto Y, Kawaguchi Y, Kubo H, Hirano H, Sakai S, Kurokawa K. Sclerosing encapsulating peritonitis in patients undergoing continuous peritoneal dialysis. A report of the Japanese Sclerosing Encapsulating Peritonitis Study Group. *Am. J. Kidney Dis*. 1996;28: 420-427.
5. Oules R, Challah S, Brunner FP. Case-control study to determine the cause of sclerosing peritoneal disease. *Nephrol. Dial. Transplant*.1988; 3: 6-9.
6. Duman S, Bozkurt D, Sipahi S, Sezak M, Ozkan S, Ertlav M et al. Effects of everolimus as an antiproliferative agent on regression of encapsulating peritoneal sclerosis in a rat model. *Adv Perit Dial*. 2008; 24: 104-10.
7. Ceri M, Unverdi S, Dogan M, Unverdi H, Karaca G, Kocak G et al Effect of sirolimus on the regression of peritoneal sclerosis in an experimental rat model. *Int Urol Nephrol* 2012; 44: 977-982.
8. Huddam B, Başaran M, Koçak G, Azak A, Yalçın F. The use of mycophenolate mofetil in experimental encapsulating peritoneal sclerosis. *Int Urol Nephrol* 2015; 47: 1423-1428.
9. Ada S, Ersan S, Sifil A, Unlu M, Kolatan E, Sert M et al. Effect of bevacizumab, a vascular endothelial growth factor inhibitor, on a rat model of peritoneal sclerosis. *Int Urol Nephrol*, 2015 Dec; 47(12):2047-51
10. Bircan L, Karaköse S, Unverdi H, Bal Z. Abatacept as a therapeutic option in the treatment of encapsulated peritoneal sclerosis: an experimental rat model. *Int Urol Nephrol* 2017; 49 (5): 909-916.
11. Levin A. The advantage of a uniform terminology and staging system for chronic kidney disease (CKD). *Nephrol Dial Transplant* 2003; 18: 1446-1451.
12. KDIGO 2012 Clinical Practice Guideline for the Evaluation and Management of Chronic Kidney Disease. *Kidney Int Suppl* 2013; 3: 1-150.
13. European Dialysis Transplant Association, EDTA registry 2008.
14. Putman I. The living peritoneum as a dialysing membranes. *Am I Physiol* 1923;63: 548-565.
15. Hemodiyaliz Hekimi El Kitabı. Konu:1 Akpolat T. ISBN 978-9944-5720-2-6.
16. Cancarini GC, Sandrini M, Vizzardì V, Bertolini S, Buzzi L, Maiorca R. Clinical aspects of peritoneal sclerosis. *J Nephrol*. 2001;14 Suppl 4: 39-47.

17. Negoï D, Nolph KD. History of peritoneal dialysis. In: Khanna R, Krediet RT, (eds). Nolph and Gokal's textbook of peritoneal dialysis. 3rd ed. New York: Springer Science Business Media;2009:1-19.
18. Utas C. The development of PD in Turkey. *Perit Dial Int* 2008; 28: 217-9.
19. Rubin J, Clawson M, Planch A, Jones Q. Measurements of peritoneal surface area in man and rat. *Am J Med Sci* 1988;295:453-8.
20. Heimbürger O. Peritoneal physiology. In: Himmelfarb J, Sayegh MH (eds.) Chronic kidney disease, dialysis and transplantation companion to Brenner & Rector's The Kidney. 3rd ed. Philadelphia: Saunders;2010: 387-403.
21. Nagy JA: Peritoneal membrane morphology and function. *Kidney Int* 1996;50 (Suppl 56): 2-11.
22. Hemodiyaliz Hekimi El Kitabı. Konu:20 Oymak O, Akpolat T. (eds). Erciyes, Kayseri, 1997.
23. Nagy JA, Jackman RW. Anatomy and physiology of the peritoneal membrane. *Semin Dial* 1998;11: 49-56.
24. Topley N, Liberek T, Davenport A, Li FK, Fear H, Williams JD. Activation of inflammation and leukocyte recruitment into the peritoneal cavity. *Kidney Int Suppl.*1996; 56: S17-21.
25. Hurst SM, Wilkinson TS, McLoughlin RM, Jones S, Horiuchi S, Yamamoto N, et al. IL-6 and its soluble receptor orchestrate a temporal switch in the pattern of leukocyte recruitment seen during acute inflammation. *Immunity* 2001; 14: 705-14.
26. Jörres A, Ludat K, Sander K, Dunkel K, Lorenz F, Kesk H, et al. The peritoneal fibroblast and the control of peritoneal inflammation. *Kidney Int* 1996; 50 (Suppl 56): 22-27.
27. Williams JD, Craig KJ, Topley N, Von Ruhland C, Fallon M, Newman GR, et al. Morphologic changes in the peritoneal membrane of patients with renal disease. *J Am Soc Nephrol* 2002; 13: 470-9.
28. Beavis MJ, Williams JD, Hoppe J, Topley N. Human peritoneal fibroblast proliferation in 3-dimensional culture: Modulation by cytokines, growth factors and peritoneal dialysis effluent. *Kidney Int* 1997; 51: 205-215.
29. ISPD Peritonitis Recommendations: 2016 Update on Prevention and Treatment
30. Li PK, Szeto CC, Piraino B, Bernardini J, Figueiredo AE, Gupta A, et al. Peritoneal dialysis-related infections recommendations: 2010 update. *PDI* 2010; 30: 393-423.
31. Davies JS, Williams DJ. Periton dialysis: Principles, Techniques, Adequacy and Complications. 2nd ed. Philadelphia: Mosby, 2003; 1003-1025.
32. Asif A, Byers P, Vieira CF, Merrill D, Gadalean F, Bourgoignie JJ, et al. Peritoneoscopic placement of peritoneal dialysis catheter and bowel perforation. *Am J Kidney Dis.* 2003 Dec; 42(6): 1270-4.

33. Leblanc M, Ouimet D, Pichette V. Dialysate leaks in peritoneal dialysis. *Semin Dial.* 2001 Jan-Feb; 14(1): 50-4.
34. Hung KY, Huang JW, Tsai TJ, Hsieh BS. Peritoneal fibrosing syndrome: pathogenetic mechanism and current therapeutic strategies. *J Chin Med Assoc.* 2005 Sep; 68(9): 401-5.
35. Gandhi VC, Humayun HM, Ing TS, Dauqirdas JT, Jablokow VR, Iwatsuki S, et al. Sclerotic thickening of the peritoneal membrane in maintenance peritoneal dialysis patients. *Arch Intern Med* 1980; 140(9): 1201-3.
36. Kawanishi H, Moriishi M. Encapsulating peritoneal sclerosis: prevention and treatment. *Perit Dial Int* 2007; 27: 289-92.
37. Balasubramaniam G, Brown EA, Davenport A, Cairns H, Cooper B, Fan SL, et al. The PanThames EPS study: treatment and outcomes of encapsulating peritoneal sclerosis. *Nephrol Dial Transplant* 2009; 24: 3209-15.
38. Korte, MR, Sampimon DE, Betjes MG, Krediet RT. Encapsulating peritoneal sclerosis: the state of affairs. *Nat. Rev. Nephrol.* 2011 Aug 2; 7 (9): 528-38.
39. Krediet RT 30 years of peritoneal dialysis development: the past and the future. *Perit Dial Int* 2007; 27: 35-41.
40. Bozkurt D, Sipahi S, Cetin P, Hur E, Ozdemir O, Ertlav M, et al. Does immunosuppressive treatment ameliorate morphology changes in encapsulating peritoneal sclerosis? *Perit Dial Int* 2009; 29: Suppl 2: 206-210.
41. Hirahara I, Inoue M, Okuda K, Ando Y, Muto S, Kusano E. The potential of matrix metalloproteinase--2 as a marker of peritoneal injury increased solute transport, or progression to encapsulating peritoneal sclerosis during peritoneal dialysis--a multicentre study in Japan. *Nephrol Dial Transplant* 2007; 22(2): 560-567.
42. Park SH, Kim YL, Lindholm B. Experimental Encapsulating Peritoneal Sclerosis Models: Pathogenesis and Treatment. *Perit Dial Int* 2008. 28 (suppl 5:) S21-S28.
43. Guest S. Hypothesis: gender and encapsulating peritoneal sclerosis. *Perit Dial Int* 2009; 29: 489-91.
44. Kawaguchi Y, Kawanishi H, Mujais S, Topley N, Oreopoulos DG. Encapsulating peritoneal sclerosis: definition, etiology, diagnosis, and treatment. *International Society for Peritoneal Dialysis Ad Hoc Committee on Ultrafiltration Management in Peritoneal Dialysis.* *Perit Dial Int* 2000; 20: 43-55.
45. Nakamoto H. Encapsulating peritoneal sclerosis-a clinician's approach to diagnosis and medical treatment. *Perit Dial Int* 2005; 25: 30-8.
46. Kawanishi H, Shintaku S, Moriishi M, Dohi K, Tsuchiya S. Seventeen years' experience of surgical options for encapsulating peritoneal sclerosis. *Adv Perit Dial.* 2011; 27: 53-8.

47. Kawanishi H, Harada Y, Sakikubo E, Moriishi M, Nagai T, Tsuchiya S. Surgical treatment for sclerosing encapsulating peritonitis. *Adv Perit Dial.* 2000; 16: 252-6.
48. Saglam F, Cavdar Z, Sarioglu S, Kolatan E, Oktay G, Yilmaz O, et al. Pioglitazone reduces peritoneal fibrosis via inhibition of TGF- β , MMP-2, and MMP-9 in a model of encapsulating peritoneal sclerosis. *Ren Fail.* 2012; 34(1): 95-102.
49. Bozkurt D, Sarsik B, Hur E, Ertlav M, Karaca B, Timur O, Bicak S, et al. A novel angiogenesis inhibitor, sunitinib malate, in encapsulating peritoneal sclerosis. *J Nephrol.* 2011 May-Jun; 24(3): 359-65.
50. Koçak G, Azak A, Astarıcı HM, Huddam B, Karaca G, Ceri M, et al. Effects of renin-angiotensin-aldosterone system blockade on chlorhexidine gluconate-induced sclerosing encapsulated peritonitis in rats. *Ther Apher Dial.* 2012 Feb; 16(1): 75-80.
51. Ertlav M, Hur E, Bozkurt D, Sipahi S, Timur O, Sarsik B, et al. Octreotide lessens peritoneal injury in experimental encapsulated peritoneal sclerosis model. *Nephrology (Carlton).* 2011 Aug; 16(6): 552-7.
52. Effect Mechanizm of Immunsupressive Drugs. *Gaziantep Tıp Dergisi* 2009; 15 (3): 42-47.
53. European Medicines Agency Evaluation of Medicines for Human Use. London, 29 May 2009 Doc. Ref. : EMEA/533232/2009.
54. Simler NR, Howell DC, Marshall RP, Goldsack NR, Hasleton PS, Laurent GJ, et al. The rapamycin analogue SDZ RAD attenuates bleomycin-induced pulmonary fibrosis in rats. *Eur Respir J* 2002; 19 (6): 1124-1127
55. Morath C, Arns W, Schwenger V, Mehrabi A, Fonouni H, Schmidt J, et al. Sirolimus in renal transplantation. *Nephrol Dial Transplant* 2007; 22 Suppl 8: viii61-viii65 .
56. Mancuso MR, Davis R, Norberg SM, O'Brien S, Sennino B, Nakahara T, et al. Rapid vascular regrowth in tumors after recersal of VEGF inhibition. *J Clin Invest.* 2006; 116: 2610-2621.
57. Xu T, Xie JY, Wang WM, Ren H, Chen N. Impact of rapamycin on peritoneal fibrosis and transport function. *Blood Purif* 2012; 34: 48-57.
58. Nagase H, Woessner JFJr. Matrix metalloproteinases. *J Biol Chem* 1999; 274: 21491-4.
59. Galis ZS, Khatri JJ. Matrix metalloproteinases in vascular remodeling and atherogenesis: The good, the bad, and the ugly. *Circ Res* 2002; 90: 251-62.
60. Ro Y, Hamada C, Inaba M, Io H, Kaneko K, Tomino Y. Inhibitory effects of matrix metalloproteinase inhibitor ONO-4817 on morphological alterations in chlorhexidine gluconate-induced peritoneal sclerosis rats. *Nephrol Dial Transplant* 2007; 22: 2838-2848
61. Ertlav M, Timur Ö, Hür E, Bozkurt D, Nar H, Koloğlu T, ve ark. Diyalizat matrix metalloproteinaz düzeyi bize ne söylüyor? 27. *Ulusal Nefroloji, Hipertansiyon, Diyaliz*

ve Transplantasyon Kongresi 2010/ Antalya. Nefroloji, Diyaliz ve Transplantasyon Dergisi Bildiri Özetleri SS-015.

62. Soyöz M, Özçelik N. TGF-beta and Signal Transduction: Medical Education. *Turkiye Klinikleri J Med Sci* 2007; 27(3): 426-33.

63. Schmidt DW, Flessner MF. Pathogenesis and treatment of encapsulating peritoneal sclerosis: basic and translational research. *Perit Dial Int* 2008; 28 Suppl 5: 10-15.

64. Hoff CM. Experimental animal models of encapsulating peritoneal sclerosis. *Perit Dial Int* 2005; Suppl 4: S57-66.

65. Kawanishi H. Encapsulating peritoneal sclerosis. *Nephrology* 2005; 10: 249-255.

66. Ishii Y, Sawada T, Shimizu A, Tojimbara T, Nakajima I, Fuchinoue S, et al. An experimental sclerosing encapsulating peritonitis model in mice. *Nephrol Dial Transplant* 2001; 16: 1262-1266.

67. Junor BJR, McMillan MA. Immunosuppression in sclerosing peritonitis. *Adv Perit Dial* 1993; 9: 187-189

68. Bizzari N, Ghirardi V, Alessandri F, Venturini PL, Valenzano Menada M, Rundle S, et al. Bevacizumab for the treatment of cervical cancer. *Expert Opin Biol Ther.* 2016; 16(3): 407-19.

69. Shakarchi FI, Shakarchi AF, Al-Bayati SA. Timing of neovascular regression in eyes with high-risk proliferative diabetic retinopathy without macular edema treated initially with intravitreal bevacizumab. *Clin. Ophthalmol.* 2018 Dec 19; 13: 27-31.

70. Rangan GK, Coombes JD. Renoprotective effects of sirolimus in non-immune initiated focal segmental glomerulosclerosis. *Nephrol Dial Transplant* 2007; 22: 2175-2182.

71. Damião MJ, Bertocchi AP, Monteiro RM, Gonçalves GM, Cenedeze MA, Feitoza CQ, et al. The effects of rapamycin in the progression of renal fibrosis. *Transplant Proc.* 2007; 39(2): 457-9.