



T.C.

ULUDAĞ ÜNİVERSİTESİ

TIP FAKÜLTESİ

İÇ HASTALIKLARI ANABİLİM DALI

NEFROLOJİ BİLİM DALI

ENKAPSÜLE PERİTONEAL SKLEROZİS GELİŞİMİNİN ÖNLENMESİNDE
PARİKALSİTOLÜN ETKİNLİĞİ

YAN DAL UZMANLIK TEZİ

Uzm. Dr. Cuma Bülent GÜL

BURSA – 2012



T.C.
ULUDAĞ ÜNİVERSİTESİ
TIP FAKÜLTESİ
İÇ HASTALIKLARI ANABİLİM DALI
NEFROLOJİ BİLİM DALI

ENKAPSÜLE PERİTONEAL SKLEROZİS GELİŞİMİ ve ÖNLENMESİNDE
PARİKALSİTOLÜN ETKİNLİĞİ

YAN DAL UZMANLIK TEZİ

Uzm. Dr. Cuma Bülent GÜL

TEZ DANIŞMANI

Prof. Dr. Mustafa YURTKURAN

BURSA – 2012

İÇİNDEKİLER

İçindekiler.....	i
Özet	ii
İngilizce Özet	iii
Giriş	1
I. Periton Diyalizi.....	2
I.A. Tarihçe	2
I.B. Periton Membranının Normal Yapısı	3
I.C. Uzun Dönem PD Hastalarında Periton Membranını Etkileyen Faktörler	4
I.D. Uzun Dönem PD Hastalarında Periton Membranında Görülen Değişiklikler	6
II. Parikalsitol	8
Gereç ve Yöntem	11
Bulgular.....	14
Tartışma ve Sonuç.....	21
Kaynaklar	27
Teşekkür	30
Özgeçmiş	31

ÖZET

Enkapsüle sklerozan peritonit (ESP), periton diyalizi (PD) uygulanan hastalarda ortaya çıkan ve tedavisi tam olarak bilinmeyen oldukça ölümcül bir komplikasyondur. Bu çalışmanın amacı; D vitamini benzeri olan parikalsitolün ESP gelişimini önlemedeki etkisini araştırmaktır.

Çalışmada, 40 adet üremik olmayan 200-220 gram ağırlığında, albino wistar cinsi, dişi sıçan kullanıldı. Sıçanlar rastgele eşit sayıda dört gruba ayrıldı. Üç hafta süreyle birinci gruba intraperitoneal (İP) 2 mL serum fizyolojik verildi, ikinci gruba 2 mL/ 200 gram serum fizyolojik içinde çözünmüş kalsiyum glukonat (KG) (%0.1) ve etanol (%15) İP verildi. Üçüncü ve dördüncü gruba üç hafta boyunca KG ile birlikte sırasıyla 0.2 mcg/kg/gün ve 0.4 mcg/kg/gün derialtı parikalsitol yapıldı. İP uygulamalar peritonun aynı tarafından yapıldı (sol taraf). Çalışma sonunda tüm gruplara 1 saatlik 25mL %3.86 PD solüsyonu ile periton eşitleme testi yapıldı. Peritoneal sıvı, intrakardiyak kan örnekleri elde edildi ve patolojik inceleme için peritonun İP uygulama yapılmayan tarafı alındı. TGF- β 1 düzeyi periton sıvısından çalışıldı.

Her iki tedavi grubunda D/P üre (diyalizat üre/plazma üre), grup 2 ile karşılaştırıldığında anlamlı olarak düşüktü. Ancak periton morfolojisi ve TGF- β 1 düzeyleri arasında grup 2 ile anlamlı fark saptanmadı.

Bir D vitamini benzeri olan parikalsitolün fibrozisi önlediği daha önce gösterilmiş olsa da, çalışmamızda deneysel EPS örneğinde belirgin faydası gösterilememiştir.

Anahtar kelimeler: Periton diyaliz, periton fibrozisi, parikalsitol.

SUMMARY

The Effects of Paricalcitol on the Prevention and Development of Encapsulating Peritoneal Sclerosis.

Encapsulated peritoneal sclerosis (EPS) is a mortal syndrome which can be developed in peritoneal dialysis patients. Treatment of ESP is unknown. The aim of the study is to investigate the effects of paricalcitol treatment on regression of EPS.

Forty non-uremic wistar albino female rats were used. They were divided randomly into four groups: group 1 (control), 2 mL isotonic saline intra-peritoneally (IP) daily for 3 weeks; group 2 (CG), IP injection of 2 mL/200 g chlorhexidine gluconate (CG) (0.1%) and ethanol (15%) dissolved in saline, daily for 3 weeks; group 3, CG + paricalcitol 0.2 mcg/kg subcutaneously daily for 3 weeks; group 4, CG + paricalcitol 0.4 mcg/kg subcutaneously daily for 3 weeks. At the end, a 1-hour peritoneal equilibration test was performed with 25 mL 3.86% peritoneal dialysis solution. Dialysate TGF- β 1 level was measured and morphological changes of parietal peritoneum were examined.

D/P urea was decreased in both of treatment groups compared with group 2. There was no difference morphological changes and TGF- β 1 level between group 2 and treatment groups.

Although previous studies was shown that paracalcitol which is a vitamin D analog was able to be prevented fibrosis, in our study, paricalcitol had no benefical effect on ESP.

Keywords: Peritoneal dialysis, peritoneal fibrosis, paricalcitol.

GİRİŞ

Kronik böbrek hastalığı (KBH), çeşitli hastalıklar nedeniyle geri dönüşümsüz olarak glomerüler filtrasyon hızında (GFH) azalmanın sonucunda böbreğin sıvı-elektrolit dengesini düzenleyememesi, endokrin ve metabolik fonksiyonlarını yerine getirememesi sonucu ortaya çıkan, kronik ilerleyici bir süreçtir (1). CREDIT çalışmasında ülkemizde KBH prevalansı 18 yaş üstü popülasyonda %15.7 bulunmuştur. Bu çalışmaya göre ülkemiz erişkin nüfus içinde 7.5 milyon KBH hastası bulunmaktadır (2). KBH'nın artık ülkemiz için de epidemik halini almış bir halk sağlığı sorunu olduğu açıktır.

KBH'nın ilerleyici doğası nedeniyle hastayı böbrek yerine koyma (BYK) tedavileri beklemektedir. BYK tedavileri; böbrek nakli (BN), hemodiyaliz (HD) ve periton diyalizinden (PD) oluşmaktadır. Bu üç yöntem arasında en seçkin olanı böbrek naklidir ve her üç tedavi yönteminin önemli kısıtlayıcı yanları bulunmaktadır. Sunulan organ sayısının az olması ve bekleme listelerindeki hasta sayılarının giderek artması nedeniyle yeterli sayıda böbrek nakli yapılamamaktadır. Hemodiyalizde ise bir makineye bağımlı olmak, hastanın tedavi için mutlaka bir hemodiyaliz merkezine gitme zorunluluğu olması ve bazı hastalarda damara erişim sorunları bu iki tedavinin de kısıtlayıcı yanlarından sadece bir kaçıdır.

Periton diyalizinde en önemli kısıtlayıcı faktör peritonun fibrozisidir. Periton zarının yapısının bozulması ile beraber hasta, ultrafiltrasyon yetersizliği ve hipervoleminin getirdiği sorunlarla baş başa kalır.

Periton zarının basit fibrozisi hemen her hastada olmaktadır. Ancak ilerleyici karakterde, bağırsak pasajını engelleyen, kanlı asit oluşturan ve genelde mortal seyreden enkapsüle periton sklerozu (EPS) periton diyalizinin en ciddi komplikasyonlarından birisidir. Peritonun sürekli olarak irrite edilmesine bağlı olarak ortaya çıkan kronik inflamatuvar sürecin bir sonucu olarak ortaya çıktığı düşünülmektedir.

I. Periton Diyalizi

I.A. Tarihçe

1923 yılında Ganter üreterleri bağlanan deney hayvanlarında bir seri periton diyalizi deneyleri yapmıştır. Bu deneylerde 2-4 saatlik değişimler ile kandaki non-protein nitrojenin diyaliz sıvısına dengeli olarak geçişini göstermiş ve üremik hayvanlarda bazı klinik iyileşmeler saptamıştır. Ardından bu tekniği ilk kez uterus kanserinin neden olduğu post renal üremisi olan bir kadın hastanın tedavisinde uygulamıştır. Hastanın ölmüş olmasına rağmen elde edilen deneyim, periton diyalizi tedavisinin temel özelliklerinin kavranması sürecini başlatmıştır. Popovich ve Moncrief çeşitli matematiksel çözümler uygulayarak, günlük 2 litrelik beş değişimle yedi günde yeterli kontrolün sağlanabileceğini ileri sürmüştür. Teksas'tan Popovich ve Moncrief ile Missouri Üniversitesinden Nolph'un işbirliği içinde başlattıkları çalışmanın sonuçları 1978 yılında yayınlanarak, ilk defa "Sürekli Ayaktan Periton Diyalizi" terimi telaffuz edilmeye başlanmıştır. Bu tedavilerde cam şişe içindeki diyaliz solüsyonları kullanılmıştır. Kullanışsız cam şişelerden sonra ailesi ülkemizden göç eden ve daha sonra ülkemizde periton diyalizinin gelişmesinde pek çok katkısı olan Oreopolus'un ara setinin de üzerinde bulunduğu vakumlu, katlanabilen polyvinylchloride'li torbalar kullanıma girmiştir. Cam şişeler 1978 yılında yerlerini bu torbalara bırakmış ve bu tarihten sonra periton diyalizi, bu torbaların taşınabilirlik özellikleri nedeni ile yaygınlık kazanmaya başlamıştır (3).

Ülkemizde periton diyalizi ilk kez 1950'lerin sonunda, yukarıda bahsedilen cam şişelerle akut böbrek yetmezlikli hastalarda uygulanmıştır. 1968 yılında bu solüsyonlarla kronik böbrek yetmezlikli hastalara da PD uygulanmaya başlanmış ve 1980'lere gelindiğinde küçük bir hasta grubu oluşabilmiştir. 1990'ların başında ülkemiz nefrologlarının dünyanın önemli merkezlerine giderek deneyimlerini artırmaları ve plastik torbalar içindeki solüsyonların ülkeye girmesiyle PD ivme kazanmıştır. 1998 yılında 11 PD merkezinin katılımıyla TULIP (Turkish Multicenter Peritoneal Dialysis Study Group) kurulmuş ve ülkede PD uygulamaları ve klinik çalışmaları iyice oturmuştur (4). 1996 yılından 2008 yılına kadar PD ile BYK tedavisi alan

hastaların sayısı 1124 kişiden 5774 kişiye çıkmış ve toplam hasta sayısının %10'una ulaşmıştır (5).

I.B. Periton Membranının Normal Yapısı

Periton boşluğu insan vücudundaki en büyük serozal boşluktur. Ortalama yüzey alanı 1-2 m² civarındadır. Son zamanlara kadar vücut yüzey alanına eşit kabul edilse de yeni çalışmalar bunun yarısı kadar olduğunu göstermektedir (6, 7). Periton zarı; karın duvarını ve diyaframı saran parietal peritondan ve iç organları sararak omentum ve visseral mezenteri oluşturan visseral peritondan oluşan çift yapraklı bir zardır. Visseral tabaka periton zarının %80'nini oluşturur, mezenter arterden beslenir ve venöz dolaşımı portal vene olur. Parietal periton ise periton zarının %20'sini oluşturur, karın duvarı ve diyafram arterlerinden beslenir, venöz dönüşü sistemik dolaşıma olur (7).

Periton boşluğunun yüzeyi tek sıra halinde dizilmiş mezotel hücreleri ile örtülüdür. Mezotel hücreleri bazal membran üzerine oturmuştur ve üzerleri ince (5µm) bir film tabakası halinde mikrovilliler tarafından korunan kaygan periton sıvısı ile kaplıdır. Mikrovilliler ve periton sıvısı, sardıkları organların solunum, peristaltizm ve vücut hareketleri esnasında kolay hareket etmesini sağlar ve yapışıklıkları engeller (7, 8). Aynı zamanda mezotel hücreleri periton mikrosirkülasyonunu kontrol eden vazodilatatör prostaglandinler ve vazokonstrüktör peptidler salgılar. Fibrinolitik ve fibrin oluşturucu etkileri vardır. Normal koşullarda fibrinolitik etki daha baskındır (7). Mezotelin en önemli görevlerinden biriside lokal immün yanıtı; lökosit infiltrasyonunu sağlayan kemokinler ve adezyon molekülleri sekrete ederek düzenlemektir (9, 10).

Mezotel hücreleri tek sıra halinde bazal membran üzerinde uzanırlar, onun altında ise intertisyum bulunmaktadır. İntertisyum; kollajenöz, retiküler ve elastik fibriller, adipositler, pek çok aktif madde sentez etme yeteneğine sahip fibroblastlar, sinirler, kan ve lenfatik kapiller damarlardan oluşur. İntertisyum bütünlüğünde ve ana bileşenlerinin hidrasyonunda veya kimyasal içeriğinde meydana gelebilecek değişimler periton geçirgenliğini kötü yönde

etkileyecektir. Uzun zaman PD uygulayan hastaların submezotelyal alanlarında kalınlaşma ve fibrozis olduğu daha önce gösterilmiştir (7, 11, 12).

I.C. Uzun Dönem PD Hastalarında Periton Membranını Etkileyen Faktörler

PD uygulandığı sürece periton membranı pek çok fizyolojik olmayan etken ile karşı karşıya gelir. Bunlar arasında; üremik toksinler, çeşitli mikroorganizmalar, diyaliz solüsyonları, glukoz son ürünleri (GSÜ), diyaliz sıvısının ısı işlem ile sterilizasyonu sırasında ortaya çıkan ürünler ve solüsyonların konduğu PVC'den kaynaklanan plastik materyaller sayılabilir (13).

Her hastada peritoneal membran değişiklikleri farklı oranlarda görülür. Peritondaki minör morfolojik değişiklikler basit peritoneal sklerozis olarak tanımlanır ve PD ile ilişkili olarak yaygın gözlenir (11). PD' nin ilk aylarından sonra tüm hastalarda submezotelyal fibrozis görülebilir. PD'den birkaç ay sonra mezotelyal bazal membranda ikiye katlanma ve yapışıklık oluşumu çoğu hastada bildirilmiştir (14).

Diğer bir önemli neden peritonit ataklarıdır. Geçirilen peritonit atakları sırasında salınan sitokinler ve kemokinler aracılığıyla peritona masif düzeyde lökosit infiltrasyonu olur. Ortamdaki enflamasyon nedeniyle peritonun mezotel hücreleri ve onun altındaki intertisyumda hasarlanma meydana gelir. Ardından başlayan iyileşme süreci yine mezotelyal hücrelerce başlatılır, ekstrasellüler matriks bileşenlerinin salgılanması ve mezotelyal hücre repopülasyonu başlar (15). Periton diyaliz solüsyonları bu iyileşme sürecini sektete uğratabilir (16).

SAPD süresinde yüksek glukozla temas sonucu oluşan oksidatif stres peritoneal membranda önemli histolojik değişikliklere neden olarak UF ve taşıma kapasitesinin kaybına yol açar. Yapılan bir çalışmada ratlarda %4.25 glukoz içeren solüsyona maruziyet ile mezotelyal hücrelerde hidrojen peroksit üretiminin arttığı gözlenmiştir. Bu durumda oksidatif stres, glukozdan zengin solüsyonlarla tedavi edilen PD hastalarının mezotelyal hücrelerinde mitokondriyal DNA hasarına neden olmaktadır(17).

Glukoz degradasyon ürünleri (GDÜ) periton zarında meydana gelen uzun dönem değişikliklerde rol oynayan majör aktörlerdendir. PD

solüsyonlarının biyoyumlu olması, periton zarında uzun dönemde meydana gelecek değişikliklerde ciddi öneme sahiptir. GDÜ, endotel ve mezotel hücreleri üzerine etki ederek çeşitli proteinlerin ve onların reseptörleriyle olan etkileşimlerini modifiye ederler, vasküler düz kas proliferasyonunu uyarırlar, mezotel hücre fonksiyonunu değiştirerek büyüme faktörleri ve matriks proteinlerinin salgılanmasını sağlarlar (18). Şu ana kadar ideal PD solüsyonu henüz yapılamamıştır. Ancak son yıllarda düşük GDÜ içeren ve laktat yerine bikarbonatla ya da belirli oranda her ikisini de tampon olarak kullanan yeni PD solüsyonları denebilecek solüsyonlar üretilmiştir (19). Bu solüsyonların üretimindeki ana amaçlardan biride solüsyonun sterilizasyonu aşamasında ısı işlemlere maruziyet sonrası ve laktat tamponu nedeniyle oluşan asidik ortamda ortaya çıkan GDÜ'ni azaltmaktır (19, 20). Bu solüsyonların kimyasal içeriklerine bakıldığında eski solüsyonlara kıyasla daha biyoyumlu oldukları açık olsa da, klinik çalışmalar bu yeni solüsyonların hastaların morbidite ve mortalitesine olan etkileri konusunda çelişkili sonuçlar göstermişlerdir (20). Örneğin 152 hastanın dahil edildiği açık etiketli, çok merkezli, Kore'de yapılan bir çalışmada yeni solüsyon kullanan hastalar standart solüsyon kullananlarla karşılaştırıldığında bazı endotelyal belirteçlerin düzeyinde (endotelyal disfonksiyon indeks-IEDI, çözünebilir intersellüler adezyon molekül-sICAM-1, çözünebilir vasküler sellüler adezyon molekül-sVCAM-1) azalma görülürken, periton membranı geçirgenlik karakteristiklerinde, rezidüel renal fonksiyonda (RRF) ve nütrisyonel durumda her iki grup arasında fark saptanmamıştır (21). Yine çok merkezli Euro-Balance çalışmasında ise yeni tip solüsyonun RRF üzerine olumlu etkileri olduğu gösterilmiştir (22). Yeni tip solüsyon kullanmanın maliyet yükü dışında bilinen başka bir sınırlayıcısı yok gibi görünmektedir (19). Konvansiyonel PD sıvıları ile yeni PD sıvılarının GDÜ içerikleri açısından karşılaştırılması Tablo 1'de verilmiştir.

Tablo 1: Yeni ve Eski PD Sıvılarının Karşılaştırılması

	Konvansiyonel Sıvılar		Düşük GDÜ'lü Yeni Sıvılar		Ixodextrin
	CAPD 2/3/4	Dieneal PD 1/2/4	Balance	Physioneal 35/40	Extraneal
Glukoz (%)	1.5/2.3/4.25	1.36/2.27/3.86	1.5/2.3/4.25	1.36/2.27/3.86	0
Osmolarite (mOs/L)	356-509	344-486	358-511	344-484	284
pH	5.5	5.5	7.0	7.4	5.5
Lactat (mmol/L)	35	35/40/40	35	10/15	40
Bikarbonat (mmol/L)	0	0	0	25/25	0
Fomaldehit (mmol/L)	5.4±0.4	6.8±0.2	<3.3	3.4±0	3.6±0.7
3-DG (mmol/L)	142±0.8	167±0.3	17.6±0.3	93.3±5.0	7.5±0.4
3,4-DGE (mmol/L)	16.2±0.8	11.3±1.1	<2.4	14.3±2.5	<2.4

GDÜ; Glukoz degradasyon ürünleri, **DG;** deoksiglukozon, **3.4-DGE;** di-deoksiglukozon-3-ene

I.D. Uzun Dönem PD Hastalarında Periton Membranında Görülen Değişiklikler

Periton membranında uzun dönemde görülen değişiklikleri mezotel hücre değişiklikleri, submezotelyal kompakt zon değişiklikleri, submezotelyal anjiogenezis ve epitelyomezankimal dönüşüm olarak dört başlık altında inceleyebiliriz.

I.D.a. Mezotel Hücre Değişiklikleri

Mezotel hücreler lokal defans sağlayan hücreler olmaktan çok belirgin olarak biyolojik aktiviteye sahip, periton geçirgenliğinde önemli rolü olan tek katmanlı hücre topluluğudur. Akut eksfoliyasyonlarında periton geçirgenliğinde ciddi değişiklikler meydana gelir. Bu mezotel tabaka uzun süreler boyunca periton diyaliz solüsyonlarına maruz kaldığında bazı

alanlarında dökülmeler ve bütünlük kaybı meydana gelir. Bu alanlar kısa sürede yeni mezotel hücre popülasyonu ile kapatılmaz ise fibrotik doku ile onarıma uğrarlar. Bu istenmeyen durum peritoneal sklerozisin ilk basamağı olabilir (23).

Ayrıca bu hücreler düşük pH ve yüksek glukoz konsantrasyonuna karşı oldukça duyarlıdır. Klinik çalışmalar göstermiştir ki; mezotel hücreleri nötr pH'lı yeni PD solüsyonlarına 15-30 dakika boyunca maruz kaldıklarında konvansiyonel düşük pH'lı PD solüsyonlarına maruz kaldıklarından daha az TGF- β 1 salgılıyorlar. Yine bu hücrelerin yüksek glukoz ve GDÜ'e maruz kaldıklarında yeni damar oluşumunda majör rol oynayan vasküler endotelial büyüme faktöründe (VEGF) içinde bulunduğu pek çok sitokin salgıladığı ve böylece neo-anjiogenez ve fibrozise katkıda bulunduğu bilinmektedir (24).

I.D.b. Sub-Mezotelyal Kompakt Zon

Periton altı kompakt tabakanın uzun dönem PD yapan hastalarda kalınlaştığı biyopsi çalışmaları ile gösterilmiştir (25). Bu tabaka skar dokusuna benzeyen bir dokudur. Hayvan çalışmaları PD solüsyonları ile karşılaşıldıktan birkaç hafta sonra, küçük noktasal alanlar şeklinde inflamasyonun başladığını göstermiştir. Bu süreçte inflamasyon ve fibrozis birlikte ilerlemektedir (26). Fibrozis tamamlanıp uniform bir şekil aldığı anda ise hastalarda ciddi bir ultrafiltrasyon kaybı olur. Bunun nedeni avasküler matriks tabakasının, filtrasyonu sağlayan damarlarla mezotel arasına girerek bariyer oluşturması ve bu matriks içinde oluşan yeni mikrovasküler (neo-anjiogenez) damar tabakasının anormal geçirgenliğidir. Bu geçirgenlik yüzünden diyalizat içindeki glukoz konsantrasyonu hızla düşer ve ultrafiltrasyonu sağlayacak olan osmotik gradient kaybolur. Sonuçta ultrafiltrasyon kaybı kaçınılmazdır (18, 24).

I.D.c Sub-Mezotelyal Yeni Damar Oluşumu (Anjiogenezis)

Sub-mezotelyal tabakada fibrozise paralel olarak, giderek artan sayıda yeni damar oluşumu meydana gelir. Bu yeni oluşan damarlar oldukça geçirgendirler. Küçük solüt transportunda artışa ve ciddi ultrafiltrasyon

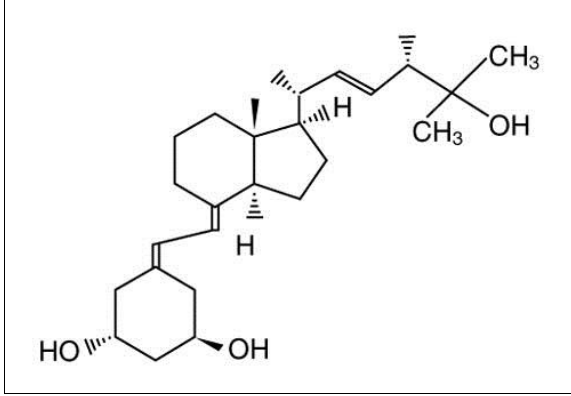
kaybına neden olurlar. Yeni damar oluşumunda büyük rolü VEGF'nin başlattığı yolaklar oynar. VEGF başlıca mezotelyal hücrelerden salınır. Bu salınmaya PD solüsyonlarının neden olduğu GDÜ neden olurlar (27).

I.D.d Epitelyo-mezankimal Dönüşüm

Epitelyo-mezankimal dönüşüm (EMD), epitelyal karakterdeki mezotelyal hücrelerin mezankimal karaktere dönüşmesidir. Bu dönüşüm neticesinde hücreler fibroblastlara benzer bir hal alır ve anjiyogenezise, fibrozise ve ultrafiltrasyon kaybına katkıda bulunurlar (24). EMD'nin nedeni olarak yukarıda bahsettiğimiz nedenler gösterilmektedir. Peritonun PD solüsyonlarına uzun dönem maruziyeti bu sonucu ortaya çıkarmıştır. Yanez-Mo ve ark. (28) uzun dönem PD solüsyonlarına maruz kalan mezotel hücrelerin fenotipik olarak fibroblastlara benzediğini ve değişim gösterdiğini ortaya koymuştur.

II. Parikalsitol

Parikalsitol yeni bir vitamin D analogudur. Kronik böbrek hastalığı olan hastalarda sekonder hiperparatiroidi tedavisinde D vitamini tedavisini kısıtlayıcı en önemli faktör; intestinal fosfor (P) ve kalsiyum (Ca) emiliminin artışı ve bunun sonucunda da bu elektrolitlerin serum düzeylerinde artış ve bunun $Ca \times P$ ürününe yansımalarıyla ortaya çıkan yumuşak doku kalsifikasyonlarıdır. Bu durumu önlemek için bağırsağa daha az etkili yeni analoglar ortaya çıkmıştır. Bunlarda biri de, 19-nor-1 α ,25 dihidroksivitamin D₂ bilinen adıyla parikalsitoldür. Molekülün yapısı Şekil 1'de gösterilmiştir.



Şekil 1: Parikalsitolün (19-nor-1 α ,25 dihidroksivitamin D2), moleküler yapısı.

Vitamin D'nin, özellikle onun aktif metaboliti olan kalsitrolün (1,25 dihidroksi vitamin D₃) kalsiyum metabolizması dışında, immunmodülatuar, pleotropik, anti-kanser ve anti-fibrotik etkilerinin olduğu bilinmektedir (29). Bu özelliklerin tamamı tüm vitamin D analoglarında aynı olmamasına rağmen benzerdir.

Parikalsitolün böbrekte interstisyel fibrozisi önlediği Tan ve ark. (30) tarafından gösterilmiştir. Bu çalışmada tek taraflı üreteral obstrüksiyon yapılarak renal interstisyel fibrozis oluşturulmuş, parikalsitol alan gruplarda ekstrasellüler matris ekspresyonunun ve renal fibrozisin azaldığı saptanmış. Parikalsitolün EMD sürecini etkileyebileceği ve bu süreçte koruyucu rol alan E-kadedrinin ekspresyonunun artırdığı, mezankimal belirleyiciler olan α -SMA ve fibronektinin ekspresyonunu ise azalttığı saptanmıştır. Yine bu çalışmada fibrozis sürecinde esas role sahip TGF- β 1 salınımı üzerine parikalsitolün belirleyici rolü olduğu gözlenmiştir.

Siklosporin ile indüklenen tubülointerstisyel fibrozisin parikalsitol ile azaltılabildiğini gösterilmiştir (31, 32). Parikalsitol bu etkisini TGF- β 1 yolağı üzerinden etki ederek göstermektedir, aynı zamanda da oksidatif stresi, makrofaj infiltrasyonunu ve apoptotik hücre ölümünü azalttığı da gösterilmiştir.

Renin-anjiyotensin-aldosteron sisteminin (RAS) blokajının renal progresyonu ve fibrozisi azalttığı daha önce gösterilmiştir (33). RAS inhibisyonunda kısıtlayıcı faktörlerden birisi renin sentezindeki kompansatuvar artıştır. Her ne kadar fazla renin salgısı anjiyotensin ve

aldosteron salınımına etki etmese de renin/prorenin reseptörleri üzerinden renal progresyonu artırıcı etkisini göstermeye devam edebilir. Tan ve ark. (34) bir RAS blokeri olan trandopriole, parikalsitol eklediklerinde obstrüksiyon ile oluşturulan fibroziste azalma saptamışlardır. RAS blokajının EPS oluşumunu azalttığı daha önce gösterilmiştir (35, 36). Parikalsitolün EPS gelişimini azalttığı gösterilmiş olan RAS blokerleri ile birlikte kullanıldığında EPS gelişimi üzerine aditif etkisi olabilir.

Meems ve ark. (37) deneysel olarak oluşturdukları aort stenozunda sol ventrikül boyutları, kardiyak remodeling ve fibrozisi değerlendirdikleri çalışmalarında parikalsitolün kardiyak fibrozisi engellediğini ve sol ventrikül fonksiyonlarını, sol ventrikül ağırlık artışından bağımsız olarak koruduğunu göstermişlerdir. Bu çalışmada parikalsitol losartan ile hem kombinasyon halinde kullanılmış, hem de karşılaştırılmıştır. Parikalsitol grubunda kollojen 3, fibronektin ve atriyal natriüretik peptit (ANP) salınımının azaldığı saptanmıştır.

Tüm bu bulgular parikalsitolün fibrozis gelişimini engelleme üzerinde olumlu etkilerinin olduğunu ve EMD'yi durdurabileceğini göstermiştir. Bizim hipotezimiz; bu özellikleri gösterilmiş olan parikalsitolün periton fibrozisi gelişimini engelleyebileceği ve EPS'ye giden süreci durdurabileceğidir.

Bu çalışmada anti-inflamatuar özellikleri bulunan ve KBH'nda yaygın olarak kullanılan bir D vitamini analogu parikalsitolün EPS önlemedeki etkisini araştırmayı amaçladık.

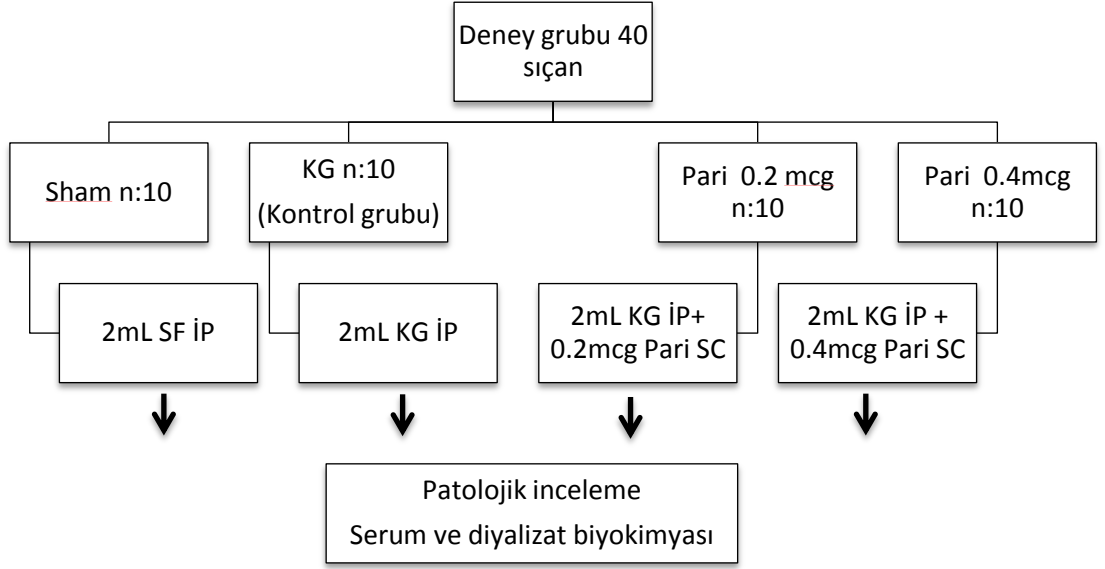
GEREÇ ve YÖNTEM

Polikarbonat kafeslerde 12 saati aydınlık ve 12 saati karanlık dönemler olmak üzere ve 24 °C sabit oda ısısında tutulan kırk iki adet Wistar albino sıçan çalışmaya alındı. Sıçanlar standart laboratuvar diyeti ve su kısıtlaması olmaksızın beslendiler ve dört gruba randomize edildiler.

Hayvanlarda deneysel EPS modeli oluşturmak için; izotonik sodyum klorür (SF) içinde çözünmüş %0.1 klorheksidin glukonat (KG) ve %15 etanol intraperitoneal (İP) uygulandı (38).

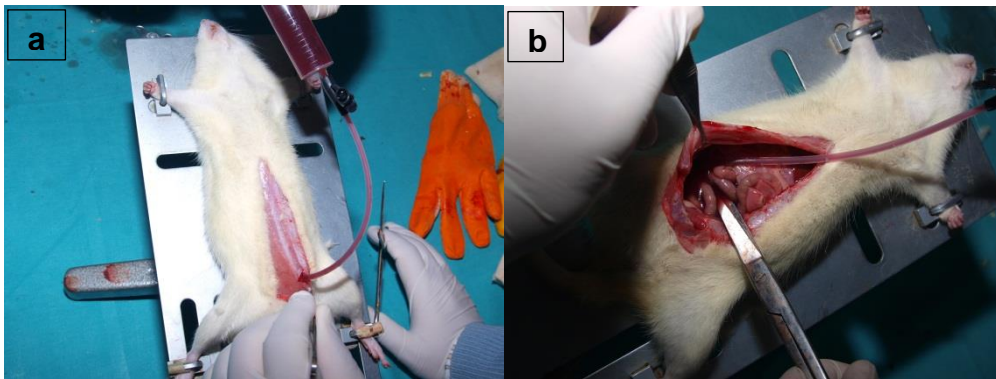
Birinci grup sham grubu olarak kabul edildi ve bu gruba çalışma boyunca her gün 2 cc SF İP yolla verildi. İkinci gruba (kontrol grubu), KG (Hibiscrub® 500 ml %4 solüsyon Astra Zeneca-Abdi İbrahim) 2 cc İP yolla verildi. Üçüncü gruba 2cc KG solüsyonu İP yolla verildi ve 0.2mcg/kg/gün parikalsitol (Zemplar® 5 mcg/mL ampul, Abbott) subkutan (SK) yolla yapıldı. Dördüncü gruba 2cc KG solüsyonu İP yolla verildi ve 0.4mcg/kg/gün parikalsitol subkutan (SK) yolla yapıldı.

Çalışmamızda dördüncü haftanın sonunda, bir saatlik PET testi yapıldı. Test için 25 mL % 3.86 glukoz içeren PD solüsyonu (Dianeal %3,86 Eczacıbaşı-Baxter, İstanbul, Türkiye) 37°C'ye ısıtıldı. 22 gauge iğne aracılığı ile periton boşluğuna enjekte edildi. Enjeksiyondan sonra sıçanların serbestçe hareket etmesine izin verildi. Bir saatin sonunda, eter anestezisi altında karın orta hattından yapılan kesi ile batına girildi. Batın içi sıvı sızıntı olmadan aspire edildi (Resim 1). Aspire edilen sıvının hacmi kaydedildi. Enjeksiyon bölgesinden uzak bir bölgeden periton örnekleri alındı. Kardiyak ponksiyon ile kan örnekleri alındı. Örnek toplama işlemi tamamlandıktan sonra sıçanların yaşamları hipovolemi ile sonlandırıldı.



Şekil 2: Deney tasarımı.

KG: Klorheksidin glukonat, **SF:** serum fizyolojik, **İP:** intraperitoneal, **SC:** subkutan, **Pari:** parikalsitol



Resim 1: Aspirasyon Tekniği: Orta hattan yapılan ince bir kesi ile sızdırmadan yapılan diyalizat aspirasyonu 2a, kalan diyalizatın aspirasyonu 2b. Diyalizatın kanlı olduğu görülüyor.

Kan ve diyalizat üre, kreatinin, sodyum, glukoz, kalsiyum (Ca), fosfor (P) ve Parathormon (PTH) düzeyleri ticari kitlerle oto analizörde çalışıldı (sırasıyla Abbott Architect c8000 autoanalyzer ve Abbott Architect i2000 autoanalyzer). Net UF; peritona verilen ve alınan sıvının farkı olarak hesaplanmıştır.

TGF- β 1 düzeyi ticari rat ELISA kitleri kullanılarak belirlendi (Invitrogen Corporation, Camarillo, CA 93012, katalog no: KAC1688).

Periton örnekleri, enjeksiyon yapılmayan sol karın kadranı bölgesinden alındı. Karın ön duvarı orta hattan ve ona dik olarak sol yarıdan, deri hariç 1 cm uzunlukta ve 3 mm kalınlıkta tam kat alındı. Periton membran örnekleri %4 formalin ile sabitlendi. Bunlar parafine gömülerek 5 mikron kalınlığında kesitler alınmış, ardından hematoksilin-eosin ve Mason trikrom ile boyandı. Tüm örnekler aynı patolog tarafından hangi gruba ait oldukları bilinmeden incelemeye tabi tutuldu. Periton kalınlığı, yeni damar oluşumu, inflamasyon ve fibroblastik aktivite incelendi. Periton kalınlığı oküler mikrometrede; yeni damar oluşumlarının sayılması, mononükleer hücreler ve fibroblastlar ise 400X büyütmede değerlendirildi.

İstatistiksel analiz için SPSS 13.0 yazılımı kullanıldı. Kruskal-Wallis test, ve anlamlılık durumunda iki grup karşılaştırmasında Mann-Whitney-U testi kullanıldı. $p < 0,05$ anlamlılık sınırı olarak kabul edildi. Sonuçlar ortalama \pm ortalamanın standart hatası (SEM) olarak verildi.

Bu çalışma projesi için Uludağ Üniversitesi Tıp Fakültesi Hayvan Deneyleri Yerel Etik Kurulu'ndan onay alınmıştır.

BULGULAR

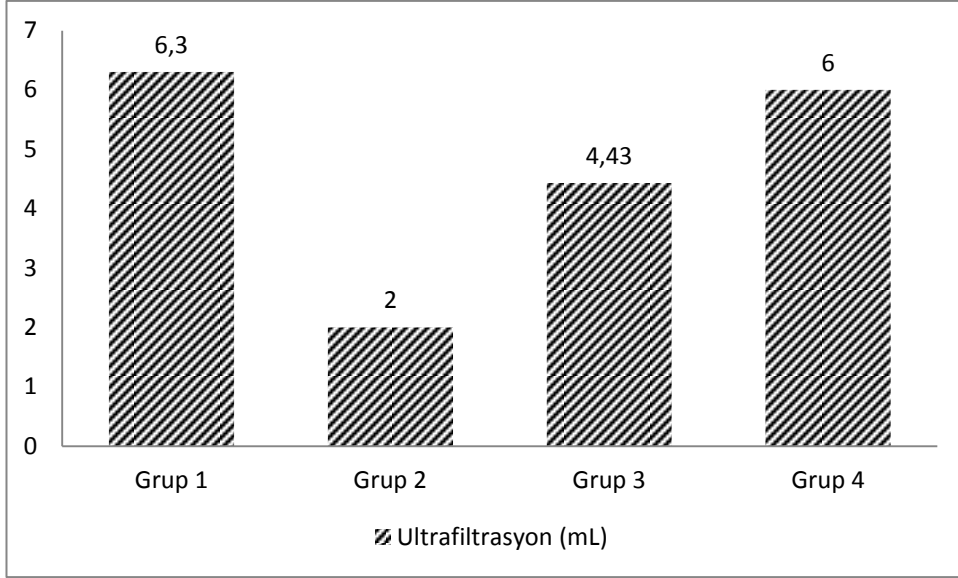
Sıçanların başlangıç ağırlıkları açısından fark yoktu.

Grupların diyalizat verileri incelendiğinde, ultrafiltrasyon volümü açısından anlamlı fark saptanmadı (Tablo 2, Grafik 1). TGF- β 1 sham grubunun periton sıvısında ölçülemeyecek kadar düşüktü. Diğer gruplar arasında ise TGF- β 1 düzeyleri benzerdi (Grafik 2). Periton karakteristiğini gösteren D/P üre tedavi gruplarında kontrol grubuyla karşılaştırıldığında korunmuştu (Grafik 3-4). Bu durum istatistiki olarak da anlamlıydı (Tablo 2).

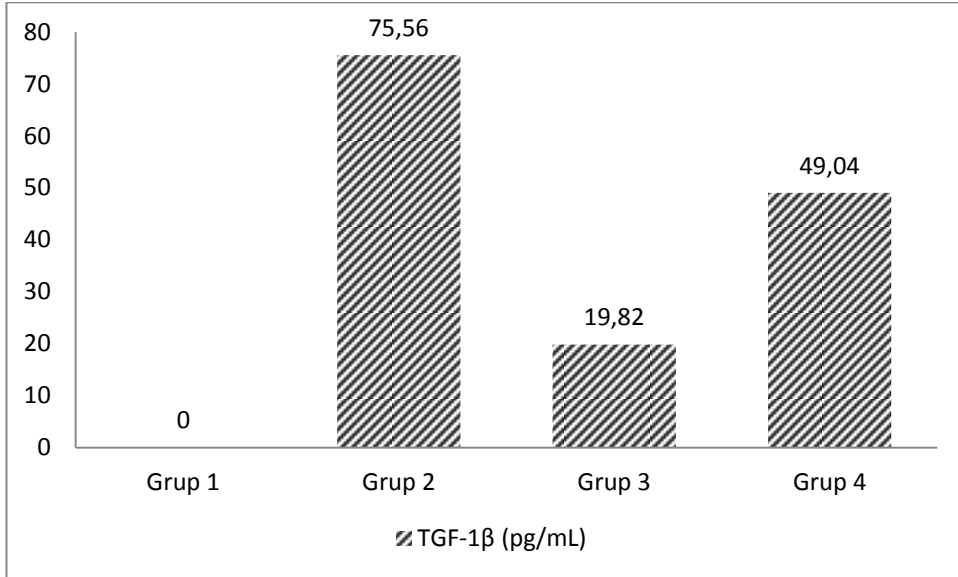
Tablo 2: Diyalizat Değerleri

	Grup 1 Sham	Grup 2 KG	Grup 3 Pari 0.2	Grup 4 Pari 0.4	p değeri
Ultrafiltrasyon (mL)	6.30 \pm 1.55	2.00 \pm 1.66	4.43 \pm 0.48	6.00 \pm 0.59	AD
D/P Üre	0.49 \pm 0.05	0.71 \pm 0.08	0.42 \pm 0.05	0.42 \pm 0.02	*
D/P Glukoz	3.02 \pm 0.61	1.77 \pm 0.26	2.14 \pm 0.46	2.59 \pm 0.34	AD
D/P Sodyum	0.76 \pm 0.01	0.80 \pm 0.05	0.86 \pm 0.54	0.96 \pm 0.04	**
D/D ₀ Glukoz	0.29 \pm 0.03	0.14 \pm 0.01	0.13 \pm 0.02	0.24 \pm 0.02	***
TGF- β 1 (pg/mL)	Saptanamadı	75.56 \pm 24.89	19.82 \pm 9.74	49.04 \pm 19.42	AD

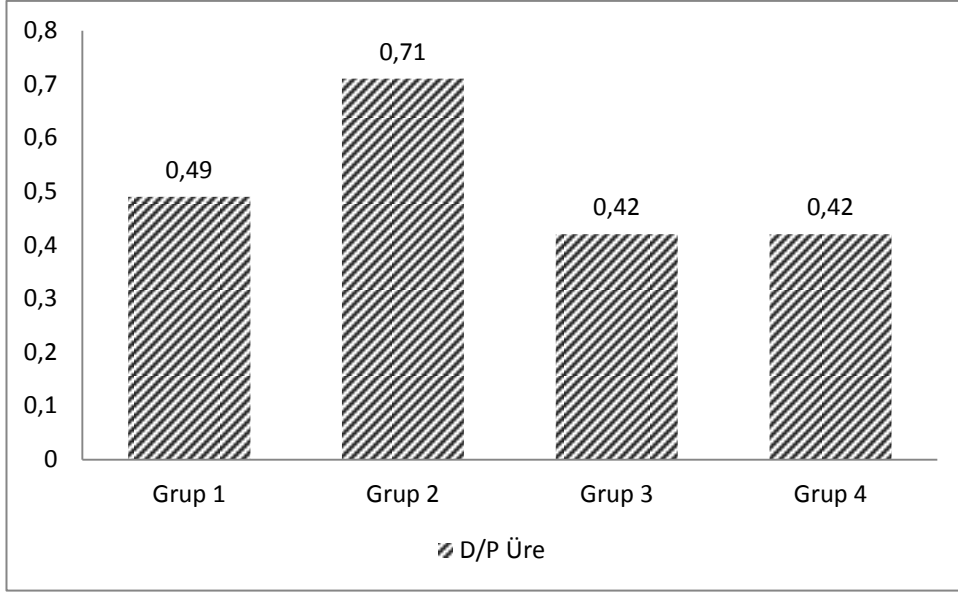
AD; istatistiksel açıdan anlamlı değil, * p< 0.05 grup 2 ve grup 3, grup 2 ve grup 4 arasında, ** p<0.05 grup 2 ve 4, grup 1 ve 4, *** p<0.05 grup 1 ve 2, grup 1 ve 3, grup 2 ve 4, grup 3 ve 4.



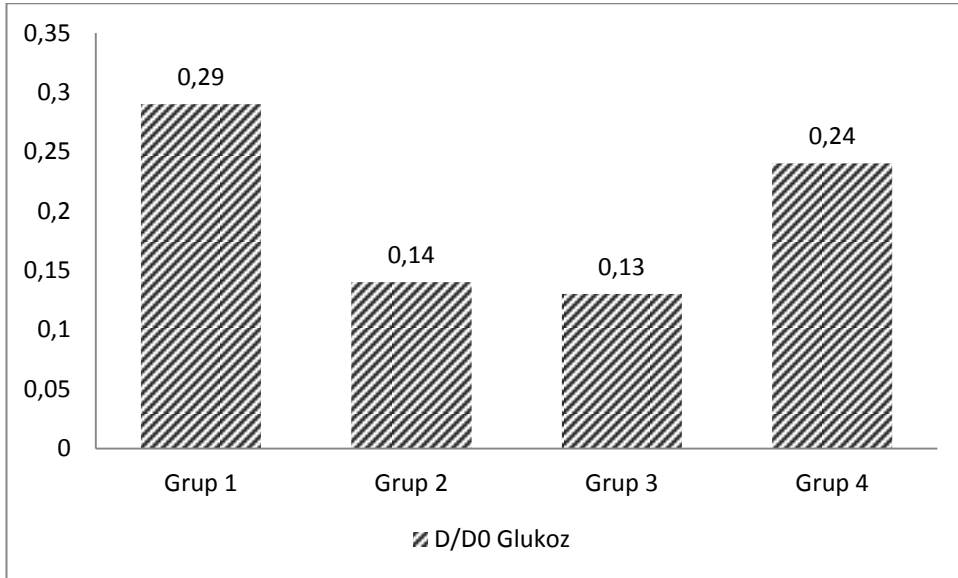
Grafik 1: Ultrafiltrasyon Volümleri: Ultrafiltrasyon volümleri açısından gruplar arasında farklılık yoktu.



Grafik-2: Periton Sıvısı TGF-β1 Düzeyleri: Grup 1'de TGF-β1 ölçülemedi, diğer gruplar arasında ise anlamlı farklılık saptanmadı p=0.052.



Grafik-3: D/P Üre Değerleri. $p=0.002$ Grup 2 ve grup 3, $p=0.001$ grup 2 ve 4 arasında.



Grafik-4: D/D₀ Glukoz Değerleri. $p= 0.001$ grup 1 ve 2 arasında, $p= 0.007$ grup 1 ve 3 arasında, $p< 0.0001$ grup 2 ve 4 arasında, $p= 0.005$ grup 3 ve 4 arasında.

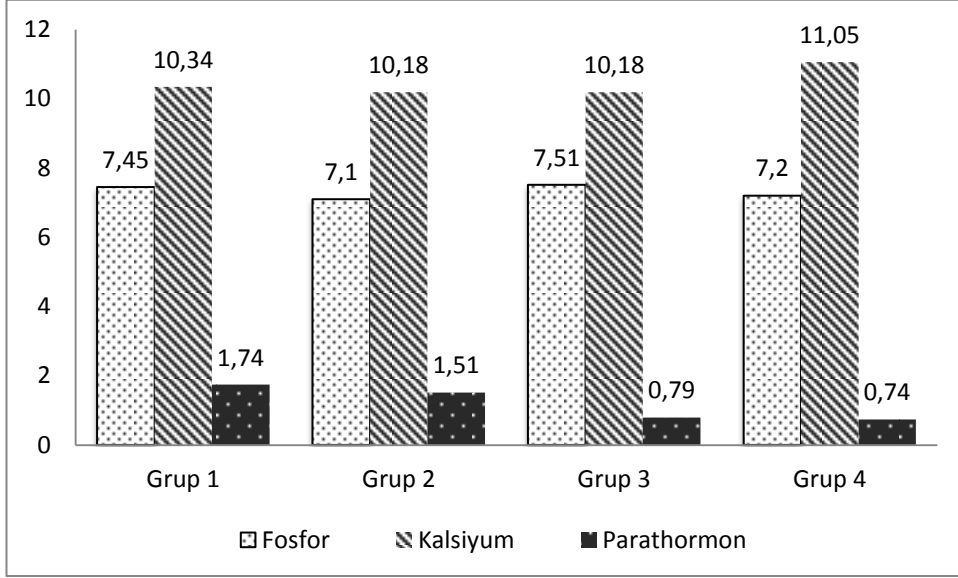
Serum değerleri incelendiğinde tüm parametrelerde istatistiksel açıdan anlamlı farklılık saptanmadı. Her ne kadar parathormon seviyeleri tedavi gruplarında kontrol ve sham grubuna göre düşükse de istatistiksel açıdan

fark yoktu. Yine Ca ve P düzeyleri tedavi grupları ve diğer gruplar arasında farklılık göstermiyordu (Tablo 3, Grafik 5).

Tablo 3: Serum Değerleri

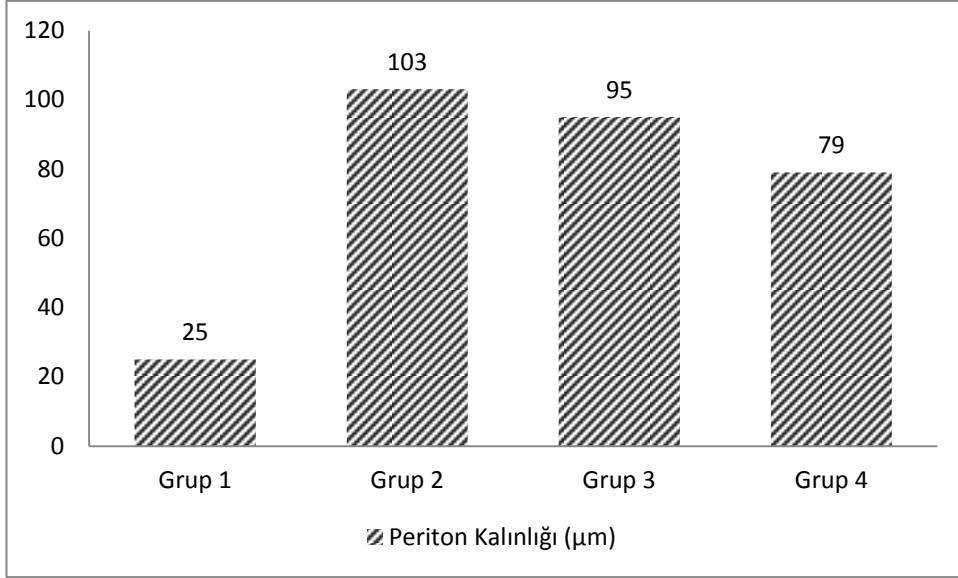
	Grup 1 Sham	Grup 2 KG	Grup 3 Pari 0.2	Grup 4 Pari 0.4	p değeri
Fosfor (mg/dL)	7.45 ± 0.29	7.10 ± 0.30	7.5 ± 0.27	7.2 ± 0.27	AD
Kalsiyum (mg/dL)	10.34 ± 0.40	10.18 ± 0.21	10.18 ± 0.26	11.05 ± 0.50	AD
CaXP ürünü (mg ² /dL ²)	77.15 ± 4.58	72.44 ± 3.99	76.92 ± 4.80	80.27 ± 6.28	AD
Albumin (mg/dL)	1.39 ± 0.09	1.27 ± 0.04	1.17 ± 0.05	1.22 ± 0.05	AD
Parathormon (pg/dL)	1.74 ± 0.57	1.51 ± 0.28	0.79 ± 0.10	0.74 ± 0.25	AD

AD; istatistiksel açıdan anlamlı değil.



Grafik-5: Serum Ca, P ve PTH Seviyeleri: Serum Ca, P ve PTH seviyeleri arasında anlamlı farklılık yoktu.

KG alan üç grupta da periton kalınlığı sham grubuna göre belirgin olarak daha kalındı (Grafik 6). Ancak periton kalınlığı açısından parikalsitol 0.2 mcg/kg/gün alan grup ile 0.4 mcg/kg/gün alan grup arasında istatistiksel açıdan anlamlı farklılık saptanmadı. Aynı şekilde tedavi alan bu iki grubun periton kalınlıkları ile sadece klorheksidin alan kontrol grubu arasında da anlamlı farklılık yoktu. Fibroblast sayısı KG alan gruplarda yüksekti. Kontrol ve tedavi grupları arasında belirgin fark yoktu. Aynı şekilde yeni damar gelişimi ve damarlanma artışı açısından da kontrol grubu ve tedavi grupları arasında fark saptanmadı (Tablo 4, Resim 2).

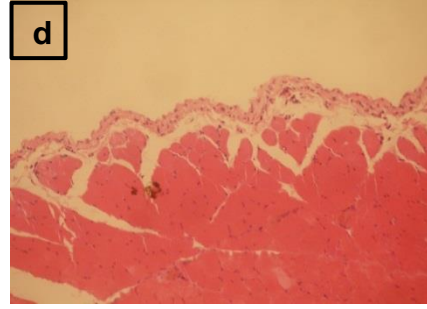
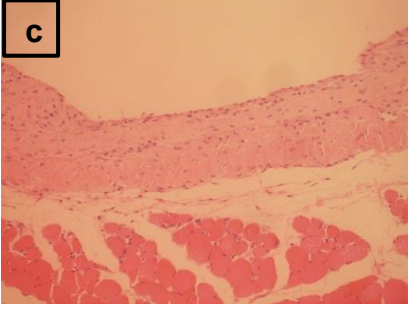
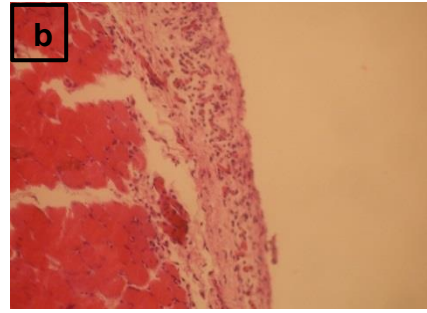
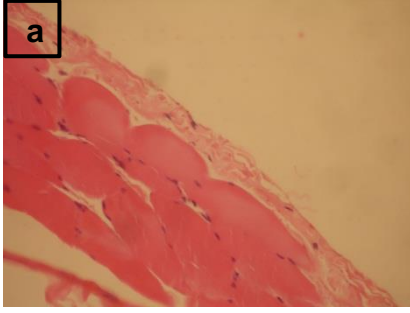


Grafik-6 Periton Kalınlığı: Tüm grupların periton kalınlığı: $p < 0.0001$ grup 1 ve 2,3,4 arasında.

Tablo 4: Peritonun Patolojik İncelenmesi

	Grup 1 Sham	Grup 2 KG	Grup 3 Pari 0.2	Grup 4 Pari 0.4	p değeri
Kalınlık (µm)	25.00 ± 4.28	103.00 ± 12.21	95.00 ± 12.13	79.00 ± 7.52	*
Vaskülarizasyon (n)	1.00 ± 0.00	6.70 ± 1.37	4.20 ± 0.84	5.40 ± 1.35	*
Fibroblast (n)	0.22 ± 0.04	4.32 ± 0.44	3.42 ± 0.59	1.98 ± 0.25	§

*; $p < 0.05$ grup 1 ve 2, grup 1 ve 3, grup 1 ve 4, §; $p < 0.05$ grup 1 ve 2, grup 1 ve 3, grup 1 ve 4, grup 2 ve 4.



Resim 2: Periton 200x büyütme hematoksilin eozin boyasıyla. Sham grubu; a, Klorheksidin glukonat grubu; b, parikalsitol 0.2 mcg grubu; c, parikalsitol 0.4 mcg grubu; d.

TARTIŞMA VE SONUÇ

PD son dönem böbrek yetmezliği tedavisinde kullanılan BYK tedavilerinden biridir. 1960'lardan sonra PD kullanımı yaygınlaşmaya başlamış ve gerek reçetelendirme gerekse periton diyalizi tekniklerinin geliştirilmesi ile ilgili önemli adımlar atılmıştır (3-5). PD özellikle fakir ülkeler -örneğin Meksika gibi- hemodiyalize ya da dolaşıma ulaşımı zor olan hastalar için -örneğin dağ köylerinde yaşayanlar, damar yolu olmayan hastalar gibi- bazen alternatifsiz BYK tedavisi olabilmektedir. Bu nedenle PD'nin başlanabilmesi ve daha da önemlisi sürdürülebilmesi son derece önemlidir. Teknik nedenler bir kenara koyulursa PD'nin sürdürülebilir olmasında en önemli etken periton zarının morfolojik ve fonksiyonel özelliklerinin korunmasıdır. Nispeten yeni olan bu kavram için şimdiye kadar yapılan çalışmalar periton zarının morfolojisi ve fonksiyonel bütünlüğünün korunması açısından kısmen yol göstermiş olsa da konunun fizyopatolojisi henüz tam olarak anlaşılammıştır. Normal şartlar altında periton membranı kolay ulaşılabilir bir yapı değildir. Bu nedenle periton morfolojisini anlamamıza yönelik olarak yapılan çalışmaların çoğu kateter yerleştirilmesi, çıkartılması ya da renal transplantasyon esnasında eş zamanlı olarak peritondan alınan biyopsilerin değerlendirilmesine ya da otopsi raporlarına dayanmaktadır (11, 39). Rubin ve ark. (39) 1991 yılında yaptıkları otopsi çalışmasında periton zarında meydana gelen fibrozis, neovaskülarizasyon ve adezyonları PD süresi, yaş ve cinsiyetle ilişkilendirmemiş, sadece peritonite bağlı olduğunu söylemişlerdir. Ancak artık çok iyi bilinmektedir ki PD süresi, geçirilmiş peritonit atakları, solüsyon torbalarının plastik bileşenleri, dezenfektanlar ve en önemlisi de GDÜ'ler PD yapan hastalardaki uzun dönemde ortaya çıkan periton değişikliklerinden sorumludurlar (18, 20). Yani tüm PD hastalarında uzun dönem periton değişiklikleri kaçınılmazdır. Buna basit skleroz da denir (20). Williams ve ark. (11) Avrupa ve Japonya'daki 20 merkezden (vakaların %63'ü İngiltere'nin Galler bölgesinden alınmış) 212 periton biyopsi örneği (9

normal hasta, 25 üremik hasta, 48 HD hastası ve 130 PD hastası) değerlendirilmiş. Bu değerlendirme sonucunda normal hastalarda submezotelyal kompakt bölge kalınlığı 50 µm, üremik hastalarda 140 µm, hemodiyalize giren hastalarda 150 µm, PD uygulayan hastalarda ise 270 µm olarak ölçülmüştür. Üremik hastaların periton zarları, BYK tedavisi almaları ya da tipine göre değişmekle birlikte normal kontrollerden daha kalın saptanmıştır ($p < 0.001$). Aynı çalışmada hastaların PD de geçirdikleri süreye göre kompakt bölge kalınlıklarına bakıldığında PD'de kalma süresi uzadıkça periton kalınlığı da artmaktadır.

Her ne kadar tüm PD hastalarında periton kalınlığı artsa da, bu kalınlık artışının sınırlanamadığı ve batin içi organları hapsederek (enkapsülasyon), karın içinde koza görünümü oluşmasına neden olan ve barsak pasajını engelleyen, PD'nin en korkulan komplikasyonu EPS görülme sıklığı düşüktür. EPS hakkında yaygın iki görüş vardır. Bunlardan biri EPS ile basit sklerozun birbirlerinden tamamen ayrı antiteler olduğu, bir diğeri ise basit sklerozun zamanla EPS'ye ilerlediği şeklindedir (40). Biz çalışmamızda EPS oluşturmak için KG ve alkol ile hazırlanmış solüsyonu kullandık (38). Bu solüsyonun etkinliği daha önce Duman ve ark. (35, 41) tarafından da gösterilmişti. Bizim çalışmamızda bu modelle EPS oluşumu sağlanmış görünmektedir. KG verilen gruplarda periton kalınlığı sham grubuna göre belirgin artmıştır. Ayrıca Resim 1'de de görüldüğü gibi KG alan gruplardan alınan asit mayi kanlıydı.

Periton kalınlıkları yani submezotelyal kompakt zon fibrozisi açısından bakıldığında, tedavi grubu ile kontrol grubu arasında fark saptanmadı. Kontrol grubunda periton kalınlığı 103 µm ±12 iken, 0.2 mcg parikalsitol grubunda bu kalınlık 95 µm ±12.3, 0.4 mcg parikalsitol grubunda ise 79 µm ±7.5 di. Her ne kadar 0.4 mcg parikalsitol grubu ratlarda periton kalınlığı daha az gibi görünse de bu farklılık istatistiksel açıdan anlamlı değildi.

TGF-β1, PD solüsyonları yoluyla oluşan fibroziste ana mediyatör olarak kabul edilmektedir. Smad-1 ve Smad-3 yolaklarına etki eder. Fibroblast aktivasyonu, kollojen deposizyonu, fibrinolitik aktivitenin inhibisyonu, fibrozis ve neoanjiogenezin devamına neden olur (24). Biz

parikalsitolün fibrozisi önleyebileceğini varsaydık. Çünkü periton fibrozisinde anahtar rol oynayan TGF- β 1 inhibisyonu yaptığı gösterilmişti. Tan ve ark. (30) tek taraflı üreteri bağlayarak oluşturdukları deneysel modelde interstisyel fibrozisi parikalsitol ile engellemişler ve bununda TGF- β 1 sekresyonundaki inhibisyona bağlı olabileceğini göstermişlerdir. Park ve ark. (31) parikalsitolün siklosporin ile oluşturulan fibrotik süreçte TGF- β 1 ve Smad sinyal oluşumunu azaltarak fibrozisi azalttığını ve aynı zamanda EMT gelişiminden de hücreleri koruduğunu göstermişlerdir.

Biz çalışmamızda periton mayilerinden ELISA yöntemiyle baktığımız TGF- β 1 düzeylerinde tedavi grupları ve kontrol grubu arasında fark saptamadık. Sham grubunda ise TGF- β 1 düzeyi ölçülemeyecek kadar düşüktü. Biz modelimizde etkin şekilde fibrozis oluşturmayı başardık. KG verilen gruplarda da TGF- β 1 düzeyleri yüksekti, ancak aralarında anlamlı düzeyde farklılık yoktu. Yani çalışmamızda parikalsitol TGF- β 1'i baskılamamıştı. Bunun nedeni KG ve alkolün diğer modellerde kullanılan fibrotik ajanlardan çok daha etkili ve güçlü bir fibrotik ajan olması olabilir.

Bununla beraber Repo ve ark. (42), 5/6 nefektomize ratlarda. Ca, P, kalsitirolün kardiyak olaylar üzerine etkilerini değerlendirdikleri çalışmalarında parikalsitol alan ratlarda kardiyak perivasküler fibrozisin fazla olduğunu göstermişlerdir. Bu çalışmada parikalsitol plazma Ca ve P düzeylerini etkilemeden bu sonuca ulaşılmıştır. Parikalsitolün daha önceki çalışmalarda antifibrotik etkilerinin olduğundan bahsedilmişti. Bu tartışmalı sonuç parikalsitol alan ratlarda kalsitirol seviyesindeki ciddi düşüşe bağlanmıştır. Çalışmamızda da bu çalışmaya paralel olarak parikalsitol, Ca ve P düzeylerini etkilememiştir, ancak ratlarda kalsitirol düzeyi çalışılmamıştır. Bu nedenle çalışmamızda ortaya çıkan fibrozis ile kalsitirol düzeyi arasındaki ilişki paterni açık değildir.

Neovaskülarizasyon, uzun dönem PD hastalarında ortaya çıkan değişikliklerin ve EPS'nin en önemli bileşenidir. Çünkü oluşan yeni damarlar oldukça geçirgendir ve yeni oluşan bu damar ağı periton yüzeyini ciddi şekilde artırır. Aynı zamanda UF yetmezliğinin en önemli sebebi olarak gösterilmektedir. Çünkü yeni oluşmuş, yüzey alanı geniş ve geçirgenliği fazla

olan bu damar ağı PD solüsyonlarında osmotik ajan olarak kullanılan glukozun PD solüsyonundan hızlıca sistemik dolaşıma geçmesine neden olur, bu durum hem osmotik gradyentin hızlıca tükenmesi hem de yarattığı hiperglisemi nedeniyle UF yetmezliğine neden olur (24). Bizim çalışmamızda fibrozis teoriğine uygun olarak KG alan tüm gruplarda sham grubu ile karşılaştırıldığında, periton vaskülarizasyonunda artış vardı. Ancak tedavi grupları ve kontrol grubu arasında istatistiksel olarak anlamlı fark yoktu. Ultrafiltrasyon açısından bakıldığında ise gruplar arasında herhangi anlamlı bir farklılık saptanmadı. Bu durum oluşan neovaskülarizasyonun klinik olarak anlamlılık kazanacak boyutta olmaması nedeniyle olabilir.

Peritoneal makrofaj/mononükleer hücreler ve fibroblastlar, salgıladıkları sitokin ve büyüme faktörleri nedeniyle önemlidirler. Peritonun patolojik incelemesinde gözlenen fibroblast sayıları açısından değerlendirildiğinde KG alan tüm gruplarda fibroblast sayısı artmıştı. Bu artış en fazla kontrol grubundaydı, 0.4 mcg parikalsitol uygulanan grupta ise kontrol grubuna kıyasla fibroblast sayısı anlamlı derecede düşüktü. Ancak 0.2 mcg parikalsitol alan grubun kontrol grubu ile arasında anlamlı farklılık yoktu. Parikalsitol alan iki grup arasında ise fark yoktu. Fibroblastlar EMD'de rol oynadıklarından peritona infiltrasyonları ve eksprese ettikleri yüzey markerları önemlidir. Peso ve ark. (43) fibroblast karakterlerini inceledikleri çalışmalarında EMD ve peritoneal fibrozisin ilerlemesinde fibroblastların önemini göstermişlerdir. Parikalsitol bizim çalışmamızda her ne kadar TGF- β 1 düzeyini anlamlı ölçüde düşürmese de fibroblast kemotaksisini ve dönüşümünü sağlayan diğer sitokinlerde değişiklik yaparak fibroblast sayısını düşürmüş olabilir.

Bilindiği gibi parikalsitol bir D vitamini analogudur. Ortaya çıkmasındaki en önemli neden diğer D vitamini derivelerinin bağırsaklar üzerine olan etkileri nedeniyle Ca ve P emilimini artırması, buna paralel olarak da adı geçen elektrolitlerin serum düzeyini artırmalarıdır. Artan serum Ca ve P düzeyleri Ca X P ürünü diye bilinen çarpımı artırır ve sonuçta yumuşak doku kalsifikasyonu ortaya çıkar. Parikalsitol bağırsaklara olan etkinliği daha az olan bir moleküldür (44). Çalışmamızda da parikalsitol alan ratların serum

Ca ve P seviyelerinde belirgin bir yükseklik olmadı. Ca ve P düzeyleri ve Ca X P ürünü arasında gruplar arasında istatistiksel olarak anlamlı farklılık yoktu.

D vitamini analoglarının KBH'nda kullanımının ana amacı sekonder hiperparatiroidiyi kontrol altında tutmaktır. Bu ilaçlar paratiroid bezinde bulunan vitamin D reseptörünü uyararak PTH salınımını durdurabilirler. Böylece sekonder hiperparatiroidiyi etkin şekilde kontrol edebilirler. Çalışmamızda parikalsitol ile tedavi edilen gruplarda PTH seviyelerinde düşme olmadı. Tüm gruplar arasında da istatistiksel olarak anlamlı fark saptanmadı. Parikalsitolden beklenen PTH seviyelerinde düşme idi. Ancak Tan ve ark. (30) çalışmalarında bizimle paralel olarak parikalsitol verdikleri gruplarda (0.1 mcg ve 0.3 mcg, günde) PTH düzeylerini diğer gruplardan farklı bulmamışlardı.

Bu durumun nedeni bizim deney grubumuzdaki hayvanların üremik olmaması olabilir. Yani bizim deney grubundaki hayvanların böbrekleri normal fonksiyona sahipti. Bu nedenle hayvanlarda Ca ya da P yüklenmesi olmadı. Çalışan böbrekler bu yükü kompanse ederek bu duruma neden olmuş olabilir.

Bir saatlik PET sonuçlarına göre periton fonksiyonlarını değerlendirdiğimizde; D/P üre kontrol grubuyla karşılaştırıldığında tedavi gruplarında daha iyiydi. Kontrol grubuyla karşılaştırıldığında daha iyi korunmuştu, bu durum istatistiksel olarak da anlamlıydı. D_1/D_0 glukoz 0.4 mcg parikalsitol grubunda, sham grubuyla benzerdi. Yine 0.4 mcg parikalsitol grubu ile kontrol ve 0.2 mcg parikalsitol grubu arasında istatistiksel olarak anlamlı farklılık vardı. 0.4 parikalsitol grubunda periton geçirgenliği kontrol ve 0.2 mcg parikalsitol grubuna göre daha iyi korunmuştu. Buna rağmen aquaporin fonksiyonunu gösterdiği düşünülen D/P sodyum değerlerine bakıldığında 0.4 parikalsitol grubu kontrol ve sham grubuna göre istatistiksel olarak anlamlı derecede kötüydü. Birinci saatte Na eleklenmesi yeterince olmamıştı. Her iki tedavi grubu arasında ise fark yoktu.

Sonuç

- Sham grubunda ESP oluşmazken, KG aracılığıyla kontrol, Pari 0.2 ve Pari 0.4 gruplarında başarıyla ESP oluşturuldu.
- Periton kalınlığı yani submezotelyal kompakt zon fibrozisi açısından bakıldığında kontrol grubu ile tedavi grupları arasında istatistiksel anlamlılığa ulaşan farklılık yoktu.
- Fibrotik süreçte önemli rolü olan TGF-1 β düzeyi sham grubunda ölçülemeyecek kadar düşüktü. Kontrol grubu ve tedavi grupları karşılaştırıldığında ise gruplar arasında belirgin fark saptanmadı.
- Parikalsitol alan gruplarda Ca ve P düzeyleri ile Ca X P ürünü düzeyleri diğer gruplardan farklı değildi.
- Periton geçirgenliğini değerlendiren D/P üre değerleri kontrol grubuyla karşılaştırıldığında tedavi gruplarında daha iyi korunmuştu. Bu durum istatistiksel olarak da anlamlıydı.

KAYNAKLAR

1. Levey AS, Eckardt KU, Tsukamoto Y, et al. Definition and classification of chronic kidney disease: a position statement from Kidney Disease: Improving Global Outcomes (KDIGO). *Kidney Int* 2005;67:2089-100.
2. Suleymanlar G, Utas C, Arinsoy T, et al. A population-based survey of Chronic RENal Disease In Turkey--the CREDIT study. *Nephrology Dialysis Transplantation* 2010;26:1862-71.
3. 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.
4. Utas C. The development of PD in Turkey. *Perit Dial Int* 2008;28:217-9.
5. Suleymanlar G, Serdengecti K, Altiparmak MR, et al. Trends in renal replacement therapy in Turkey, 1996-2008. *Am J Kidney Dis* 2011;57:456-65.
6. 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.
7. 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.
8. Dobbie JW, Lloyd JK. Mesothelium secretes lamellar bodies in a similar manner to type II pneumocyte secretion of surfactant. *Perit Dial Int* 1989;9:215-9.
9. Topley N, Liberek T, Davenport A, et al. Activation of inflammation and leukocyte recruitment into the peritoneal cavity. *Kidney Int Suppl*. 1996;56:S17-21.
10. Hurst SM, Wilkinson TS, McLoughlin RM, 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.
11. Williams JD, Craig KJ, Topley N, et al. Morphologic changes in the peritoneal membrane of patients with renal disease. *J Am Soc Nephrol* 2002;13:470-9.
12. Aroeira LS, Aguilera A, Sanchez-Tomero JA, et al. Epithelial to mesenchymal transition and peritoneal membrane failure in peritoneal dialysis patients: pathologic significance and potential therapeutic interventions. *J Am Soc Nephrol* 2007;18:2004-13.
13. Jorres A, Witowski J. PD membrane: biological responses to different PD fluids. *Contrib Nephrol* 2006;150:48-53.
14. Di Paolo N, Gaggiotti E. Theoretical morphological approach to simple peritoneal sclerosis. *Int J Artif Organs* 2005;28:85-9.

15. Yung S, Davies M. Response of the human peritoneal mesothelial cell to injury: an in vitro model of peritoneal wound healing. *Kidney Int* 1998;54:2160-9.
16. Morgan LW, Wieslander A, Davies M, et al. Glucose degradation products (GDP) retard remesothelialization independently of D-glucose concentration. *Kidney Int* 2003;64:1854-66.
17. 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.
18. Devuyst O, Westrhenen Rv, Topley N. Long-Term Peritoneal Dialysis Patients. In: Khanna R, Krediet RT, (eds.) *Nolph and Gokal's Textbook of Peritoneal Dialysis*. 3rd ed. Newyork: Springer Science+Business Media; 2009:757-81.
19. Tokgöz B. Yeni periton diyaliz solüsyonları. *TNDT*. 2007;16:57-61.
20. Jörres A. Novel peritoneal dialysis solutions – What Are the Clinical Implications? *Blood Purification* 2012;33:153-9.
21. Park SH, Do JY, Kim YH, et al. Effects of neutral pH and low-glucose degradation product-containing peritoneal dialysis fluid on systemic markers of inflammation and endothelial dysfunction: a randomized controlled 1-year follow-up study. *Nephrology Dialysis Transplantation*. 2011;27:1191-9.
22. Williams JD, Topley N, Craig KJ, et al. The euro-balance trial: the effect of a new biocompatible peritoneal dialysis fluid (balance) on the peritoneal membrane. *Kidney Int* 2004;66:408-18.
23. Gotloib L, Wajsbrot V, Shostak A, Khrizman V. Repopulation of the mesothelial monolayer during long-term experimental peritoneal dialysis. *Contrib Nephrol* 2006;150:54-61.
24. Lai KN, Leung JCK. Inflammation in Peritoneal Dialysis. *Nephron Clin Prac* 2010;116:c11-c8.
25. Williams JD, Craig KJ, Topley N, Williams GT. Peritoneal dialysis: changes to the structure of the peritoneal membrane and potential for biocompatible solutions. *Kidney Int Suppl* 2003:S158-61.
26. Devuyst O, Margetts PJ, Topley N. The Pathophysiology of the Peritoneal Membrane. *J Am Soc Nephrol* 2010;21:1077-85.
27. Witowski J, Ksiazek K, Jorres A. Glucose-induced mesothelial cell senescence and peritoneal neoangiogenesis and fibrosis. *Perit Dial Int* 2008;Suppl 5:S34-7.
28. Yanez-Mo M, Lara-Pezzi E, Selgas R, et al. Peritoneal dialysis and epithelial-to-mesenchymal transition of mesothelial cells. *N Engl J Med* 2003;348:403-13.
29. Ebert R, Schutze N, Adamski J, Jakob F. Vitamin D signaling is modulated on multiple levels in health and disease. *Mol Cell Endocrinol* 2006;248:149-59.
30. Tan X, Li Y, Liu Y. Paricalcitol Attenuates Renal Interstitial Fibrosis in Obstructive Nephropathy. *J Am Soc Nephrol* 2006;17:3382-93.
31. Park JW, Bae EH, Kim IJ, et al. Paricalcitol attenuates cyclosporine-induced kidney injury in rats. *Kidney Int* 2010;77:1076-85.

32. Piao SG, Song JC, Lim SW, et al. Protective effect of paricalcitol on cyclosporine-induced renal injury in rats. *Transplant Proc* 2012;44:642-5.
33. Brenner BM, Cooper ME, de Zeeuw D, et al. Effects of losartan on renal and cardiovascular outcomes in patients with type 2 diabetes and nephropathy. *N Engl J Med* 2001;345:861-9.
34. Tan X, He W, Liu Y. Combination therapy with paricalcitol and trandolapril reduces renal fibrosis in obstructive nephropathy. *Kidney Int* 2009;76:1248-57.
35. Bozkurt D, Cetin P, Sipahi S, et al. The effects of renin-angiotensin system inhibition on regression of encapsulating peritoneal sclerosis. *Perit Dial Int* 2008; Suppl 5:S38-42.
36. Hur E, Bozkurt D, Nar H, et al. Renin anjiyotensin sistemi inhibisyonu enkapsüle periton sklerozu gelişmesini engelleyebilir. *TNDT* 2009; 18:112-16.
37. Meems LMG, Cannon MV, Mahmud H, et al. The vitamin D receptor activator paricalcitol prevents fibrosis and diastolic dysfunction in a murine model of pressure overload. *J Steroid Biochem Mol Biol* 2012;132:282-9.
38. Hoff CM. Experimental animal models of encapsulating peritoneal sclerosis. *Perit Dial Int* 2005; Suppl 4:S57-66.
39. Rubin J, Herrera GA, Collins D. An autopsy study of the peritoneal cavity from patients on continuous ambulatory peritoneal dialysis. *Am J Kidney Dis* 1991;18:97-102.
40. Garosi G, Cappelletti F, Di Paolo N. Fibrosis and sclerosis: different disorders or different stages? *Contrib Nephrol* 2006;150:62-9.
41. Duman S, Bozkurt D, Sipahi S, 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.
42. Repo JM, Rantala IS, Honkanen TT, et al. Paricalcitol aggravates perivascular fibrosis in rats with renal insufficiency and low calcitriol. *Kidney Int* 2007;72:977-84.
43. del Peso G, Ramirez M, Gamallo C, et al. Immunohistochemical characterization of fibroblast subpopulations in normal peritoneal tissue and in peritoneal dialysis-induced fibrosis. *Virchows Archiv* 2004;444:247-56.
44. Quarles LD. Vitamin D, calcimimetic agents, and phosphate binders. In: Brenner BM, (ed.) *Brenner and Rector's The Kidney*. 9th ed. Orlando: Elsevier; 2012:2240-57.

TEŞEKKÜR

2002 yılında Uludağ Üniversitesi'nde meslek hayatıma başladığımda, beni nasıl bir kaderin beklediği hakkında hiçbir fikrim yoktu, sadece çok umutlu ve hayat doluydum. Kader oymuş ki ilk nöbetimi sonradan hayatımın merkezi olacak olan Nefroloji-Romatoloji kliniğinde tuttum. Hemşire hanım gelip; “doktor bey filanca odadaki hastanın ateşi çıktı” dediğinde ne yapacağımı bilmiyordum. Daha da açığı hemşire hanımın benimle dalga geçtiğini sanmıştım. Öyle ya sadece ateş, hiç doktora söylenir mi, aspirinle bile düşer diye düşünmüştüm. Şimdi ateşli hastaya bile yaklaşamayan bir çömez olarak başladığım yolda Nefroloji- Romatoloji hastalarını, hocamın tabiriyle parmağında çeviren bir doktor, bir de komplikasyonlu bir ameliyat geçiripte “damdan düşünce” hastalarını da iyi anlayan bir hekim olma yolunda ilerliyorum. Yunus'un da dediği gibi “Taptuk'un tapusunda/ Kul olduk kapısında/ Yunus miskin çiğ idik/ Piştik elhamdülillah.” Her ne kadar pişemesek de, beni hamlıktan, çığlıktan kurtaran, meslek sahibi-sanat sahibi yapan, bende emeği olan bu Dahiliye ve Nefroloji ocağının tüm hocalarına tek tek teşekkür ederim.

Başta birlikte çalışma, rahle-i tedrisinden geçme şansını yakaladığım hocam Prof. Dr. Mustafa A. YURTKURAN olmak üzere, hocalarım; Prof. Dr. Kamil DİLEK, Prof. Dr. Mustafa GÜLLÜLÜ, Prof. Dr. Mahmut YAVUZ ve Prof. Dr. Alparslan ERSOY' a teşekkür ederim. Bir öğrencinin en iyi teşekkürü hocalarının yüzünü kara çıkarmamasıdır. Umarım kendilerine layık bir öğrenci olurum. Asistanlığımdan bu yana bilgisine, tevazusuna, iyi kalbine hayran olduğum kıdemlim, kardeşim Uzm. Dr. Abdülmecit YILDIZ başta olmak üzere tüm çalışma arkadaşlarıma iyi niyetleri, uyumları ve paylaşımları için teşekkür ederim. Nefroloji bilim dalının tüm hemşire ve personeline yardımları için sonsuz teşekkür ederim.

Ve son olarak, huzurumu, kalbimdeki tüm sevgiyi borçlu olduğum güzel karıma, her şeyeime, Özüm' e teşekkür ederim. Ve oğluma, Kaan'ıma, aslanıma teşekkür ederim, beni babalıkla imtihan ettiği, sorumluluk ve aşkın ne demek olduğunu tekrar hatırlattığı için.

ÖZGEÇMİŞ

Adı Soyadı: Cuma Bülent GÜL

Doğum Tarihi: 19 Temmuz 1977

Medeni Durum: Evli

Akademik Unvan: İç Hastalıkları Uzmanı / Nefroloji Yan Dal Araştırma Görevlisi

Öğrenim Durumu:

Derece	Bölüm/Program	Üniversite	Yıl
Y. Lisans	Tıp Fakültesi	İstanbul Üniversitesi Cerrahpaşa Tıp Fakültesi	1996 2002
Tıpta Uzmanlık	İç Hastalıkları	Uludağ Üniversitesi Tıp Fakültesi	2002 2007
Yan Dal Uzmanlığı	Nefroloji	Uludağ Üniversitesi Tıp Fakültesi	2009

Tıpta Uzmanlık Tezi Başlığı ve Danışmanı:

“Kontrast Nefropatisinin Erken Tanısında Üriner IL-18 Atılımının Tanısal Önemi”

Danışman: Prof.Dr. Mustafa GÜLLÜLÜ

Görevlerim:

Görev Ünvanı	Görev Yeri	Yıl
Araş. Gör.	Uludağ Üniversitesi Tıp Fakültesi İç Hastalıkları Anabilim Dalı Başkanlığı BURSA	2002-2007
İç Hastalıkları Uzmanı	TC. Sağlık Bakanlığı Şevket Yılmaz Devlet Hastanesi BURSA	2007-2008
Jandarma Tabip Teğmen	TSK Sağlık Komutanlığı Erzincan Asker Hastanesi ERZİNCAN	2008-2009
Yan Dal Araş. Gör.	Uludağ Üniversitesi Tıp Fakültesi İç Hastalıkları Anabilim Dalı Nefroloji Bilim Dalı BURSA	2009-