

TC
ÇANAKKALE ONSEKİZ MART ÜNİVERSİTESİ TIP FAKÜLTESİ

İÇ HASTALIKLARI ANABİLİM DALI



**DENEYSEL SKLEROZAN ENKAPSÜLE PERİTONİT MODELİNDE
ADALİMUMAB TEDAVİSİNİN ETKİNLİĞİ**

UZMANLIK TEZİ

Dr.Yeliz Akgün

TEZ DANIŞMANI

Yard. Doç. Dr. Serkan Bakırdöğen

Çanakkale, 2017

TC
ÇANAKKALE ONSEKİZ MART ÜNİVERSİTESİ TIP FAKÜLTESİ

İÇ HASTALIKLARI ANABİLİM DALI

**DENEYSEL SKLEROZAN ENKAPSÜLE PERİTONİT MODELİNDE
ADALİMUMAB TEDAVİSİNİN ETKİNLİĞİ**

UZMANLIK TEZİ

Dr.Yeliz Akgün

TEZ DANIŞMANI

Yard. Doç. Dr. Serkan Bakırdöğen

Çanakkale, 2017

Bu çalışma ÇOMÜ Bilimsel Araştırma Projeleri tarafından TTU-2016-840 sayı
ile desteklenmiştir.

T.C.
ÇANAKKALE ONSEKİZ MART ÜNİVERSİTESİ
TIP FAKÜLTESİ

İç Hastalıkları uzmanlık
çerçevesinde yürütülmüş olan bu çalışma, aşağıdaki jüri tarafından
Dr.Yeliz AKGÜN'ün **Uzmanlık Tezi** olarak kabul edilmiştir.

Tez Savunma Tarihi: 27.04.2017

TEZ KONU BAŞLIĞI

Deneysel Sklerozan Enkapsüle Peritonit Modelinde Adalimumab Tedavisinin Etkinliği
Tez Danışmanı: Yard. Doç. Dr. Serkan Bakırdöğen

Tez Jürisi Üyeleri:
Adı Soyadı

Yard. Doç. Dr. Serkan Bakırdöğen

Yard. Doç. Dr. Lokman Koral

Doç. Dr. Gülsüm Özkan

ONAY:

Bu tez Anabilim/Bilim Dalı Akademik Kurulunca belirlenen yukarıdaki jüri üyeleri tarafından uygun görülmüş ve Fakülte Yönetim Kurulunun 04.10.2017 tarih ve 123.13... sayılı kararıyla kabul edilmiştir.

Yrd.Doç.Dr.Halil Ibrahim TAŞ
Dekan
Dekan

TEŞEKKÜR

İç hastalıkları asistanlık eğitimim süresince benden bilgi, beceri ve tecrübelerini esirgemeyen tüm değerli hocalarıma,

Kısa süre de olsa birlikte çalışma şansı yakaladığım ve tezimin hazırlanmasında büyük emeği olan sevgili hocam Doç. Dr. Meral Gülay Kadioğlu Koçak'a,

Birlikte çalışmaktan ve sohbetlerinden keyif aldığım tüm asistan, hemşire, sekreter ve sağlık personellerine,

Tezimin hazırlanma sürecinde yardımları olan Yard. Doç. Dr. Serkan Bakırdöğen, Veteriner Hekim Sait Elmas, Doç. Dr. Sibel Bektaş, Dr. Ceren Demir'e,

Hayatımın her döneminde yanımda olan, büğünlere gelmemdeki en büyük destekçilerim, canlarım annem, babam ve kardeşime,

Her zaman sevgi, saygı ve desteği ile yanımda olan kıymetli eşim Dr. Mehmet Mert Akgün'e çok teşekkür ederim.

Dr. Yeliz Akgün

ÖZET

Deneysel Sklerozan Enkapsüle Peritonit Modelinde Adalimumab Tedavisinin Etkinliği

Giriş: Periton diyalizi (PD), son dönem böbrek yetmezliği gelişen hastalarda uygulanan renal replasman tedavilerinden biridir. Sklerozan enkapsüle peritonit (SEP), PD uygulamasının nadir görülen ancak mortalitesi ve morbiditesi yüksek bir komplikasyonudur. Periton membranının geri dönüşümsüz fibrozisi ile seyreder. Fibrozis oluşumunda; periton membranında anjiogenezis, fibrozis ve inflamasyon görülür. Literatürde deneysel SEP modellerinde immünsüpresif ajanların etkinliği gösterilmiştir.

Amaç: SEP için günümüzde etkin bir tedavi bulunmamaktadır. Bu çalışmamızda, ratlarda oluşturulan SEP modelinde antiinflamatuvar bir tedavi olan anti TNF, adalimumab tedavisinin yararlarını araştırmayı amaçladık.

Gereç ve Yöntem: Çalışmaya 40 adet wistar albino rat alındı. Her grupta on rat olacak şekilde dört grup oluşturuldu. Çalışma süresi 42 gün olarak belirlendi. Grup 1 {klorheksidin (KH) grubu}, 3 (KH + adalimumab grubu) ve 4'e (KH + resting grubu) SEP oluşturmak amacıyla 21 gün boyunca %0,1 klorheksidin glukonat + %15 etanol + SF karışımı 2 ml/gün (10 ml/kg/gün) olarak i.p. enjeksiyon yapıldı. Grup 2 (kontrol grubu) 21 gün boyunca SF 2 ml/gün (10 ml/kg/gün) olarak i.p. yapıldı. Grup 3'e, 4. ve 6. haftanın başında 5 mg/kg dozunda adalimumab i.p. enjekte edildi. Grup 4, 21 günden sonraki 3 haftada herhangi bir girişimsel işlem yapılmadan takip edildi. Grup 1 ve 2'deki ratlar 21. gün, grup 3 ve 4'teki ratlar 42. gün sonunda sakrifiye edildi. Parietal periton örnekleri Hematoksilin & Eosin (HE) ve Masson Trikrom (MT) boyaması, SMA, TGFβ1 ve VEGF immunhistokimyasal boyamalar kullanılarak incelendi. Tüm gruplar peritoneal kalınlık, inflamasyon, vaskülarizasyon, anjiogenezis ve fibrozis açısından değerlendirildi.

Bulgular: Çalışmamızda; KH+ Adalimumab grubunun, KH ve KH+ Resting grubuyla yapılan karşılaştırmasında periton kalınlığı, inflamasyon skoru, fibrozis skoru ve vasküler skorda istatistiksel olarak anlamlı azalma saptanmıştır ($p < 0,001$). VEGF ve TGFβ1 belirteçleri bakımından yine KH+ Adalimumab grubunda, diğer

gruplara kıyasla istatistiksel anlamlı azalma olduğu gösterilmiştir ($p < 0,001$). KH+ Resting grubunda, peritonun morfolojik değışikliklerinde gerileme olmaması, peritonun hala aktif olduğunu düşündürmektedir.

Sonuç: Diğer gruplara kıyasla, adalimumab grubunda periton kalınlığı, inflamasyon, fibrozis ve vasküler skorda istatistiksel anlamlı azalma sağlanmıştır. Adalimumab, SEP gelişimini önleyebilir. Ancak bu konuda süre ve doz ile ilişkili, daha geniş çaplı klinik ve deneysel çalışmalara ihtiyaç vardır.

Anahtar Kelimeler: Sklerozan enkapsüle peritonit, adalimumab



ABSTRACT

The Efficacy of Adalimumab Treatment in the Experimental Model of Sclerosing Encapsulated Peritonitis

Introduction: Peritoneal dialysis (PD) is one of the renal replacement therapies used in patients with end-stage renal failure. Sclerosing encapsulated peritonitis (SEP) is a rare complication of long term peritoneal dialysis with high rates of mortality and morbidity. SEP is seen with irreversible fibrosis of peritoneal membrane. In the formation of fibrosis angiogenesis, fibrosis and inflammation in the peritoneal membrane. In the literature, the efficacy of immunosuppressive agents has been demonstrated in experimental SEP models.

Objective: Currently there is no effective treatment for SEP. In this study, we aimed to investigate the benefits of anti TNF, adalimumab therapy, which is an antiinflammatory treatment in the SEP model developed in rats.

Materials and method: Forty wistar albino rats were included in the study. Four groups were formed, with ten rats in each group. The study duration was determined as 42 days. Group 1 {chlorhexidine (CH) group}, 2 (CH + adalimumab group) and 3 (CH + resting group) were received with % 0.1 chlorhexidine gluconate + % 15 ethanol + SF mixture for 2 days (10 ml / kg / day) i.p. injection. Group 4 (control group) was received with SF 2 ml / day (10 ml / kg / day) for 21 days i.p.injection. Group 2 received adalimumab i.p. at a dose of 5 mg / kg at the beginning of the 4th and 6th weeks. Group 3 was followed up 21 days after the first 3 weeks without any interventional treatment. The rats in groups 1 and 2 were sacrificed on day 21 and the rats in groups 3 and 4 were sacrificed on day 42. Parietal peritoneal specimens were examined using Hematoxylin & Eosin (HE) and Masson Tricrom (MT) staining, SMA, TGF β 1 and VEGF immunohistochemical staining. All groups were analyzed for peritoneal thickness, inflammation, vascularization, angiogenesis and fibrosis.

Results: In our study, there was a statistically significant decrease in peritoneal thickness, inflammation score, fibrosis score and vascular score in the comparison of KH + Adalimumab group with KH and KH + resting group ($p < 0,001$). VEGF and TGF β 1 markers also showed a statistically significant decrease in the KH + Adalimumab group compared to the other groups ($p < 0.001$). In the KH + Resting group, the lack of regression in the morphological changes of the peritoneum means that the peritoneum is still active.

Conclusion: Compared to the other groups, there was a statistically significant decrease in peritoneal thickness, inflammation, fibrosis and vascular scoring in the adalimumab group. Adalimumab might prevent SEP development. However, there is a need for extensive clinical and experimental studies related to duration and dose.

Key Words: Sclerosing encapsulated peritonitis, adalimumab



İÇİNDEKİLER

İÇ KAPAK.....	i
TEŞEKKÜR.....	iii
ÖZET.....	iv
ABSTRACT.....	vi
KISALTMALAR ve SİMGELER.....	x
ŞEKİLLER.....	xii
TABLolar.....	xiii
RESİMLER.....	xiv
GRAFİKLER.....	xv
1.GİRİŞ ve AMAÇ.....	1
2.GENEL BİLGİLER.....	3
2.1. Kronik Böbrek Yetmezliği.....	3
2.1.1. Tanım ve Evreleme.....	3
2.1.2.Epidemiyoloji ve İnsidans.....	5
2.1.3.Etyoloji ve Etyopatogenez.....	8
2.1.4.Son Dönem Kronik Böbrek Yetmezliğinde Tedavi.....	8
2.2. Periton Membranının Klinik Anatomi ve Fizyolojisi.....	9
2.3. Periton Diyalizi.....	11
2.3.1.Periton Diyalizi Komplikasyonları.....	12
2.3.2.Ultrafiltrasyon Yetersizliği.....	13
2.4.Peritoneal Fibrozis.....	14
2.4.1.Sklerozan Enkapsüle Peritonit.....	16
2.5.Adalimumab.....	19

3. GEREÇ VE YÖNTEM.....	21
3.1.Çalışmanın Etik Kurulu.....	21
3.2.Kullanılan hayvanların sayı ve tür olarak seçilme nedenleri.....	21
3.3.Araştırmada kullanılan deney hayvanlarının bakım yeri, süresi ve koşulları.....	21
3.4.Kullanılan anestezi ve analjezi türü.....	21
3.5.Deney hayvanının araştırmadan çıkarılma kriterleri.....	21
3.6.Deneysel Tasarı.....	22
3.7.Histopatolojik Değerlendirme.....	23
3.8.İstatistiksel Değerlendirme.....	24
4.BULGULAR.....	25
4.1.Çalışma Gruplarının Değerlendirilmesi.....	25
5.TARTIŞMA.....	34
6.KAYNAKLAR.....	38

KISALTMALAR VE SİMGELER

ACR	Albümin kreatinin oranı
AEH	Albümin ekskresyon hızı
AGE	İleri glukozillenme son ürünü
APD	Aletli periton diyalizi
CA	Kanser antijeni
ÇOMÜ	Çanakkale Onsekiz Mart Üniversitesi
ÇOMÜDAM	ÇOMÜ Deneysel Araştırmalar ve Uygulama Merkezi
EMT	Epitelyal- mezenkimal dönüşüm
GAPD	Gece aralıklı periton diyalizi
GDP	Glukoz yıkım ürünü
GFH	Glomerüler filtrasyon hızı
H&E	Hematoksilen & Eosin
HD	Hemodiyaliz
IgG	İmmunglobulin G
IHA	İntersitisyel akciğer hastalığı
IL	İnterlökin
ISPD	Uluslararası Periton Diyalizi Derneği
i.p.	İntraperitoneal
i.m.	İntramuskuler
KBH	Kronik böbrek hasarı
KBY	Kronik böbrek yetmezliği
KH	Klorheksidin glukonat
lt	Litre
mg/kg	Miligram/kilogram
ml/dk	Mililitre/dakika
ml/kg	Mililitre/kilogram
mm	Milimetre
μ	Mikron
μm	Mikron metre

MT	Masson trikrom
PD	Periton diyalizi
PET	Peritoneal eşitleme testi
RRT	Renal replasman tedavisi
SAPD	Sürekli ayaktan periton diyalizi
SDBY	Son dönem böbrek yetmezliği
SEP	Sklerozan enkapsule peritonit
SF	İsotonik salin
SMA	Smooth muscle actin
TACE	TNF α converting enzim
TGF β	Transforming growth factor
THP-1	T helper cell line
TNF α	Tümör nekrozis factor alfa
TNFR	TNF reseptörleri
VEGF	Vasküler endotelyal growth factor
UFY	Ultrafiltrasyon yetersizliği

ŞEKİLLER

Şekil 2.1.: GFH ve albüminüri kategorilerine göre kronik böbrek hastalığı prognozu.....	5
Şekil 2.2.: Peritoneal membranın şematik sunumu.....	11
Şekil 2.3.: Ultrafiltrasyon kaybının şematik gösterimi.....	14
Şekil 2.4.: Peritoneal fibrozis şematik gösterimi.....	16
Şekil 2.5.: SEP için önerilen tanı algoritması.....	19



TABLolar

Tablo 2.1.: 2012 yılı KDIGO kılavuzuna göre kronik böbrek hastalığı kriterleri.....	3
Tablo 2.2.: 2012 yılı KDIGO kılavuzuna göre KBH'de GFH Kategorisi.....	4
Tablo 2.3.: 2012 yılı KDIGO kılavuzuna göre KBH'de Albüminüri Kategorisi.....	4
Tablo 2.4.: 2015 yılı içinde ilk kez RRT'ye başlanan hastaların (çocuk hastalar dahil) uygulanan RRT tipine göre dağılımı.....	7
Tablo 2.5.: 2015 yıl sonu itibarıyla kronik HD/PD programında veya fonksiyone greftle izlenmekte olan tüm hastaların (çocuk hastalar dahil) RRT tipine göre dağılımı.....	7
Tablo 2.6.: 2015 yılı sonu itibarıyla PD (SAPD/APD) hasta sayısı prevalansı.....	7
Tablo 2.7.: 2015 yılı sonu itibarıyla PD hastalarının tipine göre prevalansı.....	7
Tablo 2.8.: Ülkemizde 2015 yıl sonunda prevalan PD hastalarının etiyolojik nedenlere göre dağılımı.....	8
Tablo 2.9.: SEP'te radyolojik görüntülemeler ve bulgular.....	18
Tablo 4.1.: Kontrol ve deney gruplarına göre değişkenlerin ortalamalarının karşılaştırılması.....	32
Tablo 4.2.: Kontrol ve deney gruplarına göre değişkenlerin ortancalarının karşılaştırılması.....	33
Tablo 4.3.: İnflamasyon durumunun gruplara göre dağılımı.....	33

RESİMLER

Resim 4.1.: KH grubu (A) ve kontrol grubunda (B) parietal peritonun makroskopik görünümü.....	25
Resim 4.2.: Histopatolojik olarak gruplara ait parietal periton kalınlıkları (H&E boyasıyla).....	26
Resim 4.3.: Histopatolojik olarak gruplara ait parietal periton fibrozisi (MT boyasıyla).....	28
Resim 4.4.: İmmünohistokimyasal olarak gruplara ait peritoneal vaskülarizasyonun görünümü (SMA boyasıyla).....	29
Resim 4.5.: VEGF immünohistokimyasal boyama ile gruplara ait parietal periton görünümü.....	30
Resim 4.6.: TGF β 1 immünohistokimyasal boyama ile gruplara ait parietal periton görünümü.....	31

GRAFİKLER

Grafik 2.1.: Türkiye’de erişkin popülasyonda kronik böbrek hastalığı prevalansı ve evrelere göre dağılımı.....6

Grafik 4.2.: Gruplara göre periton kalınlığı ortalamalarının karşılaştırılması.....27



1.GİRİŞ ve AMAÇ

Periton diyalizi (PD), kronik böbrek yetmezliği gelişen hastalarda uygulanan bir renal replasman tedavisi (RRT) yöntemidir. PD, su ve solütlerin sıvı içeren iki ortam arasında yarı geçirgen bir membran olan periton aracılığıyla yapılan diyalizdir. PD ile ilişkili olarak görülen peritoneal fibrozis, basit fibrozisten sklerozan enkapsüle peritonite (SEP) kadar değişik görünümde olabilir. SEP, PD tedavilerinin nadir görülen ancak mortalitesi ve morbiditesi yüksek bir komplikasyonu olup periton membranının geri dönüşümsüz fibrozisi ile seyrederek (1). PD süresi arttıkça peritoneal fibrozis riski artmaktadır. Peritoneal fibrozis oluşumuna neden olabilecek risk faktörleri; akut peritonitler, uzun süreli yüksek glukoz maruz kalma, biyouyumsuz diyaliz sıvıları, üremi ve kronik inflamasyondur (2,3).

Mezotelyal hücrelerde, hasara maruz kalma ya da fibroblastlardan büyüme faktörü salgılanmasıyla epitelial-mezenkimal dönüşüm (EMT) gerçekleşir. Peritoneal mezotelyal hücrelerdeki bu dönüşüm anjiogenezi stimüle eder ve solüt transportu bozulur. Periton diyaliz sıvılarındaki glukoz, doza ve süreye bağlı olarak üzere mezotelyal hücrelerden transforming growth faktör beta (TGF β) sentezini indükler. Bu etkilere, ileri glukozillenme son ürünleri (AGE) ve glukoz yıkım ürünleri (GDP) de katkı sağlar. AGE'lerin peritoneal dokuda birikmesi, çeşitli büyüme faktörlerinin salgılanmasını sağlar; sonuç olarak, ultrafiltrasyon yetersizliği (UFY) gelişir. GDP'lere maruz kalmak; sitotoksik hasarın artmasına ve mezotelyal hücrelerde proinflamatuvar yanıtı neden olur. Ayrıca, GDP'ler mezotelyal hücrelerden vasküler endotelial büyüme faktörü (VEGF) salgılanmasını uyararak vasküler permeabiliteyi ve anjiogenezi artırır. Mezenkimal hücrelerin periton diyaliz sıvılarına maruz kalması sonucunda alfa düz kas aktinin (α -SMA) ve vimentin salınımı artar. Anjiogenez ve fibrozis; büyüme faktörleri, inflamatuvar sitokinler ve EMT ile yakından ilişkili gözükmektedir (4,5).

Adalimumab; insan kökenli TNF antikorudur. Yapılan bazı çalışmalarda adalimumabın, VEGF düzeylerinde azalma ve anjiogenezde gerileme yaptığı gösterilmiştir (6). Anti TNF tedavinin kontrolsüz inflamasyonu azalttığı da saptanmıştır (7).

SEP için günümüzde hala etkin bir tedavi mevcut değildir. Deneysel SEP modellerinde EMT patogenezinde rol oynayan sitokinleri hedef alan tedavi yöntemleri denenmektedir. Bu çalışmamızda, ratlarda oluşturulan SEP modelinde antiinflamatuar bir tedavi olan anti-TNF, adalimumab tedavisinin yararlarını araştırmayı amaçladık.

2.GENEL BİLGİLER

2.1. Kronik Böbrek Yetmezliği

Kronik Böbrek Yetmezliği (KBY): Çeşitli hastalıklara bağlı olarak nefronların progresif ve geri dönüşümsüz kaybı ile karakterize bir hastalıktır. Son yıllarda sıklığının giderek artması ve yüksek mortalite ve morbiditeye sebep olması nedeniyle ciddi bir halk sağlığı problemi haline gelmiştir.

2.1.1. Tanım ve Evreleme

Kronik Böbrek Hastalığı (KBH): Böbrek yapı ve fonksiyonlarının 3 aydan uzun süren progresif ve geri dönüşümü olmayan bir şekilde kaybı sonucu glomeruler filtrasyon hızının (GFH) 60 ml/dk/1.73m² altında olmasıdır. KBH, Böbrek Hastalıkları Sonuç Kalite Girişimi (K/DOQI) (Kidney Disease Outcomes Quality Initiative) tarafından hazırlanan 2012 Kronik Böbrek Hastalıkları Değerlendirme ve Sınıflama Kılavuzuna göre KBH 3 aydan uzun süredir devam eden, sağlığa olumsuz etkileri olan böbrek yapı ve fonksiyonundaki anormallikler olarak tanımlanmıştır (8). Bu kılavuza göre kronik böbrek hastalığı kriterleri Tablo 2.1'de gösterilmiştir. 2012 yılı KDIGO kılavuzuna göre KBH'de GFH kategorisi Tablo 2.2'de gösterilmiştir. KBH'de albüminüri kategorisi, 2012 yılı KDIGO kılavuzuna göre Tablo 2.3'te gösterilmiştir. GFH ve albüminüri varlığına göre kronik böbrek hastalığı prognozu Tablo 2.4'te gösterilmiştir. (8,9)

Tablo 2.1.: 2012 yılı KDIGO kılavuzuna göre kronik böbrek hastalığı kriterleri.

KBH Kriterleri (en az biri 3 aydan uzun süredir var olmalı)	
Böbrek hasarının belirteçleri	Albüminüri (AEH \geq 30 mg/24 saat; ACR \geq 30 mg/gr) İdrar sediment anormallikleri Tübüler bozukluklara bağlı anormallikler Histolojik olarak saptanmış anormallikler Görüntüleme ile saptanmış yapısal anormallikler Böbrek nakli öyküsü
Azalmış GFH	GFH < 60 ml/dk/1,73 m ²

K/DOQI'nun, standardizasyonu sağlamak amacıyla yayınlanan 2012 kılavuzuna göre KBH GFH'ye göre 5 evreye ayrılmaktadır.

Tablo 2.2.: 2012 yılı KDIGO kılavuzuna göre KBH'de GFH Kategorisi.

Evre	GFH (ml/1.73 m ²)	Tanım
1	≥ 90	Normal veya yüksek
2	60-89	Hafif azalmış
3a	45-59	Hafif- orta azalmış
3b	30-44	Orta- şiddetli azalmış
4	15-29	Şiddetli azalmış
5	< 15 veya diyaliz	Böbrek yetmezliği

Tablo 2.3.: 2012 yılı KDIGO kılavuzuna göre KBH'de Albüminüri Kategorisi.

Albüminüri Evreleri	AEH (mg/gün)	Tanımlar
A1	<30	Normal/hafif artmış
A2	30-300	Orta artmış
A3	>300	Şiddetli artmış

Şekil 2.1.: GFH ve albüminüri kategorilerine göre kronik böbrek hastalığı prognozu.

				Persistan Albüminüri Kategorileri		
				A1	A2	A3
				Normal / yüksek normal	Yüksek	Çok yüksek
				<30 mg/g <3 mg/mmol	30-300 mg/g 3-30 mg/mmol	>300 mg/g >30 mg/mmol
GFH Kategorileri (ml/dk/1,73 m ²)	G1	Normal veya yüksek	≥90			
	G2	Hafif azalmış	60-89			
	G3a	Hafif - orta derecede azalmış	45-59			
	G3b	Orta - şiddetli derecede azalmış	30-44			
	G4	Şiddetli azalmış	15-29			
	G5	Böbrek yetmezliği	<15			

Yeşil: Düşük risk (Böbrek hastalığının diğer belirtileri, kronik böbrek yetmezliği yoksa)

Sarı: Orta derecede artmış risk **Turuncu:** Yüksek risk

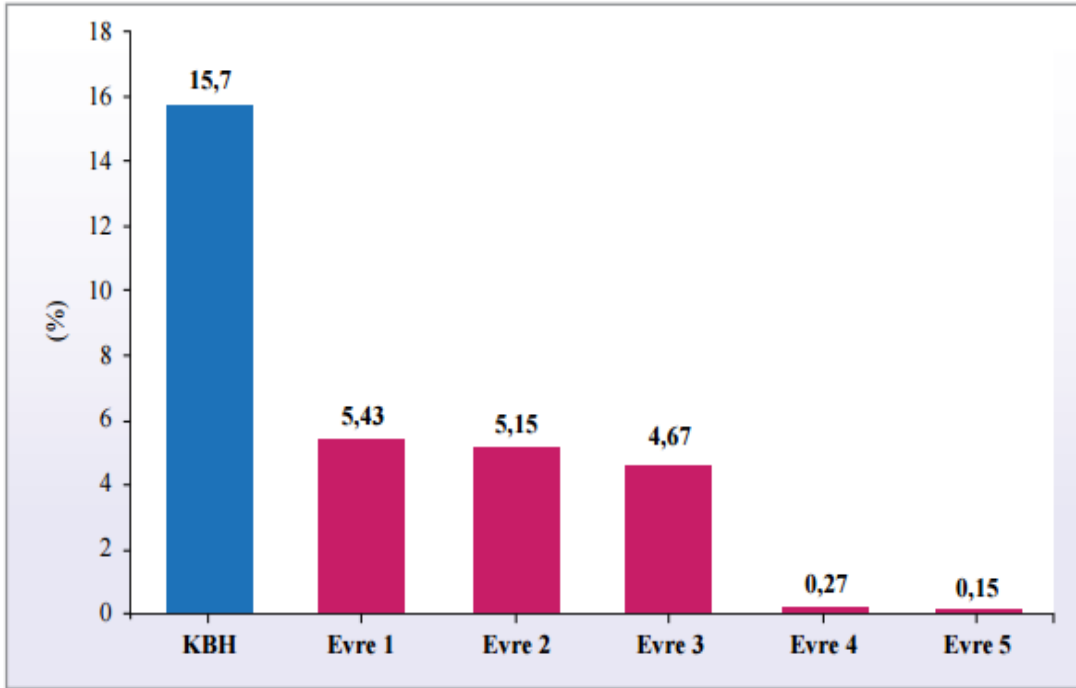
Kırmızı: Çok yüksek risk

2.1.2.Epidemiyoloji ve İnsidans

Kronik böbrek hastalığının erken ve orta evreleri genel olarak asemptomatiktir. KBH'nin insidans ve prevalansını belirlemek için toplum temelli araştırmalar gereklidir. KBH prevalansını değerlendirmek için birçok ülkede çeşitli çalışmalar yapılmıştır (10,11). Bu sonuçlara göre dünyada KBH oranı % 10-16, mikroalbüminüri oranı ise % 6-14 arasında değişmektedir. Bu oranlara göre dünyada yaklaşık 500 milyondan fazla KBH hastası olduğu düşünülmektedir. Türk Nefroloji Derneği'nin ülkemizde yaptığı CREDIT çalışmasıyla KBH prevalansı ve komorbid hastalıkların sıklığı belirlenmiştir. 18 yaşın üzerindeki 10.748 bireyde yapılan CREDIT çalışmasının ilk faz sonuçlarına göre; Türkiye'deki erişkin popülasyonda KBH prevalansı %15,7 saptanmıştır (grafik 2.1.) (9); % 5,1 hasta da ise GFH düşük (<60 ml/dk) KBH olarak

bulunmuştur. Bu oranlara göre, Türkiye’de yaklaşık 7,3 milyon erişkin KBH hastası mevcuttur ve bu popülasyon içindeki 2,4 milyon kişide GFH’nin 60 ml/dk’nın altında olduğu düşünülmektedir. Aynı çalışmada mikroalbüminüri oranı %10,2, aşikar nefropati oranı ise % 2 bulunmuştur (12).

Grafik 2.1.: Türkiye’de erişkin popülasyonda kronik böbrek hastalığı prevalansı ve evrelere göre dağılımı.



2015 yılında Türkiye’de yayınlanan Registry- 2015 sonuçlarına göre, RRT gerektiren son dönem böbrek yetmezliği (SDBY) prevalansı milyon nüfus başına 935,4; insidansı 147,3 olarak saptanmıştır (Bu sayıya çocuk hastalar dahildir). Bu rapor sonuçlarına göre ilk kez RRT’ye başlanan hastaların RRT tipine göre dağılımı Tablo 2.4’te, kronik HD/PD programında veya fonksiyone greftle izlenmekte olan tüm hastaların RRT tipine göre dağılımı Tablo 2.5’te, PD (SAPD/APD) hasta sayısı prevalansı Tablo 2.6’da, hastalarının PD modalitelerine göre prevalansı ise Tablo 2.7’de gösterilmiştir (13).

Tablo 2.4.: 2015 yılı içinde ilk kez RRT'ye başlanan hastaların (çocuk hastalar dahil) uygulanan RRT tipine göre dağılımı.

RRT Tipi	n	%
Hemodiyaliz	9950	82,69
Periton Diyalizi	995	8,58
Transplantasyon	1012	8,73
Toplam	11597	100,00

Tablo 2.5.: 2015 yıl sonu itibariyle kronik HD/PD programında veya fonksiyone greftle izlenmekte olan tüm hastaların (çocuk hastalar dahil) RRT tipine göre dağılımı.

RRT Tipi	n	%
Hemodiyaliz	55951	77,31
Periton Diyalizi	3909	5,31
Transplantasyon	12800	17,38
Toplam	73660	100,00

Tablo 2.6.: 2015 yılı sonu itibarıyla PD (SAPD/APD) hasta sayısı prevalansı.

	n	%
Toplam PD Hastası	3909	100,00

Tablo 2.7.: 2015 yılı sonu itibarıyla hastalarının PD modalitelerine göre prevalansı.

PD Tipi	n	%
SAPD	2639	69,47
APD	1160	30,53
Toplam	3799	100,00

2.1.3 Etiyoloji ve Etyopatogenez

Kronik böbrek yetmezliği nedenleri cinsiyete, yaşa, ülkeye göre farklılıklar gösterir. Dünyanın her yerinde diyabete bağlı SDBY sıklığı giderek artmaktadır. Geçmişte KBH'ye götüren en önemli neden kronik glomerulonefritler iken, günümüzde en sık nedenler diyabet ve hipertansiyondur. Diyabetik nefropati tüm ırk ve etnik kökenlerde ilk sırada yer almaktadır (14). Ülkemizde Registry- 2015'te yayınlanan KBH'nin etyolojik nedenlere göre dağılımı Tablo 2.8'de gösterilmiştir (13).

Tablo 2.8.: Ülkemizde 2015 yıl sonunda prevalan PD hastalarının etyolojik nedenlere göre dağılımı.

Etiyoloji	n	%
Hipertansiyon	421	35,44
Diabetes Mellitus	244	20,54
Tip 1 DM	55	4,63
Tip 2 DM	189	15,91
Kronik Glomerulonefrit	101	8,50
Otozomal Dominant Polikistik Böbrek Hastalığı	70	5,89
Kronik Tübülointersitisyel Nefrit	32	2,69
Amiloidoz	18	1,51
Obstrüktif Nefropati	17	1,43
Renal Vasküler Hastalık	11	0,93
Diğer	129	10,86
Etiyolojisi Bilinmeyen	145	12,21
Toplam	1188	100,00

2.1.4. Son Dönem Kronik Böbrek Yetmezliğinde Tedavi

Son dönem böbrek yetmezliğinde renal replasman tedavisi uygulamaları yapılmaktadır. Diyaliz yöntemi olarak hemodiyaliz veya periton diyalizi kullanılmaktadır.

2.2. Periton Membranının Klinik Anatomi ve Fizyolojisi

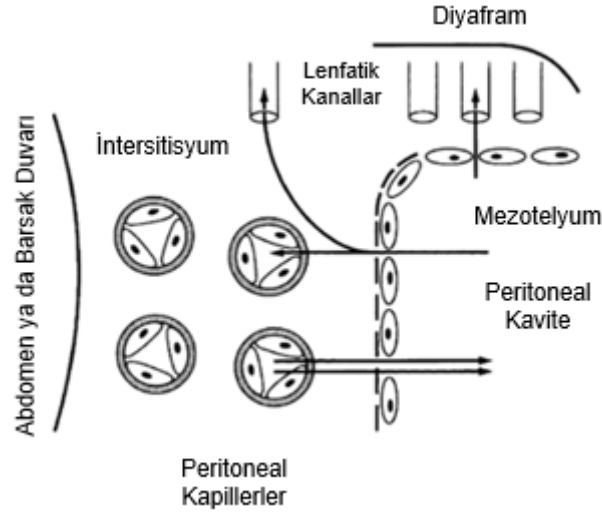
Periton membranı, embriyolojik olarak mezenkimal dokudan gelişmiştir ve mezotelyum tabakası ile kaplanmış ince bağ dokusu tabakalarından oluşur. İnsanda periton yüzey alanı yaklaşık 1,72- 2,08 m² olarak hesaplanmıştır. Otopsi çalışmalarında erişkinde ortalama periton yüzey alanı 1,0-1,3 m² ölçülmüştür. Periton/vücut alanı ortalama 0,6-0,8'dir. İntestinal mezotelyum, mezenter doku ile birlikte vücudun toplam %49'luk mezotelyal alanını kaplamaktadır. Toplam periton yüzeyinin yaklaşık %60'ı visseral periton (10'u karaciğeri çevreleyen); %30'u mezenter ve omentum ve %10'u parietal peritondan oluşur (15). Periton, karın duvarını saran parietal periton ve iç organları çevreleyen visseral peritondan oluşan seröz bir membrandır.

Peritoneal kavite, parietal ve visseral membran arasındaki potansiyel boşluktur. Peritoneal kavite, normalde 100 ml'den az bir sıvı içermektedir ancak 20 kat fazlasına kadar ve kişiyi rahatsız etmeyecek şekilde artırılabilir (16). Peritoneal kavite, mezotelyal hücreler ile lenf ve kan damarlarının olduğu bağ dokusuyla kaplıdır. Vücut yüzey alanı yaklaşık 1-2 m² dir. Efektif vücut yüzey alanı 1 m² den az olup adhezyonlar ve geçirilmiş abdominal cerrahi ile daha da azalabilir (16,17).

Normal erişkinde total splenik kan akımı istirahat halinde 1,000-2,400 ml/dk hızındadır. Visseral periton ve intraperitoneal organlar çölyak, süperior ve inferior mezenterik arterden; parietal periton ve altındaki kas sistemi sirkumfleks, iliak, lumbar, interkostal ve epigastrik arterlerden beslenmektedir. Visseral periton ve iç organların venöz dolaşımı portal vene, parietal peritonun venöz dönüşü sistemik venlere olmakta ve portal sistemi bypass etmektedir. İntraperitoneal olarak verilen atropin, kafein, glukoz, glisin, progesteron ve bazı vazoaaktif ilaçların karaciğerde metabolize olduğu gösterilmiştir (19,20).

Vücudun birçok dokusunda olduğu gibi peritonda da geniş bir lenfatik ağ vardır. Peritoneal lenfatikler diyafram altındaki stomata denilen açıklıklardan ve karın duvarından başlarlar; ductus thoracicus ve sağ ductus lymphaticus aracılığı ile vena subclaviaya dökülürler. Birçok fizyolojik faktörün değişimi, lenfatik uptake hızına etki eder. Bunlar özellikle intraperitoneal hidrostatik basınç, vücut postürü ve farmakolojik ajanlardır. Molekül ağırlığı 20000 daltonun üzerindeki maddelerin periton boşluğunu

terk etmeleri sadece lenfatik absorpsiyon yolu ile olabilmektedir (21). Kapiller duvarların en azından iki farklı por büyüklüğü olduğuna inanılmaktadır. Büyük olanları öncelikle venül sonlarında, küçük olanlar ise arteriol sonlarında lokalizedir. Endotelial hücrelerin ayrıca intrasellüler porlar veya akuaporları olduğu düşünülmektedir. Kapiller duvar, intersitisyel doku ve mezotel hücre tabakası, peritoneal kapillerlerdeki solütlerin peritoneal kaviteye geçebilmesi için aşması gereken bariyerlerdir. Mezotelial tabakanın durgun sıvı katmanı da bu bariyeri destekler. Mezenter doku, ayrıca, abdominal organlar arasındaki sürtünmeden korumayı sağlar ancak peritoneal su ve solüt transportunda ana bariyer değildir. Normal parietal membran yüzeyi tek katlı mezotel hücreleri ile örtülüdür. Bu hücreler devamlılık gösterir ve ince, kaygan bir sıvı tabakası oluşturan mikrovilluslar içerir. Mezotel hücreler sürfaktan benzeri molekül sentezler; peritonu kayganlaştırır, konak savunmasını düzenler. Ayrıca CA (kanseri antijeni) 125 salgılar. Mezotel hücreleri bazal membran üzerinde yer alırlar. Bu bazal membran 25-40 mm kalınlıkta olup tip 4 kollajen, proteoglikojen ve glikoproteinler içerir. Mezotel tabakasının altında intersitisyum adı verilen, peritonu destekleyici ve mukopolisakkaridten oluşan bağ dokusu yer alır. Burada birçok kollajen lifi, kan damarları, lenfatikler ile nadir makrofajlar, glukozaminoglikanlar ve fibroblastlar yer alır. Aköz ve lipofilik fazları vardır. Aköz fazı su, elektrolit, protein, besin ve hormonların transportunu yönetir. Membranın mezotel altı sıkı bağ dokusu, elastik fibrillerle sarılmış kollajen lifleri içerir. Makrofajlar ve fibroblastlar, dendrositlerle birlikte bu sıkı dokudan geçer. Vasküler yatak, sıkı doku ve altındaki adipoz dokudan zengindir (16,22). Periton membranı, küçük moleküllü solütlere ve sıvılara karşı yarı geçirgen bir zar olarak görev alır. Ayrıca fizyolojik koşullarda, diyafram bölgesinde belli alanlarda büyük moleküllü maddelerin ve bakterilerin kana geçişlerini engeller. Böylesi büyük moleküller mezotel hücreleri arasında bulunan bazı açıklıklardan emilebilirler. Mezotel hücreleri arasındaki açıklıklar elastiktir ve çapı 10 μ ' a kadar olan moleküllerin geçişine izin verirler (22,23). Aquaporin 1, osmotik gradientle çalışan, su geçişini sağlayan kanallardır. Öncelikle böbrekte proksimal tübülün apikal ve bazolateral kısmında olmakla birlikte çeşitli nonfenestre epitelde izlenebilir. Peritoneal kapillerler ve venüllerin endotel hücrelerinde saptanmıştır. Peritoneal dokular ayrıca aquaporin 3 ve 4 içerir ancak daha düşük seviyede bulunur. Peritoneal membranın şematik sunumu Şekil 2.2'de gösterilmiştir (24).



Şekil 2.2.: Peritoneal membranın şematik sunumu.

Difüzyon ve transkapiller ultrafiltrasyon iki yolla olmaktadır. Transkapiller ultrafiltrasyon, peritoneal kaviteden küçük interendotelyal porlar ve su kanallarıyla transselüler olarak gerçekleşir. Parietal kaviteden lenfatik absorpsiyon, bir kısmı doğrudan subdiyafragmatik lenfatikler ve bir kısmı mezotelyuma drene olan lenfatiklerle olur (24).

2.3. Periton Diyalizi

Periton diyalizi, su ve solütlerin sıvı içeren iki ortam arasında yarı geçirgen bir membran olan periton zarı aracılığıyla diyalizdir. Periton membranındaki kapiller kanın hidrostatik basıncı ve diyaliz solüsyonunda bulunan ozmotik maddelerin basıncı, su ve solütlerin taşınmasına etki eder. Bu nedenle solüt ve su taşınmasında periton membranının yüzey alanı ve geçirgenliği en önemli belirleyicilerdir (25). Periton diyalizi birçok hasta için ilk diyaliz yöntemi olarak tercih edilebilir. Hemodiyaliz ile kıyaslandığında ilk 2 yıllık sağkalımın daha iyi olması, düşük maliyeti, ev tedavisinin uygunluğu, esnek program yapabilme ve hastanın özgürlüğünün artması periton diyalizinin ilk tercih nedenleridir (26). Tüm bu avantajlarına rağmen her hastaya PD uygun olmayabilir. PD uygulanmasının kesin kontrendikasyonları; dökümente edilen periton fonksiyon kaybı ve diyalizat sıvı geçişini kısıtlayacak diffüz intraabdominal yapışıklıkların olmasıdır. Bu şartlarda yeterli diyaliz yapma şansı olmayacaktır. Bununla birlikte rölatif kontrendikasyonu olan hasta gruplarında en yaygın neden vücut ölçülerinin sınırlamasıdır. Morbit obezitede yeterli diyaliz sağlanamayacaktır. Diğer

nedenler ise iskemik ya da inflamatuvar barsak hastalığı, abdominal duvar ya da katater çıkış yeri enfeksiyonu riskini artıracak deri enfeksiyonlarıdır (16).

Periton diyalizi; sürekli ayaktan periton diyalizi (SAPD) ve aletli periton diyalizi (APD) olmak üzere iki şekilde yapılır. SAPD'de diyaliz solüsyonu hastanın tolerabilitesine göre 2-2,5 litrelik miktarlarda ve 4-6 saatte bir değişim yapılarak peritoneal kavitede sürekli diyalizat bulunmasını sağlar. Diyaliz sıvısı, hasta tarafından manuel karın içine doldurulur ve boşaltılırken de yer çekimi kullanılır. Boşaltım sonrasında yeni diyalizat tekrar karna doldurulur. APD'de ise bu sıvı değişimleri otomatik bir cihaz yardımıyla yapılır. APD de kendi içinde, sürekli döngüsel periton diyalizi (SDPD) ve gece aralıklı periton diyalizi (GAPD) olmak üzere iki farklı yöntemle ayrılır. SDPD'de hastalar gece makineye bağlanırlar 1,5-3 litrelik diyaliz sıvısı 3-4 kez değiştirilir. Hasta makinede yaklaşık 8-10 saat harcar. Sonrasında hasta makineden ayrılırken karın içindeki sıvı yeniden doldurulur ve hasta gün içinde 1-2 kez manuel değişiklik yapar. En sık kullanılan PD yöntemi SAPD dir. GAPD ise hasta geceleri makinede kalır, gece sonunda karın içine sıvı verilmez, kuru bırakılır. GAPD önemli rezidual fonksiyonu olan hastalara saklanır. SDPD'ye göre solüt klirensi düşüktür (27).

2.3.1.Periton Diyalizi Komplikasyonları

Enfeksiyöz komplikasyonlar: Kateter çıkış yeri enfeksiyonu, tünel enfeksiyonu ve peritonitler (1)

Katetere bağlı komplikasyonlar: Kateterin takılması sırasında iç organlarda perforasyon- hemoraji, fibrin ya da pıhtı ile tıkanması, omentum ve barsak anslarının kateter çevresine sarılması, kateterin karın içinde migrasyonu, pozisyon değiştirmesi ya da kıvrılması, kateterden kaçak olmasıdır.

Karın içi basınç artışı nedeniyle mekanik komplikasyonlar: Herni ve fitik oluşumu, kateter çevresi ya da karın duvarından diyaliz sıvısı sızıntısı, abdominal ödem, genital ödem, sırt ağrısı, diyaliz sıvısından oluşan gerilmeye bağlı karın ağrısı, gastrointestinal rahatsızlıklardır (16,28,29).

Solunumsal komplikasyonlar: Hidrotoraks, uyku apne sendromu, solunum fonksiyonlarında değişikliklerdir (28).

Metabolik komplikasyonlar: Beslenme bozukluğu, glukoz Emilimi, hiperglisemi, hiperinsülinemi, hiperleptinemi, lipid bozuklukları, protein kaybı, hipoalbuminemi,

sodyum yüksekliđi- dūřūklūđū, potasyum yüksekliđi-dūřūklūđū, kalsiyum yüksekliđi-dūřūklūđū, fosfor yüksekliđi- dūřūklūđū, kilo kaybı, dūřūk dōngūlū kemik hastalıđı ve kalp damar hastalıklarında artıřtır (16,28,29).

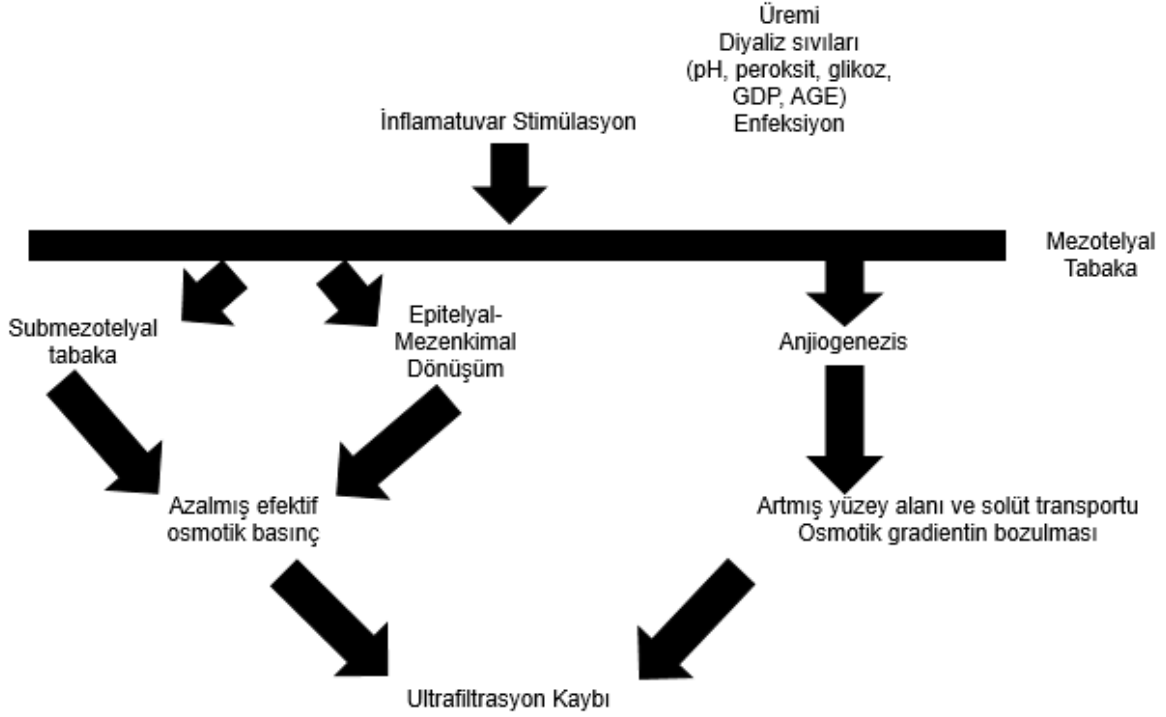
Membran deđiřikliđine bađlı komplikasyonlar: Ultrafiltrasyon yetersizliđi, sklerozan enkapsūle peritonitdir (1).

2.3.2.Ultrafiltrasyon Yetersizliği

Ultrafiltrasyon yetersizliđi (UFY), uzun dōnem periton diyalizi yapılan hastalarda ortaya çıkan önemli bir komplikasyondur. UFY; %3,86'lik ya da %4,25'lik glukoz solūsyonlarından birinin karın içine 2 lt verilerek 4. saatin sonunda net 400 ml'den az ultrafiltrasyon elde edilmesi olarak tanımlanmıřtır (30). 4 yıldan uzun sūreli PD yapan hasta takipleri sonucunda %30-51 hastada UFY geliřtiđi grūlmūřtūr. Hastanın kuru ađırlıđını korumak için gūn içinde en az 2 hipertonic diyaliz sıvısı kullanıldıđında UFY dūřūnūlmelidir (31). Uzun sūreli biyouyumsuz diyaliz sıvısı kullanımı, periton membranında giderek artan fibrozis ve anjiogeneze yol açar; bunun sonucunda da UFY ortaya çıkar (32). Ultrafiltrasyon kaybı řematik olarak řekil 2.3'te gösterilmiřtir (33).

UFY'nin major nedenleri řunlardır:

- Artmış glukoz emilimi, osmotik gradientin giderek azalmasına yol açar.
- Yūzey alanında geçirgenlik artıřı
- Peritoneal membranda adezyon ve fibrozis gelişmesi
- Lenfatik emilimde artış olması ve aquaporin kaybıdır (1).



Şekil 2.3.: Ultrafiltrasyon kaybının şematik gösterimi.

Düşük molekül ağırlıklı solütlerin PD sırasında 4 saat boyunca periton geçirgenliğini değerlendirmek için peritoneal eşitleme testi (PET) kullanılabilir, test sonucu ile UFY saptanabilir.

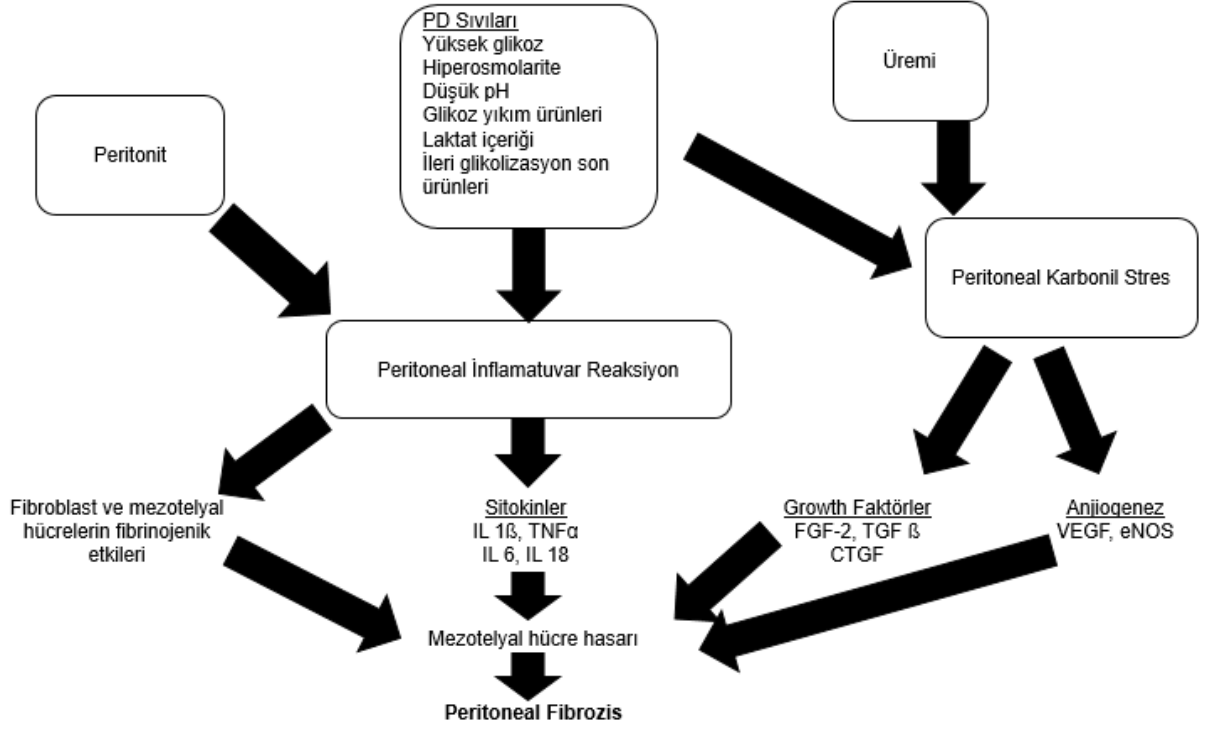
2.4.Peritoneal Fibrozis

Peritoneal fibrozis, düzenli olarak periton diyalizi uygulanan hastalarda ortaya çıkan bir durumdur. Otopsilerde ya da periton biyopsilerinde gösterilebilir. PD süresi arttıkça peritoneal fibrozis riski artmaktadır. Peritoneal fibrozis oluşumuna neden olabilecek risk faktörleri; akut peritonitler, uzun süreli yüksek glukozla maruz kalma, biyoyumsuz diyaliz sıvıları, üremi ve kronik inflamasyondur (2,3). Bu maruz kalmalar sonucunda periton membranında yeni damar oluşumu (anjiogenezis), fibrozis ve mezotel hücrelerde inflamasyon görülür. Mezotelyal hücrelerde, hasara maruz kalma ya da fibroblastlardan büyüme faktörü salgılanmasıyla epitelyal-mezenkimal dönüşüm (EMT) gerçekleşir. Peritoneal mezotelyal hücrelerdeki bu dönüşüm anjiogenezis stimüle eder ve solüt transportu bozulur. Anjiogenez ve fibrozis; büyüme faktörleri, inflamatuvar sitokinler ve EMT ile yakından ilişkili gözükmemektedir (4). Periton diyalizi ile ilişkili olarak görülen peritoneal fibrozis, basit fibrozisten SEP'e kadar değişik görünümde olabilir. Periton diyaliz tedavisinin kendisi de peritoneal fibrozisin asıl

nedenlerinden biridir. Kullanılan periton diyaliz sıvılarının özellikleri ve yapılan tedavi süresi bu süreci etkiler. Yüksek glukoz oranları; laktat ve glukoz yıkım ürünleri (GDP) ile peritoneal karbonil stresi artırarak peritoneal sklerozise yol açar (36). Periton diyaliz sıvılarındaki glukoz, gradient farkına göre avasküler jel matriksten kan damarlarına doğru diffüze olur. Anormal vasküler anjiogenezis ve mikrovasküler yüzey alanında artış, glukozun permeabilitesini çok artırır. Anormal intersitisyumun düşük direnci ve hücrelerin eksilmesi, matrikse doğru difüzyonu hızlandırır. Mikrovasküler alana bitişik osmotik gücün azalması nedeniyle anormal kan damarlarından intersitisyuma osmotik filtrasyon düşük olacaktır. Fibrozis ve peritoneal kapillerde giderek artan vaskülopati oranı, küçük solütlerin transportu ve UFY ile ilişkilidir (33). Periton diyaliz sıvılarının reaktif bileşeni D-glukoz, mezotelyal hücreleri ya doğrudan ya da yıkım ürünleri ile etkiler. Glukoz, doza ve süreye bağlı olarak mezotelyal hücrelerden transforming growth faktör beta (TGF β) sentezini indükler. Bu etkilere ileri glukozillenme son ürünleri (AGE) ve GDP de katkı sağlar. AGE'lerin peritoneal dokuda birikmesi çeşitli büyüme faktörleri salgılanmasını sağlar ve sonuç olarak UFY gelişir. GDP'lere maruz kalmak; sitotoksik hasarın artmasına ve mezotelyal hücrelerde proinflamatuvar yanıtı neden olur. Ayrıca, GDP'ler mezotelyal hücrelerden vasküler endotelial growth faktör (VEGF) salgılanmasını uyararak vasküler permeabiliteyi ve anjiogenezisi artırır. Mezenkimal hücrelerin periton diyaliz sıvılarına maruz kalması sonucunda alfa düz kas aktinin (α -SMA) ve vimentin salınımı artar. Henüz renal replasman tedavisi başlatılmamış üremik hastalarda yapılan periton biyopsilerinde periton kalınlığı artmış ve fibrozis geliştiği gösterilmiştir (5). Üremi, peritoneal karbonil stresi indükleyerek ve AGE'lerin artmasını sağlayarak peritoneal fibrozise katkıda bulunur (35).

Peritonit gelişimi PD hastalarında ciddi bir komplikasyondur. Akut peritonite yanıt olarak peritoneal mezotelyal hücrelerden, makrofaj, lenfosit ve nötrofillerden inflamatuvar sitokinler salınır. Isı, bakteriyel ürünler ve endotoksinlerin etkisiyle peritoneal makrofajlardan üretilen IL 1 ve TNF α , mezotel hücreleri ve vasküler endotel üzerinde vasküler adezyon moleküllerinin upregülasyonuna ve artmış vasküler permeabiliteye neden olur (2). Bakteriyel peritonitlerde periton sıvısında klinik remisyona olsa bile 3 haftaya kadar PD atıklarında nötrofil sayıları çok artmıştır. Peritonit, klinik olarak iyileşse bile en az 6 hafta proinflamatuvar sitokin salınımı ve sklerojenik büyüme faktörü salınımı devam eder. Periton dokusunda yerleşmiş olan makrofajlar, bakteriyel peritonit geliştiğinde, IL 1 ve TNF α proinflamatuvar sitokin salınımı yapar (33). Altı yıl düzenli SAPD yapılan hastalarda submezotelyal tabakanın

kalınlığının arttığı izlenmiştir. Bu tabaka yara dokusuna benzemekle birlikte şekilsiz, avasküler görünümde (5). Submezotelyal tabakanın avasküler bölgesinin artması, filtreleme yapılan çevrede osmotik madde konsantrasyonunu azaltır. Peritoneal fibrozis şematik olarak Şekil 2.4'te gösterilmiştir (35).



Şekil 2.4.: Peritoneal Fibrozis Şematik Gösterimi

2.4.1. Sklerozan Enkapsüle Peritonit

Sklerozan enkapsüle peritonit; uzun süreli PD yapılan hastalarda görülen nadir bir hastalıktır. Uluslararası Peritoneal Diyaliz Derneği'nin (ISPD) yaptığı tanımlamaya göre SEP; inflamatuvar belirteçlerin varlığı ya da yokluğunda, sebat eden ya da tekrarlayan barsak tıkanıklığı ile seyreden; peritoneal kalınlaşma, skleroz, kalsifikasyonlar ve enkapsülasyonun makroskopik ya da radyolojik olarak görüldüğü bir hastalıktır (37). Çeşitli ülkelerde PD hastalarında yapılan çalışmalara göre SEP insidansı %0,7 ile %3,7 arasında değişmektedir (38-41). SEP'in en önemli risk faktörü PD süresi olup bu durum muhtemelen, diyaliz sıvısının zararlı etkilerine maruz kaldığı içindir (40). Diğer risk faktörleri; PD'ye başlama yaşı, peritonit atak sayısı, peritoneal

membran transportunun hızlı olması, ultrafiltrasyon kaybı ve böbrek naklidir (42,43). SEP gelişen hastalarda mortalite ve morbidite oranı (%50 kadar) çok yüksektir. Bunun en sık nedeni; barsak tıkanıklığı komplikasyonları ve uzamış paranteral beslenmedir (41,44). Çoğu SEP vakası; SEP semptomları, iyileşemeyen peritonitler ya da böbrek nakli nedeniyle PD tedavisi sonlandırıldıktan sonra tanı alır (39,43).

SEP tanısı koyarken dört yönlü değerlendirme;

a) klinik tanı,

b) radyolojik tanı,

c) patolojik tanı,

d) prediktif testler gerekmektedir.

Klinik semptomlar, barsak fonksiyonları ve periton bütünlüğündeki patolojik süreçle ilişkilidir. Semptomlar genellikle belirsiz olup lokalize edilemez. Bulantı, kusma, dolgunluk hissi, barsak seslerinde kayıp, karın ağrısı, abdominal ya da pelvik kitle görülebilir. Kilo kaybı ve anoreksi, barsak hareket bozukluğuna bağlı görülebilir. Radyolojik değerlendirmede en sık ultrasonografi ve bilgisayarlı tomografi kullanılır; periton kalınlaşması, enkapsülizasyon ve barsak değişikliklerini gösterir (Tablo 2.9) (37).

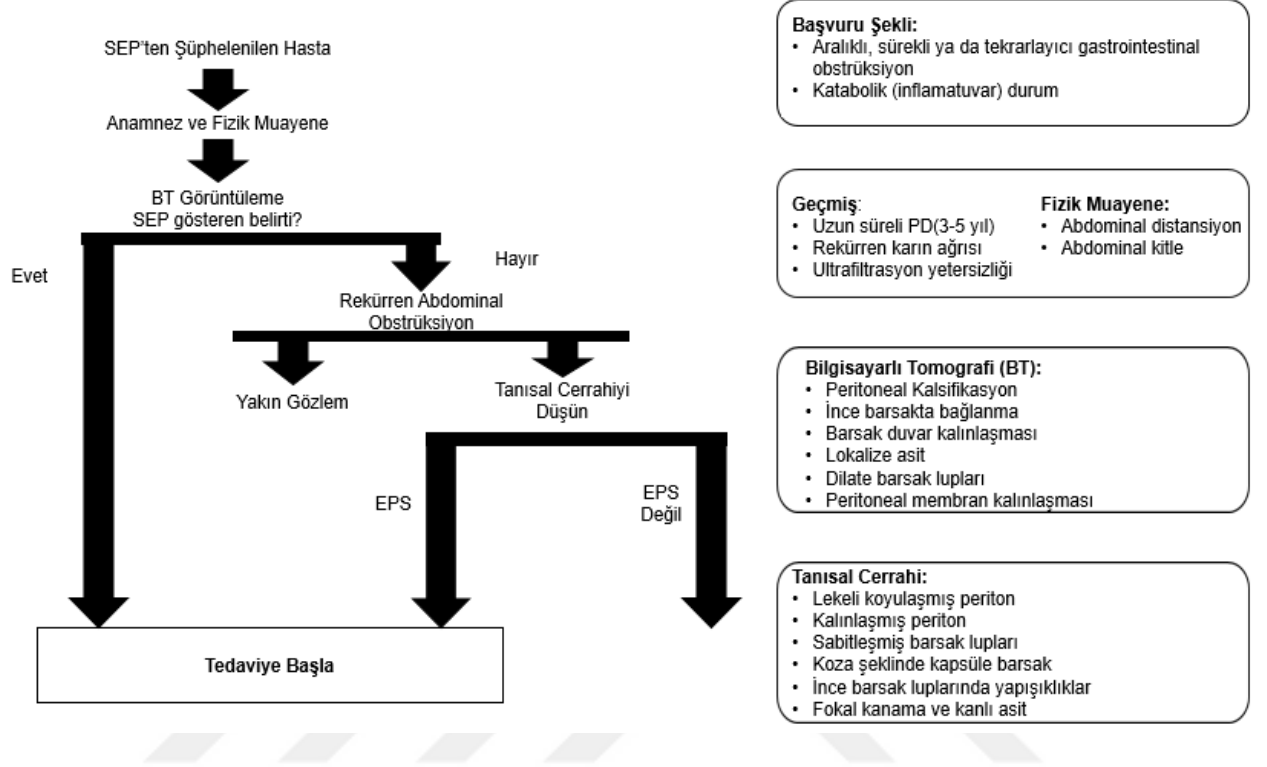
Tablo 2.9.: SEP'te radyolojik görüntülemeler ve bulgular

Görüntüleme Yöntemi	Bulgular
Ayakta Batın Grafisi	Dilate ince barsaklar Hava-sıvı seviyesi Peritoneal kalsifikasyonlar
Kontrastlı Çalışmalar	Barsak hareket bozukluğu Ayrılmış rijit dilate barsak lüpları Değişik derecelerde obstrüksiyon
Ultrasonografi	Dilate sabit barsak lüpları birleşmiş, arka kısma yapışmış İntraperitoneal ekojen bağlar Ekojenik "sandviç görünümlü" membran
Bilgisayarlı Tomografi	Çeşitli barsak segment ölçümleri Dilate barsak lüpları yapışmalar Hava-sıvı seviyesi Loküle asit Kalınlaşmış barsak duvarı ve peritoneal membran Mezenterik yağ dokunun artmış dansitesi Loküle sıvı koleksiyonları

Patolojik değerlendirmede; SEP'in erken evrelerinde ince enkapsüle membran, aktif inflamasyon gösterir. İlerleyen zamanda, kalın fibrotik membranın olgunlaşmasıyla ilerleyici olarak barsak hareketleri bozulur. Zamanla inflamasyon azalır ve barsakları çevreleyen kalın, aselüler fibrotik zar kalır. PD süresince peritoneal membranda submezotelyal kalınlaşma, fibrozis ve anjiogenezis gelişir (45). Ana patolojik mekanizma mezotelyal hücrelerin epitelyal-mezenkimal dönüşümüdür. Bu dönüşümde TGF β , merkezi düzenleyicidir (46).

Prediktif testler, SEP riski yüksek hastaları tanımlamak için geliştirilmiştir; fakat tekrarlanabilir ve güvenilir testler henüz bulunmamaktadır. Doğru SEP tanısı, klinik bulgulara ve radyolojik testlere bağlıdır (37). SEP için önerilen tanı algoritması Şekil 2.5'te gösterilmiştir (45). SEP tedavisinde; PD tedavisini kesmek, immunsupresif

tedaviler (kortikosteroidler), tamoksifen, cerrahi tedaviler ve total parenteral nütrisyon uygulanmaktadır (45).



Şekil 2.5.: SEP için önerilen tanı algoritması

2.5. Adalimumab:

Adalimumab (Humira ®); tümör nekrozis faktörü (TNF) hedef alan insan monoklonal antikorudur. TNF kaynaklı hastalıkları tedavi etmek amacıyla subkutan olarak kullanılmaktadır. Romatoid artrit, psöriatik artrit, ankilozan spondilit, Crohn hastalığı, plaklı psöriazis, juvenil idiyopatik artrit, ülseratif kolit endikasyonlarında onayı olup tedavi amaçlı kullanılmaktadır. İntestinal behçet hastalığı ve aksiyel spondiloartropati için de kullanımı kabul edilmiştir. Üveit ve hidradenitis suppurativa için çalışmalar devam etmektedir (47). Güçlü bir proinflamatuvar sitokin olan TNF, 26 kd ağırlığında olup makrofajlar, lenfositler ve vasküler endotel hücreler tarafından öncü bir tip II transmembran polipeptit olarak üretilir. Bu üretim sonrası tümör nekrozis faktör alfa konverting enzim (TACE) aracılığıyla çözünebilir forma (17 kd) dönüşerek tip I ve tip II TNF reseptörlerine (TNFR1-TNFR2) bağlanır ve biyolojik aktiviteleri yönetir (48-

51). Transmembran TNF sitotoksik aktivitenin, poliklonal B hücre aktivasyonu gibi fonksiyonları, hücre- hücre etkileşimi yoluyla gerçekleştirdiği bilinmektedir (52,53). Adalimumab ilk insan kökenli TNF antikoru. IgG1 kappa rekombinan antikoru olup insan TNF'sine yüksek afinite ve spesifite ile bağlanır. TNF'ye bağlandıktan sonra adalimumab, bu sitokinin biyolojik etkinliklerini, p55 ve p75 hücre yüzeyi TNF reseptörleri ile olan etkileşimini bloke ederek nötralize eder; böylece TNF ile ilişkili biyolojik tepkileri bastırır (54,55). Adalimumabın biyolojik etkileri antikor bağımlı, hücre aracılı sitotoksiste, kompleman aracılı sitotoksiste, apoptozis ve hücre döngüsünün durdurulması ile gösterilmiştir (54,56). İnflamatuvar barsak hastalığında anti TNF tedavi, kontrolsüz inflamasyonu azaltmaya yardımcı olur. Anti TNF tedavi ile endoskopik olarak mukozal iyileşme görülebilir. Bu durum anti TNF tedavinin uzun dönem etkinliğini gösteren güçlü bir kanıttır. İmmun aracılı anjiogeneziste azalma olması, Crohn hastalığında klinik iyileşme ve endoskopik düzelmeden sorumludur. Ayrıca, anti TNF tedavi sonrasında VEGF düzeylerinde azalma gözlenmiştir (7). Adalimumab tedavisi ile psöriazisli hastalarda VEGF düzeylerinde azalma ve anjiogeneziste gerileme olduğu gösterilmiştir (6). Adalimumab, erken bir monositik hücre hattı olan THP-1 hücrelerinin kaspaz bağımlı apoptozisine neden olur (57). Adalimumab ile indüklenen THP-1 hücre apoptozisinin çok hızlı gelişmekte olduğu invitro yapılan bir çalışmada 1 saatlik inkübasyonda gösterilmiştir (56). Aktif kaspaz 3, apoptozisin erken evresinde görülen bir belirteçtir; inaktif bir proenzim olarak self proteoliz ya da başka bir proteazla parçalanarak apoptozise giden hücrelerden salınır (58,59).

3. GEREÇ VE YÖNTEM

3.1. Çalışmanın Etik Kurulu

Bu çalışma Çanakkale Onsekiz Mart Üniversitesi Hayvan Deneyleri Yerel Etik Kurulu tarafından 21.01.2016 tarih ve 2016/01-03 sayılı kararı ile onaylandıktan sonra yapıldı.

3.2. Kullanılan hayvanların sayı ve tür olarak seçilme nedenleri

Tez araştırması, Çanakkale Onsekiz Mart Üniversitesi Deneysel Araştırmalar Uygulama ve Araştırma Merkezi (ÇOMÜDAM) Laboratuvarında gerçekleştirildi. Çalışma gruplarında 20 dişi 20 erkek olmak üzere toplamda 40 adet Wistar albino rat kullanıldı. Ratlar yaklaşık 6-8 aylık olup ağırlıkları 200-250 gram arasında değişmekteydi.

3.3. Araştırmada kullanılan deney hayvanlarının bakım yeri, süresi ve koşulları

Çalışmada kullanılan ratlar ÇOMÜDAM Laboratuvarının standart kafesleme koşullarında 24 °C oda sıcaklığında on iki saatlik karanlık / aydınlık siklusunda, her grup beşli kafeslerde tutulacak şekilde standart yemleme ve su ile 20 tanesi 21 gün, diğer 20 tanesi 42 gün süreyle barındırıldı.

3.4. Kullanılan anestezi ve analjezi türü

Çalışma sonunda hayvanların yaşamlarına son vermek için önce xylocaine i.m. 5 mg/kg ile anestezi öncesi ağrı kontrolü sağlandı. Daha sonra Ketamine Hydrochloride anestezisi 60 mg/kg i.m. yoldan verildi ve ratlar sakrifiye edildi.

3.5. Deney hayvanının araştırmadan çıkarılma kriterleri





Çalışma sırasında ratlarda istenilen peritoneal sklerozis dışında bir enfeksiyon, sistemik tepkime gelişmesi veya başka bir sebepten dolayı çalışmayı sürdüremeyecek olması çıkarılma ölçütü olarak kabul edildi.

3.6.Deneysel Tasarı

Çalışmaya alınan ratlar çalışma öncesi tartıldı ve her grupta on rat olacak şekilde dört gruba ayrıldı. Çalışma süresi toplamda 42 gün olarak belirlendi. Periton fibrozisi oluşturmak için Ishii ve arkadaşlarının modeli; %0,1'lik klorheksidin glukonat (Drogsan İlaçları AŞ. Balgat, Ankara) + %15 etanol + serum fizyolojik (SF) karışımı aseptik olarak hazırlanıp kullanıldı (60). Adalimumab (Humira®, Abbvie, 40 mg/0,8 ml) enjeksiyonu 5 mg/kg dozda (40mg/0,8 ml 40 cc SF içinde sulandırılarak) intraperitoneal enjekte edilmiştir (61). Karın içi enjeksiyonların tümünde 21 G iğne kullanıldı. Enjeksiyonlar günlük olarak peritoneal boşluğun alt kısımlarına yapılırken patolojik incelemelerde karın sol üst kadrındaki parietal periton kullanıldı. Böylece tekrarlayan enjeksiyonların peritona verdiği doğrudan hasarın etkileri ortadan kaldırılmış oldu.

40 Wistar albino rat

Deneysel tasarım:

			
<u>Grup 1(n=10)</u>	<u>Grup 2(n=10)</u>	<u>Grup 3(n=10)</u>	<u>Grup 4(n=10)</u>
Klorheksidin Grubu(KH)	Kontrol Grubu(K)	Klorheksidin+ Adalimumab Grubu	Klorheksidin+ Resting Grubu
Klorheksidin Glukonat 2 ml/i.p/gün/3 hafta (10 ml/kg/gün)	İzotonik 2 ml/i.p/gün/3 hafta (10 ml/kg/gün)	KH/gün i.p. 2ml + Adalimumab 5mg/kg 4. ve 6. hafta başında	KH/gün i.p. 2ml + Peritonu dinlendirme (4-6 hafta)

Çalışma süresi klorheksidin grubu ve kontrol grubu için yirmi bir gün (üç hafta), diğer gruplarda kırk iki gün (altı hafta) olarak belirlendi.

1.Grup: Klorheksidin Grubu: 10 adet rattan oluşan gruba sklerozan enkapsüle peritonit oluşturmak amacıyla 3 hafta boyunca %0,1 klorheksidin glukonat+ %15 etanol + SF karışımı 2 ml/gün (10 ml/kg/gün) olarak i.p. enjeksiyon yapıldı.

2.Grup: Kontrol grubu: 10 adet rattan oluşan gruba 3 hafta boyunca SF 2ml/gün (10 ml/kg/gün) olarak i.p. enjeksiyon yapıldı.

3.Grup: Klorheksidin + Adalimumab grubu: 10 adet rattan oluşan gruba sklerozan enkapsüle peritonit oluşturmak amacıyla 3 hafta boyunca %0,1 klorheksidin glukonat+ %15 etanol+ SF karışımı 2 ml/gün (10 ml/kg/gün) olarak i.p. enjeksiyon yapıldı. 4. ve 6. haftanın başında 5 mg/kg dozunda adalimumab i.p. enjekte edildi.

4.Grup: Klorheksidin + Resting grubu: 10 adet rattan oluşan gruba sklerozan enkapsüle peritonit oluşturmak amacıyla 3 hafta boyunca %0,1 klorheksidin glukonat+ %15 etanol+ SF karışımı 2 ml/gün (10 ml/kg/gün) olarak intraperitoneal enjeksiyon yapıldı. Sonraki 3 hafta boyunca herhangi bir girişimsel işlem, tedavi yapılmadan takip edildi.

3.7.Histopatolojik Değerlendirme

Formaldehit ile tespit edilmiş parietal periton içeren doku örneklerinin tamamı rutin doku takibi işleminden geçirildikten sonra dikey olarak parafine gömüldü ve 5 milimetrelik kesitler alındı. Alınan kesitler Hematoksilen & Eosin (H&E) ve Masson Trikrom (MT) boya ile boyandı. Hazırlanan preparatlar ışık mikroskobu ile parietal periton kalınlığı, inflamasyon ve fibrozis açısından değerlendirildi. Ayrıca tüm örneklerden poly-L lamlara 4 mikronluk kesitler hazırlanıp Transforming Growth Factor β 1 (TGF β 1, 1/100, mouse monoclonal IgG, Santa Cruz Biotechnology, Inc, USA), Vascular Endothelial Growth Factor (VEGF, 1/100, rabbit polyclonal IgG, Spring Bioscience, USA) ve Alpha-Smooth Muscle Actin (α -SMA, 1/100, mouse monoclonal IgG, Cell Marque, USA) antikoru ile immünohistokimyasal olarak analiz edildi. Tüm patolojik inceleme, grupların özelliklerini bilmeyen tek bir patolog (Doç. Dr. Sibel Bektaş) tarafından yapıldı.

Periton kalınlığının ölçümü için H&E boyalı kesitlerden elde edilen mikroskopik görüntüler Nikon version 4.30 yazılımı kullanılarak bir kamera ile bilgisayara aktarıldı. Parietal periton kalınlıkları kameraya ait yazılım yardımıyla kullanılan büyütme göre kalibre edilerek mikron metre (μ m) cinsinden 10 alanda ölçüldü ve bu alanların ortalaması periton kalınlığı olarak kabul edildi.

İnflamasyon H&E boyası, fibrozis ise MT boyası ile aşağıdaki şekilde yarı nicel olarak skorlandı (60).

İnflamasyon Skoru:

0: Yok veya tek tük inflamatuvar hücrelerin varlığı

1: Hafif inflamasyon: Az sayıda dağınık inflamatuvar hücrelerin varlığı.

2: Orta derecede inflamasyon: Çok sayıda büyük büyütme alanında küçük gruplar halinde inflamatuvar hücrelerin varlığı.

3: Şiddetli inflamasyon: Diffüz paternde veya büyük gruplar halinde inflamatuvar hücrelerin varlığı olarak değerlendirildi.

Fibrozis skoru; 0: Yok, 1: Hafif şiddette, 2: Orta şiddette, 3: Şiddetli olarak değerlendirildi.

Vasküler skor: α -SMA immünohistokimyasal boyama ile her bir kesitte 10 büyük büyütme (x200) alanında reaksiyon veren damar yapıları sayılarak ortalaması alındı (62).

TGF β 1 ve VEGF skoru: TGF β 1 ve VEGF immünohistokimyasal boyaları ile her bir kesitte 10 büyük büyütme (x200) alanında reaksiyon veren fibroblast ve makrofajları içeren hücreler sayılarak ortalaması alındı (62).

3.8.İstatistiksel değerlendirme:

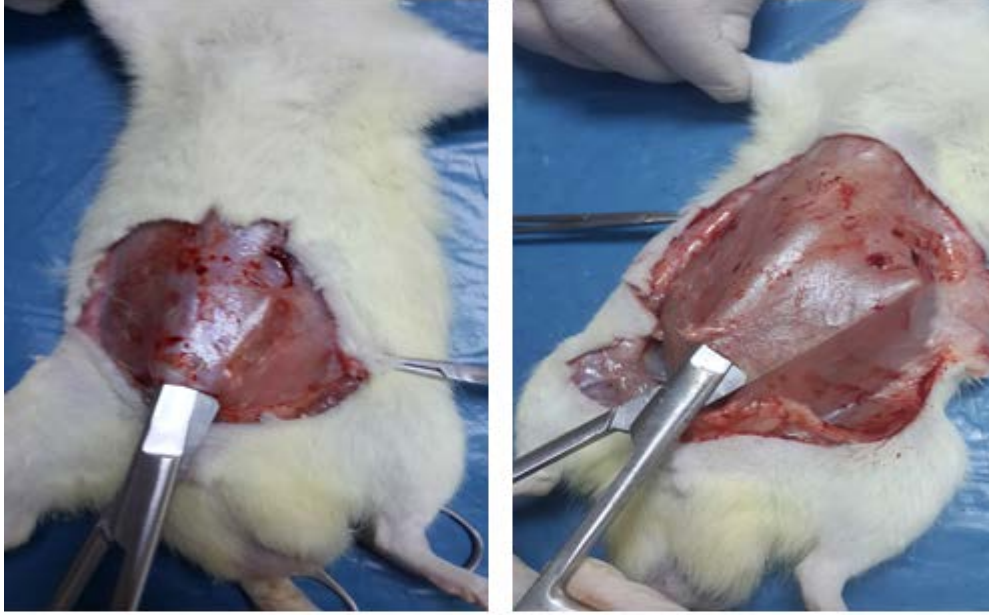
Veriler SPSS paket Program 20.0 sürümü kullanılarak analiz edildi. Tanımlayıcı verilerin sunumunda sayı, yüzde, ortalama, standart sapma, ortanca, minimum, maksimum kullanıldı. Kategoriksel verilerin analizinde Ki-Kare Testi kullanıldı. Niceliksel verilerin karşılaştırılmasında Mann Whitney U Testi ve Kruskal-Wallis Testi kullanıldı. İstatistiksel anlamlılık için $p < 0,05$ kabul edildi.

4.BULGULAR:

4.1.Çalışma Gruplarının Değerlendirilmesi

Çalışmaya alınan 40 ratın tamamı çalışmayı bitirdi. Çalışmanın ilk gününde KH, KH+Resting ve KH+ Adalimumab grubundaki ratların tamamında i.p. olarak uygulanan ilk doz KH uygulamasından yaklaşık on dakika sonra yürüyememe, solunum sayısında artış benzeri belirtiler izlendi. Yaklaşık yarım saat sonra solunumlarının, iki saat sonunda da yürümelerinin düzeldiği gözlemlendi. İkinci günden itibaren ilaç uygulamasından sonra çalışma bitene kadar her gün bir saate varan yürümede bozulma devam etti. Kontrol grubunda ise bu belirtiler gözlenmedi.

Sakrifikasyon sırasında KH grubundaki ratların tamamında makroskopik olarak parietal peritonda kalınlaşmanın olduğu ve karın duvarında yapışıklıklar gözlenirken kontrol grubunda gözlenmedi (Resim 4.1.).



(A) KH Grubu

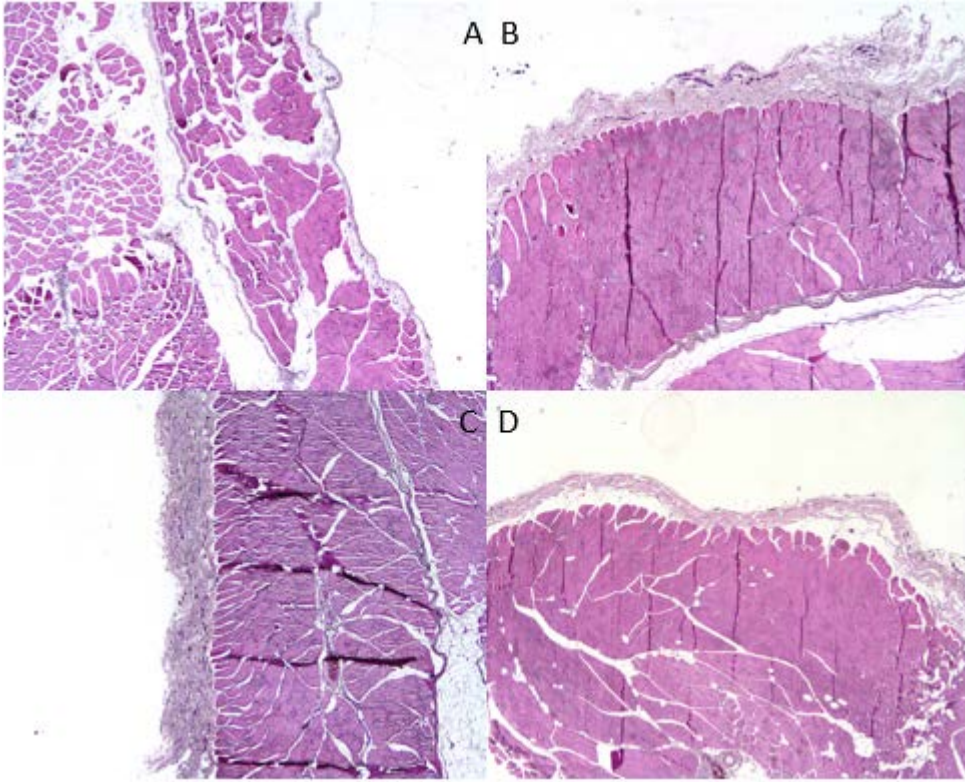
(B) Kontrol Grubu

Resim 4.1.: KH grubu (A) ve kontrol grubunda (B) parietal peritonun makroskopik görünümü

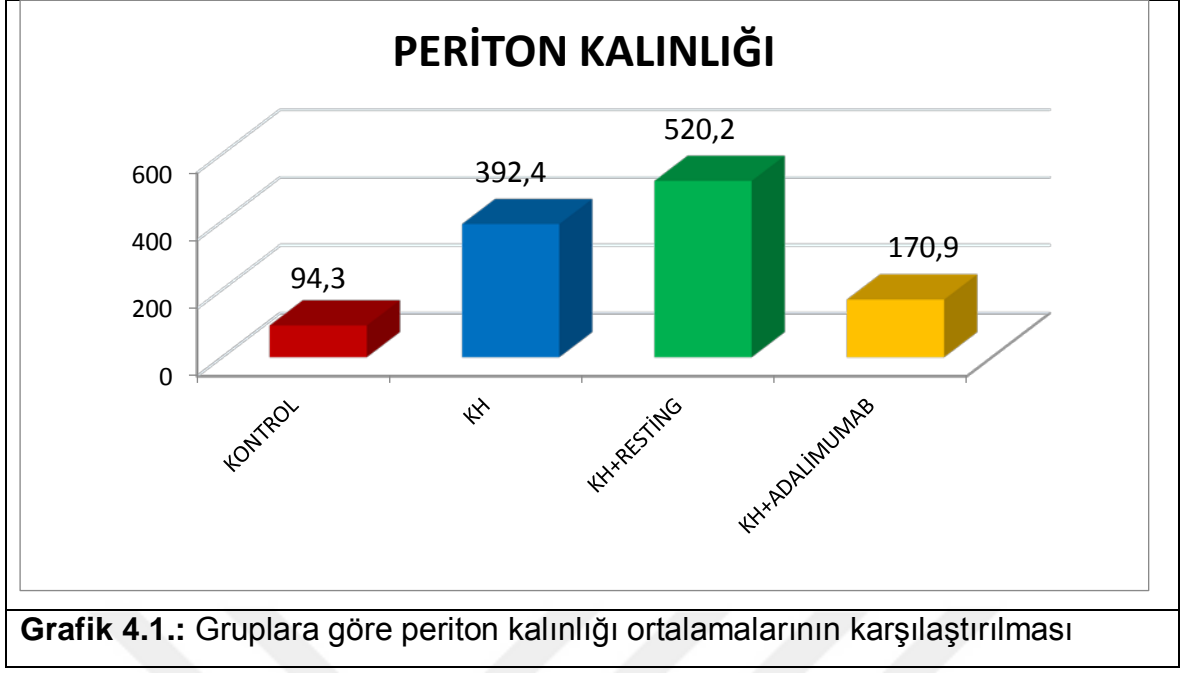
Gruplar arasında periton kalınlığı açısından istatistiksel olarak anlamlı fark saptandı ($p < 0,001$). Benforonni düzeltmeli Mann Whitney U Testine göre kontrol

grubunun periton kalınlığı ortalaması KH, KH+Resting ve KH+Adalimumab gruplarının ortalamasından daha düşüktü ve bu farklar istatistiksel olarak anlamlıydı (sırasıyla $p<0,001$, $p<0,001$, $p=0,003$). Benforonni düzeltmeli Mann Whitney U Testine göre KH+Adalimumab grubunun periton kalınlığı ortalaması KH ve KH+Resting gruplarının ortalamasından daha düşüktü ve bu farklar istatistiksel olarak anlamlıydı (sırasıyla $p<0,001$, $p<0,001$).

Histopatolojik değerlendirme ile gruplara ait parietal periton kalınlıklarının H&E boyasıyla görünümü:



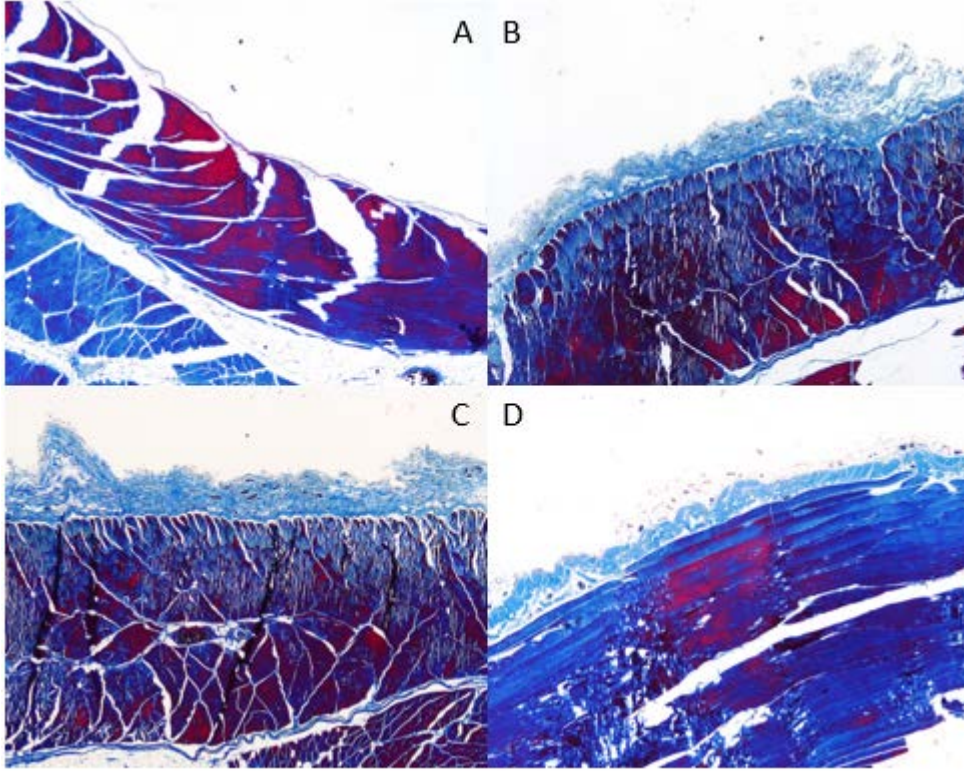
Resim 4.2.: Histopatolojik olarak gruplara ait parietal periton kalınlıkları (H&E boyasıyla) A: Kontrol grubu (H&Ex10), B: KH grubu (H&Ex10), C: KH+Resting grubu (H&Ex10), D: KH+Adalimumab grubu (H&Ex10).



Gruplar arasında inflamasyon skoru açısından istatistiksel olarak anlamlı fark saptandı ($p < 0,001$). Benforonni düzeltmeli Mann Whitney U Testine göre kontrol grubunun inflamasyon skoru ortalaması KH, KH+Resting ve KH+Adalimumab gruplarının ortalamasından daha düşüktü ve bu farklar istatistiksel olarak anlamlıydı (sırasıyla $p < 0,001$, $p < 0,001$, $p = 0,002$). Benforonni düzeltmeli Mann Whitney U Testine göre KH+Resting grubunun inflamasyon skoru ortalaması KH+Adalimumab grubunun ortalamasından daha yüksekti ve bu fark istatistiksel olarak anlamlıydı ($p = 0,005$).

Gruplar arasında fibrozis skoruna göre istatistiksel olarak anlamlı fark saptandı ($p < 0,001$). Benforonni düzeltmeli Mann Whitney U Testine göre kontrol grubunun fibrozis skoru ortalaması KH, KH+Resting ve KH+Adalimumab grubunun ortalamalarından daha düşüktü ve bu farklar istatistiksel olarak anlamlıydı (sırasıyla $p < 0,001$, $p < 0,001$, $p = 0,001$). Benforonni düzeltmeli Mann Whitney U Testine göre KH+Adalimumab grubunun fibrozis skoru ortalaması, KH ve KH+Resting grubunun ortalamalarından daha düşüktü ve bu farklar istatistiksel olarak anlamlıydı (sırasıyla $p = 0,007$, $p = 0,001$).

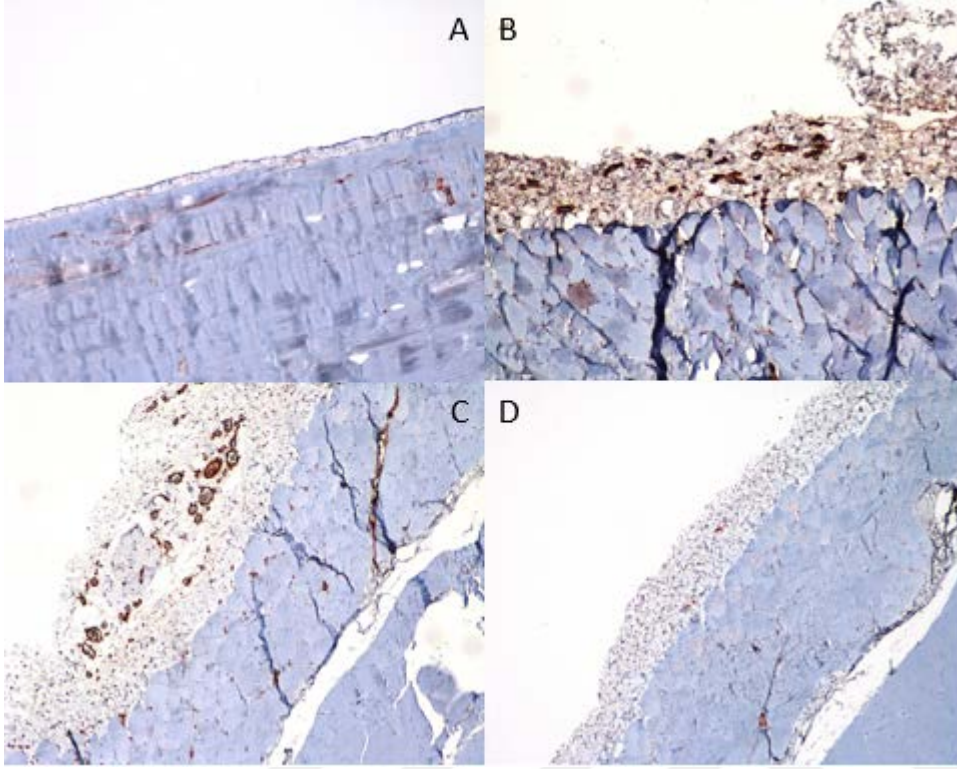
Histopatolojik değerlendirme ile gruplara ait parietal periton fibrozisinin MT boyasıyla görünümü:



Resim 4.3.: Histopatolojik olarak gruplara ait parietal periton fibrozisi. (MT boyasıyla) A: Kontrol grubu (MTx10), B: KH grubu (MTx10), C: KH+Resting grubu (MTx10), D: KH+Adalimumab grubu (MTx10).

Gruplar arasında vasküler skor açısından istatistiksel olarak anlamlı fark saptandı ($p < 0,001$). Benforonni düzeltmeli Mann Whitney U Testine göre kontrol grubunun vasküler skor ortalaması KH, KH+Resting ve KH+Adalimumab gruplarının ortalamalarından daha düşüktü ve bu farklar istatistiksel olarak anlamlıydı (sırasıyla $p < 0,001$, $p < 0,001$, $p < 0,001$). Benforonni düzeltmeli Mann Whitney U Testine göre KH+Resting grubunun vasküler skor ortalaması KH ve KH+Adalimumab gruplarının ortalamalarından daha yüksekti ve bu farklar istatistiksel olarak anlamlıydı (sırasıyla $p < 0,001$, $p < 0,001$). Benforonni düzeltmeli Mann Whitney U Testine göre KH grubunun vasküler skor ortalaması KH+Adalimumab grubunun ortalamasından daha yüksekti ve bu fark istatistiksel olarak anlamlıydı ($p = 0,001$).

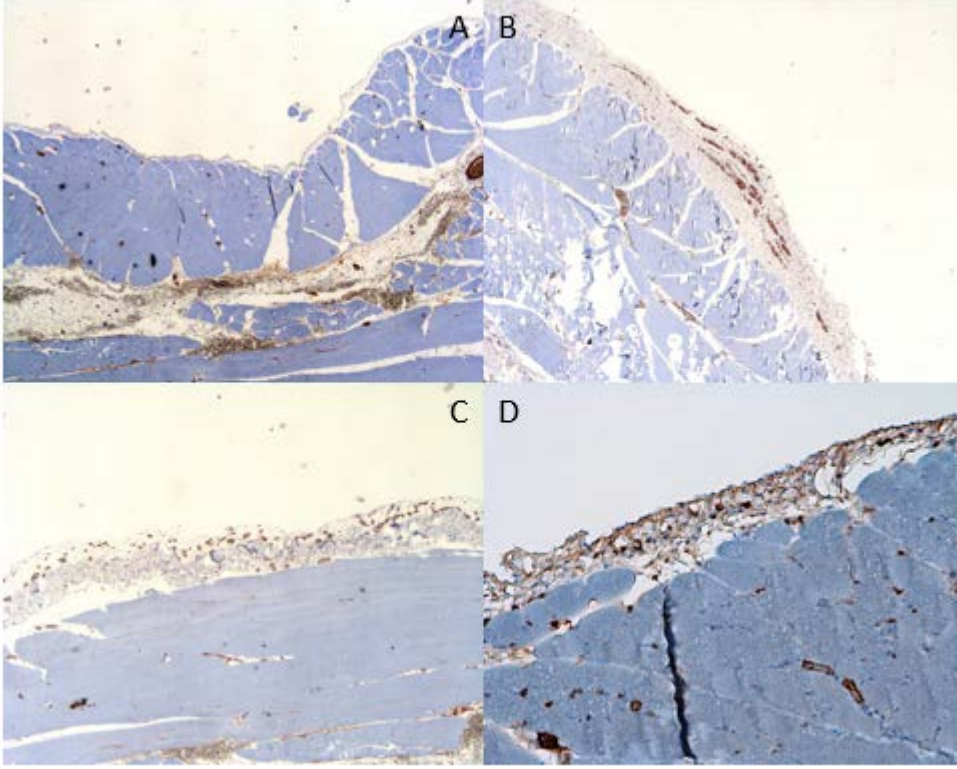
SMA immünohistokimyasal boyama ile gruplara ait peritoneal vaskülarizasyonun görünümü:



Resim 4.4.: İmmünohistokimyasal olarak gruplara ait peritoneal vaskülarizasyonun görünümü (SMA boyasıyla) A: Kontrol grubu (DABx10) , B: KH grubu (DABx20), C: KH+Resting grubu (DABx20), D: KH+Adalimumab grubu (DABx10).

Gruplar arasında VEGF açısından istatistiksel olarak anlamlı fark saptandı ($p < 0,001$). Benforonni düzeltmeli Mann Whitney U Testine göre kontrol grubunun VEGF ortalaması KH, KH+Resting ve KH+Adalimumab gruplarının ortalamalarından daha düşüktü ve bu farklar istatistiksel olarak anlamlıydı (sırasıyla $p < 0,001$, $p < 0,001$, $p < 0,001$). Benforonni düzeltmeli Mann Whitney U Testine göre KH+Resting grubunun VEGF ortalaması KH ve KH+Adalimumab gruplarının ortalamalarından daha yüksekti ve bu farklar istatistiksel olarak anlamlıydı (sırasıyla $p = 0,001$, $p < 0,001$). Benforonni düzeltmeli Mann Whitney U Testine göre KH grubunun ortalaması KH+Adalimumab grubunun VEGF ortalamasından daha yüksekti ve bu fark istatistiksel olarak anlamlıydı ($p < 0,001$).

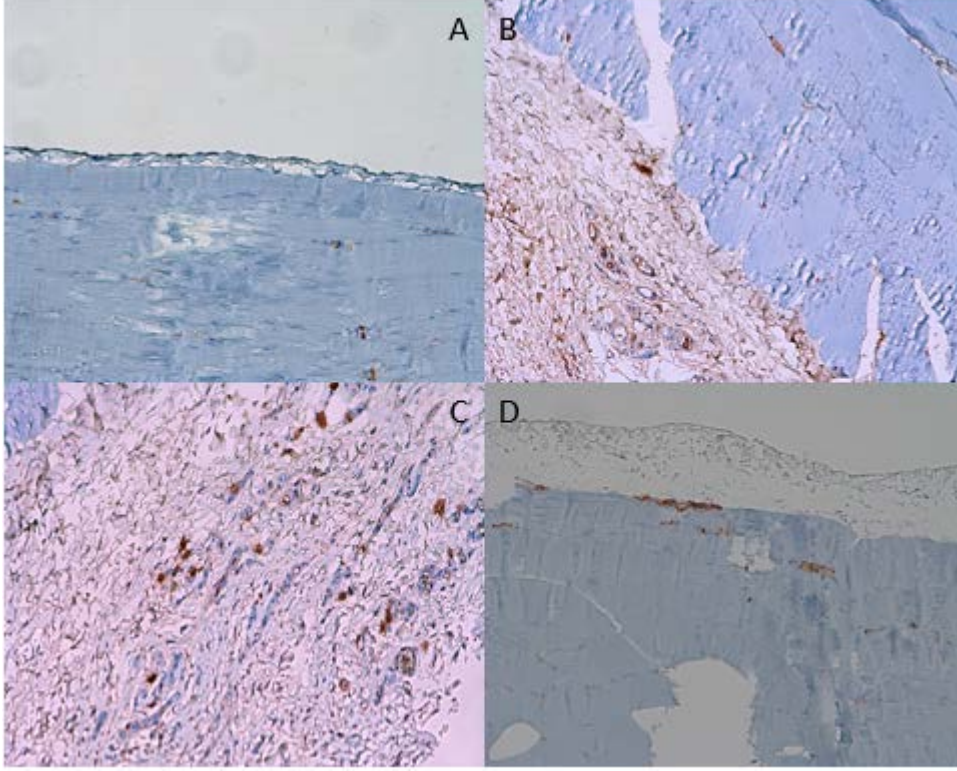
VEGF immünohistokimyasal boyama ile gruplara ait parietal periton görünümü:



Resim 4.5.: VEGF immünohistokimyasal boyama ile gruplara ait parietal periton görünümü A: Kontrol grubu (DABx10) , B: KH grubu (DABx10), C: KH+Resting grubu (DABx10), D: KH+Adalimumab grubu (DABx20).

Gruplar arasında TGF β 1 açısından istatistiksel olarak anlamlı fark saptandı ($p < 0,001$). Benforonni düzeltmeli Mann Whitney U Testine göre kontrol grubunun TGF β 1 ortalaması KH, KH+Resting, KH+Adalimumab gruplarının ortalamalarından daha düşüktü ve bu farklar istatistiksel olarak anlamlıydı (sırasıyla $p < 0,001$, $p < 0,001$, $p = 0,002$). Benforonni düzeltmeli Mann Whitney U Testine göre KH+Adalimumab grubunun TGF β 1 ortalaması KH ve KH+Resting gruplarının ortalamalarından daha düşüktü ve bu farklar istatistiksel olarak anlamlıydı (sırasıyla $p < 0,001$, $P = 0,001$)

TGF β 1 immünohistokimyasal boyama ile gruplara ait parietal periton görünümü:



Resim 4.6.: TGF β 1 immünohistokimyasal boyama ile gruplara ait parietal periton görünümü A: Kontrol grubu (DABx10) , B: KH grubu (DABx10), C: KH+Resting grubu (DABx20), D: KH+Adalimumab grubu (DABx10).

Tablo 4.1.: Kontrol ve deney gruplarına göre değişkenlerin ortalamalarının karşılaştırılması.

Değişkenler	Kontrol (n=10)	KH (n=10)	KH+Resting (n=10)	KH+Adalimu mab (n=10)	
	Ortalama±s	Ortalama±s	Ortalama±ss	Ortalama±ss	p
Periton kalınlığı	94,3±32,8	392,4±60,7	520,2±162,1	170,9±44,3	<0,001
İnflamasyon skoru	0,0±0,0	1,10±0,3	1,6±0,7	0,7±0,5	<0,001
Fibrozis skoru	0,2±0,4	1,8±0,6	2,3±0,7	1,1±0,3	<0,001
Vasküler skor	0,0±0,0	7,8±1,4	15,6±1,9	5,2±1,1	<0,001
VEGF	0,0±0,0	5,2±0,9	7,4±1,3	3,3±0,7	<0,001
TGFβ1	0,0±0,0	1,9±0,6	2,1±0,7	0,7±0,5	<0,001

ss: standart sapma, p: Kruskal Wallis Testi

İnflamasyon skoru, vasküler skor, VEGF ve TGFβ1'de kontrol grubunda 0 dışında herhangi bir veri yoktur.

Tablo 4.2.: Kontrol ve deney gruplarına göre değişkenlerin ortancalarının karşılaştırılması.

Değişkenler	Kontrol (n=10)	KH (n=10)	KH+Resting (n=10)	KH+Adalimumab (n=10)
	Ortanca (min-maks)	Ortanca (min-maks)	Ortanca (min-maks)	Ortanca (min-maks)
Periton kalınlığı	82,8 (55,6-151,1)	394,4 (309,2-467,4)	539,8 (291,8-798,4)	181,7 (99,3-226,1)
İnflamasyon skoru	0,0 (0,0-0,0)	1,0 (1,0-2,0)	1,5 (1,0-3,0)	1,0 (0,0-1,0)
Fibrozis skoru	0,0 (0,0-1,0)	2,0 (1,0-3,0)	2,0 (1,0-3,0)	1,0 (1,0-2,0)
Vasküler skor	0,0 (0,0-0,0)	8,0 (5,0-10,0)	15,0 (13,0-20,0)	5,0 (3,0-7,0)
VEGF	0,0 (0,0-0,0)	5,0 (4,0-7,0)	7,0 (6,0-10,0)	3,0 (2,0-4,0)
TGF- β 1	0,0 (0,0-0,0)	2,0 (1,0-3,0)	2,0 (1,0-3,0)	1,0 (0,0-1,0)

İnflamasyon skoru, vasküler skor, VEGF ve TGF β 1’de kontrol grubunda 0 dışında herhangi bir veri yoktur.

Gruplar arasında inflamasyon durumuna göre istatistiksel olarak anlamlı fark saptandı (p=0,008). KH+Resting grubunun %50’sinde inflamasyon yok ya da hafif şiddetli inflamasyon, %50’sinde orta ya da şiddetli inflamasyon var iken; KH+Adalimumab grubunun tamamında inflamasyon yok ya da hafif inflamasyon vardı ve fark bu iki gruptan kaynaklanmaktaydı (p=0,033) (Tablo 4.3).

Tablo 4.3.: İnflamasyon durumunun gruplara göre dağılımı.

GRUPLAR	İnflamasyon yok- Hafif inflamasyon	Orta-şiddetli inflamasyon	
	n(%)	n(%)	p
KH	9 (90,0)	1 (10,0)	0,008
KH+Resting	5 (50,0)	5 (50,0)	
KH+Adalimumab	10 (100,0)	0 (0,0)	

% :sadır yüzdesi, p:Ki-Kare Testi

5.TARTIŞMA

Periton diyalizi, son dönem kronik böbrek yetmezliği gelişen hastalarda uygulanan renal replasman tedavilerinden biridir. Periton diyalizi, su ve solütlerin sıvı içeren iki ortam arasında yarı geçirgen bir membran olan periton aracılığıyla yapılan diyalizdir (25). Peritoneal fibrozis, düzenli olarak periton diyalizi uygulanan hastalarda ortaya çıkan bir durumdur. PD süresi arttıkça peritoneal fibrozis riski artmaktadır. Peritoneal fibrozis oluşumuna neden olabilecek risk faktörleri; akut peritonitler, uzun süreli yüksek glukoza maruz kalma, biyouyumsuz diyaliz sıvıları, üremi ve kronik inflamasyondur (34,35). Henüz renal replasman tedavisi başlatılmamış üremik hastalarda yapılan periton biyopsilerinde periton kalınlığı artmış ve fibrozis geliştiği gösterilmiştir (5). Peritoneal fibrozisin artması ise PD tedavisinin sonlandırılmasını gerektiren en önemli nedenlerden biri olan ultrafiltasyon yetersizliğine yol açmaktadır (32).

PD ile ilişkili olarak görülen fibrozis, basit fibrozisten SEP'e kadar değişik görünümde olabilir (35). SEP, uzun süreli PD yapılan hastalarda görülen nadir bir hastalıktır. Uluslararası Peritoneal Diyaliz Derneği'nin (ISPD) yaptığı tanımlamaya göre SEP; inflamatuvar belirteçlerin varlığı ya da yokluğunda, sebat eden ya da tekrarlayan barsak tıkanıklığı ile seyreden; peritoneal kalınlaşma, skleroz, kalsifikasyonlar ve enkapsülasyonun makroskopik ya da radyolojik olarak görüldüğü bir hastalıktır (37). SEP'in erken evrelerinde ince enkapsüle membran, aktif inflamasyon görülür. İlerleyen zamanda, kalın fibrotik membranın olgunlaşmasıyla ilerleyici olarak barsak hareketleri bozular. Zamanla inflamasyon azalır ve barsakları çevreleyen kalın, aselüler fibrotik zar kalır. PD süresince peritoneal membranda submezotelyal kalınlaşma, fibrozis ve anjiogenezis gelişir (45). Fizyopatolojisinin ortaya konmasına rağmen, SEP için geliştirilebilen etkin bir tedavi yöntemi henüz bulunamamıştır. SEP oluşumunun engellenmesi ve tedavi edilmesi için hayvan deneylerinde farklı ilaçlar kullanılmış olup bunların bir kısmı ile fibrozis gelişiminin önlendiği gösterilmiştir (62-68).

Günümüzde oluşturulan peritonit modelleriyle, peritoneal membranda oluşan fibrozis, inflamasyon ve anjiogenezis gibi değişiklikler daha iyi anlaşılmıştır. Ishii ve arkadaşlarının günlük intraperitoneal uygulamalarıyla deneysel peritonit oluştuğunu gösterdiği %0,1'lik KH ve %15'lik etanolün serum fizyolojik içindeki aseptik karışımını, deneyimizde, peritoneal fibrozis geliştirmek amacıyla kullandık (60).

Çalışmamızda, kontrol grubu ile KH verilen grup karşılaştırıldığında; inflamasyon, fibrozis ve periton kalınlığında anlamlı düzeyde artış olması, deneysel peritoneal fibrozisin etkin biçimde oluşturulduğunu göstermiştir.

Çalışmamızda, KH ile kimyasal SEP modeli oluşturduğumuz ratlarda, insan monoklonal antikor olan adalimumabın yararlarını araştırmayı amaçladık. Çalışmamız, SEP modelinde anti TNF tedavi olan adalimumabın kullanıldığı, bilinen ilk çalışmadır. Adalimumab ilk insan kökenli TNF antikorudur. İnsan IgG1 kappa rekombinant antikorudur olup insan TNF'sine yüksek afinite ve spesifite ile bağlanır. TNF'ye bağlandıktan sonra adalimumab, bu sitokinin biyolojik etkinliklerini p55 ve p75 hücre yüzeyi TNF reseptörleri ile olan etkileşimini bloke ederek nötralize eder; böylece TNF ile ilişkili biyolojik tepkileri bastırır (54,55). İnflamatuvar barsak hastalığında anti TNF tedavi, kontrolsüz inflamasyonu azaltmaya yardımcı olur. Anti TNF tedavi ile endoskopik olarak mukozal iyileşme görülebilir. Mukozal iyileşmenin gösterilmesi, anti TNF tedavinin uzun dönem etkinliğini gösteren güçlü bir kanıttır. İmmün aracılı anjiogenezde azalma olması, Crohn hastalığında klinik iyileşme ve endoskopik düzelmeden sorumludur. Ayrıca, anti TNF tedavi sonrasında VEGF düzeylerinde azalma gözlenmiştir (7). Adalimumab tedavisi ile psöriazisli hastalarda, psöriatik deride VEGF düzeylerinde azalma ve anjiogenezde gerileme olduğu gösterilmiştir (6). İnflamatuvar hastalıklarda TNF α , pulmoner dokuda inflamatuvar hücreleri apoptozis yoluyla ortadan kaldırarak doku onarımına yardımcı olur (69,70). TNF α , pulmoner fibrozis fizyopatolojisinde etkili olduğu düşünülen asıl sitokindir (71,72).

Kuroki ve arkadaşlarının (73) farelerde bleomisin ile oluşturdukları pulmoner fibrozis modelinde TNF α pulmoner inflamasyonu sınırlayarak büyük bir rol oynamaktadır. İntratrakeal damlatmadan itibaren TNF α , infiltrasyon yapan inflamatuvar hücrelerin yetersiz apoptozunu tersine çevirerek fibrozis gelişmesini önler. Anti TNF tedavilerde, akciğerde fibrozis dokusu gelişerek intersitisyel akciğer hastalığı (IAH) gelişme riski vardır. Bu sebeple, tedavi başlanması planlanan hastalarda IAH riski açısından gerekli değerlendirme yapılması ve risk varsa tedaviden vazgeçilmesi önerilir (74).

Yaptığımız deneysel çalışmada, SEP modeli oluşturulmuş ratların periton membranında adalimumab tedavisinin inflamasyon, vaskülarizasyon ve anjiogenezis üzerindeki etkisini histopatolojik ve immunhistokimyasal yöntemlerle göstermeyi hedefledik. KH ve KH+ Resting grubuna kıyasla, KH+ Adalimumab grubunda; periton

kalınlığı, inflamasyon, fibrozis ve vasküler skor yönünden istatistiksel olarak anlamlı azalma saptanmıştır ($p<0,001$). VEGF ve TGF β 1 açısından KH+ Adalimumab grubunun sonuçları, KH ve KH+ Resting grubuna oranla istatistiksel anlamlı derecede düşük bulunmuştur ($p<0,001$). KH+ Resting grubunda, peritonun morfolojik değişikliklerinde gerileme olmaması hatta ilerlemenin tespiti, peritonun hala aktif olduğunu düşündürmektedir.

Ada ve arkadaşlarının (75) VEGF inhibitörü olan bevacizumab ile yaptığı çalışmada; bevacizumab tedavisi 2,5 mg/kg i.p. dozda KH sonrası 21. günde tek doz, 0. ve 21. günde 2 doz ve KH uygulamadan 0. ve 21. günde uygulanmıştır. Bevacizumab verilen gruplarda, KH ve R grubuna göre periton kalınlığında anlamlı azalma sağlanmıştır (sırasıyla $p=0,012$, $p=0,023$, $p=0,018$). Fibrozis skorunda, KH grubuna göre anlamlı azalma sağlanmıştır (tüm gruplarda $p<0,001$). Bevacizumab tedavisi alan gruplarda vaskülarizasyon skorunda azalma olmasına rağmen istatistiksel anlamlılık saptanmamıştır. İnsan monoklonal antikor, anti VEGF olan bevacizumabın ratlarda oluşturulan SEP modelinde histopatolojik olarak periton kalınlığını, fibrozis skorunu ve vaskülarizasyonu azalttığı gösterilmiştir. Çalışmamızda kullandığımız insan monoklonal antikor olan adalimumabın; periton kalınlığı, fibrozis skoru ve vaskülarizasyonu istatistiksel anlamlı azalttığı gösterilmiştir. Ayrıca, TGF β 1 ve VEGF immunhistokimyasal olarak boyanmış olup adalimumab tedavisiyle bu iki belirtecin sayısında istatistiksel anlamlı sonuç elde edilmiştir.

TNF α , HBV (+) olan hastalarda hepatik fibrozis geliştirebilir (76). TNF α 'nın uzun süreli baskılmasının fibrozisin ilerlemesinde koruyucu bir rol oynayıp oynamayacağı bilinmemektedir. Piaserico ve arkadaşlarının (77) yaptığı bir çalışmada, psöriazisi olup HBV(+) ya da HCV (+) olan hastalara adalimumab tedavisi verildiğinde HBV (+) hasta grubunda karaciğer fibrozisinde yavaş da olsa azalma olduğu gözlenmiştir.

Bozkurt ve arkadaşlarının (67) yaptığı bir çalışmada, oluşturulan SEP modelinde farklı immunsupresif tedaviler karşılaştırılmıştır. Bu çalışmada resting grubunun periton kalınlığı, vaskülarizasyon ve inflamasyon skorunda KH grubuna kıyasla azalma olmamış olup peritonun hala aktif olduğu kanısına varılmıştır. Bu durum çalışmamızın sonuçlarını destekler niteliktedir. Tek başına steroid verilen grupta, periton kalınlığı ve fibrozis skorunda resting grubuna kıyasla azalma sağlanmıştır. Azatioprin verilen grupta, resting grubuna kıyasla bazı faydaları görülmüş olmasına rağmen istatistiksel anlamlılık kazanmamıştır. Steroid ve azatioprin verilen grupla kıyaslandığında; siklosporinin, inflamasyon ve fibrozisi indüklediği gözlenmiştir.

Sonuç olarak; çalışmamızda KH uygulamalarıyla ratlarda başarılı bir şekilde SEP modeli oluşturuldu. Çalışmamızda, bu modelde daha önce hiç kullanılmayan bir tedavi olan anti TNF grubundan insan monoklonal antikor adalimumab kullanıldı. Çalışma sonucunda; KH+Adalimumab grubunun, KH ve KH+ Resting grubuyla karşılaştırmasında periton kalınlığı, inflamasyon, fibrozis ve vasküler skor açısından istatistiksel olarak anlamlı azalma saptanmıştır. Adalimumab grubunda, diğer gruplara kıyasla inflamatuvar belirteçler olan TGF β 1 ve VEGF'de istatistiksel anlamlı azalma sağlanmıştır. Sonuç olarak; adalimumab, SEP gelişimini önleyebilir. Ancak bu konuda süre ve doz ile ilişkili daha geniş çaplı klinik ve deneysel çalışmalara ihtiyaç vardır.



KAYNAKLAR

1. HANSSON J., WATNICK S.(2016). Update on Peritoneal Dialysis: Core Curriculum 2016. *Am J Kidney Dis.* **67(1)**:151-164.
2. MARGETTS P.J., BONNIAUD P. (2003). Basic mechanisms and clinical implications of peritoneal fibrosis. *Perit Dial Int.* **23**: 530–541.
3. HUNG K., HUANG J., TSAI T., HSIEH B. (2005). Peritoneal fibrosing syndrome: pathogenetic mechanism and current therapeutic strategies. *J Chin Med Assoc.* **68**: 401–405.
4. DEVUYST O., MARGETTS P., TOPLEY N. (2010) The pathophysiology of the peritoneal membrane. *J Am Soc Nephrol.* **21**: 1077-1085)
5. WILLIAMS J.D., CRAIG K.J., TOPLEY N., RUHLAND C.V.,FALLON M., NEWMAN G.R.,MACKENZIE R.K., WILLIAMS G.T. (2002). Morphologic changes in the peritoneal membrane of patients with renal disease. *J Am Soc Nephrol.* **13**: 470–479.
6. CAMPANATI A., MORONCINI G., GANZETTI G.,POZNIAK K.N.,GOTERI G., GIULIANO A., MARTINA E., LIBERATI G., RICOTTI F., GABRIELLI A., OFFIDANI A. (2013). Adalimumab modulates angiogenesis in psoriatic skin. *European Journal of Inflammation.* **11(2)**: 489-498.
7. EDER P., SZUBER L.L, IWANIK K., KAZMIERCZAK I.K., EDER K.S., MAJEWSKI P., LINKE K., KAY E. W., WOZNIAK A. (2016). The influence of anti-TNF therapy on CD31 and VEGF expression in colonic mucosa of Crohn's disease patients in relation to mucosal healing. *Folia Histochemica et cytobiologica.* **54(2)**: 75–80.
8. KDIGO 2012 Clinical Practice Guideline for the Evaluation and Management of Chronic Kidney Disease. (2013) *Kidney Int Suppl.* **3**: 1-150.
9. "Türkiye Böbrek Hastalıkları Önleme ve Kontrol Programı" 946, Ankara, 2014
- 10.HALLAN S.I., CORESH J., ASTOR BC, ASBERG A., POWE N.R., ROMUNDSTAD S., HALLAN H.A., LYDERSEN S., HOLMEN J. (2006) International comparison of the relationship of chronic kidney disease prevalence and ESRD risk. *J Am Soc Nephrol.* **17(8)**: 2275-2284.

11. BELLO A., KAWAR B., EI KOSSI M., EI NAHAS M. (2010). Epidemiology and pathophysiology of chronic kidney disease. Floege J, Johnson RJ, Feehally J (eds). *Comprehensive Clinical Nephrology*. 4th Ed. pp: 907-918.
12. SULEYMANLAR G., UTAŞ C., ARINSOY T., ATEŞ K., ALTUN B., ALTIPARMAK M.R., ECDER T., YILMAZ M.E., ÇAMSARI T., BAŞÇI A., ODABAS A.R., SERDENGECTİ K. (2011). A population based survey of chronic renal disease in Turkey - The CREDIT study. *Nephrol Dial Transplant*. **26**: 1862-71.
13. SULEYMANLAR G., ALTIPARMAK M.R., SEYAHİ N., TRABULUS S. Türkiye’de Nefroloji, Diyaliz ve Transplantasyon- Registry 2015. Türk Nefroloji Derneği Yayınları, Ankara, 2016.
14. COLLINS A.J., FOLEY R.N., GILBERTSON D.T., CHEN S.C. (2015). United States Renal Data System public health surveillance of chronic kidney disease and end-stage renal disease. *Kidney International Supplements*. **5**: 2–7. DOI:10.1038/kisup.2015.2
15. GOTLOIB L. Functional Structure of the Peritoneum as a Dialyzing Membrane. *Nolph and Gokal’s Textbook of peritoneal dialysis*. GOKAL R., KHANNA R., KREDIET R. (2009) 3rd Ed.
16. TEITELBAUM I., BURKAT J. (2003) Peritoneal Dialysis. *American Journal of Kidney Diseases*. **42(5)**: 1082-1096.
17. HENDERSON LW. (1973). The problem of peritoneal membrane area and permeability. *Kidney Int*. **3**: 409–410.
18. MION C.M., BOEN S.T. (1965). Analysis of factors responsible for the formation of adhesions during chronic peritoneal dialysis. *Am J Med Sci*. **250**: 675–679.
19. LUKUS G., BRINDLE S.D., GREENGARD P. (1971). The route of absorption of intraperitoneally administered compounds. *J Pharmacol Exp Ther*. **178**: 562–566)
20. NOLPH K.D., GHODS A.J., STONE J.V., BROWN P.A. (1976). The effects of intraperitoneally vasodilators on peritoneal clearances. *Trans Am Soc Artif Intern Organs*. **22**: 586–594.
21. MACTIER R.A., KHANNA R., TWARDOWSKI Z.J., NOLPH K.D. (1987). Contribution of lymphatic absorption to loss of ultrafiltration and solute clearances in CAPD. *J. Clinical Invest*. **10**: 461-466.

22. DOBBIE J.W., ANDERSON J.D. (1996). Ultrastructure, distribution, and density of lamellar bodies in human peritoneum. *Perit Dial Int.* **16**: 482–487.
23. NOLPH K.D. (1994) Clinical implications of membrane transport characteristics on the adequacy of fluid and solute removal. *Perit Dial Int.* **14**: 78-81.
24. GOKAL R., KHANNA R., KREDIET R. (2009). Functional Structure of the Peritoneum as a Dialyzing Membrane. *Nolph and Gokal's Textbook of peritoneal dialysis.* 3rd Ed. Chapter 6.
25. FLESSNER M. (1991). Peritoneal transport physiology: insights from basic research. *J Am Soc Nephrol.* **2**: 122–135.
26. CHAUDHARY K., SANGHA H., KHANNA R. (2011). Peritoneal Dialysis First: Rationale. *Clin J Am Soc Nephrol.* **6**: 447–456.
27. LERMA E., BERNS J., NISSENSON A. (2012). Current Nefroloji ve Hipertansiyon Tanı ve Tedavi. S: 444-452.
28. BARGMAN J.M. Noninfectious Complications of Peritoneal Dialysis. *Nolph and Gokal's Textbook of peritoneal dialysis.* GOKAL R., KHANNA R., KREDIET R. (2009) 3rd Ed.
29. MCCORMICK B.B., BARGMAN J.M. (2007). Noninfectious complications of peritoneal dialysis: implications for patient and technique survival. *J Am Soc Nephrol.* **18**: 3023–3025.
30. HEIMBURGER O., WANIEWSKI J. (2004). Ultrafiltration failure in peritoneal dialysis patients. *Perit Dial Int.* **24**: 506-508.
31. SMIT W., SCHOUTEN N., BERG N., LANGEDIJK M., STRUIJK D, KREDIET R. (2004). Analysis of the prevalence and causes of ultrafiltration failure during long-term peritoneal dialysis: a cross-sectional study. *Peritoneal Dialysis International.* **24**: 562-570.
32. KIM Y. (2009). Update on mechanisms of ultrafiltration failure. *Peritoneal Dialysis International.* **29(2)**: 123-127.
33. LAI K., TANG S., LEUNG J. (2007). Mediators of inflammation and fibrosis. *Perit Dial Int.* **27(2)**: 65-71.
34. MARGETTS P.J., BONNIAUD P. (2003). Basic mechanisms and clinical implications of peritoneal fibrosis. *Perit Dial Int.* **23**: 530–541.

35. HUNG K., HUANG J., TSAI T., HSIEH B. (2005). Peritoneal fibrosing syndrome: pathogenetic mechanism and current therapeutic strategies. *J Chin Med Assoc.* **68**: 401–405.
36. HONDA K., HAMADA C., NAKAYAMA M., MIYAZAKI M., SHERIF A.M., HARADA T., HIRANO H., Peritoneal Biopsy Study Group of the Japanese Society for Peritoneal Dialysis. (2008). Impact of uremia, diabetes and peritoneal dialysis itself on the pathogenesis of peritoneal sclerosis: a quantitative study of peritoneal membrane morphology. *Clin J Am Soc Nephrol.* **3(3)**: 720-728.
37. KAWAGUCHI Y., KAWANISHI H., MUJAIS S., TOPLEY N., OREOPOULOS D.G. (2000). Encapsulating peritoneal sclerosis: definition, etiology, diagnosis, and treatment. *Perit Dial Int.* **20(4)**: 43-55
38. RIGBY R.J., HAWLEY C.M. (1998). Sclerosing peritonitis: the experience in Australia. *Nephrol Dial Transplant.* **13**: 154-159.
39. KAWANISHI H., KAWAGUCHI Y., FUKUI H., HARA S., IMADA A., KUBO H., KIN M., NAKAMOTO M., OHIRA S., SHOJI T. (2004). Encapsulating peritoneal sclerosis in Japan: a prospective, controlled, multicenter study. *Am J Kidney Dis.* **44**: 729-737.
40. HABIB A.M., PRESTON E., DAVENPORT A. (2010). Risk factors for developing encapsulating peritoneal sclerosis in the icodextrin era of peritoneal dialysis prescription. *Nephrol Dial Transplant.* **25**: 1633-1638.
41. JOHNSON D.W., CHO Y., LIVINGSTON B.E.R., HAWLEY C.M., MCDONALD S.P., BROWN F.G., ROSMAN J.B., BANNISTER K.M., WIGGINS K.J. (2010). Encapsulating peritoneal sclerosis: incidence, predictors, and outcomes. *Kidney Int.* **77**: 904-912.
42. YAMAMOTO R., OTSUKA Y., NAKAYAMA M., MARUYAMA Y., KATOH N., IKEDA M., YAMAMOTO H., YOKOYAMA K., KAWAGUCHI Y., MATSUSHIMA M. (2005) Risk factors for encapsulating peritoneal sclerosis in patients who have experienced peritoneal dialysis treatment. *Clin Exp Nephrol.* **9**: 148-152.
43. KORTE M.R., SAMPIMON D.E., LINGSMA H.F., FIEREN M.W., LOOMAN C.W.N., ZIETSE R., WEIMAR W., BETJES M.G.H. (2011). Risk factors associated with encapsulating peritoneal sclerosis in Dutch EPS Study. *Perit Dial Int.* **31**: 269-278.)

44. RIGBY R.J., HAWLEY C.M. (1998). Sclerosing peritonitis: the experience in Australia. *Nephrol Dial Transplant*. **13**: 154-159.
45. HABIB S.M., BETJES M.G.H., FIERENM.W.J.A., BOESCHOTEN E.W., ABRAHAMS A.C., BOER W.H., STRUIJK D.G., RUGER W., KRIKKE C., WEATERHUIS R., SEVAUX R.G.L., SANDE F.M., GAASBEEKA., KORTE M.R. (2011). Management of encapsulating peritoneal sclerosis: a guideline on optimal and uniform Treatment. *Netherlands The Journal of Medicine*. **69(11)**: 500-507
46. AROEIRA L.S., AGUILERA A., SANCHEZ-TOMERO J.A., BAJO M.A., DEL PESO G., JIMENEZ-HEFFERNAN J.A., SELGAS R., LOPEZ-CABRERA M. (2007). Epithelial to mesenchymal transition and peritoneal membrane failure in peritoneal dialysis patients: pathologic significance and potential therapeutic interventions. *J Am Soc Nephrol*. **18**: 2004-2013.
47. DÜBEL S., REICHERT J.M. (2014). Handbook of Therapeutic Antibodies 2nd Ed.:Wiley Blackwell, Chapter 45.
48. BAZZONI F., BEUTLER B. (1996). The tumor necrosis factor ligand and receptor families. *N Engl J Med*. **334**: 1717-1725.
49. MOSS M.L., JIN S.L., MILLA M.E., BICKETT D.M., BURKHART W., CARTER H.L., CHEN W.J., CLAY W.C., DIDSBURY J.R., HASSLER D., HOFFMAN C.R., KOST T.A., LAMBERT M.H., LEESNITZER M.A., MCCAULEY P., MCGEEHAN G., MITCHELL J., MOYER M., PAHEL G., ROCQUE W., OVERTON L.K., SCHOENEN F., SEATON T., SU J.L., BECHERER J.D. (1997). Cloning of a disintegrin metalloproteinase that processes precursor tumour-necrosis factor α . *Nature*. **385**: 733–736.
50. BLACK R.A., RAUCH C.T., KOZLOSKY C.J., PESCHON J.J., SLACK J.L. WOLFSON M.F., CASTNER B.J., STOCKING K.L., REDDY P., SRINIVASAN S., NELSON N., BOIANI N., SCHOOKEY K.A., GERHART M., DAVIS R., FITZNER J.N., JOHNSON R.S., PAXTON R.J., MARCH C.J., CERRETTI D.P. (1997). A metalloproteinase disintegrin that releases tumour-necrosis factor α from cells. *Nature*. **385**: 729–733.
51. VANDENABEELE P., DECLERCQ W., BEYAERT R., FIERS W. (1995). Two tumour necrosis factor receptors: structure and function. *Trends Cell Biol*. **5**: 392–399.

52. CARON G., DELNESTE Y., AUBRY J.P., MAGISTRELLI G., HERBAULT N., BLAECKE A., MEAGER A., BONNEFOY J.Y., JEANNIN P. (1999). Human NK cells constitutively express membrane TNF α (mTNF α) and present mTNF α dependent cytotoxic activity. *Eur J Immunol.* **29**: 3588–3595.
53. HIGUCHI M., NAGASAWA K., HORIUCHI T., OIKE M., ITO Y., YASUKAWA M., NIHO Y. (1997). Membrane tumor necrosis factor α (TNF α) expressed on HTLV-I-infected T cells mediates a costimulatory signal for B cell activation: characterization of membrane TNF α . *Clin Immunol Immunopathol.* **82**: 133–140.
54. MITOMA H., HORIUCHI T., TSUKAMOTO H., TAMIMOTO Y., KIMOMOTO Y., UCHINO A., TO K., HARASHIMA S., HATTA N., HARADA M. (2008). Mechanisms for Cytotoxic Effects of Anti Tumor Necrosis Factor α Agents on Transmembrane Tumor Necrosis Factor- Expressing Cells Comparison Among Infliximab, Etanercept, and Adalimumab. *Arthritis Rheum.* **58(5)**: 1248–1257.
55. MENTER A., TYRING S.K., GORDON K., KIMBALL A.B., LEONARDI C.L., LANLEY R.G., STROBER B.E., KAUL M., GU Y., OKUN M., PAPP K. (2008). Adalimumab therapy for moderate to severe psoriasis: a randomized, controlled phase III trial. *J Am Acad Dermatol.* **58**: 106-115.
56. SHEN C., ASSCHE G.V., RUTGEERTS P., CEUPPENS J.L. (2006). Caspase Activation and Apoptosis Induction by Adalimumab: Demonstration In Vitro and In Vivo in a Chimeric Mouse Model. *Inflamm Bowel Dis.* **12**: 22-28
57. AUWERX J. (1991). The human leukemia cell line, THP-1: a multifaceted model for the study of monocyte-macrophage differentiation. *Experientia.* **47**: 22–31
58. THORNBERRY N.A., LAZEBNIK Y. (1998). Caspases: enemies within. *Science.* **281**:1312–1316.
59. GREGOLI PA, BONDURANT MC. (1999). Function of caspases in regulating apoptosis caused by erythropoietin deprivation in erythroid progenitors. *J Cell Physiol.* **178**: 133–143
60. ISHII Y., SAWADA T., SHIMIZU A., TOJIMBARA T., NAKAJIMA I., FUCHINOUE S., TERAOKA S. (2001). An experimental sclerosing encapsulating peritonitis model in mice. *Nephrol Dial Transplant.* **16**: 1262–1266.

61. BORCEK A.U., CIVI S., OCAL O., GULBAHAR O. (2015). Effects of Tumor Necrosis Factor Alpha Blocker Adalimumab in Experimental Spinal Cord Injury. *J Korean Neurosurg Soc.* **57**: 73-76.
62. KE C.Y., LEE C.C., LEE C.J., SUBEQ Y.M., LEE R.P., HSU B.G. (2010). Aliskiren ameliorates chlorhexidine digluconate-induced peritoneal fibrosis in rats. *Eur J Clin Invest.* **40(4)**: 301-309.
63. BOZKURT D., CETIN P., SIPAHI S., HUR E., NAR H., ERTILAV M., SEZAK M., DUMAN S. (2008). The effect of renin-angiotensin system inhibition on regression of encapsulating peritoneal sclerosis. *Perit Dial Int.* **28(5)**: 38-42.
64. NAKAMOTO H., IMAI H., FUKUSHIMA R., ISHIDA Y., YAMANUCHI Y., SUZUKI H. (2008). Role of the renin-angiotensin system in the pathogenesis of peritoneal fibrosis. *Perit Dial Int.* **28**: 83-87.
65. MONDELLO S., MAZZON E., DI PAOLA R., CRISAFULLI C., MONDELLO P., BUEMI M., ALOISI C. CUZZOCREA S. (2009). Thalidomide suppresses sclerosing encapsulating peritonitis in a rat experimental model. *Shock.* **32**: 332-339.
66. MONDELLO S., MAZZON E., DI PAOLA R., CRISAFULLI C., ITALIANO D., BUEMI M., ALOISI C. CUZZOCREA S. (2009). Erythropoietin suppresses peritoneal fibrosis in rat experimental model. *Eur J Pharmacol.* **604**: 138-149.
67. BOZKURT D., SIPAHI S., CETIN P., HUR E., OZDEMIR O., ERTILAV M., SEN S., DUMAN S. (2009). Does immunosuppressive treatment ameliorate morphology changes in encapsulating peritoneal sclerosis? *Perit Dial Int.* **29(2)**: 206-210.
68. DUMAN S., BOZKURT D., SIPAHI S., SEZAK M., Ozkan S., ERTILAV M., SEN S., OK E. (2008). Effects of everolimus as an antiproliferative agent on regression of encapsulating peritoneal sclerosis in a rat model. *Adv Perit Dial.* **24**: 104-110.
69. VILLENEUVE E., ST-PIERRE A., HARAOUIB. (2006). Interstitial pneumonitis associated with infliximab therapy. *J Rheumatol.* **33(6)**: 1189-1193.
70. ALHO H.S., MAASILTA P.K., HARJULA A.L., HAMMAINEN P., SALMINEN U.S. (2003). Tumor necrosis factor- α in a porcine bronchial model of obliterative bronchiolitis. *Transplantation.* **76(3)**: 516-523

71. PIGUET P.F., VESIN C. (1994). Treatment by human recombinant soluble TNF receptor of pulmonary fibrosis induced by bleomycin or silica in mice. *Eur Respir J.* **7(3)**: 515-518.
72. MIYAZAKI Y., ARAKI K., VESIN C., GARCIA I., KAPANCI Y., WHITSETT J.A., PIGUET P.F., VASSALI P. (1995). Expression of a tumour necrosis factor_ transgene in murine lung causes lymphocytic and fibrosing alveolitis: a mouse model of progressive pulmonary fibrosis. *J Clin Invest.* **96(1)**: 250-259
73. KUROKI M., NOGUCHI Y., SHIMONO M., TOMONO K., TASHIRO T., OBATA Y., NAKAYAMA E., KOHNO S. (2003). Repression of bleomycin-induced pneumopathy by TNF. *J Immunol.* **170(1)**: 567-574.
74. PEREZ-ALVAREZ R., PEREZ-DE-LIS M., DIAZ-LAGARES C., PEGO-REIGOSA J.M., RETAMOZA S., BOVE A., BRITO-ZERON P., BOSCH X., RAMOS-CASALS M. (2011). Interstitial Lung Disease Induced or Exacerbated by TNF-Targeted Therapies: Analysis of 122 Cases. *Semin Arthritis Rheum.* **41(2)**: 256-264.
75. ADA S., ERSAN S., SIFIL A., UNLU M., KOLATAN E., SERT M., SARIOGLU S., YILMAZ O., CAMSARI T. (2015). Effect of bevacizumab, Vascular endothelial growth factor inhibitor, on a rat model of peritoneal sclerosis. *Int Urol Nephrol.* **47**: 2047–2051
76. CARROLL M.B., FORGIONE M.A. (2010). Use of tumor necrosis factor alpha inhibitors in hepatitis B surface antigen-positive patients: a literature review and potential mechanisms of action. *Clin Rheumatol.* **29**: 1021–1029.
77. PIASEICO S., DAPAVO P., CONTI A., GISONDI P., RUSSO F.P. (2017). Adalimumab is a safe option for psoriasis patients with concomitant hepatitis B or C infection: a multicentre cohort study of 37 patients and review of the literature. *J Eur Acad dermatol Venereol.* DOI: 10.1111/jdv.14146





T.C.
ÇANAKKALE ONSEKİZ MART ÜNİVERSİTESİ
HAYVAN DENEYLERİ YEREL ETİK KURULU


HAYVAN DENEYLERİ YEREL ETİK KURUL KARARI


TOPLANTI TARİHİ : 21.01.2016
TOPLANTI SAYISI :2016/01
DOSYA KAYIT NUMARASI :2016/03
KARAR NUMARASI :2016/01-03
YARDIMCI ARAŞTIRMACILAR :Doç. Dr. Erdem Akbal, Doç. Dr. Meral Gülay Kadioğlu Koçak
Doç. Dr. Sibel Bektaş, Arş. Gör. Dr. Yeliz Yılmaz, Arş. Gör. Dr.
Ceren Demir, Veteriner Hekim Sait Elmas
HAYVAN TÜRÜ VE SAYISI : Wistar Albino rats - 40 adet

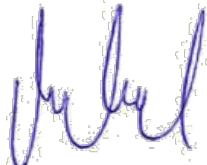
Yrd. Doç. Dr. Serkan BAKIRDÖĞEN tarafından Etik Kurulumuza sunulan "Deneysel Sklerozan Enkapsüle Peritonit Modelinde Adalimumab Tedavisinin Etkinliği" başlıklı proje Hayvan Deneylerine ilişkin mevzuatı emirleri doğrultusunda incelenerek, ilgili mevzuat hükümleri çerçevesinde Hayvan Deneyleri Etiği açısından uygun olduğuna; oybirliği ile karar verilmiştir. (Veteriner Hekim Sait ELMAS proje ekibinde yer aldığından dolayı bu araştırma önerisi için oy kullanmamıştır.)


Prof. Dr. Sebahattin ERGÜN
Üye
(Başkan)


Prof. Dr. Sükran YALÇIN ÖZDİLEK
Üye


Yrd. Doç. Dr. Eyüp Burak SANCAK
Üye


Yrd. Doç. Dr. Cemil TÖLÜ
Üye


Yrd. Doç. Dr. Yavuz Emre ARSLAN
Üye


Yrd. Doç. Dr. Hakan TÜRKÖN
Üye

Vet. Hek. Sait ELMAS
Üye
(Proje Çalışanı)


Tayfun TAŞBİLEK
Sivil Üye


Erdoğan GÜRSEİ
Sivil Üye




T.C.
ÇANAKKALE ONSEKİZ MART ÜNİVERSİTESİ
HAYVAN DENEYLERİ YEREL ETİK KURULU

HAYVAN DENEYLERİ YEREL ETİK KURUL KARARI

TOPLANTI TARİHİ : 21.01.2016
TOPLANTI SAYISI :2016/01
DOSYA KAYIT NUMARASI :2016/03
KARAR NUMARASI :2016/01-03
YARDIMCI ARAŞTIRMACILAR :Doç. Dr. Erdem Akbal, Doç. Dr. Meral Gülay Kadioğlu Koçak
Doç. Dr. Sibel Bektaş , Arş. Gör. Dr. Yeliz Yılmaz, Arş. Gör. Dr.
Ceren Demir , Veteriner Hekim Sait Elmas
HAYVAN TÜRÜ VE SAYISI : Wistar Albino rats - 40 adet

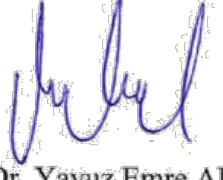
Yrd. Doç. Dr. Serkan BAKIRDÖĞEN tarafından Etik Kurulumuza sunulan "Deneysel Sklerozan Enkapsüle Peritonit Modelinde Adalimumab Tedavisinin Etkinliği" başlıklı proje Hayvan Deneylerine ilişkin mevzuatı emirleri doğrultusunda incelenerek, ilgili mevzuat hükümleri çerçevesinde Hayvan Deneyleri Etiği açısından uygun olduğuna; oybirliği ile karar verilmiştir. (Veteriner Hekim Sait ELMAS proje ekibinde yer aldığından dolayı bu araştırma önerisi için oy kullanmamıştır.)


Prof. Dr. Sebahattin ERGÜN
Üye
(Başkan)


Prof. Dr. Sükran YALÇIN ÖZDİLEK
Üye


Yrd. Doç. Dr. Eyüp Burak SANCAK
Üye


Yrd. Doç. Dr. Cemil TÖLÜ
Üye


Yrd. Doç. Dr. Yavuz Emre ARSLAN
Üye


Yrd. Doç. Dr. Hakan TÜRKÖN
Üye

Vet. Hek. Sait ELMAS
Üye
(Proje Çalışanı)


Tayfun TAŞBİLEK
Sivil Üye


Erdoğan GÜRSEİ
Sivil Üye