

Sürekli Ayaktan Periton Diyalizi Uygulanan Çocuk Hastalarda Peritoneal Fibrozis Gelişiminde Erken Tanı

Early Diagnosis Of Peritoneal Fibrosis In Children Treated By Continuous Ambulatory Peritoneal Dialysis

Talia İleri, Oğuz Söylemezoğlu, Ozan Özkaya, Sevim Gönen, Necla Buyan

Gazi Üniversitesi Tıp Fakültesi, Çocuk Sağlığı ve Hastalıkları Anabilim Dalı

Amaç: Sürekli ayaktan periton diyalizi (SAPD) uygulanan hastalarda zamanla mezotelial hücre kaybı ve bunun sonucunda gelişebilecek peritoneal fibrozis nedeni ile tedavi devam ettirilememektedir. Periton zarı değişikliklerini değerlendirmek için pratik yöntemlerin geliştirilmesine ihtiyaç duyulmaktadır.

Hastalar ve Yöntem: Bu çalışmada SAPD hastalarında serum ve diyalizatta CA125 ve prokollajen III düzeyleri ölçülerek mezotel hücrelerindeki değişimi değerlendirmek amaç edinildi. Klinik yönden stabil ve yaş ortalaması 8,6 ± 6,2 yıl olan onaltı hasta çalışmaya dahil edildi. Serum ile diyalizatta tedavi başlangıcında ve 12 ay sonrasında CA125 ve prokollajen III düzeyleri ölçüldü. Hastaların periton geçirgenliğini değerlendirmek amacıyla aynı dönemlerde peritoneal eşitleme testi (PET) yapıldı.

Bulgular: Diyaliz başlangıcı ve 12. ayında serum prokollajen III düzeyleri sırasıyla 15,45 ± 2,95 mg/L ve 15,52 ± 2,28 mg/L, diyalizatta ise 36,18±7,84 mg/L ve 39,4±18,0 mg/L bulundu (p>0.05). Serum CA125 düzeyleri diyaliz başlangıcında 13,91±3,26 U/ml iken bir yıl sonrasında 9,25±3,21 U/ml ölçüldü (p>0.05). Diyalizat CA125 düzeyleri ise birinci dönemde 15,86±4,13 U/ml olarak ölçülürken ikinci dönemde 6,43±2,69 U/ml düzeyine düştü ve aradaki farkın anlamlı olduğu saptandı (p<0.05).

Sonuç: Ortalama izlem süresinin 1.2 yıl olduğu çalışmada hiçbir hastada ultrafiltrasyon yetersizliği gözlenmedi. Periton fizyolojisinde önemli rol alan mezotel hücrelerinin miktarını değerlendirmek amacıyla ölçülen CA125 düzeyinin tedavinin 12. ayında diyalizatta anlamlı olarak azalması hastalarımızda henüz ultrafiltrasyon miktarına yansımamakla birlikte zamana bağlı olarak mezotel hücrelerinin etkilendiğine dikkat çekmektedir. Uzun süreli izlem ile yapılacak çalışmalarla CA125 ve prokollajen III düzeylerinin rollerinin daha net aydınlatılacağı ve erken tanı sonucunda alınacak önlemlerle tedavi etkinliğinin korunmasına katkıda bulunacağı düşünülmektedir.

Anahtar kelimeler: Sürekli ayaktan periton diyalizi, kanser antijen 125, prokollajen III, peritoneal fibrozis, mezotel hücreleri

Aim: The present study is aimed to give an insight to mesothelial changes occur during continuous ambulatory peritoneal dialysis (CAPD) in children.

Materials and Methods: Cancer antigen 125 (CA125) and procollagen III provide a way to study the mesothelial cells and peritoneal fibrotic process. For this purpose we measured CA125 and procollagen III prospectively in serum and dialysate of children who were under the CAPD treatment. Sixteen clinically stable CAPD patients with a mean age of 8,6±6,2 year were included in this study. CA125, and procollagen III were measured in serum and dialysates of patients in the initiation of CAPD and then 12 months after the treatment. In all patients a peritoneal equilibrium test (PET) was performed to determine the peritoneal permeability. Median follow-up time was 1.2 year and during this time no patient developed ultrafiltration failure.

Results: Serum procollagen III levels were 15,45±2,95 mg/L and 15,52± 2,28 mg/L, where dialysate levels were 36,18±7,84 mg/L and 39,4±18,0 mg/L respectively (p>0.05) in patients before and 12 months after treatment. At the beginning CA125 serum levels were 13,91±3,26 U/ml and 12 months after CAPD levels were 9,25±3,21 U/ (p>0.05). However dialysate CA125 levels decreased from 15,86±4,13 U/ml to 6,43±2,69 U/ml 12 months after treatment (p<0.05).

Conclusion: A decrease in CA125 considered as an alarming sign for the changes of mesothelial cells. Although there was slight increase in the procollagen III levels in dialysate as predictors of fibrosis, CA125 decrease may be the earliest sign for peritoneal fibrosis in our time limited study.

Key words: Continuous ambulatory peritoneal dialysis, cancer antigen 125, procollagen III, peritoneal fibrosis, mesothelial cells

Running title: SAPD uygulanan hastalarda peritoneal fibrozis

Başvuru tarihi: 11.01.2007 • Kabul tarihi: 25.03.2007

İletişim

Talia İleri
Ankara Üniversitesi Tıp Fakültesi
Çocuk Hematolojisi Bilim Dalı, 06100 Ankara
Tel : (312) 595 64 02
E-posta adresi : taliaileri@yahoo.com

Sürekli ayaktan periton diyalizi (SAPD), ilk uygulandığı 1978 yılından bu yana giderek artan sıklıkta kullanılan bir tedavi yöntemidir. Periton boşluğunu oluşturan periton zarı, mezotel adı verilen tek katlı, visseral yüzeyi villuslarla kaplı mezengiyal kaynaklı skuamöz epitel tabakası ile örtülüdür. Periton diyalizinde, karın boşluğuna yerleştirilen kateter aracılığıyla steril diyaliz solüsyonunun periton boşluğuna verilmesi sonrasında konsantrasyon farkı ile toksinlerin plazmadan diyaliz sıvısına geçmesi sağlanır. Uygulama kolaylığı, hemodiyaliz kadar yoğun alet ve ekip gerektirmemesi ve çocuk yaş grubuna rahat uygulanabilmesi tercih edilme nedenlerinin başında gelmektedir (1-3). Glukozun ozmotik ajan olarak kullanılmasıyla hidrostatik basınca bağlı olarak suyun periton zarının diğer tarafına (kapillerlerden periton boşluğuna) sızmasına ultrafiltrasyon (UF) denir. Kronik periton diyalizinin önemli sorunlarından biri, zaman içinde ultrafiltrasyon yetersizliğinin gelişmesidir. Ultrafiltrasyon miktarı, periton zarı geçirgenliğinin bir göstergesidir. SAPD süresince diyaliz amaçlı kullanılan periton zarı, işlem sırasında kullanılan hiperozmotik, hiperglisemik ve asidik solüsyonların olumsuz etkilerine maruz kalır (4-6). SAPD uygulamasında zamanla gelişen peritoneal fibrozis diyaliz etkinliğinin progresif olarak azalması ile sonuçlanır. Kullanılan diyaliz sıvıları ozmotik amaçlı farklı konsantrasyonlarda elektrolit ve glukoz içermekte olup laktat veya bikarbonat bazlı olabilmektedir (7). Diyaliz sıvısına sürekli maruz kalma sonucunda zamanla peritoneal mezotelyumda hasar meydana gelir ve periton zarı fonksiyonu bozulabilir (5,8). Yüksek ozmolariteye ek olarak, ısı regülasyonu sırasında açığa

çıkan glukoz yıkım ürünleri, düşük pH, geçirilen peritonit atakları, karın operasyonları, intraperitoneal ilaç uygulamaları zamanla periton zarının fonksiyonlarını olumsuz yönde etkiler (9,10,11). Bütün bu etkenlerin sonucunda tedavinin etkinliğinin azalması, solid transportunun sağlanamaması, ultrafiltrasyon yetersizliğinin gelişmesi ile hastaların hemodiyaliz tedavisine geçmesi gerekebilir (4,6,12).

Kanser Antijen 125 (CA125) 220 kDa ağırlığında olan bir glikoproteindir. Çölemik epitelden kaynaklanan hücrelerden sentezlenebilmektedir. Dolayısıyla çölemik epitelden kaynaklanan mezotelyal hücreler de CA125 sentezlerler (13). Sitokin salgılaya yetenekleriyle lokal savunma mekanizmasında rol alan, adezyonun gelişimini engelleyen aktivatörleri salgılayan mezotel hücreleri, aynı zamanda periton transportunda da görev alırlar. Diyalizat CA125 düzeyinin ölçümü periton fonksiyonunu değerlendirmede yararlı olmaktadır. Yapılan çalışmalar tek sentez kaynağı olan mezotel hücre sayısı ile periton sıvısındaki CA125 konsantrasyonu arasında pozitif korelasyon olduğunu göstermektedir (8,14).

Uzun dönem diyaliz hastalarında periton zarının mezotel tabakasında kollajen birikimi nedeniyle fibrozis gözlenir ve mikro damarların sayısında artış, vasküler media tabakasında fibrozis ve ekstrasellüler matrikste hyalinizasyon ile ortaya çıkan bu durum ultrafiltrasyon yetersizliğinin en önemli nedenidir. Yapılan deneysel çalışmalarda peritonit süresince ve sonrasındaki iyileşme döneminde granülasyon dokusunun oluşumunda matriks makromolekülleri, hyaluronik asit, proteoglikan ve kollajen

sentezinde artışın önemli rol oynadığı gösterilmiştir (15,16). SAPD hastalarında dolaşımda ve diyalizatta prokollajen III seviyesindeki değişiklikler ile ilgili az sayıda çalışma bulunmaktadır (16-18).

Bu çalışma, SAPD hastalarında tedavinin etkinliğinde önemli rolü olan mezotelyal hücre kaybı ve bunun sonucunda gelişebilecek peritoneal fibroze erken tanı konulabilmesi amacıyla yapılmıştır. Hastalarda diyaliz başlangıcı ve birinci yılda serum ve periton diyaliz sıvısında CA125 ve prokollajen III düzeylerinin ölçümü, eş zamanlı peritoneal eşitlenme testi (PET) yapılarak periton fonksiyonu hakkında bilgi edinilmesi amaçlanmıştır.

HASTALAR VE YÖNTEM

SAPD uygulanmakta olan ve yaş ortalaması 8.6 ± 6.2 yıl olan 16 çocuk hasta çalışmaya alındı. Çalışma yapılması için etik kurul onayının alınmasını takiben hastalardan diyaliz başlangıcında ve bir yıl sonrasında serum ve diyalizat örnekleri alındı. Bu süre içerisinde iki hasta yaşamını yitirmesi, bir hasta da böbrek transplantasyonu uygulanması nedeniyle çalışmadan çıkarıldı.

Hastaların %62'si % 1.36'lık diyaliz sıvısı kullanmaktaydı. Diğer hastalar ise günde 4 kere yapılan diyaliz değişimini 3 kez %1.36, bir kez %2.27'lik diyaliz sıvısı ile yapmaktaydı. Bütün hastalara peritoneal geçirgenliği değerlendirmek amacı ile aynı dönemlerde peritoneal eşitlenme testi (PET) uygulandı (19).

Çalışma grubunda, serum ve diyalizatta SAPD başlangıcında ve tedavinin 12. ayında CA125 ve pro-

kollajen III düzeyleri ölçüldü. SAPD hastalarından alınan kan örnekleri 3000 devirde 5 dakika santrifüj edildikten sonra elde edilen serum örneği -80°C ' de saklanarak toplu halde çalışıldı. Periton boşluğunda 6 saatlik bekleme sonrasında boşaltılan periton diyaliz sıvısından alınan örnekler -80°C ' de saklandı ve çalışma toplu olarak yapıldı.

CA 125 ölçümünde solid faz kemiluminesan enzim immüno-metrik assay yöntemiyle çalışan 'Immulate automated analyzer' (IMMULITE 2000 OM-MA, Diagnostic Products Corporation, ABD) kullanıldı. Prokollajen III ölçümü ise Radioimmünoassay tekniğine dayanan PIIINP kiti (The Orion Diagnostica Procollagen PIIINP I²⁵, Finlandiya) ile yapıldı.

İstatiksel Değerlendirme

Çalışmada değerlendirilen serum ve diyalizat CA125 ve prokollajen III düzeylerinin diyaliz başlangıcı ve birinci yıl sonunda elde edilen değerleri arasındaki farklılık "eş yapma *t testi*" (Paired Comparison *t test*) ile karşılaştırıldı. CA125 ve prokollajen III düzeyleri ile peritoneal

eşitlenme testi arasındaki ilişkiyi değerlendirmek amacı ile korelasyon katsayıları hesaplandı. Araştırma sonuçları "Statistical Package for Social Sciences (SPSS / PC 11.0" paket program kullanılarak analiz edildi. Sonuçlar ortalama \pm standart sapma (SD) olarak verildi ve $p < 0.05$ anlamlı olarak kabul edildi.

BULGULAR

Ca 125

Diyaliz başlangıcında serum CA125 ortalaması 13.91 ± 3.26 U/ml, birinci yılda serum ise 9.25 ± 3.21 U/ml olup iki dönem arasında anlamlı fark bulunmadı ($p > 0.05$). Periton diyaliz sıvısı CA125 ortalaması başlangıçta 15.86 ± 4.13 U/ml, diyalizin birinci yılında 6.43 ± 2.69 U/ml bulundu ve bu iki dönem arasında yapılan karşılaştırmada anlamlı farklılık saptandı ($p < 0.05$) (Şekil 1).

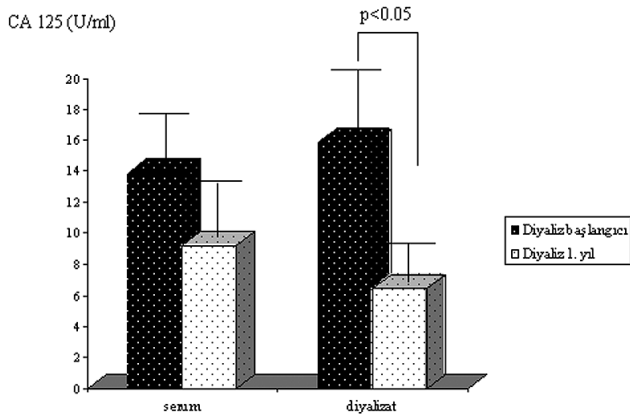
Prokollajen III

Diyaliz başlangıcında serum pro-

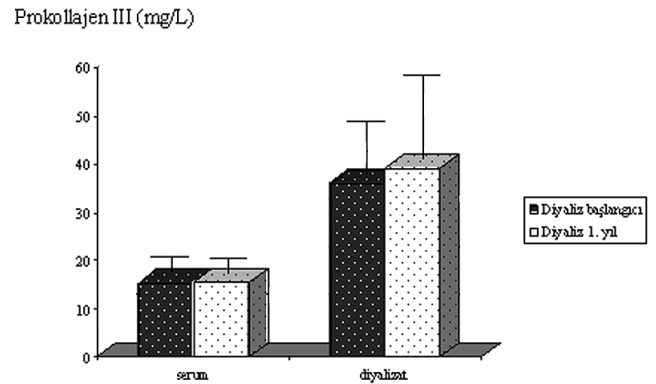
kollajen III ortalaması 15.45 ± 2.95 mg/L, birinci yılda 15.52 ± 2.28 mg/L bulundu ve iki dönem arasında anlamlı fark saptanmadı ($p > 0.05$). Periton diyaliz sıvısı prokollajen III ortalaması diyaliz başlangıcında 36.18 ± 7.84 mg/L, diyalizin birinci yılında 39.4 ± 18.0 mg/L bulundu. Birinci yılda prokollajen III seviyesinde artış olmakla birlikte iki dönem arasında yapılan karşılaştırmada anlamlı farklılık saptanmadı ($p > 0.05$) (Şekil 2).

PET

PET sonuçları değerlendirildiğinde diyaliz başlangıcında, periton zarının hastaların %75' inde yüksek normal geçirgen, %25'inde ise düşük normal geçirgen olduğu görüldü ve bir yıl sonrasında test tekrarlandığında farklılık olmadığı gözlemlendi. Hastalardan diyaliz başlangıcı ve birinci yılında elde edilen serum ve periton diyaliz sıvısı örneklerinden çalışılan CA125 ve prokollajen III düzeylerinin PET bulguları ile anlamlı korelasyon göstermediği saptandı.



Şekil 1: Diyaliz başlangıcı ve 1 yıl sonrasında serum ve periton diyaliz sıvısında CA 125 düzeyleri



Şekil 2: Diyaliz başlangıcı ve 1 yıl sonrasında serum ve periton diyaliz sıvısında prokollajen III düzeyleri

TARTIŞMA

Periton zarı biyolojik özellikleri nedeni ile iç ve dış birçok faktörden olumsuz yönde etkilenmektedir (5). Diyaliz sırasında karın boşluğuna verilen sıvı ile boşaltılan sıvı miktarı arasındaki fark olarak belirlenen ultrafiltrasyonun yetersizliği, uzun dönem SAPD tedavisi almakta olan hastaların karşılaştıkları en sık fonksiyonel transport anomalisidir. Yetersiz ultrafiltrasyon ve diyaliz etkinliğinin azalması nedeni ile hastaların bir bölümünün hemodiyaliz tedavisine aktarıldığı bildirilmektedir (20).

Periton diyalizi süresince periton yüzeyindeki aktif fosfolipidlerin diyaliz solüsyonları ile etkilenmeleri sonucunda periton dokusunda önemli değişiklikler meydana gelir (5,21). Honda ve arkadaşları (1) tarafından yapılan bir çalışmada ortalama diyaliz süresi 82.7 ay olan 3 hastadan alınan periton biyopsilerinde ekstrasellüler tabakada kollajen depolanması, venüllerin media tabakasında ciddi fibrozis ve hyalinizasyon gözlemlendiği bildirilmiştir. Çalışmamızda izlem süresinin 1.2 yıl olması nedeniyle periton zarında meydana gelebilecek morfolojik değişiklikler açısından hastalarımızın tedavi süresinin kısa olduğu göz önünde tutulmalıdır. İzlem süresince hiçbir hastamızda ultrafiltrasyon yetersizliği gözlenmemiştir. Hastalarımızda yüksek glukoz içerikli diyaliz sıvısı kullanılmadığından glukoz parçalanma ürünlerinin periton zarı üzerindeki yan etkilerinin daha az olmasının bu duruma katkısının olduğu düşünülebilir.

SAPD hastalarındaki periton zarı

değişikliklerini tam olarak değerlendirmek için longitudinal olarak periton biyopsisi yapılması gerekmektedir. Bu işlemin pratik olmaması ve hastaların tümüne uygulanamaması nedeniyle daha pratik yöntemlerin geliştirilmesine ihtiyaç duyulmaktadır. Hastalarda zamanla periton zarı hasarı sonucunda oluşan mezotel tabakasındaki azalma peritonun geçirgen özelliğini etkilemektedir. Bu nedenle periton diyalizi hastalarında mezotel hücre kitlesini değerlendirmede kullanılacak belirleyicilere gereksinim duyulmuştur.

Mezotel hücrelerinin bütünlüğünü değerlendirmede fonksiyonel ve anatomik hücre belirleyicilerinin kullanımı yol gösterici olmaktadır (5,8). Ho-dac-Pannekeet ve ark. (8) 31 SAPD hastasında 3-7 yıl süresince diyaliz sıvısındaki CA125 değişikliklerini değerlendirmiş ve bu bulgunun tedavi süresi ilerledikçe mezotel hücrelerinin azalmasına bağlı olduğunu göstermişlerdir. Lai ve ark. tarafından yapılan bir başka çalışmada ise CA125 düzeyi ile mezotel hücre miktarı arasında anlamlı ilişki bulunmamıştır (14). Çalışmamızda periton diyaliz sıvısı örneklerinde Pannekeet ve arkadaşlarının bulguları ile uyumlu olarak, iki dönem arasında belirgin farklılık olduğu saptanmıştır. Diyaliz tedavisinin birinci yılında CA125 konsantrasyonunun %59.4 azalması, hastalarımızda zamana bağlı olarak ultrafiltrasyon kapasitesine yansımamakla birlikte mezotel hücre kitlesinde azalmanın başladığının bir göstergesi olarak kabul edilmiştir.

Fibroblast büyüme faktörü fibrozis gelişiminde önemli yer tutmakta ve bu etkisini kollajen

III ile etkileşimi ile gerçekleştirmektedir (22-26). Prokollajen III düzeyine hepatik ve renal fibrozisin tanısında bir belirleyici olarak daha önce bakılmıştır (27-29). Normal koşullarda periton sıvısında çok az miktarda kollajen bulunur. Renvall ve ark. periton zarında granülasyon dokusu gelişirken tip III kollajenin periton zarı yüzeyine bağlandığını göstermişlerdir (16). Diğer taraftan, diyaliz sıvısındaki yüksek glukoz içeriği kronik peritoneal inflamasyona neden olmakta, bu durum interstisyel fibroblastların aktive olmasına yol açmakta ve kollajen birikimi ile sonuçlanmaktadır. Kollajen birikimi periton zarında kalınlaşmaya yol açarak geçirgenliği etkilemektedir. Hastalarımızda peritoneal fibrozisi değerlendirebilmek amacı ile submezotel tabakanın yapısında bulunan prokollajen III düzeyleri değerlendirilmiş ve farklılık bulunmamıştır. Artmış prokollajen III düzeyinin peritonit sonrası iyileşme sürecinde daha belirgin olabileceği düşünülmektedir. Bu bilgi göz önüne alındığında hastalarımızın tümünde çalışma süresince toplam olarak 5 peritonit atağının olması ve hızla kontrol altına alınması böyle bir etkinin söz konusu olmayacağını düşündürmektedir. Artmış kollajenin yüksek oranda hücre içinde kaldığı bildirilmektedir (16). Hastalarımızda hücre içi kollajen miktarının gösterilemeyip sadece diyalizatta bakılmış olması prokollajen III düzeyinde artış saptamamızın bir nedeni olabilir.

Sonuç olarak, bu çalışma, sürekli ayaktan periton diyalizi uygulanan hastalarda gelişebilecek peritoneal fibrozis ve tedavinin etkinliğinde önemli rolü

olan mezotel hücrelerinin kaybına erken tanı konulabilmesinde kullanılabilecek yeni yöntemleri araştırmak amacıyla yapılmıştır. Diyalizin birinci yılında CA125 düzeyindeki azalma zamana bağlı olarak gelişen mezotel hücre kaybına dikkat çekmektedir. Ultrafiltrasyon yetersizliğinin gözlen-

mediği hasta grubumuzda diyalizatta prokollajen III düzeylerinde artışın anlamlı olmaması hastaların izlem süresinin kısa olmasına ve sınırlı sayıda geçirilen peritonit atakları nedeni ile doku hasarının az olmasına bağlı olabilir. Uzun süreli izlemle yapılacak çalışmalar ile CA 125 ve prokollajen

III' ün periton zarı fonksiyonu ve fibrozis gelişimindeki rollerinin daha net aydınlatılabileceği ve bunun sonucunda erken dönemde alınabilecek önlemlerle tedavi etkinliğinin korunmasına katkıda bulunulacağı düşünülmüştür.

KAYNAKLAR

- Honda K, Nita K, Horita S et al. Morphological changes in the peritoneal vasculature of patients on CAPD with ultrafiltration failure. *Nephron* 1996; 72:171-176.
- Nagy JA. Peritoneal morphology and function. *Kidney Int* 1996; 50:S2-11
- Ronco C, Brendolan A, La Greca G. The peritoneal dialysis system. *Nephrol Dial Transplant* 1998; 12:94-99.
- McGregor SJ, Topley N, Jörres A et al. Longitudinal evaluation of peritoneal macrophage function and activation during CAPD: maturity, cytokine synthesis and arachidonic acid metabolism. *Kidney Int* 1996; 49:525-539.
- Yanez-Mo M, Lara-Pezzi E, Selgas R, et al. Peritoneal dialysis and epithelial to mesenchymal transition of mesothelial cells. *N Eng J Med* 2003; 348:403-413.
- Saxena R. Peritoneal dialysis: A viable renal replacement therapy option. *Am J Med Sci* 2005; 330:36-47.
- Feriani M. Use of different buffers in peritoneal dialysis. *Semin Dial* 2000; 13:256-260.
- Pannekeet MM, Hiralall JK, Struijk DG et al. Markers of Peritoneal mesothelial Cells During treatment With Peritoneal Dialysis. *Adv Perit Dial* 1997; 13:17-22.
- De Vriese ASD, Mortier S, Mameire NH. What happens to the peritoneal membrane in long-term peritoneal dialysis? *Perit Dial Int* 2001; 21:S9-18.
- Weltwn AGA, le Pool K, Itersum FJV et al. Biocompatibility of high versus low glucose regimen on peritoneal cells of CAPD patients in a multi-centered study. *J Am Soc Nephrol* 2002; 13:202A.
- Devuyt O, Topley N, Williams JD. Morphological and functional changes in the dialysed peritoneal cavity: impact of more biocompatible solutions. *Nephrol Dial Transplant* 2002; 17:12-15.
- Krediet RT, Imholz AT, Struijk DG et al. Ultrafiltration failure in continuous ambulatory peritoneal dialysis. *Perit Dial Int* 1992; 13: S59-S66.
- Kabawat SE, Bast RC, Bhan AK et al. Tissue distribution of a coelomic-epithelium related antigen recognized by the monoclonal antibody CA125. *Int J Gynecol Pathol* 1983; 2:275-285.
- Lai KN, Lai KB, Szeto CC et al. Dialysate cell population and Cancer Antigen 125 in stable continuous ambulatory peritoneal dialysis patients: the relationship with transport parameters. *Am J Kidney Dis* 1997; 29:699-705.
- Aalto M, Kulonen E, Pettinen R et al. Collagen synthesis in cultured mesothelial cells. Response to silica. *Acta Chir Scand* 1981; 147:1-6.
- Renvall S, Lehto M, Penttinen R. Development of peritoneal fibrosis occurs under mesothelial cell layer. *J Surg Research* 1987; 43: 407-412.
- Ha H, Cha MK, Choi HN et al. Effects of peritoneal dialysis solutions on the secretion of growth factors and extracellular matrix proteins by human peritoneal mesothelial cells. *Perit Dial Int* 2002; 22:171-7.
- Pannekeet MM, Zemel D, Koomen GC et al. Dialysate markers of peritoneal tissue during peritonitis and in stable CAPD. *Perit Dial Int.* 1995; 15:217-25.
- Twardowski ZJ. Peritoneal equilibrium test. *Perit Dial Bull* 1987; 7:138-147.
- Davies SJ, Bryan J, Phillips L et al. Longitudinal changes in peritoneal kinetics: the effects of peritoneal dialysis and peritonitis. *Nephrol Dial Transplant* 1996; 11:498-506.
- Williams JD, Craig KJ, Ruhland CV et al. The natural course of peritoneal membrane biology during peritoneal dialysis. *Kidney Int* 2003; 64: S43-49.
- Floege J, Eng E, Lindner V et al. Rat glomerular mesangial cells synthesize basic fibroblast growth factor. *J Clin Invest* 1992; 90:2362-2369.
- Oh KH, Margetts PJ. Cytokines and growth factors involved in peritoneal fibrosis of peritoneal dialysis patients. *Int J Artif Organs* 2005; 28:129-134.
- Strutz F, Zeisberg M, Hemmerlein B et al. Basic fibroblast growth factor expression is increased in human renal fibrogenesis and may mediate autocrine fibroblast proliferation. *Kidney Int* 2000; 57:1521-1538.
- Jin-no K, Tanimizu M, Hyodo I et al. Serum level of basic fibroblast growth factor increases with progression of chronic liver disease. *J Gastroenterol* 1997; 32:119-121.
- Ogata S, Yorioka N, Kohno N. Glucose and prednisolone alter basic fibroblast growth factor expression in peritoneal mesothelial cells and fibroblasts. *J Am Soc Nephrol* 2001;

- 12:2787-2796.
27. Söylemezoğlu O, Wild G, Dalley AJ et al. Urinary and serum type III collagen: Markers of renal fibrosis. *Nephrol Dial Transplant* 1997; 12:1883-1889.
28. Frei A, Zimmermann A, Weigand K. The N-terminal propeptide of collagen type III in serum reflects activity and degree of fibrosis in patients with chronic liver disease. *Hepatology* 1984; 4:830-834.
29. El Nahas AM, Muchaneta Kubara EC, Essawy M et al. Renal fibrosis: Insights into pathogenesis and treatment. *Int. J Biochem. Cell Biol* 1997; 29:55-62.

Web Portalı

Kurumsal web portalınızı oluşturmak veya var olanı yenilemek için birçok pratik ve yenilikçi çözümü sizlerle paylaşabiliriz.

www.iris-interaktif.com +90 (312) 447 16 79

