

Periton Diyalizi Hastalarının Periton Sıvısında Trefoil Faktör 3 Peptid Düzeyleri ve İlişkili Faktörler

Peritoneal Fluid Trefoil Factor-3 Peptide Levels and Associated Factors in Chronic Peritoneal Dialysis Patients

ÖZ

AMAÇ: Trefoil-faktör3 (TFF3) memelilerin mukus üreten hücreleri ve çeşitli epitel hücrelerinden salgılanan küçük bir peptid hormondur. Epitel hücrelerinin apoptozunu engellediği, migrasyonu artırdığı ve hasara karşı koruyucuğa katkı yaptığı bilinmektedir. Kesitsel çalışmamızda periton sıvısı TFF3 düzeyleri belirlenmiş ve ilişkili faktörler araştırılmıştır.

GEREÇ ve YÖNTEMLER: Kronik periton diyalizi (PD) nedeniyle takip edilen 48 hastanın 12 saatlik değişim sonrası periton sıvısı örnekleriyle, eş zamanlı kan örnekleri toplanmıştır. Periton sıvısı ve serum TFF3 değerleri ELIZA yöntemiyle ölçülmüştür. İstatistiksel değerlendirmede SPSS15.0 programı ile hastaların dosya verileri kullanılmıştır.

BULGULAR: Çalışmamızdaki 48 hastanın (erkek/kadın; 24/24, ortalama yaş: 51.6±13.9 yıl), medyan tedavi süresi 43 ay (3-200), periton sıvısı TFF3 düzeyleri medyan 17.07 ng/ml (2.38-99.4) bulundu. Peritonit sıklığı ile TFF3 arasında ilişki bulunamadı. Hastaların tedavi süresi ile periton sıvısı TFF3 düzeyleri arasında pozitif korelasyon saptandı ($r=0.349$, $p<0.015$). Serum PTH ile periton sıvısı TFF3 düzeyi arasında da pozitif korelasyon saptandı. Serum TFF3 düzeyleri medyan 1.56 ng/ml (0.79-11.05) bulundu. Hastaların serum TFF3 düzeyleri ve klinik özellikleri arasında ilişki saptanmadı. Çok değişkenli analizler sonrasında sadece periton sıvısı TFF3 düzeyi ve diyaliz süresi arasında ilişki olduğu gözlemlendi.

SONUÇ: PD hastalarının periton sıvısında gösterdiğimiz tedavi süresi ile artan TFF3 düzeyi lokal üretimden veya peritoneal transporttan kaynaklanıyor olabilir.

ANAHTAR SÖZCÜKLER: Kronik böbrek hastalığı, Periton diyalizi, Periton sıvısı, Trefoil-faktör3

ABSTRACT

OBJECTIVE: TFF3 is a small peptide hormone secreted from mucous producing cells and many epithelial cells. TFF3 inhibits apoptosis, promotes migration and facilitates restoration against injury. In our cross-sectional study, TFF3 levels in peritoneal fluids of peritoneal dialysis (PD) patients were measured and associated factors were investigated.

MATERIAL and METHODS: Peritoneal fluid after a 12-hour dwell and concurrent serum samples of 48 chronic PD patients were collected. Serum and peritoneal fluid TFF3 levels were measured by ELISA. The SPSS15.0 package was used for statistical analysis of database files.

RESULTS: The study included 48 patients (men/women; 24/24, mean age: 51.6±13.9 years) with a median PD vintage of 43 months (3-200). Median effluent TFF3 level was 17.07 ng/ml (2.38-99.4). There was no relationship between the number of peritonitis episodes and TFF3 levels. There was a positive correlation between effluent TFF3 levels and PD vintage ($r=0.349$, $p<0.015$). There was also a positive correlation between effluent TFF3 and serum PTH. Median serum TFF3 was 1.56 ng/ml (0.79-11.05). There was no association between serum TFF3 levels and clinical features. After multivariate analysis, the only association was between effluent TFF3 and PD vintage.

CONCLUSION: Effluent TFF3 levels increasing with dialysis vintage may be related to local production or peritoneal transport.

KEY WORDS: Chronic kidney disease, Peritoneal dialysis, Peritoneal fluid, Trefoil-Factor3

Gökmen AKTAŞ¹
Hakkı ARIKAN²
Ertuğrul ERKEN³
Ebru AŞICIOĞLU²
Mehmet KOÇ²
Çetin ÖZENER²

- 1 Kahramanmaraş Sütçü İmam Üniversitesi Tıp Fakültesi, Tıbbi Onkoloji Bilim Dalı, Kahramanmaraş, Türkiye
- 2 Marmara Üniversitesi Tıp Fakültesi, Nefroloji Bilim Dalı, İstanbul, Türkiye
- 3 Kahramanmaraş Sütçü İmam Üniversitesi Tıp Fakültesi, Nefroloji Bilim Dalı, Kahramanmaraş, Türkiye

Çalışma, 13-17 Ekim 2013 tarihinde Antalya'da gerçekleşen 30. Ulusal Nefroloji, Hipertansiyon, Diyaliz ve Transplantasyon Kongresi'nde sunulmuştur.



Geliş Tarihi : 12.03.2018

Kabul Tarihi : 20.04.2018

Yazışma Adresi:

Ertuğrul ERKEN

Kahramanmaraş Sütçü İmam Üniversitesi

Tıp Fakültesi, Nefroloji Bilim Dalı,

Kahramanmaraş, Türkiye

Tel : +90 542 536 13 20

E-posta : ertugrulerken@hotmail.com

GİRİŞ

Trefoil faktör 3 (TFF3) memelilerin mukus üreten hücrelerinden ve çeşitli epitelyal hücrelerden salgılandığı bilinen küçük peptid hormonlardan biridir (1). Mukozal yüzeylerin sağlamlığı ve yeniden yapılandırılmasında önemli rol oynamaktadır. Epitel hücrelerinin apoptozunu engelleyerek, migrasyonunu ve sağ kalımını artırarak, herhangi bir hasara karşı koruyucu bir bariyer oluşumunu kolaylaştırdığı bilinmektedir (1,2). TFF3 tüm mukozal yüzeylerde tespit edilmiştir. Hayvan çalışmalarında TFF3'ün idrardaki miktarıyla akut böbrek hasarı arasında ilişki gösterilmiştir (1,3). Yine kronik böbrek hastalığı olan hastaların idrarlarındaki yüksek TFF3 düzeyinin böbrekteki devam eden hasar onarımının bir belirteci olabileceğine işaret edilmiştir (4).

Kronik periton diyalizi hastalarında peritonite bağlı teknik yetersizlik ve zamanla ultrafiltrasyonun bozulması önemli sorunlardır (5,6). Periton kateteri, kullanılan diyaliz solüsyonları ve peritonit ataklarına bağlı gelişen inflamasyon, mezotel hücrelerinde hasarlanma, interstisyel fibrosis ve yeni damar oluşumuna yol açmaktadır (7). Bu hastaların periton epitelindeki süregelen hasarın onarımında TFF3'ün rol oynayabileceği düşünülebilir. Literatür incelememizde periton diyalizi hastalarının periton sıvısındaki TFF3 düzeyi ile ilgili herhangi bir çalışmaya rastlamadık. Bu çalışmada, periton diyalizi hastalarının periton sıvısındaki TFF3 düzeyi tespit edilmiş ve bu düzeyin, peritonit sıklığı, diyaliz yeterliliği, periton diyaliz programında geçirilen süre ve ultrafiltrasyon miktarı gibi klinik özelliklerle ve laboratuvar sonuçlarıyla olası ilişkileri araştırılmıştır. Ek olarak mezotel hücre kitlesini yansıttığı iyi bilinen bir kanser antijeni (CA125) de periton sıvı örneğinden çalışılarak, TFF3 ile patofizyolojik açıdan olası ilişkisi değerlendirilmiştir (8).

GEREÇ ve YÖNTEMLER

Marmara Üniversitesi Eğitim ve Araştırma Hastanesi Periton Diyalizi Polikliniği'nde takip edilen ve 1-28 Şubat 2013 tarihleri arasında hasta bilgilendirme formunu okuyarak onamı alınan hastalar çalışmaya dahil edilmiştir. Marmara Üniversitesi Etik Kurulu (131024628 ptotokol numaralı) tarafından onaylanan çalışmaya 48 hasta dahil edilmiştir. On sekiz yaşın altında olan, kronik inflamatuvar bağırsak hastalığı olan, gebe, onam formunu imzalamayan, aktif inflamatuvar hastalığı veya enfeksiyonu olan veya malignitesi olan hastalar çalışmaya dahil edilmemiştir.

Çalışmaya dahil edilen 48 hastanın en az 12 saat beklemiş periton değişim sıvılarından ikişer örnek ve aynı anda kan örneği alınarak TFF3 ve CA125 değerleri ELİZA (BioTek Instruments USA) ile çalışılmıştır. Kit olarak ticari amaçlı CSB-EL023433HU katalog numaralı İnsan Trefoil Faktör Eliza Kiti ve CA-125 Eliza kiti Türk Nefroloji Derneği'nin finansmanı ile satın alınmış ve çalışmamızda kullanılmıştır. Hastaların yaş, cinsiyet, vücut kitle indeksi, komorbid durumlar, kullandıkları diyaliz solüsyonu, periton diyalizi süresi, kronik böbrek yetmezliği etiyojisi, geçirilmiş peritonit atağı sayısı, kullandığı ilaçlar,

son PET (Peritoneal Eşitleme Testi) sonuçları, ve laboratuvar sonuçları (Hemoglobün, kalsiyum, fosfor, parathormon, ferritin, ürik asit, C reaktif protein, sedimentasyon) dosya takiplerindeki verilerden elde edilmiştir.

Tüm istatistiksel analizler SPSS 15.0 programı kullanılarak yapılmıştır. Parametrik veriler ortalama \bar{x} standart sapma, parametrik olmayan veriler medyan ile minimum ve maksimum değerler olarak verilmiştir. Korelasyon analizlerinde Pearson ve Spearman yöntemi, gruplar arası karşılaştırmalarda parametrik olan verilerin analizi için T-testi, parametrik olmayan veriler için ise Mann-Whitney U Testi kullanılmıştır. Periton sıvısındaki TFF3 düzeyini etkileyen faktörlerin analizinde çoklu lineer regresyon analizinden faydalanılmıştır. Bütün analizlerde $p < 0.05$ değeri istatistiksel olarak anlamlı kabul edilmiştir.

BULGULAR

Hastaların %50'si erkek (n=24) ve %50'si (n=24) kadın olup, yaş ortalamaları 51.6 ± 13.9 yıl idi. Hastalar medyan 43 aydır (3-200 ay) kronik periton diyalizi programında idi. Hastaların %75'i sürekli ayaktan periton diyalizi tedavisi (SAPD), %25'i ise aletli periton diyalizi (APD) uygulamaktaydı. Ortalama vücut kitle indeksleri 25.9 ± 4.9 kg/m² olarak hesaplandı. Hastaların 22'si (%46) daha önce hiç peritonit atağı geçirmemişti. On-üç hasta 1 kez, 4 hasta 2 kez, 5 hasta 3 kez, 2 hasta 4 kez ve 2 hasta 5 kez peritonit geçirmişti. Hastaların demografik ve klinik özellikleri Tablo I'de özetlenmiştir.

Periton sıvısındaki TFF3 düzeyi medyan 17.07 ng/ml, minimum 2.38 ng/ml, maksimum 99.84 ng/ml ölçüldü. Dağılımın parametrik olmadığı saptandı. Hastaların periton sıvısı CA125 değerleri medyan 12.84 (0.76-115.02) U/ml bulundu. Serum TFF3 düzeyleri medyan 1.56 (0.79-11.05) ng/ml olarak tespit edilmiştir.

Yapılan korelasyon analizlerinde periton sıvısı TFF3 düzeyi hastaların PD uygulama süreleri ile pozitif korelasyon göstermiştir ($r=0.349$, $p=0.015$) (Şekil 1). Benzer şekilde serum parathormon (PTH) düzeyinin periton sıvısı TFF3 düzeyi ile pozitif korelasyonu saptanmıştır ($p < 0.05$). PTH'nın aynı zamanda periton diyalizi süresi ile pozitif korelasyonu tespit edilmiştir ($p=0.013$). Periton sıvısı TFF3 düzeyi ile hastaların peritonit atağı geçirme sayısı arasında anlamlı istatistiksel korelasyon gözlemlenmemiştir ($p=0.69$). Serum TFF3 ve periton sıvısı TFF3 düzeyleri arasında da istatistiksel ilişki kurulamamıştır ($p > 0.05$). Diğer yandan, periton sıvısındaki TFF3 düzeyleri ile CA125 düzeyleri arasında da ilişkili bulunmamıştır. Periton sıvısı TFF3 düzeyi rezidüel renal fonksiyon varlığı (RRF miktarı > 100 ml/gün) ile ilişkili bulunmamıştır ($p > 0.05$). Periton sıvısı TFF3 düzeyini etkileyen tüm faktörler kullanılarak yapılan çoklu regresyon analizlerinde sadece diyaliz süresi periton sıvısı TFF3 düzeyi ile ilişkili bulunmuştur. PTH ile saptanmış olan bu anlamlı korelasyonun çoklu regresyon analizi sonrası anlam yitirebileceği gözlenmiştir (Tablo II).

Tablo I: Hastaların demografik ve klinik özellikleri.

Yaş (yıl)	51.6 ± 13.9
Cinsiyet (E/K)	24 / 24
Vücut kitle indeksi (kg/m ²)	25.9 ± 4.8
Diyaliz süresi (ay)	43 (3-200)
Diabetes mellitus varlığı (n,%)	11 (22.9)
Hipertansiyon varlığı (n,%)	32 (66.7)
Koroner arter hastalığı varlığı (n,%)	7 (14.9)
KBH* Etiyolojisi	
Diabetik nefropati (n,%)	9 (19)
Hipertansiyon (n,%)	15 (31)
Polikistik böbrek hastalığı (n,%)	2 (4)
Glomerulonefritler (n,%)	8 (17)
Veziköüretal reflü (n,%)	3 (6)
Amiloidoz (n,%)	3 (6)
Nefrolitiazis (n,%)	4 (8)
Bilinmeyen (n,%)	4 (8)
Geçirilmiş Peritonit Sayısı (medyan)	1 (0-5)
PET** Sonuçları	
Kt/V Total	2.1 ± 0.4
D/P Bun	0.88 ± 0.04
D/P Kreatinin	0.71 ± 0.07
D/d ₀ Glikoz	0.38 ± 0.13
Periton Geçirgenlik Özellikleri	
Yüksek (n,%)	4 (8.3)
Yüksek-Orta (n,%)	32 (66.7)
Düşük -Orta (n,%)	6 (12.5)
Düşük (n,%)	0
Residüel Renal Fonksiyon (var) (n,%)	22 (45)
Tedavi Özellikleri	
APD/SAPD (n,%)	12/36 (25/75)
ARB-ACE*** inhibitörü kullanımı (n,%)	12 (25)
Eritropoetin kullanımı (n,%)	25 (52)
Hemoglobin (g/dL)	11.0 ± 0.4
Kalsiyum (mg/dL)	9.11 ± 0.8
Fosfor (mg/dL)	4.64 ± 1.3
Parathormon (ng/L)	338 (11-2095)
Ferritin (µg/L)	372 (73-1398)
Ürik Asit (mg/dL)	5.86 ± 0.8
CRP (mg/dL)	4.75 ± (1-75)
Sedimentasyon (mm/saat)	63.9 ± 28.2

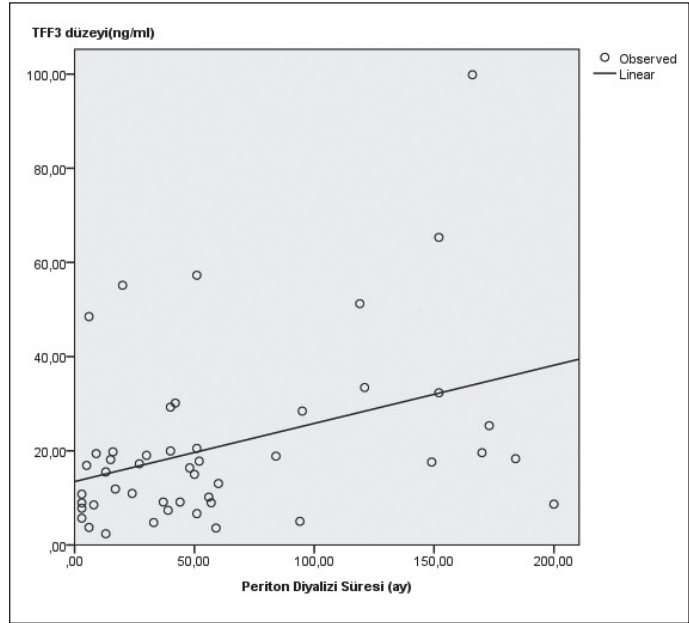
* Kronik Böbrek Hastalığı, ** Peritoneal Eşitleme Testi

*** Angiotensin Receptor Blocker- Angiotensin Converting Enzyme

Tablo II: TFF3 düzeyinin periton diyaliz süresi ve PTH düzeyi ile çoklu değişkenli analizi.

	B	Std. Hata	p değeri
PTH* Düzeyi (ng/L)	0.085	0.042	0.051
PD** süresi (Ay)	0.019	0.005	0.001

* Parathormon, ** Periton Diyalizi



Şekil 1: TFF3 düzeyi ile periton diyaliz süresi arasındaki korelasyon.

Hastaların cinsiyet, KBH etiyojisi, komorbid hastalıklar (DM, HT, koroner arter hastalığı (KAH)), periton geçirgenlik özellikleri ve tedavi özellikleri (APD/SAPD) alt gruplarının, periton mayi ve serum TFF3 düzeyleri ve CA-125 düzeyleri ile olan karşılaştırmalarında anlamlı farklılıklar saptanmamıştır.

CA125 değerinin herhangi bir değişken ile istatistiksel olarak anlamlı ilişkisi bulunamamıştır. Serum TFF3 düzeyi periton sıvısı TFF3 ve CA125 değerleri korelasyon göstermemektedir.

TARTIŞMA

Çalışmamızda kronik periton diyalizi programında olan 48 hastanın periton sıvısı örneklerinde TFF3 ve CA125 düzeyleri ve serumlarından TFF3 düzeyi tespit edildi. İlk tanımlandığında intestinal trefoil faktör olarak bilinen TFF3, daha sonra yapılan doku lokalizasyonu çalışmalarında gastrointestinal sistem dışında akciğer, vajina ve tiroid dokusu gibi birçok dokuda da gösterilmiştir (1). TFF3'ün mukozal hasarı önlemedeki etkisinin yanısıra inflamasyon durumunda apoptozu önlediği ve migrasyonu arttırdığı bilinmektedir (9). In vivo çalışmalar göstermiştir ki TFF3'ün farelere oral olarak uygulanması gastrik mukozayı hasara karşı korumaktadır (10).

Trefoil faktörler vücuttaki birçok doku tarafından sentezlenebilirler fakat en fazla gastrointestinal sistemde bulunurlar. TFF1 ve TFF2 daha çok midede lokalize iken TFF3 daha çok ince ve kalın bağırsaktaki mukus hücrelerinde bulunmaktadır (9). Gastrointestinal sistemdeki peptik ülser veya inflamatuvar bağırsak hastalığından hasar gören bölgelerde trefoil faktör ailesinin her üç üyesinin sentezinin arttığı gösterilmiştir (11). Trefoil peptidlerin TGF-beta yolundan bağımsız olarak epitel hücrelerin migrasyonunu desteklediğini göstermiştir. Ek olarak münisler ile birlikte çalışarak trefoil faktör 3 tek tabakalı bağırsak hücrelerini birçok ajanla olan hasara karşı korumaktadır (12).

Peritoneal inflamasyon durumunda periton membranında birçok yapısal ve fonksiyonel değişiklik meydana gelmektedir (7,13). Peritoneal inflamasyon, mezotel hücrelerinde kalınlaşma ve epiteylal-mezenkimal transformasyona neden olarak miyofibroblastlara diferansiyasyona neden olabilir. Bu inflamasyon ve sonucunda oluşan yapısal değişikliklerde interlökin 1 β (IL1 β), tümör nekroz faktörü (TNF- α), interlökin 6 (IL-6), interlökin 8 (IL-8), metalloproteinaz 2 (MMP-2) ve vasküler endotelial büyüme faktörü (VEGF) gibi proinflamatuvar sitokinlerin rol oynadığı düşünülmektedir. Birçok sitokinin dahil olduğu bu süreçte TFF3 ise antiinflamatuvar bir görev üstleniyor olabilir (6,13). Cho ve ark. tarafından yapılan bir çalışmada biyoyumlu solüsyon kullanımı ile takip edilen ve idrar TFF3 düzeyleri yüksek olan PD hastalarında, rezidü renal fonksiyon kaybının yavaş olabildiği gözlenmiştir. Bu sonuç da TFF3'in onarıcı ve koruyucu etkilerini destekler niteliktedir, fakat periton mezotelinde daha önce hiçbir çalışmada TFF3 lokalizasyonu araştırılmamıştır (14).

Çalışmamızda periton sıvısında TFF3 2.38 ng/ml ile 99.4 ng/ml arasındaki değerlerde tespit edilmiştir. Bu değerler daha önce periton sıvısı TFF3 düzeyleri ilgili bir çalışma olmadığından karşılaştırma yapılamamıştır. Sadece periton diyalizi süresi ile TFF3'ün periton sıvısındaki miktarının pozitif korelasyon göstermesi periton sıvısındaki TFF3'ün kaynağı ve birikimi konusunda düşündürücü bir veri gibi görünmektedir. Periton diyaliz sıvılarının glikoz yükü ve zaman içinde ortaya çıkan ileri glikasyon son ürünlerine kronik maruziyet, geçirilen peritonit atakları, kronik üremi ve malnutrisyon gibi inflamasyonu şiddetlendiren faktörler belki bu ilişkiyi açıklayabilir. Fakat çalışmamızda hastaların kullandığı diyaliz solüsyonları ile periton sıvısı TFF3 düzeyleri arasında anlamlı istatistiksel ilişki kurulamamıştır. Bunun yanı sıra peritonit geçirme sayısı ile TFF3 düzeyleri korelasyon göstermemektedir. Ayrıca periton diyalizi yeterliliği değerlendirmesinde kullanılan ve periton geçirgenliğini değerlendiren PET testi sonuçları ile periton sıvısı TFF3 değerleri arasında korelasyon saptanamamıştır. Periton diyalizi süresi ile periton mayi TFF3 miktarı arasındaki korelasyon için bir diğer olası açıklama ise, kronik periton diyalizi hastalarında yıllar içerisinde rezidüel renal fonksiyonun kaybı ve buna bağlı olarak idrarla TFF3 atılımının azalması ve vücutta TFF3 birikimi olarak yorumlanabilir.

TFF3'ün molekül ağırlığı monomerik yapıda 6.7 kDa iken dimerik yapıda 13.1 kDa'dur (12). TFF3 gibi düşük molekül ağırlıklı proteinlerin yüksek molekül ağırlıklı proteinlere göre peritondan daha fazla kaybedildiği bilinmektedir (15). Buna göre TFF3, periton diyalizi boşaltımı ile periton boşluğundan bir miktar uzaklaştırılıyor olabileceği akla gelmektedir. Serum TFF3 düzeyleri ile periton sıvısı düzeyleri arasında istatistiksel anlamlı bir korelasyon olmaması da yine TFF3'ün bir miktar diyaliz edilebilir bir peptid olduğunu düşündürmektedir.

Mezotel hücre kitlesinin bir göstergesi olan CA125 ile TFF3 düzeylerinin anlamlı istatistiksel ilişkisi olmaması da zaman içerisinde inflamasyon sebebiyle oluşan yapısal değişiklikler ile mezotel kütleindeki değişimin TFF3'ün kaynağı olabileceği fikrinden bizi uzaklaştırmaktadır. CA-125 ile yapılan çalışmalarda zaman içerisinde oluşan mezotel hücre kaybıyla, periton sıvısı CA125 değerlerinin azaldığı gösterilmiştir (8). Fakat bizim çalışmamızda bu istatistiksel korelasyon sağlanmamıştır.

Çalışmamızda hastaların serum TFF3 düzeyleri diğer çalışmalar baz alındığında beklenilenden yüksek tespit edilmiştir. Yüz otuz hasta ile yapılan akciğer kanseri ile trefoil faktörler arasındaki ilişkiyi sorgulayan çalışma ile karşılaştırıldığında bizim çalışma hastalarımızın medyan serum TFF3 değeri (1.56 ng/ml) söz edilen çalışmanın kontrol grubu ortalamasından (0.23 ng/ml) yaklaşık 8 kat, akciğer kanseri grubu ortalamasından (0.66 ng/ml) yaklaşık 3 kat yüksek bulunmuştur (16). Yine gastrik kanser taraması amacıyla TFF3 kullanımı üzerine yapılan çalışmada gastrik kanseri olan hastalarının ortalamasının (6.44 ng/ml) yaklaşık dörtte biridir. Bizim çalışmamızda kontrol grubu bulunmaması çalışmanın kısıtlılıklarından biri olmakla birlikte bu çelişkili sonuçlar ile TFF3'ün klinik kullanım süreci içerisinde kronik böbrek yetmezliği hastalarının sonuçları değerlendirilirken bazı düzeltmeler yapılması gerektiği öngörülebilir. Bu sonuçlar ile rezidü renal fonksiyonu olmayan kronik böbrek yetmezliği hastalarında diğer araştırmalar ile karşılaştırıldığında daha yüksek serum TFF3 düzeyleri beklenebilir.

Çalışmamızda, periton diyalizi hastalarında peritonit sıklığı veya peritonit atak sayısı ile TFF3 düzeyleri arasında bir ilişki gösterilememişse de, periton sıvısında ilk kez TFF3 tespit edilmiş ve yıllar geçtikçe seviyesinin arttığı gösterilmiştir. Bu artmış TFF3 düzeylerinin periton diyalizi tedavisi süresince artan kronik inflamasyona bağlı lokal bir üretimden kaynaklanabileceği veya yıllar içinde peritoneal geçirgenliğin azalmasıyla TFF3'ün peritoneal transportunun azalıyor olabileceğinin bir işareti olarak öngörülebilir. Bu ayrımın yapılabilmesi için periton membranında TFF3'ün doku lokalizasyonunun yapılması, TFF3 ile birlikte interlökin 1 β (IL1 β), tümör nekroz faktörü (TNF- α), interlökin 6 (IL-6), interlökin 8 (IL-8), metalloproteinaz 2 (MMP-2) ve vasküler endotelial büyüme faktörü (VEGF) gibi diğer proinflamatuvar sitokinlerin çalışmalara dahil edilmesi ve eşzamanlı olarak idrar TFF3 düzeylerine bakılması ile daha net

sonuçlar ortaya çıkarabilir. Ek olarak TFF3'ün olası peritoneal klirensi çalışılabilir veya aynı hasta grubunda ileri bir tarihte periton sıvısında yeni bir TFF3 ölçümü yapılabilir. Böylelikle TFF3'ün peritoneal modifikasyonları gösteren bir biyobelirteç olup olmadığını daha net anlamak mümkün olabilir.

Sonuç olarak, periton diyaliz sıvısında TFF3 düzeylerinin yıllar içinde artıyor olduğunu gözlemleyebilmiş olsak da, kronik peritoneal inflamasyon, peritonit sıklığı ve TFF3 arasındaki olası ilişkiyi gösterebilmek için yeni ve daha kapsamlı çalışmalara ihtiyaç vardır.

Çıkar Çatışması: Yazarlar arasında çıkar çatışması bulunmamaktadır.

KAYNAKLAR

1. Madsen J, Nielsen O, Tornøe I, Thim L, Holmskov U: Tissue localization of human trefoil factors 1, 2, and 3. *J Histochem Cytochem* 2007;55:505-513
2. Kinoshita K, Taupin DR, Itoh H, Podolsky DK: Distinct pathways of cell migration and antiapoptotic response to epithelial injury: Structure-function analysis of human intestinal trefoil factor. *Mol Cell Biol* 2000;20:4680-4690
3. Yu Y, Jin H, Holder D, Ozer JS, Villarreal S, Shughrue P, Shi S, Figueroa DJ, Clouse H, Su M, Muniappa N, Troth SP, Bailey W, Seng J, Aslamkhan AG, Thudium D, Sistare FD, Gerhold DL: Urinary biomarkers trefoil factor 3 and albumin enable early detection of kidney tubular injury. *Nat Biotechnol* 2010;28:470-477
4. Astor BC, Köttgen A, Hwang SJ, Bhavsar N, Fox CS, Coresh J: Trefoil factor 3 predicts incident chronic kidney disease: a case-control study nested within the Atherosclerosis Risk in Communities (ARIC) study. *Am J Nephrol* 2011;34:291-297
5. Couchoud C, Bolignano D, Nistor I, Jager KJ, Heaf J, Heimbürger O, Van Biesen W: Dialysis modality choice in diabetic patients with end-stage kidney disease: A systematic review of the available evidence. *Nephrol Dial Transplant* 2015;30:310-320
6. Heimbürger O, Waniewski J, Werynski A, Tranaeus A, Lindholm B: Peritoneal transport in CAPD patients with permanent loss of ultrafiltration capacity. *Kidney Int* 1990;38:495-506
7. Williams JD, Craig KJ, von Ruhland C, Topley N, Williams GT; Biopsy Registry Study Group: The natural course of peritoneal membrane biology during peritoneal dialysis. *Kidney Int Suppl* 2003;88:S43-49
8. Krediet RT: Dialysate cancer antigen 125 concentration as marker of peritoneal membrane status in patients treated with chronic peritoneal dialysis. *Perit Dial Int* 2001;21:560-567
9. Podolsky DK, Lynch-Devaney K, Stow JL, Oates P, Murgue B, DeBeaumont M, Sands BE, Mahida YR: Identification of human intestinal trefoil factor. Goblet cell-specific expression of a peptide targeted for apical secretion. *J Biol Chem* 1993;268:6694-6702
10. Babyatsky MW, deBeaumont M, Thim L, Podolsky DK: Oral trefoil peptides protect against ethanol- and indomethacin-induced gastric injury in rats. *Gastroenterology* 1996;110:489-497
11. Wright NA, Poulsom R, Stamp G, Van Noorden S, Sarraf C, Elia G, Ahnen D, Jeffery R, Longcroft J, Pike C: Trefoil peptide gene expression in gastrointestinal epithelial cells in inflammatory bowel disease. *Gastroenterology* 1993;104:12-20
12. Kindon H, Pothoulakis C, Thim L, Lynch-Devaney K, Podolsky DK: Trefoil peptide protection of intestinal epithelial barrier function: Cooperative interaction with mucin glycoprotein. *Gastroenterology* 1995;109:516-523
13. Misra PS, Nessim SJ, Perl J: "Biocompatible" Neutral pH Low-GDP peritoneal dialysis solutions: Much ado about nothing? *Semin Dial* 2017;30:164-173
14. Cho Y, Johnson DW, Vesey DA, Hawley CM, Clarke M, Topley N; balANZ Trial Investigators: Utility of urinary biomarkers in predicting loss of residual renal function: The balANZ Trial. *Perit Dial Int* 2015;35:159-171
15. Kabanda A, Goffin E, Bernard A, Lauwerys R, van Ypersele de Strihou C: Factors influencing serum levels and peritoneal clearances of low molecular weight proteins in continuous ambulatory peritoneal dialysis. *Kidney Int* 1995;48:1946-1952
16. Qu Y, Yang Y, Ma D, Xiao W: Increased trefoil factor 3 levels in the serum of patients with three major histological subtypes of lung cancer. *Oncol Rep* 2012;27:1277-1283