



T.C.
KAHRAMANMARAŞ SÜTÇÜ İMAM ÜNİVERSİTESİ
SAĞLIK BİLİMLERİ ENSTİTÜSÜ

**YILLARA GÖRE DİYALİZ HASTALARINDA
DAMAR ENDOTEL DİSFONKSİYONU YAPAN
SERBEST RADİKALLERİN VE ANTİOKSİDAN
SİSTEMİN İNCELENMESİ**

GÜLAY BOLAT DÖNER

**YÜKSEK LİSANS TEZİ
TIBBİ BİYOKİMYA ANA BİLİM DALI**

KAHRAMANMARAŞ 2019

T.C.
KAHRAMANMARAŞ SÜTÇÜ İMAM ÜNİVERSİTESİ
SAĞLIK BİLİMLERİ ENSTİTÜSÜ
TIBBİ BİYOKİMYA ANA BİLİM DALI

YILLARA GÖRE DİYALİZ HASTALARINDA
DAMAR ENDOTEL DİSFONKSİYONU YAPAN
SERBEST RADİKALLERİN VE ANTİOKSİDAN
SİSTEMİN İNCELENMESİ

GÜLAY BOLAT DÖNER

YÜKSEK LİSANS TEZİ

DANIŞMAN

Prof. Dr. Fatma İNANÇ TOLUN

Jüri Üyesi

Prof. Dr. Metin KILINÇ

Jüri Üyesi

Prof. Dr. Hülya ÇİÇEK

KAHRAMANMARAŞ-2019

Kahramanmaraş Sütçü İmam Üniversitesi Sağlık Bilimleri Enstitüsü öğrencisi Gülay BOLAT DÖNER tarafından hazırlanan ‘‘Yıllara Göre Diyaliz Hastalarında Damar Endotel Disfonksiyonu Yapan Serbest Radikallerin Ve Antioksidan Sistemin İncelenmesi’’ adlı bu tez, jürimiz tarafından 05/ 08 / 2019 tarihinde oy birliği ile Tıbbi Biyokimya Ana Bilim Dalında Yüksek Lisans Tezi olarak kabul edilmiştir.

Prof. Dr. Fatma İNANÇ TOLUN (DANIŞMAN)
Tıbbi Biyokimya Ana Bilim Dalı, KSÜ

Prof. Dr. Metin KILINÇ (ÜYE)
Tıbbi Biyokimya Ana Bilim Dalı, KSÜ

Prof. Dr. Hülya ÇİÇEK (ÜYE)
Tıbbi Biyokimya Ana Bilim Dalı, GAUN

Yukarıdaki imzaların adı geçen öğretim üyelerine ait olduğunu onaylım.

Prof. Dr. Mehmet BOŞNAK
Sağlık Bilimleri Enstitüsü Müdürü

TEZ BİLDİRİMİ

Tez içindeki bütün bilgilerin etik davranış ve akademik kurallar çerçevesinde elde edilerek sunulduğunu, ayrıca Tez yazım kurallarına uygun olarak hazırlanan bu çalışmada, alıntı yapılan her türlü kaynağa eksiksiz atıf yapıldığını bildiririm.

Gülay BOLAT DÖNER

Bu çalışma Kahramanmaraş Sütçü İmam Üniversitesi Bilimsel Araştırma Proje Kurulu tarafından desteklenmiştir. Proje No: 2015/3-49YLS

Not: Bu tezde kullanılan özgün ve başka kaynaktan yapılan bildirişlerin, çizelge, şekil ve fotoğrafların kaynak gösterilmeden kullanımı, 5846 sayılı Fikir ve Sanat Eserleri Kanunundaki hükümlere tabidir.

TEŞEKKÜR

Bu çalışmada, hemodiyaliz hastalarında serbest radikallerin ve antioksidan sisteminin yıllar içindeki değişimi incelenmiştir.

Eğitimim süresince ve tez çalışmamda, planlanmasında, araştırılmasında, yürütülmesinde ve oluşumunda ilgi ve desteğini esirgemeyen, engin bilgi ve tecrübelerinden yararlandığım, yönlendirme ve bilgilendirmeleriyle çalışmamı bilimsel temeller ışığında şekillendiren danışman hocam Sayın Prof. Dr. Fatma İNANÇ TOLUN'a sonsuz teşekkürlerimi sunarım.

Biyokimya eğitiminin sağladığı olanaklardan en iyi şekilde yararlanmam için beni yönlendirip destekleyen Sayın Prof. Dr. Metin KILINÇ'a ve Prof. Dr. Ergül BELGE KURUTAŞ'a teşekkür ederim.

Çalışma konusunun belirlenmesinde ve çalışmanın hazırlanma sürecinin her aşamasında bilgilerini, tecrübelerini ve değerli zamanlarını esirgemeyerek bana her fırsatta yardımcı olan değerli hocam Doç. Dr. İsmail Gürkan ÇIKIM'a teşekkür ederim. Laboratuvar çalışmalarım sırasında yakın ilgi ve yardımlarını gördüğüm Araştırma Görevlisi Hasan DAĞLI'ya ve KSÜ tıbbi biyokimya laboratuvarında görev yapan tüm arkadaşlara teşekkür ederim.

Hasta grubumun rutin biyokimyasal parametrelerini çalışmama olanak veren Necip Fazıl Şehir Hastanesi, Elbistan Devlet Hastanesi ve Andırın Devlet Hastanesi diyaliz ünitesi çalışanları ile tıbbi laboratuvar çalışanlarına, değerli hekimlerine ve hastane yöneticilerine teşekkür ederim.

Her zaman desteğini yanımda hissettiğim başta sevgili eşim Tolgahan DÖNER'e ve çocuklarıma, kıymetli annem Şükran BOLAT ve babam Muhammet BOLAT'a, çok kıymetli arkadaşlarıma özellikle Gülcihan İNCE ve Hacer UĞURLU'ya sabır ve sevgileri için sonsuz teşekkür ederim.

Temmuz-2019

Gülay BOLAT DÖNER

**YILLARA GÖRE DİYALİZ HASTALARINDA DAMAR ENDOTEL
DİSFONKSİYONU YAPAN SERBEST RADİKALLERİN VE ANTİOKSİDAN
SİSTEMİN İNCELENMESİ**

**Yüksek Lisans Tezi
Gülay BOLAT DÖNER**

ÖZET

Kronik Böbrek Yetmezliği (KBY), böbreklerin yetersiz çalışmasına bağlı olarak metabolik artıkların atılamadığı, insan sağlığını tehdit eden çok önemli hastalıklardan birisidir.

Kronik Böbrek Yetmezliği yıllar içerisinde vücutta birçok patolojiye yol açmaktadır. Bunların en önemlilerinden bazıları endotel disfonksiyonu, lipid peroksidasyonu gibi sonuçlara yol açan oksidan- antioksidan dengesinin, oksidanlar lehine bozulmasıdır. Kronik Böbrek Yetmezliği; hastalarda, zaman içerisinde oksidatif strese bağlı olarak gelişen lipid peroksidasyonu, endotel disfonksiyonu gibi patolojilere yol açmaktadır. Proteinlerin, enzimlerin ve antioksidanların bileşenleri olarak biyolojik sistemlerde önemli rol olan çinko, bakır gibi eser elementlerin düzeyi hastalara uygulanan hemodiyaliz sonucu azalmaktadır. Bu konuda çeşitli çalışmalar yapılmış ancak yıllara göre bir değerlendirme ve sınıflama yapılmamıştır.

Bu çalışma 120 kronik böbrek yetmezliği hastası ve 30 sağlıklı birey ile yapıldı. Kronik Böbrek Yetmezliği hastaları, kendi aralarında hemodiyaliz tedavisi görmeye başladıkları yıldan itibaren sınıflandırılarak beş grup oluşturuldu.

Hasta ve kontrol grubundaki bireylerden düz kan tüpüne alınan 4 ml kan örneği, 4000 rpm'de 10 dk. süreyle santrifüj edilerek serumları ayrıldı. Elde edilen serumda; Süperoksit Dismutaz (SOD), Katalaz (CAT), Glutasyon Peroksidaz (GSH-Px), Arilesteraz (ARE), Paraoksanaz-1 (PON-1) aktiviteleri ile Malondialdehid (MDA), seviyeleri spektrofotometrik yöntemlerle, Homosistein düzeyi Kemilüminesans yöntem ile, Çinko (Zn) ve Bakır (Cu) eser element tayini atomik absorpsiyon spektrofotometresi yöntemi ile, Üre, Kreatinin, LDL, HDL, T.Protein ve Albumin biyokimya parametrelerinin ölçümü spektrofotometrik yöntemler ile yapıldı.

Çalışma sonunda; hasta grubunda Hcy ($23,06 \pm 12,01$), Cu ($84,79 \pm 19,54$) düzeyleri ile SOD ($46,76 \pm 38,28$) aktivitesi anlamlı derecede yüksek, Zn ($48,49 \pm 16,95$)

düzeyi, PON1 (228,18±171,95) ve GSH-Px (0,16±0,04) aktiviteleri ise anlamlı düşük bulundu. Yıllara göre yapılan karşılaştırmada ise Hcy düzeyini 5-10 yıl hemodiyaliz tedavisi gören grupta diğer gruplara göre düşük bulundu. Diğer parametrelerde gruplar arasında fark tespit edilemedi. Oksidan sistem parametrelerinin, antioksidan sisteme göre daha baskın olduğu görüldü. Bu çalışmanın sonucunda belirlediğimiz parametrelerin hastalığın teşhisinde ve takibinde rutin parametrelerin arasında yer almasının faydalı olacağı kanaatine varılmıştır.

Anahtar Kelimeler : Antioksidan, ARE, kronik böbrek hastalığı, oksidan, PON1, serbest radikal

Sayfa Adedi : 92

Danışman: Prof. Dr. Fatma İNANÇ TOLUN

INVESTIGATION OF FREE RADICALS AND ANTIOXIDANT SYSTEM IN VASCULAR ENDOTHELIAL DYSFUNCTION IN DIALYSIS PATIENTS BY YEARS

Master Thesis

Gülay BOLAT DÖNER

ABSTRACT

Chronic Renal Failure (CRF) is one of the most important diseases threatening human health where metabolic residues cannot be removed due to insufficient functioning of kidneys.

Chronic Renal Failure leads to many pathologies in the body over the years. Some of the most important of these are the disruption of the oxidant-antioxidant balance in favor of oxidants, which leads to endothelial dysfunction and lipid peroxidation. Chronic renal failure; over time, it causes lipid peroxidation and endothelial dysfunction due to oxidative stress in patients. The levels of trace elements such as zinc, copper, which play an important role in biological systems as components of proteins, enzymes and antioxidants, decrease as a result of hemodialysis applied to patients. Various studies have been conducted on this subject but no evaluation and classification has been made according to years.

This study was carried out with 120 chronic renal failure patients and 30 healthy individuals. Patients with chronic renal failure were classified into five groups since the year they started hemodialysis treatment.

4 ml blood was taken to the plain blood tube from the patients and control groups and blood sera were separated by centrifugation at 4000 rpm for 10 minutes. In the serum obtained; Superoxide Dismutase (SOD), Glutathione Peroxidase (GSH-Px), Catalase (CAT), Arylesterase (ARE), Paraoxanase-1 (PON-1) with activities and Malondialdehyde (MDA) levels were measured by spectrophotometric methods, Homocysteine (Hcy) level were measured by Chemiluminescence method, Zinc (Zn) and Copper (Cu) were measured by atomic absorption spectroscopy method and biochemical parameters such as urea, creatinine, LDL, HDL, T. Protein and Albumin were measured by spectrophotometric methods.

At the end of the study; Hcy ($23,06 \pm 12,01$) and Cu ($84,79 \pm 19,54$) levels, SOD ($46,76 \pm 38,28$) activity were significantly higher in the patient group. Zn (48.49 ± 16.95), PON1 ($228.18 \pm 171,95$) and GSH-Px (0.16 ± 0.04) activities were significantly

lower. In the classification according to years, the level of Hcy was found to be lower in the group that had been on hemodialysis treatment for 5-10 years compared to other groups. MDA level ($14,56 \pm 10,38$); Patients receiving hemodialysis for 1-3 years ($0,04 \pm 0,01$) and Patients receiving hemodialysis for 3-5 years ($0,04 \pm 0,01$) were found it to be lower than patients receiving hemodialysis for 10 years or more ($0,06 \pm 0,01$). We found that 10 years and older patients were higher than all other groups. There was no difference between the groups in the other parameters. It was seen that oxidant system parameters were more dominant than antioxidant system. As a result of this study; It was concluded that the parameters that we determined should be included in the routine parameters in diagnosis.

Key Words : Antioxidant, ARE, chronic renal failure, free radical, oxidant, , PON1

Page Number : 92

Supervisor : Prof. Dr. Fatma İNANÇ TOLUN

İÇİNDEKİLER

Sayfa No

TEŞEKKÜR.....	I
ÖZET.....	II
ABSTRACT.....	IV
İÇİNDEKİLER.....	VI
SİMGELER VE KISALTMALAR.....	IX
TABLolar DİZİNİ.....	XI
ŞEKİLLER DİZİNİ.....	XII
1. GİRİŞ VE AMAÇ.....	1
2. GENEL BİLGİLER.....	4
2.1. Kronik Böbrek Yetmezliği Tanımı ve Epidemiyolojisi.....	4
2.2. Kronik Böbrek Yetmezliğinde Tedavi Seçenekleri.....	8
2.2.1. Hemodiyaliz.....	8
2.2.2. Periton diyalizi.....	9
2.2.3. Böbrek transplantasyonu.....	10
2.3. Serbest Radikaller.....	10
2.3.1. ROP Kaynakları.....	11
2.3.2. Reaktif oksijen türleri.....	12
2.3.2.1. Süperoksit radikali ($O_2 \cdot^-$).....	12
2.3.2.2. Hidrojen perosit.....	13
2.3.2.3. Hidroksil radikali.....	13
2.3.2.4. Hipokloröz asit (HOCl).....	13
2.3.2.5. Nitrik oksit (NO).....	14
2.3.2.6. Singlet O_2	14
2.3.3. Serbest radikal kaynakları.....	14
2.3.3.1. Endojen kaynaklar.....	14
2.3.3.2. Ekzojen kaynaklar.....	15
2.3.4. Serbest radikallerin etkileri.....	15
2.3.4.1. Serbest radikallerin lipitlere olan etkileri (Lipit peroksidasyonu).....	15
2.3.4.2. Serbest radikallerin nükleikasit ve DNA'ya olan etkileri.....	16

2.3.4.3. Serbest radikallerin karbonhidratlar üzerine olan etkileri	16
2.3.4.4. Serbest radikallerin proteinler üzerine olan etkileri	16
2.3.5. Serbest radikal hasarının neden olduğu klinik durumlar	17
2.4. Antioksidan Savunma Sistemleri	17
2.4.1. Antioksidanların etki mekanizmaları	18
2.4.2. Antioksidanların sınıflandırılması	18
2.4.2.1. Enzim yapısında olan antioksidanlar	19
2.4.2.1.1. Süperoksit dismutaz(SOD)	19
2.4.2.1.2. Katalaz	19
2.4.2.1.3. Glutasyon peroksidaz (GPx).....	19
2.4.2.1.4. Glutasyon redüktaz	20
2.4.2.2. Enzim yapısında olmayan antioksidanlar	20
2.4.2.2.1. Askorbik asit	20
2.4.2.2.2. Karotenler (A Vitamini).....	21
2.4.2.2.3. Tokoferoller (E Vitamini).....	21
2.4.2.2.4. Flavonoidler	21
2.4.2.2.5. Ubikinon (Koenzim Q).....	21
2.4.2.2.6. Transferin ve laktoferrin	22
2.4.2.2.7. Albumin	22
2.4.3. Total antioksidan kapasite	22
2.5. Homosistein (Hcy)	23
2.5.1. Homosistein metabolizması.....	23
2.6. Paraoksanaz (PON 1) ve Arilesteraz (ARE).....	26
2.6.1. PON1 ve oksidatif stres	28
2.7. Malondialdehit (MDA).....	30
2.8. Son Dönem Böbrek Yetmezliğinde Oksidatif Stres ve Antioksidan Savunma Sistemleri.....	31
2.9. Eser Elementler	32
2.9.1. Bakır (Cu)	33
2.9.2. Çinko (Zn)	33
2.10. Kronik Böbrek Yetmezliğinde Oksidan Stres ve Antioksidan Savunma...34	
2.11. Hemodiyaliz Hastalarında Oksidan Stres	35
3. GEREÇ VE YÖNTEMLER	37
3.1. Denekler	37

3.2. Yöntemler	37
3.2.1. Hemodiyaliz hastalarında ve kontrol grubunda ÜRE tayini.....	37
3.2.2. Hemodiyaliz hastalarında ve kontrol grubunda kreatinin tayini.....	37
3.2.3. Hemodiyaliz hastalarında ve kontrol grubunda total protein tayini.....	38
3.2.4. Hemodiyaliz hastalarında ve kontrol grubunda albumin tayini.....	38
3.2.5. Hemodiyaliz hastalarında ve kontrol grubunda demir tayini	38
3.2.6. Hemodiyaliz hastalarında ve kontrol grubunda LDL tayini	38
3.2.7. Hemodiyaliz hastalarında ve kontrol grubunda HDL tayini.....	38
3.2.8. Hemodiyaliz hastalarında ve kontrol grubunda paraoksanaz tayini	38
3.2.9. Hemodiyaliz hastalarında ve kontrol grubunda arilesteraz tayini.....	39
3.2.10. Hemodiyaliz hastalarında ve kontrol grubunda süperoksit dismutaz tayini	39
3.2.11. Hemodiyaliz hastalarında ve kontrol grubunda glutatyon peroksidaz tayini.....	39
3.2.12. Hemodiyaliz hastalarında ve kontrol grubunda katalaz tayini.....	40
3.2.13. Hemodiyaliz hastalarında ve kontrol grubunda malondialdehit tayini ...	40
3.2.14. Hemodiyaliz hastalarında ve kontrol grubunda homosistein tayini.....	40
3.2.15. Hemodiyaliz hastalarında ve kontrol grubunda çinko tayini.....	40
3.2.16. Hemodiyaliz hastalarında ve kontrol grubunda bakır tayini.....	41
4. BULGULAR.....	42
4.1. İstatiksel Analiz	42
5. TARTIŞMA	61
6. SONUÇ VE ÖNERİLER.....	70
KAYNAKLAR	72
ÖZGEÇMİŞ	88
EKLER	90

SİMGELER VE KISALTMALAR

KBY	:	Kronik Böbrek Yetmezliği
DM	:	Diyabetüs Mellitüs
HT	:	Hipertansiyon
HD	:	Hemodiyaliz
PD	:	Periton Diyalizi
GFH	:	Glomerüler Filtrasyon Hızı
KBH	:	Kronik Böbrek Hastalığı
KDIGO	:	Kidney Disease Improving Global Outcomes
NICE	:	National Institute for Health and Clinical Excellence
SDBY	:	Son Dönem Böbrek Yetmezliği
TND	:	Türk Nefroloji Derneği
TAK	:	Total Antioksidan Kapasite
SAM	:	S-adenozil metiyonine
CBS	:	Sistatyonin β sentetaz
MTHFR	:	Metilentetrahidrofolat redüktaz
BHMT	:	Betain homosistein metil transferaz
SOD	:	Süperoksit Dismutaz
CAT	:	Katalaz
GSH	:	Glutasyon
GSH-Px	:	Glutasyon Peroksidaz
MDA	:	Malondialdehid
HCY	:	Homosistein
ARE	:	Ariesteraz
PON1	:	Paraoksanaz 1
ROP	:	Reaktif Oksijen Partikülleri
ATP	:	Adenozin trifosfat
PLGSH-Px	:	Fosfolipid hidroperoksid glutasyon peroksidaz
Süperoksit radikali	:	O_2^-
Perhidroksil	:	HO_2^{\cdot}
Hidroksil radikali	:	OH^{\cdot}

Hidrojen peroksit	:	H_2O_2
Alkoksil radikali	:	RO^-
Peroksil radikali	:	ROO^-
Singlet oksijen	:	1O_2
XO	:	Ksantin Oksidaz
ROT	:	Reaktif Oksijen Türleri
ROS	:	Reaktif Oksijen Türleri
ROR	:	Reaktif Oksijen Radikalleri
TBA	:	Tiyobarbitürik Asit
TCA	:	Trikloro Asetik Asit
Cl	:	Klor
H	:	Hidrojen
O	:	Oksijen
Mg	:	Magnezyum
Ca	:	Kalsiyum
Zn	:	Çinko
Cu	:	Bakır
Se	:	Selenyum

TABLULAR DİZİNİ

	<u>Sayfa No</u>
Tablo 1. K/DOQI kılavuzuna göre kronik böbrek hastalığının evreleri.....	4
Tablo 2. 2012 yılı KDIGO kılavuzuna göre kronik böbrek hastalığı kriterleri.....	5
Tablo 3. 2012 yılı KDIGO kılavuzuna göre kronik böbrek hastalığında GFH ve albüminüri kategorileri.....	5
Tablo 4. Toplum temelli epidemiyolojik çalışmalarda mikroalbüminüri ve kronik böbrek hastalığı prevalansları.....	6
Tablo 5. Türk Nefroloji Derneği 2009 yılı registry raporlarına göre HD tedavisine başlanan hastaların etiyolojik sebebe göre dağılımı.....	7
Tablo 6. Serbest oksijen radikallerinin bazı karakteristik özellikleri (35).....	11
Tablo 7. Oksijen türevi bileşikler	17
Tablo 8. KBY' de oksidatif stres (131,132)	34
Tablo 9. Hasta ve kontrol grubunda cinsiyet ve yaş dağılımı.....	43
Tablo 10. Hasta ve Kontrol Grubuna Ait Biyokimyasal Parametrelerin Karşılaştırılması (ort ±SS).....	43
Tablo 11. Hasta ve kontrol gruplarına ait biyokimyasal parametrelerin karşılaştırılması	44

ŞEKİLLER DİZİNİ

Sayfa No

Şekil 1: Homosistein metabolizması.....	24
Şekil 2. Hasta- kontrol gruplarında demir düzeyleri.....	45
Şekil 3. Hasta- Kontrol Gruplarında Üre Düzeyleri	46
Şekil 4. Hasta- Kontrol Gruplarında Kreatinin Düzeyleri.....	47
Şekil 5. Hasta- Kontrol Gruplarında LDL Düzeyleri.....	48
Şekil 6. Hasta- kontrol gruplarında HDL düzeyleri.....	49
Şekil 7. Hasta- kontrol gruplarında total protein düzeyleri	50
Şekil 8. Hasta- kontrol gruplarında albumin düzeyleri	51
Şekil 9. Hasta- kontrol gruplarında homosistein düzeyleri	52
Şekil 10. Hasta- kontrol gruplarında GSH-Px düzeyleri.....	53
Şekil 11. Hasta- kontrol gruplarında SOD düzeyleri	54
Şekil 12. Hasta- kontrol gruplarında katalaz düzeyleri.....	55
Şekil 13. Hasta- kontrol gruplarında MDA düzeyleri.....	56
Şekil 14. Hasta- kontrol gruplarında PON1 düzeyleri	57
Şekil 15. Hasta- kontrol gruplarında ARE düzeyleri	58
Şekil 16. Hasta- kontrol gruplarında Zn düzeyleri.....	59
Şekil 17. Hasta gruplarında Cu düzeyleri.....	60

1. GİRİŞ VE AMAÇ

Kronik böbrek yetmezliği bütün dünyada yaygın hale gelmiş, önemli bir sağlık sorunudur. En sık görüldüğü ülkeler Meksika, Tayvan, Japonya ve ABD olmakla beraber kırktan fazla ülke ve bölgede yapılan araştırmalara göre Türkiye ilk 10 içerisinde yer almaktadır (1). Tanının erken koyulması ile birlikte çoğunlukla önlenbilir veya ilerlemesi geciktirilebilir bir sağlık sorunu iken, farkındalığın az olması ayrıca erken tanı koyulamaması nedeniyle bir çok olguda bu mümkün olmamaktadır (2). Dünya genelinde olduğu gibi bizim ülkemizde de büyük bir hızla artmakta olan Kronik Böbrek Yetmezliği, böbrekleri kalıcı olarak bozan hastalıklar sonucu gelişmektedir. Türkiye’de KBY’nin ileri evresinde olup diyaliz veya böbrek transplantasyonu ile yaşamını devam ettiren 60.000’in üzerinde insan bulunmaktadır (3). KBY’nin en konforlu tedavisi olarak kabul edilen böbrek transplantasyonu için yeterli verici bulunamadığından, ihtiyacı olan hastaların sadece %13’lük kısmına yapılabilmektedir. Geriye kalan %87 civarındaki son dönem böbrek yetmezliği hastası ise pahalı bir tedavi yöntemi olan diyaliz ile hayatını devam ettirebilmektedir (3). Hemodiyaliz (HD) yönteminin Diyaliz yöntemleri arasında en çok tercih edilen yöntem olduğu bildirilmektedir (4). Hemodiyaliz uygulaması ilk kez 1946 yılında, Willem Koff tarafından yapılmıştır. İlk başlarda akut böbrek yetmezliğinin tedavisinde kullanılırken 1960’lardan itibaren giderek Kronik Böbrek Yetmezliği bulunan hastalarda uygulanmaya başlanmıştır (5).

Kronik Böbrek Yetmezliği, yıllar içerisinde insan vücudunda birçok patolojiye yol açmaktadır. Bunların en önemlilerinden birisi endotel disfonksiyonu, lipid peroksidasyonu gibi sonuçlara yol açan oksidan-antioksidan dengesinin oksidanlar lehine bozulmasıdır.

Hemodiyaliz hastalarında genel olarak oksidan stres artarken antioksidan savunma ise azalmıştır. M.J. Richard ve arkadaşları HD hastalarında yaptıkları çalışmalarında plazma selenyum düzeyinde ve GPx aktivitesinde azalma olduğunu belirtmişlerdir. Bununla birlikte selenyum ve GPx arasında pozitif korelasyon olduğunu saptamışlardır. Diyalizle kayıp ile yetersiz beslenme neticesinde plazma selenyum düzeyinde azalma olduğunda, bir metaloenzim olan ve antioksidan savunmadan sorumlu GPx aktivitesinde de azalma görülür. Aynı çalışmada plazma bakır ve çinko

düzeyinde düşme ile eritrosit SOD aktivitesindeki azalma arasında da anlamlı bir ilişkiyi bildirmişlerdir (6). Oksidatif stresin değerlendirilmesinde birçok parametre kullanılmaktadır. Lipit peroksidasyonunun önemli bir göstergesi olan Malondialdehid (MDA), çoğunlukla kullanılan bir parametredir (7). Ayrıca eritrositlerdeki antioksidan olarak bilinen enzimlerden; Süperoksit dismutaz (SOD), Glutasyon peroksidaz (GPx) ve katalazın da üremik hastalarda azaldığı gösterilmiştir (7,8).

Böbrek fonksiyonları, plazma homosistein düzeyi için önemli bir belirleyicidir. Azalan böbrek rezerviyle, homosistein düzeyi arasında yakın bir ilişki mevcuttur. (9). Böbrek yetmezliği gelişen hastalarda homosistein düzeyleri, sağlıklı bireylere oranla en az 3-4 kat artmakta (10,11), hiperhomosisteinemi prevalansı normal populasyonda %5-7 iken %85-90'a ulaşmaktadır (9,12,13).

Hemodiyaliz tedavisi sırasında üremik toksinler uzaklaştırılırken, hidrofobik yapıda bulunan ve proteine bağlı olmayan, düşük moleküler ağırlığa sahip yapılar ile birlikte eser elementlerin de diyalizör sıvısına geçmekte ve bu durum serumdaki düzeylerinin azalmasına neden olmaktadır. Bu eser elementlerden birisi olan Selenyum, antioksidan olan Glutasyon peroksidaz (GSH-Px) için esansiyeldir (14). Ayrıca hemodiyaliz sonucu gelişen kardiomyopatinin, selenyumun eksikliğine bağlı olabileceği düşünülmektedir (15).

Hemodiyaliz hastalarında eser element eksikliklerin oluşmasında; üremik durum, uygulanan tedavinin şekli, diyalizde kullanılan suyun kalitesinin ve diyaliz süreci etkili olabileceği bilinmektedir. HD sırasında asit-baz durumuna göre eksikliği bulunan iyonların tamamlanması, atılması gereken iyonların atılması, elektrolit dengesinin düzenlenmesi, metabolik ürün veya atıklar ile suyun atılması gibi esansiyel böbrek fonksiyonları, selektif ve suni bir saflaştırma sistemi ile yerine getirilmektedir. Kanda bulunan Na^+ , Cl^- , H^+ , Ca^{2+} , Mg^{2+} gibi elektrolitlerin oldukça dar fizyolojik sınırlar içinde tutulması gerekmektedir, aksi takdirde hayati tehlike taşıyan olayların meydana gelebileceği bilinmektedir (16,17).

Hemodiyaliz hastalarında eser element seviyelerini düzenlemek, bazı komplikasyonları önlemek açısından oldukça önemlidir. Enzim, protein, ve antioksidanların bileşenleri olan Çinko (Zn) ve bakır (Cu) gibi elementler biyolojik sistemlerde önemli rol oynamaktadır (18).

Bu konuda çeşitli çalışmalar yapılmış ancak yıllara göre bir değerlendirme ve sınıflama yapılmamıştır. Bu çalışmanın primer amacı diyaliz hastalarında damar endotel disfonksiyonu yapan serbest radikallerin ve antioksidan sistemin yıllar içerisinde ne

kadar etkilendiğini ortaya koyabilmektir. Elde edilen sonuçların değerlendirilmesiyle Kronik Böbrek Yetmezliği olan hastalarda yaşam süresinin ve kalitesinin arttırabileceği düşünülmektedir.



2. GENEL BİLGİLER

2.1. Kronik Böbrek Yetmezliği Tanımı ve Epidemiyolojisi

Kronik böbrek yetmezliği pek çok şekilde tanımlanmaktadır. Kronik böbrek yetmezliği, temelde yatan böbrek hastalığının nedeninden bağımsız olarak en az 3 ay süren böbrek hasarı ve/veya glomerüler filtrasyon hızının (GFH) 60 ml/dk/1.73 m² nin altına inmesi durumu olarak tanımlanmaktadır. Böbrek fonksiyonlarının değerlendirilmesinde kullanılan GFH'nin azalması veya serum kreatinin değer artışı, genellikle nefron sayısının % 50'den fazlasının kaybı ile meydana gelir (19).

Ortak bir dil kullanılarak hastaların tedavisinde uluslararası bir kriter oluşturulması için KBH, glomerüler filtrasyon hızı değerine göre evrelere ayrılmıştır (Tablo 1).

Tablo 1. K/DOQI kılavuzuna göre kronik böbrek hastalığının evreleri (19).

EVRE	TANIM	GFH(ml/dk/1.73m ²)
1	Normal ve yüksek GFH ile birlikte böbrek hasarı	≥90
2	Hafif GFH azalması ile birlikte böbrek hasarı	60-89
3	Orta derecede böbrek yetmezliği	30-59
4	Şiddetli böbrek yetmezliği	15-29
5	Son dönem böbrek yetmezliği (SDBY)	<15

Kidney Disease Improving Global Outcomes (KDIGO) grubu, 2005 yılında mevcut sınıflandırmayı gözden geçirmiş ve fonksiyone allograftlı hastaları tanımlamak için T, diyalize giren evre 5 hastalar için D son ekinin eklenmesini önermiştir (19). Diğer taraftan 2008 yılında Birleşik Krallık National Institute for Health and Clinical Excellence (NICE) kılavuzunda evre 3 grubunun evre 3a (GFH 59-45 ml/dk/1,73 m²) ve evre 3b (GFH 44-30 ml/dk/1,73 m²) olmak üzere iki alt gruba ayrılması ve proteinürisi olan hastaların evresinin sonuna “p” eklenmesi öngörülmüştür (20).

Son olarak 2012 yılı KDIGO Kronik Böbrek Hastalığı Değerlendirme ve Yönetim Kılavuzunda KBH'nin tanımında bazı değişiklikler yapılmıştır (21). Bu kılavuza göre KBH, 3 aydan uzun süredir devam eden, sağlığa etkileri olan böbrek yapı

ve fonksiyonundaki anormallikler olarak tanımlanmış (Tablo 2), evre 3 olgular G3a ve G3b olmak üzere iki alt gruba ayrılmış ve albüminüriye dayanan KBH sınıflaması eklenmiştir (Tablo 3).

Tablo 2. 2012 yılı KDIGO kılavuzuna göre kronik böbrek hastalığı kriterleri (21).

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

Tablo 3. 2012 yılı KDIGO kılavuzuna göre kronik böbrek hastalığında GFH ve albüminüri kategorileri (21).

GFH Evreleri	GFH(ml/dk/1.73m²)	Tanımlar
G1	≥ 90	Normal veya yüksek
G2	60-89	Hafif azalmış
G3a	45-59	Hafif-orta derecede azalmış
G3b	30-44	Orta-şiddetli derecede azalmış
G4	15-29	Şiddetli azalmış
G5	< 15	Böbrek yetmezliği
Albüminüri Evereleri	AER (mg/gün)	Tanımlar
A1	< 30	Normal/yüksek normal
A2	30-300	Yüksek
A3	> 300	Çok yüksek

Amerika Birleşik Devletlerinde 796 birey üzerinde bir çalışma yapılmış ve yapılan çalışmada sağlıklı olan bireylerin % 4'ünde, diyabet ve hipertansiyonu olan bireylerin ise % 53'ünde proteinüri bulunmuştur. Yine Japonya'da yapılan bir çalışmada yaşla beraber, hem proteinüri hem de hematürinin artış gösterdiği, 65 yaşından büyük olanların % 10'unda proteinüri veya hematürinin bulunduğu (22), ayrıca yapılan 10 yıllık takip sonucu bu hastaların %2'den daha az bir bölümünün SDBY'ne eriştiği bulunmuştur.

Kronik böbrek hastalığının erken ve orta evreleri genellikle asemptomatik olduğundan, toplum temelli çalışmalar yapılmadan, hastalığın insidans ve prevalansını belirlemek zordur. Toplum temelli yapılan çalışmalarda; KBH taramasında kullanılan

testlerin (mikroalbüminüri, tahmini GFH hesaplama formülleri) bazı kısıtlılıkları ve GFH düşük olan yaşlıların toplumdaki oranının yüksekliğinden dolayı KBH sıklığının olduğundan fazla yüksek bulunduğu yorumları yapılmaktadır. Tablo 4’de çeşitli ülkelerde yapılan toplum temelli çalışmalar gösterilmektedir. Epidemiyolojik araştırmalar farklı ülkelerde yapılmasına rağmen genel olarak benzer sonuçlar vermiştir (23).

Tablo 4. Toplum temelli epidemiyolojik çalışmalarda mikroalbüminüri ve kronik böbrek hastalığı prevalansları (23).

Çalışma	Ülke	Tasarım	Olgu sayısı	MA (%)	KBH (%)
NHANES III	ABD	KÇ/L	15.626	12	11
PREVEND	Hollanda	KÇ/L	40.000	7	-
NEOERICA	İngiltere	KÇ/Hizmet bazlı	130.226	-	11(K), 6(E)
HUNT II	Norveç	KÇ	65.181	6	10
EPIC-Nor folk	İngiltere	KÇ	23.964	12	-
MONICA	Almanya	KÇ	2.136	8	-
AusDiab	Avustralya	KÇ	11.247	6	10
TAIWAN	Tayvan	KÇ/L	462.293	-	12
Beijing	Çin	KÇ	13.925	-	13
Takahata	Japonya	KÇ	2.321	14	-
CREDIT	Türkiye	KÇ/L	10.748	10.2	15.7

KÇ: Kesitsel çalışma; L: Longitudinal çalışma; MA: Mikroalbüminüri; KBH: Kronik böbrek hastalığı; K: Kadın; E: Erkek

Türk Nefroloji Derneği Böbrek Kayıt Sistemi verilerine göre SDBY’nin prevalansı ülkemizde giderek artmaktadır (24). Türkiye’de 2001 yılında milyon nüfus başına 314 olan SDBY’li hasta sayısı 11 yıllık sürede 2,5 kattan fazla artmış ve 2012 yılında 816’ya ulaşmıştır (Şekil 6). 2012 yılındaki SDBY insidansı milyon nüfus başına 139 olarak belirlenmiştir (25).

Kronik böbrek yetmezliği nedenleri yıllar içerisinde giderek değişmektedir. Türk Nefroloji Derneği 2009 yılı registry raporlarına göre son dönem böbrek yetmezliği nedeniyle hemodiyaliz (HD) tedavisine başlanan hastaların, etiyolojik sebebe göre dağılımı Tablo 5’te gösterilmiştir (20).

Tablo 5. Türk Nefroloji Derneği 2009 yılı registry raporlarına göre HD tedavisine başlanan hastaların etiyolojik sebebe göre dağılımı (20).

	Sayı	%
Diabetes mellitüs	4597	32.7
Tip 1 DM	850	6.4
Tip 2 DM	3747	28.3
Hipertansiyon	3488	26.3
Glomerülonefrit	957	7.2
Polikistik böbrek hastalıkları	407	3.1
Piyelonefrit	317	2.4
Amiloidos	250	1.9
Renal vasküler hastalık	184	1.4
Diğer	966	7.3
Bilinmeyen etyoloji	1936	14.6
Kayıp bilgi	146	1.1

Kronik böbrek hastalığının semptomları yavaş gelişir ve nonspesifiktir. Böbrek yetmezliği ilerleyip GFH<10-15 ml/dk oluncaya kadar asemptomatik seyredir. Hastalarda KBH'a bağlı güçsüzlük, halsizlik ve yorgunluk vardır. Bulantı, kusma, anoreksi, ağızda metalik tat ve hıçırık gibi gastrointestinal belirtiler sık görülmektedir. İritabilite, uykusuzluk, huzursuz bacak ve ani kramplar, konsantrasyonda bozulma, hafızada bozulma nörolojik olarak görülen problemlerdir. Tedavisi zor olan kaşıntı şikayetine sık rastlanır. Üremi ilerlerse, perikardite bağlı göğüs ağrısı, parestezi, libidoda azalma, menstrüel bozukluklar gelişebilir. Renal atılım kötüleştikçe, böbrek tarafından elimine edilen ilaçlara bağlı ilaç toksisitesi ortaya çıkabilir. Hipertansiyon sıklıkla görülür, fizik muayenede kronik hasta görünümü olup ciltte sararma dikkati çeker. Üremi nedeniyle nefeste balık kokusu vardır. Kardiyopulmoner bulgular olarak raller, kardiyomegali, ödem ve perikardiyal sürtünme ortaya çıkar. Mental durum değişkenlik gösterir. Konsantrasyonda azalma, konfüzyon, uyuşukluk, sersemlik ve koma görülebilir (26).

Son dönem böbrek yetmezliği (SDBY) endojen renal fonksiyonun irreversibl kaybı ile karakterize olan ve insan hayatını tehdit eden üremiden korunmak amacıyla hastaya devamlı olarak diyaliz tedavisi veya transplantasyon gibi renal replasman tedavilerinin uygulandığı klinik bir tablo oluşturur (27).

2.2. Kronik Böbrek Yetmezliğinde Tedavi Seçenekleri

Son dönem böbrek yetmezliğinde 3 çeşit tedavi protokolü uygulanmaktadır. Bunlar; periton diyalizi (PD), hemodiyaliz (HD) ve böbrek transplantasyonudur.

Bu böbrek replasman tedavilerinin her birinin kendine özgü faydaları olmakla birlikte bazı risklere de sahiptir. Tedavinin seçimi, hastanın kliniğine ve tercihinine göre ayarlanmaktadır. Bu tedavilerin birbirinin alternatifi yada tamamlayıcısı olabileceği ve hastanın klinik durumuna göre tedavi seçiminin ayarlanabileceği, hekim ve hasta tarafından bilinmelidir. Burada önemli olan, ilerleyici böbrek yetmezliği olan hastaların erken tespit edilmesi ve bu hastaların sosyoekonomik düzeylerine ve yaşam tarzlarına göre uygun tedavinin seçilmesidir. Tedavinin şekli ne kadar erken belirlenirse, acil servise başvurular, gelişebilecek komplikasyonlar ve maliyeti önemli ölçüde azalacaktır (28).

Bölgesel farklılıklar olsa da SDBY tedavisinde en sık kullanılan tedavi şekli hemodiyalizdir. Tedavi seçimi kişisel tercihlere ve yaşam kalitesi beklentisine göre belirlenmektedir. Bölgesel farklılıklar olmasına karşın SDBY tedavisinde en sık tercih edilen seçenek hemodiyaliz olmakla beraber tedavi seçimi kişisel tercihlere ve yaşam kalitesi beklentisine göre belirlenmektedir.

Diyaliz tedavisine başlamak için kesin endikasyonlar şunlardır (29):

1. Üremik serözit (perikardit veya plörit)
2. İleri dönem veya progresyon gösteren üremik ensefalopati
3. Tedavi yanıt vermeyen akciğer ödemi ve sıvı yüklenmesi
4. Tedaviye yanıt alınamayan hipertansiyon
5. İnatçı iştahsızlık, bulantı ve kusma
5. Kanama diyatezinden dolayı klinik olarak kanama bulgularının olması
6. Akut psikoz
7. Malnütrisyon (serum albümini < 4 g/dl, düşük serum transferrin ve prealbümin düzeyleri, ödemsiz vücut ağırlığında % 5 veya daha fazla azalma olması)

2.2.1. Hemodiyaliz

Hemodiyaliz; yarı geçirgen bir zardan sıvı-solüt difüzyonu ilkesine dayanmaktadır. Böbrek yetersizliği nedeniyle vücutta birikmiş olan üre, kreatinin, fosfor, potasyum gibi metabolik atık ürünlerin ve suyun vücut dışında yer alan yarı

geçirgen bir zar yardımıyla kandan temizlenmesi işlemidir. Konsantrasyon farkı nedeniyle metabolik atık ürünlerin hareketi dolaşımdan diyalizata doğru olmaktadır. Çeşitli faktörlerin etkisi ile diffüzyona bağlı geçiş hızı artmaktadır: konsantrasyon gradiyenti, membran yüzey alanı, membranın kitle transfer katsayısı. Diffüzyon kurallarına göre molekül ne kadar büyük olursa membrandan geçiş hızı da o kadar yavaş olacaktır. Haliyle üre gibi küçük bir molekül (60 Da) iyi temizlenirken, kreatinin gibi (113 Da) daha büyük bir molekül daha az temizlenmektedir. Atık ürünlerin dolaşımdan diyalizata geçişleri, diffüzyonla temizlenme ile olabildiği gibi ultrafiltrasyon sonucu da olabilir. Ultrafiltrasyon işleminde solütler, yarı geçirgen diyaliz zarından çözücü ile sürüklenerek geçer.

Hemodiyaliz işleminde hastanın kolundaki bir arteriyovenöz fistül veya bir santral venöz kateterden alınan kanının, hemodiyaliz seti içinde diyalizere pompalanması ve diyalizer içinde diyaliz solüsyonu ile aralarında hemodiyaliz membranı bulunacak şekilde karşı karşıya getirilmesidir (30).

2.2.2. Periton diyalizi

Periton; karın boşluğunda bulunan ve karın duvarı ile organları saran bir zarıdır. Periton diyalizi; küçük bir ameliyat ile karın boşluğuna yerleştiren ince ve yumuşak bir silikondan yapılmış katater aracılığıyla yapılır. Son yıllarda ülkemizde daha yaygın olarak hastalara uygulanmaktadır.

Periton kapillerlerindeki kan ve diyalizat arasında, solütlerin difüzyonu ve hipertonic solüsyonların, periton boşluğuna ultrafiltrasyona yol açmaları, peritonun bir diyaliz membranı olarak kullanılmasının esaslarını oluşturmaktadır. Periton diyaliz sistemi temel olarak, peritona yerleştirilen katater ile giriş yapılarak periton boşluğuna diyalizatın verilmesi ve belirli bir süre tutulduktan sonra boşaltılması şeklindedir. Diyalizatın periton boşluğunda beklediği süre boyunca, kandaki yüksek konsantrasyonda bulunan üre gibi azotlu maddeler ile diğer üremik toksinler diffüzyonla diyalizata geçerler. Solütlerin diffüzyonu, başlangıç döneminde konsantrasyon farkı yüksek olduğu için hızlıdır, konsantrasyon farkı azaldıkça diffüzyon hızı azalır ve kan ile diyalizat konsantrasyonu eşitlendiğinde ise diffüzyon durur (diyalizat/plazma oranı 1 olduğunda). Ultrafiltrasyon, diyalizat içindeki ozmotik maddelerin (genellikle glukoz) meydana getirdiği kan ve diyalizat arasındaki ozmotik fark sayesinde gerçekleşir. Kan ve diyalizat arasında ozmotik eşitlik sağlanıncaya dek su kapillerlerdeki kandan periton boşluğuna geçer (30).

2.2.3. Böbrek transplantasyonu

Böbrek nakilleri günümüzde, canlı vericili veya kadavra vericili yapılabilmektedir. Donör değerlendirilmesi yapılırken temel olarak amaç; vericiden alıcıya geçecek enfeksiyon, malignensi veya renal hastalık olmaması, eğer canlı verici ise canlı vericinin bu işten zarar görmemesidir.

Kronik böbrek yetmezliğinin seçkin tedavi şekli transplantasyondur. Çünkü diyaliz tedavilerinde böbrek fonksiyonlarından bazıları yerine getirilebilirken, transplantasyon ile tamamı yerine getirilmektedir. Ayrıca diyaliz işleminin hasta üzerindeki fiziksel ve psikolojik zorlukları ortadan kalktığından yaşam kalitesi çok daha iyidir. Fakat transplantasyonun mümkün olabilmesi için alıcının, hayatı tehdit eden ekstrerenal komplikasyonlarının bulunmaması gerekir. Primer oksalozis, immünyüpresif tedavi, tedavi edilemeyen psikoz ile progresyon gösterebilecek bir hastalığın olması, transplantasyona engeldir. Diffüz damar harabiyeti olmadığı müddetçe DM kesin kontrendikasyon değildir (30,31).

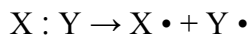
2.3. Serbest Radikaller

Serbest radikaller; dış yörüngelerinde eşleşmemiş bir ve ya daha fazla elektron bulduran moleküller olup genellikle kararsız ve çok reaktiftirler. Bu nedenle çevrelerindeki atom ve moleküllere saldırırlar (32).

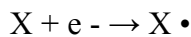
Başka moleküller ile kolay bir şekilde elektron alışverişine giren bu moleküllere "*oksidan moleküller*" yada "*reaktif oksijen partikülleri (ROP)*" denmektedir (33).

Serbest radikaller 3 yolla oluşabilir (34):

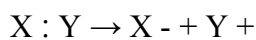
1- Kovalent bağlı normal bir molekülün, ayrı ayrı her parçasında ortak elektronlardan bir tanesinin kalarak homolitik bölünmesi ile oluşabilir.



2- Normal bir moleküle, tek bir elektronun eklenmesi ile meydana gelebilir.



3- Normal bir molekülden tek bir elektronun kaybı veya molekülün heterolitik olarak bölünmesi sonucu oluşabilir. Kovalent bağı oluşturan her iki elektron atomlardan birinde kalır.



4- Serbest radikallerinin oluşmasına birçok endojen ve ekzojen kaynak neden olmaktadır.

Tablo 6. Serbest oksijen radikallerinin bazı karakteristik özellikleri (35).

Tür	Sembol	Yarı ömür,s	Özellik
Süperoksit radikali	O_2^-	1×10^{-6}	İyi redüktan, zayıf oksidan
Perhidroksil	$HO_2 \cdot$		Süperoksite göre daha güçlü oksidan, lipid peroksidasyonunu başlatabilir.
Hidroksil radikali	OH^-	1×10^{-9}	Çok reaktif
Hidrojen peroksit	H_2O_2		Oksidandır fakat organik substratlarla reaksiyonu yavaştır. Yüksek difüzyon yeteneği vardır.
Alkoksil radikali	RO^-	1×10^{-6}	Reaktivitesi peroksil ve hidroksil radikali arasındadır.
Peroksil radikali	ROO^-	1×10^{-2}	Hidroksile göre düşük oksitleyicidir fakat iyi dağılım gösterir.
Singlet oksijen	1O_2	1×10^{-6}	Güçlü oksitleyici ajan

Hücrelerin lipid, protein, DNA, karbohidratlar gibi tüm önemli bileşiklerine etki eden Reaktif oksijen türleri (ROS) ve serbest radikaller organizmada normal şartlar altında devamlı olarak oluşmaktadır. Biyolojik sistemlerdeki en önemli serbest radikaller, oksijenden oluşan radikallerdir (hidroksil radikali OH^- , süperoksit anyonu gibi) (34).

Oksijen dış yörüngesinde iki adet eşleşmemiş elektron bulundurur ve 'biradikal' olarak nitelendirilmektedir. Organizmada gerçekleşen kimyasal reaksiyonlarda rol alan elementlerin başında gelen oksijen bir serbest radikale dönüşmeye her zaman aday olarak görünmektedir (32).

2.3.1. ROP Kaynakları

Mitokondrilerdeki oksijenli solunumda olduğu gibi pek çok anabolik ve katabolik işlemler esnasındaki reaksiyonlarda moleküler düzeyde elektron kaçışları meydana gelir ve bu sırada ROP'lar oluşur (35).

Reaktif Oksijen Partiküllerinin Kaynakları:

I - Normal biyolojik işlemler

1 - Katabolik ve anabolik işlemler

2 - Oksijenli solunum

II - Oksidatif stres yapıcı durumlar

1 - İskemi - radyoaktivite -- hemoraji - travma - intoksikasyon

2 - Ksenobiotik maddelerin etkisi

a-) İnhale edilenler

b-) İlaçlar

c-) Alışkanlık yapan maddeler

3 - Oksidan enzimler

a-) Ksantin oksidaz

b-) Galaktoz oksidaz

c-) Triptofan dioksigenaz

d-) İndolamin dioksigenaz

e-) Monoamino oksidaz

f-) Lipooksigenaz

g-) Siklooksigenaz

4 - Stres ile artan katekolaminlerin oksidasyonu

5- Fagositik inflamasyon hücrelerinden salgılanma (monosit, nötrofil, makrofaj, endotelial hücreler, eozinofil)

6 - Uzun süreli metabolik hastalıklar

7 - Diğer nedenler: Sigara, sıcak şoku, güneş ışını

2.3.2. Reaktif oksijen türleri

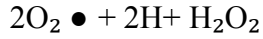
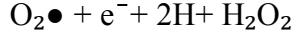
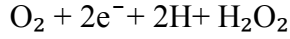
2.3.2.1. Süperoksit radikali ($O_2 \cdot^-$)

Oksijen kararlı duruma geçerek suya dönüşmek için bir elektron alarak indirgenir ve Süperoksit radikali ($O_2 \cdot^-$) meydana gelir. Süperoksit radikalinden, nitrik oksitle reaksiyona girmesi sonucu azot dioksit (NO_2), nitronyum iyonu (NO_2^+), hidroksil radikali ($\cdot OH$) gibi toksik ürünlere dönüşen peroksinitriti ($ONOO^-$) oluşur. Süperoksit radikali, indirgenmiş geçiş metallerinin geri dönüşümlü otooksidasyonu olan Fenton ve Haber Weiss reaksiyonu ile de meydana gelebilmektedir (34).

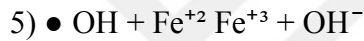
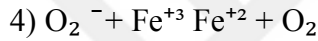
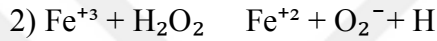
Oksijen toksisitesinin en önemli nedenidir. Süperoksit radikali aktivitesi düşük olmasına rağmen en kolay ve en çok oluşan radikaldir. Ayrıca diğer radikallerin oluşumuna yol açması nedeniyle de önemlidir (37).

2.3.2.2. Hidrojen perosit

Hidrojen peroksit, oksijene 2 elektron eklenmesi ile veya süperoksite bir elektron eklenmesi ile oluşur. Eşleşmemiş elektron içermediğinden gerçek bir radikal değildir (38).

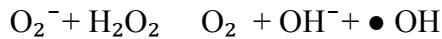


Hidrojen peroksit radikal olmamasına rağmen serbest radikal oluşumu açısından önemlidir. Ferro demir (Fe^{+2}) ve hidrojen peroksit ve fenton reaksiyonu ile hidroksil radikaline dönüşerek bir seri radikal reaksiyonuna yol açarlar (39):



Hidrojen peroksitin ile süperoksit radikali direkt reaksiyonu sonucunda da hidroksil radikali oluşmaktadır (40).

Fenton reaksiyonuna göre oldukça yavaş olan bu reaksiyon Haber Weiss reaksiyonu olarak bilinmektedir.



2.3.2.3. Hidroksil radikali

En aktif ve en toksik radikal türü Hidroksil radikali. Haber Weiss ve Fenton reaksiyonları sonucunda oluşmaktadır.

Yarı ömrü çok kısa olmasına karşın moleküllerde büyük hasara neden olurlar. Tiyoller ve yağ asitleri gibi çeşitli moleküllerden bir proton alınması sonucu yeni radikallerin oluşmasına neden olur (41).

2.3.2.4. Hipokloröz asit (HOCl)

Hipokloröz Asit enzimatik olarak nötrofiller tarafından üretilir ve güçlü bir oksidandır. Aktive olan nötrofiller, eozinofiller ve makrofajlar önce süperoksit, sonrasında ise süperoksitten dismutasyon yolu ile hidrojen peroksit oluşur. Oluşan bu

hidrojen peroksit, klorür iyonu ile miyeloperoksidaz enziminin katalizörlüğünde birleşir ve güçlü bir antibakteriyel ajan olan HOCl'ye dönüşür (42).

2.3.2.5. Nitrik oksit (NO)

L-argininden nitrik oksit sentaz enzimi aracılığıyla üretilen Nitrik oksit, Azot monoksit veya nitrojen monoksit olarak da bilinmektedir. Yarı ömrü çok kısa bir molekül olan NO, eşlenmemiş bir elektron içerdiği için superoksit radikalleri, oksijen ve geçiş metalleriyle hızla reaksiyona girmektedir. Nitrik oksit radikali, hidrojen peroksit veya superoksit radikali ile reaksiyona girerek onlardan çok daha oksidan bir ajan olan peroksinitriti (ONOOH-) oluşturur. Peroksinitrit bir radikal değildir fakat ileri derecede reaktif olan •OH radikali oluşumuna yol açmaktadır (43).

2.3.2.6. Singlet O₂

Eşleşmemiş elektron içermediği için serbest oksijen radikali değildir fakat reaktif oksijen molekülleri içersinde yer alır. Singlet O₂ bir kaç yolla oluşabilmektedir. Oksijen elektronlarından birinin dışarıdan enerji alması sonucu kendi dönüş yönünün tersi yönde olan farklı bir yörüngeye yer değiştirmesi neticesinde veya süperoksit radikalının dismutasyonu ve ²hidrojen peroksitin hipoklorit ile reaksiyonu sonucunda da oluşabilir. Vücutta gün ışığına maruz kalan deri ve retina gibi bölgelerde sıkça olduğu tespit edilmiştir (44).

2.3.3. Serbest radikal kaynakları

Endojen ve ekzojen kaynaklar olmak üzere 2 kısımda incelenebilir.

2.3.3.1. Endojen kaynaklar

- Ksantin oksidaz, triptofan dioksijenaz, aminoasit oksidaz, gibi bazı enzimlerin katalitik döngüleri esnasında serbest radikaller oluşur (45).
- Mitokondriyal elektron transportu, hücrelerdeki en büyük reaktif oksijen türü kaynağıdır ve bu sistemdeki elektron kaçağı, süperoksit radikali üretebilir (46).
- Tiyoller, katekolaminler, hidrokinonlar, flavinler gibi oksidasyon-redüksiyon reaksiyonlarında görev alabilen küçük moleküller, serbest radikal oluşturabilir.
- Nükleer membranlara ve endoplazmik retikulum bağlı sitokromların oksidasyonundan kaynaklı da serbest radikal üretimi olur (47).

- Oksidasyon ve redüksiyon reaksiyonlarında rol alan bakır, demir gibi geçiş metalleri, serbest radikal reaksiyonlarını katalizler.
- Plazma membranında yer alan lipooksijenaz, protein kinaz, siklooksijenaz, gibi enzimlerin aktivasyonu ile serbest kalan araşidonik asidin oksidasyonu sonucunda serbest radikaller oluşur (48).
- Aktive olmuş fagositer hücrelerde (nötrofil, makrofaj vb.) solunumsal patlama sırasında süperoksit anyonu, hidrojen peroksit, hidroksil radikali, ve hipoklorik asit gibi bir çok reaktif oksijen türleri oluşur (49).
- İskemi, travma, yanık gibi oksidatif stres meydana getiren durumlar da serbest radikal kaynağıdır.

2.3.3.2. Ekzojen kaynaklar

- Hava kirliliği, sigara dumanı, solventler, aromatik hidrokarbonlar, pestisidler gibi çevresel ajanlar
- Radyasyon
- Stres, katekolaminlerin sentezini uyarır, katekolaminlerin oksidasyonu ise serbest radikal oluşumuna sebep olur (46).

2.3.4. Serbest radikallerin etkileri

2.3.4.1. Serbest radikallerin lipidlere olan etkileri (Lipit peroksidasyonu)

Serbest radikal türlerinin etkilerine karşı en duyarlı olan moleküller lipidlerdir. Lipid peroksidasyonu, hücre membranında bulunan fosfolipid, glikolipid gibi lipidlerin yapısında mevcut olan çoklu doymamış yağ asitlerinin, reaktif oksijen türleri ile reaksiyona girerek; peroksit, hidroksi yağ asitleri, aldehid gibi çeşitli ürünlerin oluşmasıdır (49).

Reaktif türlerin yağ asitlerindeki çift bağlardan bir H atomu çıkarmasıyla, membranda ya da serbest yağ asitlerinde lipid peroksidasyonu başlamış olur. Bu durum C atomunda eşleşmemiş bir elektron bırakır. Moleküler düzenleme ile çoklu doymamış yağ asitlerindeki bu karbon radikallerinden daha kararlı konjuge dienler oluşturulur. Hidroperoksi radikalleri (lipidperoksi radikalleri), konjuge dienin moleküler oksijenle hızla reaksiyonu sonucu oluşmaktadır. Lipidhidroperoksi radikali diğer lipidlerden H atomu alır, bu şekilde lipid peroksidasyonunun zincir reaksiyonu devam eder. Serbest radikaller, savunma mekanizmalarının kapasitelerini aştıklarında membran kolesterol ve

yağ asitlerinin doymamış bağları ile reaksiyona girer ve peroksidasyon oluştururlar (50). Reaktif oksijen türleri, çoklu doymamış yağ asidi molekülünden bir tane hidrojen atomu çıkardığında bir lipid radikali meydana gelir. Bu lipid radikaline oksijenin katılmasıyla lipid peroksil radikali oluşur. Böylece birçok yıkım sonucu son ürün olan malondialdehid (MDA) meydana gelir. Lipid peroksidasyonunun bir göstergesi olarak en sık başvurulan parametreler arasında kan ve dokudaki MDA gösterilmektedir. MDA genotoksik, mutajenik ve karsinojenik bir bileşik olması nedeniyle hücre için oldukça toksik bir bileşiktir (51).

2.3.4.2. Serbest radikallerin nükleik asit ve DNA'ya olan etkileri

Serbest radikaller, DNA ve nükleotidler ile reaksiyona girerek baz modifikasyonlarına ve DNA zincirinde kırılmalara yol açabilir (52). Hidroksil radikali DNA'nın tüm bileşenlerine saldırabilir fakat singlet O₂ daha çok guanini tercih eder. •OH radikalinin etkisiyle pürin ve pirimidin bazlarında timin glikol, 5-hidroksi sitozin, 8-hidroksi guanin, 8-hidroksi adenin gibi yeni ürünler oluşur (53).

Pek çok enzim DNA'daki anormallikleri tanımakta ve onları yeniden sentez, eksizyon, ya da DNA dizisine tekrar birleştirmek suretiyle ortadan kaldırır (54).

Serbest radikaller iyonize radyasyonla oluşur. Oluşan bu serbest radikaller DNA'yı etkileyerek tek ya da çift dal kırıklarına sebep olarak hücrede mutasyona ve ölüme yol açarlar. Hidrojen peroksit, aktive olmuş nötrofillerden salınır. Dolaşıma geçen bu hidrojen peroksit de membranlardan kolayca geçer ve hücre çekirdeğine ulaşarak DNA hasarına, hücre disfonksiyonuna ve hatta hücre ölümüne yol açabilir (55).

2.3.4.3. Serbest radikallerin karbonhidratlar üzerine olan etkileri

Monosakkaridler otookside olarak peroksitler, H₂O₂ ve okzoaldehidleri oluşturur. Okzoaldehidlerin RNA, DNA, ve proteinlere bağlanabilme ile aralarında çapraz bağlar meydana getirme özellikleri sayesinde antimitotik etki göstererek yaşlanma ve kanser olaylarında rol oynarlar (56).

2.3.4.4. Serbest radikallerin proteinler üzerine olan etkileri

Proteinlerin serbest radikallerden etkilenme düzeyi aminoasit içeriğine göre değişir. Kükürt içeren aminoasitler (metionin, sistein gibi) serbest radikallerden daha kolay etkilenir (57). Bir çok reaktif oksijen türü –SH gruplarını okside edebilir. Bu olay

sonucunda sülfür radikalleri oluşur. Çok sayıda disülfid bağı ihtiva eden moleküllerin yapısı bozulur. Oksitlenmiş metionin artıkları, metionin sülfoksit redüktaz tarafından onarılabilir. Diğer hasar görmüş proteinler de onarılır veya hücrel proteazlar aracılığı ile ortadan kaldırılır (58).

2.3.5. Serbest radikal hasarının neden olduğu klinik durumlar

Oksidatif hasarın etkileri birçok hastalık grubunda araştırılmıştır. Kardiyovasküler hastalıklar, İnflamatuar hastalıklar, iskemik hastalıklar, kistik fibrozis, metabolik hastalıklar, diabet, AIDS, gastrik ülser, nörolojik hastalıklar, hipertansiyon ve kanser gibi pek çok klinik durumda, serbest radikal hasarı gösterilmiştir (59).

Serbest oksijen radikalleri (SOR), dış orbitallerinde bir ya da birden fazla paylaşılmamış elektron içeren reaktif moleküllerdir. Dış orbitallerde eşleşmemiş elektron bulunması sebebiyle serbest radikaller kimyasal aktifliği yüksek moleküllerdir. Vücutta sıklıkla oksijen, kükürt, karbon ve azot kaynaklı radikaller oluşur. Oksijenden oluşan serbest radikaller, biyolojik sistemdeki en önemli radikaller, oksijenden oluşan radikallerdir. Oksijen insan yaşamı için elzem bir moleküldür. Vücutta oksidasyon tepkimeleri, adenosin trifosfat (ATP) üretilmesi ve detoksifikasyon için oksijen gerekmektedir. Oksijenin kullanımı neticesinde radikal olan ve olmayan pek çok oksijen türevi bileşik oluşmaktadır. Tablo 7’de radikal olan ve olmayan birtakım oksijen türevi bileşikler gösterilmiştir (34).

Tablo 7. Oksijen türevi bileşikler (34).

Radikal Olanlar	Radikal Olmayanlar
Hidroksil (HO^-)	Hidrojen peroksit (H_2O_2)
Alkoksil (RO^-)	Singlet oksijen (O_2)
Peroksil (ROO^-)	Ozon (O_3)
Süperoksit (O_2^-)	Hipoklorid (HOCl)
Nitrik oksit (NO^-)	Lipid hidroperoksit (LOOH)
Azot dioksit (NO_2^-)	Peroksinitrit (ONOO^-)

2.4. Antioksidan Savunma Sistemleri

Serbest oksijen radikallerinin oluşumunu ile hücrel ve moleküler düzeyde meydana getirdikleri hasarı önlemek için insan vücudunda "*antioksidan savunma sistemi*" adlandırılan güçlü savunma mekanizmaları gelişmiştir. Bu savunma

sistemlerini bazı enzimler ve serbest radikal tutucular meydana getirmektedir.. Antioksidan savunma sisteminde işlev gören enzimler, serbest oksijen radikallerini tutan moleküllere göre daha potanttirler. Antioksidanlar peroksidasyon zincir reaksiyonlarını engellemek suretiyle lipid peroksidasyonunu inhibe eden maddeler ve/veya reaktif oksijen radikallerini tutan maddeler olarak da tarif edilebilir (60).

Serbest oksijen radikalleri normal aerobik metabolizması sırasında sürekli olarak üretilmekte ve bazı antioksidanlar tarafından ortamdaki uzaklaştırılırlar. Ancak antioksidan koruma %100 etkinlikte değildir. Bu yüzden hayatta kalma için tamir mekanizmalarının mevcudiyeti önemlidir. Antioksidanların başarısızlığı ya da Prooksidanlarda artma oksidatif stres durumunu oluşturur. Bu durum ise moleküler hasar ve doku zedelenmesi ile sonuçlanır (61).

2.4.1. Antioksidanların etki mekanizmaları

Antioksidanlar etki mekanizmaları çeşitli yollarla olabilmektedir (60).

a-Reaktif oksijen türlerinin oluşumunun engellenmesi

b-Reaktif oksijen türlerinin oluşumunu katalizleyen metal iyonlarının bağlanması

c-Serbest radikallerin antioksidan enzimler aracılığı ile veya doğrudan temizlenmesi. (Yok edici antioksidanlar)

d-Zedelenmiş hücresel yapıların hasar sonrası tamir edilmesi veya temizlenmesi. (Tamir özelliğine sahip antioksidanlar)

2.4.2. Antioksidanların sınıflandırılması

Antioksidanları yapılarına, kaynaklarına, çözünürlüklerine ve yerleşim yerlerine göre farklı sınıflandırmak mümkündür (36).

Yapılarına göre: Enzim olan, enzim olmayan

Kaynaklarına göre: Endojen antioksidanlar, Eksojen antioksidanlar

Çözünürlüklerine göre: Yağda çözünenler, suda çözünenler

Yerleşimlerine göre: Hücre içinde bulunanlar, plazma ve diğer ekstraselüler sıvılarda bulunanlar

2.4.2.1. Enzim yapısında olan antioksidanlar

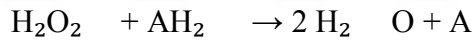
2.4.2.1.1. Süperoksit dismutaz(SOD)

SOD, süperoksit radikalinin (O₂⁻) hidrojen peroksit (H₂O₂) ve molekuler oksijene (O₂) dönüşümünü katalizleyen bir antioksidan enzimdir.

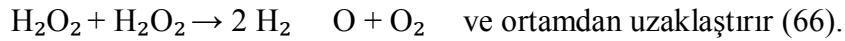
SOD, yüksek oksijen kullanımı olan dokularda intraselüler olarak fonksiyon göstermektedir. Ekstraselüler etkinliği yoktur. Ayrıca fagosite edilen bakterilerin hücre içinde yok edilmesinde de rolü vardır. Tepkime sonucu meydana gelen H₂O₂'nin uzaklaştırılması için GSH peroksidaz ile katalaz (CAT) birlikte çalışır (62). Bu enzim aerobik hücrelerde yaygın olarak bulunmaktadır. Fizyolojik pH'da O₂^{•-}'nin dismutasyonunu katalizlemek suretiyle lipid peroksidasyonuna karşı hücreleri korur. O₂^{•-}'nin spontan dismutasyonuna nazaran SOD katalizinde dismutasyonu neredeyse 10 000 kat daha hızlıdır (63).

2.4.2.1.2. Katalaz

Katalaz yapısında hem grubu içerdiğinden dolayı, bir hemoprotein olarak kabul edilmiştir (64). Kan, kemik iliği, böbrek, karaciğer, ve mukoz zarlarda çok miktarda bulunmaktadır (65). H₂O₂ oluşum hızının azaldığı durumlarda peroksidatif tepkimeyle



H₂O₂ oluşum hızının artmış olduğu durumlarda ise katalitik tepkime ile hidrojen peroksiti suya dönüştürür



Katalaz yapısında hem grubu içerdiğinden bir hemoprotein olarak kabul edilmiştir. 60 kDa ağırlığında 4 adet aynı yapıda tetrahedral subunitler içerir (67).

2.4.2.1.3. Glutatyon peroksidaz (GSH-Px)

Sitozol kökenli bir enzim olan Glutatyon Peroksidaz (GPx) yapısında selenyum minerali bulundurmaktadır. Hidrojen peroksitin indirgenmesinden sorumludur. Oksidatif strese karşı eritrositlerdeki en etkili antioksidan ajandır. Serbest radikal peroksidasyonu neticesinde fagositik hücrelerin zarar görmesini önler. Molekül ağırlığı yaklaşık 85.000 Da olan bu enzim dört selenyum atomu içeren tetramerik bir yapıdadır. Fosfolipid hidroperoksid glutatyon peroksidaz da (PLGSH-Px) monomerik sitozolik bir enzim olup selenyum atomu bulundurmaktadır. Membran fosfolipid hidroperoksidlerini

alkollere indirger. Membran antioksidanlarının en önemlilerinden birisi olan E vitamini yetersiz olduğu durumlarda PLGSH-Px membranı peroksidasyondan korur (34).

Hücrelerdeki H_2O_2 'in uzaklaştırılması GPx ve katalaz enzimi aracılığıyla gerçekleştirilir. Fakat GPx düşük H_2O_2 konsantrasyonlarında etkili olurken, katalaz yüksek konsantrasyonlarda etki gösterir. Bu nedenledir ki GPx hücrede oluşan H_2O_2 ve lipid peroksidlerini ortamdaki uzaklaştırmada çok daha etkilidir. Böylelikle lipid peroksidasyonunu önleyerek, biyolojik membranların yapı ve fonksiyonlarının sürdürülmesinde çok önemli rol üstlenir (56).

2.4.2.1.4. Glutasyon redüktaz

GSH-Px'ın hidroperoksitleri indirgenmesi sonucu meydana gelen okside glutasyonu (GSSG) yeniden indirgenmiş glutatyon (GSH) dönüştürerek dolaylı olarak antioksidan etki gösterir (63).

2.4.2.2. Enzim yapısında olmayan antioksidanlar

2.4.2.2.1. Askorbik asit

C vitamini suda çözünme özelliği göstermektedir fakat lipid peroksidasyonunu başlatan radikallerin etkilerini ortadan kaldırarak, lipidleri oksidasyona karşı korur. Antiproteazların oksidan maddeler ile etkisiz hale gelmesini C vitamini engeller. E vitaminin yeniden üretiminde görev almakta ve tokoferoksil radikalinin α -tokoferole indirgenmesini sağlamaktadır.

E vitamini ile birlikte bu sayede LDL oksidasyonunu etkin bir şekilde engellemiş olur. C Vitamini, fagositoz için de lüzumludur. Bu vitaminin vücutta kemotaktik cevabı artırdığı görülmüştür. Oksidatif patlama esnasında çevreye yayılan tepkimesel bakterisidal moleküllerin, hücre içi konsantrasyonlarında herhangi bir azalma oluşturmadan, oksidatif parçalanma ürünlerinin zarar veren etkilerini önlediği gözlemlenmiştir. C Vitamininin antioksidan etkilerinin yanı sıra organizmada fenton tepkimesinde, ferri demiri ferro demire indirger ve hidrojen peroksitle etkileşmeye uygun özellikte olan superoksit radikalinin oluşmasına neden olur. Askorbik asit bu etkisi nedeniyle pro-oksidan olarak kabul edilmektedir. Fakat bu tip etki sadece düşük konsantrasyonlarda görülmektedir; daha yüksek konsantrasyonlarda güçlü bir antioksidan etki göstermektedir (68).

2.4.2.2.2. Karotenler (A Vitamini)

Alkoller(retinoller), retinoik asitler ve aldehitler(retinaller) başta olmak üzere A vitamininin farklı türleri bulunur. A vitamininin en yaygın ve en etkili türü β -karoten'dir. Bu bileşik suda çözünmez ve havada okside olmak suretiyle inaktif ürünler oluşturur. Karotenlerin antioksidan etkilerinin yanı sıra hücre ve intrasellüler zar dayanıklılığının sağlanmasında, epitel dokunun bütünlüğünün sürdürülmesinde ve glikoprotein sentezinde etkilidirler (69).

2.4.2.2.3. Tokoferoller (E Vitamini)

α , β , γ , δ olmak üzere dört farklı E vitamini formu bulunur. Biyolojik olarak en yaygın ve en aktif tokoferol şekli d- α -tokoferoldür. Yağda çözünmesine rağmen suda çözünmeyen bu bileşikler, anaerob ortamlarda asit ve sıcaklığa karşı dayanıklıdır. Eşleşmemiş elektronlarla reaksiyona giren ve elektronları indirgeyebilen hidroksil grubu içerir. Radikal reaksiyonları esnasında zincir kırıcı etkiye sahiptir. Glutasyon ve askorbik asit ile birlikte antioksidan etkisi artar (70).

2.4.2.2.4. Flavonoidler

Flavonoidler çeşitli otlarda, sebze ve meyvelerde bulunan polifenol grubu doğal kimyasallardır. Doğada altı binin üzerinde flavonoid mevcuttur. Antioksidan, antiarteriyosklerotik, antitrombojenik, antiinflamatuvar, antitümör, antiviral, antialerjik etkileri vardır. Flavonlar, flavonollar, kateşinler, flavanonlar; iso flavonlar, antosiyanidinler olmak üzere altı sınıfa ayrılırlar. Flavonoidler, önemli metal şelatörleri olup serbest radikal temizleyicisi gibi rol oynamaktadırlar. Flavonoidler tarafından formasyonları inhibe edilebilen ve temizlenebilen reaktif oksijen ürünleri; süperoksit anyonları, alkol radikali, peroksil radikali, hidroksil radikali ve perhidroksi radikaldır. Flavonoidler, radikallerin reaktif kısımlarıyla etkileşime girerek reaktif oksijen ürünlerini stabilize ederler (71).

2.4.2.2.5. Ubikinon (Koenzim Q)

Koenzim Q esas olarak, mitokondride elektron transport zincirinin parçası olarak kullanılmaktadır. Bununla birlikte ubiquinon düşük oranlarda plazmada ve hücre membranlarında lipit peroksidasyonuna karşı koruyucu olarak bulunur.

Ubikinonun yenilenmesi lipoamid dehidrogenaz ve bir miktar tiyoredoksin redüktazı da bulunan enzim ailesinin diğer üyeleriyle gerçekleştirilir (72).

2.4.2.2.6. Transferin ve laktoferrin

Demiri bağlayarak, demir katalizli Haber-Weiss tepkimelerine katılımını ve lipid peroksidasyonu yavaşlatır veya durdurur (38).

2.4.2.2.7. Albumin

Albumin zayıf olarak demiri ve kuvvetli bir şekilde bakırı bağlar. Yüksek konsantrasyonlarda (40–60 mg/ml) bulunur (63). Albumine bağlı bakır Fenton tepkimesine katılabilir. Albumin yüzeyinde oluşacak olan OH radikali, albumin tarafından temizlenir ve böylece radikalın serbest çözültüye kaçmasını engeller. Ayrıca bir myeloperoksidaz türevi olan HOCl'i hızlı bir şekilde temizler.

2.4.3. Total antioksidan kapasite

Serbest radikal hasarına karşı organizmada birçok antioksidan bulunmaktadır. Antioksidanların bir kısmı vücutta metabolizma tarafından üretilirken bir kısmı ise vücuda dışarıdan alınmaktadır. Vitamin C ve E, albümin, ürik asit, bilirubin, gibi antioksidan moleküller ve glutatyon peroksidaz, süperoksit dismutaz gibi antioksidan enzimler, hücreleri oksidan maddelerin zararlı etkilerinden korumaktadırlar. Serum veya vücut sıvılarında bulunan antioksidan ajanlar laboratuvar şartlarında ayrı ayrı ölçülebilir ancak ölçümleri pahalı, zaman alıcı ve karmaşık teknikler gerektirir (73). Plazmada mevcut antioksidanlar etkileşim halindedirler. Bu etkileşim sayesinde bileşenlerin tek başlarına meydana getirdikleri etkinin toplamından daha fazla etki oluşturmaktadırlar. Antioksidanların yalnız ölçümündense total antioksidan durumun ölçülmesi, daha değerli bilgiler verebilir. Çünkü TAK, serumda mevcut olan antioksidan özelliklere sahip enzimatik olan veya olmayan bütün antioksidan maddelerin toplam aktivitesini yansıttığından daha doğru bir yaklaşım sağlar. Nitekim GSH-Px, SOD ve GSH-Redüktaz aktiviteleri artarken, antioksidan özelliği bulunan vitaminlerin miktarları azalmaktadır. Bu yüzden TAK net etkiyi belirleyebilmektedir (73).

Total antioksidan kapasite membranlar ile diğer hücresel komponentleri, oksidatif strese karşı koruma kapasitesinin bir göstergesi olarak kabul edilmektedir. Total

antioksidan kapasite birçok yöntemle ölçülebilmektedir. Bu yöntemlerde, hidrojen atomu aktarımına dayalı ve elektron aktarımına dayalı olmak üzere iki farklı şekilde çalışma prensibi ile total antioksidan kapasite miktarını belirlenmektedir (74).

2.5. Homosistein (Hcy)

Homosistein (H; 2-amino-4-merkaptobütirik asit); metiyonin metabolizması esnasında bir ara ürün olarak oluşur ve insan vücudundaki hiçbir proteinin yapısına katılmayan bir amino asittir. Kükürt içeren bu amino asit, ilk defa 1932 yılında kükürt kimyası ve metabolizmasıyla ilgili çalışmalar sırasında DuVigneaud tarafından tespit edilmiştir. Homosisteinin tiyol bileşiklerinin metabolik yollarında ve metiyonin metabolizmasında önemli görevleri vardır. İnsan metabolizmasındaki pek çok reaksiyon için oldukça önemli olan homosistein, non-esansiyel bir amino asittir. Esansiyel olan metiyonin homosisteinin biyosentezindeki tek kaynaktır ve çoğunlukla hayvansal gıdalardan sağlanır. Bu sebeple homosistein de kaynağı dolayısıyla, esansiyel olarak kabul edilmektedir (75).

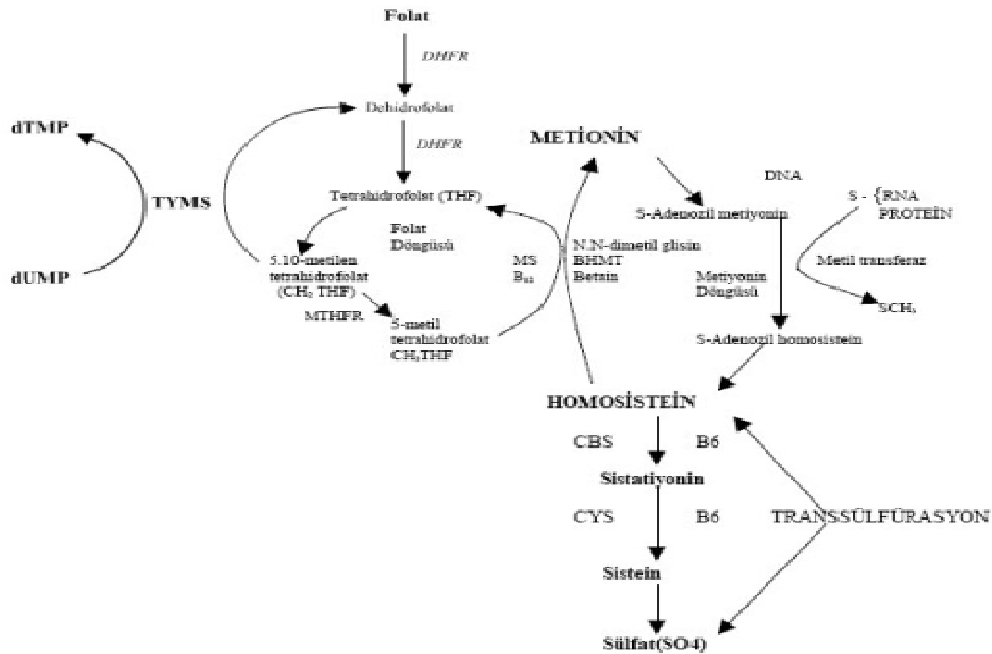
2.5.1. Homosistein metabolizması

Homosistein metabolizmasında, transsülfürasyon ve remetilasyon olmak üzere başlıca iki yol bulunmaktadır (75). Metiyonin metabolizması esnasında oluşan homosistein, tiol bileşiklerinin metabolik yollarında merkezi bir görev üstlenmiştir. Esansiyel bir aminoasit olan metiyonin ya diyetle dışarıdan alınır, ya endojen proteinlerin bozulması sonucunda veyahut homosisteinin remetilasyonu ile oluşur. Metiyonin, yeni sentezlenen proteinlerin yapısına katılmakla birlikte ATP yardımıyla enzimatik olarak, bir sülfonium bileşiği olan S-adenozil metiyonine (SAM) de dönüşebilir. S-adenozil metiyoninin metil grubu DNA metiltransferaz aracılığı ile koparılır ve S-adenozil homosisteine dönüşür. Bunun adenzil kısmının hidrolitik olarak parçalanması ile de homosistein oluşur. Vücuttaki Homosistein, transsülfürasyon veya remetilasyon yollarından birini kullanarak metabolize olur (76).

Transsülfürasyon yolunda; sistatyonin β sentetaz (CBS) enzimi görev yapar. Bu enzim vitamin B6'ya bağımlıdır. Homosistein sistatyonin β sentetaz katalizörlüğünde sistatyonine, daha sonra o da sisteine hidrolize olur. Sonrasında sistein ise sülfata hidrolize olarak idrarla atılır (77).

Remetilasyon yolunda; homosisteinden metiyoninin yeniden sentezlenmesi yani remetilasyon iki farklı yolla gerçekleşir. Kısa yolda; betain homosistein metil transferaz (BHMT) enzimi, bir metil vericisi olan betainin metil grubunu, homosisteine aktararak metiyonin oluştururken kendisi dimetilglisine dönüşür. Uzun yolda ise 5-metiltetrahydrofolat, bir metil grubu vericisidir. 5-10 metilentetrahydrofolat, metilentetrahydrofolat redüktaz (MTHFR) enzimi aracılığıyla 5-metiltetrahydrofolata dönüşür. 5 metiltetrahydrofolatın bir metil grubu, kobalamin (vitamin B12) bağımlı enzim olan metiyonin sentetaz (MS) aracılığı ile homosisteine aktararak metiyonin oluşturulurken diğer taraftan da tetrahydrofolat meydana gelir. Bu tetrahydrofolat tekrar 5-10 metilentetrahydrofolata dönüşür. Plazmadaki total homosisteinin %70'i proteinlere bağlanarak, %25'i disülfid bağı ile birbirlerine bağlanarak (disülfid homosistein) ve %5'i ise homosistein tiolaktone halinde bulunur (77).

Homosistein insan plazmasında birkaç formda bulunur. Yaklaşık %70-80'i proteinlere disülfid bağları ile bağlıdır. Geri kalan Homosistein ise oksidlenerek dimerler (homosistin) ya da sisteinle birleşerek mikst disülfidler oluşturur. Kanda homosisteinin %3'ü serbest olarak, %75'i albümine bağlı olarak ve %22'si ise disülfid formundadır. Serum ve plazmadaki tüm homosistein formlarını belirtmek için "Total homosistein" ifadesi kullanılır (78).



Şekil 1: Homosistein metabolizması (77).

Homosistein metabolizması, karışık gibi görünse de düzenli bir feed back mekanizmasına sahiptir. Eğer metiyonin dengesi bozulmuşsa ve S-adenozil metiyonin (SAM) düşük konsantrasyonda bulunuyorsa öncelikle homosistein, metiyonin oluşumu için metiyonin sentetazın (MS) görev aldığı remetilasyon yoluna yönelir. Homosistein düzeyi yükseldiğinde S-Adenozil Homosistein (SAH) miktarı artar. Çok sayıda metabolik etkiye sahip olan SAH farklı bağlanma bölgelerinde SAM ile rekabet içindedir. Bu rekabet özelliği ile metilasyonu engelleyebilir. Bu sebeple araştırmacılar, SAM/SAH oranının, metilasyon döngüsünde indikatör olarak görev alabileceğini düşünmüşlerdir (76).

Homosistein metabolizmasında yer alan enzimlerden özellikle MTHFR, CBS, ve MS enzimlerinin hatalı yada eksik sentezlenmesi homosisteinemi ve de homosisteinüriye neden olmaktadır (79).

Kronik böbrek yetmezliği olan hastalarda kreatinin yükselmesine bağlı olarak, plazma homosistein düzeyi ortalamanın 4 kat üstüne çıkabilir (80,81). Homosistein metabolizması için ihtiyaç duyulan, koenzim görevi yapan ve vücuda besinle alınan folat, vitamin B12, ve vitamin B6 eksikliği de hiperhomosisteinemiye neden olabilir. Sağlıklı kişilerde serum folat, vitamin B12 ve vitamin B6 düzeyi ile plazma homosistein düzeyi arasında negatif bir ilişki vardır (80). Ayrıca plazma homosistein konsantrasyonu ile cinsiyet ve yaşın yakından ilişkili olduğu bilinmektedir (82). Sağlıklı kişilerde homosistein düzeyi, yaşamın ilk 40 yılı süresince değişiklik göstermez. Ancak bu yaştan itibaren özellikle 70 yaşlarında hızlıca yükselir. Erkeklerde homosistein düzeyi kadınlara göre az da olsa daha yüksektir. Menopoz sonrası dönemdeki kadınlarda östrojen destek tedavisiyle birlikte homosistein düzeyi önemli ölçüde düşer. Antikonvulsanlar, Metotreksat 6- azauridin, tamoksifen gibi ilaçlar, plazma homosistein konsantrasyonunu arttırıcı etkiye sahiptir. Aynı zamanda sigara kullanımı vitamin B6 kullanımını antogonize etmek suretiyle hiperhomosisteinemiye yol açmaktadır (83).

Homosisteik asit gibi bazı homosistein metabolitleri, glutamaterjik N-metil-D-aspartat reseptörleri üzerinde ekzototoksik etki gösterir. Bu etki, glutamatın etkisinden daha fazla olmakla birlikte hücre içi Ca^{+2} 'nin artmasına, ayrıca proapoptotik proteinlerin aktivasyonu ile apoptoza neden olur. Homosistein ayrıca SAH ile metabolize olur. SAH'da, metilasyon reaksiyonlarının inhibisyonuyla nörotoksik bir etki oluşturur. Bu nedenle, homosistein düzeyinin artması nörodejeneratif etkiler için muhtemel bir kaynak olmaktadır (84).

Homosistein düzeyinin artması sonuucu etkilenen birçok aterojenik mekanizma vardır. Örneğin; damar duvarındaki intima tabakasının kalınlaşması, damar duvarının intima tabakasında bulunan düz kas hücre proliferasyonunun uyarılması, damar duvarında lipid birikiminin artması, endotelial hücrelerin kopmasının zorlaşması, lökositlerin ve trombositlerin aktivasyonu, homosistein oksidasyonu esnasında meydana gelen oksidatif hasarın artması, düşük dansiteli lipoprotein (LDL) oksidasyonundaki artış, platelet trombaksan sentezinin aktivasyonu (85).

Tam olarak mekanizması bilinmemekle birlikte, homosisteinin çeşitli derecede damar endotel disfonksiyonuna neden olduğu kabul edilmektedir. Homosistein faktör V, X ve XII'nin aktivitelerini hızlandırarak, protein C'nin aktivasyonunu baskılar ve endotelin normal antitrombotik özelliğini değiştirir. Aynı zamanda endotelde heparin sülfat ve trombomodulin salınımını baskılayıp, doku plazminojen aktivatörleri salınımını uyarır. Bu sayede protrombotik bir ortam oluşturarak trombin oluşumunu hızlandırır (76).

Homosisteinin etkilerini, oksidatif hasar meydana getirerek gösterdiğini ortaya koyan kanıtlar giderek artmaktadır (86). Homosistein plazmaya dahil olduğunda hızlıca disülfid homosistein yada homosistein tiolactona okside olur. Bu reaksiyon esnasında süperoksit radikali ve hidrojen peroksit gibi reaktif oksijen ürünleri oluşur. Oluşan hidrojen peroksit (hidroksil radikali ile), damar endotel disfonksiyonuna neden olurken süperoksit radikalleri ise hem endotel hem de LDL partiküllerine etki ederek lipid peroksidasyonunu başlatır (80,86). Sağlıklı endotel hücreleri, homosisteinin zararlı etkilerini ortadan kaldırmak için homosisteini bağlayan NO salgılar. Fakat NO'nun bu koruyucu etkisi, endotelin uzun süre hiperhomosisteinemiye maruz kalması neticesinde bozulur. Çünkü homosistein lipid peroksidasyonuna sebep olarak endotelial NO salınımını azaltır. Sonuç olarak; NO'nun endotelial üretimindeki bozulma endoteli, homosistein kaynaklı oksidatif hasara maruz bırakır ve nihayetinde endotel fonksiyon bozukluğu ortaya çıkar. Homosisteinin endotelial hasar oluşturarak ateroskleroza hızlandırmasına ilaveten damar düz kas hücrelerinin aşırı çoğalmasına da neden olduğu açıklanmıştır (80).

2.6. Paraoksanaz (PON 1) ve Arilesteraz (ARE)

Paraoksanaz, serumda spesifik olarak HDL üzerinde lokalize olmuş ve aktivitesi kalsiyuma bağımlı olan bir enzimdir. Kalsiyum, paraoksanaz enziminin aktivitesi için

gerekli olduğu gibi stabilitesi için de gerekmektedir. Kalsiyum direkt katalitik reaksiyonda görev alarak ya da aktif alanın uygun konformasyonda kalmasını sağlayarak, aktif alanın korunmasında görev alır (87).

Paraoksonaz-1 (PON1), üç aktiviteli bir enzim olup 354 aminoasitli glikoprotein yapısındadır (88). PON1'in antioksidan özelliğe sahip olduğu kabul edilir. PON1'i kodlayan gen, 7. kromozomun q 21-22 bölgesine yerleşmiştir. PON1, PON2 ve PON3 olmak üzere paraoksonaz gen ailesinin üç üyesi vardır. PON2 ve PON3 105. pozisyonda lizin rezidüsü bulunmadığı için paraoksonu hidroliz edemez ve bu nedenle plazmada bulunmazlar (89).

Paraoksonaz ve arilesteraz iki ayrı enzim olarak algılansa da yapılan çalışmalar; insan serumunda tek gen ürünü olan paraoksonaz enziminin, hem paraoksonaz hem de arilesteraz aktivitesine sahip olduğunu göstermiştir (90).

İnsan serum paraoksonazı (arildialkilfosfataz), karaciğerden sentezlenen bir ester hidrolazdır (89). Enzimin aktivitesi ve stabilitesi için kalsiyum gerekirken olup katalitik mekanizmada yer almaktadır. Aktif bölgeden dietilfosfatın uzaklaştırılması, bu bölgenin uygun konformasyon kazanmasını sağlar (91,92). Yapısında bulunan N-terminal hidrofobik sinyal peptidi, enzimin HDL-K ile etkileşiminde rol oynar. Enzim, N-terminal hidrofobik sinyal peptidi aracılığıyla fosfolipidlere ve proteinlere bağlanır.

Paraoksonazın üç tipi vardır:

Paraoksonaz 1 (PON1); arilesteraz, paraoksonaz ve homosistein tiolaktonaz (HTLaz) aktivitelerini gösterir.

Paraoksonaz 2 (PON2); sadece HTLaz aktivitesini gösterir.

Paraoksonaz 3 (PON3) sadece HTLaz aktivitesini gösterir.

Paraoksonaz 2 serumda bulunmazken PON3 çok düşük miktarlarda bulunur (91). Laboratuvar ortamında ya da yapay koşullarda yapılan (in vitro) çalışmalar, PON1 ve PON3'ün LDL-K'nin lipid oksidasyonunu baskıladığını, bunun sonucu da ateroskleroza başlatan, ilerleten okside lipid düzeylerini düşürdüğünü göstermiştir (93). PON'lar için bulunan fizyolojik roller içinde; platelet-aktive edici faktör hidrolizi, aterosklerotik vasküler hastalık için risk faktörü olarak bilinen homosistein tiolakton hidrolizi ve inaktivasyonu ve lipid oksidasyonunda, yer almaktadır (91). PON1, makrofaj kolesterol biyosentezini baskılar ve makrofajlara kolesterol akışını uyarır (94). PON1 ayrıca kolesterol esterlerinin peroksitlerini metabolize eder (95). PON'ların aynı zamanda antiaterosklerotik aktivitesi, HDL-K partikülleri üstündeki lokalizasyonları ile

çok yakından ilişkili olup; kolesterin (aterosklerotik lezyonlarda köpük hücrelerinden) akışına aracılık eder ve LDL-K'nin lipid oksidasyonunda sınırlama rolüne sahiptir. PON1, HDL-K'nin homosisteinilasyon yatkınlığı ve glikasyonda modülatör tesire sahiptir (96). PON1 serumda HDL-K ile bağımlı olarak bulunmaktadır. PON1 enziminin HDL kolesterolün Apo-A1 ve Apo-J (Clustrein) proteinleri ile ilişkili olduğu bilinmektedir. PON1, diazokson, paraokson gibi organik fosfatları, somon ve sarin gibi sinir gazlarını hidrolizleyerek detoksifiye eden geniş bir substrat çeşitliliğine sahiptir (97,98).

Son yıllarda yapılan çalışmalar çoğunlukla, HDL-K'nin üstünde bulunan kalsiyuma bağlı paraoksonazın, okside edilmiş lipidlerin metabolizması aterosklerozdan korumada önemli fizyolojik rolü olduğu yönündedir. PON1 ve ateroskleroz arasındaki bağ HDL-K'nin antiaterojenik niteliğine bağlanmaktadır. Biyolojik olarak aktif olan LDL-K'yi hidrolizleyen PON1, lipid peroksit oluşmasını anlamlı ölçüde düşürerek yağlı çizgi (fatty streak) oluşmasını önlemede koruyucu görev üstlenir. HDL-K üstündeki amino ucundaki hidrofobik alanda Apo A-I ile ilişkili PON1; LDL-K oksidasyonu sonucu oluşan proinflatuar molekülleri parçalayarak vasküler hastalık riskini düşürebilir (99).

İnsan PON1 enzimi iki temel polimorfizm gösterir. Bunlar; 54. pozisyonda lösin (L) yada metiyonin (M) ve 191. amino asit pozisyonunda arginin (R) yada glutamin (Q)'dir. (4) PON1 enziminin 2 (iki) alloenzimi vardır. 191. pozisyonda glutamin (Q) olması A tipi alloenzim ve düşük paraoksonaz aktivitesiyle yada arginin (R) olması B tipi alloenzim ve yüksek paraoksonaz aktivitesiyle birlikte dir. PON Q bakırla uyarılmış LDL-K oksidasyonunu PON R'den daha çok önlemektedir (97).

Antioksidan enzim olan PON1, HDL-K'nin koruyucu tesirine katkı sağlayarak ve LDL kolesterolün oksidasyonuna engel olarak, aterosklerotik süreçte koruyucu bir göreve sahiptir. PON1 düzeyinin, dislipidemide düştüğü ortaya konmuştur (98,100,101).

2.6.1. PON1 ve oksidatif stres

LDL'nin hücre kaynaklı oksidasyonuna karşı PON1'in koruyucu olduğu bir çok çalışmada gösterildi (102). PON1, lipid peroksitlerinin aterojenik tesirlerini nötralize ederek hücre membranlarını koruyucuk yapar (101). PON1'in bu koruyuculuğu nasıl yaptığının mekanizması tam olarak izah edilememesine rağmen çalışmalarda PON1'in

antioksidan kapasitesinde 284. konumdaki serbest sisteinin görev yaptığı gösterilmiştir. Yine yapılan bir çalışmada 284. pozisyondaki sistein'de mutasyon oluşan PON1'in, LDL'yi oksidasyona karşı koruyamadığı gösterilmiştir. HDL'ye bağlanan PON1'in yalnız LDL oksidasyonunu değil, HDL oksidasyonuna da mani olduğu gösterilmiştir. PON1'in kolesterol ester peroksitlerinde ve lipoprotein kaynaklı fosfolipid peroksitlerinde bulunan P ve O arasındaki ester bağına hidroliz edebildiği gösterilmiştir (103). Paraoksonazın fosfotidilkolinleri hidroliz kapasitesi, okside LDL'deki hidroksitleri ve kolesteril linoleat hidroperoksitleri indirgemesi sebebiyle peroksidaz benzeri bir aktivitesi olduğu gösterilmiştir. PON1'in LDL üzerine antioksidan etkisi okside fosfolipidlere bağlanan makrofaj kemotaksisini ve endotel hücrelerine monosit adezyonunu azalttığı gösterilmiştir. Yapılan çalışmalar neticesinde oksidatif stres ile paraoksonaz düzeyi arasında karşılıklı ilişki olduğu ileri sürülmüştür (104).

Paraoksonaz, lipit peroksitleri hidroliz ederek düşük yoğunluklu lipoproteinler (LDL) ve HDL'yi oksidasyondan koruyan (105), HDL aracılı kolesterol akışını stimüle eden (Şekil 14), oksidatif strese karşı koruyucu olan, peroksidaz benzeri aktiviteye sahip, antioksidan ve antiaterojenik bir enzimdir (109). Enzim lipit peroksitleri yanında toksik organofosfatları (paraokson gibi), organofosfimatları, karbamatları, aromatik karboksilik asit (fenilasetat gibi), doymamış alifatik esterleri, siklik karbonatları ve laktonları da hidroliz eder (105-107).

Paraoksonaz enzim aktivitesinin diyabet, ailesel hiperkolesterolemi, miyokard enfarktüsü ve kronik renal bozukluklarda düştüğü bir çok çalışmada gösterilmiştir (101).

Paraoksondaki organofosfat ester bağına hidrolizinden sorumlu olan serum PON1 enzimi bir esterazdır. Serum PON1 enzimi, HDL ve LDL'yi oksidasyondan koruyabilme yeteneğine de sahiptir. Çeşitli mekanizmalar bu koruyuculuğun izah edilmesinde önem kazanmaktadır. HDL ile alakalı enzimlerin (PON1, Trombosit Aktive Edici Faktör Asetil Hidrolaz) oksidatif modifikasyonlara karşı lipoproteinleri koruduğu düşünülmektedir (108). HDL kolesterolde bulunan PON1 enzimi, minimal modifiye LDL'deki aktif lipidleri parçalar ve bunun sonucunda arter duvarında bulunan hücrelerde inflamatuvar cevaba karşı koruyucu etki gösterebilir (109).

2.7. Malondialdehit (MDA)

Doku hasarının en önemli mekanizması serbest oksijen radikallerinin oluşturduğu hücre membranında bulunan lipidlerin peroksidasyonudur (110). Sağlıklı normal dokularda çok düşük seviyelerde olan lipid peroksidasyonun yükselişi serbest oksijen radikallerinin meydana getirdiği doku hasarının göstergesi olarak kabul edilebilir (111). Lipid peroksidasyonu yıkımı sonucu ortaya çıkan ürünlerinden biri de malondialdehit (MDA). Malondialdehit iki veya ikiden fazla çift bağ bulduran yağ asitlerinin peroksidasyonu ile oluşur. MDA düzeyi lipid peroksidasyonun yaygınlığı ile korelasyon gösterir (110). Kimyasal olarak aktif bir molekül olan MDA, çevre hücre ve dokulara kolayca yayılarak moleküler düzeyde, bilhassa proteinler üzerinde zararlı etkiler gösterebilir. Serbest radikal reaksiyonları sonucu ve/veya araşidonik asit metabolizmasında lipid peroksidasyon ürünleri oluşur. Lipooksijenaz aktivasyonu ve prostaglandin I₂ (prostasiklin) inhibisyonu ile kan damarlarında, trombositlerde prostasiklin/tromboksan dengesinde bozulmaya yol açarlar (112). Serumdaki MDA seviyesinin ölçümü in vivo serbest oksijen radikalleri vasıtasıyla doku hasarının bir göstergesi olarak kullanılabilir (111).

Çapraz bağlanmalarına ve membran komponentlerinin polimerizasyonuna sebep olan MDA, hücre yüzeyindeki determinantların agregasyonu, iyon transportu, deformabilite, enzim aktivitesi gibi iç membranın bir çok özelliklerini değiştirmektedir. Ayrıca yayılabildiğinden DNA'nın nitrojen bazlarıyla reaksiyona girebilmektedir. MDA, bu özellikleri dolayısıyla karsinojenik, genotoksik ve mutajenik bir bileşiktir (56).

Lipid peroksidasyonu, SOR ve lipid peroksidatları; ateroskleroz, yaşlanma, iskemi-perfüzyon hasarı, inflamasyon, romatoid artrit, kanser, radyasyon hasarı, diğer otoimmün hastalıklar, akciğer hastalıkları, diabetes mellitus, kardiyak miyopati, kas hastalıkları (kas distrofisi, multibl skleroz), böbrek bozuklukları (otoimmün nefroz, aminoglikozit nefrotoksitesisi, ağır metal nefrotoksitesisi), santral sinir sistemi hastalıkları (Alzheimer hastalığı, Parkinson hastalığı), karaciğer bozuklukları, kan hastalıkları (favizm, orak hücre anemisi, malaria, protoporfirin fotooksidasyonu), göz hastalıkları (katarakt, maküler dejenerasyon), beslenme yetersizlikleri (kwashiorkor, E vitamini eksikliği) gastrointestinal sistem hastalıkları (ülseratif kolit, inflamatuvar ajanlara bağlı hasar) ve bazı psikiyatrik hastalık oluşumunun etyopatogenezinden sorumlu görülmektedir (113).

2.8. Son Dönem Böbrek Yetmezliğinde Oksidatif Stres ve Antioksidan Savunma Sistemleri

Son Dönem Böbrek Yetmezliği (SDBY)'nde böbrek fonksiyonlarında bozulma sonucu oluşan pekçok patolojik mekanizmanın yanısıra serbest oksijen radikalleri elde edildiğindeki artış ve/veya antioksidan savunma sistemlerindeki yetersizlikler veya zayıflama da KBH'nın patogeneze katkıda bulunur. KBY hastalarında serbest oksijen radikalleri seviyelerinde artış ve/veya antioksidan sistem aktivitelerinde azalma görüldüğü bildirilmiştir. Kronik böbrek yetmezliği olan hastalarda renal antioksidan enzim sentezinin bozulması, demir tedavisi ve yapılan diyetlere bağlı olarak gelişen selenyum ve glutatyon eksikliği oksidatif stresin sebepleri olarak ileri sürülmektedir (114). Üremide karbonil artışı, lipidlerin veya karbonhidratların oksidatif stres sonucu artışı oksidasyona uygun şekilde detoksifiye edilmemesi reaktif türlerin meydana gelmesine neticesinde de üremide komplikasyonlara yol açabildiği gösterilmiştir. Bundan başka üremik hastalarda reaktif oksijen ürünleri de immün sistemin bozulmasında etkilidirler. Üremik hastalarda reaktif oksijen çeşitlerinin üretimine neden olan karboniller; metilglioksal, glioksal, dihidroaskorbat, MDA ve 3-deoksi glikoz'dur (115). Üremik hastalarda homosistein, oksidatif H₂O₂ üretimini çoğaltarak dolaşımdaki ve endotel hücrelerindeki LDL yi oksitler böylece oluşan homosistein düzeylerindeki minimal yükselme bile serebrovasküler ve koroner kalp hastalıkları için bir risk faktörü olarak kabul edilmektedir (116).

Son dönem böbrek yetmezliği sebebiyle hemodiyalize giren hastalarda hemodiyaliz boyunca, biyoyumsuz diyaliz membranıyla kanın direkt teması, eritrositlerin parçalanması lökositlerin oksidatif metabolizmasını arttırarak trombositlerin aktivasyonu sonucu enzimlerin, hem içeren proteinlerin ve geçiş metallerinin artmasıyla yüzeysel damarların endotel hücrelerinden serbest oksijen radikallerin üretimine neden olmaktadır (117). Çoğunlukla bu etkinin diyaliz seansının ilk 30 dakikasında en yüksek değerlere ulaştığı ancak diyaliz boyunca devam ettiği tespit edilmiştir. Diyaliz membranının vücutla uyum sağlayamaması sonucu aktif hale gelen trombositler ve lökositler mikroagregasyonlar meydana getirir. Meydana gelen bu agregasyonlar aterom plakların da meydana gelmesine katkıda bulunmaktadır (117). Diğer taraftan serum komponentlerinin diyalizör membrana direkt teması alternatif kompleman sisteminin aktivasyonuna sebep olur. Ayrıca sadece aktive komplemanların değil, TNF, IL-1 ve IL-6 gibi sitokinlerin de lökositlerden oksijen radikali üretimine

sebepe olabileceği bildirilmiştir (118). Son dnemelerde vücut ile uyumlu sentetik membranlar üretilip kullanılması, bu alanda önemli bir yenilik olmuştur. Bu sentetik membranlar klasik kullanımda olan selüloz membranlara göre diyaliz işleminde daha az oksidatif olaya neden olurlar. Diğer taraftan diyaliz membranlarının steril edilip tekrar kullanılması (reuse) ile membrana bağlı oksidatif stresin düştüğü gösterilmiştir. Rutin bir şekilde hemodiyalize giren hastalarda kullanılan diyalizat da oksidatif stres için diğer bir neden olabilmektedir. Laktat içeren diyalizatlar ile bikarbonatlı diyalizatların oksidatif stres oluşturmaları ile ilgili veriler birbiriyle çelişkilidir (119). İn vitro çalışmalardan elde edilen bilgilerde, laktatın lökosit apoptozisini arttırmış olduğu ve hücre içi tiol miktarını azaltmış olduğu saptanmıştır (120). SDBY hastalarının tedavisinde sıkça kullanılan farmakolojik ajanların da oksidatif strese sebep olabileceği düşünülmektedir. Eritropoetin tedavisinin başlangıç döneminde uygun antioksidan savunma bulunmuyorsa, lipid oksidasyonuna sebep oluşu düşünülmektedir. Bu düşünce ile eritropoetin tedavisi planlananlarda antioksidan olan E vitamini de eř zamanlı olarak önerilmiştir (121).

2.9. Eser Elementler

İnsan vücut ağırlığının %98'ini başlıca altı element; karbon (C) , oksijen (O), azot (N), hidrojen (H), fosfor (P), kalsiyum (Ca) ve bu elementlere ek olarak potasyum (K), kükürt (S), klor (Cl), sodyum (Na), silisyum (Si) ve magnezyum (Mg) oluşurmaktadır. Fizyolojik fonksiyonlarının olasılığı düşük asal gazlar haricindeki 71 element, canlı hücrelerinde düşük ölçülerde (0.01-100 tmg/kg) bulunduğundan eser elementler olarak isimlendirilirler (122). Eser elementler biyolojik sistemlerde hücrelerin icinde gerçekleşen kimyasal reaksiyonlarda katalizör ya da enzim bileşeni olarak görev yaparlar.

İnsan vücudunda bulunan 71 eser element, yararlı olduğu kanıtlanmış olanlar ve yararı henüz bilinmeyenler olarak sınıflandırılabilir. Yararlı eser elementler hayatın sürdürebilirliği icin düşük miktarlarda alınması gereken fakat yokluğunda organizmada büyük ölçüde bozukluklara ve hatta lme sebebiyet veren elementlerdir. İnsan sağlığı icin tüm elementlerin önemi reddedilemez olmakla beraber, demir, molibden, cinko, krom, kobalt, bakır, selenyum ve iyot faydalı eser elementler; bor, silisyum, mangan, vanadyum, kalay ve nikel muhtemel faydalı eser elementler; alüminyum, arsenik, flor, kurşun, civa ve kadmiyum olası toksik elementler olarak belirlenmiştir (123). Mn, Cu,

Co, Cr, Sn, Ni, Mo, Fe, V, Si ve Zn elementlerinin esas görevi enzimleri aktive eden kofaktör görevini üstlenmeleridir (124).

Eser elementler; sinirsel iletimde, mitokondri ve ribozomlar gibi selüler yapıların fonksiyonlarında, membran geçişinde, enzimlerin etkinliğinde aktif rol oynarlar. Ribozomal yapının stabilizasyonunda, protein ve nükleik asitlerin yapısında korunmasında fonksiyon görürler. Bu eser elementlerin doku ve serum düzeyindeki düşüklükleri; enzimlerle yönetilen metabolik olgularda aktivasyon azalmasına sebep olmaktadır. Aynı zamanda doku ve serum düzeyindeki vücuttaki fazlalıkları da istenmeyen etkilere neden olabilmektedir. Eser elementler doğada çok az bulunmalarına rağmen büyüme, gelişme, yaşamın sürdürülmesi ve çoğalma için elzemdirler (125).

2.9.1. Bakır (Cu)

Bakır insan vücudunda önemli fonksiyonları olan bir elementtir. Hücreleri lipid peroksidasyonundan koruyan enzimlerden (SOD) enziminin yapısında bulunduğundan ateroskleroz gelişimi açısından koruyucu bir görev üstlenir. Mitokondrial sitokrom oksidazların önemli bir elementidir. Bakırın plazmada taşınmasında rol oynayan seruloplazminin yapısında da bakır bulunmaktadır. Serbest bakır organizmada hücre duvarları üzerine prooksidan bir ajan olarak rol oynamakta iken antioksidan enzimlerin yapısında bulunması nedeniyle insan vücudunda bifazik etki göstermektedir (126).

2.9.2. Çinko (Zn)

Çinko, canlılarda biyolojik sistemlerin normal gelişiminde ve işlevinde önemli rolü olan eser elementtir. Zn, total 1.4-2.5 gr arasında erişkin organizmasında bulunmaktadır. Zn konsantrasyonu kemik ve dişlerde yüksektir. Zn'nun yaklaşık olarak 1/6'sı dokularda proteine bağlı bulunur (127). Zn konsantrasyonu, serumda plazmadakinden yaklaşık %16 daha fazladır. Bu fark; plazma dilüsyonunun hafifçe yüksek olmasına, hemolize ve pıhtılaşma sırasında trombositlerin parçalanmasına bağlıdır. Zn'nin 300'den çok enzimatik reaksiyonda ve gen ekspresyonunda rol aldığı ve 2000'den fazla proteinin yapısında yer aldığı bilinmektedir. Zn içeren enzimler içinde karbonik anhidrazın yanı sıra, DNA polimeraz, alkalen fosfataz, karboksipeptidaz, RNA polimeraz ve alkol dehidrogenaz sayılabilir. Çinko atomu enzime sıkıca bağlı olup genellikle aktif bölgeyle ilişkili olmakta ve çoğu metaloenzimin stabilitesini sağlamada rol almaktadır. Çinko azlığının Cu/Zn SOD

sentezinin azalmasına neden olduğu düşünülmektedir. Cu/Zn SOD ise bir antioksidan olarak işlev görmekte olup organizmada oluşan serbest radikallerin ortamdaki uzaklaştırılmasını sağlar (128). Zn; lipid metabolizması, yaşlanma ve karsinogenesisten korunma, glukoz metabolizması, deri metabolizması santral sinir fonksiyonunun kontrolü, yara iyileşmesi, büyüme ve immün fonksiyonlar gibi birçok vücut işlevinde katkısı bulunan son derece önemli eser elementlerdendir (129).

2.10. Kronik Böbrek Yetmezliğinde Oksidan Stres ve Antioksidan Savunma

Kronik böbrek yetmezliği hastalarında oksidan strese artma ve antioksidan savunmada azalma (tablo 8) söz konusudur (131).

Tablo 8. KBY' de oksidatif stres (131,132).

Artmış oksidan stres	Azalmış antioksidan savunma
1- Üremiye bağlı toksik metabolitler	1- Üremik hastalarda beslenme bozukluğu(çinko, selenyum, bakır, vitaminler)
2- Hemodiyalizin etkisi a) Diyaliz sıvısı(kloraminin zararlı etkisi) b) Diyaliz sırasında hastalardan iz element ve vitamin kaybı(bakır, çinko, manganez, selenyum v.b.) c) Termal hasar d) Hemodiyaliz membranında lökosit ve kompleman aktivasyonu e) Heparin etkisiyle serbest yağ asidi artışı	2- Eritrosit Na ⁺ -K ⁺ + ATP az ve asetilkolin esteraz enzim aktivitelerinde azalma
	3- EPO eksikliği veya direnci
	4- Üremiye bağlı toksik metabolitlerin antioksidan savunma enzimlerini inhibe etmesi
	5- Renal antioksidan enzim fonksiyonunda azalma

Üremiye bağlı gelişen toksik metabolitler antioksidan enzim sistemini inhibisyona uğrattır bu durum KBY' de antioksidan savunmanın düşmesine yol açar. Yine bu hastalarda oksidan savunmada rol alan selenyum; bakır, çinko, E vitamini gibi iz element ve vitaminlerin eksikliği, hipoalbuminemi ve yetersiz beslenme nedeniyle, antioksidan savunmada azalmaya neden olmaktadır (132).

Kronik böbrek yetmezliğinde oksidatif stresin artması, lipoproteinlerde yapısal değişikliğe sebep olur, bu yapısal değişiklik olması endotel disfonksiyona, inflamasyona ve ateroskleroza; dolayısıyla kardiyovasküler hastalıklara neden olur, dolayısıyla oksidatif stresin artması başlıca sorumlu olmaktadır (132). Sutherland ile arkadaşları, KBY olan hastalarda ateroskleroz için önemli risk etkenlerinden olan okside LDL' nin arttığını göstermişlerdir. Makrofaj ile okside LDL birleşerek köpük hücrelerini meydana getirir ve LDL' ye göre daha aterojeniktir (133). Üremik hastalarda, oksidan stres artışı ve inflamasyon birlikteliği sözkonusudur. Kronik inflamasyon oksidan stres oluştururken, öte yandan oksidan stresin enflamasyonu tetiklediği belirtilmektedir (134). Bu sebeple son yayınlarda, KBY' de inflamasyon ile oksidan stresin birbiri ile ilişkili bulunduğu bahsedilmektedir. Bolton ve arkadaşları, KBY olan hastalarda artmış olan akut faz reaktanları ve sitokin ilişkili endotel disfonksiyonunu göstermişlerdir (135). Ayrıca Paik-Seong Lim ve arkadaşları da KBY olan hastalarda artmış inflamasyon ile hızlanmış aterosklerozun C- reaktif protein(CRP)'in ilişkili olduğunu göstermişlerdir (134).

Plazma antioksidan sisteminde zayıflık olduğu gibi, eritrosit içi antioksidan sisteminde de zayıflık söz konusudur. Düşük seviye antioksidan savunma, eritrositlerin esnekliğini bozar, hemoliz olmasına ve dolayısıyla aneminin ortaya çıkmasına yol açar. Bu sebeple böbrek yetmezliğinde ortaya çıkan aneminin bir sebebi de azalmış antioksidan savunmadır (136-138). Üremik hastalarda daha sık görülen; nörodejeneratif hastalıklar, kanser, diyabet ve enfeksiyöz hastalıkların patogenezinde de oksidan stres bulunmaktadır (139).

2.11. Hemodiyaliz Hastalarında Oksidan Stres

Kronik böbrek yetmezliğinde üremiye bağlı oksidan stres oluşmakta olduğu bilinmekle beraber, HD işleminin de çok daha önemli bir neden olduğu yapılan çalışmalarla anlaşılmıştır. Diyaliz membranı, polimorfonükleer lökositleri ve komplemanı aktive ederek oksidasyonu uyarır, bu uyarma ile diyaliz sırasında kullanılan heparin lipoprotein lipaz enzimini aktive ederek lipid peroksidasyonuna sebep olur ve serbest yağ asiti artışı gerçekleşir aynı zamanda diyalizatta bulunan kloraminin sitotoksik etkisi oksidan streste artışla sonuçlanır (140).

Hemodiyalizde kan-membran etkileşiminden dolayı immun hücrelerin tekrarlayan aktivasyonu söz konusu olup bu olay ise prooksidan durumun daha da

kötüleşmesine neden olmaktadır. Her diyaliz seansında artan oksidatif stres, karbonil stresini artıran başlıca faktör olduğu gibi aynı zamanda bu hastalardaki yüksek morbitide/mortalite oranı ile kronik komplikasyonların sorumlusu olarak düşünülmektedir (141).

Farklı bir görüş ise oksidatif strese neden olan en önemli en önemli faktörün, hemodiyaliz işleminden ziyade, tedavinin süresi ve inflamasyonun derecesi olduğunu öne sürmektedir (142).



3. GEREÇ VE YÖNTEMLER

3.1. Denekler

Bu çalışma, Kahramanmaraş Sütçü İmam Üniversitesi Tıp Fakültesi Etik Kurulu onayı alınarak, Tıbbi Biyokimya Anabilim Dalı tarafından, KSÜ Tıp Fakültesi Araştırma Laboratuvarında ve KSÜ ÜSKİM’de gerçekleştirildi. Kahramanmaraş merkez ve ilçelerinde hemodiyaliz tedavisi gören, yazılı ve sözlü bilgilendirilmiş onamı alınan hastalardan (120 hasta: 53 kadın, 68 erkek) ve sağlıklı bireylerden (30 kontrol grubu: 12 kadın ve 18 erkek) alınan 150 venöz kan örneği 4 ml kan örneği, 4000 rpm’de 10 dk. süreyle santrifüj edilerek kan serumları ayrıldı ve elde edilen serum örnekleri -80 °C’de çalışma gününe kadar bekletildi.

3.2. Yöntemler

Glutasyon peroksidaz (GSH-Px), SOD ve CAT enzim aktiviteleri ile Malondialdehit (MDA), Arilesteraz (ARE), Paraoksanaz 1 (PON1) seviyeleri spektrofotometrik yöntemlerle, Homosistein düzeyi Kemilüminesans yöntem ile, Çinko, Bakır eser element tayini ise atomik absorpsiyon spektroskopisi yöntemi ile ölçüldü. Üre, Kreatinin, LDL, HDL, T.Protein ve Albumin biyokimya parametrelerinin ölçümü spektrofotometrik yöntemlerle yapıldı.

Biyakimya parametrelerinin analizi Necip Fazıl Şehir Hastanesi tıbbi biyokimya laboratuvarında yapıldı.

3.2.1. Hemodiyaliz hastalarında ve kontrol grubunda ÜRE tayini

Örneklerde ÜRE kantitatif tayini Roche/Hitachi cobas c sistemlerinde UREAL kit ile yapıldı. Referans aralığı: 0-71 mg/dl.

3.2.2. Hemodiyaliz hastalarında ve kontrol grubunda kreatinin tayini

Örneklerde kreatinin kantitatif tayini Roche/Hitachi cobas c sistemlerinde CREJ2 kit ile yapıldı. Referans aralığı: 0 - 1,2 mg/dl.

3.2.3. Hemodiyaliz hastalarında ve kontrol grubunda total protein tayini

Örneklerde total protein kantitatif tayini Roche/Hitachi cobas c sistemlerinde TP2 kit ile yapıldı. Referans aralığı: 6,4 – 8,53 mg/dl.

3.2.4. Hemodiyaliz hastalarında ve kontrol grubunda albumin tayini

Örneklerde albumin kantitatif tayini Roche/Hitachi cobas c sistemlerinde ALBT2 kit ile yapıldı. Referans aralığı: 3,5 – 5,5 mg/dl.

3.2.5. Hemodiyaliz hastalarında ve kontrol grubunda demir tayini

Örneklerde demir kantitatif tayini Roche/Hitachi cobas c sistemlerinde IRON2 kit ile yapıldı. Referans aralığı: 59-155 ug/dl.

3.2.6. Hemodiyaliz hastalarında ve kontrol grubunda LDL tayini

Örneklerde LDL kantitatif tayini Roche/Hitachi cobas c sistemlerinde LDL_C kit ile yapıldı. Referans aralığı: 88-155 mg/dl.

3.2.7. Hemodiyaliz hastalarında ve kontrol grubunda HDL tayini

Örneklerde HDL kantitatif tayini Roche/Hitachi cobas c sistemlerinde HDLC3 kit ile yapıldı. Referans aralığı: 35-80 mg/dl.

3.2.8. Hemodiyaliz hastalarında ve kontrol grubunda paraoksanaz tayini

Serum örneklerinin Paraoksanaz 1 aktivitesi, Rel Assay Diagnostics (Mega TNp, Gaziantep, Türkiye) tarafından geliştirilen tam otomatik yöntem kullanılarak incelenmiştir. Bu yönteme göre, paraoksanaz aktivitesi NaCl (bazal paraoksanaz aktivitesi) olmayan ortamda ve NaCl (tuz uyarımlı paraoksanaz aktivitesi) ile ölçülür. Paraoksanun (dietil-pnitrofenilfosfat) hidrolizi 37-C ve 412 nm'de absorban artışının takibi ile izlenir. Hidrolizden kaynaklanan p-nitrofenol miktarı, molar emilim katsayısı 17,000 Mj1cmj1 (pH 8'de) kullanılarak hesaplanır. Enzimatik aktivite ile net değer, bazal aktivite değerinin tuz uyarılmış aktivite değerinden çıkarılmasıyla hesaplanır. Sonuçlar 1 dakika ve 1 litre içinde 1 mikromol substratın hidrolize eşit litre başına birim olarak ifade edilir.

3.2.9. Hemodiyaliz hastalarında ve kontrol grubunda arilesteraz tayini

Serum örneklerinin Paroksonaz arilesteraz aktivitesi, Rel Assay Diagnostics (Mega TNp, Gaziantep, Türkiye) tarafından geliştirilen tam otomatik yöntem kullanılarak ölçülmüştür. Bu yöntemle göre, fenilasetat, arilesteraz aktivitesinin ölçülmesi için bir substrat olarak ve fenilasetatın hidrolizi ile kullanılır. fenol ve asetik asit oluşur, elde edilen fenol, 4-aminoantipirin ve potasyum ferrisiyanide birleşir ve kolorimetrik yöntemle ölçülür Arilesteraz enzim aktivitesi, elde edilen renkli kompleksin molar absorpsiyon katsayısı olan 4000 Mj1cmj1'den hesaplanır. 1 litre ve 1 litre içinde 1 mikromol fenilasetatın hidrolizine eşit olan litre başına birim olarak ifade edilir.

3.2.10. Hemodiyaliz hastalarında ve kontrol grubunda süperoksit dismutaz tayini

Süperoksit dismutaz aktivitesi, hemolizatta Fridovich yöntemiyle belirlendi. Bunun için serum hücre süperandı 1:20 oranında 0,01 M fosfat tampon ile dilüe edilerek hazırlandı ve bu dilüsyonda aktivite tayini yapıldı. Reaksiyon karışımı 1 ml'lik total volümde 25 µl enzim içeren hücre süperandı, 850 µl ksantin ve INT (p-iyodonitrotetrazolium viyole) içeren miks substrat ve 125 µl 80 U/L ksantin oksidaz içermektedir. Kör de numune gibi, aynı şekilde hazırlandı fakat serum örneği yerine fosfat tamponu kondu. Ksantin oksidazın etkisi ile ksantin oluşturduğu süperoksid radikali; (O₂-), 2-(4-iodofenil)-3-(4-nitrofenol)-5-feniltetrazolium (INT) boyası ile kırmızı renk meydana getirmektedir. SOD, süperoksid radikalini hidrojen perokside dönüştüren enzimdir. SOD'un bu reaksiyonu inhibe etme derecesine bağlı SOD aktivitesi belirlenmiştir. SOD aktivitesi ile renk miktarı arasında ters ilişki vardır. Tepkimede, 37 °C' de ışık yolu 1 cm olan küvetlerde, 505 nm dalga boyunda havaya karşı ilk 30 saniyedeki başlangıç absorbanları standart eğriden değerlendirildi. Enzim aktivite sonuçları U/mikrolitre olarak verildi.

3.2.11. Hemodiyaliz hastalarında ve kontrol grubunda glutatyon peroksidaz tayini

Glutatyon peroksidaz aktivite ölçümü Beutler metodu ile yapılmıştır. GSH-Px vasıtasıyla redükte glutatyon (GSH)'nun, okside glutatyon (GSSG)'a oksidasyonunu katalize eder. H₂O₂ t-bütül hidroperoksin bulunduğu ortamda GSH-Px'in oluşturduğu GSSG, glutatyon redüktaz ve NADPH yardımıyla GSH'a indirgenir. GSH-Px aktivitesi

NADPH'in NADP'ye yükseltgenmesi sırasındaki absorbans farkının 340 nm'de, spektrofotometrik olarak okunmasıyla tayin edildi. Enzim aktivite sonuçları u/ml olarak verildi.

3.2.12. Hemodiyaliz hastalarında ve kontrol grubunda katalaz tayini

Katalaz aktivitesi, Beutler metodu kullanılarak analiz edilmiştir. Analiz ortamı, 50 uL 1 M Tris HCl tamponu (pH 8), 930 uL 10 mM H₂O₂ , 930 uL deiyonize su ve 20 uL serum örneğinden oluşmuştur. Bir birim CAT aktivitesi, 1 ml'lik bir hacimde 1 dakika içinde substratın yaklaşık % 90' ını tahrip eden enzim miktarı olarak tanımlanır. Serumdaki CAT aktivitesi U / ml olarak ifade edildi.

3.2.13. Hemodiyaliz hastalarında ve kontrol grubunda malondialdehit tayini

Serum MDA tayini, Ohkawa ve ark. tarafından geliştirilen metotla gerçekleştirildi. Reaksiyon karışımı, 0,1 ml süpernatant, 0,2 ml % 8,1 sodyum dodesil sülfat, 1,5 ml % 20 asetik asit ve 1,5 ml% 0,8 sulu Tiyobarbitürik asit (TBA) çözeltisi ihtiva etmiştir. Karışım pH 3,5'e ayarlandı ve hacim sonunda damıtılmış su ile 4.0 ml'ye, sonra 5,0 ml n-butanol ve piridin karışımına (15:1, v/v) eklendi ve karışım kuvvetlice çalkalandı. 10 dakika süreyle 4000 rpm'de santrifüj edildikten sonra organik tabakanın absorbansı, 532 nm'de ölçüldü.

3.2.14. Hemodiyaliz hastalarında ve kontrol grubunda homosistein tayini

Örneklerde Homosistein tayini Symens Immulite 2000 otoanalizöründe kemilüminesens yöntemiyle çalışıldı.

3.2.15. Hemodiyaliz hastalarında ve kontrol grubunda çinko tayini

Çinko Atomik Absorpsiyon Spektrofotometrenin flame fotometresi (Perkin Elmer Analyst 800, USA) ile analiz edildi. Çinko ölçümü için ise örnekler ve kalibrasyon standartları %5 gliserol ile 1:4 dilüe edilerek hazırlandı. Ticari Zn⁺ kalibratörü numuneleri standart eğriye göre değerlendirildi.

3.2.16. Hemodiyaliz hastalarında ve kontrol grubunda bakır tayini

Bakır, Atomik Absorpsiyon Spektrofotometrenin flame fotometresi (Perkin Elmer Analyst 800, USA) ile analiz edildi. Bakır ölçümü için örnekler ve kalibrasyon standartları, %10 gliserol ile 1:2 dilüe edilmiştir. Ticari Cu⁺² kalibratörü numuneleri standart eğriye göre değerlendirildi.



4. BULGULAR

Kronik Böbrek Yetmezliği hastaları, kendi aralarında hemodiyaliz tedavisi görmeye başladıkları yıldan itibaren sınıflandırılarak beş grup oluşturuldu.

1. Grup, 0-1 yıl arası hemodiyaliz tedavisi görenler
2. Grup, 1-3 yıl arası hemodiyaliz tedavisi görenler
3. Grup, 3-5 yıl arası hemodiyaliz tedavisi görenler
4. Grup, 5-10 yıl arası hemodiyaliz tedavisi görenler
5. Grup, 10 yıl ve üzeri hemodiyaliz tedavisi görenler

Çalışmaya, 120 hemodiyaliz uygulanan hasta ve 30 sağlıklı bireyden oluşan kontrol grubu dahil edildi.

4.1. İstatiksel Analiz

Verilerin istatistiksel olarak değerlendirmesinde SPSS (Statistical Package for Social Sciences) 22.0 paket programı kullanıldı. Sonuçlar ortalama \pm standart sapma şeklinde verildi. Gruplara göre cinsiyet dağılımı için Ki-kare testi, hasta ve kontrol grupları arasındaki yaş dağılımı için t testi uygulandı. Hemodiyaliz hastaları ve kontrol grubu arasındaki fark, bağımsız örneklem t-testi ile analiz edildi ve ortalama \pm standart sapma ($X \pm SD$) olarak gösterildi. Beş grupta sınıflandırılan hemodiyaliz hastaları arasında parametrik koşulları sağlayan değişkenlerde fark olup olmadığı, One-way Anova testi (Bağımsız Gruplarda Varyans Analizi) ile değerlendirildi. Sonucunda fark bulunduğu ise farklılıkların kaynağını (hangi gruplar arasında olduğunu) belirlemek üzere parametrik koşulları sağlayan değişkenlere post-hoc testlerden (çoklu karşılaştırma testleri) Tukey testi, karşılamayan değişkenlere de Tamhane testi uygulanmıştır. Tüm diğer istatistiksel analizler için anlamlılık sınırı $p < 0.05$ olarak kabul edildi.

Cinsiyet dağılımı için kullanılan Ki-kare testi sonucuna göre gruplar arasında istatistiksel olarak anlamlı bir fark bulunmadı ($p > 0,05$).

Yaş dağılımı için kullanılan t testi sonucuna göre gruplar arasında istatistiksel olarak anlamlı bir fark bulunmadı ($p>0,05$).

Tablo 9. Hasta ve kontrol grubunda cinsiyet ve yaş dağılımı.

Cinsiyet/Yaş	Hasta Grubu (n:120)	Kontrol Grubu (n:30)	p değeri
Erkek (n:86) %	56,66	60	
Kadın (n:64) %	43,33	40	
Yaş	53,22±16,36	53,76±10,46	0,34

Hasta ve kontrol grubuna ait biyokimyasal parametrelerin karşılaştırılması Tablo 10'da gösterilmiştir.

Tablo 10. Hasta ve Kontrol Grubuna Ait Biyokimyasal Parametrelerin Karşılaştırılması (ort ±SS).

Parametreler	Diyaliz hastaları (n:120)	Kontrol grubu (n:30)	P değeri
Demir (ug/dl)	60,19 ±28,13	72,06 ± 26,52	0,038
Üre (mg/dl)	127,79±40,07	22,64 ±6,41	<0,001
Kreatinin (mg/dl)	8,65±2,53	0,81±0,17	<0,001
LDL (mg/dl)	94,59±31,01	115,26 ± 31,06	0,001
HDL (mg/dl)	38,88 ±40,42	45,8±9,70	0,355
Total Protein (mg/dl)	6,52±0,48	6,91±0,37	<0,001
Albumin (mg/dl)	3,88±0,40	4,41±0,45	<0,001
Homosistein (Mmol/L)	23,06±12,01	11,51±7,54	<0,001
GSH-Px (U/ml)	0,16±0,04	0,18±0,03	0,048
SOD (U/ml)	46,76±38,28	13,55±10,26	<0,001
MDA (nmol/ml)	5,39±1,44	3,94±1,58	0,408
PON 1 (U/L)	228,18±171,95	364,8±237,45	0,005
ARE (kU/L)	1015,29±725,13	1075,13±122,98	0,654
Zn (ug/gr)	48,49±16,95	65,02±11,11	<0,001
Cu (ug/gr)	84,79±19,54	77,3 ± 5,1	0,02
CAT (U/mg)	50,13±53,03	50,10±38,09	0,998

Kısaltmalar; Low density lipoprotein (LDL), High density lipoprotein (HDL), Glutasyon Peroksidaz (GSH-Px), Süperoksit Dismutaz (SOD), Malondialdialdehit (MDA), Paraoksonaz1 (PON 1), Arilesteraz (ARE), Çinko (Zn), Bakır (Cu), Katalaz (CAT).

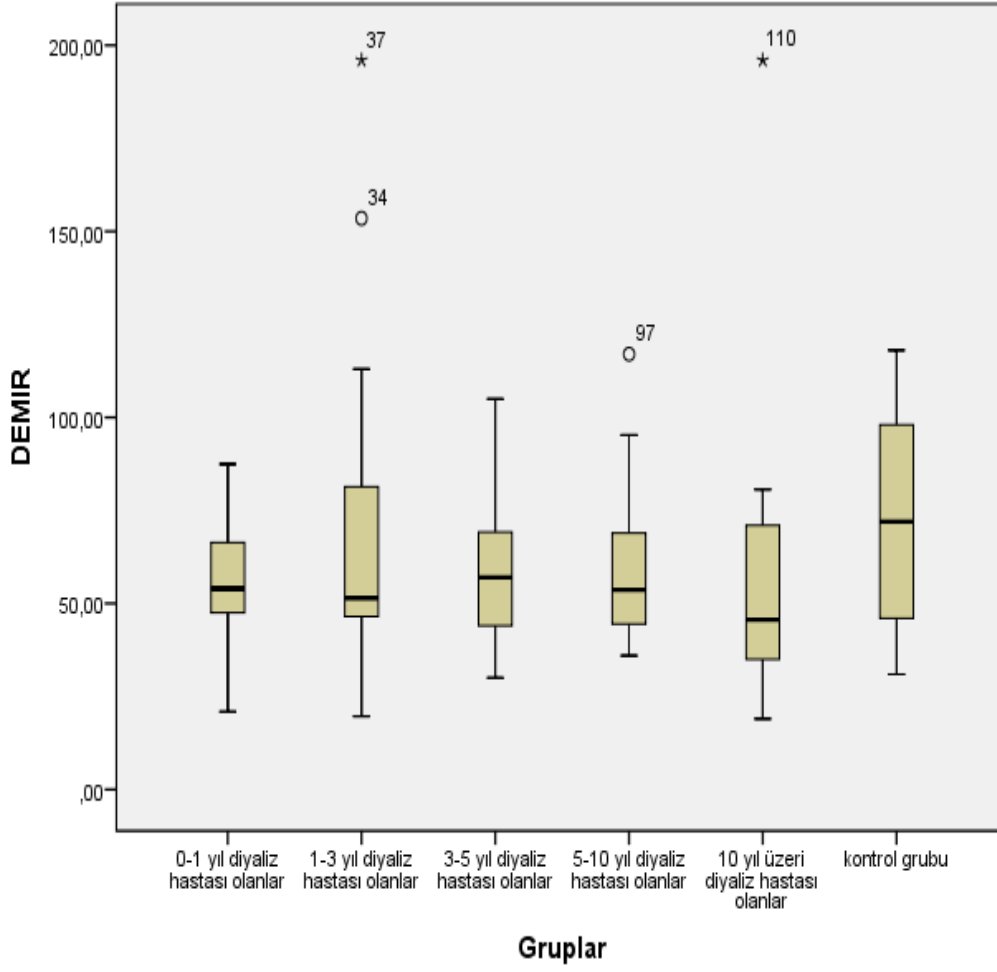
Hemodiyaliz tedavisi gördükleri süreler göre gruplandırılan hastalara ait biyokimyasal parametreler tablo 11'de gösterilmiştir.

Tablo 11. Hasta gruplarına ait biyokimyasal parametrelerin karşılaştırılması.

Parametreler	0-1 yıl diyaliz hastası olanlar (n:27)	1-3 yıl diyaliz hastası olanlar (n:28)	3-5 yıl diyaliz hastası olanlar (n:21)	5-10 yıl diyaliz hastası olanlar (n:28)	10 yıl üzeri diyaliz hastası olanlar (n:16)
Demir	55,16±16,70	66,89 ±38,39	59,88 ±21,33	59,38 ±19,92	58,78±41,11
Üre	125,50 ±30,20	122,18 ±52,91	124,64 ±40,55	130,72 ±35,16	140,48 ±37,84
Kreatinin	7,84±2,37	9,11 ±2,98	9,44 ±2,23	8,17 ±2,25	9,06 ±2,50
LDL	98,0 ±31,11	98,02 ±34,24	85,45 ±26,39	104,43 ±30,53	77,51 ±24,12
HDL	34,83 ±13,15	50,78 ±81,18	32,86 ±9,05	35,91 ±10,15	37,99 ±12
Total protein	6,52 ±0,43	6,54 ±0,62	6,51 ±0,43	6,49 ±0,45	6,57 ±0,46
Albumin	3,91 ±0,35	3,88 ±0,50	3,80 ±0,42	3,93 ±0,35	3,88 ±0,35
Hcy	26,55 ±12,96	28,04 ±10,99	23,88 ±10,77	14,56 ±10,38	22,33 ±9,03
GSH-Px	0,17 ±0,02	0,15 ±0,05	0,17 ±0,02	0,16 ±0,03	0,15 ±0,04
SOD	46,85 ±32,43	36,1 ±23,71	42,17 ±33,92	47,00 ±27,94	70,87 ±70,64
MDA	5,23 ±1,38	4,82 ±1,2	5,24 ±0,77	5,54 ±1,51	6,43 ±1,84
PON-1	201,37 ±164,86	216,53 ±123,90	236,47 ±212,69	245,21 ±188,93	253,12 ±178,04
ARE	924,74 ±99,37	970 ±91,45	967,95 ±120,59	945,75 ±87,52	1431,18 ±1972,52
Zn	44,76 ±18,41	49,16 ±18,24	47,22 ±16,18	52,23 ±17,29	48,54 ±12,45
Cu	85,79 ±24,65	85,07 ±17,39	82,86 ±18,75	85,69 ±21,33	82,19 ±12,35
CAT	65,18 ±78,77	42,61 ±44,13	50,11 ±40,79	44,50 ±34,75	47,74 ±55,47

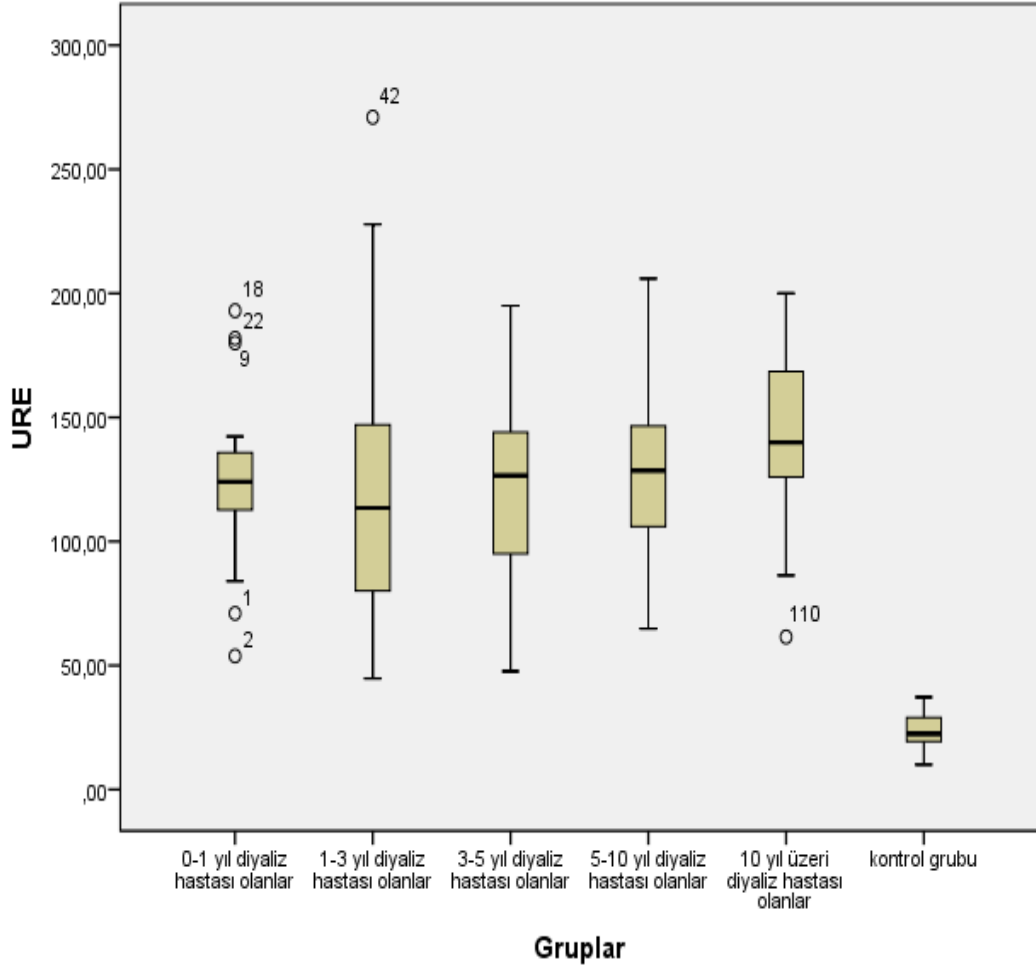
Kısaltmalar; Low density lipoprotein (LDL), High density lipoprotein (HDL), Glutasyon Peroksidaz (GSH-Px), Süperoksit Dismutaz (SOD), Malondialdialdehit (MDA), Paraoksonaz1 (PON 1), Arilesteraz (ARE), Çinko (Zn), Bakır (Cu), Katalaz (CAT).

Serum demir düzeyi, hasta ve kontrol grubunda uygulanan bağımsız grup t testi sonucuna göre; grupların aritmetik ortalamaları arasındaki fark, hasta grubunda istatistiksel olarak anlamlı düşük bulunmuştur ($p<0.05$) ($0,038<0.05$). Yıllara göre sınıflandırılan gruplar arasında One-way Anova testine göre; gruplar arasında istatistiksel olarak anlamlı fark bulunamamıştır ($p>0,05$) ($0,649>0,05$).



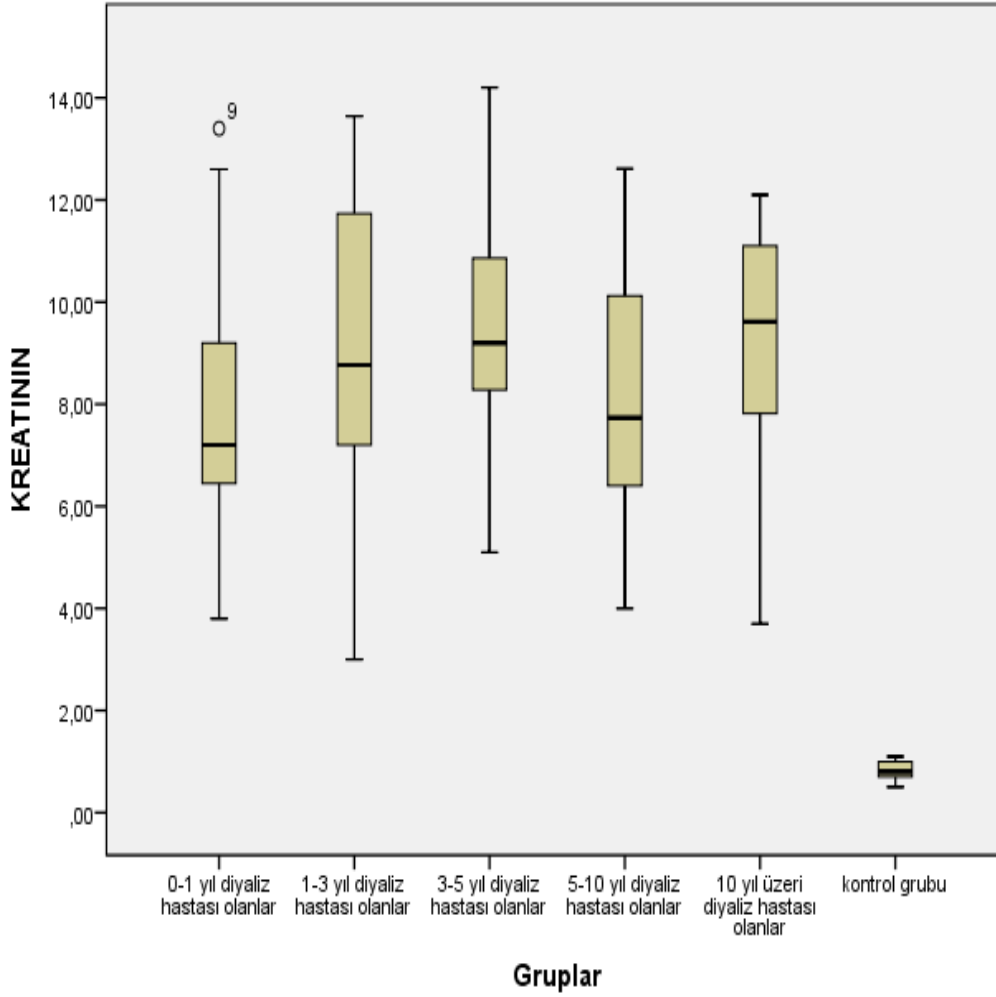
Şekil 2. Hasta- kontrol gruplarında demir düzeyleri

Serum üre düzeyi, hasta ve kontrol grubunda uygulanan bağımsız grup t testi sonucuna göre; grupların aritmetik ortalamaları arasındaki fark, hasta grubunda istatistiksel olarak anlamlı yüksek bulunmuştur ($p < 0.001$). Yıllara göre sınıflandırılan gruplar arasında One-way Anova testine göre; gruplar arasında istatistiksel olarak anlamlı fark bulunamamıştır ($p > 0,05$) ($0,648 > 0,05$). Fakat 10 yıl üzeri diyaliz hastalarında istatistiksel olarak anlamlı olmasa da daha yüksek sonuçlar tespit edildi.



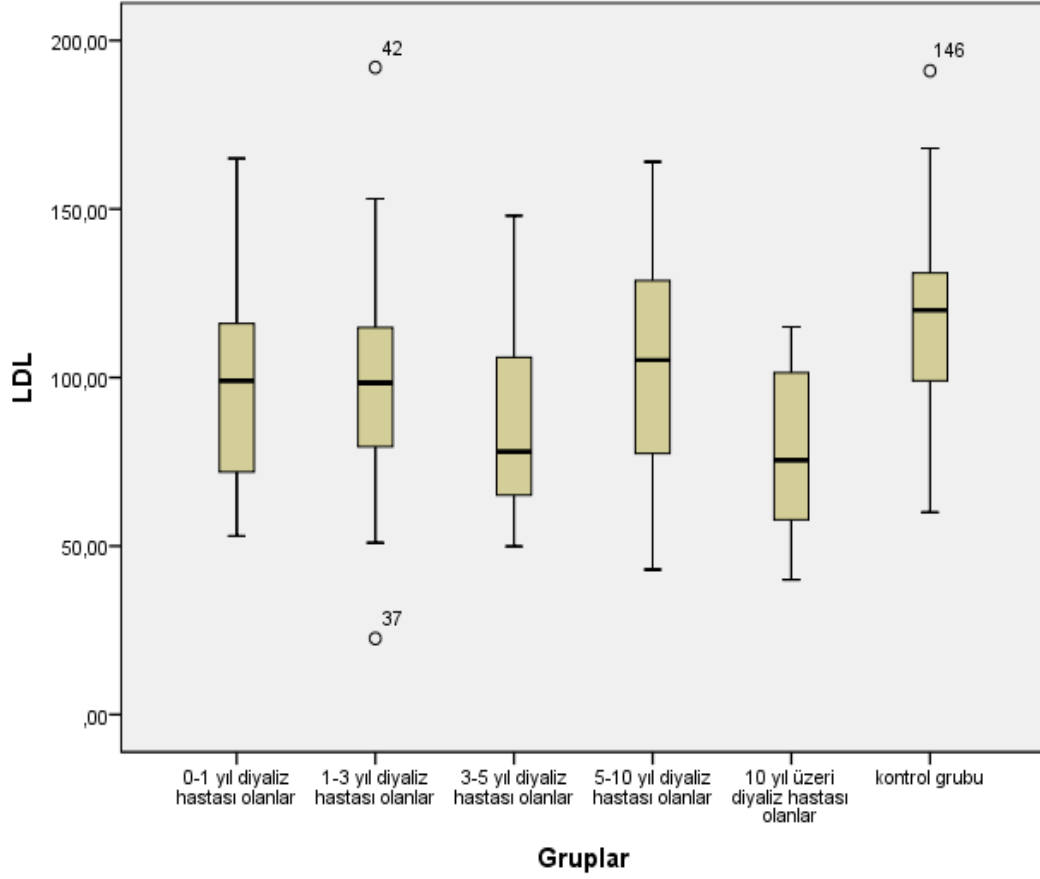
Şekil 3. Hasta- Kontrol Gruplarında Üre Düzeyleri

Serum kreatinin düzeyi, hasta ve kontrol grubunda uygulanan bağımsız grup t testi sonucuna göre; grupların aritmetik ortalamaları arasındaki fark, hasta grubunda istatistiksel olarak anlamlı yüksek bulunmuştur ($p < 0.001$). Yıllara göre sınıflandırılan gruplar arasında One-way Anova testine göre; gruplar arasında istatistiksel olarak anlamlı fark bulunamamıştır ($p > 0,05$) ($0,127 > 0,05$).



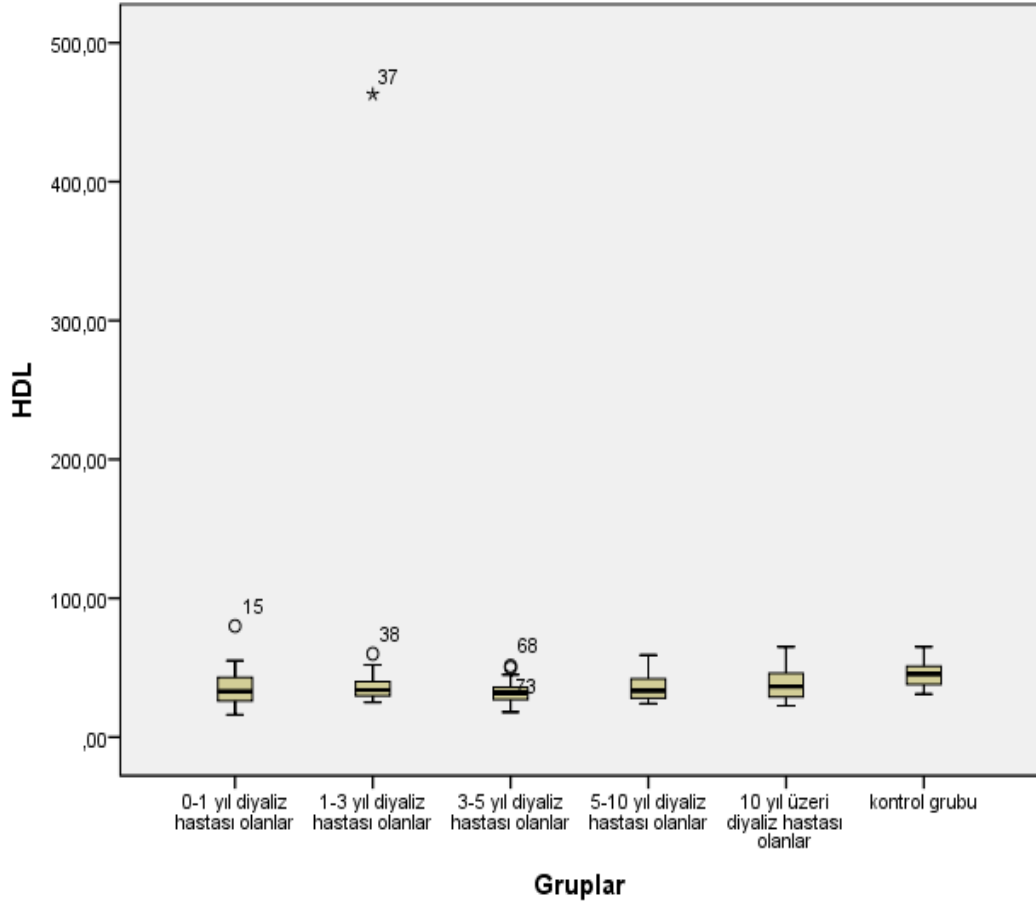
Şekil 4. Hasta- Kontrol Gruplarında Kreatinin Düzeyleri

Serum LDL düzeyi, hasta ve kontrol grubunda uygulanan bağımsız grup t testi sonucuna göre; grupların aritmetik ortalamaları arasındaki fark, hasta grubunda istatistiksel olarak anlamlı düşük bulunmuştur ($p < 0.05$) ($0,01 < 0,05$). Yıllara göre sınıflandırılan gruplar arasında One-way Anova testine göre; gruplar arasında istatistiksel olarak anlamlı fark bulunmuştur ($p < 0.05$) ($0,035 < 0.05$). Farklılıkların kaynağını (hangi gruplar arasında olduğunu) belirlemek üzere tamhane testi uygulandı. Yapılan analizde, 5-10 yıl hemodiyaliz tedavisi gören hastalarda, 10 yıl ve üzeri süredir hemodiyaliz tedavisi alan hastalara göre anlamlı yüksek olduğu görüldü ($p < 0.05$) ($0,026 < 0.05$). 10 yıl ve üzeri hastalarda tüm gruplara göre istatistiksel anlamlı olmasa da LDL düzeyi düşük tespit edildi.



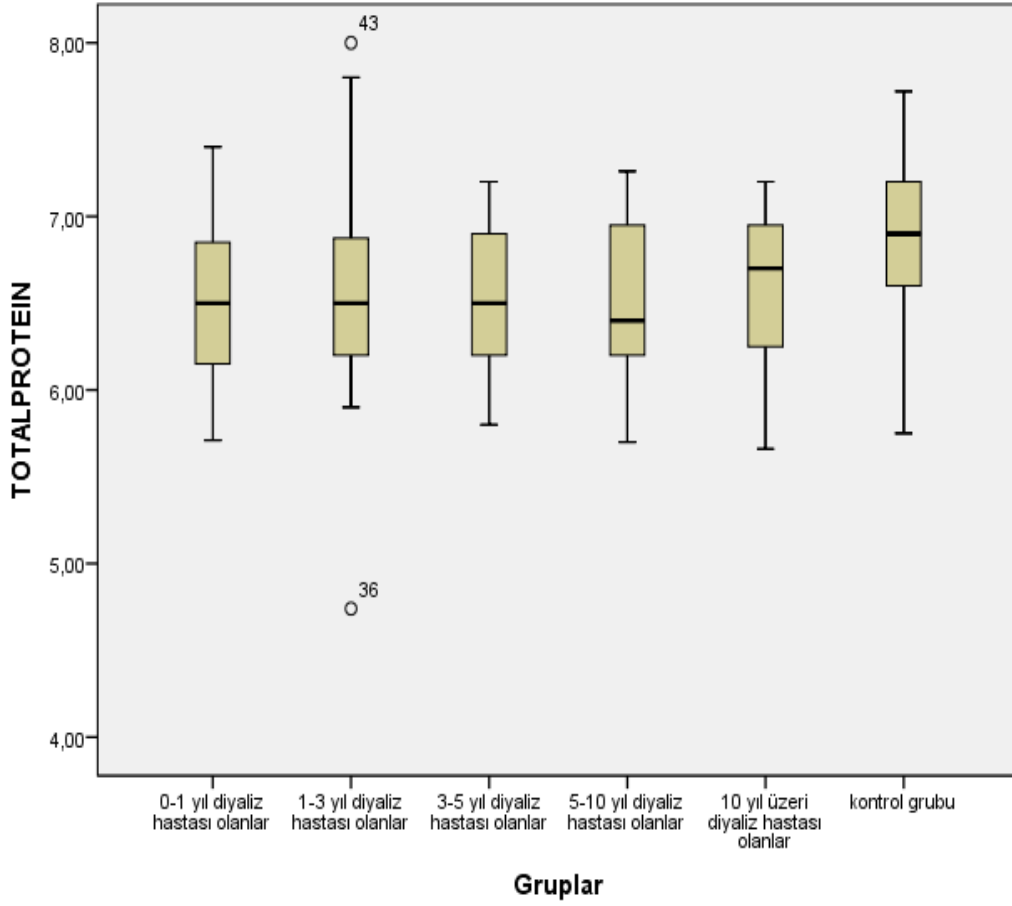
Şekil 5. Hasta- Kontrol Gruplarında LDL Düzeyleri

Serum HDL düzeyi, hasta ve kontrol grubunda uygulanan bağımsız grup t testi sonucuna göre; grupların aritmetik ortalamaları arasındaki fark, istatistiksel olarak anlamlı bulunamamıştır ($p > 0,05$) ($0,355 > 0,05$). Yıllara göre sınıflandırılan gruplar arasında One-way Anova testine göre; gruplar arasında istatistiksel olarak anlamlı fark bulunamamıştır ($p > 0,05$) ($0,512 > 0,05$).



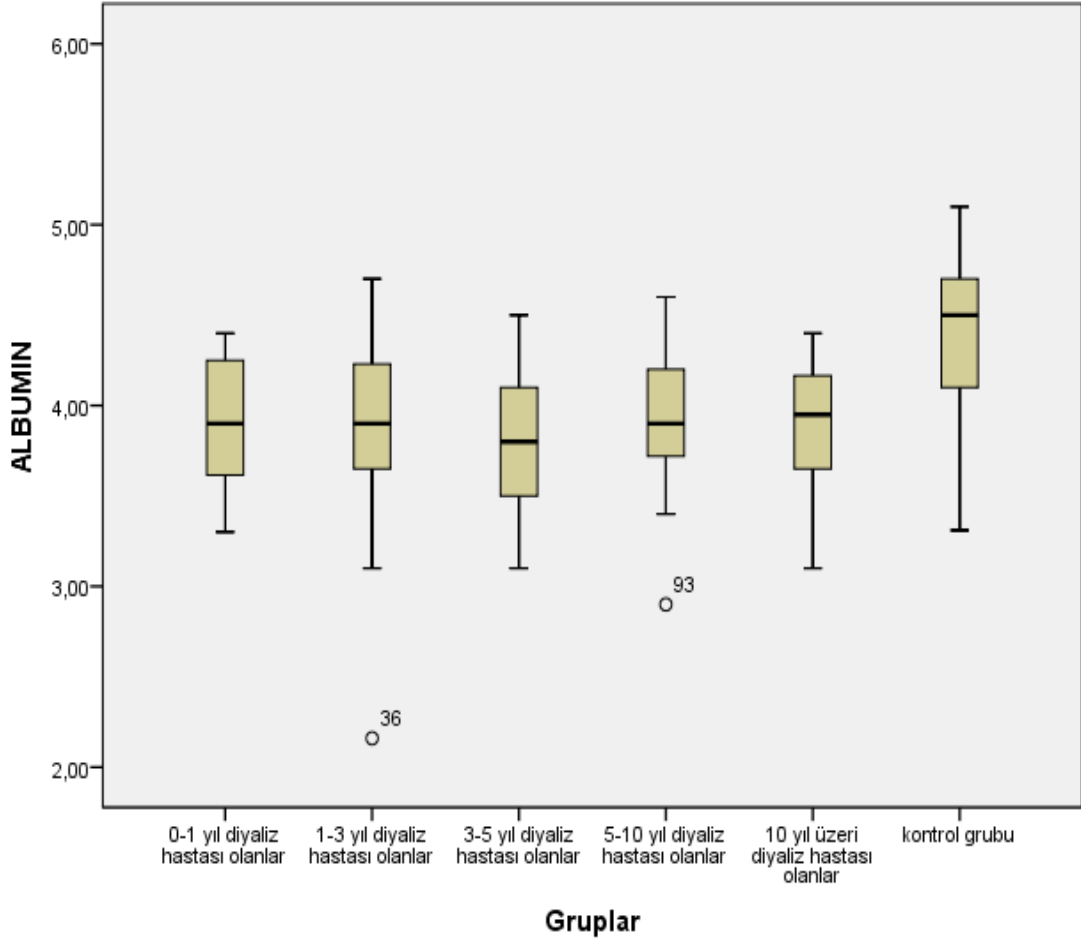
Şekil 6. Hasta- kontrol gruplarında HDL düzeyleri

Serum total protein düzeyi, hasta ve kontrol grubunda uygulanan bağımsız grup t testi sonucuna göre; grupların aritmetik ortalamaları arasındaki fark, hasta grubunda istatistiksel olarak anlamlı düşük bulunmuştur ($p < 0.001$). Yıllara göre sınıflandırılan gruplar arasında One-way Anova testine göre; gruplar arasında istatistiksel olarak anlamlı fark bulunamamıştır ($p > 0,05$) ($0,991 > 0,05$).



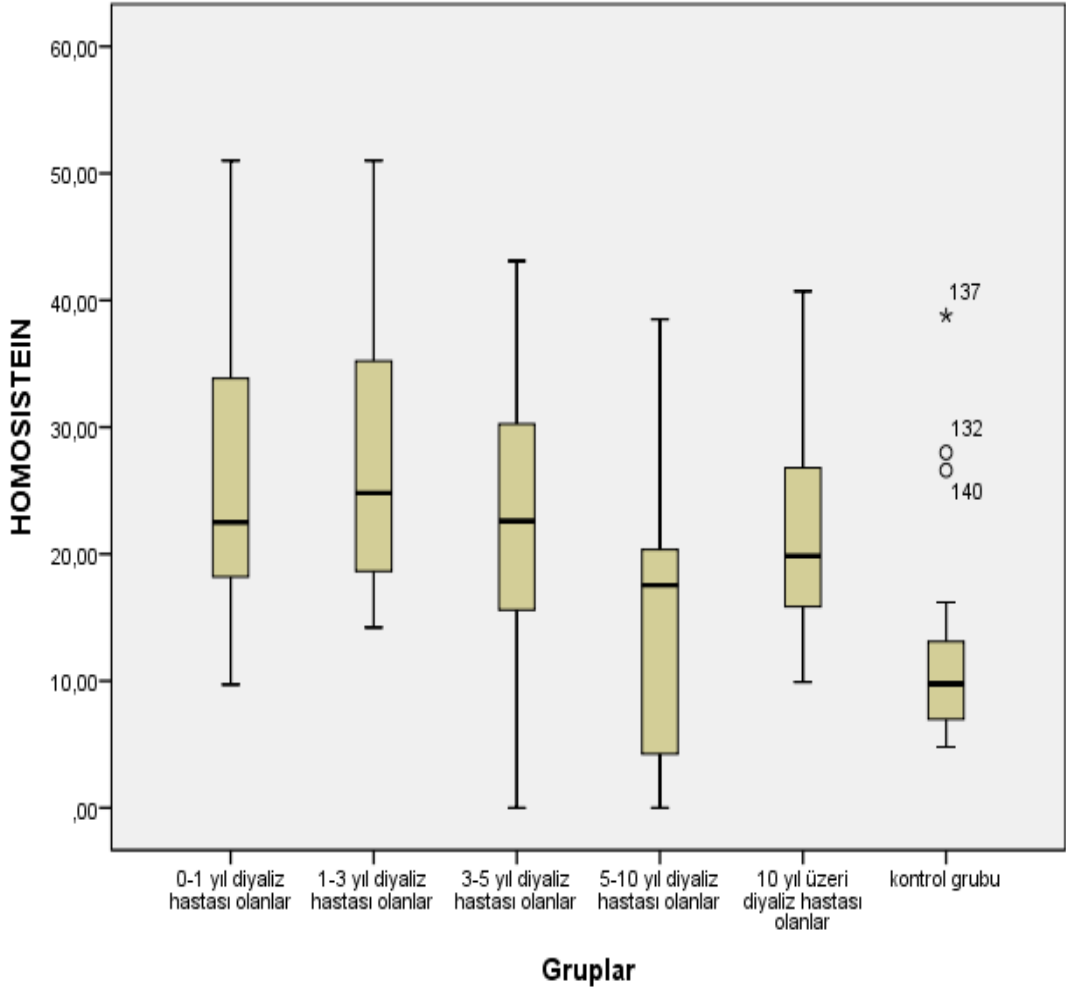
Şekil 7. Hasta- kontrol gruplarında total protein düzeyleri

Serum albumin düzeyi, hasta ve kontrol grubunda uygulanan bağımsız grup t testi sonucuna göre; grupların aritmetik ortalamaları arasındaki fark, hasta grubunda istatistiksel olarak anlamlı düşük bulunmuştur ($p < 0.001$). Yıllara göre sınıflandırılan gruplar arasında One-way Anova testine göre; gruplar arasında istatistiksel olarak anlamlı fark bulunamamıştır ($p > 0,05$) ($0,867 > 0,05$).



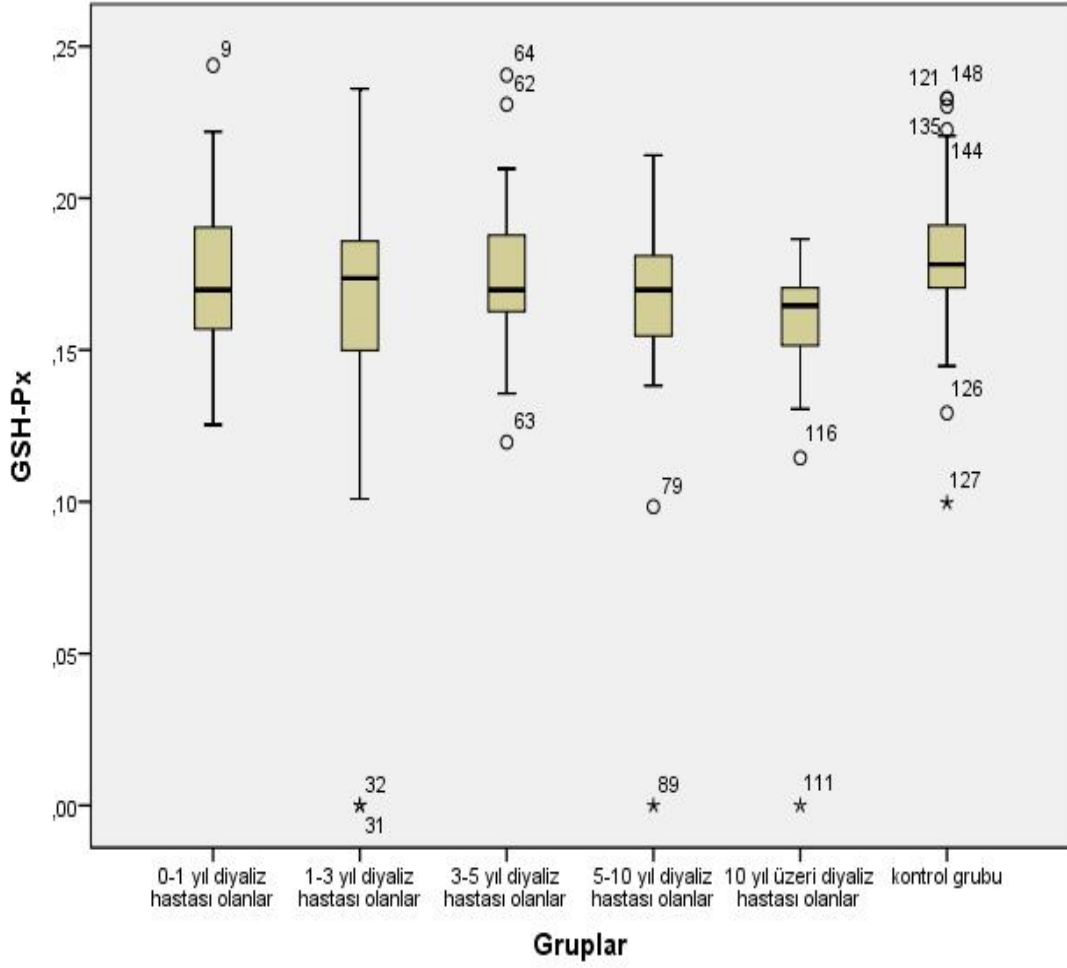
Şekil 8. Hasta- kontrol gruplarında albumin düzeyleri

Serum homosistein düzeyi, hasta ve kontrol grubunda uygulanan bağımsız grup t testi sonucuna göre; grupların aritmetik ortalamaları arasındaki fark, hasta grubunda istatistiksel olarak anlamlı yüksek bulunmuştur ($p < 0.001$). Yıllara göre sınıflandırılan gruplar arasında One-way Anova testine göre; istatistiksel olarak anlamlı fark bulunmuştur ($p < 0.001$). Farklılıkların hangi gruplar arasında olduğunu belirlemek üzere tamhane testi uygulandı. Yapılan analizde, 0-1 yıl hemodiyaliz tedavisi gören hastalarda 5-10 yıl hemodiyaliz tedavisi alan hastalara göre anlamlı yüksek olduğu görüldü ($p < 0.05$) ($0,04 < 0.05$). 1-3 yıl hemodiyaliz tedavisi gören hastalarda 5-10 yıl hemodiyaliz tedavisi alan hastalara göre anlamlı yüksek olduğu görüldü ($p < 0.001$). 3-5 yıl hemodiyaliz tedavisi gören hastalarda 5-10 yıl hemodiyaliz tedavisi alan hastalara göre anlamlı yüksek olduğu görüldü ($p < 0.05$) ($0,046 < 0.05$).



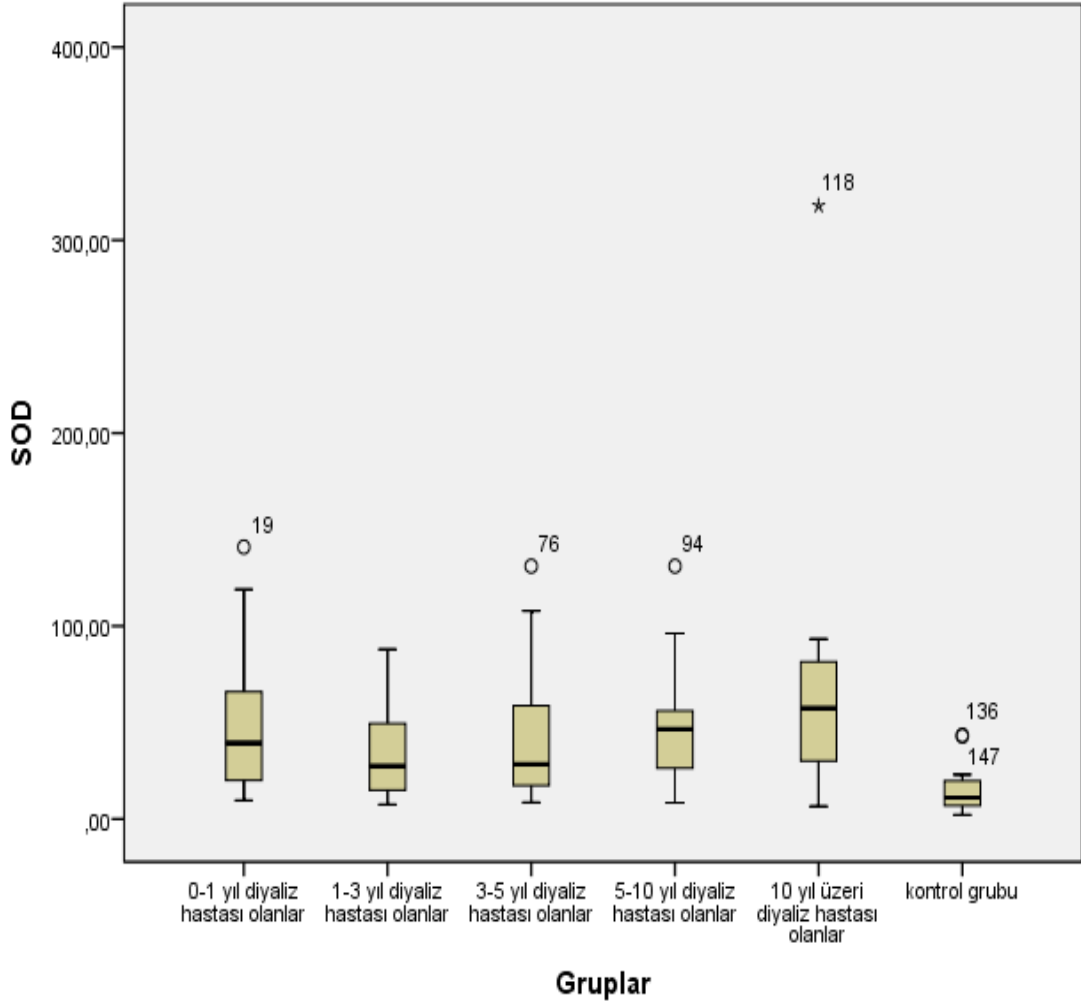
Şekil 9. Hasta- kontrol gruplarında homosistein düzeyleri

Serum GSH-Px düzeyi, hasta ve kontrol grubunda uygulanan bağımsız grup t testi sonucuna göre; grupların aritmetik ortalamaları arasındaki fark, hasta grubunda istatistiksel olarak anlamlı düşük bulunmuştur ($p < 0.05$) ($0,048 < 0,05$). Yıllara göre sınıflandırılan gruplar arasında One-way Anova testine göre; gruplar arasında istatistiksel olarak anlamlı fark bulunamamıştır ($p > 0.05$) ($0,209 > 0,05$).



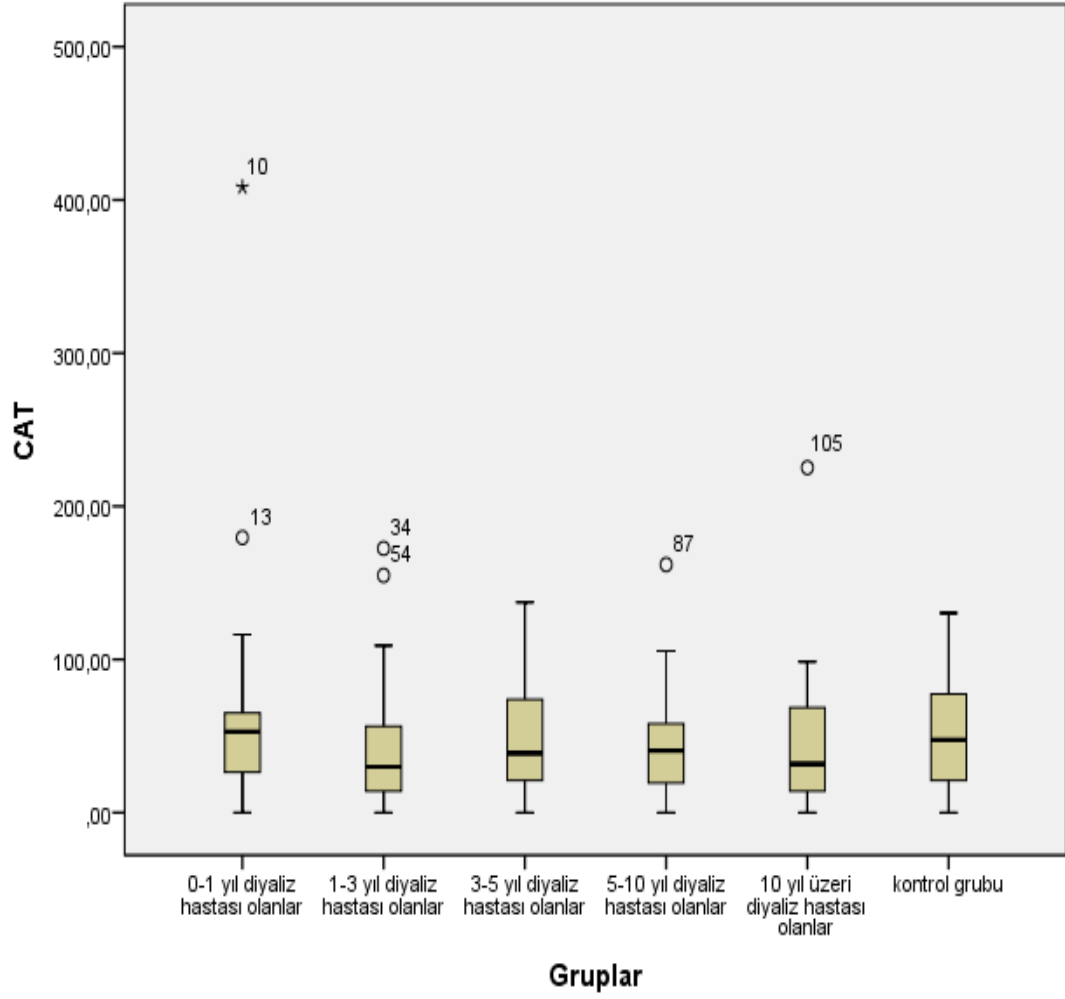
Şekil 10. Hasta- kontrol gruplarında GSH-Px düzeyleri

Serum SOD düzeyi, hasta ve kontrol grubunda uygulanan bağımsız grup t testi sonucuna göre; grupların aritmetik ortalamaları arasındaki fark, hasta grubunda istatistiksel olarak anlamlı yüksek bulunmuştur ($p < 0.001$). Yıllara göre sınıflandırılan gruplar arasında One-way Anova testine göre; gruplar arasında istatistiksel olarak anlamlı fark bulunamamıştır ($p > 0.05$) ($0,06 > 0,05$).



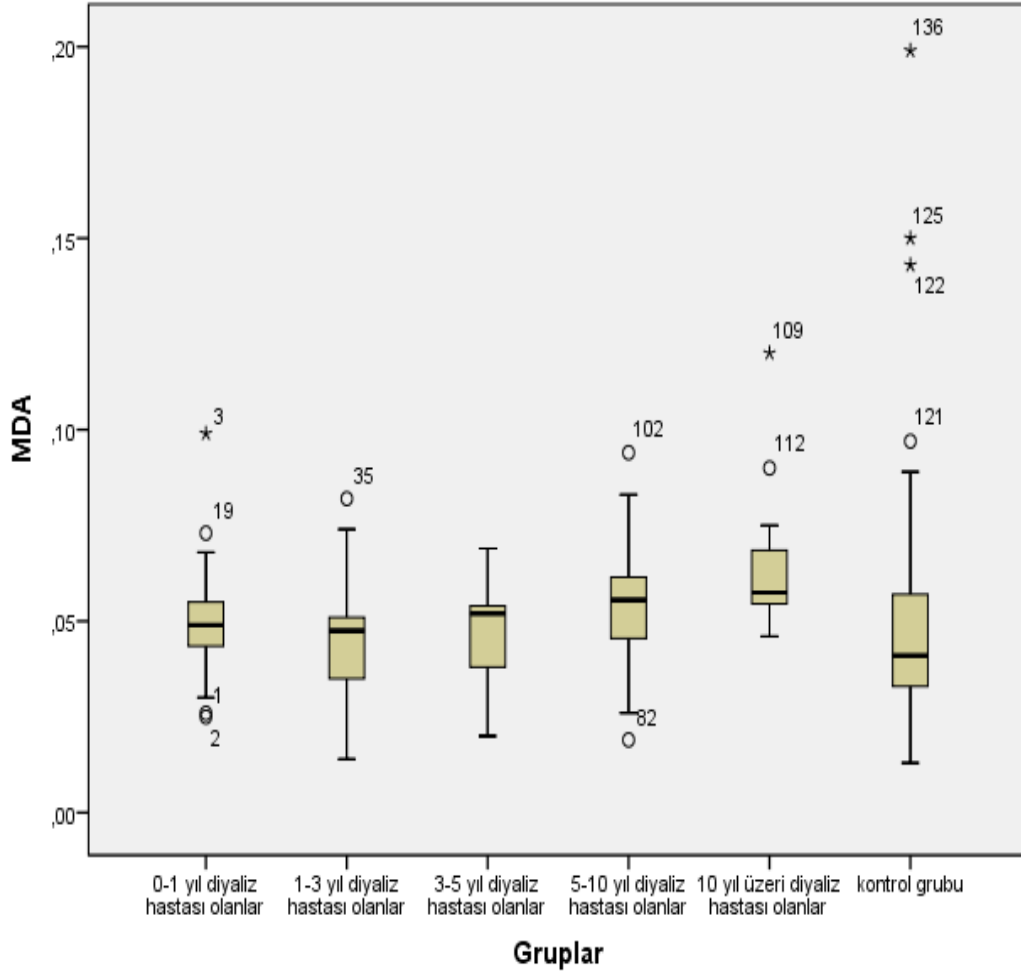
Şekil 11. Hasta- kontrol gruplarında SOD düzeyleri

Serum katalaz düzeyi, hasta ve kontrol grubunda uygulanan bağımsız grup t testi sonucuna göre; grupların aritmetik ortalamaları arasındaki fark, istatistiksel olarak anlamlı bulunamamıştır ($p>0.05$) ($0,998>0,05$). Yıllara göre sınıflandırılan gruplar arasında One-way Anova testine göre; gruplar arasında istatistiksel olarak anlamlı fark bulunamamıştır ($p>0.05$) ($0,55>0,05$).



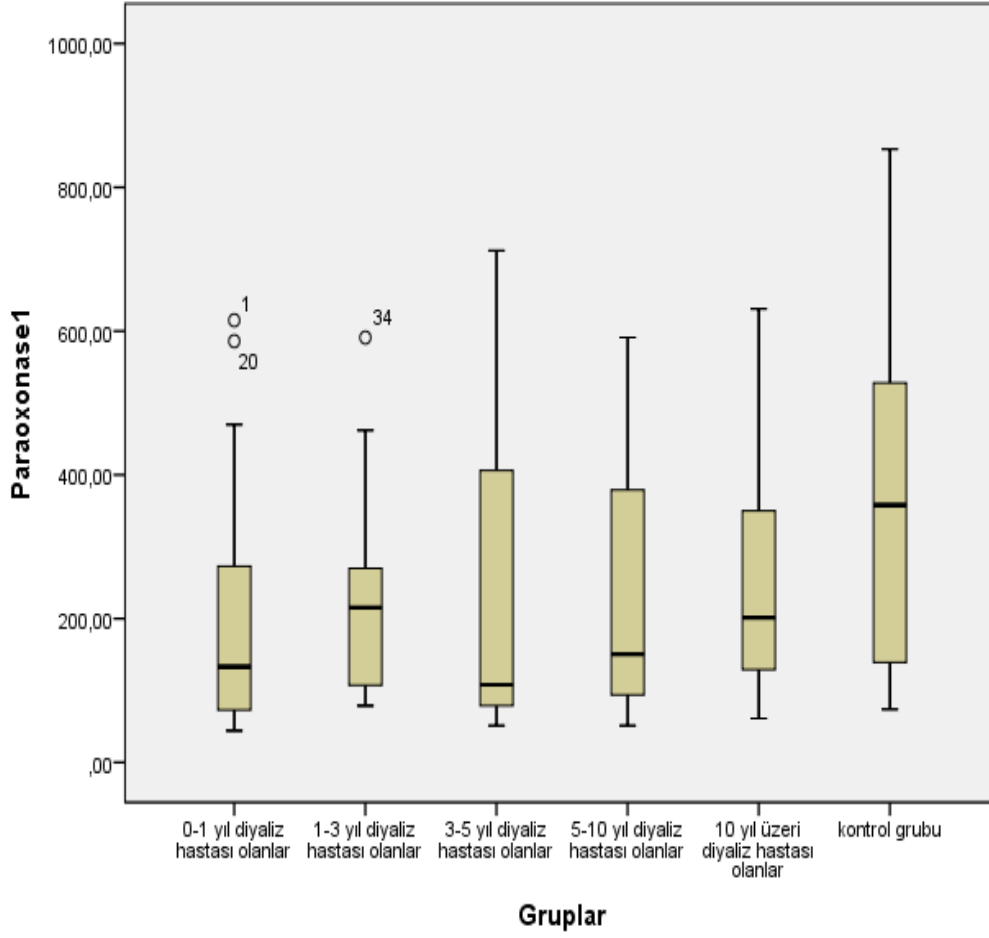
Şekil 12. Hasta- kontrol gruplarında katalaz düzeyleri

Serum MDA düzeyi, hasta ve kontrol grubunda uygulanan bağımsız grup t testi sonucuna göre; grupların aritmetik ortalamaları arasındaki fark, istatistiksel olarak anlamlı bulunamamıştır ($p > 0.05$) ($0,408 > 0,05$). Yıllara göre sınıflandırılan gruplar arasında One-way Anova testine göre; gruplar arasında istatistiksel olarak anlamlı fark bulunamamıştır ($p > 0.05$) ($0,23 > 0,05$).



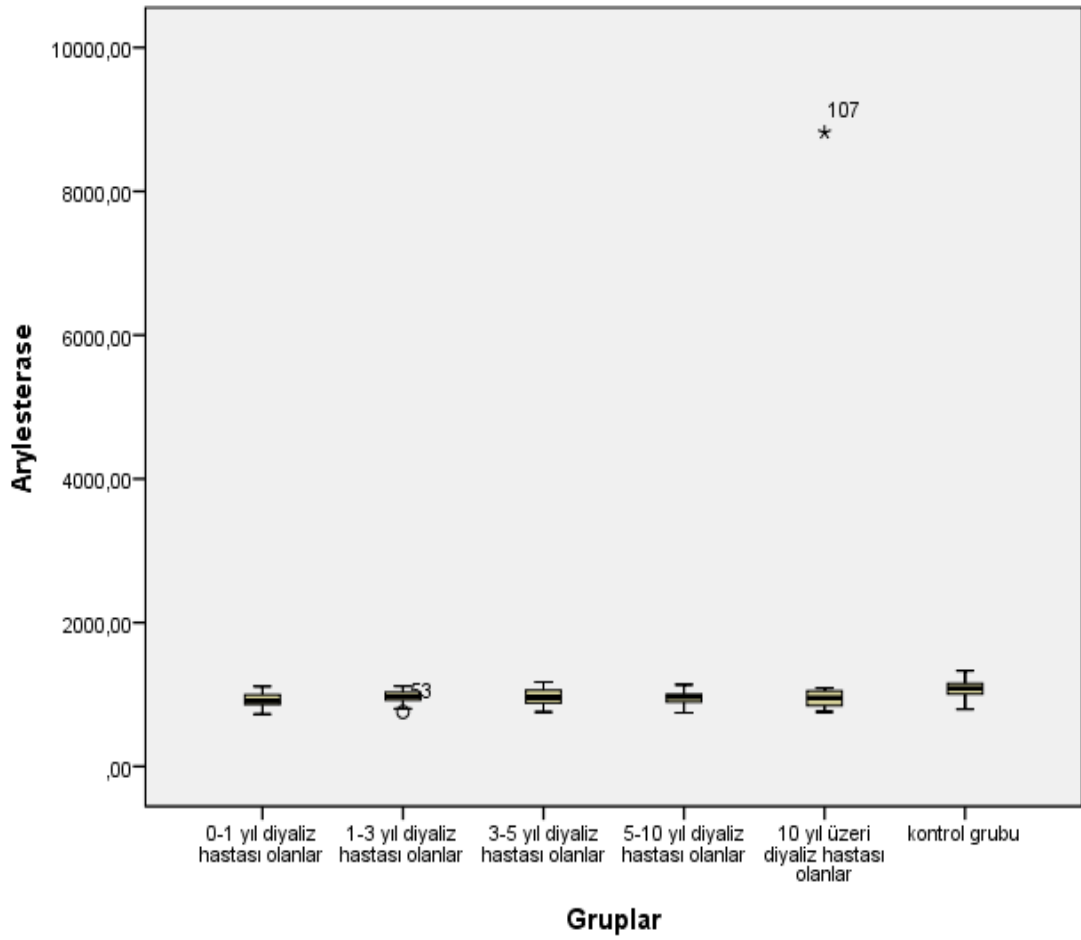
Şekil 13. Hasta- kontrol gruplarında MDA düzeyleri

Serum PON-1 düzeyi, hasta ve kontrol grubunda uygulanan bağımsız grup t testi sonucuna göre; grupların aritmetik ortalamaları arasındaki fark, hasta grubunda istatistiksel olarak anlamlı düşük bulunmuştur ($p < 0.05$) ($0.005 < 0.05$). Yıllara göre sınıflandırılan gruplar arasında One-way Anova testine göre; gruplar arasında istatistiksel olarak anlamlı fark bulunamamıştır ($p > 0.05$) ($0,841 > 0,05$).



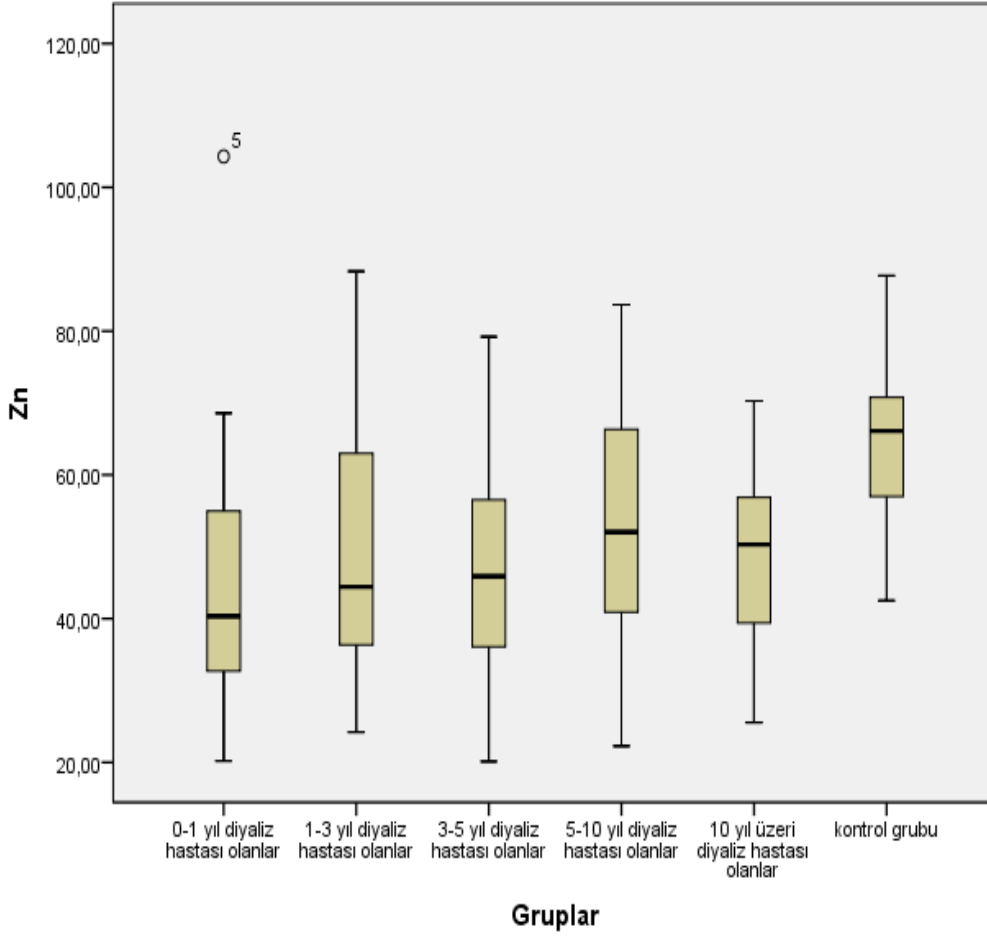
Şekil 14. Hasta- kontrol gruplarında PON1 düzeyleri

Serum ARE düzeyi, hasta ve kontrol grubunda uygulanan bağımsız grup t testi sonucuna göre; grupların aritmetik ortalamaları arasındaki fark, istatistiksel olarak anlamlı bulunamamıştır ($p > 0.05$) ($0,654 > 0,05$). Yıllara göre sınıflandırılan gruplar arasında One-way Anova testine göre; gruplar arasında istatistiksel olarak anlamlı fark bulunamamıştır ($p > 0.05$) ($0,189 > 0,05$).



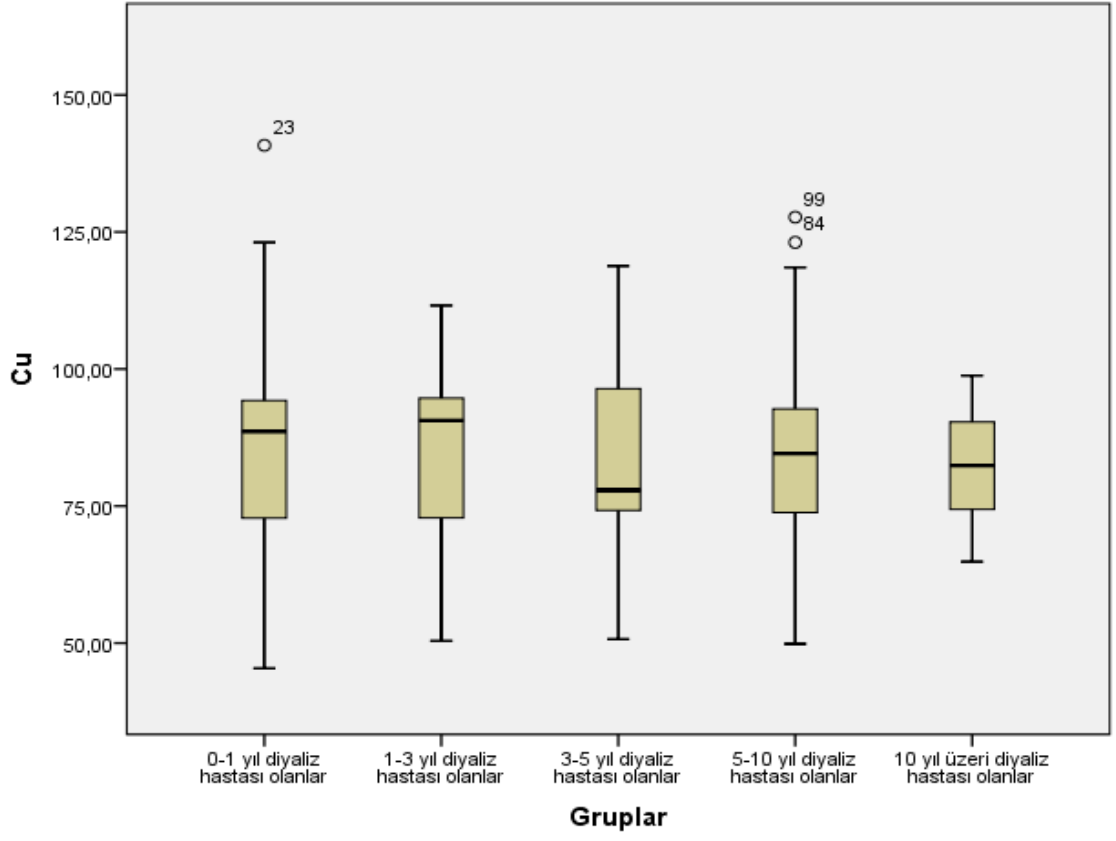
Şekil 15. Hasta- kontrol gruplarında ARE düzeyleri

Serum Zn düzeyi, hasta ve kontrol grubunda uygulanan bağımsız grup t testi sonucuna göre; grupların aritmetik ortalamaları arasındaki fark, hasta grubunda istatistiksel olarak anlamlı düşük bulunmuştur ($p < 0.001$). Yıllara göre sınıflandırılan gruplar arasında One-way Anova testine göre; gruplar arasında istatistiksel olarak anlamlı fark bulunamamıştır ($p > 0,05$) ($0,602 > 0,05$).



Şekil 16. Hasta- kontrol gruplarında Zn düzeyleri

Serum Cu düzeyi, hasta ve kontrol grubunda uygulanan bağımsız grup t testi sonucuna göre; grupların aritmetik ortalamaları arasındaki fark, hasta grubunda istatistiksel olarak anlamlı yüksek bulunmuştur ($p < 0.05$) ($0,02 < 0.05$). Yıllara göre sınıflandırılan gruplar arasında One-way Anova testine göre; gruplar arasında istatistiksel olarak anlamlı fark bulunamamıştır ($p > 0,05$) ($0,602 > 0,05$).



Şekil 17. Hasta gruplarında Cu düzeyleri

5. TARTIŞMA

Kronik böbrek yetmezliği, tüm dünyada yaygın hale gelmiş olan önemli bir sağlık sorunudur. Çeşitli hastalıklara bağlı olarak gelişen, kronik, progresif ve irreversible nefron kaybı ile karakterize olan bir nefrolojik sendromdur. Son dönem böbrek yetmezliğinde 3 çeşit tedavi protokolü uygulanmaktadır. Bunlar; Hemodiyaliz (HD), periton diyalizi (PD) ve böbrek transplantasyonudur (143). KBY'nin en konforlu tedavisi olarak kabul edilen böbrek transplantasyonu için yeterli verici bulunamadığından, ihtiyacı olan hastaların sadece % 13'lük kısmına yapılabilmektedir. Geriye kalan %87 civarındaki son dönem böbrek yetmezliği hastası ise pahalı bir tedavi yöntemi olan diyaliz ile hayatını devam ettirebilmektedir. (3) Hemodiyaliz (HD) yönteminin, diyaliz yöntemleri arasında en çok tercih edilen yöntem olduğu bildirilmektedir (4,5). Türk Nefroloji Derneği verilerine göre; en sık uygulanan renal replasman tedavisi (RRT) şekli olarak hemodiyaliz (%78.5) uygulanmaktadır. Bunu, transplantasyon (% 12.4) takip etmekte olup periton diyalizi (% 9.1) ise üçüncü sırada gelmektedir (143).

Kronik böbrek yetmezliğinde toksik ürünlerin arttığı bilinmekte olup bu toksik ürünler içerisinde yer alan reaktif oksijen ürünleri ise tüm hücre membranlarına zararlı olabildiğinden ayrıca önem arz etmektedir. . Genel olarak HD hastalarında oksidan stres artarken antioksidan savunma ise azalmıştır (6). KBY'de görülen ateroskleroza eğilimdeki artış, anemi ve yaşam süresinin kısalması gibi patolojik durumlardan, artmış reaktif oksijen ürünlerinin sorumlu olabileceği pek çok çalışmada gösterilmiştir (144).

Hemodiyaliz uygulamasında kan-membran etkileşiminden dolayı, immun hücrelerin tekrarlayan aktivasyonu söz konusudur. Bu durum, prooksidan durumun daha da kötüleşmesine neden olmaktadır. Her diyaliz seansında oksidatif stresin artması karbonil stresini arttıran başlıca faktör olduğu gibi aynı zamanda bu hastalardaki yüksek morbitide/mortalite oranı ile kronik komplikasyonların da sorumlusu olarak düşünülmektedir (141).

Farklı bir görüş ise; oksidatif strese neden olan en önemli faktörün, hemodiyaliz işleminden ziyade, tedavinin süresi ve inflamasyonun derecesi olduğunu öne sürmektedir (142).

Böbrek fonksiyonları, homosistein konsantrasyonu için önemli bir belirleyici olup azalan homosistein düzeyi ile böbrek rezervi arasında yakın bir ilişki söz

konusudur (145). Böbrek yetmezliği meydana gelen hastalarda homosistein düzeyleri, sağlıklı bireylere oranla en az üç-dört kat artmakta (146), normal populasyonda %5-7 olan hiperhomosisteinemi prevalansı ise %85-90'a ulaşmaktadır. (145). Bostom tarafından yapılan kapsamlı bir çalışmada diyaliz tedavisi uygulanan hastalarda hiperhomosisteinemiye dikkat çekilerek, bu hastaların %83'ünde hiperhomosisteineminin tespit edildiği bildirilmiştir (147). Periton diyalizi uygulanan hastalarda total homosistein düzeylerinin, her ne kadar hemodiyaliz hastalarına oranla daha düşük düzeyde olsa da belirgin bir şekilde yükseldiği gösterilmiştir (148).

Homosistein bilinen bir kardiyovasküler risk faktörü olup demir bağımlı LDL oksidasyonunu artırmaktadır (149). Hemodiyaliz hastalarında yüksek bulunan Homosistein düzeyinin yükselmesinin lipid peroksidasyonunu arttırdığına dair çalışmalar mevcuttur. Haluk ve arkadaşları lipid profili ve Homosistein düzeyi arasındaki ilişkiyi inceledikleri çalışmalarında, KBY tanısını yeni almış ve henüz tedavi görmemiş hastalar ile ortalama 5 yıldır hemodiyaliz uygulanan hastaları sağlıklı bireylerle kıyasladıklarında, hasta grubunda Homosistein düzeyinin kontrol grubuna göre yüksek bulduklarını ayrıca yeni KBY hastalarında Homosistein seviyesini eski KBY hastalarına göre yüksek bulduklarını bildirmişlerdir (150).

Kardiyovasküler hastalık son dönem böbrek hastalığı nedeni ile hemodiyalize giren hastalar arasında mortalitenin en önemli nedenidir fakat bu tabloya gidişi yalnızca klasik kardiyovasküler risk faktörleri ile açıklanamaz. Bu nedenledir ki son yıllarda homosistein, lipoprotein (a), seruloplazmin gibi ilave risk faktörleri tanımlanmıştır (151).

Mevcut bilgiler bize HD'li hastaların lipid profilindeki bozuklukların, aterosklerotik strese oynamış olduğu olumsuz etkilerinin artmasına, oksidatif stres, inflamasyon ve homosisteinemi gibi klasik olmayan risk faktörlerinin neden olabileceğini göstermektedir. Hiperhomosisteineminin serebral, koroner ve periferel damarlarda, aterosklerotik vasküler hastalıklar açısından bağımsız bir risk faktörü olduğuna dair görüşler giderek artmaktadır (152).

Uslu ve ark. (153) 33 hemodiyaliz hastası ve 20 sağlıklı bireyi dahil ettikleri çalışmalarında, diyaliz öncesi hemodiyaliz hastalarından ve kontrol grubundan kan örnekleri almışlardır. Serum çinko (Zn), bakır (Cu), lipoprotein (a) ve homosistein (Hcy) düzeyleri ile adenzin deaminaz (ADA) ve seruloplazmin oksidaz aktivitelerini değerlendirdiler ve HD grubunda; Lp(a) ve homosistein düzeyleri artmış, seruloplazmin

oksidaz, çinko, Vit.B 12, folik asit düzeyleri ve adenozin deaminaz (ADA) aktivitesini azalmış, bakır düzeylerinin ise farksız olduğunu tespit etmişlerdir.

Tsai ve ark. plazma Hcy ve ferritin düzeylerinin, HD hastalarındaki nabız basıncı ve arterial kalınlaşmada önemli bir belirteç olabileceğini bildirmişlerdirler (154).

Bizim çalışmamızda Hcy düzeyi hasta grubunda, sağlıklı kontrollere göre anlamlı yüksek bulundu. Yıllara göre yapılan sınıflandırmada gruplar arasında istatistiksel olarak anlamlı fark bulundu. 0-1 yıl, 1-3 yıl ve 3-5 yıl hemodiyaliz tedavisi gören hastaların homosistein düzeyi 5-10 yıl hemodiyaliz tedavisi alan hastalara kıyasla anlamlı yüksek bulundu. Bununla beraber 5-10 yıl arası diyaliz hastalarında Homosistein düzeyi azalmıştı. 10 yıl ve üzerinde ise belirgin artış söz konusuydu.

Homosisteinin endotel fonksiyonlarını bozduğu, damarsal yapılarda olumsuz etkiler oluşturduğu bilinmektedir. Yaptığımız bu çalışmada Homosistein düzeyleri hasta grupta anlamlı olarak yüksek bulunmuştur. Ancak 5-10 yıl hemodiyaliz tedavisi gören grupta diğer gruplara göre düşük bulunmuştur, bunun nedeninin ilk yıllarda artan Homosistein düzeylerinin böbrek fonksiyonlarını bozduğu, ilerleyen yıllarda ise bu bozulma sonucu homosisteinin atılımının arttığını ve böbrek parankimal yapısının bozulmasına bağlı olduğunu düşünmekteyiz.

Oksidatif stresin değerlendirilmesinde bir çok parametre kullanılmaktadır. Hücre zarının lipid peroksidasyonu sonucunda oluşan bileşiklerden aldehitler, oldukça toksiktirler ve diğer hücre bölümlerine de yayılarak hasara neden olurlar. Bu aldehitlerden en sık rastladıklarımız, MDA ve 4-HNE' dir. Malondialdehid (MDA) lipid peroksidasyonunun bir göstergesi olup sıklıkla kullanılan bir parametredir (9).

Literatürde son dönem böbrek yetmezliği hastası olup HD ya da sürekli ayaktan periton diyalizi (SAPD) tedavisi altındaki hastalarda, MDA düzeyini yüksek bulan çalışmalar mevcuttur (167,168). Özden ve ark. (9) 20 hemodiyaliz hastası, 16 periton diyalizi hastası ve 20 sağlıklı bireyden oluşan kontrol grubunu değerlendirdikleri çalışmalarında, plazma MDA düzeylerini HD sonrası ve periton diyalizi hastalarında hemodiyaliz öncesi ve kontrol grubuna oranla, anlamlı derecede yüksek bulmuşlardır. Samouilidou ve ark. (169) çalışmalarında, plazma MDA düzeylerinin HD öncesi ve sonrası ile periton diyalizi uygulanan hasta gruplarında, kontrol grubuna göre yüksek olduğunu göstermişlerdir. Ghoreshi ve ark. akut ve kronik böbrek yetmezliğinde hemodiyalizin etkilerini ve oksidan-antioksidan durumu değerlendirdikleri çalışmalarında serum MDA düzeyinin, HD'den kaynaklanan oksidatif stres nedeniyle

artmış olduğunu göstermişlerdir (170). Miguel ve Linares (194), HD öncesi ve HD sonrası hastalarda, eritrosit lipid peroksidasyonunu karşılaştırdıkları çalışmalarında, HD sonrası MDA düzeyinin anlamlı olarak arttığını bildirmişlerdir. Richard ve ark. (6) hastaların plazma MDA seviyelerini, hem sağlıklı gruba göre hem de diyaliz almayan gruba göre belirgin olarak yüksek bulmuşlar ve bu sonucu, membran lipitlerinin oksidatif hasarında, diyalizin rolünün destekleyici faktör olduğunu belirtmişlerdir. Khalil ve ark.(171) son dönem böbrek yetmezliği bulunan 80 hasta üzerinde yaptıkları çalışmalarında, hemoglobini, oksidatif stres ve demir durumu ile eritropoietin tedavisine direnci incelemişler ve eritrosit MDA düzeyini sağlıklı bireylere göre anlamlı yüksek buldular. Pedruzzi ve ark. (172) 21 hemodiyaliz hastası ve 11 sağlıklı birey ile yaptıkları çalışmada; HD hastalarında MDA düzeylerini, kontrol grubuna göre anlamlı olarak yüksek bulduklarını bildirmişlerdir.

Bunlarla beraber Dursun ve ark. üremik olup HD'e giren ve girmeyen hastalarda lipid peroksidasyon ürünlerinin kontrol grubuyla anlamlı farklılık göstermediğini bildirmiştir (173). Benzer şekilde Erdoğan ve ark. çalışmalarında, hem HD hem de periton diyalizi uygulanan hastalarda serum MDA düzeylerinin kontrollere göre istatistiksel olarak anlamlı farklılık göstermediğini tespit etmişlerdir (174).

Bizim çalışmamızda da HD tedavisi uygulanan hastaların serum MDA düzeyi, kontrol grubuna göre yüksek olduğu halde istatistiksel olarak anlamlı farklılık göstermedi. İstatistiksel olarak anlamlı olmasa da diğer tüm gruplara oranla 10 yıl ve üzeri hasta grubunda serum MDA düzeyi yüksek bulundu. MDA oksidatif hasarın indirekt göstergesidir.

Paraoksonaz HDL bağımlı bir esteraz olup (155). paraoksondaki organofosfat ester bağının hidrolizinden sorumludur (95). İn vitro ölçümler paraokson (paraoksonaz aktivitesi) ve fenilasetat (arilesteraz aktivitesi) substratları kullanılarak yapılmaktadır. Paraoksonaz ve arilesteraz iki ayrı enzim gibi algılansa da yapılan çalışmalar; insan serumunda tek gen ürünü olan paraoksonaz enziminin, hem paraoksonaz hem de arilesteraz aktivitesine sahip olduğunu göstermiş (90). Arilesteraz aktivitesi, PON1 enzim miktarının göstergesi olarak kabul edilmiştir (155). Yapılan çalışmalar neticesinde oksidatif stres ile paraoksonaz düzeyi arasında karşılıklı ilişki olduğu ileri sürülmüştür (95). PON1 enzim aktivitesinin diyabet, ailesel hiperkolesterolemi, miyokard enfarktüsü ve kronik renal bozukluklarda düştüğü bir çok çalışmada gösterilmiştir (101). Yapılan çalışmalarda üremik hastalarda PON1 aktivitesinin düştüğü tespit edilmiştir (161).

Schiavon ve ark. (195) yaptıkları çalışmada, PON1 aktivitesini hemodiyaliz hastalarında kontrol grubuna göre daha düşük buldular ve hemodiyaliz hastalarında, değişmiş HDL-kolesterol alt birimlerinin düşük PON1 aktivitesinin esas sebebi olabileceğini öne sürmektedirler. Dantoine ve ark. (157) ise periton diyalizi, hemodiyaliz, ve diyaliz tedavisi almayan KBY hastalarından oluşan üç grupta PON1 aktivitesini araştırdıklarında, tüm gruplarda PON1 aktivitesini kontrol grubuna göre daha düşük bulmuşlardır. Diyaliz tedavisi alan hastalarda PON1 aktivitesi düşüklüğünün daha da belirgin olduğunu tespit etmişlerdir. Hasselwander ve ark. (158) da hemodiyaliz tedavisi uygulanan hastalarında serum PON1 aktivitesini düşük bulmuşlar ve bu hastalarda düşük PON1 aktivitesinin düşük olmasının HDL-kolesterolün antioksidan kapasitesinde azalmaya neden olduğunu bildirmişlerdir.

Itahara ve ark. (159) ile Juretic ve ark. (160) da hemodiyaliz hastalarında PON1 aktivitesini araştırdıklarında, hemodiyaliz hastalarında PON1 aktivitesini sağlıklı bireylere oranla daha düşük buldular. Paragh ve ark. (161) yaptıkları çalışmada ise böbrek transplantlı hastalar ile hemodiyaliz hastalarında PON1 aktivitesinin düşük bulunduğunu ve bu düşüklüğün hemodiyaliz hastalarında daha bariz olduğunu tespit ettiler. Akın ve ark. (162) KBY teşhisi konulan 47 hasta ve 47 sağlıklı kontrol grubunu dahil ettikleri çalışmalarında, Arilesteraz, PON ve OSI değerlerini kontrol grubu ile karşılaştırmışlar ve KBY hastalarında istatistiksel olarak anlamlı düşük bulmuşlardır.

Miljkovic ve ark. (163) 21 kronik böbrek hastası (KBH) ve 56 diyaliz hastası ve 20 sağlıklı birey üzerinde yaptıkları çalışmada, PON aktivitesini kontrollere göre anlamlı derecede düşük bulmuşlardır. Yıldız ve ark. (164) yaptıkları çalışmada, PON1 ve ARE değerlerini hemodiyaliz öncesi ve hemodiyaliz sonrası karşılaştırdıklarında anlamlı bir azalma olduğunu bildirmişlerdir.

Gbandjaba ve ark. (165) hemdiyaliz hastaları, diyabet hastaları ve kontrol grubu ile yaptıkları çalışmada, hemodiyaliz hastalarında PON1 ve arilesteraz aktivitelerinin, diyabetik hastalardan ve sağlıklı gruptan daha düşük olduğunu tespit etmişlerdir. Aynı zamanda diyabetik hasta ile sağlıklı kontroller arasında da anlamlı bir fark olduğunu bildirmişlerdir.

Takashi ve ark. (166) Hemodiyalize giren 96 hasta ve 136 sağlıklı kontrol grubu ile yaptıkları çalışmada, paraoksonaz ve arilesteraz aktivitesini ve hastalarda kontrol grubunagöre anlamlı derecede düşük bulmuşlardır. Ayrıca PON1 kütlesi ile HDL'deki apo A-I ile ilişkili olduğunu bildirmişlerdir.

Çalışmamızda hastalar ile kontrol grubunun PON 1 ve ARE aktivitelerini karşılaştırıldığında; PON 1 aktivitesi hasta grubunda kontrol grubuna göre anlamlı düşük bulundu, ARE aktivitesi ise istatistiksel anlamsız düşük bulundu. Yıllara göre yapılan sınıflandırmada grupları kendi arasında kıyaslandığında; gruplar arasında PON 1 ve ARE aktivitelerinde istatistiksel olarak anlamlı fark bulunmadı. Hasta ve kontrol grubu kıyaslaması yapılan diğer çalışmaları destekler nitelikteydi. Bu parametreler doğrultusunda daha önceki araştırmalarda süre bakımından bir kıyaslama yapıldığına rastalanmamış olup, bu çalışma sonucunda hemodiyaliz tedavi süresi ile PON 1 ve ARE aktiviteleri arasında bir ilişki olmadığı sonucuna varıldı.

Antioksidan enzimler, organizmada serbest radikalleri veya onların reaktif ara ürünlerini, zararsız ürünlere metabolize ederek etki göstermektedir (37). Eritrositlerdeki antioksidan olarak bilinen enzimlerden, süperoksit dismutaz (SOD), glutatyon peroksidaz (GSH-Px) ve katalazın (Cat) üremik olan hastalarda azaldığı gösterilmiştir (7,8). Hemodiyaliz uygulaması plazma katalaz, SOD, glutatyon redüktaz (GSSG-Red) ve GSH-Px gibi antioksidan enzim aktivitelerinde azalmaya neden olmaktadır. Bu azalma, böbreklerde sentezin azalmasından kaynaklanabileceği gibi üremik toksinlerin, enzimin protein yapısında değişikliğe yol açması ile de olabilmektedir (175,176). Glutatyon peroksidaz (GSH-Px); H₂O₂'nin indirgenmesinden sorumlu antioksidan bir enzim olup GSH-Px' in hücreleri oksidatif hasara karşı koruduğu ve kronik böbrek yetmezliği olan hastalarda, HD tedavisi sonrasında azaldığı bildirilmiştir (177).

Richard ve ark. (178), HD tedavisi uygulanan hastalarda yaptıkları çalışmada, eritrosit GSH-Px aktivitesini kontrol grubuna göre düşük buldular. Turi ve ark.(179) üremik hastalarda SOD aktivitesini, sağlıklı kontrollere oranla düşük bulmuştur.

KBY'li hastalarda plazma ve eritrosit aktivitesinin düşük bulunduğu, MDA gibi oksidan enzimlerin ise yüksek bulunduğu bildirilmiş ve hemodiyaliz hastalarında oksidan- antioksidan dengesinin, oksidanlar lehine bozulmasının, KBY ile ilgili bazı komplikasyonlara neden olabileceği ileri sürülmüştür. Antioksidan savunma sisteminin baskılanması da, HD hastalarında gözlenen oksidatif doku hasarında artmaya neden olabilir. Matkovics ve arkadaşları (180) ise eritrosit süperoksit dismutaz ve katalaz aktivitelerinde, HD öncesi azalma bununla beraber HD sonrasında ise normalleşme olduğunu saptamışlardır. Lipid peroksidasyonun da ise artma olduğunu bildirmişlerdir.

Tajbakhsh ve ark. (181) böbrek yetmezliği olan ve hemodiyaliz tedavisi uygulanan hasta üzerinde, HD'nin plazma antioksidanlarının durumu üzerindeki etkisini

değerlendirmek için yaptıkları araştırmada, plazma katalaz, GSH-Px ve SOD değerlerinin HD sonrası anlamlı olarak arttığını tespit etmişlerdir. Ayrıca yaş, vücut kitle indeksi ve diyastolik kan basıncı gibi faktörlerin, HD sonrası oksidan ve antioksidan seviyelerindeki değişiklikleri etkilediğini bildirmişlerdir.

Durak ve arkadaşları (182) hemodiyaliz tedavisi alan hastalarda yaptıkları çalışmada, GSH- Px ve SOD aktivitesinin kontrol grubuna oranla belirgin olarak azaldığını bildirmişler ve antioksidan sistemdeki bu zayıflamanın selenyum ve çinko gibi antioksidan enzimlerin yapısında ve aktivasyonunda rol alan eser elementlerin eksikliğine bağlı olabileceğini ileri sürmüşlerdir.

Kronik böbrek yetmezliği hastalarında oksidan stres artışı ve antioksidan savunmanın azalması çeşitli çalışmalarla gösterilmiştir. Bazı çalışmalarda KBY hastalarında oksidatif stresin arttığı ve HD uygulamasının bu artışa katkı sağladığı da ortaya konulmuştur (6). Günümüzde literatüre katkı sağlamak için KBY ile oksidan stres arasındaki ilişkiyi inceleyen çalışmalar sürdürülmektedir.

Bizim çalışmamızda; hasta grubunda SOD değerleri kontrol grubuna göre, anlamlı yüksek bulundu. Yıllara göre yapılan sınıflandırmada ise gruplar arasında anlamlı bir fark bulunamadı. GSH-Px aktivitesi, hasta grubunda kontrol grubuna göre anlamlı düşük bulundu. Yıllara göre yapılan sınıflandırmada ise gruplar arasında anlamlı bir fark bulunamadı. Katalaz aktivitesi ise hasta grubunda çok az artmış olsa da istatistiksel olarak anlamlı bir sonuç bulunamadı. Yine yıllara göre yapılan sınıflandırmada da gruplar arasında anlamlı bir fark bulunamadı.

Eser elementler gerek hücre fizyolojisinde gerek enzim ilişkili reaksiyonların devam etmesinde önemli görev üstlenmektedirler. Eser element ve/veya ağır metal düzeylerinde meydana gelen azalmalar ya da artışlar, çeşitli fizyolojik mekanizmaların bozulmasına yol açmakta veya dokulardaki birikim neticesinde birçok kronik hastalığa sebep olmaktadır. Özellikle böbrek, karaciğer ve santral sinir sisteminde birikimleri, doğrudan bu organlar üzerinde toksik etkiler oluşturmaktadır. Kardiyovasküler sistemde; çeşitli enzimlerin yapısını bozarak, antioksidan mekanizmalarda bozulma yaparak ve oksidatif strese neden olmak suretiyle dolaylı yoldan etkilemekte, ateroskleroza neden olmakla suçlanmaktadır (183). Bakır, çinko, krom, demir ve selenyum gibi metaller katalaz, süperoksit dismutaz, ve glutatyon peroksidaz (GPx) gibi enzimlerin, kofaktörleri olarak görev yapmaları nedeniyle eksiklikleri antioksidan mekanizmaların savunma sistemlerini bozarak, oksidatif strese neden olmaktadır (184).

Üremik hastalarda eser elementlerin plazma konsantrasyonları değişmiştir. Bu durum ise hastaların genel durumunu etkileyen bir seri patolojik olayların gelişmesinde, önemli rol oynamaktadır (185).

Lamb ve ark.(183) kolestrolde zengin beslenen tavşanlar üzerinde yaptıkları çalışmada, dışarıdan bakır takviyesinin SOD seviyesini arttırdığını ve bununla birlikte ateroskleroz progresyonunu azalttığını göstermişlerdir.

Çinkonun antioksidan etkisi iki farklı mekanizmaya bağlanmaktadır: Bunlardan biri serbest radikallerin, zararlı etkilerine karşı proteinlerin sülfidril gruplarını korumak , diğeri ise demir ve bakır gibi redox aktif metallerin, etkilerini antagonize etmektir. Her iki mekanizmanın ortak sonucu ise sülfidril gruplarındaki artıştır. Organizmadaki çinko eksikliği lipid, protein ve DNA oksidasyonunu içeren oksidatif hasarın artışı ile ilişkili bulunmuştur (185).

Holtkamp ve ark. (186) 65 HD hastası üzerinde yaptıkları çalışmada, ortalama serum Zn düzeyini kontrol grubuna göre düşük olarak tespit etmişlerdir. Ongajooth ve arkadaşlarının (187) KBY'nin farklı evrelerinde olan 54 hasta üzerinde yaptıkları çalışmada, plazma çinko düzeylerini kontrollere göre belirgin olarak düşük bulmuşlardır. Cu düzeylerinin ise normal sınırlarda olduğunu bildirmişlerdir. Hasanoğlu ve ark. (188) Eritropoietinin ve bazı eser elementlerin diyaliz hastalarının süperoksit dismutaz (SOD) aktivitesi üzerine etkisini inceledikleri çalışmalarında, diyaliz hastalarında plazma bakır düzeyinde önemli bir değişiklik bulunmadığını, plazma çinko seviyelerinin ise azaldığı bildirmişlerdir.

Richard ve ark. (178), hemodiyaliz hastaları, üremik hastalar ve sağlıklı bireyler arasında, eser elementlerin lipid peroksidasyonu ile ilişkisini inceledikleri çalışmada, Zn ve Cu düzeylerini sağlıklı kontrollere göre düşük bulmuşlardır. Rajashri ve ark. (889) yaptıkları çalışmada, bakır ve çinko seviyelerinin Hemodiyaliz tedavisi gören KBH hastalarında sağlıklı kontrollere oranla önemli düşük tespit etmişlerdir.

Lin ve ark. (190) çalışmalarında HD grubunda Cu düzeyinin yüksek olduğunu, Zima ve ark. (18), Miura ve ark. (191) ise farklılık göstermediğini bildirmişlerdir.

Kaminska ve ark. (192) yaptıkları bir çalışmada; 52 hemodiyaliz hastasını, diyaliz tedavisi uygulanmaya başladıkları sürele göre 1-50 ay hemodiyaliz, 51-100 ay hemodiyaliz, 100 ay hemodiyaliz ile tedavi edilen hastalar olmak üzere üç gruba ayırmış ve her üç grubun serum Cu ve Zn değerlerini tespit etmişler. Sağlıklı bireylerden oluşan kontrol grubunda Zn ve Cu düzeyleri düşük olduğunu bildirmişler.

Her üç grubu birbirleri ile karşılaştırdıklarında ise serum Cu ve Zn düzeylerinin kısa ve uzun süreli HD hastalarında aynı olduğunu ve arada fark olmadığını tespit etmişlerdir.

Yılmaz ve ark. (193) 26 HD hastası ile 26 sağlıklı kişi üzerinde yaptıkları çalışmada hastaları HD süre ve sayısına göre 2 gruba ayırarak değerlendirmişler. Dokuz aydan daha az süreli HD uygulanan 15 hasta ile, dokuz ay ve üzerinde HD uygulanan 11 hastanın serum Zn ve Cu düzeylerini karşılaştırdıklarında. Dokuz ay ve üzeri HD hastalarında serum Zn düzeyleri, diğer gruptan hafif yüksek buldular, fakat aradaki fark istatistiksel olarak anlamlı değildi. Her iki grubun serum Cu düzeylerinin ise birbirine çok yakın olduğunu bildirdiler.

Biz çalışmamızda HD hastalarında serum Zn düzeyleri sağlıklı kontrollere göre, anlamlı olarak düşük bulundu. Yıllara göre sınıflandırdığımız gruplar arasında istatistiksel olarak anlamlı bir fark tespit edilmedi.

Serum Cu düzeylerinde ise hasta ve kontrol grubu arasında anlamlı fark bulunmakla birlikte yapılan diğer çalışmaların aksine hasta grubunda yüksek olarak bulunmuştur. Yıllara göre yapılan sınıflamada ise 10 yıl üzeri süredir HD uygulanan hastalarda az da olsa düşük olmasına rağmen istatistiksel olarak fark bulunmamaktadır.

Serbest radikaller temelde, oksijenden oluşan ve diğerleri olmak üzere ikiye ayrılmaktadır. Oksijenden oluşanlar sırasıyla süperoksit, hidrojen peroksit ve hidroksil şeklindedir. Bilinen en güçlü serbest radikal olan hidroksilin oluşumu hidrojen peroksite geçişli metaller olan özellikle demir (Fe^{+2}) ve bakırdan (Cu^{+2}) elektron transferiyle oluşmaktadır. Yaptığımız çalışmada bakır düzeyi HD hastalarında sağlıklı bireylere göre yüksek olarak bulunmuştur. Bu sonuç bize bakırın etkisiyle hidroksil iyonunun hastalarda daha fazla oluştuğunu ayrıca diğer serbest radikallerin oluşumuna katkı sağladığını göstermektedir. Bu sonuca göre artan serbest radikallerin, hastalığın ilerlemesinde önemli olduğunu düşünmekteyiz. 10 yıl ve üzeri HD hastalarında diğer gruplara göre bakırın düşük olmasının nedeninin, hastalığın ilerlemesiyle bakır emiliminin ve metabolizmasının yavaşladığını düşünmekteyiz.

6. SONUÇ VE ÖNERİLER

Bu çalışmada, hemodiyaliz hastalarında damar endotel disfonksiyonu yapan serbest radikallerin ve antioksidan sistemin, diyaliz süresi ile yıllar içerisinde ne kadar etkilendiğini öğrenmeyi amaçlandı.

Homosistein metiyonin aminoasidinden oluşan ve serbest radikal benzeri etki gösteren, birçok hastalığın patogeneğinde rol oynayan aminoasit'tir. Biz çalışmamızda hasta grupta, kontrol grubuna göre anlamlı yüksek bulduk. 5-10 yıl hemodiyaliz tedavisi gören grupta diğer gruplara göre düşük olduğunu gördük.

Çinko; birçok enzimin kofaktörü olarak görev yapan, endotel gelişiminde öncül olan, DNA ve RNA sentezi için gerekli olan eser elementtir. Çalışmamızda çinko düzeylerinin hasta grubunda azaldığını saptadık. Yıllara göre yapılan sınıflamada ise anlamlı bir fark bulamadık.

Bakır özellikle lizil oksidaz, trozinaz SOD gibi bir çok enzimin çalışması için gerekli olan kofaktördür. Ayrıca bilinen en güçlü serbest radikal olan hidroksil iyonu oluşumunda görevlidir. Biz çalışmamızda bakır düzeylerini hasta grupta yüksek bulduk. Yıllara göre yapılan sınıflamada ise 10 yıl üzeri süredir HD uygulanan hatalarda az da olsa düşük bulduk.

Malondialdehit, lipid peroksidasyon göstergelerinden biridir. Serbest radikal benzeri etki göstermektedir. Çalışmamızda hasta grupta istatistiksel olarak anlamlı olmayan yükseklik belirledik. 10 yıl ve üzeri hastalarda serum MDA düzeyinin daha yüksek olduğunu ayrıca diğer tüm gruplara oranla 10 yıl ve üzeri hasta grubunda serum MDA düzeyinin yüksek olduğunu gördük.

Paraoksanaz1 ve Are aktivitelerinin oksidatif stres üzerindeki etkileri bir çok çalışmada gösterilmiştir. Çalışmamızda PON 1 aktivitesini kontrol grubuna göre anlamlı düşük, ARE aktivitesini ise istatistiksel anlamsız düşük bulduk. Yıllara göre hastalarda bir fark görülmedi.

Glutasyon peroksidaz antioksidan savunma sisteminin bir parçası olup, serbest radikal olan hidrojenperoksitin parçalanmasında rol oynamaktadır. Çalışmamızda Hasta grupta anlamlı bir düşüş tespit ettik. Yıllara göre yapılan sınıflandırmada ise gruplar arasında fark yoktu.

Katalaz, hidrojen peroksidin parçalanmasında rol oynamaktadır. Çalışmamızda Hasta grupla kontrol grubu arasında herhangi bir fark bulunamamıştır. Yıllara göre yapılan sınıflandırmada ise gruplar arasında fark görülmedi.

Süperoksit dismutaz, serbest radikal olan süperoksit'ten hidrojenperoksit oluşturan çinko, bakır, mangan varlığında çalışan, potent bir serbest radikal oluşturmaya karşı antioksidan sistem içerisinde yer alan enzimdir. Bizim çalışmamızda hasta grubunda kontrol grubuna oranla yüksek olarak saptadık. Yıllara göre yapılan sınıflandırmada ise gruplar arasında fark yoktu.

Kronik böbrek yetmezliği, tüm dünyada olduğu gibi ülkemizde de yaygın olarak görülmektedir. Hastalığın oluşmasının ve ilerlemesinin engellenmesi önem arz etmektedir. Çalışmamızda oksidan sistem parametrelerinin, antioksidan sisteme göre daha baskın olduğu görüldü. Bu çalışmanın sonucunda belirlediğimiz parametrelerin hastalığın teşhisinde ve takibinde rutin parametrelerin arasında yer almasının faydalı olacağı kanaatine varılmıştır.

KAYNAKLAR

1. Atlas of Chronic Kidney Disease in The United States, United States Renal Data System 2011 ANNUAL DATA REPORT Volume One, Chapter twelve, 2011:291–302
2. Plantinga LC, Boulware LE, Coresh J, et al. Patient awareness of chronic kidney disease. Trends and Predictors. Arch Intern Med 2008; 168: 2268-75.
3. Serdengeçti K, Süleymanlar G, Altıparmak MR, Seyahi N Türkiye’de Nefroloji - Diyaliz ve Transplantasyon (Registry of the Nephrology Dialysis and Transplantation in Turkey). (Registry2008), Türk Nefroloji Derneği Yayınları, İstanbul, 2009.
4. Seymen P, Seymen HO, Özdemir A, Belce A, Gümüştaş K, Türkmen F ve ark. Cuprophan ve polisülfon dializörlerinin oksidan/antioksidan dengesi üzerine etkileri. Cerrahpaşa J Med 2000; 31:74-81.
5. Daugirdas JT. Second generation logarithmic estimates of single - pool variable volume Kt/V: an analysis of error. J Am Soc Nephrol 1993; 4:1205-1213
6. Richard M, Arnaud J, Jurkovitz C et al. Trace elements and lipid peroxidation abnormalities in patients with chronic renal failure. Nephron 1991; 57: 10 - 15.
7. Ozden M, Maral H, Akaydin D, Cetinalp P, Kalender B. Erythrocyte glutathione peroxidase activity, plasma malondialdehyde and erythrocyte glutathione levels in hemodialysis and CAPD patients. Clin Biochem 2002; 35: 269-273.
8. Dursun E, Dursun B, Suleymanlar G, Ozben T. Effect of haemodialysis on the oxidative stress and antioxidants in diabetes mellitus. Acta Diabetol 2005; 42: 123128.
9. Chauveau P, Chadeaux B, Coude M, Aupetit J, Hannedouche T, Kamoun P. Hyperhomocysteinemia, a risk factor for atherosclerosis in chronic uremic patients. Kidney Int Suppl 1993; 43: S72-77.
10. Hultberg B, Andersson A, Arnadottir M. Reduced, free and total fractions of homocysteine and other thiol compounds in plasma from patients with renal failure. Nephron 1995; 70: 62-67.
11. Guldener CV, Stam F, Stehouver CDA. Homocysteine metabolism in renal failure. Kidney Int Suppl 2001; 59: S234-237.

12. Dennis VW, Robinson K. Homocysteinemia and vascular disease in end stage renal disease. *Kidney Int Suppl* 1996; 50: SI 1-17.
13. Bostom AG, Lathrop L. Hyperhomocysteinemia in endstage renal disease: Prevalence, etiology, and potential relationship to atherosclerotic outcomes. *Kidney Int* 1997; 52: 10-20.
14. Saint-Georges MD, Bonnefont DJ, Bourely BA, et al. Correction of selenium deficiency in hemodialyzed patients. *Kidney Int*, 1989; 36:274-277.
15. Oster O, Prellwitz W, Meinertz T. Congestive cardiomyopathy and the selenium content of serum. *Clin Chim Act*, 1983; 128:125-132.
16. Kazi TG, Jalbani N, Kazi N, Jamali MK, Arain MB, Afridi HI et al. Evaluation of Toxic Metals in Blood and Urine Samples of Chronic Renal Failure Patients, before and after Dialysis. *Renal Failure* 2008; 30:737- 745.
17. Krachler M, Scharfetter H, Wirnsberger G. Kinetic of the metal cations magnesium, calcium, copper, zinc, strontium, barium, and lead in chronic hemodialysis patients. *Clin Nephrol* 2000; 54:35-44.
18. Zima T, Mestek O, Nemecek K, Bartova V. Trace elements in hemodialysis and continuous ambulatory peritoneal dialysis patients. *Blood Purif* 1998; 16:253-260.
19. Lewey AS, Eckard KU, Isukamoto Y, Levin A. Definition and classification of chronic kidney disease: A position statement from Kidney Disease: Improving Global Outcomes (KDIGO) *Kidney International* 2005; 67: 2089-2100
20. Crowe E, Halpin D, Stevens P; Guideline Development Group. Early identification and management of chronic kidney disease: summary of NICE guidance. *BMJ* 2008; 29: 337
21. KDIGO 2012 Clinical Practice Guideline for the Evaluation and Management of Chronic Kidney Disease. *Kidney Int Suppl* 2013; 3: 1-150.
22. Coresh J, Wei GL, McQuillan G, et al: Prevalence of high blood pressure and elevated serum creatinine level in the United States: findings from the third National Health in the United States Survey, 1988-1994. *Arch Intern Med* 2001; 161:1207-1216
23. Bello A, Kwar B, El Kossi M, El Nahas M. Epidemiology and pathophysiology of chronic kidney disease. Floege J, Johnson RJ, Feehally J (eds). *Comprehensive Clinical Nephrology*, 4th edition, 2010, pp: 907-18.

24. Türkiye’de Nefroloji, Diyaliz ve Transplantasyon – Registry. <http://www.tsn.org.tr/registry>.
25. Süleymanlar G, Altıparmak MR, Seyahi N, Trabulus S. Türkiye’de Nefroloji, Diyaliz ve Transplantasyon – Registry 2012. Türk Nefroloji Derneği Yayınları, Ankara, 2013.
26. Stephen J. Mcphee, Maxina A. Paradakis: Current medical diagnosis and treatment. 2007;929-933.
27. Skorecki K, Gren J, Brenner BM. Chronic Renal Failure. Braunwald E, Fauci AS, Kasper DL, Hauser SL, Longo DL, Jameson JL, eds. Harrison’s Principles of Internal Medicine. 15th edn. New York: Mc
28. Akoğlu E, Süleymanlar G. Kronik Böbrek Yetmezliği –Son Dönem Böbrek Yetmezliğinin Tedavisi. Temel İç Hastalıkları. 2. Baskı, Ankara: Güneş Kitabevi 2003; 1298-1338.
29. Lazarus JM, Denker BM, Owen WF. Hemodialysis. Brenner BM (74ditör). The Kidney. Philadelphia-Pennsylvania: WB SaundersCo. 1996; 2426–7
30. Akoğlu E, Süleymanlar G. Kronik Böbrek Yetersizliği, Temel İç Hastalıkları s. 769- 777, Güneş Kitabevi, 1996.
31. Walsh P.C, Retik A.B, Vaughan E.D, Wein A.J: Campbell Urology, 8th Edn
32. Marzatico F, Cafe C. Oxygen radicals and other toxic oxygen metabolites as key mediators of the central nervous system tissue injury. Functional neurology. 1993;8(1):51-66. Epub 1993/01/01.
33. Halliwell B. Drug antioxidant effects. Drugs 1991; 42(4): 569 - 605.
34. Akkuş İ. Serbest radikaller ve fizyopatolojik etkileri. Mimoza Yayınları. Sağlık Dizisi. Konya, 1995
35. Florence, T. Free radicals, antioxidants and cancer prevention. in Proceedings of the Nutrition Society of Australia. 1990
36. Baykal A. Serbest radikaller. Seminer notları III. 1998-1999 Öğretim Yılı Kafkas Üniversitesi Veteriner Fakültesi Yay. Kars. 1998
37. Halliwell, B., Free radicals and antioxidants: a personal view. Nutrition reviews, 1994. 52(8): p. 253-265.
38. Yu, B.P., Cellular defenses against damage from reactive oxygen species. Physiological reviews, 1994. 74(1): p. 139-162.
39. Aruoma, O.I. and B. Halliwell, Superoxide-dependent and ascorbate-dependent formation of hydroxyl radicals from hydrogen peroxide in the presence of iron.

- Are lactoferrin and transferrin promoters of hydroxyl-radical generation? *Biochem. J*, 1987. 241: p. 273-278.
40. Chance, B., H. Sies, and A. Boveris, Hydroperoxide metabolism in mammalian organs. *Physiological reviews*, 1979. 59(3): p. 527-605.
 41. Halliwell, B. and J. Gutteridge, Role of free radicals and catalytic metal ions in human disease: an overview. *Methods in enzymology*, 1990. 186: p. 1.
 42. Southorn PA, Powis G. Free radicals in medicine. I. Chemical nature and biologic reactions. *Mayo Clinic proceedings*. 1988;63(4):381-9. Epub 1988/04/01.
 43. Cochrane CG. Cellular injury by oxidants. *The American journal of medicine*. 1991;91(3C):23S-30S. Epub 1991/09/30.
 44. Hruszkewycz AM. Lipid peroxidation and mtDNA degeneration. A hypothesis *Mutation Research*. 1992; 275:148-243.
 45. McCord, J.M. and I. Fridovich, The reduction of cytochrome c by milk xanthine oxidase. *Journal of Biological Chemistry*, 1968. 243(21): p. 5753-5760.
 46. Halliwell, B., Free radicals, antioxidants, and human disease: curiosity, cause, or consequence? *The lancet*, 1994. 344(8924): p. 721-724.
 47. Morehouse, L., C. Thomas, and S. Aust, Superoxide generation by NADPH-cytochrome P-450 reductase: the effect of iron chelators and the role of superoxide in microsomal lipid peroxidation. *Archives of biochemistry and biophysics*, 1984. 232(1): p. 366-377.
 48. Kadiiska, M., et al., Biomarkers of oxidative stress study: III. Effects of the nonsteroidal anti-inflammatory agents indomethacin and meclofenamic acid on measurements of oxidative products of lipids in CCl₄ poisoning. *Free Radical Biology and Medicine*, 2005. 38(6): p. 711-718.
 49. Gutteridge, J., Lipid peroxidation and antioxidants as biomarkers of tissue damage. *Clinical chemistry*, 1995. 41(12): p. 1819-1828.
 50. Serbest Radikaller ve Organizma Üzerine Etkileri. Güzin Özelçi Kavas. *Türkiye Klinikleri*.1989;9(1).
 51. Champe P.C, Harvey R.A. Lippincot's illustrated reviews: Biochemistry second edition, J B Lippincot Company, Philadelphia. 1994.
 52. Cooke MS, Evans MD, Dizdaroglu M, Lunec J. Oxidative DNA damage: Mechanisms, mutation, and disease. *FASEB J* 2003;17:1195-214.

53. Dizdaroglu, M., Chemistry of free radical damage to DNA and nucleoproteins. DNA and free radicals, 1993: p. 19-39.
54. Epe, B., et al., Use of repair endonucleases to characterize DNA damage induced by reactive oxygen species in cellular and cell-free systems. Toxicology letters, 1993. 67(1): p. 57-72.
55. Yu BP. Cellular defenses against damage from reactive oxygen species. Physiological reviews. 1994;74(1):139-62. Epub 1994/01/01.
56. Freeman BA, Crapo JD. Biology of disease: free radicals and tissue injury. Laboratory investigation; a journal of technical methods and pathology. 1982;47(5):412-26. Epub 1982/11/01.
57. van der Vliet, A., et al., Aromatic hydroxylation and nitration of phenylalanine and tyrosine by peroxynitrite: evidence for hydroxyl radical production from peroxynitrite. Febs Letters, 1994. 339(1): p. 89-92.
58. Harrison, J.F., et al., Oxidative stress-induced apoptosis in neurons correlates with mitochondrial DNA base excision repair pathway imbalance. Nucleic acids research, 2005. 33(14): p. 4660-4671.
59. McCord JM: The evolution of free radicals and oxidative stress. Am J Med 108:652-9, 2000
60. Halliwell B, Gutteridge JM: Lipid peroxidation, oxygen radicals, cell damage, and antioxidant therapy. Lancet 1:1396-7, 1984
61. Yeum K-J, Russell M.R, Krinsky I.N, Adlini G. Biomarkers of antioxidant capacity in hydrophilic and lipophilic compartments of human plasma. Archives of Biochemistry and Biophysics, 2004;430: 97-103
62. Ceballos L, Triver JM, Nicole A: Age correlated modifications of copper-zinc superoxide dismutase and glutathione-related enzyme activities in human erythrocytes. J. Clin. Chem. 36: 66-70,1992
63. Smith C, Marks,DA, Lieberman,M: Marks' Basic Medical Biochemistry A Clinical Approach (ed 2), Lippincott Williams & Wilkins, 2005
64. Smith EL, Hill RL, Lehmal R. Principle of biochemistry. 7nd-McBraw Hill edition USA. 1983: 382- 383.
65. Murray RK, Granner DK, Mayes PA, Rodwell VW. Harpers Biochemistry. 2nd edition. Typo. 1991:342–354.
66. Notarjan D. Oxidants and signal transduction in vasler endothelium. Journal Clinical Medicine. 1994; 125: 26–37

67. Mates JM, Sanchez-Jimenez F. Antioxidant enzymes and their implications in pathophysiologic processes. *Frontiers in Bioscience*. 1999; 4: 339–345
68. Burton GW. Antioxidant action of carotenoids. *Journal of Nutrition*. 1989; 119(1): 109-11
69. Sies H, Stahl W, Sundquist AR. Antioxidant function of vitamins. Vitamin E and C, betacarotene and other carotenoids. *Ann N Y Acad Sci*, 1992;669:7-20.
70. Tadmouri G.O, Başak A.N. B–thalassemia. in Turkey; A review of the clinical epidemiological molecular and evolutionary aspects. *Hemoglobin*. 2001;25(2):227-239.
71. Nijveldt R.J, Noad E, Hoarn D.E.C, Boelens P.G, Norren K, Leeuwen P.A.M. Flavonoids: a review of probable mechanism of action and potential applications. *Am J Clin Nutr*. 2001;74:418-425.
72. Ernster, L.; Dallner, G. Biochemical, physiological and medical aspects of ubiquinone function. *Biochim. Biophys. Acta*,1995; 1271:195–204;
73. A.İşık, S.Koca Total Antioxidant Response and Oxidative Stress in Patients with Behçet’s Disease *Fırat Üniversitesi Sağlık Bilimleri Dergisi* 2006; 20: 415-421.
74. Ho-Kyung Kwak, Sun Yoon. Relation of serum total antioxidant status with metabolic risk factors in Korean adults. *Nutr Res Pract*. 2007 Winter; 1(4): 335–340.2007 December 31
75. Finkelstein JD. The metabolism of homocysteine: pathways and regulation. *Eur J Pediatr* 1998; 157: 40-4.
76. Dikmen M.: Homosistein Metabolizması Ve Hastalıklarla İlişkisi. *Türkiye Klinikleri J Med Sci*, 24:645-652, 2004
77. Schwartz, Sm., Siscovick, Ds., Malinow, R., Roseldal, Fr. Myocardial infarction in young women in relation to plasma total homocysteine, folate, and a common variant in the methylenetetrahydrofolate reductase gene. *Circulation*, 96; 412-417, 1997.
78. Refsum, H., Ueland, Pm., Nygard, O., Vollset, Se. Homocysteine And Cardiovascular Disease. *Annu Rev Med* , 49; 31-62,1998.
79. Akar, N., Aka, E., Özel, D., et al.: Common mutations at the homocysteine metabolism pathway and pediatric stroke. *Thrombosis Research*, 102:115-120,2001.
80. Sucu, M., Karadere, A., Toprak, N.: Homosistein ve kardiyovasküler hastalıkları. *Türk Kardiyol Dern Arş.*,29:181-90,2001.

81. Diaz-Arrastia R. Homocysteine and neurologic disease. *Arch Neurol*,57:1422-1428, 2000.
82. Kang, S., Wong, P.W.K., Susmano, A., et al.: Thermolabile methylenetetrahydrofolate reductase: An inherited risk factor for coronary artery disease. *J Hum Genet*, 48:536-545,1991.
83. Perna, A.F., Castaldo, P., Ingrosso, D., et al.: Homocysteine, a new cardiovascular risk factor is also a powerful uremic toxin. *J Nephrol*,12:230-240,1999.
84. Mcciiroy, S.P., Dynan, K.B., Lawson, J.T., et al.: Moderatly elevated plasma homocysteine, methylenetetrahydrofolate reductase genotype and risk for stroke, vascular dementiaand alzheimer disease in Northern Irland. *Stroke*, 33:2351-2356, 2002.
85. Harmon, D.L., Doyle, R.M., Meleady, R., et al.: Genetic analysis of the thermolabile variant of 5,10- methylenetetrahyd-rofolate reductase as a risk factor for ischemic stroke. *Arterioscler Thromb Vasc Biol*, 19:208-211,1999.
86. Hanratty, C.G., Mcgrath, L.T., Mcauley, D.F., et al.: The effects of oral methionine and homocysteine on endothelial function. *Heart*, 85:326-30,2001.
87. Mackness MI, Mackness B, Durrington PN, Connelly PW, Hegele RA. Paraoxanase:biochemistry, genetics and relationship to plasma lipoproteins. *Curr Opin Lipidol* 1996; 7: 69-76.
88. Canales A, Sanchez-Muniz FJ. Paraoxanase, something more than an enzyme? *Med Clin (Barc)*, 2003; 121: 537-48.
89. Suchocka Z, Swatowska J, Pachecka J, et al. RP-HPLC determination of Paraoxanase activity in human blood serum. *J of pharmaceutical and biomedical analysis*, 2006; 42: 113-9.
90. Aslan M, Kosecik M, Horoz M, et al. Assessment of paraoxanase and arylesterase activities in patients with iron deficiency anemia. *J.atherosclerosis*, 2007; 191(2): 397- 402
91. McElveen J, Mackness MI, Colley CM, Peard T, Warner S, Walker CH.: Distribution of paraoxon hydrolytic activity in the serum of patients after myocardial infarction: *Clin: Chem*: 32: 671-3: 1986.
92. Evans MD, Cooke MS: Factors contributing to the outcome of oxidative damage to nucleic acids. *Bioassays*: 26 5:533-42: 2004.

93. Harel M, Brumshtein B, Meged R, Dvir H, Ravelli RBG, Mccarthy A, et al: 3-D structure of serum paraoxonase 1 sheds light on its activity, stability, solubility and crystallizability: *Arch Hig Rada Toksikol*:58(3):347-53.:2007
94. Rosenblat M, Vaya J, Shih D, Aviram M: Paraoxonase 1 (PON1) enhances HDL-K mediated macrophage cholesterol efflux via the ABCA1 transporter in association with increased HDL-K binding to the cells: a possible role for lysophosphatidylcholine: *Atherosclerosis*:179(1):69-77.: 2005
95. Aviram M, Rosenblat M, Bisgaier CL, Newton RS, PrimoParmo SL, La Du BN: Paraoxonase inhibits high-density lipoprotein and preserves its functions: *J Clin Invest*::101(8):1581-90.:1998
96. Ferretti G, Bacchetti T, Moroni C, Savino S, Liuzzi A, Balzola F, et al: Paraoxonase activity in high-density lipoproteins: a comparison between healthy and obese females: *J Clin Endocrinol Metabol*:90(3):1728-33.: 2005
97. Lucas D, Menez JF, Berthou F, Pennec Y , Floch HH: Determination of Free Liquid Chromatography, *J. Chromatogr*: 382, 57-66: 1986 86. Bauer V.,
98. Bauer V., Stolc S. And Benes L. New antiarrhythmic drug with pyridoinole structure: II. In Symposium on the Pharmacology of the Cardiovascular System: 30 August- 1 September, Abstract book, p.5. Tatranske Mlynceky, Czechoslovak Pharma: Soc: Bratislava: 1982.
99. Humbert R, Adler DA, Disteché CM, Hassett C, Omiecinski CJ, Furlong CE: The molecular basis of the human paraoxonase activity polymorphism: *Nat Genet*:3(1):73-6.: 1993
100. La Du BN, Aviram M, Billecke S, Navab M: On the physical role(s) of the paraoxonases: *Chem: Biol: Inter*: 119-120: 379-88: 1999.
101. Aviram M, Hardak E, Vaya J, Mahmood S, Milo S, Hoffman A, Billicke S, Draganov D, Rosenblat M. Human serum paraoxonases (PON1) Q and R selectively decrease lipid peroxides in human coronary and carotid atherosclerotic lesions: *Circulation*: 101: 2510-17, 2000.
102. Mackness MI, Arrol S, Durrington PN. Paraoxonase prevents accumulation of lipoperoxides in low-density lipoprotein. *FEBS Lett* 1991; 286: 152-4.
103. Aviram M, Billecke S, Sorenson R. Paraoxonase active site required against LDL oxidation involves its free sulfhydryl group and is different than that required for its arylesterase/paraoxonase activities: selective action for human

- paraoxonase allozymes Q and R. *Arterioscler Thromb Vasc Biol* 1998; 18: 1617-1624.
104. Aviram M, Rosenblat M. Human serum paraoxonase (PON1) is inactivated by oxidized low density lipoprotein and preserved by antioxidants. *Free Radic Biol Med* 1999; 26: 892–904.
 105. Mackness MI, Mackness B, Durrington PN, Connelly PW, Hegele RA. Paraoxonase: biochemistry, genetics and relationship to plasma lipoproteins. *Curr Opin Lipidol* 1996; 7: 69–76
 106. Draganov DI, Teiber JF, Speelman A, Osawa Y, Sunahara R, La Du BN. Human paraoxonases (PON1, PON2, and PON3) are lactonases with overlapping and distinct substrate specificities. *J Lipid Res* 2005; 46:1239–1247
 107. Mackness B, Durrington PN, Mackness MI. Human serum paraoxonase. *Gen Pharmacol* 1998, 31:329-336
 108. Suchocka Z, Swatowska J, Pachecka J, et al. RP-HPLC determination of Paraoxonase activity in human blood serum. *J of pharmaceutical and biomedical analysis*, 2006; 42: 113-9.
 109. Steinberg D. Low density lipoprotein oxidation and its pathobiological significance. *J Biol Chem*, 1997; 272: 63-6.
 110. Cross CE, Halliwell B, Borish ET, Pryor WA, Ames BN, Saul RL, et al. Oxygen radicals and human disease. *Ann Intern Med* 1987;107(4):526-545.
 111. Torun M, Yardım S, Gönenç A, Sargın H. Çeşitli kanser vakalarında serum MDA düzeyleri. *Biyokimya dergisi* 1995;20(1):1-7
 112. Parantainen J, Vapaatalo H, Hokkanen E. Clinical aspects of prostaglandins and leukotrienes in migraine. *Cephalalgia* 1986;6 Suppl 4:95-101.
 113. Uysal M. Serbest radikaller, lipit peroksitleri ve organizmada prooksidanantioksidan dengeyi etkileyen koşullar. *Klinik gelişim* 1998; II: 336-341.
 114. Koçak N, Toker A, Yalçın S. Erythrocyte lipid peroxidation and glutathione peroxidase activities in patients with chronic renal failure. *Med Bull stanbul*, 19:69-74, 1986.
 115. Moore K, Roberts LJ. Measurement of lipid peroxidation. *Free Radic Res.*1998; 28:659-71.

116. Huysmans K, Lins RL, Daelemans R, Zacheé P, De Broe ME. Hypertension and accelerated atherosclerosis in end-stage renal diseases. *J Nephrol* 1998; 11:185-95.
117. Bonomini M, Sirolli V, Stuard S, Settefrati N. Interactions between platelets and leukocytes during hemodialysis. *Artif Organs* 1999; 23:23-8.
118. Sanaka T, Higuci C, Shinobe T, Nishimura H. Lipid peroxidation as an indicator of biocompatibility in haemodialysis. *Nephrol Dial Transplant* 1995; 10: 34-8.
119. Epperlein MM, Naurooz-Zadeh J, Jayasena SD, Hothersall JS, Noronha-Dutra A, Neild GH. Nature and biological significance of free radicals generated during bicarbonate hemodialysis. *J Am Soc Nephrol.* 1998; 9:457-63.
120. Bouncristiani U, Galli F, Rovidati S, Albertini MC, Covarelli C, Carobi C, Dipaolo N, Canestrari F. Bicarbonate versus lactate buffer in peritoneal dialysis solutions: The beneficial effect on RBC metabolism. *Perit Dial Int* 1996; 16:511-18.
121. Cristol JP, Bose JY, Badiou S, Leblanc M, Lorrho R, Descomps B, Canaud B. Erythropoietin and oxidative stress in hemodialysis. Beneficial effects of vitamin E supplementation. *Nephrol Dial Transplant.* 1997; 12:2312-17.
122. N. K. Aras, O. Y. Ataman (2006) *Trace Element Analysis of Food and Diet.* RSC Publishing: Cambridge, UK.
123. Schetz MRC. Classical and alternative indications for continuous renal replacement therapy. *Kidney Int* 1998; 53 (Suppl 66): S129–32.
124. E. N. Whitney, S. R. Rolfes (1996) *Understanding Nutrition.* West Publishing: New York, USA.
125. Güneral F. Eser elementler. *Katkı Dergisi* 1985;6:249-50.
126. Schauss, Alexander. *Minerals and Human Health: The Rationale for Optimal and Balanced 73 Trace Element Levels.* Life Sciences Press: 1995, pp. 1, 5.
127. Underwood JE. Trace elements in human and animal nutrition. *Can J Comp Med Sci* 1956;20:347.
128. Prasad AS. Zinc Deficiency. In Prasad AS, ed. *Trace Element in Human Disease.* 85 New York: Academic Pres 1995; 573-86.
129. Yanagisawa H. Zinc deficiency and clinical practice--validity of zinc preparations. *Yakugaku Zasshi* 2008; 128: 333-9
130. Hardy G, Hardy I. Selenium: the Se-XY nutraceutical. *Nutrition.* 2004;20:590-3.

131. Clermont G, Lecour S, Lahet JJ, Siohan P, Vergerly C, Chevet D et. al. Alteration in plasma antioxidant capacities in chronic renal failure and hemodialysis patients: a possible explanation for the increased cardiovascular risk in these patients. *Cardiovasc Res* 2000;47:618-623.
132. Galle J. Oxidative stress in chronic renal failure. *Nephrol Dial Transplant* 2001;16:2135-2137
133. Sutherland W, Walker R, Ball MJ, Stapley SA, Robertson MC. Oxidation of low density lipoproteins from patients with renal failure or renal transplants. *Kidney Int* 1995;48:227-236.
134. Lim PS, Chang YM, Thien YM, Wang NP, Yang CC, Chen TT et. al. 8-Isoprostoglandin F_{2α} as a useful clinical biomarkers of oxidative stress in ESRD patients. *Blood Purif* 2002;20:537-542.
135. Bolton C, Downs LG, Victory JG, Dwight JV, Tomson C, Mackness MI et. al. Endothelial dysfunction in chronic renal failure. Roles of lipoprotein oxidation and proinflammatory cytokines. *Nephrol Dial Transplant* 2001;16:1189-1197.
136. Gali F, Rovidati S, Benedetti S, Buoncristiani U, Covarelli C, Floridi A et. al. Over expression of erythrocyte glutathione S-transferase in uremia and dialysis. *Clin Chem* 1999;45/10:1781-1788.
137. Naets JP. Hematologic disorders in renal failure. *Nephron* 1975;14:181-194.
138. Klemm A, Voigt C, Friedrich M, Fünfstück R, Sperschneider H, Jager E et al. Determination of erythrocyte antioxidant capacity in haemodialysis patients using electron paramagnetic resonance. *Nephrol Dial Transplant* 2001;16:2166-2171.
139. Miyazaki H, Matsuoka H, Itabe H, Usui M, Ueda S, Okuda S et al. Hemodialysis impairs endothelial function via oxidative stress. *Circulation* 2000;101:1002-1006.
140. Danielski M, Ikizler A, McMonagle E, et al. Linkage of hypoalbuminemia, inflammation, and oxidative stress in patients receiving maintenance hemodialysis therapy. *Am J Kidney Dis* 2003; 42: 286-94.
141. Amore A, Coppo R: Immunological basis of inflammation in dialysis. *Nephrol Dial Transplant* 2002; 17(Suppl 8): 16-24.
142. Nguyen-Khoa T, Massy ZA, De Bandt PJ, Kebede M, Salama L: Oxidative stress and hemodialysis: role of dialysis treatment. *Nephrol Dial Transplant* 2001; 16:335-340

143. Erek E, Süleymanlar G, Serdengeçti K ve TND Registry grubu, Türk Nefroloji Derneği Kayıt sistemi Raporları, internet adresi: <http://www.tsn.org.tr/registry>
144. Haklar G, Yegenaga I, Yalcin AS. Evaluation of oxidant stress in chronic hemodialysis patients: use of different parameters. *Clin Chim Acta* 1995;234:109-114.
145. Chauveau P, Chadeaux B, Coude M, Aupetit J, Hannedouche T, Kamoun P. Hyperhomocysteinemia, a risk factor for atherosclerosis in chronic uremic patients. *Kidney Int Suppl* 1993; 43: S72-77.
146. Hultberg B, Andersson A, Arnadottir M. Reduced, free and total fractions of homocysteine and other thiol compounds in plasma from patients with renal failure. *Nephron* 1995; 70: 62-67.
147. Bostom AG, Shemin D, Lapane KL, Sutherland P, Nadeau MR, Wilson PWF, et al. Hyperhomocysteinemia, hyperfibrinogenemia, and lipoprotein (a) excess in maintenance dialysis patients.: A matched case-control study. *Atherosclerosis* 1996; 125:91-101.
148. Spence JD, Cordy P, Kortas C, Freeman D. Effect of usual doses of folate supplementation on elevated plasma homocysteine in hemodialysis patients: No difference between 1 and 5 mg daily. *Am J Nephrol* 1999; 19:405-410
149. Yuan XM, Anders WL, Olsson AG, Brunk UT. Iron in human atheroma and LDL oxidation by macrophages following erythrophagocytosis. *Atherosclerosis* 1996;124:61-73.
150. Dülger H, Gür T, Sayarlıoğlu H, Şekeroğlu MR, Erkoç R, Beğenik H. Homocysteine Levels And Lipid Profile In Hemodialysis Patients. *Türkiye Klinikleri J Med Sci.* 2007;27(4):491-5
151. Massy ZA. Importance of homocysteine, lipoprotein (a) and non-classical cardiovascular risk factors (fibrinojen and advanced glycation endproducts) for atherogenesis in uraemic patients. *Nephrol Dial Transplant* 2000; 15: 81-91
152. Bucciante G, Baragetti I, Bamonti F, Furiani S, Dorigiet V, Patrosso C. Plasma homocysteine levels and cardiovascular mortality in patients with endstage renal disease. *J Nephrol* 2004; 17: 405-10.
153. Uslu S, Çolak Ö, Demir TA, Berber A, Özdemir G, Alataş Ö. Hemodiyaliz Hastalarında Kardiyak Belirteçler ve İz Elementler. *Türk Klinik Biyokimya Derg* 2005; 3(3): 85-93.

154. Tsai JC, Kuo HT, Chiu YW, Hwang SJ, Chuang HY, Chang JM, Chen HC, Lai YH. Correlation of plasma homocysteine level with arterial stiffness and pulse pressure in hemodialysis patients. *Atherosclerosis* 2005; 182: 121-7.
155. Christidias DS, Liberopoulos EN, Kakafika AI, et al. Effect of paraoxonase 1 polymorphisms on the response of lipids and lipoprotein-associated enzymes to treatment with fluvastatin. *Archives of Medical Research*. 2007; 38: 403-410.
156. Paragh G, Seres I, Balogh Z, Varga Zs, Karpati I, Matyus J ve ark. The serum paraoxonase activity in patients with chronic renal failure and hyper- lipidemia. *Nephron* 1998; 80: 166-170.
157. Dantoine TF, Debord J, Charmes JP, Merle L, Marquet P, Lachatre Q, Leroux-Robert C. Decrease of serum paraoxonase activity in chronic rena. failure. *J Am Soc Nephrol* 1998; 9: 2082-8.
158. Hasselwander O, McMaster D, Fogarty DQ, Maxwell AP, Nicholls P, Young IS. Serum paraoxonase and platelet-activating factor acetylhydrolase in chronic renal failure. *Clin Chem* 1998; 44: 179-81.
159. Itahara T, Suehiro T, Ikeda Y, Inoue M, Nakamura T, Kumon Y, Kawada M, Hashimoto K. Serum paraoxonase and arylesterase activities in hemo-dialysis patients. *J Atheroscler Thromb* 2000; 7(3): 152-8.
160. Juretic D, Tadijanovic M, Rekec B, Rudolf VS, Reine] E, Baricic M. Serum paraoxonase activities in hemo- dialyzed uremic patients: cohort study. *Clinical Sciences* 2001; 42(2): 146-150.
161. Paragh Q, Asztalos L, Seres I, Balogh Z, Lőcsey L Karpati I, Katona E ve ark. serum paraoxonase activity changes in uremic and kidney-transplanted patients. *Nephron* 1999; 83: 126-131.
162. Akın S, Değirmen E, Yaprak M, Yıldırım M, Çetin İ, Dayanan R, Sezen H, Üstünel M, Adar B. Kronik Böbrek Yetmezliği Hastalarında Hemodiyaliz Öncesi Oksidan/Antioksidan Durumun İncelenmesi. 27. Ulusal Biyokimya Kongresi, Antalya [27th National Biochemistry Congress, Antalya / Turkey]
163. Miljkovic M, Stefanovic A, Vekic J, Zeljkovic A, Gojkovic T, Simic-Ogrizovic S, Bogavac-Stanojevic N, Cerne D, Ilic J, Stefanovic I, Jelic-Ivanovic Z, Spasojevic-Kalimanovska V, Kotur-Stevuljevic J. *Clin Biochem*. 2018 Sep;60:52-58. doi: 10.1016/j.clinbiochem.2018.08.006. Epub 2018 Aug 18
164. Yildiz G, Aydin H, Mağden K, Yilmaz A, Hür E, Candan F. *Minerva Med*. 2014 Feb;105(1):79-87.

165. Gbandjaba NY, Ghalim N, Hassar M, Berrougui H, Labrazi H, Taki H, Saile R, Khalil A. Clin Biochem. 2012 Apr;45(6):470-4. doi: 10.1016/j.clinbiochem.2012.01.005. Epub 2012 Jan 18.
166. Takashi Itahara^{1,2}, Tadashi Suehiro¹, Yukio Ikeda¹, Mari Inoue¹, Toshihiro Nakamura¹, Yoshitaka Kumon¹, Masui Kawada³, and Kozo Hashimoto¹: Serum Paraoxonase and Arylesterase Activities in Hemodialysis Patients: J Atheroscler Thromb, 2000 ; 7 : 152-158.
167. Daschner M, Lenhartz H, Bötticher D, et al. Influence of dialysis on plasma lipid peroxidation products and antioxidant levels. Kidney Int 1996;50:1268-72.
168. Eiselt C, Racek J, Trefil L, Opatrny K. Effects of a vitamin E-modified dialysis membrane and vitamin C infusion on oxidative stress in hemodialysis patients. Artif Organs 2001;25:430-6.
169. Samouilidou E, Grapsa E. Effect of dialysis on plasma total antioxidant capacity and lipid peroxidation products in patients with end-stage renal failure. Blood Purif 2003; 21:209-12.
170. Ghoreshi Z, Jagtap PE, Ahaley SK, Gandhi R. Oxidantantioxidant status in acute and chronic renal failure. Indian J Med Sci 2000; 54:131-5.
171. Khalil SK, Amer HA, El Behairy AM, Warda M. J Adv Res. 2016 May;7(3):348-58. doi: 10.1016/j.jare.2016.02.004. Epub 2016 Feb 23.
172. Pedruzzi LM, Cardozo LF, Medeiros RF, Stockler-Pinto MB, Mafra D. J Bras Nefrol. 2015 Apr-Jun;37(2):171-6. doi: 10.5935/0101-2800.20150028. English, Portuguese.
173. Dursun E, Ozben T, Suleymanlar G, Dursun B, Yakuboglu G. Effect of hemodialysis on the oxidative stress and antioxidants. Clin Chem Lab Med 2002;40:1009-13.
174. Erdoğan C, Unlucerci Y, Türkmen A, Kuru A, Çetin O, Bekpınar S. The evaluation of oxidative stress in patients with chronic renal failure. Clin Chim Acta 2002; 322:157-61.
175. Nguyen-Khoa T, Massy ZA, De Bandt JP, et al. Oxidative stress and hemodialysis: role of inflammation and duration of dialysis treatment. Nephrol Dial Transplant, 2001; 16: 335-40.
176. Ceballos-Picot I, Witko-Sarsat V, Merad-Boudia M, et al. Glutathion antioxidant system as amarker of oxidative stress in chronic renal failure. Free Radical Biol Med, 1996; 21:845-53.

177. Wheeler CR, Salzman JA. (1990). Automated assay for superoxide dismutase, catalase, glutathione peroxidase and glutathione reductase activity. *Anal Biochem*, 184:193- 9.
178. Richard M, Arnaud J, Jurkovitz C. (1991). Trace elements and lipid peroxidation abnormalities in patients with chronic renal failure. *Nephron*, 57:10-5.
179. Turi S, Nemeth I, Vargha I, Matkovicks B, Dubos E, Erythrocyte defense mechanisms against free oxygen radicals in hemodialysed uraemic children. *Pediatr Nephrol* 1991; 5: 179-83.
180. Matkovics B, László A, Varga SI, Gál G, Solymosi T. Changes and correlations of antioxidant enzymes, lipid peroxidation and serum neutral lipids due to haemodialysis treatment in chronic uraemic patients. *Int Urol Nephrol*. 1988;20(5):559-64.
181. Tajbakhsh R, Qorbani M, Mehrpour G, Rahimzadeh M, Azimzadeh MM, Mirmiranpour H. *Saudi J Kidney Dis Transpl*. 2017 May- un;28(3):507-516. doi: 10.4103/1319-2442.206446.
- 182- Durak İ, Akyol Ö, Başeşme E, Canbolat O, Kavutcu M. Reduced erythrocyte defence mechanisms against free radical toxicity in patients with chronic renal failure. *Nephron* 1994; 66 (1): 76-80
183. Lamb DJ, Tickner ML, Hourani SM, Ferns GA. Dietary copper supplements modulate aortic superoxide dismutase, nitric oxide and atherosclerosis. *Int J Exp Pathol* 2005;86:247-55.
184. Frei, B. 1994. Reactive oxgen species and antioxidant vitamins: Mechanisms of Action.,*The American Journal of Medicine*, 97 (Suppl 3A), 26, 3A-5S-3A-12S.
185. Prasad AS. Zinc: role in immunity, oxidative stress and chronic inflammation.
186. Holtkamp W, Brodersen HP, Stollberg T et al. Zinc supplementation stimulates tetanus antibody formation and soluble interleukin-2 receptor levels in chronic hemodialysis patients. *Clin Invest* 1993; 71: 537-541.
187. Ongajooth L, Ongajooth S, Likidlilid A et al. Role of lipid peroxidation, trace elements and antioxidant enzymes in chronic renal disease patients. *J Med Assoc Thai* 1996; 79: 791-800.
188. Hasanoglu E, Altan N, Sindel S, Ongun CO, Balı M, Altıntas E. The relationship between erythrocyte superoxide dismutaz activity and plasma levels of some trace elements (Al, Cu, Zn) of dialysis patiets. *Gen Pharmac* 1994; 25:107-110.

189. Rajashri B. Bhogade¹, Adinath N. Suryakar², Nitin G. Joshi¹: Effect of Hemodialysis on Serum Copper and Zinc Levels in Renal Failure Patients: *Eur J Gen Med* 2013;10(3):154-157
190. Lin TH, Chen JG, Liaw JM, Juang JG. Trace elements and lipid peroxidation in uremic patients on hemodialysis. *Biological Trace Element Research* 1996; 51:277-283.
191. Miura Y, Nakai K, Sera K, Sato M. Trace elements in sera with renal disease. *Nucl Instr and Meth in Phys Res B* 1999; 150:218- 221.
192. Kaminska-Galwa B, Grzeszczak W, Jedryczko A, Pachelski J. Influence of long term hemodialysis on serum trace elements concentration in patients with chronic renal failure. *Przegl-Lek* 1994;51:9-14.
193. Yılmaz E, Kiraz M, Kara İH. Türk Nefroloji Diyaliz ve Transplantasyon Dergisi I Official Journal of the Turkish Nephrology Association 2000;2:79-83
194. Miguel A, Linares M, Perez A, Moll R, Sanchis J, Escobedo JM, Miguel-Borja JM. (1988). Evidence of an increased susceptibility to lipid peroxidation in red blood cells of chronic renal failure patients. *Nephron*, 50(1):64-5.
195. Schiavon R, De Fanti E, Giavarina D, Biasioli S, Cavalcanti D, Guidi G. Serum paraoxonase activity is decreased in uremic patients. *Clin Chim Acta* 1996; 247: 71-80.

ÖZGEÇMİŞ

Kişisel Bilgiler

Adı Soyadı : Gülay BOLAT DÖNER
Uyruğu : T.C
Doğum tarihi ve yeri : 16/10/1980
Medeni hali : Evli
Telefon : 0 506 237 50 96
E-posta : eegulay@hotmail.com

Eğitim

Derece	Eğitim Birimi	Mezuniyet Tarihi
Yüksek Lisans	KSÜ/Sağlık Bilimleri Tıbbi Biyokimya	2019
Lisans	KSÜ/Fen Edebiyat Fakültesi-Biyoloji Bölümü	2011
Önlisans	KSÜ/Sağlık Hizmetleri Yüksek Okulu/Tıbbi Laboratuvar	2007
Önlisans	KSÜ/GMYO/İİBF/İşletmecilik	2004
Lise	Göksun Sağlık Meslek Lisesi (Hemşirelik)	1998

İş Denevimi

Yıl	Yer
2001	Pazarcık Yumaklıcerit Sağlık Ocağı
2001	Göksun Devlet Hastanesi
2005	Kahramanmaraş Devlet Hastanesi
2013-Devam eden	Kahramanmaraş İl Sağlık Müdürlüğü

Yabancı Diller

İngilizce, Çeçence

Hobiler

Botanik, Ahşap Boyama, Kitap okuma, Pilates

Yayınlar

1. Gülay Bolat Döner, Safiye Şeyma Taner, İlder Demirhan, Mehmet Ali Öktem, Emrah Aksan, Gürkan Çıkım. Talasemi ve demir eksikliğinin ayırıcı tanısında eritrosit indekslerinin rolünün değerlendirilmesi. Türk Biyokimya Dergisi, 2016, 41 (1), Kahramanmaraş Talasemi Sempozyumu I, 7-9 Nisan 2016, Kahramanmaraş



EKLER

BİLGİLENDİRİLMİŞ GÖNÜLLÜ OLUR FORMU (HASTA OLMAYAN GÖNÜLLÜ İÇİN)

Kronik Böbrek Yetmezliği (KBY) ileri derecede fonksiyon bozukluğuna bağlı olarak gelişen, yıllar içerisinde hasta sayısında belirgin artış gösteren, böbreklerin yetersiz çalışmasına bağlı olarak metabolik artıkların atılamadığı, insan sağlığını tehdit eden çok önemli hastalıklardan birisidir. KBY yıllar içerisinde vücutta birçok patolojiye yol açmaktadır. Bunların en önemlilerinden bazıları endotel disfonksiyonu, lipid peroksidasyonu gibi sonuçlara yol açan oksidan- antioksidan dengesinin, oksidanlar lehine bozulmasıdır. Kronik böbrek yetmezliği sıklıkla oksidatif stres ile ilişkilidir. Biz, hemodiyaliz tedavisi uygulanan hastalardan alınan kan örneklerinde ve hastalık bulunmayan kontrol grubu kan örneklerinde, KBY hastalarında endotel fonksiyon bozukluğu ve lipid peroksidasyon patolojisine yol açan bazı oksidan ve antioksidan sistem parametrelerinin yıllar içerisindeki değişimini incelemeyi amaçlıyoruz. Araştırmanın ismi “Yıllara Göre Diyaliz Hastalarında Damar Endotel Disfonksiyonu Yapan Serbest Radikallerin ve Antioksidan Sistemin İncelenmesi” dir.

Araştırma yaklaşık 1 yıl sürecektir.

Bu araştırmada sizin için herhangi bir risk ve zarar söz konusu değildir. Bu çalışmaya katılmayı reddedebilirsiniz. Bu araştırmaya katılmak gönüllülük esasına dayalıdır. Çalışma ile ilgili günün 24 saatinde 0505 817 32 87 nolu telefondan Dr. Hamza Şahin ve 0506 344 37 90 nolu telefondan Gülcan Haskaya ile irtibata geçebileceksiniz.

Bu araştırmada sizin için herhangi bir risk ve zarar söz konusu değildir. Bu çalışmaya katılmayı reddedebilirsiniz. Bu araştırmaya katılmak gönüllülük esasına dayalıdır. Çalışma ile ilgili günün 24 saatinde 0506 237 50 96 nolu telefondan Gülay BOLAT DÖNER ile irtibata geçebileceksiniz.

Bu çalışmaya katılmanız için sizden ve kurumunuzdan herhangi bir ücret istenmeyecektir. Çalışmaya katıldığınız için size ödeme de yapılmayacaktır.

Araştırmanın sonuçları bilimsel amaçla kullanılacaktır. Size ait tüm tıbbi ve kimlik bilgileriniz gizli tutulacaktır ve araştırma yayımlansa bile kimlik bilgileriniz verilmeyecektir, ancak araştırmanın izleyicileri, yoklama yapanlar, etik kurullar ve resmi makamlar gerektiğinde tıbbi bilgilerinize ulaşabileceklerdir. Siz de istediğinizde tıbbi bilgilerinize ulaşabileceksiniz.

Gönüllünün Beyanı:(Kendi El Yazısı İle)

Gönüllünün Adı / Soyadı / İmzası/ Tarih

Araştırma Ekibinde Yer Alan Ve Yetkin Bir Araştırmacının Adı / Soyadı / İmzası / Tarih

Gerekliyse Olur İşlemine Tanık Olan Kişinin Adı / Soyadı / İmzası / Tarih

Gerekliyse Yasal Temsilcinin Adı / Soyadı / İmzası / Tarih

BİLGİLENDİRİLMİŞ GÖNÜLLÜ OLUR FORMU (HASTA İÇİN)

Kronik Böbrek Yetmezliği (KBY) ileri derecede fonksiyon bozukluğuna bağlı olarak gelişen, yıllar içerisinde hasta sayısında belirgin artış gösteren, böbreklerin yetersiz çalışmasına bağlı olarak metabolik artıkların atılamadığı, insan sağlığını tehdit eden çok önemli hastalıklardan birisidir. KBY yıllar içerisinde vücutta birçok patolojiye yol açmaktadır. Bunların en önemlilerinden bazıları endotel disfonksiyonu, lipid peroksidasyonu gibi sonuçlara yol açan oksidan- antioksidan dengesinin, oksidanlar lehine bozulmasıdır. Kronik böbrek yetmezliği sıklıkla oksidatif stres ile ilişkilidir. Biz, hemodiyaliz tedavisi uygulanan hastalardan alınan kan örneklerinde ve hastalık bulunmayan kontrol grubu kan örneklerinde, KBY hastalarında endotel fonksiyon bozukluğu ve lipid peroksidasyon patolojisine yol açan bazı oksidan ve antioksidan sistem parametrelerinin yıllar içerisindeki değişimini incelemeyi amaçlıyoruz. Araştırmanın ismi “Yıllara Göre Diyaliz Hastalarında Damar Endotel Disfonksiyonu Yapan Serbest Radikallerin ve Antioksidan Sistemin İncelenmesi” dir.

Araştırma yaklaşık 1 yıl sürecektir.

Bu araştırmada sizin için herhangi bir risk ve zarar söz konusu değildir. Bu çalışmaya katılmayı reddedebilirsiniz. Bu araştırmaya katılmak gönüllülük esasına dayalıdır. Çalışma ile ilgili günün 24 saatinde 0506 237 50 96 nolu telefonda Gulay BOLAT DÖNER ile irtibata geçebilirsiniz.

Araştırmaya hemodiyaliz tedavisi uygulanan siz hastalarımızdan 120 birey dahil edilecektir. Eğer çalışmaya katılmayı kabul ederseniz sizden 4 ml olmak üzere enjektörle kolun ön yüzünden kan alınması planlanmaktadır.

Bu çalışmaya katılmanız için sizden ve kurumunuzdan herhangi bir ücret istenmeyecektir. Çalışmaya katıldığınız için size ödeme de yapılmayacaktır.

Araştırmanın sonuçları bilimsel amaçla kullanılacaktır. Size ait tüm tıbbi ve kimlik bilgileriniz gizli tutulacaktır ve araştırma yayınlansa bile kimlik bilgileriniz verilmeyecektir, ancak araştırmanın izleyicileri, yoklama yapanlar, etik kurullar ve resmi makamlar gerektiğinde tıbbi bilgilerinize ulaşılabileceklerdir. Siz de istediğinizde tıbbi bilgilerinize ulaşabileceksiniz.

Gönüllünün Beyanı:(Kendi El Yazısı İle)

Gönüllünün Adı / Soyadı / İmzası/ Tarih

Araştırma Ekibinde Yer Alan Ve Yetkin Bir Araştırmacının Adı / Soyadı / İmzası / Tarih

Gerekliyse Olur İşlemine Tanık Olan Kişinin Adı / Soyadı / İmzası / Tarih

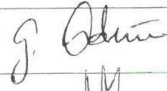






Gerekliyse Yasal Temsilcinin Adı / Soyadı / İmzası / Tarih

**KAHRAMANMARAŞ SÜTÇÜ İMAM ÜNİVERSİTESİ TIP FAKÜLTESİ
BİLİMSEL ARAŞTIRMALAR ETİK KURULU KARAR FORMU**

BAŞVURU BİLGİLERİ	Araştırmanın Başlığı	Yıllara Göre Diyaliz Hastalarında Damar Endotel Disfonksiyonu Y Serbest Radikallerin ve Antioksidan Sistemin İncelenmesi		
	Sorumlu Araştırmacı	Prof. Dr. Fatma İNANÇ TOLUN		
	Başvuru Tarihi	02.12.2014		
	Protokol No	207		
ARAŞTIRMANIN TÜRÜ	Kan, idrar, doku, radyolojik görüntü gibi biyokimya, mikrobiyoloji, patoloji ve radyoloji koleks materyalleriyle tetkik, tahlil ve tedavi işlemleri sırasında elde edilmiş materyalleriyle yapılacak araştırma:			
ARAŞTIRMAYA KATILAN MERKEZLER	TEK MERKEZ <input type="checkbox"/>	ÇOK MERKEZLİ <input checked="" type="checkbox"/>	ULUSAL <input type="checkbox"/>	ULUSLARARASI <input type="checkbox"/>
KARAR BİLGİLERİ	Oturum No: 2014/18	Karar No: 01	Tarih: 29.12.2014	
	Yukarıda başvuru bilgileri verilen araştırma dosyası; araştırmanın gerekçe, amaç, yaklaşım ve yöntem dikkate alınarak incelenmiş ve araştırmanın gerçekleştirilmesinde etik ve bilimsel yönden sak bulunmadığı toplantıya katılan üyelerin oy birliği ile KABUL EDİLMİŞTİR.			

KAHRAMANMARAŞ SÜTÇÜ İMAM ÜNİVERSİTESİ TIP FAKÜLTESİ BİLİMSEL ARAŞTIRMALAR ETİK KURULU

BAŞKANIN UNVANI / ADI / SOYADI Prof. Dr. Gökhan ÖZDEMİR

Unvanı/Adı/Soyadı	Uzmanlık Alanı	Kurumu	Araştırma ile ilişki		Katılım		İmza
			E <input type="checkbox"/>	H <input checked="" type="checkbox"/>	E <input type="checkbox"/>	H <input type="checkbox"/>	
Prof. Dr. Gökhan ÖZDEMİR Başkan	Göz Hastalıkları	KSÜ Tıp Fakültesi	E <input type="checkbox"/>	H <input checked="" type="checkbox"/>	E <input checked="" type="checkbox"/>	H <input type="checkbox"/>	
Prof. Dr. Metin KILINÇ Üye	Tıbbi Biyokimya	KSÜ Tıp Fakültesi	E <input type="checkbox"/>	H <input checked="" type="checkbox"/>	E <input checked="" type="checkbox"/>	H <input type="checkbox"/>	
Prof. Dr. Ertan BÜLBÜLOĞLU Üye	Genel Cerrahi	KSÜ Tıp Fakültesi	E <input type="checkbox"/>	H <input checked="" type="checkbox"/>	E <input type="checkbox"/>	H <input checked="" type="checkbox"/>	KATILMADI
Prof. Dr. Mustafa GÖKÇE Üye	Noroloji	KSÜ Tıp Fakültesi	E <input type="checkbox"/>	H <input checked="" type="checkbox"/>	E <input type="checkbox"/>	H <input checked="" type="checkbox"/>	KATILMADI
Doç. Dr. Perihan ÖZTÜRK Üye	Dermatoloji	KSÜ Tıp Fakültesi	E <input type="checkbox"/>	H <input checked="" type="checkbox"/>	E <input checked="" type="checkbox"/>	H <input type="checkbox"/>	
Doç. Dr. Kamile GÜL Üye	Endokrinoloji	KSÜ Tıp Fakültesi	E <input type="checkbox"/>	H <input checked="" type="checkbox"/>	E <input checked="" type="checkbox"/>	H <input type="checkbox"/>	
Doç. Dr. Ekrem KİREÇCİ Üye	Tıbbi Mikrobiyoloji	KSÜ Tıp Fakültesi	E <input type="checkbox"/>	H <input checked="" type="checkbox"/>	E <input checked="" type="checkbox"/>	H <input type="checkbox"/>	
Yrd. Doç. Dr. Hamide SAYAR Üye	Patoloji	KSÜ Tıp Fakültesi	E <input type="checkbox"/>	H <input checked="" type="checkbox"/>	E <input checked="" type="checkbox"/>	H <input type="checkbox"/>	
Yrd. Doç. Dr. B. Nurten SERİNÇEÇ Üye	Fizyoloji	KSÜ Tıp Fakültesi	E <input type="checkbox"/>	H <input checked="" type="checkbox"/>	E <input checked="" type="checkbox"/>	H <input type="checkbox"/>	
ŞERH (VARSA)							