

T.C.
VAN YÜZÜNCÜ YIL ÜNİVERSİTESİ
SAĞLIK BİLİMLERİ ENSTİTÜSÜ

**HEMODİYALİZ HASTALARINDA SİSTATİN C DÜZEYLERİ İLE
OKSİDAN-ANTIOKSİDAN DURUM VE İNFLAMASYON
ARASINDAKİ İLİŞKİ**

Hemşire Murat DURGAÇ
BİYOKİMYA ANABİLİM DALI
(VETERİNER PROGRAMI)
YÜKSEK LİSANS TEZİ

DANIŞMAN

Prof. Dr. Handan MERT

2. DANIŞMAN

Uzm. Dr. Neyran ÖZCAN

VAN-2019

Bu araştırma Yüzüncü Yıl Üniversitesi Bilimsel Araştırma Projeleri Başkanlığı tarafından TYL-2019-8315 numaralı proje olarak desteklenmiştir.

KABUL VE ONAY

Van Yüzüncü Yıl Üniversitesi Sağlık Bilimleri Enstitüsü, Biyokimya Anabilim Dalında Murat DURGAÇ tarafından hazırlanan "Hemodiyaliz Hastalarında Sistatin C Düzeyleri ile Oksidan-Antioksidan Durum ve İnflamasyon Arasındaki İlişki" adlı tez çalışması aşağıdaki jüri tarafından YÜKSEK LİSANS tezi olarak OY BİRLİĞİ ile kabul edilmiştir.

Tez Savunma Tarihi: 20/12/2019
Prof. Dr. Nihal MERT
Yüzüncü Yıl Üniversitesi

Jüri Başkanı



İmza

Prof. Dr. Tevhide SEL
Ankara Üniversitesi
Jüri Üyesi


İmza

Prof. Dr. Handan MERT
Yüzüncü Yıl Üniversitesi
Jüri Üyesi

Tez hakkında alınan jüri kararı, Van Yüzüncü Yıl Üniversitesi Sağlık Bilimleri Enstitüsü Yönetim Kurulu tarafından onaylanmıştır.


Prof. Dr. Semiha DEDE
Sağlık Bilimleri Enstitüsü Müdürü

ETİK BEYAN

T.C.VAN YÜZÜNCÜ YIL ÜNİVERSİTESİ

SAĞLIK BİLİMLERİ ENSTİTÜSÜ MÜDÜRLÜĞÜ'NE

Yüksek Lisans tezi olarak hazırlayıp sunduğum “Hemodiyaliz Hastalarında Sistatin C Düzeyleri ile Oksidan-Antioksidan Durum ve İnflamasyon Arasındaki İlişki” başlıklı tezim; bilimsel ahlak ve değerlere uygun olarak tarafımdan yazılmıştır. Tezimin fikir/hipotezi tümüyle tez danışmanım ve bana aittir. Tezde yer alan çalışma tarafımdan yapılmış olup, tüm cümleler, yorumlar bana aittir. Bu tezdeki bütün bilgiler akademik kurallara ve etik ilkelere uygun olarak hazırlanıp, bu kural ve ilkeler gereği, çalışmada bana ait olmayan tüm veri, düşünce ve sonuçlara atıf yapılmış ve kaynak gösterilmiştir.

Yukarıda belirtilen hususların doğruluğunu beyan ederim.

Öğrencinin Adı Soyadı: Murat DURGAÇ

Tarih: 20.12.2019

İmza:

TEŞEKKÜR

Bu tez çalıőmasında, her tŒrlŒ destek ve yardımlarını eksik etmeyen danıőmanlarım Prof. Dr. Handan MERT ve Uzman Dr. Neyran ÖZCAN'a sonsuz teőekkŒr ve minnetlerimi sunarım. Her konuda bana yol gösteren ve yardımcı olan Anabilim Dalı Başkanı Prof. Dr. Nihat MERT'e teőekkŒr ederim. Değerli katkılarından dolayı Anabilim Dalımızın diğer Őęretim ũyeleri Prof. Dr. Yeter DEğER ve Prof. Dr. Semiha DEDE'ye, laboratuvar analizlerinin yapılmasında yardımcı olan Doç. Dr. Leyla Mis'e ve çalışmamın istatistik analizlerini yapan Prof. Dr. Sıddık Keskin'e teőekkŒrlerimi sunarım. Araştırmaya maddi destek sağlayan YŒzŒncŒ Yıl ũniversitesi Bilimsel Araştırma Projeleri Başkanlığı'na teőekkŒr ederim. Hayatımın her döneminde olduğu gibi bu dönemde de bana sonsuz destek olan, aileme ŐŒkranlarımı sunarım.

ÖZET

Durgaç M, Hemodiyaliz Hastalarında Sistatin C Düzeyleri ile Oksidan-Antioksidan Durum ve İnflamasyon Arasındaki İlişki. Van Yüzüncü Yıl Üniversitesi, Sağlık Bilimleri Enstitüsü, Veteriner Biyokimya Anabilim Dalı, Yüksek Lisans Tezi, Van 2019. Sistatin C, böbrek fonksiyon bozukluğunun saptanmasında önemli bir belirteç kabul edilmektedir. Bu çalışmanın amacı hemodiyaliz hastalarında sistatin C düzeylerini saptamak, sistatin C düzeyleri ile oksidan-antioksidan durum ve inflamasyon arasındaki ilişkiyi incelemektir. Çalışma grupları 20 hemodiyaliz hastası ve 20 sağlıklı kontrolden oluşturuldu. Kontrol grubundan ve hemodiyalize girmeden önce hemodiyaliz grubundan kan örnekleri alındı. Serumda sistatin C, TAC, TOS, TNF- α , IL-6, IL-18 düzeyleri ELISA'da, CRP ve bazı biyokimyasal parametreler otoanalizörde analiz edildi. Hemodiyaliz grubunun sistatin C, TOS, TNF- α , IL-6, IL-18 ve CRP düzeyleri kontrol grubuna göre istatistiksel olarak önemle yüksek bulundu (sırasıyla, $p < 0.001$, $p < 0.001$, $p < 0.001$, $p < 0.001$, $p < 0.05$, $p < 0.05$). Hemodiyaliz hastalarında sistatin C ile oksidatif stres parametreleri olan TAC, TOS ve inflamasyon biyo belirteçleri olan TNF- α , IL-6, IL-18 ve CRP arasında bir korelasyon tespit edilmedi. Sonuç olarak; hemodiyalize giren kronik böbrek yetmezliği olan hastalarda oksidatif stres ve inflamasyonun arttığı belirlendi. Saptanan bu oksidatif stres ve inflamasyondan dolayı hemodiyaliz hastalarında bu konuda yapılacak yeni çalışmalara ve oksidatif stres ile inflamasyonu azaltacak yeni stratejilere ihtiyaç vardır.

Anahtar kelimeler: Hemodiyaliz, oksidatif stres, inflamasyon, sistatin C

ABSTRACT

Durğaç M, The Relationship Between Cystatin C Levels and Oxidant-Antioxidant Status and Inflammation in Hemodialysis PatientsThe University of Van Yüzüncü Yıl, Health Sciences Institute, Department of Biochemistry, MSci. Thesis, Van, 2019.Cystatin C is considered an important marker for the detection of renal dysfunction. The aim of this study was to determine cystatin C levels in hemodialysis patients and to investigate the relationship between cystatin C levels and oxidant-antioxidant status and inflammation. The study groups consisted of 20 hemodialysis patients and 20 healthy controls. Blood samples were obtained from the control group and from the hemodialysis group before hemodialysis. Serum cystatin C, TAC, TOS, TNF- α , IL-6, IL-18 levels were analyzed by ELISA, CRP and some biochemical parameters were analyzed by autoanalyser. Cystatin C, TOS, TNF- α , IL-6, IL-18 and CRP levels of the hemodialysis group were significantly higher than the control group ($p < 0.001$, $p < 0.001$, $p < 0.001$, $p < 0.001$, $p < 0.05$, $p < 0.05$, respectively). In hemodialysis patients, there was no correlation between cystatin C and oxidative stress parameters TAC, TOS and inflammation biomarkers TNF- α , IL-6, IL-18 and CRP. As a result; oxidative stress and inflammation were increased in patients with chronic renal failure undergoing hemodialysis. Because of this oxidative stress and inflammation, there is a need for new studies on hemodialysis patients and new strategies to reduce oxidative stress and inflammation.

Key words:Hemodialysis patients, oxidative stress, inflammation, Cystatin C

İÇİNDEKİLER

KABUL VE ONAY.....	II
ETİK BEYAN.....	III
TEŞEKKÜR.....	IV
ÖZET.....	V
ABSTRACT.....	VI
İÇİNDEKİLER.....	VII
SİMGELER VE KISALTMALAR.....	X
ŞEKİLLER LİSTESİ.....	XII
TABLolar LİSTESİ.....	XIII
1. GİRİŞ.....	1
2. GENEL BİLGİLER.....	3
2.1. Böbrek.....	3
2.1.1. Böbreklerin anatomik yapısı.....	3
2.1.2. Böbreklerin histolojik yapısı.....	4
2.1.3. Böbreklerin arter sistemi.....	4
2.2. Nefronların Yapısı ve Fonksiyonları.....	5
2.2.1. Glomerülüs.....	6
2.2.2. Proksimal tubül.....	6
2.2.3. Henle kulpu.....	6
2.2.4. Distal tubül.....	6
2.2.5. Kollektör kanallar.....	6
2.3. Böbreklerin Görevleri.....	7
2.4. Kronik Böbrek Yetmezliği (KBY).....	7
2.4.1. Tanımı.....	7
2.4.2. Kronik böbrek yetmezliğinin nedenleri.....	8
2.4.3. İnsidansı ve epidemiyolojisi.....	9
2.4.4. Evreleri.....	9
2.4.5. Klinik özellikleri.....	11
2.4.6. Tedavisi.....	13
2.5. Diyaliz.....	14
2.5.1. Periton diyalizi.....	15

2.5.2. Hemodiyaliz.....	15
2.6. Sistatin C.....	19
2.7. Oksidatif Stres ve Antioksidan Savunma.....	20
2.7.1. Total antioksidan kapasite (TAC).....	21
2.7.2. Total oksidan durum (TOS).....	22
2.8. İnflamasyon ve Belirteçleri.....	22
2.8.1. C-Reaktif protein (CRP).....	23
2.8.2. Tümör nekroz faktör- alfa (TNF- α).....	24
2.8.3. İnterlökin-6 (IL-6).....	24
2.8.4. İnterlökin-18 (IL-18).....	25
2.9. Biyokimyasal Parametreler.....	26
2.9.1. Üre.....	26
2.9.2. Kreatinin.....	26
2.9.3. Glukoz.....	27
2.9.4. Total protein.....	26
2.9.5. Albumin.....	27
2.9.6. Troponin.....	27
2.9.7. CK-MB.....	27
2.9.8. Trigliserit (TG).....	28
2.9.9. Kolesterol.....	28
2.9.10. Çok düşük dansiteli lipoprotein (VLDL).....	28
2.9.11. Düşük dansiteli lipoprotein (LDL).....	29
2.9.12. Yüksek dansiteli lipoprotein (HDL).....	29
2.9.13.Sodyum (Na).....	29
2.9.14.Potasyum (K).....	30
2.9.15. Klor (Cl).....	31
2.9.16. Kalsiyum (Ca).....	31
2.9.17 Demir (Fe).....	31
3.GEREÇ VE YÖNTEM.....	33
3.1. Materyal.....	33
3.1.1. Kullanılan alet ve malzemeler.....	33
3.1.2. Kullanılan kimyasal maddeler.....	33

3.2.Yöntem.....	34
3.2.1. Hastaların değerlendirilmesi ve grupların oluşturulması.....	34
3.2.2. Kan örneklerinin alınması.....	34
3.3. Parametrelerin Analizlerinin Yapılması.....	35
3.3.1. Sistatin C analizi.....	35
3.3.2. TAC analizi.....	37
3.3.3. TOS analizi.....	37
3.3.4. TNF- α analizi.....	38
3.3.5. IL-6 analizi.....	39
3.3.6. IL-18 analizi.....	40
3.3.7. CRP analizi.....	41
3.3.8. Üre analizi.....	41
3.3.9. Kreatinin analizi.....	42
3.3.10. Glukoz analizi.....	42
3.3.11. Total protein analizi.....	42
3.3.12. Albumin analizi.....	43
3.3.13. CK-MB analizi.....	43
3.3.14. Troponin analizi.....	43
3.3.15. Trigliserit analizi.....	44
3.3.16. Kolesterol analizi.....	44
3.3.17. LDL analizi.....	44
3.3.18 HDL analizi.....	45
3.3.19. VLDL analizi.....	45
3.3.20. Sodyum analizi.....	45
3.3.21. Potasyum analizi.....	45
3.3.22. Klor analizi.....	45
3.3.23. Kalsiyum analizi.....	46
3.3.24. Demir analizi.....	46
3.4. İstatistiksel Analiz.....	46
4. BULGULAR.....	47
5. TARTIŞMA VE SONUÇ	58
KAYNAKLAR.....	66

ÖZGEÇMİŞ.....	75
EKLER	76
EK 1. Girişimsel Olmayan Klinik Araştırmalar Etik Kurulu Karar Formu.....	76
EK 2. Tez Orijinallik Raporu	78



SİMGELER VE KISALTMALAR

ABY	: Akut Böbrek Yetmezliği
Ca	: Kalsiyum
Cl	: Klor
cm	: Santimetre
CRP	: C Reaktif Protein
Da	: Dalton
Dk	: Dakika
dl	: Desilitre
DM	: Diabetes Mellitus
EPO	: Eritropoietin
Fe	: Demir
g	: Gram
GFD	: Glomerül Filtrasyon Değeri
GFH	: Glomerüler Filtrasyon Hızı
HD	: Hemodiyaliz
HT	: Hipertansiyon
IL	: İnterlökin
K	: Potasyum
KBH	: Kronik Böbrek Hastalığı
KBY	: Kronik Böbrek Yetmezliği
KKY	: Konjetif Kalp Yetmezliği
L	: Litre
LDL	: Düşük Dansiteli Lipoprotein
Mg	: Magnezyum
mg	: Miligram
ml	: Mililitre
mmol	: Milimol
Na	: Sodyum
NaCl	: Sodyum Klorür
PD	: Periton Diyaliz

RRT	: Renal Replasman Tedavi
SDBY	: Son Dönem Böbrek Yetmezliği
TAC	: Total Antioksidan Kapasite
TND	: Türk Nefroloji Derneği
TNF-α	: Tümör Nekroz Faktör-Alfa
TOS:	: Total Oksidan Durum
TG	: Trigliserit



ŞEKİLLER LİSTESİ

Şekil 1. Böbreklerin anatomik yapısı.....	4
Şekil 2. Nefron yapısı.....	5
Şekil 3. Diyalizör	17
Şekil 4. Kontrol ve hemodiyaliz grubunun sistatin C düzeyleri.....	49
Şekil 5. Kontrol ve hemodiyaliz grubunun TAC düzeyleri.....	49
Şekil 6. Kontrol ve hemodiyaliz grubunun TOS düzeyleri.....	50
Şekil 7. Kontrol ve hemodiyaliz grubunun TNF- α düzeyleri.....	50
Şekil 8. Kontrol ve hemodiyaliz grubunun IL-6 düzeyleri.....	51
Şekil 9. Kontrol ve hemodiyaliz grubunun IL-18 düzeyleri.....	51
Şekil 10. Kontrol ve hemodiyaliz grubunun CRP düzeyleri.....	52

TABLULAR LİSTESİ

Tablo 1. Plazma ve idrardaki madde miktarlarının karşılaştırması.....	3
Tablo 2. Kronik böbrek hastalığı nedenleri.....	9
Tablo 3. Kronik böbrek hastalığında GFH kategorileri.....	10
Tablo 4. Serum ile hemodiyaliz solüsyonlarındaki bileşimlerin karşılaştırması....	18
Tablo 5. Artan oksidan stres ve azalan antioksidan savunma sebepleri.....	21
Tablo 6. İncelenen biyokimyasal parametrelerin referans aralıkları.....	35
Tablo 7. Grupların demografik verileri.....	47
Tablo 8. Grupların sistatin C, TAC, TOS, TNF- α , IL-6, IL18 düzeyleri.....	48
Tablo 9. Kontrol ve hemodiyaliz grubunun üre, kreatinin, glukoz, total protein ve albumin düzeyleri.....	52
Tablo 10. Kontrol ve hemodiyaliz grubunun kolesterol, trigliserit, VLDL, LDL ve HDL düzeyleri.....	53
Tablo 11. Kontrol ve hemodiyaliz grubunun troponin düzeyleri ile ve CK-MB aktiviteleri.....	54
Tablo 12. Kontrol ve hemodiyaliz grubunun bazı mineral düzeyleri.....	55
Tablo 13. Hemodiyaliz grubunda özellikler arası korelasyon katsayılar.....	56
Tablo 14. Kontrol grubunda özellikler arası korelasyon katsayıları.....	57

1. GİRİŞ

Kronik böbrek yetmezliği (KBY), çeşitli sebeplere bağlı olarak nefronların dönüşümsüz ve ilerleyici hasarı sonucu gelişen bir hastalıktır. Yapılan tetkikler sonucu hastaların glomerüler filtrasyon hızı (GFH) düşükse ve bu düşük değer 3-6 aydan beri devam ediyorsa bu sendromun varlığından söz edilir. Böbrek yetmezliği ilerledikçe böbreklerin biyokimyasal, fizyolojik ve hormonal fonksiyonlarında hızla ilerleyen kayıplar oluşur. Normalde vücutta sağlıklı böbreklerin attığı metabolitler vücutta birikir. Bu değişiklikler kardiyovasküler, nörolojik, hematolojik ve immunolojik sistemler ile ilişkilidir ve sonuç olarak hormonal, homeostatik ve metabolik sistemlerde bozulmalar meydana gelir (Bozdağ, 2012).

Kronik böbrek hastalığı, nefron fonksiyonlarında ve nefron sayısında azalma ile karakterize bir hastalıktır. Genellikle böbrek yetmezliği, hastalığın son döneminde gelişir ve çok farklı etiyolojik nedenleri bulunmaktadır. Son dönem böbrek yetmezliği (SDBY) gelişen hastalarda renal replasman tedavilerinden birini başlatmak oldukça önemlidir. Renal replasman tedavileri hemodiyaliz, periton diyalizi ve böbrek transplantasyonudur (Bozdağ, 2012).

Kronik böbrek yetmezliği tanısı için üre, kreatinin ve GFH değerlerinin yanında son yıllarda yapılan çalışmalarda sistatin C önemli bir parametre olarak görülmektedir. Sistatin C böbreklerden rezorbe olup süzüldüğü için iyi bir böbrek göstergesi olduğu düşünülmektedir. Sistatin C düşük molekül ağırlıklı (13-kD) bir protein olup, sistein proteinaz inhibitörüdür ve vücuttaki fonksiyonel tüm hücrelerden sentezlenir. Küçük molekül yapısı ve bazik izoelektrik pH (pI)'sından dolayı diğer proteinlere göre glomerüllerden serbestçe süzülebilir. Sabit endojen yapım hızına sahip olan sistatin C; düşük molekül ağırlıklı bir protein olması, glomerüllerden serbestçe filtre edilmesi, böbrek dışı bir atılım yolunun olmaması, tübüler sekresyona uğramaması ve kreatininden farklı olarak vücut kas kitlesinden, cinsiyetten ve yaştan etkilenmemesi nedeniyle GFR'deki değişiklikleri izlemede serum kreatinin düzeyi ve kreatinin klirensine göre daha duyarlı ve yeni bir marker olarak kabul edilmektedir (Ordu, 2009; Acar Ağırağaç, 2014).

Kronik böbrek yetmezliğinde üremik metabolitler oksidatif stres ve inflamasyonun ilerlemesine neden olur. Kronik inflamasyon, KBY hastalarında artmış

morbidite ve mortalite ile birlikte sıkça görülmektedir. İnflamasyon KBY'nin ilk evrelerinden son dönemine kadar, hastalığın progresyonu ile doğru orantılı olarak artar. CRP, IL-6 ve TNF-alfa, IL-18 gibi pro-inflamatuar belirteçler inflamasyonu değerlendirmede etkin olarak kullanılmaktadır (Avcı Çiçek, 2013).

Bu çalışma ile hemodiyaliz hastalarında başta sistatin C olmak üzere, oksidatif stres belirteçleri olarak TAC, TOS, inflamasyon belirteçleri olarak da CRP, IL-6, TNF-alfa, IL-18 düzeyleri saptanacaktır. Ayrıca biyokimyasal parametrelerden serum glukoz, üre, kreatinin, total protein, albumin, kolesterol, trigliserit, LDL, HDL, VLDL, CK-MB, troponin, sodyum, potasyum, klor, kalsiyum, demir seviyeleri de incelenecektir. Böylece hemodiyaliz hastalarının oksidatif stres ve inflamatuvar durumu incelenmiş, sistatin C ile aralarındaki ilişki saptanmış olacaktır. Ayrıca bakılacak bazı biyokimyasal parametreler ile hemodiyaliz hastalarının lipit profili, kalp biyomarkerleri ve bazı mineral madde düzeyleri de araştırılmış olacaktır. Hemodiyaliz hastalarında yapılması planlanan bu çalışma, bakılacak bu parametreler ile oldukça kapsamlı bir çalışma niteliğindedir.

2. GENEL BİLGİLER

2.1. Böbrek

Böbrekler normal sağlıklı bir insan vücudunun iç dengesinin sabit kalması ve sağlıklı bir yaşamın sürdürülmesi için önemlidir. Bu dengenin sağlanabilmesi için iyonların vücuda alınmasıyla artan suyun ve metabolizma sonucu oluşan artık maddelerin devamlı vücudun dışına atılması gerekmektedir. Cilt ve bağırsakların az da olsa bu dengeyi koruma ve düzenlemede desteği olmasına rağmen, vücuttaki atık ürünlerin ve fazla sıvının asıl dengesini sağlayan ve hayati önem taşıyan organ böbreklerdir. İnsan vücudundaki böbrekler iç dengeyi sabitlemek için, plazmadan daha fazla hacimce filtrat oluşturmaktadır. Böbrekler solütlerin ve suyun seçici bir tutuculukla atılmasını hassas bir şekilde gerçekleştirir. Bu seçici tutuculuğun etkileri olarak plazmadaki ve idrardaki maddelerin konsantrasyonları Tablo 1’de karşılaştırarak gösterilmiştir (Yöntem, 2009).

Tablo 1. Plazma ve idrardaki madde miktarlarının karşılaştırılması (Yöntem, 2009)

Madde	Plazma	İdrar
Sodyum (mmol/L)	140	90
Üre (mg/L)	30	900
Kreatinin (mg/L)	0.9	136
Glukoz açlık (mg/L)	77	0

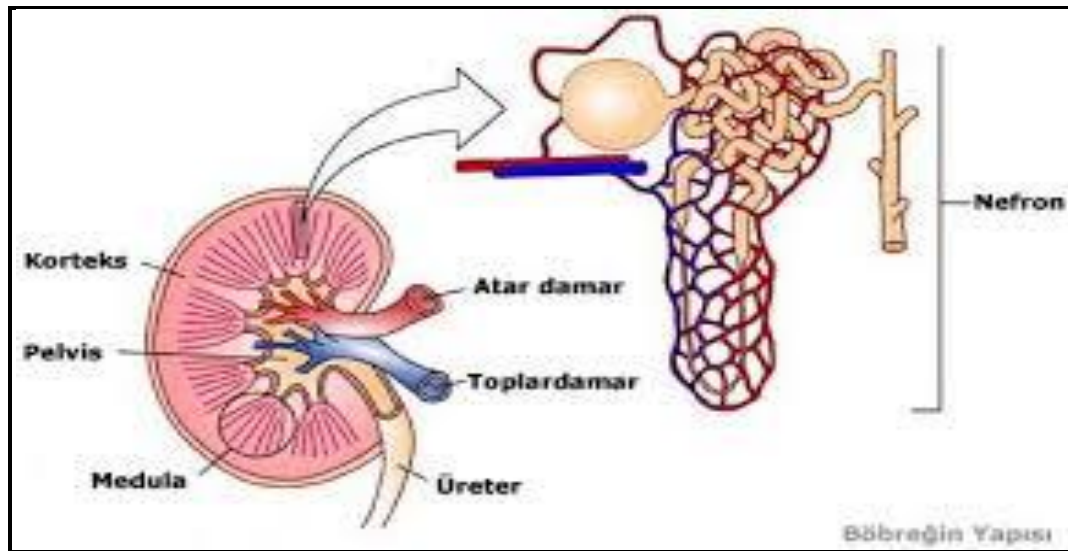
2.1.1. Böbreklerin anatomik yapısı

Böbrekler karın boşluğunun arka tarafında, omurganın sağında ve solunda bulunmakta olup, T12-L3 vertebralar hizasında yer alan iki adet organdır. Yetişkin bir insanda her biri yaklaşık olarak 125-175 g ağırlığında ve 12 cm boyundadır. Böbrekler, insan vücudunda önemli derecede korunmuş organlardır. Arka tarafında kalın sırt kasları, üst tarafında ve yan tarafında 11. ve 12. kaburga kemikleri, önde ve yanda ise karın duvarı kasları ile çevrelenmiştir. Bu kas tabakasının altında prerenal

yağ dokusu bulunmaktadır. Böbrekler yağ dokusu bakımından zengin yerleşimlidir (Bozdağ, 2012).

2.1.2. Böbreklerin histolojik yapısı

Böbreklerin dış yüzü capsula renalis adı verilen bir zarla kaplıdır. Bu fibröz kapsül böbreğin dış tarafında gerçekleşen olayların içe, iç tarafta gerçekleşen olayların ise dış tarafa geçmesini önler. Böbreğin dışını örten bu fibröz kapsül; böbrek içi olaylarının dışa ya da dıştaki olayların içe geçişini önlemek üzere bir bariyer oluşturur. Böbreklerin dış tarafında açık renkli olarak görünen korteks, iç tarafında ise koyu renkte olan medulla vardır (Erek, 2005; Bilge, 2010) (Şekil 1).



Şekil 1. Böbrek anatomik yapısı (Anonim, 2019a)

Medulla 8-18 adet çizgili bir görüntü oluşturan, koni şeklini alan piramitden oluşmuştur. Piramitlerin alt tarafı kortekse bakar. Tepe kısmı papilla ismini almaktadır. Piramitlerin alt kısmından korteksin iç tarafına doğru çizgiler uzanmaktadır. Papilla yüzeyine 7 ana kollektör (toplayıcı) kanal açılmaktadır. Bu piramitlerin uç kısmı böbrek boşluğu ismini alan sinüs renalise bakmaktadır. Papillaların yüzeyinde sayıları 20-25 aralığında değişmekte olan gözenekler vardır ve bu gözeneklerden idrar süzülmemektedir (Odabaş, 2009).

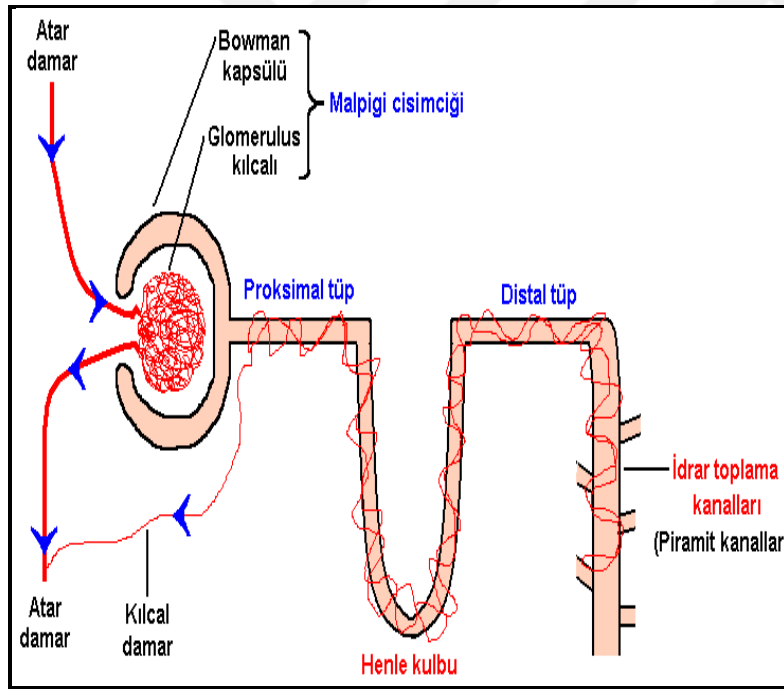
2.1.3. Böbreklerin arter sistemi

Böbreğin arter damarları, 1. lomber vertebra hizasında süperior mezenterik arterin alt kısmında abdominal aorttan çıkarak çoğunlukla tek bir arter olarak dik bir

açı ile ayrılır ve renal sinüslerden böbreğe girerler (Şekil 1). Böbreğin sağ renal arter damarı sol artere göre daha büyük ve boy olarak daha uzundur. Böbrek parankim dokusuna girer ve ön-arka dallara, daha sonra alt ve orta lob damarlarına ayrılırlar. Renal venler ise böbrek arterlerinin anteriorunda yer alır. Sol taraftaki renal ven damarları soldaki venlere göre yaklaşık olarak 3 kat daha büyüklüğe sahiptir. Her iki taraftaki renal venler vena cava inferiora açılır (Aksoy, 2000).

2.2. Nefronların Yapısı ve Fonksiyonları

Nefron böbreklerin en küçük fonksiyonel birimidir. Her bir böbrekte bir milyon civarında nefron bulunur. Nefronların uzunluğu her insandan insana değişkenlik göstermekle birlikte, yaklaşık olarak 50 mm'dir. Her nefronun tek başına idrar yapma özelliği bulunmaktadır. Bir nefron iki kısımdan oluşur: Sıvının kandan filtre edildiği yer olan glomerül ve filtre edilmiş sıvının, sonunda idrara dönüştüğü uzun, kıvrımlı bir yer olan tubüldür (Erek, 2005; Odabaş, 2009) (Şekil 2).



Şekil 2. Nefronun yapısı (Anonim, 2019b)

Nefronların görevi; kan plazmasını böbreklerden geçerken atık maddelerden temizleyip, atmaktır. Temizlemesi gereken maddeler kreatinin, üre, ürik asit gibi metabolizma sonucu oluşan artıklar ile K^+ , Na^+ , Cl^- , H^+ iyonları gibi vücutta bırakılma eğilimi gösteren maddelerdir (Bilge, 2010). Her nefron proksimal tubül,

distal tubül, glomerül, henle kulpu ve kollektör kanalları olmak üzere 5 bölümden oluşmaktadır (Akpolat ve ark., 2007).

2.2.1. Glomerülüs

Glomerülüs içinde, glomerüler yumak ve Bowman kapsülü vardır. Glomerülüsün temel işlevi, dışarıdan alınan ilaç ve toksinleri uzaklaştırarak üre, kreatinin ve ürik asit gibi metabolik ürünler ile sodyum başta olmak üzere elektrolitlerin süzülme işlemini gerçekleştirmektir (Jungueira ve ark., 1993).

2.2.2. Proksimal tubül

Su, elektrolit ve metabolitlerin en fazla geri emildiği bölüm proksimal tubüldür. Glomerüllerden süzülen sodyum ve suyun % 60-70'i nefronun proksimal tubülüs bölümünden geri emilmektedir. Filtre olan bütün glukoz, potasyum, ürat, küçük molekül ağırlıklı proteinlerin hepsi, aminoasit, üre, bikarbonat, fosfat, sülfat ve kalsiyumun ise değişik miktarları buradan emilmektedir (Dilek ve Akpolat, 2007).

2.2.3. Henle kulpu

Henle kulpu U şeklindeki ince kolları ile idrarın konsantre ve dilüe edilmesinde görev almaktadır (Akpolat ve ark., 2007).

2.2.4. Distal tubül

Distal tubülüste potasyumun dışarı verildiği, sodyumun emildiği bir iyon değişim bölgesi bulunur. Burada asit-baz dengesi sağlanmaktadır (Akpolat ve ark., 2007).

2.2.5. Kollektör kanallar

Her bir nefronun distal tubülü, toplayıcı kanallara (kollektör tüplere) açılır. Kollektör tüp kanalları içinde suya geçirgen olan kanalcık proteinleri vardır. Bu protein tabiatlı kanalcıklar antidiüretik hormonla aktive olurlar ve suyun hipertonic medullaya emilimi ve sonuçta idrarın konsantrasyonunda önemli rol oynarlar (Erek, 2005; Bilge, 2010).

2.3. Böbreğin Görevleri

Böbreklerin vücuttaki görevleri şu şekilde sıralanabilir:

- 1) Vücutta bulunan zararlı atık maddeleri süzer, dışarı idrar yolu ile atılımını sağlar.
- 2) Vücut için gerekli olan bazı minerallerin, glukozun, proteinlerin ve suyun dengede tutulmasını sağlar.
- 3) Böbreklerden salgılanan hormonlar ile tansiyonun düzenlenmesi sağlanır.
- 4) Böbreklerden salgılanan eritropoetin (EPO) hormonu kemik iliğine etki ederek kan yapımını uyarır.
- 5) Kandaki kalsiyum potasyum seviyesi dengesi için gerekli olan D vitamininin kullanılmasını sağlayarak kemiklerin oluşmasında önemli role sahiptir.
- 6) Vücudumuzdaki asit baz dengesini sağlamakla görevlidirler (Akoğlu, 1996).

2.4. Kronik Böbrek Yetmezliği (KBY)

2.4.1. Tanımı

Kronik böbrek yetmezliği, glomerüler filtrasyon hızının (GFH) azalması sonucu böbreğin fonksiyonlarında görülen kronik ve ilerleyici bozulma hali olarak tanımlanmaktadır. GFH 25 ml/dk'nın altına düştüğünde bu durum meydana gelmektedir. Normalin % 75'i kadar GFH azaldığında buna neden olan durum ortadan kaldırılsa bile, böbrek fonksiyonlarında bozulma sürekli hale gelmektedir. KBY netice itibarı ile nefron fonksiyonları ve nefron sayısının azalması ile sonuçlanan, çoğunlukla son dönem böbrek yetmezliğine (SDBY) kadar ilerleyen, birden fazla etiyolojik nedeni olan patofizyolojik bir durumdur (Pisoni ve ark., 2001).

Son dönem böbrek yetmezliği ise irreversibl olarak endojen renal fonksiyonun kaybı ile karakterize olan ve hastanın yaşamını tehlikeye sokan, üremiyi önlemek amacıyla hastaya sürekli olarak renal replasman tedavileri (RRT)'nin (diyaliz veya transplantasyon gibi) uygulandığı klinik bir tablodur. Akut veya kronik böbrek yetmezliği sonucu oluşan ve vücuttaki bütün organların fonksiyonlarını etkileyerek bozulmasına neden olan sendrom, üremi olarak tanımlanmaktadır. Akut hasarlanma sonrası böbrek, fonksiyonlarını tekrardan kazanabilir. Ancak böbreğin

kronik bozukluklarının çoğu (% 90'ından fazlası) SDBY ile sonuçlanır (Braunwald ve ark., 2004).

Kronik böbrek yetmezliği olan hastalarda böbreğin boyutlarında küçülme ortaya çıkmaktadır. Böbreklerin parankim kaybı ile birlikte gelişen atrofi, hem nefronlardaki atrofiyi, hem de intrarenal arterlerdeki kalınlaşmayı gösterir. Hastalık durumunda histopatolojik olarak nefronlarda, vasküler yapılarda ve interstiyel dokularda bozulmalar meydana gelmektedir. Epitellerinde granüler ve yağlı dejenerasyon, lümenlerinde silendirler, özellikle toplayıcı kanallarda çok büyük silendirler bulunur (Yılmaz, 1985; Akçay, 1986; Arı, 1987; Durmuş, 2002; Şahin, 2004).

2.4.2. Kronik böbrek yetmezliğinin nedenleri

Son dönem böbrek yetmezliğinin nedenleri ile ilgili en güvenilir bilgiler ülkemizde Türk Nefroloji Derneği'nin (TND) yaptığı çalışmalar neticesinde elde edilmiştir. 2004 yılı Türk Nefroloji Derneği-2004 Registry raporuna göre kronik böbrek hastalığı tanısı konulan vakaların etiyolojik dağılımı Tablo 2'de gösterilmiştir. Türkiye'de KBH tanısı konulan vakaları kronik böbrek yetmezliğine götüren sebeplerden ilk üçü kronik glomerulonefrit, diyabet ve hipertansiyon olarak bulunmuştur (Anonim, 2003).

- 1) Prerenal nedenler: Böbreğin süzme fonksiyonlarında bozulma halidir. Bunlar önemli, uzun zaman süre gelen bilateral renal arter embolizmi, renal arter stenozu olarak bilinir.
- 2) Renal nedenler: Kronik tubüler interstiyel nefrit, kronik glomerulonefrit, amiloidozis, diabetes mellitus, kistik hastalıklar, hipertansiyon ve neoplazi gibi böbreklerin kendisine ait hastalıklarıdır.
- 3) Postrenal nedenler: Böbreğin toplama fonksiyonunu yapan sisteminin bozulmasıdır. Bunlar içerisinde en fazla görülmekte olan sebepler idrar yolu obstrüksiyonu, böbrek taşları, böbrek ve idrar yollarında oluşan tümörlerdir (Mert, 1996).
- 4) Diğer Nedenler: Orak hücreli anemi, poliarteritis nodosa, multiple myeloma, bazı antibiyotiklerin alınması, bazı analjeziklerin fazla miktarlarda tüketilmesi, enfeksiyonlar, genetik ve doğuştan gelen bazı hastalıklardır. Yapılan son çalışmalar

obezitenin ve beden kitle indeksindeki artışın böbrek yetmezliği riskini artırdığını göstermektedir (Akpolat ve ark., 2007; Kızıltan ve Türker, 2013).

Tablo 2. Kronik böbrek hastalığı nedenleri (Anonim, 2003).

Hastalık	Türkiye (%)	Avrupa (%)	ABD (%)
Glomerülonefrit	14.2	13	7.8
Diabetes mellitus	22.8	21.2	44.7
Hipertansiyon	18.1	11.8	28
Polikistik böbrek hastalığı	4.9	5.7	2
Kronik interstisiyel nefritler	4.5		
Ürolojik hastalıklar (taş, obstrüksiyon, vb.)	6		2.7
Renal amiloidoz (primer veya sekonder)	2.1		
Bilinen diğer nedenler	5.5		
Nedeni bilinmeyenler	22	20.2	4

2.4.3. İnsidansı ve epidemiyolojisi

Kronik böbrek yetmezliği günümüzde oldukça artmakta olan bir hastalık haline gelmiştir. Türkiye’de senede yaklaşık olarak 15000 hasta son dönem böbrek hastalığı tanısını almaktadır. Bir milyon nüfus içerisinde 390 kişinin son dönem böbrek yetmezliği hastası olduğundan söz edilmektedir. Türk Nefroloji Derneği verilerine bakıldığında ülkemizde de 25000’den fazla hasta, diyaliz tedavisi ile hayatlarını idame ettirmektedirler (Anonim, 2004).

2.4.4. Evreleri

Kronik böbrek hastalığı; 3 ay veya 3 aydan daha uzun süreli böbrek bozuklukları veya GFH değerinde azalmanın meydana gelmesi durumudur. Birim zamanda glomerülden filtre edilen plazma miktarı GFH olarak tanımlanır. GFH, genelde fonksiyona sahip nefronların toplam filtrasyon hızını belirtir. GFH ölçümü serumdaki kreatinin değeri kullanılarak ve aynı zamanda yaş, cinsiyet, ırk ve vücut ölçüsüne de bakılarak bir denklem yardımıyla tahmin edilebilmektedir. Erişkinlerde

normal GFH değeri 125 ml/dk'dır. Amerika Birleşik Devletlerinde Ulusal Böbrek Vakfı (National Kidney Foundation NKF/KDOQI) 2002 yılında kronik böbrek hastalığı ile alakalı bir kılavuz hazırlamıştır. Kronik böbrek hastalığı bu kılavuzda tanımlanmış ve evrelere ayrılmıştır (Lippi ve ark., 2001; Levey ve ark., 2003).

Kronik böbrek yetmezliği GFH değerindeki azalma miktarına göre evrelendirilmesi yapıp, kategorilere ayrılmıştır (Tablo 3).

Tablo 3. Kronik böbrek hastalığında GFH kategorileri (Anon, 2019)

Evreler	GFH (ml/dk/1.73 m²)	İsmlendirme
Evre I	≥90	Normal ya da yüksek
Evre II	60-89	Hafifçe azalmış
Evre III	45-59	Hafif-orta derecede azalmış
Evre IV	30-44	Orta-ağır derecede azalmış
Evre V	15-29	Ağır derecede azalmış
Evre VI	<15	Böbrek yetmezliği

Evre I: Bu evrede böbrek hasarı vardır ve bu hasar olduğu halde GFH değeri diğer evrelere göre iyi korunmaktadır. Hastadan alınan idrar örneği incelendiğinde idrarda protein ve albuminin varlığı tespit edilmiştir.

Evre II: Böbreklerin hasar oranı yükselmiştir. GFH değerinde azalmanın (60-89 ml/dk/1.73 m²) meydana gelmesidir.

Evre III: GFH değerinde orta derecede bir azalma söz konusudur.

Evre IV: GFH değerinde ciddi oranda azalmanın olması durumudur.

Evre V: Böbrek yetmezliğinin en önemli evresidir. GFH'nin 15 ml/dk/1.73m²'nin altına düşmeye başladığı zaman, renal replasman tedavisinin endike olduğu evredir. (Öztürk, 2005; Akpolat ve ark., 2007; Arık ve ark., 2009).

Evre VI: Böbrek yetmezliğinin son evresi olup GFH değeri 15 ml/dk/1.73m²'nin altına düşmüştür.

2.4.5. Klinik özellikleri

Sodyum metabolizması: Bütün KBH olan hastalarda belli bir miktar Na kaybı söz konusudur. Fakat bu kayıp hastalara göre, böbrek hasarının ölçütüne ve cinsine bağlı olarak değişmektedir. Genel olarak serumdaki Na değeri 129 mEq/L değerinden az ise idrar ile sodyum kaybı olmaz. Fakat hastaların bulantı ve kusması varsa veya diyetdeki Na alımında kısıtlamaya gidilirse hiponatreminin gelişmesi kolaylaşmaktadır. Hiponatremi tablosu özellikle tuz (NaCl) kaybı ve nefriti bulunan hastalarda daha kolay ve az zaman içerisinde gerçekleşir. Hiponatremi ciddi ekstrasellüler volüm eksikliğine neden olarak yavaş gelişmekte olan GFH değerinin düşmesine, buna bağlı olarak da böbrek fonksiyonlarının daha çok bozulmasına neden olmaktadır.

Bu durumu yaşayan hastaların belli miktarlarda tuz ve su takviyesi yapılarak hiponatremisi düzeltilirse, hastanın durumunda iyileşme görülür. Bu süreçler genel olarak KBH olan hastalarda nispeten erken dönemde görülmektedir. Böbrek yetmezliğinin hasarı ilerleyince böbreklerin Na atma kapasitesi düşer ve hastalar kolay bir şekilde konjestif kalp yetmezliğine (KKY) veya yüksek miktarda sıvı alımına maruz kalmaktadırlar (Biberoğlu ve ark., 2003).

Potasyum metabolizması: Vücudumuzdaki potasyum miktarını dengeleyen organlar böbreklerdir. Böbrek yetmezliğinin ilk evrelerinde böbreklerin potasyum atmasında bir dengesizlik yoktur. Hiperkalemi, günlük idrar miktarının 500 cc'nin altına düştüğü (GFH 5 ml/dk'nın altına indiği) zaman sorun olarak ortaya çıkmaktadır. Dokuların hasarına sebep olan olaylar, hemolitik olaylar, hiper katabolik durumlar, metabolik asidoz, K tutulmasına sebep olan bazı ilaçlar, yapay tuz kullanımı, bekletilmiş kan nakli gibi bazı durumlarda hiperkalemi gelişmektedir (Biberoğlu ve ark., 2003).

Su metabolizması: Üremi durumunda renal tubül içerisinde yüksek miktarlarda görülen üre ve ozmotik olarak aktif olan diğer metabolitler glomerül filtratının reabsorpsiyonunu düşürerek ozmotik diürece sebep olmaktadır. Bundan dolayı genel olarak, KBH geliştiğinde hastalar poliüri ve polidipsi durumlarını yaşamaktadır. Bu süreç ilk aşamada noktüri olarak ortaya çıkmaktadır. Olay ilerleyince hastaların günde 2-3 litreye yakın sıvı alıp ve çıkardıkları görülmektedir.

Hastalık ilerledikçe idrar ozmolaritesi glomerüler filtrat ile aynı olur, ozmolarite 300 mOsm (dansite:1010) civarındadır (Biberoğlu ve ark., 2003).

Asit-baz dengesi bozukluğu: Böbrekler olması gereken miktarda H⁺ ve endojen asit yükünü ekskrete edememesi sonucu gerçekleşir. KBY'de özellikle enfeksiyonun yüksek olduğu zamanda daha net bir şekilde metabolik asidoz gelişmektedir. Genel olarak GFR 30 ml/dk/1.73m²'nin altına düştüğünde görülmektedir. Plazmadaki bikarbonat konsantrasyon değeri azaldığında ortaya çıkar. Fosfat, sülfat, ürat gibi anyonların plazmadaki artışından dolayı anyon açığı fazlalaşmıştır (Levy ve ark., 2002; Sav ve Utaş, 2005; Braunwald, 2010).

Kalsiyum ve fosfor denge bozukluğu: Bu bozukluk diğer elementlere kıyasla çabuk ortaya çıkar. GFH 25-30 ml/dk/1.73 m²'nin altına inince fosfor retansiyonu görülür. Bu da hipokalsemi ve hiperfosfatemiyeye sebep olmaktadır. Buna karşın paratiroid bezinden parathormon sentezi artarak, fosforun tubüler reabsorbsiyonu önlenmeye ve iyonize kalsiyumun kemikten mobilizasyonu sonucu kana geçmesi sağlanarak, denge korunmaya çalışılır. Fakat bu durum ve böbreklerden salınan kalsitrolün yetersizliği sonucu renal osteodistrofi gelişir (Watson ve ark., 1999; Delmez ve Kaye, 2003).

Üremi: Böbrek fonksiyonlarındaki bozukluk nedeniyle metabolizma atıkları vücudumuzdan yeterli miktarda atılamaz. Böylece kreatinin, üre, metilaminler, guanidinler, poliaminler ve fenoller gibi farklı toksik metabolik atıkların birikimi ve bunların toksisitesi sonucu, birden fazla organda hasar oluşabilir (Sav ve Utaş, 2005; Braunwald, 2010).

Kardiyovasküler sistem: Sıvı ve sodyumun birikmesiyle beraber renin salgılanmasının artması sonucunda hipertansiyon (HT) ile beraber üremik perikardit, endokardit ve miyokardite sebep olmaktadır (Akoğlu ve Süleyman, 1996).

Hematopoetik sistem: Anemi KBY'de sıkça görülmekte olan önemli bir bulgudur. Böbrek yetmezliği kadar ağır bir tablodur. KBY'de anemi tablosunun oluşmasındaki en önemli neden eritropoetin yapımındaki yetersizliğin yanında, üremi ile eritrositlerin ömürlerinin kısa olması, üremi sonucunda iştahsızlığın oluşması ve beslenmenin bozulması sonucunda demir miktarındaki eksiklik, ozmolalitenin düşmesi ile gelişen hemoliz, diyaliz işlemiyle kan kaybedilmesi, üreminin trombosit

fonksiyonlarını bozması ve kanamaya yatkın olma da etkili faktörlerdendir. KBY’de genellikle normositik-normokromik anemi görülmekle birlikte, folat eksikliği belirgin ise megaloblastik anemi, demir eksikliği ağırlıkta ise mikrositik-hipokromik anemi oluşmaktadır.

Hastaların kanamaya yatkınlığı artmaktadır. Trombositler sayı olarak normal değerlerde olduğu halde trombosit işlevlerinde bozulmalar oluşur. Bu durum toksik metabolitlerin trombosit adezyon ve agregasyonunu bozmasına, Von Willebrand Faktör, Faktör-VIII, Platelet Faktör-III eksikliğine ve Tromboksan A2 üretiminin inhibe edilmesine bağlıdır (Levy ve ark., 2002).

Sinir sistemi: Üre ve diğer zehirli atık maddelerin etkisiyle halsizlik, konsantrasyon bozukluğu, huzursuz olma, depresyon, kişilik bozuklukları konvülziyon, denge bozukluğu, ölümlü sonuçlanabilen ve “üremik ensefalopati” denilen olay meydana gelir. Üreminin sinir iletim hızını bozması sonucu ellerde ve ayaklarda yanma, uyuşma, his ve motor kaybının olduğu “periferik nöropati” durumu gelişir (Levy ve ark., 2002).

Diğer: Sürekli susama hissi, aşırı zayıflama, hipotermi, ağız kokması, miyopati, yumuşak doku bozukluğu, renal kist hastalığı ve noktüri gözlenebilir (Akpolat ve ark., 2007).

2.4.6. Tedavisi

KBY’li hastalarda hastalığın progresyonunu etkileyen faktörlere yönelik tedavi yapılır.

1) Hipertansiyonun tedavisi

- Sistemik: ACE inhibitörleri, AT2 reseptör blokerleri, diğer antihipertansif ilaçlar
- İntraglomerüler: ACE inhibitörleri, AT2 reseptör blokerleri

2) Proteinden kısıtlı diyet: Diyetteki protein miktarı hangi düzeyde olması gerektiği çeşitli çalışmalarda ele alınmıştır. Fakat uzun süreli protein kısıtlamasına gidilmesi yararlı olduğuna dair ispatlar yeterli olmadığından, protein miktarının 0.8-1.0 g/kg/gün olması tavsiye edilmiştir (Kasiske ve ark., 1998).

- 3) Fosfor kısıtlayıcı tedavi ve hiperfosfateminin tedavisi
- 4) DM'li hastaların kan şekeri takibinin yapılması
- 5) Lipit seviyesini düşürmek
- 6) Glomerül içi trombozun önlenmesi
- 7) Sigara içiminin önlenmesi
- 8) Renal replasman tedavisi: Son dönem böbrek yetmezliği evresine gelindiğinde yapılacak tedavi seçenekleri diyaliz (periton diyalizi veya hemodiyaliz) veya renal transplantasyondur. Bu tedavilerin kendilerine özgü avantaj ve dezavantajları bulunmaktadır. Hastaların klinik tabloları değerlendirildikten sonra söz konusu tedavilerden birinin uygulanmasına karar verilir. Gerekirse bir tedaviden diğer tedaviye geçiş olabilir (Akpolat ve ark., 2007).

2.5. Diyaliz

Diyaliz kelime anlamı olarak 'çözülme' anlamını taşımaktadır. Diyaliz kelimesi, yarı geçirgen diyaliz membranla osmotik farklılık gösteren parçacıkların ayrılması işlemini anlatmaktadır. Tıp dünyasında diyaliz kanın temizleme süreci olarak kullanılmaktadır (Odabaş, 2009; Erbil, 2009; Bilge, 2010).

Diyaliz; vücudumuzda biriken üre, kreatinin gibi toksik atıkların ve fazla birikmiş suyun bir membran yardımıyla vücuttan uzaklaştırıp, atılması işlemine denir. İlerleyen böbrek yetmezliği tedavisi için kullanılmaktadır. Diyaliz tedavisinin amacı, bozulan böbreklerin fonksiyonlarının bir kısmını düzenleyip hayatın devamını sağlamaktır (Koça, 1997; Çeliker ve ark., 2001; Mahsereci, 2004).

Diyaliz; difüzyon ve ultrafiltrasyon olmak üzere iki prensiple çalışmaktadır. Membranın iki tarafındaki konsantrasyonu baz alarak solütlerin, membranın diğer tarafına geçmesine difüzyon denir. Ultrafiltrasyon ise, hidrostatik veya osmotik basınçla beraber solütlerin membranın diğer yanına hareket etmesidir. Yani diyaliz, yarı geçirgen bir membran vasıtasıyla hastadan çekilen kan ve diyaliz sıvıları arasında sıvı-solüt değişiminin gerçekleşmesi ile yapılan tedavi şeklidir (Bilge, 2010).

Diyalizin farklı iki yöntemi vardır: Periton ve hemodiyaliz (Kaya, 2006).

2.5.1. Periton diyaliz

Periton diyalizi, 1-3 litre dekstroz içerikli bir solüsyon sıvısının periton boşluğu içerisine aktarılması ile gerçekleşir. Zararlı atık maddelerin difüzyonla ve ultra filtrasyonun gerçekleşmesiyle kanın içerisinden ve yakın dokulardan diyaliz solüsyonunun içine geçişi olmaktadır. Bu solüsyonun içeriği olan diyalizatın drenajı sağlandığında, toksik maddeler ve biriken aşırı suyun vücuttan dışarı atılması sağlanmış olur. Bu sırada uzaklaştırılacak olan su ve solüt miktarı, periton boşluğunda beklenen sürede periton boşluğundan emilen su ve solüt miktarı arasındaki dengeye bağlı olmaktadır. Periton diyalizi, zararlı atıkların vücuttan atılması için hemodiyalize oranla daha az kullanılan diyaliz yöntemidir. Her gün ortalama 4-5 defa değişimi söz konusudur. Periton diyalizinde avantaj, hastaların normal hayatlarını sürdürebilme imkanını sunması, hemodiyalize oranla tansiyonun daha iyi kontrolünün yapılabilmesi, uygulamasının kolay olması, diyet kısıtlanmasının azami ölçüde gerektirmesi ve eğitim konusunun kolay ve kısa zamanlı olmasıdır (Serdengeçti, 1997).

2.5.2. Hemodiyaliz

Diyaliz tedavisini ilk olarak akut böbrek yetmezliği olan hastalarda kullanan Willem Koff 1946 yılında uygulamıştır. 1960'lı yıllarda kronik böbrek yetmezliği tanısı alan hastalar için bir tedavi yöntemi olarak uygulanmıştır (Akpolat ve ark., 2007). Hemodiyaliz, hastalardan çekilen kanın pıhtılaşmayı engelleyici bir maddeyle vücut dışında bir makine desteğiyle semipermeable bir zardan geçişini sağlayarak, sıvı solüt dengesinin tekrardan ayarlanıp, hastalara geri verilerek yapılan işlemdir. Sürekli diyaliz tedavisinin başlaması için ele alınan en önemli parametre glomerüler filtrasyon değeridir. Genel olarak kreatinin klirensi 10 ml/dk altına düşünce ya da serumdaki kreatinin değeri 12 mg/dl'yi, kan üre azotu 100 mg/dl'yi aştığında diyaliz tedavisine başlanması gerekmektedir. Diyabetik, hiperkatabolik ve yaşlı vakalarda ise kreatinin klirensi 10 ml/dk'dan daha fazla değerlere çıkınca kronik diyaliz tedavisine başlanması gerekmektedir.

Kreatinin klirensi değerinin 10 ml/dk'nin üstünde olduğu hastalarda, üreminin sonucu olarak nöropati, ensefalopati, medikal tedaviye yanıtız elektrolit ve asit-baz bozuklukları ile hipervolemi, perikardit, antihipertansif tedaviye yanıt alınamayan hipertansiyon gibi acil başlangıç gerektiren klinik tablolar, malnütrisyon veya kanama

gibi semptomlar görüldüğünde tedavi olarak diyalize başlamak gerekir (Akpolat ve ark., 2007).

Hemodiyaliz tedavisinin işleyiş sistemi

1) Vasküler giriş yolu: Kan akımının yeterli miktarda sağlanabilmesi için geçici veya kalıcı vasküler giriş yolu gerekir. Kalıcı olmayan vasküler giriş yolu uygulanacaksa iki lümenli bir kateterin internal juguler ven, subklaviyan ya da femoral vene yerleşimini sağlamaktır. Sürekli kalacak olan vasküler giriş yolları ise arteriyovenöz fistül ve arteriyovenöz grefttir. Ven ile arter anastomozu arteriyovenöz fistülü oluşturmaktadır. En çok kullanılan fistüller brakial arter ile sefalik ven veya radial arter ile sefalik ven anastomozuyla oluşmuştur. Fistül girişimi başarılı bir şekilde yapılırsa hastalar yaklaşık 3 hafta geçtikten sonra hemodiyaliz işlemine bu fistülle alınır (Akoğlu, 1996).

2) Hemodiyaliz makinası ve pompa sistemi: Kan akımını 300 ml/dk'da sabit tutmak için geçici veya kalıcı vasküler giriş yolundan membrana kan aktarılır ve kanın membrandaki birden fazla kapillere pompalanması sağlanır. Kan akımına ters yönde olacak şekilde diyalizat diyalizöre yollanır. Membrandaki diffüzyon, üre gibi molekül büyüklüğü az olan maddelerin miktar gradiyentine bağlı olarak kan tarafını bırakarak diyalizat yönüne doğru akmasında rol oynar. Buna benzer bir şekilde, bikarbonat kan tarafına diffüze olurken su ve sodyum klorürün fazlasının vücuttan atılması, membrandaki hidrostatik basınca bağlı olarak ultrafiltrasyonla gerçekleşir (Jungueria ve ark, 1993).

3) Filtrasyon membranı (diyalizer): Üstünde küçük delikleri bulunan fazla sayıda ince boruların oluşturduğu boru demetine denir (Şekil 3). Çeşitli maddelerden yapılabilir: Selüloz, modifiye edilmemiş selüloz, selülo-sentetik ve sentetik. Son yıllarda selülozu köken alan membranlardan biyolojik olarak uyumlu olmalarından dolayı polisülfan gibi sentetik olanlara doğru bir geçiş söz konusu olmaktadır. Bu ince borular, basınca dayanıklı ve duvarları kalın bir silindirin içine yerleşimleri sağlanmıştır. Bütün boruların aynı yöndeki uçları birbirleriyle birleştirilip tek bir uca indirgenmiş, diğer tarafındaki uçlarda birleştirilerek tek bir uç olacak şekilde yapılmıştır. Boruları çevreleyen silindir giriş ve çıkış olacak şekilde iki uca sahiptir.

Böylece bütün boruların içine tek bir giriş yerinden kan verilmesi sağlanır, diğer taraftan da verilen kanın alınması sağlanmaktadır (Boure ve Vanholder, 2004).



Şekil 3. Diyalizer (Anonim, 2019c)

4) Diyalizat (diyaliz solüsyonu): Hemodiyaliz solüsyonun içerisine işlem sırasında hastadan uzaklaşmasının istenilmediği iyonlar yaklaşık olarak hastanın serumunda bulunan değerlerde solüsyona eklenir. Bunun sonucunda hipokalsemi, hiponatremi, hipomagnezemi gibi hayatı tehdit eden unsurlar ortadan kaldırılmış olur. Üremi tablosu olan hastalarda sürekli var olan metabolik asidozu düzeltebilmek için solüsyon içine asetat gibi karaciğerde kolaylıkla bikarbonata dönüşen madde ya da bikarbonat iyonlarının kendisi bulunmalıdır. Bu maddelerin diyaliz suyuna eklenmesi ile elde edilen karışım hemodiyaliz solüsyonu ismini almaktadır (Tablo 4). Eğer diyaliz işleminden sonra bu sıvı hastanın kanıyla temas etmiş ise diyalizat ismini alır. Elektrolitlerin konsantrasyonlarının su ile karışım yapma oranları kullanılacak olan hemodiyaliz cihazının markasına ve konsantre solüsyonunun çeşidine göre değişmektedir. Genel olarak asetat için 1:34, bikarbonat solüsyonu için 1:27.6 oranları sıkça kullanılmaktadır. Kullanılacak olan makine ve konsantre solüsyonların sulandırma oranları aynı olmalıdır ve buna dikkat edilmelidir (Rajurkar ve ark., 1997).

Tablo 4. Serum ile hemodiyaliz solüsyonlarındaki birleşimlerin karşılaştırması (Akoğlu, 1996)

Elektrolitler	Serum (mmol/L)	Diyaliz Solüsyonu (mmol/L) Asetat	Diyaliz Solüsyonu (mmol/L) Bikarbonat
Sodyum (Na)	142	132-145	137-144
Potasyum (K)	4.0	0-3.0	0-3.0
Kalsiyum (Ca)	2.5	1.5-2	1.25-2.0
Magnezyum (Mg)	0.8	0.75	0.25-0.75
Klorür (Cl)	101	99-110	98-112
Glukoz	0.09	0-5	0-5.5
Bikarbonat	27	-	27-35
Asetat	142	31-45	2.5-10

Asetat içerikli solüsyonlar temin edilebilmesi açısından kolay ve ucuzdur, fakat asetatin kalp damar sisteminde olası deprese edici özelliğinden dolayı asetatin ancak sağlıklı bir karaciğerin desteği ile metabolik asidozun tedavisinde gerekecek olan bikarbonat iyonlarını temin etmesi arzu edilmeyen yanlarıdır. Bundan dolayı karaciğer işlevi problemlili olan hastalarda kafi miktarda bikarbonat rejenerasyonu sağlanması söz konusu olmayabilir ve asetatin periferik komplikasyonları belirginleşebilir. Asetat içerikli diyaliz uygulandığı sırada ve diyalizden sonra sık olarak tansiyon düşmesi, fenalaşma hissi, periferik damarsal direncin artması, miyokard oksijenlenmesinde azalma gibi problemler yaşanabilir. Söz konusu bu durum genel olarak septik, yaşlı, ABY olan kişilerde problem yaratmaktadır (Akoğlu, 1996).

Konsantre hemodiyaliz solüsyonlarında bikarbonata sonradan dönüşebilecek olan asetat gibi maddeler kullanılır. Bunun temel nedeni hemodiyaliz solüsyonlarında bulunması gerekli olan kalsiyum ve magnezyum iyonları ile bikarbonatın uyumsuz olması, eğer aynı solüsyonlara bırakılırlarsa tepkimeye girip kalsiyum karbonat ve magnezyum karbonat oluşturması ve çökerek solüsyonu bozmalarıdır. Serum ve hemodiyaliz solüsyonlarının bileşimleri farklılık göstermektedir. Bozulmanın olmaması için solüsyon kalsiyumlu ve bikarbonatlı iki farklı parça şeklinde hazırlanır ve bu iki solüsyon nihai formülasyonu sağlanmak üzere hastaya verilmeden önce hemodiyaliz makinesinde karıştırılarak bu sorun aşılmış olur (Akoğlu, 1996).

Hemodiyaliz komplikasyonları

Hemodiyaliz işlemi yapıldığı sırada sık görülen komplikasyonlar; hipotansiyon, kusma, bulantı, baş ve göğüs ağrısı, sırt ağrısı, vücutta kaşıntı, titremenin meydana gelmesi ve ateşin yükselmesidir. Bunların dışında hemodiyaliz işlemi için vasküler girişim yolu ile ilgili oluşabilecek komplikasyonlarda önemlidir. Fistülün kullanımına bağlı olarak geç dönemde en çok görülen komplikasyon anevrizmanın meydana gelmesidir. Hemodiyaliz endikasyonu ve böbrek yetmezliği olan hastaların tedavisi için geçici hemodiyaliz kateterlerinin takılması sırasında oluşabilecek komplikasyonlarda söz konusudur. Bu komplikasyonlar arter punksiyonu, hava embolisi riski, hematoma oluşumu, tromboz, pnömotoraks, hemotoraks, aritmiler başlıca oluşabilecek komplikasyonlardır (Yetkin ve Gürbüz, 2003; Ünver ve ark., 2003; Micazkadioğlu ve ark., 2006).

2.6. Sistatin C

Gamma-trace ya da post gamma globulin olarak isimlendiren sistatin C nonglikolize, 122 amino asit içeren 13 kDa ağırlığa sahip, molekül ağırlığı düşük olan bir proteindir. Sistatin C inflamatuvar durumlarda güçlü bir düzenleyicidir. Ölmüş hücrelerden çıkan intraselüler enzimlerin bağ dokuya hasar vermesine engel olur. Viral ve bakteriyel enfeksiyonların olduğu durumlarda savunmada görev aldığı düşünülmektedir. Çekirdekli hücrelerde sistatin C düzenli bir şekilde sentezlenmektedir. Böbrek glomerülüsünde serbest olarak süzülür ve büyük bir kısmı proksimal tübüllerden tekrar emilerek katabolik işleme uğrar. Molekül ağırlığının düşük olması ve alkali pH'sından (yaklaşık 9.0) dolayı glomerüllerden serbestçe filtre edilir, proksimal tübüllerden tamamına yakını reabsorbe edilerek katabolize olur. Sistatin C'nin 24 saatlik süre içerisinde belli bir diurnal ritmi bulunmaz. Üretim hızının sabit olması, glomerülden serbestçe filtre edilmesi, kreatininden farklı olarak vücut kas kitlesinden etkilenmemesi sebebiyle GFR'nin değerlendirilmesi için daha hassas bir parametredir. Bundan dolayı sistatin C serum ya da plazma konsantrasyonları böbrek fonksiyonlarının değerlendirilmesinde iyi bir gösterge olduğu düşünülmektedir. Son yıllarda glomeruler filtrasyon hızı ile sistatin C arasındaki korelasyonu inceleyen birden fazla çalışma yapılmıştır (Randers ve ark.,

1999a). Sistatin C değerinin ölçülmesi için serum veya plazma dondurularak buzdolabında haftalarca ya da aylarca saklanabilir. Buna karşın olarak sistatin C beyin omirilik sıvısı ve idrardaki düzeyi hızlı bir şekilde parçalandığından dolayı stabil değildir.

Pediyatrik popülasyonda doğumdan sonra yüksek seviyelerde bulunan sistatin C, kısa zamanda hızlıca düşmektedir. Yenidoğanlarda sistatin C, plasentayı geğen kreatinin ile karşılaştırdığında glomerüler filtrasyon kapasitesinin matürasyon derecesini daha iyi yansıttığı düşünölmektedir. Vücuttaki kas kitlesinin azaldığı veya hızlı bir şekilde değişikliğe uğramış hastalarda ve glomerüler filtrasyon hızının tam teyidinin kritik ve zor olduğu böbrek transplant hastalarında yeni bir filtrasyon belirtecinin varlığı oldukça faydalı olacağı düşünölmektedir. Pediyatrik hastalarda GFH miktarının belirlenmesinde sıklıkla kullanılan yöntem serumdaki kreatinin'in ölçölmesidir. Ancak bu yaş popülasyonunda kreatinin birden fazla limitasyonu vardır. Ama bir yaşından itibaren plazma sistatin C miktarı sabittir ve kreatinin kadar değişken değildir. Pubertal dönemde özellikle erkeklerde varolan kas kitlesi hızlıca büyüyüp artmaktadır. Kreatinin referans aralıkları puberte dönemine kadar yaşa göre, bu dönemden sonra kız veya erkek oluşuna göre belirlenmelidir. Serum kreatinin aksine sistatin C yenidoğan ve fetusta bile GFH değerinin hesaplanmasında kullanılabilir. Serumdaki sistatin C cinsiyet, yaş, vücut kas kitlesi gibi faktörlerden etkilenmez (Stickle ve ark., 1998; Randers ve ark., 1999b; Filler ve ark., 2002; Laterza ve ark., 2002).

2.7. Oksidatif Stres ve Antioksidan Savunma

Canlılarda antioksidan savunma ile oksidan stres arasında bir denge söz konusudur. Bazen oksidan stres artmış, antioksidan savunma azalmış olabilir ve bunun çeşitli sebepleri vardır. Fizyolojik tepkimelerde rol oynayan oksidanlar (serbest radikal, reaktif oksijen türleri) belli bir seviyenin üzerine çıkar ya da antioksidanların düzeyi yetersiz gelirse, bu denge bozulur. Oksidan molekülleri organizmanın yapı elemanlarını bozar ve zararlı etkiler meydana gelir. Böbrek yetmezliği olan hastalarda oksidan streste artma ve antioksidan savunma sisteminde azalma olmaktadır (Clermont ve ark., 2000). Tablo 5'te artmış olan oksidan stres ile azalmış antioksidan savunmanın sebepleri açıklanmıştır (Clermont ve ark., 2000; Galle, 2001).

Tablo 5. Artan oksidatif stres ve azalan antioksidan savunma sebepleri (Galle, 2001)

Artan oksidatif stres	Azalan antioksidan savunma
1) Üremi sonucu oluşan toksik metabolitler 2) Hemodiyalizin yan etkileri 3) Diyaliz sıvısı (Kloraminin zararlı etkisi) 4) Diyaliz anında hastalardan iz element ve vitamin kayıpları (bakır, çinko, mangenez, selenyum vb) 5) Termal hasar	1) Üremik hastalarda beslenme bozukluğu 2) Eritrosit Na, K, ATPaz ve asetil kolin esteraz enzim aktivitelerinde düşme 3) Eritropoetin eksikliği ya da direnci 4) Üremi sonucu toksik metabolitlerin antioksidan savunma enzimlerini inhibe etmesi

2.7.1. Total antioksidan kapasite (TAC)

Total antioksidan kapasite; vücutta meydana gelen serbest oksijen radikallerini metabolize eden, serbest oksijen radikalının oluşmasını engelleyen, şekillenebilecek hasarın onarımını sağlayan ve vücudu savunan antioksidan sisteminin bir belirteçidir. Oksidanlara hedef olan biyolojik yapıların oksidasyon hızlarını düşük konsantrasyonlarda anlamlı ölçüde engelleyen savunma sistemidir. Total antioksidan kapasite ölçümü oksidanların bireysel ölçümlerinden daha önemli bilgiler ortaya çıkarmaktadır. Antioksidanların bireysel ölçülmesi pahalı, zaman alıcı ve karmaşık teknikler gerektirir. Bundan dolayı TAC ölçümleri giderek yaygınlaşmaktadır (Clermont ve ark., 2000; Galle, 2001).

Genel olarak organizmanın, endojen veya eksojen nedenlere bağlı olarak gelişen serbest radikaller ve bunların neden olduğu oksidatif stres ile savaşan komplike bir antioksidan savunma sistemi bulunmaktadır. Meydana gelen oksidatif strese karşı vücudun redoks dengesini sürdürülebilmesinde kan oldukça önemli yere sahiptir. Çünkü kan antioksidanların vücudun bütün bölgelerine taşınmasını ve dağıtımlarının gerçekleştirilmesini sağlamaktadır. Total antioksidan kapasiteye en büyük destek, plazmadaki antioksidan moleküllerden gelmektedir. Plazmada albumin, serbest demiri toplayan transferrin, seruloplazmin gibi proteinler dışında bilirubin, ürik asit, E ve C vitamini gibi serbest radikalleri tutan zincir kırıcı antioksidanlarda

vardır. C vitamini, albumin ve ürik asit insan vücudundaki total antioksidan kapasitenin çoğunu meydana getirmektedir. Bunun nedeni; kanda glutatyon, alfa tokoferol, beta karoten, flavinoidler ve bilirubin gibi antioksidan sistemin komponentlerine kıyasla C vitamini, albumin ve ürik asitin miktarlarının çok olmasıdır. Plazmada antioksidanlar bir etkileşim içerisinde bulunmaktadır. Bu maddeler genellikle sinerjik olarak çalışırlar. Bu etkileşimde, bileşenlerin tek başlarına yaptıkları etkinin toplamından daha fazla etki oluşturduğu bilinmektedir. Glutatyonun askorbatı, askorbatında tokoferolü yeniden reaktif etmesi, bu sinerjizme örnek gösterilebilir. Yine bir antioksidanda azalma olduğu zaman diğer antioksidanın artışı ile bu durum kompanse edilebilmektedir (Clermont ve ark., 2000; Galle, 2001).

2.7.2. Total oksidan durum (TOS)

Serum veya plazmadaki bilinen oksidan maddelerin düzeyleri ayrı ayrı pek çok metotla analiz yapılabilmektedir. Bu moleküllerin oksidan etkileri, oksidatif stresin arttığı durumlarda birbiri üzerine eklenerek daha da artabilir. Böylece bu oksidanları tek tek ölçmek yerine total olarak analiz etmenin daha pratik olacağı düşünülmüş ve bütün oksidanların durumunu yansıtabilecek bir analiz yöntemi geliştirilmiştir. Bu metotla *in vitro* TOS ölçümü yapılabilmektedir. Total oksidatif durum oksidatif stresin toplam değeri olarak kabul edilir. Oksidatif stres, çok fazla miktarda reaktif oksijen radikali ve/veya nitrojen radikallerinin meydana gelmesi veya antioksidan sisteminin yetersizliği sonucu oluşmaktadır. Reaktif oksijen ve nitrojen radikallerinin düzeylerindeki artış ise hücrelere zarar verir ve hücrenin lipit, protein ve DNA benzeri moleküllerinde hasar oluşur (Okumuş, 2014).

2.8. İnflamasyon ve Belirteçleri

Üreminin kendisi ve diyaliz yapıldığı sırada kanın hemodiyaliz pompa sisteminde diyalizata geçişi veya diyaliz membranda dolaşması, inflamatuvar sitokinlerin salınımını uyarabilir. İnflamasyon durumunda CRP ve fibrinojen miktarı artarken, albumin seviyeleri azalmaktadır. İnflamasyon KBY hastalarında, mortalite için genel popülasyonda ve SDBY hastalarında oldukça önemli bir risk faktörüdür (Pereira ve ark., 1994).

IL-6 ve TNF- α gibi iltihap yapıcı sitokinler, LDL kolesterol partiküllerine enzimatik olarak bağlanıp intima-media arasında birikir. Kronik inflamasyon, KBY tanılı hastalarda ve diyaliz tedavisi alanlarda sıkça görülmektedir. SDBY ve HD hastalarında, kan dolaşımındaki nötrofillerde oksidatif metabolizmanın arttığı bilinmektedir. Üremik hastalarda inflamasyonun ve oksidatif stresin beraber arttığı gözlenmektedir. Yapılan çalışmalar kronik böbrek yetersizliğinin ileriki evrelerinde inflamasyon ve oksidatif stres göstergelerinin sağlıklı insanlara oranla artmış olduğunu göstermektedir (Stenvinkel, 2001a).

2.8.1. C-Reaktif protein (CRP)

CRP serumdaki akut faz proteindir ve kalsiyum iyonlarının bulunduğu ortamda *S. pneumoniae*'nin somatik C polisakkariti ile birlikte presipitasyon oluşturur. Tillet ve Francis ilk kez 1930 yılında, hastalardan alınan serumlarda *S. pneumoniae*'nin tipe özel olmayan bir antijeni ile çökelme oluşturan bir proteinin varlığını saptamışlar ve bu proteinde CRP ismini vermişlerdir. CRP; 106 kDa molekül ağırlığına sahip, 187 aminoasit oluşan ve beş alt üiteden meydana gelen bir proteindir. Pentraxin grubunun bir üyesidir. Bu protein grubunun özelliği siklik pentamerlerden oluşmuş olmasıdır. Birbirlerine nonkovalent bağlar ile bağlı, glikozillenmemiş benzer olan 5 subüniteden meydana gelen, diskoid yapısında, stabil bir proteindir. Proteolize dirençleri yüksektir (Povoa, 2002).

Karaciğerde enfeksiyona bağlı olarak ortaya çıkan, sensitivitesi % 100'e yakın olan akut faz reaktanıdır. Normalde sağlıklı insanlarda serumdaki değeri çok düşüktür ve gün boyuca değişiklik göstermez. Karaciğerde IL-6 kontrolünde sentezi olabilmektedir. Enfeksiyon ya da sistemik inflamatuvar durumların tanısı ve takibi için kullanılan ve oldukça duyarlı bir biyokimyasal parametredir (Gabay ve ark., 1999).

Enfeksiyon ya da travma durumlarında kandaki seviyesi yükselir ve bu yükselme aynı zamanda bir inflamasyonun olduğunu belirtisidir. Aynı şekilde kandaki miktarının düşmesi de doku yaralanmasının ve enfeksiyonun rezolüyonu olarak bilinmektedir. Enfeksiyon anından itibaren 4-6 saat içerisinde seviyesi artmaya başlar ve takiben 24-48 saat sonrada en yüksek düzeye ulaşır. KBY hastalarında şiddetli sepsis tayininde ve var olan enfeksiyonun bakterilere ya da virüslere bağlı olup olmadığını ayırt etmede kullanılmaktadır. Kronik böbrek yetmezliği olan hastalar gerek kateter yeri girişi kaynaklı olsun, gerekse de böbrek iflasından dolayı

enfeksiyona yatkınlıkları yüksektir. KBY hastalarında diyaliz öncesi ve sonrası enfeksiyon takibi için CRP tayini yapılmaktadır (Iliou ve ark., 2001).

2.8.2. Tümör nekroz faktör-alfa (TNF- α)

Tümör nekroz faktör-alfa 73 ve 172. aminoasitlerinde glikolize 185 aminoasitlik bir transmembran proteindir. TNF- α 17 kDa ağırlığında olup, nonkovalent bağa sahiptir. Hemodiyaliz hastalarında olası bir doku hasarı ve stres sonrası kanda ilk saptanan sitokindir. TNF- α farklı hücre tipleri tarafından sentezlenmektedir. Bu hücreler uyarılmış monosit, fibroblast, endotel hücrelerinin yanında T-hücreleri, B-lenfositler, düz kas hücreleri ve mast hücreleridir. TNF- α aktive makrofaj, lenfosit ya da monositlerce üretilip daha sonrasında kendi reseptörlerine bağlanmaktadır (Mukopadhyay ve ark., 2006).

Anne sütünde de TNF- α bulunmaktadır. TNF- α 'nın bir diğer ismidde kaşektin olarak bilinmektedir. Tümör nekrozundan ve kansere bağlı kilo kaybından sorumlu olduğu ifade edilmektedir. Otoimmün hastalıklarda, enfeksiyonun başlamasında ve ilerlemesinde etkisi olduğu bilinmektedir. TNF- α etkisini hücrelerin yüzeyinde bulunan reseptör 1'e bağlanarak göstermektedir (Mukopadhyay ve ark., 2006).

Sitokinler hücre içerisinde sentezlenir ve salındığında hücre zarlarındaki reseptörlerine bağlanıp biyolojik etkilerini gösteren proteinlerdir. Sitokinlerin genel olarak çoğu inflamasyon durumunda salınır ve birbirleriyle sinerjik ya da zıt birçok etkiler (pleiotropik etki) göstermektedirler. TNF- α da pleiotropik proinflamatuvar (iltihap yapıcı) bir sitokindir (Ozaki, 2007). TNF- α gibi proinflamatuvar sitokinler, hemodiyaliz tedavisi alan hastalarda da bazı istenmeyen etkilere sebep olmaktadır (Yavuz ve ark., 2001).

2.8.3. İnterlökin-6 (IL-6)

İnterlökin-6 multifonksiyonel bir sitokin olup, 184 aminoasitten meydana gelmiştir. 22000-30000 kDa arasında molekül ağırlığına sahiptir. IL-6 geni 7. kromozomun üzerinde yer almaktadır. Mononükleer fagositik hücreler IL-6'nın en önemli kaynağını oluşturur. IL-6 sitokini endotel hücreleri, fibroblastlar, B ve T

lenfositler, keratinositler, hepatositler, kemik iliği stroma hücreleri ve glial hücreler tarafından da sentezi olmaktadır.

IL-6 immun cevabı, akut faz tepkimelerini ve hematopoezi düzenleyerek savunma mekanizmasında ciddi bir rol almaktadır. IL-6 proteini, T hücreleri ve makrofajlar ile birlikte farklı hücre tipleri tarafından üretilmektedir (Güner ve ark., 1997). BOS'taki IL-6 oluşumunu virüsler ve fibroblastlar uyarabilir. Human immunodeficiency virüs (HIV), monositlerde IL-6 oluşumunu uyarır (Kishimoto, 1989). IL-6, IL-1 ve TNF- α sitokinleri aktive monositlerden salınabilir ve birbirlerini etkileyebilirler. TNF- α ve IL-1, IL-6'nın salınımı etkileyebilir ama IL-6 bu sitokinlerin salınımını etkilemez. Bu söz konusu üç sitokin kanla birlikte taşınarak uzak bölgelerde akut faz yanıtını oluşturur. Akut faz yanıtı doku hasarına ve enfeksiyona karşı sistemik bir reaksiyondur.

2.8.4. İnterlökin-18 (IL-18)

İnterlökin-18 insanlarda IL-18 geni tarafından kodlanan bir proteindir. İlk defa interferon gama indükleyici faktör olarak isimlendirmesi yapılmıştır. 24 kDa' luk öncül inaktif bir protein şeklinde (proIL-18) sentezlenmektedir. Kaspaz 1 öncülüğünde 18 kDa'luk aktif formuna dönüşür. ProIL-18, kaspaz 1 haricinde lökositler yardımıyla salınan proteinaz-3 gibi hücre dışı enzimler tarafından da kesilebilmektedir (Sugawara ve ark., 2001).

IL-18 böbreklerin proksimal tubülünde indüklenir ve pro-inflamatuvar bir sitokindir. Daha önce yapılan çalışmalarda IL-18 ve sistatin C değerlerine bakılarak böbrek nakli yapılan hastalarda diyaliz endikasyonu tespit edilmiştir. IL-18 değeri inflamatuvar artritler, inflamasyonlu bağırsak hastalıklarında immun sistem hastalıklarında ve akut böbrek hasarında önemli rol oynamaktadır (Ozaki, 2007). Aynı zamanda inflamasyon mediatörü olarak iskemik doku hasarında seviyesi artar ve nötrofil kemotaksisi sağlar. Akut tubüler nekroz durumunda kaspaz-1 aracılığıyla intraselüler IL-18'in yükseldiğini gösteren deneysel bilgiler bulunmaktadır. Genel olarak kaspaz-1 ve IL-18 sitokini proksimal tubüllerde meydana gelmektedir (Trof ve ark., 2006; Edelstein ve ark., 2007).

IL-18 sitokininin distal kıvrıntılı, toplayıcı tubüllerde ve kanallarda da dönüşümü olabilmektedir. IL-18, nötrofillerin inflamasyon bölgesine doğru hareket

etmesinde etkilidir. Fareler ile yapılan bir deneysel çalışmada IL 18'in akut böbrek yetmezliğinde proksimal tubüllerde varlığı gösterilmiştir. IL-18 değerinin iskeminin neden olduğu proksimal tubül hasarı sonrasında yükseldiği saptanmıştır. Böbrek transplantasyonu sonrası idrardaki IL-18 seviyesinin hızlı bir şekilde düşmesinin, kreatinin'in normalizasyonunun erken belirtisi olduğunu gösteren çalışmalar mevcuttur (Melnikov ve ark., 2001).

2.9. Biyokimyasal Parametreler

2.9.1. Üre

Üre sindirim esnasında vücutta oluşan atık bir maddedir. Normalde böbrekler atıkları süzer ve idrarla dışarı atılmasını sağlar. Böbreklerin çalışmasını değerlendirmek için kandaki üre değerine bakılır. Böbrek ve karaciğer hasar gördüğünde üre seviyesi yükselir. Sağlıklı bir insanda 100 ml kanda 5 ile 20 mg aralığında üre bulunmaktadır (Üstdal ve ark., 1991).

2.9.2. Kreatinin

Kreatinin, kas metabolizmasının yıkımı sonucu oluşan bir üründür. Kreatinin varlığı kasın kütlesine ve kreatinin kaynaklı besinlerle beslenmeye bağlı olmakla beraber, serumdaki kreatinin düzeyi rezidual böbrek işlevine bağlı olmaktadır. Anürik hastaların diyalizden önce serum kreatinin değeri, diyetteki protein alımına ve iskelet kas kütlesine bağlıdır. Kreatinin böbrekler tarafından filtrelenir ve idrar ile atılır (Üstdal ve ark., 1991). Serumdaki kreatinin değerlerine bakılarak böbrek fonksiyonu değerlendirilmesi yanıltıcı olabilir. Serum kreatinin konsantrasyonu, kreatinin üretiminden ve kreatinin'in böbrek dışı atılımından etkilenir (Shemash ve ark., 1985; Perrone ve ark., 1992).

2.9.3. Glukoz

Glukoz vücut mekanizmalarının en iyi çalışma düzeninin anahtarıdır. Karbonhidratların en basit şeklidir ve bir monosakarittir. Kronik böbrek yetmezliği hastalarında (nondiyabetik) artmış insülin direnci ve azalmış insülin sekresyonu sonucu hiperglisemi ve bozulmuş glukoz toleransı gözlenebilir (Aksoy, 2000).

2.9.4. Total protein

Serumdaki albumin ve globulinden oluşur. Serumdaki toplam protein miktarıdır. Total protein düzeyi uzun dönemde beslenme durumunu gösterir. Total protein düzeyleri, inflamasyon sonucu etkilenen serumdaki albumin konsantrasyonunu belirler (Görgülü, 2009).

2.9.5. Albumin

Serumdaki albumin konsantrasyonu, hepatik sentezden ve degradasyondan etkilenmesi söz konusudur. Diyalizat ve idrar ile beraber albumin kaybı olabilmektedir. SDBY hastalarında hipoalbumineminin tek nedeni diyetle ilgili faktörler değildir. Üremi tablosu olan hastaların, hipoalbuminemi; inflamasyon veya metabolik asidoz durumunun olması ile yakın ilgisi vardır. Diyaliz hastalarında serum albumin konsantrasyonu mortalite ile ters ilişkilidir. Hastalarda beslenme durumunu gösteren ideal bir ölçüt olmamasına rağmen, diyaliz hastalarında protein-enerji malnütrisyonunu açıklayabilmek için serum albumin düzeyi sık olarak tercih edilen parametrelerdendir. Yarılanma ömrü ise 20 gündür (Kuhlmann ve ark., 2007).

2.9.6. Troponin

Troponin kompleksi birbirinden farklı 3 ayrı proteinden oluşmaktadır. Kalsiyum bağlayıcı protein (Troponin C), tropomiyozin bağlayan protein (troponin T) ve troponin I (inhibitör protein) aktin ile miyozin arasındaki metabolizmayı düzenler. Bunlar içerisinde tanı amaçlı olarak kullanılan troponin I ve troponin T, iskelet ve kalp kas dokusunun miyofibrillerinde bulunurlar. Kronik böbrek yetmezliği bulunan hastalarda, troponin düzeyleri klinik olarak AKS (akut koroner sendrom) ile ilgili olmayan hastalıklarda yüksek çıkabilmektedir. KBY hastalarında ölümlerin genel olarak yaklaşık % 50'si kardiyovasküler hastalıklara bağlı olabilmektedir. Kronik böbrek yetmezliği hastalarında sol ventrikül hipertrofisi genel olarak görülmektedir. Bundan dolayı KBY hastalarında troponin değerlerinin artışı saptanabilmektedir (Iliou ve ark., 2001).

2.9.7. CK-MB

Kalp kasının hasarı ile sonuçlanan akut miyokard infarktüsünde kullanılan parametrelerden biridir. Kronik böbrek yetmezliği hastalarında sıvı elektrolitik

bozukluklarına bağı olarak kandaki değeri yükselebilir. Olası bir kalp hasarı durumunda 4. saatin sonunda referans sınırlarının üstüne çıkar. 24. saatte en üst seviyeye ulaşır ve 48-72 saat içerisinde normal sınırlara gelir. KBY hastalarında diyaliz öncesi ve sonrası kan alınıp CK ve CK-MB değerlerine bakılmalıdır. Genel olarak kalp kontüzyonu, miyokarditler, resüsitasyon, supraventiküler taşikardi durumlarında miktarı artabilir. Normal değer aralığı 0-24 U/L olup kritik değer ise CK-MB>100 U/L'dir (Iliou ve ark., 2001).

2.9.8. Trigliserit (TG)

Trigliseritler bir gliserol ile esterleşmiş 3 yağ asidi molekülünden oluşur. TG sentezi adipoz doku ve karaciğerde endoplazmik retikulumun sitoplazmik yüzeyinde meydana gelir. Yağ asitleri trigliseritler halinde depolanır. TG'lerin hidrolizi ile birlikte açığa çıkan yağ asitleri vücut için enerji kaynağı olarak gerekli durumlarda kullanılır. Karbon atomu kaynağı olarak biyosentetik reaksiyonlar için gereklidir ve asetil-CoA temin ederler. TG'ler eksojen olarak gıdalar ile, endojen olarak da karaciğer tarafından üretilir. Dolaşımdaki eksojen TG şilomikronlar tarafından taşınır, TG'lerin endojen taşıyıcısı ise VLDL'dir (Bishop ve ark., 2000).

2.9.9. Kolesterol

Vücudumuz için sinsi bir tehlike olup damarların sertleşmesine neden olur. Aynı zamanda vücudumuzun yapı taşlarından. Hücre zarının yapımında ve onarılmasında kolesterol kullanılmaktadır. D vitaminin sentezinde ve safra asitleri yapımında görev almaktadır. Yükselmesi durumda beyin ve kalp damarlarının hasarına neden olur. Kolesterolün vucutta üretim yeri karaciğerdir ve aynı zamanda besinlerle de alınır. Karaciğer, kandaki yüksek kolesterolü ortadan kaldırma görevini üstlenmiş olsa da kana bir miktar kolesterol salgılar. Çünkü bazı hormonlar, D vitamini ve safra asitleri kolesterol sayesinde üretilir. Et ve süt ağırlıklı bir beslenme ile serumda kolesterol yükselebilir. Dolaşımda kolesterol lipoproteinlerle taşınır (Bishop ve ark., 2000).

2.9.10. Çok düşük dansiteli lipoprotein (VLDL)

VLDL karaciğer tarafından üretilir ve genellikle trigliseritlerden meydana gelmektedir. Trigliseritlerin endojen taşıyıcısı olup periferik sistemlere taşınmasını

gerçekleştirir. Eksojen olarak gıdalardan fazla miktarda yağ asitleri alınır, bu yağ asitleri karaciğerde trigliserit haline dönüşür ve meydana gelen endojen TG'ler VLDL'nin yapısına katılır (Bishop ve ark., 2000).

2.9.11. Düşük dansiteli lipoprotein (LDL)

Karaciğerde üretilir ve kan yoluyla kolesterolü taşıyan moleküler proteinlerdir. LDL, kolesterol bileşimi en zengin lipoprotein çeşitidir. LDL yaklaşık olarak % 50 civarında kolesterol içerir. Kötü kolesterol olarak bilinir (Mert, 1996; Bishop ve ark., 2000).

2.9.12. Yüksek dansiteli lipoprotein (HDL)

Plazmadadaki kolesterolün yaklaşık olarak % 20-30'nu HDL lipoproteini oluşturmaktadır. Vücuttaki değerinin yüksek olması sağlık açısından önemlidir. HDL, fazla kolesterolün karaciğere taşınmasını sağlar. Böylece fazla kolesterol sindirim sistemi ile vücuttan atılır (Mert, 1996; Bishop ve ark., 2000).

2.9.13. Sodyum (Na)

Vücudumuz için önemli bir katyondur. 70 kg ağırlığına sahip bir yetişkin insanda kg başına ortalama 60 mEq ya da total olarak 4200 mEq sodyum bulunmaktadır. Vücuttaki su birbirine eşit olmayan 2 farklı bölümden oluşmaktadır. Vücuttaki toplam suyun hücre içerisinde var olan % 55' lik kısmı intraselüler hacim, hücrelerin dışında kalan % 45' lik bölüm ise ekstraselüler hacim ismini almaktadır. Hücre içi ve hücre dışı sıvıların elektrolit içerikleri birbirlerinden büyük ölçüde farklılık gösterir. İntraselüler sıvı içeriğinin ana katyonu potasyum iken, ekstraselüler sıvının ana katyonu sodyum elektrolitidir (Cogan, 1991). Sodyum, hücre içi ve hücre dışı ortam arasındaki ozmotik dengeyi sağlayabilmek için oldukça önemli olan bir ekstraselüler elektrolittir. Ayrıca sodyum kan basıncı kontrolü için oldukça önemli olan bir belirleyicidir ve sodyumun plazma konsantrasyonu 135-145 mmol/l seviyesinde sabit tutulması gerekmektedir. Plazmadaki sodyum yüksekliği kan basıncının artmasına ve sonucunda kalp kasındaki iş yükünün artışına neden olmaktadır. Plazmadaki sodyum yüksekliği, uzun zaman içerisinde kardiyovasküler

hastalıklara neden olur. Bu nedenle diyaliz süresince yeterli bir sodyum dengesi, uzun süreli komplikasyonların oluşumunun engellemesi için önemlidir (Arık ve ark., 2009).

2.9.13. Potasyum (K)

K iyonları, hücre içirisindeki ozmolariteyi dengeleyen önemli bir katyondur. Hücre içindeki suyun tutulması, asit-baz dengesinin sağlanması ve sürdürülmesi işlevlerinin yanında, pirüvat kinaz, karbomoil fosfat sentetaz ve benzeri bazı enzimlerin reaksiyonlarında aktivatör görevini alır. Aynı zamanda diüretik etkisi de söz konusudur. Önemli görevleri arasında kas aktivitesi ve genel olarak kalp kasının üzerindeki etkileridir (Üstdal ve ark., 1991; Rajurkar ve Pardeshi, 1997).

Böbrek dışındaki yollar ile ya da böbrekler tarafından zorunlu bir şekilde kaybedilen potasyumu kompanse etmek için beslenme ile günde minimum 10 mEq/gün, genel olarak da yaklaşık 20-30 mEq/gün potasyum alınması gerekmektedir. K glomerüllerden süzülüşünde, proksimal tubülüsler boyunca geri Emilimi sağlar. Tekrardan distal tubülüslerden salınımı gerçekleşir. K'un distal tubülüslerden salınması; vücuda alınan Na, K ve mineralokortikoidlerin plazmadaki seviyelerine ve asit-baz dengesine bağlıdır. Glomerüler filtrasyon değerinin azaldığı böbrek hastalıklarında K'un distal tubülüsten salınması azaldığı için plazmadaki K miktarında artış gözlenir (Üstdal ve ark., 1991).

Vücuttan potasyumun atılması 3 farklı yol ile olmaktadır:

1. Böbrekler yoluyla atılması (% 90'dan fazla atılma, 1-5 g: 26-123 mEq/gün)
2. Ter yolu ile atılması (5-17 mEq/L)
3. Feçes yolu ile atılması (7-15 mEq/gün); K'un % 10'u bu yol ile atılmaktadır (Üstdal ve ark., 1991).

Serumdaki potasyum miktarı 3.5 mEq/L'den düşük olduğu zaman hipokalemi tablosu ortaya çıkar. Beslenme ile alınan potasyumun azalması durumunda ya da vücuttaki potasyum depolarında tükenme olduğunda, böbrekler tümüyle olmasa da idrarla atılan potasyum miktarını düşürür. Hipokalemi, bazal damar tonusunda, periferik damar direncinin azalmasında ve kan basıncının düşmesinde etkilidir. Böbreklerde ise GFH değerinin düşmesine ve böbrekteki kan akımının azalmasına neden olmaktadır. Serum K değerinin 5 meq/L'den daha yüksek olması hiperkalemi

olarak adlandırılmaktadır. Hiperkalemi; potasyum alımında meydana gelen önemli değişimler ve potasyumun hücrenin içinde veya dışındaki dağılımında oluşan farklılıklar nedeniyle meydana gelebilir (Cogan, 1991). Hiperkalemi tablosu KBY hastalarında ölüme bile neden olabilir. Kardiyak komplikasyonların nedenlerinden birisidir ve bundan dolayı serum potasyum konsantrasyonlarının ölçümleri oldukça önemlidir (Ozawa ve ark., 2004).

2.9.15. Klor (Cl)

Vücudumuzda toplam Cl minerali içeriğinin % 3'ü ekstrasellüler sıvıda esas anyon olarak dağılmaktadır. Cl konsantrasyonunun en fazla olduğu 44 mg/dl, serebrospinal sıvıda bulunmaktadır. İyonize formda daha fazla miktarda gastrointestinal sekresyonlarda genellikle midede hidroklorit asidin bir bölümü olarak bulunur. Cl'un normal serumdaki değeri 99-109 mmol/L'dir. Asit baz dengesinin düzenlenmesinde Cl önemli bir rol oynamaktadır. Klor, klorbikarbonat olacak şekilde plazmada ve eritrositler arasında bulunur ve iyonize klorit-kan pH'sı dengesinin sağlanmasında önemli bir görev almaktadır (Aksoy, 2000). Vücudumuza alınan klorun yaklaşık % 90'ı idrarla, % 4'ü terleme ile ve % 1'i de feçes ile dışarı atılır. Klorun vücuttan dışarı atılışı böbrek üstü korteks hormonları ile düzenlenmektedir (Arık ve ark., 2009).

2.9.16. Kalsiyum (Ca)

Seruma bakılarak toplam kalsiyum değeri ölçülür ancak bu ölçülen değer total kalsiyumun % 40-45'i albumine bağlı, % 5-10'unu anyonlarla kompleks şeklindedir. Kalan kısım ise iyonize haldedir. Kalsiyum düzeylerine başlıca paratiroid disfonksiyonu, hiperkalsemi teşhisinde, böbrek yetmezliğinin izlenmesinde kullanılır. Kronik böbrek yetmezliğinde, üremi ve fosfat retansiyonunun olduğu durumda serum kalsiyum düzeyi azalır (Yenson, 1988)

2.9.17. Demir (Fe)

Demir başta hemoglobin olmak üzere vücutta oksijen taşıma ve depolama, oksidasyon-redüksiyon, H₂O₂ kullanılması, enzim aktivasyonu gibi birden fazla metabolik durumlarda görev alan bir elementtir. Enzimlerde bulunan demir, demir

kompartmentlerini içerisinde en az olmasına rağmen yaşam için oldukça önemli bir rol oynar.

Enzimlerin yapısında demir 3 halde bulunur:

1- HEM protein yapısında olanlar: Sitokrom, sitokrom C oksidaz, lipoksidaz, katalaz, triptofan pirolaz, homogentizat oksidaz, peroksidaz örnek verilebilir.

2- Demir flavoprotein yapısında bulunanlar: Sitokrom C redüktaz, süksinat dehidrogenaz, açıl CoA dehidrogenaz, ksantin oksidaz

3- Kofaktör olarak demire ihtiyaç duyan enzimler: Akonitaz ve süksinat dehidrogenazdır (Üstdal ve ark., 1991).

Vücutta demirin en yüksek seviyede bulunduğu organlar arasında karaciğer, dalak ve kemik iliği sayılabilir. Karaciğerden sonra böbrek, kalp, iskelet kasları ve pankreas demir açısından zengin organlardır. Karaciğerin demir depolama kapasitesi oldukça yüksektir. KBY ve SDBY tanılı hastalarda demirin metabolik kullanımı birkaç durumdan dolayı anormallik gösterebilir. Demir eksikliği sürekli HD hastaları için sıkça görülen komplikasyonlardan biridir. KBY’de aneminin şiddetli olması morbiditeyi arttıran bir faktördür. Demir eksikliği; diyaliz cihazında kan kalması, laboratuvar bulguları için alınan kan ve kanal fistül ya da diyaliz cihazı membran ve diyaliz setinden kazara kan sızmasından dolayı gelişebilir. Diyaliz hastalarında yılda 1.5-2 g kadar demir kaybı söz konusu olabilir ve bu kayıpların normal diyetle emilen demir miktarından fazla olduğunda, demir kaynaklarının tükendiği ve şiddetle gelişen bir anemiye yol açtığı belirtilmiştir (Escbach ve ark., 1977).

3. GEREÇ VE YÖNTEM

3.1. Materyal

Bu çalışmanın materyalini Çaldıran ve Muradiye İlçe Devlet Hastanesi'nde haftada 3 kez HD'e giren, 30-85 yaş aralığında gönüllü 20 KBY hastası oluşturdu. Hastalardan 7'si kadın 13'ü erkekti. HD süresi bir yıldan az olan hastalar, bilinen malignitesi, aktif enfeksiyonu olan hastalar ve diyabet hastaları çalışma dışı bırakıldı. Hastaların HD süresi, yaş, cinsiyet, boy, vücut ağırlığı, vücut kitle indeksikleri kaydedildi. Çalışma için sağlıklı, gönüllü bireylerden oluşan bir kontrol grubu oluşturuldu. Kontrol grubunun yaş ve cinsiyet özellikleri hasta grubuna benzer olan bireyler oluşturdu (13 erkek,7 kadın). Çalışmanın verileri Ağustos- Eylül 2019 tarihleri arasında toplandı.

Araştırmanın etik kurul ve onayı Van Yüzüncü Yıl Üniversitesi Girişimsel Olmayan Klinik Araştırmalar Etik Kurul Başkanlığı'ndan alındı (Etik Kurul Onay No: 2019/09-05).

3.1.1. Kullanılan alet ve malzemeler

Biyokimya tüpleri
Ependorf tüpleri
Pipet uçları
Enjektör (5cc)
Otomatik pipetler (Socorex)
Soğutucu (Freezer)
Santrifüj (Nüve NF 800R)
ELISA (Awareness Stat Fax 2100, USA),
Otoanalizör (Dimension RxL)
Otoanalizör (Advia Centaur CP)

3.1.2. Kullanılan kimyasal maddeler

Sistatin C ELISA Kiti (Bioassay Technology Laboratory, Cat.No. E1104Hu, China)

TAC ELISA Kiti (Rel Assay Diagnostics, Cat.No. RL0017, Turkey)

TOS ELISA Kiti (Rel Assay Diagnostics, Cat. No. RL0024, Turkey
TNF- α ELISA Kiti (Bioassay Technology Laboratory, Cat.No.E0032Hu, China)
IL-6ELISA Kiti (Bioassay Technology Laboratory, Cat.No.E0090Hu, China)
IL-18 ELISA Kiti (Bioassay Technology Laboratory, Cat.No.E014Hu, China)
CRP Kiti (Siemens, Cat.No. 10444949, USA)
Üre Kiti (Siemens, Cat.No. 10872079, USA)
Kreatinin Kiti (Siemens, Cat. No. 10444969, USA)
Glukoz Kiti (Siemens, Cat. No. 10444971, USA)
Total protein Kiti(Siemens, Cat.No. 1044459, USA)
Albumin Kiti (Siemens, Cat.No. 10444975, USA)
TroponinKiti(Siemens, Cat.No. 10444637, USA)
CK-MB (Siemens, Cat.No. 10444983, USA)
Trigliserit Kiti (Siemens, Cat.No. 10444909, USA)
Kolesterol Kiti (Siemens, Cat.No. 10444906, USA)
LDL Kiti (Siemens, Cat No. 10444891, USA)
HDL Kiti (Siemens, Cat.No. 10464332, USA)
Kalsiyum Kiti (Siemens, Cat.No. 10444949, USA)
Demir Kiti (Siemens, Cat.No. 10444967, USA)

3.2. Yöntem

3.2.1. Hastaların değerlendirilmesi ve gruplarının oluşturulması

Hemodiyaliz süresi bir yıldan az olmayan 20 hemodiyaliz hastası HD grubunu oluşturdu (13 erkek, 7 kadın). Bilinen malignitesi, aktif enfeksiyonu olan hastalar ve diyabet hastaları çalışma dışı bırakıldı. Kontrol grubunu ise sağlıklı ve gönüllü 20 birey oluşturdu (13 erkek, 7 kadın). Her iki grubun yaş, cinsiyet, boy, vücut ağırlığı, vücut kitle indeksikleri kaydedildi.

3.2.2. Kan örneklerinin alınması

Çalışmaya dahil edilen hasta grubundan 12 saatlik açlık sonrası, diyalize girmeden önce 10 ml venöz kan, sağlıklı kontrol grubundan ise yine 12 saatlik açlık sonrası 10 ml venöz kan vakumlu tüplere alındı. Alınan kanlar 4000 devir/dak.'da 10

dakika santrifüj edilerek serumları ayrıldı. Alınan kan örneklerinden biyokimyasal parametreler (serum üre, kreatinin, glukoz, CRP, total protein, albumin, kolesterol, trigliserit, VLDL, LDL, HDL, CK-MB, troponin, sodyum, potasyum, klor, kalsiyum, demir) analizleri hastane laboratuvarında otoanalizörde hemen yapıldı. Bu parametrelerin referans aralıkları Tablo 6’da verildi. Diğer parametreler için ayrılan serum örnekleri ependorf tüplere aktarıldı. Hazırlanan serumlar analiz yapılacak güne kadar -20°C’de derin dondurucuda saklandı ve çalışma günü oda ısısında bekletilerek çözülmesi sağlandı. Daha sonra sistatin C düzeyi ile oksidan-antioksidan durumu gösteren TAC, TOS ve inflamasyon belirteçleri olan IL-6, TNF-alfa, IL-18’in seviyeleri ise ELISA cihazında uygun human kitleri kullanılarak tayin edildi.

Tablo 6. İncelenen biyokimyasal parametrelerin referans aralıkları

Parametreler	Referans aralığı	Birim
CRP	0.0-5.0	mg/L
Üre	0-40	mg/dl
Kreatinin	0.6-1.3	mg/dl
Glukoz	70-110	mg/dl
Total protein	6.4-8.2	g/dl
Albumin	3.4-5.0	g/dl
Trigliserit	30-150	mg/dl
Kolesterol	0-200	mg/dl
LDL	0-140	mg/dl
HDL	35-60	mg/dl
VLDL	0-30	mg/dl
CK-MB	7-25	U/L
Troponin	0.000-0.150	pg/ml
Sodyum	136-145	mmol/L
Potasyum	3.5-5.1	mmol/L
Klor	98-107	mmol/L
Kalsiyum	8.5-10.1	mg/dl
Demir	50-175	µg/dl

3.3. Parametrelerin Analizlerinin Yapılması

3.3.1. Sistatin C analizi

Sistatin C analizi, sistatin C ELISA Kiti (Bioassay Technology Laboratory, Cat.No. E1104Hu, China) kullanılarak ELISA cihazında yapıldı. Bu kit enzim bağlantılı immünosorbent test yöntemiyle çalışır. Optik dansitenin ölçümü 450 nm dalga boyunda yapılır.

Test prensibi: Bu kit içerisinde daha önce insan sistatin C antikoru ile kaplanmış monoklonal enzim oyukları bulunur. Daha sonra bu oyuklara sistatin C eklenir ve oyuklarda kaplanan antikora bağlanır. Daha sonra biyotine edilmiş insan sistatin C antikoru ilave edilir ve numunedeki sistatin C'ye bağlanır. Daha sonra Streptavidin-Horseradish Peroxidase (HRP) eklenir ve biyotinlenmiş sistatin C antikoru bağlanır ve inkübasyona bırakılır. İnkübasyondan sonra bağlanmamış Streptavidin-HRP bir yıkama işlemiyle kombine olmamış enzimler uzaklaştırılır. Substrat çözeltisi daha sonra ilave edilir ve insan sistatin C miktarıyla orantılı olarak renk gelişir ve reaksiyona asidik bir çözeltisi eklenerek sonlandırılır. Absorbansın 450 nm'de ölçümü yapılır.

Test yapılışı: Test öncesi standartlar aşağıdaki gibi hazırlandı:

Standart No 5; 120 µI orijinal standart +120 µI standart diluent

Standart No 4 ; 120 µI Standart 5 +120 µI standart diluent

Standart No 3; 120 µI Standart 4 +120 µI standart diluent

Standart No 2 ; 120 µI Standart 3 +120 µI standart diluent

Standart No 1; 120 µI Standart 2 +120 µI standart diluent

Test normal oda ısısında yapıldı. Standart kuyucuklara 50 µI standart konuldu. Standart çözelti biyotinlenmiş antikor içerdiğinden dolayı standart kuyucuğa antikor eklenmedi. Numune kuyucuklarına 40 µI numune eklendi ve daha sonra numune kuyucuklarına 10 µI anti-sistatin C antikoru eklendi, daha sonra numune kuyucuklarına ve standart oyuklara 50 µI streptavidin-HRP eklendi. Sonra iyice karıştırılıp platenin üstünü sızdırmayan bir madde ile örtülüp, 37° C'de 60 dakika inkübasyona bırakıldı. Kuyucuklardaki sıvı uzaklaştıktan sonra önceden hazırlanan distile su ile sulandırılmış konsantre yıkama solüsyonu ile beş defa olmak üzere yıkama yapıldı. Her yıkama için 30 saniye ile 1 dakika arasında en az 0.35 ml yıkama tamponu ile iyice ıslatıldı. Kuyucuklardaki sıvı tam uzaklaştıktan sonra 50 µI substrat solüsyon A, 50 µI substrat solüsyon B eklenerek karıştırıldı. Kuyucukların üstü kapatılarak 37° C'de 10 dakika inkübasyona bırakıldı. On dakika sonra her kuyucuk içine 50 µI stop çözeltisi eklenerek reaksiyona son verildi ve mavi renk sarıya döndü. Stop çözeltisi eklendikten sonra 10 dakika içinde 450 nm'ye ayarlanmış dalga boyunda anında her kuyucuğun optik yoğunluğu (OD değeri) belirlendi.

3.3.2. TAC analizi

TAC analizi, TAC ELISA Kiti (Rel Assay Diagnostics, Cat.No. RL0017) kullanılarak ELISA cihazında yapıldı.

Test prensibi: Numunedeki antioksidanlar koyu mavi-yeşil renkli ABTS'yi renksiz indirgenmiş ABTS formuna indirger. 660 nm'deki absorbands değişimi, numunenin toplam antioksidan seviyesi ile ilişkilidir. Test, kararlı bir antioksidan standart solüsyon ile kalibre edilir. Bu standart solüsyon Trolox Equiv. olarak adlandırılan bir E vitamini analogudur.

Test yapılışı:

Dalga boyu 660 nm

Aşağıdaki gibi küvete pipetleme yapıldı.

Numune, standart, H₂O.....18 µl

Ayıraç 1.....300 µl

İyice karıştırıldı.

10 saniye sonra absorbands (A1) okundu.

Ayıraç 2.....45 µl

İyice karıştırıldı.

5 dakika sonra 37⁰C'de veya 10 dakika sonra oda ısısında absorbands (A2) okundu.

Hesaplama:

A2-A1= ΔAbs (Standart veya numunenin veya H₂O)

Sonuç: [ΔAbs H₂O- ΔAbs numune] / [ΔAbs H₂O- ΔAbs standart]

3.3.3. TOS analizi

TOS analizi, TOS ELISA Kiti (Rel Assay Diagnostics, Cat.No. RL0024) kullanılarak ELISA cihazında yapıldı.

Test prensibi: Numunede bulunan oksidanlar demirli iyon-şelatör kompleksini demirli iyona okside eder. Oksidasyon reaksiyonu, reaksiyon ortamında bol miktarda bulunan arttırıcı moleküller tarafından uzatılır. Ferrik iyon, asidik bir ortamda kromojen ile renkli bir kompleks yapar. Spektrofotometrik olarak ölçülebilen renk yoğunluğu, numunede bulunan toplam oksidan molekül miktarı ile ilişkilidir. Deney hidrojen peroksit ile kalibre edilir ve sonuçlar litre başına mikromolar hidrojen peroksit eşdeğeri olarak ifade edilir (µmol H₂O₂ Equiv/L).

Test yapılışı: Ölçüm işlemleri ELISA kitinin prosedürüne göre gerçekleştirildi:

Aşağıdaki gibi küvete pipetleme yapıldı.

Numune, standart, H₂O.....45 µl

Ayıraç 1.....300 µl

İyice karıştırıldı.

10 saniye sonra absorbans (A1) okundu.

Ayıraç 2.....15 µl

İyice karıştırıldı.

5 dakika sonra 37⁰C’de veya 10 dakika sonra odasında absorbans (A2) okundu.

Hesaplama:

A2-A1= ΔAbs (Standart veya numunenin)

Sonuç: [ΔAbs numune / ΔAbs Standart]x 10*

*Standartın konsantrasyonu

3.3.4. TNF-α analizi

TNF-α analizi, TNF-α ELISA Kiti (Bioassay Technology Laboratory, Cat.No. E0082Hu, China) kullanılarak ELISA cihazında yapıldı. Bu kit enzim bağlantılı immünosorbent test yöntemiyle çalışır. Optik dansitenin ölçümü 450 nm dalga boyunda yapılır.

Test prensibi: Bu kit içerisinde daha önce insan TNF-α antikoruna ile kaplanmış monoklonal enzim oyukları bulunur. Daha sonra bu oyuklara TNF-α eklenir ve oyuklarda kaplanan antikorlara bağlanır. Daha sonra biyotine edilmiş insan TNF-α antikoruna ilave edilir ve numunedeki TNF-α bağlanır. Daha sonra Streptavidin-HRP eklenir ve biyotinlenmiş TNF-α antikoruna bağlanır ve inkübasyona bırakılır. İnkübasyondan sonra bağlanmamış Streptavidin-HRP bir yıkama işlemiyle kombine olmamış enzimler uzaklaştırılır. Substrat çözeltisi daha sonra ilave edilir ve insan TNF-α miktarıyla orantılı olarak renk gelişir ve reaksiyona asidik bir çözeltisi eklenerek sonlandırılır. Absorbansın 450 nm’de ölçümü yapılır.

Test yapılışı: Test öncesi standartlar aşağıdaki gibi hazırlandı:

Standart No 5; 120 µI orijinal standart +120 µI standart diluent

Standart No 4 ; 120 µI Standart 5 +120 µI standart diluent

Standart No 3; 120 µI Standart 4 +120 µI standart diluent

Standart No 2 ; 120 µI Standart 3 +120 µI standart diluent

Standart No 1; 120 µI Standart 2 +120 µI standart diluent

Test normal oda ısısında yapıldı. Standart kuyucuklara 50 µI standart konuldu. Standart çözelti biyotinlenmiş antikor içerdiğinden dolayı standart kuyucuğa antikor eklenmedi. Numune kuyucuklarına 40 µI numune eklendi ve daha sonra numune kuyucuklarına 10 µI anti-TNF-α antikor eklenildi, daha sonra numune kuyucuklarına ve standart oyuklara 50 µI streptavidin-HRP eklendi. Sonra iyice karıştırılıp platenin üstünü sızdırmayan bir madde ile örtülüp, 37° C'de 60 dakikada inkübasyona bırakıldı. Kuyucuklardaki sıvı uzaklaştıktan sonra önceden hazırlanan distile su ile sulandırılmış konsantre yıkama solüsyonu ile beş defa olmak üzere yıkama yapıldı. Her yıkama için 30 saniye ile 1 dakika arasında en az 0.35 ml yıkama tamponu ile iyice ıslatıldı. Kuyucuklardaki sıvı tam uzaklaştıktan sonra 50 µI substrat solüsyon A, 50 µI substrat solüsyon B eklenerek karıştırıldı. Kuyucukların üstü kapatılarak 37° C'de 10 dakika inkübasyona bırakıldı. On dakika sonra her kuyucuk içine 50 µI stop çözeltisi eklenerek reaksiyona son verildi ve mavi renk sarıya döndü. Stop çözeltisi eklendikten sonra 10 dakika içinde 450 nm'ye ayarlanmış dalga boyunda anında her kuyucuğun optik yoğunluğu (OD değeri) belirlendi.

3.3.5. IL-6 analizi

IL-6 analizi, IL-6 ELISA Kiti (Bioassay Technology Laboratory, Cat.No. E0090Hu, China) kullanılarak ELISA cihazında yapıldı. Bu kit enzim bağlantılı immünosorbent test yöntemiyle çalışır. Optik dansitenin ölçümü 450 nm dalga boyunda yapılır.

Test prensibi: Bu kit içerisinde daha önce insan IL-6 antikor ile kaplanmış monoklonal enzim oyukları bulunur. Daha sonra bu oyuklara IL-6 eklenir ve oyuklarda kaplanan antikora bağlanır. Daha sonra biyotine edilmiş insan IL-6 antikor ilave edilir ve numunedeki IL-6 bağlanır. Daha sonra Streptavidin-HRP eklenir ve biyotinlenmiş IL-6 antikoruna bağlanır ve inkübasyona bırakılır. İnkübasyondan sonra bağlanmamış Streptavidin-HRP bir yıkama işlemiyle kombine olmamış enzimler uzaklaştırılır. Substrat çözeltisi daha sonra ilave edilir ve insan IL-6 miktarıyla orantılı olarak renk gelişir ve reaksiyona asidik bir çözeltisi eklenerek sonlandırılır. Absorbansın 450 nm'de ölçümü yapılır.

Test yapılışı: Test öncesi standartlar aşağıdaki gibi hazırlandı:

Standart No 5; 120 µI orijinal standart +120 µI standart diluent

Standart No 4 ; 120 µI Standart 5 +120 µI standart diluent

Standart No 3; 120 µI Standart 4 +120 µI standart diluent

Standart No 2 ; 120 µI Standart 3 +120 µI standart diluent

Standart No 1; 120 µI Standart 2 +120 µI standart diluent

Test normal oda ısısında yapıldı. Standart kuyucuklara 50 µI standart konuldu. Standart çözelti biyotinlenmiş antikor içerdiğinden dolayı standart kuyucuğa antikor eklenmedi. Numune kuyucuklarına 40 µI numune eklendi ve daha sonra numune kuyucuklarına 10 µI anti-IL-6 antikor eklenildi, daha sonra numune kuyucuklarına ve standart oyuklara 50 µI streptavidin-HRP eklendi. Sonra iyice karıştırılıp platenin üstünü sızdırmayan bir madde ile örtülüp, 37° C'de 60 dakikada inkübasyona bırakıldı. Kuyucuklardaki sıvı uzaklaştıktan sonra önceden hazırlanan distile su ile sulandırılmış konsantre yıkama solüsyonu ile beş defa olmak üzere yıkama yapıldı. Her yıkama için 30 saniye ile 1 dakika arasında en az 0.35 ml yıkama tamponu ile iyice ıslatıldı. Kuyucuklardaki sıvı tam uzaklaştıktan sonra 50 µI substrat solüsyon A, 50 µI substrat solüsyon B eklenerek karıştırıldı. Kuyucukların üstü kapatılarak 37° C'de 10 dakika inkübasyona bırakıldı. On dakika sonra her kuyucuk içine 50 µI stop çözeltisi eklenerek reaksiyona son verildi ve mavi renk sarıya döndü. Stop çözeltisi eklendikten sonra 10 dakika içinde 450 nm'ye ayarlanmış dalga boyunda anında her kuyucuğun optik yoğunluğu (OD değeri) belirlendi.

3.3.6. IL-18 analizi

IL-18 analizi, IL-18 ELISA Kiti (Bioassay Technology Laboratory, Cat.No. E0147Hu, China) kullanılarak ELISA cihazında yapıldı. Bu kit enzim bağlantılı immünosorbent test yöntemiyle çalışır. Optik dansitenin ölçümü 450 nm dalga boyunda yapılır.

Test prensibi: Bu kit içerisinde daha önce insan IL-18 antikoruna ile kaplanmış monoklonal enzim oyukları bulunur. Daha sonra bu oyuklara IL-18 eklenir ve oyuklarda kaplanan antikorlara bağlanır. Daha sonra biyotine edilmiş insan IL-18 antikoruna ilave edilir ve numunedeki IL-18 bağlanır. Daha sonra Streptavidin-HRP eklenir ve biyotinlenmiş IL-18 antikoruna bağlanır ve inkübasyona bırakılır. İnkübasyondan sonra bağlanmamış Streptavidin-HRP bir yıkama işlemiyle kombine olmamış enzimler uzaklaştırılır. Substrat çözeltisi daha sonra ilave edilir ve insan IL-18 miktarıyla orantılı olarak renk gelişir ve reaksiyona asidik bir çözeltisi eklenerek sonlandırılır. Absorbansın 450 nm'de ölçümü yapılır.

Test yapılışı: Test öncesi standartlar aşağıdaki gibi hazırlandı:

Standart No 5; 120 µI orijinal standart +120 µI standart diluent
Standart No 4 ; 120 µI Standart 5 +120 µI standart diluent
Standart No 3; 120 µI Standart 4 +120 µI standart diluent
Standart No 2 ; 120 µI Standart 3 +120 µI standart diluent
Standart No 1; 120 µI Standart 2 +120 µI standart diluent

Test normal oda ısısında yapıldı. Standart kuyucuklara 50 µI standart konuldu. Standart çözelti biyotinlenmiş antikor içerdiğinden dolayı standart kuyucuğa antikor eklenmedi. Numune kuyucuklarına 40 µI numune eklendi ve daha sonra numune kuyucuklarına 10 µI anti-IL-18 antikorunu eklendi, daha sonra numune kuyucuklarına ve standart oyuklara 50 µI streptavidin-HRP eklendi. Sonra iyice karıştırılıp platenin üstünü sızdırmayan bir madde ile örtülüp, 37° C'de 60 dakikada inkübasyona bırakıldı. Kuyucuklardaki sıvı uzaklaştıktan sonra önceden hazırlanan distile su ile sulandırılmış konsantre yıkama solüsyonu ile beş defa olmak üzere yıkama yapıldı. Her yıkama için 30 saniye ile 1 dakika arasında en az 0.35 ml yıkama tamponu ile iyice ıslatıldı. Kuyucuklardaki sıvı tam uzaklaştıktan sonra 50 µI substrat solüsyon A, 50 µI substrat solüsyon B eklenerek karıştırıldı. Kuyucukların üstü kapatılarak 37° C'de 10 dakika inkübasyona bırakıldı. On dakika sonra her kuyucuk içine 50 µI stop çözeltisi eklenerek reaksiyona son verildi ve mavi renk sarıya döndü. Stop çözeltisi eklendikten sonra 10 dakika içinde 450 nm'ye ayarlanmış dalga boyunda anında her kuyucuğun optik yoğunluğu (OD değeri) belirlendi.

3.3.7. CRP analizi

CRP'nin ölçülmesi nefolometrik yöntemle, CRP kiti kullanılarak (Kit No :10444949) Dimension RxL adlı cihazda çalışıldı.

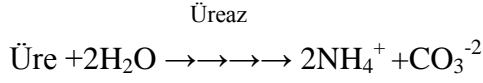
Çalışma prensibi: Serum C-reaktif proteini anti-human C-reaktif proteinle kaplı lateks parçacıklarının çökmesine neden olur. Lateks parçacıklarının çökmesi ile CRP konsantrasyonu doğru orantılıdır ve turbidimetrik olarak ölçülebilir.

3.3.8. Üre analizi

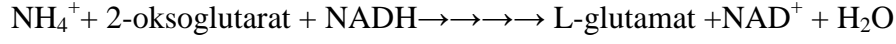
Üre parametrenin ölçülmesi fotometrik yöntemle, kit kullanılarak (Kit No: 10872079) Dimension RxL adlı cihazda yapıldı.

Çalışma prensibi: Üre üreaz enzimi tarafından hidrolize olur ve amonyum ile karbonat oluşur. Özellikle amonyak karbon dioksit oluşturmak için hidrolize olur. İkinci bir reaksiyonda 2-oksoglutarat, glutamat dehidrojenaz (GLDH) enzimi ve

koenzim olan ortamda amonyum ile reaksiyona girip, L-glutamayı meydana getirir. Reaksiyonda hidroliz olan 1 mol üre için 2 mol NADH, NAD'ye yükseltgenir.



GLDH



3.3.9. Kreatinin analizi

Kreatinin parametresinin ölçülmesi fotometrik yöntemle, kreatinin kiti kullanılarak (Kit No :10444969) Dimension RxL adlı cihazda çalışıldı.

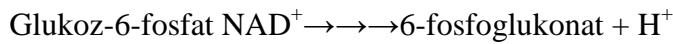
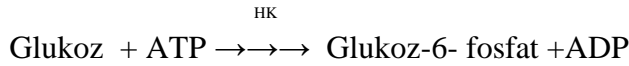
Çalışma prensibi: Kinetik kolorimetrik test Jaffe yöntemi ile çalışılır. Alkalın solüsyonun varlığında, kırmızı bir kromofor oluşturmak için kreatinin pikrat ile reaksiyona girer.



3.3.10. Glukoz analizi

Glukozun ölçülmesi fotometrik yöntemle, glukoz kiti (Kit No: 10444971) kullanılarak Dimension RxL adlı cihazda çalışıldı.

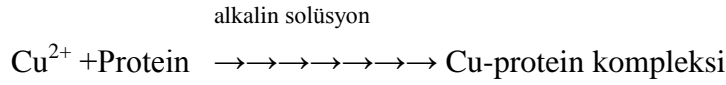
Çalışma prensibi: Heksokinaz (HK), glukoz-6-fosfat (G-6-P) ve adenzindifosfat (ADP) oluşturmak üzere adenzin-5'-trifosfat (ATP) ve magnezyum varlığında glukoz fosforilasyonunu katalize eder. G-6-P daha sonra nikotinamid adenin dinükleotit (NAD) varlığında glukoz-6-fosfat dehidrojenaz (G-6-PDH) ile oksitlenir, mevcut her bir glukoz molekülü için bir mol NADH'ye indirgenir. NADH'ye ve dolayısıyla glukoz konsantrasyonuna bağlıdır.



3.3.11. Total protein analizi

Total proteinin ölçülmesi fotometrik yöntemle, total protein kiti kullanılarak (Kit No: 1044459) Dimension RxL adlı cihazda çalışıldı.

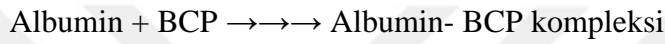
Çalışma prensibi: Kuprik iyon (Cu^{++}), numunedeki protein konsantrasyonunun peptid bağlantılarıyla reaksiyona girer. Renk yoğunluğu protein yoğunluğu ile doğru orantılıdır.



3.3.12. Albumin analizi

Albuminin ölçülmesi fotometrik yöntemle, albumin kiti kullanılarak (Kit No : 10444975) Dimension RxL adlı cihazda çalışıldı.

Çalışma prensibi: Bir çözücü varlığında, bir anyonik boya olan bromkresol yeşili (BCP) pH 4.9'da albumine bağlanır. Albumin-BCP kompleksi miktarı, albumin konsantrasyonuyla doğru orantılıdır.



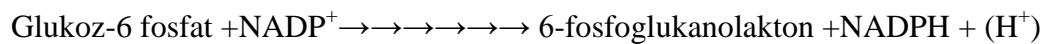
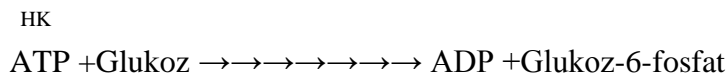
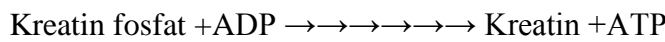
3.3.13. CK-MB analizi

CK-MB'nin ölçülmesi fotometrik yöntemle, CK-MB kiti kullanılarak (Kit No: 10444983) Dimension RxL adlı cihazda çalışıldı.

Çalışma prensibi: CK-MB izoenziminin aktivitesi, CK-MB alt ünitesine özgü bir antikor tarafından inhibe edilir. CK-MB izoenziminin B alt biriminin aktivitesi inhibe edilmez ve CK-MB ölçülebilir.

Bir enzime bağlı reaksiyonda, hasta numunelerindeki kreatin kinaz, kreatin fosfatın adenosin difosfata (ADP) transfosforilasyonunu katalizleyerek adenosin-trifosfat (ATP) üretir. Hexokinase (HK) ATP'yi glukozu fosforile etmek için kullanır. Elde edilen glukoz-6-fosfat, nikotinamid adenin dinükleotit fosfatın (NADP) NADPH'ye eş zamanlı indirgenmesiyle glukoz-6 fosfat dehidrojenaz (G-6-PDH) ile oksitlenir.

NADPH oluşum hızı, numunedeki CK-MB aktivitesi ile doğru orantılıdır.



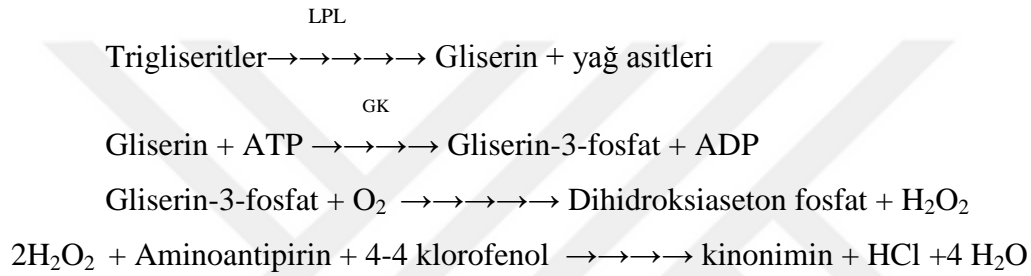
3.3.14. Troponin analizi

Troponin'in ölçülmesi kemiluminesans yöntemle, troponin kiti kullanılarak (Kit No : 10444637) Advia Centaur CP adlı cihazda çalışıldı.

3.3.15. Trigliserit analizi

Trigliseritin ölçülmesi fotometrik yöntemle, trigliserit kiti (Kit No:10444909) kullanılarak Dimension RxL adlı cihazda çalışıldı.

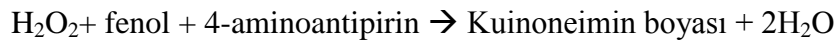
Çalışma prensibi: Trigliserit çalışma metodu, bir enzimatik prosüdüre dayanmaktadır. Trigliseritleri serbest gliserol ve yağ asitlerine dönüştüren lipoprotein lipaz (LPL) enzim reaktifi ile inkübe edilir. Gliserol, gliserol-3-fosfat üretmek için, gliserol kinaz (GK) varlığında ATP tarafından fosforilat haline getirilir. Gliserol-3-fosfat, hidrojen peroksit ve dihidroksi aseton fosfat üretmek için, gliserolfosfat oksidaz (GPO) varlığında moleküler oksijen tarafından okside edilir. En son aşamada oluşan kinonimin, numudaki toplam gliserol miktarı ve öncülleri ile doğru orantılıdır.



3.3.16. Kolesterol analizi

Kolesterolün ölçülmesi fotometrik yöntemle, kolesterol kiti (Kit No: 10444906) kullanılarak Dimension RxL adlı cihazda çalışıldı.

Çalışma prensibi: Bakteriyel kolesterol ester hidrolaz (kolesterol esteraz) enzimiyle esterler hidrolize edildikten sonra kolesterolün 3-OH grubu kolesterol oksidaz ile ketona okside edilir. Oluşan H₂O₂ peroksidazın katalizlediği bir reaksiyonla renkli ürüne çevrilerek ölçülür.



3.3.17. LDL analizi

LDL'nin ölçülmesi hesaplamalı çalışır yöntemle, LDL kiti (Kit No :10444891) kullanılarak Dimension RxL adlı cihazda çalışıldı.

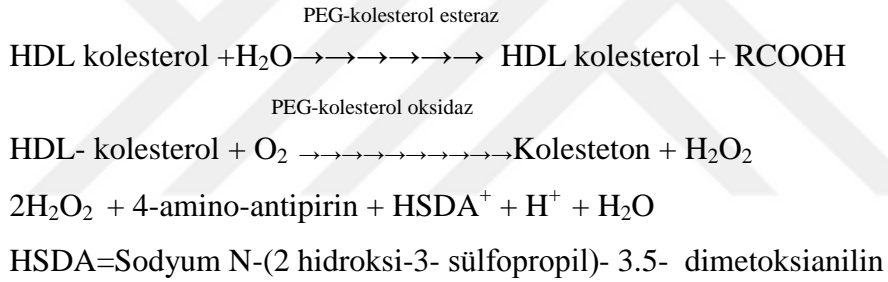
Çalışma prensibi: LDL heparin (pH 5.12'de), polivin sülfat ya da deskstran sülfat ile çöktürülür. LDL konsantrasyonu serum total kolesterol ve supernattaki kolesterol farkından yola çıkılarak hesaplanır.

$$\text{LDL} = \text{Total kolesterol} - (\text{ölçülen HDL} + \text{TG}/5)$$

3.3.18. HDL analizi

HDL'nin ölçülmesi fotometrik yöntemle, HDL kiti kullanılarak (Kit No: 10464332) Dimension RxL adlı cihazda çalışıldı.

Çalışma prensibi: HDL tahlili, iki reaktif formatı kullanarak numune ön işlemine veya özel santrifüjleme adımlarına gerek kalmadan doğrudan HDL kolesterol seviyelerini ölçer. İlk reaksiyonda, şilomikronlar, VLDL ve LDL, magnezyum sülfat varlığında dekstran sülfat ile suda çözünür kompleksler oluşturur. Bu kompleksler, HDL kolesterol ile reaksiyona giren polietilen glikol (PEG) ile değiştirilmiş kolesterol esteraz ve kolesterol oksidaza karşı dirençlidir. Oksijen varlığında HDL kolesterol, 4-kolestenona ve hidrojen peroksite okside edilir. Üretilen hidrojen peroksit daha sonra, renkli bir boya oluşturmak üzere peroksidaz varlığında 4-aminoantipirin ve sodyum N-(2-hidroksi-3-sülfopropil)-3.5-dimetoksianilin (HSDA) ile reaksiyona girer. Boyanın renk yoğunluğu, serum HDL-kolesterol konsantrasyonuyla doğrudan orantılıdır.



3.3.19. VLDL analizi

Çalışma prensibi: Friedewald formülü ile hesaplaması yapıldı.

VLDL= Trigliserid/5

3.3.20. Sodyum analizi

Sodyumun ölçülmesi iyon selektif elektrot yöntemle, Dimension RxL adlı cihazda çalışıldı.

Çalışma prensibi: Otomatik olarak seyretilmiş örneklerin kullanıldığı iyon seçici elektrotlar (ISE Indirect) yöntemi kullanılarak Na ölçümü yapılır.

3.3.21. Potasyum analizi

Potasyumun ölçülmesi iyon selektif elektrot yöntemle, Dimension RxL adlı cihazda çalışıldı.

Çalışma prensibi: Otomatik olarak seyretilmiş örneklerin kullanıldığı iyon seçici elektrotlar (ISE Indirect) yöntemi kullanılarak K ölçümü yapılır.

3.3.22. Klor analizi

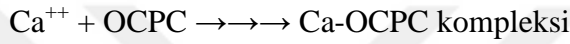
Klorun ölçülmesi iyon selektif elektrot yöntemiyle, Dimension RxL adlı cihazda çalışıldı.

Çalışma prensibi: Otomatik olarak seyretilmiş örneklerin kullanıldığı iyon seçici elektrotlar (ISE Indirect) yöntemi kullanılarak Cl ölçümü yapılır.

3.3.23. Kalsiyum analizi

Kalsiyumun ölçülmesi fotometrik yöntemle, kalsiyum kiti kullanılarak (Kit No : 10444949) Dimension RxL adlı cihazda çalışıldı.

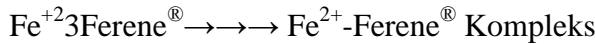
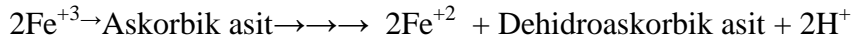
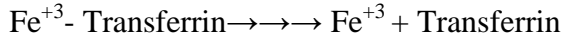
Çalışma prensibi: Kalsiyum mor bir kompleks oluşturmak için OCPC ile karıştır ve oluşturulan kompleks miktarı kalsiyum konsantrasyon miktarı ile doğru orantılıdır.



3.3.24. Demir analizi

Demirin ölçülmesi fotometrik yöntemle, demir kiti kullanılarak (Kit No: 10444967) Dimension RxL adlı cihazda çalışıldı.

Çalışma prensibi: Asidik koşullar altında, protein transferrine bağlı demiri (Fe^{+2}) serbest bırakılır. İndirgeyici madde askorbik asit varlığında Fe^{+3} , Fe^{+2} ye indirgenir. Fe^{+2} , 5.5 '(3- (2-piridil) -1.2.4-triazin-5.6-diyil)-bis-2-furansülfonik asit disodyum tuzu ile mavi bir kompleks oluşturur. Kompleksin emilimi, serumdaki demir içindeki konsantrasyon ile doğru orantılıdır.



3.4. İstatiksel Analiz

Üzerinde durulan özelliklerden sürekli değişkenler için tanımlayıcı istatistikler; Ortalama, Standart Sapma, Minimum ve Maksimum değerler olarak ifade edilirken, kategorik değişkenler için sayı ve yüzde olarak ifade edildi. Sürekli değişkenler bakımından grup ortalamalarını karşılaştırmada Tek Yönlü Varyans Analizi yapıldı. Bu değişkenler arasındaki ilişkiyi belirlemede gruplarda ayrı ayrı olmak üzere Pearson korelasyon katsayıları hesaplandı. Hesaplamalarda istatistik anlamlılık düzeyi % 5 olarak alındı ve hesaplamalar için SPSS istatistik paket programı kullanıldı.

4. BULGULAR

20 sağlıklı kontrol grubu ile 20 hemodiyaliz hastası (HD) olmak üzere toplam 40 kişi çalışmaya dahil edildi. Cinsiyet dağılımları ise kontrol grubu; 13 erkek (% 65), 7 kadın (% 35), HD grubu; 13 erkek (% 65), 7 kadın (% 35) şeklindeydi. Kontrol ve hemodiyaliz grubunda yer alan olguların yaşları, vücut ağırlıkları, boyları, beden kitle indeksi ile hemodiyaliz hastalarının hemodiyaliz süreleri Tablo 7’de verildi.

Hemodiyaliz grubundaki hastaların hemodiyaliz süreleri 4.30 ± 1.84 yıldır. (Tablo 7). En az 3, en fazla 11 yıldır hemodiyalize giren hastalar mevcuttu. Kontrol ve HD grubunun yaş ortalamaları ise sırasıyla 51.35 ± 14.74 ve 58.78 ± 11.71 idi. Yaş ortalamaları arasında anlamlı fark saptanmadı ($p > 0.05$). Vücut ağırlığı kontrol grubunun 72.10 ± 9.69 kg, HD grubunun ise 56.55 ± 6.26 kg olarak saptandı ($p < 0.001$).

Kontrol grubunun boy ortalaması 1.73 ± 0.06 m, HD grubunun ise 1.68 ± 0.06 m olarak bulundu ($p < 0.05$). Beden Kitle İndeksi kontrol grubunda 24.08 ± 2.54 kg/m^2 , HD grubunda 19.97 ± 1.60 kg/m^2 olarak hesaplandı ($p < 0.001$).

Tablo 7. Grupların demografik verileri

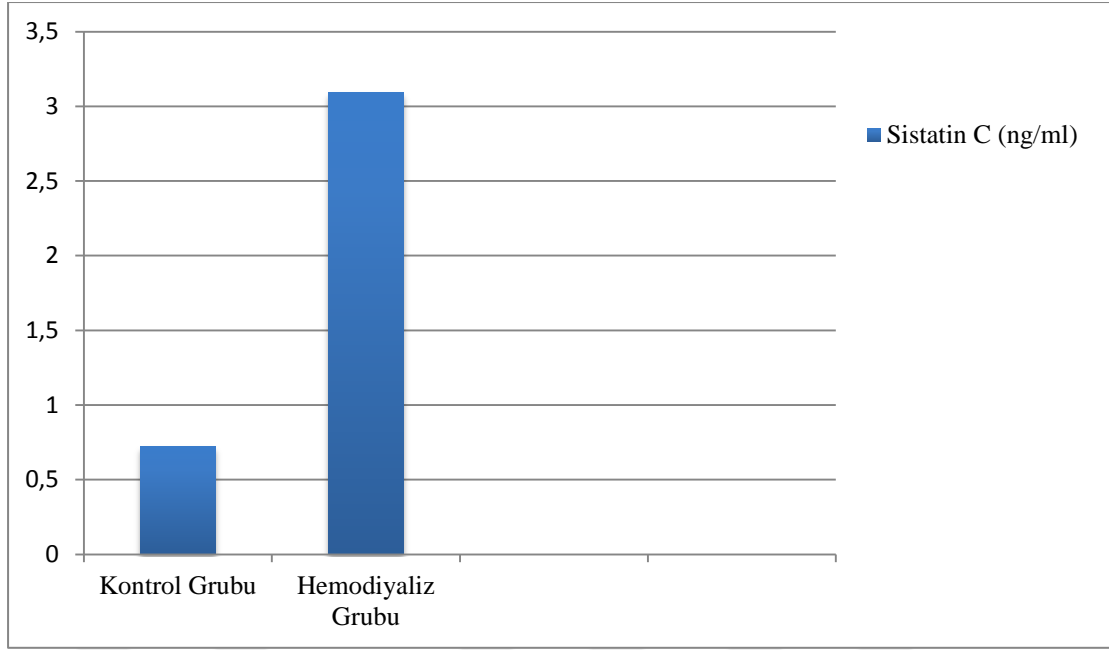
	Grup	Ortalama	Standart Sapma	Min.	Max.	p
Hemodiyaliz süresi (yıl)	Kontrol n:20	-	-	-	-	
	HD n:20	4.30	1.84	3.00	11.00	
Yaş (yıl)	Kontrol n:20	51.35	14.74	31.00	81.00	0.096
	HD n:20	58.78	11.71	39.00	78.00	
Vücut ağırlığı (kg)	Kontrol n:20	72.10	9.69	54.00	91.00	0.001
	HD n:20	56.55	6.26	47.00	69.00	
Boy (m)	Kontrol n:20	1.73	0.06	1.63	1.86	0.022
	HD n:20	1.68	0.06	1.57	1.78	
BKI (kg/m^2)	Kontrol n:20	24.08	2.54	19.20	28.00	0.001
	HD n:20	19.97	1.60	17.50	23.90	

Kontrol ve hemodiyaliz grubundaki olguların sistatin C, TAC, TOS, TNF- α , IL-6, IL18 düzeylerinin ortalamaları Tablo 8’de sunuldu.

Tablo 8. Grupların sistatin C, TAC, TOS, TNF- α , IL-6, IL18 düzeyleri

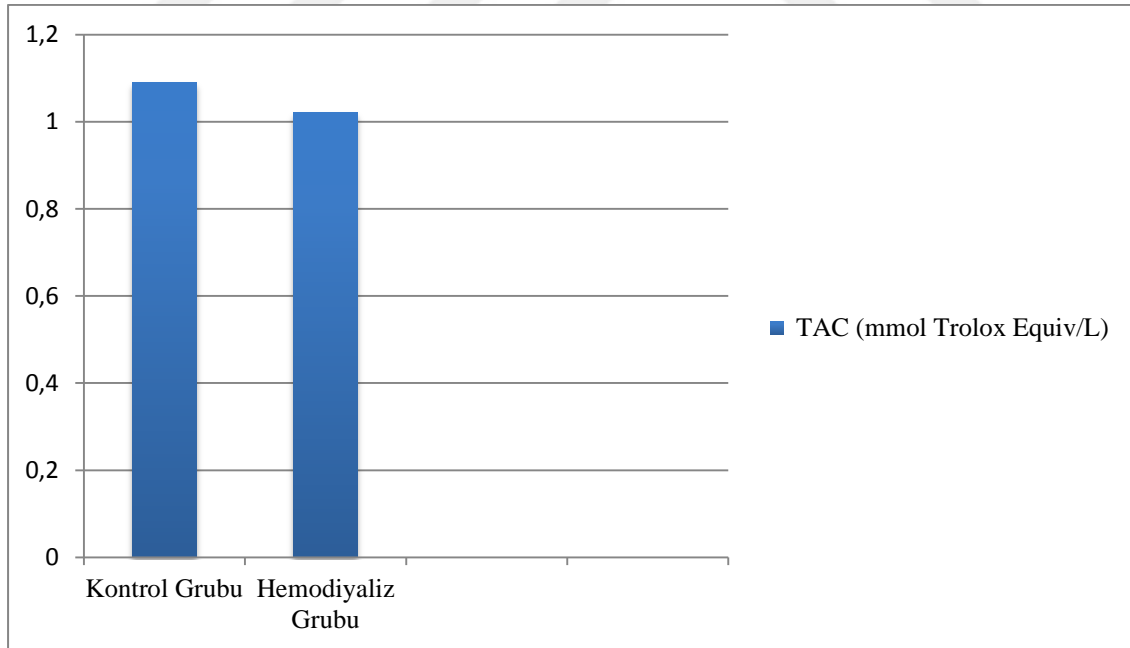
	Grup	Ortalama	Standart Sapma	Min.	Max.	p
Sistatin C (ng/ml)	Kontrol n:20	0.72	0.22	0.24	0.99	0.001
	HD n:20	3.09	0.40	2.70	3.69	
TAC (mmol Trolox Equiv/L)	Kontrol n:20	1.09	0.11	0.87	1.22	0.110
	HD n:20	1.02	0.13	0.67	1.19	
TOS (μmol H₂O₂ Equiv/L)	Kontrol n:20	2.24	1.47	0.16	5.00	0.001
	HD n:20	7.48	5.59	1.41	21.25	
TNF-α (ng/L)	Kontrol n:20	5.94	1.35	3.60	8.10	0.001
	HD n:20	17.64	3.62	12.30	24.90	
IL-6 (ng/L)	Kontrol n:20	6.92	2.04	5.28	10.86	0.001
	HD n:20	10.46	2.87	5.67	18.24	
IL-18 (ng/L)	Kontrol n:20	39.94	15.72	18.75	71.25	0.020
	HD n:20	52.06	15.85	15.00	72.50	
CRP (mg/L)	Kontrol n:20	3.99	0.70	3.00	5.20	0.033
	HD n:20	8.50	9.08	2.40	34.40	

Kontrol grubunun sistatin C düzeyi 0.72 ng/ml olarak bulundu. Hemodiyaliz hastalarında ise sistatin C seviyesi kontrol grubuna göre istatistiksel olarak p<0.001 düzeyinde önemle yüksek olarak tespit edildi (3.09 ng/ml) (Şekil 4).



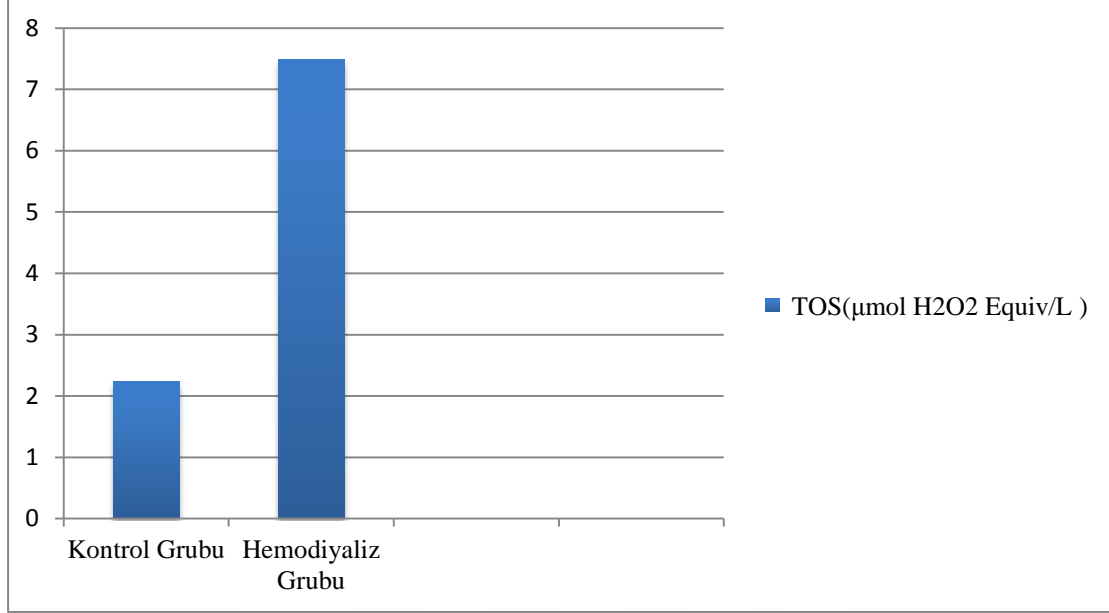
Şekil 4. Kontrol ve hemodiyaliz grubunun sistatin C düzeyleri

Serum TAC düzeyleri kontrol grubunda 1.09 mmol Trolox Equiv/L, hemodiyaliz grubunda ise 1.02 mmol Trolox Equiv/L olarak benzer değerler elde edildi ($p>0.05$) (Şekil 5).



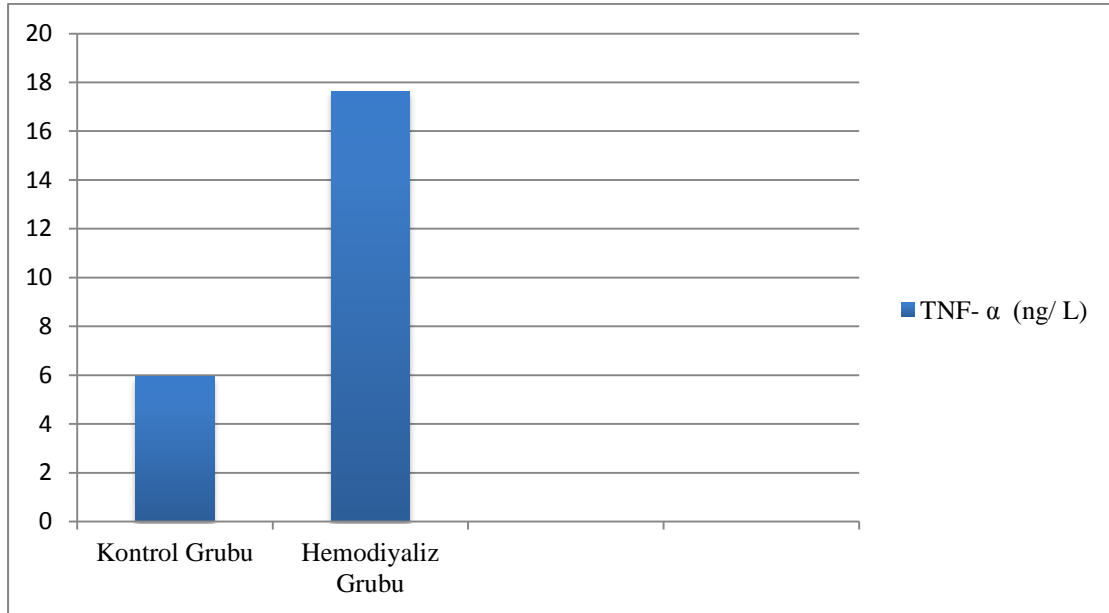
Şekil 5. Kontrol ve hemodiyaliz grubunun TAC düzeyleri

Serum TOS düzeyleri hemodiyaliz grubunda 7.48 $\mu\text{mol H}_2\text{O}_2$ Equiv/L olarak kontrol grubuna göre (2.24 $\mu\text{mol H}_2\text{O}_2$ Equiv/L) istatistiksel olarak $p<0.001$ önemle yüksek olarak tespit edildi (Şekil 6)



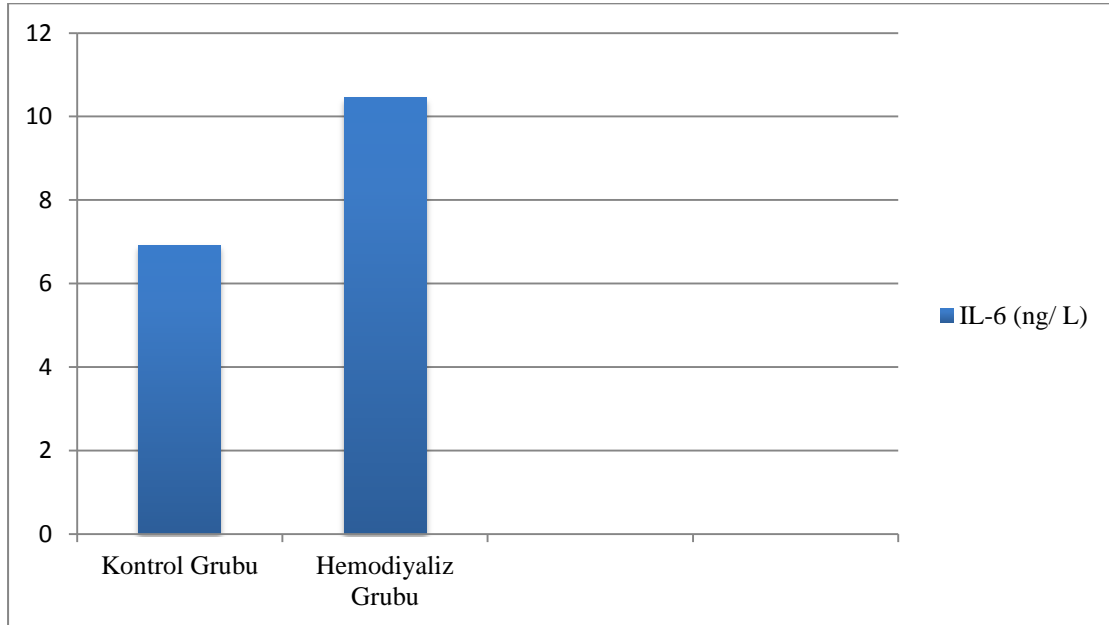
Şekil 6. Kontrol ve hemodiyaliz grubunun TOS düzeyleri

Serum TNF- α düzeyleri kontrol grubunda 5.94 ng/L, hemodiyaliz grubunda 17.64 ng/L olarak bulundu. İki grup arasında istatistiksel olarak $p<0.001$ önem saptandı (Şekil 7).



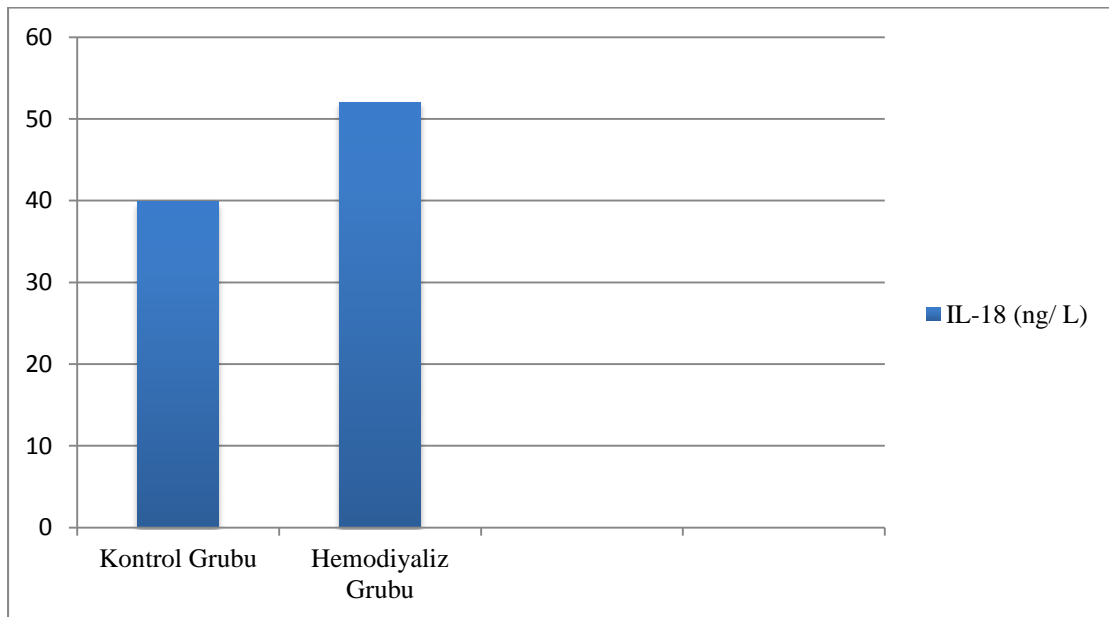
Şekil 7. Kontrol ve hemodiyaliz grubunun TNF- α düzeyleri

Serum IL-6 düzeyleri kontrol ve hemodiyaliz grubunda sırasıyla 6.92 ng/L ve 10.46 ng/L olarak tespit edildi. İki grup arasında istatistiksel olarak $p < 0.001$ önem bulundu (Şekil 8).



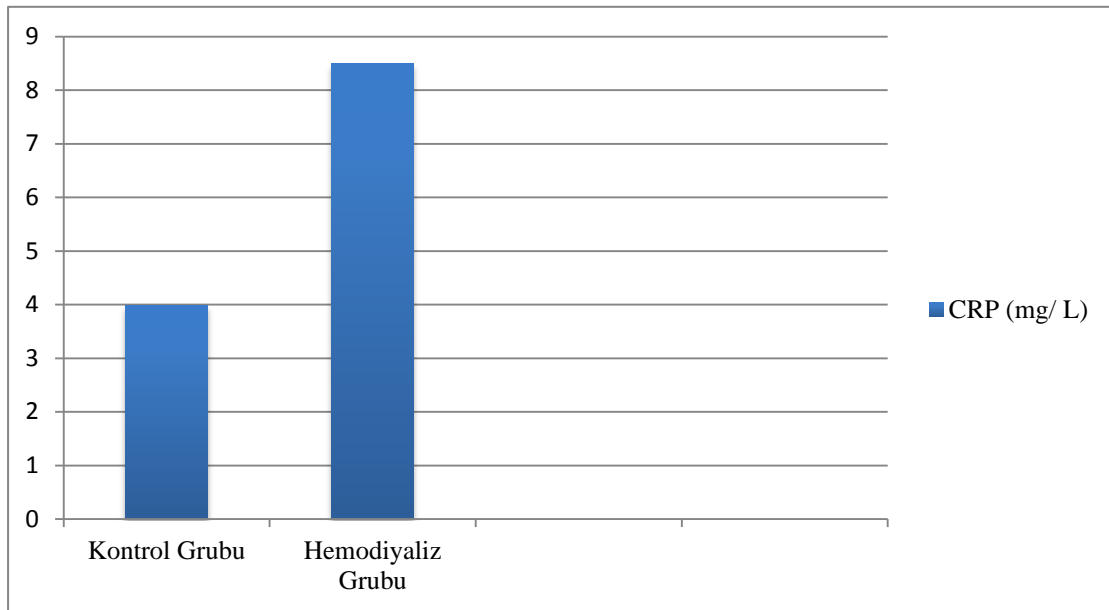
Şekil 8. Kontrol ve hemodiyaliz grubunun IL-6 düzeyleri

Serum IL-18 düzeyleri kontrol grubunda 39.94 ng/L, hemodiyaliz grubunda ise 52.06 ng/L olarak saptandı. İki grup arasında istatistiksel olarak $p < 0.05$ önem tespit edildi (Şekil 9).



Şekil 9. Kontrol ve hemodiyaliz grubunun IL-18 düzeyleri

Serum CRP düzeyleri kontrol ve hemodiyaliz gruplarında sırasıyla 3.99 mg/L ve 8.50 mg/L olarak bulundu ($p < 0.05$) (Şekil 10).



Şekil 10. Kontrol ve hemodiyaliz grubunun CRP düzeyleri

Kontrol ve hemodiyaliz hastalarının üre, kreatinin, glukoz, total protein ve albumin düzeyleri Tablo 9’da gösterildi.

Tablo 9. Kontrol ve hemodiyaliz grubunun üre, kreatinin, glukoz, total protein ve albumin düzeyleri

	Grup	Ortalama	Standart Sapma	Min.	Max.	p
Üre (mg/dl)	Kontrol n:20	33.05	7.83	14.98	49.22	0.001
	HD n:20	104.52	26.83	70.00	156.22	
Kreatinin (mg/dl)	Kontrol n:20	0.98	0.45	0.54	2.62	0.001
	HD n:20	9.12	2.89	4.55	15.11	
Glukoz (mg/dl)	Kontrol n:20	100.95	14.29	84.00	138.00	0.175
	HD n:20	92.90	21.76	74.00	153.00	
Total protein (g/dl)	Kontrol n:20	7.41	0.36	6.7	8.1	0.001
	HD n:20	6.87	0.43	6.2	7.7	
Albumin (g/dl)	Kontrol n:20	3.71	0.44	2.8	4.30	0.001
	HD n:20	3.17	0.37	2.60	4.00	

Kontrol grubunun serum üre düzeyi 33.05mg/dl olarak bulunurken, hemodiyaliz grubunun üre düzeyi kontrol grubuna göre istatistiksel olarak $p<0.001$ önemle daha yüksek tespit edildi (104.52 mg/dl).

Kontrol grubunun serum kreatinin düzeyi 0.98 mg/dl olarak saptanırken, hemodiyaliz hastalarında 9.12 mg/dl olarak bulundu ($p<0.001$).

Kontrol grubunun serum glukoz düzeyleri hemodiyaliz grubuna göre yüksek olarak saptandı ancak iki grup arasında önem bulunmadı ($p>0.05$).

Hemodiyaliz hastalarının total protein düzeyi (6.87 g/dl) kontrol grubuna (7.41g/dl) göre istatistiksel olarak $p<0.001$ önemle daha düşüktü.

Serum albumin düzeyi kontrol ve hemodiyaliz grubunda sırasıyla 3.71 ve 3.17 g/dl olarak tespit edildi. İki grup arasında istatistiksel olarak önem saptandı ($p<0.001$) (Tablo 9).

Kontrol ve hemodiyaliz hastalarının kolesterol, trigliserit, VLDL, LDL ve HDL düzeyleri Tablo 10’da gösterildi.

Tablo 10. Kontrol ve hemodiyaliz grubunun kolesterol, trigliserit, VLDL, LDL ve HDL düzeyleri

	Grup	Ortalama	Standart Sapma	Min.	Max.	p
Trigliserit (mg/dl)	Kontrol n:20	113.25	40.563	47	190	0.417
	HD n:20	127.65	67.201	29	293	
Kolesterol (mg/dl)	Kontrol n:20	161.80	28.911	105	200	0.061
	HD n:20	143.45	31.259	88	215	
LDL (mg/dl)	Kontrol n:20	95.860	35.5311	36.0	146.0	0.208
	HD n:20	83.630	23.7669	52.4	149.2	
HDL (mg/dl)	Kontrol n:20	40.850	7.8625	22.0	51.0	0.650
	HD n:20	38.960	16.7146	20.0	97.2	
VLDL (mg/dl)	Kontrol n:20	32.570	25.6007	9.4	108.8	0.130
	HD n:20	23.000	10.4168	5.8	58.6	

Kontrol grubunun serum kolesterol, LDL, HDL, ve VLDL düzeyleri hemodiyaliz grubuna göre yüksek olarak saptandı ancak bu parametreler yönünden iki

grup arasında önem bulunmadı ($p>0.05$). Trigliserit düzeyi ise hemodiyaliz grubunda daha yüksekti. Ancak iki grup arasında yine önem saptanmadı ($p>0.05$).

Kontrol ve hemodiyaliz hastalarının troponin düzeyleri ile CK-MB aktiviteleri düzeyleri Tablo 11’de gösterildi.

Tablo 11. Kontrol ve hemodiyaliz grubunun troponin düzeyleri ile CK-MB aktiviteleri

	Grup	Ortalama	Standart Sapma	Min.	Max.	p
CK-MB (U/L)	Kontrol n:20	16.65	5.724	8	36	0.011
	HD n:20	11.65	6.020	6	33	
Troponin (ng/ml)	Kontrol n:20	0.000	0.000	0.000	0.000	0.001
	HD n:20	0.012	0.011	0.001	0.046	

CK-MB aktivitesi kontrol grubunda 16.65 U/L olarak hemodiyaliz grubuna (11.65 U/L) göre $p<0.011$ düzeyinde istatistiksel önemle daha yüksek bulundu. Ancak kontrol grubunda yüksek saptanan bu CK-MB aktivitesi referans değerler arasındaydı (Tablo 6).

Kontrol grubunda troponin seviyesi hiç tespit edilmedi. Hemodiyaliz hastalarında ise 0.012 ng/ml olarak saptandı. İki grup arasındaki istatistiksel önem $p<0.001$ ’di.

Kontrol ve hemodiyaliz hastalarının bazı mineral düzeyleri Tablo 12’de gösterildi. Buna göre; kontrol grubunun sodyum düzeyi 143.15 mmol/L, hemodiyaliz hastalarının ise 140.25 mmol/L olarak bulundu. İki grup arasında $p<0.01$ düzeyinde istatistiksel önem tespit edildi.

Serum potasyum düzeyi kontrol ve hemodiyaliz hastalarında sırasıyla 4.18 mmol/L ve 4.93 mmol/L olarak saptandı ($p<0.001$).

Kontrol grubunun klor düzeyi 104.10 mmol/L olarak tespit edilirken, hemodiyaliz grubunun klor düzeyi ise kontrol grubuna göre istatistiksel olarak $p<0.01$ düzeyinde önemle düşük çıktı (102.40 mmol/L).

Kontrol grubunun Ca düzeyi 9.26 mg/dl olarak bulundu. Hemodiyaliz hastalarında ise Ca düzeyi 8.95 mg/dl olarak tespit edildi ($p>0.05$).

Serum Fe düzeyleri kontrol grubunda 70.95 $\mu\text{g/dl}$, hemodiyaliz grubunda ise 58.15 $\mu\text{g/dl}$ olarak saptandı. İki grup arasında istatistiksel olarak önem bulunmadı ($p>0.05$).

Tablo12. Kontrol ve hemodiyaliz grubunun bazı mineral düzeyleri

	Grup	Ortalama	Standart Sapma	Min.	Max.	p
Sodyum (mmol/L)	Kontrol n:20	143.15	3.30	136	149	0.004
	HD n:20	140.25	2.59	136	145	
Potasyum (mmol/L)	Kontrol n:20	4.18	0.36	3.6	4.9	0.001
	HD n:20	4.93	0.65	3.9	6.0	
Klor (mmol/L)	Kontrol n:20	104.10	1.7	101	107	0.013
	HD n:20	102.40	2.37	99	107	
Kalsiyum (mg/dl)	Kontrol n:20	9.26	0.39	8.6	10.1	0.064
	HD n:20	8.95	0.60	7.9	10.1	
Demir ($\mu\text{g/dl}$)	Kontrol n:20	70.95	34.46	25	132	0.167
	HD n:20	58.15	21.61	21	102	

Hemodiyaliz ve kontrol grubunda özellikler arası korelasyon katsayıları hesaplandı ve Tablo 13 ile Tablo 14’de gösterildi. Buna göre hemodiyaliz hastalarında sistatin C düzeyi ile ne oksidatif stres parametreleri olan TAC, TOS ne de inflamasyon belirteçleri olan TNF- α , IL-6, IL-18, CRP arasında korelasyon bulunmadı. Kontrol grubunda ise sistatin C ile TAC ve IL-18 arasında negatif korelasyon tespit edildi ($p< 0.05$).

5. TARTIŞMA VE SONUÇ

Sistatin C sistein proteinaz inhibitörüdür ve düşük moleköl ağırlığına sahip bir proteindir. Vücuttaki tüm çekirdekli hücrelerde sentezlenir. Molekül yapısının küçük olması ve bazik izoelektrik pH (pI)'sından dolayı diğer proteinlere göre daha serbestçe glomerüllerden süzölür (Acar Ağırağaç, 2014). Sistatin C serum kreatinin ve kreatinin klirensi gibi GFR'nin iyi bir biyobelirtecidir. Atılımının sadece glomeruler filtrasyon yoluyla olması, cinsiyet, yaş ve kas kitlesi ile değişmemesi nedeniyle bazı avantajlara sahiptir (Randers ve ark., 1998; Arslan ve ark., 2014). Çeşitli böbrek hastalarında serum sistatin C düzeyi 1.90 mg/L iken, diyaliz hastalarında 7.14 mg/L olarak saptanmıştır (Randers ve ark., 1998).

Bazı çalışmalar serum sistatin C seviyelerinin, böbrek fonksiyon indeksi olarak serum kreatinin seviyelerine göre üstün veya en azından eşdeğer olduğunu göstermektedir (Zaffanello ve ark., 2007). Özellikle yaşlılarda ve orta derecede böbrek fonksiyon bozukluğu olan hastalarda, serum kreatininden daha iyi bir böbrek fonksiyon belirteci olduğu kabul edilir (Fliser ve Ritz, 2001; Herget-Rosenthal ve ark., 2000). Ancak akut böbrek yetmezliği, akut allogreft fonksiyon bozukluğu ve kronik böbrek yetmezliği olan hastalarda serum sistatin C serum kreatininden daha üstün görünmemektedir (Mitsnefes ve ark., 2006; Bokenkamp ve ark., 1999). Ayrıca, sistatin C, anurik hastalarda periton diyalizi ile etkin bir şekilde temizlenmez ve bu hastaların izlenmesi için uygun olmayabilir (Montini ve ark., 2002).

Epidemiyolojik çalışmalar, kreatininden elde edilen denklemlere dayanarak, sistatin C'nin, özellikle yaşlı hastalarda ve bilinen kronik böbrek hastalığı olmayan genel popülasyonda, kardiyovasküler morbidite ve mortalite için öngörücü bir faktör olarak kreatinin veya glomeruler filtrattan daha iyi olduğunu göstermiştir. Sistatin C'nin, 3-4. evre kronik böbrek hastalığı olan diyabetik olmayan hastalarda global ve kardiyovasküler mortalite ile ilişkili olduğuna dair kanıtlar da vardır. Bu proteinin başlangıçta böbrek dışı faktörlerden bağımsız olduğuna inanılmasına rağmen, son yıllarda sistatin C seviyelerinin farklı klinik ve demografik faktörlerle kondisyonlandırılabilceği gösterilmiştir (Newman ve ark., 1995; Fliser ve Ritz, 2001; Coll ve ark., 2000). Bu şekilde yaş, cinsiyet, vücut tipi, lipoprotein anomalileri, metabolik sendrom varlığı, inflamasyon, arteriyel hipertansiyon ve diğer faktörler genel popülasyonda serum sistatin C düzeyleriyle ilişkilendirilmiştir (Knight ve ark.,

2004; Peralta ve 2006; Servais ve 2008; De Boer ve ark., 2008). Aksine, kronik böbrek hastalıklı pre-diyaliz hastalarında ekstrarenal faktörlerin bu protein düzeyleriyle ilişkisi tam olarak bilinmemektedir (Font ve ark, 2009). 3. evrede 22, 4. evrede 25, 5. evrede ve diyalize girmeyen 5 olmak üzere kronik böbrek hastalıklı toplam 52 hastada sistatin C düzeylerini ölçmüşler ve 2.35 mg/L olarak saptamışlardır. İlerlemiş kronik böbrek hastalığında sistatin C düzeylerinin, böbrek fonksiyon parametreleri ile yakından ilişkili olduğunu bildirmişlerdir (Font ve ark, 2009).

Bu çalışmada hemodiyaliz hastalarında sistatin C düzeyi 3.09 ng/ml, kontrol grubunda ise 0.72 ng/ml olarak bulundu ($p<0.001$). Elde edilen bulgulara göre hemodiyaliz hastalarında sistatin C düzeyi yüksek çıkmasına rağmen kreatinin, üre gibi böbrek fonksiyonlarını gösteren parametrelerle ilişkili bulunmadı. Bunun nedeni, hasta sayımızın az olmasından kaynaklanabilir. Bu sebeple renal parametrelerin birbiriyle korelasyonu hakkında daha iyi ve kesin sonuçlar elde etmek için daha geniş popülasyonda yapılacak, daha çok sayıda çalışmalara ihtiyaç vardır.

Kronik böbrek yetmezliğinde üremik metabolitler oksidatif stres ve inflamasyonun ilerlemesine neden olur. Protein ve amino asit metabolizmasının son ürünü olan nitrojenin kanda fazla miktarda birikmesi, üremi (azotemi) olarak tanımlanır. Sağlıklı bireylerde, böbrekler tarafından üremik metabolitler ya da toksinler vücuttan uzaklaştırılır. Ancak kronik böbrek hastalığı olan hastalarda klirens bozulur, atılım gerçekleştirilemez ve bu nedenle kanda üre miktarı yükselir (Cachofeiro ve ark., 2008). Artan üremik toksinlerin kanda birikmesi, böbrek fonksiyon kaybını daha da hızlandırır (Meyer ve Hostetter, 2007). İndoksil sülfat ve P-kresil sülfat üremik toksinlerdendir. İndoksil sülfat glomerüler sklerozu ve tübülointerstisyel fibrozisi, inflamatuvar mediyatörler ve kemokinler aracılığı ile artırmaktadır. P-kresil sülfat vasküler hasarı lökositlerin ve endotelial toksinlerin inflamasyon alanında artmasına neden olarak glomerüler ve tübüler hasarı ilerletmektedir (Meijers ve ark., 2009; Barreto ve ark., 2009; Avcı Çiçek, 2013).

Oksidatif stres, oksidatif ürünler ile antioksidan savunma mekanizmaları arasındaki dengenin bozulmasıdır. Oksidatif moleküller arasında reaktif oksijen türleri (ROS) ve nitrik oksit (NO) gibi azot türleri bulunur, antioksidanlar ise endojen veya diyet / eksojen olarak alınan moleküller olabilir. Oksidatif stres proteinler, lipidler,

nükleik asitler (DNA) ve karbonhidratlar gibi moleküllerin oksidasyonunu ve takiben bu moleküllerin hasarını tetikler. Diabetes mellitus, ateroskleroz, iltihaplanma ve kronik böbrek hastalığının son dönem böbrek hastalığına ilerlemesi gibi çeşitli durumların patojenitesinde oksidatif stres yer almaktadır. Kronik böbrek hastalığında oksidatif stres çok yaygındır; erken evrelerde bile mevcuttur, böbrek yetmezliği ile birlikte yavaş yavaş artar ve hemodiyaliz prosedürleriyle daha da kötüleşir (Liakopoulos ve ark., 2017).

Kronik böbrek hastalarında oksidatif stresin arttığını ve antioksidanların azaldığını gösteren pek çok çalışma mevcuttur (Giardini ve ark., 1984; Eliselt ve ark., 2001; Draı ve ark., 2001; Dursun ve ark., 2002; Büyükbaş ve ark., 2007). Hatta hemodiyalizin oksidatif strese katkı sağladı da bildirilmektedir (Mimic-Oka, 1999).

Total antioksidan aktivitenin hemodiyaliz hastalarında önemle düştüğü, bu kusurlu antioksidan aktivitenin peroksidatif hücre hasarı yoluyla üremik toksisiteye katkıda bulunabileceği öne sürülmektedir (Kuroda ve ark., 1985). Kronik böbrek yetmezliği olan ve diyalize alınan hastalarda diyaliz öncesi serum antioksidan kapasitenin kontrol grubuna göre önemle yükseldiği ve bunun sebebinde artan ürik asit düzeyine bağlı olduğu ifade edilmektedir (Jackson ve ark., 1995). Hemodiyaliz sonrası total antioksidan kapasitenin azaldığını (Jackson ve ark., 1995) veya değişiklik olmadığını bildiren çalışmalar da bulunmaktadır (Giardini ve ark., 1984; Toborek ve ark.,1992).

Bu çalışmada oksidatif stres parametreleri olarak TAC ve TOS düzeyleri incelendi. TAC düzeyleri kontrol ve hemodiyaliz grubunda birbirine benzerdi ve istatistiksel olarak önem bulunmadı. Ayrıca Jackson ve ark. (1995)'nın bildirdiği gibi düşmesini beklediğimiz TAC düzeyinin ürik asit konsantrasyonuna bağlı olarak düşmediği söylenebilir. Böbrek hastalıklarında ürik asit düzeyi artmaktadır (Gönenç, 1999). Ürat bazı ortamlarda özellikle ozon kaynaklı radikallere karşı etkili bir antioksidandır. Ancak, biyolojik olarak önemli bazı radikallerin iyi bir temizleyicisi değildir ve artan ürat konsantrasyonları diğer antioksidan sistemlerdeki var olan eksiklikte, yeterli bir antioksidan savunmayı sağlama olasılığı düşüktür. Ayrıca askorbat eksikliğinde ürat türevi radikaller doku hasarına da neden olabilmektedir (Whitehead ve ark., 1992; Jackson ve ark., 1995).

Yine bu çalışmada TOS düzeyi ise hemodiyaliz grubunda kontrollere göre istatistiksel olarak $p < 0.001$ düzeyinde önemle yüksek bulundu. Bu nedenle hemodiyaliz hastaları yüksek oksidatif stres nedeniyle kardiyovasküler hastalıklar için risk altındadır (Oberg ve ark., 2004). Oksidatif stresi azaltmak için antioksidanların önemi unutulmamalıdır.

Normal koşullar altında, inflamasyon çeşitli zararlı uyarılara karşı koruyucu fizyolojik bir cevaptır. Bununla birlikte, kronik böbrek hastalığı gibi güçten düşüren bazı kronik hastalıklarda, inflamasyon kontrolsüz ve kalıcı hale gelir. İnflamasyon muhtemelen çok faktörlü bir etiyojinin sonucudur ve üremik toksinler biriktiğinde ortaya çıkan bir dizi faktörle etkileşime girer. Üremik ortamdaki inflamatuvar moleküllerin üretimini azaltmayı amaçlayan müdahalelerin yanı sıra, genişletilmiş hemodiyaliz gibi büyük orta moleküllerin uzaklaştırılmasını arttırmaya yönelik yeni stratejiler geliştirilmelidir (Cobo ve ark., 2018).

İnflamasyonun kalıcı aktivasyonuna neyin yol açtığını anlamak önemlidir; inflamasyon kısa vadede faydalı olan ancak ısrarla aktive edildiğinde bir dizi komplikasyona neden olan fizyolojik bir süreçtir. Gerçekten de, inflamatuvar süreç, konakçıyı enfeksiyonlara karşı korumada, doku-onarım cevabında, strese adaptasyonda ve homeostatik durumun restorasyonunda koruyucu fizyolojik bir mekanizmadır (Medzhitov, 2008). Kontrollü bir inflamatuvar yanıt, konakçıya zarar verici uyarıların ortadan kaldırılması ve dokuda iyileşme sürecinin başlatılması ile fayda sağlar; ancak kuralsızlaşması durumunda da zararlı olabilir. Kalıcı inflamasyonun yaşlanmaya ve yaşam tarzının yüküne bağlı birçok kronik hastalıkta yaygın bir fenomen olduğu dikkat çekicidir (Kooman ve ark., 2017). Kalıcı inflamasyonun, ateroskleroz, osteoporoz, kırılabilirlik, diyabet, kanser ve depresyon gibi sayısız komplikasyona katkıda bulunduğu düşünülmektedir ve kronik inflamatuvar durum kronik böbrek hastalığına eşlik eder (Cobo ve ark., 2018).

Üremi proinflamatuvar bir durumdur. Diyaliz tedavisinin kendisi de, kanın diyalizat membranıyla karşılaşması, endotoksinlere maruz kalma gibi nedenlerden dolayı kronik inflamasyona katkıda bulunabilir (Özkök, 2010). İnflamasyon kronik böbrek hastalığının ilk evrelerinden son dönemine kadar, hastalığın progresyonu ile doğru orantılı olarak artar. CRP, IL-6 ve TNF-alfa, IL-18 gibi pro-inflamatuvar belirteçler inflamasyonu değerlendirmede etkin olarak kullanılmaktadır (Avcı Çiçek

2013).

İnflamatuvar cevap özellikle TNF- α ve IL-6 gibi sitokinler tarafından düzenlenir. Her ikisi de lipit ve karbonhidrat metabolizması üzerinde etkiye sahip akut faz proteinlerinin üretimini düzenler ve normal renal fonksiyonlu bireylerde koroner arter hastalığının artan riskiyle ilişkilidir (Mendall ve ark.,1997; Stompör ve ark., 2003). Proinflamatuvar sitokinler vasküler adezyonu düzenler. TNF- α özellikle endotelial hücreler tarafından eriyebilir hücre adezyon molekülünün üretimini uyarır (Bevilacqua, 1993). Eriyebilir hücre adezyon molekülünün artan plazma düzeyi kronik renal yetmezliği olan hastalarda rapor edilmiştir (Bonomini ve ark., 1998).

Son dönem böbrek hastalarında CRP, IL-6 ve IL-18 gibi proinflamatuvar sitokinlerin dolaşımdaki seviyeleri yüksek olarak tespit edilmiştir. Proinflamatuvar sitokinlerin artması kronik inflamasyonda çok önemli bir rol oynar. Diyaliz hastalarında kardiyovasküler olaylar ve kötü sonuçlar ile ilişkilidir (Chiang ve ark., 2004; Tripepi ve ark., 2005; Zoccali ve ark., 2006; Wong ve ark., 2007). İnflamatuvar sitokinler arasında, yüksek IL-18 düzeyinin, muhtemelen kardiyovasküler mekanizmalar nedeniyle diyaliz hastalarında ilerideki dönemlerde hastanede kalma oranının daha yüksek olacağı gösterilmiştir (Chiang ve ark., 2004; Yano ve ark., 2005). Deneysel ve klinik çalışmalardan elde edilen kanıtlar, IL-18'in aterosklerotik plak progresyonu ve kırılabilirliği ile yakından ilişkili olduğunu ortaya koymaktadır (Mallat ve ark., 2001). Ayrıca, günlük IL-18 uygulamasının sağlıklı farelerde miyokard fonksiyon bozukluğuna neden olabileceği bildirilmiştir (Woldbaek ve ark., 2005). Bu nedenle, muhtemelen IL-18'in koroner aterosklerozu ağırlaştırarak veya miyokard disfonksiyonunu indüklemek için doğrudan kardiyomiyositlere etki ederek sol ventrikular disfonksiyonuna yol açtığı ileri sürülmektedir (Gerdes ve ark., 2002; Woldbaek ve ark., 2005). Dolaşımdaki artmış IL-18 seviyeleri, koroner arter hastalığı (KAH) olan hastalarda kardiyovasküler ölüm için güçlü ve bağımsız bir öngörü olduğunu kanıtlamıştır (Blankenberg ve ark., 2002). Bununla birlikte, daha yüksek bir IL-18 düzeyinin mortalite ile ilişkili olup olmadığı ve IL-18'in diyaliz hastalarında erken risk sınıflandırması için yararlı olup olmadığı hala belirsizdir (Liu ve ark., 2014).

Hemodiyaliz sırasında IL-6 seviyesinin arttığı bulunmuş, kardiyovasküler riskle ilişkilendirilmiştir (Liu ve ark., 2006). Bununla birlikte uzun süreli hemodiyaliz

ile üremik toksinlerin efektif bir şekilde uzaklaştırılması sonucu inflamasyonun azaldığına dair veriler de mevcuttur (Yuen ve ark., 2005). Pro-inflamatuar sitokinlerin artan serum seviyelerinin kronik böbrek hastalığı olan hastalarda artan mortalite ile ilişkili olduğu gösterilmiştir (Kimmel ve ark., 1998; Bologa ve ark., 1998).

Üremik hastalarda inflamasyon ve oksidatif stres birlikte artmaktadır. Oberg ve ark. (2004) kronik böbrek yetersizliği olan hastalarda oksidatif stres ve inflamasyon belirteçlerinin sağlıklı insanlara göre artmış olduğunu saptamışlardır. Üremide oksidatif stres ve inflamasyonun artması, üremik hastalarda kardiyovasküler mortalite ve morbidite oranının yükselmesinden sorumlu olabilir. Üremik hastalarda artmış inflamasyon göstergelerinin (özellikle hs-CRP ve IL-6) gelişecek olan kardiyovasküler mortalite ve morbidite için güçlü ve bağımsız bir prediktör olduğunu belirten çalışmalar da vardır (Stenvinkel, 2001b).

Borazan ve ark. (2004) periton diyalizi ve hemodiyaliz hastalarında inceledikleri TNF- α , IL-6 ve CRP seviyelerini kontrol grubuna göre istatistiksel olarak $p < 0.001$ düzeyinde önemle yüksek tespit etmişlerdir.

Font ve ark. (2009) 52 diyabet olmayan ve diyalize girmeyen kronik böbrek hastalarında yaptıkları çalışmada oksidatif stres markeri olarak okside LDL antikörlerine ve PON 1 aktivitesine bakmışlar, inflamatuvar belirteçler olarak da fibrinojen, CRP, IL-6 düzeylerini incelemişlerdir. Sistatin C'nin PON aktivitesi ve konsantrasyonu ile ilişkili olmadığını, okside LDL'ye karşı antikor seviyesiyle ters orantılı olduğunu göstermişlerdir. Yine Sistatin C ile CRP ve IL-6 arasında da korelasyon olmadığını bildirmişlerdir.

Bu çalışmada inflamasyon belirteçleri olarak TNF- α , IL-6, IL-18 ve CRP düzeylerine bakıldı. Hemodiyaliz grubunun TNF- α , IL-6, IL-18 ve CRP seviyeleri kontrol grubuna göre istatistiksel olarak sırasıyla $p < 0.001$, $p < 0.001$, $p < 0.05$, $p < 0.05$ düzeyinde önemle yüksek saptandı. Hemodiyaliz hastalarında inflamasyonun arttığı açıkça gözükmemektedir. Bu nedenle inflamasyonu azaltıcı stratejiler önem arz etmektedir. İnflamasyonu azaltma açısından dengeli bir diyet, fiziksel egzersiz, sigara içilmeyen sağlıklı bir yaşam tarzı önerilmelidir. Ayrıca, kronik böbrek hastalığı olan hastaların tedavisinde ve diğer ortak patolojilerde yaygın olarak kullanılan birçok ilaç, inflamasyon üzerinde potansiyel olumlu bir etki göstermiştir. Bu ilaçlar arasında statin, anjiyotensin-dönüştüren enzim inhibitörleri, D vitamini ve sevelamer yer

almaktadır. Ek olarak, pro-inflamatuar sitokinleri hedef alan yeni anti-inflamatuar ilaçlar üretilmiştir. Bunların kronik böbrek hastalarındaki etkinlikleri hakkında mevcut veriler azdır ve çoğu zaman kesin değildir. Faydaları, genel popülasyondaki veya diğer kronik hasta gruplarındaki sonuçlardan elde edilmiştir. Bu ilaç grubunda talidomid, pentoksifilin ve tocilizumab ve canakinumab gibi spesifik anti-inflamatuar ilaçları listeleyebiliriz. Bu ilaçlar, diğer kalıcı inflamatuvar hastalıklarda değerli oldukları kanıtlanmıştır (Cobo ve ark., 2018).

3-5. evre kronik böbrek hastalığı olan hastalar böbrek hastalığının ilerlemesi ve son evre böbrek hastalığının gelişimi için risk altındadır. Akut faz inflamasyon ve oksidatif stresin varlığı son dönem böbrek hastalarında, kardiyovasküler morbidite ve mortalite oranı ile ilişkilidir. İnflamasyon ve oksidatif stresin kronik böbrek hastalığı popülasyonu için geçerli olan bağımsız “üremi” ile ilişkili kardiyovasküler risk faktörleri olup olmadığı belirsizdir. Halen, kronik böbrek hastalığı olan daha büyük hasta popülasyonunda oksidatif stres ve inflamasyonun biyobelirteçlerini inceleyen çok az çalışma vardır (Oberge ve ark., 2004).

Kronik böbrek hastalığı olan hastalarında tahmini glomerular filtrasyon oranı ile oksidatif stress veya inflamasyon biyobelirteçleri arasında bir ilişki bulunamazken (Oberge ve ark., 2004), oksidatif stresin kronik böbrek hastalığının evresi ile ilişkili olduğunu gösteren çalışmalar da vardır. Yine Font ve ark. (2009) sistatin C düzeylerini böbrek fonksiyon parametreleri ile ilişkili bulurken, aksine, inflamatuvar durum, oksidatif stres, kardiyak kitle ve diğer kardiyovasküler risk faktörlerinin bu proteinin serum düzeylerini belirlemediğini bildirmişlerdir.

Bu çalışmada hemodiyaliz hastalarında sistatin C ile oksidatif stress parametreleri olan TAC, TOS ve inflamasyon biyobelirteçleri olan TNF- α , IL-6, IL-18 ve CRP arasında bir korelasyon bulunamamıştır. Çalışmadaki hasta sayısının az olması sistatin C düzeyleri ile inflamatuvar durum ve oksidatif stres arasındaki ilişkiyi etkilemiş olabilir. Bu nedenle hasta sayısının artırılarak yapılacak yeni çalışmalar, bu konudaha kesin sonuçlar elde edilmesini sağlayacaktır.

Sonuç olarak; bu çalışmada hemodiyaliz hastalarında sistatin C düzeyleri ile oksidatif stres parametreleri ve inflamatuvar biyobelirteçlerinin düzeyleri incelendi. Sistatin C, TOS, TNF- α , IL-6, IL-18 ve CRP düzeyleri kontrolere göre istatistiksel önemle yüksek bulundu. Bu nedenle hemodiyaliz hastalarında oksidatif stres ve

inflamasyonun arttığı gözlemlendi. Ayrıca sistatin C ile TAC, TOS, TNF- α , IL-6, IL-18 ve CRP arasında bir korelasyon bulunamadı. Saptanan oksidatif stres ve inflamasyondan dolayı hemodiyaliz hastalarında bu konuda yapılacak yeni çalışmalara ve oksidatif stres ile inflamasyonu azaltacak yeni stratejilere ihtiyaç vardır.



KAYNAKLAR

Acar Ağırağaç Ü. Preeklampsi Hastalarında Böbrek Fonksiyonlarının Sistatin C İle İlişkinin Araştırılması [Yüksek Lisans Tezi]. Şanlıurfa: Harran Üniversitesi; 2014.

Akçay A. Kronik Böbrek Yetmezliğinde Hematolojik ve Hemostatik Değişiklikler [Uzmanlık Tezi]. Eskişehir: Anadolu Üniversitesi; 1986.

Akoğlu E, Süleyman G. Kronik Böbrek Yetmezliği Temel İç Hastalıkları. Ankara: Güneş Kitapevi. 1996

Akoğlu E. Hemodiyaliz El Kitabı. Ankara: Güneş Kitapevi; 1996.

Akpolat T, Utaş C, Süleymanlar G. Nefroloji El Kitabı. 4. Baskı. İstanbul: Nobel Tıp Kitabevi; 2007.

Aksoy M. Beslenme Biyokimyası. Ankara: Hatipoğlu Basım ve Yayım San.Tic. Ltd. Şti. Yayın No: 126; 2000.

Anonim (2003). Türk Nefroloji Derneği, Merkezden Gelen Bilgiler.

Anonim (2004). Dialysis And Transplantation in Turkey, Türk Nefroloji Derneği-2004 Registry of The Nephrology.

Anonim (2019a). <https://www.delinetciler.net/showthread.php?t=108290> Erişim tarihi : 19.09.2019

Anonim (2019b) <http://www.biyodoc.com/Nefronun-yapisi-ve-idrar-olusumu.html> Erişim tarihi: 25.10.2019

Anonim (2019c) http://www.nefroloji.org.tr/pdf/kisokulu2015_2/03_Ali-R-Odabas.pdf Erişim tarihi: 17.10.2019

Anonim (2019) <https://kdigo.org/guidelines/ckd-evaluation-and-management/>. Erişim tarihi: 19.10.2019

Arı H. Kronik Böbrek Yetmezliği Nedeniyle Hemodiyaliz Programına Alınan Olgularda Ultrason ve Histogram Yardımıyla Ekojinite Değerlendirilmesi [Uzmanlık Tezi]. Eskişehir: Anadolu Üniversitesi; 1987.

Arık N, Ateş K, Süleymanlar G, Tonbul HZ. Hekimler için Hemodiyaliz El Kitabı. Ankara: Güneş Tıp Kitapevi; 2009.

Arslan ÖA, Öztürk G, Arslan B, Tükek T. The effect of cystatin-C and pro-BNP in determining mortality in elderly patients with sepsis. Gaziantep Med J. 2014; 20(1):47-51.

Avcı Çiçek E. Kronik Böbrek Yetmezliği Hastalarında İnflamatuvar Durumun Biyokimyasal Değerlendirmesi [Uzmanlık Tezi]. Denizli: Pamukkale Üniversitesi; 2013.

Barreto CF, Barreto VD, Liabeuf S, Meert N, Glorieux G, Temmar M, et. al. Serum indoxyl sulfate is associated with vascular disease and mortality in chronic kidney disease patients. CJASN. 2009; 4(10):1551-8.

Bevilacqua MP. Endothelial-leukocyte adhesion molecules. *Annu Rev Immunol.* 1993; 11: 767-804.

Biberoğlu K, İliçin G, Ünal S, Akalın S, Sülaymanlar G (eds). *Temel İç Hastalıkları. Güneş kitabevi.* 777-801; 2003

Bilge M. Hemodiyaliz Hastalarında Serbest Radikalleri Organizmaya ve Antioksidan Savunma Sistemleri Üzerine Etkileri [Yüksek Lisans Tezi]. Kütahya: Dumlupınar Üniversitesi; 2010.

Bishop NL, Fudy EP, Schoeff L. *Principles and Correlations in Clinical Chemistry: Harris N and Winter W (eds); 2000.*

Blankenberg S, Tiret L, Bickel C, Peetz D, Cambien F, Meyer J, et al. Interleukin-18 is a strong predictor of cardiovascular death in stable and unstable angina. *Circulation.* 2002; 106: 24-30.

Bokenkamp A, Ozden N, Dieterich C, Schumann G, Ehrich JH, Brodehl J. Cystatin C and creatinine after successful kidney transplantation in children. *Clin Nephrol* 1999; 52:371-6.

Bologa RM, Levine DM, Parker TS, Cheigh JS, Nahcıvan D, Stenzel KH, et al. Interleukin-6 predicts hypoalbuminemia, hypocholesterolemia, and mortality in hemodialysis patients. *Am J Kidney Dis.* 1998; 32:10714.

Bonomini M, Reale M, Santarelli P, Stuard S, Settefrati N, Albertazzi A. Serum levels of soluble adhesion molecules in chronic renal failure and dialysis patients. *Nephron.* 1998; 79: 399-407.

Borazan A, Ustün H, Ustundag Y, Aydemir S, Bayraktaroglu T, Sert M, et al. The effects of peritoneal dialysis and hemodialysis on serum tumor necrosis factor-alpha, interleukin-6, interleukin-10 and C-reactive-protein levels. *Mediators Inflamm.* 2004; 13(3):201-4.

Boure T, Vanholder R. Which dialyser membrane to choose? *Nephrol Dial Transplant.* 2004; 19 (2): 293-296.

Bozdağ A. Kronik Böbrek Yetmezliği Olan Hastalarda Lipid Parametrelerinin Değerlendirmesi [Yüksek Lisans Tezi]. Kütahya: Dumlupınar Üniversitesi; 2012.

Braunwald E, Fauci AS, Kasper DL, Hauser B, Longo HG, Jameson K, et al. *Harrison İç Hastalıkları Prensipleri (Çev ed: Sağlıker Y) 15.ed. Nobel Tıp Kitabevleri; 2004.*

Braunwald, Fauci Kasper (eds) *Chronic Kidney disease In: Harrison Principles of Internal Medicine. 17th ed.; 2010.*

Büyükbaş S, İnal A, Atalay H. Hemodiyaliz hastalarında oksidatif aktivitenin Değerlendirilmesi. *Tıp Araştırmaları Dergisi.* 2007; 5(3): 105-10.

Cachofeiro V, Goicochea M, Vinuesa SG, Oubin P, Lahera V, Luno J. Oxidative stress and inflammation, a link between chronic kidney disease and cardiovascular disease. *Kidney Int Suppl.* 2008; 74(111): 4-9.

Chiang CK, Hsu SP, Pai MF, Peng YS, Ho TI, Liu SH, Hung KY, et al. Interleukin-18 is a strong predictor of hospitalization in haemodialysis patients. *Nephrol Dial Transplant*. 2004; 19: 2810-15.

Clermont G, Lecour S, Lahet J, Siohan P, Vergly 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; 47:618-23.

Cobo G, Lindholm B, Stenvinkel P. Chronic inflammation in end-stage renal disease and dialysis. *Nephrol Dial Transplant*. 2018 1;33(suppl_3):iii35-iii40.

Cogan MG. *Fluid and Electrolytes: Physiology and Pathophysiology*. 1st ed. Appleton and Lange, Norwalk Conn; 1991.

Coll E, Botey A, Álvarez L, Poch E, Quinto L, Taurina A, et al. Serum cystatin C as a new marker for noninvasive estimation of glomerular filtration rate and as a marker for early renal impairment. *Am J Kidney Dis*. 2000; 36:29-34.

Çeliker H, Elkıran B, İlhan, U, Günal A, Doğukan A. Hemodiyaliz ve periton diyalizinin oksidatif stres parametreleri üzerine etkisi. *Turk Neph Dial Transpl*. 2001; 88-92.

De Boer IH, Astor BC, Kramer H, Palmas W, Seliger SL, Shlipak MG, et al. Lipoprotein abnormalities associated with mild impairment of kidney function in the Multi-Ethnic study of atherosclerosis. *Clin J Am Soc Nephrol*. 2008; 3:125-32.

Delmez A, Kaye M. *Diyaliz El Kitabı*. 3. Baskı. Ankara: Güneş Kitapevi; 2003.

Dilek M, Akpolat T. Periton Diyalizi Yeterliliği. *Türk Nefroloji Diyaliz ve Transplantasyon Dergisi*. 16: 34-39; 2007.

Drai J, Bannier E, Chazot C, Hurot JM, Goedert G, Jean G, et al. Oxidants and antioxidants in long-term haemodialysis patients. *Farmacol*. 2001; 56 (5-7): 463-5.

Durmuş A. Diyaliz Öncesi Kronik Böbrek Yetmezlikli Hastalarda Valsartanın Böbrek Fonksiyonu ve Bazı Biyokimyasal ve Hematolojik Parametreler Üzerine Etkisi [Uzmanlık Tezi]. Van: Yüzüncü Yıl Üniversitesi; 2002.

Dursun E, Özben T, Süleymanlar G, Dursun B, Yakupoglu G. Effect of hemodialysis on the oxidative stress and antioxidants. *Clinical Chemistry Lab Med*. 2002; 40 (10): 1009-13.

Edelstein CL, Hoke TS, Somerset H, Fang W, Klein CL, Dinarello CA, Faubel S. Proximal tubules from caspase-1-deficient mice are protected against hypoxia-induced membrane injury. *Nephrol Dial Transplant*. 2007; 22: 1052-61.

Eliselt J, 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(6): 430-6.

Erbil B. Hemodiyaliz Hastalarında Tiroid Fonksiyon Testleri ve Bazı Biyokimyasal Parametrelerin Sağlıklı Olgular ile Karşılaştırılması [Yüksek Lisans Tezi]. Kütahya: Dumlupınar Üniversitesi; 2009.

- Erek E. Erek Nefroloji. Nobel Tıp Kitabevi; 2005.
- Eschbach JW, Cook JD, Scribner, BH, Finch, CA. Iron Balance in hemodialysis patients. *Ann Intern Med.* 1977; 87(6): 710-3.
- Filler G, Priem F, Lepage N, Sinha P, Vollmer I, Clark H et al. B-trace protein, sistatin C, B2-Microglobulin, and creatinine compared for detecting impaired glomerular filtration rates in children. *Clin Chem.* 2002; 48: 729-36.
- Fliser D, Ritz E. Serum cystatin C concentration as a marker of renal dysfunction in the elderly. *Am J Kidney Dis.* 2001; 37:79-83.
- Font R, Prats M, Gutiérrez C, Bardají A, Lalana M, Marsillach J, et al. Is there a relationship between cystatin C and inflammatory status, oxidative stress and other cardiovascular risk factors in non-diabetic patients with chronic kidney disease?. *Nefrologia.* 2009; 29(3):228-35.
- Gabay C, Kushner I. Acute-phase proteins and other systemic responses to inflammation. *N Engl J Med.* 1999; 340:448-7.
- Galle J. Oxidative stres in chronic renal failure. *Nephrol Dial Transplant.* 2001; 16:2135-37.
- Gerdes N, Sukhova GK, Libby P, Reynolds RS, Young JL, Schönbeck U, et al. Expression of interleukin (IL)-18 and functional IL-18 receptor on human vascular endothelial cells, smooth muscle cells, and macrophages: implications for atherogenesis. *J Exp Med.* 2002; 195: 245-57.
- Giardini O, Taccone-Gallucci M, Lubrano R, Ricciardi-Tenore G, Bandino D, Silvi I, et al. Evidence of red blood cell membrane lipid peroxidation in haemodialysis patients. *Nephron.* 1984; 36(4):235-7.
- Gönenç A. Kronik Böbrek Yetmezliği Olan Hastalarda Lipid Peroksidasyonu ve Antioksidan Sistemler. [Doktora Tezi]. Ankara: Gazi Üniversitesi; 1999.
- Görgülü N. Kronik Böbrek Yetersizliği Olan Hastalarda Böbrek Yetersizliğinin Progresyonuna Etki Eden Faktörlerin Retrospektif Olarak İncelenmesi [Uzmanlık Tezi]. İstanbul: İstanbul Üniversitesi; 2009.
- Güner İ, Özmen D, Bayındır O. Sitokinler. *T Klin J Med.* 1997; 17.
- Herget-Rosenthal S, Trabold S, Pietruck F, Holtmann M, Philipp T, Kribben A. Cystatin C: Efficacy as screening test for reduce glomerular filtration rate. *Am J Nephrol.* 2000; 20:97-102
- Iliou MC, Fumeron C, Benoit MO, Tuppin P, Buisson C, Jacquot C, et al. Factors associated with increased serum levels of cardiac troponin T and I chronic hemodialysis patients:chronic hemodialysis and new cardiac markers evaluation study. *Nephrol Dial Transplant.* 2001; 16:1452-1458.
- Jackson P, Loughrey CM, Lightbody JH, McNamee PT, Young IS. Effect of hemodialysis on total antioxidant capacity and serum antioxidants in patients with chronic renal failure. *Clin Chem.* 1995; 41(8): 1135-8.

Jungueira L, Carneiro J, Kelley R. Temel Histoloji. (Çev.Y. Aytakin). Barış Kitabevi; 1993.

Kasiske BL, Lakatua JD, Ma JZ, Louis TA. A meta-analysis of the effects of dietary protein restriction on the rate of decline in renal function. *Am J Kidney Dis.* 1998; 31 (6): 954-61.

Kaya E. Sigara İçen Ve İçmeyen Hemodiyaliz Hastalında Eritrositlerin İn Vitro Oksidasyonuna Duyarlılığı [Yüksek Lisans Tezi]. Van: Yüzüncü Yıl Üniversitesi; 2006.

Kızıltan G, Türker P. Böbrek Hastalıkları ve Beslenme Tedavisi. Hastalıklarda Beslenme Tedavisi. (Tüfekçi Alphan EM, ed). 1. Baskı. Ankara: Hatiboğlu Yayınları; 2013.

Kimmel PL, Phillips TM, Simmens SJ, Peterson RA , Weihs KL , Alleyne S et al. Immunologic function and survival in haemodialysis patients. *Kidney Int.* 1998; 54:236-44.

Kishimoto T. The biology of IL-6. *Blood.* 1989; 74: 1-10.

Knight EL, Verhave JC, Spiegelman D, Hillege HL, De Zeeuw D, Curhan GC, et al. Factors influencing serum cystatin C levels other than renal function and the impact on renal function measurement. *Kidney Int.* 2004; 65:1416-21.

Koça Ş. Böbrek Yetmezliğinde Diyaliz Öncesi ve Diyaliz Sonrası Siyalik Asit Düzeylerinin İncelenmesi [Yüksek Lisans Tezi]. Eskişehir: Osman Gazi Üniversitesi; 1997.

Kooman JP, Dekker MJ, Usvyat LA, Kotanko P, Van der Sande FM, Schalkwijk CG et al. Inflammation and premature aging in advanced chronic kidney disease. *Am J Physiol Renal Physiol.* 2017; 313: F938–FF50

Kuhlmann MK, Kribben A, Wittwer M, Martin K, Andreas T ,Walter H, et al. OPTA-malnutrition in chronic renal failure. *Nephrol Dial Transplant.* 2007; 22(3): 13-9.

Kuroda M , Asaka S , Tofuku Y , Takeda R. Serum antioxidant activity in uremic patients. *Nephron.* 1985; 41(3):293-8.

Laterza OF, Price CP, Scott MG. Sistatin C: An improved estimator of glomerular filtration rate? *Clin Chem.* 2002; 48: 699-707.

Levey AS, Coresh J, Balk E, Kausuz AT, Levin A, Steffes MW et al. National kidney foundation practise guidelines for chronic kidney disease: evaluation, classification, and stratification. *Ann Intern Med.* 2003; 139: 137-47.

Levy J, Morgan J, Brown E. Son Dönem Böbrek Hastalıkları Komplikasyonları Oxford Diyaliz El Kitabı. Nobel Kitapevi. 2002; 438-48.

Liakopoulos V, Roumeliotis S, Gorny X, Dounousi E, Mertens PR. Oxidative stress in hemodialysis patients: A review of the literature. *Oxid Med Cell Longev.* 2017; 2017:3081856.

Lippi G, Tessitore N, Gammora L, Hannay Dent, Stephen P, Johan B et al. Cardiovascular risk factors in patients with chronic renal failure maintained on

hemodialysis or continuous ambulatory peritoneal dialysis. *Thrombosis Research*. 2001; 101: 517-9.

Liu Y, Berthier-Schaad Y, Fallin MD, Fink NE, Tracy RP, Klag MJ, et al. IL-6 haplotypes, inflammation, and risk for cardiovascular disease in a multiethnic dialysis cohort. *J Am Soc Nephrol*. 2006;17:863-70.

Liu YW, Su CT, Chang YT, Tsai WC, Su YR, Wang SP, et al. Elevated serum interleukin-18 level is associated with all-cause mortality in stable hemodialysis patients independently of cardiac dysfunction. *PLoS One*. 2014; 9(3):e89457.

Mahsereci E. Sürekli Ayaktan Periton Diyalizi ve Hemodiyaliz Hastaları ile Böbrek Nakli Yapılmış Hastalarda Mononükleer Hücrelerde Sitozolik Serbest Magnezyumun Değerlendirilmesi [Uzmanlık Tezi]. Antalya: Akdeniz Üniversitesi; 2004.

Mallat Z, Corbaz A, Scoazec A, Besnard S, Lesèche G, Tedgui A, et al. Expression of interleukin-18 in human atherosclerotic plaques and relation to plaque instability. *Circulation*. 2001;104: 1598-603.

Medzhitov R. Origin and physiological roles of inflammation. *Nature*. 2008; 454: 428-35.

Meijers K.I. B, Van kerckhoven S, Verbeke K, Dehaen W, Vanrenterghem Y, Hoylaerts FM, et al. The uremic retention solute p-cresyl sulfate and markers of endothelial damage. *AJKD*. 2009; 54(5):891-901.

Melnikov VY, Ecker T, Fantuzzi G, Siegmund B, Lucia MS, Dinarello CA, et al. Impaired IL-18 processing protects caspase-1-deficient mice from ischemic renal failure. *J Clin Invest*. 2001; 107:1145-52.

Mendall MA, Patel P, Asante M, Ballam L, Morris J, Strachan DP, et al. Relation of serum cytokine concentrations to cardiovascular risk factors and coronary heart disease. *Heart*. 1997; 78: 273-77.

Mert N. Veteriner Klinik Biyokimya. Bursa: Uludağ Üniversitesi Güçlendirme Vakfı. Yayın 12; 1996.

Meyer TW, Hostetter TH. Uremia. *N Engl J Med*. 2007; 357:1316-25.

Micozkadıoğlu H, Torun D, Sizgen A,  zelsancak R, Singan M. Hemodiyaliz hastalarında malnutrisyon-inflamasyon kompleks sendromu ile intravenöz demir tedavisi arasındaki ilişki. *Turk J Nephrol*. 2006; 15:11-4.

Mimic-Oka J, Simic T, Djukanovi  L, Reljic Z, Davicevic Z. Alteration in plasma antioxidant capacity in various degrees of chronic renal failure. *Clin.Nephrol*. 1999; 51: 233-41.

Mitsnefes M, Kimbal T, Kartal J, Kathman T, Mishra J, Devarajan P. Serum cystatin C and left ventricular diastolic dysfunction in children with chronic kidney disease. *Pediatr Nephrol* 2006; 21:1293-8.

Montini G, Amici G, Milan S, Mussap M, Naturale M, Ratsch IM, et al. Italian registry of paediatric peritoneal dialysis. Middle molecule and small protein removal in children on peritoneal dialysis. *Kidney Int*. 2002; 61:1153-9.

Mukhopadhyay S, Hoidal JR, Mukherjee TK. Role of TNF alpha in pulmonary pathophysiology. *Respir Res.* 2006; 11(7):125.

Newman DJ, Takkar H, Edwards RG, Wlikie M, White T, Grubb AO, et al. Serum cystatin C measured by automated immunoassay: a more sensitive marker of changes in GFR than serum creatinine. *Kidney Int.* 1995; 47:312-8.

Oberg BP, McMenamin E, Lucas FL, McMonagle E, Morrow J, Ikizler TA, et al. Increased prevalence of oxidant stress and inflammation in patients with moderate to severe chronic kidney disease. *Kidney Int.* 2004; 65:1009-16.

Odabaş G. Kütahya Bölgesinde Bulunan Hemodiyaliz Hastalarının Bazı Biyokimyasal Parametrelerinin Değerlendirilmesi [Yüksek Lisans Tezi]. Kütahya: Dumlupınar Üniversitesi; 2009.

Okumuş S. Serum Oksidatif Stres Parametrelerinin Epilepsi Hastalığı İle İlişkisi [Uzmanlık Tezi]. Diyarbakır: Dicle Üniversitesi; 2014.

Ordu S. Kronik Böbrek Yetersizliği Olmayan Ciddi Kalp Yetersizliği Hastalarında Cystatin C'nin Prognostik Önemi [Uzmanlık Tezi]. Düzce. Düzce Üniversitesi Tıp Fakültesi; 2009.

Ozaki CK. Cytokines and the early vein graft-strategies to enhance durability. *J Vasc Surg.* 2007; 45:92-8.

Ozawa Y, Imafuku Y, Nishi S, Yoshida H. Potassium flux of erythrocytes in chronic hemodialysis patients. *Clin Chim Acta.* 2004; 350(1-2):189-93.

Özkök A. Kronik hemodiyaliz hastalarında endotel progenitör hücreleri, inflamasyon ve endotel disfonksiyonu: Nokturnal ve konvansiyonel hemodiyaliz modalitelerinin karşılaştırılması [Uzmanlık Tezi]. İstanbul: İstanbul Üniversitesi, İstanbul Tıp Fakültesi; 2010.

Öztürk G. Hemodiyalize Giren Kronik Böbrek Yetmezliği Olan Hastalarda Malnütrisyonun Değerlendirmesinde ve Beslenme Durumlarının Saptanmasına Yönelik Bir Çalışma [Yüksek Lisans Tezi]. Ankara: Hacettepe Üniversitesi; 2005.

Peralta CA, Whooley MA, Ix JH, Shlipak MG. Kidney function and systolic blood pressure. New insights from cystatin C: Data from the Heart and Soul Study. *Am J Hypertens.* 2006; 19:939-46.

Pereira BJ, Shapiro L, King AJ, Falagas ME, Strom JA, Dinarello CA. Plasma levels of IL-1 beta, TNF alpha and their specific inhibitors in undialyzed chronic renal failure, CAPD and hemodialysis patients. *Kidney Int.* 1994; 45(3):890-6.

Perrone RD, Madias NE, Levey AS. Serum creatinine as an index of renal function: new insights into old concepts. *Clin Chem.* 1992; 38:1933-53.

Pisoni R, Remuzzi G. Pathophysiology and Management of Progressive Chronic Renal Failure. *Primer on Kidney Diseases.* 3. Ed. NKF; 2001.

Povoa P. C-reactive protein: A valuable marker of sepsis. *Intensive Care Med.* 2002; 28: 235-43.

Rajurkar NS, Pardeshi M, Analysis of some herbal plants from india used in the control of diabetes mellitus by NAA and ASS techniques. *Applied, Radiation and Isotopes*. 1997; 48(8):1059-62.

Randers E, Kristensen JH, Erlandsen EJ, Danielsen H. Serum cystatin C as a marker of the renal function. *Scand J Clin Lab Invest*. 1998; 58: 585-92.

Randers E, Erlandsen EJ. Serum sistatin C as an endogenous marker of the renal function review. *Clin Chem Lab Med*. 1999; 37:389-95.

Randers E, Krue S, Erlandsen EJ, Danielsen H, Hansen LG. Reference interval for serum sistatin C in children. *Clin Chem*. 1999; 45:1856-8.

Sav. T, Utaş C. Kronik Böbrek Yetmezliğinin Semptom ve Bulguları. *Türk Klin Derg*. 2005; 21:17-24.

Serdengeçti K. Kronik böbrek yetmezliği (Fizyopatoloji ve klinik bulgular). *Aktüel Tıp Derg*. 1997; 2: 190-7.

Servais A, Giral P, Bernard M, Bruckert E, Deray G, Bagnis CI. Is serum cystatin C a reliable marker for metabolic syndrome? *Am J Med*. 2008; 121:426-32.

Shemash O, Golbetz H, Kriss JP, Myers BD. Limitations of creatinine as a filtration marker in glomerulopathic patients. *Kidney Int*. 1985; 28:830-8.

Stenvinkel P. The role of inflammation in the anaemia of end-stage renal disease. *Nephrol Dial Transplant*. 2001a; 16 Suppl 7:36-40.

Stenvinkel P. Inflammatory and atherosclerotic interactions in the depleted uremic patient. *Blood Purif*. 2001b; 10: 53-61.

Stickle D, Cole B, Hock K, Hruska KA, Scott MG. Correlation of plasma concentrations of cystation C and creatinine to inulin clearance in a pediatric population *Clin Chem*. 1998; 44:1334-8.

Stompor T, Pasowicz M, Sullowicz W, Dembiriska-Kiec A, Janda K, Tracz W, et al. An association between coronary artery calcification score, lipid profile, and selected markers of chronic inflammation in ESRD patients treated with peritoneal dialysis. *Am J Kidney Dis*. 2003; 41: 203-11.

Sugawara S, Uehara A, Nochi T, Yamaguchi T, Ueda H, Sugiyama A et al. Neutrophil proteinase 3-mediated induction of bioactive IL-18 secretion by human oral epithelial cells. *J Immunol*. 2001; 167; 11:6568-75.

Şahin İ. Kronik Böbrek Yetmezliğinde Çölyak Hastalığı Saptanan Olgularda Çölyak Hastalığının Beslenme Parametreleri, Anemi ve Sekonder Hipertroidi Üzerine Etkisi, [Yan Dal Uzmanlık Tezi]. Van: Yüzüncü Yıl Üniversitesi; 2004.

Toborek M, Wasik T, Drózd M, Klin M, Magner-Wróbel K, Kopieczna-Grzebieniak E. Effect of hemodialysis on lipid peroxidation and antioxidant system in patients with chronic renal failure. *Metabolism*. 1992; 41(11):1229-32.

Tripepi G, Mallamaci F, Zoccali C. Inflammation markers, adhesion molecules, and all-cause and cardiovascular mortality in patients with ESRD: searching for the best risk marker by multivariate modeling. *J Am Soc Nephrol*. 2005; 16 (Suppl 1) S83-S88.

- Trof RJ, Di Maggio F, Leemreis J, Groeneveld ABJ. Biomarkers of acute renal injury and renal failure. *Shock*. 2006; 26: 245-53.
- Ünver S, Atasoyu E, Evrenkaya T, Tülbek Y. İki ucu keskin bıçak: Hemodiyaliz kateterleri. *Turk Neph Dial Transpl*. 2003; 12(4): 184-190.
- Üstdal, M, Paşaoğlu H, Muhtaroğlu S. *Biyokimya Su ve Elementler*. Kayseri: Erciyes Üniversitesi Yayınları No: 16; 1991.
- Watson KE, Bostrom K, Ravindranath R, Lam T, Norton B, Demer LL, et.al TGF-beta 1 and 25-hydroxycholesterol stimulate osteoblast-like vascular cells to calcify. *J Clin Invest*. 1999; 93: 2106-13.
- Whitehead TP, Jungner I, Robinson D, Kolar W, Pearl A, Hale A. Serum urate, serum glucose and diabetes. *Ann Clin Biochem*. 1992; 29:159-61.
- Woldbaek PR, Sande JB, Stromme TA, Lunde PK, Djurovic S, Lyberg T et al. Daily administration of interleukin-18 causes myocardial dysfunction in healthy mice. *Am J Physiol Heart Circ Physiol*. 2005; 289: H708-H714.
- Wong CK, Szeto CC, Chan MH, Leung CB, Li PK, Lam CW, et al. Elevation of pro-inflammatory cytokines, C-reactive protein and cardiac troponin T in chronic renal failure patients on dialysis. *Immunol Invest*. 2007; 36: 47-57.
- Yano A, Nakao K, Sarai A, Akagi S, Kihara T, Morimoto H, et al. Elevated serum interleukin-18 levels might reflect the high risk of hospitalization in patients on peritoneal dialysis. *Nephrology (Carlton)*. 2005; 10: 576-82.
- Yavuz M, Ersoy A, Oral B ve ark. Farklı sellülozik membranların hemodiyaliz hastalarında proinflamatuvar sitokinler üzerine akut etkisi. *Türkiye Klinikleri J Med*. 2001; 21:192-6.
- Yenson M. *İnsan Biyokimyası*. İstanbul: Beta Basım Yayım Dağıtım A.Ş. Yayın No: 146; 1988.
- Yetkin U, Gürbüz A. Dev anevrizma komplikasyonu gösteren hemodiyaliz amaçlı arteriovenöz fistül olgusu. *Turk Neph Dial Transpl*. 2003; 12(4): 239-42.
- Yılmaz Ü. *Kronik Böbrek Yetmezliğinde Oluşan Karbonhidrat Metabolizma Bozukluğuna Propanololun Etkisi [İhtisas Tezi]*. Antalya: Akdeniz Üniversitesi; 1985.
- Yöntem M. *Konik Böbrek Yetmezliği Olan Hastalarda Lipid Parametrelerinin Değerlendirilmesi [Yüksek Lisans Tezi]*. Kütahya: Dumlupınar Üniversitesi; 2009.
- Yuen D, Richardson RMA, Fenton SSA. Quotidian nocturnal hemodialysis improves cytokine profile and enhances erythropoietin responsiveness. *ASAIO J*. 2005; 51:236-41.
- Zaffanello M, Franchini M, Fanos V. Is Serum Cystatin-C a Suitable Marker of Renal Function in Children? *Ann Clin Lab Sci*. 2007; 37:233-40.
- Zoccali C, Tripepi G, Mallamaci F. Dissecting inflammation in ESRD: do cytokines and C-reactive protein have a complementary prognostic value for mortality in dialysis patients? *J Am Soc Nephrol*. 2006;17 (Suppl 3) S169-S173.

ÖZGEÇMİŞ

Murat Durgaç; 1990 yılında Van'ın Çaldıran ilçesinde dünyaya geldi. İlk orta ve lise eğitimini Van'da tamamladı. 2011 yılında girdiği Ağrı İbrahim Çeçen Üniversitesi Sağlık Yüksekokulu Hemşirelik Bölümü'nden 2015 yılında mezun oldu. 2016 yılında Van Yüzüncü Yıl Üniversitesi Dursun Odabaş Tıp Merkezi Hastanesi'nde göreve başladı. 2018 yılında Van İl Sağlık Müdürlüğü Çaldıran Devlet Hastanesi'ne atandı ve halen aynı kurumda çalışmaktadır. 2017 yılında Yüzüncü Yıl Üniversitesi Sağlık Bilimleri Enstitüsü Veteriner Fakültesi Biyokimya Anabilim Dalı Yüksek Lisans eğitimine başladı. Bekardır.





T.C.
VAN YÜZÜNCÜ YIL ÜNİVERSİTESİ
GİRİŞİMSEL OLMAYAN
KLİNİK ARAŞTIRMALAR ETİK KURULU
KARAR FORMU

BAŞVURU BİLGİLERİ	ARAŞTIRMANIN AÇIK ADI	Hemodiyaliz Hastalarında Sistatin C Düzeyleri ile Oksidan-Antioksidan Durum ve İnflamasyon Arasındaki İlişki				
	ARAŞTIRMA PROTOKOL KODU	Yok				
	KOORDİNATÖR/SORUMLU ARAŞTIRMACI UNVANI/ADI/SOYADI	Prof. Dr. Handan MERT				
	KOORDİNATÖR/SORUMLU ARAŞTIRMACININ UZMANLIK ALANI	Biyokimya				
	KOORDİNATÖR/SORUMLU ARAŞTIRMACININ BULUNDUĞU MERKEZ	Van Yüzüncü Yıl Üniversitesi Veteriner Fakültesi Biyokimya Anabilim Dalı				
	DESTEKLEYİCİ	Yok				
	DESTEKLEYİCİNİN YASAL TEMSİLCİSİ	Yok				
	ARAŞTIRMANIN TÜRÜ	Tüm gözlemsel çalışmalar				<input type="checkbox"/>
		Anket çalışmaları				<input type="checkbox"/>
		Dosya ve görüntü kayıtları kullanılarak yapılan retrospektif arşiv taramaları ve benzeri gözlemsel çalışmalar				<input type="checkbox"/>
		Kan, idrar, doku, görüntü gibi biyokimya, mikrobiyoloji, patoloji ve radyoloji koleksiyon materyalleriyle veya rutin muayene, tetkik, tahlil ve tedavi işlemleri sırasında elde edilmiş materyallerle yapılacak çalışmalar				<input type="checkbox"/>
		Rutin tetkik ve tedavi işlemleri sırasında elde edilmiş materyallerle yapılacak çalışma				<input checked="" type="checkbox"/>
		Hücre veya doku kültürü çalışmaları				<input type="checkbox"/>
		Gen tedavisi klinik araştırmaları dışında kalan ve tanımlamaya yönelik olarak genetik materyalle yapılacak araştırmalar				<input type="checkbox"/>
		Hemşirelik faaliyetlerinin sınırları içerisinde yapılacak araştırmalar				<input type="checkbox"/>
Gıda katkı maddeleriyle yapılacak diyet çalışmaları					<input type="checkbox"/>	
Egzersiz gibi vücut fizyolojisi ile ilgili araştırmalar					<input type="checkbox"/>	
Antropometrik ölçümlere dayalı yapılan çalışmalar					<input type="checkbox"/>	
Yaşam alışkanlıklarının değerlendirilmesi araştırmaları gibi insana bir hekimin doğrudan müdahalesini gerektirmeden yapılacak olan tüm araştırmalar					<input type="checkbox"/>	
Diğer :					<input type="checkbox"/>	
ARAŞTIRMAYA KATILAN MERKEZLER	TEK MERKEZ <input checked="" type="checkbox"/>	ÇOK MERKEZLİ <input type="checkbox"/>	ULUSAL <input checked="" type="checkbox"/>	ULUSLARARASI <input type="checkbox"/>		
DEĞERLENDİRİLEN DİĞER BELGELER	Belge Adı	Açıklama				
	ARAŞTIRMA BÜTÇESİ	<input checked="" type="checkbox"/>				
	BIYOLOJİK MATERYEL TRANSFER FORMU	<input type="checkbox"/>				
	YILLIK BİLDİRİM	<input type="checkbox"/>				
	SONUÇ RAPORU	<input type="checkbox"/>				
	DİĞER:	<input checked="" type="checkbox"/> İyi Klinik Uygulamaları Taahhütnamesi, Tüm Araştırmacılara Ait Özgeçmiş, Anabilim Dalı Yazısı, Literatür ve CD				

Sayfa 1/2

Adres : Van Yüzüncü Yıl Üniversitesi Rektörlük Binası Merkez Kampüsü Van

Tel : +90 432 3251701 05



T.C.
VAN YÜZÜNCÜ YIL ÜNİVERSİTESİ
GİRİŞİMSSEL OLMAYAN
KLİNİK ARAŞTIRMALAR ETİK KURULU
KARAR FORMU

KARAR BİLGİLERİ	Karar No: 2019/09-05	Tarih: 10/05/2019
	Prof. Dr. Handan MERT sorumluluğunda yapılması tasarlanan ve yukarıda başvuru bilgileri verilen "Hemodiyaliz Hastalarında Sistolik C Düzeyleri ile Oksidan-Antioksidan Durum ve İnflamasyon Arasındaki İlişki" isimli bilimsel araştırma başvuru dosyası ve ilgili belgeler araştırmanın gereke, amaç, yaklaşım ve yöntemleri dikkate alınarak incelenmiştir. Araştırmacıların Van Yüzüncü Yıl Üniversitesi Girişimsel Olmayan Klinik Araştırmalar Etik Kurulunun Çalışma Esasları Hakkında Yönergesinde belirtilen hususları yerine getirdikleri belirlenmiş olup, çalışmalarını ile ilgili tüm sorumluluk araştırmacılara ait olmak üzere, söz konusu çalışmanın gerçekleştirilmesinde sakınca bulunmadığına, toplantıya katılan Etik Kurul üye tam sayısının salt çoğunluğu/oy birliği ile karar verilmiştir.	
GİRİŞİMSSEL OLMAYAN KLİNİK ARAŞTIRMALAR ETİK KURULU		
ETİK KURULUN ÇALIŞMA ESASI	Klinik Araştırmalar Hakkında Yönetmelik, İyi Klinik Uygulamaları Kılavuzu	
BAŞKANIN UNVANI / ADI / SOYADI:	Prof. Dr. Yasin TULUCE	

Unvanı/Adı/Soyadı	Uzmanlık Alanı	Kurumu	Cinsiyet		Araştırma ile ilişki		Katılım *		İmza
			E <input checked="" type="checkbox"/>	K <input type="checkbox"/>	E <input type="checkbox"/>	H <input checked="" type="checkbox"/>	E <input checked="" type="checkbox"/>	H <input type="checkbox"/>	
Prof. Dr. Yasin TULUCE	Tıbbi Biyoloji	Van Yüzüncü Yıl Üniversitesi Tıp Fakültesi	E <input checked="" type="checkbox"/>	K <input type="checkbox"/>	E <input type="checkbox"/>	H <input checked="" type="checkbox"/>	E <input checked="" type="checkbox"/>	H <input type="checkbox"/>	<i>Y. Tuluce</i>
Prof. Dr. Hülya ÖZDEMİR	Tıbbi Farmakoloji	Van Yüzüncü Yıl Üniversitesi Tıp Fakültesi	E <input type="checkbox"/>	K <input checked="" type="checkbox"/>	E <input type="checkbox"/>	H <input checked="" type="checkbox"/>	E <input checked="" type="checkbox"/>	H <input type="checkbox"/>	<i>H. Özdemir</i>
Prof. Dr. Süddik KESKİN	İstatistik Uzmanı	Van Yüzüncü Yıl Üniversitesi Tıp Fakültesi	E <input checked="" type="checkbox"/>	K <input type="checkbox"/>	E <input type="checkbox"/>	H <input checked="" type="checkbox"/>	E <input checked="" type="checkbox"/>	H <input type="checkbox"/>	<i>S. Keskin</i>
Prof. Dr. Serap GÜNEŞ BİLGİLİ	Dermatoloji	Van Yüzüncü Yıl Üniversitesi Tıp Fakültesi	E <input type="checkbox"/>	K <input checked="" type="checkbox"/>	E <input type="checkbox"/>	H <input checked="" type="checkbox"/>	E <input checked="" type="checkbox"/>	H <input type="checkbox"/>	<i>S. Güneş</i>
Doç. Dr. Muhammed BATUR	Göz Hastalıkları	Van Yüzüncü Yıl Üniversitesi Tıp Fakültesi	E <input checked="" type="checkbox"/>	K <input type="checkbox"/>	E <input type="checkbox"/>	H <input checked="" type="checkbox"/>	E <input checked="" type="checkbox"/>	H <input type="checkbox"/>	
Doç. Dr. Hülya GUNBATAR	Göğüs Hastalıkları	Van Yüzüncü Yıl Üniversitesi Tıp Fakültesi	E <input type="checkbox"/>	K <input checked="" type="checkbox"/>	E <input checked="" type="checkbox"/>	H <input type="checkbox"/>	E <input checked="" type="checkbox"/>	H <input type="checkbox"/>	<i>H. Gunbatar</i>
Dr. Öğr. Üyesi Oruc ALLAHVERDİYEV	Tıbbi Farmakoloji	Van Yüzüncü Yıl Üniversitesi Eczacılık Fakültesi	E <input checked="" type="checkbox"/>	K <input type="checkbox"/>	E <input type="checkbox"/>	H <input checked="" type="checkbox"/>	E <input checked="" type="checkbox"/>	H <input type="checkbox"/>	<i>O. Allahverdiyev</i>
Dr. Öğr. Üyesi Zehra KAYA	Tıbbi Biyoloji	Van Yüzüncü Yıl Üniversitesi Tıp Fakültesi	E <input type="checkbox"/>	K <input checked="" type="checkbox"/>	E <input type="checkbox"/>	H <input checked="" type="checkbox"/>	E <input checked="" type="checkbox"/>	H <input type="checkbox"/>	<i>Z. Kaya</i>
Dr. Öğr. Üyesi Sermin ALGÜL	Fizyoloji	Van Yüzüncü Yıl Üniversitesi Tıp Fakültesi	E <input type="checkbox"/>	K <input checked="" type="checkbox"/>	E <input type="checkbox"/>	H <input checked="" type="checkbox"/>	E <input type="checkbox"/>	H <input checked="" type="checkbox"/>	
Dr. Öğr. Üyesi Özgür GENÇ ŞEN	Endodonti	Van Yüzüncü Yıl Üniversitesi Diş Hekimliği Fakültesi	E <input type="checkbox"/>	K <input checked="" type="checkbox"/>	E <input type="checkbox"/>	H <input checked="" type="checkbox"/>	E <input checked="" type="checkbox"/>	H <input type="checkbox"/>	<i>O. Genç Şen</i>
Nazlı AKTAŞ YILMAZ	Avukat	Van Yüzüncü Yıl Üniversitesi Hukuk Müşavirliği	E <input type="checkbox"/>	K <input checked="" type="checkbox"/>	E <input type="checkbox"/>	H <input checked="" type="checkbox"/>	E <input checked="" type="checkbox"/>	H <input type="checkbox"/>	<i>N. Aktaş</i>
Lütfü POLAT	Eczacı	Van Polat ECZANESİ	E <input checked="" type="checkbox"/>	K <input type="checkbox"/>	E <input type="checkbox"/>	H <input checked="" type="checkbox"/>	E <input type="checkbox"/>	H <input checked="" type="checkbox"/>	<i>L. Polat</i>
Özge Burak DEĞER	Sağlık Mesleği Mensubu Olmayan Üye	Van Sanayiciler ve İş Kadınları Derneği	E <input type="checkbox"/>	K <input checked="" type="checkbox"/>	E <input type="checkbox"/>	H <input checked="" type="checkbox"/>	E <input checked="" type="checkbox"/>	H <input type="checkbox"/>	<i>O. Değer</i>
Adnan SELÇUK	Sağlık Mesleği Mensubu Olmayan Üye	Van İş Geliştirme Merkezi	E <input checked="" type="checkbox"/>	K <input type="checkbox"/>	E <input type="checkbox"/>	H <input checked="" type="checkbox"/>	E <input checked="" type="checkbox"/>	H <input type="checkbox"/>	<i>A. Selçuk</i>

Sayfa 2/2

Adres : Van Yüzüncü Yıl Üniversitesi Rektörlük Binası Merkez Kampüsü Van

Tel : 0332 3251701 05

	<p>T.C. VAN YÜZÜNCÜ YIL ÜNİVERSİTESİ Sağlık Bilimleri Enstitüsü</p>	
LİSANSÜSTÜ TEZ ORJİNALLİK RAPORU		

Tarih:20/12/2019

Tez Başlığı / Konusu: Hemodiyaliz hastalarında sistatin c düzeyleri ile oksidan-antioksidan durum ve inflamasyon arasındaki ilişki.

Yukarıda başlığı/konusu belirlenen tez çalışmamın Kapak sayfası, Giriş, Ana bölümler ve Sonuç bölümlerinden oluşan toplam 55 sayfalık kısmına ilişkin, 16/12/2019 tarihinde tez danışman yetkilisi tarafından Turnitin.intihal tespit programından aşağıda belirtilen filtreleme uygulanarak alınmış olan orijinallik raporuna göre, tezin benzerlik oranı % 7 (yedi) dir.

Uygulanan filtreler aşağıda verilmiştir:

- Kabul ve onay sayfası hariç,
- Teşekkür hariç,
- İçindekiler hariç,
- Simge ve kısaltmalar hariç,
- Gereç ve yöntemler hariç,
- Kaynakça hariç,
- Alıntılar hariç,
- Tezden çıkan yayımlar hariç,
- 7 kelimedenden daha az örtüşme içeren metin kısımları hariç (Limit match size to 7 words)

Van Yüzüncü Yıl Üniversitesi Lisansüstü Tez Orijinallik Raporu Alınması ve Kullanılmasına İlişkin Yönergeyi inceledim ve bu yönergede belirtilen azami benzerlik oranlarına göre tez çalışmamın herhangi bir intihal içermediğini; aksinin tespit edileceği muhtemel durumda doğabilecek her türlü hukuki sorumluluğu kabul ettiğimi ve yukarıda vermiş olduğum bilgilerin doğru olduğunu beyan ederim.

Gereğini bilgilerinize arz ederim.

Öğrencinin Adı Soyadı
Murat DURGAÇ

Öğrencinin Adı Soyadı	Murat DURGAÇ
Anabilim Dalı	: Veteriner Fakültesi Biyokimya Anabilim Dalı
Öğrenci No	169301035
Programı	: <input checked="" type="checkbox"/> Yüksek Lisans <input type="checkbox"/> Doktora
DANIŞMAN ONAYI UYGUNDUR Prof. Dr. Handan MERT	ENSTİTÜ ONAYI UYGUNDUR Doç. Dr. Hamit Hakan ALP