

T.C.
SAĞLIK BAKANLIĞI
İSTANBUL EĞİTİM VE ARAŞTIRMA HASTANESİ
2. İÇ HASTALIKLARI KLİNİĞİ
KLİNİK ŞEFİ
UZM. DR. MECDİ HİKMET ERGÜNEY

KRONİK BÖBREK YETMEZLİĞİ OLAN DİYALİZ
HASTALARINDA
OKSİDATİF VE NİTROZATİF STRESİN VE
İLGİLİ ENZİM POLİMORFİZMLERİNİN İNCELENMESİ

DR. KEZBAN NUR PİLANCI

İÇ HASTALIKLARI UZMANLIK TEZİ

İSTANBUL - 2011

İÇİNDEKİLER

I. TEŞEKKÜR	v
II. KISALTMALAR LİSTESİ	vii
III. TABLOLAR LİSTESİ	x
IV. ŞEKİLLER LİSTESİ	xi
V. ÖZET	xii
VI. SUMMARY	xiv
1. GİRİŞ ve AMAÇ	1
2. GENEL BİLGİLER	6
2.1. Kronik Böbrek Yetersizliği	6
2.1.1. <i>Kronik Böbrek Yetersizliği Tanımı</i>	6
2.1.2. <i>Kronik Böbrek Yetersizliği İnsidansı</i>	6
2.1.3. <i>Kronik Böbrek Yetersizliği Etiyolojisi</i>	7
2.1.4. <i>Kronik Böbrek Yetersizliği Fizyopatolojisi</i>	8
2.1.5. <i>Kronik Böbrek Yetersizliğinde Doğal Seyir</i>	9
2.1.6. <i>Kronik Böbrek Yetersizliği Sınıflandırması</i>	10
2.1.7. <i>Kronik Böbrek Yetersizliğinin Komplikasyonları</i>	11
2.1.7.1. <i>Sodyum ve Sıvı Yüklenmesi</i>	11
2.1.7.2. <i>Hiperkalemi</i>	11
2.1.7.3. <i>Metabolik Asidoz</i>	12
2.1.7.4. <i>Hiperfosfatemi</i>	12
2.1.7.5. <i>Renal Osteodistrofi</i>	12

2.1.7.6. <i>Hipertansiyon</i>	13
2.1.7.7. <i>Anemi</i>	14
2.1.7.8. <i>Dislipidemi</i>	14
2.1.7.9. <i>Endokrinolojik Problemler</i>	15
2.1.7.10. <i>Hiperürisemi</i>	15
2.1.7.11. <i>Malnutrisyon</i>	15
2.1.8. <i>Kronik Böbrek Yetersiziğinde Tedavi</i>	16
2.1.8.1. <i>Protein Kısıtlaması ve Beslenme</i>	16
2.1.8.2. <i>Esansiyel Aminoasit ve Ketoanaloglarının Takviyesi</i>	19
2.1.8.3. <i>Aneminin Tedavisi</i>	20
2.1.8.4. <i>Antihipertansif Tedavi</i>	20
2.1.8.5. <i>Renal Replasman Tedavileri</i>	21
2.1.8.5.1. <i>Diyaliz</i>	21
2.1.8.5.1.1. <i>Periton Diyalizi</i>	23
2.1.8.5.1.2. <i>Hemodiyaliz</i>	26
2.1.8.5.2. <i>Transplantasyon</i>	28
2.2. <i>Oksidatif Stres</i>	28
2.2.1. <i>Serbest Radikal ve Reaktif Oksijen Türü Kavramı</i>	29
2.2.1.1. <i>Reaktif Oksijen Türlerinin Kaynağı</i>	29
2.2.1.2. <i>Reaktif Oksijen Türlerinin Zararlı Etkileri</i>	32
2.2.1.3. <i>Antioksidan Savunma Sistemleri</i>	33
2.2.2. <i>Kronik Böbrek Yetersizliğinde Oksidatif Stres ve Antioksidan Savunma</i>	35
2.2.3. <i>Hemodiyaliz Hastalarında Oksidan Stres</i>	36
2.2.4. <i>Periton Diyalizi Hastalarında Oksidan Stres</i>	38

2.3. Nitrozatif Stres	39
2.3.1. Nitrik Oksit	39
2.3.2. Reaktif Nitrojen Türleri	40
2.3.3. Peroksinitrit	45
2.3.4. Nitrotirozin	46
2.4. Mangan Süperoksit Dismutaz Enzimi	47
2.5. Miyeloperoksidaz Enzimi	48
2.6. İndüklenebilir Nitrik Asit Sentaz Enzimi	49
3. MATERYAL ve METOD	51
4. BULGULAR	54
5. TARTIŞMA	59
6. KAYNAKLAR	68

TEŞEKKÜR

Uzmanlık eğitimim boyunca, bilgi ve deneyimleri ile yetişmemde büyük emeği olan, karşılaştığım her sorunda yardım alabildiğim, desteğini her zaman hissettiğim, bir baba şevkati ile bize yaklaşan hocam ve şefim sayın Dr. Mecdi Hikmet Ergüney' e,

Asistanlık eğitimimde emeği olan 3. Dahiliye Klinik Şef Vekili Uzm. Dr. Mehmet Emin Pişkinpaşa' ya, 1. Dahiliye Klinik Şefi Uzm. Dr. Cüneyt Müderrisoğlu' na, 4. Dahiliye Klinik Şefi Uzm. Dr. Füsün Erdenen' e, 5. Dahiliye Klinik Şefi Uzm. Dr. Esmâ Altunoğlu' na, 6. Dahiliye Klinik Şefi Uzm. Dr. Fettah Sametoğlu' na,

Hastanemizin fiziki koşullarının düzeltilmesinde, daha kaliteli hizmet verilebilmesi için uğraşan ve bizleri her türlü bilimsel yayında destekleyen hastanemiz Başhekimi Doç. Dr. Özgür Yiğit' e,

Rotasyonlarım süresince yetişmemde katkıları olan Klinik Mikrobiyoloji ve Enfeksiyon Hastalıkları Klinik Şefi Uzm. Dr. Muzaffer Fincancı' ya, Yedikule Göğüs Hastalıkları Hastanesi 5. Klinik Şefi Uzm. Dr. Emel Çağlar' a, Bakırköy Dr. Sadi Konuk Hastanesi Kardiyoloji Klinik Şefi Doç. Dr. Osman Karakaya' ya,

Her konuda desteklerini gördüğüm başta Dr. Abdullah Yüksel, Dr. M. Tarık Akber, Dr. Doğan Orhan, Dr. Mehmet Yılmaz, Dr. Metin Abdullah Telli, Dr. Nesrin Ünalın ve tüm diğer uzmanlarıma,

Tezimin yapım ve yazım aşamasında içten desteğini benden esirgemeyen, çok iyi yerlere geleceğine inandığım canım arkadaşım Dr. Pınar Atukeren' e,

Asistanlığım boyunca ve tez yapım aşamasında, bilgi ve deneyimlerinden faydalandığım, her sıkıntıda yanımda olan Nefrologlarımız Dr. Mine Besler ve Dr. Sinan Trabulus' a,

Hematologlarımız Dr. Şebnem İzmir Güner ve Dr. Güven Çetin' e, Endokrinologlarımız Dr. Nurhan Caneroğlu ve canım ablam Dr. Ayşe Kubat Üzüm' e,

Geriatric Uzmanımız Dr. Alper Döventaş' a, Gastroenterologlarımız Dr. Beşir Kesici, Dr. Ahmet Burak Toros ve Dr. Muharrem Coşkun' a,

Başta kardeşlerim gibi gördüğüm, asistanlık hayatımın bana kattığı en büyük değerler olan Dr. Müzeyyen Arslaner ve Dr. Özlem Kaplan' a, sonrasında; eğitim süresince birlikte çalışmaktan onur duyduğum, beni anlayan ve her zaman destek olan arkadaşlarım Dr. Nurcan Özbaş, Dr. Özlem Demir, Dr. Pınar Demir, Dr. Egemen Cebeci, Dr. Özlem Zeynep Akyay, Dr. Yusuf Coşkun, Dr. Ceyda Beray, Dr. Baran Akagündüz, Dr. Murat Bulunmaz, Dr. Burak Alkaç ve tüm asistan arkadaşlarıma,

Çalışmaktan büyük zevk duyduğum, her sabah güler yüzleriyle çalışma ortamını sıcacık yapan, tüm servis ve koroner yoğun bakım hemşire ve personeline,

Eğitim hayatım boyunca her an yanımda olan, üstün fedakarlığı ve karşılıksız sevgisiyle hep yanımda olan canım annem Emine Güneş' e, desteğini hissettiğim kardeşim Ömer Farukhan Güneş' e ve tüm aileme,

Hayatıma girdiği günden bu yana bilgisi, görgüsü ve tecrübeleri ile bana hem eş hem de çok iyi bir arkadaş olan, sevgisi ve inancıyla hep bir adım ileri gitmemi sağlayan eşim Dr. Özgür Pilancı' ya ve bu süreçten en çok etkilenen, hayatıma anlam katan kızım Nil ve oğlum Tuğra' ya

Sonsuz teşekkür ederim...

Kezban Nur Pilancı

İstanbul 2011

KISALTMALAR LİSTESİ

KBY	Kronik Böbrek Yetersizliği
GFR	Glomeruler Filtrasyon Hızı
DM	Diyabetes Mellitus
RAAS	Renin Anjiotensin Aldosteron Sistemi
TGF-β	Transforme edici büyüme faktörü β
Na	Sodyum
K	Potasyum
Ca	Kalsiyum
P	Fosfor
HCO₃⁻	Bikarbonat
PTH	Parathormon
K/DOQİ	Kidney Disease Outcomes Quality Initiative
EPO	Eritropoetin
Fe	Demir
IGF-I	İnsülin benzeri büyüme faktörü-1
YBD	Yüksek Biyolojik Değerlikli Protein
MDA	Malonildialdehit
EAA	Esansiyel Aminoasit
DZAA	Dallı Zincirli Aminoasitler
EAA-KA	Esansiyel Aminoasitlerin Keto Analogları
ACE	Anjiotensin Dönüştürücü Enzim
PD	Periton Diyalizi

CAPD	Sürekli Ayaktan Periton Diyalizi
APD	Aletli Periton Diyalizi
HD	Hemodiyaliz
NF-κβ	Nükleer faktör kappa β
O₂⁻	Süperoksit radikali
OH⁻	Hidroksil radikali
LOO⁻	Peroksil radikali
H₂O₂	Hidrojen peroksit
LOOH	Lipid hidroperoksit
HOCl	Hipokloröz asit
ROS	Reaktif oksijen türleri
HO₂[·]	Perhidroksil
SOD	Süperoksit dismutaz
Cu	Bakır
Zn	Çinko
Mn	Manganez
O₂1	Tekli oksijen
CAT	Katalaz
GSH-Px	Glutatyon peroksidaz
4-HNE	4-hidroksinonenal
CRP	C-reaktif protein
NO	Nitrik oksit
NO⁺	Nitrozonyum katyonu
NO⁻	Nitroksil anyonu

ONOO⁻	Peroksinitrit anyon radikali
O₂NOO⁻	Peroksinitrat
ONOOH	Peroksinitröz asit
NO₃⁻	Nitrat
NO₂⁻	Nitrit
N₂O	Nitröz
NO₂[·]	Nitrojen dioksit
N₂O₂	Dinitrojen dioksit
N₂O₃	Nitröz asit anhidrit
RNS	Reaktif Nitrojen Türleri
NOS	Nitrik oksit sentaz
cNOS	Konstitatif NOS
iNOS	İndüklenebilir NOS
eNOS	Endotelyal NOS
nNOS	Nöronal NOS
CaM	Kalmodulin
3-NTyr	3-nitrotirozin
HOCl	Hipokloröz asit
MnSOD	Mangan süperoksit dismutaz
MPO	Miyeloperoksidaz
HD-Ö	Hemodiyaliz öncesi
HD-S	Hemodiyaliz sonrası
PMNL	Polimorfonükleer lökosit
TBARS	Tiobarbitürik asit reaksiyon ürünleri

TABLolar LİSTESİ

- Tablo 1.** Kronik böbrek yetmezliği nedenleri
- Tablo 2.** Kronik böbrek yetmezliğinin ortaya çıkışı ve progresyonunda etkili faktörler
- Tablo 3.** Kronik böbrek yetmezliği evreleri ve tedavisi
- Tablo 4.** Kronik böbrek yetmezliğinde hedef PTH düzeyleri
- Tablo 5.** Kronik böbrek yetmezliğinde hedef tansiyon düzeyleri
- Tablo 6.** Kronik böbrek yetmezliğinde evrelere göre protein alımı
- Tablo 7.** Kronik böbrek yetmezliğinde evrelere göre beslenme
- Tablo 8.** Reaktif oksijen türlerinin sınıflandırılması
- Tablo 9.** Reaktif oksijen türlerinin kaynakları
- Tablo 10.** Oksidatif stres belirteçleri ve antioksidanlar
- Tablo 11.** Kronik böbrek yetmezliğinde oksidatif stres
- Tablo 12.** Periton diyalizi ile hemodiyaliz tedavileri arasında oksidan stres açısından farklılıklar
- Tablo 13.** NOS izoformları ve özellikleri
- Tablo 14.** iNOS , MPO, MnSOD kesim enzimleri ve son ürünler
- Tablo 15.** Demografik özellikler
- Tablo 16.** Periton diyalizi ve hemodiyaliz öncesi grubun kontrol grubu ile karşılaştırılması
- Tablo 17.** Periton diyalizi ve hemodiyaliz grubunun hem kendi aralarında, hem de kontrol grubu ile karşılaştırılması
- Tablo 18.** Hemodiyaliz öncesi ve sonrası grubunun karşılaştırılması
- Tablo 19.** MnSOD, MPO ve iNOS enzimleri gen polimorfizmlerinin karşılaştırılması

ŞEKİLLER LİSTESİ

- Şekil 1. L-argininin nitrik oksit sentaz tarafından oksidasyonu
- Şekil 2. Peroksinitrit radikali

ÖZET

Kronik böbrek yetmezliği(KBY), dünyada ve ülkemizde yaygın olarak görülen, glomerüler filtrasyon hızının azalmasına bağlı olarak böbreğin temel fonksiyonlarının bozulmasıyla kendini gösteren ilerleyici bir hastalıktır. Son dönem böbrek yetmezliği geliştiğinde renal replasman tedavilerinden hemodiyaliz ya da periton diyalizine gerek duyulur.

Serbest radikaller, tüm hücre bileşenleri ile etkileşebilme özelliği gösteren, çok aktif zararlı moleküllerdir. Bu moleküllere reaktif oksijen ürünleri adı verilir. Nitrik oksitin, süperoksit radikali ya da moleküler oksijenle reaksiyona girmesi sonucu da reaktif nitrojen ürünleri oluşur. Bu ürünlerin ve oksidan-antioksidan dengede önemi olan bazı enzimlerin polimorfizmlerinin birçok hastalığın patogenezinde önemli rol oynadığı artık bilinmektedir.

Bizim bu çalışmadaki amacımız; diyalize giren böbrek yetmezlikli hasta grubunun hem oksidatif hem nitrozatif stres açısından beraber değerlendirilmesi ve karşılaştırılması, aynı zamanda moleküler düzeyde enzim polimorfizmi açısından da ilişkilendirilmesidir. Bu noktadan yola çıkarak KBY nedeni ile takipli 50 hemodiyaliz ve 50 periton diyalizi hastasından alınan kan örneklerinde oksidatif stres tayini için lipid peroksidasyon ürünleri olan TBARS ve 4-HNE ve miyeloperoksidaz enzim aktivitesi; nitrozatif stres tayini için 3-nitrotirozin ve total nitrit düzeyleri, inflamatuvar belirteçlerden IL-1 β , IL-6, TNF- α ve laktoferrin düzeyleri spektrofotometrik ve ELISA yöntemleriyle tayin edildi. Ayrıca, PCR-RFLP yöntemi ile MPO, MnSOD ve iNOS gen polimorfizmleri değerlendirildi. 20 sağlıklı kontrol grubundan alınan kan örnekleri bu sonuçlarla karşılaştırıldı.

Çalışmalar sonucunda, diyaliz grubunda kontrol grubuna göre, hem oksidatif, hem nitrozatif stres parametreleri, hem de inflamatuvar belirteçler anlamlı olarak yüksek saptanmıştır. Değerlendirilen 3 genin polimorfizmine bakıldığında, diyalize giren

hastalarda yalnızca MnSOD enzimi geninin A/A genotipinde anlamlı yükseklik saptanmıştır.

Sonuç olarak, hemodiyaliz tedavisi alan hasta grubunda diyaliz sonrasında periton diyaliz hastalarına göre belirgin oksidan ve nitrozan stres artışı gelişmektedir. Son dönem böbrek yetmezliği gelişen hastalarda; uygun tedavinin seçiminde, oksidan-antioksidan dengenin önemini vurgulayarak, yapmış olduğumuz bu çalışmanın, literatüre katkı sağlayacağı düşüncesindeyiz.

Anahtar kelimeler: *Kronik böbrek yetmezliği, hemodiyaliz, periton diyalizi, oksidatif stres, nitrozatif stres*

SUMMARY

Chronic kidney failure (CKF) is a progressive disease that is widespread around the world as well as Turkey and reveals itself as a result of the failure of a kidney's basic functions due to a decrease in the glomerular filtration rate. In the later stages of the disease, renal replacement treatment options such as hemodialysis or peritoneal dialysis are required.

Free radicals are active and harmful molecules because they can interact with all cell components. These molecules are also called reactive oxygen species. Reactive nitrogen species are derived from chemical compound nitric oxide's reaction with either superoxide radicals or molecular oxygen. It is known that these species and polymorphisms in some enzymes that are vital to the antioxidant-oxidant balance play an important role in the pathogenesis of many diseases.

The purposes of this study are twofold. First, based on both oxidative and nitrosative stress, we seek to evaluate and compare the conditions of those kidney failure patients who are subject to dialysis. Second, we analyze their relationship with respect to enzyme polymorphism in molecular level. To this end, blood samples were taken from 50 CKF patients that are treated with hemodialysis and another 50 treated with peritoneal dialysis. First, these blood samples were used to determine the activity level of lipid peroxidation species such as TBARS, 4-HNE and myeloperoxidase enzymes in order to identify the oxidative stress level. Second, nitrotyrosine and total nitrite levels were checked for measuring the nitrosative stress. Inflammatory indicators such as IL-1 β , IL-6, TNF- α and lactoferrin levels were examined as well. Spectrometric and ELISA methods were used in this effort. In addition, PCR-RFLP method was used to evaluate MPO, MnSOD and iNOS gene polymorphisms. Blood samples that were taken from another group of 20 healthy patients (marked as a control group) were compared to the results obtained from the first 100 patients.

As a result of our statistical analysis, levels of both oxidative and nitrosative stress parameters as well as inflammatory indicators of the dialysis patients were found significantly higher than that of control group patients. In considering the polymorphism of 3 genes analyzed here, the statistical analysis suggested that only A/A genotype of MnSOD enzyme gene was significantly higher in dialysis patients.

As a conclusion, a significant elevation of oxidant and nitrosant stress is detected after hemodialysis in comparison to those patients going through peritoneal dialysis. We believe that our study that develops treatments strategies considering antioxidant-oxidant balance and helps selection of an appropriate treatment option will contribute to the associated literature on the treatment of those patients that experience later stages of kidney failure

Keywords: *Chronic kidney failure, hemodialysis, peritoneal dialysis, oxidative stress, nitrosative stress*

1- GİRİŞ VE AMAÇ

Kronik böbrek yetersizliği(KBY), glomerüler filtrasyon değerindeki azalmanın sonucunda böbreğin sıvı-solüt dengesini ayarlama, metabolik, endokrin görevlerini yerine getirmede kronik ve ilerleyici bir bozulma hali olarak tanımlanır. Son dönem böbrek yetersizliği ise diyaliz veya böbrek nakli gerektirecek kadar ilerlemiş böbrek yetersizliğidir. KBY olan hastalar; koroner arter hastalığı, periferik damar hastalığı, serebrovasküler hastalık ve konjestif kalp yetersizliği açısından yüksek risk grubundadırlar(1).

Glomerüler filtrasyon hızındaki(GFR) azalma ve tubulus fonksiyonlarındaki bozulmaya bağlı olarak böbreğin ekskresyon fonksiyonunda azalma meydana gelir ve bunun sonucunda tuza duyarlı hipertansiyon ve ödem gelişir. Hastanın böbrek fonksiyonlarındaki bozulma ilerleyip, GFR değeri 15 mililitre/dakika' nın altına inince renal replasman tedavilerinden biri ile hastanın hayatını idame ettirmek gerekecektir. Bu tedavi seçenekleri; hemodiyaliz, periton diyalizi ve böbrek naklidir(2).

Hemodiyaliz, hastadan alınan kanın sıvı ve solüt içeriğinin bir membran aracılığı ve bir makine yardımı ile yeniden düzenlenmesidir(3). Sürekli Ayaktan Periton Diyalizi(CAPD), bir kalıcı kateter yardımı ile periton boşluğuna doldurulan özel bir solüsyonun(diyalizat) birkaç saatlik bir dengelenme süresinden sonra yenisi ile

değiştirildiği basit bir yöntemdir. Genellikle günde 4 kez yapılan bu işlem hasta tarafından hastane dışında da gerçekleştirilebilir. Aletli periton diyalizi(APD), bir makine yardımıyla gece hasta uykudayken yapılan, diyalizatın verilip geri alınması ile gerçekleşen yaklaşık 8 saat süren bir yöntemdir. Periton diyalizi; kolay yapılabilmesi, yüksek güvenilirlik sınırı, diyalize bağlı semptomların azlığı, hipertansiyonun daha iyi kontrolü ve antikoagülasyonlara ihtiyaç duyulmaması nedeni ile daha avantajlı bir diyaliz yöntemidir. Düşük etkinlikli olması, protein kaybı, malnütrisyon riski ve hipertrigliseridemiye yol açması ise bu diyaliz yönteminin dezavantajlarıdır(4,5).

Biyolojik sistemlerde serbest radikal reaksiyonları önemli bir yer tutar. Serbest radikaller; son yörüngelerinde bir ya da daha fazla eşleşmemiş elektron taşıyan, kimyasal olarak çok aktif, zararlı moleküllerdir. Serbest radikaller; radikal olmayan bir atom veya molekülden bir elektron çıkmasıyla veya radikal olmayan bir atom veya moleküle bir elektron ilavesiyle oluşurlar. Çok kısa yaşam süreli, ancak yapılarındaki dengesizlik nedeniyle çok aktif yapıları olan serbest radikaller, tüm hücre bileşenleri ile etkileşebilme özelliği göstermektedirler(6). Serbest radikallerin oluşturduğu hasarlar arasında en önemlilerinden olan, lipid peroksidasyonu, membran yapısında yer alan çoklu doymamış yağ asitlerinin, oksijen radikallerine maruz kalması sonucunda oluşur. Nonenzimatik oksidatif lipid peroksit dekompozisyonu sonucu malondialdehit(MDA) ve 4-hidroksinonenal(4-HNE) oluşur(7).

MDA, proteinin amino gruplarına, fosfolipidlere ve nükleik asitlere bağlanarak toksik etkisini gösterir. Membran bileşenlerinde çapraz bağlanma ve polimerizasyona neden olur. Membranlardan kolaylıkla diffüze olarak, DNA yapısında yer alan nitrojen bazlarla reaksiyona girer ve mutajen, karsinojen, genotoksik etkiler gösterir(7).

Nitrik oksit; düşük derişimlerde($<1\mu\text{M}$), spesifik biyolojik moleküllerle tepkimeye girerek doğrudan(direkt) etkiler gösterir. Ancak fizyolojik konsantrasyonları için gerekli olan derişimin üstündeki konsantrasyonlarda($>1\mu\text{M}$) dolaylı etkiler gösterir. NO, süperoksit radikali veya moleküler oksijen ile reaksiyona girerek “reaktif nitrojen türleri” (RNS) adı verilen çeşitli reaktif ara ürünlerin oluşumuna neden olur. NO’ nun

yüksek konsantrasyonunda, RNS oluşumu aracılığı ile indirekt etkiler ortaya çıkar. Bunlar çeşitli biyolojik moleküllerin oksidasyonu, nitrozasyonu, nitrasyonu ve nitrolizasyonu şeklinde olabilir. Oluşan bu RNS; oksidatif ve nitrozatif stres oluşturarak toksik sonuçlara neden olur. İnflamasyon, dolaşımsal şok ve iskemi-reperfüzyon fizyopatolojisinde, NO' nun yol açtığı sitotoksosite temeli oluşturur. Düşük derişimlerde oksijen molekülüyle daha yavaş tepkimeye girerken, derişimin artmasıyla oksijenle girdiği tepkimeler hızlanır(8).

KBY, sebep-sonuç ilişkisi bilinmeyen oksidatif stres ile birlikte seyretmektedir. Diyaliz esnasında ortaya çıkan serbest oksijen radikallerinin en önemli kaynağı kullanılan membranlar ve diyalizat sıvılarının aktive ettiği polimorfonükleer lökositlerdir(PMNL). PMNL' nin aktive olması ile ortaya çıkan solunum patlamasında rol alan NADPH oksidaz, süperoksit dismutaz(SOD), nitrik oksit sentaz(NOS) ve miyeloperoksidaz(MPO) gibi enzimler, süperoksit anyonu(O₂•-), hidrojen peroksit(H₂O₂), nitrik oksit(NO) ve hidroklorik asit(HOCl) gibi reaktif ürünlerin ortaya çıkmasına yol açar. Fagositlerden kaynaklanan bu oksidanların yanı sıra, kullanılan membran ve diyalizat sıvıları alternatif kompleman yolunun aktivasyonunu sağlayarak hücre hasarının ilerlemesine yol açmaktadır. Diyaliz esnasında kullanılan biyoyumsuz membranlar ve kontamine diyalizat sıvıları interlökin(IL)-1, IL-6 ve tümör nekrozis faktör alfa(TNF- α) gibi proinflamatuvar sitokinlerin salınmasına yol açmaktadır. Sitokinlerin uyarısı ile aktive olan PMNL' den kaynaklanan ROS, sitokinlerin transkripsiyon faktörü olan Nükleer Faktör-kappa β ' yi(NF- $\kappa\beta$) aktive ederek, sitokinler ve ROS arasında kısır bir döngünün oluşmasına yol açar. Bu enzimlerin aktivite düzeyleri kısmen, enzimleri kodlayan genlerde meydana gelen fonksiyonel polimorfizmlerle değişebilmektedir(9,10).

Miyeloperoksidaz enzimini kodlayan MPO genindeki bir tek nükleotid değişiminin MPO enzim seviyesini değiştirdiği bildirilmiştir. MPO geninde, 463. nükleotidin, guanin yerine adenine dönüşmesi ile SP1 etmenine bağlantı bozulmaktadır. Transkripsiyonu yetersiz yapılan genin mRNA ekspresyonunun azalması ile MPO protein seviyesi de düşmektedir(11). Bu pozisyonda, guaninin adenine dönüşümü,

artmış lösemi, alzheimer ve akciğer kanseri riski ile ilişkili bulunurken, kardiyovasküler hastalıklarda ise GG genotipinin hastalık riskini arttırdığı rapor edilmiştir. 463G/A polimorfizminin, diyaliz hastalarında önemli bir ateroskleroz ve kardiyovasküler hastalık belirteci olabileceği öne sürülmektedir(12).

Bir çok fizyolojik ve patolojik durumda önemli rolü olan nitrik oksitin, hücre proliferasyonu inhibisyonunda, apoptozda ve hücre farklılaşmasında da önemli görevler üstlendiği, son yıllarda yapılan çalışmalarla ortaya konulmuştur. Nitrik oksit, nöronal NOS(nNOS), endotelial NOS(eNOS) ve indükleyen NOS(iNOS) olmak üzere 3 izoformu olan nitrik oksit sentaz (NOS) enzimi tarafından L-argininden sentezlenmektedir(13). Nitrik oksiti oldukça fazla miktarlarda sentezleyen iNOS' un regülasyonu transkripsiyonal düzeyde yapılmaktadır. iNOS enzimini kodlayan gendeki bir mutasyon veya nükleotid değişimi serumdaki iNOS düzeylerini etkilemektedir. iNOS geni, 17. kromozomun q11.2 bölgesine yerleşik olup 27 eksondan oluşmuştur. 48 kb. uzunluğunda olan gen; 131 kDa ağırlığında olan iNOS sentaz proteinini kodlamaktadır(14). iNOS geninde yaklaşık 83 farklı tek nükleotid değişim polimorfizmi rapor edilmişse de bu değişimlerden en yaygın ve işlevsel olan iki tanesinin; 16. eksonda saptanan Ser608Leu ve genin promotor bölgesinde gözlenen G974T polimorfizimleri olduğu bildirilmiştir. Genin 16. eksonunun 32969. pozisyonunda, sitozin nükleotidinin timine dönüşmesi sonucunda, 608. amino asit; serin yerine lösin olarak kodlanmaktadır. "Muhtemel hasar veren" polimorfizm olarak nitelendirilen bu polimorfizmin, enzimatik aktivite üzerinde önemli etkisi olduğu bildirilmiştir(14,15).

5 ekson 4 introndan oluşmuş olan MnSOD geni, 6. kromozomun q25 bölgesine yerleşik bir gendir. Olgun proteinin 9. pozisyonuna karşılık gelen kodon 16' da alanin yerine valin aminoasidinin kodlanmasına yol açan bir tek nükleotid değişimi sonucunda, valin aminoasidini içeren MnSOD proteininin, mitokondri matriksine taşınmada yetersiz olduğu bildirilmiştir(16). Bu pozisyonda alanin içeren MnSOD proteini, mitokondriye hedeflenirken, valin taşıyan proteinin, ikincil yapısının bozularak mitokondri matriksine giremediği ve kısmen mitokondri iç zarında tutulduğu rapor

edilmiştir. Bu değişiklik enzimin antioksidan kapasitesinin azalmasına neden olur(15,16).

Bizim bu projeyi kurgulamamızdaki amacımız; KBY nedeni ile takipli, periton diyalizi ve hemodiyaliz hastalarından alınan kan örneklerinde oksidatif ve nitrozatif stres göstergelerinin, bazı antioksidan enzimlerin, genel antioksidan statünün tayin edilmesi ve olması muhtemel iNOS(indüklenebilir nitrik oksit sentaz), MnSOD(mangan süperoksit dismutaz) ve MPO(miyeloperoksidaz) gen mutasyonlarının durumunun ortaya konularak, aralarında mevcut olabilecek anlamlı ilişkilerin her iki hasta grubu üzerinde irdelenmesidir. Klinik olarak daha önce bu alanda yapılan çalışmalar içerisinde, amaçlamış olduğumuz bu çalışmanın yeri oldukça orjinaldir. Benzer çalışmalar, daha çok sadece oksidatif stres ya da bağımsız olarak çeşitli enzimlerin ayrı ayrı polimorfizmleri yapılarak gerçekleştirilmiş iken, bizim amacımız çalışmada her iki diyaliz hasta grubunun hem oksidatif hem de nitrozatif stres açısından beraber değerlendirilmesi ve karşılaştırılması, aynı zamanda moleküler düzeyde enzim polimorfizmi açısından da ilişkilendirilmesidir. Aynı zamanda her iki grup diyaliz hastaları, tüm parametreler için sağlıklı kontrol grubu ile de karşılaştırılmıştır. Bu bağlamda; ileriye yönelik düşünülecek tedavi seçimi bakımından da faydalı bir çalışma olacağı kanaatindeyiz.

2. GENEL BİLGİLER

2.1 KRONİK BÖBREK YETERSİZLİĞİ

2.1.1.KRONİK BÖBREK YETERSİZLİĞİ TANIMI

Nefron sayısı ve fonksiyonlarının çeşitli nedenlerle geri dönüşümsüz olarak kaybı neticesinde ortaya çıkan tabloya kronik böbrek yetersizliği(KBY) adını vermekteyiz.

Glomerül filtrasyon hızında(GFR) azalma sonucu, böbreğin sıvı-solüt dengesini ayarlamada, metabolik ve endokrin fonksiyonlarında kronik ve ilerleyici bozulma mevcuttur. Bunun yanı sıra nörolojik, kardiyovasküler, gastrointestinal, immunolojik ve hematolojik sisteme ait çeşitli patolojilerde oluşur (1).

Böbrek yetersizliği olan bir olguda, üç ay veya daha uzun süren azotemi öyküsü, uzun süreli üremik belirti ve bulgular, renal osteodistrofi belirti ve bulguları, anemi, hiperfosfatemi, hipokalsemi, idrar sedimentinde geniş silindirler ve radyolojik incelemelerde iki taraflı küçük böbrekler kronik hastalığın göstergesidir. Bu özellikler KBY' yi, akut böbrek yetersizliğinden ayırır (17).

2.1.2. KRONİK BÖBREK YETERSİZLİĞİ İNSİDANSI

KBY görülme sıklığı ülkemizde kesin olarak bilinmemektedir. Türk Nefroloji Derneği' nin bu konuda yaptığı çalışmada elde edilen verilerin en sağlıklı veriler olduğu kabul edilmektedir. Ülkemizde kronik böbrek yetmezliğinin yaygınlığı milyon nüfus

başına 390 olarak belirlenmiştir. Türk Nefroloji Derneği kayıtlarına göre 2003 yılı sonu itibariyle Türkiye’ de 25000’ in üzerinde hasta diyaliz tedavisi ile yaşamını sürdürmektedir(18).

2.1.3. KRONİK BÖBREK YETERSİZLİĞİ ETİYOLOJİSİ

KBY' nin birçok nedeni vardır. Toplumlar arasında büyük değişkenlik gösterir. Genel olarak en sık görülen nedenler arasında; kronik glomerulonefrit, diyabetik nefropati, hipertansiyon, polikistik böbrek hastalığı, obstrüktif üropati, interstisyel nefritler ve nadiren kalıtsal böbrek hastalıkları yer alır. Hastaların önemli bir kısmı hekime üremik tablo ile başvurduğu için temelde yatan hastalığın bulunması mümkün olmayabilir. Ülkemizde de bu grubun oranı yüksek seyretmektedir. Kronik böbrek yetmezliğinin Amerika Birleşik Devleti’ nde en sık rastlanılan iki nedeni diyabetes mellitus(DM) ve hipertansiyondur. Ülkemizde ise son yıllarda yapılan çalışmalarda, KBY’ li olguların %23,8 gibi büyük bir grubunda etiyojinin hala belirlenemediği, önde gelen belirli nedenler arasında diyabetik nefropati ve hipertansiyonun en sık neden olduğu görülmüştür(17). KBY’ nin çeşitli ülkelerdeki nedenleri tablo 1’de gösterilmiştir.

Tablo 1. Kronik Böbrek Yetersizliği Nedenleri (17)

Hastalık	Avrupa %	ABD %	Türkiye %
DM	12	44,9	21,9
Hipertansiyon	10	26,8	14,8
Glomerulonefrit	25	8,8	19,3
Polikistik BH	8	2,3	5
Ürolojik Nedenler	19	1,7	7,4
Diğer Nedenler	11	11,1	7,8
Nedeni Belirsiz	15	4,3	23,8

2.1.4. KRONİK BÖBREK YETERSİZLİĞİ FİZYOPATOLOJİSİ

Histopatolojik olarak incelendiğinde, tüm nedenlere bağlı KBY' de; periglomerüler ve interstisyel fibroz, glomerüloskleroz, interstisyel kronik inflamatuvar hücre infiltrasyonu ve tubuler atrofi gibi benzer bulgular saptanır. Bu veriler patogeneizde ortak mekanizmaların rol oynadığını düşündürmektedir. Progresyonda, mekanik(hiperperfüzyon, hiperfiltrasyon, intraglomeruler hipertansiyon) ve biyolojik(lipidler, sitokinler, büyüme faktörleri ve oksidatif stres gibi) faktörler rol alırlar(19).

KBY' nin fizyopatolojisi, altta yatan primer hastalığa özgü başlatıcı mekanizmaları içerir. Böbreğin iş gören kitlesinin azalması, sağlam nefronlarda fonksiyon artışına ve hipertrofiye neden olur. Bu kompensatris hipertrofi, başlangıçta adaptasyon olarak gelişen hiperfiltrasyona bağlıdır ve vazoaktif moleküller, sitokinler ve büyüme faktörleri ile oluşturulur. Glomerüler hiperfiltrasyon ise glomerül kapiller basıncı ile birlikte plazma akımının artması ile gerçekleştirilir. Sonuçta kısa süreli bu değişiklikler kalan nefron kitlesinde skleroza zemin hazırlayan maladaptif değişikliklere yol açar. Bu da altta yatan hastalık değişmeksizin glomerüllerde skleroza neden olur(19). Çalışmalar, glomerül sklerozunun gelişiminde belirli evrelerin varlığını göstermiştir. İlk evrede, endotel hasarı ve inflamasyon oluşur. Bunu, ikinci evrede mezangial proliferasyon takip eder ve nihayet üçüncü evrede ise glomerül sklerozu ve fibrozisi meydana gelir(20). Sağlam kalan nefronların fonksiyonlarını azaltan bu patolojik yol, altta yatan hastalık aktivitesini yitirse bile devam eder. Bu fizyopatolojik mekanizmada, renin-anjiyotensin-aldosteron sisteminin(RAAS) aktivasyonu önemli rol oynar. İntrarenal RAAS sistemi aktiflenerek hem başlangıçtaki adaptif hiperfiltrasyona hem de ardından gelişen maladaptif hipertrofi ve skleroza katkıda bulunur. RAAS aktivasyonunun bu etkisi transforming growth faktör- β (TGF- β) gibi faktörler ile oluşturulur (19).

KBY' nin sık görülen tüm formlarında erken fazda renal rezerv kaybı olur. Böbrek fonksiyonu tamamen normal olan bir kişide böbreklerin ağır proteinüriye maruz kalması halinde, glomerüler filtrasyon hızı %20-30 arttırılabilir. Renal rezerv kaybının erken

döneminde bazal GFR normal olur, hatta yükselebilir(hiperfiltrasyon sonucu). Fakat protein yüküne maruz bırakıldığında beklenen GFR yükselmesi olmaz veya zayıf olur(19).

2.1.5. KRONİK BÖBREK YETMEZLİĞİNDE DOĞAL SEYİR

Böbrek hastalıklarının başlangıcı, asemptomatik hematüriden son dönem böbrek yetmezliğine kadar değişen geniş bir klinik yelpaze içinde yer almaktadır(21). Hastalığın seyri, böbreklerin gelişen hasara verdiği cevaba bağlı olarak bireyler arasında farklı seyredebilir. Hafif böbrek hasarı varsa, adaptif hiperfiltrasyondan dolayı serum kreatinin değerinin başlangıçta hafif artmış veya normal, sodyum(Na), potasyum(K), kalsiyum(Ca), fosfor(P) ve vücut su dağılımının ise değişmemiş olduğu görülür. Adaptif hiperfiltrasyon başlangıçta faydalı olsa da zamanla geride kalan nefronlarda çeşitli mekanizmalarla hasarın artmasına neden olarak böbrek yetmezliğinin gelişmesine katkı sağlar. Hasarın gelişmesine neden olan birincil hastalık inaktif olsa veya tamamen tedavi edilse dahi, devam eden hasardan dolayı böbrek fonksiyon kaybının ilerlemesi durmaz(21). Bu aşamalı kayıp önceleri bulgu vermese de hasar ilerledikçe anemi, asidoz, elektrolit bozuklukları, sıvı yüklenmesi, hipertansiyon, renal osteodistrofi gibi komplikasyonlar çıkmaya başlar. Son dönem böbrek yetmezliğinde, tüm bunlara üremik semptomlar eklenir. Üremik semptomlar mide bulantısı, kusma, iştahsızlık, perikardit, periferik nöropati ve bilinç düzeyi değişikliklerini içeren merkezi sinir sistemi bulgularıdır. Bu semptomların çıkması renal replasman tedavisine başlanması gerektiğini gösterir(21).

KBY, doğal olarak progresyon gösterir. Progresyon, hayvan deneylerinde % 100, insanlarda % 87 düzeyinde gösterilmiştir. Progresyonda renal maladaptasyon, hipertansiyon, glomerüler kapiller hipertansiyon, glomerüler hipertrofi, proteinüri, diyetle protein, fosfor, tuz fazlalığı, dislipidemi, trombojenik faktörler rol oynamaktadır(21-22).

Tablo 2. KBY' nin ortaya çıkışı ve progresyonuna etkili faktörler (23)

İleri yaş	Aile öyküsü	İnsülin direnci
Etnik köken ve ırk	Aneljezik bağımlılığı	Anemi
Cinsiyet	Uyuşturucu alışkanlığı	Proteinüri
Düşük sosyoekonomik düzey	Ağır metal maruziyeti	Yüksek kan basıncı
Sigara içmek	Oksidatif stres	Tıbbi bakım yetersizliği
Alkol alışkanlığı	Hiperlipidemi	Yoksulluk

2.1.6. KRONİK BÖBREK YETERSİZLİĞİ SINIFLANDIRILMASI

KBY hastalarının sınıflandırılması, daha etkin takip ve tedavi için kolay, yaygın bir yöntem olan kreatinin klirensine göre yapılmaktadır. Buna göre bir hastaya KBY hastası diyebilmek için, en az üç ay süreyle devam eden, GFR' de azalma olsun veya olmasın fonksiyonel veya yapısal hasar (anormal idrar sedimenti, görüntüleme, histolojik bulgu) veya böbrek hasarı olmadan azalmış GFR' nin olması gerekir(2).

Tablo 3. KBY Evreleri ve Tedavisi(2)

Evre	Tanım	GFR (ml/dk)	Tedavi
1	Böbrek hasarı yok	≥ 90	Eşlik eden hastalığın tedavisi
2	Erken böbrek yetersizliği	60-89	İlerlemenin hesaplanması
3	Orta derecede böbrek yetersizliği	30-59	Komplikasyonların değerlendirilmesi
4	Ağır böbrek yetersizliği	15-29	Renal replasman tedavisine hazırlık
5	Son dönem böbrek yetersizliği	< 15	Renal replasman tedavisi

2.1.7. KRONİK BÖBREK YETERSİZLİĞİNİN KOMPLİKASYONLARI

Böbrek fonksiyonlarının ilerleyici kaybı ile volüm yüklenmesi, hiperkalemi, metabolik asidoz, hiperfosfatemi, hormonal bozukluklar, hipertansiyon, malnütrisyon, hiperlipidemi, anemi, renal osteodistrofi gibi komplikasyonlar gelişmeye başlar. Bunlara bağlı olarak hastaların mortalite ve morbiditesi arttığı gibi, böbrek fonksiyonlarının bozulması da hızlanabilir(2).

2.1.7.1. Sodyum ve Sıvı Yüklenmesi

Böbrekler, GFR 10-15 mL/dk' ya düşene kadar Na ve intravasküler sıvı homeostazını düzenleyebilmektedirler. Hızlı yapılan sıvı yüklemelerinde ve glomerüler hasarı ön planda olanlarda sıvı atılımı daha erken dönemde bozularak sıvı yüklenmesi bulguları ortaya çıkabilir(2). KBY hastalarında sıvı yüklenmesinde, diyetten Na ve su kısıtlaması ile loop diüretikleri verilmesi tedavide kullanılır(4). Ayrıca bazı araştırmacılar, yapılan Na kısıtlaması ile intraglomerüler basıncı azaltarak böbrek hastalığının ilerlemesinin yavaşlatılacağını savunmaktadırlar(24).

2.1.7.2. Hiperkalemi

Böbrek hastalıklarında K düzeyi yükseldikçe aldosteron sekresyonu uyarılır. Bu mekanizma ile distal tübüllerden K atılımını artırılarak serum düzeyinin yükselmesi önlenir(25). Bu nedenle hiperpotasemi idrar miktarının 400 mL/gün'den daha az olması, GFR'nin 5-10 mL/dk altına düşmesi, yüksek K' lu diyet, RAAS blokajı yapan ilaçlar, primer olarak böbrek medullasını tutan hastalıklar zemininde gelişebilmektedir(26). Hiperpotasemi, diyetle K alımını azaltarak, serum K düzeyini arttıran nonsteroidal antiinflamatuvarlar, β blokörler ve RAAS blokajı yapan ilaçların alımına dikkat edilerek önlenir(27,28).

2.1.7.3. Metabolik Asidoz

Böbrek fonksiyonları bozuldukça, tübüler hidrojen iyonu ve amonyak atılımının bozulması ile bikarbonat(HCO_3^-) yapımının azalmasına bağlı olarak metabolik asidoz gelişmektedir(29). Asidoz gittikçe derinleşmesine rağmen, HCO_3^- genelde 12-20 meq/L düzeylerinde tutulmaktadır(30).

2.1.7.4. Hiperfosfatemi

Böbrek fonksiyonlarının bozulması ile tübüllerden filtre edilen fosfor azaldığı için fosfor birikimi olur. GFR 30 mL/dk düzeylerine düşüncüye kadar serum P düzeyleri kompensatuvar mekanizmalarla(artmış parathormonun fosfatürik etkisi) normal sınırlarda tutulur(31). Artmış parathormon(PTH) düzeylerine bağlı olarak hastalarda renal osteodistrofi gelişebilir. Hastalarda sekonder hiperparatiroidi gelişimini önlemek için GFR 60 mL/dk altına düştüğü zaman serum PTH ve P ölçümlerine göre, günlük P alımının 800 mg/gün düzeyine düşürülmesi ve önemli bir P kaynağı olduğu için protein alımının azaltılması önerilmektedir. GFR 25-30 mL/dk altına düştüğü zaman diyetle P kısıtlaması yeterli olmayacağı için genellikle bir P bağlayıcısı başlanmalıdır. Kidney Disease Outcomes Quality Initiative(K/DOQİ) kılavuzuna göre evre 3-4 KBY hastalarında serum P düzeyleri 2,7- 4,6 mg /dL düzeyinde, evre 5 hastalarda 3,5- 5,5 mg/dL aralığında olması önerilmektedir. CaxP çarpımının da 55' in altında olması gerekmektedir(32).

2.1.7.5. Renal Osteodistrofi

Böbrek fonksiyonlarının bozulması ile kemiğin mineral metabolizması ve yapısındaki değişimine bağlı osteitis fibroza, osteomalazi ve adinamik kemik hastalığı olmak üzere üç tip kemik hastalığı görülmektedir(33). PTH düzeyleri, GFR 40-70 mL/dk sınırlarına geldiği zaman yükselmeye başlayarak kemikler üzerinde etkili olmaya

başlar(34). GFR 40 mL/dk' nın altına düştüğünde böbreklerde 1,25-dihidroksi vitamin D₃ yapımı da ciddi şekilde azalır. D vitamini, paratiroid bezinde direkt olarak PTH üretimini baskılamakta, yine PTH salınımını direkt baskılayan Ca²⁺ nın bağırsaklardan emiliminde aktif rol oynamaktadır. D vitamini, bu önemli etki mekanizmalarından dolayı, KBY' li hastalarda renal osteodistrofi gelişimini önlemek için tedavide önemli yer tutmaktadır. PTH' nin fazla baskılanması da adinamik kemik hastalığı açısından risk taşımaktadır. Bu nedenle K/DOQİ kılavuzu KBY' nin evrelerine göre hedef PTH düzeyini belirlemiştir(32).

Tablo 4. KBY' de hedef PTH düzeyleri(32)

Evre 3 KBY	35-70 pg/mL
Evre 4 KBY	70- 110 pg/mL
Evre 5 KBY	150- 300 pg/mL

2.1.7.6 Hipertansiyon

Hipertansiyon, renal fonksiyonlar bozuldukça KBY hastalarının %80-85'inde önemli bir problem olarak ortaya çıkmaktadır(35). Hipertansiyon tedavisi, kardiyovasküler hastalıklardan ölüm riskini ve proteinüriyi azaltarak böbrek fonksiyonlarındaki bozulmayı azaltmaktadır. Hastalıklara göre hedef kan basıncı değerleri tablo 5' de özetlenmiştir.

Tablo 5. KBY' de hedef tansiyon düzeyleri(36,37)

	JNC VII (2003)	ESH/ESC (2003)	Kanada Raporu (2002)
Kardiyovasküler hastalık	< 140/90	< 140/90	< 140/90
Diyabetes mellitus	< 130/80	< 130/80	< 130/80
Böbrek hastalığı	< 130/80	< 130/80	< 130/80
İnme	< 140/80	< 140/80	< 140/80
Proteinüri >1g/gün	< 125/75	< 125/75	< 125/75

2.1.7.7. Anemi

KBY hastalarında, GFR 60 mL/dk' nın altına düşünce normokrom normositer tipte anemi oldukça sık karşılaşılan bir sorundur(38). Eritrositlerin üremik toksinlere bağlı olarak yaşam süresinin kısalması, böbreklerden eritropoetin(EPO) üretiminin azalması ile beraber EPO' ya kemik iliğinde azalmış cevap en başta gelen sebeplerdir(39). K/DOQİ klavuzu 2006 önerilerine göre erkeklerde<13,5 g/dL, bayanlarda<12 g/dL anemi olarak kabul edilmeli ve prediyaliz hastalarında 11-12 g/dL hedef olmalıdır. Hastalar anemi açısından takip edilirken, KBY dışında nedenlerinde anemi sebebi olabileceği akılda tutulmalıdır(40). Aneminin diğer nedenleri arasında diyalizatta bulunan alüminyuma bağlı toksisite, hiperparatiroidizm, B12 ve folat eksikliği gibi nedenler sıralanabilir. KBY' de, gastrointestinal sistemden artmış demir(Fe) kaybı, emilim bozukluğuna bağlı Fe eksikliği geliştirebilmektedir. Ayrıca depo Fe' nin mobilize olmasında da problem vardır ve bu nedenle anemi gelişmesini önlemek için KBY' de, serum Fe ve ferritin düzeyleri yüksek olmalıdır. K/DOQİ kılavuzu 2006 önerilerine göre, transferrin saturasyonunun >%20, serum ferritin düzeyinin 100 ng/mL üzerinde olması önerilmektedir(41,42).

2.1.7.8. Dislipidemi

Anormal lipid metabolizması, KBY' de sık karşılaşılan bir problemdir(43). Trigliserid yüksek olmakla beraber, total kolesterol düzeyleri genellikle normaldir. KBY' de, lipoprotein a düzeyi artmıştır. Hipertrigliseridemi, tek başına kardiyovasküler hastalıklar açısından önemli bir risk artışı yapmamakta, muhtemelen öteki risk faktörleri ile birlikte hızlanmış ateroskleroza yatkınlığa sebep olmaktadır. KBY' de birincil olarak diyet düzenlemesi yapılması ile lipit profilinde ki bozukluk düzelebilir. İzole hipertrigliseridemi eğer koroner arter hastalığı, aile hikayesi, diğer kardiyak risk faktörleri ile beraber 500 mg/dL' nin üzerinde ise ilaç tedavisi önerilmektedir. KBY, koroner arter hastalığı eşdeğeri olduğu ve LDL düzeyinin yüksekliği de kardiyovasküler

hastalıklar açısından yüksek risk içerdiği için agresif tedavi önerilmektedir. KBY' de hedef; LDL'nin 100 mg/dL'nin altına düşürülmesi şeklindedir(43).

2.1.7.9. Endokrinolojik Problemler

Üremi, insülin salınımını bozduğu için glukoz tolerans testi anormaldir. Glukagonun böbrekten metabolize edilememesi nedeniyle seviyesi yükselir. Serbest triiodotironin(sT3) ve serbest tiroksin(sT4) düzeyleri düşük veya normal olabilir. Hastaların ötiroid görünümüne rağmen hipofiz yanıtı azalmıştır(2). Üremide, büyüme hormonunun bazal düzeyi böbrek hastalığının derecesi ile orantılı olarak yüksektir ve önemli bir aracısı olan insülin benzeri büyüme faktörü-1(IGF-I)' e karşı direnç vardır(2).

2.1.7.10. Hiperürisemi

Pürin metabolizmasının son ürünü olan ürik asit, böbrek fonksiyonları bozuldukça tübüllerden atılımın azalmasına bağlı olarak artmaya başlar. KBY' de düzeyi 9- 12 mg/dl civarındadır. Bu düzey için yetişkin hastalarda tedaviye gerek yoktur. Zaten, diyetle protein kısıtlaması ile ürik asit düzeyinde bir miktar düşme olacaktır(2). Kan düzeyi 10 mg/dL'nin üstünde olan, gut belirtileri gösteren hastalara 100-150 mg allopurinol verilebilir(2).

2.1.7.11. Malnutrisyon

KBY' nin ilerlemesi ile birlikte beslenme ve metabolik problemler sık karşılaşılan durumlardır(44,45). Özellikle evre 4-5 hastalarda bazı diyet ve metabolik değişimler sonucunda protein katabolizması artmakta ve kas kitlesi ile total vücut protein miktarında azalma meydana gelmektedir(46). Sonuçta gelişen beslenme bozukluğu birçok faktöre bağlı olup üremik malnütrisyon olarak adlandırılmaktadır. Üremiyle

beraber anabolik hormonların aktivitesi(insülin, IGF-1) azalır, katabolik hormonların aktivitesi(kortizol, glukagon) artmaktadır(47). Üremik toksinlerin vücutta birikimi ve inflamasyonun ve inflamatuvar sitokinlerin artması sonucunda, hastalar spontan olarak protein ve enerji alımını azaltmaktadır(48). İlerleyici metabolik asidoz, ubiquitin aracılı protein yıkımını artırır ve dallı zincirli aminoasit metabolizmasını olumsuz yönde etkilemektedir. Bütün bunlara ek olarak yapılan kontrolsüz protein kısıtlaması da malnütrisyona yatkınlığı daha da arttırmaktadır(48). Bu nedenle protein kısıtlaması yapılırken albumin, prealbumin, ağırlık takibi, transferrin, triceps kas kalınlığı gibi beslenme parametreleri sıkı kontrol edilmelidir.

2.1.8. KRONİK BÖBREK YETERSİZLİĞİNDE TEDAVİ

Böbrek fonksiyonları bozuldukça anemi, asidoz, elektrolit anormallikleri, renal osteodistrofi, hipertansiyon, sıvı yüklenmesi gibi komplikasyonlar gelişmekte ve bunlara yönelik sıkı takip ve tedavi gerekmektedir. İlaç tedavilerinin yanında protein kısıtlaması bu komplikasyonların birçoğunun gelişimini yavaşlatmakta veya daha etkin ve kolay tedavilerine olanak sağlamaktadır. KBY gelişen hastalarda, tedavi planında öncelikle altta yatan hastalığın tedavisi önemlidir. Böbrek yetmezliğinin ilerlemesini hızlandıran faktörlerin kontrolü ve böbrek fonksiyonlarında azalmanın yol açtığı sorunların önlenmesi ve tedavisi ikinci basamaktır. Eğer hastada son dönem böbrek yetmezliği gelişmişse renal replasman tedavileri uygulanır(49).

2.1.8.1. Protein Kısıtlaması ve Beslenme

Yapılan çalışmalar sonucunda KBY hastalarında GFR 60 ml/dk/1,73 m² altına düşünce protein kısıtlaması önerilmektedir. Protein kısıtlaması iki şekilde yapılabilir. Birincisi; çok düşük proteinli diyetle 0,3 gr/kg/gün protein alımı önerilmektedir(50,51). Ama, bu kısıtlama ile protein eksikliğine yol açmamak için beraber esansiyel aminoasit(EAA)(52) veya keto asit(KA)(50) desteği yapılmalıdır. İkincisi; düşük

proteinli diyetle 0,6 gr/kg/gün protein alımı yapılmalı bunun %50' si yumurta veya hayvansal kaynaklı yüksek biyolojik değerlikli protein(YBD) olmalıdır(Tablo 6). Önerilen enerji alımı ise 35 kcal/kg/gündür. Bu kalorinin % 50-60' ı karbonhidrat, % 30' u yağ olmalıdır. Evrelere göre Na, K, Ca, P alımı ayarlanmalıdır(Tablo 7). Özellikle çok düşük proteinli diyet alan bireyler yetersiz enerji desteği ile beraber protein enerji malnütrisyonuna girebilmektedirler(53).

Tablo 6. KBY' de evrelere göre protein alımı(51)

GFR (ml/dk)	Protein(g/kg/gün)	Enerji(kcal/kg/gün)	P
>60	Genellikle kısıtlama yok	>35, 60 yaş↑ 30-35	Kısıtlama yok
25-60	0,6 g/kg/gün YBD protein	>35, 60 yaş↑ 30-35	Kısıtlama var
5-25	0,6 g/kg/gün veya 0,3 g/kg/gün + EAA veya KA	>35, 60 yaş↑ 30-35	Kısıtlama var
Nefrotik sendromda GFR<60	0,8 g/kg/gün + her gr proteinüri için 1 gr protein veya 0,3 g/kg/gün + EAA veya KA + her gr proteinüri için 1 gr protein	➤ 35	Kısıtlama var

Tablo 7. KBY' de evrelere göre beslenme(52)

	Evre 1-2	Evre 3-4
Na(gr/gün)	< 2,4	< 2,4
Total yağ(% kalori)	< 30	< 30
Kolesterol (mg/gün)	< 200	< 200
Karbonhidrat (% kalori)	50-60	50-60
Protein (gr/kg/gün) (% kalori)	1,4(~18)	0,6-0,8 (3-4)
P (gr/gün)	1,7	0,8-1,0
K (gr/gün)	>4	2-4

Protein Kısıtlamasının Metabolik Etkileri

İnsülin direncinin azalması: KBY hastalarında böbrek fonksiyonlarının bozulması ile beraber biriken üremik toksinlerin etkisi ile, insülin reseptörlerindeki tirozin kinaz aktivitesinin bozulmasına ikincil insülin direnci sık karşılaşılan bir durumdur(54). Protein kısıtlaması ile üremik toksinlerin azalmasına bağlı olarak dokuların insülin duyarlılığının arttığı ve kan glukoz düzeylerinin azaldığı görülmüştür(55,56).

Etkin fosfor kontrolü: Hayvansal kaynaklı ürünlerin ana bileşeni olan P' un, böbrek fonksiyonlarının bozulması ile atılımı bozulup serum düzeyleri artmaya başlamaktadır. Yüksek P düzeyleri bir taraftan böbrek parankiminde birikerek fonksiyonlarının bozulmasına katkıda bulunurken bir taraftan da renal osteodistrofi gelişimine katkıda bulunmaktadır(57). Protein kısıtlaması ile KBY' de görülen kemik patolojilerinin gelişimi geciktirilmekte ve düzeltilebilmektedir(58).

Etkin serum lipid kontrolü: Protein alımının kısıtlanması ile hayvansal gıdalardan alınan doymuş yağdan zengin lipit alımı kısıtlanarak etkin lipit kontrolü yapılabilmektedir. Protein alımı azaltılınca lipoprotein A-I düzeyleri ve lipoprotein A-I/apolipoprotein B oranı artmaktadır(59). Eritrosit membranlarının lipid peroksidasyon göstergesi olan malonildialdehit(MDA) düzeyleri azalmaktadır. Poliansatüre yağ asit düzeylerinin artması lipid profiline olumlu etki yapmaktadır. Lipid profilinin düzelmesinde, belki de proteinürinin azalması ve insülin direncinin kırılması da katkı sağlamaktadır(60).

Proteinürinin azalması: Pek çok çalışmada protein kısıtlamasının böbreklerden protein atılımını azalttığı gösterilmiştir(61,62). Bu etki ilk aylardan itibaren ortaya çıkmaktadır. Proteinlerin bu etkisinin, IGF-I ve glukagon salınımını artırarak direkt glomerüler arteriollerde vazodilatasyon yapması ve renin düzeylerini yükseltmesine bağlı olduğu deneysel çalışmalarda gösterilmiştir(63). Proteinürinin azaltılması ile hem protein ve albuminin glomerüller üzerindeki direkt toksik etkisi önlenmekte, hem de albumin ile serum lipid profilinin düzeltilmesine ek katkı sağlanmaktadır(64). RAAS inhibitörleri de glomerül içi basıncı azaltarak proteinüriyi etkin olarak azaltmaktadır.

Protein kısıtlamasına RAAS inhibitörlerinin eklenmesi ile additif etki yapılmaktadır(62,65).

Metabolik asidozun düzeltilmesi: Proteinlerin yıkım ürünleri sonucu oluşan pek çok üremik toksin, önemli miktarda asidik ürünlerin oluşmasına yol açmaktadır(özellikle sülfidril grubu içeren aminoasit yıkım ürünleri). KBY hastalarının serum nitrojen düzeyleri ile HCO_3^- düzeyleri arasında ters ilişki olduğu gösterilmiştir(66). Yine esansiyel aminoasitlerin keto analogları verilerek yapılan etkin protein kısıtlaması ile serum HCO_3^- düzeylerinin arttırılabileceği de yapılan çalışmalarda belirlenmiştir(67). Bunlara bağlı olarak yapılan protein kısıtlamasının önemli bir etkisinin de asidik üremik toksinlerin üretiminin azaltılması olduğu düşünülmektedir(67).

Kan basıncı kontrolünün düzenlenmesi: Esansiyel aminoasitlerin keto analogları ile daha düşük protein verilerek, tuz alımının kısıtlanmadığı çalışmada KBY hastalarında daha etkin kan basıncı kontrolü sağlanmıştır(68). Bu hastalarda yapılan gözlemlerde protein kısıtlaması ile üriner Na atılımının azaldığı belirlenmiştir. Burada etkili olan mekanizmanın düşük proteinli diyet alımı ile Na alımının da azalmasına bağlı olduğu düşünülmektedir(68).

2.1.8.2 Esansiyel aminoasit ve keto analoglarının takviyesi

Doğada bulunan 22 aminoasitten 8 tanesi organizmada yapılamaz. Mutlaka dışarıdan besinlerle alınması gereken bu aminoasitlere esansiyel aminoasitler(EAA) denir. Valin, lösin, izölösin, treonin, metionin, fenilalanin, triptofan, lizin EAA' dır(69). EAA' lerden valin, lösin, izölösin dallı zincirli aminoasitlerdir(DZAA). EAA' ler eksik olduğu zaman protein sentezi bozulmakta, hızlı bir şekilde negatif azot dengesi gelişebilmektedir. Düşük proteinli diyetin, üremik toksinleri ve KBY' nin progresyonunu azalttığı birçok çalışmada gösterilmiştir. Fakat hastanın ihtiyacı olan esansiyel ve esansiyel olmayan aminoasitlerin eksikliğine bağlı malnutrisyon riski de hastanın mortalite ve morbiditesini arttırabilir. Esansiyel aminoasitlerin keto

analogları(EAA-KA), malnutrisyon riskini azaltması ve olumlu metabolik etkilerinden dolayı kullanılmaya başlanmıştır. EAA-KA, insan vücudunda sentezlenemeyen sekiz esansiyel aminoasidin deaminasyonu ile elde edilmiştir. Nitrojen grubu olmayan bu bileşikler alındıktan sonra kas, karaciğer ve intestinal sistem başta olmak üzere birçok dokuda esansiyel olmayan aminoasitlerden transaminasyon ve üre nitrojeninin kullanımı ile esansiyel aminoasitlere dönüştürülmektedirler . Böylelikle hem daha etkin protein kısıtlaması yapılmakta, hem de diğer aminoasitlerin yıkımıyla oluşan serbest nitrojen grupları kullanılarak üre oluşumu azaltılmaktadır(70).

2.1.8.3 Aneminin tedavisi

Günümüzde KBY' de anemi tedavisinde, rekombinant EPO tedavisi ön plana geçmiştir. EPO, molekül ağırlığı 34.000 dalton olan 165 aminoasitten oluşan bir glikoproteindir. Rekombinant insan eritropoetini(rHuEPO) 1986 yılından beri kullanılmaktadır. KBY hastalarında kan transfüzyonu ihtiyacını azaltır, yaşam kalitesini artırır. Böylece kan basıncı artışını engelleyerek, sol ventrikül hipertrofinde gerilemeye yol açar. EPO tedavisi öncesi, ferritin düzeyi 400-1000 µg/L, transferrin saturasyonu(serum demir/total demir bağlama kapasitesi x 100) % 20 olmalıdır. EPO tedavisi süresince ilk 3 ay her ay, daha sonra 3 ayda bir serum transferrin, demir ve ferritin düzeyi ölçülmelidir. Başlangıç EPO dozu, haftada 3 kez cilt altı 30-45 Ü/kg, iv 30-60 Ü/kg' dır. Herhangi bir, iki haftalık dönemde hemotokrit düzeyi % 4 veya daha fazla artarsa, EPO dozu % 25 azaltılmalıdır. Tedaviye başladıktan 3-4 hafta sonra hemotokrit düzeyinde artış saptanmazsa haftalık EPO dozu % 25 arttırılmalıdır(71,72).

2.1.8.4 Antihipertansif tedavi

Hastaların çoğunda volüm fazlalığının kontrolü, hipertansiyon tedavisini kolaylaştırmaktadır. Diyaliz aralarında fazla kilo alımının önlenmesi önemlidir. Hastanın kuru ağırlığına mutlaka ulaşılmalıdır. Kuru ağırlık, daha fazla su çekmenin

hipotansiyon oluşturacağı düzey olarak tanımlanır. Hastanın kuru ağırlığındayken, diyaliz sonrası diastolik tansiyon arteriyal > 99 mmHg(milimetre civa) olması veya diastolik TA 90-99 mmHg olup, anemi nedeniyle EPO tedavisinin planlanması veya sol ventrikül hipertrofinin bulunması kesin tedavi endikasyonudur. Diyaliz öncesi antihipertansif verilmemeli, sıvı çekilmesi kısa süre içinde yapılmamalıdır(71,74).

Diyaliz hastalarının %25-30' unda etkin volüm kontrolüne rağmen, antihipertansif tedavi gerekmektedir. Tedavinin tipi eşlik eden hastalığa göre seçilmelidir. Hipertrofik kardiyomiyopati ya da diastolik disfonksiyonu olan hastalarda diltiazem veya verapamil, sol ventrikül hipertrofi ve sistolik disfonksiyonu olanlarda ACE inhibitörleri, astım veya kronik obstruktif akciğer hastalıklarında ACE inhibitörleri ve kalsiyum kanal blokörleri, angina pectoriste β -blokör veya kalsiyum kanal blokörleri tercih edilmelidir(73,75).

2.1.8.5. Renal replasman tedavileri

KRY olan hastalarda renal replasman tedavileri; hemodiyaliz, periton diyalizi ve renal transplantasyondur(76-5). Bu hastalar her üç tedaviden de zaman içerisinde yararlanmak durumunda kalabilirler(77).

2.1.8.5.1 Diyaliz

Diyaliz yarı geçirgen bir membran aracılığı ile hastanın kanı ve uygun diyaliz solüsyonu arasında sıvı-solüt değişimini esas alan bir tedavi şeklidir. Diffüzyon ve ultrafiltrasyon olmak üzere iki temel prensibi vardır. Diffüzyon; konsantrasyon farkına bağlı olarak solütlerin yer değiştirmesi, ultrafiltrasyon; hidrostatik basınç ile birlikte suyun ve suyu takiben solütlerin membranın diğer tarafına hareketidir(78).

Diyalizin Klinik Endikasyonları:

*Akut böbrek yetersizliği

*Kronik böbrek yetersizliği(KBY olan hastalarda kreatinin klirensi 10 ml/dk' nın altına inince, kronik diyalize başlanır. Ancak bazı hastalarda kreatinin klirensi bu değere düşmeden de, çeşitli nedenlerle diyalize başlanılabilir. Bu nedenler; hipervolemi, hiperpotasemi, asidoz ve üremik komplikasyonlar(perikardit, plörit, ensefelopati, üremik akciğer, bulantı, kusma, kontrol edilemeyen hipertansiyon, kaşıntı....)'dır. Bu hastalar konservatif tedavi ile düzeltilemez ise diyaliz ihtiyacı duyarlar.

*Yüksek doz ilaç alımı ve zehirlenmelerde

*Aşırı ve tedaviye dirençli ödem

*İleri derecede sıvı – sodyum dengesizliği(hiponatremi, hipervolemi)

*Hiperpotasemi(serum K' nın 6,5-7 mEq/L ve üzerinde olması)

*Metabolik asidoz(plazma HCO_3^- düzeyinin 15 mEq/L ve kan pH' sının 7.15' den düşük olması)

*Kan üresinin 250-300 mg/dl' den fazla olması

*Kan üresinin günde 100 mg veya kan potasyumunun günde 1 mEq/L' den fazla yükseldiği katabolik durumlar

*Hiperfosfatemi

*Hiperkalsemi

*Hiperürisemi

*Metabolik alkaloz(Özel diyalizatörler kullanılarak yapılır)(5,77,78,3).

Diyalizin Göreceli Kontrendikasyonları:

Diyaliz tedavisinin mutlak bir kontrendikasyonu yoktur. Ancak böbrek yetersizliğine eşlik eden göreceli(rölatif) kontrendikasyonları vardır. Bunlar:

*Alzheimer hastalığı

- *Multi-infarkt demans
- *Hepatorenal sendrom
- *Ensefalopati ile ilerlemiş siroz
- *İlerlemiş malignite(79)

Diyaliz Prensipleri:

Diyaliz tedavisinin amacı, uygun sıvı ve solüt değişimini sağlamaktır. Sıvı ve solüt değişiminin diffüzyon ve ultrafiltrasyon olmak üzere iki temel prensibi vardır. Diffüzyon; membranın iki yanındaki konsantrasyon farkı nedeniyle solütün konsantrasyonu yüksek olan taraftan düşük olan tarafa hareketidir. Diffüzyon hızını ve yönünü etkileyen başlıca üç faktör vardır; konsantrasyon gradienti, solütlerin molekül ağırlığı(ters orantılı) ve membran direnci(kalınlık artması, porların küçülmesi, por sayısının azalması vs.).

Ultrafiltrasyon; uygulanan basınç nedeni ile membranın bir yanından diğer yanına sıvı transferidir. Sıvı transferine solüt transferi de eşlik eder. Hemodiyalizde, ultrafiltrasyon hidrostatik basınç ile sağlanırken, sürekli ayaktan periton diyalizinde ozmotik basınç ile sağlanmaktadır(79).

2.1.8.5.1.1 Periton Diyalizi (PD)

Son dönem böbrek yetmezlikli hastalarda böbrek fonksiyonlarını, kesintisiz olarak, doğal bir membranla, herhangi bir kuvvete veya alete gerek duymadan yerine koyma düşüncesinden yola çıkarak periton diyalizi geliştirilmiştir(80). Periton boşluğundaki solüt ve su absorpsiyonu, periton zarındaki kapiller dolaşım ve lenfatikler yardımıyla olur. Periton zarı, toksik maddeleri filtre eden yarı geçirgen zar vazifesi görür(80,81). Periton diyalizinde, vücut ısısına kadar ısıtılmış genelde 2 litre diyaliz solüsyonu, periton boşluğuna yerleştirilmiş olan katater vasıtasıyla 10 dk gibi bir sürede periton boşluğuna verilir. Periton diyaliz tipine göre değişen periyotta, bu solüsyonlar periton

boşluğunda bekletilir. Bekleme sürecinden yaklaşık 20 dk içerisinde diyalizat periton boşluğundan geri alınır ve yeni bir diyalizat tekrar periton boşluğuna verilir. Bu işlem genel olarak günde 4 kez, haftanın 7 günü uygulanır(82,83,84).

Periton diyaliz solüsyonları, belirli elektrolitleri ve tampon maddelerini içeren özel sıvılardır. Sıvının sodyum ve kalsiyum içeriği, hastaların özelliklerine göre değiştirilebilir. Genelde peritoneal solüsyonlarda potasyum yoktur ve tampon olarak da laktat vardır. Ancak bu maddeler ile iyi sonuç alınmasına rağmen “biyouyumsuz” olduğu saptanmıştır. Laktat yerine bikarbonatlı tampon sistemlerinin kullanımı için çalışmalar yapılmaktadır.

Diyalizatların en önemli komponentlerinden biri ultrafiltrasyon sağlayabilmek amacıyla kullanılan farklı ozmotik ajanlardır. Halen, glukoz standart ozmotik ajandır. Emin, ucuz ve güvenli olmasına karşın özellikle periton zarı yüksek geçirgenlikli hastalarda hızla emilir ve ciddi metabolik yan etkilere yol açar. Bu sorunları aşabilmek için geliştirilen glukoz polimerleri(ikodekstrin ve poliglukoz) ile daha iyi ultrafiltrasyon sağlanır(75).

Periton diyaliz hastaları için altı farklı periton diyaliz yöntemi vardır. Bunlar; sürekli ayaktan periton diyalizi(CAPD), aletli periton diyalizi(APD), aralıklı periton diyalizi, sürekli siklik periton diyalizi, gece periton diyalizi ve tidal periton diyalizidir. Hem hastanın sosyal şartlarına uygun, hem de periton diyalizinin gerek solüt klirensi gerekse ultrafiltrasyon transferini en yükseğe çıkaracak olan bir periton diyaliz yöntemi seçilir(75).

Periton diyalizi için kesin kontrendikasyonlar; aşırı abdominal yapışıklıklar veya periton fonksiyonlarının kaybıdır. PD için rölatif kontrendikasyonlar ise; 100 kg’ dan ağır hastalar, divertikülit, iskemik veya inflamatuvar barsak hastalıkları, karın duvarı veya cilt enfeksiyonlarıdır(75).

Periton Diyalizinin Avantajları:

*Kolay uygulanabilirlik ve taşınabilirlik

*Kardiyovasküler problemi olanlarda daha iyi kan basıncı ve sıvı kontrolü sağlanması

*Rezidüel renal fonksiyonun daha iyi korunması

*Sürekli antikoagülasyona ihtiyaç duyulmaması

*Aneminin görülme sıklığı ve derinliğinin daha az olması

*Kan biyokimyasının yavaş ama etkili düzelmesi

*Çocuklar, yaşlılar, diyabetik hastalar gibi damar problemi bulunan hastalarda kolay uygulanabilmesi

*Hepatit bulaşma riskinin az olması

*Daha serbest diyet ve sıvı alımı(5,62,85).

Periton Diyalizinin Dezavantajları:

*Artmış enfeksiyon riski(özellikle peritonit)

*Yetersiz diyaliz riski

*Potansiyel protein kaybı ve malnutrisyon oluşması

*Kateter yerleştirilmesine bağlı psikolojik problemler

*Hipertrigliseridemi

*Artmış adinamik kemik hastalığı riski

*Özellikle yaşlı hastalarda ve çocuklarda sürekli uygulamaya bağlı bıkkınlık(5,4,85).

Periton Diyalizi Komplikasyonları:

Enfeksiyöz ve enfeksiyon dışı olmak üzere iki gruba ayrılır. PD' nin enfeksiyöz komplikasyonları; katater çıkış yeri enfeksiyonu, tünel enfeksiyonu ve peritonittir. Enfeksiyon dışı komplikasyonları ise; sızıntı, herni, hidrotoraks, sırt ağrısı, karın ağrısı, malnütrisyon ve sklerozan peritonittir(4).

2.1.8.5.1.2 Hemodiyaliz (HD)

İlk hemodiyaliz uygulaması, 1946 yılında Willem Koff tarafından başlangıçta akut böbrek yetmezliğinin tedavisinde, 1960' lardan itibaren de KBY gelişen hastalarda uygulanmaya başlandı(3).

HD, hastadan alınan kanın antikoagülasyonla, vücut dışında, makine yardımıyla, yarı geçirgen bir membrandan geçirilerek sıvı solüt içeriğinin yeniden düzenlenip, hastaya geri verilmesi işlemidir. HD işleminin gerçekleştirilmesi için yeterli kan akımı sağlanmalıdır(erişkinde genellikle dakikada 200-600 ml). Yeterli kan akımı sağlanması için kalıcı veya geçici vasküler giriş yolu gereklidir. Geçici vasküler giriş yolu sağlamak için, günümüzde en yaygın kullanılan yöntem, çift lümenli bir kataterin femoral, subklavian veya internal juguler vene yerleştirilmesidir. Kalıcı vasküler giriş yolları ise, arteriovenöz greft ve arteriovenöz fistüldür. Arteriovenöz fistül, arter ile ven arasında bir pencere açılmasıdır. Sıklıkla distalden başlayarak ön kol ve kol kullanılır. Eğer fistül girişimi beklendiği şekilde olmuşsa(üzerine dokunulduğunda dolgunluk ve thrill sesi alınıyorsa) hasta 3 hafta sonra HD makinesine bu fistül ile bağlanabilir(3,85,86).

HD işleminin üç ana bileşeni vardır:

- * Diyalizör(filtre)
- * Pompa yardımıyla kan diyalizat dolaşımını sağlayan sistem
- * Solüt klirensi için belirli bir kimyasal kompozisyonda sıvı(diyalizat)(3,86)

Diyalizin etkinliğini arttırmak amacı ile diyalizat ve kan akımları ters yönlüdür. Diyalizörler, Hallow fiber(içi boş kapiller) veya paralel tabakalar yapısında olabilir. Membranların kimyasal içeriği sellüloz, substituted sellüloz, sentetik sellüloz, polisülfon, poliamid, sentetik olabilir(78,3,86).

Diyaliz membranının(diyalizör) kapilleri içinde hastanın kanı, kapiller arasında ise makine tarafından hazırlanmış diyalizat bulunur. Kan akımını 300 ml/dk' da tutmak için

yeterli olan geçici ya da kalıcı damar girişiminden alınan kan, yarı sentetik membrandaki çok sayıda kapillere pompalanır. Kan akımına ters yönde sodyum klorür, asetat veya bikarbonat ve değişken konsantrasyonda ki potasyum içeren bir diyalizat diyalizöre verilir. Membrandaki diffüzyon, üre gibi küçük molekül ağırlıklı maddelerin konsantrasyon gradiyentine bağlı olarak kan tarafını bırakıp, diyalizat tarafına hareket etmesini sağlar. Benzer şekilde genelde konsantrasyonu 35 mEq/L olan bikarbonat, kan tarafına diffüze olur. Su ve sodyum klorür fazlalığının uzaklaştırılması membran boyunca olan hidrostatik basınca bağlı olarak ultrafiltrasyonla olur. HD hastasının ortalama haftada üç kez, dörder saat diyalize girmesi gerekir(85,87).

Hemodiyalizin Avantajları:

- * Atık maddeler vücuttan hızla ve başarı ile uzaklaştırılır
- * Diyaliz ortamı hastanın diğer hastalar ile ilişki kurmasını sağlar
- * Her gün değil, haftada iki veya üç kez uygulanır
- * Malnütrisyon ile daha az karşılaşılır
- * Hastaneye yatma gereksinimi daha az olur
- * Batın içi komplikasyonlarla karşılaşmaz(79)

Hemodiyalizin Dezavantajları:

*Tedavi seansları arasında sıvı-elektolit ve metabolik değişime bağlı olarak diyaliz sonrası hastanın kendini iyi hissetmesi, ancak sonraki seansa kadar yavaş yavaş tekrar kötüleşmesi sonucu oluşan rahatsızlık hissedilmektedir

- *Tedavi sırasında iğneler kullanılmaktadır
- *Çeşitli sıvı ve gıdaların alınmasında kısıtlanmalar vardır
- *Fistül için minor cerrahi bir girişim gerekmektedir(79)

Hemodiyalizin Komplikasyonları :

HD 'nin komplikasyonları, sık rastlanan ve daha az rastlanan fakat ciddi olan komplikasyonları olarak ikiye ayrılmaktadır. Sık görülen komplikasyonları; hipotansiyon, kas krampları, huzursuz bacak sendromu, bulantı, kusma, baş ağrısı, göğüs ve sırt ağrısı, kaşıntı, titreme ve ateştir. Daha az rastlanan fakat ciddi komplikasyonlar ise; disequilibrium sendromu, anafilaktik reaksiyon, aritmiler, kalp tamponadı, intrakranial kanama, konvülziyonlar, hemoliz, hava embolisi ve hipoksemidir(79).

2.1.8.5.2 Transplantasyon

Transplantasyon, KRY' nin seçkin tedavi şeklidir. Çünkü transplantasyon ile diyaliz tedavilerinde olduğu gibi böbrek fonksiyonlarından bazıları değil tamamı yerine getirilir. Ayrıca diyaliz işleminin oluşturduğu fiziksel ve psikolojik zorluklar ortadan kalktığından yaşam kalitesi daha iyidir. Fakat transplantasyon yapılabilmesi için, alıcının hayatı tehdit eden ekstre renal komplikasyonlarının olmaması gerekir. Primer oksalozis, tedavi edilemeyen psikoz, immünsupresif tedavi ile progresyon gösterebilecek bir hastalığın olması transplantasyona engeldir. Diffüz damar harabiyeti olmadığı sürece DM kesin kontrendikasyon değildir(88,89).

2.2. OKSİDATİF STRES

Organizmada, antioksidan savunma sistemleri ile oksidan stres arasında bir denge bulunmaktadır. Aslında çoğu fizyolojik tepkimede rol oynayan oksidanlar(= serbest radikal, reaktif oksijen türleri), belirli düzeyin üzerine çıkar veya antioksidanlar yetersiz olursa bu denge bozulur ve sözkonusu oksidan moleküller organizmanın yapı elemanlarını bozarak zararlı etkilere yol açarlar(90).

2.2.1.Serbest radikal ve reaktif oksijen türü kavramı

Serbest radikaller, dış yörüngelerinde paylaşılmamış elektron taşıyan moleküllerdir. Bu serbest elektronlar, herhangi bir hücresel yapıtaşısı ile tepkimeye girerek, hücre yıkımına neden olurlar(6). Organizmada süperoksit(O_2^-) ve hidroksil(OH^-) gibi serbest radikallerin dışında hidrojen peroksit(H_2O_2) ve hipokloröz asit($HOCl$) gibi radikal olmayan, bununla birlikte serbest radikal oluşturma potansiyelinde olan zararlı oksijen türleri de oluşabilmektedir(91). Bu nedenle, bu molekülleri de içine alan reaktif oksijen türleri(ROS) kavramını kullanmak daha uygun olabilir(Tablo 8).

Tablo 8. Reaktif oksijen türlerinin sınıflandırılması

Radikaller	Radikal olmayanlar	Diğer
Süperoksit rad.(O_2^-)	Hidrojen peroksit(H_2O_2)	Tekli oksijen
Hidroksil rad.(OH^-)	Lipid hidroperoksit(LOOH)	
Alkoksil rad.(LO^-)	Hipokloröz asit($HOCl$)	
Peroksil rad.(LOO^-)		

ROS' lar; karbonhidrat, lipid, protein ve nükleik asitlerin peroksidasyonuna neden olur. Hücrelere; membran işlevleri, hücre metabolizması ve gen kodlanması düzeyinde etki ederler(92,93).

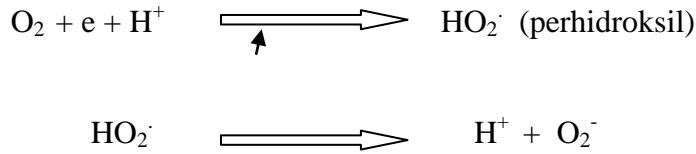
2.2.1.1.Reaktif oksijen türlerinin kaynağı:

Aerobik organizmalar için ROS' ların en önemli kaynağı moleküler oksijendir. Oksijenin indirgenmesi ve aerobik hücrelerin enzimatik oksidasyonu sonucunda, ara ürün olan süperoksit radikali oluşur. Bundan da bir dizi reaksiyonla diğer radikaller oluşur(94). Tablo 9' da ROS' ların oluşum kaynakları görülmektedir.

Tablo 9. Reaktif oksijen türlerinin kaynakları(94)

ENDOJEN	EKZOJEN
Mikrozomal elektron transport zinciri	Redoks-siklus ürünleri (alloksan, doksorubisin v.b.)
Oksidan enzimler (ksantin oksidaz, siklooksigenaz, lipoksigenaz, monoaminooksidaz, galaktoz okidaz vs.)	Oksidan ilaçlar (parasetamol, karbon tetraklorür v.b.)
Fagositik hücreler (nötrofil, monosit, makrofaj, eozinofil ve endotelial hücreler)	Sigara, iyonizan radyasyon
Otooksidasyon tepkimeleri(demir, epinefrin vs.)	Güneş ışığı, ısı, şok

Süperoksit radikali(O₂⁻): Hemen hemen tüm aerobik hücrelerde oluşur.

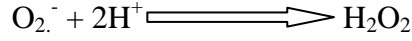


Temel oluşum kaynağı; mitokondri, endoplazmik retikulum gibi yapılarda bulunan elektron taşınım sistemlerinde, oksijene elektron aktarılmasıdır. Süperoksit, fagositik hücrelerin aktivasyonu sonucu da oluşmaktadır ve bakterilere karşı önemli bir savunma mekanizması oluşturmaktadır(95).

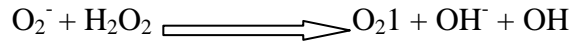
Süperoksit radikali güçlü bir indirgeyici ajandır ve girebileceği başlıca reaksiyonlar şunlardır:

- Süperoksit radikali, süperoksit dismutaz enzimi(SOD) ile daha az reaktif olan hidrojen peroksite(H₂O₂) dönüşebilir. SOD; bakır(Cu), çinko(Zn) ve manganezi(Mn) kofaktör olarak kullanır(96).

SOD

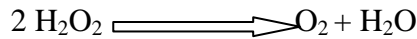


- Ortamdan bir proton alarak perhidroksil(HO_2^-) radikali oluşturabilir.
- Hidrojen peroksit(H_2O_2) ile reaksiyona girerek, hidroksil radikali(OH^\cdot) ve tekli oksijen(O_2) oluşturabilir. Tekli oksijen; yapısında çiftleşmemiş iki elektron bulunduran, yüksek peroksidasyon etkinliğine sahip bir ROS' dur(96).

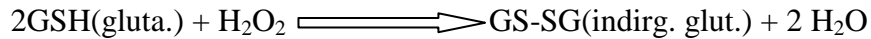


Hidrojen peroksit(H_2O_2): Hidrojen peroksit, radikal değildir ve membranlardan kolaylıkla geçebilir. H_2O_2 , demir ve bakır varlığında hücreye daha çok zarar verir. Bu nedenle uzaklaştırılması, süperoksitin uzaklaştırılması kadar önemlidir. H_2O_2 ' yi hücrelerden katalaz(CAT) ve glutatyon peroksidaz(GSH-Px) enzimleri uzaklaştırır(97). GSH-Px' un iki formu vardır.

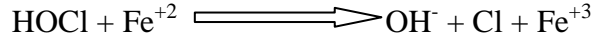
CAT



GSH-Px



Hipokloröz asit(HOCl): H_2O_2 ' li ortamda klor bulunması halinde, miyeloperoksidaz enzimi aracılığı ile hipokloröz asit oluşur. Son yayınlarda hipokloröz asitin, demire bağımlı ve demirden bağımsız olarak hidroksil radikali oluşturduğu belirtilmiştir(96).



Hidroksil radikali(OH⁻): En etkin oksijen radikalidir. OH⁻ radikalleri, iyonizan radyasyon dışında, H₂O₂ ' nin bazı metaller aracılığı ile yıkımıyla da oluşur(97).



2.2.1.2.Reaktif oksijen türlerinin zararlı etkileri :

ROS' lar, plazma membranı ve hücre organellerinde bulunan doymamış yağ asitlerinin peroksidasyonuna neden olurlar. Bu da biyolojik membranlarda akıcılığın kaybına, membran potansiyelinde azalmaya, hidrojen ve diğer iyonlara karşı geçirgenliğin artışına ve sonuçta hücrenin hasarına neden olur. Lipid peroksidasyonu sonucu malondialdehit(MDA) oluşur(7). MDA' lar membran bileşenlerinin polimerizasyonuna ve çapraz bağ yapmalarına neden olur. Bu durum, hücre yüzey durumunu, enzim aktivitesini, iyon geçişini etkileyebilir.

Proteinlerin oksidan reaksiyonları ile aminoasit yapısında değişiklik, dolayısıyla enzim işlevlerinde bozukluk oluşur(7). Protein oksidasyonu belirteçleri; ileri protein oksidasyon ürünleri, karbonil bileşikleri ve okside albumindir(97,98).

Karbonhidrat oksidasyonu sonucu, polisakkarit polimerizasyonu ve glikasyonunda artış oluşmaktadır. Fizyolojik pH' da ve ısıda glukoz gibi monosakkaritlerin oksidasyonu sonucunda hidrojen peroksit, peroksitler ve oksoaldehitler oluşur(93).

ROS' lar, nükleik asitlerde protein ve yağ asitlerinin sentezinin inhibisyonuna ve mutasyonuna neden olur(97).

ROS' ların doku ve hücrelerde oluşturdukları hasar aşağıda özetlenmiştir(91,97,7,99):

- DNA hasarı
- Nükleotid yapılı enzimlerin yıkımı
- Protein ve lipidlerde kovalan bağlanma

- Enzim işlevlerinde bozukluk
- Proteinlerin oksidatif hasara uğraması
- Lipid peroksidasyonu
- Zar yapılarını ve işlevlerini etkilemesi
- Yaşlılık pigmentlerinin birikimi
- Kollajen ve elastin gibi uzun ömürlü yapılardaki oksidasyon ve redüksiyon olaylarının bozularak kapillerlerde aterosklerotik değişikliklerin oluşumu
- Zar proteinlerinin hasarı ve transport sistemlerinin bozulması

2.2.1.3. Antioksidan savunma sistemleri:

Belirli bir düzeye kadar olabilen oksidan molekül artışı, yine vücutta daima belirli bir düzeyde bulunan doğal antioksidanlar tarafından etkisiz hale getirilmektedir(100). Antioksidan sistemler üç grupta toplanabilir:

1- Birincil antioksidanlar: ROS' ları, biyolojik önemi olan moleküllerle etkileşmeden önce, daha zararsız bileşiklere dönüştürerek veya başka moleküllerden radikal üretimini engelleyerek etkilerini gösterirler(antioksidan enzimler, ferritin, seruloplazmin gibi metal bağlayıcı proteinler)(97).

2- İkincil antioksidanlar: Bunlar radikalleri yakalayarak oluşabilecek oksidan zincir reaksiyonlarını engellerler(C ve E vitamini, β-karoten, ürik asit, bilirübin, albumin).

3- Üçüncül antioksidanlar: Etkilerini ROS' ların neden olduğu biyomoleküler hasarı onararak gösterirler. DNA onarım enzimleri(glikozilaz, endonükleaz, ekzonükleaz) bu gruptandır(101).

Bir diğer sınıflandırmaya göre aerobik organizmalar, oksijenin toksik etkisinden enzimatik ya da enzimatik olmayan antioksidan savunma mekanizmaları ile korunurlar. Bunlar;

1-Antioksidan enzimler: SOD, CAT, GSH-Px, glutatyon redüktaz, glutatyon-S-transferaz.

2-Düşük molekül ağırlıklı antioksidanlar: E vitamini, β -karoten, C vitamini, ürik asit, glutatyon, NAD(P)H.

3-Antioksidan proteinler: seruloplazmin, transferrin, albumin, haptoglobulin(97,102,103).

Hücrede oluşan radikallerin etkisiz hale getirilmesi başlıca enzimatiktir. Antioksidan savunmanın en önemli kısmını, süperoksit ve hidrojen peroksiti temizleyen spesifik enzimler oluşturur. Bunlar; SOD, CAT ve GSH-Px' dir(97). Bu enzimler, plazmada ve özellikle lipid membrandan zengin eritrositler gibi bütün hücrelerde bulunur.

Tablo 10. Oksidatif stres belirteçleri ve antioksidanlar

Oksidatif stres belirteçleri	Antioksidanlar
Lipid peroksidasyonu: -MDA -Tiobarbitürik asitle reaksiyon sonucu oluşan ürünler(TBARS) -Okside LDL -F2-isoprostan -İleri lipid oksidasyon ürünü -Akrolein -4-hidroksinonenal(4-HNE)	Enzimatik : -Süperoksit dismutaz -Katalaz -Glutatyon peroksidaz
Protein oksidasyonu: -İleri protein oksidasyon ürünü -Karbonil bileşikleri -Okside albumin	Non-enzimatik: -Glutatyon -E vitamini -C vitamini - β -karoten -Ferritin -Transferrin
Karbonhidrat oksidasyonu: -İleri glikozilasyon son ürün	
Nükleik asit oksidasyonu: -8-hidroksi 2-deoksiguanozin	

2.2.2. KBY' DE OKSİDAN STRES VE ANTIOKSİDAN SAVUNMA

KBY hastalarında oksidan strese artma ve antioksidan savunmada azalma(tablo 11) sözkonusudur(104).

Tablo 11. KBY' de oksidatif stres(104,105)

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

Üremiye bağlı toksik metabolitlerin antioksidan enzim sistemini inhibisyona uğratması, KBY' de antioksidan savunmanın azalmasına yol açmaktadır(105). Yine bu hastalarda malnutrisyon nedeniyle, oksidan savunmada rol alan selenyum, bakır, çinko,

E vitamini gibi iz element ve vitaminlerin eksikliği ve hipoalbuminemi, antioksidan savunmada azalmaya neden olmaktadır(106).

KBY' de artan oksidatif stres, lipoproteinlerde yapısal değişikliğe neden olarak, endotel disfonksiyonu, inflamasyon ve aterosklerozun; dolayısıyla kardiyovasküler hastalıkların başlıca sorumlusudur(105,106). Sutherland ve arkadaşları, KBY' li hastalarda ateroskleroz için önemli bir risk faktörü olan okside LDL' nin arttığını göstermişlerdir(107). Okside LDL, makrofaj ile birleşerek köpük hücrelerini oluşturur ve LDL' ye göre çok daha aterojeniktir(107).

Üremik hastalarda, artmış oksidan stres ve inflamasyon birlikteliği sözkonusudur. Kronik inflamasyon oksidan stres yaratırken, bir yandan da oksidan stresin enflamasyonu tetiklediği vurgulanmaktadır(108). Bu nedenle son yayınlarda, KBY' de oksidan stres ile inflamasyonun birbiri ile ilişkili olduğundan bahsedilmektedir. Bolton ve arkadaşları, KBY' li hastalarda artmış olan akut faz reaktanları ve sitokin ilişkili endotel disfonksiyonunu göstermişlerdir(109). Paik-Seong Lim ve arkadaşları, KBY' li hastalarda artmış inflamasyon ile hızlanmış aterosklerozun C- reaktif protein(CRP) ile ilişkili olduğunu göstermişlerdir(108).

Plazma antioksidan sisteminde zayıflığın yanı sıra, eritrosit içi antioksidan sisteminde de zayıflık sözkonusudur. Azalmış antioksidan savunma, eritrositlerin esnekliğini bozarak hemolize ve dolayısıyla anemiye yol açar. Bu nedenle böbrek yetmezliğindeki aneminin bir nedeni de azalmış antioksidan savunmadır(110,111,112).

Üremik hastalarda daha sık rastlanan; infeksiyöz hastalıklar, diyabet, kanser ve nörodejeneratif hastalıkların patogeneğinde de oksidan stres yer almaktadır(113).

2.2.3. HEMODİYALİZ HASTALARINDA OKSİDAN STRES

KBY' de üremiye bağlı olarak oksidan stres oluştuğu bilinmekle birlikte, HD işleminin kendisinin de çok daha önemli bir neden olduğu anlaşılmıştır(106).

Diyaliz membranının kompleman ve polimorfonükleer lökositleri aktive ederek oksidasyonu uyarması, diyalizatta bulunan kloraminin sitotoksik etkisi ve diyaliz

esnasında kullanılan heparinin lipoprotein lipaz enzimini aktive ederek serbest yağ asiti artışına ve lipid peroksidasyonuna neden olması, oksidan strete artışla sonuçlanır(108,109). Çamsarı ve arkadaşlarının yaptığı bir çalışmada, HD tedavisi alan hastalarda standart heparin ile düşük molekül ağırlıklı heparinin, oksidan stres üzerine olan etkileri karşılaştırılmıştır ve her ikisinin de lipoprotein lipazı aktive ederek, özellikle ilk 30 dakikada serbest yağ asitlerini ve dolayısıyla oksidan stresi arttırdığı gösterilmiştir(114).

İz elementlerin diyaliz sıvısındaki konsantrasyon farkı nedeni ile kaybedilmesi ve diyalizatla vücut sıvısı arasındaki ısı farklılığı sonucu oluşan termal hasarda lipid peroksidasyonunu arttırabilir(109).

HD tedavisiyle, üremik toksinlerin uzaklaştırılmasının teorik olarak antioksidan enzim seviyesinde bir artış yaratması beklenirken, diyalize bağlı faktörler ve üremik ortamın devam etmesi nedeniyle dengenin oksidan stres lehine bozulduğu görülmüştür(112,113). Miyazaki ve arkadaşlarının yaptığı bir çalışmada HD tedavisi alan hastalarda, HD seansı öncesi ve sonrasında bakılan okside LDL' nin diyaliz seansı sonrasında arttığı gözlenmiştir(113).

Zadeh J.' nin renal replasman tedavisi almayan KBY hastaları ile HD ve PD tedavileri uygulanan hastaları karşılaştırdığı bir çalışmada, lipid peroksidasyon ürünü olan TBARS' ın diyaliz alan her iki grupta, diyaliz tedavisi görmeyenlere göre yüksek olduğu gösterilmiştir(115). Balashova ve arkadaşları, HD tedavisi gören anemili hastalarda eritrosit SOD aktivitesinde düşüklük saptayıp, bunu artmış lipid peroksidasyonu ile ilişkilendirmişlerdir ve üremik hastalardaki aneminin lipid peroksidasyonu ile ilişkili olabileceği yorumunda bulunmuşlardır(116). Mayer ve arkadaşları, HD tedavisi alan hastalarda serum lipid ve protein oksidasyon ürünlerinin ciddi bir şekilde arttığını göstermişlerdir(117).

HD hastalarında kullanılan intravenöz demir tedavisi de oksidan strete artmaya neden olabilir(118).

Bazı hastalarda, diyaliz ilişkili oksidan stresi azaltacak tedavi şemaları geliştirilmeye çalışılmaktadır. E vitamini kaplı membran kullanımı, N-asetilsistein, C

vitamini, selenyum ve biyoyumlu HD membranı kullanımı gibi tedaviler bireysel olarak kullanılmakta olup henüz standart tedavi şekilleri oluşturulmamıştır(117,118,119).

2.2.4. PERİTON DİYALİZİ HASTALARINDA OKSİDAN STRES

HD membranı, diyazilat sıvısı ve heparin gibi oksidan stresi arttırıcı unsurların bulunmaması ve PD hastalarının beslenme durumlarının daha iyi olması nedeniyle, PD hastalarında oksidan stresin, HD hastalarına göre daha az olacağını düşünmek hata olmaz. Bununla birlikte PD ve HD tedavilerini oksidan denge yönünden karşılaştıran çalışmalarda farklı sonuçlar elde edilmiştir.

Rousselot ve arkadaşları, bir çalışmada; 30 sürekli ayaktan periton diyalizi(CAPD) hastası ile sağlıklı yaşlı hastaları karşılaştırmışlardır ve oksidan stres açısından benzer olduklarını bildirmişlerdir(120). Diğer çalışmalarda; Özden ve arkadaşları, CAPD hastaları ile sağlıklı bireyleri kıyasladığında, CAPD hastalarında eritrosit MDA seviyelerinde anlamlı yükseklik saptamışlardır(121). Zadeh ve arkadaşları; CAPD hastalarını, HD hastaları ve sağlıklı kontroller ile kıyasladığında plazma lipid peroksitlerinin, CAPD hastalarında kontrol grubuna göre yüksek(istatistiksel anlamlılığa ulaşmamış), HD hastalarında ise hem kontrol grubuna hem de CAPD grubuna göre istatistiksel olarak anlamlı yüksek olduğunu göstermişlerdir(115). Ross ve arkadaşları ise HD ve PD hastalarında plazma glutatyon düzeylerinde benzer düşüş olduğunu göstermişlerdir(122). Tablo 12' de HD ve PD oksidan stres açısından karşılaştırılmıştır.

Tablo 12: Periton diyalizi ile hemodiyaliz tedavileri arasında oksidan stres açısından farklılıklar

Periton diyalizi (Avantajları)	Hemodiyaliz (Dezavantajları)
-Sentetik diyaliz membranı yok -Diyalizatta kloramin yok -Heparin kullanılmıyor -Hemodinamik açıdan daha stabil	-Membranda kompleman ya da PMNL aktivasyonu -Heparin ile yağ asidi aktivasyonu(lipid peroksidasyonu) -Hemodinamik açıdan periton diyalizine göre stabil değil

2.3. NİTROZATİF STRES

2.3.1. Nitrik oksit(NO)

NO; insan biyolojisinde çeşitli etkileri son yıllarda tanımlanan, küçük molekül ağırlıklı ve renksiz, kokusuz, toksik bir gazdır(123,124,125,126). Kararlı yapı göstermeyen bu molekül, azot monoksit veya nitrojen monoksit olarak da isimlendirilir(127,128,129). Su da(2mM, 20°C' de) ve daha kolay bir şekilde de organik çözenlerde çözünebilir, hücreler arasında ve içinde kolaylıkla dolaşabilen, 3-5 saniye gibi çok kısa yarı ömüre sahip, paramanyetik bir moleküldür. Küçük boyutu ve nötral yükünden dolayı serbestçe hücre zarından içeriye girer, otokrin ve parakrin davranış göstererek efektör molekül olarak rol oynar(125).

NO; başlangıçta endotelial hücre relaksasyonunun fizyolojik mediyatörü olarak tanımlanmış ve trombosit agregasyon ve adezyonunu önleme(130), vazodilasyonda(131,132), nörotransmisyon ve nöromodülasyonda(133) rol aldığı ve mikrobisitik, sitostatik, sitotoksik etkileri olduğu gösterilmiştir.

Çiftleşmemiş bir elektrona(e⁻) sahip olmasından ötürü, bir serbest radikaldir. Oksijen, süperoksit radikali ve demir, bakır, kobalt, manganez gibi geçiş metalleri ile reaksiyona girer(134,135,136). Çiftleşmemiş elektronlardan biri, tek e⁻ oksidasyonu ile

uzaklaştırılırsa NO^+ (nitrozonyum katyonu) ve tek e^- redüksiyonu ile de NO^- (nitroksil anyonu) oluşur(136,137). Nitrik oksit radikalinin(NO^\cdot), süperoksit anyon radikali($\text{O}_2^{\cdot-}$) ile reaksiyonu sonucu peroksinitrit anyon radikali($\text{ONOO}^{\cdot-}$) oluşur. Oluşan $\text{ONOO}^{\cdot-}$; serbest radikal olmayan, çok kısa ömürlü ve öncüllerinden daha reaktif, kararlı yapıda bir moleküldür. Fizyolojik pH' da protonlanması sonucu, OH^- gibi davranan, kuvvetli bir oksidan madde olan peroksinitröz asit(ONOOH) oluşur(138). Oluşan bu ONOOH ise çok kararsızdır ve hızlıca nitrata(NO_3^-) dönüşür. NO^- nun oksijenli çözeltilerde otooksidasyonu sonucu oluşan tek kararlı ürünü ise nitrittir(NO_2^-). Ancak yaşam süresi, nitrozotiyol ve nitrozoproteinler haline dönüştürülerek saatlere kadar uzatılabilmektedir(138).

Hızlı metabolize olması nedeniyle başlıca etkilerini, lokalizasyonuna ve üretim oranına bağlı olarak gösterir(139).

2.3.2. Reaktif nitrojen türleri

NO ; düşük derişimlerde($<1\mu\text{M}$), spesifik biyolojik moleküllerle tepkimeye girerek doğrudan(direkt) etki gösterir. Bu etkiler, daha çok düzenleyici ve koruyucudur. Bazı metal kompleksleri(hemoglobin / miyogloblin, guanilat siklaz, sitokrom p450) ve yüksek enerjili radikallerle(lipid radikalleri, süperoksit radikali, nitrojen dioksit) direkt olarak tepkimeye girer. Ancak fizyolojik konsantrasyonları için gerekli olan derişimin üstündeki konsantrasyonlarda($>1\mu\text{M}$) dolaylı etkiler gösterir. İnflamasyon, dolaşımşok ve iskemi-reperfüzyon fizyopatolojisinde, NO^- nun yol açtığı sitotoksisitenin temeli oluşturduğu görülmüştür(8).

NO , süperoksit radikali veya moleküler oksijen ile reaksiyona girerek "reaktif nitrojen türleri"(RNS) adı verilen, çeşitli reaktif ara ürünlerin oluşumuna neden olur. NO^- nun, yüksek konsantrasyonlarda, RNS oluşumu aracılığıyla indirekt etkileri ortaya çıkar. Bunlar çeşitli biyolojik moleküllerin oksidasyonu, nitrozasyonu, nitrasyonu ve nitrolizasyonu şeklinde olabilir. Oluşan bu RNS, oksidatif ve nitrozatif stres oluşturarak toksik sonuçlara neden olur(8).

Radikal yapısı ve kısa yarı ömründen dolayı, NO radikalinin kendisinin tayini zordur. Yapısındaki çiftleşmemiş elektron aracılığıyla, diğer serbest radikallerle reaksiyona girer. Gaz yapısından dolayı damar lümenine kolaylıkla geçebilen NO, damarlarda oksihemoglobin ve deoksihemoglobinlerle birleşip nitratlara dönüşerek inaktive olmaktadır. Ayrıca, tiyol bileşikleriyle reaksiyonu sonucu oluşan nitrozo türevleriyle de inaktive olmaktadır. NO'nun çok çabuk inaktive olması, hormon gibi etki göstermesini engellemektedir. Dakikalardan saatlere değişebilen yarı ömürleri nedeniyle, rölatif stabilitelere ve NO verebilme yeteneklerine bağlı olarak, S-nitrozotioller; NO için major depo ve taşıyıcı sistemler gibi davranırlar(140).

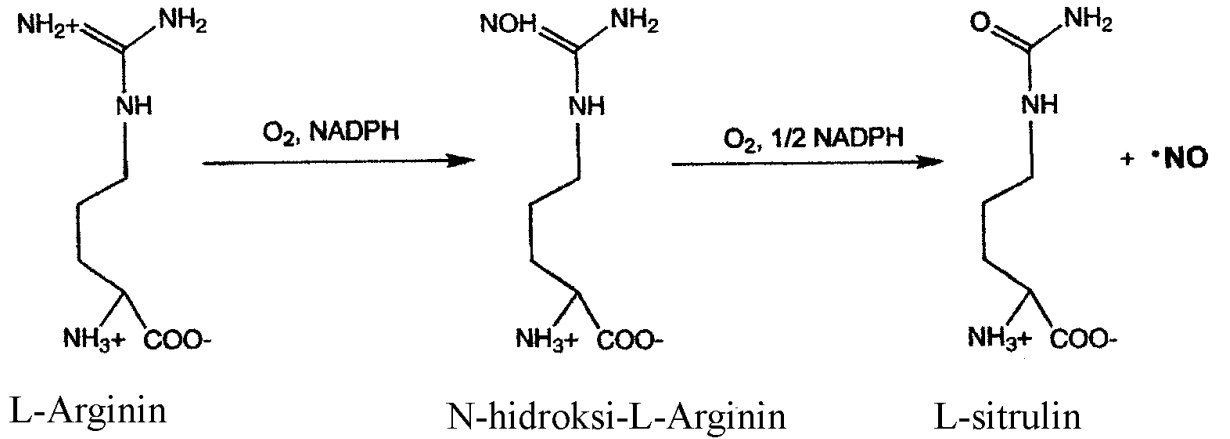
NO' nun otooksidasyonu ile oluşan azot oksitler de güçlü nitrolayıcı ajanlardır. Çeşitli aminleri nitrolayarak, potansiyel karsinojenik nitrozamin ve/veya DNA bazlarında mutajenik deaminasyon oluşturabilirler. Ayrıca, çeşitli tiyol içeren peptit ve proteinleri de S-nitrolama yoluyla nitrolayıp, S-nitro türevlerinin oluşumuna yol açarak, proteinler ve reseptörlerin fonksiyonlarını değiştirebilirler(140).

Biyolojik sistemlerde oluşabilecek reaktif nitrojen türleri:

- NO⁻** (Nitroksil anyonu)
- N₂O** (Nitröz)
- N₂O₂** (Dinitrojen dioksit)
- NO⁺** (Nitrozil katyonu)
- NO₂⁻** (Nitrit)
- ONOO⁻** (Peroksinitrit (oksoperoksinitrit [-1]))
- N₂O₃** (Dinitrojentrioksit (Nitröz asid anhidrid))
- NO₂[•]** (Nitrojen dioksit)
- N₂O₄** (Dinitrojen tetra oksit)
- N₂O₅** (Dinitropentaoksit)
- NO₂⁺** (Nitril katyonu)
- O₂NOO⁻** (Peroksinitrit)
- NO₃⁻** (Nitrat)

Nitrik oksit sentezi:

NO; lokal olarak başlıca endotelyum ve sinir hücreleri olmak üzere makrofajlar, trombositler ve düz kas hücrelerinde, nitrik oksit sentaz (NOS:EC 1.14.13-39) aracılığı ile L-argininin terminal guanido azotunun hidrolize uğrayarak L-sitruline dönüşümü sırasında meydana gelir(Şekil 1). İlk basamakta L-argininden oksidasyonla OH-L-arginin oluşuktan sonra, ikinci basamakta OH-L-arginin, NO ve L-sitrüllin oluşturmak üzere ileri oksidasyona uğrar. NOS tarafından katalizlenen bu reaksiyonda, L-argininin terminal guanido nitrojen atomları okside olur. Reaksiyon sırasında; kalmodulin(CaM), kosubstrat olarak O₂ ve NADPH(indirgenmiş nikotinamid dinükleotid fosfat), kofaktör olarak tetrahidrobiopterin(BH₄), FAD(flavin adenin dinükleotid), FMN(flavin mononükleotid) ve hem' e(protoporfirin IX) ihtiyaç vardır(127,141,142,143).



Şekil 1: L-argininin L-sitruline nitrik oksit sentaz tarafından oksidasyonu

Nitrik oksit sentezi ile ilgili gerekli kofaktörler ve koenzimler

Bu enzimatik reaksiyonu katalizleyen NOS(EC1.14.13.39), sitokrom p-450 homologudur ve üç izoformdan oluşur(127,143). Bunlar;

1-Konstitütif NOS(cNOS)

a- Nöronal NOS(nNOS; Tip I)

b- Endotelyal NOS(eNOS; Tip III)

2- İndüklenebilir NOS(iNOS; Tip II)

Amino terminallerinde oksijenaz, karboksi terminallerinde ise redüktaz aktivitesine sahip olan NOS enzimleri bidomain yapıdan oluşurlar(127,145). Ayrıca NOS, polipeptit zincirinde hem bölgesi içeren kompleks bir enzimdir. CaM; redüktazın amino terminaline bağlanarak oksijenaza elektron akımı için gerekli olduğundan, üç NOS izoformu da kofaktör olarak CaM' a ihtiyaç duyarlar(127,146). Memelilerde bulunan NOS sadece dimer halinde iken aktivite gösterebilir ve iNOS dimerizasyonu için önemli olan kofaktör tetrahidrobiopterindir. Tetrahidrobiopterinin eksik olduğu hücrelerde monomer halinde bulunan iNOS inaktiftir ve varlığında tekrar aktif dimerik forma dönüşebilir(145,147,148).

İnsan eNOS geni 7. kromozoma, nNOS geni 12. kromozoma, iNOS geni 17. kromozoma lokalizedir(149) ve bu üç izoform arasında aminoasit ve nükleotid miktarları bakımından %50-60 homoloji vardır. cNOS formları kalsiyum ve kalmoduline bağımlı iken, iNOS bağımlı değildir(143,150). Artmış hücre içi kalsiyum konsantrasyonları, cNOS aktivasyonuna ve düşük miktarlarda(nmol düzeyinde) kısa süreli NO sentezine yol açar(150).

iNOS; endotel hücreleri, makrofajlar, hepatositler ve vasküler düz kas hücrelerinde bulunur. Özellikle septik şok patogeneğinde önemlidir. Bakteriyel endotoksinler ve sitokinlerle indüklenerek uzun süreli reaksiyona yol açar. Protein sentez inhibitörleri ve antiinflamatuvar ilaçlar(glukokortikoidler vs.) indüksiyonu yavaşlatabilir ya da durdurabilir. Aktive iNOS, cNOS' dan farklı olarak daha yüksek miktarlarda(μmol düzeyinde) ve daha uzun süreli NO sentezine yol açar(150).

Tablo 13. NOS izoformları ve özellikleri(150)

İZOFORM	NOS I nNOS, ncNOS	NOS II iNOS	NOS III eNOS, ecNOS
Proteinin Büyüküğü	1433 aa 161 kD	1203 aa 131 kD	1153 aa 133 kD
Enzim Aktivitesi	Ca ⁺² -bağımlı	Ca ⁺² -bağımsız	Ca ⁺² -bağımlı
İdentifiye Edildiğı Hücre	Nöron	Makrofaj, monosit	Endotel
Lokalizasyonu	Membrana bağı	Sitozol	Membrana bağı
Fizyolojik Fonksiyon	Sinaptik plastisite ve nöronal iletiye aracılık etmek	İnfeksiyöz ajanların oksidatif tahribi	Doku kan akımının düzenlenmesi
Farmakolojik Antagonist	7-nitroindazol	Aminoguanidin	L-nitroarginin Nitro-L- argininmono metil ester (L-NAME)
RNA ve Protein Ekspresyonu	Sürekli	İndüklenme ile	Sürekli
Üretilen Miktar	Pikomolar	Nanomolar	Pikomolar
Etki Süresi	Kısa	Uzun	Kısa

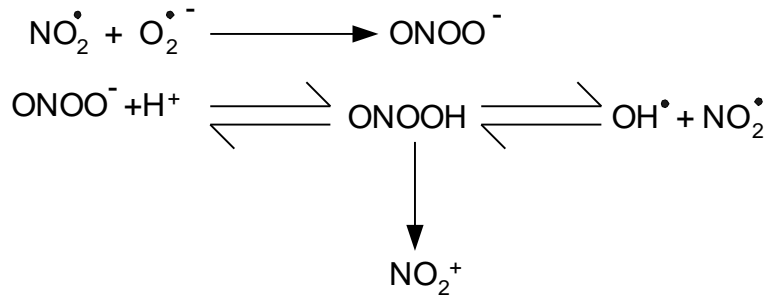
NO sentezi; transkripsiyonel, posttranskripsiyonel ve translasyonel kontrol altındadır.

iNOS aracılığı ile üretilen NO' nun daha yüksek miktarlarda olduğı ve oksidasyon, nitrozasyon ve nitrasyon gibi indirekt etkilerinin buna bağı olarak ortaya çıktığı

gösterilmiştir. nNOS ve eNOS aracılığı ile oluşan NO' nun kısa süreli ve az miktarlarda üretildiği, dolayısı ile sadece direkt etkilerinin görüldüğü saptanmıştır(145).

2.3.3. Peroksinitrit

NO molekülünün süperoksit radikali(O_2^-) ile reaksiyona girmesi sonucunda meydana gelen ve son derece reaktif bir metabolit olan peroksinitrit($ONOO^-$) oluşumu, NO metabolizmasının primer yollarından biridir. Peroksinitrit bir serbest radikal değildir ve oldukça kısa ömürlüdür(151).



Şekil 2: Peroksinitrit radikali(151)

Fizyolojik koşullarda $ONOO^-$ in yarı ömrü 1 saniyeden azdır ve protonlanmış şekli olan peroksinitröz aside($ONOOH$) döner ki, bu da daha sonra çok daha toksik olan nitril kationunu(NO_2^+), nitrojendioksit radikalini(NO_2^\bullet) ve hidroksil radikalini meydana getirir(147,151,152,153). Fizyolojik özellikleri bakımından NO' ya çok benzeyen peroksinitrit ve konjuge asidi; lipidler, tiyoller, aminoasit rezidüleri, DNA bazları, çinko parmak yapıları ve düşük molekül ağırlıklı antioksidanlarla reaksiyona girebilen, okside edici ajanlardır(154). Bütün bu reaksiyonlar sonucunda lipid peroksidasyonu başlar.

Hücre içinde O_2^- , NO' dan daha uzun ömürlüdür. NO ile O_2^- arasındaki reaksiyon, SOD ile O_2^- arasındaki reaksiyondan 2-3 kat daha hızlıdır(146). Ancak organizmadaki SOD konsantrasyonu, NO' nun fizyolojik düzeylerinden daha yüksektir ve bu

peroksinitrit oluşumunu sınırlar. Organizmada NO konsantrasyonu arttığı zaman; NO, SOD ile O_2^- için yarışır ve peroksinitrit oluşumu artar. Kuvvetli bir oksidan ve nitratlayıcı ajan olan peroksinitrit, prekürsörlerinden daha reaktif ve zararlıdır ve hücre içinde O_2^- , H_2O_2 ve NO' den daha toksik etki yapar(124,146,155,156,157). NO ve O_2^- seviyeleri arasındaki denge NO' nun prooksidan veya antioksidan davranışını ortaya koyma da faktördür(158).

Peroksinitrit; fenilalanin, tirozin ve triptofanın da dahil olduğu aromatik bileşikleri nitrolayabilir(133,159). Bugüne kadar protein moleküllerinden en fazla çalışılmış olan 3-nitrotirozin(3-NTyr)' dir.

2.3.4. 3-Nitrotirozin

3-Nitrotirozin; peroksinitrit veya diğer RNS tarafından tirozin aminoasidinin nitrolanması sonucunda oluşan stabil son üründür(160,161). Tirozinin orto pozisyonunun nitrolanması yoluyla oluşan 3-NTyr; peroksinitritin ana ürünüdür, ancak oluşumu sadece peroksinitrit aracılı NO hasarını göstermez. Serbest tirozinin veya proteinlerdeki tirozin rezidülerinin orto pozisyonunun nitrasyonu; çeşitli RNS aracılığı ile de meydana gelebilir. In vivo' da nitrotirozin oluşumu için bir alternatif yol da; miyeloperoksidaz(MPO) tarafından NO' nun yıkılımdan meydana gelen nitrit(NO_2^-) ve aktif nötrofillerde oluşan bir oksidan olan hipokloröz asit(HOCl) varlığında meydana gelen nitrasyondur(162). Tirozin rezidülerinin nitrasyonu bazı enzimlerin(örn; E-coli' de glutamin sentetaz, bovin glutatyon redüktaz) ve reseptörlerin inaktivasyonuna neden olur. Tirozin rezidülerinin nitrasyonu, tirozin kinazlarla fosforilasyonu bloke edebilir(163,164,165,166).

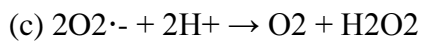
3-NTyr, reaktif nitrojen türlerinin in vivo oluşumunu gösteren diagnostik bir belirteç olarak kullanılmaktadır(164,165,167). Biyolojik numunelerde 3-NTyr' nin ayrımı, tayini ve miktar belirtimi için, immunohistokimya, ELISA, Western-blotting, HPLC, gaz kromatografisi(GC), gaz kromatografisi-kütle spektrometrisi(GC-MS) ve elektrosprey kütle spektrometrisinin de dahil olduğu çeşitli yöntemler kullanılmıştır(133,168).

2.4. Mangan Süperoksit Dismutaz Enzimi

Ökaryotlarda üç çeşit SOD enzimi bulunmaktadır. Bunlar, hücre sitozolünde bulunan, bakır ve çinko içeren, homodimer bakır-çinko süperoksit dismutaz(CuZnSOD, SOD1); mitokondride bulunan ve mangan içeren, homotetramer mangan süperoksit dismutaz(MnSOD, SOD2); hücre dışında bulunan, bakır ve çinko içeren, homotetramer ekstrasellüler süperoksit dismutazdır(ECSOD, SOD3)(169).

Organizma, oksidatif stresle meydana gelen reaktif oksijen türlerinin oluşumunu önlemek için bazı antioksidan enzim sistemleri geliştirmiştir. Bu sistemlerden birisi de, süperoksit anyonunun(O₂·-) hidrojen peroksit(H₂O₂) dönüşümünü katalizleyen mangan süperoksit dismutaz(MnSOD) enzimi sistemidir(170). MnSOD, mitokondri de süperoksit radikale karşı etkili tek enzim olduğu için hücrenin oksidan hasardan korunmasında çok önemli bir rol oynamaktadır(171). Çeşitli karsinojen maddeler ve serbest radikallerin metabolizmasında önemli bir yere sahip olduğundan dolayı, bu enzimi kodlayan gen üzerindeki polimorfizmlerin, çeşitli kanserlerin ve hastalıkların gelişiminde etkin rol oynayabileceği bulunmuştur(172).

MnSOD enzimi, süperoksit radikalini dismutasyona uğratarak hidrojen peroksit ve moleküler oksijene dönüştürür. Organizma da, substrat olarak serbest radikal kullanan tek enzim SOD' dur. MnSOD tarafından katalizlenen enzimatik reaksiyon, oksidatif ve redüktif olmak üzere iki ayrı yarı reaksiyon içermektedir. Oksidatif olan ilk yarı reaksiyonda, substrat olarak bir süperoksit anyonu oksijen molekülüne dönüşür(a). Redüktif olan ikinci yarı reaksiyonda ise süperoksit anyonundan ve protonlardan hidrojen peroksit oluşur(b). Toplam olarak süperoksit anyonundan ve protonlardan hidrojen peroksit ve moleküler oksijen meydana gelir(c)(173).



MnSOD enzimi geninde yer alan A16V polimorfizminin, sitoplazmada sentezlenen proteininin mitokondriye hedeflenmesini etkilediği ve enzimin aktivitesini %30-40 azalttığı daha önce gösterilmiştir. Sonuç olarak, varyant allel ve genotiplerin(V ve VV) kanser hastalarında yüksek olması beklenmektedir(172).

2.5. Miyeloperoksidaz enzimi

MPO, başlıca insan polimorfonükleer nötrofillerinin azurofilik granüllerinde yer alıp, konakçı savunmasında rol alan enzimlerden biridir. H_2O_2 ile birlikte tiyosiyonat iyonları veya halojen(halit) iyonlarından(iyodit, bromit, klorit) birinin de beraber bulunduğu bir ortamda antibakteriyel etki(oksijene bağlı) göstermektedir. En etkili kombinasyon $MPO+H_2O_2+I$ üçlüsüdür. H_2O_2 ve diğer halojenlerin konsantrasyonlarında ki artış antibakteriyel etkiyi arttırmaktadır. H_2O_2 bağımlı reaksiyonlar tarafından üretilen, antimikrobiyal aktivitesi olan bileşiklerin üretilmesiyle önemli kalıtsal immunité reaksiyonlarını gerçekleştirir(174,175).

Enzimin I, II ve III olarak tanımlanmış 3 tipi mevcuttur. MPO I, II ve III birbirlerinden bağımsız olarak antibakteriyel mekanizmada rol oynayabilirler. En güçlü etki MPO I ile oluşmaktadır. Bu etkinin farklılığı MPO formlarının hedef hücrelere bağlanabilme güçlerinden kaynaklanmaktadır(176).

MPO, oksidatif patlama sürecinde immun sistem tarafından oksidanların oluşumunda temel rol oynar. Bu enzimin oluşturduğu oksidanlar; fagozomlar ve ekstrasellüler alandaki PMNL ve monositlerde bulunan granüllerden salınan enzim ve bakteriyel proteinler serisi ile birlikte, içeri giren mikroorganizmaların öldürülmesinde büyük rol oynarlar(175,177). Ancak bu sürecin yüksek oranda koordineli ve kontrollü bir yapıya sahip olmasına rağmen dokuda hasar olabilir ve bu hasar kronik inflamasyonla ilişkili bir takım hastalıkların patolojisi ve bu enzimin neden olduğu hasar arasındaki bağlantıların temelini oluşturur(175). Bu nedenle MPO' dan salınan oksidanların, Tip2 DM, benign akciğer hastalıkları, otoimmün hastalıklar, ateroskleroz,

böbrek hasarı, bazı kanserler, multipl skleroz ve Alzheimer hastalığı ile bağlantılı olduğu gösterilmiştir(178,179,180,181). Plazma MPO' nun artışının belirlenmesi bu hastalıkların riskini gösteren bir bulgu olarak da kullanılabilir(182,183).

2.6. Nitrik oksit sentaz enzimi

NO, yarı ömrü bir kaç saniye olan, hızla çözünebilen, reaktif ve gaz halinde bir moleküldür. Günümüzde NO' nun memelilerdeki dolaşım, sinirsel işlev ve savunma gibi bazı olayları ve sistemleri de içine alan fizyolojik ve patofizyolojik süreçlerin düzenlenmesinde yer aldığı ortaya çıkarılmıştır(92,93).

NO, L-argininden üç farklı NOS enzimi aracılığıyla sentezlenir. Bunlar nöron kaynaklı NOS(nNOS veya NOS1), endotel kaynaklı NOS(eNOS veya NOS3) ve uyarılabilir NOS(iNOS veya NOS2) şeklinde sınıflandırılmaktadır. NO sentez reaksiyonları temelde her üç NOS çeşidinde de aynıdır. Fakat, NO üretiminin düzenlenmesi enzimler arasında farklılık gösterir(92).

Damar endotelinin yanı sıra, merkezi ve periferik sinir sisteminde ilk keşfedilenler sırasıyla eNOS ve nNOS' tur. Günümüzde, bu enzimlerin çeşitli hücre ve doku tiplerinde üretildikleri bilinmektedir. NO' nun adı geçen NOS' lar aracılığıyla üretilmesi, çoğunlukla enzim etkinliği seviyesinde düzenlenmektedir ve bu reaksiyonlarda, az miktarda NO üretilmektedir. Her iki izoform da, kalp-damar ve sinir sistemlerindeki fizyolojik süreçlerde yer almaktadır(97,101,102). Son yıllarda yapılan çalışmalar, nNOS üretiminin(ekspresyonunun) sinirsel faaliyet, steroid hormonlar, iltihabi sitokinler ve bakteri türevi olan moleküller gibi çeşitli etkenlerce düzenlenebileceğini ortaya çıkarmıştır(103,105). Benzer şekilde, eNOS üretiminin düzenlenmesi de yerel çevresel şartlardan etkilenebilmektedir. Kan damarlarında, hücresel büyümenin, büyüme faktörlerinin, TNF- α ' nın ve hipoksinin yol açtığı etkilerin, eNOS üretimini yönlendirdiği bulunmuştur(103,105,106,107).

Uyarılabilir NO üretimi, esas olarak iNOS ekspresyonunun düzenlenmesi yoluyla kontrol edilmektedir. iNOS istirahat halindeki hücrelerde tespit edilememektedir. Fakat,

bu enzimin ekspresyonu lipopolisakkaritler, inflamasyona öncülük eden sitokinler, hipoksi ve yabancı DNA veya RNA gibi bazı unsurlar tarafından uyarılabilmektedir. iNOS, aralarında makrofajların, karaciğer epitel hücrelerinin, kondrositlerin, epitel hücrelerinin, mezangial hücrelerin ve düz kas hücrelerinin de olduğu çeşitli hücre tiplerince üretilmektedir. iNOS uyarıldığı zaman, uzun bir zaman dilimi boyunca ve fazla miktarda NO üretimine yol açar. Bu yolla üretilen NO çeşitli patofizyolojik süreçlerle ilgili olup, antibakteriyel(109) ve antiviral(108) etkinlik, mitokondrial solunumun engellenmesi(110), protein nitasyonu ve doku hasarlanmasının uyarılması(111,112) gibi çeşitli olaylarla bağlantılıdır. Yakın geçmişte, NOS enzim polimorfizminin bazı klinik durumlarla bağlantısının olduğu öne sürülmüştür. NO' nun ve onun süperoksitle girmiş olduğu reaksiyonun bir ürünü olan peroksinitritin(ONOO-), toksik hedef molekül reaksiyonlarına yol açtığı gösterilmiştir. Bu maddelerin üretimi, inflamasyon veya diğer patolojik olaylar esnasında genellikle artmaktadır(122). Sonuçta, hücredeki proteinlerin tirozin kalıntılarının nitratlanması hücrede işlev bozukluğuna ve ölüme yol açabilir(123,124).

3. MATERYAL VE METOD

Çalışmamıza; İstanbul Eğitim ve Araştırma Hastanesi İç Hastalıkları Kliniği, Nefroloji bölümünde takipli 50 hemodiyaliz(28 kadın ve 22 erkek, ortalama yaş $51,98 \pm 12,17$), 50 periton diyalizi(37 kadın ve 13 erkek, ortalama yaş $46,02 \pm 15,23$) hastası ve 20 sağlıklı birey(8 kadın ve 12 erkek, ortalama yaş $42,88 \pm 5,37$) alındı. Hastaların, deney sonuna kadar klinik takipleri yapıldı. Hasta grubunun diyaliz yaşı, en az 3 ay, en fazla 15 yıl olarak belirlendi. Yaş aralığı, 18 ile 65 arasında idi.

Diabetes mellitus, kronik respiratuar yetmezlik, karaciğer yetmezliği, iskemik kalp hastalığı, amiloidoz, akut enfeksiyon, immunsupresif tedavi, sigara kullanımı ve malignite gibi değerlendirmemizi etkileyecek durumlar çalışma dışı tutuldu.

Hemodiyaliz hastalarından, diyaliz öncesi ve sonrası olmak üzere 2 kez kan alındı. HD tedavisinde, sentetik bir membran olan polisülfon membran kullanılır. Hastalar, haftada 3 gün, 4 saat süreyle bikarbonatlı hemodiyalize girmektedirler. İşlemden önce GAMBRO AK 200S diyaliz makinaları kullanıldı. Hastaların kan pompa hızı 350-400 ml/ dk ve diyalizat akım hızı 500 ml/dk olarak hedeflendi. Hastaların heparinizasyonunda standart heparin kullanıldı. Periton diyaliz hastalarının 27' si CAPD, 23' si aletli periton diyaliz tedavisi alıyordu.

Hastalardan ve sağlıklı bireylerden alınan tam kan örneklerinin, plazma ve eritrositleri 5000 x g' de 10 dakika santrifüje edilerek ayrıldı ve deney sonuna kadar -80°C' de biyokimyasal analizlerde kullanılmak üzere saklandı. Ayrıca, EDTA' lı tüplere alınan kanlardan aynı gün içerisinde DNA izolasyonu yapıldı. Çalışmalar kan örneklerinde gerçekleştirildi. Oksidatif stres tayini için; lipid peroksidasyon ürünleri(TBARS ve 4-HNE) ve MPO enzim aktivitesi, nitrozatif stres tayini için; 3-nitrotirozin ve total nitrit düzeyleri, sitokinlerden TNF- α , IL-1 β , IL-6 ve laktoferrin düzeyleri ELISA ve spektrofotometrik yöntemler kullanılarak tayin edildi. Oksidan-antioksidan dengede önemli rolü olan enzimlerden MnSOD, MPO ve iNOS' u kodlayan genlerde PCR-RFLP yöntemi ile polimorfizm araştırması yapıldı. iNOS, MPO ve MnSOD genlerinde, tek nükleotid değişimini içeren bölgeler, gen bölgesine özgü primerler kullanılarak, polimeraz zincir tepkimesi ile çoğaltıldı. PZR ile çoğalan ürünler, polimorfizmlere özgü farklı restriksiyon enzimleri kullanılarak kesime tabii tutuldu ve kesim ürünleri, %2' lik agaroz jelde 120 V' da yaklaşık 30 dakika yürütülerek, sonuçlar jel görüntüleme sisteminde değerlendirildi ve genotipleme yapıldı. Her gen bölgesi için kullanılan kesim enzimleri ve kesim sonrası oluşan ürün boyutları tabloda verilmiştir.

Tablo 14. iNOS, MPO ve MnSOD kesim enzimleri ve son ürünler

Gen	Restriksiyon enzimi	Genotipleme
i NOS	Tsp 5091	Ser608; 176, 44bç Leu608; 143,44,33bç
MPO	Açıl	A alleli, 289,61bç G alleli, 169,120,61bç
MnSOD	BsaWI	Val16,167,40bç Ala16,207bç

Hasta ve kontrol gruplarının genotiplemesi yapılarak, sonuçlar biyokimyasal sonuçlarla beraber değerlendirildi ve bu polimorfizmlerin enzim düzeyinde ne gibi değişikliklere yol açtığı belirlendi. Çalışma bulgularında, hemodiyaliz, periton diyalizi ve kontrol gruplarının karşılaştırılmasında Anova testi kullanıldı. Hemodiyaliz öncesi

ve sonrasının karşılaştırılmasında paired-t testi kullanıldı. Genetik için ise ki kare testi kullanıldı. Tüm sayısal değişkenler aritmetik ortalama \pm standart deviasyon olarak ifade edildi. P değeri 0.05' in altında olan değerler anlamlı olarak kabul edildi. Tüm veriler SPSS 7.0 istatistik programına göre değerlendirildi ve irdelendi.

İstanbul Eğitim ve Araştırma Hastanesi ve İstanbul Üniversitesi Cerrahpaşa Tıp Fakültesi etik kurulundan onay alındı. Çalışmamıza katılan hasta ve sağlıklı gruptan aydınlatılmış onam formu alındı.

4- BULGULAR

Diyaliz ve kontrol grubunun demografik özellikleri tablo 15' de verilmiştir. Bizim çalışmamızda, hemodiyalize giren hasta grubunun hem yaş ortalaması, hem de diyalize maruz kalma süresi periton diyalizine göre daha uzundur.

Tablo 15. Demografik özellikler

	HD(n=50)	PD(n=50)	KONTROL(n=20)
Yaş (ortalama, yıl)	51,98(18-63)	46,02(24-58)	42,88(25-48)
Cinsiyet (erkek/kadın)	22/28	13/37	12/8
Renal hastalık			
Glomerulonefrit	12	5	
Hipertansiyon	16	9	
Polikistik böbrek hast	2	3	
Nedeni bilinmeyen	20	33	
Diyaliz süresi (ay)	45,7(3-138)	38,8(8-108)	

Periton diyalizi ve hemodiyaliz öncesinde alınan numunelerin kontrol grubuyla yapılan karşılaştırılmasında, inflamatuvar mediatörlerde(IL-1 β , IL-6, TNF- α ve

laktoferrin); hem hemodiyaliz hem de periton diyalizi grubunda kontrol grubuna göre ileri derecede anlamlı yükseklik saptanmıştır(p<0,001, p<0,001).

Oksidatif stres parametreleri olan, 4-HNE, TBARS ve MPO düzeyleri için, periton diyalizi ve hemodiyaliz öncesi grubun kontrol grubu ile karşılaştırılmasında diyaliz gruplarında oksidatif stresin ileri derecede anlamlı arttığı saptanmıştır(p<0,001, p<0,001).

Nitrozatif stres göstergesi olan total nitrit ve 3-nitrotirozin düzeyleri, periton diyalizi ve hemodiyaliz öncesi grupla kontrol grubu karşılaştırıldığında diyaliz grubunda ileri derecede anlamlı yüksek çıktığı saptanmıştır(p<0,001, p<0,001).

Tablo 16. Periton diyalizi ve hemodiyaliz öncesi grubun kontrol grubu ile karşılaştırılması

	PD grubu		HD grubu(önce)		Kontrol		P
	Ortalama	SS	Ortalama	SS	Ortalama	SS	
	a		a		a		
IL-1β	41,42	4,60	41,43	4,44	24,17	4,39	,000***
IL-6	30,35	3,24	30,79	3,01	11,98	1,35	,000***
TNF-α	41,82	3,85	42,12	3,10	25,73	3,59	,000***
MPO	30,25	4,26	30,81	4,77	18,09	2,41	,000***
LAKTOFER	262,77	26,19	285,56	17,19	192,72	17,35	,000***
3-NİTROTY	167,89	27,05	177,62	22,38	92,57	9,41	,000***
NİTRİT	29,58	5,80	28,51	5,36	17,51	2,49	,000***
TBARS	8,86	1,83	9,21	1,93	5,18	,46	,000***
4-HNE	8,58	1,27	8,62	1,15	4,90	,96	,000***

Periton diyalizi ve hemodiyaliz sonrası alınan numunelerin, kontrol grubu ile karşılaştırılmasında diyaliz grubunda tüm parametreler kontrol grubuna göre ileri

derecede anlamlı olarak yüksek saptanmıştır($p<0.001$, $p<0.001$). Diyaliz grupları arasında ise hemodiyaliz sonrasında periton diyalizine göre hem oksidatif, hem nitrozatif stres, hem de inflamatuvar mediatörler olan sitokinler ileri derecede artmış olarak saptanmaktadır($p<0.001$).

Tablo 17. Periton diyalizi ve hemodiyaliz grubunun hem kendi aralarında, hem de kontrol grubu ile karşılaştırılması

	PD grubu		HD grubu(sonra)		Kontrol		P
	Ortalama	SS	Ortalama	SS	Ortalama	SS	
IL-1 β	41,42	4,60	51,42	5,98	24,17	4,39	,000***
IL-6	30,35	3,24	38,57	3,17	11,98	1,35	,000***
TNF- α	41,82	3,85	54,43	6,26	25,73	3,59	,000***
MPO	30,25	4,26	45,77	6,55	18,09	2,41	,000***
LAKTOFER	262,77	26,19	297,20	34,88	192,72	17,35	,000***
3-NİTROTY	167,89	27,05	196,00	27,08	92,57	9,41	,000***
NİTRİT	29,58	5,80	38,13	5,64	17,51	2,49	,000***
TBARS	8,86	1,83	9,82	1,53	5,18	,46	,000***
4-HNE	8,58	1,27	10,06	1,55	4,90	,96	,000***

Hemodiyaliz grubunun kendi içinde yapılan karşılaştırmada, hemodiyaliz sonrasında öncesine göre inflamatuvar sitokinler ve nitrozatif stresteki artış ileri derecede anlamlıdır($p<0.001$, $p<0.001$). Laktoferrin düzeyi karşılaştırıldığında ise hemodiyaliz sonrası anlamlı olarak artmış bulunmaktadır($p<0,027$). Oksidan stres parametreleri olan, 4- HNE ve MPO düzeylerindeki artışta hemodiyaliz sonrasında öncesine göre ileri derecede anlamlı olarak artmıştır($p<0.001$). TBARS düzeyinde ise hemodiyaliz öncesi ve sonrası arasında fark izlenmemiştir($p<0,076$).

Tablo 18. Hemodiyaliz öncesi ve sonrası grubunun karşılaştırılması

	HD grubu(önce)		HD grubu(sonra)		P
	Ortalam a	SS	Ortalam a	SS	
IL-1 β	41,43	4,44	51,42	5,98	,000***
IL-6	30,79	3,01	38,57	3,17	,000***
TNF- α	42,12	3,10	54,43	6,26	,000***
MPO	30,81	4,77	45,77	6,55	,000***
LAKTOFER	285,56	17,19	297,20	34,88	,027*
3-NİTROTY	177,62	22,38	196,00	27,08	,000***
NİTRİT	28,51	5,36	38,13	5,64	,000***
TBARS	9,21	1,93	9,82	1,53	,076
4-HNE	8,62	1,15	10,06	1,55	,000***

Periton diyalizi, hemodiyaliz ve kontrol grubunun yapılan gen analizlerinde, gruplar arasında MPO ve iNOS açısından fark gözlenmemiştir. MnSOD gen polimorfizminde ise diyaliz grubunda anlamlı artış saptanmıştır(0,037).

Tablo 19. MnSOD, MPO ve iNOS enzimleri gen polimorfizmlerinin karşılaştırılması

	PD grubu		HD grubu		Kontrol		Ki-kare	p
	N	%	N	%	N	%		
MnSOD								
Ala/Ala	15	30,0	21	42,0	1	5,0		
Val/Ala	28	56,0	24	48,0	17	85,0		
Val/Val	7	14,0	5	10,0	2	10,0	10,19	0,037*
MPO								
AA			1	2,0				
GA	21	42,0	24	48,0	13	65,0		
GG	29	58,0	25	50,0	7	35,0	4,46	0,347
iNOS								
Leu/Leu	3	6,0						
Ser/Leu	20	40,0	17	34,0	10	50,0		
Ser/Ser	27	54,0	33	66,0	10	50,0	6,05	0,195

5. TARTIŞMA

Kronik böbrek yetersizliği, dünyada ve ülkemizde yaygın olarak görülen, glomerüler filtrasyon değerinin azalmasına bağlı olarak böbreğin temel fonksiyonlarının bozulmasıyla kendini gösteren ilerleyici bir hastalıktır. KBY' de organizmada toksik ürünlerin arttığı bilinmektedir. Toksik ürünler içindeki reaktif oksijen ürünleri, özellikle tüm hücre membranlarına zararlı olabileceğinden, ayrıca önem taşımaktadır. KBY' de görülen anemi, ateroskleroza eğilim artışı ve yaşam süresinin kısalması gibi fizyopatolojik durumlardan esas olarak artmış reaktif oksijen ürünlerinin sorumlu olabileceği bir çok çalışmada gösterilmiştir(184,185,186).

KBY hastalarında en çok karşılaşılan ölüm nedeni, kardiyovasküler hastalıklardır. Özellikle diyaliz tedavisi alanlarda, artmış lipid peroksidasyonu ve azalmış antioksidan seviye ateroskleroz riskini arttırarak, yüksek kardiyovasküler mortalite ve morbiditeye neden olur(121).

Diyaliz, akut ve kronik böbrek yetersizliklerinde, kandaki metabolik atıkları ve toksik maddeleri uzaklaştırmak, sıvı ve elektrolit dengesizliklerini düzeltmek için kullanılan konservatif bir tedavi yöntemidir. Böbreğin tüm fonksiyonlarının kaybedildiği aşamada, hastaya uzun ve olabildiğince kaliteli bir yaşam sunabilmek tedavinin temel amacıdır. Bu amacı gerçekleştirmede, böbreğin süzme fonksiyonları diyalizle sağlanmaya çalışılır. Diyaliz tedavisi, hemodiyaliz(HD) ve periton diyalizi(PD) olmak üzere iki şekilde uygulanır. HD, hastadan alınan kanın sıvı ve solüt

içeriğinin bir membran aracılığı ve bir makine yardımı ile yeniden düzenlenmesi ve hastaya geri verilmesidir. Hastanın kanı vücut dışında, yapay böbrek de denilen diyaliz aygıtının içinde dolaştırılır. Diğer diyaliz yöntemi olan PD' de ise, yarı geçirgen zarın görevini karın zarı üstlenir. Diyaliz sıvısı, karın zarı boşluğuna sıvı kateterleri aracılığıyla verilir ve bir süre sonra da geri alınır(3).

Biyolojik sistemlerde serbest radikal reaksiyonları önemli bir yer tutar. Serbest radikaller, son yörüngelerinde bir ya da daha fazla eşleşmemiş elektron taşıyan, kimyasal olarak çok aktif ve zararlı moleküllerdir(124). Radikal olmayan bir atom veya molekülden bir elektron çıkmasıyla veya radikal olmayan bir atom veya moleküle bir elektron ilavesiyle oluşurlar. Bu bileşikler, organizmada normal metabolik yolların işleyişi sırasında oluşabildiği gibi, dış etkenlerin etkisiyle de oluşmaktadır. Çok kısa yaşam süreli, ancak yapılarındaki dengesizlik nedeniyle çok aktif yapılı olan serbest radikaller, tüm hücre bileşenleri ile etkileşebilme özelliği göstermektedirler. Karbon merkezli radikaller, hızlı bir şekilde oksijen ile reaksiyona girerek peroksil radikalini oluştururlar. Peroksil radikali, lipid peroksidasyonunu başlatan radikal olup, diğer oksijen radikallerine nazaran çok uzun ömürlüdür. Biyomembranlar ve hücre içi organeller(mitokondri, endoplazmik retikulum vs.), membran fosfolipidlerindeki doymamış yağ asitlerinin varlığı nedeniyle oksidatif ataklara duyarlıdırlar. ROS' lar ile hücre hasarı meydana gelirken bir yanda da lipid-serbest radikaller ve lipid peroksitler oluşmaktadır. Bu tip reaksiyonlar “Serbest Radikal Otooksidasyonu” olarak isimlendirilir ve zincirleme reaksiyonun başlatılması için bir tetikleyici faktör gereklidir. Sözü edilen bu faktörün OH[·] radikali olduğu kabul edilmektedir. Serbest radikallerin oluşturduğu hasarlar arasında en önemlilerinden olan lipid peroksidasyonu, membran yapısında yer alan çoklu doymamış yağ asitlerinin, oksijen radikallerine maruz kalması sonucunda oluşur(187).

Biz bu çalışmada; KBY nedeni ile takip edilmekte olan periton diyalizi ve hemodiyaliz hastalarından alınan kan örneklerinde, oksidatif stres ve nitrozatif stres göstergelerinin ve bazı antioksidan enzimlerin aktivitelerini ve inflamatuvar sitokinler olan; IL-1 β , IL-6 ve TNF- α düzeylerini tayin edip, ilişkili olarak iNOS, MnSOD ve

MPO gen mutasyonlarının durumunu ortaya koyarak aralarındaki mevcut ilişkileri her iki hasta grubu arasında ve ayrıca sağlıklı kontrol grubu ile karşılaştırdık.

Hücre zarının lipid peroksidasyonu sonucunda oluşan bileşiklerden aldehitler, oldukça toksiktirler ve diğer hücre bölümlerine de yayılarak hasara neden olurlar. Bu aldehitlerden en sık rastladıklarımız, MDA ve 4-HNE' dir. Bunların tiobarbitürik asitle reaksiyona girmesi ve nonenzimatik oksidatif lipid peroksit dekompozisyonu sonucunda, spektrofotometrik olarak ölçülebilen TBARS olarak isimlendirilen bir ürün oluşuyor. Ölçülen bu TBARS değeri, bize indirekt olarak MDA ve 4-HNE seviyelerini verir. Zadeh ve arkadaşlarının yapmış oldukları bir çalışmada, nondiyalize böbrek yetmezlikli hastalarda TBARS düzeyindeki artış, diyalize giren her iki gruba göre daha düşüktür. Bu sonucu, diyalize uyumun bir göstergesi olarak değerlendirmişlerdir(115). Bizim çalışmamızda; oksidatif stresin temel göstergelerinden biri olan MDA düzeyinin indirekt bulgusu olan plazma TBARS düzeylerine baktığımızda; hem PD hem de HD-Ö ve HD-S grupları, kontrol grubu ile kıyaslandığında ileri derecede anlamlı artış saptanmıştır($p<0,001$, $p<0,001$, $p<0,001$). PD ile HD-S karşılaştırıldığında, HD-S' de anlamlı derecede artış saptanmıştır($p<0,001$). Bunun yanı sıra, HD-Ö ve HD-S arasında kıyaslandığında HD-S' de artış olmuşsa da istatistiksel olarak anlamlı çıkmamıştır($p<0,076$).

Proteine bağlı 4-HNE düzeyleri, diyaliz grupları kontrol grubu ile kıyaslandığında, ileri derecede anlamlı olarak yükselmiştir($p<0,001$, $p<0,001$, $p<0,001$). PD ve HD-Ö grupları HD-S ile kıyaslandığında, HD-S' de anlamlı artış saptanmıştır ($p<0,001$, $p<0,001$). Oksidasyona yatkınlık hemodiyaliz sonrasında, öncesine ve periton diyalizine göre anlamlı derecede artmaktadır. Hasardan sorumlu süperoksit radikali oluşumunun temel kaynakları; mitokondrial elektron transportu sırasında elektron akışı, bozulmuş mitokondrial metabolizma, kan ile diyalizör arasında direkt etkileşim, IgG ve komplemanlar gibi küçük miktardaki plazma proteinlerinin diyaliz membranına bağlanıp granüositleri aktiflemesi ve inflamasyondur(124). Süperoksit tarafından meydana gelen majör oksidatif hasarın nedeni, süperoksitin peroksinitrit oluşumuna yol

açması veya demir katalizli Haber-Weiss reaksiyonunda rol almasıdır. Bu da H₂O₂' nin OH⁻ radikaline dönüşmesine neden olur(188).

Diyaliz esnasında ortaya çıkan serbest oksijen radikallerinin en önemli kaynağı, kullanılan membranlar ve diyalizat sıvılarının aktive ettiği polimorfonükleer lenfositlerdir(PMNL)(189,190). PMNL' nin aktive olması ile ortaya çıkan solunum patlamasında rol alan NADPH oksidaz, süperoksit dismutaz(SOD), nitrik oksit sentaz(NOS) ve myeloperoksidaz(MPO) gibi enzimler; süperoksit anyonu(O₂^{•-}), hidrojen peroksit(H₂O₂), nitrik oksit(NO) ve hipokloröz asit(HOCl) gibi reaktif ürünlerin ortaya çıkmasına yol açar. Fagositlerden kaynaklanan bu oksidanların yanı sıra kullanılan membran ve diyalizat sıvıları, alternatif kompleman yolunun aktivasyonunu sağlayarak hücre hasarının ilerlemesine yol açar(191,192). Hemodiyaliz esnasında kullanılan biyoyumsuz membranlar ve diyalizat sıvıları IL-1 β , IL-6 ve TNF- α gibi proinflamatuvar sitokinlerin salınmasına yol açmaktadır(193,194). Sitokinlerin uyarısı ile aktive olan PMNL' den kaynaklanan ROS, sitokinlerin transkripsiyon faktörü olan NF- κ B' yi aktive ederek, sitokinler ve ROS arasında kısır bir döngünün oluşmasına yol açar(195). Bolton ve arkadaşları yapmış oldukları bir çalışmada, HD ve PD hastalarından oluşan karma bir grupla sağlıklı kontrol grubunu karşılaştırmış ve diyaliz grubunun sitokin düzeylerinde anlamlı artış saptamışlardır(109). Bizim çalışmamızda da bu çalışmadakine benzer şekilde; inflamatuvar sitokinler olan IL-1 β , IL-6 ve TNF- α düzeylerinin PD ve HD-Ö ve HD-S gruplarında, kontrol hastalarına kıyasla yüksek olduğu gösterilmiştir(p<0,001,p<0,001, p<0,001). HD-S grubunda sitokinler hem PD grubuna kıyasla(p<0,001), hem de HD-Ö grubuna kıyasla(p<0,001) istatistiksel olarak anlamlı derecede yükselmiştir.

Blandin ve arkadaşlarının yaptığı bir çalışmada, HD ile prediyaliz hastaları karşılaştırılmış ve lökosit aktivasyonunun bir göstergesi olan MPO enzim düzeyinin HD hastalarında anlamlı olarak daha yüksek olduğu saptanmıştır. Üremi, tek başına oksidatif strese artış oluştursa da, HD' de kullanılan diyalizatın endotoksinlerinin retrodiffüzyonu ve biyoyumsuz membranlar nedeni ile oluşan nötrofil aktivasyonu, NADPH oksidaz ve MPO aktivasyonunda artışa ve bu da reaktif oksijen ürünlerinin

artmasına neden olur(196). Bizim çalışmamızda ise; MPO enzim aktivitesi incelendiğinde, kontrol grubuna kıyasla PD, HD-Ö ve HD-S gruplarında anlamlı olarak artmış görülmüştür($p<0,001,p<0,001,p<0,001$). PD ve HD-Ö grupları arasında fark gözlenmemiş($p>0,001,p>0,001$), ancak HD-S grupta enzimin aktivitesi hem PD ($p<0,001$), hem de HD-Ö($p<0,001$) grubuna göre oldukça anlamlı artmış olarak görülmüştür.

Daniels ve arkadaşlarının periton diyalizi hastalarında yapmış oldukları çalışmada; periton diyaliz sıvısındaki PMNL aktivitesinin artmasına bağlı olarak NADPH oksidaz aktivitesinin arttığı ve sekonder granüllerden laktoferrin salındığı saptanmış(197). Bizim çalışmamızda ise; kontrol grubuna kıyasla, PD, HD-Ö ve HD-S gruplarında, laktoferrin düzeyi anlamlı olarak artmış olarak görülmüştür($p<0,001,p<0,001,p<0,001$). Diyaliz grupları kendi aralarında kıyaslandığında ise, laktoferrin düzeyleri HD-S grubunda, PD ve HD-Ö grubuna kıyasla anlamlı olarak artmış($p<0,001,p<0,001$) saptandı.

Aşırı NO üretimi, bağımsız protein nitrozilasyonu ile veya diğer oksijen ve nitrojen türevleriyle reaksiyona girerek, nitrozatif hasara yol açar. Hücre içinde O_2^- , NO' dan daha uzun ömürlüdür. NO ve O_2^- arasındaki reaksiyon SOD ile O_2^- arasındaki reaksiyondan iki üç kat daha hızlıdır. Ancak, organizmada SOD konsantrasyonu, NO' nun fizyolojik düzeylerinden daha yüksektir ve bu peroksinitrit oluşumunu sınırlar. Organizmada NO konsantrasyonu arttığı zaman; NO, SOD ile O_2^- için yarışır ve peroksinitrit oluşumu artar. Kuvvetli bir oksidan ve nitratlayıcı ajan olan peroksinitrit, prekürsörlerinden daha reaktif ve zararlıdır ve hücre içinde O_2^- , H_2O_2 ve NO' dan daha toksik etki yapar(11,12,156,124,157). Çalışmamızda nitrik oksit metabolitleri olan total nitrit düzeylerini incelediğimizde; hem PD hem de HD-Ö ve HD-S grupları kontrol grubu ile kıyaslandığında istatistiksel olarak ileri derecede anlamlı artmış bulunmuştur($p<0,001,p<0,001,p<0,001$). Aynı şekilde nitrotirozin düzeyleri de her üç grup kontrol grubu ile kıyaslandığında ileri derecede anlamlı olarak yükselmiştir($p<0,001,p<0,001,p<0,001$). PD ve HD-Ö grupları her iki parametre açısından kıyaslandığında anlamlı bir fark görülmemiştir($p>0,001$). Ancak, HD-S grubu

her iki parametre açısından PD ve HD-Ö grupları ile karşılaştırıldığında ise, nitrozatif stresin istatistiksel olarak arttığı görülmüştür($p<0,001$, $p<0,001$), ($p<0,001$, $p<0,001$).

Caimi ve arkadaşlarının yapmış oldukları bir çalışmada; hemodiyaliz öncesi ve sonrası ile kontrol grubu lökosit aktivasyonu, nitrik oksit metabolitleri ve oksidatif stres parametreleri ile karşılaştırılmışlardır. HD-S grubunda HD-Ö' ne göre, lökosit aktivasyonun göstergeleri olan elastaz ve myeloperoksidaz düzeylerinde artış gözlenirken, TBARS düzeyinde değişiklik saptanmamıştır. Yine HD-S grubunda nitrik oksit metabolitlerinden, nitrit ve nitrat düzeylerinde azalma saptanmıştır(198). Bizim çalışmamızda ise, hem periton diyalizi hem de hemodiyaliz öncesi ve sonrası gruplarında, tüm oksidatif ve nitrozatif stres parametrelerinde artış saptanmıştır.

Miyeloperoksidaz enzimini kodlayan MPO genindeki bir tek nükleotid değişiminin MPO enzim seviyesini değiştirdiği bildirilmiştir. 17. Kromozomun q23 bölgesinde haritalanmış plan MPO geninin promotor bölgesinin 463. nükleotidinde, guanin yerine adenin gelmesi SP1 yazılım etmeni ile bağlantıyı bozmaktadır. Bu polimorfizm, genin transkripsiyonunun yetersiz olmasına ve mRNA ekspresyonunun azalması ile MPO protein düzeyinin düşmesine neden olmaktadır(199). Yani, guaninin adenine dönüşümü ile oluşan MPO gen polimorfizmi; lösemi, Alzheimer ve akciğer kanseri riskinde artış ile ilişkili bulunurken, kardiyovasküler hastalıklarda ise GG genotipinin hastalık riskini arttırdığı rapor edilmiştir. Doi ve arkadaşlarının yapmış olduğu bir çalışmada, HD hastalarında, 463G/A polimorfizminin ROS üretimi ile ilgili olduğu ve bunun sonucunda önemli bir ateroskleroz ve kardiyovasküler hastalık belirteci olabileceği öne sürülmekle beraber, daha geniş inceleme ve araştırma gerektiği vurgulanmaktadır(200). Buraczynska ve arkadaşlarının, periton diyalizi uygulanan KBY' li hastalarla sağlıklı kontrol grubunu MPO gen polimorfizmi için karşılaştırdıkları çalışmada; bu iki grup arasında anlamlı fark olmadığı saptanmıştır. MPO gen dağılımı diyabetik ve nondiyabetik olarak yapıldığında, GG ve AA genotipinin diyabetik nefropatide nondiyabetik renal hastalıklara göre daha sık olduğu gözlemlenmiştir. Sağlıklı kontrollerdeki genetik dağılım ise nondiyabetiklerle benzer bulunmuştur. Sonuç olarak,

MPO gen polimorfizmi ile KBY arasındaki bağlantıda, KBY' nin etiolojisindeki değişiklerin önemi vurgulanmıştır(201).

Birçok fizyolojik ve patolojik durumda önemli rolü olan nitrik oksitin, hücre proliferasyonu ve inhibisyonunda, apoptozda ve hücre farklılaşmasında da önemli görevler üstlendiği, son yıllarda yapılan çalışmalarla ortaya koyulmuştur(13,14). Nitrik oksiti oldukça fazla miktarlarda sentezleyen iNOS' un regülasyonu, transkripsiyonel düzeyde yapılmaktadır. iNOS enzimini kodlayan gendeki bir mutasyon veya nükleotid değişimi serumdaki iNOS düzeylerini etkilemektedir. iNOS geni, 17. kromozomun q11.2 bölgesine yerleşik olup, iNOS sentaz proteinini kodlamaktadır. iNOS geninde yaklaşık 83 farklı tek nükleotid değişim polimorfizmi rapor edilmişse de, bu değişimlerden en yaygın ve işlevsel olan iki tanesinin; genin 16. eksonunda saptanan Ser608Leu ve genin promotor bölgesinde gözlenen G974T polimorfizmleri olduğu bildirilmiştir. Genin 16. eksonunun 32969. pozisyonundaki, sitozin nükleotidinin timine dönüşmesi sonucunda, 608. aminoasit, serin yerine lösin olarak kodlanmaktadır. “Muhtemel hasar veren” polimorfizm olarak nitelendirilen bu polimorfizmin, enzimatik aktivite üzerinde önemli etkisi olduğu bildirilmiştir(14,15).

MnSOD geni, 6. kromozomun q25 bölgesine yerleşik bir gendir. Olgun proteinin 9. pozisyonuna karşılık gelen kodon 16' da, alanin yerine valin aminoasidinin kodlanmasına(V16A) yol açan bir tek nükleotid değişimi olması sonucunda, valin aminoasidini içeren MnSOD proteininin, mitokondri matriksine taşınmada yetersiz olduğu bildirilmiştir(16). Bu pozisyonda alanin içeren MnSOD proteini, mitokondriye hedeflenirken, valin taşıyan proteinin, ikincil yapısının bozularak mitokondri matriksine giremediği ve kısmen mitokondri iç zarında tutulduğu rapor edilmiştir. MnSOD düzeyi, hücrenin ROS' a bağlı oksidatif stres ile savaşma kapasitesini gösterir. Dolayısıyla MnSOD polimorfizmi, enzimin spesifik hücre kompartmanlarında dolaylı eksikliği veya kaybına yol açarak, ROS konsantrasyonunun artışına neden olacak bir durum oluşturur(15,16). Möllsten ve arkadaşlarının yapmış olduğu bir çalışmada, MnSOD V16A polimorfizminin tip 1 diyabetik hastalarda nefropati gelişimi ile ilişkili olduğu ve takiplerinde kardiyovasküler hastalık gelişebildiği gösterilmiştir(202).

Bizim çalışmamızda; hasta ve kontrol grubundaki bireylerin genotiplemesi yapılarak gerçekleştirilen polimorfizm araştırmasında, PD, HD ve kontrol bireyler karşılaştırıldığında MPO ve iNOS genleri açısından anlamlı bir fark görülmemiştir($p>0,001$, $p>0,001$). Ancak, MnSOD geni A/A polimorfizmi açısından hasta grupları ile kontrol grupları karşılaştırıldığında diyaliz grubunda istatistiksel olarak anlamlı artış bulunmuştur($p<0,05$, $p<0,05$).

Diyaliz hastalarında mortalite ve morbidite oranlarının azaltılmasında, oksidanlar ve antioksidanlar arasındaki dengenin korunmasının önemi anlaşılacak bir yandan oksidatif stres kaynakları en aza indirgenmeye çalışılırken, diğer yandan da antioksidan kapasiteyi arttırmak için çalışmalar devam etmektedir.

Hemodiyaliz tedavisiyle, üremik toksinlerin uzaklaştırılmasının teorik olarak oksidan stresi azaltması beklenirken, diyaliz esnasında kullanılan membranların kompleman ve PMNL'yi aktive ederek oksidasyonu uyarması, diyalizatta kullanılan kloraminin sitotoksik etkisi, yine diyalizde kullanılan hem klasik hem de düşük molekül ağırlıklı heparinin lipoprotein lipaz enzimini aktive ederek serbest yağ asidi artışına ve lipid peroksidasyonuna neden olması(108,109,114), diyalizde kaybedilen iz elementlerin ve diyalizatla vücut ısısı arasındaki ısı farklılığı sonucu oluşan termal hasar sonrası lipid peroksidasyonunun artması(109) gibi durumlar sözkonusudur. Periton diyalizinde ise aynı yaş grubundaki sağlıklı kontrol ile yapılmış olan çalışmalarda oksidatif stres ürünlerinin arttığı saptanmıştır(121). Ama, bu artış hemodiyaliz grubuna göre anlamlı olarak daha azdır(115). Yani diyaliz yöntemlerinden hemodiyalizin organizma için oksidatif ve nitroztatif strese anlamlı olarak daha çok neden olduğu saptanmıştır.

Hemodiyaliz hastalarında diyaliz ilişkili oksidan stresi azaltacak tedavi şemaları denenmektedir. Bunlar; E vitamini kaplı membran kullanımı, oral n-asetilsistein, C vitamini, selenyum, biyoyumlu hemodiyaliz membranı gibi alternatiflerdir. Ama henüz standart tedavi oluşturulmamıştır(117,118,119).

Sonuç olarak, bizim çalışmamızda her iki diyaliz grubu kendi aralarında ve sağlıklı kontrol grubu ile hem oksidatif, hem nitrozatif stres parametreleri açısından karşılaştırılmış ve aynı zamanda her iki grup moleküler düzeyde enzim polimorfizmi açısından da değerlendirilmiştir. Tüm bu stres parametreleri diyaliz gruplarının hepsinde sağlıklı kontrol grubuna göre artmakta olup, hemodiyaliz sonrasında, periton diyalizi ve hemodiyaliz öncesine göre anlamlı olarak arttığı saptanmıştır. Bu bağlamda KBY hastalarında replasman tedavisi gerektiğinde uygun tedavinin tipi ve içeriği açısından faydalı bir çalışma olduğu kanaatindeyiz. İki diyaliz grubunun tüm bu parametrelerle beraber değerlendirildiği bir çalışmaya literatürde rastlamadık. Biz de bu boşluğu doldurmak amacıyla hazırladığımız bu çalışma doğrultusunda literatüre katkı sağlayacağımız düşüncesindeyiz. Aynı zamanda daha fazla hasta sayısı ile çalışmanın genişletilebileceği kanaatindeyiz.

Bu proje İstanbul Üniversitesi Rektörlüğü Bilimsel Araştırma Projeleri Yürütücü Sekreterliği tarafından desteklenmiştir. Proje No: 2825.

6. KAYNAKLAR

1. Lazarus JM, Brenner BM: Chronic renal failure. Harrison's principles internal medicine, Fauci AC, Braunwald E, İssebacher KJ(ed), McGraw Hill Inc 2002 Vol 2:1513-1519.
2. Uptodate. Overview of the management of chronic kidney disease in adults. Ekim 2008
3. Akpolat T, Utaş C: Hemodiyaliz El Kitabı. 108-122, Erciyes Üniversitesi Matbaası, Kayseri, 1997.
4. Bakewell A, Higgins M; Quality of Life in Peritoneal Dialysis Patients. *Kidney International*, 61, pp. 239-248, 2002.
5. Aydın Z.: CAPD Hemşireler için El Kitabı. Eczacıbaşı-Baxter, İstanbul, 1998.
6. Barry Halliwell. The role of oxygen radicals in human disease, with particular reference to the vascular system. *Haemostasis* 1993;23(1):118-126.
7. Barry Halliwell. Reactive oxygen species in living systems: source, biochemistry and role in human disease. *Am J Med* 1991;91(3C):14S-22S.
8. Herce Pagliai C, Kotecha S, Shuker DE. Analytical methods for 3-nitrotyrosine as a marker of exposure to reactive nitrogen species: a review. *Nitric Oxide*. 1998;2(5):324-36.

9. Daschner M, Lenhartz H, Böttcher D, Schaefer F, Wollschlager M, Mehls O et al. Influence of dialysis on plasma lipid peroxidation products and antioxidant levels. *Kidney Int* 1996;50:1268-1272.
10. Cavdar C, Sifil A, Camsarı T. Hemodiyaliz hastalarında oksidan stres ve antioksidan savunma. *Türk Nefroloji Diyaliz Transplantasyon Dergisi* 1997;3(4):102-105.
11. Torreilles F, Salman-Tabcheh S, Guerin M, Torreilles J. Neurodegenerative disorders: the role of peroxynitrite. *Brain Res Rev.* 1999;30(2):153-63.
12. Beckman JS, Koppenol WH: Nitric oxide, superoxide, and peroxynitrite: the good, the bad, and ugly. *Am J Physiol.* 1996;271(5 Pt 1)(Abst):C1424-37.
13. Li C, Hu Z, Liu Z, Wang L, Gershenwald JE, Lee JE, Prieto VG, Duvic M, Grimm EA, Wei Q. Polymorphisms of the neuronal and inducible nitric oxide synthase genes and the risk of cutaneous melanoma. *Cancer* 2007;109(8):1570-1577.
14. Nakao K, Isashiki Y, Sonoda S, Uchino E, Shimonagano Y, Sakamoto T. Nitric Oxide Synthase and Superoxide Dismutase Gene Polymorphisms in Behcet Disease. *Arch Ophthalmol.* 2007;125:246-251.
15. Millikan RC, Player J, Cotret AR, Moorman P, Pittman G, Vannappagari V, Tse CK, Keku T. Manganese superoxide dismutase Ala-9Val polymorphism and risk of breast cancer in a population-based case-control study of African, Americans and Whites. *Breast Cancer Research* 2004;6(4):264-274.
16. Christine B. Ambrosone, Jiyoun Ahn, Keshav K.Singh, Hamed Rezaishiraz, Helena Furberg, Carol Sweeney, Brian Coles, and Andrew Trovato. Polymorphisms in Genes Related to Oxidative Stress(MPO, MnSOD, CAT) and Survival After Treatment for Breast Cancer. *Cancer Res* 2005;65(3):1105-1110.
17. İliçin G, Ünal S, Biberoglu K, Akalin S, Süleymanlar G. Temel İç Hastalıkları, 3.baskı, Ankara, Güneş Kitabevi, 2003 :769-777.

18. Erek E, Serdengeçti K, Süleymanlar G:Türkiye’de nefroloji-diyaliz ve transplantasyon. Registry 2003. *Türk Nefroloji Derneği Yayınları*, İstanbul, 2004.
19. Lazarus JM, Brenner BM . Chronic renal failure. In: Fauci AS, Braunwald E, Issalbacher KJ, Wilson JD, Martin JB, Kasper DL, Hauser SL, Longo DL (eds), Harrison' s Principles of Internal Medicine. 14 th edition. The Mc Graw-Hill Companies, Inc USA 1998:S:1513-1520.
20. El Nahas M. Chronic renal failure and the uremic syndrome. Progression of chronic renal failure. Johnson Rj, Freehally J(8eds). In: Comprehensive Clinical Nephrology. Mosby (Elsevier limited) 2nd edition Philadelphia, Pensylvania, USA: 843-856.
21. May RC, Kelly RA, Mitch WE: Pathophysiology of uremia. The kidney, Brenner BM, Rector FC (ed) Fourth Edition, W.B Saunders company, Philadephia 1991;Vol 2:1997-2018.
22. Jacobson HR: Chronic renal failure; Pathophysiology. *Lancet* 1991;338:419-423.
23. Mc Clellan WM, Flanders WD. Risk Factors for Progressive Chronic Kidney Disease. *J Am Soc Nephrol*. 2003;14(7 Suppl 2):S65-70.
24. Weir MR, Fink JC. Salt intake and progression of chronic kidney disease: an overlooked modifiable exposure? A commentary. *Am J Kidney Dis* 2005;45(1):176-188.
25. Gonick HC, Kleeman CR et al. Functional impairment in chronic renal disease. 3. Studies of potassium excretion. *Am J Med Sci*. 1971;261(5):281-290.
26. Hsu CY, Chertow GM et al. Elevations of serum phosphorus and potassium in mild to moderate chronic renal insufficiency. *Nephrol Dial Transplant* 2002;17(8):1419-1425.
27. Gennari FJ, Segal AS. Hyperkalemia: An adaptive response in chronic renal insufficiency. *Kidney Int* 2002 ;62(1):1-9.
28. Allon M. Hyperkalemia in end-stage renal disease: mechanisms and management. *J Am Soc Nephrol* 1995;6(4):1134-42.
29. Uribarri J, Douyon H et al. A re-evaluation of the urinary parameters of acid production and excretion in patients with chronic renal acidosis. *Kidney Int* 1995;47(2):624-627.

- 30.** Warnock DG. Uremic acidosis. *Kidney Int* 1988;34(2):278-87.
- 31.** Nolan CR, Califano JR, Butzin CA. Influence of calcium acetate or calcium citrate on intestinal aluminum absorption. *Kidney Int* 1990;38:937-69.
- 32.** Delmez JA, Slatopolsky E. Hyperphosphatemia: its consequences and treatment in patients with chronic renal disease. *Am J Kidney Dis* 1992;19(4):303-317.
- 33.** K/DOQI Clinical Practice Guidelines for bone metabolism and disease in chronic kidney disease. *Am J Kidney Dis*. 2003;42:S1.
- 34.** K/DOQI clinical practice guidelines for chronic kidney disease: evaluation, classification and stratification. *Am J Kidney Dis* 2002;39:S1.
- 35.** Clase CM, Garg AX, Kiberd BA. Classifying kidney problems: can we avoid framing risks as diseases? *BMJ* 2004;329(7471):912-915.
- 36.** Jafar TH, Stark PC, Schmid CH et al. Progression of chronic kidney disease: the role of blood pressure control, proteinuria and angiotensin converting enzyme inhibition: a patient-level meta-analysis. *Ann Intern Med* 2003;139(4):244-252.
- 37.** Toto RD. Treatment of hypertension in chronic kidney disease. *Semin Nephrol*. 2005;25(6):435-9.
- 38.** Hsu CY, McCulloch CE, Curhan GC. Epidemiology of anemia associated with chronic renal insufficiency among adults in the United States: results from the Third National Health and Nutrition Examination Survey. *J Am Soc Nephrol* 2002;13(2):504-510.
- 39.** Astor BC, Muntner P. Association of kidney function with anemia: The Third National Health and Nutrition Examination Survey (1988-1994). *Arch Intern Med* 2002;162(12):1401-1408.
- 40.** K/DOQI Clinical Practice Guidelines on Hypertension and antihypertensive agents in chronic kidney disease. *Am J Kidney Dis* 2004;43:1.

41. K/DOQI Clinical practice guidelines and clinical practice recommendations for anemia in chronic kidney disease. *Am J Kidney Dis* 2006;47(Suppl 3):26.
42. Fishbane S, Pollack S. Iron indices in chronic kidney disease in the National Health and Nutritional Examination Survey 1988-2004. *Clin J Am Soc Nephrol.* 2009;4(1):57-61.
43. Appel G. Lipid abnormalities in renal disease. *Kidney Int* 1991;39(1):169-83.
44. Kopple JD. Effect of nutrition on morbidity and mortality in maintenance dialysis patients. *Am J Kidney Dis.* 1994;24(6):1002-1009.
45. Kopple JD. Nutritional status as a predictor of morbidity and mortality in maintenance dialysis patients. *ASAIO J.* 1997;43(3):246-50.
46. Metrotta R, Kopple JD. Nutritional management of maintain dialysis patient: Why aren't we doing better. *Ann rev nutt* 2001;21:343-372.
47. Pupim LB, Ikizler TA. Uremic malnutrition: new insights into an old problem. *Semin Dial.* 2003;16(3):224-232.
48. Mitch WE, Maroni BJ. Nutritional considerations in the treatment of patients with chronic uremia. *Miner Electrolyte Metab.* 1998;24(4):285-289.
49. Weiner DE, Tighiouart H, Elsayed E, Griffith L, Salem D, Levey AS, Sarnak, MJ. The Framingham Predictive Instrument in Chronic Kidney Disease. *Journal of the American College of Cardiology.* 2007;50:217-224.
50. Mitch WE, Walser M et al. The effect of a keto acid-amino acid supplement to a restricted diet on the progression of chronic renal failure. *N Engl J Med.* 1984;311(10):623-9.
51. Walser M, Hill S. Can renal replacement be deferred by a supplemented very low protein diet. *Clin Nephrol.* 1984;21(1):29-35.
52. Bergström J. Discovery and rediscovery of low protein diet. *Clin Nephrol.* 1984;21(1):29-35.
53. Kopple JD. The National Kidney Foundation K/DOQI clinical practice guidelines for dietary protein intake for chronic dialysis patients. *Am J Kidney Dis.* 2001;38:68-73.

- 54.** Gin H, Aparicio M et al. Low-protein, low-phosphorus diet and tissue insulin sensitivity in insulin-dependent diabetic patients with chronic renal failure. *Nephron*. 1991;57(4):411-415.
- 55.** Rigalleau V, Blanchetier V et al. A low-protein diet improves insulin sensitivity of endogenous glucose production in predialytic uremic patients. *Am J Clin Nutr*. 1997;65(5):1512-1516.
- 56.** Gin H, Combe C et al. Effects of a low-protein, low-phosphorus diet on metabolic insulin clearance in patients with chronic renal failure. *Am J Clin Nutr*. 1994;59(3):663-666.
- 57.** Aparicio M, Gin H et al. Parathormone activity and rate of progression of chronic renal failure in patients on low- protein diet. *Nephron*. 1990;56(3):333-334.
- 58.** Lindenau K, Abendroth K. Therapeutic effect of keto acids on renal osteodistrophy. A prospective controlled study. *Nephron* 1990;55(2):133-13.
- 59.** Bernard S, Fouque D et al. Effects of low-protein diet supplemented with ketoacids on plasma lipids in adult chronic renal failure. *Miner Electrolyte Metab*. 1996;22(1-3):143-146.
- 60.** Peuchant E, Delmas-Beauvieux MC. Antioxidant effects of a supplemented very low protein diet in chronic renal failure. *Free Radic Biol Med*. 1997;22(1-2):313-320.
- 61.** Kaysen GA, Gambertoglio J et al. Effect of dietary protein intake on albumin homeostasis in nephrotic patients. *Kidney Int*. 1989;29(2):572-7.
- 62.** Gansevoort RT, de Zeeuw D, de Jong PE. Additive antiproteinuric effect of ACE inhibition and a low-protein diet in human renal disease. *Nephrol Dial Transplant* 1995;10(4):497-504.
- 63.** Hirschberg R, Kopple JD. Response of insulin-like growth factor I and renal hemodynamics to a high and low protein diet in the rat. *J Am Soc Nephrol* 1991;1(8):1034-1040.
- 64.** Walser M, Hill S, Tomalis EA. Treatment of nephrotic adults with a supplemented, very low-protein diet. *Am J Kidney Dis* 1996;28(3):354-64.

65. Ruilope LM, Casal MC et al. Additive antiproteinuric effect of converting enzyme inhibition and a low protein intake. *J Am Soc Nephrol*.1992;3(6):1307-1311.
66. Chauveau P, Fouque D et al. Acidosis and nutritional status in hemodialyzed patients. French Study Group for Nutrition in Dialysis. *Semin Dial*. 2000;13(4):241-246.
67. Chauveau P, Barthe N et al. Outcome of nutritional status and body composition of uremic patients on a very low protein diet. *Am J Kidney Dis*. 1999;34(3):500-7.
68. Bellizzi V, Di Iorio BR et al. Very low protein diet supplemented with ketoanalog improves blood pressure control in chronic kidney disease. *Kidney Int*. 2007;71(3):245-251.
69. Murray R, Granner D, Mayes P, Rodwell V. *Harper'in Biyokimyası*, 22. baskı, İzmir, Barış Kitapevi, 1990 : 350.
70. Masut T, Young VR, Chapman T et al. Adaptive responses to very low protein diets: The first comparison of ketoacids to essential aminoacids. *Kidney International* 1994;45:1182-1192.
71. Daugirdas JT, Todd S. Handbook of Dialysis. 2 nd Edition. 1994, Türkçesi. Diyaliz el kitabı. Çev. Ed. Bozfakıoğlu S, Ecdar T. Nobel Tıp Kitabevi. İstanbul, 1997;3-497.
72. Consensus Statement. How to diagnose and correct iron deficiency during rHuEPO therapy. A consensus report. *Nephron Dial Transplant* 1996;11:246-250.
73. Arık N (Editör). Kronik Böbrek Yetersizliği. Nefroloji Seminerleri-4. Sanofi İlaç Firması Yayınları. 1997;5-118.
74. Buckalev VM, Berg RL, Wang SR et al: Prevalence of hypertension in 1975 subjects with chronic renal disease: The modification of diet in renal disease study baseline cohort. *Am J Kidney Dis* 1996;28:811.
75. Nalbantgil İ, Önder R, Erdine S: Hipertansiyonun Tanımı, Etiyolojisi,Belirtileri. 96/97 Kardiyoloji Günleri. İzmir, 1996.
76. Arık N: Nefroloji Kitabı. Birinci Baskı, Deniz Matbaacılık, İstanbul, 2001.
77. Türkmen F.: Hemodiyaliz Seminer El Kitabı. 1. Baskı, s:52-67, Deniz Ofset Matbaacılık, İstanbul, 2002.

- 78.** Akpolat T, Utaş C, Süleymanlar G: Nefroloji El kitabı. 3. Basım; 328-329, Nobel Tıp Kitabevi, İstanbul, 2002.
- 79.** Zawada ET: Indications for dialysis. Handbook for dialysis. Daugirdas JT, Ing TS (ed) Little, Brown and Company, Boston 2003:3-9.
- 80.** Sorkin MI, Diaz-Buxo JA: Physiology of peritoneal dialysis. Handbook of Dialysis. Daugirdas JT, Ing TS (ed) Little Brown and Company, Boston 1994:92-120.
- 81.** Glokal R, Mallick NP: Peritoneal Dialysis. *The Lancet* 1999;353:822-832.
- 82.** Alex D, Cameron S, Grunfeld J: Oxford Textbook Clinical Nephrology. 2nd Edition, Vol.3, pp. 2049-2572, Oxford University Press, Newyork, 1988.
- 83.** William L, Henrich M.D: Principles and Practice of Dialysis. 2nd Edition, pp.180-234, Wolter Kluwer Company, Philadelphia, London, Tokyo, 1999.
- 84.** Urden LD, Stacy K; Critical Care Nursing. Pp.329-335, Mosby Press, Philadelphia, London, 2000.
- 85.** Türkmen F: Hemodiyaliz Seminer El Kitabı. 1. Baskı, 52-67, Deniz Ofset Matbaacılık, İstanbul, 2002.
- 86.** Guyton A, Hall J: Textbook Medikal Physiology. Ed. Hayrunisa C, 10th Edition, 1220-1242, Nobel Tıp Kitabevi, İstanbul, 2001.
- 87.** Valderrabano F, Jofre R, Lopez-Gomez JM. Quality of Life in end stage renal disease patients. *Am soc Nephrol* 1995;6:1418-1426.
- 88.** Akoğlu E, Süleymanlar G. Kronik Böbrek Yetersizliği, Temel İç Hastalıkları s. 769-777, Güneş Kitapevi, 1996.
- 89.** Walsh P.C, Retik A.B, Vaughan E.D, Wein A.J: Campbell Urology, 8th Edn.
- 90.** Byung Pal Yu. Cellular defence against from reactive oxygen species. *Am Physiol Soc* 1994;74(1):139-162.
- 91.** John M.C. Gutteridge. Lipid peroxidation and antioxidants as biomarkers of tissue damage. *Clin Chem* 1995;41(12):1819-1828.
- 92.** Winrow V, Winyard P, Morris C, Blake D. Free radicals in inflammation: second messengers and mediators of tissue destruction. *Brit Med Bulletin* 1993;49(3):506-522.

- 93.** Davis Conference. Discussants: Halliwell B, Borish E, Pryor W, Ames B, Saul R, McCord J et.al. Oxygen Radicals and Human Disease. *Ann Int Med* 1987;107:526-545.
- 94.** Bast A, Haenen G, Doelman C. Oxidants and antioxidants: State of the Art. *Am J Med* 1991;91(3C):1S-13S.87.
- 95.** Halliwell B, Gutteridge J. Oxygen free radicals and iron in relation to biology and medicine: some problems and concepts. *Arch Biochem Biophys* 1986;246(2):501-514.
- 96.** Hinder RJ, Stein HJ. Oxygen-derived free radicals. *Arch Surg* 1996;126:104-105.
- 97.** Ertan T, Soran A, Kılıç M, Aşlar AK, Koç M, Cengiz O. Kan malondialdehit ve total antioksidan seviyenin önemi. *Cerrahi Tıp Bülteni* 2001;2(4);154-167.
- 98.** Witko-Sarsat, Friendlander M, Capeillere- Blandin C, Nguyen AT, Zingraff J et. al. Advanced oxidation protein products as a novel marker of oxidative stress in uremia. *Kidney Int* 1996;49(5):1304-1313.
- 99.** Slater TF. Free radicals, mechanism in tissue injury. *Biochem J* 1984;222:1-15.
- 100.** Cavdar C, Sifil A, Çamsarı T. Reaktif oksijen partikülleri ve antioksidan savunma. *Türk Nefroloji Diyaliz Transplantasyon Dergisi* 1997;3(4):92-95.
- 101.** Frei B. Reactive oxygen species and antioxidant vitamins, mechanism of action. *Am J Med* 1994;97:119-125.
- 102.** Locatelli F, Canaud B, Eckardt KU, Stenvinkel P, Wanner C, Zoccali C. Oxidative stress in end-stage renal disease: an emerging threat to patient outcome. *Nephrol Dial Transplant* 2003;18:1272-1280.
- 103.** Cavdar C, Sifil A, Çamsarı T. Hastalıkların patogenez ve tedavisinde reaktif oksijen partikülleri ve antioksidanlar. *Türk Nefroloji Diyaliz Transplantasyon Dergisi* 1997;3/4:96-101.
- 104.** Clermont G, Lecour S, Lahet JJ, Siohan P, Vergerly C, Chevet D et. al. Alteration in plasma antioxidant capacities in chronic renal failure and hemodialysis patients: a possible explanation for the increased cardiovascular risk in these patients. *Cardiovasc Res* 2000;47:618-623.
- 105.** Galle J. Oxidative stress in chronic renal failure. *Nephrol Dial Transplant* 2001;16:2135-2137.

- 106.** Klahr S, Amico GD. Second International Symposium on Lipids, Atherosclerosis and the Kidney: summary of scientific presentations. *Nephrol Dial Transplant* 1994;9:1660-1663.
- 107.** Sutherland W, Walker R, Ball MJ, Stapley SA, Robertson MC. Oxidation of low density lipoproteins from patients with renal failure or renal transplants. *Kidney Int* 1995;48:227-236.
- 108.** Lim PS, Chang YM, Thien YM, Wang NP, Yang CC, Chen TT et. al. 8-Iso-prostaglandin F2 α as a useful clinical biomarkers of oxidative stress in ESRD patients. *Blood Purif* 2002;20:537-542.
- 109.** Bolton C, Downs LG, Victory JG, Dwight JV, Tomson C, Mackness MI et. al. Endothelial dysfunction in chronic renal failure. Roles of lipoprotein oxidation and pro-inflammatory cytokines. *Nephrol Dial Transplant* 2001;16:1189-1197.
- 110.** Gali F, Rovidati S, Benedetti S, Buoncristiani U, Covarelli C, Floridi A et. al. Over expression of erythrocyte glutathione S-transferase in uremia and dialysis. *Clin Chem* 1999;45/10:1781-1788.
- 111.** Naets JP. Hematologic disorders in renal failure. *Nephron* 1975;14:181-194.
- 112.** Klemm A, Voigt C, Friedrich M, Fünfstück R, Sperschneider H, Jager E et al. Determination of erythrocyte antioxidant capacity in haemodialysis patients using electron paramagnetic resonance. *Nephrol Dial Transplant* 2001;16:2166-2171.
- 113.** Miyazaki H, Matsuoka H, Itabe H, Usui M, Ueda S, Okuda S et al. Hemodialysis impairs endothelial function via oxidative stress. *Circulation* 2000;101:1002-1006.
- 114.** Camsarı T, Cavdar C, Öztüre H, Önvural B, Şemin I, Çelik A et al. Effects of conventional heparin and low-molecular-weight heparin treatment on lipid metabolism during a single hemodialysis session. *Nephron* 1999;82:286-288.
- 115.** Nourooz-Zadeh J. Effects of dialysis on oxidative stress in uremia. *Redox Rep* 1999;4(1):17-22.
- 116.** Balashova TS, Rudko I, Ermolenko VM, Tsalenchuk IP, Kubatiev AA. Lipid peroxidation as a possible mechanism of erythrocyte damage in patients with chronic kidney failure on hemodialysis. *Ter Arkh* 1992;64(6):66-69.

- 117.** Mayer B, Zitta S, Greilberger J, Holzer H, Reibner G, Hermetter A et al. Effect of hemodialysis on the antioxidative properties of serum. *Biochim Biophys Acta* 2003;1638(3):267-272.
- 118.** Garry J, Handelman. Efforts to determine the role of oxidant stress in dialysis outcomes. *Semin Dialysis* 2003;16(6):488-491.
- 119.** Gali F, Ronco C. Oxidant stress in haemodialysis. *Nephron* 2000;84:1-5.
- 120.** Rousselot DB, Jaudon MC, Issad B, Cacoub P, Congy F, Jardel C. Antioxidant status of elderly chronic renal patients treated by continuous ambulatory peritoneal dialysis. *Nephrol Dial Transplant* 1997;12:1399-1405.
- 121.** Ozden M, Maral H, Akaydin D, Cetinalp P, Kalender B. Erythrocyte glutathione peroxidase activity, plasma malondialdehyde and erythrocyte glutathione levels in hemodialysis and CAPD patients. *Clin Biochem* 2002;35(4):269-273.
- 122.** Ross EA, Koo LC, Moberly JB. Low whole blood erythrocyte levels of glutathione in hemodialysis and peritoneal dialysis patients. *Am J Kidney Dis* 1997;30(4):489-494.
- 123.** Contestabile A. Roles of NMDA receptor activity and nitric oxide production in brain development. *Brain Res Rev.* 2000;32(2-3):476-509.
- 124.** Halliwell B, Gutteridge JM. Free Radicals in Biology and Medicine. Third edition. Oxford University Press, New York 1999;27-34:73-122.
- 125.** Koşay S. Nitrik oksidin patolojik olaylardaki rolü. Ege Üniversitesi Basımevi, Bornova-İzmir, 1996.
- 126.** Usmar VD, Radomski M. Free radicals in the vasculature: the good, the bad and the ugly. *The Biochemist.* 1994;16(5):15-22.
- 127.** Alderton WK, Cooper CE, Knowles RG. Nitric oxide synthases: structure, function and inhibition. *Biochem J.* 2001;357(Pt 3):593-615.
- 128.** Koşay S. Nitrik oksidin tanımı ve tarihçesi. Ege Üniversitesi Tıp Fakültesi. 1996;1-53.

- 129.** Matheis G, Sherman MP, Buckberg G, Haybron WA, Young WN and Ignarro L. Role of L-arginine-nitric oxide pathway in myocardial reoxygenation injury. *Am J Physiol* 1992;262:616-620.
- 130.** Harrison DG, Armstrong ML, Freeman PC, Heistad DD. Restoration of endothelium-dependent relaxation by dietary treatment of atherosclerosis. *J Clin Invest* 1987;80:1808.
- 131.** Faraci FM, Brian JE Jr. Nitric oxide and the cerebral circulation. *Stroke* 1994;25(3):692-703.
- 132.** Iadecola C, Pelligrino DA, Moskowitz MA, Lassen NA. Nitric oxide synthase inhibition and cerebrovascular regulation. *J Cereb Blood flow Metab* 1994;14:175-92.
- 133.** Çakatay U, Telci A. Oksidatif protein hasarı ve saptanmasında kullanılan markırlar. *İst. Tıp Fak. Mecmuası*. 2000;63:3.
- 134.** Archer S. Measurement of nitric oxide in biological models. *FASEB J*. 1993;7(2):349-60.
- 135.** Kiechle FL, Malinski T. Nitric oxide. Biochemistry, Pathophysiology, and detection. *Am J Clin Pathol*. 1993;100(5):567-75.
- 136.** Stamler JS, Singel DJ, Loscalzo J. Biochemistry of nitric oxide and its redox activated forms. *Science*. 1992;258(5090):1898-902.
- 137.** Choi DW: Calcium-Mediated Neurotoxicity: Relationship to Specific Channel Types and Role in Ischemic Damage. *Trends in Neuroscience* 1988;11:465-469.
- 138.** Erbaş D. Nitrik oksit: Fizyolojik önemi ve çeşitli hastalıklardaki rolü. *Klinik Gelişim*. 1998;11:376-380.
- 139.** Grisham MB, Jourdain D, Wink DA. Nitric oxide. I. Physiological chemistry of nitric oxide and its metabolites: implications in inflammation. *Am J Physiol*. 1999;276(2 Pt 1):G315-21.

- 140.** Ortega Mateo A, Amaya Aleixandre de Artinano. Nitric oxide reactivity and mechanism involved in its biological effects. *Pharmacol Res.* 2000;42(5):421-7.
- 141.** MacMicking J, Xie QW, Nathan C. Nitric Oxide and macrophage function. *Annu Rev Immunol.* 1997;15:323-50.
- 142.** Marletta MA. Nitric oxide synthase structure and mechanism. *J Biol Chem.* 1993;268(17):12231-4.
- 143.** Moncada S, Palmer RM, Higgs EA. Nitric oxide: physiology, pathophysiology and pharmacology. *Pharmacol Rev.* 1991;43(2):109-42.
- 144.** Kendall HK, Marshall RI, Bartold PM. Nitric oxide and tissue destruction. *Oral Dis.* 2001;7(1):2-10.
- 145.** Stuehr DJ. Mammalian nitric oxide synthases. *Biochim Biophys Acta* 1999;1411(2-3role of peroxynit):217-30.
- 146.** Torreilles F, Salman-Tabcheh S, Guerin M, Torreilles J. Neurodegenerative disorders: the role of peroxynitrite. *Brain Res Brain Res Rev.* 1999;30(2):153-63.
- 147.** Koppenol WH, Moreno JJ, Pryor WA, Ischiropoulos H, Beckman JS. Peroxynitrite, a cloaked oxidant formed by nitric oxide and superoxide. *Chem Res Toxicol.* 1992;5(6):834-42.
- 148.** Muscara MN, Wallace JL. Nitric Oxide. V. Therapeutic potential of nitric oxide donors and inhibitors. *Am J Physiol.* 1999;276(6 Pt 1):G1313-6.
- 149.** Davies MG, Fulton GJ, Happens PO. Clinical biology of nitric oxide. *Br J Surg* 1995;82:1598-1610.
- 150.** Star RA. Nitric oxide. *Am J Med Sci* 1993;306(5):348-58.

- 151.** Goldstein S, Squadrito GL, Pryor WA, Czapski G. Direct and indirect oxidations by peroxynitrite, neither involving the hydroxyl radical. *Free Radic. Biol Med.* 1996;21(7):965-74.
- 152.** Pfeiffer S, Gorren AC, Schmidt K, Werner ER, Hansert B, Bohle DS, Mayer B. Metabolic fate of peroxynitrite in aqueous solution. Reaction with nitric oxide and pH-dependent decomposition to nitrite and oxygen in a 2:1 stoichiometry. *J Biol Chem.* 1997;272(6):3465-70.
- 153.** White CP, Patel RP, Darley Usmar V. Nitric Oxide donor generation from reactions of peroxynitrite. *Methods Enzymol.* 1999;301:288-98.
- 154.** Eiserich JP, Patel RP, O'Donnell VB. Pathophysiology of nitric oxide and related species: free radical reactions and modification of biomolecules. *Mol Aspects Med.* 1998;19(4-5):221-357.
- 155.** Beckman JS, Koppenol WH: Nitric oxide, superoxide and peroxynitrite: the good, the bad, and ugly. *Am J Physiol.* 1996;271(5 Pt 1)(Abst):C1424-37.
- 156.** Denicola A, Freeman BA, Trujillo M, Radi R. Peroxynitrite reaction with carbon dioxide/bicarbonate: kinetics and influence on peroxynitrite-mediated oxidations. *Arch Biochem Biophys.* 1996;333(1):49-58.
- 157.** Hughes MN. Relationships between nitric oxide, nitroxyl ion, nitrosonium cation and peroxynitrite. *Biochim Biophys Acta.* 1999;1411(2-3):263-72.
- 158.** Radi R, Beckman JS, Bush KM, Freeman BA. Peroxynitrite-induced membrane lipid peroxidation: the cytotoxic potential of superoxide and nitric oxide. *Arch Biochem Biophys.* 1991;288(2):481-7.
- 159.** Berlett BS, Stadtman ER. Protein oxidation in aging, disease and oxidative stress. *J Biol Chem.* 1997;272:203-13.

- 160.** Halliwell B. What nitrates tyrosine? Is nitrotyrosine specific as a biomarker of peroxynitrite formation in vivo? *FEBS Lett.* 1997;411(2-3):157-60.
- 161.** Yi D, Ingelse BA, Duncan MW, Smythe GA. Quantification of 3-nitrotyrosine in biological tissues and fluids: generating valid results by eliminating artifactual formation. *J Am Soc Mass spectrom.* 2000;11(6):578-86.
- 162.** Patel RP, Mc Andrew J, Sellak H, White CR, Jo H, Freeman BA, Darley-Usmar VM. Biological aspects of reactive nitrogen species. *Biochim Biophys Acta.* 1999;1411(2-3):385-400.
- 163.** Briviba K, Klotz LO, Sies H. Defenses against peroxynitrite. *Methods Enzymol.* 1999;301:301-11.
- 164.** Inoue H, Hisamatsu K, Ando K, Ajisaka R, Kumagai N. Determination of nitrotyrosine and related compounds in biological specimens by competitive enzyme immunoassay. *Nitric Oxide.* 2002;7(1):11-17.
- 165.** Van der Vliet A, Eiserich JP, Kaur H, Cross CE, Halliwell B. Nitrotyrosine as biomarker for reactive nitrogen species. *Methods Enzymol.* 1996;269:175-84.
- 166.** Ye YZ, Strong M, Huang ZQ, Beckman JS. Antibodies that recognize nitrotyrosine. *Methods Enzymol.* 1996;269:201-9.
- 167.** Ohsima H, Friesen M, Brouet I, Bartsch H. Nitrotyrosine as a new marker for endogenous nitrosation and nitration of proteins. *Food Chem Toxicol.* 1990;28(9):647-52.
- 168.** Herce Pagliai C, Kotecha S, Shuker DE. Analytical methods for 3-nitrotyrosine as a marker of exposure to reactive nitrogen species: a review. *Nitric Oxide.* 1998;2(5):324-36.

- 169.** Zelko IN, Mariani TJ, Folz RJ. Superoxide dismutase multigene family: a comparison of the CuZn-SOD (SOD1), Mn-SOD (SOD2), and EC-SOD (SOD3) gene structures, evolution, and expression. *Free Radic Biol Med* 2002;33(3):337-49.
- 170.** Weisiger RA, Fridovich I. Mitochondrial superoxide simutase. Site of synthesis and intramitochondrial localization. *J Biol Chem* 1973;248(13):4793-6.
- 171.** Kinnula VL, Torkkeli T, Kristo P, Sormunen R, Soini Y, Paakkö P, Ollikoinen T, Kahlos K, Hirvonen A, Knuutila S. Ultrastructural and chromosomal studies on manganese superoxide dismutase in malignant mesothelioma. *Am J Respir Cell Mol Biol* 2004;31(2):147-53.
- 172.** Galecki P, Pietras T, Szemraj J. Manganese superoxide dismutase gene (MnSOD) polimorphism in schizophrenics with tardive dyskinesia from central Poland. *Psychiatr Pol* 2006; 40(5):937-48.
- 173.** Rulisek L, Ryde U. Structure of reduced and oxidized manganese superoxide dismutase: a combined computational and experimental approach. *J Phys Chem B* 2006;110(23):11511-8.
- 174.** Kettle AJ. Myeloperoxidase: a key regulator of neutrophil oxidant production. *Redox Rep* 1997;3:3-5.
- 175.** Klebanotf SJ. Myeloperoxidase: Friend and Foe. *J Leukoc Biol* 2005;77:598- 625.
- 176.** Johnson NW. Crevicular fluid-based diagnostic tests. *Cur Oppion Dent.*1991;1:52-65.
- 177.** Hampton MB, Kettle AJ, Winterbourn CC. Inside the neutrophil phagosome: oxidant, myeloperoxidase and bacterial killing. *Blood* 1998;92(9):3007-17.
- 178.** Malle E, Marsche G, Panzenboeck U, Sattler W. Myeloperoxidase-mediated oxidation of high-density lipoproteins: Fingerprints of newly recognized potential proatherogenic lipoproteins. *Arch Biochem Biophy* 2006;445:245-255.

- 179.** Malle E, Buch T, Gröne HJ. Myeloperoxidase in kidney disease. *Kidney Int.* 2003;64:1956-1967.
- 180.** Podrez EA, Abu-Soud HM, Hazen SL. Myeloperoxidase-generated oxidants and atherosclerosis. *Free Radic.Biol. Med.*2000;28:1717-1725.
- 181.** Reynolds WF, Rhee J, Maciejewski D, Paladino T, Sieburg H, Maki RA, Masliah E. Myeloperoxidase polymorphism is associated with gender specific risk for Alzheimer's disease. *Exp Neurol.* 1999;155:31-41.
- 182.** Kaminska B. MAPK signalling pathways as molecular targets for antiinflammatory therapy from molecular mechanisms to therapeutic benefits. *Biochim Biophys Acta* 2005;1754:253-62.
- 183.** Kostadinova R, Wahli W, Michalik L. PPARs in disease: control mechanisms of inflammation. *Curr Med Chem* 2005;12:2995-3009.
- 184.** Hassewander O, Young IS. Oxidative stress in chronic renal failure. *Free Radic Res*, 1998;29:1-11.
- 185.** Mohora M, Mircescu G, Cirjan C, Mihaliescu I, Girneata L, Ursea N, Dinu V. Effect of hemodialysis on lipid peroxidation and antioxidant system in patients with chronic renal failure. *Rom J Intern Med* 1995;33:237-242.
- 186.** Haklar G, Yegenaga I, Yalcin AS. Evaluation of oxidant stress in chronic hemodialysis patients: use of different parameters. *Clin Chim Acta* 1995;234:109-114.
- 187.** Gutterige JMC. Lipid peroxidation and antioxidants as biomarkers of tissue damage. *Clin Chem* 1995;41(12):1819-28.
- 188.** Beckman JS, Beckman TW, Chen J, Marshall PA, Freeman BA. Apparent hydroxyl radical production by peroxynitrite: implications for endothelial injury from nitric oxide and superoxide. *Proc Natl Acad Sci USA* 1990;87,1620-1624.

- 189.** Ward R, Mcleish K. Polymorphonuclear leukocyte oxidative burst is enhanced in patients with chronic renal insufficiency. *J Am Soc Nephrol* 1994;5:1967-1702.
- 190.** Chen MF, Chang CL, Liou SY. Increase in resting levels of superoxide anion in the whole blood of uremic patients on chronic hemodialysis. *Blood Purif* 16:290-300,1998.
- 191.** Stroncek DF, Keshaviah P, Craddock PR, et al. Effect of dialyzer reuse on complement activation and neutropenia in hemodialysis. *J Lab Clin Med* 1984;104:304-311.
- 192.** Craddock PR, Hammerschmidt DE. Complement mediated granulocyte activation and down-regulation during hemodialysis. *ASAIO J* 1984;7:50-56.
- 193.** Herbelin A, Nguyen AT, Zingraff J et al. Influence of uremia and hemodialysis on circulation interleukin-1 and tumor necrosis factor. *Kidney Int* 1990;37:116-125.
- 194.** Luger A, Kovarik J, Stummvoll HK et al. Blood membran interaction in hemodialysis leads to increased cytokin production. *Kidney Int* 1987;32:84-88.
- 195.** Lander H. An essential role for free radicals and derived species in signal transduction. *FASEB J* 1997;11:118-124.
- 196.** Blandin CC, Gausson V, Nguyen AT, Latscha BD, Drüeke T, Sarsat VW. Respective role of uraemic toxins and myeloperoxidase in the uraemic state. *Nephrol Dial Transplant* 2006;21:1555-1563.
- 197.** Daniels I, Crouch SPM, Lindsay MA, Morgan AG, Burden RP, Fletcher J. Primary and secodary granule release by polymorphonuclear leukocytes exposed to peritoneal dialysis effluent. *Clinical and Diagnostic Laboratory Immunology* 1994;1(2):227-231.
- 198.** Caimi G, Carollo C, Montana M, Latrino R, Bondi B, Presti RL. Nitric oxide metabolites, leukocyte activation markers and oxidative status in dialyzed subjects. *Blood Purif* 2009;27:194-198.
- 199.** Marchand L, Seifried A, Lum A, Wilkens LR. Association of the Myeloperoxidase 463G/A Polymorphism with Lung Cancer Risk. *Cancer Epidemiology, Biomarkers & Prevention* 2000;9:181-184.

- 200.** Doi K, Noiri E, Maeda R, Nakao A, Kobayashi S, Tokunaga K, Fujita T. Functional Polymorphism of the Myeloperoxidase Gene in Hypertensive Nephrosclerosis Dialysis Patients. *Hypertens Res* 2007;30(12):1193-1198.
- 201.** Buraczynska K, Koziol-Montewka M, Majdan M, Ksiazek A. Polymorphisms of tumor necrosis factor and myeloperoxidase genes in patients with chronic renal failure on peritoneal dialysis. *Mol Diagn* 2003;7(3-4):175-180.
- 202.** Möllsten A, Jorsal A, Lajer M, Vionnet N, Tarnow L. The V16A polymorphism in SOD2 is associated with increased risk of diabetic nephropathy and cardiovascular disease in type 1 diabetes. *Diabetologia* 2009;52(12):2590-3.