

**T.C.
FIRAT ÜNİVERSİTESİ
TIP FAKÜLTESİ
İÇ HASTALIKLARI ANABİLİM DALI**

**PERİTON DİYALİZİ HASTALARINDA İZOFLAVONLARIN
PARAOKSONAZ VE ADİPONEKTİNE ETKİLERİ**

**UZMANLIK TEZİ
Dr. ELİF KILIÇ KAN**

**TEZ DANIŞMANI
Yrd. Doç. Dr. BİLGE AYGİN**

ELAZIĞ-2008

DEKANLIK ONAYI

Prof. Dr. Ömer L. ERHAN

Dekan

Bu tez Uzmanlık Tez standartlarına uygun bulunmuştur.

Prof. Dr. İ. Halil BAHÇECİOĞLU

İç Hastalıkları Anabilim Dalı Başkanı

Tez tarafımızdan okunmuş, kapsam ve kalite yönünden Uzmanlık Tezi olarak kabul edilmiştir.

Yrd. Doç. Dr. Bilge Aygen

Danışman

Uzmanlık Sınavı Jüri Üyeleri

.....

.....

.....

.....

.....

.....

.....

Bu tez; Fırat Üniversitesi Bilimsel Araştırma Projeleri (FÜBAP) yönetim birimi başkanlığı tarafından 1487 no'lu proje ile desteklenmiştir.

TEŞEKKÜR

Uzmanlık eğitimin süresince eğitime büyük katkıları olan başta sayın hocam Prof. Dr. İbrahim Halil Bahçecioğlu olmak üzere tüm değerli İç Hastalıkları hocalarıma, asistan arkadaşlarıma, bu tezi hazırlamamda katkılarından dolayı öncelikle tez hocam Yrd. Doç. Dr. Bilge Aygen'e ve katkılarından dolayı Doç. Dr. Nevin İlhan'a, Nefroloji Bilim Dalı öğretim üyeleri sayın Prof. Dr. Hüseyin Çeliker ve Doç. Dr. Ayhan Doğukan hocalarıma ve periton diyaliz hemşireleri Mine Çevik ve Aslı Yıldız Yılmaz'a ayrı ayrı şükranlarımı sunarım. Son olarak uzmanlık eğitiminin başından bitimine kadar beni her konuda destekleyen sevgili eşim Emrah Kan'a ve aileme teşekkür ederim.

İÇİNDEKİLER

	Sayfa
İÇİNDEKİLER.....	v
TABLO LİSTESİ.....	vii
ŞEKİL LİSTESİ	viii
KISALTMALAR LİSTESİ.....	ix
1-ÖZET	1
3-GİRİŞ	5
3.1 Kronik Böbrek Yetmezliği	6
3.1.1 Kronik Böbrek Yetmezliğinin Epidemiyolojisi	6
3.1.2 Kronik Böbrek Yetmezliği Etiyolojisi.....	7
3.1.3 Kronik Böbrek Yetmezliği Patofizyolojisi	8
3.1.4 Kronik Böbrek Yetmezliği Kliniği.....	10
3.2 Oksidatif Stres.....	15
3.2.1 Oksidatif stres belirleyicileri.....	16
3.3 Antioksidan savunma sistemi	17
3.3.1 Non-enzimatik Antioksidanlar	19
3.3.2 Enzimatik anti-oksidanlar	19
3.4 Kronik Böbrek Yetmezliğinde Oksidatif Stres ve Antioksidanlar	21
3.5 Kronik Böbrek Yetmezliğinde İnflamasyon.....	22
3.6 Adiponektin	22
3.6.1 Kronik Böbrek Yetmezliğinde Adiponektin.....	24
3.7 Paraoksonaz	25
3.7.1 Paraoksonazın yapısı	26
3.7.2 Paraoksonazın fonksiyonları	28
3.7.3 Kronik Böbrek Yetmezliğinde Paraoksonaz.....	30
3.8 Okside LDL	30
3.8.1 Oksidasyon Mekanizması	31
3.9 Fitoöstrojenler.....	32
3.9.1 Flavanoidler	33
3.9.2 İzoflavonların koroner kalp hastalığını önleme mekanizması.....	35
3.9.3 İzoflavonların antioksidan aktivitesi	36

4-GEREÇ VE YÖNTEM.....	37
4.1 Hastalar ve Çalışma Yöntemi	37
4.2 Laboratuvar Analizi	38
4.3 İstatistik yöntemi.....	39
5-BULGULAR.....	40
6-TARTIŞMA	46
7-KAYNAKLAR.....	56
8-ÖZGEÇMİŞ	69

TABLO LİSTESİ

Tablo 1 Türkiye’de 2006 yılında yeni hemodiyaliz hastalarında etiyoloji	7
Tablo 2 Türkiye’de 2006 yılında yeni periton diyaliz hastalarında etiyoloji	8
Tablo 3 Antioksidan belirleyicileri1	18
Tablo 4 Çeşitli dokularda oksidatif streste önem taşıyan tepkimeler	21
Tablo 5 Hastaların demografik özellikleri.....	40
Tablo 6 Hastaların tedavi öncesi ve sonrası biyokimyasal parametreleri	41
Tablo 7 Hastaların tedavi öncesi ve sonrası oksidatif stres belirteçleri	41
Tablo 8 Hastaların tedavi öncesi ve sonrası antioksidatif stres belirteçleri	43

ŞEKİL LİSTESİ

Şekil 1 Biyolojik sistemde oksidatif stresi değerlendirme belirleyicileri.....	17
Şekil 2 Hastaların tedavi öncesi ve sonrası MDA ortalamaları	42
Şekil 3 Hastaların tedavi öncesi ve sonrası okside LDL ortalamaları.....	42
Şekil 4 Hastaların tedavi öncesi ve sonrası adiponektin ortalamaları	44
Şekil 5 Hastaların tedavi öncesi ve sonrası paraoksonaz ortalamaları	44
Şekil 6 Hastaların tedavi öncesi ve sonrası arilesteraz ortalamaları	45

KISALTMALAR LİSTESİ

APD	:Aletli periton diyalizi
ARE	:Ariesteraz
AO	:Antioksidan
AS	:Antioksidatif sistem
BUN	:Kan üre nitrojeni
CRP	:C reaktif protein
Cu	:Bakır
GFR	:Glomerüler filtrasyon hızı
GSH	:Glutasyon
GSH-Px	:Glutasyon peroksidaz
HD	:Hemodiyaliz
HDL	:Yüksek dansiteli lipoprotein
Hs-CRP	:Yüksek sensitif CRP
H₂O₂	:Hidrojen peroksit
IL-6	:İnterlökin 6
KBY	:Kronik böbrek yetmezliği
LDL	:Düşük dansiteli lipoprotein
MDA	:Malondialdehid
Mn	:Mangan
NO	:Nitrik oksid
Ok-LDL	:Okside LDL
OS	:Oksidatif stres
PD	:Periton diyalizi
PON1	:Paraoksonaz enzimi
RNS	:Reaktif nitrojen ürünleri
ROS	:Reaktif oksijen ürünleri
SAPD	:Sürekli ayaktan periton diyalizi
Se	:Selenyum
SOD	:Süperoksid dismutaz
TG	:Trigliserid
TK	:Total kolesterol
TNF-α	:Tümör nekroz faktör α

1-ÖZET

Oksidatif stresin; ateroskleroz, hipertansiyon, malignite gelişimi ve yaşlanma ile ilişkili olduğu ve üremi gibi kronik patolojik durumlarda uygunsuz ve uyumsuz bir şekilde artabildiği gözlenmiştir. Oksijen radikal yapımının artışı ve/veya antioksidan sistemlerin yetersizliği kronik böbrek yetmezliğinde patogeneze katkıda bulunur. Bu çalışmada amacımız antioksidan özelliği olan izoflavonun sürekli ayaktan periton diyalizi uygulayan kronik böbrek yetmezlikli hastalarda oksidatif-antioksidatif sistem üzerine olan etkilerini incelemektir.

Çalışmaya 30 periton diyalizi uygulayan hasta alındı. Hastalardan iki tanesi gastrointestinal yakınmalar bir tanesi ise renal transplantasyon uygulanması nedeniyle çalışmadan ayrıldığı için 27 hasta ile çalışma tamamlandı. Tüm diyaliz hastalarına günde iki kez oral yolla 40 mg soya izoflavonları (Isoflavin® tablet, Mikro-Gen) 10 hafta süresince verildi. Tüm hastaların izoflavon tedavi öncesi ve sonrası total kolesterol, trigliserid, LDL kolesterol, HDL kolesterol, hs-CRP, okside LDL, malondialdehid, adiponektin, paraoksonaz ve arilesteraz değerleri ölçülerek istatistiksel analizleri yapıldı.

On hafta süresince verilen izoflavon tedavisi sonrasında tedavi öncesine göre total kolesterol, LDL kolesterol, trigliserid düzeyleri ile inflamasyon belirteçlerinden biri olan hs-CRP ve oksidatif stres belirteçleri olan okside LDL ve malondialdehid düzeylerinde istatistiksel olarak anlamlı (sırasıyla; $p<0.001$, $p=0.005$, $p<0.001$, $p<0.001$, $p<0.001$, $p=0.04$) azalmalar saptandı. Antioksidatif özellikleri olan adiponektin, paraoksonaz, arilesteraz düzeyleri ise tedavi sonrasında öncesine göre istatistiksel olarak anlamlı (sırasıyla; $p=0.002$, $p=0.03$, $p<0.001$) yüksek bulundu.

Sonuç olarak; antilipojenik, antihipertansif ve vasküler sağlığı geliştirici özellikleri bulunan soya izoflavonlarının kronik böbrek yetmezlikli hastalarda

kullanımı ile antioksidatif sistem üzerine olumlu etkiler elde edilerek inflamatuvar, aterogenetik süreç üzerine faydalı etkiler sağlanabilir.

Anahtar kelimeler: Oksidatif stres, inflamasyon, periton diyalizi, izoflavon, adiponektin, paraoksonaz

2-ABSTRACT

Effects of isoflavones on paraoxonase and adiponectin in continuous ambulatory peritoneal dialysis patients

It is shown that oxidative stress is associated with atherosclerosis, hypertension, developing of malignancy and aging and it can be elevated inadequately in chronic pathologic states like as uremia. Elevation of oxidized radicals production and insufficiency of antioxidant systems contribute to pathogenesis of chronic renal failure. We purpose to investigate the effect of isoflavone on the oxidative and antioxidative systems in chronic renal failure patients who administer continuous ambulatory peritoneal dialysis.

30 patients undergoing peritoneal dialysis was enrolled in the study. Two of them because of gastrointestinal side effects and one of them because of renal transplantation leaved the study and the study was completed with 27 patients. 40 mg soy isoflavones (Isoflavin®, Mikro-Gen) 2 times per day was given to all patients during 10 weeks. Before and after the treatment of isoflavone total cholesterol, triglyceride, LDL cholesterol, HDL cholesterol, hs-CRP, oxidized-LDL, malondialdehyde, adiponectin, paraoxonase and arylesterase values were measured and statistical analyses was made.

It is determined that the levels of total cholesterol, LDL cholesterol, triglyceride and one of the inflammation marker hs-CRP and oxidative stress markers oxidized LDL and malondialdehyde was statistically lower (in order; $p<0.001$, $p=0.005$, $p<0.001$, $p<0.001$, $p<0.001$, $p=0.04$) after the treatment with isoflavones than the beginning of treatment. The levels of adiponectin, paraoxonase and arylesterase which has antioxidant properties was statistically higher (in order; $p=0.002$, $p=0.03$, $p<0.001$) after the treatment than the basic levels.

Finally; it can be supplied useful effects on inflamatur and atherosclerotic process by using of isoflavones which has antilipogenic, antihypertensive and improving vasculer health properties in end stage renal disease.

Key words: Oxidative stres, inflammation, peritoneal dialysis, isoflavone, adiponectin, paraoxonase.

3-GİRİŞ

Kronik böbrek yetmezliği (KBY), çeşitli hastalıklara bağlı nefronların ilerleyici ve düzelmesi mümkün olmayan kaybı ile karakterize olan bir tablodur. Primer hastalık kadar sekonder nedenlerin inhibisyonuna yönelik girişimler de kronik böbrek hastalığı progresyonunun önlenmesine katkıda bulunur. Böbrek yetmezliğinin tedavisindeki amaç atık maddeleri kandan uzaklaştırmak ve bozulmuş dengeleri yerine koymaktır. Üremik durumun ciddi komplikasyonlarını önlemek için renal replasman tedavilerine mümkün olan en kısa dönemde başlanılmalıdır (1,2).

Oksidatif stres (OS) serbest radikal oluşumu ile antioksidan savunma mekanizması arasındaki dengesizliktir. OS'nin ateroskleroz, hipertansiyon, malignite gelişimi ve yaşlanma ile ilişkili olduğu ve üremi gibi kronik patolojik durumlarda uygunsuz ve uyumsuz bir şekilde başlayabildiği gözlenmiştir. Birçok patolojik mekanizma ile birlikte oksijen radikallerinin üretimindeki artış KBY'nin patogeneze katkıda bulunur (3).

Fitoöstrojen ailesinden; soya izoflavonlarının konjuge halka yapıları ve hidroksil grupları sayesinde potansiyel antioksidan olarak, süperoksid anyonları ve lipid peroksid radikallerini temizledikleri ve serbest radikaller ile ilişkili olaylarda hidrojenasyon veya kompleks yapılar oluşturarak okside edici ajanları stabilize edebildikleri gösterilmiştir. İzoflavonlar östrojenik ve antiöstrojenik aktivitelerinin yanı sıra, hipolipidemik, antioksidan, antiproliferatif, antikanserojen ve antimikrobiyal özellik gösterirler (4,5).

Bu özelliklere bakıldığında izoflavonların kullanımının periton diyalizi hastalarında sık görülen hipertansiyon ve hiperlipidemide protektif etkileri olabileceği ve bu grupta en önemli ölüm nedeni olan kardiyovasküler nedenleri azaltabileceği düşünülmektedir.

Bu çalışmada sürekli ayaktan periton diyalizi uygulayan hastalara (SAPD) izoflavon tedavisinin antioksidan özellikleri olan paraoksonaz (PON1), arilesteraz (ARE), adiponektin ve oksidatif stres belirteçlerinden okside LDL (ok-LDL) ve malondialdehid (MDA) üzerine olan etkilerini incelemeyi amaçladık.

3.1 Kronik Böbrek Yetmezliği

Kronik böbrek yetmezliği, çeşitli hastalıklara bağlı olarak nefronların ilerleyici ve düzelmesi mümkün olmayan kaybı ile karakterize olan bir tablodur. Glomerüler filtrasyon hızında (GFR) geri dönüşümsüz azalma sonucu böbreğin sıvı-solüt dengesini ayarlamasında yetersizlik, metabolik ve endokrin fonksiyonlarda bozulma olarak tanımlanabilir. GFR'deki azalmanın hızı temelde yatan hastalığa göre değişkenlik gösterir. KBY'nin erken evresinde sadece böbreğin fonksiyonel rezervinde azalma vardır. Böbreğin ekskresyon, biyolojik ve regülatuar fonksiyonları genellikle iyi olduğundan klinik belirti ve/veya bulgu yoktur. Orta evrede böbrek yetersizliğinde azotemi oluşur ve anemi gibi bazı klinik belirtiler ortaya çıkabilirse de çoğunlukla hastalar asemptomatiktir.

İleri evreye ulaşmış böbrek yetmezliğinde GFR 25-30 ml/dk altına düşmüştür. Böbreğin ekskresyon, biyosentez ve regülasyon fonksiyonlarının büyük ölçüde bozulması klinik belirti ve bulguların ortaya çıkmasına neden olur. Son dönemde görülen bu semptom ve bulgular "üremik sendrom" olarak bilinir (1).

3.1.1 Kronik Böbrek Yetmezliğinin Epidemiyolojisi

Üremi uzun ve asemptomatik bir süreç olduğundan üremik hasta sayısı tam olarak bilinmemektedir. Ancak KBY geliştiğinde ve renal replasman tedavisi endike olduğunda kesin sayılar verilebilmektedir. 2006 yılında Türkiye'de renal replasman tedavisi gerektiren KBY nokta prevalansı milyon nüfus başına 578 iken insidansı milyon nüfus başına 189 olarak belirlenmiştir (6).

3.1.2 Kronik Böbrek Yetmezliği Etiyolojisi

Kronik böbrek yetmezliği, birçok nedenle gelişebilir. Bu nedenlerin sıklığı ülkelere göre değişmektedir. Genel olarak en sık görülen nedenler arasında glomerülonefrit, diyabet, hipertansiyon, polikistik böbrek hastalığı, obstrüktif üropati, interstisyel nefrit nadiren de kalıtsal böbrek hastalıkları vardır (1). Böbreklerin geri dönüşümsüz kaybına neden olan hastalıkların Türkiye ve dünyada benzer hastalıklar ve benzer oranlarda olduğu rapor edilmektedir.

Türkiye’de yeni hemodiyaliz ve periton diyalizi uygulanan hastaların etiyojileri Tablo 1 ve Tablo 2’de özetlenmiştir (6).

Tablo 1. Türkiye’de 2006 yılında yeni hemodiyaliz hastalarında etiyojisi

Etiyojisi	%
Diabetes mellitus	28.9
Hipertansiyon	23.3
Kronik glomerülonefrit	6.6
Ürolojik hastalıklar	6.1
Polikistik böbrek hastalıkları	5.3
Piyelonefrit	3.9
Amiloidoz	2.2
Renal vasküler hastalık	0.9
Diğer nedenler	4.7
Etiyojisi bilinmeyen	15.2
Bilgi yok	2.9

Tablo 2. Türkiye’de 2006 yılında yeni periton diyalizi hastalarında etiyoloji

Etiyoloji	%
Diabetes mellitus	21.1
Hipertansiyon	21.8
Kronik glomerülonefrit	13.1
Pyelonefrit	5.6
Ürolojik hastalıklar	5.5
Polikistik böbrek hastalıkları	4.0
Renal vasküler hastalık	1.1
Diğer nedenler	7.2
Etiyolojisi bilinmeyen	17.0
Bilgi yok	0.6

3.1.3 Kronik Böbrek Yetmezliği Patofizyolojisi

Birçok sekonder faktör KBY hastalarında böbrek fonksiyonlarının progresif olarak azalmasına neden olur. Bu durum birçok hastada uyaran faktör ortadan kalkmasına rağmen devam eden böbrek hasarını açıklar. Sistemik ve glomerüler hipertansiyon, proteinüri, hiperlipidemi, diyetle yüksek fosfor ve protein alınması, glomerül içi pıhtılaşma ve interstisyel nefrit durumları KBY ilerlemesine katkı yapan faktörlerdir (7).

Kronik böbrek yetmezliği progresyonu altta yatan nefropatiden bağımsız olarak glomerüllerdeki progresif skleroz ile ilişkilidir. İntraglomerüler ve ekstraglomerüler hücreler glomerülosklerozun başlatılması ve progresyonunda birlikte rol alırlar. Glomerüloskleroz, endotelial, mezengial veya epitelyal hücrelerden herhangi birisinin hasarlanması ile başlayabilir. Son dönemde histolojik incelemede glomerüler skleroz, ekstraselüler matriks artışı, interstisyel fibrozis ve

tübüler atrofi görülmesi primer hastalıktan bağımsız olarak ilerleyici böbrek hasarında ortak mekanizmaların rol oynadığını düşündürmektedir (8). Birçok hayvan modelinde progresif renal hasarda artmış intraglomerüler basınç gösterilmiştir ve indirekt çalışmalar insanlarda da benzer cevapların olduğunu gösterir. Renal hemodinamiklerdeki değişikliklere uzun dönemde en az 3 cevap oluşur:

- 1- Total GFR'yi sağlamak için nefron kaybına kompensatuar mekanizma oluşması
- 2- Primer renal vazodilatasyon
- 3- Glomerüler hastalıklarda glomerüler kapiller duvarın küçük solütlere ve suya geçirgenliğine adaptasyon (9).

Renal kitlede azalma, geriye kalan nefronların fonksiyonlarında artma ve hipertrofiye sebep olur. Bu kompensatris hipertrofi, vazoaktif moleküller, sitokinler ve büyüme faktörleri ile oluşturulur. Bu durum başlangıçta adaptif olarak gelişen hiperfiltrasyon ile ilgilidir. Sonuçta, kısa süreli bu değişiklikler kalan nefron kitesinde skleroza zemin hazırlayan maladaptif olayları başlatır (10).

İntraglomerüler hipertansiyon ve glomerüler hipertrofinin yanı sıra renal hasarlanmaya katkıda bulunan diğer nedenler aşağıdadır (11).

- 1- İnterstisyel kalsiyum fosfat birikimi ile birlikte fosfat retansiyonu
- 2- Artmış prostoglandin sentezi
- 3- Hiperlipidemi
- 4- Metabolik asidoz
- 5- Proteinüri
- 6- Tübülointerstisyel hastalıklar
- 7- Biriken üremik toksinler

3.1.4 Kronik Böbrek Yetmezliği Kliniği

Böbrek yetmezliği üremik durum denilen birçok bulgu ve semptom ile birlikte dir. Serum üre nitrojeni (BUN) ve plazma kreatinin seviyeleri ile semptom ve bulguların gelişimi arasında kayda değer bir korelasyon yoktur. Klinik tabloların oluşumuna hastalıkların ve kişilerin bireysel özellikleri yanında böbreklerin hasarlanma varlığında geliştirdikleri uyum mekanizmaları da katkıda bulunur. Böbreğin ilk bozulan fonksiyonlarından birisi, idrarı konsantre etme yeteneğinin azalmasıdır. Hastaların ilk semptomları; halsizlik, noktüri, nefes darlığı, idrar miktarında azalma, hipertansiyon, el, ayak ve göz çevresinde ödemdir. Böbrek yetmezliğinin erken dönemlerinde belirtiler çok belirgin olmayabilir (12).

İlerleyen dönemlerde KBY'nin etkilemediği sistem yok gibidir. Bunlar aşağıdaki gibi sıralanmıştır (1).

- 1- Nörolojik sistem:** Depresif ve irritatif bulgular, şahsiyet değişiklikleri, fotofobi, kaşıntı, yanma, ayaklarda parestezi, baş ağrısı
- 2- Gastrointestinal:** İştahsızlık, bulantı, kusma, multiple ülserler, glossit, stomatit
- 2- Kardiyovasküler ve pulmoner:** Perikardit, kardiyomegali, plöritis, hipertansiyon, aritmiler, damar kalsifikasyonları, ateroskleroz, üremik akciğer
- 3- Hematolojik:** Anemi, kanama zamanında uzama, anormal trombosit agregasyonu, lenfopeni ve hafif trombositopeni
- 4- Dermatolojik:** Solukluk, kaşıntı, deride kuruluk, döküntü, kutanöz ve subkutanöz kalsifikasyonlar
- 5- Kas-İskelet sistemi:** Kas-iskelet ağrıları ve kuvvetsizlik, proksimal miyopati, kemik ağrıları ve kırıkları, aseptik femur başı nekrozu

- 6- **Üreme sistemi:** İmpotans, libidoda azalma, infertilite, jinekomasti, galaktore
- 7- **İmmünolojik bozukluklar:** Azalmış T hücre fonksiyonu, fagositoz ve kemotaksiste bozulma, lenfoid sistemde atrofi
- 8- **Diğer:** Hipotermi ve pirojenik reaksiyonlarda azalma

3.1.5 Kronik Böbrek Yetmezliğinde Tedavi

Kronik böbrek yetmezliği, altta yatan orijinal böbrek hastalığı ve sekonder faktörlere (sistemik hipertansiyon, intraglomerüler hipertansiyon, kalsiyum-fosfatın intrarenal depozisyonu, hiperlipidemi vs.) bağlı ilerleyici bir süreçtir. Primer hastalık kadar sekonder nedenlerin inhibisyonuna yönelik girişimler de kronik böbrek hastalığı progresyonunun önlenmesine katkıda bulunur. Böbrek yetmezliğinin tedavisindeki amaç atık maddeleri kandan uzaklaştırmak ve bozulmuş dengeleri yerine koymaktır. Renal replasman tedavileri üremik durumun ciddi komplikasyonlarını önlemek için yeterince erken başlanılmalıdır. Diyalize mümkün olduğu kadar erken başlamanın hasta morbidite ve mortalitesini azalttığı, bunun sanıldığı gibi hasta maliyetlerini yükseltmediği tam tersine hastanede yatış süresini azaltarak maliyetleri düşürdüğü bildirilmiştir (2,13).

Diyalizi başlatmak için kesin endikasyonlar şunlardır (2,14):

- 1- Üremik serözit (perikardit veya plörit)
- 2- İleri dönem veya progresyon gösteren üremik ensefalopati (konvülsiyonlar, disorientasyon, konfüzyon, myoklonus)
- 3- Basit tedbirlerle tedavi edilemeyen akciğer ödemi ve sıvı yüklenmesi
- 4- Tedaviye iyi cevap vermeyen hipertansiyon
- 5- Üremiye bağlı kanama diyatezinden dolayı klinik kanama bulgularının olması
- 6- İnatçı iştahsızlık, bulantı ve kusma
- 7- Akut psikoz

8- Malnütrisyon (serum albumini < 4g/dL, düşük serum transferrin ve prealbumin seviyeleri, ödemsiz, mutad vücut ağırlığında % 5 veya daha fazla azalma olması)

9- Katyon exchange resin ile kontrol edilemeyen ve tekrarlayan hiperkalemi

10- Alkali tedavi ile tedavi edilemeyen ciddi metabolik asidoz (pH<7.2) olmasıdır.

Renal replasman tedavisi 3 şekilde olabilir. Bunlar;

- Hemodiyaliz (HD)
- Periton diyalizi (PD)
- Renal transplantasyondur (RTx)

Diyaliz: Kompozisyonu farklı iki solüsyon içindeki solütlerin ve sıvının membran aracılığı ile konsantrasyon gradiyentini ortadan kaldırmak üzere geçişine diyaliz denir.

Diyaliz tedavisinin amacı uygun sıvı ve solüt değişiminin difüzyon ve ultrafiltrasyon olmak üzere iki temel prensibe dayanılarak sağlanmasıdır. Difüzyon, membranın iki yanındaki difüzyon farkı nedeniyle solütün konsantrasyonu yüksek olan taraftan düşük olan tarafa hareketi iken ultrafiltrasyon uygulanan basınç ile membranın bir yanından diğer tarafa sıvı transferidir. Sıvı transferine solüt transferi de eşlik ettiğinden ultrafiltrasyonun solüt değişimine de katkısı vardır (2).

Hemodiyaliz: Yarı geçirgen bir zardan geçen iki yönlü gerçekleşen difüzyondan oluşmaktadır. HD'nin amacı hastadan alınan kanın diyalizöre aktarılarak üremik toksinler ve sıvıdan temizlenip tekrar hastaya verilmesidir (15). Diyaliz için gerekli ana komponentler ekstrakorporeal kan dolaşımı, diyalizör, diyaliz makinesi ve su arıtma sistemidir.

Hemodiyaliz, diyaliz ünitelerinde eğitimli sağlık ekibince uygulanır. Hastanın kalan böbrek fonksiyonlarına ve diyetle aldığı protein miktarına bağlı olarak haftada 2-3 kez 4-6 saat süreyle uygulanır. HD tedavisinin avantajları şunlardır:

- Hastanın diyaliz tedavisi ile haftada 2-3 gün 4-6 saat ilgilenmesi, diğer zamanlarda serbest olması
- Malnütrisyon ile daha az karşılaşılması
- Metabolik dengeyi daha az etkilediği için şişmanlığın daha az sorun olması
- Hastaneye yatma gereksiniminin daha az olması
- Karına ait komplikasyonların görülmemesi

Periton Diyalizi: Normal böbreğin bazı işlevlerinin taklit edildiği bir tedavi yöntemidir. Bu sistemde periton boşluğu, periton zarı ve diyalizatlar kullanılır. Periton, karın boşluğunda bulunan organların etrafındaki zardır. Periton zarının insanlardaki yüzey alanı 2 m² dir. PD karın boşluğuna ince, yumuşak silikondan yapılmış kalıcı bir kateter yerleştirilerek uygulanır. PD; akut (geçici) ve kronik (kalıcı) olarak uygulanabilir. Akut olanda 72 saat süreyle diyaliz uygulanıp kateter çıkarılır. Kronik PD yaşam boyunca devam eder. PD; sürekli ayaktan periton diyalizi (SAPD), sürekli (döngüsel) peritoneal diyaliz (CCPD) veya nokturnal intermittant (geceleri kesintili) peritoneal diyaliz (NIPD) biçiminde olabilir.

Sürekli ayaktan periton diyalizi: Bu sistemde periton boşluğunda sürekli olarak diyalizat sıvısı bulunmaktadır. Peritondaki sıvı hasta tarafından günde 3 veya 4 kez boşaltılır ve peşinden yeni bir diyalizat periton boşluğuna verilir. Bir sonraki değişime kadar diyalizat periton boşluğunda kalır. Diyalizat akım hızının düşük olmasına karşın sistem basit, kullanışlı ve etkilidir. Diyalizat ve plazma arasında, transperitoneal olarak solütlerin konsantrasyon farkı doğrultusunda geçişleri zamana ve solütün molekül büyüklüğüne bağlıdır. SAPD'de diyalizatın uzun süre periton boşluğunda beklemesi bu transperitoneal dengelenme için yeterli zamanı sağlamaktadır. Vücut sıvı volümünün kontrolü, diyalizat glukoz konsantrasyonu

ayarlanarak ultrafiltrasyonun sağlanması ile olur. Diyabetik hastalarda verilen glukoz miktarına uygun dozda insülin, diyalizat aracılığı ile intraperitoneal olarak verilebilir.

Standart SAPD tekniğinde, erişkinler için şeffaf ve yumuşak plastik torbalardaki 2000 ve 2500 ml hacmindeki diyalizatlar kullanılmaktadır. Çocuklarda 500-1500 ml'lik hacimler kullanılabilir. Hasta ara set aracılığı ile kateterle bağlantıyı sağladıktan sonra karında beklemiş olan diyalizati boşaltım torbasına aktarıp yeni diyalizati periton boşluğuna akıtmakta ve bir sonraki değişim işlemine kadar serbest kalmaktadır (16).

Sürekli ayaktan periton diyalizi tedavisinin avantajları şunlardır (17):

- Periton solüt transferinin dengeli-devamlı olması
- Haftada üç kez yapılan standart HD'ye kıyasla orta-büyük molekülü üremik toksinlerin haftalık klirenslerinin daha yüksek olması
- Hastaların önemli bir çoğunluğunda eritrosit kütlelerinde artış sağlayarak hemoglobin konsantrasyonunu arttırması
- Daha az diyet ve sıvı kısıtlaması, buna karşılık hipertansiyonun daha etkili kontrolü
- Hastanın daha bağımsız olması
- Hepatit C bulaşımının daha az olması

Aletli Periton Diyalizi (APD): Diyalizatın hastanın karın boşluğuna verilmesi ve periton boşluğundan alınması için mekanik bir cihazın kullanıldığı PD uygulamasıdır. Bu tedavi biçiminde hasta yatmadan önce set ve solüsyon torbalarını PD makinesine yerleştirir ve makinesini önerildiği şekilde programlar. Kişi uyurken gece boyunca (8-10 saat) makine karın boşluğuna diyaliz sıvısını verir, bekletir ve boşaltır. Sabah olduğunda hasta, son değişim karnında kalarak, döngü aygıtından ayrılır. Kişinin durumuna göre tedavide değişiklikler yapılabilir (18).

Renal Transplantasyon: KBY'de HD ve PD'ye alternatif olabilecek seçkin bir tedavi yöntemidir. Transplantasyon yapılan hastaların yaşam süresi diyaliz tedavisinde kalanlara göre daha uzundur. Transplantasyon sadece geri dönüşümsüz böbrek yetersizliğinde yapılmalıdır. Vericiler kadavra ya da gönüllü canlılar olabilir. Kadavra böbreği beklemek zorunda olan hastalar için 3-4 yıllık bir diyaliz süreci gerekmektedir. Canlı gönüllü vericiler fizik muayenede normal olmalı ve aynı major ABO kan grubu ile uygun HLA doku tiplerine sahip olmalıdırlar. Gerek canlı vericiden gerekse kadavradan yapılan transplantasyonlarda diyalizde olduğu gibi böbrek fonksiyonlarının bir kısmı değil tamamı yerine getirilebilir. Hem tüm böbrek fonksiyonları yerine getirildiğinden hem de hastalar için diyaliz işlemlerinin oluşturduğu fiziksel ve psikolojik zorluklar ortadan kalktığından yaşam kalitesi daha iyidir. Canlı vericiden yapılan transplantasyonla 5 yıllık hasta yaşamı % 90-95 civarındadır (19).

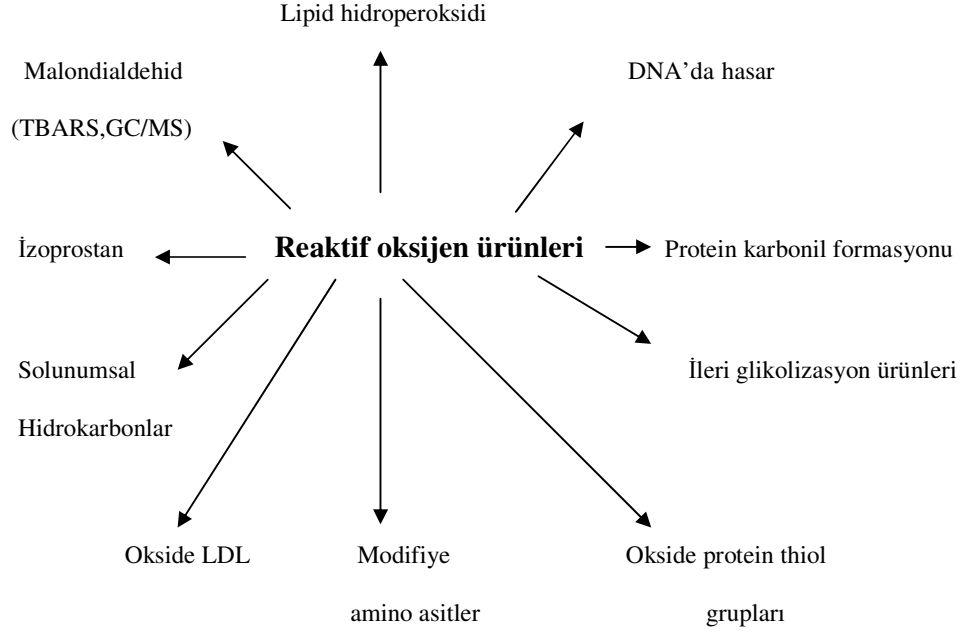
3.2 Oksidatif Stres

Organizmada serbest radikallerin oluşum hızı ile ortadan kaldırılma hızları bir denge içerisinde. Bu denge oksidatif denge olarak adlandırılır. Bu denge sağlandığı sürece organizma serbest radikallerden etkilenmemektedir. OS olarak bilinen bu tablo özetle serbest radikal oluşumu ile antioksidan savunma mekanizması arasındaki dengesizliktir (3). Oksidatif bileşiklerin oluşumu, fizyolojik olarak doku tamiri ve inflamasyonda önemli bir basamaktır ve malign hücrelere ve mikroorganizmalara karşı savunma mekanizmasının önemli bir kısmını oluşturmaktadır. Ancak şiddetli OS hücre hasarı ve ölümüne neden olabilir. OS'nin ateroskleroz, hipertansiyon, malignite gelişimi ve yaşlanma ile ilişkili olduğu ve üremi gibi kronik patolojik durumlarda uygunsuz ve uyumsuz bir şekilde başlayabildiği gözlenmiştir (3,20).

Prooksidanlar reaktif bileşikler olup; reaktif nitrojen ürünleri (RNS) ve reaktif oksijen ürünleri (ROS) olarak ayrılırlar. ROS, makrofaj ve damar düz kas hücreleri gibi çeşitli hücrelerde bulunabilir. Düşük konsantrasyonda, hücrel cevabın fizyolojik mediatörü gibi davranırken, yüksek konsantrasyonlarda hücre zararına neden olmaktadır (21). Eğer serbest radikaller nötralize edilmezlerse hücre membranındaki proteinleri yıkarak hücreleri öldürmek, membran lipid ve proteinlerini yok ederek hücre fonksiyonunu engellemek, nükleustaki genetik materyale etki edip DNA'yı kırılma ve mutasyonlara açık hale getirmek, bağışıklık sistemini bozmak gibi vücutta ciddi hasarlara neden olurlar (22).

3.2.1 Oksidatif stres belirleyicileri

Oksidanlar, yarılanma ömrü sadece saniyeler olan reaktif bileşikler olduğundan in vivo tayinleri genellikle mümkün değildir. Lipidler, proteinler, karbonhidratlar ve nükleik asitlerin ise oksidatif radikallerce modifiye olduktan sonra, yaşam süreleri saatlerden haftalara kadar uzar. Lipid oksidasyonu süresince, stabil olmayan hidroperoksit, daha küçük ve stabil ürünlere yıkılır (acrolein, tiobarbitürik asit-reaktif maddeler ya da F₂-isoprostane). Bunlar, araşidonik asit oksidasyonunun primer ürünleridir ve in vivo hücre membran fosfolipidlerinin serbest radikal saldırısının bir belirleyicisi gibi görev yaparlar. Lipid oksidasyon son ürünlerinin artmış düzeyleri ve okside olmuş düşük-dansiteli lipoproteinlere karşı direkt olarak oluşan spesifik antikorların varlığı, artmış oksidatif stresin gösterilmesinde yararlı bir belirleyicidir (23). Reaktif oksijen ürünleri Şekil 1'de gösterilmiştir.



Şekil 1. Biyolojik sistemde oksidatif stresi değerlendirme belirleyicileri (23)

3.3 Antioksidan savunma sistemi

Oksidanları ortadan kaldıran, oluşumlarını engelleyen ya da etkilerine karşı çıkabilen bileşik ve tepkimelere antioksidanlar denir. ROS'ların oluşumunu ve bunların meydana getirdiği hasarı önlemek için vücutta bazı savunma mekanizmaları geliştirilmiştir. Bunlar “antioksidan savunma sistemleri” olarak bilinirler. Antioksidan belirleyicileri Tablo 3'te gösterilmiştir.

Tablo 3. Antioksidan Belirleyicileri

Süpürücü Antioksidanlar	Enzimatik Antioksidanlar
Askorbik asit	Katalaz
Alfa tokoferol	Paraoksonaz
Tiyoller	Süperoksit dismutaz
Beta karoten	Glutasyon peroksidaz
Ürik asit	

Sentetik Antioksidanlar	Önleyici Antioksidanlar
N-Asetilsistein	Transferrin
Allopurinol	Albumin
Probakol	Seruloplazmin
Penisilamin	Ferritin
Deferoksamin	

Antioksidan moleküller endojen ve eksojen kaynaklı olup, oluşan oksidan moleküllerin neden olduğu hasarı hem hücre içi hem de hücre dışı savunma ile etkisiz hale getirirler. Hücre dışı savunma, albumin, bilirubin, transferin, seruloplazmin, ürik asit gibi çeşitli molekülleri içermektedir. Hücre içi serbest radikal toplayıcı antioksidanlar ise süperoksit dismutaz (SOD), glutasyon-S-transferaz, glutasyon peroksidaz (GSH-Px), glutasyon redüktaz, katalaz ve sitokrom oksidazdır. Bakır (Cu), çinko (Zn), selenyum (Se) gibi eser elementler ise bu enzimlerin fonksiyonları için gereklidir (24).

Süperoksit dismutaz, enzimatik antioksidan savunma sisteminin ilk basamağı olarak, $O_2^{\cdot-}$ 'nin hidrojen peroksite (H_2O_2) dismutasyonunu hızlandırır. Katalaz,

H₂O₂'i suya indirger. Se içeren GSH-Px, tüm organik lipid peroksitleri indirger ve bir hidrojen donörü gibi glutatyona (GSH) ihtiyaç duyar. En önemli, aktif non-enzimatik hücresele antioksidan GSH olarak gösterilir ve bu H₂O₂ ve OH⁻ gibi oksidanların yakalayıcısıdır.

3.3.1 Non-enzimatik Antioksidanlar

E vitamini

E vitamini, tüm hücresele membranlarda bulunan lipid peroksidasyonuna karşı koruyucu ilk savunma hattıdır. Önemli bir endojen ve eksojen antioksidan olarak membranların bütünlüğünün korunması E vitamininin en önemli fonksiyonlarından biridir.

E vitamini vücuttan Se kaybını önler. GSH-Px ile serbest radikallere karşı tamamlayıcı etki gösterir (25,26).

C vitamini

C vitamini kan damarlarının, tendonların, ligamanların ve kemiğin önemli yapısal komponentlerinden biri olan kollajen sentezi için gereklidir. Hücre dışı sıvıların en önemli antioksidanı olan C vitamini biyolojik ortamlarda askorbat olarak bulunur. Etkif bir antioksidan olup protein, lipid, karbonhidrat ve nükleik asid gibi yararlı bileşikleri serbest radikallerin ve reaktif oksijen ürünlerinin zararlı etkilerinden korur. C vitamini, O₂⁻ ve OH⁻ radikal yakalayıcısıdır ve organizmada bir çok hidroksilasyon reaksiyonlarında indirgeyici bir ajan olarak kullanılır (25).

3.3.2 Enzimatik anti-oksidanlar

Süperoksit dismutaz: Süperoksit radikalini H₂O₂'ye dönüştüren dismutasyon reaksiyonunda görev alarak toksik süperoksit radikallerini elimine eder. Hücrelerde iki şekilde bulunur. Birinci şekli, Cu ve Zn içerir (Cu, ZnSOD) ve öncelikle sitoplazmada bulunur. Diğer şekli mangan (Mn) (MnSOD) içermekte olup

mitokondride bulunur. Cu, ZnSOD Down sendromlu ya da üremili hastaların eritrositlerinde, böbrek ve karaciğer yetmezliği olan hastaların serumunda artmıştır. Alkolik karaciğerde, plazmada Cu, ZnSOD aktivitesi azalmış, MnSOD aktivitesi artmıştır (27). Enzimin fizyolojik fonksiyonu süperoksit serbest radikallerin zararlı etkilerine karşı oksijeni metabolize eden hücreleri korumaktır. Mikroorganizma türleri üzerinde yapılan çalışmalarda, aerobik ve aerotolerans türleri SOD içerdiği halde, anaerobların bu enzime sahip olmadığı görülmüştür. SOD aktivitesi, yüksek oksijen kullanımı olan dokularda fazla olup doku pO₂ artışı ile artmaktadır (28) . Tüm solunum yapan organizmalarda, O₂⁻ spontan ya da enzimatik olarak kolayca oluşur ve SOD tarafından katalize edilerek organizmadan temizlenir. Yalnız, solunum yapan hücreler O₂⁻ üretebilirler. Bundan dolayı, sadece bu hücreler, O₂⁻'e karşı koruyucu bir mekanizmaya ihtiyaç duymaktadır (29).

Glutasyon Peroksidaz: Normal koşullarda H₂O₂'nin detoksifikasyonundan esas olarak GSH-Px sorumludur. Se'ye bağımlı ve bağımsız olmak üzere iki tipi vardır. Se'ye bağımlı olan GSH-Px hem H₂O₂'yi hem de lipid peroksitlerini metabolize eder. Se'den bağımsız olan GSH-Px ise sadece lipid hidroperoksitlerini metabolize edebilmektedir (30). GSH-Px'in oluşturduğu reaksiyon ile H₂O₂ eritrositlerden uzaklaştırılır. H₂O₂'nin birikmesi hemoglobinin methemoglobine oksidasyon hızını arttırarak eritrositlerin yaşam süresini kısaltmaktadır (31). OS'de yer alan önemli tepkimeler Tablo 4'te gösterilmiştir.

Tablo 4. Çeşitli dokularda oksidatif strete önem taşıyan tepkimeler

Süperoksit üretilmesi	$O_2 + e^- \text{-----} O_2^-$
NADPH-oksidaz	$2O_2 + NADPH \text{-----} 2O_2^- + NADP + H^+$
Süperoksit dismutaz	$O_2^- + O_2^- + 2H^+ \text{-----} H_2O_2 + O_2$
Katalaz	$H_2O_2 \text{-----} 2H_2O + O_2$
Glutasyon peroksidaz	$2GSH + R-O-OH \text{-----} GSSG + H_2O + ROH$

3.4 Kronik Böbrek Yetmezliğinde Oksidatif Stres ve Antioksidanlar

Kronik böbrek hastalarında oksidan ve antioksidan sistemler arasındaki dengenin bozulması nedeni ile bu hastalarda oksidatif stres belirleyicileri artmıştır (32). Bunlar arasında, tiobarbiturik asit-reaktif maddelerinde artma ve artmış lipid peroksidasyon belirleyicisi olan MDA'nın periferik mononükleer hücrelerde, trombosit, eritrosit ve plazmada konsantrasyonunun artması gösterilmektedir. KBY'de oksijen radikallerinin birikmesi ve lipid peroksidasyonu gösterilmiş olup böbrek hasarı ile ilişkili olduğu savunulmuştur (33). KBY'li kişilerde lipid peroksidasyonunun bir göstergesi olan MDA seviyeleri HD'ye giren hastalarda daha yüksek saptanmış olup HD'nin oksidatif stresi artırarak serbest radikal üretiminde artışa dolayısıyla da ateroskleroz gelişimine neden olabileceği bildirilmiştir (34).

Oksidatif stresin endotelyal disfonksiyona ve ateroskleroza dolayısıyla kalp damar hastalıklarına neden olduğuna inanılır. Diyaliz hastalarında, düşük dansiteli lipoproteindeki (LDL kolesterol) kalitatif değişiklikler arasında, ok-LDL düzeylerinde artma ve anti-okside LDL antikör titrelerinde yükselme bulunabilir. OS'nin, hastanın sağ kalım süresini olumsuz etkileyen malnütrisyonun önemli bir nedeni olduğu ileri sürülmektedir (22).

3.5 Kronik Böbrek Yetmezliğinde İnflamasyon

Birçok diyaliz hastası kronik inflamasyonun etkisindedir. C-reaktif protein (CRP), interlökin-6 (IL-6), fibrinojen ve lökosit gibi bir çok inflamatuvar göstergenin KBY hastalarında mortalitenin bağımsız belirleyicisi olduğu gösterilmiştir (35). KBY’de diğer güçlü sonuç belirleyici durum ise hipoalbuminemi. CRP ve hipoalbuminemi; artmış proinflamatuvar sitokin düzeyleri, fibrinojen, solubl adezyon molekülleri ile ilişkilidir. Bu bozukluklar endotel disfonksiyonunu kanıtlar. Bunları ilk tetikleyen ve akut faz yanıtına neden olan durumlar tam olarak anlaşılammıştır. KBY’de hem diyaliz ile ilişkili (örneğin diyaliz sistemlerinin biyo uyumsuzluğu) hem de diyaliz ile ilişkisiz faktörler (örneğin enfeksiyonlar, ko-morbidite, genetik faktörler, diyet ve renal fonksiyon kaybı) kronik inflamasyondan sorumludur (36).

3.6 Adiponektin

Yağ dokusu tarafından sentezlenen ve 30 kDa büyüklüğünde bir polipeptid olan adiponektin kollajen benzeri bir plazma proteindir. 244 aa içeren bir glikoproteindir (37). 1995 ve 1996 yıllarında farklı gruplar tarafından bulunan ve bu nedenle de farklı adlandırılan adiponektinin diğer sinonimleri şunlardır: “adipose most abundant gene transcript 1 (apM1)”, “adipocyte complement-related protein of 30 kDa (Acrp30)”, adipoQ ve “gelatin binding protein of 28 kDa (GBP28)”. Leptin gibi esas olarak farklılaşmış adipositlerde üretilip dolaşıma verilir (38). İnsan adiponektin geni kromozom 3q27’de olup bu alan metabolik sendrom ve Tip 2 diyabetle de ilişkili bulunmuştur (39). Adiponektin, kollajen yapının hakim olduğu bir N terminal kısım, bir değişken kısım ve globular yapının hakim olduğu bir C-terminal kısımdan oluşur. Tip 8 ve Tip 10 kollajen ve kompleman C1q ile belirgin benzerlikler gösterir. Globular kısmın 3 boyutlu yapısı tümör nekroz faktör- α (TNF- α) ile benzerlik göstermektedir (40). İnsan plazmasında adiponektin başlıca 3 formda

bulunur: trimer, heksamer ve yüksek molekül ağırlıklı form. Tüm adiponektin proteolize uğrar ve daha küçük formlar oluşur. Çok düşük miktarda globular kısım şeklinde dolaşımda bulunabilirse de bu formun biyolojik aktivitesi çok daha fazladır (41). Dolaşımdaki total plazma proteinlerinin %0.01'ini oluşturur ve plazma düzeyleri 3-30 µg/mL arasında değişir. Şu ana kadar 2 adiponektin reseptörü tanımlanmıştır: Adipo R1 ve Adipo R2. Adipo R1 başlıca çizgili kasta eksprese olur ve globular forma yüksek afinite tüm adiponektine düşük afinite gösterir. Adipo R2 ise başlıca karaciğerde eksprese olur ve her iki adiponektin formuna da benzer afiniteye sahiptir (42). Adiponektin ekspresyonu subkutan yağ dokusunda visseral yağ dokusundan daha fazladır. Obezitede dolaşımdaki düzeyi azalırken kilo verildiğinde düzeyleri artar (43). Kilo vermeksizin yapılan egzersizin insülin direncinde iyileşmeye yol açmasına karşın adiponektin düzeylerini etkilemediği gösterilmiştir (44). Tip 1 diyabetiklerde ve anorektik hastalarda düzeylerinin arttığı tespit edilmiştir (45,46). HD hastalarında da sağlıklı bireylere göre adiponektin düzeylerinin 2.5 misli daha yüksek olduğu bulunmuştur (47). Adiponektinin diyetle bağlı obezitenin erken safhasında henüz küçük adipositler aktifken arttığı, adipositlerin hipertrofik hale geldiği uzun süreli obezite durumunda ve Tip 2 diyabette ise azaldığı bildirilmiştir (43, 48,49).

Adiponektin düzeyleri vücut yağı oranı, bel kalça oranı ve intraabdominal yağ miktarıyla negatif ilişki gösterir (50). Yine adiponektin düzeyleri açlık plazma insülin düzeyi, açlık glukoz düzeyi, sistolik ve diastolik kan basıncı, total ve LDL kolesterol düzeyleri, trigliserid (TG) ve ürik asit düzeyleriyle negatif, insülin duyarlılığı ve yüksek dansiteli lipoprotein (HDL) düzeyiyle pozitif ilişki gösterir (51). CRP düzeyleri ile adiponektin düzeyleri arasında negatif bir ilişki saptanmıştır (52). Soya proteini içeren diyetler vücut ağırlığında herhangi bir değişiklik olmadan

da adiponektinin ekspresyonunu ve plazma konsantrasyonunu artırırken plazminojen aktivatör inhibitör-1 (PAI-1) ekspresyonunu azaltmaktadırlar (53). Damar duvarında, TNF- α üretimini baskılayarak adezyon moleküllerinde azalmaya yol açar ve monosit adezyonunu inhibe eder, çöpçü reseptörlerin ekspresyonunu azaltarak makrofajların köpük hücrelerine dönüşümünü önler ve büyüme faktörlerinin uyardığı inflamatuvar hücrelerin bu bölgeye göçü ve proliferasyonlarını azaltır (54,55). Nitekim adiponektin düzeyleri ile karotis intima media kalınlığı arasında ters bir ilişki tespit edilmiştir (56). Adiponektin vasküler intimada kollajen I, III ve V'e özgün olarak bağlanır ve özellikle hasara uğramış damar duvarında birikir ki bu açıdan zedelenmiş damarın tamiri sürecinde rol aldığı düşünülmektedir (57).

Sonuç olarak adiponektin yağ dokusunda üretilen insülin duyarlılığını arttıran antidiyabetik, antiinflamatuvar ve antiaterojenik bir hormondur.

3.6.1 Kronik Böbrek Yetmezliğinde Adiponektin

Kronik böbrek yetmezlikli hastalarda yapılan bir çalışmada PD ve HD hastalarında kardiyovasküler hastalık riski açısından CRP gibi adiponektin düzeylerinin de iyi bir gösterge olduğu ortaya konulmuştur (58). KBY'li olgularda kardiyovasküler risk göstergesi olarak karşımıza çıkan inflamatuvar proteinlerle birlikte serum adiponektin düzeylerinin düşmesi önemli derecede bir risk faktörüdür (59). Plazma adiponektin seviyelerinin KBY hastalarında diyaliz öncesi ve diyaliz tedavisi süresince arttığı (47,58) ve kardiyovasküler olay insidansı ile ters ilişkili olduğu raporlanmıştır (60). Adiponektinin KBY'de neden arttığı belli değildir. Bunun bir nedeni HD ve PD ile birlikte adiponektinin efektif olarak atılmaması olabilir (58). Diyabetten bağımsız olarak adiponektin seviyeleri diyaliz hastalarında önemli oranda artar (61). Adiponektin, leptin ile ters korelasyon göstermesine rağmen KBY'de her ikisinin de plazma seviyeleri artış gösterir. Bu fenomen böbrek

yetmezliğine ilaveten üremide başka faktörlerin de bu maddelerin plazma seviyelerinin düzenlenmesinde etkili olduğunu düşündürmektedir. Bir çalışmada leptinin diyaliz hastalarında negatif akut faz reaktanı gibi davrandığı gösterilmiştir (62). Adiponektinin insülin, TG, HDL kolesterol gibi metabolik risk faktörleri ile etkileşmesi adiponektinin diyaliz hastalarında kardiyovasküler sistem üzerinde protektif etkileri olabileceğini gösterir.

3.7 Paraoksonaz

İnsan serum PON1 enzimi HDL kolesterol ile ilişkili, antioksidan fonksiyona sahip olduğu düşünülen bir enzimdir. Deneysel çalışmalar, PON1 enziminin HDL kolesterolün Apo-A1 ve APO-J (Clustrein) proteinleri ile ilişkili olduğunu göstermiştir (63,64).

Serum PON1 enziminin, aromatik karboksilik asit esterlerini ve paraokson, diazo-okson, sarin, soman gibi organofosfat türevlerini detoksifiye ettiği çalışmalarca gösterilmiştir (65,66). Ayrıca PON1'in, LDL kolesterolü Cu iyonu ve serbest radikallerin indüklediği oksidasyondan koruyarak antioksidan fonksiyonunu yerine getirdiği düşünülmektedir (65,67). En belirgin etkisini, ileri düzeyde değişikliğe uğramış LDL kolesteroldeki kolesterol linoleat hidro-peroksitleri hidrolize ederek gösterir. Ateroskleroz gelişiminde, oksidatif stres altında oluşan H_2O_2 'yi % 25 oranında hidrolize eder. Bu özellik PON1'in peroksidaz aktivitesine sahip olduğunu göstermektedir (68,69). PON1 enzim aktivitesinin; miyokard infarktüsü, ailesel hiperkolesterolemi, diyabet ve KBY'de azaldığı pek çok çalışma ile gösterilmiştir (67,70).

3.7.1 Paraoksonazın yapısı

İnsan serum PON1 enzimi; karaciğerde sentezlenen, arildialkilfosfataz olarak da adlandırılan Ca bağımlı, HDL kolesterol ile ilişkili ve 43- 45 kDa molekül ağırlıklı bir ester hidrolazdır. Kalsiyum, enzimin hem aktivitesi hem de stabilitesi için gerekmektedir ve katalitik mekanizmada da rol oynamaktadır. Aktif bölgeden dietilfosfatın uzaklaştırılması bu bölgenin uygun konformasyonel yapı kazanmasını sağlar (71). PON1'in yapısında bulunan N-terminal hidrofobik sinyal peptidi, HDL kolesterol ile etkileşim için gerekmektedir. PON1 enzimi N-terminal hidrofobik sinyal peptidi aracılığı ile fosfolipidlere ve lipoproteinlere bağlanır (72). Paraoksonazı kodlayan gen, 7. kromozomun q21-22 bölgesine yerleşmiştir. Paraoksonaz gen ailesinin PON1, PON2 ve PON3 olmak üzere üç üyesi vardır. PON2 ve PON3'ün 105. pozisyonda lizin rezidüsü bulunmadığından paraoksonu hidrolize edemedikleri öne sürülmüştür. Ayrıca PON2 ve PON3 plazmada bulunmamaktadır. PON1 enzimi, karaciğer, böbrek, ince barsak başta olmak üzere birçok dokuda ve serumda bulunur (71). Genetik olmayan faktörler; diyet, akut faz reaktanları, gebelik, hormonlar, sigara kullanımı ve simvastatin tedavisi serum PON1 düzeyini modüle eder (73,74). Ayrıca yapılan bir çalışmada yaş ile PON1 enzim aktivitesi arasındaki ilişki incelenmiş ve PON1 enzim aktivitesinin yaşın artışıyla ilişkili olarak azaldığına dikkat çekilmiştir (75).

İnsan serum PON1 enziminin iki genetik polimorfizmi bulunmaktadır. Bu iki polimorfizm 55. ve 192. pozisyonlardaki aminoasitlerin değişimi ile ortaya çıkar. 192. pozisyonadaki glutamin (Q aleli) arginin (R aleli) ile değişince birinci polimorfizm; 55. pozisyonadaki metionin (M aleli) lösin (L aleli) ile değişince 2. polimorfizm oluşur. 192. pozisyonda glutamin varlığında PON1, A Tipi; 192. pozisyonda arginin varlığında ise, B Tipi şeklinde ifade edilir. Ancak son zamanlarda

A Tipi Q izoenzimi B Tipi ise R izoenzimi, olarak ifade edilmektedir ve PON1'in hem Q hem de R izoenzimlerinin LDL kolesterolü oksidasyona karşı koruma özelliğine sahip oldukları gösterilmiştir. Ancak Q izoenzimi paraoksone karşı düşük afiniteye sahip iken, R izoenzimi yüksek afiniteye sahiptir (67,76).

Paraoksonaz aktivitesi, yeni doğanlarda ve prematüre bebeklerde yetişkindekine yaklaşıp yarısı kadardır. Doğumdan yaklaşık bir yıl sonra erişkindeki düzeyine ulaşır (71). PON1, 3 tane sistein molekülü içerir, bunlardan iki tanesi molekül içi disülfid bağının oluşumuna katılırken, 284. pozisyondaki sistein molekülü ise serbest halde bulunur. Sistein 284'ün, enzimin aktif merkezine yakın bölgede bulunduğu ve bu bölgenin substrata bağlanma için gerekli olduğu düşünülmektedir. 284. pozisyondaki sisteinin, LDL kolesterolü oksidasyondan korumada önemli bir fonksiyona sahip olmasına karşın organofosfatların hidrolizinde bir etkisi gözlenmemektedir. Son yıllarda, sigara kullanımının enzimin serbest tiyol gruplarını modifiye ederek; PON1 enzim aktivitesini inhibe ettiği gösterilmiştir (65,71,76.). PON1 aktivitesi, genellikle paraoksonun substrat olarak kullanıldığı yöntemler ile ölçülür. Enzimin aktivitesi genetik ve çevresel faktörlerden etkilenmektedir, aktivitenin farklı toplumlarda çok geniş aralıklarda farklı profiller sergilediği gözlenmiştir (77,78).

Paraoksonaz enzimi; parathionun oksidatif desülfürasyonu ile oluşan paraoksone hidrolize ederek p-nitrofenol ve dietilfosfat oluşumuna yol açar. Paraokson oluşumu karaciğer ve diğer dokularda mikrozomal sitokrom p-450 enzim sistemi ile katalize edilmektedir (71). PON1 enzim aktivitesi -20°C'de 1 yıl stabildir.

3.7.2 Paraoksanazın fonksiyonları

Paraoksonaz enzimi, paraoksondaki O-P ester bağının hidrolizinden sorumlu olan esterazdır (79). Son yıllarda PON1'in ayrıca laktonaz, siklik karbonat esterleri ve farmakolojik ajanları da hidrolize ettiği gösterilmiştir (80).

HDL kolesterol, LDL kolesterolü oksidasyondan koruyabilme yeteneğine sahiptir. Çeşitli mekanizmalar bu koruyucu rolün açıklanmasında önem kazanmaktadır. HDL kolesterol ile ilişkili enzimlerin [PON1, lesitin kolesterol açıl transferaz (LCAT), trombosit aktive edici faktör asetil hidrolaz platelet (PAF-AH)] oksidatif modifikasyonlara karşı lipoproteinleri koruduğuna inanılmaktadır. PON1; LDL kolesterolü, Cu iyonunun ve serbest radikallerin indüklediği oksidasyondan korumaktadır (66,71).

HDL kolesterol yapısında bulunan PON1 enzimi, minimal modifiye LDL kolesterol (MM-LDL kolesterol)'deki aktif lipidleri yıkar ve böylece arter duvarında yer alan hücrelerde inflamatuvar cevap oluşumuna karşı koruyucu etki gösterebilir (81). PON1, okside LDL'deki kolesterol linoleat hidroperoksitleri ve spesifik okside fosfolipidleri hidrolize eder (68).

Paraoksanazın, HDL kolesterolü oksidasyondan koruduğunu gösteren çalışmalarda saflaştırılmış PON1'in HDL kolesterole eklenmesi ile doza bağımlı olarak oksidasyonun lag fazının uzadığı, HDL kolesterolde lipid peroksit ve aldehit birikiminin %95'e kadar azaldığı gösterilmiştir (79). OS altında sadece lipoproteinler değil hücrenin yapısındaki lipidler de lipid peroksidasyonuna uğramaktadır. PON1 lipid peroksitlerinin aterojenik etkilerini nötralize eder, hücre membranlarını koruyucu etki gösterir (68). LDL kolesterol oksidasyonu esnasında oluşan okside fosfolipidlerden okside kolesterol esterleri, lizofosfatidilkolinler PON1 enzimindeki

serbest sülfidril grubu ile etkileşime girer ve enzimin inaktive olmasına yol açarlar (66).

LDL kolesterol oksidasyonu esnasında PON1'in inaktive olduğuna ilişkin görüşler çalışmalarca desteklenmiştir (66,68). LDL kolesterolü oksidasyona karşı koruyan PON1 enzimi okside LDL oluşumu esnasında zamana bağlı olarak inaktive olmaktadır. Bu olayın mekanizması henüz yeterince açıklanamamıştır. PON1'in serbest sülfidril grubu ile lipid peroksidasyonunun bazı ürünleri arasında bir ilişki olabilir. Bu durum; okside LDL'deki okside kolesteril araşidonat veya okside araşidonat içeren fosfolipidler ile PON1'in sistein 284 bölgesinde bulunan serbest sülfidril grubu arasındaki etkileşim ile ilişkili olabilir. Oksidatif sistemdeki Cu^{1+}/Cu^{2+} iyonlarının oksidasyon esnasında, PON1'in paraoksonaz/arilesteraz aktivitesi için gerekli olan Ca iyonunun yerine geçmesinin PON1'in kısmen inaktivasyonundan sorumlu olabileceği de düşünülmektedir. Son zamanlarda MM-LDL kolesterolün Apo J/Paraoksonaz oranının artmasına neden olduğu ve bu olayın okside LDL tarafından PON1 inaktivasyonu ile ilişkili olabileceği düşünülmektedir (82).

Oksidatif stres altında, HDL kolesterol oksidasyona maruz kalmaktadır. HDL kolesterol, lipid peroksitlerin serumdaki en önemli taşıyıcısıdır. HDL kolesterol yapısındaki kolesterol ester hidroperoksitler, LDL kolesterolde bulunanlara oranla daha hızlı ancak daha az reaktif hidroksitlere indirgenmektedir. HDL kolesterolün oksidatif modifikasyonu ters yönde kolesterol taşıma fonksiyonunda bozulmalara yol açar. PON1, HDL kolesterolü oksidasyondan koruyarak HDL kolesterolün ters kolesterol taşıma fonksiyonunun devamını sağlar. Bu durum makrofajlarda kolesterol birikimini engelleyerek köpük hücre oluşumunu ve ateroskleroz gelişimi yavaşlatmaktadır (79, 83,84).

3.7.3 Kronik Böbrek Yetmezliğinde Paraoksonaz

Uzun süreli diyaliz tedavisi alan hastalarda aterosklerotik kardiovasküler hastalık riskinin normal popülasyona göre fazla olduğu rapor edilmiştir (85). PON1, HDL kolesterole bağlı olarak bulunan ve LDL kolesterol oksidasyonunu inhibe eden bir enzimdir (86). Bu nedenle, araştırmacılar tarafından PON1'in HD hastalarında kardiovasküler hastalık ile ilişkisi olabileceği düşünülerek, bu hasta grubunda PON1 aktivitesi araştırılmış ve HD hastalarında PON1 aktivitesinin düşük olduğu bulunmuştur (87,88).

Üremik hastalarda düşük olan PON1 aktivitesinin HDL kolesterolün antioksidan kapasitesinde azalmaya neden olduğu düşünülmektedir. Üremik hastalarda PON1 aktivitesi ve PON1 polimorfizm dağılımı incelendiğinde, üremik hastalarda PON1 aktivitesinin daha düşük olduğu polimorfizm dağılımında ise kontrol grubu ile anlamlı bir farklılık olmadığı tespit edilmiş ve üremik hastalarda PON1 aktivitesindeki düşüklüğün polimorfizmden bağımsız olduğu düşünülmüştür (74).

3.8 Okside LDL

Kimyasal bir modifikasyon olan oksidasyonla birlikte LDL kolesterol, aterojen lipoproteinlere dönüşmektedir. Halen LDL kolesterolün iki oksitlenmiş formunun var olduğu tespit edilmiştir. MM-LDL kolesterolde Apo B'de önemli bir değişiklik olmadan lipidler okside edilmiştir. Bu durumda molekül hala LDL kolesterol reseptörü ile reaksiyona girebilmekle birlikte, asetil LDL reseptörü tarafından önemli bir biçimde alınmamaktadır. Çok modifiye LDL kolesterol, LDL kolesterolün asetil LDL reseptörü tarafından tanınacağı ve makrofajlarda lipid birikmesine neden olacak şekilde geniş çapta değişime uğramasıdır.

3.8.1 Oksidasyon Mekanizması

LDL kolesterol, arter duvarının başlıca üç hücre tipi olan endotel hücreleri, düz kas hücreleri veya makrofajlar ile inkübe edildiğinde okside olabilir. İnkübasyon süresi arttıkça LDL kolesterol büyük oranda değişime uğrayabilir ve makrofajlar tarafından tutulan lipoproteinlere çevrilebilir. Bu hücreler, yağ asidlerinin oksijenizasyonunu katalize eden enzim lipooksijenazların salgılanması ile oksidasyona neden olabilirler. LDL kolesterolün makrofajlar tarafından alınıp köpük hücrelerin oluşması için LDL kolesterol molekülünün yapısında bir takım değişikliklerin olması gerekir. Bu değişikliklerin en önemlisi LDL kolesterolün okside olmasıdır.

Okside olmuş LDL ;

- Endotel hasar ve fonksiyonlarında bozulma
- Vasküler tonusta değişiklik
- Kemoatraktan etki ile monosit/makrofaj birikimi
- Monositler tarafından LDL kolesterol uptake artışı
- Köpük hücre oluşumu
- Büyüme faktörleri salınımı
- Plateletlerde nitrik oksit sentaz aktivitesinin önlenmesi
- Platelet agregasyonu ve tromboksan salınmasında artış
- Okside LDL'ye karşı otoantikörlerin oluşumu ile ateroskerozu

arttırmaktadır.

Okside LDL sitotoksik etki ile endotel hücre fonksiyonlarını değiştirdiği gibi endotel hasarına da neden olmaktadır. LDL kolesterol oksidasyonunun daha çok lokal aterosklerotik lezyon oluşturduğuna inanılmaktadır. LDL kolesterol oksidasyonu hücrelerin serbest radikallerince oluşturulur. Serbest radikallerin

hücrel kaynakları halen tartışma konusudur. Süperoksid anyonu üretiminde düz kas hücrelerince modifiye olmuş LDL kolesteroller önemli rol oynamaktadır. Ok-LDL, gevşetici faktör olan nitrik oksid sentezini önlediği için vazospazmda rol oynamaktadır. Ok-LDL, makrofajlardan sitokin salınımını artırır, inflamatuvar ve immunolojik değişikliklere ve antikor oluşumuna neden olur. Ok-LDL, doza bağımlı olarak mezangial hücre proliferasyonu, TNF- α ve eikasanoid üretimi yolu ile renal inflamasyon ve hasara yol açabilir (81,89).

3.9 Fitoöstrojenler

Fitoöstrojenler kimyasal yapı olarak östrojenlere benzemektedir ve östrojen reseptörlerine özellikle de son zamanlarda tanımlanan östrojen reseptör β 'ya (ER- β) bağlanmaktadır. Östrojen reseptörleri steroid/tiroid hormon reseptör ailesinde yer alır. İki tip östrojen reseptörü (ER- α ve ER- β) mevcuttur ve bunların doku düzeylerindeki dağılımları farklılık gösterir. Reprodüktif hücreler, özellikle meme ve uterus, ER- α 'dan zengin iken, kemik, beyin, vasküler endotel ve mesane ER- β 'dan zengindir. En potent östrojenlerden biri olan 17 β -östradiol ER- α ve ER- β 'ya eşit derecede afinite gösterirken, fitoöstrojenlerden genistein ER- β 'ya 7-30 kat daha fazla afinite göstermektedir (90). Fitoöstrojenler izoflavonlar, lignanlar ve kumestanlar olmak üzere üç ana gruba ayrılır. İzoflavonlar üzerinde en fazla çalışılan fitoöstrojen grubu olmasına rağmen buldukları gıdalar (en fazla soya fasülyesinde ve birkaç gıdada) sınırlıdır (91).

İzoflavonlar içerisinde genistein, daidzein, glisitein, biokanin A ve formononetin yer almaktadır. Genistein ve daidzein kıvıllı yonca yaprağı (red clover) yanısıra soya fasülyesi ve soya ürünlerinde bol miktarda bulunur (92,93).

Fitoöstrojenler ile ilgili çalışmaların çoğu izoflavonlar (yapısal olarak fenol halkası estradiole benzeyen genistein ve daidzein) üzerine odaklanmıştır.

İzoflavonlar kimyasal yapı olarak östrojenlere benzediklerinden reseptör düzeyinde östradiolle yarışarak hem östrojenik hem de anti-östrojenik etki gösterebilir. İzoflavonların nasıl etki gösterecekleri dolaşımda bulunan östrojen miktarı ve östrojen reseptörlerinin sayısı ve tipine bağlıdır. İzoflavonlar ayrıca seks hormonu bağlayıcı globülinlere (SHBG) bağlı halde olan östrojen ve testosteronu ayırarak, hedef hücrelere ulaşan hormon düzeylerini de değiştirebilir (94).

Fitoöstrojenlerin östrojenik ve antiöstrojenik etkileri dışında östrojen reseptörlerinden bağımsız antioksidan, antiproliferatif ve antianjiogenik fonksiyonları da bulunmaktadır (95). İnsanlar için majör izoflavon kaynağı soya fasülyesidir. 1 gr toz haline getirilmiş soya fasülyesi cipsinde 800 µg daidzein ve 500 µg genistein bulunur. 1 gr soya proteininde ise 150 µg daidzein ve 250 µg genistein bulunur (96). Fitoöstrojenler, intestinal bakteriler tarafından metabolize edilip absorbe olduktan sonra portal venöz sistem aracılığı ile karaciğere taşınır ve burada konjüge edilerek dolaşıma salınır ve en sonunda idrar ve safra yolu ile atılır (97,98). Fitoöstrojenlerin metabolizma üzerindeki östrojenik ve antiöstrojenik etkileri, dolaşımdaki konsantrasyonları, endojen östrojen düzeyleri, cinsiyet, menopozal durum ve kolondaki mikroflora değişkenliği gibi bireysel faktörlerden etkilenmektedir (99).

3.9.1 Flavanoidler

Yiyeceklerin hazırlanması ve tüketimi esnasında ortaya çıkan major değişikliklerden birisi de oksidasyondur. AO'lar; diyetin temel bir maddesi olan lipidlerin oksidatif bozulmasını önleme yoluyla gıda kalitesini korur. Fenolik bileşikler ve onların bazı türleri otooksidasyonun önlenmesinde çok etkilidirler. Tüm flavonoidler, 3'-4'dihidroksi konfigürasyonu ile AO aktiviteye sahiptir. Flavonoidler ve diğer bitki fenoliklerinin süperoksit, alkoksil, peroksil ve nitrik oksit gibi

radikalleri temizleme, demir ve bakır şelasyonu, μ -tokoferol rejenerasyonu fonksiyonlarına ek olarak; vazodilatatör, immünstimulan, antiallerjik, östrojenik, antiviral etkileri de söz konusudur. Reaktif oksijen türleri ve AO defans sistemlerinin dengesizliği, biyolojik olarak ilgili makromoleküllerde kimyasal değişikliklerle sonuçlanabilir. Bu dengesizlik, pek çok hastalığın başlangıç ve gelişimi için uygun patobiyokimyasal mekanizmalar sağlar. Fenolik AO'lar serbest radikal sonlandırıcı ve metal şelatör gibi fonksiyon görürler. Fenolik bileşikler ve onların bazı türleri otooksidasyonun önlenmesinde çok etkilidirler. Bazı bitki fenolikleri son zamanlarda AO olarak kabul edilmekte ve ticari olarak üretilmektedir. Bu açıdan diyetle koruyucu etki sağlayan bu AO'ların gıdalardaki biyolojik mevcudiyetinin ve alınması gereken düzeylerinin bilinmesi önemli görülmektedir (100).

Flavonoidler ve Fenolik Asitler:

1. Flavanol
2. Flavanone
3. Flavonol
4. Flavone
5. İzoflavonlar
6. Anthocyanidinler şeklinde gruplara ayrılırlar (101).

Flavonoidler; fosfolipaz-A2, siklooksijenaz, lipooksijenaz enzimlerinin inhibisyonu ile antiinflamatuvar özellik gösterirler (102). İzoflavonlarda örneğin genisteinde olduğu gibi 4' ve 5' pozisyonlarda OH⁻ grubunun varlığı, belirgin antioksidan aktivite için gereklidir. Fenolik asitler ve onların esterlerinin antioksidan aktiviteleri molekül içerisindeki OH⁻ grubu sayısına bağlıdır (100).

Fitoöstrojenler ailesinden; soya izoflavonlarının konjuge halka yapıları ve hidroksil grupları sayesinde potansiyel antioksidan olarak, süperoksit anyonları ve

lipid peroksid radikallerini temizledikleri ve serbest radikaller ile ilişkili olaylarda hidrojenasyon veya kompleks yapılar oluşturarak okside edici ajanları stabilize edebildikleri gösterilmiştir (4,103). Soya izoflavonları kanser ve çeşitli hastalıkların oluşumunda rol alan oksidan yapıları yok ederek, antioksidan enzimlerin aktivitelerini stimüle ederek (104), intrasellüler oksidatif stresi azaltarak ve peroksit radikalleri de direkt olarak temizleyerek etkili olabilmektedirler (105). Ayrıca flavonoidlerin hiperkolesterolemik ratlarda antioksidan etkiler gösterdiği ve koruyucu olduğu rapor edilmiştir (106). Soya izoflavonlarının bu özelliklerinin yanı sıra LDL kolesterol oksidasyonunun önlenmesinde etkili oldukları ve bu etkilerini direkt veya indirekt gösterebildikleri ileri sürülmüştür. LDL kolesterol oksidasyonunun önlenmesinde HDL kolesterol aracılığıyla gerçekleşen olaylarda AO bir enzim olan paraoksonaz enzimi önemli bir rol oynamaktadır. İzoflavonlar safra tuzlarının etkisini azaltarak bağırsağı ve mikroflorayı korurlar, tripsin ve kemotripsini inhibe ederler. İzoflavonların her biri östrojenik, antikanser ve antioksidan özellik açısından birbirinden farklı özellik gösterebilirler. Olumlu etki gösterebilmeleri için günde 20-25 mg alınması gerektiği düşünülmektedir (86, 107).

3.9.2 İzoflavonların koroner kalp hastalığını önleme mekanizması

İzoflavonlar lipid prolifini düzenleyici etki göstererek hipokolesterolemik etki yaratır. Yapılan çalışmalar; izoflavon tüketiminin toplam kolesterolü % 9.3, LDL kolesterolü % 12.9, trigliseritleri % 10 azalttığını HDL kolesterolü ise % 2 arttırdığını göstermiştir. Bu etkiyi de safra asidi atılımını artırıp kolesterol Emilimini azaltarak, LDL kolesterol reseptör etkinliğini artırarak ve tiroksin ve tiroid hormonları arttırarak sağlamaktadır. İzoflavonlar, LDL kolesterol seviyesini azaltıp, HDL kolesterol seviyesini yükseltebilirler. LDL kolesterolün oksidasyonunu da

engelleyebilirler. LDL kolesterol oksidasyonu kan damarlarında plak oluşumunun ilk basamağıdır. Plak oluşumunun engellenmesi ise ateroskleroza önler (108,109).

3.9.3 İzoflavonların antioksidan aktivitesi

Fitoöstrojenlerin, özellikle izoflavonların, antioksidan özellikleri in vitro ve in vivo çalışmalarla gösterilmiştir. İzoflavonlar, serbest radikalleri doğrudan veya antioksidan enzimleri etkileyerek, oksidatif DNA hasarını önleyebilirler. Çalışmalar, diyetle alınan izoflavonların LDL kolesterol oksidasyonuna karşı oluşturulan direnci artırdığını göstermektedir (110). Shirataki'nin yaptığı çalışmada, reaktif oksijen türlerinin neden olduğu lipid peroksidasyonuna dört farklı fitoöstrojenin etkileri incelenmiş, izoflavonların kimyasal yapıları ile antioksidan aktiviteleri arasında ilişki gösterilmiştir (111).

Genistein izoflavonlar içinde en yüksek antioksidan aktiviteyi gösteren bileşik olarak bilinmektedir (99).

4-GEREÇ VE YÖNTEM

4.1 Hastalar ve Çalışma Yöntemi

Fırat Üniversitesi Hastanesi Periton Diyalizi Ünitesi'nde takip edilmekte olan 30 periton diyalizi uygulayan hasta çalışmaya alındı. Tüm hastalar çalışma öncesi bilgilendirilerek yazılı onayları alındı. Enfeksiyon, malign hastalık ve şiddetli hiperparatiroidizm kliniği olanlar, anti-inflamatuar ve antioksidan tedavi alan hastalar çalışmaya dahil edilmedi. Hastalardan iki tanesi gastrointestinal yakınmalar bir tanesi ise renal transplantasyon uygulanması nedeniyle çalışmadan ayrıldığı için kalan 27 hasta ile çalışma tamamlandı. SAPD hastaları çeşitli konsantrasyonlarda (% 1.36, % 2.27, % 3.86 Glukoz) Dianeal (Eczacıbaşı Baxter, İstanbul) marka PD solüsyonu ile günde 4 değişim yaparak standart SAPD tedavisi uyguluyorlardı.

Tüm diyaliz hastalarına günde iki kez oral yolla 40 mg soya izoflavonları (Isoflavin® tablet, Mikro-Gen) 10 hafta süresince verildi. Tüm hastaların izoflavon tedavi öncesi ve sonrası, biyokimyasal ve immünolojik veriler için kan örnekleri uygun yöntemlerle alındı. 2 ml kan örneği normal (katkısız) tüpe alınarak immünoloji laboratuvarına hs-CRP analizi, 4 ml kan örneği normal (katkısız) tüpe alınarak biyokimyasal parametreler için merkez laboratuvarına gönderildi. Toplam 4 ml kan örneği alınarak 2 ml'si EDTA'lı tüpe, 2 ml'si katkısız tüpe alınarak 3500 rpm de 10 dakika santrifüj edildi. Elde edilen serum ve plazma örnekleri ependorf tüplere aktarılarak ok-LDL, PON1, ARE ve adinopektin değerlerini çalışmak üzere -20 C° de derin dondurucuda saklandı.

4.2 Laboratuvar Analizi

Kan örneklerinden; total kolesterol, LDL kolesterol, HDL kolesterol, trigliserid düzeyleri Olympus AU 600 otoanalizör kullanılarak tayin edildi. Hs-CRP, Dade Behring kitleri ile nefelometrik olarak immünoloji laboratuvarında ölçüldü. Ayrıca çalışmada OS belirteçlerinden olan ok-LDL ve MDA, antioksidan aktivitesi olan PON1, ARE ve adiponektin düzeyleri çalışıldı. Ok-LDL ölçümleri enzyeme-linked immunosorbent assay (ELISA) ile, ticari kiti kullanılarak (Immunodiagnostic AG, Bensheim, Germany) çalışıldı. Lipid peroksidasyonunun son ürünü olan MDA tayini Satoh ve Yagi (112,113) tarafından belirlenen yöntem ile spektrofotometrik olarak yapıldı. Lipid peroksidasyonunun tayini pH'nın 3.5 olduğu ve aerobik şartlar altında, %0,8 lik tiyobarbitürik asit (TBA) ile plazma örnekleri kaynar su banyosunda 1 saat inkübasyonu sonucu oluşan pembe renkli kompleksin 532 nm'de spektrofotometrik olarak ölçümü esasına dayanılarak yapıldı. Ölçümlerde standart olarak 1,1,3,3 tetraetoksiyopropan kullanıldı. Örneklerin absorbansları 4.4 nmollük standarta göre hesaplandı. Sonuçlar nmol/ml olarak verildi.

Serum adiponektin düzeyleri human adiponektin ELISA kiti (Biovendor Laboratorní medicína a.s. CTPark Modřice, Evropská 873 664 42 Modřice, Czech Republic) kullanılarak ELISA yöntemi ile EL X800 ELISA okuyucusunda kit içeriğine uygun olarak çalışıldı. Çalışmada "competitive" ELISA tekniği kullanıldı. Standartlar 1:3, kontrol ve plazma örnekleri 1:30 oranında sulandırılarak kit içeriğine uygun çalışıldı. Okumalar 450 nm dalga boyunda okutma cihazı ile spektrofotometrik olarak yapıldı. Dilüsyon faktörü oranında çarpılarak sonuçlar hesaplandı.

Serum PON1 aktivitesi substrat olarak kullanılan paraoksonun (O,O-diethyl-O-p-nitrophenyl phosphate; Sigma Co, London, UK.) enzimatik olarak hidrolizi

sonucu oluşan 4-nitrofenolun spektrofotometrik olarak ölçülmesi ile elde edildi. PON1 aktivitesi için ünite = 1nmol 4-nitrofenolun/L serum/dk olarak tanımlandı (114). Serum ARE aktivitesi ise substrat olarak kullanılan fenilasetat (Sigma)'ın enzimatik olarak hidrolizi sonucu oluşan fenolün verdiği renkli ürünün Technocomp 8500 II UV/VIS spektrofotometresinde ölçümü ile belirlendi ve aktivite için ünite tanımlaması; 1 mikromol fenol/mlserum/dk olarak gerçekleştirildi.

4.3 İstatistik yöntemi

Çalışmada elde edilen veriler ortalama \pm standart sapma olarak verildi. Gruplarda elde edilen verilerin değerlendirilmesi SPSS 13.0 for Windows paket programı kullanılarak yapıldı. Gruplardaki tedavi öncesi ve sonrası parametrelerin değerlendirilmesinde nonparametrik testlerden biri olan *Wilcoxon* testi kullanıldı. $P < 0.05$ düzeyi anlamlı olarak kabul edildi.

5-BULGULAR

Çalışmaya alınan olgular tedavi öncesi ve sonrası olmak üzere iki gruba ayrıldı. PD uygulayan 27 olgunun 19'u erkek 8'i kadındı. Hastaların ortalama diyalize girme süreleri 43.4 ± 33.1 ay ve ortalama yaşları 45.7 ± 12.4 yıl idi. Hastaların demografik özellikleri tablo 5'de sunulmuştur.

Tablo 5. Hastaların demografik özellikleri

	n	Minimum	Maximum	Ortalama+SD
Yaş	27	23.0	63.0	45.7 ± 12.4
Diyaliz Süresi (ay)	27	12.0	132.0	43.4 ± 33.1

Hastaların tedavi almadan önce ve 10 hafta süresince günde iki kere 40 mg soya izoflavonları (Isoflavin® tablet, Mikro-Gen) aldıktan sonraki biyokimyasal parametreleri; tedavi sonrası TG, total kolesterol, LDL kolesterol, hs-CRP düzeyleri tedavi öncesi değerlere göre istatistiksel olarak düşüktü. (LDL kolesterol için $p=0.005$, diğerleri için $p<0.001$). HDL kolesterolün tedavi sonrası düzeylerinin ise tedavi öncesi bazal düzeylere göre istatistiksel olarak yüksek olduğu izlendi ($p<0.001$). Tedavi öncesi ve sonrası ortalama biyokimyasal parametreler incelendiğinde tedavi öncesi bazal değerler; TG: 297.0 ± 184.1 mg/dl, total kolesterol: 233.1 ± 61.4 mg/dl, LDL kolesterol: 149.3 ± 47.3 mg/dl, HDL kolesterol: 35.4 ± 7.7 mg/dl, hs-CRP: 6.7 ± 2.8 mg/dl bulundu. Tedavi sonrası bu değerlerin TG: 197.2 ± 114.3 mg/dl, total kolesterol: 206.5 ± 59.6 mg/dl, LDL kolesterol: 133.8 ± 38.6 mg/dl, HDL kolesterol: 40.2 ± 6.7 mg/dl, hs-CRP: 4.7 ± 3.0 mg/dl olarak değiştiği gözlemlendi (Tablo 6).

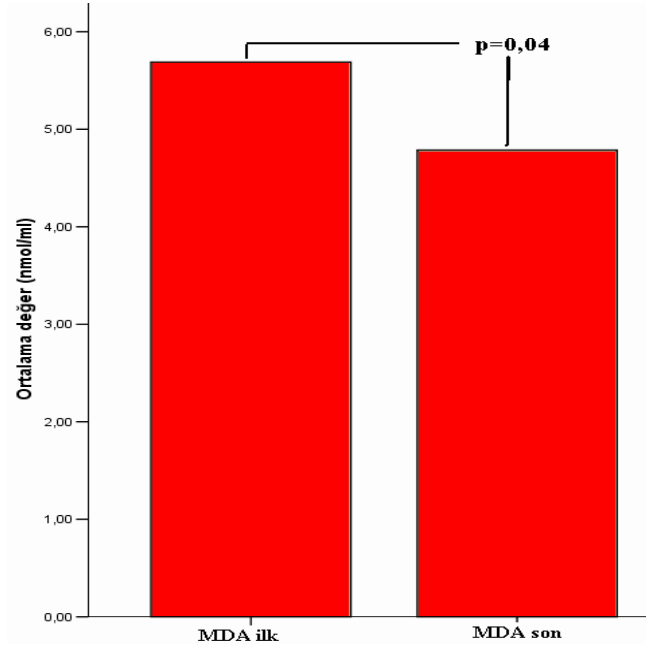
Tablo 6. Hastaların tedavi öncesi ve sonrası biyokimyasal parametreleri

	Tedavi öncesi	Tedavi sonrası	p
Trigliserid (mg/dl)	297.0 ± 184.1	197.2 ± 114.3	< 0.001
LDL kolesterol (mg/dl)	149.3 ± 47.3	133.8 ± 38.6	0.005
HDL kolesterol(mg/dl)	35.4 ± 7.7	40.2 ± 6.7	< 0.001
Total kolesterol (mg/dl)	233.1 ± 61.4	206.5 ± 59.6	< 0.001
hs-CRP (mg/dl)	6.7 ± 2.8	4.7 ± 3.0	< 0.001

Hastalarda OS ve antioksidan belirteçleri tedavi öncesi ve sonrası karşılaştırıldı. OS belirteçlerinden MDA ve ok-LDL bakıldı. Tedavi sonrasında MDA ve ok-LDL düzeyleri tedavi öncesine göre istatistiksel olarak anlamlı düşük bulundu (sırasıyla p=0.04 ve p<0.001) (Tablo 7). Tedavi öncesi OS belirteçlerinin ortalama bazal değerleri; MDA: 5.68 ± 1.68 nmol/ml, ok-LDL: 107.2 ± 58.3 ng/ml iken tedavi sonrası ortalama değerler MDA: 4.78 ± 0.84 nmol/ml, ok-LDL: 56.9 ± 22.3 ng/ml olarak bulundu (Şekil 2-3).

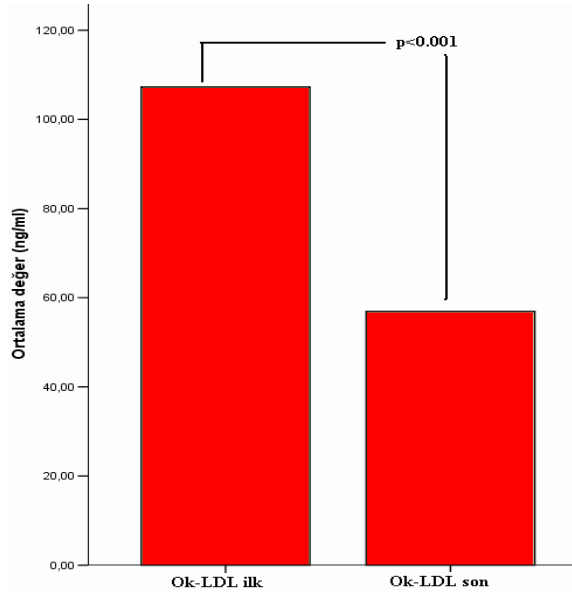
Tablo 7. Hastalarda tedavi öncesi ve sonrası oksidatif stres belirteçleri

	Tedavi öncesi	Tedavi sonrası	p
Ok-LDL (ng/ml)	107.2 ± 58.3	56.9 ± 22.3	< 0.001
MDA (nmol/ml)	5.68 ± 1.68	4.78 ± 0.84	0.04



Şekil 2. Hastaların tedavi öncesi ve sonrası MDA ortalamaları

(**MDA ilk:** Tedavi öncesi ortalama MDA değerleri, **MDA son:** Tedavi sonrası ortalama MDA değerleri)



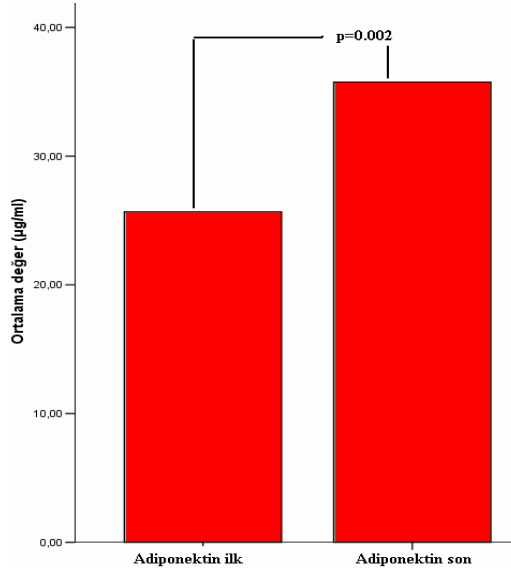
Şekil 3. Hastaların tedavi öncesi ve sonrası okside LDL ortalamaları

(**Ok-LDL ilk:** Tedavi öncesi ortalama ok-LDL değerleri, **Ok-LDL son:** Tedavi sonrası ortalama ok-LDL değerleri)

Hastalardaki antioksidatif stres belirteçlerinden olan adiponektin, PON1 ve ARE düzeyleri tedavi öncesi ve sonrası karşılaştırıldı. Tedavi sonrasında elde edilen adiponektin, PON1 ve ARE düzeyleri tedavi öncesi değerlere göre istatistiksel olarak anlamlı yüksek bulundu (sırasıyla $p=0.002$, $p=0.03$ ve $p<0.001$) (Tablo 8). Tedavi öncesi ortalama bazal değerler; adiponektin: $25,6 \pm 18,8$ $\mu\text{g/ml}$, PON1: 565.8 ± 275.8 U/l ve ARE: 34.3 ± 15.5 U/ml iken tedavi sonrası ortalama değerleri ise adiponektin: 35.7 ± 27.7 $\mu\text{g/ml}$, PON1: 650.6 ± 335.8 U/l ARE: 65.9 ± 14.4 U/ml olarak bulundu (Şekil 4-5-6).

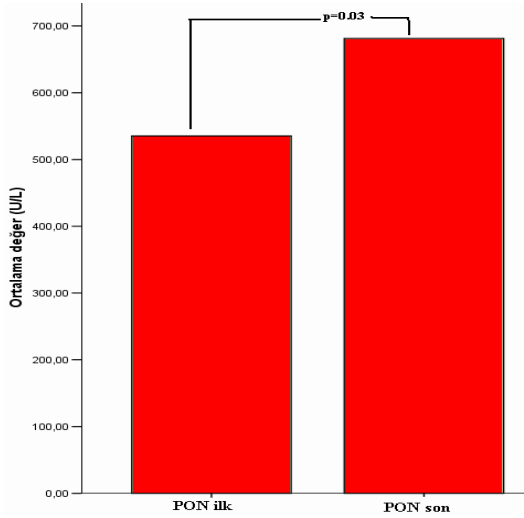
Tablo 8. Hastaların tedavi öncesi ve sonrası antioksidatif stres belirteçleri

	Tedavi öncesi	Tedavi sonrası	p
Adiponektin ($\mu\text{g/ml}$)	25.6 ± 18.8	35.7 ± 27.7	0.002
PON1 (U/l)	565.8 ± 275.8	650.6 ± 335.8	0.03
Arilesteraz (U/ml)	34.3 ± 15.5	65.9 ± 14.4	< 0.001



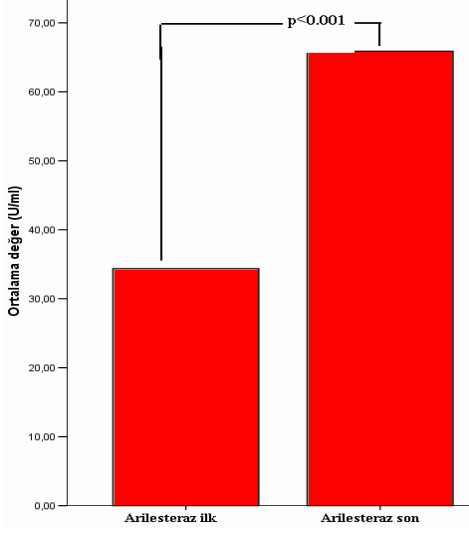
Şekil 4. Hastaların tedavi öncesi ve sonrası adiponektin ortalamaları

(**Adiponektin ilk:** Tedavi öncesi ortalama adiponektin değerleri, **Adiponektin son:** Tedavi sonrası ortalama adiponektin değerleri)



Şekil 5. Hastaların tedavi öncesi ve sonrası paraoksonaz ortalamaları

(**PON ilk:** Tedavi öncesi ortalama PON1 değerleri, **PON son:** Tedavi sonrası ortalama PON1 değerleri)



Şekil 6. Hastaların tedavi öncesi ve sonrası arilesteraz ortalamaları

(**Arilesteraz ilk:** Tedavi öncesi ortalama ARE değerleri, **Arilesteraz son:** Tedavi sonrası ortalama ARE değerleri)

6-TARTIŞMA

Kronik böbrek yetmezliği nedeniyle tedavi edilen hastalarda majör ölüm nedeni kardiyovasküler komplikasyonlardır. SAPD hastalarında kardiyovasküler morbidite ve mortalitenin artmış insidansı gösterilmiştir. Koroner arter hastalığının (KAH) patogenezinde hiperlipidemi önemli bir faktördür. SAPD hastalarında en yaygın nonenfeksiyöz komplikasyon hipertansiyon ve hiperlipidemidir. Peritondan kronik olarak artmış glukoz absorpsiyonu, protein kaybı ve obesiteye yatkınlık hiperlipideminin önemli nedenleridir. Lipid anormallikleri bu grup hastalarda yüksek mortaliteye katkıda bulunur (59).

Soya proteinlerinin antihipertansif etkileri, serum kolesterol seviyesini düşürücü, vasküler sağlığı geliştirici, kemik mineral dansitesini koruyucu ve menopozal semptomları azaltıcı etkileri bulunmuştur (99).

Renal replasman tedavisi alan hastalarda izoflavonlarla ilgili az sayıda klinik çalışma vardır. Kontrollü insan çalışmalarının henüz yetersizliğine rağmen hayvan proteinlerine oranla soya proteini kullanımının kronik glomerüler hastalığı olan bireylerde proteinüriyi azalttığı ve renal fonksiyonları koruduğu öne sürülmüştür (115). Hiperlipidemik hemodiyaliz hastalarında soya proteini alımının lipid düşürücü etkileri gösterilmiştir (116).

Bu çalışmada 10 hafta süresince verilen izoflavon 40 mg tablet 2x1 tedavisinin antiinflamatuvar, antilipidemik etkileri ve oksidan/antioksidan sistem üzerine olan etkilerinin incelenmesi amaçlandı. Bu amaçla tedavi öncesi ve sonrası lipidler, ok-LDL, MDA, PON1/ARE ve adiponektin düzeyleri bakıldı.

Tedavi sonrası trigliserid, total kolesterol, LDL kolesterol, hs-CRP düzeyleri tedavi öncesi değerlere göre istatistiksel olarak düşük izlenirken (LDL kolesterol için

$p=0.005$, diğlerleri için $p<0.001$); HDL kolesterol düzeyinin tedavi öncesine göre istatistiksel olarak daha yüksek ($p<0.001$) olduğu gözlemlendi.

Yapılan çalışmalarda soya proteini tüketiminin serum kolesterol, LDL kolesterol ve TG düzeylerinde anlamlı azalmaya ve HDL kolesterolde istatistiksel olarak anlamlı olmasa da artışa neden olduğu bulunmuştur. Serum kolesterol ve LDL kolesterol değerlerindeki azalma olguların başlangıç kolesterol seviyeleri ile ilişkili bulunmuştur. Soya proteinlerinin serum lipoproteinleri üzerine olan etkileri tartışmalıdır. Hayvan ve insan çalışmalarda muhtemel mekanizmalar; safra asid ekskresyonunu artırmak, kolesterol absorpsiyonunda değışiklikler yapmak, serum tiroksin düzeylerini artırmak, kolesterol metabolizmasını azaltmak, glukagon/insülin oranını değıştirmek olarak belirlenmiştir (117,118). Setchell ve ark., soya proteinlerinin kolesterol düşürücü etkilerine soya östrojenlerinin katkısı olduğunu öne sürmüşlerdir. (94) Soya izoflavonları yapısal olarak östrojenlere benzerler, östrojen reseptörlerine bağlanarak benzer mekanizma ile serum kolesterolünü düşürüyor olabilirler (119). Bizim çalışmamızda da verilen soya proteini tedavisinin SAPD hastalarında lipid profili üzerine olumlu etkileri olduğu tespit edilmiştir.

Serumda bir akut faz reaktanı olarak bulunan CRP ölçümleri ile koroner arter hastalığı arasında bir ilişki olduğu gösterilmiştir (120). CRP hasara uğramış hücrelerin plazma membranlarına bağlanır. Kümeleşen CRP plazmadaki LDL kolesterol ve VLDL kolesterol ile kompleks oluşturur. Kompleks haline gelen CRP klasik kompleman yolunu aktifleştirerek proinflamatuvar etki gösterir. Son zamanlarda yapılan çalışmalarda CRP'nin in vitro olarak makrofajların doku faktörü üretimini güçlü bir şekilde uyardığı saptanmıştır. Günümüzde klinik uygulamada hs-CRP ölçümleri risk belirleme ve tedavi etkinliğinin takibinde kullanılmaktadır. Sağlıklı, asemptomatik kişilerde, yüksek-normal düzeylerde bir CRP ölçümü angina

pektoris, miyokard infarktüsü ve ölüm riskinde bir artış ile ilişkili görünmektedir. Aslında, yüksek-normal sınırdaki bir CRP düzeyi hastada normalin altında bir lipid düzeyi olsa bile artmış bir koroner arter hastalığı riski ile beraberdir. Total kolesterol ölçümleri ileride miyokard infarktüsü geçirecek kişilerin yarısını öngörememektedir (121). Klinik ve laboratuvar bulguları aterosklerozun basit bir lipid birikimi hastalığı olmaktan öte sistemik inflamasyon boyutunun da olduğunu belirtmektedir (122). Aterosklerotik plak oluşumunun tüm aşamaları hasara inflamatuvar bir yanıt olarak kabul edilebilir.

Aterosklerozda düşük düzey inflamasyon cevabını tetikleyen mekanizmalar halen bilinmemekle birlikte artmış CRP ile ateroskleroz ve komplikasyonlarının patofizyolojisinde sebep-sonuç ilişkisinin varlığı olası görünmektedir. Koroner kalp hastalığının multifaktöriyel etiolojisinde CRP'nin doğrudan bir rol üstlenip üstlenmediği, endotelial hasarın veya koroner aterosklerozun bir belirteci olup olmadığı hala tartışma konusudur. Bir akut faz proteini olan CRP, koroner kalp hastalığının diğer risk parametrelerinden farklıdır. Artmış CRP düzeyleri inflamasyonun varlığını ve şiddetini belirlemektedir. Son bilgiler hs-CRP düzeylerinin ateromatöz lezyonun kırılabilirliğini ve plağın yırtılmaya meylini de yansıtabileceğini düşündürmektedir (123). Hall WL ve ark., soya proteininden zengin yiyeceklerin postmenopozal kadınlarda CRP üzerine faydalı etkileri olduklarını bulmuşlardır (124). KBY'de hs-CRP mortalitenin hem kardiyovasküler hem de diğer nedenleri için güçlü bir prediktörü olup oksidatif stres, vasküler kalsifikasyon ve endotelial disfonksiyonla yakından ilişkilidir. (125). Fanti P ve ark. soya izoflavonlarının HD hastalarında sistemik inflamasyon belirtisi olan yüksek serum CRP düzeylerini azalttığını göstermişlerdir (126).

Bizim çalışmamızda da hs-CRP düzeylerinde izoflavan tedavi sonrasında tedavi öncesi duruma göre istatistiksel olarak anlamlı ($p<0.001$) düşme olduğu izlendi. Bu veri izoflavonlardan zengin soya proteinlerinin diyaliz hastalarında inflamasyon ve nütrisyonel durum üzerine muhtemel faydalarının olabileceğini göstermektedir.

Kronik böbrek yetmezliği, neden sonuç ilişkisi bilinmeyen OS ile seyreden klinik bir tablodur. Böbrek yetmezliğinde plazma antioksidan aktivitesi azalmaktadır (127). OS'deki artış kırmızı kan hücre membranlarında artmış MDA düzeyleri ile belirlenmiştir. MDA düzeyi, lipid peroksidasyonunun derecesiyle korelasyon gösterir.

Literatürde KBY'li olup HD ya da SAPD tedavisi altındaki hastalarda MDA düzeyini yüksek bulan çalışmalar mevcuttur (128,129). Özden ve ark., çalışmalarında plazma MDA düzeylerini, HD sonrası ve SAPD hastalarında HD öncesi ve kontrol grubuna oranla anlamlı derecede yüksek bulmuşlardır (130). Samouilidou ve ark, çalışmalarında plazma MDA düzeylerinin HD öncesi, HD sonrası ve PD uygulanan hasta gruplarında kontrol grubuna göre yüksek olduğunu göstermişlerdir (131). Triolo ve ark., bir aylık vitamin E modifiye membran kullanımı sonrasında MDA düzeylerinde anlamlı azalma tespit etmişlerdir (132). Eiselt ve ark., çeşitli diyaliz membranlarını karşılaştırdıkları çalışmalarında MDA düzeylerinin nonmodifiye membranlarla yapılan diyaliz işlemi sonrası arttığını, vitamin E modifiye membran kullanımı ve diyaliz işlemi sırasında vitamin C infüzyonu yapıldığı durumda bu artışın önlendiğini bildirmişlerdir (128).

Bizim çalışmamızda da Vitamin E ve C gibi antioksidan özelliği olan soya proteini kullanımı tedavi öncesi değerlere göre MDA düzeylerini istatistiksel olarak anlamlı derecede ($p=0.04$) azaltmıştır.

Böbrek yetmezliği ve diyaliz süresince Se, vitamin E ve C kayıpları oksidatif hasarlanmaya katkıda bulunmaktadır (34). Artmış OS lipid peroksidasyonuna ve lipoproteinlerin oksidatif değişimlerine neden olmaktadır (133). LDL kolesterolün oksidatif modifikasyonu aterogenezi ile ilişkilidir. Preklinik ve klinik çalışmalar izoflavonların LDL kolesterol oksidasyonunu inhibe edici ve lipid düşürücü etkilerinin olduğunu göstermiştir. Bir soya protein derivesi olan genistein vasküler hücreleri efektif bir şekilde okside lipoprotein hasarından korumaktadır (134).

Okside LDL, aterosklerotik lezyon gelişmesine ve köpük hücre oluşumuna sebep olan, çöpçü reseptörler aracılığıyla arter duvarında makrofajlar tarafından artmış bir hızda birikmektedir (135). Diğer taraftan, SOD, katalaz, glutatyon peroksidaz ve vitamin E gibi OS'ye karşı koruyucu olduğu bilinen antioksidanların LDL kolesterolü oksidasyondan koruduğu ve aterosklerotik lezyonların gelişmesini azalttığı gösterilmiştir (136,137).

Bizim çalışmamızda da izoflavon kullanımı sonucu ok-LDL'de istatistiksel olarak anlamlı azalma saptandı ($p < 0,001$).

Paraoksonaz HDL kolesterol oksidasyonunun korunmasında önemli rol almaktadır. PON1 serbest radikal ürünleri tarafından serum lipoproteinlerini oksidasyona karşı korumaktadır (82). KBY'de PON1 aktivitesi azalmaktadır (138). Göçmen ve ark., SAPD uygulayan hastalarda ok-LDL kolesterol seviyelerini artmış, PON1 seviyelerini ise azalmış olarak bulmuşlardır (139). Juretic ve ark., uzun süreli HD tedavisinde PON1/ARE aktivitesinin azaldığını ve bu durumun artmış prematür ateroskleroz ile ilişkili olabileceğini bulmuşlardır (114). Üremik hastalarda düşük olan PON1 aktivitesinin HDL kolesterolün antioksidan kapasitesinde azalmaya neden olduğu ve PON1'in diyaliz hastalarında kardiovasküler hastalık ile ilişkisi olabileceği düşünülmüştür. Bu yüzden, LDL kolesterolün oksidasyonunu önleyen

mekanizmalar son yıllarda artan bir ilgi görmüştür. Mackness ve ark. tarafından yapılan çalışmada, aterosklerozun oluşumu esnasında arter duvarında PON1 biriktiği ve böylece LDL kolesterolün oksidasyondan korunduğu gösterilmiştir (140). Gerçekten, çeşitli çalışmalar düşük serum PON1 aktivitesinin aterosklerozun artmış prevalansı ve kardiyovasküler hastalıklar ile ilişkili olabileceğini ortaya koymuştur (141,142). PON1'in, serumda HDL kolesterol ile ilişkili olduğu bilinmekte olup artmış PON1 enzim aktivitesinin yüksek HDL kolesterol seviyeleri ile ilişkili olduğu rapor edilmektedir (143). HDL kolesterol, aterosklerozun başlamasını ve ilerlemesini inhibe etmekte ve böylece LDL kolesterolün oksidasyonunu engellemektedir. Çeşitli epidemiyolojik çalışmalarda, serum HDL kolesterol seviyeleri ile ateroskleroz gelişim riski arasında ters bir ilişki olduğu gösterilmiştir (144). PON1 aktivitesinin, aterosklerozun önemli bir basamağında rol oynayan serum lipoproteinlerini oksidasyondan koruyarak, ateroskleroza karşı önemli bir koruyucu role sahip olduğu bilinmektedir (145). Deneysel çalışmalarda, PON1 eksikliği durumunda LDL kolesterolün oksidasyona karşı artmış bir hassasiyet gösterdiği ve böylece aterosklerozun meydana geldiği gösterilmiştir (146). Fitoöstrojenler ailesinden; soya izoflavonlarının konjuge halka yapıları ve hidroksil grupları sayesinde potansiyel antioksidan olarak, superokside anyonları ve lipid peroksid radikallerini temizledikleri ve serbest radikaller ile ilişkili olaylarda hidrojenasyon veya kompleks yapılar oluşturarak okside edici ajanları stabilize edebildikleri gösterilmiştir (4,103).

Soya izoflavonları kanser ve çeşitli hastalıkların oluşumunda rol alan oksidan yapıları yok ederek, antioksidan enzimlerin aktivitelerini stimule ederek (104), intrasellüler oksidatif stresi ve nükleer faktör kappa beta (NF-kB) aktivasyonunu azaltarak ve peroksid radikalleri direkt olarak temizleyerek etkili olabilmektedirler

(105). Ayrıca flavonoidlerin hiperkolesterolemik ratlarda antioksidan etkiler gösterdiği ve koruyucu olduğu rapor edilmiştir (106). Soya izoflavonlarının bu özelliklerinin yanı sıra LDL kolesterol oksidasyonunun önlenmesinde etkili oldukları ve bu etkilerini direkt veya indirekt gösterebildikleri ileri sürülmüştür (83). LDL kolesterol oksidasyonunun önlenmesinde HDL kolesterol aracılığıyla gerçekleşen olaylarda antioksidan bir enzim olan PON1 de önemli bir rol oynamaktadır (86).

De Whalley ve ark., diyetle bulunan flavon ve flavonol türevlerinin makrofajlar aracılığıyla meydana gelen LDL kolesterol oksidasyonunu önemli ölçüde inhibe ettiğini bildirmektedir (147). Mangiapane ve ark., da doğal olarak oluşan ve bir flavonol türevidir olan kateşinin arteriyel hücre duvarında bakır iyonları ile oluşan LDL kolesterol oksidasyonunu inhibe ettiğini rapor etmektedir (148). Bütün bu çalışmalara bakıldığında; soya izoflavonlarının oksidatif hasarı geriletmesi yanında LDL kolesterol oksidasyonunu da önlediği, ancak bunun tam olarak hangi mekanizmalar ile olduğu konusunun net olmadığı görülmektedir. Bu açıdan ele alındığında; kalsiyum bağımlı, HDL kolesterol içeren bir enzim olan ve başta LDL kolesterol olmak üzere plazma lipoproteinlerini serbest oksijen radikallerine bağlı oksidasyondan koruyan paraoksonaz enzimi üzerinde durmak gerekir. PON1, lipid peroksitleri ve H₂O₂ gibi potent oksidan yapıları enzimatik reaksiyonlarda substrat olarak kullanabilir. H₂O₂ özellikle aterogenezis sırasında arter duvarı endotelinde oluşan major bir reaktif oksijen bileşikler türüdür ve LDL kolesterol oksidasyonuna yol açarak daha potent oksidatif ürünler oluşumuna yol açabilmektedir. Bu yüzden PON1'in H₂O₂'yi hidrolize edebilme yeteneği özellikle potent oksidan yapıların ortadan kaldırılmasında önemli bir rol oynamaktadır (149).

Yapılan bir çalışmada soya izoflavonlarının deneysel olarak oluşturulmuş karbon tetraklorür hasarına bağlı olarak gelişen karaciğer harabiyetini önlemede

etkili olduğu, artmış olan lipid peroksidasyon ürünlerini azalttığı ve soya izoflavonlarının HDL kolesterole bağlı olarak bulunan ve özellikle lipid peroksidleri hidrolize eden antioksidan enzim olarak tanınan PON1 ve plazma ARE düzeylerini anlamlı oranda artırdığı gözlenmiştir (150).

Bizim çalışmamızda da antioksidan özelliği sahip olan PON1'in soya proteini tedavisi sonrasında tedavi öncesine göre istatistiksel olarak anlamlı ölçüde ($p=0.03$) arttığı tespit edilmiştir. Bu bulgular SAPD hastalarında düşük olduğu bilinen PON1/ARE aktivitesine izoflavon tedavisinin olumlu etkileri olabileceğini desteklemektedir.

Son araştırmalar yağ dokunun sadece yağ depolayan basit bir doku olmadığını aynı zamanda enerji homeostazının kontrolü için metabolik ve inflamatuvar sinyallerde önemli bir anahtar rol oynadığını göstermiştir. Yağ hücrelerinden dolaşıma adipositokinler olarak isimlendirilmiş olan çeşitli bioaktif proteinlerin salındığı ortaya konulmuştur. Leptin, TNF- α , adipsin, rezistin, visfatin ve adiponektin günümüze kadar saptanmış olan adipositokinlerin başlıcalarıdır (151,152). Adipoz doku spesifik proteini olan adiponektinin anti-aterojenik ve insülin direncini önleyici özellikleri vardır. Klinik çalışmalar, obezite, insülin direnci, koroner arter hastalığı ve dislipideminin düşük adiponektin seviyeleri ile birlikte olduğunu göstermektedir (50,51). Bu bulgular adiponektinin metabolik sendromun yeni belirteci olabileceğini göstermektedir (153).

İnvitro olarak adiponektinin endotelial inflamatuvar cevabı düzenlediği gösterilmiştir. KBY'li hastalarda plazma adiponektin seviyeleri kardiyovasküler gidişin ters prediktörüdür (59). İnsan aort endotel hücrelerinde yapılan çalışmalarda vasküler inflamatuvar cevabı düzenleyen adezyon moleküllerinde, adiponektinin doz bağımlı bir azalmaya yol açtığı gösterilmiştir (154). Adiponektin ayrıca vasküler düz

kas hücrelerinin proliferasyonunu inhibe etmektedir. Bu veriler adiponektinin, antiinflamatuvar ve antiaterojenik etkilerinin olabileceğini ortaya koymaktadır (155). Ouchi ve ark., KAH'da azalmış adiponektin düzeylerini ve CRP ile negatif korelasyon varlığını bildirmişlerdir. Bu veriler KAH'da azalmış adiponektinin ateroskleroz ve inflamasyon ile ilişkili olduğunu ortaya koymaktadır. Bu aşamada ateroskleroz üzerine protektif etkileri ortaya konulmuş olan adiponektinin eksikliği çözülmesi gereken bir problem olarak karşımıza çıkmaktadır. İnflamasyona cevap, in vivo olarak adiponektin açısından değerlendirilirse bu proteinin KBY'de aterogeneze olumlu etkiler sağlayabileceği düşünülebilir (156).

Yapılan bir çalışmada soya proteinli diyetin obez farelerde vücut yağ kompozisyonuna, plazma glukoz, lipid ve adiponektin düzeylerine etkileri araştırılmış. Plazma kolesterol, TG, serbest yağ asidi ve glukoz düzeylerinin soya proteinli diyetle azaldığı gözlenmiş, adipoz dokuda adiponektin mRNA ve adiponektin plazma düzeylerinin arttığı tespit edilmiştir (157). Soya proteinini içeren kalori kısıtlı diyet plazma adiponektin düzeyini artırmaktadır (53). Hs-CRP düzeyleri insanlarda plazma adiponektin düzeyleri ile negatif korelasyon gösterir. Bizim çalışmamızda da izoflavon tedavisi sonrası hs-CRP düzeylerinde düşme ($p<0.005$), plazma adiponektin düzeylerinde anlamlı ($p=0.002$) artma olduğu gözlemlendi. HD hastalarında plazma adiponektin düzeyleri sağlıklı kontrollere göre 2.5 kat artmış bulunmuş ve plazma adiponektin düzeylerinin protektif lipoprotein HDL kolesterol ile direkt, TG seviyeleri ile ters ilişkili olduğu gözlenmiştir. 227 HD hastasında adiponektin seviyeleri ile survey hızı ve kardiyovasküler olaylar arasındaki ilişki incelendiğinde yüksek adiponektin düzeylerinin uzun sağkalım ile ilişkili olduğu ve yüksek adiponektin düzeyleri olan % 70 hastanın kardiyovasküler olayla karşılaşmadığı tespit edilmiş (47). Adiponektinin antiinflamatuvar, antifibrotik ve

antitümör aktiviteleri olup seviyelerindeki azalma inflamasyona, hepatik fibrosise ve sıklıkla visseral obesite ile ilişkili bazı kanser tiplerine neden olmaktadır (158).

Yapılan bir çalışmada soya proteinli diyetin kazeinli diyet ile karşılaştırıldığında tip 1 plazminojen aktivatör inhibitör mRNA ekspresyonunu baskılayıp adiponektin mRNA ekspresyonunu ve plazma düzeyini arttırdığı gösterilmekle birlikte 12 hafta süresince günde 20 gr soya proteinli formül ile beslenme sonrası plazma adiponektin seviyelerinde anlamlı farklılık olmadığı tespit edilmiştir (159). Sonuç olarak soya proteinli diyetin adiponektin üzerine potansiyel yararlı etkilerinin olabileceği yorumuna ve ileri çalışmaların gerekli olduğu sonucuna varılmıştır.

Soya proteini adiponektin stimülasyonu yoluyla adiposit farklılaşmasının ve sekretuar fonksiyonlarının regülasyonunda anahtar rol oynayıp insülin duyarlılığında olumlu katkı yapmaktadır (160).

Yapılan bir çalışmada Wistar ratlarında soya proteinli diyetin adiponektin plazma düzeylerini arttırdığı gözlenmiş ve soya proteininin adiponektin üretimini düzenleyebildiği yorumuna varılmıştır (53).

Bizim çalışmamızda 10 hafta süresince günde 80 mg verilen soya proteininin adiponektin düzeylerini anlamlı ölçüde arttırdığı tespit edilmiştir.

Sonuç olarak KBY hastalarında mevcut olan oksidatif ve antioksidatif sistemler arasındaki dengesizlik inflamasyona ve kardiyovasküler morbidite ve mortaliteye katkıda bulunmaktadır. Antilipojenik, antihipertansif ve vasküler sağlığı geliştirici özellikleri bulunan soya izoflavonlarının KBY hastalarında kullanımı ile antioksidatif sistem üzerine olumlu etkiler elde edilerek inflamatuvar, aterogenetik süreç üzerine faydalı etkiler sağlanabileceği düşünülmektedir. Bulgularımızı desteklemek için başka çalışmaların da yapılması gereklidir.

7-KAYNAKLAR

1. İliçin G. Kronik böbrek yetmezliği. Akoğlu E, Süleymanlar G (editörler). Temel İç Hastalıkları. 2. baskı, İstanbul: Güneş Kitapevi, 1996;1298-1308.
2. Stone WJ, Hakim RM. Therapeutic options in the management of end-stage renal disease. The Principles and Practice of Nephrology. St.Louis-Missouri: Mosby-Year Book, 1995;652-654.
3. Serafini M, Del Rio D. Understanding the association between dietary antioxidants, redox status and disease: is the total antioxidant capacity the right tool? Redox Report 1996;9:145-152.
4. Kelly E, Anthony H, Tagliaferro R, Dennis J. Flavonoid antioxidants: chemistry, metabolism and structure-activity relationships. J of Nutritional Biochemistry 2002;13:572-584.
5. Kulling SE, Lehmann L, Metzler M. Oxidative metabolism and genotoxic potential of major isoflavone phytoestrogens. J of Chromatography 2002;777:211-218.
6. Türkiye 2006 yılı Ulusal Hemodiyaliz Transplantasyon ve Nefroloji Kayıt Sistemi Programı.
7. El Nahas AM. Mechanism of experimental and clinical renal scarring. Davison AM, Cameron JS, Grunfeld J-P (editors). Oxford Textbook of Clinical Nephrology, 3rd ed. London: Oxford University Press, 2005;1647-1686.
8. Akpolat T, Yalçın A.U. Kronik böbrek yetmezliği. Akpolat T, Utaş C, Süleymanlar G (editörler). Nefroloji El Kitabı. 2.baskı, İstanbul: Nobel Kitapevi, 1999;273-305.
9. Strutz F, Miller G. On the progression of chronic renal disease. Nephron 1995;69:371.
10. Harrison T.R. Kronik böbrek yetmezliği. Skorecki K, Gren J, Barry M (editörler). İç Hastalıkları Prensipleri. 15. baskı, İstanbul: Nobel Tıp Kitapevleri, 2004;1551-1552.
11. Jacobson H, Klahr S. Chronic renal failure, pathophysiology and management. Lancet 1991;338:419-423.
12. Mujais S, Sabatini S, Kurtzman N. Pathophysiology of the uremic syndrome. In Brenner B. Rector F Jr (editors). The Kidney. 3rd ed. Philadelphia: Saunders, 1986;321-327.
13. Zawada ET. Indications for dialysis. Daugirdas JT, Ing TS (editors). Handbook of Dialysis. Boston: Little-Brown, 1994;3-5.
14. Lazarus JM, Denker BM, Owen WF. Hemodialysis. Brenner BM (editor). The Kidney. Philadelphia-Pennsylvania: WB Saunders Co., 1996;2426-2427.
15. Pastan S, Bailey J. Dialysis therapy. N Engl J Med 1998;338:1428-1437.

16. de Fijter C, Nauta J. Clinical efficacy and morbidity associated with continuous cyclic compared with continuous ambulatory peritoneal dialysis. *Ann Inten Med* 1994;120:264-271.
17. Akpolat T, Yalçın A.U. Kronik böbrek yetmezliği. Akpolat T, Utaş C, Süleymanlar G (editörler). *Nefroloji El Kitabı*. 3.baskı, İstanbul: Nobel Kitapevi, 2001;386-388.
18. Yenice M. Kronik böbrek yetmezliği. Arık N (editör). *Nefroloji El Kitabı*. 1.baskı, İstanbul: Deniz Matbaacılık, 2001;212-224.
19. Danovitch GM. *Handbook of kidney transplantation*, 3rd ed, Boston: Little, Brown and Company, 2001;225-231.
20. Handelman GJ. Evaluation of oxidant stress in dialysis patients. *Blood Purif* 2000;18:343-349.
21. Sies H. Oxidants and antioxidants. *Exp Physiol* 1997;82:291-295.
22. Valko M, Leibfritz D, Moncol J, Cronin MT, Mazur M, Telser J. Free radicals and antioxidants in normal physiological functions and human disease. *Int J Biochem Cell Biol* 2007;39:44-84.
23. Pryor WA. Oxy-radicals and related species: their formation, lifetimes and reactions. *Annu Rev Physiol* 1986;48:657-667.
24. Halliwell B. Antioxidant characterisation, methodology and mechanism. *Biochemical Pharmacolog* 1995;49:1341-1348.
25. Carr AC, Frei B. Toward a new recommended dietary allowance for vitamin C based on antioxidant and health effects in humans. *Am J Clin Nutr.* 1999;69:1086-1107.
26. Aybey B, Tufan H, Ergenekon G. Serbest radikaller. *Türkderm* 1996;30:116-122.
27. Sun Y, Oberley LW, Li Y. A simple method for clinical assay of superoxide dismutase. *Clin Chemistry* 1988;34:497-500.
28. Bannister JV, Bannister WH. Isolation and characterisation of superoxide dismutase. *Methods In Enzymology* 1994;105:191-192.
29. Cheeseman KH, Slater TF. An introduction to free radical biochemistry. *Br Med Bull* 1993;49:481-493.
30. Erenel G, Erbaş D, Arıcıoğlu A. Serbest radikaller ve antioksidan sistemler. *Gazi Tıp Dergisi* 1992;3:243-250.
31. Paglia DE, Valentine WN. Studies on the quantitative characterization of erythrocyte glutathione peroxidase. *J lab and Clin Med* 1967;70:158-169.
32. Annuk M, Zilmer M, Lind L, Linde T, Fellstrom B. Oxidative stress and endothelial function in chronic renal failure. *J Am Soc Nephrol* 2001;12:2747-2752.
33. Taccone-Galluci M, Giardini O, Lubrano R, Bandino D. Red blood cell lipid peroxidation in pre-dialysis chronic renal failure. *Clin Nephrol* 1987;27:238-241.

34. Loughrey CM, Young IS, Lightbody JH, McMaster D, McNamee PT, Trimble ER. Oxidative stress in hemodialysis. *QJ Med* 1994;87:679-683.
35. Stenvinkel P, Ketteler M, Johnson RJ, Lindholm B, Pecoits-Filho R, Riella M, et al. Interleukin-10, IL-6 and TNF- α : Important factors in the altered cytokine network of end-stage renal disease-the good, the bad and the ugly. *Kidney Int* 2005;67:1216-1233.
36. Kaye GA. The microinflammatory state in uremia, causes and potential consequences. *J Am Soc Nephrol* 2001;12:1549-1557.
37. Chandran M, Philips SA, Ciaraldi T, Henry RR. Adiponectin: more than just another fat cell hormone? *Diabetes Care* 2003;26:2442-2450.
38. Berg AH, Combs TP, Scherer PE. Acrp30/adiponectin: an adipokine regulating glucose and lipid metabolism. *Trends Endocrinol Metab* 2002;13:84-89.
39. Steffes MW, Gross MD, Schreiner PJ, Yu X, Hilner JE, Gingerich R, Jacobs DR. Serum adiponectin in young adults interactions with central adiposity, circulating levels of glucose, and insulin resistance: the CARDIA study. *Ann Epidemiol* 2004;14:492-498.
40. Scherer PE, Williams S, Fogliano M, Baldini G, Lodish HF. A novel serum protein similar to C1q, produced exclusively in adipocytes. *J. Biol. Chem* 1995;270:26746-26749.
41. Pajvani UB, Du X, Combs TP, Berg AH, Rajala MW, Schulthess T, et al. Structure-function studies of the adipocyte-secreted hormone Acrp30/adiponectin. Implications for metabolic regulation and bioactivity. *J Biol Chem* 2003;278:9073-9085.
42. Yamauchi T, Kamon J, Ito Y, Tsuchida A, Yokomizo T, Kita S, et al. Cloning of adiponectin receptors that mediate antidiabetic metabolic effects. *Nature* 2003;423:762-769.
43. Arita Y, Kihara S, Ouchi N, Takahashi M, Maeda K, Miyagawa J, et al. Paradoxical decrease of an adipose-specific protein, adiponectin in obesity. *Biochem Biophys Res Commun* 1999;257:79-83.
44. Hulver MW, Zheng D, Tanner CJ, Houmard JA, Kraus WE, Slentz CA, et al. Adiponectin is not altered with exercise training despite enhanced insulin action. *Am J Physiol Endocrinol Metab* 2002;283:861-865.
45. Brichard SM, Delpierre ML, Lambert M. Adipocytokines in anorexia nervosa: a review focusing on leptin and adiponectin. *Horm Metab Res* 2003;35:337-342.
46. Imagawa A, Funahashi T, Nakamura T, Moriwaki M, Tanaka S, Nishizawa H, et al. Elevated serum concentration of adipose-derived factor, adiponectin, in patients with type 1 diabetes. *Diabetes Care* 2002;25:1665-1666.

47. Zoccali C, Mallamaci F, Tripepi G. Adiponectin, metabolic risk factors, and cardiovascular events among patients with end-stage renal disease. *J Am Soc Nephrol* 2002;13:134-141.
48. Li J, Yu X, Pan W, Unger RH. Gene expression profile of rat adipose tissue at the onset of high-fat-diet obesity. *Am J Physiol Endocrinol Metab* 2002;282:1334-1341.
49. Hu E, Liang P, Spiegelman BM. Adipo Q is a novel adipose-specific gene dysregulated in obesity. *J Biol Chem* 1996;271:10697-10703.
50. Cnop M, Havel PJ, Utzschneider KM, Carr DB, Sinha MK, Boyko EJ, et al. Relationship of adiponectin to body fat distribution, insulin sensitivity and plasma lipoproteins: evidence for independent roles of age and sex. *Diabetologia* 2003;46:459-469.
51. Yamamoto Y, Hirose H, Saito I, Tomita M, Taniyama M, Matsubara K, et al. Correlation of the adipocyte-derived protein adiponectin with insulin resistance index and serum high-density lipoprotein-cholesterol, independent of body mass index, in the Japanese population. *Clin Sci* 2002;103:137-142.
52. Ouchi N, Kihara S, Funahashi T. Reciprocal association of C-reactive protein with adiponectin in blood stream and adipose tissue. *Circulation* 2003;107:671-674.
53. Nagasawa A, Fukui K, Kojima M, Kishida K, Maeda N, Nagaretani H, et al. Divergent effects of soy protein diet on the expression of adipocytokines. *Biochem Biophys Res Commun* 2003;311:909-914.
54. Yokota T, Oritani K, Takahashi I, Ishikawa J, Matsuyama A, Ouchi N et al. Adiponectin, a new member of the family of soluble defense collagens, negatively regulates the growth of myelomonocytic progenitors and the functions of macrophages. *Blood* 2000;96:1723-1732.
55. Arita Y, Kihara S, Ouchi N. Adipocyte-derived plasma protein adiponectin acts as a platelet-derived growth factor-BB-binding protein and regulates growth factor-induced common postreceptor signal in vascular smooth muscle cell. *Circulation* 2002;105:2893-2898.
56. Okamoto Y, Arita Y, Nishida M, Matsuyama A, Okamoto Y. An adipocyte-derived plasma protein, adiponectin, adheres to injured vascular walls. *Horm Metab Res* 2000;32:47-50.
57. Chen H, Montagnani M, Funahashi T, Shimomura I, Quon MJ. Adiponectin stimulates production of nitric oxide in vascular endothelial cells. *J Biol Chem* 2003;278:45021-45026.
58. Huang JW, Yen CJ, Chiang HW, Hung KY, Tsai TJ, Wu KD. Adiponectin in peritoneal dialysis patients: a comparison with hemodialysis patients and subjects with normal renal function. *Am J Kidney Dis* 2004;43:1047-1055.

59. Zoccali C, Mallamaci F, Tripepi G. Inflammatory proteins as predictors of cardiovascular disease in patients with end-stage renal disease. *Nephrol Dial Transplant* 2004;19:67-72.
60. Memon V, Li L, Wang X. Adiponectin and mortality in patients with chronic kidney disease. *J Am Soc Nephrol* 2006;17:2599-2606.
61. Zoccali C, Mallamaci F, Cuzzola F, Tripepi G, Cutrupi S, Parlongo S, Funahashi T. Metabolic and hemodynamic correlates of adiponectin, the most abundant adipocyte derived protein, in human hypertension. *J Am Soc Nephrol* 2000;11:356-358.
62. Don BR, Rosales LV, Levine NW, Mitch W, Kaysen GA. Leptin is a negative acute phase protein in chronic hemodialysis patients. *Kidney Int* 2001;59:1114-1120.
63. Abbot CA, Mackness MI, Kumar S, Boulton AJ, Durrington PN. Serum paraoxonase activity, concentrations and phenotype distribution in diabetes mellitus its relationship to serum lipids and lipoproteins. *Arterioscler Thromb Vasc Bio* 1995;15:1812-1818.
64. Kelso GJ, Stuart WD, Richter RJ, Furlong CE, Jordon-Starck TJ, Harmony JAK. Apolipoprotein J is associated with paraoxonase in human plasma. *Biochemistry* 1994;33:832-839.
65. Aviram M, Hardak E, Vaya J, Mahmood S, Milo S, Hoffman A, et al. Human serum paraoxonases (PON1) Q and R selectively decrease lipid peroxides in human coronary and carotid atherosclerotic lesions. *Circulation* 2000;101:2510-2517.
66. Rye KA, Clay MA, Barter PJ. Remodelling of high-density lipoproteins by plasma factors. *Atherosclerosis* 1999;145:227-238.
67. Heijmans BT, Westendorp RGJ, Lagaay AM, Knook DL, Kluft C, Slagboom PE. Common paraoxonase gene variants, mortality risk and fatal cardiovascular events in elderly subjects. *Atherosclerosis* 2000;149:91-97.
68. Aviram M, Rosenblat M, Scott B, Eroglu J, Sorenson R, Bisgaier CI, et al. Human serum paraoxonase (PON1) is inactivated by oxidized low density lipoprotein and preserved by antioxidants. *Free Rad Biol & Med* 1999;26:892-904.
69. Shoji T, Nishizawa Y, Fukumoto M, Shimamura K, Kimura J, Kanda H, et al. Inverse relationship between circulating oxidized low density lipoprotein (OxLDL cholesterol) and anti-oxidized LDL cholesterol antibody levels in healthy subjects. *Atherosclerosis* 2000;148:171-177.
70. Kwiterovich PO. The antiatherogenic role of high-density lipoprotein cholesterol. *Am J Cardiol* 1998;82:13-21.
71. Mackness B, Durrington PN, Mackness MI. Human serum paraoxonase. *Gen Pharm* 1998;3:329-336.

72. Sorenson RC, Bisgaier CL, Aviram M, Hsu C, Billecke S, La Du BN. Human serum paraoxonase/arylesterase's retained hydrophobic N-terminal leader sequence associates with HDL cholesterol by binding phospholipids. *Arterioscler Thromb Vasc Biol* 1999;19:2214-2225.
73. Maron DJ, Ridker PM, Pearson TA, Grundy SM. Dyslipidemia, other risk factors, and the prevention of coronary heart disease. Fuster V, Alexander RW, O'Rourke R (editors). *Hurst's The Heart*. 10. baskı, USA: McGraw-Hill Companies, 2001;1131-1160.
74. Biasioli S, Schiavon R, Petrosino L, De Fanti E, Cavalcanti G, Battaglia P, Fasolin A. Paraoxonase activity and paraoxonase 1 gene polymorphism in patients with uremia. *ASAIO J* 2003;49:295-299.
75. Seres I, Paragh G, Deschene E, Fulop T Jr, Khalil A. Study of factors influencing the decreased HDL cholesterol associated PON1 activity with aging. *Exp Gerontol* 2004;39:59-66.
76. La Du BN, Aviram M, Billecke S, Navab M. On the physical role(s) of the paraoxonases. *Chem-Biol Inter* 1999;119-120:379-388.
77. Cao H, Girard-Globa A, Berthezene F, Moulin P. Paraoxonase protection of LDL against peroxidation is independent of its esterase activity towards paraoxon and is unaffected by the Q → R genetic polymorphism. *J Lipid Res* 1999;40:133-139.
78. James RW, Garin MCB, Calabresi L, Miccoli R, Eckardstein AV, Tilly-Kiesi M, et al. Modulated serum activities and concentrations of paraoxonase in high density lipoprotein deficiency states. *Atherosclerosis* 1998;139:77-82.
79. Aviram M, Rosenblat M, Bisgaier CL. Paraoxonase inhibits high density lipoprotein (HDL) oxidation and preserves its functions: a possible peroxidative role for paraoxonase. *J Clin Invest* 1998;101:1581-1590.
80. Aviram M. Does paraoxonase play a role in susceptibility to cardiovascular disease? *Mol Med Today* 1999;5:381-386.
81. Steinberg D. Low density lipoprotein oxidation and its pathobiological significance. *J Biol Chem* 1997;272:20963-20966.
82. Durrington PN, Mackness B, Mackness MI. Paraoxonase and atherosclerosis. *Arterioscler Thromb Vasc Biol*. 2001;21:473-480.

83. Mackness MI, Arrol S, Abbott C, Durrington PN. Protection of low-density lipoprotein against oxidative modification by high-density lipoprotein associated paraoxonase. *Atherosclerosis* 1993;104:129-135.
84. Watson AD, Navab SY, Hama A. Effect of platelet-activating factor-acetylhydrolase on the formation and action of minimally oxidized low density lipoprotein. *J Clin Invest* 1995;95:774-782.
85. Lindner A, Charra B, Sherrard DJ, Scribner BH. Accelerated atherosclerosis in prolonged maintenance hemodialysis. *N Engl J Med* 1974;290:698-701.
86. Watson AD, Berliner JA, Hama SY, La Du BN, Faul KF, Fogelman AM ve ark. Protective effect of high density lipoprotein associated paraoxonase-inhibition of the biological activity of minimally oxidized low density lipoprotein. *J Clin Invest* 1995;96:2882-2891.
87. Schiavon R, De Fanti E, Giavarina D, Biasioli S, Cavalcanti D, Guidi G. Serum paraoxonase activity is decreased in uremic patients. *Clin Chim Acta* 1996;247:71-80.
88. Paragh G, Seres I, Balogh Z, Varga Zs, Karpati I, Matyus J, et al. The serum paraoxonase activity in patients with chronic renal failure and hyperlipidemia. *Nephron* 1998;80:166-170.
89. Keane WF. Lipids and the kidney. *Kidney Int* 1994;46:910-920.
90. Kuiper GG, Lemmen JG, Carlsson B, Corton JC, Safe SH, van der saag PT, et al. Interaction of estrogenic chemicals and phytoestrogens with estrogen receptor. *Endocrinology* 1998;139:4252-4263.
91. Coward L, Barnes NC, Setchell KDR, Barnes S. Genistein and daidzein, and their beta-glycoside conjugates: anti-tumor isoflavones in soybean foods from American and Asian diets. *J Agric Food Chem* 1993;41:1961-1967.
92. Salonieni H, Wahala K, Nykanen-Kurki P, Kallela K, Saastamoinen I. Phytoestrogen content and estrogenic effect of legume fodder. *Proc Soc Exp Biol Med* 1995;103:103-112.
93. Murphy P. Phytoestrogen content of processed soybean products. *Food Technol* 1982;34:60-64.
94. Setchell KD, Adlercreutz CH. Mammalian lignans and phytoestrogens: Recent studies on their formation, metabolism and biological role in health and disease, Rowland IR (ed). *Role of the Gut Flora on Toxicity and Cancer*. San Diego: Academic Pres, 1998;315-345.

95. Setchell K.D.R, Cassidy A. Dietary isoflavones-biological effect and relevance to human health. *J Nutrition* 1999;129:758-767.
96. W Dixon RA, Ferreira D. Molecules of interest. *Phytochemistry* 2002;60:205-211.
97. Lundh T. Metabolism of estrogenic isoflavones in domestic animals. *Proc Soc Exp Biol Med* 1995;208:33-39.
98. Zhang Y, Wang G-J, Song TT, Murphey PA, Hendrich S, Urinary disposition of the soybean isoflavones daidzein, genistein and glycitein differs among human with moderate fecal isoflavones degradation activity. *J Nutr* 1999;129:957-962.
99. Knight DC, Eden JA. A review of the clinical effects of phyto-estrogens. *Obstet Gynecol* 1996;87:897-904.
100. Feredioon S, Janitha PK, Wanasundara PD. Phenolic antioxidants. *Critical reviews in food science and nutrition* 1992; 32:67-103.
101. FlaRice-Evans CA, Miller NJ, Paganga G. Structure-antioxidant activity relationships of flavonoids and phenolic acids. *Free Radic Biol Med* 1996;20:933-956.
102. Ferrandiz ML, Alcazar MJ. Anti-inflammatory activity and inhibition of arachidonic acid metabolism by flavonoids. *Agents Actions* 1991;32:283-288.
103. Nagata H, Takekoshi S, Takagi T, Honma T & Watanabe K. Antioxidative action of flavonoids quercetin and catechin mediated by the activation of glutathione peroxidase. *Tokai J Expe Clin Med* 1999;24:1-11.
104. Cai Q and Wei H. Effect of dietary genistein on antioxidant enzyme activities in SENCAR mice. *Nutrition Cancer* 1996;25:1-7.
105. Chunyeon Choi, Hyeyeon Cho. Suppressive effects of genistein on oxidative stress and NF- κ B activation in RAW 264.7 macrophages. *Biosci Biotech Biochem* 2003;67:1916-1922.
106. Anila L, Vijayalakshmi NR. Antioxidant action of flavonoids from *Mangifera indica* and *Emblica officinalis* in hypercholesterolemic rats. *Food and Chemistry* 2003;83:569-574.
107. Tham D M, Gardner C D, Haskell W L, "Potential health benefits of dietary phytoestrogens: A review of the clinical, epidemiological, and mechanistic evidence" in *Journal of Clinical Endocrinology & Metabolism* 1998;83:2223-2235.
108. Cho SJ, Juillerat MA, Lee JH. Cholesterol lowering mechanism of soybean protein hydrolysate. *J Agric Food Chem* 2007;55:10599–10604.

109. Taku K, Umegaki K, Sato Y, Taki Y, Endoh K, Watanabe S. Soy isoflavones lower serum total and LDL cholesterol in humans: a meta-analysis of 11 randomized controlled trials. *Am J Clin Nutr* 2007;85:1148-1156.
110. Djuric Z, Chen G, Doerge DR. Effects of soy isoflavone supplementation on markers of oxidative stress in men and women. *Cancer Letters* 2001;172:1-6.
111. Shirataki Y. Inhibitory effects of isoflavones on lipid peroxidation by reactive oxygen species. *Phytotherapy Research* 1999;13:163-165.
112. Satoh K. Serum lipid peroxide in cerebrovascular disorders determined by a new colorimetric method. *Clin Chim Acta* 1978;90:37-43.
113. Yagi K. Assay of blood plasma or serum. *Methods in Enzymology* 1984;105:328-331.
114. Juretic D, Tadijanovic M, Rekić B, Simeon-Rudolf V, Reiner E, Baricic M. Serum paraoxonase activities in hemodialyzed uremic patients: cohort study. *Croat Med J* 2001;42:146-150.
115. D'Amico G, Gentile MG. Influence of diet on lipid abnormalities in human renal disease. *Am J Kidney Dis* 1993;22:151-157.
116. Ranich T, Bhathena SJ, Velasquez MT. Protective effects of dietary phytoestrogens in chronic renal disease. *J Ren Nutr* 2001;11:183-193.
117. Anderson JW, Johnstone BM, Cook-Newell ME. Meta-analysis of effects of soy protein intake on serum lipids in humans. *N Engl J Med* 1995;333:276-282.
118. Potter S. Overview of proposed mechanisms for the hypocholesterolemic effect of soy. *J Nutr* 1996;125:606-611.
119. Anderson JW. Phytoestrogen effects in humans relative to risk for cardiovascular diseases, breast cancer, osteoporosis, and menopausal symptoms. Pavlik EJ (editor). *Estrogens, progestins, and their antagonists*. Boston: Birkhauser, 1996;51-71.
120. Kuller LH, Tracy RP, Shaten J, Meilahn EN. For the MRFIT Research Group: relation of C-reactive protein and coronary heart disease in the MRFIT nested case-control study. *Am J Epidemiol* 1996;144:537-547.
121. Fichtlschere S, Rosenberger G, Walter DH, Breuer S, Dimmeler S, Zeiher AM. Elevated C-reactive protein levels and impaired endothelial vasoreactivity in patients with coronary artery disease. *Circulation* 2000;102:1000-1006.
122. Pearson TA, Mensah GA, Alexander RW. Markers of inflammation and cardiovascular disease: application to clinical and public health practice: a statement

for healthcare professionals from the centers for disease control and prevention and the American Heart Association. *Circulation* 2003;107:499-511.

123. Erren M, Reinecke H, Junker R. Systemic inflammatory parameters in patients with atherosclerosis of the coronary and peripheral arteries. *Arterioscler Thromb Vasc Biol* 1999;19:2355-2363.
124. Hall WL, Vafeiadou K, Hallund J, Bügel S, Koebnick C, Reimann M, et al. Soy-isoflavone-enriched foods and inflammatory biomarkers of cardiovascular disease risk in postmenopausal women: interactions with genotype and equol production. *Am J Clin Nutr* 2005;82:1260-1268
125. Stevinkel P, Lindholm B. C-reactive protein in end-stage renal disease: are there reasons to measure it ? *Blood Purif* 2005;23:72-78.
126. Fanti P, Asmis R, Stephenson TJ, Sawaya BP, Franke AA. Positive effect of dietary soy in ESRD patients with systemic inflammation-correlation between blood levels of the soy isoflavones and the acute-phase reactants. *Nephrol Dial Transplant* 2006;21:2239-2246.
127. Mimic-Oka J, Simic T, Djukanovic L, Reljic Z, Davicevic Z. Alteration in plasma antioxidant capacity in various degrees of chronic renal failure. *Clin Nephrol* 1999;51:233-241.
128. Eiselt C, Racek J, Trefil L, Opatrny K. Effects of a vitamin E-modified dialysis membrane and vitamin C infusion on oxidative stress in hemodialysis patients. *Artif Organs* 2001;25:430-436.
129. Drai J, Bannier E, Chazot C, et al. Oxidant and antioxidants in long-term haemodialysis patients. *Farmacologia* 2001;56:463-465.
130. Özden M, Meral H, Akaydin D, Cetinalp P, Kalender B. Erythrocyte glutathione peroxidase activity, plasma malondialdehyde and erythrocyte glutathione levels in hemodialysis and CAPD patients. *Clin Biochem* 2002;35:269-273.
131. Samouilidou E, Grapsa E. Effect of dialysis on plasma total antioxidant capacity and lipid peroxidation products in patients with end-stage renal failure. *Blood Purif* 2003;21:209-212.
132. Triolo L, Malaguti M, Ansali F. Vitamin E-bonded cellulose membrane, lipoperoxidation and anemia in hemodialysis patients. *Artif Cells* 2003;31:185-191.
133. Paul JL, Sall ND, Soni T, Poignet JL, Lindenbaum A, Man NK, et al. Lipid peroxidation abnormalities in hemodialyzed patients. *Nephron* 1993;64:106-109.

134. Kapiotis S, Hermann M, Held I, Seelos C, Ehringer H. Genistein, the dietary-derived angiogenesis inhibitor, prevents LDL oxidation and protects endothelial cells from damage by atherogenic LDL. *Arteriosclerosis, Thrombosis, and Vascular Biology* 1997;17:2868-2874.
135. Aviram M. Review of human studies on oxidative damage and antioxidant protection related to cardiovascular diseases. *Free Radic Res* 2000;33:85–97.
136. Mates JM, Perez-Gomez C, Nunez de Castro I. Antioxidant enzymes and human diseases. *Clin Biochem* 1999;32:595–603.
137. Cyrus T, Yao Y, Rokach J, Tang LX, Pratico D. Vitamin E reduces progression of atherosclerosis in low-density lipoprotein receptor-deficient mice established vascular lesions. *Circulation* 2003;107:521-523.
138. Schiavon R, De Fanti E, Giavarina D, Biasioli S, Cavalcanti D, Guidi G. Serum paraoxonase activity is decreased in uremic patients. *Clin Chim Acta* 1996;247:71-80.
139. Göçmen AY, Şahin E, Koçak H, Tuncer M, Gümüşlü S. Levels of asymmetric dimethylarginine, nitric oxide and lipid peroxidation markers in patients with end-stage renal disease having peritoneal dialysis treatment. *Clin Biochem* 2008;23:17-18.
140. Mackness B, Hunt R, Durrington PN, Mackness MI. Increased immunolocalization of paraoxonase, clusterin and apolipoproteins A-I in the progression of atherosclerosis. *Arterioscler Thromb Vasc Biol* 1997;17:1233–1238.
141. Mackness M, Durrington P, Mackness B. Paraoxonase 1 activity, concentration and genotype in cardiovascular disease. *Curr Opin Lipidol* 2004;15:399–404.
142. Getz GS, Reardon CA. Paraoxonase, a cardioprotective enzyme: continuing issues. *Curr Opin Lipidol* 2004;15:261–267.
143. Obata T, Ito T, Yonemura A, Ayaori M, Nakamura H, Ohsuzu F. R192Q paraoxonase gene variant is associated with a change in HDL-cholesterol level during dietary caloric restriction in nondiabetic healthy males. *J Atheroscler Thromb* 2003;10:57-62.
144. Miller GJ, Miller NE. Plasma high density lipoprotein concentration and the development of ischaemic heart disease. *Lancet* 1975;1:16-18.
145. Ng CJ, Shih DM, Hama SY, Villa N, Navab M, Reddy ST. The paraoxonase gene family and atherosclerosis. *Free Radic Biol Med* 2005;38:153–163.
146. Shih DM, Gu L, Xia YR, Navab M, Li WF, Hama S, et al. Mice lacking serum paraoxonase are susceptible to organophosphate toxicity and atherosclerosis. *Nature* 1998;394:284–287.

147. De Whalley C, Rankin SM, Hoult JR, Jessup W, Leake D. Flavonoids inhibit the oxidative modification of low density lipoproteins by macrophages. *Biochem Pharmacol* 1990;39:1743-1750.
148. Mangiapane H, Thomson J, Salter A. The inhibition of the oxidation of low density lipoproteins by catechin, a naturally occurring flavonoid. *Biochem Pharmacol* 1992;43:445-450.
149. Mackness MI, Mackness B, Durrington PN, Connelly PW, Hegele RA. Paraoxonase: biochemistry, genetics and relationship to plasma lipoproteins. *Curr Opin Lipidol* 1996;7:69-76.
150. Üstündağ B, Bahçecioğlu İH, Şahin K, Gülcü F, Düzgün S, Özeran İH, Gürsu MF. Soy izoflavonların karbon tetraklorüre bağlı (CCL4) karaciğer hasarı ve plazma paraoksonaz ile arilesteraz aktivite düzeylerine olan etkileri. *F.Ü Sağlık Bil Dergisi* 2005;19:263-271.
151. Friedman JM. Obesity in the new millennium. *Nature* 2000;6:632-634.
152. Maeda K, Okuba K, Shimomura I, Funahashi T, Matsuzawa Y, Matsubara K. DNA cloning and expression of a novel adipose specific collagen-like factor, apM1 (Adipose Most abundant Gene transcript 1). *Biochem Biophys Res Commun* 1996;221:286-289.
153. Matsuzawa Y, Funahashi T, Kihara S, Shimomura I. Adiponectin and metabolic syndrome. *Arterioscler Thromb Vasc Bio* 2004;24:29-33.
154. Ouchi N, Kihara S, Arita Y. Novel modulator for endothelial adhesion molecules: adipocyte-derived plasma protein adiponectin. *Circulation* 1999;100:2473-2476.
155. Diez JJ, Iglesias P. The role of the novel adipocyte-derived hormone adiponectin in human disease. *Eur J Endocrinol* 2003;148:293-300.
156. Ouchi N, Kihara S, Funahashi T, Nakamura T, Nishida M, Kumada M, et al. Reciprocal association of C-reactive protein with adiponectin in blood stream and adipose tissue. *Circulation* 2003;107:671-674.
157. Nagasawa A, Fukui K, Funahashi T, Maeda N, Shimomura I, Kihara S, et al. Effects of soy protein diet on the expression of adipose genes and plasma adiponectin. *Horm Met Res* 2002;34:635-639.
158. Otake S, Takeda H, Suzuki Y, Fukui T, Watanabe S, Ishihama K, et al. Association of visceral fat accumulation and plasma adiponectin with colorectal adenoma: evidence for participation of insulin resistance. *Clinical Cancer Research* 2005;11:3642-3646.

159. Matsuzawa Y. The multivariate functions of adipose tissue and the metabolic syndrome: the effects of soybean protein on fat distribution and adipocytokines. Osaka University Graduate School of Medicine 2002;5:1-9.
160. Lihn AS, Pedersen SB, Richelsen B. Adiponectin: action, regulation and association to insulin sensitivity. *Obes Res* 2005;6:13–21.

8-ÖZGEÇMİŞ

06. 09. 1978'de İskenderun'da doğdum. İlk, orta eğitimimi Kütahya'da, lise eğitimimi Kayseri'de tamamladım. 2002'de Erciyes Üniversitesi Tıp Fakültesi'nden mezun oldum. 2003 TUS'unda Fırat Üniversitesi İç Hastalıkları Anabilim Dalı'nı kazanarak araştırma görevlisi olarak çalışmaya başladım. Halen araştırma görevlisi olarak görevime devam etmekteyim.