

T.C.
GAZİ ÜNİVERSİTESİ
SAĞLIK BİLİMLERİ ENSTİTÜSÜ
BİYOKİMYA ANABİLİM DALI

79437

**KRONİK BÖBREK YETMEZLİĞİ OLAN HASTALARDA LİPİD PEROKSİDASYONU
VE ANTIOKSİDAN SİSTEMLER**

DOKTORA TEZİ

Uzm. Ecz. Aymelek GÖNENÇ

79437

Tez Yöneticisi

Prof. Dr. Bolkan ŞİMŞEK

ANKARA ÜNİVERSİTESİ
SAĞLIK BİLİMLERİ ENSTİTÜSÜ
BİYOKİMYA ANABİLİM DALI

110
110

ANKARA-1999

Tez çalışmamın her aşamasında beni yönlendiren, bilgi ve desteğini esirgemeyen danışman hocam Prof.Dr.Bolkan Şimşek'e, her konuda bilgi ve moral desteğini gördüğüm sayın Prof.Dr. Meral Torun'a, çalışmam süresince her konuda yardımcı olan bölüm arkadaşlarım Araş.Gör.Sevgi Akaydın, Araş.Gör. Yeşim Özkan ve Araş.Gör. Aysun Bozkır'a, deneysel çalışmalarım ve tez yazımı sırasında katkıda bulunan uzman arkadaşlarım Tuncay Karkı, Uğur Tamer ve Fatma Ayhan'a, istatistiksel değerlendirmelerde emeği geçen Dr. Mehmet Orman'a, kan örneklerinin temininde yardımlarını gördüğüm Bülten Diyaliz Merkezi çalışanlarına içtenlikle teşekkür ederim.

Her zaman ilgi, sabır ve desteğini esirgemeyen, her şeyimi paylaşan eşim Bahadır Gönenç'e, oğlum Cihangir'e ve tüm aileme en içten teşekkürlerimi sunarım.

İÇİNDEKİLER

	<u>Sayfa No</u>
1. GİRİŞ VE AMAÇ	1
2. GENEL BİLGİLER	6
2.1. Böbrek	6
2.1.1. Böbreğin Fizyolojik Anatomisi	6
2.1.2. Glomerüler Filtrasyon Hızı (GFH)	7
2.1.3. Böbrek Hastalıkları	9
1. Glomerüler Hastalıklar	
2. a) İnterstisyel Nefrit	12
b) Pyelonefrit	12
c) Üriner Enfeksiyon	12
3. Böbrek Taşları	13
4. Kalıtsal Böbrek Hastalıkları	13
5. Toksik Nefropatiler	14
6. Böbrek Tümörleri	14
2.1.4. Böbrek Yetmezliği	15
1. Akut Böbrek Yetmezliği	15
2. Kronik Böbrek Yetmezliği	17
2.1.5. Diyaliz	20
1. Hemodiyaliz	20
2. Peritoneal Diyaliz	22
2.2. Oksidatif Stres	22
2.2.1. Serbest Radikaller	22
2.2.2. Reaktif Oksijen Türleri	25
2.2.3. Serbest Radikallerin İntraselüler Kaynakları	32
2.2.4. Serbest Radikal Harabiyeti Riski Altındaki Hücresel Komponentler	38
2.2.5. Antioksidan Savunmalar	45
1. İntraselüler Antioksidanlar	47

2. Membran Antioksidanları	52
3. Ekstraselüler Antioksidanlar	57
2.3. Böbrek Hastalıklarında Oksidan Mekanizmalar	62
2.3.1. Reaktif Oksijen Metabolitlerinin Kaynakları	62
2.3.2. Glomerüler Hastalığın İn Vivo Modellerinde Lipid Peroksidasyonu	64
2.3.3. Renal Doku Hasarında Antioksidanların Rolü	68
2.3.4. Böbrek Hastalıkları İle İlgili Reaktif Oksijen Metabolitlerinin Etkileri ...	73
2.3.5. Sigara İçiminin Renal Riskleri	77
2.3.6. Kronik Renal Yetmezlikte Lipit Anormallikleri	81
3. MATERYAL VE YÖNTEM	88
3.1. Kullanılan Kimyasal Maddeler	88
3.2. Kullanılan Araç ve Gereçler	89
3.3. Hasta ve Kontrol grupları	90
3.3.1. Hasta ve Kontrol Grubunun Özellikleri	90
3.3.2. Kan Örneklerinin Elde Edilmesi ve Saklanması	90
3.4. Kullanılan Yöntemler	92
3.4.1. Malondialdehit (MDA) Miktar Tayini	92
3.4.2. Vitamin E ve β -Karoten Tayini	97
3.4.3. Vitamin C Tayini	106
3.4.4. Glutasyon Peroksidaz Tayini	110
3.4.5. Süperoksit Dismutaz Tayini	112
3.4.6. Ölçülen Diğer Kan Parametrelerinin Tayini.....	116
4. BULGULAR	117
5. TARTIŞMA VE SONUÇ	188
6. ÖZET	219
7. SUMMARY	222
8. KAYNAKLAR	225
9. ÖZGEÇMİŞ	250

ÇİZELGELERİN LİSTESİ

<u>Çizelge No</u>	<u>Sayfa No</u>
1. Hücrelerde bulunan serbest radikal kaynakları.....	24
2. Vitaminlerin antioksidan aktivitelerinin biyomoleküler reaksiyon oran sabitleri şeklinde gösterilmesi.....	56
3. Hasta ve kontrol grubunun genel özellikleri.....	91
4. MDA standart çözeltilerinin pik yükseklikleri	94
5. MDA için uygulanan yöntemle göre verimin hesaplanması.....	96
6. Ölçülen MDA düzeylerinin kullanılan yöntemle göre tekrarlanabilirliği.....	96
7. Vitamin E standart çözeltilerinin pik yükseklikleri.....	100
8. β-karoten standart çözeltilerinin pik yükseklikleri.....	101
9. Vitamin E için uygulanan yöntemle göre verimin hesaplanması.	103
10. Ölçülen vitamin E düzeylerinin kullanılan yöntemle göre tekrarlanabilirliği.....	104
11. β-karoten için uygulanan yöntemle göre verimin hesaplanması.....	105
12. Ölçülen β-karoten düzeylerinin kullanılan yöntemle göre tekrarlanabilirliği.....	105
13. Vitamin C standart çözeltilerinin pik yükseklikleri	107
14. Vitamin C için uygulanan yöntemle göre verimin hesaplanması.....	109
15. Ölçülen Vitamin C düzeylerinin kullanılan yöntemle göre tekrarlanabilirliği.....	109
16. Ölçülen glutatyon peroksidaz düzeylerinin kullanılan yöntemle göre tekrarlanabilirliği.....	112
17. SOD standart çözeltilerinin % inhibisyonları.....	114
18. Ölçülen süperoksit dismutaz düzeylerinin kullanılan yöntemle göre tekrarlanabilirliği.....	115

TABLULARIN LİSTESİ

<u>Tablo No</u>	<u>Sayfa No</u>
1. Diyaliz öncesi hasta grubunun ve kontrol grubunun kan parametrelerinin karşılaştırılması.....	118
2. Diyaliz sonrası hasta grubunun ve kontrol grubunun kan parametrelerinin karşılaştırılması.....	119
3. Diyaliz öncesi ve diyaliz sonrası hasta grubunun kan parametrelerinin karşılaştırılması.....	120
4. Hasta ve kontrollerde diğer kan parametrelerinin karşılaştırılması.....	124
5. Diyaliz öncesi hasta ve kontrol grubunun plazma MDA düzeylerinin karşılaştırılması.....	125
6. Diyaliz öncesi hasta ve kontrol grubunun serum β -Karoten düzeylerinin karşılaştırılması.....	126
7. Diyaliz öncesi hasta ve kontrol grubunun serum vitamin C düzeylerinin karşılaştırılması.....	128
8. Diyaliz öncesi hasta ve kontrol grubunun serum vitamin E düzeylerinin karşılaştırılması.....	130
9. Diyaliz öncesi hasta ve kontrol grubunun eritrosit GPx düzeylerinin karşılaştırılması.....	132
10. Diyaliz öncesi hasta ve kontrol grubunun eritrosit SOD düzeylerinin karşılaştırılması.....	134
11. Diyaliz sonrası hasta ve kontrol grubunun plazma MDA düzeylerinin karşılaştırılması.....	135
12. Diyaliz sonrası hasta ve kontrol grubunun serum β -Karoten düzeylerinin karşılaştırılması.....	137
13. Diyaliz sonrası hasta ve kontrol grubunun serum vitamin C düzeylerinin karşılaştırılması.....	138
14. Diyaliz sonrası hasta ve kontrol grubunun serum vitamin E düzeylerinin karşılaştırılması.....	140

15. Diyaliz sonrası hasta ve kontrol grubunun eritrosit GPx düzeylerinin karşılaştırılması.....	142
16. Diyaliz sonrası hasta ve kontrol grubunun eritrosit SOD düzeylerinin karşılaştırılması.....	144
17. Diyaliz öncesi ve diyaliz sonrası hasta grubunun plazma MDA düzeylerinin karşılaştırılması.....	145
18. Diyaliz öncesi ve diyaliz sonrası hasta grubunun serum β -Karoten düzeylerinin karşılaştırılması.....	147
19. Diyaliz öncesi ve diyaliz sonrası hasta grubunun serum vitamin C düzeylerinin karşılaştırılması.....	148
20. Diyaliz öncesi ve diyaliz sonrası hasta grubunun serum vitamin E düzeylerinin karşılaştırılması.....	150
21. Diyaliz öncesi ve diyaliz sonrası hasta grubunun eritrosit GPx düzeylerinin karşılaştırılması.....	152
22. Diyaliz öncesi ve diyaliz sonrası hasta grubunun eritrosit SOD düzeylerinin karşılaştırılması.....	154
23. Diyaliz öncesi hastaların düzeltilmemiş ve düzeltilmiş MDA düzeyleri.....	155
24. Diyaliz öncesi hastaların düzeltilmemiş ve düzeltilmiş β -Karoten düzeyleri.....	156
25. Diyaliz öncesi hastaların düzeltilmemiş ve düzeltilmiş vitamin C düzeyleri.....	157
26. Diyaliz öncesi hastaların düzeltilmemiş ve düzeltilmiş vitamin E düzeyleri.....	158
27. Diyaliz öncesi hastaların düzeltilmemiş ve düzeltilmiş GPx düzeyleri.....	159
28. Diyaliz öncesi hastaların düzeltilmemiş ve düzeltilmiş SOD düzeyleri.....	160
29. Diyaliz sonrası hastaların düzeltilmemiş ve düzeltilmiş MDA düzeyleri.....	161
30. Diyaliz sonrası hastaların düzeltilmemiş ve düzeltilmiş β -Karoten düzeyleri.....	162
31. Diyaliz sonrası hastaların düzeltilmemiş ve düzeltilmiş vitamin C düzeyleri.....	163

32. Diyaliz sonrası hastaların düzeltilmemiş ve düzeltilmiş vitamin E düzeyleri.....	164
33. Diyaliz sonrası hastaların düzeltilmemiş ve düzeltilmiş GPx düzeyleri.....	165
34. Diyaliz sonrası hastaların düzeltilmemiş ve düzeltilmiş SOD düzeyleri.....	166
35. Kontrol grubunun düzeltilmemiş ve düzeltilmiş MDA düzeyleri.....	167
36. Kontrol grubunun düzeltilmemiş ve düzeltilmiş β -karoten düzeyleri.....	168
37. Kontrol grubunun düzeltilmemiş ve düzeltilmiş vitamin C düzeyleri.....	169
38. Kontrol grubunun düzeltilmemiş ve düzeltilmiş vitamin E düzeyleri.....	170
39. Kontrol grubunun düzeltilmemiş ve düzeltilmiş GPx düzeyleri.....	171
40. Kontrol grubunun düzeltilmemiş ve düzeltilmiş SOD düzeyleri.....	172
41. Diyaliz öncesi hastalarda cinsiyete göre kan parametrelerinin karşılaştırılması.....	173
42. Diyaliz öncesi hastalarda yaşa göre kan parametrelerinin karşılaştırılması.....	173
43. Diyaliz öncesi hastalarda kuetelet indeksine göre kan parametrelerinin karşılaştırılması.....	174
44. Diyaliz öncesi hastalarda sigara içme durumuna göre kan parametrelerinin karşılaştırılması.....	175
45. Diyaliz öncesi hastalarda diyaliz yaşına göre kan parametrelerinin karşılaştırılması.....	175
46. Diyaliz sonrası hastalarda cinsiyete göre kan parametrelerinin karşılaştırılması.....	176
47. Diyaliz sonrası hastalarda yaşa göre kan parametrelerinin karşılaştırılması.....	177
48. Diyaliz sonrası hastalarda kuetelet indeksine göre kan parametrelerinin karşılaştırılması.....	177
49. Diyaliz öncesi hastalarda sigara içme durumuna göre kan parametrelerinin karşılaştırılması.....	178

50. Diyaliz sonrası hastalarda diyaliz yaşına göre kan parametrelerinin karşılaştırılması.....	179
51. Kontrol grubunda cinsiyete göre kan parametrelerinin karşılaştırılması.....	179
52. Kontrol grubunda yaşa göre kan parametrelerinin karşılaştırılması.....	180
53. Kontrol grubunda kuetelet indeksine göre kan parametrelerinin karşılaştırılması.....	181
54. Kontrol grubunda sigara içme durumuna göre kan parametrelerinin karşılaştırılması.....	181
55. Diyaliz öncesi hastalarda ölçülen kan parametreleri arasındaki korelasyon.....	182-183
56. Diyaliz sonrası hastalarda ölçülen kan parametreleri arasındaki korelasyon.....	184-185
57. Kontrol grubunda ölçülen kan parametreleri arasındaki korelasyon.....	186-187

ŞEKİLLERİN LİSTESİ

<u>Sekil No</u>	<u>Sayfa No</u>
1. Lipid peroksidasyonunun başlama ve ilerleme reaksiyonları	42
2. Serbest radikal indüklü lipid peroksidasyonu ile oluşan doku hasarının ve antioksidan savunmanın olası şeması	45
3. Glomerüloskleroza hiperlipideminin etkisi.	85
4. Standart MDA piki.....	93
5. Plazma MDA piki	93
6. MDA kalibrasyon grafiği.	95
7. Standart vitamin E piki	99
8. Serum vitamin E piki	99
9. Standart β -karoten piki.....	100
10. Serum β -karoten piki.....	100
11. Vitamin E kalibrasyon grafiği.....	102
12. β -karoten kalibrasyon grafiği.....	102
13. Standart vitamin C piki.....	107
14. Serum vitamin C piki.....	107
15. Vitamin C kalibrasyon grafiği.....	108
16. Enzimatik reaksiyonun kalibrasyon grafiği.....	111
17. Enzimatik olmayan reaksiyonun kalibrasyon grafiği.....	111
18. SOD inhibisyon grafiği.....	115

KISALTMALARIN LİSTESİ

ROT : Reaktif Oksijen Türleri

MDA : Malondialdehit

GPx : Glutasyon Peroksidaz

SOD : Süperoksit Dismutaz

LDL : Düşük Dansiteli Lipoprotein

GFH : Glomerüler Fitrasyon Hızı

SLE : Sistemik Lupus Eritamoz

RTA : Renal Tübüler Asidoz

PAYA: Poliansatüre Yağ Asitleri

GSH : Redükte Glutasyon

GSSG : Okside Glutasyon

CsA : Siklosporin A

HDL : Yüksek Dansiteli Lipoprotein

MCP-1: Monosit Kemotaktik Protein-1

M-CSF: Makrofaj Koloni-Stimüle Edici Faktör

VLDL : Çok Düşük Dansiteli Lipoprotein

HPLC : Yüksek Basıncılı Sıvı Kromatografisi

Ig A : İmmün Globülin A

1. GİRİŞ VE AMAÇ

Moleküler oksijen aerobik organizmalar için yaşamsal bir öneme sahiptir. Enerji elde etmek için gerekli oksidasyon reaksiyonları sırasında oksijen molekülleri indirgenirken bazı oksijen ara ürünleri ortaya çıkmaktadır. Bu ara ürünlerin bazıları “serbest radikal” adı verilen kimyasal açıdan çok aktif moleküllerdir, bazıları ise serbest radikal oluşumuna yol açan bileşiklerdir. Bunların tümü reaktif oksijen türleri (ROT) olarak bilinmektedir^{1,2}. Reaktif oksijen türleri hücrelerde lipidlere, proteinlere, DNA’ya ve karbohidratlara atak yaparak önemli değişikliklere yol açabilirler. ROT’un lipidlerle etkileşme sonucunda görülen lipid peroksidasyonu otokatalitik bir olay olup giderek yayılma eğilimindedir. Benzer şekilde ROT’nin proteinlerle etkileşmesi de başlangıç reaksiyonunu ilerleten ürünler oluşturabilir. Böylece hücrenin membran yapılarında, mitokondrilerinde, enzimlerinde, reseptörlerinde, taşıyıcı proteinlerinde fonksiyonel değişiklikler oluşarak doku hasarı görülebilir^{3,4}. Reaktif oksijen türleri organizmada mitokondriyal elektron taşınımı, fagositoz, mikrozomal detoksifikasyon işlemleri gibi normal olaylar sonucu da açığa çıkabilmektedir. Oksijenin toksik etkilerini önlemek üzere canlılarda özel antioksidan sistemleri bulunmaktadır. Bu antioksidan sistemler içinde proteinlerin tiyol grupları, tiyol içeren amino asitler ve peptidler, bazı vitaminler ve reaktif oksijen türlerini etkisiz kılan bazı enzimler yer alır. Sağlıklı kişilerde ROT ile antioksidan sistem arasında bir tür denge vardır. Reaktif oksijen türleri ile antioksidan sistem arasında ROT’dan yana bir dengesizlik bulunduğu oksidatif stres oluşmaktadır^{5,6}. Reaktif oksijen türlerinin ateroskleroz, kanser, yaşlanma ve

glomerülonefrit gibi çok sayıda hastalıkla ilişkili olduğu ileri sürülmektedir. Kronik renal yetmezliği olan hemodiyaliz hastalarında aşırı serbest radikal üretimi veya düşük antioksidan düzeyleri ile oluşan oksidatif stresin varlığı bildirilmektedir⁷.

Membran kolesterolünün ve yağ asitlerinin doymamış bağlarının serbest radikallerle reaksiyona girmesiyle meydana gelen lipid peroksidasyonu sonucunda oluşan malondialdehit (MDA) membran bileşenleri ile çapraz bağlar yaparak polimerizasyona neden olur ve enaminleri oluşturur⁸. Bu değişiklikler membran fonksiyonunda bozulmaya, membran akışkanlığında azalmaya, membrana bağlı reseptörlerin ve enzimlerin inaktivasyonuna, kalsiyum gibi iyonlar için membran permeabilitesinin artmasına, dolayısı ile proteaz ve nükleazların aktivasyonuna yol açar^{3,9}.

Lipid peroksidasyonunun ateroskleroz ve kanser gibi çeşitli hastalıkların patojenezi ile ilgili olduğu bildirilmektedir. Bu hastalıklar hemodiyaliz uygulanan son aşamadaki üremik hastalarda yaygın olarak görülmektedir. Lipid peroksidasyonunun göstergesi olan plazma ve eritrosit MDA düzeylerinin hemodiyaliz uygulanan kronik renal yetmezlikli hastalarda arttığı bildirilmektedir^{10,11}. Bununla birlikte, MDA düzeylerinin diyaliz işlemi veya böbrek hastalığının kendisi tarafından artırılıp artırılmadığı aydınlatılamamıştır. Granülositler diyaliz membranları ile aktive olabileceğinden diyaliz esnasında plazma lipidlerinde peroksidasyon olayı gözlenebilir. Bu ise plazma lipidlerini oksitleyebilen ROT'un oluşumu ile sonuçlanabilir. Ayrıca kan, diyaliz esnasında

sunu yüzeylere ve gün ışığına maruz kaldığı için oksidatif strese neden olabilmektedir. Diğer taraftan plazma lipid peroksidasyonunun ölçüsü olan MDA, ansatüre yağ asitlerinin radikal aracılıklı oksidasyonu dışındaki kaynaklardan gelebilmektedir. MDA, siklooksijenaz veya lipoksijenaz tarafından araşidonik asidin enzimatik oksidasyonu esnasında oluşan endoperoksitlerin yıkılımından da oluşabilmektedir. Kronik böbrek yetmezliği olan hastalarda araşidonik asit metabolizmasında indüksiyon olduğu bildirilmektedir¹².

Hücreler çok yönlü antioksidan savunmaya sahiptir. Savunma sistemi bir çok aşamada oksidatif strese karşı koyar, radikal oluşumunu önler, oluşan radikalleri etkisiz kılar, radikallerin neden olduğu hasarı onarır ve hasar ürünlerinin atılımını artırır. Antioksidanlar hücrede metabolize olan oksijenin indirgenmiş ara ürünlerine karşı evrimleşmiştir. Bazı enzimatik sistemler ROT'u temizleyebilir. Süperoksit dismutaz enzimi süperoksit anyonunun dismutasyonunu katalizleyerek hidrojen peroksiti (H_2O_2) oluşturmaktadır. Oluşan H_2O_2 katalaz ve glutatyon peroksidaz (GPx) enzimleri tarafından yıkılmaktadır. Dolayısıyla bu enzimlerin aktivitesi H_2O_2 'in toksik etkilerinin belirleyicisidir. Vücutta hücre dışı sıvılarda antioksidan enzimler bulunmamaktadır, ancak plazmada yapıları farklı olan ve düşük aktivite gösteren GPx ve süperoksit dismutaz (SOD) enzimlerinin bulunduğu saptanmıştır. Bu enzimatik savunmalara ilaveten vitamin E, vitamin C ve β -karoten gibi enzimatik olmayan moleküller de ROT'un zararlı etkilerini önleyebilmektedir¹³⁻¹⁵.

Kardiyovasküler hastalık, kronik böbrek yetmezliği nedeniyle hemodiyaliz uygulanan hastalarda mortalitenin başlıca nedenidir. Artmış lipid peroksidasyonu ve azalmış zincir kırıcı antioksidan düzeyleri artan ateroskleroz riskine katkıda bulunabilmektedir. Aterojenez ile ilgili bazı çalışmalarda arteriyel duvarda lipoprotein oksidasyonunun önemi üzerinde durulmuştur^{16,17}. Düşük dansiteli lipoprotein (LDL) içindeki poliansatüre yağ asitlerinin oksidasyonu, apolipoprotein B üzerindeki anahtar lizin rezidülerini değiştirebilen MDA gibi kısa zincirli aldehytlerin salınımına yol açmaktadır. Süperoksit dismutaz ve glutatyon peroksidaz gibi enzimlerin ve vitamin C ve E gibi vitaminlerin bulunduğu geniş bir antioksidan grubu, LDL oksidasyonunu önlemede görev almaktadır. Renal yetmezliği olan hastaların plazmasında ve eritrositlerinde MDA konsantrasyonlarının arttığı ve bazı antioksidan konsantrasyonlarının azaldığı bildirilmektedir. Bununla birlikte, hemodiyaliz uygulanan hastaların lipid peroksidasyonunun göstergesi olan MDA ve bazı antioksidan enzim ve molekül düzeyleri hususunda çelişkili değerler de bildirilmektedir^{7,10,11,18}.

Böbrek fonksiyonlarının geri dönmeyecek şekilde kaybı sonucu her yıl bir milyon hastadan 50-57'si ya ölmektedir ya da hemodiyaliz veya böbrek nakli aşamasına gelmektedir. Bu hastaların büyük çoğunluğunda kronik ilerleyici böbrek hastalığı görülmektedir¹⁹. Her geçen yıl sayıları gittikçe artan kronik böbrek yetmezliği olan ve hemodiyaliz uygulanan hastalarda, hastalığın patofizyolojisine katkıda bulunan olayların aydınlatılması ve bu olayları düzeltmeye yönelik uygulamaların geliştirilmesi büyük bir önem taşımaktadır.

Bu çalışmada diyaliz yaşı farklı kronik böbrek yetmezlikli hasta gruplarında lipid peroksidasyonunun bir göstergesi olan plazma MDA, antioksidanlar olarak da serum vitamin E, vitamin C, β -karoten ile eritrosit süperoksit dismutaz ve glutatyon peroksidaz düzeyleri tayin edilerek, hemodiyaliz hastalarında artmış ateroskleroz riskini ve hemodiyalizin radikal üretimi ile antioksidan durumu üzerindeki potansiyel etkilerini incelemeyi amaçladık.



2. GENEL BİLGİLER

2.1. Böbrek

2.1.1. Böbreğin Fizyolojik Anatomisi

Böbreklerin iki temel fonksiyonu vücut metabolizmasının son ürünlerini uzaklaştırmak ve vücut sıvılarının bileşenlerini kontrol etmektir. Böbreğin fonksiyonel birimi nefrondur²⁰. İki böbrek birlikte yaklaşık 2.400.000 nefron içerir ve her bir nefronun kendisi idrar oluşturma yeteneğine sahiptir. Kan böbreklerde glomerüler kapiller yataktan böbrek tübüleri içine filtre edilir. Bu glomerüler filtrat tübüller boyunca hareket ederken hacmi ve bileşimi tübüler geri emilim ve tübüler sekresyon nedeniyle idrarı oluşturmak üzere değişikliğe uğrar ve renal pelvise ulaşır. Renal pelvisten mesaneye ulaşan idrar miksiyon ile dışarı atılır. Kininleri yapan renin ile eritropoietin salgılayan ve 1,25-dehidroksikolekalsiferol oluşturan böbrekler aynı zamanda bir endokrin bezdir²¹.

İstirahat halinde dakikada 1.2 – 1.3 litre kanı veya kalp debisinin %20'sini toplayan böbrekler homeostazın korunmasında önemli rol oynarlar. Böbrekler vücudun su kapsamının sabit tutulmasından; üre, ürik asit, kreatin ve kreatinin gibi artık maddelerin dışarı atılmasından; vücut için önemli olan amino asitler ve glukoz gibi maddelerin geri emiliminden sorumludurlar^{22,23}.

Günlük glomerüler filtrat 180 litre civarındadır. Aynı süre içindeki idrar volümünün 1-2 litre olduğu düşünülürse filtratın çok büyük kısmının böbreklerde tübüler geri emilim ile tübülden kan akımına geri döndüğü anlaşılır.

Proksimal tübüllerde vücuda gerekli bütün maddeler geri emilirken, dışarıya atılacak maddeler de sekresyona uğrar. Glomerüler filtrattaki amino asit ve glukozun hepsi, Na ve Cl iyonlarının büyük kısmı ile HCO₃ iyonlarının bir kısmı reabsorbe olur. Bu maddelerin aktif olarak reabsorbsiyonundan doğan osmotik gradyan suyun da reabsorbsiyona yol açar²⁴.

2.1.2. Glomerüler Filtrasyon Hızı (GFH)

Glomerüler filtrasyon idrar oluşumunda ilk basamaktır ve böbrek fonksiyonunun temelidir. GFH sağlam hayvan ve insanda tübüllerden salgılanmayan veya geri emilmeyen, glomerülden serbestçe süzülen bir maddenin plazma düzeyi ile idrarla atılan miktarı ölçülerek saptanır. Böyle bir maddenin birim zaman zarfında idrarla çıkarılan miktarının aynı süre içinde glomerülünden süzülen miktarına eşit olması zorunludur^{21,22}.

$$GFH = V \times U/P$$

U: Maddenin idrardaki yoğunluğu

V: Birim zamandaki idrar akım hızı

P: Maddenin arteriyel plazma düzeyi.

Sağlıklı yetişkin bir erkekte GFH yaklaşık 125 ml/dakikadır. Bu değer vücut yüzey alanı ile orantılıdır. Kadınlarda GFH değeri erkeklere göre %10 daha azdır²¹.

Büyük hemoraji ve şoklardan sonra, ağır egzersizde, sempatik aktivitenin artmasıyla hem afferent hem de efferent arterioller daralarak böbrek kan akımı azalır ve böbrek fonksiyonları duraklayarak kan vücudun diğer bölgelerine sevk edilir.

Plazmadaki böbrek konsantrasyonu azalırsa, kolloid ozmotik basınç düşeceğinden filtrasyon artar. Proteinden zengin diyet GFH'yı artırırken, protein yönünden eksik diyet GFH'nın düşmesine sebep olmaktadır²⁴.

Böbrekler bir çok maddeleri idrarla vücuttan uzaklaştırır. Böbrek yetersizliklerinde kanda konsantrasyonları yükselerek retansiyon meydana getiren maddeler arasında azotlu maddeler ön planda gelmektedir. Yıkılma ürünleri başlıca üre, ürik asit, amonyak, kreatinin ve amino asitlerdir. Ürik asit düzeyi alınan nükleoprotein ve pürin miktarına göre değişir. Amonyak ise asit-baz dengesiyle ilgilidir. Kreatin miktarı beslenmeye bağlı olarak değişir. Böbreğin sekresyon kapasitesi düşünce azotlu maddelerin çıkarılması azalır. Ağır böbrek bozukluklarında böbrek fonksiyonu normalin %60'ına inerek bu maddelerin kanda birikmesine neden olur^{20,23}.

Kandaki ürenin %50 mg'nın üzerine çıkması patolojik bir durumdur. Kanda ürenin artması vücuttaki yapımın çoğalmasına bağlı ise ekstrarenal üremi; idrarla çıkarılmasının azlığından ileri geliyorsa renal üremi söz konusudur²².

2.1.3. Böbrek Hastalıkları

Böbrek hastalıkları altı grup altında toplanabilir.

I) Glomerüler Hastalıklar

a) Primer

b) Sekonder

II) İnterstisyel nefrit, piyolonefrit ve üriner enfeksiyon

III) Böbrek taşları

IV) Herediter böbrek hastalıkları

V) Toksik nefropatiler

VI) Böbrek tümörleri

I-a) Primer Glomerüler Hastalıklar: Nefronun glomerüler kesimini tutan hastalıklardır. Glomerüler hastalıklar ister primer ister sekonder olsun, klinikte proteinüri, glomerüler filtrasyon hızında azalma ve değişik düzeylerdeki sodyum birikiminin neden olduğu ödem, hematüri, konjestif kalp yetmezliği ve hipertansiyon gibi çeşitli bulguların değişik kombinasyonları ile karakterize tablolar oluşturur. Primer glomerüler hastalıklarda yapısal ve fonksiyonel bozukluklar birincil olarak böbrek kaynaklıdır²⁵. Glomerüler hastalıkların klinikte oluşturdukları tablolar aşağıdaki gibi sınıflandırılabilir:

1. Akut nefritik sendrom (akut glomerülonefritler)
2. Hızlı ilerleyen glomerülonefrit
3. Nefrotik sendrom
4. Kronik glomerülonefrit

- 1) Akut nefritik sendrom gösteren hastaların çoğunda yakın geçmişte geçirilmiş bir üst solunum yolu veya deri hastalığı vardır ve bu enfeksiyonlarda etken A-grubu beta hemolitik streptokoktur. Ancak aynı klinik tablo stafilokok sepsisi, pnömokok, brusella, salmonella gibi bakteri enfeksiyonları ile viral ve paraziter enfeksiyonlar sonrasında da görülebilir²⁶.
- 2) Hızlı ilerleyen glomerulonefritlerin tanınmasında bazı sorunlar mevcuttur. Bu tür glomerulonefritler daha önce tamamen normal böbrek fonksiyonları olan sağlıklı bir insanı tedavi edilmediği takdirde birkaç hafta veya ay içinde son dönem böbrek yetmezliğine sokar. Nadiren oligürik ya da akut nefritik sendrom şeklinde başlarsa da sıklıkla sinsi bir üremi ve/veya sıvı birikimi şeklinde görülür. Ateş ve kas ağrıları seyrek olarak vardır. Kan basıncı yüksek değildir. Oral steroid ve sitotoksik ilaçlarla kombinasyonun, oligüri oluşmadan veya diyaliz desteğine ihtiyacın duyulmadığı erken dönemde uygulanması ile başarılı sonuçlar alınabilmektedir²⁷.
- 3) Nefrotik sendrom çeşitli nedenlerle ortaya çıkan, proteinüri ile karakterize bir tablodur. Nefrotik sendromu olan hastalarda ödem, hipoalbuminemi, hiperlipidemi sıklıkla görülür. GFH normal olabileceği gibi düşükte olabilir. Nefrotik sendroma sebep olabilen hastalıklar; primer glomerüler hastalıklar, ilaçlar, allergenler ve aşılama, bakteriyel, viral, protozoal ve helmintik enfeksiyonlar, neoplastik hastalıklar, sistemik hastalıklar ve herediter metabolik hastalıklardır. Hastaların çoğunda serum kolesterol, fosfolipit ve trigliserit düzeyleri artmıştır. Nefrotik sendrom komplikasyonları arasında

hipovolemi ve akut böbrek yetmezliği, protein malnütrisyonu, tromboemboli, hiperkoagülasyon, renal ven trombozu ve ödem sayılabilir²⁵. Diyetteki sodyumun kısıtlanması ve bol miktarda protein verilmesi ödemin giderilmesindeki temel yaklaşımdır. Tedavinin amacı, plazma onkotik basıncını artırarak ödemi ve glomerüllerin proteine aşırı geçirgenliğini azaltmaktır²⁸.

- 4) Kronik glomerülonefritin, başlangıçta çok hafif klinik ve laboratuvar bulguları olan (hafif GFH'da azalma, anormal idrar sediment bulguları, nefrotik düzeyde olmayan proteinüri gibi) çeşitli glomerüler hastalıkların, uzun bir asemptomatik dönem sonrasında belirlenmesi ile ortaya çıkan klinik bir tanımlama olarak değerlendirilmesi gerekir. Kronik glomerülonefrit, son dönemde üremik sendroma yol açar. Asemptomatik ya da az semptom veren proteinüri, GFH'da azalma ve anormal idrar sediment verileri, latent kronik glomerülonefrit olarak tanımlanabilir. Bu latent periyot 20-30 yıl sürebilmektedir. Herhangi bir enfeksiyonla hastalık alevlenebilir. Bu alevlenmeler GFH'da geçici azalmalara ve proteinüride artmaya neden olur. Bazen de kendiliğinden iyileşme görülür. Ancak böbrek fonksiyonlarında bozulma belirgin hale geldikten sonra ortalama bir yıl içinde kronik böbrek yetmezliği oluşur^{26,28}.

I-b) Sekonder Glomerüler Hastalıklar: Hastalarda saptanabilen, böbrek kaynaklı olmayan ve diğer sistemleri ilgilendiren patolojik veriler, böbrek fonksiyonlardaki bozukluğa ikincildir. Ancak organizmada pek çok organı tutan bazı hastalıklar

vardır. Bu tür hastalıkların seyri sırasında ortaya çıkan glomerüler hastalıklar sekonder glomerüler hastalıklardır. Bu sistemik hastalıklardan bazıları, ilk kez renal bulgular şeklinde kendini gösterebildiğinden primer glomerüler hastalıklardan kesin olarak ayırt edilmesi gereklidir. Sistemik lupus eritematoz (SLE), romatoid artrit, multipl myeloma, amiloidozis, siroz, enfektif endokardit, diyabetik glomerülopati, Hodgkin hastalığı gibi sistemik hastalıklar sekonder glomerüler hastalıklara neden olur²⁷⁻²⁹.

II-a) İnterstisyel nefrit: Belirgin glomerüler değişiklik olmaksızın, böbrek interstisyumunun hastalıklara veya toksik ajanlara karşı gösterdiği nonspesifik yanıtıdır. Konjenital obstrüktif nefropati, analjezik, antibiyotik ve ağır metallerle oluşan nefropatiler, immünolojik interstisyel nefropati, metabolik nefropatiler, fizik ve çevresel faktörler ile böbreğin kistik hastalığı, interstisyel nefritin etiolojisinde yatan nedenlerdir. Etiyolojiye yönelik spesifik tedavi yapılmalıdır²⁸.

II-b) Pyelonefrit: Pyelonefrit terimi, bakteriyel enfeksiyonun böbrekteki erken ve kalıcı etkilerini ifade eder. Akut pyelonefrit böbreğin akut aktif piyojenik enfeksiyonu olup, genelde enfeksiyonun lokal ve genel belirtileri ile beraberdir. Kronik pyelonefrit ise bakteriyel enfeksiyonun böbrekte ve pelviste oluşturduğu bozukluklara bağlı bir tür kronik interstisyel inflamasyondur²⁹.

II-c) Üriner enfeksiyon: İdrarda mikroorganizmaların bulunuşu ve bu mikroorganizmalarla böbrek, mesane gibi üriner kanal yapılarının invazyonudur. Bakteriler, virüsler ve mantarlar üriner enfeksiyona yol açabilir²⁵.

III- Böbrek taşları: Tedavi edilmediği takdirde böbreklerde hasar oluşturan böbrek taşları primer hiperparatiroidizm, idiyopatik hiperkalsüri, renal tübüler asidoz, Cushing sendromu, gut hastalığı, gastrointestinal hastalıklar, lenfoproliferatif ve myeloproliferatif hastalıklarda oluşur. Böbrek taşları ekstrakorporeal şok dalgaları ile parçalanarak tedavi edilir^{27,30}.

IV- Herediter böbrek hastalıkları: Kalıtsal böbrek hastalıkları polikistik böbrek hastalığı, medüller kistik hastalık, nefrojenik diabetes insipitus ve renal tübüller asidozudur.

Polikistik böbrek hastalığı, böbrek parankima yapısının gelişme bozukluğu sonucu her iki böbrekte kistik değişikliklerle karakterize bir hastalıktır. Otosomal dominant herediter geçiş gösterir. Anne ve babada polikistik böbrek hastalığı varsa çocukların %50'sinde hastalık gelişir. Hematüri, hafif bir proteinüri, hipertansiyon, azalmış GFH, azotemi görülen klinik belirtilerdir. Perinatal, neonatal, infantil ve juvenil olmak üzere 4 tipi vardır.

Medüller kistik hastalık poliüri, renal tuz kaybı, anemi ve ilerleyici azotemi ile karakterize böbrek medullasını tutan herediter bir hastalıktır. Juvenil ve yetişkin şekli vardır. Juvenil şekli otozomal resesif, yetişkin şekli otozomal dominant herediter geçiş gösterir.

Nefrojenik diabetes insipitus hem endojen hem de ekzojen antidiüretik hormona (ADH) duyarsızlık ile karakterize tübüller bir hastalıktır. Familial nefrojenik diabetes insipitus X'e bağılı resesif geçiş gösterir³⁰.

Renal tübüler asidoz (RTA) hipokalemik ve hiperkloremik bir metabolik asidoz ile karakterize bir sendromdur. Distal ve proksimal olmak üzere iki tipi vardır. Familial proksimal renal tübüler asidoz otozomal dominant herediter geçiş gösterir. Distal renal tübüler asidoz da ise herediter geçiş otozomal dominanttır³¹.

V. Toksik Nefropatiler: Bu tip böbrek hastalıkları belirli bazı ilaçların veya çevresel toksinlerin etkisiyle meydana gelen, genellikle önlenebilen hastalıklardır. Aminoglikozid, penisilin, sefalosporin, tetrasiklin tipi antibiyotikler, civa, arsenik, platin gibi metaller, endüstride temizleyici madde veya eritici olarak kullanılan karbontetraklorür, radyolojide kullanılan iyotlu radyokontrast maddeler, eroin, tiyazid grubu diüretikler, uzun süreli ve yüksek dozda kullanılan analjezikler toksik nefropati oluşturabilmektedir^{31,32}.

VI. Böbrek Tümörleri: Böbreğin benign ve malign tümörleri pek yaygın değildir. Böbrek tümörlerinden ölüm tüm kanserlerden ölümlerin yaklaşık %1'i kadardır. Böbreğin yaygın iki tümörü vardır: Birincisi erken çocukluk döneminde görülen Wilm's tümörü, diğeri böbrek kanserlerinin %80'ini oluşturan, 60-70 yaş arasındaki erkeklerde görülen renal karsinomdur³⁰.

2.1.4. Böbrek Yetmezliği

Böbrek yetmezliğinin akut ve kronik olmak üzere iki tipi vardır. Böbrek fonksiyonlarının kısa zamanda yetersiz hale gelmesi ile oluşan akut böbrek yetmezliği, glomerüler filtrasyon hızında ani düşme, üre ve kreatininde artış ile karakterize bir sendromdur. Oligürrik veya poliürrik olabilir. Oligüri nedeniyle nitrojen birikimi olur. Oligürinin görülmediği %20-25 vakada ise GFH'da azalma nedeniyle ilerleyici azotemi görülür. Bunun sonucu olarak da özellikle üre ve kreatinin birikimi ortaya çıkar³¹.

I. Akut böbrek yetmezliği : Akut böbrek yetmezliği prerenal hipovolemi, hepatorenal sendrom, kardiyovasküler yetmezlik, renal iskemik durumlar, nefrotoksinler, böbrek parankiması hastalıkları, vasküler obstrüksiyonlar ve postrenal nedenler ile oluşabilmektedir³². Akut böbrek yetmezliği tamamen sağlıklı kişilerde görülebileceği gibi önceden böbrek hastalığı olanlarda da görülebilir.

Akut böbrek yetmezliği tedavisindeki başarı, hastalığı ve türünü bilmeye bağlıdır. Hastalığın türü sağlıklı şekilde belirlendikten sonra tedavi kolaylaşır. Hastada prerenal akut böbrek yetmezliği varsa uygun sıvı ve elektrolit verilmesi hastalığın tedavisi için yeterlidir. Akut böbrek yetmezliği olan hastalarda stres, travma ve enfeksiyona göre değişen katabolik hızın her hasta için ayrıca belirlenerek uygun protein miktarının saptanması gerekir³³.

Diyaliz, akut böbrek yetmezliği tedavisinde önemli bir uygulamadır. Amaç, hem hastanın içinde bulunduğu üremik durumu düzelterek yaşam kalitesini artırmak, hem de prognozunu daha iyi olmasını sağlamaktır.

Yükselen kan üresi, potasyum ve sıvı fazlalığı diyaliz tedavisine başlama nedeni olabilir. Uygulama peritoneal diyaliz şeklinde ise uygulamanın iki günlük süreyi aşmamasına dikkat edilmelidir. İlerideki günlerde yeniden ihtiyaç duyulduğu zaman aynı süre ile tekrarlanabilmektedir. Katabolik hızın arttığı durumlarda diyaliz erkene alınarak sık tekrarlanmalıdır. Peritoneal diyalizin etkinliği hemodiyaliz düzeyinde değildir, ancak uygulama kolaylığı büyük bir avantaj sağlar. Bu nedenle gerek hastanede gerekse hastane dışında daha sık uygulanmaktadır. Ancak eksik bilgi ve titiz davranılmaması hastanın sorunlarını artırmaktadır. Çünkü bu hastalarda oluşan enfeksiyon, elektrolit ve sıvı balansındaki bozukluklar klinik tablonun daha da ağırlaşmasına neden olur³⁴.

Katabolik hızın fazlaca arttığı ya da değişik nedenlerle peritoneal diyalizin yapılmadığı hastalarda hemodiyaliz uygulaması önem kazanır. Akut böbrek yetmezliği nedeniyle hemodiyaliz tedavisine alınan hastaların büyük kısmı günlük ya da en azından gün aşırı diyalize ihtiyaç duyarlar³⁵.

Akut böbrek yetmezliğinde oligürük safha genellikle 10-20 gün sürer. Uygun tedaviye rağmen sürenin uzayarak bir ayı geçmesi halinde, böbrekteki lezyonun düzeltilebilir nitelikte olup olmadığı kuşkusuz doğrudur. Bu

şüpheli gidermek için en iyi yol böbrek biyopsisi ile dokuyu görmektir. Eğer lezyon düzelebilir nitelikte ise diyalize devam edilmelidir³¹.

Uygun tedavi ile bazen de kendiliğinden böbrekte idrar oluşumunu azaltan lezyon gerileyerek diürez başlar. Genellikle diüretik faz zaman bakımından oligürük faz kadar devam eder. Bu dönemde idrar miktarındaki artmaya rağmen kan üre düzeyinde orantılı bir azalma görülmeyebilir. Onun için bu durumdaki hastalarda diyalize devam edilmelidir. İdrar volümünün artmasından bir hafta sonra kan üre değerinin azalmaya başlaması ile hastanın aldığı sıvı miktarları da azaltılmaya başlanır³⁵.

II. Kronik Böbrek Yetmezliği : Kronik böbrek yetmezliği çeşitli nedenlere bağlı olarak gelişen dönüşümsüz, ilerleyici böbrek yetmezliğidir. Nedenlerine bakılmaksızın kronik böbrek hastalığında ortak özellik ilerleyici nefron kaybıdır. Nefron harabiyeti devam ettikçe ve fonksiyon gören nefron sayısı azaldıkça böbrek fonksiyonlarında önemli değişiklikler meydana gelir. İleri dönem böbrek hastalığında her yönü ile böbrek fonksiyonlarında bozukluk vardır. Renal plazma akımı ve glomerüler filtrasyon hızı azalmıştır. Glomerüler ve tübüler fonksiyonlar arasındaki denge bozulmuştur^{25,30,36}.

İmmun kompleks glomerülo nefritler, hipertansif nefroskleroz, kronik pyelonefrit, böbreği tutan metabolik hastalıklar, nefrotoksinler, enfeksiyonlar, kronik interstisyel nefrit ve polikistik böbrek hastalığı en sık kronik böbrek yetmezliği nedenleridir^{33,36}.

Orijinal nefron sayısının %90-95'inin kaybına rağmen kronik böbrek hastası yaşamını sürdürebilmektedir. Bu durum geri kalan nefronlarda oluşan adaptif değişikliklerle sağlanmaktadır. Bu adaptif değişiklikler üç şekilde olur: (1) Bazı maddeler için regülasyon yoktur. GFH'nın azalması ile birlikte bu maddelerin serum konsantrasyonlarında artma olur. (2) Kronik böbrek hastalığının doğal seyri sırasında bazı maddeler için sınırlı bir adaptasyon vardır. GFH kritik bir düzeyin altına düşerse vücut sıvılarında bu maddelerin birikimi başlar. (3) Kronik böbrek hastalığının son dönemine kadar bazı maddelerin serum konsantrasyonları normal sınırlarda tutulmaktadır²⁵.

Böbrek fonksiyonlarındaki yetmezlik sonucu ortaya çıkan semptom kompleksi üremidir. Böbreğin ekskretuar fonksiyonlarındaki yetmezlikle beraber ortaya çıkan endokrin, metabolik ve biyokimyasal anormallikler üremik tabloyu oluşturur. Üreminin toksik belirtileri vücut sıvılarında birikime uğrayan maddelerin doğrudan veya dolaylı etkilerine bağlı olarak ortaya çıkar. Üremik belirtilerin çoğundan birikime uğrayan toksinlerin sorumlu olduğunun en iyi kanıtı, diyaliz tedavisi ile üremide önemli bir iyileşme sağlanmasıdır³⁰⁻³².

Kronik böbrek yetmezliğinde karbohidrat intoleransı, hipertrigliseridemi ve tiroid, growth, hipofizer ve gonadal adrenokortikal hormonlarda bozukluklar oluşur³⁶.

Kronik böbrek yetmezliğini oluşturan hastalıkların çoğunun spesifik bir tedavisi yoktur. Kronik böbrek yetmezliğinin bazı nedenlerinde ise

hastalık tedavi ile düzelebilir bir özellik taşır. Bu nedenle kronik böbrek yetmezliğini oluşturan hastalığın bilinmesi çok önemlidir.

Kronik böbrek yetmezliğinin düzelebilir nitelikteki nedenleri üriner obstrüksiyon, kollojen doku hastalıkları, enfeksiyon, hipertansiyon, subakut bakteriyel endokardit, hiperkalsemi, hiperürisemi gibi metabolik nedenler, nefrotoksik ilaçlar, ağır metaller ve bazı kimyasal maddelerdir. Bu nedenlerin uygun tedavileri yapıldığı zaman kronik böbrek yetmezliği ortadan kalkmaktadır^{25,31}.

Kronik böbrek hastalığının erken ve geç dönemlerinde diyet uygulamasının hastalığın gidişini etkilediği bildirilmiştir. Düşük protein diyeti uygulanan üremik hastaların gastrointestinal ve diğer üremik belirtileri azalarak hastaların genel durumları iyileşmektedir. Kronik böbrek hastalarının 24 saatlik üriner sodyum kaybını karşılayacak miktarda tuz diyet ile verilmelidir³⁷.

Diyaliz tedavisi ile çoğu üremik belirtiler düzeltilir. Ancak, hemodiyaliz tedavisine rağmen bazı anormallikler devam eder veya ilerleme gösterir. Hipertansiyon, aterosklerotik kardiyovasküler hastalık, anemi, hiperlipemi, renal osteodistrofi, koagülasyon bozukluğu ve infertilite bu tür komplikasyonlardır^{33,38}.

2.1.5. Diyaliz

Klinikte diyaliz kanda birikime uğramış maddelerin yarı geçirgen bir membran aracılığı ile diyaliz solusyonuna geçmesidir. Suni böbrek makinasının kullanıldığı ekstrakorporeal diyaliz yani hemodiyaliz ve peritoneal diyaliz şeklinde uygulanan intrakorporeal diyaliz olmak üzere başlıca iki tür diyaliz uygulaması vardır.

I. Hemodiyaliz : 1960 yılına kadar hemodiyaliz seyrek olarak ve sadece akut vakalar için uygulanmıştır Bunun nedeni hemodiyaliz uygulamasında ekstrakorporeal sisteme yeterli volümde kanı çekmek için gerekli vasküler giriş yerinin sorun olması idi. 1966' da vasküler giriş tekniği olarak internal A-V fistülü geliştirildikten sonra hemodiyaliz hastalarının vasküler giriş sorunu çözüme kavuşturulmuştur ve kronik hemodiyaliz uygulaması yaygınlaştırılmıştır³¹.

İçinde antikoagüle kanın , dış yüzeyinde diyalizatın dolaştığı yarı geçirgen membrandan oluşan sistem hemodiyalizin esasını oluşturur.

Tank sistemi ile çalışan hemodiyaliz makinasına bağlı tank içerisinde konsantre diyalizat ile deiyonize su karıştırılır. Orantılı karıştıran hemodiyaliz sisteminde ise diyaliz aygıtı içinde konsantre diyalizat ile su diyaliz

süresince orantılı olarak karıştırılır. Karıştırma bir kısım konsantre sıvı, 34 kısım su şeklindedir^{31,39,40}.

Akut ve kronik böbrek yetmezlikleri hemodiyaliz uygulamasının başlıca indikasyonlarıdır. Kronik böbrek yetmezliği olan hastaların serum kreatinin konsantrasyonu 7-9 mg/dL veya daha yüksek düzeylere ulaştığında bu hastalarda A-V fistül oluşturularak hemodiyaliz için gerekli vasküler giriş yeri hazır hale getirilmelidir. GFH'ı 10 mL/dakikanın altında olan kronik böbrek yetmezliğindeki hastalar hemodiyaliz tedavisi için adaydır. Hemodiyaliz ayrıca tıbbi yöntemlerle düzeltilmeyen ağır elektrolit bozukluklarında, refrakter ödemde ve akut intoksikasyonlarda uygulanabilir^{39,41}.

Aterosklerotik kardiyovasküler hastalık, kronik hemodiyaliz hastalarında önemli ölüm nedenleri arasındadır. Miyokard enfaktüsü ve serebrovasküler hastalıktan ölüm oranı aynı yaş grubundaki kontrollere göre üç kat daha fazladır. Hiperlipemi, hipertansiyon ve hiperparatroidizm diyaliz hastalarında kardiyovasküler hastalık gelişmesi için diğer risk faktörleridir. Ayrıca hiperkalemi, perikardial tamponat ve endokardit kardiyak nedenlerle ilgili olarak mortaliteyi yükselten komplikasyonlardır⁴⁰.

Kronik hemodiyaliz tedavisi gören hastalarda yıllık mortalite oranı ortalama %8 dir. Böbrek dışı bir hastalığı olmayan genç hastalarda mortalite oranı daha düşüktür. Buna karşılık diyabetiklerde, yaşlı hastalarda ve sistemik hastalığı olanlarda mortalite oranı genel ortalamadan daha yüksektir. Ölümlerin yarısından

fazlası kardiyovasküler nedenlerle olmaktadır. Kronik hemodiyaliz hastalarında ölüm nedenleri arasında ikinci sırayı enfeksiyonlar almaktadır³¹.

II. Periton Diyalizi : İlk defa 1923 yılında tedavi edici bir işlem olarak uygulanan periton diyalizi, 1959'dan itibaren ticari diyaliz solüsyonlarının ve kataterlerin kullanılmaya başlaması ile yaygınlık kazanmıştır. Kanda birikime uğramış, suda eriyen plazma proteinlerine bağlanmayan, düşük molekül ağırlıklı maddeler, periton aracılığı ile karın boşluğundaki diyaliz solüsyonuna geçer. Periton diyalizinin daha uzun bir süreye gereksinim göstermesi ve komplikasyonlarının daha sık oluşu gibi nedenlerle kronik tedavide hemodiyaliz tercih edilir. Bununla birlikte bu tedavi olanağının olmadığı veya kısıtlı olduğu durumlarda acilen diyalize gereksinim duyulan akut olgularda, hemodiyaliz için vasküler giriş sorununun olduğu durumlarda periton diyaliz gerçekçi ve tamamlayıcı bir tedavidir. Antikoagülasyona gerek olmayışı pahalı ve kullanılması özel bir eğitim gerektiren aletlere gereksinim göstermemesi periton diyalizinin üstünlüklerini oluşturur^{40,42}.

2.2. Oksidatif Stres

2.2.1. Serbest Radikaller

Çoğu stabil moleküler türler dış orbitallerinde çift olarak eşleştirilmiş elektronlar içerir. Bu çiftin her bir elektronu molekülü stabilize eden zıt spin düzenlemesine sahiptir. Serbest radikal, dış orbitalinde bir veya daha

fazla eşleşmemiş elektronları olan bir moleküldür. Böyle eşleşmemiş elektronlar bu türleri çok kararsız ve bunun için de reaktif yapar. Çünkü serbest radikal bu elektronu eşleştirmek üzere diğer moleküllerle reaksiyona girmeye eğilimlidir ve böylece daha stabil türler oluşturacaktır⁴³⁻⁴⁵.

Serbest radikal reaksiyonları biyolojik fonksiyonların normal çalışması için kritik bir öneme sahiptir. Bir çok selüler enzimin katalitik etkisi ve elektron transport işlemleri sonuçta serbest radikal ara ürünlerini oluşturan tek elektron transferlerini kapsar. Aerobik organizmalarda moleküler oksijen her yerde bulunduğu ve elektronları derhal alma yeteneği olduğundan dolayı oksijen merkezli serbest radikaller, selüler serbest radikal reaksiyonlarının çoğu kez mediyatörleridir^{46,47}.

Oksijen radikalleri çeşitli proseslerle oluşturulur (Çizelge 1)⁴⁸. Serbest radikallerin endojen kaynakları, hücre içinde oluşturulup etki ettiği gibi intraselüler olarak oluşturulup çevre alana da salınabilir. İntraselüler serbest radikaller, otooksidasyon ve neticede redükte flavinler ve tiyoller gibi küçük moleküllerin inaktivasyonu ve belli oksidazların, siklooksijenazların, lipoksijenazların, dehidrogenazların ve peroksidazların aktiviteleri sonucu oluşturulur. Reaktif oksijen türevli serbest radikallerin intraselüler asıl ve sürekli kaynakları oksidazlar ve elektron transport sistemleridir. Geçiş metallere örneğin demirden oksijen içeren moleküllere elektron transferi, serbest radikal reaksiyonlarını başlatabilir. Serbest radikal oluşum yerleri sitozoldeki yerlere

ilaveten mitokondri, lizozomlar, peroksizomlar, çekirdek, endoplazmik retikulum ve plazma membranlarıdır⁴⁶.

Çizelge 1. Hücrelerde bulunan serbest radikal kaynakları⁴⁸.

Endojen kaynaklar
Mitokondriyal elektron transport zinciri
Mikrozomal elektron transport zinciri
Kloroplast elektron transport zinciri
Oksidan enzimler
Ksantin oksidaz
Triptofan dioksijenaz
Siklooksijenaz
Lipoksijenaz
Monoamin oksidaz
Fagositik hücreler
Nötrofiller
Monositler ve makrofajlar
Eozinofiller
Endotelyal hücreler
Ekzojen kaynaklar
İlaç oksidasyonları
Sigara
İyonize radyasyon
Güneş ışığı
Isı şoku
Glutatyonu oksitleyen maddeler

Serbest radikallerin ekzojen kaynakları sigara içimi, havayı kirleten belirli kimyasal maddeler, organik çözücüler, anestezikler, hiperoksik çevreler ve

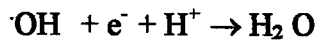
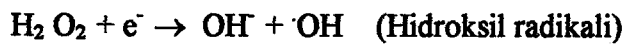
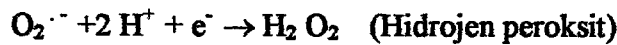
pestisitlerdir. Ayrıca radyasyona maruz kalan dokularda da serbest radikaller oluşabilmektedir⁴⁹.

2.2.2.Reaktif Oksijen Türleri

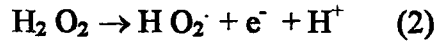
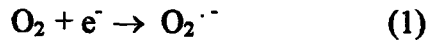
Aerobik yaşamda yaşam için gerekli olan kimyasal ve ısı enerjisini elde etmek için karbon ve hidrojen yönünden zengin yiyeceklerin yakılmasında oksijen kullanılır. Kuru havada oksijen yaklaşık %21 oranında bulunur. Oksijen azottan (%78) sonra atmosferde en fazla bulunan elementtir. Oksijen diğer elementler ile karşılaştırıldığında en yüksek elektron afinitesine sahip üçüncü elementtir⁴⁶.

Biyolojik sistemde en yaygın radikal, moleküler oksijenin (O_2) kendisi ve iki eşleşmemiş elektrona sahip dioksijen (3O_2)' dir. Diğer oksijen merkezli serbest radikaller de önemlidir⁵⁰.

Oksijen ile moleküller oksitlendiği zaman oksijen molekülünün kendisi redüklenir ve serbest radikal olan hidroperoksil ve süperoksit radikal ara ürünlerini oluşturur⁵¹⁻⁵³.

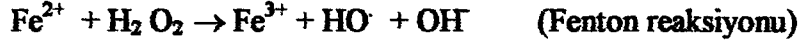


1. Süperoksit anyon radikali : Süperoksit radikali ($O_2^{\cdot -}$) oksijenin $\pi^* 2p$ orbitallerinden birine bir elektron girişiyle (1) veya hidrojen peroksidin bir elektron ile oksidasyonu (2) üretilir⁵⁴.

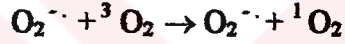


Ksantin oksidaz ile oksidasyonlarda, biyolojik sistemlerde süperoksit üretimi olmaktadır. Süperoksit üretimi aynı zamanda aldehit oksidazı, prostaglandin sentetazı ve P_{450} 'yi içeren bazı enzim sistemlerinde de gösterilmiştir. Süperoksit radikali elektron transport sisteminin NADH-koenzim Q redüktaz kompleksinden sızıntı ile oluşabilmektedir. Oksihemoglobinin methemoglobine yıkılımı süperoksit üretebilmektedir ve bu üretim vücudun total hemoglobininin %3'ü oranında olmaktadır. Paraquat gibi ekzojen bileşiklerin redoks siklusu da süperoksit üretimine neden olabilmektedir. Fagositozda bakterileri öldürmede lökositler ve makrofajlar tarafından $O_2^{\cdot -}$ üretilmesinin de süperoksitin normal fizyolojik rolü olduğu ileri sürülmektedir^{54,55}.

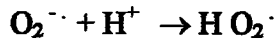
Süperoksit anyon radikalının oksijenin toksik etkilerinden doğrudan sorumlu olduğu düşünülmektedir. Diğer reaktif türlerin üretimine sebep olabileceği düşünülmemekle birlikte, özellikle metal iyonu ile katalizlenen Haber-Weiss reaksiyonunu takiben süperoksit dismutasyonu oldukça fazla miktarda reaktif hidroksil radikali üretebilmektedir^{51,56}.



Moleküler oksijen ile $\text{O}_2^{\cdot -}$ 'nin reaksiyonu singlet oksijeni de oluşturabilir. Bununla birlikte bu reaksiyonun, biyolojik sistemlerde singlet oksijenin önemli bir kaynağı olduğu düşünülmektedir ve süperoksit radikallerin singlet oksijeni temizlediği zıt yönlü reaksiyonun daha önemli olduğu varsayılmaktadır⁵⁷.

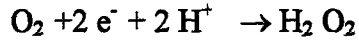
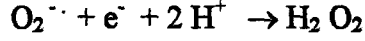
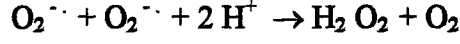


Sulu çözeltide süperoksit radikali hidroperoksil radikalini oluşturmak üzere bir proton alır. Hiperoksil radikali süperoksit radikalinden daha güçlü bir oksidan ve daha güçlü bir redüktandır. Fakat pH 7.4'de az miktarda H_2O_2 bulunur⁵⁶.



2. Hidrojen peroksit : H_2O_2 , süperoksit dismutasyonu ile süperoksitin tek valanslı redüksiyonu ile veya dioksijenin doğrudan iki valanslı redüksiyonu ile oluşturulur⁵²⁻⁵⁴. Süperoksit üreten herhangi bir sistem dismutasyon reaksiyonunun sonucu olarak H_2O_2 de üretir. Ürat oksidaz, glukozoksidaz ve D-amino asit oksidaz gibi bir çok enzim, oksijene iki elektron transferi ile doğrudan H_2O_2 üretir. H_2O_2 zayıf bir oksidan ve zayıf bir redükleyici ajandır. Geçiş metal

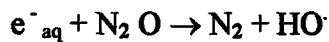
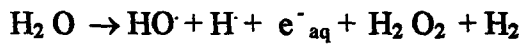
iyonlarının yokluğunda stabil olan bu molekül yüksüz kovalan bir yapıya sahiptir^{58,59}.



$H_2 O_2$ ışığı 200 ve 410 nm arasında absorbe eder ve iki HO^{\cdot} radikali oluşturur.

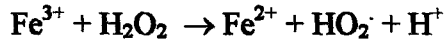
Su ile karışır ve vücut tarafından su gibi muamele göerek hızla hücre membranlarına difüze olur. H_2O_2 'in redoks özellikleri ve geçiş metal iyonları varlığında reaktif serbest radikallerini oluşturma yeteneğinin yüksek oluşu sebebiyle kendisine karşı vücut savunmaları oluşturulmuştur. İstenmeyen H_2O_2 katalaz, selenyum içeren glutatyon peroksidaz ve belirli diğer peroksidazların etkisiyle hücrelerden çıkartılır⁵⁸.

3. Hidroksil Radikali : Hidroksil radikali en güçlü tek elektron içeren oksidan olarak bilinir. H_2O_2 'in redüktif yıkılımı ve suyun yüksek enerjili iyonizasyonu ile (radyoliz) oluşturulur. Radyoliz ile oluşturulan HO^{\cdot} ürünü, hidrate elektron ile reaksiyona giren satüre edilmiş N_2O solusyonu kullanılarak da arttırılabilir⁵³.

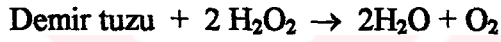


Hidroksil radikali son derece hareketli bir oksidandır, genellikle difüzyon kontrollü oranda bir çok biyolojik moleküle atak yapabilir.

Fenton 1890'da demir tuzları ile H₂O₂ arasında, tartarik asit gibi organik moleküllerde oksidatif hasara neden olan reaksiyonu tanımlamıştır^{51,60}.



toplam reaksiyon



Fizyolojik pH'da oksijen ve fosfat iyonlarının varlığında ferröz iyonlar ferrik duruma ootoksidi olmadan önce geçici olarak bulunur. Ferröz durumdan ferrik duruma değişme işleminde bir elektron süperoksiti oluşturmak üzere demirden oksijene transfer edilir^{53,56}.



Hidroksil radikali, (1) Stabil ürünleri oluşturabilen sekonder radikallerin oluşması ile sonuçlanan hidrojen çıkarılması, (2) elektron transfer reaksiyonları, (3) yine stabil ürünleri oluşturabilen sekonder radikallerin oluşması ile sonuçlanan çifte bağlara hidroksil radikali eklenmesi reaksiyonlarında rol alabilir⁵⁸.

4. Singlet Oksijen: Singlet oksijen temel haldeki moleküler oksijen tarafından enerjinin absorpsiyonu ile üretilebilir. Enerjinin absorpsiyonu ile oksijenin paylaşılmamış dış elektronları spinlerini değiştirebilirler. Oksijenin bu şekilde uyarılmış durumunda dış iki elektron ayrı ayrı orbitalleri veya aynı orbitali işgal edebilir. Bu iki formdan sigma singlet oksijen ($^1\Sigma_g^+$), çok kısa yarı ömre sahiptir ve iki elektron ayrı ayrı orbitallerde olup spinleri birbirine zıttır. Sigma singlet oksijenin enerjisi daha fazladır ve daha az stabildir. Diğeri ise delta singlet oksijendir ($^1\Delta_gO_2$). Daha uzun yarı ömre sahip olduğu için biyolojik olarak daha önemlidir. Delta singlet oksijende dış iki elektron aynı orbitali işgal etmektedir ve spinleri birbirine zıttır, diğer orbital ise boştur^{53,54,56}.

İn vivo singlet oksijenin oluşmasındaki diğer reaksiyonlar demir katalizli Haber-Weiss reaksiyonu, süperoksit anyon radikalinin ortamda kendiliğinden dismutasyonu ve inflamatuvar hücrelerin antimikrobiyal aktivitesinin bir parçası olarak hidrojen peroksit tarafından halojenlerin oksidasyonudur^{56,61}.

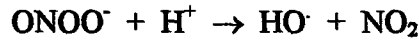


5. Ozon : Soluk mavi renkli ozon (O_3), güneşin radyasyonuna karşı önemli bir stratosferik koruyucu tabaka oluşturur. Ancak yeryüzünde ozon toksiktir ve istenmeyen oksitleyici bir kirleticidir. Kirli şehir havasında, bilimsel donanımda kullanılan yoğun ışık kaynaklarında ve bazı fotokopi makinalarında üretilebilir.

Ozon akciğerler için son derece zararlıdır. Proteinleri, DNA'yı ve lipitleri derhal oksitler⁵³.

6. Nitrojen Oksitleri : Nitrik oksit (NO) ve nitrojen dioksit (NO₂) serbest radikallerdir ve doymamış karbon bağlarına atak yapmak sureti ile doğrudan lipit peroksidasyonunu oluşturabilirler. Nitrik oksit oksijen ile reaksiyona girerek nitrojen dioksiti oluşturabilir. Her iki oksit hidroksil radikallerini oluşturmak üzere hidrojen peroksit ile reaksiyona girebilir. Nitroz oksit ise diğer ikisinin aksine serbest radikal değildir⁵⁹.

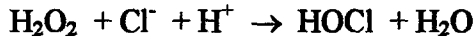
Nitrik oksit, vücuttaki vasküler endotelyum hücreleri ve diğer hücreler tarafından, L-arjinin amino asitinden küçük miktarlarda üretildiği için önem taşımaktadır. Nitrik oksit süperoksit ile etkileşerek reaktif bir ara ürün olan peroksinitriti (ONOO⁻) oluşturur. Peroksinitrit güçlü bir oksidandır, pek çok biyolojik moleküle zarar verebilir ve asit pH'da metal katalizi gerektirmeksizin az miktarda hidroksil radikali salarak yıkılabilir.



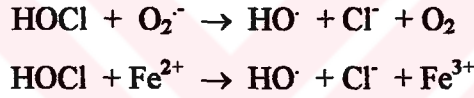
Anesteziye kullanılan nitroz oksidin (N₂O) radyasyon kimyasında kullanılan gama radyasyonla elektronlar tarafından redüksiyonu, hidroksil radikalini oluşturmada kullanılmaktadır^{53,59}.



7. Hipokloröz asit : Hipokloröz asit (HOCl) güçlü bir oksidandır ve vücutta aktive nötrofiller tarafından oluşturulur. Fagosit sitoplazmasındaki Hem içeren enzim olan myeloperoksidaz, H₂O₂ ve klorit iyonlarından hipokloröz asit oluşumunu kataliz edebilir⁵⁰.



Hipokloröz asit demir bağımlı ve bağımsız reaksiyonlarla hidroksil radikallerini oluşturabilir^{50,53}.



2.2.3. Serbest Radikallerin İntraselüler Kaynakları.

a) Küçük moleküllerin otooksidasyonu: Nötral sulu ortamda oksidasyon-redüksiyon reaksiyonlarına girebilen çözünür hücre komponentlerinden bir çoğu intraselüler serbest radikal üretimine önemli ölçüde katkıda bulunur. Bunlar tiyoller, hidrokinonlar, katekolaminler, flavinler ve tetrahidropterinlerdir. Bu olayların hepsinde bu moleküller tarafından dioksijenin redüksiyonu ile oluşturulan en önemli radikal O₂^{-•}dir. Ayrıca şelat oluşturmuş Fe (III) tiyoller, askorbat ve diğer redüktanlar tarafından Fe (II)'ye indirgenebilir. Fe (II) O₂^{-•}'i üreterek tekrar otookside olabilir. Hidrojen peroksit, kendiliğinden veya enzimatik katalizli süperoksit dismutasyonu ile tek elektron otooksidasyonlarının sekonder

ürünüdür. Böylece süperoksit radikalini oluşturan işlemler dismutasyon ile H_2O_2 de oluşturmuş olurlar^{9,18,49}.

b) Çözünür enzimler ve proteinler: Birçok enzim katalitik siklusları esnasında serbest radikal oluşturur. Oksijenin H_2O_2 'e redüksiyonu esnasında O_2^- oluşturan ksantin oksidaz, serbest radikal üreten enzimler içinde en çok çalışılanıdır. Enzimin aktif kısmından salınan O_2^- ve H_2O_2 'in relatif miktarı pH'a, oksijen konsantrasyonuna ve substrat konsantrasyonuna bağlıdır. İlginç olarak insan ksantin oksidazı in vivo NAD^+ bağlı dehidrogenaz olarak görev yapar ve serbest radikal ara ürünleri oluşturmaz. Pürifikasyon ve in vivo iskemi esnasında ksantin oksidazın proteolitik modifikasyonu, enzimi dehidrogenaz formundan O_2^- üreten oksidaz formuna dönüştürür. Yapısal olarak ksantin oksidaza benzeyen aldehit oksidaz da hemen hemen aynı substratları kullanır ve O_2^- radikali oluşturur. Dihidrooratat dehidrogenaz, flavoprotein dehidrogenaz ve triptofan dioksijenaz da enzim katalizi esnasında serbest radikal ara ürünlerinin elektron spin rezonans ölçümlerinden gözlemlendiği gibi katalitik siklusları esnasında O_2^- kullanırlar⁴⁶.

Selüler serbest radikal üretiminin olduğu çözünür enzim ve proteinlerle ilgili çalışmalar, enzim aktivitesi modülasyonunun, kofaktör mevcudiyetinin, substrat konsantrasyonunun ve oksijen yoğunluğunun intraselüler radikal üretiminin oranlarına etkide bulunacağını göstermektedir. Böylece hiperoksi, iskemi veya antibiyotik tedavisi gibi belli selüler metabolik durumlar serbest radikal üretiminin artışı için elverişli olabilir⁹.

c) Mitokondriyal Elektron Transportu : Mitokondriyal H_2O_2 üretiminin çoğu $O_2^{\cdot-}$ dismutasyonu ile olmaktadır^{18,50,53}. Mitokondriyal sitokrom c oksidaz tarafından oksijenin H_2O 'ya redüksiyonu, serbest radikal ara ürünleri oluşmaksızın dört elektron transferini kapsar. Dolayısıyla sitokrom, mitokondriyal $O_2^{\cdot-}$ üretiminin bir kaynağı değildir. Mitokondride süperoksit radikal oluşumu, innermitokondriyal membranda lokalize solunum zincir taşıyıcılarının yüksek oranda indirgenmiş zaman çok fazladır. Böylelikle mitokondriyal radikal üretime etki eden endojen faktörler aynı zamanda solunumu regüle eden faktörlerdir. Bunlar NAD-bağlı substratlar, süksinat, ADP ve oksijendir. Eğer sitokrom oksidaz tarafından H_2O 'ya redüksiyonu kadar sınırlı konsantrasyonlarda oksijen bulunursa, iskemik hücrelerde artmış solunum zincir redüksiyonu ve redükte kofaktörlerin birikimi, elektron transport komponentleri tarafından $O_2^{\cdot-}$ üretimini artırabilir⁴⁶.

Mitokondriyal serbest radikal oluşumunun majör kaynağı inner mitokondriyal membranda lokalize elektron transport zinciridir. $O_2^{\cdot-}$ 'nin mitokondriyal kaynakları rotenon, antimisin A, KCN ve azid gibi çeşitli elektron transport inhibitörleri ve NADH-bağlı ve süksinat gibi substratlar kullanılarak çalışılmıştır. NADH dehidrogenaz ve übikinon-sitokrom b bölgesinde H_2O_2 ve HO^{\cdot} için prekürsör olarak hizmet eden $O_2^{\cdot-}$ 'ye oksijenin redüksiyonu sözkonusudur⁹.

Mitokondride hidroksil radikal üretimi de bildirilmiştir. Potent oksidan HO^{\cdot} 'ın oluşumu $O_2^{\cdot-}$ ve H_2O_2 ile birlikte demir gibi geçiş metalinin varlığını gerektirmektedir. $O_2^{\cdot-}$ Fe (III)'ü redüklerken, Fe (II) de H_2O_2 ile

reaksiyona girerek HO[•] radikalini oluşturur. O₂⁻ bulunmadığı zaman, geçiş metalleri varlığında askorbat gibi redüktanlar da Fe (III)'ü redükleyerek HO[•]'i oluşturabilirler^{9,46}.

d) Endoplazmik Retikulum ve Nükleer Membran Elektron Transport Sistemleri: İntramitokondriyal türevli serbest radikaller sitozol hasarını başlatmak üzere antioksidan savunmalardan kaçmak zorundadır. Endoplazmik retikulum ve nükleer membran tarafından üretilen serbest radikaller hem intraorganel hem de sitozolik reaksiyonlarla yıkılabilirler. Nükleer membran türevi radikal olaylarında özellikle DNA serbest radikal hasarına maruz kalabilecektir⁶².

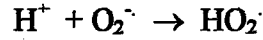
Ansature yağ asitlerini, ksenobiyotikleri oksitleyebilen ve dioksijeni redükleyebilen bu intraselüler membranların her ikisi de sitokrom P₄₅₀ ve b₅ içerir. Bu karma fonksiyonlu oksidazlar elektron transfer reaksiyonları ile nonpolar bileşikleri hidrosillenmiş türevlere çevirir. Daha polar bileşikler olan glukuronitler veya diğer suda çözünür konjuge ürünler böbrekler tarafından daha iyi atılır. NADH veya NADPH bu reaksiyonlar için gerekli kofaktörlerdir. Sitokrom P₄₅₀ ve b₅ aracılıklı reaksiyonlar için elektronları sağlayan flavoprotein içeren sitokrom redüktazlar da otooksidasyonla O₂⁻ ve H₂O₂ oluşturma yeteneğindedir. Mikrozomal ve nükleer membran sitokromları, tek elektron transferiyle doğrudan O₂⁻ oluşturabilir veya peroksi-sitokrom komplekslerinin ayrılmasıyla H₂O₂ oluşturabilir⁵⁶.

Sıçan karaciğer mikrozomlarında, sitokrom P₄₅₀ substratlarının varlığında veya yokluğunda hidroksil radikalleri oluşturulur ve bu NADPH'ın varlığını gerekli kılar. Azid eklenmesi bu sistemler tarafından HO[•] üretimini arttırır. Azid H₂O₂ metabolizmasını önleyerek katalazı inhibe eder. Mikrozomal HO[•]'ın, H₂O₂'in HO[•] prekürsörü olarak görev yaptığı demir katalizli Haber-Weiss reaksiyonundan üretildiği ileri sürülmektedir⁴⁶.

e) Peroksizomlar : Peroksizomlar oksidazları yüksek konsantrasyonlarda içerdiği için selüler H₂O₂'in potent kaynağıdır. Bazı peroksizomal H₂O₂ oluşturucu enzimler D-amino oksidaz, ürat oksidaz, L- α -hidroksiasit oksidaz ve yağ açıl-KoA oksidazdır. Peroksizomal katalaz, peroksizomal oksidazlar tarafından oluşturulan H₂O₂'in çoğunu metabolize eden bir enzimdir^{46,50}.

f) Plazma Membranları : Plazma membranı çeşitli nedenlerle serbest radikal reaksiyonları için kritik bir yerdir. Ekstraselüler olarak oluşturulan serbest radikaller toksik reaksiyonlarını membranda başlatabilir veya plazma membranını geçerek diğer hücre komponentleri ile reaksiyona girebilir. Membrandaki fosfolipidler, glikolipidler, gliseritler ve steroller gibi ansatüre yağ asitleri ve oksidize olabilen amino asitleri içeren transmembran proteinleri serbest radikal hasarına karşı hassastır. Ayrıca lipid peroksidasyonu nedeni ile artmış membran permeabilitesi ve yapı olarak önemli proteinlerin oksidasyonu transmembran iyon gradientinin bozulmasına, salgılama fonksiyonlarının kaybına ve integre selüler metabolik proseslerin inhibisyonuna neden olabilir⁶³⁻⁶⁶.

Hidrojen peroksit membranları hemen hemen su kadar kolay geçebilir. Yüklü $O_2^{\cdot-}$ molekülü membranları geçerek transmembran anyon kanalları ile hücrelere girebilir. Protik çevre $O_2^{\cdot-}$ 'nin protonlanmış formu olan perhidroksil radikalinin oluşumuna zemin hazırlar:



HO_2^{\cdot} $O_2^{\cdot-}$ 'den daha güçlü bir oksidan olduğu için, lipid ve proteinlerin hidrofobik çekirdeklerine daha iyi bir şekilde yayılması ve toksik etkiler göstermesi beklenir. Böylece hücre yüzeyleri hem reaktif serbest radikaller için bir hedef olarak hem de yüklü türlere bariyer olarak hizmet edebilir⁵⁶.

Fagositik hücre plazma membran NADPH oksidaz aracılıklı serbest radikal üretimi serbest radikallerin önemli biyolojik kaynağıdır. Fagosit türevi serbest radikaller hem hücre yüzeyinde hem de stimüle fagositlere yakın hücrelerde hasar oluştururlar^{46,56}.

Membran bağlı siklooksijenazla, araşidonik asitin enzimatik oksidasyonu oksijen, karbon ve hemoprotein gibi serbest radikal ara ürünlerini oluşturur. Araşidonik asitin biyoaktif ürünlere dönüşümü esnasında oluşan serbest radikal ara ürünleri doku hasarına neden olabilirler. Siklooksijenaz katalizli araşidonik asit metabolizması esnasında üretilen oksijen merkezli radikalın hemoprotein türevli HO^{\cdot} olduğu bildirilmektedir. Lipoksijenazlar tarafından

oluşturulan peroksitler de oksidan duyarlı siklooksijenaz aktivitesini modüle etme yeteneğine sahiptir⁵¹.

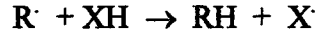
2.2.4.Serbest Radikal Harabiyeti Riski Altındaki Hücresel Komponentler

1) Proteinler : Doymamış ve sülfür içeren moleküllerin serbest radikaller ile reaktivitesinden dolayı triptofan, tirozin, fenilalanin, histidin, metionin ve sistein amino asitlerini içeren proteinler serbest radikal aracılıklı amino asit modifikasyonuna uğrayabilir. Reaktivite için bu amino asitlere gereksinim duyan enzimler, serbest radikallere maruziyet ile veya radikal oluşturucu ajanlar ile inhibe edilebilir. Sitoplazmik proteinler ve membran proteinlerinin de okside edici ajanlara maruziyetleri sonrasında dimerlerde veya daha büyük agregatlarda çapraz bağlanma olabilmektedir. Bu çapraz bağlar hem interprotein disülfid oluşumuyla hem de serbest radikal hasarlı amino asit rezidüleri arasındaki daha irreversible reaksiyonlarla olabilir^{4,9}.

Peptid bağları, prolin ve lizin gibi amino asitler normal olarak modifikasyona dirençli protein bileşenleri olmasına rağmen aşırı reaktivite gösteren redükte oksijen türevleri tarafından etkilenebilir. Prolin ve lizin amino asitlerinin O_2^- , H_2O_2 ve $HO\cdot$ oluşturan reaksiyon koşullarına maruz kalmalarında zaman nonenzimatik olarak hidroksilasyonları olabilmektedir⁴⁹.

Proteinlerin serbest radikallerle reaksiyonu başlangıç reaksiyonunun hasarını artıracak ara ürünler de oluşturabilir. Örneğin triptofan

oksidasyonu N-formil kinürenin ve H₂O₂'i oluşturur. N-formil kinürenin amino içeren bileşiklerle lipidler ve/veya proteinler arasında çapraz bağlı türler oluşturmak üzere birleşebilir. Hidrojen peroksit doğrudan hücre komponentleri ile etkileşebilir ya da yeni radikal üretimini başlatabilir. Radikal hasarı artırabilen diğer bir yol tiyoller gibi moleküllerden elektron çıkarılması ile olur, oluşan ara ürün (X) diğer moleküllere atak yapma yeteneğindedir^{9,46}.



Serbest radikal hasarına proteinlerin hassasiyeti amino asit kompozisyonuna, protein konformasyonu ve aktivitesine aracılık eden hassas amino asitlerin etki ve lokasyonuna, hasarlı proteinin onarılıp onarılmamasına bağlıdır. Proteinlerin selüler lokasyonu ve serbest radikalın yapısı da protein hasarına etkide bulunur^{18,67}.

2) Nükleik asitler ve DNA : Radyasyonlu hücrelerde enerjinin depolanması iyonları, serbest radikalleri ve uyarılmış molekülleri oluşturur. İyonize radyasyon primer olarak radikalleri ve elektronları üretirken, bunlar da yüklü ve nötral serbest radikalleri oluşturur. İyonize radyasyon ile hücre mutasyonu ve ölüm, DNA ile serbest radikaller arasındaki reaksiyonlar nedeniyledir. HO[•] prokaryotik ve ökaryotik hücrelerde radyasyon indüklü hücre ölümünün %80'den fazlasından sorumlu bir ajan olarak görülmektedir. Sitotoksiste, her bir nükleik asitten doğan kromozomal hataların veya DNA sarmal kopmalarının sonucunda oluşmaktadır⁵⁹.

Normal metabolizmaya bağlı olarak oluşan veya hiperoksi ve fotokimyasal hava kirleticileri gibi çevresel kaynaklar ile oluşan serbest radikallerden meydana gelen hücre ölümu ve mutasyonlar da, DNA ile olan reaksiyonlar sonucunda olmaktadır⁶⁸.

Dilüe sulu solüsyonlardaki çalışmalar HO'ın derha DNA ile reaksiyona girerek deoksiriboz ve baz kısımlarını değiştirdiğini göstermiştir. Bununla birlikte tabi haldeki çift sarmallı DNA'daki bazlar HO ile reaksiyondan sterik olarak daha fazla korunabilmektedir. DNA preparasyonlarında α -radyasyona, potasyum süperoksite, H₂O₂'e ve oksijen radikallerinin enzimik kaynağı olan ksantin oksidaza maruziyetle sarmal kopmaları olmaktadır. Hepsinde HO temizleyicileri DNA sarmal kopmalarını inhibe etmiştir. O₂⁻ ve H₂O₂ kaynaklarının denendiği çalışmalarda HO temizleyicilerine ilaveten SOD, katalaz ve metal şelat oluşturucu ajanlar da sarmal kopmalarını önlemiştir^{46,51,62}.

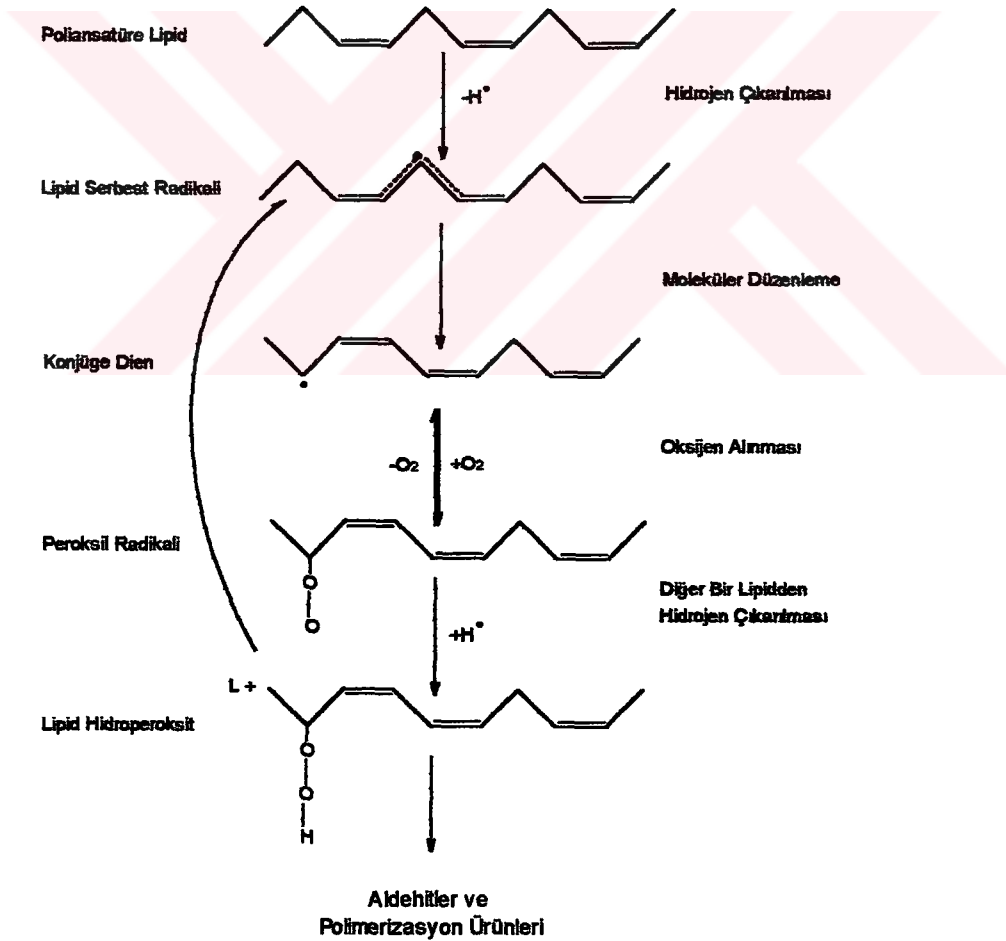
3. Membran lipitleri: Biyolojik membranlar genellikle önemli miktarlarda doymamış lipidler ve kolesterol içerir. Fosfolipidin doymamışlık derecesinin regülasyonu, membranla ilişkili enzimlerin ve kanalların uygun fonksiyonu için membran homeoviskozitesini korumaya hizmet eder. Bununla birlikte poliansatüre yağ asitlerinin yaygınlığı membran fosfolipidlerini potansiyel olarak peroksidasyona duyarlı yapar. Hem ansatüre lipidler hem de steroller oksidasyona duyarlıdır. Bu yüzden bütün membranlar lipid türlerini ve membran yapısını stabilize eden lipofilik antioksidanlar içerir. Bu antioksidan sistemler ile lipid

peroksidasyonu en aza indirilir. Ancak çok sayıda kimyasal maddenin direkt ya da indirekt olarak membran lipid peroksidasyonunu indüklediği bilinmektedir ve toksisiteleri oksidatif membran hasarına katkıda bulunmaktadır⁶³.

Poliansatüre yağ asitlerinin (PAYA) oksidatif yıkılımı olan lipid peroksidasyonu, yağ asidi hidroperoksitlerinin ve çok fazla aldehit bileşikleri içeren sekonder ürünlerin oluşumuna önderlik eden otokatalitik ve kontrol edilmeyen bir işlemdir. Hayvan hücre membranları ve lipoproteinler; linoleik asit, araşidonik asit ve dokosahekzaenoik asit gibi doymamış yağ asitlerini içermeleri nedeniyle lipid peroksidasyonuna karşı duyarlı yapılar olup, bu duyarlılık çifte bağın sayısındaki artışa bağlı olarak yükselmektedir. Lipid peroksidasyonu yağ asidi açıl yan zincirine, yan zincirdeki allilik hidrojen atomunu kopartabilecek yapıların atağı ile başlamaktadır. Atak yapan bu yapılar hem metal katalizörlü reaksiyonlar yolu ile oluşan hidroksil radikali hem de metal merkezli radikaller olabilmektedir. Bu başlangıç reaksiyonunun ürünü olan yağ asidi radikali, konjuge dien yapısını oluşturmak üzere hızla yeniden yapılanmaktadır^{3,64,65}.

Yağ asidi radikaline oksijenin hızla eklenmesi yağ asidi peroksil radikalini oluşturur (LOO[•]). Bu yapı diğer PAYA ile reaksiyona girebilme, orijinal PAYA'dan lipid hidroperoksit (LOOH) ve yeni yağ asidi radikali oluşturmak üzere oksidasyonun yeni bir zincirini başlatabilmektedir. Lipid peroksi radikali ve lipid hidroperoksitleri stabil son ürünlerin oluşumuna kadar lipid peroksidasyonunun türeme reaksiyonlarına katılmaktadırlar (Şekil 1)⁵⁹. Lipid hidroperoksit yıkılımı iki nedenle önemlidir; (1) lipid peroksidasyonunu ilerleten

radikalleri oluşturur, (2) çoğu biyolojik yönden aktif olan aldehitler gibi radikal olmayan ürünleri oluşturur. Biyolojik sistemler, değişen doymamışlık derecelerine sahip farklı PAYA'ların karışımıdır ve lipid peroksidasyonu, her birinin yıkılımı farklı aldehit ve radikal türler üretebilecek lipid hidroperoksitlerinin bir karışımını oluşturur. Bununla birlikte olası ürünlerin hepsinin gerçek biyolojik önemi açık değildir, çünkü biyolojik sistemlerde gerçekten hangilerinin oluştuğu, hangi miktarlarda oluştuğu ve hangi biyolojik özelliklere sahip olduğu açık olarak bilinmemektedir^{8,51,65}.



Şekil 1. Lipid peroksidasyonunun başlama ve ilerleme reaksiyonları⁵⁹.

Lipid peroksidasyonunun indirekt etkileri peroksidatif süreçteki ürünlerin ve ara ürünlerin reaktif yapısı nedeniyledir. Fakat bu etkileri direkt etkilerinden ayırt etmek çok zordur. Lipid peroksidasyonunun karbonil ürünlerinin önemi biyolojik olarak aktif olmaları nedeniyledir. Fakat serbest radikal ara ürünlerinden farklı olarak üretildiği yerden difüze olabilirler ve hasarı yayabilirler^{9,65}.

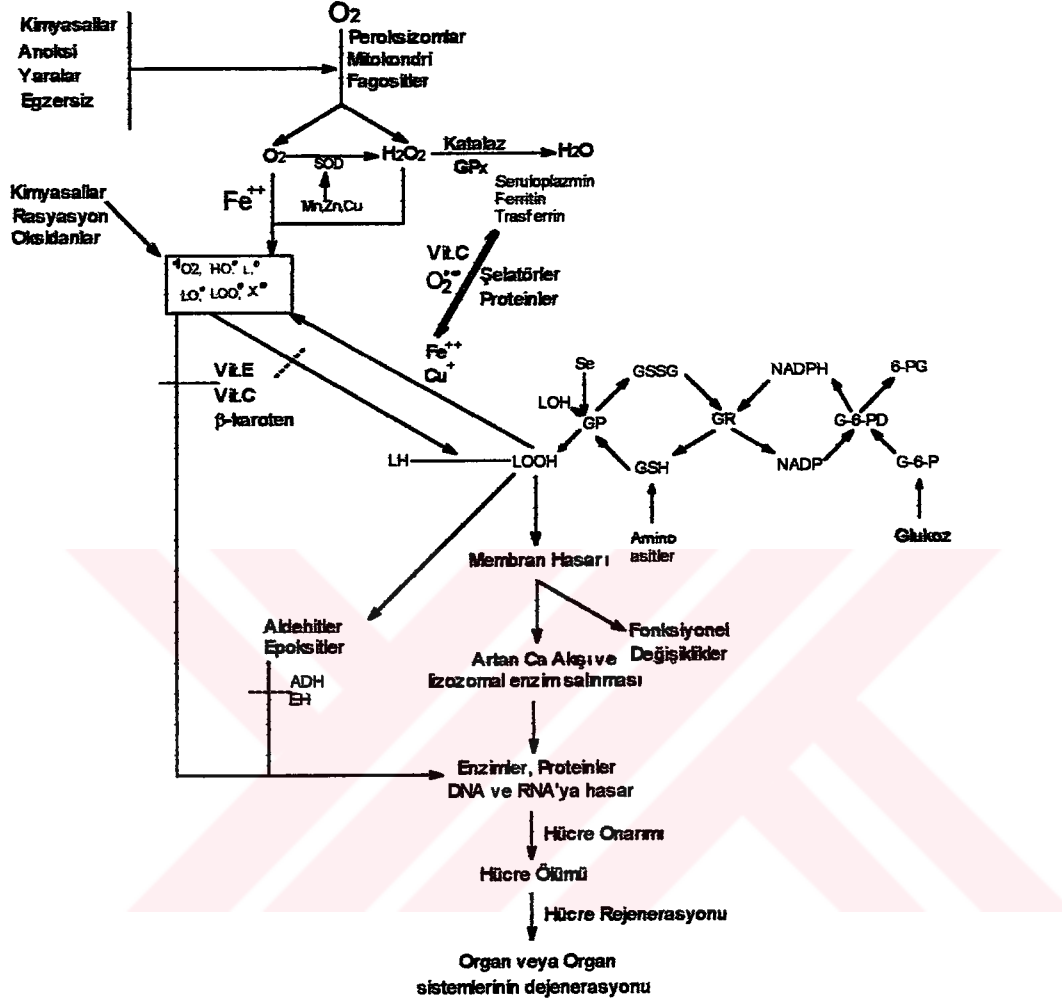
Biyolojik örneklerdeki lipid peroksidasyonunun fosfolipid hidroperoksidlerinden salınan MDA, propanal, hekzanal ve 4-hidroksinonenal gibi aldehitler yoğun bir araştırma konusu olmuştur. Lipid peroksidasyon ürünlerinden olan MDA, membran komponentlerinde çapraz bağlanma ve polimerizasyona yol açarak esneklik, iyon transportu, enzim aktivitesi ve hücre yüzeyi determinantlarının agregasyon durumu gibi intrinsek membran özelliklerine sahip olduğu için DNA'nın nitrojen bazları ile de reaksiyona girebilir. Bu özellikleri ile MDA mutajenik, kültür hücreleri için genotoksik ve karsinojeniktir. Sitotoksisite büyük oranda ya nükleik asit baz modifikasyonlarından doğan kromozom değişikliklerine ya da DNA'daki diğer bozukluklara bağlıdır^{9,66}.

Membranların özelliklerini belirleyen PAYA'ya atak yapmak suretiyle oluşan lipid peroksidasyonu membranların biyofiziksel özelliklerini etkiler. Lipid peroksidasyonu membran akıcılığını azaltır ve hücre membranlarının diğer biyofiziksel karakteristiklerini değiştirir. Bariyer olarak

görevli biyolojik membranın PAYA'sına yapılan peroksidatif atak, membranların en önemli fonksiyonlarından birini de tehlikeye atar. Basit bir bariyer gibi etki eden biyolojik membranlar, hücre metabolizmasını belirleyen ve aktif transporttan sorumlu proteinler aracılığı ile selektif bariyer fonksiyonu görür. Lipid peroksidasyonu homeostazı bozabilir. Örneğin lipid peroksidasyonu oksidatif müdahale sırasında hepatositlerin kalsiyum homeostazının kaybına ve kalsiyum pompası aktivitesinin kaybına neden gösterilmektedir⁶⁵.

Lipid peroksidasyonu serbest radikal aracılıklı hücre hasarında önemli bir mekanizmadır. Hücre membranlarına direkt olarak hasar verebilir ve reaktif karbonil ürünleri radikal üretimin olduğu esas bölgeden başka bölgelere hasarı yayabilir. Bu da lipid peroksidasyonunun çeşitli toksik doku hasarları ve bazı hastalık prosesleri ile ilgili olduğunu düşündürmektedir⁶⁷⁻⁶⁹. Serbest radikaller ile oluşturulan doku hasarında hücrede bulunan antioksidan savunmalar önem taşımaktadır. Böylece hücre, oksidatif stresin zararlı etkilerinden hücrenel komponentleri koruyabilmektedir (Şekil 2)⁷².

MDA üç veya daha fazla çifte bağlı poliansatüre yağ asitlerinin oksidasyonu ile oluşur. Enzimatik olmayan yolla lipid peroksidasyon ürünü olarak, enzimatik yolla ise prostaglandin metabolizmasında siklooksijenaz reaksiyon ürünü olarak görülür^{3,51}.



Şekil 2. Serbest radikal indüklü lipid peroksidasyonu ile oluşan doku hasarının ve antioksidan savunmanın olası şeması. ADH aldehit dehidrogenazı, EH epoksit hidrolazı ve (—) sembolü olayın ara basamağını göstermektedir⁷².

2.2.5. Antioksidan Savunmalar

Aerobik metabolizma tarafından oluşturulan oksijen türleri DNA, protein, karbohidrat ve lipidlerde hasar oluşturma yeteneğindedir. Oksijen türlerine karşı

savunma sağlayan küçük moleküller ve kompleks enzim sistemlerinden oluşan antioksidan savunmalar serbest radikallerin düşük sabit konsantrasyonlarda kalmalarını sağlar. Oksidanlar ve antioksidanlar arasındaki dengenin oksidanlar yönüne kayması potansiyel olarak hasara önderlik eden “oksidatif stres”i meydana getirir^{43,70}.

Antioksidanlar hücre membranlarında ve lipid yönünden zengin yapılarda oluşan lipid peroksidasyonu gözönünde bulundurulduğunda, oksidatif dizinin farklı basamaklarına etki edebilmektedirler. Antioksidanlar (a) oksijeni ortamdan uzaklaştırarak veya lokal oksijen konsantrasyonlarını düşürerek, (b) katalitik metal iyonlarını uzaklaştırarak, (c) süperoksit ve hidrojen peroksit gibi anahtar reaktif oksijen türlerini ortadan kaldırarak, (d) hidroksil, alkoksil ve peroksil gibi başlatıcı serbest radikalleri temizleyerek, (e) başlamış reaksiyon zincirini kırarak ve (f) singlet oksijeni söndürerek veya temizleyerek etki edebilirler⁵³.

a,b,d,f’deki mekanizmalarla peroksidasyonu inhibe eden antioksidanlar önleyici antioksidanlar olarak isimlendirilir. c’deki mekanizmayla etki edenler de koruyucudur, ancak bunlar katalaz, SOD ve glutatyon peroksidaz gibi enzimler oldukları için bunlar reaksiyon esnasında tüketilmezler. Zincir kırıcı antioksidanlar, singlet oksijeni bastırıcılar ve metal şelatörler koruyucu fonksiyonlarını yaptıklarında tüketilirler. Çoğu antioksidanlar birden fazla mekanizma ile etki ederler. Örneğin kısmen suda çözünür fenolik bir bileşik olan

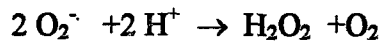
propil gallat zincir kırıcı molekül olarak HO· radikallerini temizleyerek ve demir bağlayarak etki edebilir⁵³.

Hücreler oksidatif hasara karşı çok güçlü savunmalara sahiptir⁷².

Antioksidan korunma hücreler içinde farklı seviyelerde yapılabilir; (a) radikal oluşumunu engelleme, (b) oluştuğunda radikalleri durdurma, (c) radikallerle oluşan hasarı onarma, (d) hasara uğrayan moleküllerin eliminasyonunu arttırma, (e) mutasyonları en aza indirmek için hasarlı molekülleri onarmama⁵³.

1. İntraselüler Antioksidanlar: İntraselüler antioksidanlar süperoksit dismutaz, katalaz ve glutatyon peroksidaz enzimleridir⁷³.

a) Süperoksit dismutaz (SOD): $O_2^{\cdot-}$ 'in hidrojen peroksit ve oksijene dismutasyonunu kataliz eden metalloenzimlerdir. Sonuç olarak demir katalizli reaksiyonlarla hidroksil radikali oluşturmak üzere hidrojen peroksit ile reaksiyona girecek süperoksit radikali bulunmayacaktır^{2,18,74}.

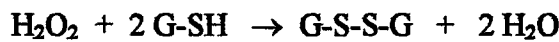


Canlılarda geniş bir dağılım gösteren SOD aktif merkezde bulunan metale bağlı olarak üç tiptir. Bakır ve çinko içeren enzimler (Cu,ZnSOD) genellikle ökaryotik hücrelerde ve kloroplastlarda bulunur. Mangan içeren enzimler (MnSOD) prokaryotlarda ve mitokondri matriksinde bulunur ve demir içeren enzimler (FeSOD) prokaryotlarda bulunur⁷⁰.

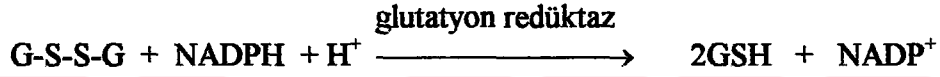
SOD'un fizyolojik fonksiyonu hem prokaryotlarda hem de ökaryotlarda gösterilmiştir. SOD'u olmayan mutantlar daha az yaşayabilmektedir ve DNA, sitoplazmik membranlar ve selüler proteinler oksidatif hasara maruz kalmaktadır. Sitosolik SOD'dan (Fe ve MnSOD'lar) yoksun E.Coli mutantlarının aerobik koşullarda hipermutajenik olduğu bulunmuştur. Bu mutajenite O_2^- radikali nedeniyledir ve SOD bu zararlı etkileri önlemektedir. O_2^- radikalini oluşturan bileşikler MnSOD'ı ve endonükleaz IV'ü indükler. Böylece antioksidan enzimlerin ve DNA onarım enzimlerinin indüksiyonu, hücrenin ve oksidatif hasardan hücre DNA'sının maksimum korunmasını sağlamak üzere bağlantılı olarak regüle edilmektedir. E. Coli'de MnSOD'un regülasyonu, demir uptake'inin regülasyonu, aerobik ve anaerobik metabolizma, O_2^- 'e selüler cevap, çoğul faktörlerin integrasyonu ve manganın intraselüler konsantrasyonu ile sıkıca bağlantılıdır^{54,55}.

b) Glutasyon peroksidaz (GPx): Glutasyon peroksidaz bir selenoproteindir^{75,76}. Bu enzim aktivitesinin %60-75'i ökaryotik hücrelerin sitoplazmasında, %25-40'ı mitokondride bulunmaktadır.

Glutasyon peroksidaz redükte glutasyonu (G-SH) kullanarak H_2O_2 ve bir çok hidroperoksin (R-OOH) redüksiyonunu kataliz eder^{10,77}.



Redükte glutatyon, hidrojen peroksit ve lipid peroksitleri yanında disülfidleri, askorbat ve serbest radikalleri de indirgeyebilir. Glutatyon peroksidaz enzimi peroksit redüksiyonunu kataliz eder. Glutatyonun peroksitlerle ve disülfidlerle reaksiyonundan glutatyon disülfid oluşur (G-S-S-G). Glutatyon redüktaz kofaktör olarak NADPH'ı kullanarak disülfidleri indirgemektedir; bu nedenle hücrel serbest radikal stresinin sekonder göstergesi, GSSG'nin redüksiyonu için gerekli olan NADPH'ın azalmasıdır^{9,71}.

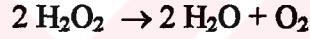


Hücrel oksidan stresin bir diğer göstergesi intraselüler GSSG'nin yükselen konsantrasyonudur. Artan GSSG konsantrasyonu tiyol içeren proteinlerin konformasyon ve aktivitesi üzerine zararlı etkilerde bulunabilmektedir⁷⁴.

Bazı araştırma grupları hücrelerdeki düşük H₂O₂ düzeylerini yıkmak için primer metabolizma olarak glutatyon peroksidazın rolünü vurgulamaktadır. Glutatyon peroksidaz doymamış yağ asitlerinin hidroperoksitleri üzerine de etki ettiği için membran lipitlerini ve böylece oksidatif hasardan hücre membranlarını korumada önemli bir rol oynamaktadır¹⁸. Peroksit yıkılımındaki yetmezlik in vitro hemoliz ve hemoglobine oksidatif hasar ile veya muhtemelen selenyum eksikliğinde oluşan çeşitli dejeneratif durumlar ile açıklanabilir. Glutatyon peroksidaz için selenyumun rolü, daha önceki araştırmalarda ileri sürülmüş diyetle alınan selenyumun açık antioksidan etkilerinin sebebini izah edebilir. Selenyumdan eksik diyet alan sıçanların eritrositlerinden elde edilen

hemolizatlar, askorbat ve H₂O₂ varlığında in vitro olarak inkübe edildiğinde eklenen glutatyon, hemoglobini oksidatif hasardan korumada başarılı olamamıştır⁷⁵.

c) Katalaz : Ökaryotik hücrelerde peroksizomlarda bulunan SOD gibi bu enzim de hücre ve organizmaların oksidatif strese maruz kalmasıyla bazı koşullarda indüklenebilir. Peroksidazlar gibi katalaz da daha güçlü radikal türlerin prekürsörü olan H₂O₂' in sabit durum konsantrasyonlarını düşürmeye yardım eder^{9,18}.



Böylece H₂O₂'nin sitotoksik potansiyeli büyük oranda H₂O₂'i temizleyen intra selüler katalaz ve peroksidaz aktivitelerine ve H₂O₂'yi HO'ya redükleyebilen geçiş metallere konsantrasyonuna bağlıdır. Her ne kadar peroksizomların çok yüksek katalaz aktivitelerine sahip olduğu bilirse de, katalazın ve glutatyon peroksidazların subselüler dağılımı tam olarak tanımlanamamıştır⁷¹.

Kinetiği göz önünde bulundurulduğunda H₂O₂'in tercih olarak, glutatyon peroksidazla metabolize olması beklenir. Çünkü H₂O₂ için Km değeri katalazdan daha düşüktür. Katalaz daha yüksek H₂O₂ konsantrasyonlarında H₂O₂ için daha fazla aktiviteye sahiptir. Böylece hücreler selüler H₂O₂ üretiminin artması esnasında daha fazla katalaz aktivitesine bağlı olarak, GSH'ın azalmasını ve GSSG'nin birikimini engelleyebilir. Bu enzimler arasındaki kooperativite ile

ilgili daha ayrıntılı çalışmalarda, H_2O_2 oluşturan substratların selektif ilavesiyle veya H_2O_2 'in eklenmesiyle stimüle edilen, hem peroksizomal hem de endoplazmik retiküler H_2O_2 üretimi, izole hepatositler kullanılarak yapılmıştır. Bu sonuçlar, H_2O_2 üretim oranı arttığında katalaz fonksiyonunun arttığı hipotezini desteklemiştir. H_2O_2 metabolizmasında katalazın ve glutatyon peroksidazın fonksiyonlarının intraselüler enzim lokalizasyonuna ve H_2O_2 'in kaynağına da bağlı olduğu açıktır⁵⁸.

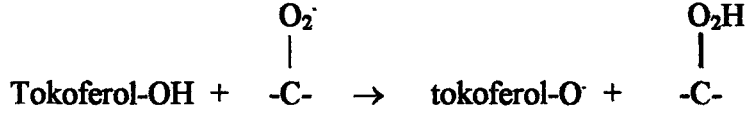
H_2O_2 ile süperoksit dismutazın ve $O_2^{\cdot -}$ ile katalazın inhibisyonu, selüler serbest radikali metabolize eden enzimler arasında regülatuvar etkileşimler olabileceğini düşündürmektedir. Kırmızı kan hücreleri 1,4-naftokinon -2-sülfonik asit ile muamele edildiğinde, $O_2^{\cdot -}$ ve dolayısı ile H_2O_2 oluşturarak süperoksit dismutaz ve katalaz aktivitesinin azalmasına neden olmuştur⁷¹.

Serbest radikal hasarından hücreleri korumada katalaz ve süperoksit dismutazın önemi Cu, ZnSOD için dietilditiyokarbomat ve katalaz için 3-amino-1,2,4 triazol gibi enzim inhibitörleri kullanılarak araştırılmıştır. Katalaz H_2O_2 kompleksleri, enzim inhibitörü ile inaktive olmuştur, böylece katalazın inaktivasyonu selüler H_2O_2 üretim oranlarını gösterebilmektedir. Her iki enzim inhibitörünün sıçanlara birlikte enjeksiyonu, sadece katalaz inhibitörünün muamele edilmesine göre 8 kat daha fazla karaciğer katalaz inhibisyonu oluşturmuştur. Buradan karaciğerde Cu,ZnSOD'ın, H_2O_2 üretiminin önemli bir kaynağı olabileceği ileri sürülmektedir⁵⁵.

Hücredeki serbest radikal temizleme prosesleri, hem kooperatif hem de antagonistik olabilir. Farklı subselüler yerlerde üretilen H_2O_2 'yi metabolize etmek üzere katalaz ve glutatyon peroksidaz birlikte kooperatif olarak çalışabilir. Burada katalaz daha yüksek H_2O_2 konsantrasyonlarında, H_2O_2 metabolizmasına katkıda bulunabilmektedir. Antagonistik etkileşim $O_2^{\cdot-}$ 'nin SOD metabolizması sırasında H_2O_2 oluşumu ile olabilmektedir. H_2O_2 , glutatyon peroksidaz katalizli H_2O_2 redüksiyonu esnasında selüler GSH ve redükte nikotinamidleri azaltabilir ve sitoplazmik Cu,ZnSOD'u inhibe edebilir⁴⁶.

2. Membran Antioksidanları: Reaktif oksijen türlerinin oluşumuna karşı koruyucu olan antioksidan enzimlerin yanı sıra organizmalarda, sekonder savunmalar da bulunmaktadır. Membran antioksidanları arasında Vitamin E ve β -karoten sayılmaktadır^{78,79}.

a) Vitamin E (α -Tokoferol): Hücre membranları ve plazma lipoproteinleri zincir kırıcı antioksidan olarak fonksiyon gören lipitte çözünür molekül olan vitamin E'yi içerir. α -Tokoferol'ün hidrofobik yapısına atak hidrojen atomunun kolaylıkla çıkarıldığı $-OH$ grubu üzerindedir^{2,70,79}.



Lipid peroksidasyonu sırasında oluşturulan peroksil ve alkoksil radikalleri tercihen komşu yağ asidi yan zinciri yerine bu antioksidanlarla birleşir. Bu şekilde zincir reaksiyonunu sonlandırdığı için zincir kırıcı antioksidan olarak isimlendirilmiştir.

α -Tokoferol çok az reaktif ve komşu yağ asidi yan zincirine atak yapma yeteneği olmayan ve sonuçta zincir reaksiyonunu durduran yeni bir radikale, tokoferol-O \cdot 'e dönüşür. Tokoferol radikalinin membran yüzeyine göç edebildiğine ve askorbik asit ile reaksiyona girerek tekrar α -Tokoferol'e dönüştüğüne dair kanıtlar bulunmaktadır. GSH gibi bazı tiyol bileşikleri de in vivo olarak radikal halinden tekrar α -tokoferol'e dönüşümde rol alabilmektedir^{2,74,80}.

Membranlardaki vitamin E içeriği hidroksil radikali, alkoksil radikali, peroksil radikali, singlet oksijen ve muhtemelen çoğu oksijen-metal kompleksleri gibi peroksidize edici ajanlar tarafından yapılan hasara karşı mikrozomal membranların, düşük dansiteli lipoproteinlerin, hepatositlerin veya bütün organların duyarlılığını belirler⁸⁰.

Model membran olarak fosfotidil kolin lipozomlarının kullanıldığı bir çalışmada, peroksil radikali oluşturan bir bileşik olan 2,2'-azobis (2-amidinopropan) ile lipid peroksidasyonu başlatıldığında, tüketilene kadar vitamin E'nin lipozomları hızlı peroksidasyona karşı koruduğu bulunmuştur⁸¹.

Serbest radikallerle başlatılmış peroksidatif doku hasarını önlemede vitamin E'nin primer rolü bir çok araştırmacı tarafından kabul edilmektedir⁸². Membran lokalizasyon özelliği ile ilgili olabilen vitamin E'nin biyolojik fonksiyonu vitamin E'nin serbest radikal temizleme mekanizması veya antioksidan fonksiyonu ile uyumlu görülmektedir. Vitamin E'nin başka fonksiyonları olduğu da ileri sürülmektedir⁸³⁻⁸⁵. Vitamin E yönünden noksan diyetle beslenen tavşanlarda hepatik ksantin oksidazın de novo sentezinin önemli ölçüde arttığı gözlenmiştir. Vitamin E mikrozomal enzimlerin aktivitelerini değiştirmek suretiyle de ksenobiyotik metabolizmasını değiştirebilmektedir. Ayrıca vitamin E prostaglandin ve diğer lipid peroksidasyon ürünlerinin oluşumunu modüle ederek immün yanıtı veya hücre aracılıklı immüniteyi regüle edebilmektedir. Bununla birlikte, bu özelliklerinin vitamin E'nin antioksidan fonksiyonlarından bağımsız olup olmadığı açık değildir⁸⁵.

Selenyum ve askorbik asit, fonksiyonel olarak vitamin E ile alakalı olduğundan bunların diyetel düzeyleri oksidatif stresin sonucu üzerinde önemli etkiye sahip olabilir. Vitamin E eksikliği olan sıçanlarda diyetle selenyum eksikliğinin de olmasının eksiklik semptomlarını artırdığı bulunmuştur. Benzer şekilde diyetle askorbik asit eksikliğinin vitamin E yönünden noksan diyetle beslenen sıçanlarda artmış hepatik peroksidatif hasar ile ilişkili olduğu gösterilmiştir^{72,86}.

Pek çok durum selüler çevre içinde oksidatif stresi başlatabilir veya arttırabilir. Oksidatif stresle hücre hasarında vitamin E'nin olası rolünü, in vivo

olarak subseleler fraksiyonlar, in vitro olarak izole hücre süspansiyonları, hücre kültür sistemleri ve in vivo olarak hayvanlar ve insanlar kullanarak araştırmışlardır⁸⁶.

b) β -Karoten: β -Karoten karaciğer, adrenal bez, böbrek, ovaryum ve yağ dokusundaki majör karotenoiddir. Bir karotenoid olan β -Karoten, eksite olmuş molekülleri temizleyerek inaktif yapabilen önemli biyolojik bileşiklerden biridir. Bu antioksidanın serbest radikal temizleyicisi olarak etki etmek suretiyle hücreleri oksidatif hasara karşı koruduğu bildirilmiştir. Bu antioksidan fonksiyonlar antikanser etki, immün yanıtı artırma ve singlet oksijeni söndürmedir^{79,81,87}.

Düşük konsantrasyonlarda β -Karoten, fizyolojik koşullar altında bir çok dokuda bulunan oksijenin kısmi basıncında iyi bir serbest radikal durdurucu antioksidan davranışı sergiler. β -Karoten singlet oksijeni söndürdüğü gibi lipid fazında peroksil radikallerini nötralize ederek zincir kırıcı antioksidan olarak da fonksiyon görebilir. Böylece membranları lipid peroksidasyonundan korumaya katkıda bulunabilir (Çizelge 2). Karotenoidlerle radikaller arasındaki etkileşim oksidasyon ürünlerinin oluşumu ile sonuçlanır. β -Karoten ile peroksil radikal jeneratörünün muamele edilmesinin epoksit oluşumuna neden olduğu gösterilmiştir⁷⁰.

β -Karoten ve diğer karotenoidlerin diyetsetel yetersizlikleri nedeniyle vitamin E gereksiniminin veya oksidatif stresin artıp artmadığı açıklık kazanmamıştır. Yapılan bir araştırma da β -Karotenin diyetsetel desteğinin,

sıçanlarda plazma ve hepatic α -tokoferol düzeyini azalttığını göstermiştir. α -tokoferol üzerindeki bu düşürücü etkinin nedeni açık değildir⁸².

Çizelge 2. Vitaminlerin Antioksidan Aktivitelerinin Biyomoleküler Reaksiyon Oran Sabitleri Şeklinde Gösterilmesi⁷⁰.

Antioksidan	Plazma içeriği ($\mu\text{mol/L}$)	Peroksil (ROO \cdot) Redüksiyonu	$^1\text{O}_2$ söndürme
β -karoten	0.3-0.6	1.5×10^9	5×10^9
α -tokoferol	15-40	5×10^8	8×10^7
L-askorbat	30-150	2×10^8	1×10^7

β -Karotenin fizyolojik fonksiyonu, diğer antioksidanlar gibi vücut sıvı ve dokularındaki konsantrasyonuna bağlı olduğu için bu konsantrasyona etki eden faktörlerin bilinmesi, durdurucu ve terapötik ajan olarak β -karotenin kullanılmasını araştırmada önem taşır. Bir çalışmada Finlandiyalı 17274 erkekte aylık olarak toplanan kanlarda β -Karotenin serum konsantrasyonları Nisan-Haziran aylarında en düşük ve Ekim-Kasım aylarında en yüksek bulunmuştur. Diyet, diğer bir antioksidan olan α -Tokoferolün serum konsantrasyonu için önemli bir determinant olmasına karşın, diyetsel alımdaki değişikliklerle konsantrasyon çok az etkilenmektedir⁸⁸.

3. Ekstraselüler Antioksidanlar:

a) Süperoksit Dismutaz: İmmünolojik olarak klasik sitozolik Cu,ZnSOD'dan farklı olan ekstraselüler Cu,ZnSOD tanımlanmıştır. Bu enzim oksijen türevi serbest radikallere karşı savunmada ilk sınır olarak görülmektedir ve hücreler veya organizmalar oksidatif strese maruz kaldığı zaman bazı koşullarda hızla indüklenebilir. Memeli ekstraselüler Cu,ZnSOD'u heparine ve asidik glikozaminoglikonlara karşı yüksek aktiviteye sahiptir. Heparine yüksek afinitesinden dolayı plazmadaki serbest ekstraselüler Cu,ZnSOD miktarı çok düşüktür. Çünkü hücre üzerindeki antioksidan tabaka olarak endotelyum ve diğer hücre tipleri ile ilişkili olabilmektedir. Hem ekstraselüler hem de intraselüler Cu,ZnSOD bakır ve çinko içermesine rağmen ekstraselüler SOD daha yüksek molekül ağırlığına sahiptir ve karbohidratlara atak yapma özelliğindedir. Ekstraselüler Cu,ZnSOD rolü büyük olasılıkla $O_2^{\cdot-}$ 'in ekstraselüler (çevresel v.b.g.) kaynaklarına karşı hücreleri korumaktır. $O_2^{\cdot-}$ sitoplazmik membranları geçemediği için ekstraselüler Cu,ZnSOD'un ekzojen olarak oluşturulan $O_2^{\cdot-}$ 'e karşı hücre yüzeyini koruduğunu düşünmek mantıklı bir tahmindir^{46,57,58}.

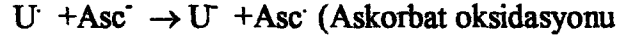
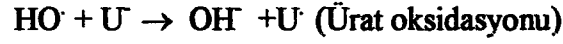
İnsan vücudundaki plazma, doku sıvısı, serebrospinal sıvı, snovial sıvı ve seminal plazma gibi ekstraselüler sıvılar çok az veya hiç katalaz aktivitesi göstermezken, SOD'ın ve selenyum içeren glutatyon peroksidazın düşük aktiviteleri ölçülebilmektedir⁷¹.

b) Vitamin C (Askorbik asit): Çoğu biyolojik ortamda askorbat olarak bulunan L-askorbik asit'in ekstraselüler sıvılardaki en önemli antioksidan olduğu düşünülmektedir ve bu vitaminin antioksidan yapısına dayanan bir çok selüler aktivitesi çok iyi bilinmektedir⁸⁹. Askorbatın süperoksit, hidrojen peroksit, hipoklorit, hidroksil radikali, peroksil radikali ve singlet oksijeni etkili bir şekilde temizlediği gösterilmiştir⁹⁰. İnsan plazma lipitleri ile ilgili çalışmalarda askorbatın peroksil radikal başlatıcısı ile başlatılan lipid peroksidasyonunu inhibe etmede protein tiyoller, urat, bilirubin ve α -tokoferol gibi plazma komponentlerinden daha etkili olduğu gösterilmiştir. Böylece askorbat peroksil radikalleri lipid peroksidasyonuna başlamadan önce sulu fazdaki peroksil radikallerini etkili bir şekilde yakalayıp peroksidatif hasara karşı biyomembranları koruyabilir⁹¹. Bununla birlikte hastalık durumuna göre endojen olarak oluşturulan radikalın tipi bilinmediği için verilen antioksidanın önemi de farklı koşullara göre değişebilir. Yapılan bir çalışmada insan sperminde endojen oksidatif DNA hasarına karşı askorbatın koruyucu olduğu gösterilmiştir. Diyetle alınan askorbatın özellikle sigara içenler gibi düşük askorbatlı popülasyonlarda, spermin kalitesini ve genetik defekt riskinin artışı etkileyerek endojen oksidatif DNA hasarına karşı insan spermini koruduğu bildirilmiştir⁸⁹. Askorbat yağda çözünen zincir kırıcı antioksidan olan tokoferolün aktivitesini artırmak suretiyle peroksidasyonlara karşı membranları korumak üzere etki edebilir. İn vitro çalışmalar ile askorbatın tokoferoksil radikalini azalttığını ve böylece tokoferolün radikal temizleme aktivitesini depoladığını göstermiştir. Membranlarda oluşan tokoferoksil radikalinin askorbat ile tokoferol ve askorbil radikalini oluşturmak üzere

reaksiyona girdiği düşünölmektedir, bunun somucunda tokoferol oluşturmak suretiyle ve oksidatif mücadeleyi suya transfer etmek üzere membranlardaki radikal temizleme potansiyeli muhafaza edilir. Her ne kadar böyle bir sinerjik aktivite model sistemler kullanılarak gösterilmişse de biyolojik sistemlerde bu durumun oluştuğuna dair doğrudan ve belirli bir kanıt gösterilmemiştir^{80,82,91}.

Vitamin C'nin antioksidan özellikleri bilinmesine rağmen prooksidan olarak etki edebildiğine dair bilgi azdır. Fe³⁺ 'ün eklenmesi lipid peroksidasyonuna neden olmazken, Fe²⁺ peroksidasyon aktivitesini orta derecede etkilemektedir. Vitamin C tek başına bu etkiye sahip değilken, Fe³⁺ veya Fe²⁺ ile vitamin C'nin kombinasyonu PAYA'nın yoğun oksidasyonuna neden olmaktadır⁷⁴.

c) Ürik asit: Ürik asit hem serbest radikal reaksiyonlarla ilgili olmayan formlarda demir ve bakır iyonları bağlayarak hem de doğrudan singlet oksijen, HOCl ve peroksil radikali gibi okside edici türleri temizleyerek antioksidan etki gösterir. Ürik asitin yıkılım ürünlerinin artmış konsantrasyonları, ürik asidin gerçekten in vivo olarak bazı oksidanlarla reaksiyona girdiğinin ileri süröldüğü romatoid artritli veya demirin fazla yüklü olduğu hastalıklı kişilerden alınan vücut sıvılarında gözlenmiştir. Bununla birlikte ürik asit HO veya peroksil radikalleri gibi belli okside edici türlerle, belli enzimleri inaktive etmek suretiyle biyolojik



Üratın lipidlerin, enzimlerin, nükleobazların, hücrelerin ve organ preparasyonlarının oksidatif hasarına karşı koruyucu rolü in vitro olarak tanımlanmıştır. Ozon ile hızla reaksiyona giren ürik asit, hava ve ozon tarafından plazma lipidlerinin, lipoproteinlerin ve ansatüre yağ asitlerinin oksidasyonunu azaltır. Ürat ekimolar bazda askorbattan on kat daha etkindir. Plazma lipidlerinin peroksidasyonu ürat tarafından da durdurulur veya geciktirilir. Üstelik ürik asit eritrositlerin peroksit indüklü lizisini önler⁹².

Oksidatif atakla enzimlerin inaktivasyonuna gelince, alkalın fosfataz askorbik asit varlığında oluşturulan hidroksil radikallerinden ürik asit ile çok etkili bir şekilde korunur⁹³.

Ürik asit diğer önemli nonenzimatik antioksidanlar ile karşılaştırıldığında daha yüksek konsantrasyona sahiptir. Kan plazmasının peroksil radikal temizleme kapasitesinin %30-65'ini üratın kapsadığı gösterilmiştir. Plazmadaki hidroksil radikal temizleme aktivitesinin %10-15'i ürata aittir⁹²⁻⁹⁴.

d) Albümin: Albümin bakır iyonlarını bağlayabilir ve genellikle bakır-iyon bağlı lipid peroksidasyonunu ve HO[·] radikal oluşumunu inhibe eder. Bu reaksiyonların genellikle metal iyon bağlama yerlerinde devam etmesine ve albümine hasar

vermesine karşın, albümin yüksek konsantrasyonu ve hızlı turnover'ı böyle bir hasarın biyolojik olarak önemli olmadığını düşündürmektedir. Her ne kadar sağlıklı insanların plazmasında bulunan nonserüloplazmin bakırın gerçek miktarı çok düşük hatta sıfır olabilse de, plazmada bulunan nonserüloplazmin bakır iyonlarının çoğu veya hepsi albumine bağlı olarak bulunabilir^{71,95}.

Eğer plazmada O_2^- ve H_2O_2 oluşturulursa albumine bakır iyonlarının bağlanması albumin hasarına neden olabilir, fakat bakır iyonlarının endotelial veya eritrositlerin membranları üzerindeki -SH grupları gibi daha önemli hedeflere bağlanmasından korunmuş olacaktır. Albumin düşük dansiteli lipoproteinleri, hızlanmış peroksidasyon ve aterosklerozun ilerlemesinden, bakır iyonlarını durdurmak suretiyle koruyabilir. Plazmadaki histidin amino asidine bakır iyonlarının bağlanması, hasar oluşturma yeteneğini de azaltır. Albumin plazmadaki HOCl'in de güçlü bir temizleyicisidir^{95,96}.

e) Bilirubin: Kandaki yağ asitlerini taşıyan albumin bir safra pigmenti olan bilirubine bağlıdır. Bilirubin in vitro lipid peroksidasyonunun antioksidan inhibitörü olarak etki ettiği gösterilmiştir. Safra pigmentleri bilirubin ve biliverdin intestinal yoldaki oksidatif hasardan, vitamin A ve linoleik asiti koruyabilir. Bilirubin albuminin plazmadaki HOCl'yi temizlemesine ve aktivitesine çok az bir katkıda bulunur^{71,96,97}.

2.3. Böbrek Hastalıklarında Oksidan Mekanizmalar

2.3.1. Reaktif Oksijen Metabolitlerinin Kaynakları

Son on yıl içerisindeki çeşitli çalışmalar lökosit bağlı ve lökositten bağımsız modellerde reaktif oksijen metabolitlerinin rolünü ve reaktif oksijen metabolitlerinin biyolojik etkilerinden bazılarının glomerüler patofizyoloji ile ilişkisini araştırmışlardır^{98,99}.

Nötrofiller ve monositler/makrofajlar çeşitli çözümler ve özel uyarılarla plazma membran düzensizliğine yanıtta, belirgin olarak artmış oksijen alımı ile oksidatif metabolizmada yanma olayını gerçekleştirirler. Fagositoz oksidatif yanma için özel değildir; plazma membran düzensizliği de kritik bir olay olarak görülmektedir. İn vitro yapılan çalışmalar, çoğu glomerüler hasar ile ilişkili olan özel uyarıların nötrofiller ve monositler tarafından reaktif oksijen metabolitlerinin oluşumunu artırdığını göstermektedir. Bazı immün reaktanlar, immün kompleksler ve komplement komponentler bu çözümler ve özel uyarılardan sorumlu tutulmaktadır. Glomerüler hücreler de glomerüler hastalığın inflamatuvar formlarında reaktif oksijen metabolitlerinin kaynakları olarak hizmet edebilmektedirler. Glomerülde bulunan, fagositik hücre benzeri mezenseyal ve epitelyal hücreler plazma membran düzensizliğine yanıtta reaktif oksijen metabolitlerini oluşturmaktadır¹⁰⁰.

Skleroz ile sonuçlanan akut glomerüler hasardan kronik glomerüler hasara geçişte makrofajların iştiraki çok önemlidir. İlerlemiş glomerüler hasarda makrofajların rolü şu şekilde özetlenebilir. Hem böbrek tübüllerinin dejenerasyonu ile oluşan nefroz, hem de kolesterol beslenmesi glomerüler makrofaj sayısını ve muhtemelen aktivitesini artırmaya muktedirdir. Gerek esansiyel yağ asidinin eksikliği gerekse vücut X-ray radyasyonu glomerüler makrofaj sayısındaki bu artışı belirgin olarak düşürebilir. Glomerüler makrofaj sayısı arttığı zaman makrofaj türevi bileşikler (oksijen serbest radikalleri, sitozinler, eikozonoidler) doğrudan glomerüler mezenşiyal hücre fonksiyonunu bozabilir. Böyle karışıklıklar mezenşiyal hücre hasarı, artmış mezenşiyal hücre proliferasyonu, ve değişmiş mezenşiyal hücre matriks üretimi ile sonuçlanır ve mezenşiyal hücre oksijen serbest radikal oluşumu artar. Böylece yeni başlamış glomerüler hasarın glomerüloskleroza ilerlemesine glomerüler makrofaj sayısının artışıyla değişen glomerüler eikozanoid dengesine eşlik eden akut nefroz ve kolesterol beslenmesi de katkıda bulunabilmektedir¹⁰¹.

Böylelikle inflamatuvar glomerüler hastalıklarda lökositler, inflamatuvar olmayan hastalıklarda glomerüler hücreler reaktif oksijen metabolitlerinin kaynaklarıdır.

Oksijen kullanılması sonucunda oluşan hidrojen peroksit ve diğer reaktif oksijen türleri progresif hasardan sorumlu tutulmaktadır. Standart protein alan sıçanlarda böbreklerdeki her bir nefronun artmış oksijen tüketim oranlarına oksidatif ürünlerin artmış oksidatif klirensi eşlik eder. Bu böbreklerde oksidatif

hasar belirtileri artmamaktadır; bu bulgu oksidatif ürünlerin artmış üriner atımını yansıtabilmektedir. Protein diyeti yüklemesi canlı nefronlardaki oksijen tüketim oranlarını artırır ve doku lipit peroksidasyonu ile glutatyon redoks oranı artış gösterir. Böylelikle nefrondaki artmış metabolik çalışma, oksidatif hasarı veren artmış diyetsel protein alımıyla etkilenmektedir^{98,101}.

2.3.2. Glomerüler Hastalığın İn Vivo Modellerinde Lipid Peroksidasyonu

Çok yaygın ve klinik olarak önemli bir yan etkisinin nefrotoksisite olduğu bilinen Siklosporin A (CsA)'nın patogenetik mekanizmaları henüz aydınlatılamamıştır, bununla birlikte preglomerüler vazokonstrüksiyonun renal hasar ve renal fonksiyon kaybına önderlik eden primer mekanizma olduğu bilinmektedir¹⁰². Sıçanlarda CsA indüklü renal hasarda oksijen serbest radikallerinin olası rolünü değerlendirmek üzere böbrek dokusunda lipid peroksidasyon ürünleri ölçüldüğünde, bu sıçan modelindeki sonuçlara göre serbest radikallerin CsA nefrotoksisitesindeki renal hasarda rol oynayabileceği ileri sürülmektedir¹⁰³.

CsA in vitro olarak renal mikrozomal lipid peroksidasyonunu indüklemektedir. CsA'nın in vivo olarak lipid peroksidasyonunu indükleyip indüklemediğini görmek için nefrektomi yapılmış sıçanlara 4 hafta boyunca CsA 12.5 ve 25 mg/kg/gün olarak burundan lastik sonda ile verilmiştir. GFH'daki ve renal kan akışındaki CsA indüklü azalma renal kortikal MDA'da doza bağlı bir artış ile ilişkili bulunmuştur. Daha sonra 25 mg/kg tek doz CsA'nın intraperitoneal

enjeksiyonu ile iki saat içinde GFH'nda akut düşüş olmuştur. CsA nefrotoksisitesine lipid peroksidasyonunun katkısı olup olmadığını görmek üzere 8 hafta boyunca iki gruba ayrılmış sıçanların birinci grubuna 25 mg/kg/gün CsA, ikinci grubuna 25 mg/kg/gün CsA ve vitamin E verilmiştir. Bu çalışma vitamin E'nin MDA artışını inhibe ettiğini ve CsA indüklü renal hasarı sınırladığını göstermektedir¹⁰⁴.

1-10 µg/mL konsantrasyonlarda siklosporin A'nın, ilk oluşan metabolitlerinin ve siklosporin C ve D analoglarının lipid peroksidasyonu üzerine etkilerini araştırmak üzere tavşan renal mikrozomları kullanılmıştır. Yüksek dozda (10 µg/mL) CsA hariç diğer maddelerle lipid peroksidasyonunun indüksiyonu gözlenmemiştir. CsA'nın in vivo ulaşılabilen konsantrasyonu 0.1-1 µg/mL olduğundan lipid peroksidasyonu üzerine indüktif etki bulunamamıştır¹⁰⁵.

CsA'nın nefrotik sendromdaki proteinüriyi azaltabileceği gösterilmiştir, fakat lipid peroksidasyonunu artıran potansiyeli siklosporin toksisitesinde rol oynayabilmektedir. Lipid peroksidasyonuna siklosporin tedavisinin etkisi, tek doz adriyamisin intravenöz enjeksiyonuyla indüklenmiş nefrotik sendromlu sıçanlarda incelenmiştir. MDA düzeyleri tedavi görmemiş sıçanlarda kontrollerle karşılaştırıldığında belirgin olarak artmıştır. SOD aktivitesi siklosporin ile tedavi edilmiş sıçanlarda kontrollere ve tedavi edilmemiş sıçanlara göre belirgin olarak artmıştır. Sonuç olarak deneysel adriyamisin nefropatisinin siklosporin tedavisi ile nefrotik sendromun gelişmesini önleyebileceği ve lipid

peroksidasyonunun azalması ile birlikte antioksidan SOD enziminin aktivitesini stimüle edeceği düşünülmektedir¹⁰⁶.

Aminoglikozid indüklü nefrotoksisitenin patojenezine lipid peroksidasyonunun iştirak edip etmediğini araştırmak üzere sıçanlara 4 gün boyunca her gün 100 mg/kg gentamisin subkütan olarak enjekte edilmiştir. Son enjeksiyondan 24 saat sonra sıçanlar öldürülerek renal kortekste MDA, SOD ve katalaz düzeyleri tayin edilmiştir. Elde edilen sonuçlar gentamisin verilmesinin lipid peroksidasyonuna neden olduğunu göstermiştir. MDA'daki artış ancak 4. enjeksiyon sonrasında istatistiksel önem içeren düzeye ulaşmıştır. Gentamisin'in 2. enjeksiyonundan sonra katalaz aktivitesinde azalma görülmüş, 3.,4. enjeksiyondan ve sıçanlar öldürüldükten sonra daha düşük katalaz aktiviteleri bulunmuştur. Katalaz aktivitesinin inhibisyonunun, poliansatüre yağ asitlerinin serbest radikal atağının başlamasının nedeni olabileceği düşünülmektedir. SOD'un aktivitesinde önemli bir değişiklik olmamıştır¹⁰⁷.

Anestezi ile renal iskemi oluşturulan ve sonra reperfüzyon sağlanan bir çalışmada oksidan stresi görmek amacıyla bir redoks çifti olan GSH:GSSG'yi kullanmışlardır. Elde edilen sonuçlar iskemiden sonra böbreğin reperfüzyonu esnasında oksidan stresin oluştuğunu ve H₂O₂ oluşturulduğunu göstermektedir¹⁰⁸.

Kronik hemodiyalizli hastalarda, kısa eritrosit ömrüne dolayısıyla renal anemiye katkıda bulunan bir faktör olarak hemolize neden olan oksidatif hasarın rolünün araştırıldığı bir çalışmada, lipid peroksidasyonu başlatıcıları,

tedavi öncesinde ve 4 saatlik diyaliz sonrasında, hastaların eritrositlerini parçalamada kullanılmıştır. Eritrositler hemodiyaliz öncesinde normal oranda parçalanırken hemodiyaliz sonrasında güçlü oksidatif stresle artmış oranda parçalanmıştır. Bu çalışma ile lipid peroksidasyonu ile oksidatif hasarın renal aneminin patojenezinde rol oynayabileceği ve hemodiyalizin oksidatif hasara neden olabileceği ileri sürülmüştür¹⁰⁹.

Eritrosit membran akıcılığı 15 üremik hemodiyalizli hasta ve 14 sağlıklı kişide çalışılmıştır. Eritrosit membran akıcılığı kontrol grubu ile karşılaştırıldığında üremik hastalarda belirgin derecede daha düşük bulunmuştur. Membran serbest kolesterolünün fosfolipite oranındaki farklılıklar bu değişikliğe katkıda bulunmazken, fosfatidilkolindeki ve fosfatidilkolinin sifingomyeline oranındaki azalmaların akıcılığın değişmesi ile ilgili olabileceği belirtilmiştir¹¹⁰.

Kronik renal yetmezlikli hastalar, düşük protein ve düşük tuz diyeti alan grup ve diyet uygulamayan hemodiyaliz uygulanan grup olmak üzere ikiye ayrılarak eritrosit MDA düzeyleri sağlıklı kontrol grubu ile karşılaştırılmıştır. Hemodiyaliz alan hastalar ile diyet uygulanan hastalar arasında MDA yönünden farklılık bulunamamıştır. Ancak diyaliz öncesi ile karşılaştırıldığında diyaliz sonrasında muhtemelen artmış hemoliz nedeniyle belirgin bir artış gözlenmiştir¹¹¹.

Monositler ve polimorfonükleer lökositler tarafından reaktif oksijen türlerinin diyaliz esnasındaki üretimi 6 hemodiyaliz hastasında araştırılmıştır. Diyalizin başlamasından 15 dakika sonra toplanan örneklerde

spesifik intraselüler marker kullanılarak belirgin derecede artmış ROT üretimi gösterilmiştir. Hemodiyalizin hem lökosit hem de monositlerde artmış ROT üretimine neden olarak ateroskleroz gibi durumlara katkıda bulunabileceği düşünülmektedir¹¹².

Hemodiyaliz hastalarının oksidatif stresten zarar görüp görmediğini göstermek üzere hücre membran peroksidasyonunun ölçüldüğü bir çalışmada, hemodiyalizin oksijen radikal oluşumunu indüklediği ve diyaliz hastalarının DNA hasarı, proteinlerin kimyasal modifikasyonu, hücre hasarı, lipid peroksidasyonu, sirkülatuvar karışıklığa önderlik eden oksijen radikal stresi ile sürekli bir şekilde etkilendiği ileri sürülmektedir¹¹³.

2.3.3. Renal Doku Hasarında Antioksidanların Rolü

Renal hasarın indüklenmesinde reaktif oksijen türlerinin rolünü görmek için selenyum ve vitamin E bakımından yetersiz diyetler süttten yeni kesilmiş sıçanlara verilmiştir ve bu 14 hafta devam etmiştir. Bu iki bileşiğin kombine olarak diyetteki eksikliği hidrojen peroksitin birikimini ve beraberindeki oksidan etkileri ilerletmiştir. Bu diyetle ilgili değişiklik GFH'ı azaltmış, üriner protein atılım oranlarını ve tübülointerstisyel hasarı arttırmıştır. Böylece antioksidanların diyetsel eksiklikleri intakt böbrekteki renal fonksiyonu tehlikeye atmakta ve tübülointerstisyel hasarı indüklemektedir¹⁰¹.

Nefrotoksik nefritte doku oksidasyonuna vitamin E'nin etkisini araştırmak amacıyla yapılan çalışmada, 36 sıçana vitamin E tedavisi uygulanmış, diğer 36 sıçana ise vitamin tedavisi uygulanmamıştır. Nefrotoksik antibadinin verilmesinden 24 saat sonra sülfidril içeren renal protein düzeyi, vitamin tedavisi almayan grupta vitamin E alan gruba göre daha düşük iken, 14.günde vitamin tedavisi alan grupta daha düşük bulunmuştur. Ayrıca tedavi alan grupta daha az morfolojik değişiklik gözlenmiştir. Bu bulgulara göre nefrotoksik nefritte oksijen serbest radikallerinin salınmasının serbest radikal temizleyicilerini etkileyebilen patojenezde rol oynayabileceği sylenebilir¹¹⁴.

Kronik hemodiyalizli 19 üremik hastada vitamin E tedavisinin etkisinin değerlendirildiği bir çalışmada, kontrollerle karşılaştırıldığında hemodiyaliz hastalarında tedavi öncesi eritrosit MDA düzeylerinin önemli lde arttığı ve eritrosit vitamin E düzeylerinin önemli lde azaldığı tespit edilmiştir. 15 gün boyunca günlük 300 mg dozda vitamin E kullanımından sonra MDA düzeyinde önemli bir azalma, vitamin E düzeyinde artış görülmüştür. Bir antioksidan ajan olarak etki eden vitamin E'nin verilmesi, lipid peroksidasyonunun hemolize duyarlılığı arttırmasından dolayı, bu hastalarda eritrosit miktarındaki artışa katkıda bulunabilmektedir¹¹⁵.

Uygun diyete rağmen diyaliz hastalarındaki askorbat eksikliğini düzeltmek amacıyla 7 peritoneal diyaliz ve 4 hemodiyaliz uygulanan hastaya ilk ay 25 mg/gün, ikinci ay 50 mg/gün askorbat tedavisi uygulanmıştır. Çalışmanın başlangıcında 11 hastadan 6'sının askorbat düzeyi normal değerlerin altında iken

50 mg/gün askorbat alan hastaların 10'unda askorbat düzeyi normal bulunmuştur. Bu vitamin tedavisi plazma oksalat düzeylerini değiştirmemiştir. 11 hastaya 3 hafta boyunca 500 mg/gün askorbatın verildiği destek çalışmada ise plazma oksalat düzeyleri önemli ölçüde artmıştır. Bu çalışmada bir aylık süre içerisinde 50 mg/gün askorbat verilmesinin bu hastalardaki eksikliği düzelittiği gösterilmiştir. Bununla birlikte bu düşük dozun uzatılmış desteğinin etkisi bilinmemektedir¹¹⁶.

Kronik peritoneal diyaliz tedavisi alan 7 hastada oksalat metabolizmasına vitamin C verilmesinin etkileri araştırılmıştır. 4 haftalık iki faza ayrılan çalışmada, desteksiz birinci fazın sonunda üriner olarak atılan ve diyalizat ile çıkarılan plazma oksalat düzeyleri belirgin olarak yüksek bulunmuştur. Plazma askorbat düzeyleri de daha yüksek olarak bulunmuştur. Oral olarak 100 mg askorbik asidin günlük olarak desteği plazma oksalat ve askorbat düzeylerinde artışa neden olmuştur. Yapılan alışma neticesinde; peritoneal diyaliz hastalarının dikkate değer hiperoksalemi gösterdiği ve askorbik asit desteğinin rutin verilmesinin plazma oksalat düzeyinde bir miktar artışla sonuçlandığı bulunmuřtur¹¹⁷.

Hemodiyaliz hastalarında antioksidatif değişikliklerin antioksidatif kapasitenin saptanmasıyla kaydedildiği bir çalışmada antioksidan kapasite diyaliz öncesinde artmış, fakat diyaliz sonrasında %50 oranında azalmıştır. Antioksidan kapasitenin azalma nedeni sadece antioksidanların diyalizat içine kaybı değil, aynı zamanda muhtemelen geçici lökopeni esnasında pulmoner kapillerde ayrılmış

granüositler tarafından oksijen radikal oluşumu da olabilmektedir¹¹⁸. Diğer bir çalışmada kronik böbrek yetmezliği olan, kronik hemodiyalizli ve böbrek transplantasyonu uygulanmış çocuklarda antioksidan kapasite ölçüldüğünde elde edilen sonuçlar, kronik böbrek yetmezliği olanlarda sağlıklı kontrol grubu ile karşılaştırıldığında artmış antioksidan kapasite gelişebileceğini göstermiştir. Diyaliz uygulanan grubun diyaliz sonrası değerleri diyaliz öncesine göre belirgin olarak daha yüksekti. Transplantasyonlu hastalar ise en yüksek antioksidan kapasiteye sahipti. Antioksidan kapasitedeki artışın tamamlayıcı veya düzenleyici mekanizmalar veya antioksidatif maddelerin birikimi ile olabileceği bildirilmiştir¹¹⁹.

Kronik renal yetmezlikli 90 hasta iki gruba ayrılarak protein içeriği farklı, normal vitamin E içeriği (15 mg/gün) bulunan diyetlere tabi tutulduğunda, düşük protein içeriği bulunan diyetle beslenen hastaların plazma vitamin E düzeyleri diğer diyet uygulanan hasta grubundan farklı bulunmamıştır. Ayrıca kontrol grubu değerleri ile de önemli bir farklılık göstermemiştir. Bu sonuçlara göre kronik renal yetmezlikli hastalarda vitamin E düzeyleri ayrı bir önem taşımıyor görünmektedir¹²⁰.

Diyaliz hastalarında vitamin düzeylerinin seks, yaş, vitamin alımı, vitamin desteği, diyalizat kayıpları, diyaliz süresi ve kullanılan filtrenin tipi gibi bazı faktörlerden etkilendiği ileri sürülmektedir. Yapılan bir çalışmada azalan vitamin düzeylerini takviye için diyaliz hastalarına diyaliz sonrasında 1000-1500 mg vitamin C verilmesinin yeterli ve güvenli olduğu düşünülmektedir¹²¹.

Transplantasyon yapılan 16 hastanın vitamin (vitamin E, C, A ve B kompleksi) tedavisi uygulandığı, 14 hastanın ise vitamin almadığı çalışmada, iki grubun MDA düzeyleri reperfüzyon öncesi karşılaştırıldığında vitamin almayan grupta daha düşük bulunmuştur, ancak reperfüzyon sonrasında vitamin alan grubun MDA'sı yükselmezken vitamin almayan grubun MDA düzeyi belirgin olarak artmıştır. Vitamin verilmesinin, renal vasküler fonksiyonun daha iyi olmasına katkıda bulunabileceği ileri sürülmektedir¹²².

Demirin aşırı yüklü olduğu hemodiyaliz hastalarında bazen fonksiyonel demir eksikliği nedeniyle eritropoetin tedavisine direnç gelişebilmektedir. Demirin aşırı yüklü olduğu 4 hastaya hemodiyaliz sonrası 500 mg vitamin C intravenöz olarak haftada 1-3 defa verildiğinde 2-4 haftalık gecikmeden sonra hematokrit ve hemoglobin düzeyinde artış görülmüştür. Sonuç olarak bu hastalara askorbat verilmesinin muhtemelen depo formlarından demirin salınımını artırmak suretiyle eritropoetine yanıtı düzeltebileceği düşünülmektedir¹²³.

Rekombinant insan eritropoetini ile tedavi edilen 13 kronik hemodiyaliz hastasında eritrosit SOD ve GSH-Px düzeylerini içeren antioksidan aktivite ve MDA, eritropoetin tedavisinden önce ve 3 ay sonra ölçülmüştür. Hastalarda eritropoetin tedavisi sırasındaki SOD ve GSH-Px düzeyleri kontrollerden daha yüksek bulunmuştur. MDA düzeyleri eritropoetinden etkilenmemiştir. Bulunan sonuçlara göre eritropoetin eritropoezi ve selüler

hemoglobin sentezini artırmıştır. Ancak MDA düzeylerindeki yükseklik muhtemelen üremik çevre ve kronik hemodiyalizden dolayıdır¹²⁴.

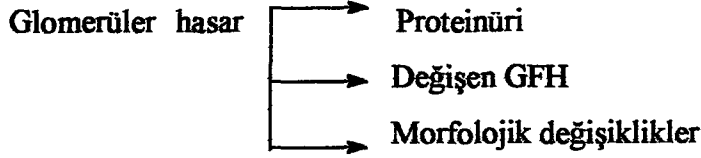
Eritropoetin tedavisi uygulanan ve uygulanmayan üremik hastaların plazma ve eritrosit vitamin E düzeyleri karşılaştırıldığında eritropoetin tedavisi uygulanan hastalarda vitamin E içeriği daha düşük bulunmuştur. Bununla birlikte 12 haftalık eritropoetin tedavisinden sonra vitamin E içeriği plazmada da eritrositte de artmıştır. Aneminin düzelmesine önderlik eden eritropoezin olumlu stimülasyonuna ilaveten eritropoezin eritrositlerin vitamin E konsantrasyonunu artırmak suretiyle antioksidan kapasiteyi düzeltebileceği ileri sürülmektedir¹²⁵.

Tavşanda iskemiden sonra renal sirkülasyon üzerine serbest radikal temizleyicilerinin etkisini görmek amacıyla yapılan bir çalışmada bir grup SOD, bir grup katalaz ile muamele edilirken bir grup ise hiç birisi ile muamele edilmemiştir. Resirkülasyon sırasında hem süperoksit hem de hidroksil radikallerinin oluştuğu ileri sürüldüğünden resirkülasyon sırasında SOD ve katalazın iskeminin zarar verici etkilerini azaltan potansiyele sahip oldukları bu çalışma ile teyit edilmiştir¹²⁶.

2.3.4. Böbrek Hastalıkları ile İlgili Reaktif Oksijen Metabolitlerinin Etkileri

Glomerüler hastalığın majör belirtileri glomerüler hastalığın tipine bağlı olan proteinüri, değişen GFH ve bazı morfolojik değişikliklerdir. Reaktif

oksijen metabolitlerinin biyolojik etkileri bu belirtilerden hangisi ile en fazla ilgili ise ona göre sınıflandırılmaktadır⁹⁸.



1. Proteinüri: Genellikle lökositlerin üriner bölgeye protein girişini engellemek için major ultrafiltrasyon bariyeri olarak hizmet eden glomerüler epiteli altındaki membrana hasar vermek suretiyle proteinüriye sebebiyet verdiği kabul edilir. Uyarılmış nötrofiller tarafından, glomerüler epiteli altındaki membranların degradasyonunun, hipoklorik asit veya myeloperoksidaz-hidrojen peroksit-halid sistemiyle oluşturulan, benzer oksidan tarafından gizli metalloenzimin (büyük olasılıkla jelatinaz) aktivasyonu sebebiyle oluştuğu gösterilmiştir¹²⁷.

Bir başka çalışma ksantin/ksantin oksidaz sisteminin taze izole edilmiş glomerülde albumin permeabilitesini artırdığını göstermiştir. Benzer etkiler, aktive nötrofillerle inkübasyonlarda elde edilmiştir. Bu etkiler süperoksit anyonunu temizleyen süperoksit dismutazla inhibe edilmiştir. Bu sonuçlar süperoksit anyonun invitro albumin filtrasyonunu bozabildiğini göstermektedir⁹⁸.

Reaktif oksijen metabolitlerinin glomerüler fonksiyon üzerine direkt in vivo etkileri çalışılmıştır. Glomerüler filtrasyon hızı değişmeksizin önemli proteinüri meydana gelmiştir⁹⁹.

2. GFH'nın Değişmesi: Reaktif oksijen metabolitleri glomerüler filtrasyon hızının değişmesine de katkıda bulunurlar. cAMP içeriğini artıran bicutiril cAMP infüzyonu ve bazı hormonlar glomerüler ultrafiltrasyon katsayısında azalmaya neden olurlar. Ayrıca glomerüldeki cAMP içeriği glomerüler hastalıkta inflamatuvar ve/veya immun yanıtı değiştirebilen siklik nükleotidler ve serotonin, histidin ve prostaglandinler gibi inflamasyonun bazı lokal mediyatörleri ile değiştirilir. Ksantin/ksantin oksidaz sisteminin taze izole glomerüle cAMP içeriğini artırdığı ve bundan sorumlu metabolitin hidrojen peroksit olabileceği gösterilmiştir. Aynı şekilde stimüle nötrofiller tarafından cAMP içeriği artırılabilir. Bu etki, hidrojen peroksit ve hipokloröz asitle oluşuyor gözükmektedir¹²⁸.

Prostaglandinlerin ve tromboksanın artmış üretimi çeşitli insan ve deneysel glomerülopatilerde gösterilmiştir. Glomerüler hastalıkta proteinüri ve/veya GFH'da azalmaya neden olan önemli mediyatörler olarak prostaglandinlerin ve tromboksanın işe karıştığı bildirilmiştir^{129,130}.

3. Morfolojik Değişiklikler: Reaktif oksijen metabolitleri çeşitli glomerüler hastalıklarda gözlenen morfolojik değişikliklere katkıda bulunabilen bazı etkilere de sahiptir. Myeloperoksidaz ve hidrojen peroksit infüzyonu verilmesinin endotelial hücre büyümesine, epitelyal hücrede temel proses yokluğuna ve önemli derecede proliferatif glomerüler lezyona neden olduğu ileri sürülmüştür. Ayrıca hidrojen peroksitin düşük dozlarının kültürü yapılmış sıçan mezenseyal hücrelerinin proliferasyonunu stimüle ettiği gösterilmiştir^{100,127}.

Reaktif oksijen metabolitleri sitotoksik özelliklere sahip toksik metabolitler olarak kabul edilmektedir. Reaktif oksijen metabolitleri düşük konsantrasyonlarda hücre ölümünü indüklemeksizin önemli regülatuar rol oynuyor görünmektedir. cAMP düzeylerini değiştirmede reaktif oksijen metabolitlerinin düzenli oluşumu, mezenşiyal hücrelerde spesifik transkripsiyon faktörlerini içeren gen aktivasyonu için intraselüler sinyaller olarak hizmet edebilmektedir. Muhtemelen diğer mediyatörlerle reaktif oksijen türleri arasında önemli etkileşimler olmaktadır. Son çalışmalarda spesifik cAMP fosfodiesterazlarla reaktif oksijen metabolitleri oluşumunun regülasyonu da gösterilmektedir¹²⁸.

Akut renal yetmezliğin en yaygın nedeni olan renal iskemi renal fonksiyon bozukluğuna sebep olmaktadır. Renal iskemi sırasında ATP hipoksantine yıkılmaktadır. Ksantin oksidaz hipoksantini ksantine çevirirken oksijen varlığında süperoksit radikalleri oluşturulur. Serbest radikal oluşumunu inhibe eden serbest radikal temizleyicileri SOD ve dimetiltiyöre ile ksantin oksidaz inhibitörü olan allopurinol verilmesi iskemi oluşturulan sıçanlarda iskemi sonrasında renal fonksiyonu korumuştur. İskemi ve tekrar akıktan sonra reperfüzyon lipid peroksidasyonu ile sonuçlanmıştır. SOD renal iskemiden sonra kortikal mitokondride lipid peroksidasyonunu azaltmıştır¹³¹.

değişiklikleri ile sonuçlanır. Ksantin oksidaz inhibitörü olan allopurinol ve süperoksit dismutazın puromisin aminonükleozid indüklü nefrotik sendromda koruyucu olduğu bildirilmiştir. Ayrıca glomerüler hastalığın bu modelinde hem H_2O_2 'in hem de $O_2^{\cdot-}$ 'in rolü olduğu ileri sürülerek polietilen glikol/katalaz alan sıçanlarda proteinürinin önemli ölçüde azaltıldığı belirtilmiştir. Süperoksit anyonu ve hidrojen peroksit katalist olarak demir kullanarak hidroksil radikalini oluşturmak üzere etkileşebilir. Gerçekten yapılan çalışmalarda H_2O_2 ve $O_2^{\cdot-}$ oluşumunun artışına hidroksil radikalinin veya benzer hayli okside edici türlerin oluşumu artışının eşlik ettiği gösterilmiştir. α -tokoferol/askorbik asitin ilave olarak verilmesi proteinüride belirgin bir azalmayla sonuçlanmıştır ve nefrotik sendromun bu modelinde epitelyal hücre temel proses yokluğunda azalma görülmüştür¹⁰¹.

Sigara ve/veya nikotinin böbrek üzerinde (a) renal hemodinamikler, (b) su diüresi ve elektrolit atılımı , (c) proksimal tübül olmak üzere üç önemli etkisi vardır.

Deneysel bir çalışmada nikotin renal arter içerisine infüze edildiğinde GFH'nda, sodyum ve klorit atılımında ve idrar akış hızında artışa neden olmuştur. Bu çalışmada arteriyal basınç veya renal kan akış hızı değişmemiştir. Buna karşın, propranolol verilmesinden veya adrenaletomiden sonra nikotinin GFH'nda düşüşe ve sodyum ile klorit atılımında azalmaya neden olduğu bulunmuştur. Buradan GFH, tuz ve su atılımı üzerine nikotinin stimülatör etkisinin, β -adrenerjik reseptörler aracılığıyla adrenal medülladan katekolamin salınması yoluyla olduğu sonucu çıkmıştır¹³³.

Intrarenal hemodinamiklerle ilgili olarak insülin tedavisi gören diyabetiklerde, sigara içenlerde içmeyenlere göre belirgin olarak daha yüksek glomerüler hiperfiltrasyon prevalansı bildirilmiştir. Üstelik GFH doğrudan içilen sigara miktarına bağlı bulunmuştur. Sigara içimi ile GFH'ın artışı kronik renal hastalığın hızlı ilerlemesinin potansiyel mediyatörü olarak, hiperfiltrasyonun oluşumunda rol oynayabilir¹³⁴.

Su diüresi üzerine sigara içiminin etkileri ile ilgili geniş çapta bilgi mevcuttur. Bir çalışmada sıçanlarda ve insanlarda nikotinin antidiüretik etki gösterdiği bildirilmiştir. Sıçanlara nikotinin oldukça yüksek dozunun subkütan

enjeksiyonu, enjeksiyon sonrasındaki onbeş dakika boyunca başlangıç diürezini indüklemiştir. Bunu, kontrol sıçanlarla karşılaştırıldığında kırkbeş dakikalık sürede, diürezin inhibisyonu takip etmiştir. Buradan kan basıncındaki nikotin indüklü başlangıçtaki yükselmenin sonucu olarak, diürezde kısa bir artış olduğu yorumu çıkmıştır. Sıçanlardaki bu gözlemlere benzer olarak, insanlarda sigara içilmeye başlandığı zaman diürezin meydana geldiği bildirilmiştir. Sigara içiminin onbeş dakika sonrasında diürezin inhibisyonu olmuştur. Üç sigara ikibuçuk saat boyunca komple bir inhibisyonu indüklemiştir. Antidiürez, muhtemelen sigara içimi esnasında artmış vazopresin sekresyonu nedeniyle. Bu şartlarda kronik renal yetmezliğin ilerlemesinde potansiyel faktör olarak antidiürez düşünülmektedir¹³⁵.

Genel hastalığın ilerlemesinde kan basıncının önemi, kan basıncı üzerine sigara içiminin etkileri nefrologistler için ilgi odağı olmuştur. Renal hastalığın ilerlemesinde artmış kan basıncının zararlı rolü çok iyi bilindiğinden sigara ile indüklü kan basıncındaki aralıklı veya sürekli artış, renal hastalığın ilerlemesine katkıda bulunabilir¹³³.

Sigara içimi platelet fonksiyonu, tromboksan metabolizması ve endotelial hücre fonksiyonu üzerinde bilinen etkileri aracılığı ile böbrekte glomerülüste indirekt olarak hasar oluşturabilir¹³⁶.

Sigara içiminin sağlıklı erkeklerde trombojenik durumu indüklediği bildirilmiştir. Sigara içiminden sonraki onbeş dakikada sigara içenler ve

içmeyenler arasında önemli farklılıklar gözlenmiştir. Artmış platelet aktivitesi özellikle yaşlılarda ve çok fazla sigara içen kişilerde uzun süreli sigara hikayesiyle göze çarpmıştır¹³⁷.

Sigara içiminin prostasiklin metaboliti olan üriner 6-keto-PFG_{1α} 'yı redüklediği gösterilmiştir. Bu gözlem sigaranın aterosklerozun gelişiminde potansiyel faktör olan vasküler prostasiklin üretimini redüklediğini ileri sürmektedir¹³⁷.

Sigara içimine maruz bırakılan sıçanların endotelial hücre yapısında gözle görülür değişiklikler bulunmuştur. İnsanlarda sigara indüklü endotelial hasar, tüketilen sigara miktarı ile ilişkilidir. Sigara indüklü endotelial hücre hasarı ve lökositler ile endotelial hücreler arasındaki etkileşim, böbrekteki immün veya immün olmayan hasar ile ilgili olabilmektedir¹³³.

Sigara kardiyovasküler hastalık için majör risk faktörlerinden biridir. Aterosklerotik hastalık riski sigara içenlerde daha yüksektir. Sigara trigliserid konsantrasyonlarını artırarak ve yüksek dansiteli lipoprotein (HDL) konsantrasyonlarını düşürerek aterojenik potansiyele katkıda bulunabilir¹³⁸. Paralel olarak sigara içiminin belirgin renal arter stenozunun belirleyicisi olduğu bildirilmiştir. Sigaranın ateroskleroz riskini artırdığına dair mekanizmalar tartışılmaktadır. Sigara indüklü aterojeze bireylerin farklı duyarlılığı ilginç bir hipotezle açıklanmıştır: Risk, endotelial nitrik oksit sentaz 4a (eNOS4a) geni yönünden homozigot hastalarda çok yüksek görülmektedir. Bu genotip endotelial

fonksiyon bozukluğu için eğilimi ifade eder ve sigara içenlerde artmış koroner risk ile ilişkilidir¹³³.

2.3.6. Kronik Renal Yetmezlikte Lipit Anormallikleri

Kardiyovasküler hastalık, batılı toplumlarda mortalitenin önde gelen nedenlerinden biridir. Artmış plazma düşük dansiteli lipoproteini (LDL) ateroskleroz için majör risk faktörüdür. Klinik, epidemiyolojik ve genetik çalışmalar LDL'nin ateroskleroza ilerlettiğini göstermektedir¹³⁹.

LDL arteriyal duvardaki bütün majör hücreler olan endotelial hücreler, düz kas hücreleri ve monosit-makrofajlar tarafından oksidatif olarak değiştirilebilir. Bazı çalışmalar düz kas hücreleri ve fagosit aracılığıyla LDL lipidlerinin oksidasyonunu tek bir ajan olarak süperoksit anyonunun ilerlettiğini belirtmektedir. Aktive olmuş nötrofiller ve monositler süperoksit dismutaz ve metal şelatörlerini inhibe ederek LDL'yi oksitlemektedir. Poliansatüre yağ asitlerini lipid hidroperoksitlerine dönüştüren 15-lipoksijenaz gibi belli selüler enzimler de LDL'yi oksitleyebilir. Ayrıca aktive olmuş fagositlerden salgılanan bir Hem proteini olan myeloperoksidaz da fizyolojik katalist olarak etki etmek suretiyle lipoproteinleri oksitleyebilir. Nitrik oksit ve peroksinitrit endotelial hücre ve makrofajlar tarafından üretilen, LDL oksidasyonu ile ilişkili diğer oksidanlardır. Böylece LDL çok sayıda farklı mekanizma ile oksidatif olarak değiştirilmektedir. Günümüze değin in vivo LDL oksidasyonu için geçerli bir mekanizma üzerinde fikir birliğine varılamamıştır^{140,141}.

Okside LDL aterosklerotik prosesin başlamasına ve ilerlemesine katkıda bulunan bazı biyolojik etkiler gösterir. LDL'nin oksidasyonu sırasında başlangıç olarak, subendotelyal yüzeyde minimal olarak değişmiş LDL oluşturulur. Minimal olarak değişmiş LDL, düşük düzeydeki lipid peroksidasyonu ve klasik LDL reseptörü tarafından alınması ile oluşmaktadır. Bu LDL lökosit-endotelyal adezyonu ve endotelyum tarafından monosit kemotaktik protein-1 (MCP-1) ve makrofaj koloni-stimüle edici faktörün (M-CSF) salınmasını indükleyebilir. Bu, endotelyuma monosit bağlanması ve toplanması ile doku makrofajlarının farklılaşmasını ilerleten M-CSF'nin olduğu subendotelyal yüzeye sonradan göçü ile sonuçlanır. Makrofajlar sıra ile minimal değişmiş LDL'yi daha oksidize forma dönüştürebilir. Oksitlenmiş LDL artık LDL reseptörü tarafından tanımlanmak yerine monosit- makrofajlardaki temizleyici reseptör tarafından alınır ve bu alış intraselüler kolesterol içeriği ile regüle edilmez. Bu durum köpük hücre oluşumu ile sonuçlanan makrofajlar içine önemli kolesterol birikimine neden olur. Oksitlenmiş LDL monositler için güçlü bir kimyasal toksindir ve arteriyal duvarda makrofajların alıkonmasını sağlamak sureti ile makrofaj hareketliliğinin güçlü inhibitörüdür. Okside LDL endotelyal fonksiyon bozukluğunu ilerletebilen ve daha ilerlemiş lezyona yağ çizgisinin gelişimini arttırabilen sitotoksik bir maddedir^{142,143}.

Aterojenezde rol oynadığı kesinlikle bilinen lipoproteinlerden diğeri ise β - çok düşük dansiteli lipoproteinlerdir (β -VLDL). β -VLDL partikülleri lipoprotein lipaz etkisi ile VLDL'den ya da şilomikronlardan oluşur. Normal

olarak şilomikronların ve VLDL'nin lipoprotein lipaz etkisi ile ortaya çıkan kalıntıları karaciğerdeki reseptörlerle etkileşim sonucu hızla plazmadan uzaklaştırılır ya da LDL'ye dönüştürülür. Ancak kolesterolle beslenen hayvanlarda ya da disbetalipoproteinemi vakalarında plazmadan uzaklaştırılması yavaştır ve plazmada birikirler. Burada kolesterol ve apo E bakımından zenginleşerek elektroforetik mobiliteleri prebetadan betaya dönüşür. Bu nedenle kolesterolle beslenen hayvanlarda aterosklerozun, disbetalipoproteinemi vakalarında periferik damar hastalıklarının ve koroner hastalığın önde gelen sorumlusu VLDL' dir¹⁴⁴.

Lipoprotein (a), LDL'ye benzer lipid kompozisyonu ve disülfid köprüsü ile apolipoprotein (a)'ya kovalan bağlı apolipoprotein B-100'den ibaret olan protein kısmı ile plazminojene benzer yapıda glikoproteindir. Epidemiyolojik çalışmalar henüz aydınlatılmamış mekanizmalarla aterosklerotik kardiyovasküler hastalığın artmış prevalansının, yüksek lipoprotein (a) plazma seviyeleri ile ilişkili olduğunu ileri sürmektedir¹⁴⁵.

Kronik üremik hastalarda genellikle ateroskleroz gelişmektedir ve bu hastaların %50'den fazlası kardiyovasküler komplikasyonlardan ölmektedir¹⁴⁶. Hiperlipidemi hem diyaliz öncesinde hem de hemodiyaliz veya peritoneal diyaliz sırasında renal yetmezlikli hastalarda sıklıkla görülmektedir. Renal yetmezlikte en yaygın anormallik olarak saptanan hipertrigliseridemi yanında azalmış yüksek dansiteli lipoprotein (HDL) konsantrasyonu ve artmış LDL oksidasyonu bildirilmektedir¹⁴⁷⁻¹⁴⁹. Plazmadan izole edilen LDL'lerin vitamin E, karotenoidler

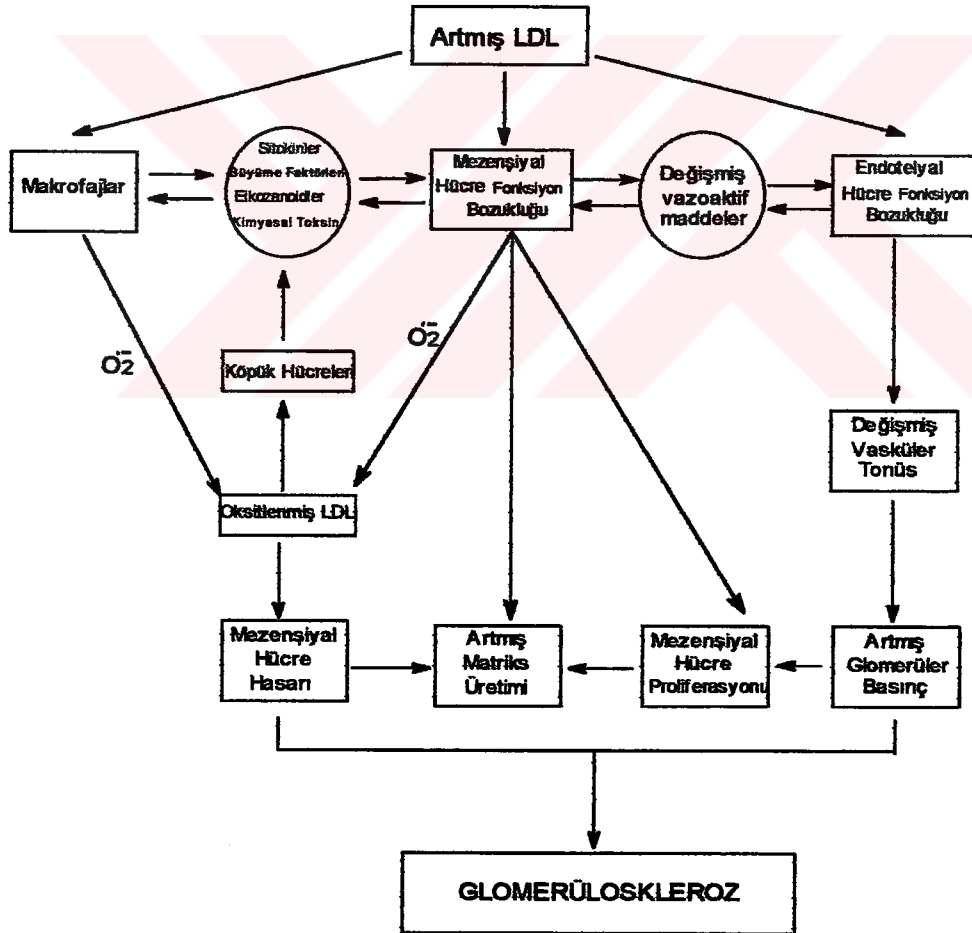
ve ubikinol-10 gibi antioksidanları içerdği ve bunların oksidasyon prosesinin gecikmiş fazında tüketildikleri bilinmektedir. Üremik hastalarda sağlıklı kontrollerle karşılaştırıldığında LDL'deki vitamin E içeriğinin daha az olduğu ve bu nedenle vitamin E'nin yüksek dozlarının LDL'nin korunması için gerekli olduğu söylenebilir¹⁴⁹.

İn vitro VLDL oksidasyonu köpük hücrelerinin oluşumunu teşvik etmektedir. Kronik renal yetmezlikteki dislipemi VLDL'nin artışı ile karakterizedir. Artmış VLDL peroksidasyonu diyaliz hastalarında gözlenen kardiyovasküler hastalığın artmış riskine katkıda bulunabilmektedir¹⁵⁰.

Lipoprotein (a) kardiyovasküler hastalığın bağımsız risk faktörüdür ve trombozu ilerlettiği düşünülmektedir. Lipoprotein (a) düzeyleri nefrotik sendromlu ve kronik yetmezlikli hemodiyaliz hastalarında sağlıklı bireylere göre önemli düzeylerde yüksek bulunmuştur^{151,152}.

Deneyisel çalışmalar ilerleyici renal hasarı değiştirmede anormal lipid metabolizmasının önemli rolü olduğunu ileri sürmektedir. Diyetle indüklenmiş hiperkolesterolemi, orta derecedeki glomerüler hasarı indüklemektedir^{153,154}. Bununla birlikte, azalmış nefron popülasyonunun varlığında veya diyabet, nefrotik sendrom, hipertansiyon gibi renal hastalıkların temelini teşkil eden durumlarda nefron hasarı önemli derecede artabilir. Bu deneysel çalışmalar renal hastalık ile lipid metabolizması anormalliklerinin bulunması arasında önemli bir etkileşim olabileceğini düşündürmektedir.

İlerleyici renal hasarda lipitlerin rolü için ek bir destek, sirküle olan lipitleri azaltarak ve böylece glomerüler hasarı azaltarak farmakolojik müdahalelerin yapıldığı çalışmalardan sağlanabilir. Glomerüler hasarı artırabilen lipitler vasıtası ile olan mekanizmalar tam olarak anlaşılammıştır fakat, makrofajlarla etkileşimi, vasküler ve mezenşyal fonksiyonlardaki değişmeleri, mediyatör maddelerin üretimindeki veya membran akıcılığındaki değişiklikleri ihtiva edebilmektedirler. Lipoproteinlerin lokal glomerüler modifikasyonu da olabilmektedir ve glomerüler patolojik değişikliklerin gelişimine katkıda bulunabilmektedir(Şekil 3)¹⁵⁵.



Şekil 3. Glomerüloskleroza hiperlipideminin etkisi¹⁵⁵.

Bazı çalışmalarda, primer hiperlipideminin yaygın formları ile hastalardaki renal hastalık insidansı düşük bulunmuştur, diğer taraftan otopsi çalışmalarında global glomerüloskleroz ile ateroskleroz arasında önemli bir ilişki olduğu kaydedilmiştir ve ateroskleroza dolayısı ile glomerülosklerozun ilerlemesine katkıda bulunan faktörler arasındaki ilişki bildirilmiştir. Bu klinik gözlemler, renal hastalığın primer başlatıcılarından ziyade, ilerleyici renal hastalığın modülatörleri olarak görülen lipid anormalliklerinin olduğu deneysel çalışmalar ile uyumludur¹⁵⁶.

Yapılan ön çalışmalarda, lipidler ile böbrek hastalığının ilerleme oranı arasında ilişki olduğu ileri sürülmektedir. Proteinürili, hiperkolesterolemili ve hipertrigliseridemili diyabetik olmayan hastalarda renal fonksiyon kaybı, hiperlipidemisi olmayan hastalardan yaklaşık iki kat daha fazla bulunmuştur. Aynı şekilde ilerleyici renal yetmezliği olan hastalarda renal fonksiyon kaybı, normal lipid düzeyi olanlar ile karşılaştırıldığında iki kat daha fazla olarak tespit edilmiştir¹⁵⁶.

Glomerüler hasara katkıda bulunabilen hiperlipideminin daha direkt bir kanıtı, normal hayvanlarda diyetle indüklü hiperkolesterolemi çalışmalarıdır. %4 kolesterol destekli diyetle üç ay beslenen sıçanlarda glomerüler büyüme, mezenşiyal genişleme ve hiperselülerite, albuminüri ve orta derecede fokal glomerüloskleroz gözlenmiştir. Hipertriglisemi renal yetmezliği olan kişilerde gözlenen en yaygın plazma lipid anormalliğidir¹⁵⁴⁻¹⁵⁶.

Hemodiyaliz hastalarında düşük dansiteli lipoproteinlerin metabolizmasına vitamin E'nin etkisini görmek üzere hastaların bir kısmına 600 mg/gün vitamin E verildiğinde, vitamin verilen hastaların verilmeyen hastalara göre daha düşük LDL konsantrasyonuna sahip olduğu bildirilmiştir¹⁵⁷.

Bir çok faktörün ateroskleroza hızlandırmaya katkıda bulunmasına rağmen, en fazla lipid anormalliklerinin etkili olduğu düşünülmektedir ve bazı çalışmalarda hiperlipideminin artmış kardiyovasküler mortalite ile ilişkili olduğu gösterilmiştir¹⁵⁸.



3. MATERYAL VE YÖNTEM

3.1. Kullanılan Kimyasal Maddeler

Asetonitril (Merck)

Butanol (Merck)

Etil asetat (Lab-Scan)

n-Hekzan (Merck)

Metanol (Merck)

Etanol (Sigma-Aldrich)

Sodyum dihidrojen fosfat

Meta-fosforik asit (Merck)

Tiyobarbitürik asit (Merck)

L-Askorbik asit (Merck)

Sodyum hidroksit (Merck)

Orto-fosforik asit (Merck)

1,1,3,3-tetraetoksipropan (Sigma)

α -Tokoferol (Roche)

β -Karoten (Roche)

Hidrojen peroksit %35 (Merck)

Kloroform (Merck)

Sodyum hidrojen karbonat (Merck)

Potasyum siyanid (Aldrich)

Potasyum ferrisiyanid (Sigma)

İzotonik sodyum klorür (İbrahim Ethem)

Sodyumbikarbonat (Merck)

Amonyum sülfat (Sigma)

Etilen dinitrilotetraasetik asit disodyum tuzu-dihidrat (Merck)

Bakır klorit-dihidrat (Sigma)

Sodyum azid (Merck)

Tris (hidroksimetil)amino metan (Sigma)
Ksantin (Sigma)
Nitroblue tetrazoliumklorit (NBT) (Merck)
Glutasyon (Sigma)
Ksantin oksidaz EC 1.1.3.22 (Sigma)
Glutasyon redüktaz EC 1.6.4.2 (Sigma)
Süperoksit dismutaz (Boehringer Mannheim)
Bovin serum albumin (Sigma)
Bidistile su

3.2. Kullanılan Araç ve Gereçler

Ultrasonik banyo (Bandelin Sonorex RK 100H)
Hassas terazi (Ohaus Analytical Standart)
Magnetik karıştırıcı (Nüve MK-318)
Vorteks (Nüve)
Etüv (Heraeus)
Mikropipetler (100, 1000 µm) (Socorex)
So banyosu (Kotterman)
Istııcı (Nüve BM 101)
Soğutmalı santrifüj (Jouan MR 1822 18000 g)
Spektrofotometre (Beckmann Du 650)
Derin dondurucu (-70 °C) (Jouan VX 530)
pH metre (Beckman H4)
Yüksek basınçlı sıvı kromatografisi (HP 1050)
Detektör (HP 1050 UV, HP 1046 A fluoresans)
İntegratör (HP 3396)
Versapack NH₂ 10 u (4.1X300 mm) Kolon (Alltech)
Lichrospher 100 RP-18e (5 µm, 4X250 mm) kolon (Hewlett Packard)
Versapack C 18 10u Guard kolon

3.3. Hasta ve kontrol grupları

3.3.1.Hasta ve kontrol grubunun özellikleri:

Çalışmada hasta grubunu Bülten Diyaliz Merkezinde haftada üç kez ve her seansta dört saat diyalize giren, değişik etiyojideki kronik böbrek yetmezliği olan 20 kadın ve 20 erkek toplam 40 hasta oluşturdu. Hasta grubuna yaş, cinsiyet, kütlelet indeksi (kg/m^2), sigara kullanma alışkanlığı ve diyaliz yaşı ile ilgili bilgileri içeren anket uygulandı.

Kontrol grubu herhangi bir böbrek şikayeti olmayan, 20 kadın ve 20 erkek olmak üzere 40 sağlıklı birey oluşturdu. Kontrol grubu oluşturulurken bireylerin yaşlarının hasta grubunun yaşlarına yakın olmasına dikkat edildi. Kontrol grubuna da hasta grubunda olduğu gibi yaş, cinsiyet, kütlelet indeksi (kg/m^2) ve sigara kullanma alışkanlığı hakkında bilgi veren anket uygulandı. Çizelge 3’de hasta ve kontrol grubundaki bireylerin anket bilgilerine göre yaş ve kütlelet ortalamaları ile birey sayıları belirtilmektedir.

3.3.2.Kan örneklerinin elde edilmesi ve saklanması:

Hastalardan diyalize girmeden önce ve diyaliz sonrasında olmak üzere iki kez kan alındı. Sağlıklı kontrol grubunun kanları ise bir kez alındı. Kan örnekleri biri EDTA’lı olmak üzere iki ayrı tüpe konuldu . EDTA’lı tam kan +4°C’de 3000 g’de 5 dakika santrifüje edilerek plazma ayrıldı. Plazma MDA ölçümü için kullanılmak üzere -70°C’lık derin dondurucuya konuldu. Altta kalan

eritrosit tabakası üç kez serum fizyolojik ile yıkayıp aynı şartlarda santrifüj edilerek eritrosit paketi hazırlandı. Eritrosit paketi SOD ve GPx çalışmalarında kullanılmak üzere -70°C 'lık derin dondurucuya konuldu.

Diğer tüpteki kan örneği pıhtılaştıktan sonra 1500 g'de 10 dakika santrifüj edildi. Elde edilen serumda vitamin E, vitamin C, β -karoten ölçümleri yapıldı.

Çizelge 3. Hasta ve kontrol grubunun genel özellikleri.

		HASTA	KONTROL
TOTAL		40	40
CİNSİYET	Kadın	20	20
	Erkek	20	20
KUETELET İNDEKSİ (kg/m^2) ($X \pm S.H.$)		23.51 \pm 0.54	24.14 \pm 0.56
KUETELET İNDEKSİ (kg/m^2)	$X < 21$	12	8
	$21 \leq X \leq 25$	15	15
	$X > 25$	13	17
YAŞ ($X \pm S.H.$)		48.12 \pm 1.98	42.27 \pm 1.96
YAŞ	$X \leq 35$	8	12
	$35 < X \leq 50$	12	18
	$X > 50$	20	10
SİGARA İÇME DURUMU	İçiyor	20	17
	İçmiyor	9	14
	Bırakmış	11	9
DİYALİZ YAŞI ($X \pm S.H.$)		47 \pm 6 ay	-
DİYALİZ YAŞI	$X < 1$ yıl	10	-
	$1 \leq X \leq 5$ yıl	17	-
	$5 < X \leq 10$ yıl	13	-

3.4. Kullanılan Yöntemler.

3.4.1. Malondialdehit (MDA) miktar tayini

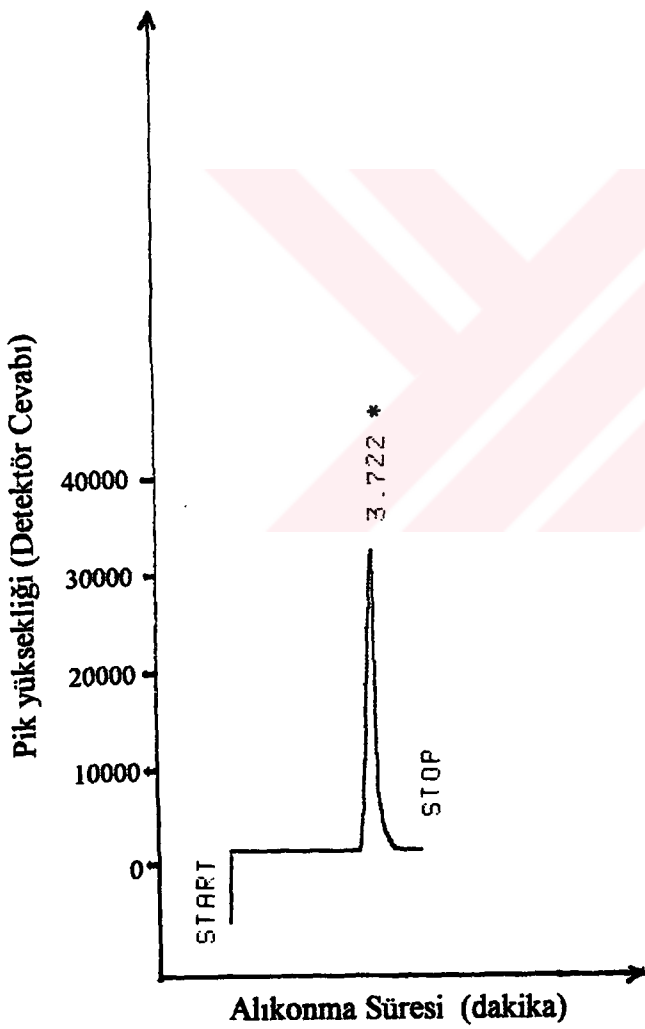
Plazma Malondialdehit (MDA) Young¹⁵⁹'ın yöntemine göre çalışıldı. TBA (tiyobarbitürik asit) reaksiyonu 250 µL 1.22 M fosforik asit, 450 µL bidistile su, 50 µL standart veya plazma ve 250 µL 0.44 M TBA karıştırılmak suretiyle uygulandı. 0.30, 0.60, 1.2, 2.4, 4.8, 7.2, 9.6 µmol/L konsantrasyonlardaki MDA standartları 1,1,3,3-tetraetoksipropan kullanılarak hazırlandı. Reaksiyon karışımı kaynayan su banyosunda 1 saat inkübe edildi ve buzlu suda 4°C'ye soğutuldu.

Kromatografik ayırimda %50 metanol ve %50 25 mM fosfat tamponu içeren, pH'ı 6.5 olan mobil faz kullanıldı. 0.8 mL/dakika akış hızında çalışıldı. 200 µL örnek 360 µL HPLC grade metanol ve 40 µL NaOH solüsyonu ile karıştırılmak suretiyle enjeksiyon öncesinde örnekler nötrale edilerek proteinler çöktürüldü. Standart ve örnekler Lichrospher 100 RP-18e (5 µm X 250 mm) kolona 10µL hacimlerde enjekte edildi. Standart ve plazma MDA-TBA ürününün alıkonma süresi 4 dakika olarak gözlemlendi.

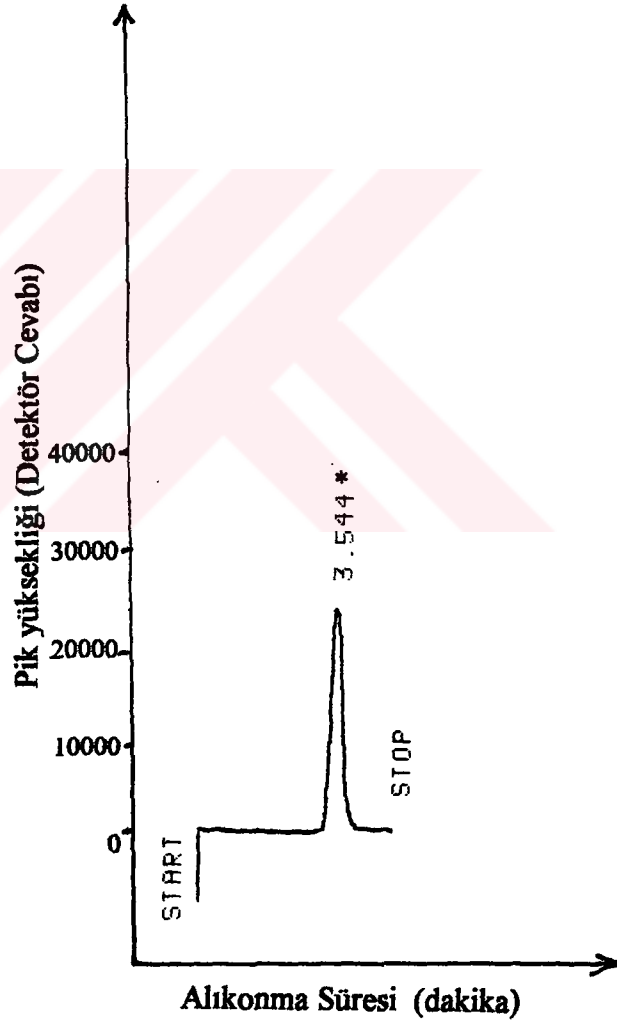
Detektör 532 nm eksitasyon ve 553 nm emisyonla ayarlandı. Konsantrasyona bağlı olarak okunan floresan şiddetinden farklı pik yükseklikleri elde edildi. Bu konsantrasyonlara karşılık gelen pik yüksekliklerinden hareketle

elde edilen doğru denkleminde serumlara ait konsantrasyonlar hesaplanmıştır.

Şekil 4 ve 5’de MDA standart ve plazma pikleri görülmektedir.



Şekil 4. Standart MDA piki *



Şekil 5. Plazma MDA piki *

Standart konsantrasyonlarına karşılık gelen pik yükseklikleri ile doğru denklemi oluşturularak kalibrasyon grafiği çizildi (Çizelge 4, Şekil 6).

Çizelge 4. MDA standart çözeltilerinin pik yükseklikleri

Konsantrasyon ($\mu\text{mol/L}$)	Pik yüksekliği (detektör cevabı)
9.6	54467
7.2	41857
4.8	27109
2.4	14567
1.2	7188
0.6	4535
0.1*	993
0.05	11596

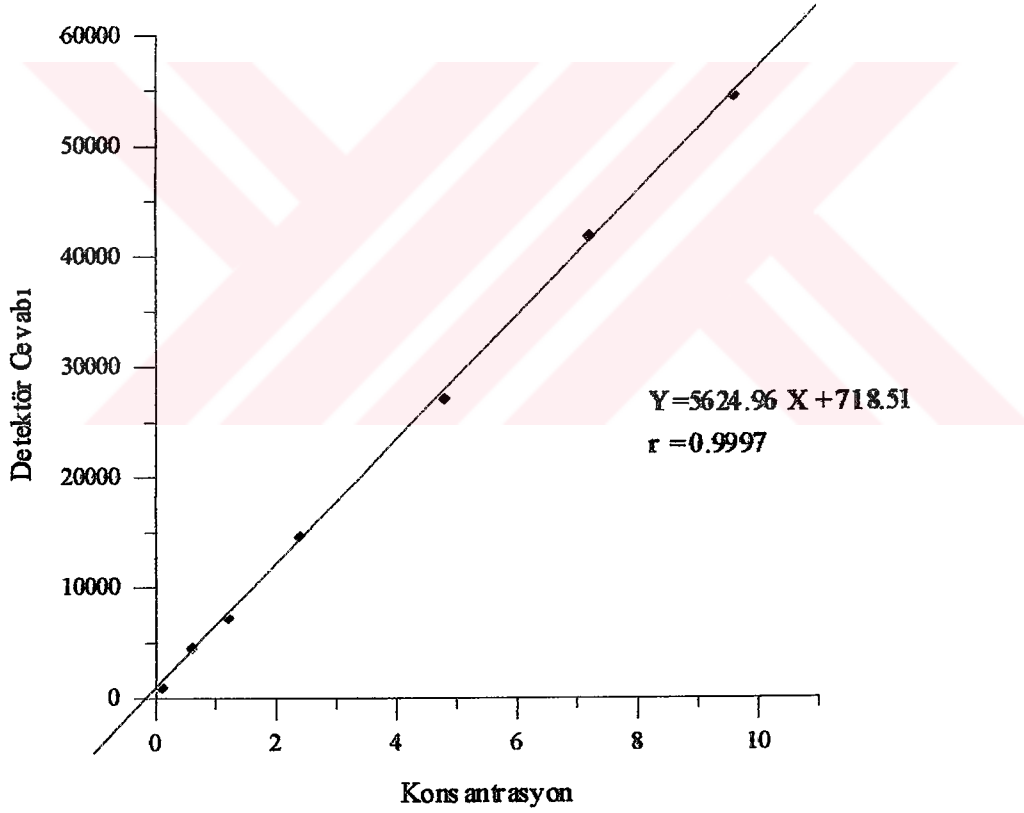
* Minimum saptanabilen MDA konsantrasyonu

Çizelge 4’de görüldüğü gibi MDA için HPLC (Yüksek Basıncılı Sıvı Kromatografisi) yöntemi ile saptanabilen en düşük konsantrasyon 0.1 $\mu\text{mol/L}$ ’dir. Bu değerin altında doğrusallık gözlenmemektedir.

MDA verimliliği için üç ayrı tüpten birincisine 100 μL plazma, ikinci tüpe 50 μL plazma ve 50 μL 2.4 $\mu\text{mol/L}$ standart MDA çözeltisi ve üçüncü tüpe 50 μL plazma ve 4.8 $\mu\text{mol/L}$ standart çözeltisi konuldu. Tüpler iyice

çalkalandıktan sonra enjektör ile bu çözeltilerden 10'ar μL HPLC'ye enjekte edildi. Elde edilen sonuçlar Çizelge 5'de görülmektedir.

MDA için kullanılan yöntemin tekrarlanabilirliğini saptamak üzere birbirini takip eden üç gün aynı plazma örneği ölçüldü. Elde edilen sonuçlar Çizelge 6'da görülmektedir.



Şekil 6. MDA kalibrasyon grafiği.

Çizelge 5. MDA için uygulanan yöntemle göre verimin hesaplanması.

	Plazma MDA konsantrasyonu ($\mu\text{mol/L}$)	Eklene standart MDA Konsantrasyonu ($\mu\text{mol/L}$)	Ölçülen MDA konsantrasyonu ($\mu\text{mol/L}$)	Verim (%)
1.Serum	3.25	2.4	2.49	88.30
	3.25	4.8	3.75	93.17
2.Serum	4.41	2.4	2.91	85.59
	4.41	4.8	4.22	91.64
3.Serum	5.48	2.4	3.80	96.45
	5.48	4.8	4.74	92.26

Çizelge 6. Ölçülen MDA düzeylerinin kullanılan yöntemle göre tekrarlanabilirliği.

	1.Serum	2.Serum	3.Serum
1.Gün	6.06	3.25	5.11
	6.45	3.46	5.34
2.Gün	6.25	3.54	5.43
	6.69	3.24	5.58
3.Gün	6.60	3.13	5.05
	6.66	3.58	5.57
Ortalama	6.45	3.37	5.35
Standart sapma	0.25	0.18	0.23
Varyasyon katsayısı	3.88	5.34	4.30

3.4.2. Vitamin E ve β -karoten tayini

Serum vitamin E ve β -karoten tayini Lee¹⁶⁰'nin yöntemine göre çalışıldı. Serum örnekleri için alınan kanlar cam tüplere toplandı. Örnekler 4°C'de 10 dakika 1000 g'de santrifüj edilene kadar buz içerisinde bekletildi. Buradan 200 μ L alınarak aliminyum sarılı propilen tüpe aktarıldı. Serum örneklerine derhal ekstraksiyon işlemi uygulandı.

Vitamin E tayini ve β -karoten tayini için 200 μ L seruma 200 μ L butanol-etil asetat (1:1,h/h) ilave edilerek ve vortekslenerek ekstraksiyon yapıldı. Üzerine 10 mg sodyum sülfat eklendi. Tekrar vortekslendikten sonra -20 °C'de 20 dakika bekletildikten sonra 2 dakika 15000 g'de santrifüj edildi. Üstteki organik tabaka alüminyum folye sarılı tüpe aktarılarak -20°C'de kullanıma kadar saklandı.

Kolon sıcaklığı ısıtıcı sistem ile 45°C'de sabit tutuldu. Metanol:butanol:su (75:20:5)'dan oluşan mobil faz 0.45 μ m'lik membran filtreden süzüldü ve ultrasonik banyoda degaze edildi. Akış hızı 0.8 mL/dakika idi. Vitamin E için serum örnekleri 10 μ L'lik hacimler ile ve β -karoten için 2.5 μ L'lik hacimler ile Lichrospher 100 RP-18e kolona direkt olarak enjekte edildi. Ölçümler UV-Visible spektrofotometre ile vitamin E için 290 nm ve β -karoten için 450 nm'de yapıldı. Vitamin E için alıkonma süresi 7 dakika ve β -karoten için alıkonma süresi 4 dakika olarak gözlemlendi . Şekil 7 ve 8'de vitamin E'nin standart

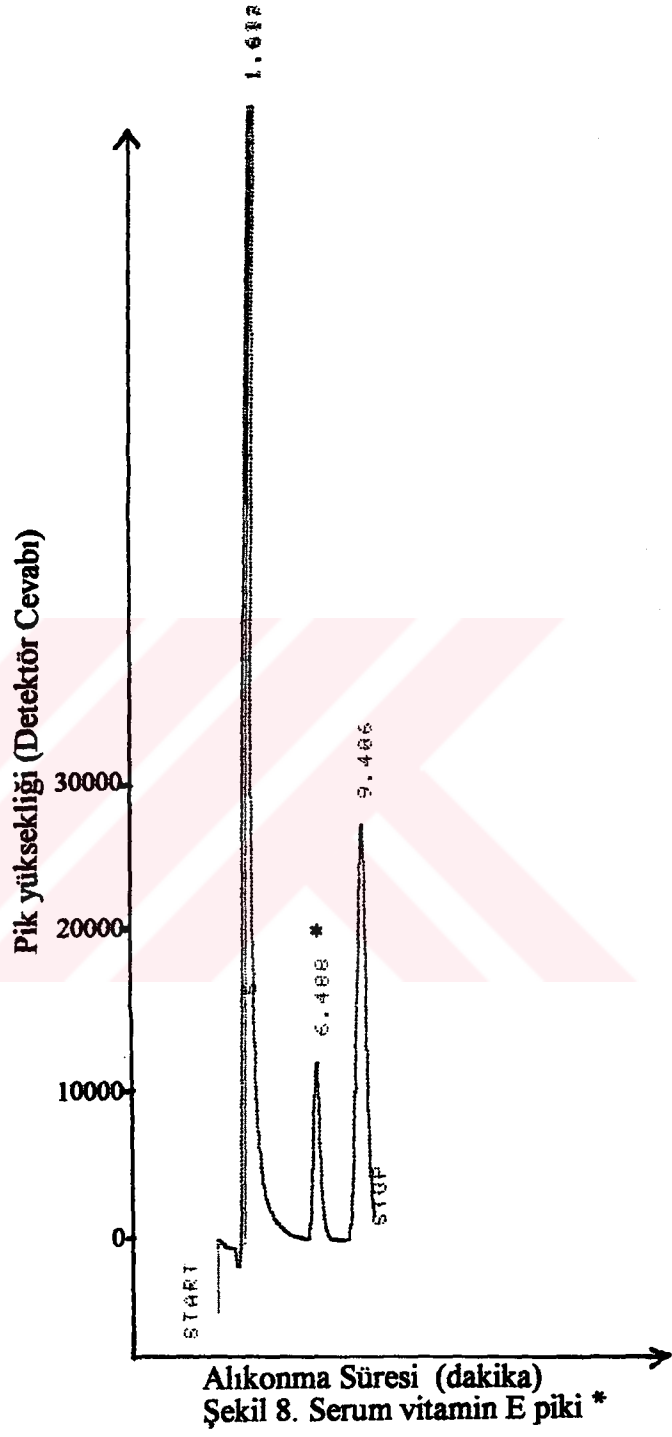
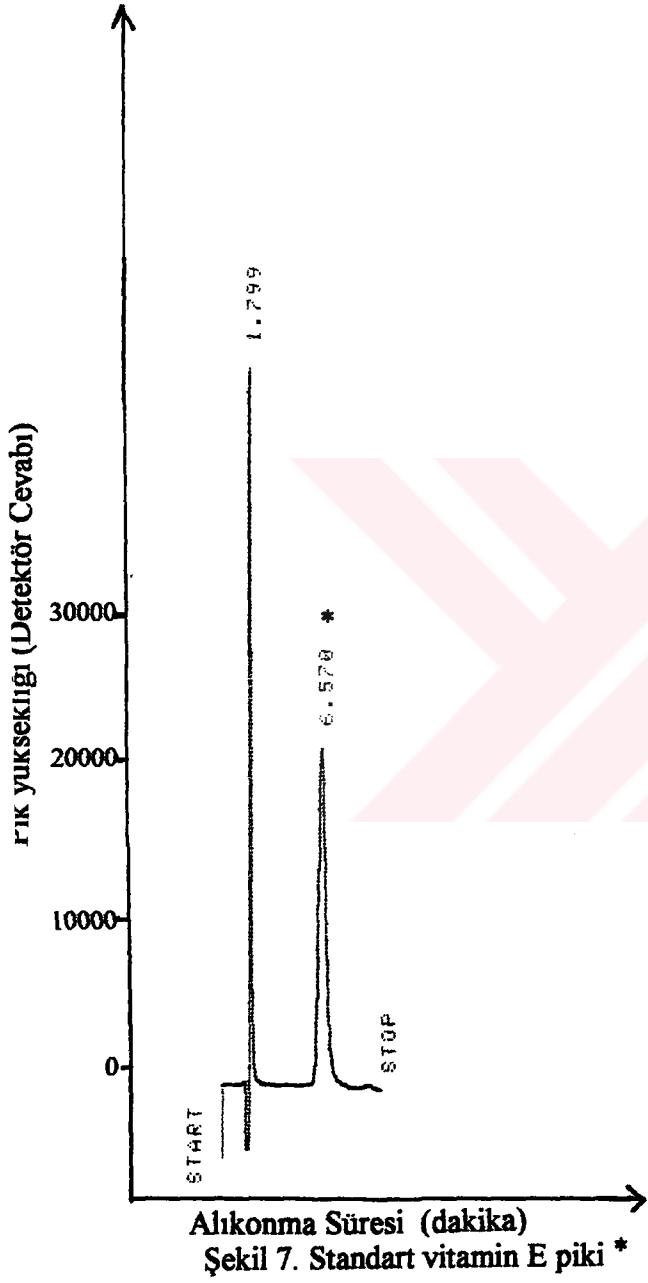
ve serum pikleri, Şekil 9 ve 10'da β -karoten'in standart ve serum pikleri görülmektedir.

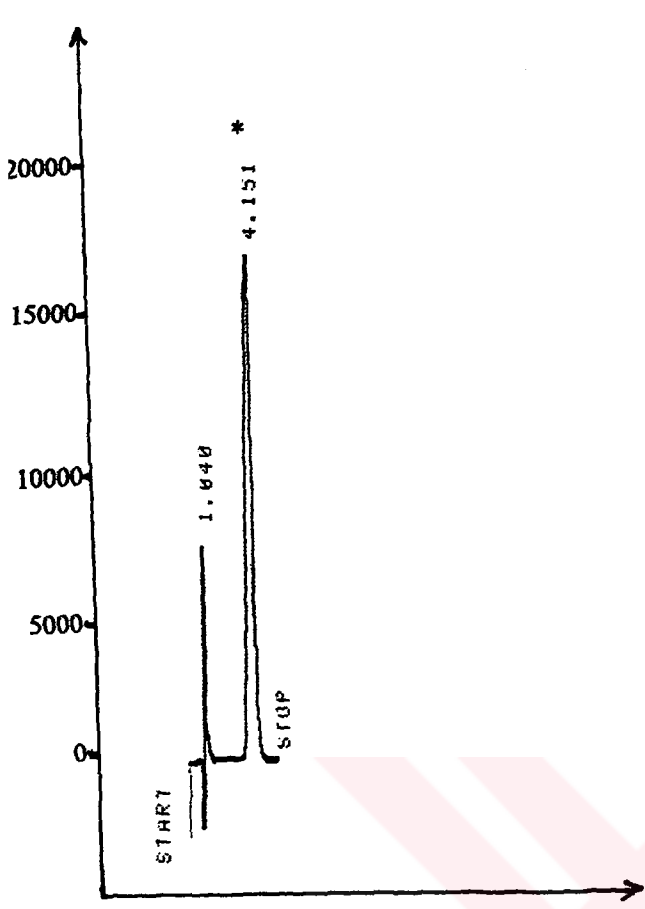
Vitamin E'nin stok standart çözeltisi asetonitrilde hazırlandı. Bu stok çözeltiden 0.5, 0.625, 1.25, 2.5, 5, 10, 15 $\mu\text{g}/\text{mL}$ konsantrasyonlarındaki çalışma standartları butanol:etil asetat (1:1,h/h) 'da hazırlandı.

β -karotenin stok standart çözeltisi n-hekzanda hazırlandı. Bu stok çözeltiden 0.125, 0.25, 0.5, 1, 1.5, 2, 3 $\mu\text{g} /\text{mL}$ konsantrasyonlarındaki çalışma standartları butanol:etil asetat (1:1,h/h) 'da hazırlandı..

Vitamin E ve β -karoten için standart konsantrasyonlarına karşılık gelen pik yükseklikleri ile doğru denklemi oluşturularak kalibrasyon grafiği çizildi (Çizelge 7 ve Çizelge 8).

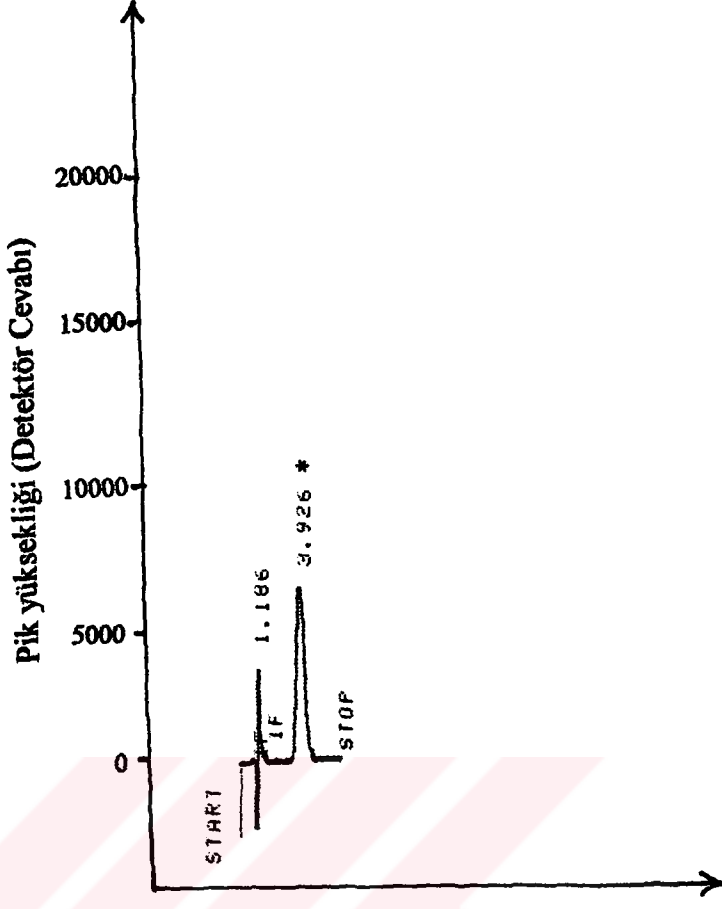
Bu konsantrasyonlara karşılık gelen pik yüksekliklerinden hareketle elde edilen doğru denkleminde serumlara ait konsantrasyonlar hesaplanmıştır. Şekil 11'de vitamin E'nin standart kalibrasyon grafiği ve Şekil 12'de β -karoten'in standart kalibrasyon grafiği görülmektedir.





Alıkonma Süresi (dakika)

Şekil 9. Standart β -karoten piki *



Alıkonma Süresi (dakika)

Şekil 10. Serum β -karoten piki *

Çizelge 7. Vitamin E standart çözeltilerinin pik yükseklikleri.

Konsantrasyon ($\mu\text{g/mL}$)	Pik yüksekliği (detektör cevabı)
15	31734
10	22520
5	12033
2.5	5925
1.25	3160
0.625	1719
0.5*	1245
0.25	2677

* Minimum saptanabilen vitamin E konsantrasyonu

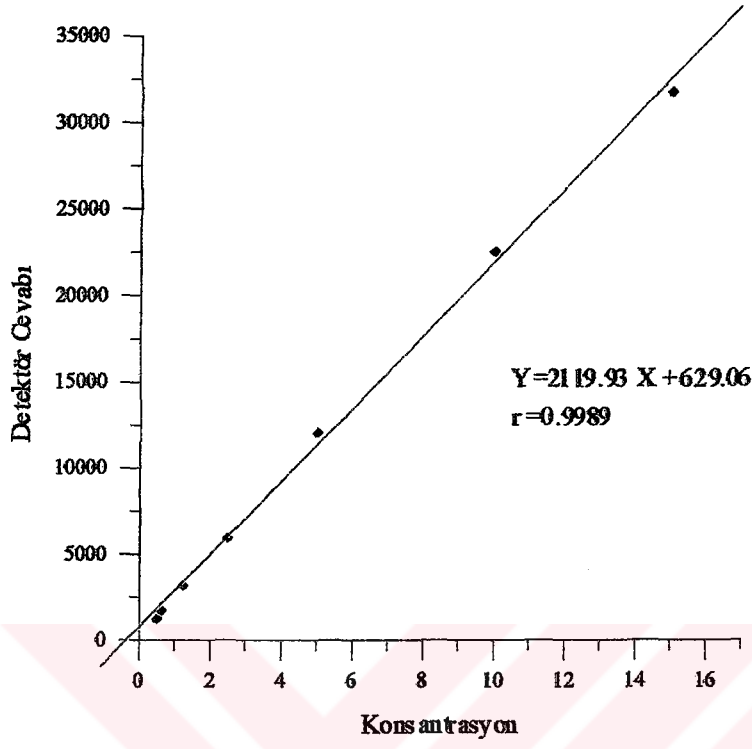
Çizelge 7’de görüldüğü gibi vitamin E için HPLC yöntemi ile saptanabilen en düşük konsantrasyon 0.5 µg/mL’dir. Bu değerin altında doğrusallık gözlenmemektedir.

Çizelge 8.β-karoten standart çözeltilerinin pik yükseklikleri.

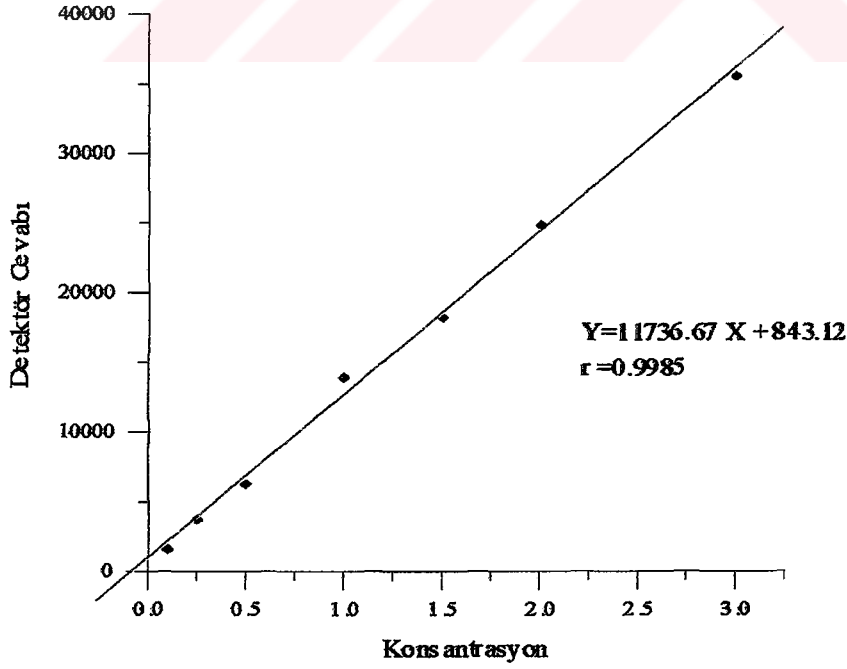
Konsantrasyon (µg/mL)	Pik yüksekliği (detektör cevabı)
3	35519
2	24808
1.5	18177
1	13907
0.5	6244
0.25	3691
0.1*	1557
0.05	8952

* Minimum saptanabilen β-karoten konsantrasyonu

Çizelge 8’de görüldüğü gibi β-karoten için HPLC yöntemi ile saptanabilen en düşük konsantrasyon 0.1 µg/mL’dir. Bu değerin altında doğrusallık gözlenmemektedir.



Şekil 11. Vitamin E kalibrasyon grafiği.



Şekil 12. β-karoten kalibrasyon grafiği.

Vitamin E verimliliği için üç ayrı tüpten birincisine 100 µL serum, ikinci tüpe 50 µL serum ve 50 µL 5 µg/mL standart vitamin E çözeltisi ve üçüncü tüpe 50 µL serum ve 10 µg/mL standart çözeltisi konuldu. Tüpler iyice çalkalandıktan sonra enjektör ile bu çözeltilerden 10'ar µL HPLC'ye enjekte edildi. Elde edilen sonuçlar Çizelge 9'da görülmektedir.

Vitamin E için kullanılan yöntemin tekrarlanabilirliğini saptamak üzere birbirini takip eden üç gün aynı plazma örneği ölçüldü. Elde edilen sonuçlar Çizelge 10'da görülmektedir.

Çizelge 9. Vitamin E için uygulanan yöntemle göre verimin hesaplanması.

	Serum vitamin E konsantrasyonu (µg/mL)	Eklene standart vitamin E konsantrasyonu (µg/mL)	Ölçülen vitamin E konsantrasyonu (µmol/L)	Verim (%)
1.Serum	4.86	5	4.35	88.13
	4.86	10	8.58	86.45
2.Serum	9.98	5	6.98	93.26
	9.98	10	9.23	92.38
3.Serum	14.18	5	9.12	95.15
	14.18	10	11.58	95.76

Çizelge 10.Ölçülen vitamin E düzeylerinin kullanılan yöntemle göre tekrarlanabilirliği.

	1.Serum	2.Serum	3.Serum
1.Gün	14.48	8.27	12.86
	14.87	8.83	13.21
2.Gün	14.41	7.96	13.36
	15.12	7.88	13.47
3.Gün	13.86	8.15	13.81
	14.18	8.49	13.31
Ortalama	14.49	8.26	13.34
Standart sapma	0.46	0.35	0.31
Varyasyon katsayısı	3.18	4.24	2.32

β -karoten verimliliği için üç ayrı tüpten birincisine 100 μ L serum, ikinci tüpe 50 μ L serum ve 50 μ L 0.5 μ g/mL standart vitamin E çözeltisi ve üçüncü tüpe 50 μ L serum ve 1 μ g/mL standart çözeltisi konuldu. Tüpler iyice çalkalandıktan sonra enjektör ile bu çözeltilerden 2.5'ar μ L HPLC'ye enjekte edildi. Elde edilen sonuçlar Çizelge 11'da görülmektedir.

β -karoten için kullanılan yöntemin tekrarlanabilirliğini saptamak üzere birbirini takip eden üç gün aynı plazma örneği ölçüldü. Elde edilen sonuçlar Çizelge 12'de görülmektedir.

Çizelge 11. β -karoten için uygulanan yöntemle göre verimin hesaplanması.

	Serum β -karoten konsantrasyonu ($\mu\text{g/mL}$)	Eklene standart β -karoten Konsantrasyonu ($\mu\text{g/mL}$)	Ölçülen β -karoten konsantrasyonu ($\mu\text{mol/L}$)	Verim (%)
1.Serum	0.53	0.5	0.65	85.57
	0.53	1.0	0.68	89.48
2.Serum	0.88	0.5	0.66	96.13
	0.88	1.0	0.84	89.32
3.Serum	0.71	0.5	0.55	91.39
	0.71	1.0	0.78	91.77

Çizelge 12. Ölçülen β -karoten düzeylerinin kullanılan yöntemle göre tekrarlanabilirliği.

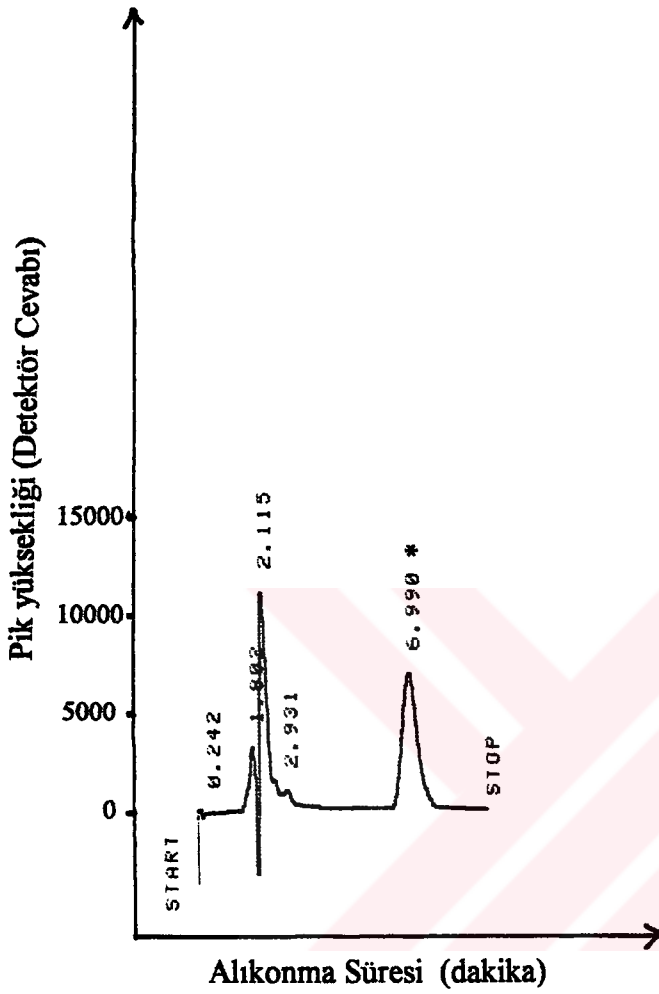
	1.Serum	2.Serum	3.Serum
1.Gün	0.76	0.45	0.58
	0.69	0.48	0.56
2.Gün	0.72	0.47	0.60
	0.79	0.50	0.55
3.Gün	0.67	0.44	0.54
	0.73	0.49	0.62
Ortalama	0.73	0.47	0.57
Standart sapma	0.044	0.023	0.031
Varyasyon katsayısı	6.03	4.89	5.44

3.4.3. Vitamin C tayini

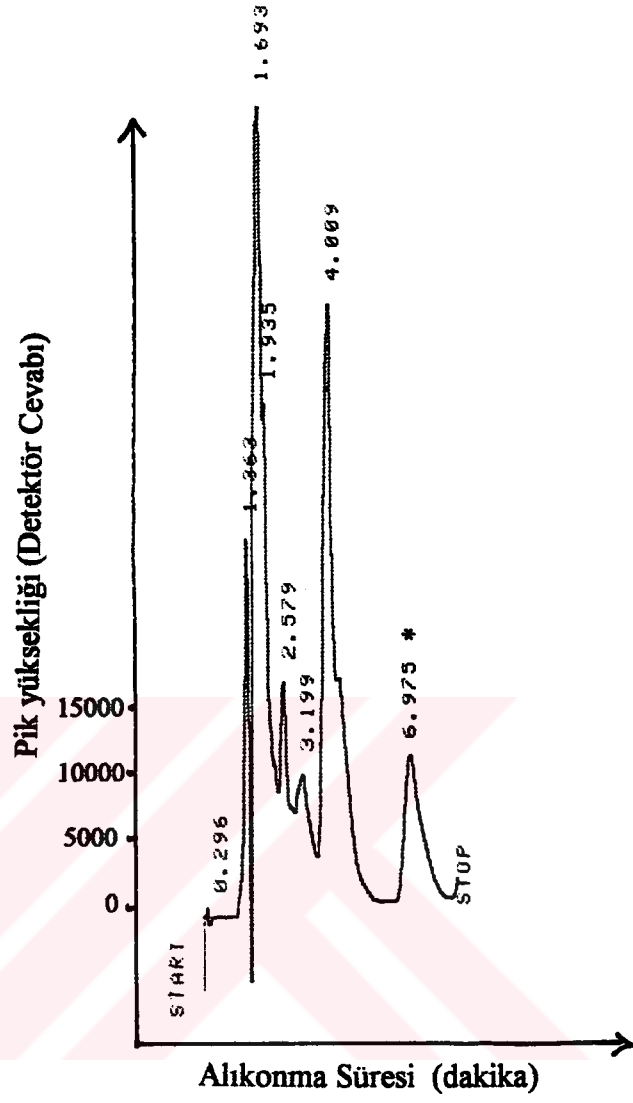
Vitamin C tayini Hatch¹⁶¹'ın yöntemine göre çalışıldı. 1mL serum üzerine eşit hacimde soğuk %10'luk metafosforik asit çözeltisi ilave edilerek serum-metafosforik asit karışımı vortekslendi. 3000 g'de 10 dakika santrifüj yapılarak üstteki süpernatant ayrıldı. En kısa sürede ölçülmek üzere -20 °C'de muhafaza edildi.

Askorbik asit tayini Versapak NH₂ 10 U (4.1x300 mm) kolon kullanılarak yapıldı. Mobil faz asetonitril :0.1 M NaH₂PO₄ : H₂O (75:10:15, h/h/h)'dan ibaret olup 1.5 ml/dakika akış hızında çalışıldı. Ölçümler 254 nm dalga boyunda yapıldı. Vitamin C için alıkonma süresi 7 dakika olarak gözlemlendi. Örnekler HPLC'ye 20 µL hacimlerle direkt olarak enjekte edildi. Şekil 13 ve 14'de vitamin C için standart ve serum pikleri görülmektedir.

%10'luk askorbik asit stok standart çözelti olarak kullanıldı. Stok çözelti HPLC'ye tatbikten hemen önce hazırlandı ve enjeksiyon esnasında dilüsyon yapılarak 0.5, 0.625, 1.25, 2.5, 5, 10, 15 µg /mL konsantrasyonlarda standart çözeltiler hazırlandı (Çizelge 13). Askorbik asit standart konsantrasyonlarına karşı pik yükseklikleri kalibrasyon grafiğine geçirildi (Şekil 15).



Şekil 13. Standart vitamin C piki*



Şekil 14. Serum vitamin C piki*

Çizelge 13. Vitamin C standart çözeltilerinin pik yükseklikleri

Konsantrasyon ($\mu\text{g/mL}$)	Pik yüksekliği (detektör cevabı)
15	118645
10	76119
5	38533
2.5	24428
1.25	10543
0.625	3468
0.5*	2947
0.25	6665

* Minimum saptanabilen vitamin C konsantrasyonu

Vitamin C için kullanılan yöntemin tekrarlanabilirliğini saptamak üzere birbirini takip eden üç gün aynı plazma örneği ölçüldü. Elde edilen sonuçlar Çizelge 15’de görülmektedir.

Çizelge 14. Vitamin C için uygulanan yöntemle göre verimin hesaplanması.

	Serum Vitamin C konsantrasyonu (µg/mL)	Eklene standart Vitamin C konsantrasyonu (µg/mL)	Ölçülen Vitamin C konsantrasyonu (µmol/L)	Verim (%)
1.Serum	8.53	5	5.86	86.65
	8.53	10	8.54	92.22
2.Serum	12.43	5	8.23	94.48
	12.43	10	10.13	90.36
3.Serum	7.39	5	5.69	91.79
	7.39	10	8.34	95.88

Çizelge 15. Ölçülen Vitamin C düzeylerinin kullanılan yöntemle göre tekrarlanabilirliği

	1.Serum	2.Serum	3.Serum
1.Gün	5.14	13.60	3.33
	5.88	12.55	3.59
2.Gün	5.65	12.37	4.08
	5.12	13.55	3.65
3.Gün	5.34	13.82	3.83
	5.45	13.43	4.21
Ortalama	5.43	13.22	3.78
Standart sapma	0.30	0.60	0.33
Varyasyon katsayısı	5.52	4.54	8.73

3.4.4. Glutasyon Peroksidaz Tayini

Eritrositte glutasyon peroksidaz aktivitesi Paglia¹⁶² metodunun modifiye edilmesiyle Pleban¹⁶³'in yöntemine göre çalışıldı. K₃ EDTA'lı plazmadan eritrositler 1100 g'de santrifüj ile ayrıldı. Eritrositler 3 defa izotonik tuz ile yıkandı ve dört katı su ile hemoliz edilerek bir gece derin dondurucuda bekletildi. Hücre artıkları santrifüj ile çıkartıldıktan sonra hemolizat beş katı Drabkin's reajanı ile dilüe edildi. 40 µL hemolizat sıvısı 50 mmol/L Tris tamponu, pH 7.6, bir litrede 1 mmol Na₂EDTA, 2 mmol redükte glutasyon, 0.2 mmol NADPH, 4 mmol sodyum azid ve 1000 U glutasyon redüktaz içeren reaksiyon karışımınının 1960 µL'si üzerine ilave edildi. 2 mL'lik kuvarz küvet içine bu reaksiyon karışımı konuldu. 5 dakika 37 °C'de inkübe edildi. 20 µL 8.8 mmol /L H₂O₂ eklenerek reaksiyon başlatıldı. 3 dakika boyunca 340 nm'de NADPH absorbansındaki azalma izlendi. 30 saniye gecikme periyodundan sonra azalma zamanla lineer idi. Nonenzimatik reaksiyonu oranını (kör) saptamak için hemolizat yerine su konuldu ve NADPH absorbansındaki azalma kaydedildi. Şekil 16 ve 17'de enzimatik ve nonenzimatik reaksiyon oranlarının zamana bağlı olarak oluşturulan kalibrasyon grafikleri görülmektedir. Enzimatik reaksiyon oranından enzimatik olmayan reaksiyon oranı çıkarıldı. Aşağıdaki formül ile ünite olarak enzim aktivitesi hesaplandı. Bulunan sonucun hemoglobin değerine bölünmesiyle enzimatik aktivite U/g Hb olarak elde edildi.

Enzim aktivitesinin tayininde sirküle eden su banyosu ile hücre kompartımanındaki 37 °C'lik sıcaklık muhafaza edildi.

$$C = \frac{\Delta A}{6.22 \times 10^3} \times \frac{V_T}{V_N} \times 10^6$$

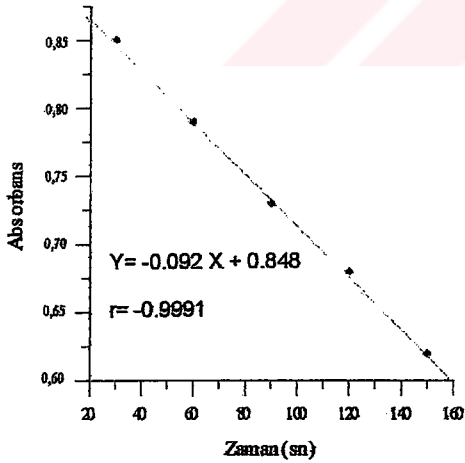
C : Konsantrasyon

V_T : Total hacim

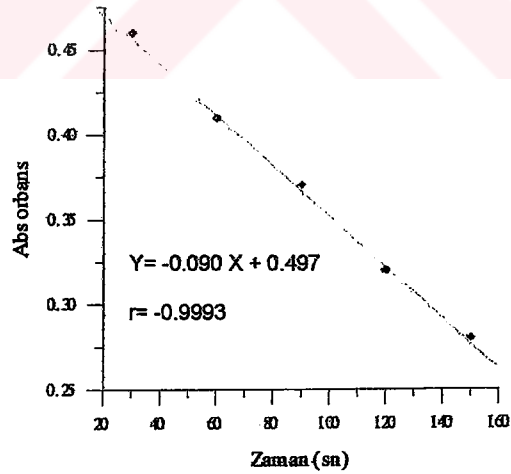
V_N : Numune hacmi

ΔA : Enzimatik reaksiyon oranı ile enzimatik olmayan reaksiyon oranı farkı

1 g sodyum bikarbonat, 0.05 g potasyum siyanit ve 0.2g potasyum ferrisiyanitin 1 L deiyonize suda çözülmesiyle hazırlanan Drabkin's reajanı kullanımdan hemen önce hazırlandı.



Şekil 16. Enzimatik reaksiyonun kalibrasyon grafiği



Şekil 17. Enzimatik olmayan reaksiyonun kalibrasyon grafiği

Glutasyon peroksidaz için kullanılan yöntemin tekrarlanabilirliğini saptamak üzere birbirini takip eden üç gün aynı eritrosit paketi ölçüldü. Elde edilen sonuçlar Çizelge 16’de görülmektedir.

Çizelge 16. Ölçülen glutasyon peroksidaz düzeylerinin kullanılan yöntemeye göre tekrarlanabilirliği.

	1.Eritrosit paketi	2. .Eritrosit paketi	3. .Eritrosit paketi
1.Gün	66	57	79
	71	51	75
2.Gün	68	49	74
	75	56	66
3.Gün	70	56	69
	71	50	65
Ortalama	70.17	53.17	71.33
Standart sapma	3.06	3.54	5.54
Varyasyon katsayısı	4.36	6.65	7.76

3.4.5.Süperoksit Dismutaz tayini

Eritrosit SOD aktivitesi Sun¹⁶⁴’ın yöntemine göre çalışıldı. Yöntem, ksantin/ksantin oksidaz sistemi ile üretilen süperoksit radikalının nitroblue tetrazolium boyasını indirgeyerek renk oluşturmasının SOD tarafından inhibisyonuna dayanmaktadır.

K₃EDTA’lı kan örnekleri 3000 g’de 10 dakika 0-4°C’de santrifüj edilerek plazma ayrıldı. Üstteki plazma kısmı atıldı. Eritrositlerin 0.1 mL’si 0.9

mL buzlu soğuk su (4°C) ile parçalandı. 0.3 mL kloroform ve 0.5 mL ethanol eklenerek ve 1 dakika vorteks yapılarak hemoglobin, plazma ve serumdaki MnSOD ayrıldı. 18000 g'de 60 dakika karışım santrifüj edildi. Süpernatant sıvı 100 faktörüyle dilüe edildi ve dilüe edilen solüsyonun 0.5 mL'si Cu,ZnSOD aktivite tayini için kullanıldı.

SOD deney reajanı 1 mL 0.3 mmol/L ksantin solüsyonu, 0.5 mL 0.6 mmol/L EDTA solüsyonu, 0.5 mL 150 µmol/L nitroblue tetrazolium solüsyonu 0.3 mL 400 mmol/L Na₂CO₃ (pH 10.2) ve 0.15 mL 1g/L sığır serum albumin karıştırılması ile hazırlandı.

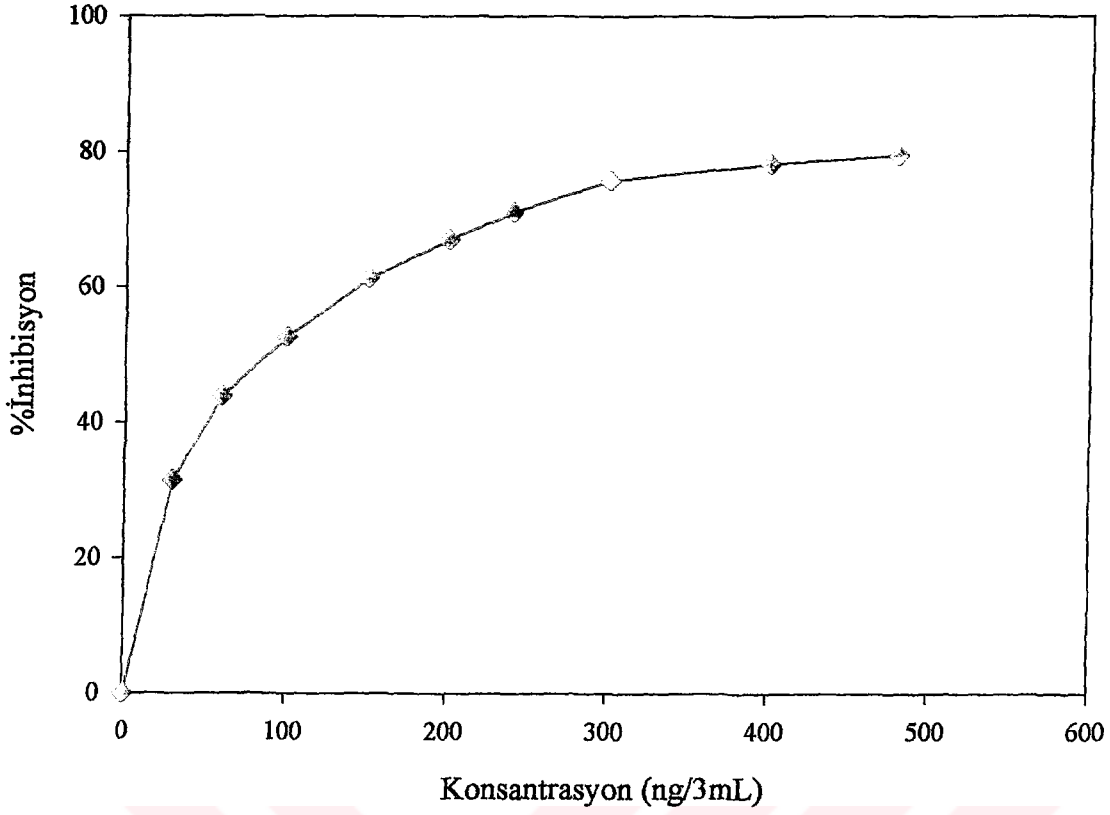
Ksantin oksidaz 2 mol/L buzlu amonyum sülfat ile 2 mL'ye tamamlandı. Ksantin oksidazın son konsantrasyonu 167 U/L idi. Her bir deney tüpüne 2.45 mL SOD deney reajanı konduktan sonra üzerine 0.5 mL saf Cu,ZnSOD veya kan fraksiyonu eklendi. Reaksiyon sisteminin son hacmi 3 mL idi. Deney tüpleri 25°C'ye ayarlanmış su banyosuna yerleştirildi. 30 saniye aralıklarla herbir tüpe ksantin oksidaz solüsyonu ilave edildi. Her bir tüp 20 dakika inkübe edildi. Reaksiyon yine her bir tüpe 30 saniye aralıklarla 1 mL 0.8 mmol/L CuCl₂ solüsyonu eklenmesi ile sona erdirildi. Formazan oluşumu 560 nm'de spektrofotometrik olarak okundu. Kör tüpüne 0.5 mL standart veya kan fraksiyonu yerine 0.5 mL deiyonize su konuldu. % inhibisyon aşağıdaki şekilde hesaplandı.

$$\% \text{ inhibisyon} = \frac{(A_{\text{kör}} - A_{\text{örnek}})}{A_{\text{kör}}} \times \%100$$

Standart SOD solüsyonu için 2 mg Cu,ZnSOD sığır eritrositi 25 mL deiyonize suda çözüldü. Deney sırasında deiyonize su ile 600 µg/L'ye seyreltildi. Bu çözültiden 0.5 mL'sinde 15, 30, 50, 100, 120, 150, 200 ve 240 ng içeren kalibratörler hazırlandı (Çizelge 17) ve kalibratörlerden de 0.5 mL alınarak kan fraksiyonu gibi çalışıldı, böylece inhibisyon grafiği çizildi (Şekil 18). Standart konsantrasyon değerlerinin logaritması alınarak oluşturulan % inhibisyon grafiğinden elde edilen denklemle kan fraksiyonlarının konsantrasyonları hesaplandı. Sonuçlar eritrosit paketinin litresi başına mg SOD olarak elde edildi.

Çizelge 17. SOD standart çözeltilerinin % inhibisyonları.

Konsantrasyon (ng/ 3 mL)	% İnhibisyon
0	0
30	31.59
60	43.96
100	52.75
150	61.33
200	67.05
240	71.02
300	75.66
400	78.15
480	79.35



Şekil 18. SOD inhibisyon grafiği.

Süperoksit dismutaz için kullanılan yöntemin tekrarlanabilirliğini saptamak üzere birbirini takip eden üç gün aynı eritrosit paketi ölçüldü. Elde edilen sonuçlar Çizelge 18’de görülmektedir.

Çizelge18. Ölçülen süperoksit dismutaz düzeylerinin kullanılan yöntemle göre tekrarlanabilirliği.

	1.Eritrosit paketi	2. Eritrosit paketi	3. Eritrosit paketi
1.Gün	346	224	333
	387	249	351
2.Gün	308	213	365
	348	227	348
3.Gün	332	238	370
	374	244	357
Ortalama	349.17	232.50	354.00
Standart sapma	28.46	13.55	13.21
Varyasyon katsayısı	8.15	5.83	3.73

3.4.6. Ölçülen Diğer Kan Parametrelerinin Tayini

Total kolesterol ve trigliserid tayini enzimatik kolorimetrik metodlar, bilirubin tayini Jendrassik&Grof metodu, albümin tayini bromkrezol yeşili metodu, kreatinin tayini Jaffe metodu, ürik asit ve total protein tayini enzimatik kolorimetrik metodlar ve üre tayini kolorimetrik Üreaz-Berthelot metodu ile Biocon kitleri kullanılarak yapıldı.



4. BULGULAR

Çalışmamıza hemodiyaliz uygulanan kronik böbrek yetmezlikli 40 kişi hasta grubu olarak, 40 sağlıklı kişi ise kontrol grubu olarak alınmıştır. Kontrol grubu ile diyaliz öncesi ve sonrası olmak üzere hasta grubunda serum vitamin C, vitamin E, β -Karoten, plazma MDA, eritrosit GPx ve SOD düzeyleri tayin edilmiştir. Ayrıca her iki grup için cinsiyet, yaş, kütlelet indeksi ve sigara kullanma alışkanlığının, ayrıca hasta grubu için diyaliz yaşının ölçülen kan parametreleri üzerine etkisi araştırılmıştır.

Verilerin istatistiksel analizi "SPSS for Windows" istatistik programı ile yapılmıştır. Hasta ve kontrol grubu arasındaki istatistiksel analizlerde "t-testi", diyaliz öncesi ve diyaliz sonrası hasta grupları arasındaki analizlerde "eşleşmiş gruplar t-testi" uygulanmıştır. Diyaliz öncesi ve diyaliz sonrası hasta ile kontrol gruplarının ele alınan cinsiyet, yaş, kütlelet indeksi (kg/m^2) ve sigara kullanma alışkanlığı, ayrıca diyaliz öncesi ve diyaliz sonrası hasta gruplarının diyaliz yaşı faktörlerine göre oluşturulan gruplarda tek yönlü varyans analizi uygulanmıştır. Faktörlerin etki paylarının hesaplanması için en küçük kareler analizi yapılmıştır. Analiz sonunda etkiler giderildikten sonra düzeltilmiş değerler elde edilmiştir. Değişkenler arasındaki korelasyon katsayıları hesaplanmıştır.

Diyaliz öncesi hasta ve kontrol grubunun vitamin C, β -Karoten, vitamin E, MDA GPx, SOD, üre ve kreatinin değerleri arasındaki istatistiksel değerlendirme Tablo 1’de verilmiştir. Diyaliz öncesi hasta grubunun vitamin C, GPx, SOD ve β -Karoten değerleri kontrol grubu değerlerine göre anlamlı derecede ($p<0.01$, $p<0.05$) düşük bulunurken; MDA, üre, kreatinin ve vitamin E değerleri kontrol grubu değerlerine göre yüksek bulunmuştur($p<0.01$, $p<0.05$).

Tablo 1. Diyaliz öncesi hasta grubunun ve kontrol grubunun kan parametrelerinin karşılaştırılması.

	N	Diyaliz öncesi X±S.H.	N	Kontrol X±S.H.	P
Vitamin C ($\mu\text{g/mL}$)	40	5.36±0.41	40	8.77±0.58	* < 0.01
Vitamin E ($\mu\text{g/mL}$)	40	13.40±0.70	40	11.58±0.55	* < 0.05
β -Karoten ($\mu\text{g/mL}$)	40	0.54±0.02	40	0.61±0.03	* < 0.05
MDA ($\mu\text{mol/L}$)	40	6.69±0.30	40	3.34±0.17	* < 0.01
GPx (U/g Hb)	40	55.25±2.64	40	66.75±2.33	* < 0.01
SOD (mg/L)	40	212.50±11.84	40	333.10±15.76	* < 0.01
Üre (mg/dL)	40	114.15±3.58	40	34.68±1.21	* < 0.01
Kreatinin (mg/dL)	40	7.87±0.22	40	0.93±0.02	* < 0.01

Diyaliz sonrası hasta ve kontrol grubunun vitamin C, β -Karoten, vitamin E, MDA GPx, SOD, üre ve kreatinin değerleri arasındaki istatistiksel değerlendirme Tablo 2’de verilmiştir. Diyaliz sonrası grubunun vitamin C, SOD ve GPx değerleri kontrol grubu değerlerine göre istatistiksel olarak anlamlı derecede ($p<0.01$, $p<0.05$) düşük bulunurken; vitamin E, MDA, üre ve kreatinin

değerleri kontrol grubu değerlerine göre yüksek bulunmuştur ($p < 0.01$). β -Karoten değerleri yönünden hasta ve kontrol grubu arasında istatistiksel olarak anlamlı bir farklılık gözlenmemiştir ($p > 0.05$).

Tablo 2. Diyaliz sonrası hasta grubunun ve kontrol grubunun kan parametrelerinin karşılaştırılması.

	N	Diyaliz sonrası X±S.H.	N	Kontrol X±S.H.	P
Vitamin C ($\mu\text{g/mL}$)	40	4.36±0.38	40	8.77±0.58	* < 0.01
Vitamin E ($\mu\text{g/mL}$)	40	15.05±0.80	40	11.58±0.55	* < 0.01
β -Karoten ($\mu\text{g/mL}$)	40	0.60±0.03	40	0.61±0.03	> 0.05
MDA ($\mu\text{mol/L}$)	40	6.14±0.34	40	3.34±0.17	* < 0.01
GPx (U/g Hb)	40	60.73±1.87	40	66.75±2.33	* < 0.05
SOD (mg/L)	40	241.58±13.52	40	333.10±15.76	* < 0.01
Üre (mg/dL)	40	61.03±1.97	40	34.68±1.21	* < 0.01
Kreatinin (mg/dL)	40	4.18±0.11	40	0.93±0.02	* < 0.01

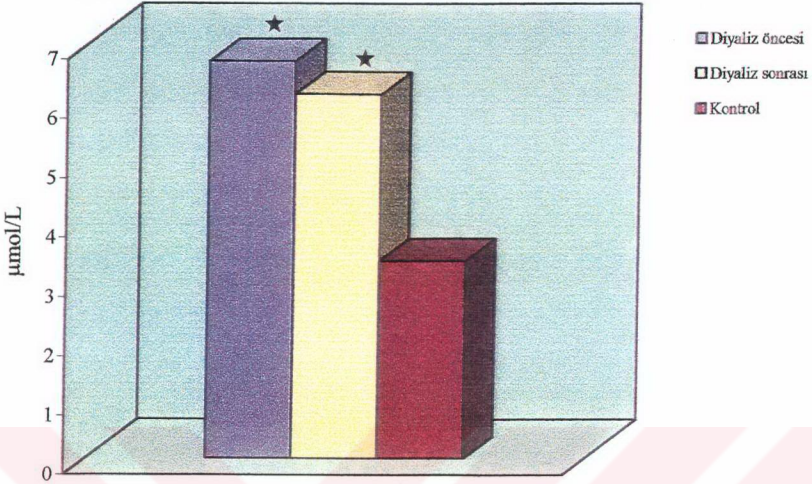
Diyaliz öncesi ve diyaliz sonrası hasta grubunun vitamin C, vitamin E, β -Karoten, MDA, SOD, GPx, üre ve kreatinin değerleri arasındaki istatistiksel değerlendirme Tablo 3’de verilmiştir. Diyaliz sonrası hasta grubunun üre ve kreatinin değerleri diyaliz öncesi hasta grubu değerlerine göre istatistiksel olarak anlamlı derecede düşük bulunurken ($p < 0.01$); vitamin C, vitamin E, MDA, β -Karoten, SOD ve GPx değerleri arasında istatistiksel olarak anlamlı bir farklılık gözlenmemiştir ($p > 0.05$).

Tablo 3. Diyaliz öncesi ve diyaliz sonrası hasta grubunun kan parametrelerinin Karşılaştırılması.

	N	Diyaliz öncesi X±S.H.	N	Diyaliz sonrası X±S.H.	P
Vitamin C (µg/mL)	40	5.36±0.41	40	4.36±0.38	> 0.05
Vitamin E (µg/mL)	40	13.40±0.70	40	15.05±0.80	> 0.05
β-Karoten (µg/mL)	40	0.54±0.02	40	0.60±0.03	> 0.05
MDA (µmol/L)	40	6.69±0.30	40	6.14±0.34	> 0.05
GPx (U/g Hb)	40	55.25±2.64	40	60.73±1.87	> 0.05
SOD (mg/L)	40	212.50±11.84	40	241.58±13.52	> 0.05
Üre (mg/dL)	40	114.15±3.58	40	61.03±1.97	* < 0.01
Kreatinin (mg/dL)	40	7.87±0.22	40	4.18±0.11	* < 0.01

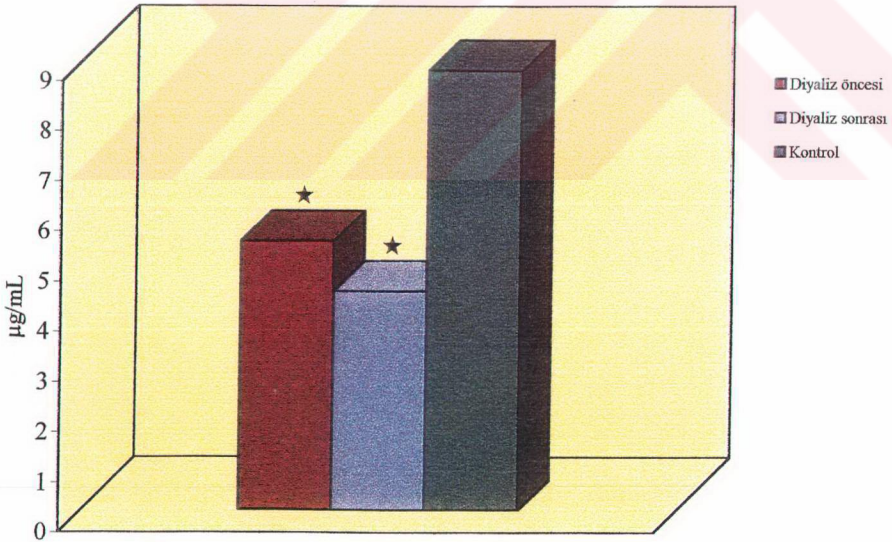
Vitamin C, β-Karoten, vitamin E, MDA, GPx ve SOD değerlerinin diyaliz öncesi, diyaliz sonrası hasta grubu ve kontrol grubu karşılaştırmaları Şekil 19-24'de verilmiştir.

Hasta ve kontrol grubunun diğer kan parametreleri olan albümin, total bilirubin, ürik asit, total kolesterol, trigliserit, hemoglobin ve total protein değerleri arasındaki istatistiksel değerlendirme Tablo 4'de verilmiştir. Hasta grubunun albumin, hemoglobin ve total protein değerleri kontrol grubu değerlerine göre istatistiksel olarak anlamlı derecede düşük bulunurken; ürik asit, total kolesterol ve trigliserit değerleri kontrol grubu değerlerine göre yüksek bulunmuştur (p<0.01). Bilirubin değerleri yönünden hasta grubu ile kontrol grubu arasında istatistiksel olarak anlamlı bir farklılık gözlenmemiştir (p>0.05).



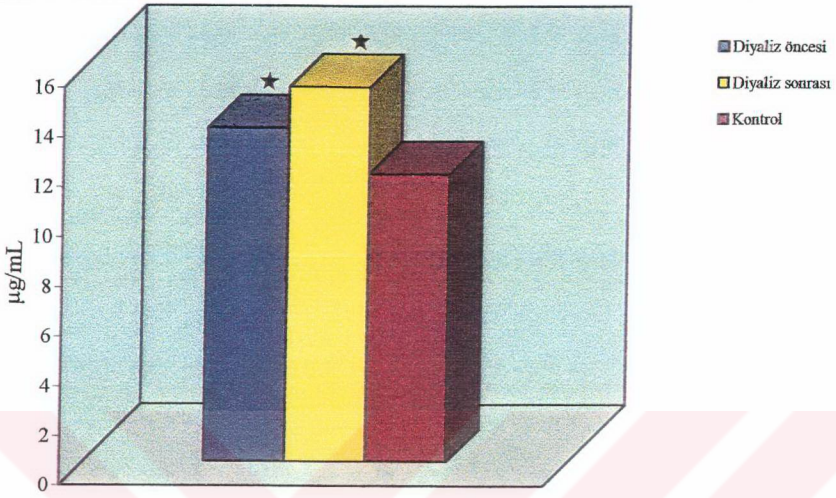
Şekil 19. Diyaliz öncesi ve diyaliz sonrası hasta grubu ile kontrol grubunun ortalama MDA değerleri.

* $p < 0.01$; kontrol ve diyaliz öncesi, kontrol ve diyaliz sonrası.



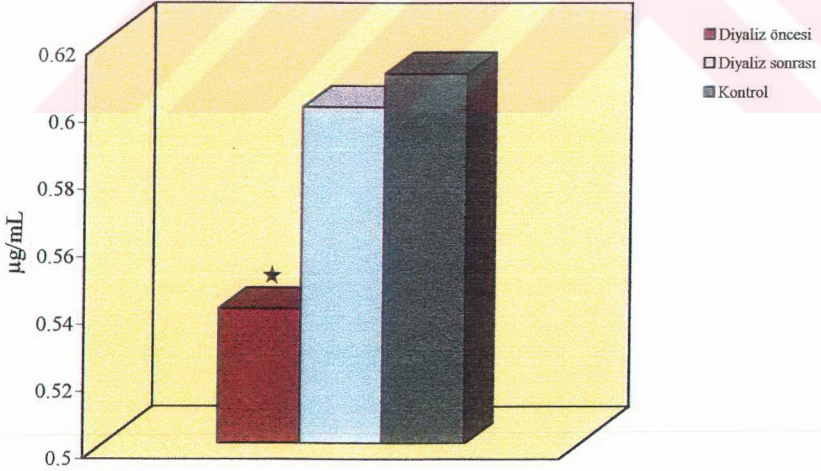
Şekil 20. Diyaliz öncesi ve diyaliz sonrası hasta grubu ile kontrol grubunun ortalama vitamin C değerleri.

* $p < 0.01$, kontrol ve diyaliz öncesi, kontrol ve diyaliz sonrası.



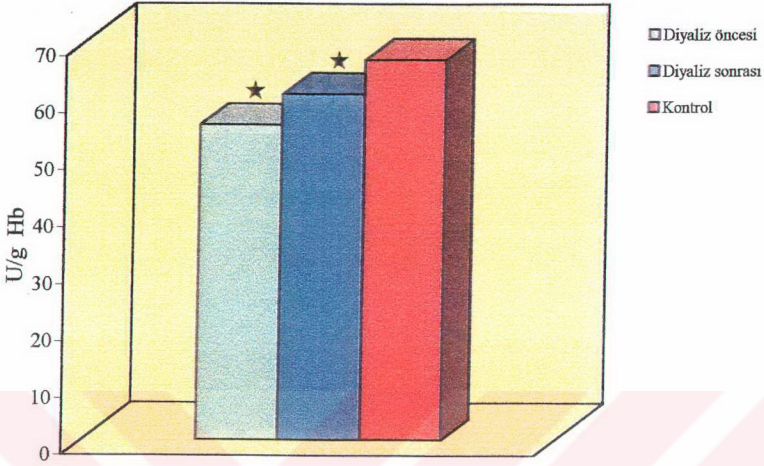
Şekil 21. Diyaliz öncesi ve diyaliz sonrası hasta grubu ile kontrol grubunun ortalama vitamin E değerleri.

* $p < 0.05$; kontrol ve diyaliz öncesi, * $p < 0.01$; kontrol ve diyaliz sonrası.

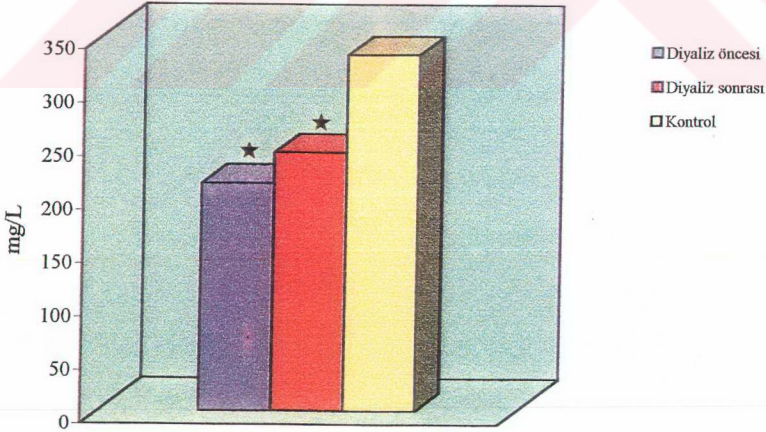


Şekil 22. Diyaliz öncesi ve diyaliz sonrası hasta grubu ile kontrol grubunun ortalama β -Karoten değerleri.

* $p < 0.05$; kontrol ve diyaliz öncesi.



Şekil 23. Diyaliz öncesi ve diyaliz sonrası hasta grubu ile kontrol grubunun ortalama GPx değerleri.
* $p < 0.01$; kontrol ve diyaliz öncesi, * $p < 0.05$; kontrol ve diyaliz sonrası.



Şekil 24. Diyaliz öncesi ve diyaliz sonrası hasta grubu ile kontrol grubunun ortalama SOD değerleri.
* $p < 0.01$; kontrol ve diyaliz öncesi, kontrol ve diyaliz sonrası.

Tablo 4.Hasta ve kontrollerde diğ er kan parametrelerinin karşılaştırılması.

	N	Hasta X±S.H.	N	Kontrol X±S.H.	P
Albümin (g/dL)	40	4.06±0.06	40	5.13±0.04	* < 0.01
Total bilirubin (mg/dL)	40	0.64±0.03	40	0.64±0.04	> 0.05
Ürik asit (mg/dL)	40	7.00±0.17	40	4.25±0.11	* < 0.01
Total kolesterol (mg/dL)	40	193.13±7.10	40	163.52±4.01	* < 0.01
Trigliserit (mg/dL)	40	168.55±10.32	40	93.62±3.25	* < 0.01
Hemoglobün (g/dL)	40	9.42±0.20	40	13.08±0.40	* < 0.01
Total protein (g/dL)	40	6.45±0.06	40	7.12±0.06	* < 0.01

Yaş, cinsiyet, kütelet indeksi ve sigara içme durumuna göre diyaliz öncesi hasta ve kontrol grupları arasındaki MDA düzeylerine ait istatistiksel değerlendirme Tablo 5'dedir. Diyaliz öncesi hasta grubu ile kontrol grubu arasında cinsiyete göre yapılan değerlendirmede, hastaların MDA değerleri kontrol grubu değerlerine göre istatistiksel olarak anlamlı derecede yüksek bulunmuştur (p<0.01).

Diyaliz öncesi hasta ve kontrol grupları arasında yaşa göre yapılan değerlendirmede, hastaların MDA değerleri kontrol grubu değerlerine göre istatistiksel olarak anlamlı derecede yüksek bulunmuştur (p<0.01)(Tablo 5).

Diyaliz öncesi hasta ve kontrol grupları arasında kütelet indeksine göre yapılan değerlendirmede, hastaların MDA değerleri kontrol grubu

değerlerine göre istatistiksel olarak anlamlı derecede yüksek bulunmuştur (p<0.01) (Tablo 5).

Diyaliz öncesi hasta ve kontrol grupları arasında sigara içme durumuna göre yapılan değerlendirilmede, hastaların MDA değerleri kontrol grubu değerlerine göre istatistiksel olarak anlamlı derecede yüksek bulunmuştur (p<0.01)(Tablo 5).

Tablo 5. Diyaliz öncesi hasta ve kontrol grubunun plazma MDA düzeylerinin karşılaştırılması.

		MDA ($\mu\text{mol/L}$)				
		N	HASTA X \pm S.H.	N	KONTROL X \pm S.H.	p
CİNSİYET	Kadın	20	6.55 \pm 0.45	20	3.49 \pm 0.26	* < 0.01
	Erkek	20	6.82 \pm 0.41	20	3.18 \pm 0.23	* < 0.01
YAŞ	X \leq 35	8	6.79 \pm 1.06	12	3.21 \pm 0.28	* < 0.01
	35 < X \leq 50	12	6.76 \pm 0.44	18	3.62 \pm 0.26	* < 0.01
	X > 50	20	6.61 \pm 0.37	10	2.97 \pm 0.35	* < 0.01
KUETELET	X < 21	12	6.49 \pm 0.54	8	3.55 \pm 0.36	* < 0.01
İNDEKSİ (kg/m ²)	21 \leq X \leq 25	15	7.13 \pm 0.53	15	3.08 \pm 0.25	* < 0.01
	X > 25	13	6.36 \pm 0.50	17	3.46 \pm 0.29	* < 0.01
SİĞARA	İçiyor	20	6.27 \pm 0.40	17	3.35 \pm 0.21	* < 0.01
İÇME	İçmiyor	9	6.78 \pm 0.62	14	2.97 \pm 0.28	* < 0.01
	Bırakmış	11	7.38 \pm 0.63	9	3.87 \pm 0.44	* < 0.01

Yaş, cinsiyet, kuetelet indeksi ve sigara içme durumuna göre diyaliz öncesi hasta ve kontrol grupları arasındaki β -Karoten düzeylerine ait istatistiksel değerlendirme Tablo 6'dadır. Diyaliz öncesi hasta grubu ile kontrol grubu arasında cinsiyete göre yapılan değerlendirmede, β -Karoten değerleri yönünden hasta ve kontrol grupları arasında istatistiksel olarak anlamlı bir farklılık bulunmamıştır ($p>0.05$).

Tablo 6. Diyaliz öncesi hasta ve kontrol grubunun serum β -Karoten düzeylerinin karşılaştırılması.

		β -Karoten ($\mu\text{g/mL}$)				
		N	HASTA $\bar{X}\pm\text{S.H.}$	N	KONTROL $\bar{X}\pm\text{S.H.}$	p
CİNSİYET	Kadın	20	0.54 \pm 0.03	20	0.64 \pm 0.04	> 0.05
	Erkek	20	0.53 \pm 0.04	20	0.58 \pm 0.04	> 0.05
YAŞ	X \leq 35	8	0.55 \pm 0.05	12	0.71 \pm 0.04	* < 0.05
	35 < X \leq 50	12	0.52 \pm 0.05	18	0.60 \pm 0.04	> 0.05
	X > 50	20	0.54 \pm 0.04	10	0.51 \pm 0.05	> 0.05
KUETELET İNDEKSİ (kg/m^2)	X < 21	12	0.50 \pm 0.05	8	0.67 \pm 0.06	* < 0.05
	21 \leq X \leq 25	15	0.54 \pm 0.04	15	0.61 \pm 0.03	> 0.05
	X > 25	13	0.56 \pm 0.04	17	0.58 \pm 0.05	> 0.05
SİGARA İÇME DURUMU	İçiyor	20	0.54 \pm 0.04	17	0.58 \pm 0.04	> 0.05
	İçmiyor	9	0.57 \pm 0.06	14	0.59 \pm 0.05	> 0.05
	Bırakmış	11	0.50 \pm 0.04	9	0.70 \pm 0.06	* < 0.01

Diyaliz öncesi hasta ve kontrol grupları arasında yaşa göre yapılan değerlendirilmede; X \leq 35 yaş grubundaki hastaların β -Karoten değerleri kontrol

değerlerine göre istatistiksel olarak anlamlı derecede düşük bulunurken ($p < 0.05$), $35 < X \leq 50$ ve $X > 50$ yaş gruplarındaki hastalar ile kontroller arasında β -Karoten değerleri yönünden anlamlı bir farklılık bulunmamıştır ($p > 0.05$) (Tablo 6).

Diyaliz öncesi hasta ve kontrol grupları arasında kuetelet indeksine göre yapılan değerlendirmede; $X < 21$ kuetelet grubundaki hastaların β -Karoten değerleri kontrol değerlerine göre istatistiksel olarak anlamlı derecede düşük bulunurken ($p < 0.05$), $21 \leq X \leq 25$ ve $X > 25$ kuetelet indeksi gruplarındaki hastalar ve kontroller arasında β -Karoten değerleri yönünden anlamlı bir farklılık bulunmamıştır ($p > 0.05$) (Tablo 6).

Diyaliz öncesi hasta ve kontrol grupları arasında sigara içme durumuna göre yapılan değerlendirmede; sigarayı bırakmış hastaların β -Karoten değerleri kontrol değerlerine göre istatistiksel olarak anlamlı derecede düşük bulunurken ($p < 0.01$), sigara içen ve sigara içmeyen hastalar ile kontroller arasında β -Karoten değerleri yönünden anlamlı bir farklılık bulunmamıştır ($p > 0.05$) (Tablo 6).

Yaş, cinsiyet, kuetelet indeksi ve sigara içme durumuna göre diyaliz öncesi hasta ve kontrol grupları arasındaki vitamin C düzeylerine ait istatistiksel değerlendirme Tablo 7'dedir. Diyaliz öncesi hasta ve kontrol grupları arasında cinsiyete göre yapılan değerlendirmede; kadın ve erkek hastaların vitamin C değerleri kontrol grubu değerlerine göre istatistiksel olarak anlamlı derecede düşük bulunmuştur ($p < 0.01$).

Tablo 7. Diyaliz öncesi hasta ve kontrol grubunun serum vitamin C düzeylerinin karşılaştırılması.

		Vitamin C ($\mu\text{g/mL}$)				
		N	HASTA $\bar{X} \pm \text{S.H.}$	N	KONTROL $\bar{X} \pm \text{S.H.}$	P
CİNSİYET	Kadın	20	5.19 \pm 0.54	20	8.06 \pm 0.53	* < 0.01
	Erkek	20	5.53 \pm 0.62	20	9.48 \pm 1.03	* < 0.01
YAŞ	$X \leq 35$	8	4.50 \pm 1.00	12	9.30 \pm 0.96	* < 0.01
	$35 < X \leq 50$	12	4.95 \pm 0.65	18	9.31 \pm 1.06	* < 0.01
	$X > 50$	20	5.95 \pm 0.59	10	7.18 \pm 0.56	> 0.05
KÜTELET	$X < 21$	12	6.87 \pm 0.68	8	8.03 \pm 1.23	> 0.05
İNDEKSİ (kg/m^2)	$21 \leq X \leq 25$	15	4.97 \pm 0.62	15	8.79 \pm 0.71	* < 0.01
	$X > 25$	13	4.41 \pm 0.69	17	9.10 \pm 1.11	* < 0.01
SİGARA	İçiyor	20	4.84 \pm 0.60	17	10.11 \pm 1.15	* < 0.01
İÇME	İçmiyor	9	6.23 \pm 0.79	14	7.81 \pm 0.69	> 0.05
	Bırakmış	11	5.59 \pm 0.75	9	7.74 \pm 0.66	> 0.05

Diyaliz öncesi hasta ve kontrol grupları arasında yaşa göre yapılan değerlendirmede; $X \leq 35$ ve $35 < X \leq 50$ yaş gruplarındaki hastaların vitamin C değerleri kontrol grubu değerlerine göre istatistiksel olarak anlamlı derecede düşük bulunurken ($p < 0.01$), $X > 50$ yaş grubundaki hastalar ve kontroller arasında vitamin C değerleri yönünden anlamlı bir farklılık bulunmamıştır ($p > 0.05$) (Tablo7).

Diyaliz öncesi hasta ve kontrol grupları arasında kuetelet indeksine göre yapılan değerlendirmede; $21 \leq X \leq 25$ ve $X > 25$ kuetelet indeksi gruplarındaki hastaların vitamin C değerleri kontrol grubu değerlerine göre istatistiksel olarak anlamlı derecede düşük bulunurken ($p < 0.01$), $X < 21$ kuetelet grubundaki hastalar ve kontroller arasında vitamin C düzeyleri yönünden anlamlı bir farklılık bulunmamıştır ($p > 0.05$)(Tablo 7).

Diyaliz öncesi hasta ve kontrol grupları arasında sigara içme durumuna göre yapılan değerlendirmede; sigara içen hastaların vitamin C değerleri kontrol grubu değerlerine göre istatistiksel olarak anlamlı derecede düşük bulunurken ($p < 0.01$), sigara içmeyen ve sigarayı bırakmış hastalar ve kontroller arasında vitamin C düzeyleri yönünden anlamlı bir farklılık bulunmamıştır ($p > 0.05$)(Tablo 7).

Yaş, cinsiyet, kuetelet indeksi ve sigara içme durumuna göre diyaliz öncesi hasta ve kontrol grupları arasındaki vitamin E düzeylerine ait istatistiksel değerlendirme Tablo 8'dedir. Diyaliz öncesi hasta ve kontrol grupları arasında cinsiyete göre yapılan değerlendirmede; kadın hastaların vitamin E değerleri kadın kontrol grubunun değerlerine göre istatistiksel olarak anlamlı derecede yüksek bulunurken ($p < 0.05$), erkek hasta ve kontrol grubu arasında vitamin E değerleri yönünden istatistiksel olarak anlamlı bir farklılık bulunmamıştır ($p > 0.05$).

Tablo 8. Diyaliz öncesi hasta ve kontrol grubunun serum vitamin E düzeylerinin karşılaştırılması.

		Vitamin E ($\mu\text{g/mL}$)				
		N	HASTA X \pm S.H.	N	KONTROL X \pm S.H.	p
CİNSİYET	Kadın	20	13.82 \pm 1.03	20	11.23 \pm 0.68	* < 0.05
	Erkek	20	12.99 \pm 0.96	20	11.93 \pm 0.87	> 0.05
YAŞ	X \leq 35	8	11.74 \pm 1.73	12	11.49 \pm 0.95	> 0.05
	35 < X \leq 50	12	13.15 \pm 1.33	18	11.72 \pm 0.89	> 0.05
	X > 50	20	14.22 \pm 0.91	10	11.43 \pm 1.10	> 0.05
KUETELET İNDEKSİ (kg/m ²)	X < 21	12	14.53 \pm 1.19	8	11.99 \pm 0.96	> 0.05
	21 \leq X \leq 25	15	12.07 \pm 1.20	15	11.29 \pm 1.12	> 0.05
	X > 25	13	13.90 \pm 1.18	17	11.63 \pm 0.75	> 0.05
SİGARA İÇME DURUMU	İçiyor	20	14.05 \pm 0.95	17	11.35 \pm 0.87	* < 0.05
	İçmiyor	9	12.43 \pm 1.35	14	11.25 \pm 0.88	>0.05
	Bırakmış	11	13.02 \pm 1.54	9	12.53 \pm 1.24	>0.05

Diyaliz öncesi hasta ve kontrol grupları arasında yaşa göre yapılan değerlendirmede, hasta ve kontrol grupları arasında vitamin E yönünden istatistiksel olarak anlamlı bir farklılık bulunmamıştır ($p > 0.05$) (Tablo 8).

Diyaliz öncesi hasta ve kontrol grupları arasında kuetlet indeksine göre yapılan değerlendirmede, hasta ve kontrol grupları arasında vitamin E düzeyleri yönünden istatistiksel olarak anlamlı bir farklılık bulunmamıştır ($p > 0.05$) (Tablo 8).

Diyaliz öncesi hasta ve kontrol grupları arasında sigara içme durumuna göre yapılan değerlendirmede; sigara içen hastaların vitamin E düzeyleri kontrol grubu değerlerine göre istatistiksel olarak anlamlı derecede yüksek bulunurken ($p < 0.05$), sigara içmeyen ve sigarayı bırakmış hastalar ve kontroller arasında vitamin E düzeyleri yönünden istatistiksel olarak anlamlı bir farklılık bulunmamıştır ($p > 0.05$) (Tablo 8).

Yaş, cinsiyet, kuetelet indeksi ve sigara içme durumuna göre diyaliz öncesi hasta ve kontrol grupları arasındaki GPx değerlerine ait istatistiksel değerlendirme Tablo 9'dadır. Diyaliz öncesi hasta ve kontrol grupları arasında cinsiyete göre yapılan değerlendirmede; kadın hastaların GPx değerleri kadın kontrol grubu değerlerine göre istatistiksel olarak anlamlı derecede düşük bulunurken ($p < 0.01$), erkek hasta ve kontrol grupları arasında GPx değerleri yönünden anlamlı bir farklılık bulunmamıştır ($p > 0.05$).

Diyaliz öncesi hasta ve kontrol grupları arasında yaşa göre yapılan değerlendirmede; $X \leq 35$ ve $X > 50$ yaş gruplarındaki hastaların GPx değerleri kontrol grubu değerlerine göre istatistiksel olarak anlamlı derecede ($p < 0.05$) düşük bulunurken, $35 < X \leq 50$ yaş grubundaki hastalar ve kontroller arasında GPx değerleri yönünden istatistiksel olarak anlamlı bir farklılık bulunmamıştır ($p > 0.05$)(Tablo 9).

Tablo 9. Diyaliz öncesi hasta ve kontrol grubunun eritrosit GPx düzeylerinin karşılaştırılması.

		GPx (U/g Hb)				
		N	HASTA X±S.H.	N	KONTROL X±S.H.	p
CİNSİYET	Kadın	20	53.05±3.94	20	67.20±3.29	* < 0.01
	Erkek	20	57.45±3.54	20	66.30±3.37	> 0.05
YAŞ	X ≤ 35	8	46.75±6.36	12	63.58±4.79	* < 0.05
	35 < X ≤ 50	12	63.08±5.40	18	68.83±3.77	> 0.05
	X > 50	20	53.95±2.99	10	66.80±3.09	* < 0.05
KUETELET	X < 21	12	51.58±5.91	8	63.62±5.71	> 0.05
İNDEKSİ (kg/m ²)	21 ≤ X ≤ 25	15	58.00±3.82	15	66.93±4.11	> 0.05
	X > 25	13	55.46±4.31	17	68.06±3.30	* < 0.05
SİGARA	İçiyor	20	58.50±3.28	17	69.94±3.09	* < 0.05
İÇME	İçmiyor	9	48.56±7.48	14	67.43±2.83	* < 0.05
DURUMU	Bırakmış	11	54.82±4.41	9	59.67±7.21	> 0.05

Diyaliz öncesi hasta ve kontrol grupları arasında kuetelet indeksine göre yapılan değerlendirmede; X > 25 kuetelet grubundaki hastaların GPx değerleri kontrol grubu değerlerine göre istatistiksel olarak anlamlı derecede düşük bulunurken (p<0.05), X < 21 ve 21 ≤ X ≤ 25 ve kuetelet indeksi gruplarındaki hastalar ve kontroller arasında GPx değerleri yönünden istatistiksel olarak anlamlı bir farklılık bulunmamıştır (p>0.05)(Tablo 9).

Diyaliz öncesi hasta ve kontrol grupları arasında sigara içme durumuna göre yapılan değerlendirmede; sigara içen ve içmeyen hastaların GPx

değerleri kontrol grubu değerlerine göre istatistiksel olarak anlamlı derecede düşük bulunurken ($p < 0.05$), sigarayı bırakmış hastalar ve kontroller arasında GPx değerleri yönünden istatistiksel olarak anlamlı bir farklılık bulunmamıştır ($p > 0.05$) (Tablo 9).

Yaş, cinsiyet, kuetelet indeksi ve sigara içme durumuna göre diyaliz öncesi hasta ve kontrol grupları arasındaki SOD düzeylerine ait istatistiksel değerlendirme Tablo 10'dadır. Diyaliz öncesi hasta ve kontrol grupları arasında cinsiyete göre yapılan değerlendirmede; hastaların SOD değerleri kontrol grubu değerlerine göre istatistiksel olarak anlamlı derecede düşük bulunmuştur ($p < 0.01$).

Diyaliz öncesi hasta ve kontrol grupları arasında yaşa göre yapılan değerlendirmede; $35 < X \leq 50$ ve $X > 50$ yaş gruplarındaki hastaların SOD değerleri kontrol grubu değerlerine göre istatistiksel olarak anlamlı derecede düşük bulunurken ($p < 0.01$), $X \leq 35$ yaş grubundaki hastalar ve kontroller arasında SOD değerleri yönünden anlamlı bir farklılık bulunmamıştır ($p > 0.05$) (Tablo 10).

Diyaliz öncesi hasta ve kontrol grupları arasında kuetelet indeksine göre yapılan değerlendirmede; hastaların SOD değerleri kontrol grubu değerlerine göre istatistiksel olarak anlamlı derecede ($p < 0.01$, $p < 0.05$) düşük bulunmuştur (Tablo 10).

Tablo 10.Diyaliz öncesi hasta ve kontrol grubunun eritrosit SOD düzeylerinin karşılaştırılması.

		SOD (mg/L)				
		N	HASTA X±S.H.	N	KONTROL X±S.H.	p
CİNSİYET	Kadın	20	213.35±17.17	20	349.25±21.22	* < 0.01
	Erkek	20	211.65±16.76	20	316.95±23.27	* < 0.01
YAŞ	X ≤ 35	8	247.37±22.67	12	336.25±31.15	> 0.05
	35 < X ≤ 50	12	210.75±26.36	18	323.00±22.66	* < 0.01
	X > 50	20	199.60±14.98	10	347.50±33.04	* < 0.01
KUETELET	X < 21	12	200.00±18.99	8	335.37±34.85	* < 0.01
İNDEKSİ (kg/m ²)	21 ≤ X ≤ 25	15	202.80±20.11	15	336.80±27.14	* < 0.01
	X > 25	13	235.23±22.12	17	328.76±24.57	* < 0.05
SİGARA	İçiyor	20	219.25±18.13	17	300.82±26.47	* < 0.05
İÇME DURUMU	İçmiyor	9	220.78±24.86	14	371.71±23.18	* < 0.01
	Bırakmış	11	193.45±19.97	9	334.00±28.99	* < 0.01

Diyaliz öncesi hasta ve kontrol grupları arasında sigara içme durumuna göre yapılan değerlendirmede; hastaların SOD değerleri kontrol değerlerine göre istatistiksel olarak anlamlı derecede düşük bulunmuştur (p<0.01, p<0.05)(Tablo 10).

Yaş, cinsiyet, kuetelet indeksi ve sigara içme durumuna göre diyaliz sonrası hasta ve kontrol grupları arasındaki MDA düzeylerine ait istatistiksel değerlendirme Tablo 11'dedir. Diyaliz sonrası hasta ve kontrol grupları arasında cinsiyete göre yapılan değerlendirmede; hastaların MDA

değerleri kontrol grubu değerlerine göre istatistiksel olarak anlamlı derecede yüksek bulunmuştur ($p < 0.01$).

Diyaliz sonrası hasta ve kontrol grupları arasında yaşa göre yapılan değerlendirmede; hastaların MDA düzeyleri kontrol grubu değerlerine göre istatistiksel olarak anlamlı derecede yüksek bulunmuştur ($p < 0.01$) (Tablo 11).

Tablo 11. Diyaliz sonrası hasta ve kontrol grubunun plazma MDA düzeylerinin karşılaştırılması.

		MDA ($\mu\text{mol/L}$)				
		N	HASTA X \pm S.H.	N	KONTROL X \pm S.H.	p
CİNSİYET	Kadın	20	6.00 \pm 0.49	20	3.49 \pm 0.26	* < 0.01
	Erkek	20	6.27 \pm 0.49	20	3.18 \pm 0.23	* < 0.01
YAŞ	X \leq 35	8	6.68 \pm 1.02	12	3.21 \pm 0.28	* < 0.01
	35 < X \leq 50	12	5.95 \pm 0.72	18	3.62 \pm 0.26	* < 0.01
	X > 50	20	6.03 \pm 0.37	10	2.97 \pm 0.35	* < 0.01
KUETELET	X < 21	12	6.19 \pm 0.69	8	3.55 \pm 0.36	* < 0.01
İNDEKSİ (kg/m ²)	21 \leq X \leq 25	15	6.26 \pm 0.48	15	3.08 \pm 0.25	* < 0.01
	X > 25	13	5.94 \pm 0.68	17	3.46 \pm 0.29	* < 0.01
SİGARA	İçiyor	20	5.56 \pm 0.41	17	3.35 \pm 0.21	* < 0.01
İÇME DURUMU	İçmiyor	9	6.61 \pm 0.69	14	2.97 \pm 0.28	* < 0.01
	Bırakmış	11	6.79 \pm 0.80	9	3.87 \pm 0.44	* < 0.01

Diyaliz sonrası hasta ve kontrol grupları arasında kuetelet indeksine göre yapılan değerlendirmede; hastaların MDA düzeyleri, kontrol grubu

değerlerine göre istatistiksel olarak anlamlı derecede yüksek bulunmuştur ($p<0.01$)(Tablo 11).

Diyaliz sonrası hasta ve kontrol grupları arasında sigara içme durumuna göre yapılan değerlendirmede; hastaların MDA düzeyleri, kontrol grubu değerlerine göre istatistiksel olarak anlamlı derecede yüksek bulunmuştur ($p<0.01$)(Tablo 11).

Yaş, cinsiyet, kuetelet indeksi ve sigara içme durumuna göre diyaliz sonrası hasta ve kontrol grupları arasındaki β -Karoten düzeylerine ait istatistiksel değerlendirme Tablo 12'dedir. Diyaliz sonrası hasta ve kontrol grupları arasında cinsiyete göre yapılan değerlendirmede; hastalar ve kontroller arasında β -Karoten düzeyleri yönünden istatistiksel olarak anlamlı bir farklılık bulunmamıştır ($p>0.05$).

Diyaliz sonrası hasta ve kontrol grupları arasında yaşa göre yapılan değerlendirmede; hastalar ve kontroller arasında β -Karoten düzeyleri yönünden istatistiksel olarak anlamlı bir farklılık bulunmamıştır ($p>0.05$)(Tablo 12).

Diyaliz sonrası hasta ve kontrol grupları arasında kuetelet indeksine göre yapılan değerlendirmede; hasta ve kontroller arasında β -Karoten düzeyleri yönünden istatistiksel olarak anlamlı bir farklılık bulunmamıştır ($p>0.05$) (Tablo12).

Diyaliz sonrası hasta ve kontrol grupları arasında sigara içme durumuna göre yapılan değerlendirmede; hastalar ve kontroller arasında β -Karoten düzeyleri yönünden istatistiksel olarak anlamlı bir farklılık bulunmamıştır ($p>0.05$) (Tablo12).

Tablo 12. Diyaliz sonrası hasta ve kontrol grubunun serum β -Karoten düzeylerinin karşılaştırılması.

		β -Karoten ($\mu\text{g/mL}$)				
		N	HASTA X \pm S.H.	N	KONTROL X \pm S.H.	p
CİNSİYET	Kadın	20	0.61 \pm 0.04	20	0.64 \pm 0.04	> 0.05
	Erkek	20	0.58 \pm 0.04	20	0.58 \pm 0.04	> 0.05
YAŞ	X \leq 35	8	0.57 \pm 0.06	12	0.71 \pm 0.04	> 0.05
	35 < X \leq 50	12	0.60 \pm 0.05	18	0.60 \pm 0.04	> 0.05
	X > 50	20	0.60 \pm 0.04	10	0.51 \pm 0.05	> 0.05
KUETELET İNDEKSİ (kg/m^2)	X < 21	12	0.60 \pm 0.06	8	0.67 \pm 0.06	> 0.05
	21 \leq X \leq 25	15	0.61 \pm 0.03	15	0.61 \pm 0.03	> 0.05
	X > 25	13	0.57 \pm 0.04	17	0.58 \pm 0.05	> 0.05
SİGARA İÇME DURUMU	İçiyor	20	0.55 \pm 0.03	17	0.58 \pm 0.04	> 0.05
	İçmiyor	9	0.69 \pm 0.05	14	0.59 \pm 0.05	> 0.05
	Bırakmış	11	0.59 \pm 0.05	9	0.70 \pm 0.06	> 0.05

Yaş, cinsiyet, kuetelet indeksi ve sigara içme durumuna göre diyaliz sonrası hasta ve kontrol grupları arasındaki vitamin C düzeylerine ait istatistiksel değerlendirme Tablo 13'dedir. Diyaliz sonrası hasta ve kontrol grupları arasında cinsiyete göre yapılan değerlendirmede; hastaların vitamin C

değerleri kontrol grubu değerlerine göre istatistiksel olarak anlamlı derecede düşük bulunmuştur ($p < 0.01$) (Tablo 13).

Diyaliz sonrası hasta ve kontrol grupları arasında yaşa göre yapılan değerlendirmede; hastaların vitamin C değerleri kontrol grubu değerlerine göre istatistiksel olarak anlamlı derecede düşük bulunmuştur ($p < 0.01$, $p < 0.05$) (Tablo13).

Tablo 13. Diyaliz sonrası hasta ve kontrol grubunun serum vitamin C düzeylerinin karşılaştırılması.

		Vitamin C ($\mu\text{g/mL}$)				
		N	HASTA X \pm S.H.	N	KONTROL X \pm S.H.	p
CİNSİYET	Kadın	20	4.24 \pm 0.55	20	8.06 \pm 0.53	* < 0.01
	Erkek	20	4.48 \pm 0.55	20	9.48 \pm 1.03	* < 0.01
YAŞ	X \leq 35	8	4.00 \pm 0.85	12	9.30 \pm 0.96	* < 0.01
	35 < X \leq 50	12	3.86 \pm 0.56	18	9.31 \pm 1.06	* < 0.01
	X > 50	20	4.81 \pm 0.61	10	7.18 \pm 0.56	* < 0.05
KUETELET	X < 21	12	5.44 \pm 0.59	8	8.04 \pm 1.23	* < 0.05
İNDEKSİ (kg/m^2)	21 \leq X \leq 25	15	4.39 \pm 0.78	15	8.79 \pm 0.71	* < 0.01
	X > 25	13	3.33 \pm 0.43	17	9.10 \pm 1.11	* < 0.01
SİGARA	İçiyor	20	3.88 \pm 0.49	17	10.11 \pm 1.15	* < 0.01
İÇME DURUMU	İçmiyor	9	5.10 \pm 0.80	14	7.81 \pm 0.69	* < 0.05
	Bırakmış	11	4.63 \pm 0.86	9	7.74 \pm 0.66	* < 0.05

Diyaliz sonrası hasta ve kontrol grupları arasında kuetelet indeksine göre yapılan değerlendirmede; hastaların vitamin C değerleri kontrol grubu

değerlerine göre istatistiksel olarak anlamlı derecede düşük bulunmuştur ($p < 0.01$, $p < 0.05$) (Tablo 13).

Diyaliz sonrası hasta ve kontrol grupları arasında sigara içme durumuna göre yapılan değerlendirmede; hastaların vitamin C değerleri kontrol grubu değerlerine göre istatistiksel olarak anlamlı derecede düşük bulunmuştur ($p < 0.01$, $p < 0.05$) (Tablo 13).

Yaş, cinsiyet, kuetelet indeksi ve sigara içme durumuna göre diyaliz sonrası hasta ve kontrol grupları arasındaki vitamin E düzeylerine ait istatistiksel değerlendirme Tablo 14'dedir. Diyaliz sonrası hasta ve kontrol grupları arasında cinsiyete göre yapılan değerlendirmede; hastaların vitamin E değerleri kontrol grubunun değerlerine göre istatistiksel olarak anlamlı derecede yüksek bulunmuştur ($p < 0.05$).

Diyaliz sonrası hasta ve kontrol grupları arasında yaşa göre yapılan değerlendirmede; $X > 50$ yaş grubundaki hastaların vitamin E değerleri kontrol grubu değerlerine göre anlamlı derecede ($p < 0.01$) yüksek bulunurken, $X \leq 35$ ve $35 < X \leq 50$ yaş gruplarındaki hastalar ve kontroller arasında anlamlı bir farklılık bulunmamıştır ($p > 0.05$) (Tablo 14).

Diyaliz sonrası hasta ve kontrol grupları arasında kuetelet indeksine göre yapılan değerlendirmede; $21 \leq X \leq 25$ ve $X > 25$ kuetelet indeksi gruplarındaki hasta gruplarının vitamin E değerleri kontrol grubu değerlerine göre

istatistiksel olarak anlamlı derecede ($p < 0.05$) yüksek bulunurken, $X < 21$ kuetelet grubundaki hastalar ve kontroller arasında anlamlı bir farklılık bulunmamıştır ($p > 0.05$)(Tablo 14).

Tablo 14. Diyaliz sonrası hasta ve kontrol grubunun serum vitamin E düzeylerinin karşılaştırılması.

		Vitamin E ($\mu\text{g/mL}$)				
		N	HASTA X \pm S.H	N	KONTROL X \pm S.H	P
CİNSİYET	Kadın	20	14.50 \pm 1.23	20	11.23 \pm 0.68	* < 0.05
	Erkek	20	15.61 \pm 1.03	20	11.93 \pm 0.87	* < 0.05
YAŞ	X \leq 35	8	12.75 \pm 2.15	12	11.48 \pm 0.94	> 0.05
	35 < X \leq 50	12	14.52 \pm 1.26	18	11.72 \pm 0.89	> 0.05
	X > 50	20	16.30 \pm 1.09	10	11.43 \pm 1.10	* < 0.01
KUETELET İNDEKSİ (kg/m^2)	X < 21	12	14.00 \pm 1.27	8	11.99 \pm 0.96	> 0.05
	21 \leq X \leq 25	15	15.73 \pm 1.44	15	11.29 \pm 1.12	* < 0.05
	X > 25	13	15.24 \pm 1.45	17	11.63 \pm 0.75	* < 0.05
SİGARA	İçiyor	20	14.62 \pm 1.18	17	11.35 \pm 0.87	* < 0.05
İÇME DURUMU	İçmiyor	9	14.10 \pm 1.15	14	11.25 \pm 0.88	> 0.05
	Bırakmış	11	16.62 \pm 1.74	9	12.53 \pm 1.24	> 0.05

Diyaliz sonrası hasta ve kontrol grupları arasında sigara içme durumuna göre yapılan değerlendirmede; sigara içen hasta grubunun değerleri kontrol grubu değerlerine göre anlamlı derecede ($p < 0.05$) düşük bulunurken, sigara içmeyen ve sigarayı bırakmış hasta ve kontrol grupları arasında vitamin E değerleri yönünden istatistiksel olarak anlamlı bir farklılık bulunmamıştır ($p > 0.05$)(Tablo 14).

Yaş, cinsiyet, kuetelet indeksi ve sigara içme durumuna göre diyaliz sonrası hasta ve kontrol grupları arasındaki GPx değerlerine ait istatistiksel değerlendirme Tablo 15'dedir. Diyaliz sonrası hasta ve kontrol grupları arasında cinsiyete göre yapılan değerlendirmede; kadın hasta grubunun GPx değerleri kadın kontrol grubu değerlerine göre istatistiksel olarak anlamlı derecede ($p < 0.05$) düşük bulunurken, erkek hastalarda ve kontrollerde anlamlı bir farklılık bulunmamıştır ($p > 0.05$).

Diyaliz sonrası hasta ve kontrol grupları arasında yaşa göre yapılan değerlendirmede; hasta ve kontrol grupları arasında GPx değerleri yönünden istatistiksel olarak anlamlı bir farklılık bulunmamıştır ($p > 0.05$)(Tablo 15).

Diyaliz sonrası hasta ve kontrol grupları arasında kuetelet indeksine göre yapılan değerlendirmede hasta ve kontrol grupları arasında GPx değerleri yönünden istatistiksel olarak anlamlı bir farklılık bulunmamıştır ($p > 0.05$) (Tablo15).

Diyaliz sonrası hasta ve kontrol grupları arasında sigara içme durumuna göre yapılan değerlendirmede; sigara içen hasta grubunun GPx düzeyleri kontrol grubuna göre istatistiksel olarak anlamlı derecede ($p < 0.01$) düşük bulunurken, sigara içmeyen ve sigarayı bırakmış hastalar ve kontroller arasında anlamlı bir farklılık bulunmamıştır ($p > 0.05$)(Tablo 15).

Tablo 15. Diyaliz sonrası hasta ve kontrol grubunun eritrosit GPx düzeylerinin karşılaştırılması.

		GPx (U/g Hb)				
		N	HASTA X±S.H.	N	KONTROL X±S.H.	p
CİNSİYET	Kadın	20	57.50±3.09	20	67.20±3.29	* < 0.05
	Erkek	20	63.95±1.94	20	66.30±3.37	> 0.05
YAŞ	X ≤ 35	8	60.25±4.11	12	63.58±4.79	> 0.05
	35 < X ≤ 50	12	59.83±3.80	18	68.83±3.77	> 0.05
	X > 50	20	61.45±2.62	10	66.80±3.09	> 0.05
KUETELET	X < 21	12	56.42±4.05	8	63.62±5.71	> 0.05
İNDEKSİ (kg/m ²)	21 ≤ X ≤ 25	15	64.47±2.94	15	66.93±4.11	> 0.05
	X > 25	13	60.38±2.61	17	68.06±3.30	> 0.05
SİGARA	İçiyor	20	58.55±2.33	17	69.94±3.09	* < 0.01
İÇME DURUMU	İçmiyor	9	59.89±5.00	14	67.43±2.83	> 0.05
	Bırakmış	11	65.36±3.41	9	59.67±7.21	> 0.05

Yaş, cinsiyet, kuetelet indeksi ve sigara içme durumuna göre diyaliz sonrası hasta ve kontrol grupları arasındaki SOD değerlerine ait istatistiksel değerlendirme Tablo 16'dadır. Diyaliz sonrası hasta ve kontrol grupları arasında cinsiyete göre yapılan değerlendirmede; hastaların SOD değerleri kontrol grubu değerlerine göre istatistiksel olarak anlamlı derecede düşük bulunmuştur (p<0.01, p<0.05).

Diyaliz sonrası hasta ve kontrol grupları arasında yaşa göre yapılan değerlendirmede; $35 < X \leq 50$ ve $X > 50$ yaş grubundaki hastaların SOD değerleri kontrol grubu değerlerine göre istatistiksel olarak anlamlı derecede ($p < 0.01$, $p < 0.05$) düşük bulunurken, $X \leq 35$ yaş grubundaki hastalar ve kontroller arasında anlamlı bir farklılık bulunmamıştır ($p > 0.05$)(Tablo 16).

Diyaliz sonrası hasta ve kontrol grupları arasında kuetelet indeksine göre yapılan değerlendirmede; $X < 21$ ve $21 \leq X \leq 25$ kuetelet indeksi gruplarındaki hastaların SOD değerleri kontrol grubu değerlerine göre istatistiksel olarak anlamlı derecede ($p < 0.01$, $p < 0.05$) düşük bulunurken, $X > 25$ kuetelet grubundaki hastalar ve kontroller arasında anlamlı bir farklılık bulunmamıştır ($p > 0.05$)(Tablo 16).

Diyaliz sonrası hasta ve kontrol grupları arasında sigara içme durumuna göre yapılan değerlendirmede; sigara içmeyen ve sigarayı bırakmış hastaların SOD değerleri kontrol grubu değerlerine göre anlamlı derecede ($p < 0.01$) düşük bulunurken, sigara içen hastalarda ve kontrollerde anlamlı bir farklılık bulunmamıştır ($p > 0.05$)(Tablo 16).

Yaş, cinsiyet, kuetelet indeksi, sigara içme durumu ve diyaliz yaşına göre diyaliz öncesi ve diyaliz sonrası hasta grupları arasındaki MDA değerlerine ait istatistiksel değerlendirme Tablo 17'dedir. Diyaliz öncesi ve diyaliz sonrası hasta grupları arasında cinsiyete göre yapılan değerlendirmede, hasta ve kontrollerde MDA düzeyleri yönünden istatistiksel olarak anlamlı bir farklılık bulunmamıştır ($p > 0.05$).

Tablo 16. Diyaliz sonrası hasta ve kontrol grubunun eritrosit SOD düzeylerinin karşılaştırılması.

		SOD (mg/L)				
		N	HASTA X±S.H.	N	KONTROL X±S.H.	p
CİNSİYET	Kadın	20	234.70±19.35	20	349.25±21.22	* < 0.01
	Erkek	20	248.45±19.27	20	316.95±23.27	* < 0.05
YAŞ	X ≤ 35	8	269.50±30.08	12	336.25±31.15	>0.05
	35 < X ≤ 50	12	246.08±26.17	18	323.00±22.66	* < 0.05
	X > 50	20	227.70±18.78	10	347.50±33.04	* < 0.01
KUETELET	X < 21	12	217.08±21.59	8	335.37±34.85	* < 0.01
İNDEKSİ (kg/m ²)	21 ≤ X ≤ 25	15	238.60±24.13	15	336.80±27.14	* < 0.05
	X > 25	13	267.61±23.39	17	328.76±24.57	> 0.05
SİGARA	İçiyor	20	254.65±21.30	17	300.82±26.47	> 0.05
İÇME DURUMU	İçmiyor	9	234.22±29.66	14	371.71±23.18	* < 0.01
	Bırakmış	11	223.82±19.59	9	334.00±28.99	* < 0.01

Diyaliz öncesi ve diyaliz sonrası hasta grupları arasında yaşa göre yapılan değerlendirmede, hastalar ve kontroller arasında MDA düzeyleri yönünden istatistiksel olarak anlamlı bir farklılık bulunamamıştır (p>0.05) (Tablo17).

Diyaliz öncesi ve diyaliz sonrası hasta grupları arasında kuetelet indeksine göre yapılan değerlendirmede, hastalar ve kontroller arasında MDA düzeyleri yönünden istatistiksel olarak anlamlı bir farklılık bulunmamıştır (p>0.05)(Tablo 17).

Diyaliz öncesi ve diyaliz sonrası hasta grupları arasında sigara içme durumuna göre yapılan değerlendirmede, hastalar ve kontrollerde MDA yönünden istatistiksel olarak anlamlı bir farklılık bulunmamıştır ($p>0.05$)(Tablo 17).

Diyaliz öncesi ve diyaliz sonrası hasta grupları arasında diyaliz yaşına göre yapılan değerlendirmede, hastalarda ve kontrollerde MDA düzeyleri yönünden istatistiksel olarak anlamlı bir farklılık bulunmamıştır ($p>0.05$) (Tablo17).

Tablo 17. Diyaliz öncesi ve diyaliz sonrası hasta grubunun plazma MDA düzeylerinin karşılaştırılması.

		MDA ($\mu\text{mol/L}$)				
		N	HASTA $\bar{X}\pm\text{S.H.}$	N	KONTROL $\bar{X}\pm\text{S.H.}$	p
CİNSİYET	Kadın	20	6.55 \pm 0.45	20	6.00 \pm 0.49	> 0.05
	Erkek	20	6.82 \pm 0.41	20	6.27 \pm 0.49	> 0.05
YAŞ	$X \leq 35$	8	6.79 \pm 1.06	8	6.68 \pm 1.02	> 0.05
	$35 < X \leq 50$	12	6.76 \pm 0.44	12	5.95 \pm 0.72	> 0.05
	$X > 50$	20	6.61 \pm 0.37	20	6.03 \pm 0.37	> 0.05
KUETELET İNDEKSİ (kg/m^2)	$X < 21$	12	6.49 \pm 0.54	12	6.19 \pm 0.69	> 0.05
	$21 \leq X \leq 25$	15	7.13 \pm 0.53	15	6.26 \pm 0.48	> 0.05
	$X > 25$	13	6.36 \pm 0.50	13	5.94 \pm 0.68	> 0.05
SİGARA İÇME DURUMU	İçiyor	20	6.27 \pm 0.40	20	5.56 \pm 0.41	> 0.05
	İçmiyor	9	6.78 \pm 0.62	9	6.61 \pm 0.69	> 0.05
	Bırakmış	11	7.38 \pm 0.63	11	6.79 \pm 0.80	> 0.05
DİYALİZ YAŞI	$X < 1$ yıl	10	5.88 \pm 0.73	10	5.57 \pm 0.68	> 0.05
	$1 \leq X \leq 5$ yıl	17	7.03 \pm 0.43	17	6.72 \pm 0.60	> 0.05
	$5 < X \leq 10$ yıl	13	6.87 \pm 0.47	13	5.81 \pm 0.46	> 0.05

Yaş, cinsiyet, kuetelet indeksi, sigara içme durumu ve diyaliz yaşına göre diyaliz öncesi ve diyaliz sonrası hasta grupları arasındaki β -Karoten değerlerine ait istatistiksel değerlendirme Tablo 18'dedir. Diyaliz öncesi ve diyaliz sonrası hasta grupları arasında cinsiyete göre yapılan değerlendirmede, hasta ve kontrollerde β -Karoten düzeyleri yönünden istatistiksel olarak anlamlı bir farklılık bulunmamıştır ($p>0.05$).

Diyaliz öncesi ve diyaliz sonrası hasta grupları arasında yaşa göre yapılan değerlendirmede, hastalar ve kontroller arasında β -Karoten düzeyleri yönünden istatistiksel olarak anlamlı bir farklılık bulunmamıştır ($p>0.05$) (Tablo18).

Yaş, cinsiyet, kuetelet indeksi, sigara içme durumu ve diyaliz yaşına göre diyaliz öncesi ve diyaliz sonrası hasta grupları arasındaki β -Karoten değerlerine ait istatistiksel değerlendirme Tablo 18'dedir. Diyaliz öncesi ve diyaliz sonrası hasta grupları arasında cinsiyete göre yapılan değerlendirmede, hasta ve kontrollerde β -Karoten düzeyleri yönünden istatistiksel olarak anlamlı bir farklılık bulunmamıştır ($p>0.05$).

Diyaliz öncesi ve diyaliz sonrası hasta grupları arasında yaşa göre yapılan değerlendirmede, hastalar ve kontroller arasında β -Karoten düzeyleri yönünden istatistiksel olarak anlamlı bir farklılık bulunmamıştır ($p>0.05$) (Tablo18).

Diyaliz öncesi ve diyaliz sonrası hasta grupları arasında kuetelet indeksine göre yapılan değerlendirmede, hasta ve kontroller arasında β -Karoten düzeyleri yönünden istatistiksel olarak anlamlı bir farklılık bulunmamıştır ($p > 0.05$) (Tablo 18).

Tablo 18. Diyaliz öncesi ve diyaliz sonrası hasta grubunun serum β -Karoten düzeylerinin karşılaştırılması.

		β -Karoten ($\mu\text{g/mL}$)				
		N	DİYALİZ ÖNCESİ HASTA X \pm S.H.	N	DİYALİZ SONRASI HASTA X \pm S.H.	p
CİNSİYET	Kadın	20	0.54 \pm 0.03	20	0.61 \pm 0.04	> 0.05
	Erkek	20	0.53 \pm 0.04	20	0.58 \pm 0.04	> 0.05
YAŞ	X \leq 35	8	0.55 \pm 0.05	8	0.57 \pm 0.06	> 0.05
	35 < X \leq 50	12	0.52 \pm 0.05	12	0.60 \pm 0.05	> 0.05
	X > 50	20	0.54 \pm 0.04	20	0.60 \pm 0.04	> 0.05
KUETELET İNDEKSİ (kg/m ²)	X < 21	12	0.50 \pm 0.05	12	0.60 \pm 0.06	> 0.05
	21 \leq X \leq 25	15	0.54 \pm 0.04	15	0.61 \pm 0.03	> 0.05
	X > 25	13	0.56 \pm 0.04	13	0.57 \pm 0.04	> 0.05
SİGARA İÇME DURUMU	İçiyor	20	0.54 \pm 0.04	20	0.55 \pm 0.04	> 0.05
	İçmiyor	9	0.57 \pm 0.06	9	0.69 \pm 0.05	> 0.05
	Bırakmış	11	0.50 \pm 0.04	11	0.59 \pm 0.05	> 0.05
DİYALİZ YAŞI	X < 1 yıl	10	0.58 \pm 0.04	10	0.59 \pm 0.03	> 0.05
	1 \leq X \leq 5 yıl	17	0.47 \pm 0.04	17	0.59 \pm 0.05	> 0.05
	5 < X \leq 10 yıl	13	0.59 \pm 0.05	13	0.60 \pm 0.05	> 0.05

Yaş, cinsiyet, kuetelet indeksi, sigara içme durumu ve diyaliz yaşına göre diyaliz öncesi ve diyaliz sonrası hasta grupları arasındaki vitamin C değerlerine ait istatistiksel değerlendirme Tablo 19'dadır. Diyaliz öncesi ve diyaliz sonrası hasta grupları arasında cinsiyete göre yapılan değerlendirmede, hastalar ve kontroller arasında vitamin C düzeyleri yönünden istatistiksel olarak anlamlı bir farklılık bulunmamıştır ($p>0.05$).

Tablo 19. Diyaliz öncesi ve diyaliz sonrası hasta grubunun serum vitamin C düzeylerinin karşılaştırılması.

		Vitamin C ($\mu\text{g/mL}$)				
		N	DIYALİZ ÖNCESİ HASTA $\bar{X}\pm\text{S.H.}$	N	DIYALİZ SONRASI HASTA $\bar{X}\pm\text{S.H.}$	p
CİNSİYET	Kadın	20	5.19 \pm 0.54	20	4.24 \pm 0.55	> 0.05
	Erkek	20	5.53 \pm 0.62	20	4.48 \pm 0.55	> 0.05
YAŞ	$X \leq 35$	8	4.50 \pm 1.00	8	4.00 \pm 0.85	> 0.05
	$35 < X \leq 50$	12	4.95 \pm 0.65	12	3.86 \pm 0.56	> 0.05
	$X > 50$	20	5.95 \pm 0.59	20	4.81 \pm 0.61	> 0.05
KUETELET İNDEKSİ (kg/m^2)	$X < 21$	12	6.87 \pm 0.68	12	5.44 \pm 0.59	> 0.05
	$21 \leq X \leq 25$	15	4.97 \pm 0.62	15	4.39 \pm 0.78	> 0.05
	$X > 25$	13	4.41 \pm 0.69	13	3.33 \pm 0.43	> 0.05
SİGARA İÇME DURUMU	İçiyor	20	4.84 \pm 0.60	20	3.88 \pm 0.49	> 0.05
	İçmiyor	9	6.23 \pm 0.79	9	5.10 \pm 0.80	> 0.05
	Bırakmış	11	5.59 \pm 0.75	11	4.63 \pm 0.86	> 0.05
DIYALİZ YAŞI	$X < 1$ yıl	10	4.74 \pm 0.70	10	3.41 \pm 0.55	> 0.05
	$1 \leq X \leq 5$ yıl	17	5.99 \pm 0.75	17	4.96 \pm 0.69	> 0.05
	$5 < X \leq 10$ yıl	13	5.01 \pm 0.57	13	4.31 \pm 0.61	> 0.05

Diyaliz öncesi ve diyaliz sonrası hasta grupları arasında yaşa göre yapılan değerlendirmede, hastalar ve kontroller arasında vitamin C düzeyleri yönünden istatistiksel olarak anlamlı bir farklılık bulunmamıştır ($p>0.05$) (Tablo19).

Diyaliz öncesi ve diyaliz sonrası hasta grupları arasında kuetelet indeksine göre yapılan değerlendirmede, hastalar ve kontroller arasında vitamin C düzeyleri yönünden istatistiksel olarak anlamlı bir farklılık bulunmamıştır ($p>0.05$)(Tablo 19).

Diyaliz öncesi ve diyaliz sonrası hasta grupları arasında sigara içme durumuna göre yapılan değerlendirmede, hastalar ve kontroller arasında vitamin C düzeyleri yönünden istatistiksel olarak anlamlı bir farklılık bulunmamıştır ($p>0.05$) (Tablo 19).

Diyaliz öncesi ve diyaliz sonrası hasta grupları arasında diyaliz yaşına göre yapılan değerlendirmede, hastalar ve kontroller arasında vitamin C düzeyleri yönünden istatistiksel olarak anlamlı bir farklılık bulunmamıştır ($p>0.05$) (Tablo 19).

Yaş, cinsiyet, kuetelet indeksi, sigara içme durumu ve diyaliz yaşına göre diyaliz öncesi ve diyaliz sonrası hasta grupları arasındaki vitamin E değerlerine ait istatistiksel değerlendirme Tablo 20'dedir. Diyaliz öncesi ve diyaliz sonrası hasta grupları arasında cinsiyete göre yapılan değerlendirmede,

hastalar ve kontroller arasında vitamin E düzeyleri yönünden istatistiksel olarak anlamlı bir farklılık bulunmamıştır ($p>0.05$).

Tablo 20. Diyaliz öncesi ve diyaliz sonrası hasta grubunun serum vitamin E düzeylerinin karşılaştırılması.

		Vitamin E ($\mu\text{g/mL}$)				
		N	DİYALİZ ÖNCESİ HASTA X \pm S.H.	N	DİYALİZ SONRASI HASTA X \pm S.H.	p
CİNSİYET	Kadın	20	13.82 \pm 1.03	20	14.50 \pm 1.23	> 0.05
	Erkek	20	12.99 \pm 0.96	20	15.61 \pm 1.03	> 0.05
YAŞ	X \leq 35	8	11.74 \pm 1.73	8	12.75 \pm 2.15	> 0.05
	35 < X \leq 50	12	13.15 \pm 1.33	12	14.52 \pm 1.26	> 0.05
	X > 50	20	14.22 \pm 0.91	20	16.30 \pm 1.09	> 0.05
KÜTELET İNDEKSİ (kg/m ²)	X < 21	12	14.53 \pm 1.19	12	14.00 \pm 1.27	> 0.05
	21 \leq X \leq 25	15	12.07 \pm 1.20	15	15.73 \pm 1.44	> 0.05
	X > 25	13	13.90 \pm 1.18	13	15.24 \pm 1.45	> 0.05
SİGARA İÇME DURUMU	İçiyor	20	14.05 \pm 0.95	20	14.62 \pm 1.18	> 0.05
	İçmiyor	9	12.43 \pm 1.35	9	14.10 \pm 1.15	> 0.05
	Bırakmış	11	13.02 \pm 1.54	11	16.62 \pm 1.74	> 0.05
DİYALİZ YAŞI	X < 1 yıl	10	13.48 \pm 1.58	10	13.40 \pm 1.82	> 0.05
	1 \leq X \leq 5 yıl	17	14.35 \pm 0.95	17	16.25 \pm 1.08	> 0.05
	5 < X \leq 10 yıl	13	12.11 \pm 1.25	13	14.76 \pm 1.45	> 0.05

Diyaliz öncesi ve diyaliz sonrası hasta grupları arasında yaşa göre yapılan değerlendirmede, hastalar ve kontroller arasında vitamin E düzeyleri yönünden istatistiksel olarak anlamlı bir farklılık bulunmamıştır ($p>0.05$) (Tablo20).

Diyaliz öncesi ve diyaliz sonrası hasta grupları arasında kuetelet indeksine göre yapılan değerlendirmede, hastalar ve kontroller arasında vitamin E düzeyleri yönünden istatistiksel olarak anlamlı bir farklılık bulunmamıştır ($p>0.05$) (Tablo20).

Diyaliz öncesi ve diyaliz sonrası hasta grupları arasında sigara içme durumuna göre yapılan değerlendirmede, hastalar ve kontroller arasında vitamin E düzeyleri yönünden istatistiksel olarak anlamlı bir farklılık bulunmamıştır ($p>0.05$) (Tablo 20).

Diyaliz öncesi ve diyaliz sonrası hasta grupları arasında diyaliz yaşına göre yapılan değerlendirmede, hastalar ve kontroller arasında vitamin E düzeyleri yönünden istatistiksel olarak anlamlı bir farklılık bulunmamıştır ($p>0.05$)(Tablo 20).

Yaş, cinsiyet, kuetelet indeksi, sigara içme durumu ve diyaliz yaşına göre diyaliz öncesi ve diyaliz sonrası hasta grupları arasındaki GPx değerlerine ait istatistiksel değerlendirme Tablo 21'dedir. Diyaliz öncesi ve diyaliz sonrası hasta grupları arasında cinsiyete göre yapılan değerlendirmede, hastalar ve kontroller arasında GPx düzeyleri yönünden istatistiksel olarak anlamlı bir farklılık bulunmamıştır ($p>0.05$).

Diyaliz öncesi ve diyaliz sonrası hasta grupları arasında yaşa göre yapılan değerlendirmede; hastalar ve kontroller arasında GPx düzeyleri yönünden istatistiksel olarak anlamlı bir farklılık bulunmamıştır ($p>0.05$)(Tablo 21).

Tablo 21. Diyaliz öncesi ve diyaliz sonrası hasta grubunun eritrosit GPx düzeylerinin karşılaştırılması.

		GPx (U/g Hb)				
		N	DİYALİZ ÖNCESİ HASTA X±S.H.	N	DİYALİZ SONRASI HASTA X±S.H.	p
	Kadın	20	53.05±3.94	20	57.50±3.09	> 0.05
	Erkek	20	57.45±3.54	20	63.95±1.94	> 0.05
YAŞ	X ≤ 35	8	46.75±6.36	8	60.25±4.11	> 0.05
	35 < X ≤ 50	12	63.08±5.40	12	59.83±3.80	> 0.05
	X > 50	20	53.95±2.99	20	61.45±2.61	> 0.05
KUETELET İNDEKSİ (kg/m ²)	X < 21	12	51.58±5.91	12	56.42±4.05	> 0.05
	21 ≤ X ≤ 25	15	58.00±3.82	15	64.47±2.94	> 0.05
	X > 25	13	55.46±4.31	13	60.38±2.62	> 0.05
SİGARA İÇME DURUMU	İçiyor	20	58.50±3.28	20	58.55±2.33	> 0.05
	İçmiyor	9	48.56±7.48	9	59.89±5.00	> 0.05
	Bırakmış	11	54.82±4.41	11	65.36±3.41	> 0.05
DİYALİZ YAŞI	X < 1 yıl	10	50.00±5.64	10	59.10±4.34	> 0.05
	1 ≤ X ≤ 5 yıl	17	57.12±3.67	17	61.59±2.82	> 0.05
	5 < X ≤ 10 yıl	13	56.85±5.05	13	60.85±3.18	> 0.05

Diyaliz öncesi ve diyaliz sonrası hasta grupları arasında kuetelet indeksine göre yapılan değerlendirmede, hastalar ve kontroller arasında GPx

düzeyleri yönünden istatistiksel olarak anlamlı bir farklılık bulunmamıştır ($p>0.05$)(Tablo 21).

Diyaliz öncesi ve diyaliz sonrası hasta grupları arasında sigara içme durumuna göre yapılan değerlendirmede, hastalar ve kontroller arasında GPx değerleri yönünden istatistiksel olarak anlamlı bir farklılık bulunmamıştır ($p>0.05$) (Tablo 21).

Diyaliz öncesi ve diyaliz sonrası hasta grupları arasında diyaliz yaşına göre yapılan değerlendirmede, hastalar ve kontroller arasında GPx düzeyleri yönünden istatistiksel olarak anlamlı bir farklılık bulunmamıştır ($p>0.05$)(Tablo 21).

Yaş, cinsiyet, kuetelet indeksi, sigara içme durumu ve diyaliz yaşına göre diyaliz öncesi ve diyaliz sonrası hasta grupları arasındaki SOD değerlerine ait istatistiksel değerlendirme Tablo 22'dedir. Diyaliz öncesi ve diyaliz sonrası hasta grupları arasında cinsiyete göre yapılan değerlendirmede, hastalar ve kontroller arasında SOD düzeyleri yönünden istatistiksel olarak anlamlı bir farklılık bulunmamıştır ($p>0.05$).

Diyaliz öncesi ve diyaliz sonrası hasta grupları arasında yaşa göre yapılan değerlendirmede; hastalar ve kontroller arasında SOD düzeyleri yönünden istatistiksel olarak anlamlı bir farklılık bulunmamıştır ($p>0.05$) (Tablo22).

Tablo 22. Diyaliz öncesi ve diyaliz sonrası hasta grubunun eritrosit SOD düzeylerinin karşılaştırılması.

		SOD (mg/L)				
		N	DIYALİZ ÖNCESİ HASTA X±S.H.	N	DIYALİZ SONRASI HASTA X±S.H.	p
CİNSİYET	Kadın	20	213.35±17.17	20	234.70±19.35	> 0.05
	Erkek	20	211.65±16.76	20	248.45±19.27	> 0.05
YAŞ	X ≤ 35	8	247.37±22.67	8	269.50±30.08	> 0.05
	35 < X ≤ 50	12	210.75±26.36	12	246.08±26.17	> 0.05
	X > 50	20	199.60±14.98	20	227.70±18.78	> 0.05
KUETELET İNDEKSİ (kg/m ³)	X < 21	12	200.00±18.99	12	217.08±21.59	> 0.05
	21 ≤ X ≤ 25	15	202.80±20.11	15	238.60±24.13	> 0.05
	X > 25	13	235.23±22.12	13	267.61±23.39	> 0.05
SİGARA İÇME DURUMU	İçiyor	20	219.25±18.13	20	254.65±21.30	> 0.05
	İçmiyor	9	220.78±24.86	9	234.22±29.66	> 0.05
	Bırakmış	11	193.45±19.97	11	223.82±19.59	> 0.05
DIYALİZ YAŞI	X < 1 yıl	10	220.90±23.28	10	267.30±30.91	> 0.05
	1 ≤ X ≤ 5 yıl	17	217.06±17.92	17	238.24±16.87	> 0.05
	5 < X ≤ 10 yıl	13	200.08±22.60	13	226.15±26.80	> 0.05

Diyaliz öncesi ve diyaliz sonrası hasta grupları arasında kuetelet indeksine göre yapılan değerlendirmede; hastalar ve kontroller arasında SOD düzeyleri yönünden istatistiksel olarak anlamlı bir farklılık bulunmamıştır (p>0.05) (Tablo22).

Diyaliz öncesi ve diyaliz sonrası hasta grupları arasında sigara içme durumuna göre yapılan değerlendirmede; hastalar ve kontroller arasında

SOD değerleri yönünden istatistiksel olarak anlamlı bir farklılık bulunmamıştır ($p>0.05$) (Tablo 22).

Diyaliz öncesi ve diyaliz sonrası hasta grupları arasında diyaliz yaşına göre yapılan değerlendirmede; hastalar ve kontroller arasında SOD düzeyleri yönünden istatistiksel olarak anlamlı bir farklılık bulunmamıştır ($p>0.05$) (Tablo 22).

Diyaliz öncesi hasta grubunda ele alınan faktörlerin etki payları ile düzeltilmiş MDA değerleri elde edilmiştir. Düzeltilmemiş ve düzeltilmiş MDA düzeyleri Tablo 23’de görölmektedir.

Tablo 23. Diyaliz öncesi hastaların düzeltilmemiş ve düzeltilmiş MDA düzeyleri.

		MDA ($\mu\text{mol/L}$)		
		N	Düzeltilmemiş X \pm S.H.	Düzeltilmiş X \pm S.H.
CİNSİYET	Kadın	20	6.55 \pm 0.45	6.51 \pm 0.45
	Erkek	20	6.82 \pm 0.41	6.91 \pm 0.45
YAŞ	X \leq 35	8	6.79 \pm 1.06	6.96 \pm 0.71
	35 < X \leq 50	12	6.76 \pm 0.44	6.76 \pm 0.57
	X > 50	20	6.61 \pm 0.37	6.55 \pm 0.45
KUETELET İNDEKSİ (kg/m ²)	X < 21	12	6.49 \pm 0.54	6.58 \pm 0.58
	21 \leq X \leq 25	15	7.13 \pm 0.53	7.10 \pm 0.51
	X > 25	13	6.36 \pm 0.50	6.42 \pm 0.55
SİGARA İÇME DURUMU	İçiyor	20	6.27 \pm 0.40	6.29 \pm 0.45
	İçmiyor	9	6.78 \pm 0.62	6.78 \pm 0.66
	Bırakmış	11	7.38 \pm 0.63	7.37 \pm 0.60
DİYALİZ YAŞI	X < 1 yıl	10	5.88 \pm 0.73	5.91 \pm 0.63
	1 \leq X \leq 5 yıl	17	7.03 \pm 0.43	7.14 \pm 0.49
	5 < X \leq 10 yıl	13	6.87 \pm 0.47	6.84 \pm 0.55

Diyaliz öncesi hasta grubunda ele alınan faktörlerin etki payları ile düzeltilmiş β -Karoten değerleri elde edilmiştir. Düzeltilmemiş ve düzeltilmiş β -Karoten düzeyleri Tablo 24’de görülmektedir.

Tablo 24. Diyaliz öncesi hastaların düzeltilmemiş ve düzeltilmiş β -Karoten düzeyleri.

		β -Karoten ($\mu\text{g/mL}$)		
		N	Düzeltilmemiş $\bar{X} \pm \text{S.H.}$	Düzeltilmiş $\bar{X} \pm \text{S.H.}$
CİNSİYET	Kadın	20	0.54 \pm 0.03	0.55 \pm 0.04
	Erkek	20	0.53 \pm 0.04	0.53 \pm 0.04
YAŞ	$X \leq 35$	8	0.55 \pm 0.05	0.55 \pm 0.06
	$35 < X \leq 50$	12	0.52 \pm 0.05	0.52 \pm 0.05
	$X > 50$	20	0.54 \pm 0.04	0.56 \pm 0.04
KUETELET İNDEKSİ (kg/m^2)	$X < 21$	12	0.50 \pm 0.05	0.50 \pm 0.05
	$21 \leq X \leq 25$	15	0.54 \pm 0.04	0.56 \pm 0.04
	$X > 25$	13	0.56 \pm 0.04	0.56 \pm 0.04
SİGARA İÇME DURUMU	İçiyor	20	0.54 \pm 0.04	0.55 \pm 0.04
	İçmiyor	9	0.57 \pm 0.06	0.57 \pm 0.05
	Bırakmış	11	0.50 \pm 0.04	0.50 \pm 0.05
DİYALİZ YAŞI	$X < 1$ yıl	10	0.58 \pm 0.04	0.58 \pm 0.05
	$1 \leq X \leq 5$ yıl	17	0.47 \pm 0.04	0.47 \pm 0.04
	$5 < X \leq 10$ yıl	13	0.59 \pm 0.05	0.59 \pm 0.04

Diyaliz öncesi hasta grubunda ele alınan faktörlerin etki payları ile düzeltilmiş vitamin C değerleri elde edilmiştir. Düzeltilmemiş ve düzeltilmiş vitamin C düzeyleri Tablo 25’de görülmektedir.

Tablo 25. Diyaliz öncesi hastaların düzeltilmemiş ve düzeltilmiş vitamin C düzeyleri.

		Vitamin C ($\mu\text{g/mL}$)		
		N	Düzeltilmemiş X \pm S.H.	Düzeltilmiş X \pm S.H.
CİNSİYET	Kadın	20	5.19 \pm 0.54	5.32 \pm 0.56
	Erkek	20	5.53 \pm 0.62	5.32 \pm 0.56
YAŞ	X \leq 35	8	4.50 \pm 1.00	4.75 \pm 0.89
	35 < X \leq 50	12	4.95 \pm 0.65	4.95 \pm 0.72
	X > 50	20	5.95 \pm 0.59	5.88 \pm 0.57
KUETELET İNDEKSİ (kg/m ²)	X < 21	12	6.87 \pm 0.68	6.77 \pm 0.73
	21 \leq X \leq 25	15	4.97 \pm 0.62	4.88 \pm 0.65
	X > 25	13	4.41 \pm 0.69	4.55 \pm 0.69
SİGARA İÇME DURUMU	İçiyor	20	4.84 \pm 0.60	4.62 \pm 0.57
	İçmiyor	9	6.23 \pm 0.79	6.23 \pm 0.83
	Bırakmış	11	5.59 \pm 0.75	5.64 \pm 0.76
DİYALİZ YAŞI	X < 1 yıl	10	4.74 \pm 0.70	4.96 \pm 0.79
	1 \leq X \leq 5 yıl	17	5.99 \pm 0.75	5.87 \pm 0.62
	5 < X \leq 10 yıl	13	5.01 \pm 0.57	4.99 \pm 0.69

Diyaliz öncesi hasta grubunda ele alınan faktörlerin etki payları ile düzeltilmiş vitamin E değerleri elde edilmiştir. Düzeltilmemiş ve düzeltilmiş vitamin E düzeyleri Tablo 26’de görülmektedir.

Tablo 26. Diyaliz öncesi hastaların düzeltilmemiş ve düzeltilmiş vitamin E düzeyleri.

		Vitamin E ($\mu\text{g/mL}$)		
		N	Düzeltilmemiş X \pm S.H.	Düzeltilmiş X \pm S.H.
CİNSİYET	Kadın	20	13.82 \pm 1.03	13.93 \pm 1.02
	Erkek	20	12.99 \pm 0.96	12.52 \pm 1.03
YAŞ	X \leq 35	8	11.74 \pm 1.73	11.46 \pm 1.61
	35 < X \leq 50	12	13.15 \pm 1.33	13.15 \pm 1.30
	X > 50	20	14.22 \pm 0.91	14.10 \pm 1.03
KUETELET İNDEKSİ (kg/m ²)	X < 21	12	14.53 \pm 1.19	14.12 \pm 1.33
	21 \leq X \leq 25	15	12.07 \pm 1.20	11.78 \pm 1.18
	X > 25	13	13.90 \pm 1.18	13.92 \pm 1.26
SİGARA İÇME DURUMU	İçiyor	20	14.05 \pm 0.95	13.77 \pm 1.03
	İçmiyor	9	12.43 \pm 1.35	12.43 \pm 1.50
	Bırakmış	11	13.02 \pm 1.54	13.04 \pm 1.38
DİYALİZ YAŞI	X < 1 yıl	10	13.48 \pm 1.58	13.46 \pm 1.44
	1 \leq X \leq 5 yıl	17	14.35 \pm 0.95	14.10 \pm 1.12
	5 < X \leq 10 yıl	13	12.11 \pm 1.25	12.09 \pm 1.25

Diyaliz öncesi hasta grubunda ele alınan faktörlerin etki payları ile düzeltilmiş GPx değerleri elde edilmiştir. Düzeltilmemiş ve düzeltilmiş GPx düzeyleri Tablo 27’de görülmektedir.

Tablo 27. Diyaliz öncesi hastaların düzeltilmemiş ve düzeltilmiş GPx düzeyleri.

		GPx (U/g Hb)		
		N	Düzeltilmemiş X±S.H.	Düzeltilmiş X±S.H.
CİNSİYET	Kadın	20	53.05±3.94	53.19±3.79
	Erkek	20	57.45±3.54	57.46±3.84
YAŞ	X ≤ 35	8	46.75±6.36	46.87±5.99
	35 < X ≤ 50	12	63.08±5.40	63.08±4.83
	X > 50	20	53.95±2.99	53.06±3.83
KUETELET	X < 21	12	51.58±5.91	50.98±4.94
İNDEKSİ (kg/m ²)	21 ≤ X ≤ 25	15	58.00±3.82	58.01±4.38
	X > 25	13	55.46±4.31	56.26±4.68
SİGARA	İçiyor	20	58.50±3.28	59.50±3.82
İÇME	İçmiyor	9	48.56±7.48	48.56±5.58
DURUMU	Bırakmış	11	54.82±4.41	54.68±5.11
DİYALİZ	X < 1 yıl	10	50.00±5.64	50.46±5.35
YAŞI	1 ≤ X ≤ 5 yıl	17	57.12±3.67	57.05±4.18
	5 < X ≤ 10 yıl	13	56.85±5.05	57.11±4.66

Diyaliz öncesi hasta grubunda ele alınan faktörlerin etki payları ile düzeltilmiş SOD değerleri elde edilmiştir. Düzeltilmemiş ve düzeltilmiş SOD düzeyleri Tablo 28’de görülmektedir.

Tablo 28. Diyaliz öncesi hastaların düzeltilmemiş ve düzeltilmiş SOD düzeyleri.

		SOD (mg/L)		
		N	Düzeltilmemiş X±S.H.	Düzeltilmiş X±S.H.
CİNSİYET	Kadın	20	213.35±17.17	213.32±18.00
	Erkek	20	211.65±16.76	212.88±18.24
YAŞ	X ≤ 35	8	247.38±22.67	244.62±28.40
	35 < X ≤ 50	12	210.75±26.36	210.75±22.94
	X > 50	20	199.60±14.98	200.26±18.19
KUETELET	X < 21	12	200.00±18.99	200.43±23.42
İNDEKSİ (kg/m ²)	21 ≤ X ≤ 25	15	202.80±20.11	204.13±20.79
	X > 25	13	235.23±22.12	232.61±22.22
SİGARA	İçiyor	20	219.25±18.13	219.02±18.15
İÇME DURUMU	İçmiyor	9	220.78±24.86	220.78±26.49
	Bırakmış	11	193.45±19.97	194.90±24.27
DİYALİZ YAŞI	X < 1 yıl	10	220.90±23.28	215.82±25.38
	1 ≤ X ≤ 5 yıl	17	217.06±17.92	221.27±19.83
	5 < X ≤ 10 yıl	13	200.08±22.60	202.21±22.13

Diyaliz sonrası hasta grubunda ele alınan faktörlerin etki payları ile düzeltilmiş MDA değerleri elde edilmiştir. Düzeltilmemiş ve düzeltilmiş MDA düzeyleri Tablo 29’de görülmektedir.

Tablo 29. Diyaliz sonrası hastaların düzeltilmemiş ve düzeltilmiş MDA düzeyleri.

		MDA ($\mu\text{mol/L}$)		
		N	Düzeltilmemiş X \pm S.H.	Düzeltilmiş X \pm S.H.
CİNSİYET	Kadın	20	6.00 \pm 0.49	5.96 \pm 0.51
	Erkek	20	6.27 \pm 0.49	6.35 \pm 0.51
YAŞ	X \leq 35	8	6.68 \pm 1.02	6.85 \pm 0.80
	35 < X \leq 50	12	5.95 \pm 0.72	5.95 \pm 0.65
	X > 50	20	6.03 \pm 0.37	6.00 \pm 0.51
KUETELET İNDEKSİ (kg/m ²)	X < 21	12	6.19 \pm 0.69	6.29 \pm 0.66
	21 \leq X \leq 25	15	6.26 \pm 0.48	6.22 \pm 0.59
	X > 25	13	5.94 \pm 0.68	5.98 \pm 0.63
SİGARA İÇME DURUMU	İçiyor	20	5.56 \pm 0.41	5.51 \pm 0.51
	İçmiyor	9	6.61 \pm 0.69	6.61 \pm 0.75
	Bırakmış	11	6.79 \pm 0.80	6.84 \pm 0.68
DİYALİZ YAŞI	X < 1 yıl	10	5.57 \pm 0.68	5.57 \pm 0.72
	1 \leq X \leq 5 yıl	17	6.72 \pm 0.60	6.89 \pm 0.56
	5 < X \leq 10 yıl	13	5.81 \pm 0.46	5.80 \pm 0.62

Diyaliz sonrası hasta grubunda ele alınan faktörlerin etki payları ile düzeltilmiş β -Karoten değerleri elde edilmiştir. Düzeltilmemiş ve düzeltilmiş β -Karoten düzeyleri Tablo 30'de görülmektedir.

Tablo 30. Diyaliz sonrası hastaların düzeltilmemiş ve düzeltilmiş β -Karoten düzeyleri.

		β -Karoten ($\mu\text{g/mL}$)		
		N	Düzeltilmemiş X \pm S.H.	Düzeltilmiş X \pm S.H.
CİNSİYET	Kadın	20	0.61 \pm 0.04	0.62 \pm 0.04
	Erkek	20	0.58 \pm 0.04	0.58 \pm 0.04
YAŞ	X \leq 35	8	0.57 \pm 0.06	0.58 \pm 0.06
	35 < X \leq 50	12	0.60 \pm 0.05	0.60 \pm 0.05
	X > 50	20	0.60 \pm 0.04	0.61 \pm 0.04
KUETELET	X < 21	12	0.60 \pm 0.06	0.61 \pm 0.05
İNDEKSİ (kg/m ²)	21 \leq X \leq 25	15	0.61 \pm 0.03	0.61 \pm 0.05
	X > 25	13	0.57 \pm 0.04	0.58 \pm 0.05
SİGARA İÇME DURUMU	İçiyor	20	0.55 \pm 0.03	0.56 \pm 0.04
	İçmiyor	9	0.69 \pm 0.05	0.69 \pm 0.06
	Bırakmış	11	0.59 \pm 0.05	0.58 \pm 0.05
DİYALİZ YAŞI	X < 1 yıl	10	0.59 \pm 0.03	0.60 \pm 0.06
	1 \leq X \leq 5 yıl	17	0.59 \pm 0.05	0.60 \pm 0.04
	5 < X \leq 10 yıl	13	0.60 \pm 0.05	0.61 \pm 0.05

Diyaliz sonrası hasta grubunda ele alınan faktörlerin etki payları ile düzeltilmiş vitamin C değerleri elde edilmiştir. Düzeltilmemiş ve düzeltilmiş vitamin C düzeyleri Tablo 31’de görülmektedir.

Tablo 31. Diyaliz sonrası hastaların düzeltilmemiş ve düzeltilmiş vitamin C düzeyleri.

		Vitamin C ($\mu\text{g/mL}$)		
		N	Düzeltilmemiş $\bar{X}\pm\text{S.H.}$	Düzeltilmiş $\bar{X}\pm\text{S.H.}$
CİNSİYET	Kadın	20	4.24 \pm 0.55	4.31 \pm 0.55
	Erkek	20	4.48 \pm 0.55	4.31 \pm 0.56
YAŞ	$X \leq 35$	8	4.00 \pm 0.85	4.27 \pm 0.87
	$35 < X \leq 50$	12	3.86 \pm 0.56	3.86 \pm 0.71
	$X > 50$	20	4.81 \pm 0.61	4.68 \pm 0.56
KÜTELET İNDEKSİ (kg/m^2)	$X < 21$	12	5.44 \pm 0.59	5.36 \pm 0.72
	$21 \leq X \leq 25$	15	4.39 \pm 0.78	4.31 \pm 0.64
	$X > 25$	13	3.33 \pm 0.43	3.43 \pm 0.68
SİGARA İÇME DURUMU	İçiyor	20	3.88 \pm 0.49	3.70 \pm 0.56
	İçmiyor	9	5.10 \pm 0.80	5.10 \pm 0.82
	Bırakmış	11	4.63 \pm 0.86	4.61 \pm 0.75
DİYALİZ YAŞI	$X < 1$ yıl	10	3.41 \pm 0.55	3.55 \pm 0.78
	$1 \leq X \leq 5$ yıl	17	4.96 \pm 0.69	4.85 \pm 0.61
	$5 < X \leq 10$ yıl	13	4.31 \pm 0.61	4.28 \pm 0.68

Diyaliz sonrası hasta grubunda ele alınan faktörlerin etki payları ile düzeltilmiş vitamin E değerleri elde edilmiştir. Düzeltilmemiş ve düzeltilmiş vitamin E düzeyleri Tablo 32’de görülmektedir.

Tablo 32. Diyaliz sonrası hastaların düzeltilmemiş ve düzeltilmiş vitamin E düzeyleri.

		Vitamin E ($\mu\text{g/mL}$)		
		N	Düzeltilmemiş X \pm S.H.	Düzeltilmiş X \pm S.H.
CİNSİYET	Kadın	20	14.50 \pm 1.23	14.46 \pm 1.20
	Erkek	20	15.61 \pm 1.03	15.48 \pm 1.21
YAŞ	X \leq 35	8	12.75 \pm 2.15	12.92 \pm 1.89
	35 < X \leq 50	12	14.52 \pm 1.26	14.52 \pm 1.53
	X > 50	20	16.30 \pm 1.09	16.29 \pm 1.21
KUETELET İNDEKSİ (kg/m ²)	X < 21	12	14.00 \pm 1.27	13.64 \pm 1.56
	21 \leq X \leq 25	15	15.73 \pm 1.44	15.50 \pm 1.38
	X > 25	13	15.24 \pm 1.45	15.55 \pm 1.48
SİGARA İÇME DURUMU	İçiyor	20	14.62 \pm 1.18	14.48 \pm 1.21
	İçmiyor	9	14.10 \pm 1.15	14.10 \pm 1.76
	Bırakmış	11	16.62 \pm 1.74	16.70 \pm 1.61
DİYALİZ YAŞI	X < 1 yıl	10	13.40 \pm 1.82	13.60 \pm 1.69
	1 \leq X \leq 5 yıl	17	16.25 \pm 1.08	16.17 \pm 1.32
	5 < X \leq 10 yıl	13	14.76 \pm 1.45	14.70 \pm 1.47

Diyaliz sonrası hasta grubunda ele alınan faktörlerin etki payları ile düzeltilmiş GPx değerleri elde edilmiştir. Düzeltilmemiş ve düzeltilmiş GPx düzeyleri Tablo 33’de görülmektedir.

Tablo 33.Diyaliz sonrası hastaların düzeltilmemiş ve düzeltilmiş GPx düzeyleri.

		GPx U/g Hb)		
		N	Düzeltilmemiş X±S.H.	Düzeltilmiş X±S.H.
CİNSİYET	Kadın	20	57.50±3.09	57.03±2.59
	Erkek	20	63.95±1.94	64.84±2.63
YAŞ	X ≤ 35	8	60.25±4.11	61.11±4.09
	35 < X ≤ 50	12	59.83±3.80	59.83±3.30
	X > 50	20	61.45±2.62	61.74±2.62
KUETELET İNDEKSİ (kg/m ²)	X < 21	12	56.42±4.05	56.50±3.37
	21 ≤ X ≤ 25	15	64.47±2.94	64.67±3.00
	X > 25	13	60.38±2.61	60.90±3.20
SİGARA İÇME DURUMU	İçiyor	20	58.55±2.33	58.75±2.61
	İçmiyor	9	59.89±5.00	59.89±3.82
	Bırakmış	11	65.36±3.41	65.87±3.50
DİYALİZ YAŞI	X < 1 yıl	10	59.10±4.34	59.64±3.66
	1 ≤ X ≤ 5 yıl	17	61.59±2.82	62.00±2.86
	5 < X ≤ 10 yıl	13	60.85±3.18	60.75±3.19

Diyaliz sonrası hasta grubunda ele alınan faktörlerin etki payları ile düzeltilmiş SOD değerleri elde edilmiştir. Düzeltilmemiş ve düzeltilmiş SOD düzeyleri Tablo 34’de görülmektedir.

Tablo 34. Diyaliz sonrası hastaların düzeltilmemiş ve düzeltilmiş SOD düzeyleri.

		SOD (mg/L)		
		N	Düzeltilmemiş X±S.H.	Düzeltilmiş X±S.H.
CİNSİYET	Kadın	20	234.70±19.35	233.26±20.47
	Erkek	20	248.45±19.27	251.89±20.73
YAŞ	X ≤ 35	8	269.50±30.08	264.70±32.29
	35 < X ≤ 50	12	246.08±26.17	246.08±26.08
	X > 50	20	227.70±18.78	229.45±20.68
KUETELET İNDEKSİ (kg/m ²)	X < 21	12	217.08±21.59	217.29±26.63
	21 ≤ X ≤ 25	15	238.60±24.13	241.56±23.63
	X > 25	13	267.61±23.39	264.66±25.26
SİGARA İÇME DURUMU	İçiyor	20	254.65±21.30	256.44±20.63
	İçmiyor	9	234.22±29.66	234.22±30.11
	Bırakmış	11	223.82±19.59	226.29±27.58
DİYALİZ YAŞI	X < 1 yıl	10	267.30±30.91	263.32±28.85
	1 ≤ X ≤ 5 yıl	17	238.24±16.87	241.44±22.54
	5 < X ≤ 10 yıl	13	226.15±26.80	228.25±25.16

Kontrol grubunda ele alınan faktörlerin etki payları ile düzeltilmiş MDA değerleri elde edilmiştir. Düzeltilmemiş ve düzeltilmiş MDA düzeyleri Tablo 35’de görülmektedir.

Tablo 35. Kontrol grubunun düzeltilmemiş ve düzeltilmiş MDA düzeyleri.

		MDA ($\mu\text{mol/L}$)		
		N	Düzeltilmemiş X \pm S.H.	Düzeltilmiş X \pm S.H.
CİNSİYET	Kadın	20	3.49 \pm 0.26	3.49 \pm 0.24
	Erkek	20	3.18 \pm 0.23	3.18 \pm 0.25
YAŞ	X \leq 35	12	3.21 \pm 0.28	3.20 \pm 0.31
	35 < X \leq 50	18	3.62 \pm 0.26	3.65 \pm 0.26
	X > 50	10	2.97 \pm 0.35	3.09 \pm 0.34
KUETELET İNDEKSİ (kg/m ²)	X < 21	8	3.55 \pm 0.36	3.47 \pm 0.38
	21 \leq X \leq 25	15	3.08 \pm 0.25	3.15 \pm 0.29
	X > 25	17	3.46 \pm 0.29	3.50 \pm 0.27
SİGARA İÇME DURUMU	İçiyor	17	3.35 \pm 0.21	3.40 \pm 0.27
	İçmiyor	14	2.97 \pm 0.28	2.96 \pm 0.29
	Bırakmış	9	3.87 \pm 0.44	3.80 \pm 0.36

Kontrol grubunda ele alınan faktörlerin etki payları ile düzeltilmiş β -Karoten değerleri elde edilmiştir. Düzeltilmemiş ve düzeltilmiş β -Karoten düzeyleri Tablo 36'de görülmektedir.

Tablo 36. Kontrol grubunun düzeltilmemiş ve düzeltilmiş β -Karoten düzeyleri.

		β -Karoten ($\mu\text{g/mL}$)		
		N	Düzeltilmemiş X \pm S.H.	Düzeltilmiş X \pm S.H.
CİNSİYET	Kadın	20	0.64 \pm 0.04	0.64 \pm 0.04
	Erkek	20	0.58 \pm 0.04	0.61 \pm 0.04
YAŞ	X \leq 35	12	0.71 \pm 0.04	0.71 \pm 0.05
	35 < X \leq 50	18	0.60 \pm 0.04	0.61 \pm 0.04
	X > 50	10	0.51 \pm 0.05	0.52 \pm 0.05
KUETELET İNDEKSİ (kg/m ²)	X < 21	8	0.67 \pm 0.06	0.67 \pm 0.06
	21 \leq X \leq 25	15	0.61 \pm 0.03	0.63 \pm 0.04
	X > 25	17	0.58 \pm 0.05	0.60 \pm 0.04
SİGARA İÇME DURUMU	İçiyor	17	0.58 \pm 0.04	0.59 \pm 0.04
	İçmiyor	14	0.59 \pm 0.05	0.61 \pm 0.04
	Bırakmış	9	0.70 \pm 0.06	0.69 \pm 0.05

Kontrol grubunda ele alınan faktörlerin etki payları ile düzeltilmiş vitamin C değerleri elde edilmiştir. Düzeltilmemiş ve düzeltilmiş vitamin C düzeyleri Tablo 37’de görülmektedir.

Tablo 37. Kontrol grubunun düzeltilmemiş ve düzeltilmiş vitamin C düzeyleri.

		Vitamin C ($\mu\text{g/mL}$)		
		N	Düzeltilmemiş $\bar{X} \pm \text{S.H.}$	Düzeltilmiş $\bar{X} \pm \text{S.H.}$
CİNSİYET	Kadın	20	8.06 \pm 0.53	8.08 \pm 0.82
	Erkek	20	9.48 \pm 1.03	9.17 \pm 0.86
YAŞ	$X \leq 35$	12	9.30 \pm 0.96	9.36 \pm 1.05
	$35 < X \leq 50$	18	9.31 \pm 1.06	8.89 \pm 0.86
	$X > 50$	10	7.18 \pm 0.56	6.81 \pm 1.17
KUETELET İNDEKSİ (kg/m^2)	$X < 21$	8	8.04 \pm 1.23	7.91 \pm 1.29
	$21 \leq X \leq 25$	15	8.79 \pm 0.71	8.83 \pm 0.95
	$X > 25$	17	9.10 \pm 1.11	8.70 \pm 0.91
SİGARA İÇME DURUMU	İçiyor	17	10.11 \pm 1.15	9.90 \pm 0.93
	İçmiyor	14	7.81 \pm 0.69	7.90 \pm 0.98
	Bırakmış	9	7.74 \pm 0.66	7.69 \pm 1.22

Kontrol grubunda ele alınan faktörlerin etki payları ile düzeltilmiş vitamin E değerleri elde edilmiştir. Düzeltilmemiş ve düzeltilmiş vitamin E düzeyleri Tablo 38'de görülmektedir.

Tablo 38. Kontrol grubunun düzeltilmemiş ve düzeltilmiş vitamin E düzeyleri.

		Vitamin E ($\mu\text{g/mL}$)		
		N	Düzeltilmemiş $X \pm S.H.$	Düzeltilmiş $X \pm S.H.$
CİNSİYET	Kadın	20	11.23 \pm 0.68	11.16 \pm 0.85
	Erkek	20	11.93 \pm 0.87	12.16 \pm 0.88
YAŞ	$X \leq 35$	12	11.49 \pm 0.95	11.47 \pm 1.08
	$35 < X \leq 50$	18	11.72 \pm 0.89	11.87 \pm 0.91
	$X > 50$	10	11.43 \pm 1.10	11.35 \pm 1.21
KUETELET İNDEKSİ (kg/m^2)	$X < 21$	8	11.99 \pm 0.96	11.98 \pm 1.33
	$21 \leq X \leq 25$	15	11.29 \pm 1.12	11.32 \pm 0.97
	$X > 25$	17	11.63 \pm 0.75	11.66 \pm 0.93
SİGARA İÇME DURUMU	İçiyor	17	11.35 \pm 0.87	11.11 \pm 0.96
	İçmiyor	14	11.25 \pm 0.88	11.30 \pm 1.01
	Bırakmış	9	12.53 \pm 1.24	12.61 \pm 1.26

Kontrol grubunda ele alınan faktörlerin etki payları ile düzeltilmiş GPx değerleri elde edilmiştir. Düzeltilmemiş ve düzeltilmiş GPx düzeyleri Tablo 39'de görülmektedir.

Tablo 39. Kontrol grubunun düzeltilmemiş ve düzeltilmiş GPx düzeyleri.

		GPx (U/g Hb)		
		N	Düzeltilmemiş X±S.H.	Düzeltilmiş X±S.H.
CİNSİYET	Kadın	20	67.20±3.29	67.33±3.43
	Erkek	20	66.30±3.37	64.29±3.57
YAŞ	X ≤ 35	12	63.58±4.79	63.79±4.39
	35 < X ≤ 50	18	68.83±3.77	67.43±3.70
	X > 50	10	66.80±3.09	66.89±4.90
KUETELET İNDEKSİ (kg/m ²)	X < 21	8	63.62±5.71	63.58±5.38
	21 ≤ X ≤ 25	15	66.93±4.11	66.53±3.95
	X > 25	17	68.06±3.30	66.99±3.78
SİGARA İÇME DURUMU	İçiyor	17	69.94±3.09	70.34±3.88
	İçmiyor	14	67.43±2.83	66.82±4.11
	Bırakmış	9	59.67±7.21	59.33±5.10

Kontrol grubunda ele alınan faktörlerin etki payları ile düzeltilmiş SOD değerleri elde edilmiştir. Düzeltilmemiş ve düzeltilmiş SOD düzeyleri Tablo 40'de görülmektedir.

Tablo 40. Kontrol grubunun düzeltilmemiş ve düzeltilmiş SOD düzeyleri.

		SOD (mg/L)		
		N	Düzeltilmemiş X±S.H.	Düzeltilmiş X±S.H.
CİNSİYET	Kadın	20	349.25±21.22	345.85±23.61
	Erkek	20	316.95±23.27	323.22±24.56
YAŞ	X ≤ 35	12	336.25±31.15	337.13±30.15
	35 < X ≤ 50	18	323.00±22.66	326.16±25.44
	X > 50	10	347.50±33.04	350.26±33.70
KUETELET	X < 21	8	335.37±34.85	340.26±37.00
İNDEKSİ (kg/m ²)	21 ≤ X ≤ 25	15	336.80±27.14	333.97±27.15
	X > 25	17	328.76±24.57	335.12±26.01
SİGARA	İçiyor	17	300.82±26.47	301.25±26.66
İÇME DURUMU	İçmiyor	14	371.71±23.18	371.80±28.26
	Bırakmış	9	334.00±28.99	334.27±35.06

Diyaliz öncesi hastalarda cinsiyete göre yapılan değerlendirmede; kadın ve erkeklerin MDA, β-Karoten, vitamin C, vitamin E, SOD ve GPx değerleri arasında istatistiksel olarak anlamlı bir farklılık bulunmamıştır(p>0.05)(Tablo 41).

Diyaliz öncesi hastalarda kuetelet indeksine göre yapılan değerlendirmede; $X < 21$, $21 \leq X \leq 25$ ve $X > 25$ kuetelet gruplarında MDA, β -Karoten, vitamin C, vitamin E, SOD ve GPx değerleri arasında istatistiksel olarak anlamlı bir farklılık bulunmamıştır($p > 0.05$)(Tablo 43).

Tablo 43. Diyaliz öncesi hastalarda kuetelet indeksine göre kan parametrelerinin karşılaştırılması.

	N	MDA	β -Karoten	Vitamin C	Vitamin E	SOD	GPx
$X < 21$	12	6.19 \pm 0.69	0.60 \pm 0.06	5.44 \pm 0.59	14.00 \pm 1.27	217.08 \pm 21.59	56.42 \pm 4.05
$21 \leq X \leq 25$	15	6.26 \pm 0.48	0.61 \pm 0.03	4.40 \pm 0.78	15.73 \pm 1.44	238.60 \pm 24.13	64.47 \pm 2.94
$X > 25$	13	5.94 \pm 0.68	0.57 \pm 0.04	3.33 \pm 0.43	15.24 \pm 1.45	267.62 \pm 23.39	60.38 \pm 2.62
p		> 0.05	> 0.05	> 0.05	> 0.05	> 0.05	> 0.05

Diyaliz öncesi hastalarda sigara içme durumuna göre yapılan değerlendirmede; sigara içen, sigara içmeyen ve sigarayı bırakmış gruplarda MDA, β -Karoten, vitamin C, vitamin E, SOD ve GPx değerleri arasında istatistiksel olarak anlamlı bir farklılık bulunmamıştır($p > 0.05$)(Tablo 44).

Diyaliz öncesi hastalarda diyaliz yaşına göre yapılan değerlendirmede; $X < 1$ yıl, $1 \leq X \leq 5$ yıl ve $5 < x \leq 10$ yıl gruplarında MDA, β -

Diyaliz sonrası hastalarda cinsiyete göre yapılan değerlendirmede; kadın ve erkeklerin MDA, β -Karoten, vitamin C, vitamin E ve SOD değerleri arasında istatistiksel olarak anlamlı bir farklılık bulunmamıştır ($p>0.05$)(Tablo 46).

Tablo 46. Diyaliz sonrası hastalarda cinsiyete göre kan parametrelerinin karşılaştırılması.

	N	MDA	β -Karoten	Vitamin C	Vitamin E	SOD	GPx
Kadın	20	6.00 \pm 0.49	0.61 \pm 0.04	4.24 \pm 0.55	14.50 \pm 1.23	234.70 \pm 19.36	57.50 \pm 3.09
Erkek	20	6.27 \pm 0.49	0.58 \pm 0.04	4.48 \pm 0.55	15.61 \pm 1.03	248.45 \pm 19.27	63.95 \pm 1.94
p		> 0.05	> 0.05	> 0.05	> 0.05	> 0.05	> 0.05

Diyaliz sonrası hastalarda yaşa göre yapılan değerlendirmede; $X \leq 35$, $35 < X \leq 50$ ve $X > 50$ yaş gruplarında MDA, β -Karoten, vitamin C, vitamin E, SOD ve GPx değerleri arasında istatistiksel olarak anlamlı bir farklılık bulunmamıştır ($p>0.05$)(Tablo 47).

Diyaliz sonrası hastalarda kuetelet indeksine göre yapılan değerlendirmede; $X < 21$, $21 \leq X \leq 25$ ve $X > 25$ kuetelet gruplarında MDA, β -Karoten, vitamin C, vitamin E, SOD ve GPx değerleri arasında istatistiksel olarak anlamlı bir farklılık bulunmamıştır ($p>0.05$)(Tablo 48).

Diyaliz sonrası hastalarda sigara içme durumuna göre yapılan değerlendirmede; sigara içen, sigara içmeyen ve sigarayı bırakmış gruplarda MDA, β -Karoten, vitamin C, vitamin E, SOD ve GPx değerleri arasında istatistiksel olarak anlamlı bir farklılık bulunmamıştır($p>0.05$)(Tablo 49).

Tablo 49. Diyaliz sonrası hastalarda sigara içme durumuna göre kan parametrelerinin karşılaştırılması.

	N	MDA	β -Karoten	Vitamin C	Vitamin E	SOD	GPx
İçiyor	20	5.56 \pm 0.41	0.56 \pm 0.03	3.38 \pm 0.49	14.62 \pm 1.18	254.65 \pm 21.30	58.55 \pm 2.33
İçmiyor	9	6.61 \pm 0.69	0.69 \pm 0.05	5.10 \pm 0.80	14.10 \pm 1.15	234.22 \pm 29.66	59.89 \pm 5.00
Bırakmış	11	6.79 \pm 0.80	0.59 \pm 0.05	4.63 \pm 0.87	16.62 \pm 1.74	223.82 \pm 19.60	65.36 \pm 3.41
p		> 0.05	> 0.05	> 0.05	> 0.05	> 0.05	> 0.05

Diyaliz sonrası hastalarda diyaliz yaşına göre yapılan değerlendirmede; $X < 1$ yıl, $1 \leq X \leq 5$ yıl ve $5 < x \leq 10$ yıl gruplarında MDA, β -Karoten, vitamin C, vitamin E, SOD ve GPx değerleri arasında istatistiksel olarak anlamlı bir farklılık bulunmamıştır ($p>0.05$) (Tablo 50).

Kontrol grubunda yaşa göre yapılan değerlendirmede; $X \leq 35$, $35 < X \leq 50$ ve $X > 50$ yaş gruplarında MDA, vitamin C, vitamin E, SOD ve GPx değerleri arasında istatistiksel olarak anlamlı bir farklılık bulunmazken ($p > 0.05$), β -Karoten değerlerinin yaş ile anlamlı bir derecede azaldığı görülmüştür ($p < 0.05$) (Tablo 52).

Tablo 52. Kontrol grubunda yaşa göre kan parametrelerinin karşılaştırılması.

	N	MDA	β -Karoten	Vitamin C	Vitamin E	SOD	GPx
$X \leq 35$	12	3.21 \pm 0.28	0.71 \pm 0.04	9.30 \pm 0.96	11.49 \pm 0.95	336.25 \pm 31.15	63.58 \pm 4.79
$35 < X \leq 50$	18	3.62 \pm 0.26	0.60 \pm 0.04	9.31 \pm 1.06	11.72 \pm 0.89	323.00 \pm 22.66	68.83 \pm 3.77
$X > 50$	10	2.97 \pm 0.35	0.51 \pm 0.05	7.18 \pm 0.56	11.44 \pm 1.11	347.50 \pm 33.04	66.80 \pm 3.09
p		> 0.05	* < 0.05	> 0.05	> 0.05	> 0.05	> 0.05

Kontrol grubunda kuetelet indeksine göre yapılan değerlendirmede; $X < 21$, $21 \leq X \leq 25$ ve $X > 25$ kuetelet gruplarında MDA, β -Karoten, vitamin C, vitamin E, SOD ve GPx değerleri arasında istatistiksel olarak anlamlı bir farklılık bulunmamıştır ($p > 0.05$) (Tablo 53).

Diyaliz öncesi, diyaliz sonrası ve kontrol gruplarında ölçülen kan parametreleri arasındaki korelasyonlar Tablo 55, Tablo 56 ve Tablo 57'de görülmektedir.

Tablo 55. Diyaliz öncesi hastalarda ölçülen kan parametreleri arasındaki korelasyon*.

	Vitamin C	Vitamin E	β -Karoten	MDA	GPx	SOD	Kolesterol	Trigliserit
Vitamin C	1.0000 0.000	0.2217 0.169	-0.0920 0.572	-0.1727 0.287	-0.0272 0.868	-0.1832 0.258	-0.0821 0.614	-0.1351 0.406
Vitamin E	0.2217 0.169	1.0000 0.000	-0.2098 0.194	-0.0788 0.629	-0.0084 0.959	0.1917 0.236	0.1930 0.233	0.0862 0.597
β -Karoten	-0.0920 0.572	-0.2098 0.194	1.0000 0.000	0.0078 0.962	-0.1761 0.277	-0.1013 0.534	0.0137 0.933	0.0396 0.809
MDA	-0.1727 0.287	-0.0788 0.629	0.0078 0.962	1.0000 0.000	0.0645 0.692	-0.1714 0.290	0.1521 0.349	0.1702 0.294
GPx	-0.0272 0.868	-0.0084 0.959	-0.1761 0.277	0.0645 0.692	1.0000 0.000	0.1768 0.275	-0.3209 0.043	-0.2462 0.126
SOD	-0.1832 0.258	0.1917 0.236	-0.1013 0.534	-0.1714 0.290	0.1768 0.275	1.0000 0.000	-0.0685 0.675	0.0918 0.573
Kolesterol	-0.0821 0.614	0.1930 0.233	0.0137 0.933	0.1521 0.349	-0.3209 0.043	-0.0685 0.675	1.0000 0.000	0.6266 0.001
Trigliserit	-0.1351 0.406	0.0862 0.597	0.0396 0.809	0.1702 0.294	-0.2462 0.126	0.0918 0.573	0.6266 0.001	1.0000 0.000
Albümün	0.0272 0.868	-0.0779 0.633	0.0212 0.897	-0.0908 0.577	-0.2039 0.207	0.1466 0.367	0.0385 0.813	0.0444 0.785
Bilirubin	0.1403 0.388	-0.1047 0.520	-0.0120 0.941	0.1581 0.330	0.3614 0.022	0.1878 0.246	-0.2572 0.109	-0.1465 0.367
Hemoglobin	0.0816 0.617	-0.1911 0.237	-0.0122 0.940	0.0814 0.618	-0.1985 0.219	-0.1236 0.448	-0.0446 0.785	-0.0492 0.763
Kreatinin	-0.0388 0.812	0.0033 0.984	0.2655 0.098	-0.2162 0.180	-0.0593 0.716	0.1321 0.416	-0.2716 0.090	-0.0699 0.668
Total protein	0.0021 0.990	0.1803 0.266	-0.1072 0.510	0.0154 0.925	0.1998 0.216	0.0254 0.876	-0.0571 0.726	-0.0975 0.550
Üre	-0.2753 0.086	0.0438 0.788	0.1474 0.364	0.0774 0.635	0.0488 0.765	-0.0923 0.571	-0.0847 0.603	0.0495 0.762
Ürik asit	-0.1168 0.473	-0.0857 0.599	0.1779 0.272	0.0590 0.718	-0.1923 0.234	-0.3179 0.046	0.0511 0.754	0.0458 0.779

Tablo 55'ün devamı. Diyaliz öncesi hastalarda ölçülen kan parametreleri arasındaki korelasyon

	Albümin	Bilirubin	Hemoglobin	Kreatinin	Total protein	Üre	Ürik asit
Albümin	1.0000 0.000	0.0690 0.672	0.4231 0.007	0.3033 0.057	-0.0258 0.874	-0.0181 0.912	-0.1423 0.381
Bilirubin	0.0690 0.672	1.0000 0.000	-0.1188 0.465	0.2098 0.194	0.1282 0.431	0.1183 0.467	0.0457 0.779
Hemoglobin	0.4231 0.007	-0.1188 0.465	1.0000 0.000	0.2663 0.097	-0.1598 0.325	-0.963 0.554	0.0511 0.754
Kreatinin	0.3033 0.057	0.2098 0.194	0.2663 0.097	1.0000 0.000	-0.0702 0.667	0.2747 0.086	0.1479 0.362
Total protein	-0.0258 0.874	0.1282 0.431	-0.1598 0.325	-0.0702 0.667	1.0000 0.000	0.1733 0.285	0.2634 0.101
Üre	-0.0181 0.912	0.1183 0.467	-0.963 0.554	0.2747 0.086	0.1733 0.285	1.0000 0.000	0.1617 0.319
Ürik asit	-0.1423 0.381	0.0457 0.779	0.0511 0.754	0.1479 0.362	0.2634 0.101	0.1617 0.319	1.0000 0.000

*Her test için ilk sıra korelasyon katsayısını (r), ikinci sıra olasılığı göstermektedir.

Diyaliz öncesi hasta grubunda kolesterol ile trigliserit, bilirubin ile GPx ve albümin ile hemoglobin değerleri arasında anlamlı korelasyon bulunmuştur($p<0.01$, $p<0.05$ ve $p<0.01$).

Tablo56. Diyaliz sonrası hastalarda ölçülen kan parametreleri arasındaki korelasyon*.

	Vitamin C	Vitamin E	β -Karoten	MDA	GPx	SOD	Kolesterol	Trigliserit
Vitamin C	1.0000 0.000	0.0109 0.947	-0.0160 0.922	-0.3147 0.048	0.0299 0.855	-0.3257 0.040	-0.0835 0.608	-0.2339 0.146
Vitamin E	0.0109 0.947	1.0000 0.000	-0.2877 0.072	0.0781 0.632	0.1405 0.387	0.1913 0.237	0.3791 0.016	0.4170 0.007
β -Karoten	-0.0160 0.922	-0.2877 0.072	1.0000 0.000	0.0342 0.834	-0.0932 0.567	-0.0256 0.875	-0.1832 0.258	0.0482 0.768
MDA	-0.3147 0.048	0.0781 0.632	0.0342 0.834	1.0000 0.000	0.2267 0.160	0.0689 0.673	-0.1401 0.389	0.0236 0.885
GPx	0.0299 0.855	0.1405 0.387	-0.0932 0.567	0.2267 0.160	1.0000 0.000	0.3222 0.043	0.0005 0.998	0.1133 0.486
SOD	-0.3257 0.040	0.1913 0.237	-0.0256 0.875	0.0689 0.673	0.3222 0.043	1.0000 0.000	0.0631 0.699	0.1227 0.451
Kolesterol	-0.0835 0.608	0.3791 0.016	-0.1832 0.258	-0.1401 0.389	0.0005 0.998	0.0631 0.699	1.0000 0.000	0.6266 0.001
Trigliserit	-0.2339 0.146	0.4170 0.007	0.0482 0.768	0.0236 0.885	0.1133 0.486	0.1227 0.451	0.6266 0.001	1.0000 0.000
Albumin	0.1222 0.452	-0.1252 0.442	0.1135 0.486	0.0191 0.907	-0.2591 0.106	-0.2020 0.211	0.0385 0.813	0.0444 0.785
Bilirubin	0.0848 0.603	-0.0742 0.649	0.0525 0.748	0.3702 0.019	0.4098 0.009	0.1502 0.355	-0.2572 0.109	-0.1465 0.367
Hemoglobin	0.1076 0.509	-0.0117 0.943	-0.0327 0.841	0.0110 0.946	-0.3170 0.046	-0.2607 0.104	-0.0446 0.785	-0.0492 0.763
Kreatinin	-0.0778 0.633	-0.1427 0.380	0.3653 0.020	-0.1081 0.507	0.0452 0.782	0.1102 0.498	-0.2842 0.076	-0.1005 0.537
Total protein	0.1348 0.407	0.0171 0.916	-0.1920 0.235	0.1095 0.501	0.1270 0.435	0.1843 0.255	-0.0571 0.726	-0.0975 0.550
Üre	-0.2486 0.122	0.1186 0.466	0.1526 0.347	0.1359 0.403	0.1653 0.308	0.0589 0.718	-0.0706 0.665	0.0034 0.983
Ürik asit	-0.1575 0.332	0.0290 0.859	-0.0100 0.951	0.1146 0.481	-0.0289 0.860	-0.072 0.726	0.1456 0.370	0.0458 0.779

Tablo 56'in devamı. Diyaliz sonrası hastalarda ölçülen kan parametreleri arasındaki korelasyon.

	Albümin	Bilirubin	Hemoglobin	Kreatinin	Total protein	Üre	Ürik asit
Albümin	1.0000 0.000	0.0690 0.672	0.4231 0.007	0.2459 0.126	-0.0258 0.874	-0.0854 0.600	-0.1423 0.381
Bilirubin	0.0690 0.672	1.0000 0.000	-0.1188 0.465	0.1974 0.222	0.1282 0.431	0.0181 0.912	0.0457 0.779
Hemoglobin	0.4231 0.007	-0.1188 0.465	1.0000 0.000	0.2250 0.163	-0.1598 0.325	-0.0910 0.576	0.0511 0.754
Kreatinin	0.2459 0.126	0.1974 0.222	0.2250 0.163	1.0000 0.000	-0.0650 0.690	0.2261 0.161	0.1947 0.229
Total protein	-0.0258 0.874	0.1282 0.431	-0.1598 0.325	-0.0650 0.690	1.0000 0.000	0.1947 0.229	0.2634 0.101
Üre	-0.0854 0.600	0.0181 0.912	-0.0910 0.576	0.2261 0.161	0.1947 0.229	1.0000 0.000	0.1420 0.382
Ürik asit	-0.1423 0.381	0.0457 0.779	0.0511 0.754	0.1947 0.229	0.2634 0.101	0.1420 0.382	1.0000 0.000

*Her test için ilk sıra korelasyon katsayısını (r), ikinci sıra olasılığı göstermektedir.

Diyaliz sonrası hasta grubunda vitamin C ile SOD, vitamin E ile kolesterol, vitamin E ile trigliserit, MDA ile vitamin C, GPx ile SOD, trigliserit ile kolesterol, β -Karoten ile kreatinin ve albümin ile hemoglobin değerleri arasında anlamlı korelasyon bulunmuştur ($p < 0.05$, $p < 0.05$, $p < 0.01$, $p < 0.05$, $p < 0.05$, $p < 0.01$, $p < 0.05$, $p < 0.01$)

Tablo 57. Kontrol grubunda ölçülen kan parametreleri arasındaki korelasyon*.

	Vitamin C	Vitamin E	β -Karoten	MDA	GPx	SOD	Kolesterol	Trigliserit
Vitamin C	1.0000 0.000	-0.2429 0.131	0.0252 0.877	0.2007 0.214	0.1932 0.232	-0.4380 0.005	0.0420 0.797	0.0904 0.579
Vitamin E	-0.2429 0.131	1.0000 0.000	0.1809 0.264	0.0964 0.554	-0.1385 0.394	0.3590 0.023	-0.2422 0.132	0.0024 0.988
β -Karoten	0.0252 0.877	0.1809 0.264	1.0000 0.000	0.1837 0.257	-0.1174 0.471	0.2633 0.101	-0.2611 0.104	0.0445 0.785
MDA	0.2007 0.214	0.0964 0.554	0.1837 0.257	1.0000 0.000	0.1613 0.320	-0.0041 0.980	-0.0992 0.542	0.0516 0.752
GPx	0.1932 0.232	-0.1385 0.394	-0.1174 0.471	0.1613 0.320	1.0000 0.000	0.0554 0.734	0.1877 0.246	0.1724 0.287
SOD	-0.4380 0.005	0.3590 0.023	0.2633 0.101	-0.0041 0.980	0.0554 0.734	1.0000 0.000	0.0561 0.731	0.0549 0.737
Kolesterol	0.0420 0.797	-0.2422 0.132	-0.2611 0.104	-0.0992 0.542	0.1877 0.246	0.0561 0.731	1.0000 0.000	0.3397 0.032
Trigliserit	0.0904 0.579	0.0024 0.988	0.0445 0.785	0.0516 0.752	0.1724 0.287	0.0549 0.737	0.3397 0.032	1.0000 0.000
Albümin	0.0171 0.916	-0.0754 0.644	0.1623 0.317	0.1729 0.286	0.1091 0.503	0.0978 0.548	0.0268 0.869	0.2074 0.199
Bilirubin	0.0848 0.603	-0.0176 0.914	-0.1358 0.404	0.1263 0.437	-0.0159 0.922	0.0408 0.802	0.3094 0.052	-0.0266 0.871
Hemoglobin	0.0294 0.857	0.3288 0.038	0.0258 0.875	-0.1909 0.238	-0.2210 0.171	-0.0401 0.806	0.1404 0.387	0.1179 0.469
Kreatinin	0.0310 0.850	-0.0561 0.731	0.1469 0.366	0.0164 0.920	0.0757 0.642	0.0430 0.792	0.0204 0.901	-0.1718 0.289
Total protein	-0.1256 0.440	0.2255 0.162	0.1355 0.404	0.1268 0.436	0.0221 0.893	0.0299 0.855	0.1304 0.423	0.2599 0.105
Üre	-0.0337 0.837	-0.1981 0.220	-0.2216 0.169	-0.3047 0.056	-0.1899 0.241	-0.0699 0.668	0.0221 0.893	0.1550 0.340
Ürik asit	0.0689 0.673	-0.0949 0.560	0.2218 0.169	0.0720 0.659	-0.1770 0.275	0.1001 0.539	0.2069 0.200	0.2059 0.202

Tablo 57'ün devamı. Kontrol grubunda ölçülen kan parametreleri arasındaki korelasyon.

	Albümin	Bilirubin	Hemoglobin	Kreatinin	Total protein	Üre	Ürik asit
Albümin	1.0000 0.000	-0.3225 0.042	0.0708 0.664	-0.1133 0.486	0.1255 0.440	-0.0634 0.697	0.2850 0.075
Bilirubin	-0.3225 0.042	1.0000 0.000	-0.0319 0.845	0.0116 0.943	-0.0523 0.748	0.0582 0.721	0.2491 0.121
Hemoglobin	0.0708 0.664	-0.0319 0.845	1.0000 0.000	-0.2668 0.096	0.1948 0.228	-0.1932 0.232	-0.0137 0.933
Kreatinin	-0.1133 0.486	0.0116 0.943	-0.2668 0.096	1.0000 0.000	0.1690 0.297	0.0006 0.997	-0.2161 0.180
Total protein	0.1255 0.440	-0.0523 0.748	0.1948 0.228	0.1690 0.297	1.0000 0.000	-0.0331 0.839	0.0611 0.708
Üre	-0.0634 0.697	0.0582 0.721	-0.1932 0.232	0.0006 0.997	-0.0331 0.839	1.0000 0.000	0.1206 0.459
Ürik asit	0.2850 0.075	0.2491 0.121	-0.0137 0.933	-0.2161 0.180	0.0611 0.708	0.1206 0.459	1.0000 0.000

*Her test için ilk sıra korelasyon katsayısını (r), ikinci sıra olasılığı göstermektedir.

Kontrol grubunda vitamin E ile SOD, vitamin C ile SOD, kolesterol ile trigliserit ve albümin ile bilirubin değerleri arasında anlamlı korelasyon bulunmuştur ($p<0.05$, $p<0.01$, $p<0.05$ ve $p<0.05$).

5. TARTIŞMA VE SONUÇ

Serbest radikal reaksiyonları bir çok hastalığın patojenezinde önemli faktörler olarak göz önünde bulundurulmaktadır. Hemodiyaliz uygulanan kronik böbrek yetmezlikli hastalarda fazla miktarda serbest radikal üretimi veya düşük antioksidan düzeyleri ile oluşan oksidatif stresin varlığı bildirilmektedir¹⁰.

Glomerüler hastalıklarda rol oynayabilen reaktif oksijen metabolitlerinin potansiyel kaynaklarından ilki lökositlerdir. Bazı insan glomerülonefritleri ve deneysel olarak oluşturulmuş glomerülonefritler, nötrofiller ve/veya monositler tarafından glomerüllerin infiltre olması ile karakterizedir. Glomerüler hasarda mediyatör olarak lökositlerin önemi, glomerüler hasarın iyileşmesine önderlik eden nötrofillerin ve monositlerin azaldığı deneyler ile gösterilmektedir. Her ne kadar glomerüler hasarın lökositlerden enzimlerin salınmasına bağlı olduğu belirtilse de, diğer dokularla ilgili çalışmalar ve glomerüler hasar ile ilgili yeni yapılan çalışmalar nötrofil türevli reaktif oksijen metabolitlerinin de doku hasarında önemli rol oynadıklarını göstermektedir¹⁶⁵.

Çözünür ve özel uyarı ile plazma membran düzensizliğine cevap olarak nötrofiller ve monositler/makrofajlar sadece enzimler salgılamazlar, aynı zamanda oksijen alımındaki önemli artış ile solunumla yanma olayını da sergilerler. Oksijen alımındaki artışın fagositoz için gerekli olan enerjiyi sağlamak amacıyla olduğu düşünülmektedir. Ancak nötrofillerle fagositoz anaerobik olarak

da olabilmektedir ve bazı uyarılar solunumla yanma olayını başlatabilmektedirler⁹⁹.

Artmış oksijen alınımının, oksijenin süperoksit anyonuna tek elektron redüksiyonunu kataliz eden plazma membran bağlı enzim sistemine dayandığı bilinmektedir. Süperoksit anyonu dismutaz reaksiyonuyla hidrojen peroksit üretimi için en önemli kaynak olarak görülmektedir. Gerek süperoksit anyonu gerekse hidrojen peroksit, hidroksil radikali ve hipokloröz asit gibi daha reaktif oksidanların oluşumunda rol oynayabilmektedir. Reaktif oksijen metabolitleri, nötrofil türevli myeloperoksidaz ile hipokloröz asidi içeren oldukça reaktif toksik ürünleri oluşturmak üzere hidrojen peroksit metabolizmasının sonucu olarak da oluşabilmektedirler¹⁰⁰.

Oksidatif yanma olayının başlaması için fagositozun özel olmadığı, aynı zamanda plazma membranındaki düzensizliğin de oksidatif yanma olayında kritik bir önem taşıdığı görülmektedir. Artık ilgi bazı immun yanıtların gösterilmesi yönüne kaymıştır¹³⁰.

Glomerüler hastalıklarda rol oynayabilen reaktif oksijen metabolitlerinin potansiyel kaynaklarından ikincisi glomerüler hücrelerdir. İlerleyici glomerülo nefritte reaktif oksijen metabolitleri için tek potansiyel kaynak nötrofillerin ve monositlerin infiltrasyonu iken, ilerleyici olmayan glomerülo nefritte glomerülde bulunan mezenşiyal hücreler gibi fagositoz yapan benzeri hücrelerin varlığından dolayı glomerüler hücreler de plazma membran

düzensizliğine cevap olarak reaktif oksijen metabolitlerini oluşturabilmektedirler¹⁶⁶.

Plazma membran düzensizliğinin nedeni olarak nötral proteazlar gösterilmiştir. Yapılan çalışmalar plazma membran ilişkili serin proteazların uyarıya yanıt olarak süperoksit oluşturmak üzere nötrofiller, monositler ve alveolar makrofajlar için özel olduğunu göstermektedir⁹⁹. Glomerüler hastalıkta infiltrate lökositlerden ve/veya renal dokudan nötral proteazların salınabildiği ve sonuçta nötral proteazlara cevap olarak glomerüler hastalıklarda reaktif oksijen metabolitlerinin üretildiği düşünülmektedir¹⁰¹.

Mezenşiyal hücrelerin süperoksit ve hidrojen peroksit oluşturup oluşturmadığı incelendiğinde, kültürü yapılmış sıçan mezenşiyal hücrelerinin %50 civarında fagositik aktivite gösterdiği görülmüştür. Bu fagositik aktivite süperoksit anyonunun ve hidrojen peroksinin önemli artışı ile ilişkili bulunmuştur. Ayrıca, mezenşiyal hücreler arasıdonik asit salınmasına da neden olmuştur. Lipoksijenaz inhibitörleri kullanılarak, fagositoz etkilenmeksizin hidrojen peroksit oluşumu inhibe edilmiştir¹⁶⁷.

Öldürücü olmayan konsantrasyonlardaki membran atak komplekslerinin, prostaglandinler ve interlökin 1'i içeren bazı potansiyel inflamatuvar mediyatörlerin üretimini stimüle ettiği gösterilmiştir. Glomerüler mezenşiyal hücre membranı ile membran atak kompleksleri arasındaki etkileşim, süperoksit anyonunun ve hidrojen peroksinin üretimini stimüle etmektedir^{168,169}.

Mezenşiyal hücrelere ilave olarak glomerüler endotelial hücreler de reaktif oksijen metabolitlerinin önemli kaynaklarıdır¹⁷⁰.

Reaktif oksijen metabolitlerinin intraselüler kaynakları, mitokondriyal elektron transport zincir komponentleri, endoplazmik retikulum ve nüklear membran elektron transport sistemleri, prostaglandin sentetaz ve lipoksijenaz sistemleri, çözüner enzimler ve proteinler, endojen otookside edici bileşikler ve ksenobiyotikler ile metabolitleridir⁴⁶.

Reaktif oksijen metabolitlerinin artmış intraselüler üretiminin, adriyaminin kardiyotoksisitesini ve reperfüzyon hasarını içeren bazı hastalık durumlarında önemli olduğu düşünölmektedir. Diğer dokulardaki bu gözlemlerin glomerüler patofizyoloji ile ilişkili olduğu ileri sürölmektedir. Kardiyotoksisiteye neden olan adriyaminin tek dozunun intravenöz enjeksiyonu sıçanlarda nefrotik sendroma neden olmaktadır. Adriyaminin in vitro olarak verilmesi mitokondri ve mikrozomlarda süperoksit, hidrojen peroksit ve hidroksil radikali oluşumunu artırmaktadır. Kardiyotoksisite ile ilgili bilgi temel alınarak adriyaminin indöklü nefrotik sendrom, glomerüler hücreler tarafından intraselüler olarak oluşturulan reaktif oksijen metabolitlerinin proteinüri ile sonuçlanan renal hasara neden olabileceğini gösteren iyi bir model olarak görölmektedir^{171,172}. Böylece hem plazma düzensizliği hem intraselüler olarak reaktif oksijen metabolitleri için potansiyel kaynaklar, infiltre lökositler ve glomerüler hücrelerdir⁹⁹.

Proteinlerin üriner boşluğa girmesini engelleyen en önemli ultrafiltrasyon bariyeri olan glomerüler membrana lökositlerin zarar vererek

proteinüriye neden olabileceği kabul edilmektedir. Glomerüler membran degradasyonunda reaktif oksijen metabolitlerinin rolü stimüle nötrofiller kullanılarak incelendiğinde, stimüle nötrofillerin stimüle olmayan nötrofillere göre glomerüler membranda önemli degradasyona neden olduğu görülmüştür. Stimüle nötrofiller tarafından oluşturulan reaktif oksijen metabolitlerinin glomerüldeki cAMP içeriğini artırdığı ve buna bağlı olarak glomerüler hastalıkta nötrofillerin glomerüler fonksiyonunu ve inflamatuvar yanıtı değiştirebildiği ileri sürülmektedir. Reaktif oksijen metabolitleri glomerüldeki cAMP düzeylerini etkileyerek prostaglandin sentezini de artırabilmektedirler¹²⁹.

Reaktif oksijen metabolitlerinin proteolitik enzimlerle glomerüler membranın degradasyonunu etkileyebileceği de ileri sürülmektedir. Sıçan glomerüler membranının hidrojen peroksit ile muamele edilmesi proteolize duyarlılığı artırmaktadır¹⁷³.

Reaktif oksijen türlerinin düzeyleri, enzimatik temizleyicileri olan süperoksit dismutaz, glutatyon peroksidaz ve katalaz ile antioksidan moleküller olan vitamin E, β -karoten, vitamin C gibi biyokimyasal savunma mekanizmaları tarafından kontrol edilmektedir. Oksidan yapımı ile antioksidan aktivitesi arasındaki dengenin oksidan yönüne kayması oksidatif stres ile sonuçlanmaktadır. Serbest radikallerin aşırı üretilmesi veya antioksidan savunmadaki yetersizlikler organ ve doku hasarı oluşumuna kadar gidebilmektedir. Serbest radikal hasar çalışmalarında MDA başta olmak üzere lipid peroksidasyonu son ürünlerinin,

konjuge dienlerin, aldehitlerin veya antioksidanların ölçümü esas alınmaktadır^{174,175}.

Kronik böbrek yetmezliği olan hastalar yüksek kardiyovasküler mortalite riski taşımaktadırlar¹⁷⁶. Kardiyovasküler mortalite üzerine yaşın etkisi incelendiğinde, 55 yaşın üzerindeki hastalarda 35 yaşın altındaki hastalara göre dört kat daha fazla kardiyovasküler mortalite görülmektedir^{177,178}. Kronik böbrek yetmezliği insidansı 45 yaşın üzerinde artış göstermekte ve 65 yaşından itibaren hızla yükselmeye devam etmektedir¹⁷⁹. Kardiyovasküler mortalite üzerine cinsiyetin etkisi incelendiğinde, erkek hemodiyaliz hastalarının kadın hastalardan daha fazla sayıda olduğu ve erkek hastalarda kadın hastalara göre daha yüksek mortalitenin bulunduğu belirtilmektedir^{176,180}. Lipid peroksidasyonu ve antioksidan savunma üzerine yaşın, cinsiyetin, kuetelet indeksinin, sigara içme durumunun ve diyaliz yaşının etkisinin araştırıldığı çalışma sayısı çok azdır. Yapılan çalışmaların çoğunda ele alınan faktörler eşleştirilerek kan parametreleri karşılaştırılmıştır.

Kronik böbrek yetmezliği olan ve hemodiyaliz uygulanan hastaların MDA düzeylerinin sağlıklı kontrollere göre belirgin olarak yüksek olduğunu bildiren çalışmaların^{16,17,175,181-184} yanı sıra hasta ve kontroller arasında anlamlı bir farklılığın bulunmadığını bildiren çalışmalar da^{13,15,185} mevcuttur. Yaptığımız çalışmada, plazma MDA düzeyleri sağlıklı kişilerde ortalama olarak 3.34 ± 0.17 $\mu\text{mol/L}$, diyaliz öncesi hastalarda 6.69 ± 0.30 $\mu\text{mol/L}$ ve diyaliz sonrası hastalarda

6.14±0.34 µmol/L bulunmuştur. Kronik böbrek yetmezlikli hemodiyaliz hastalarının diyaliz öncesi ve diyaliz sonrası MDA düzeylerinin sağlıklı kontrollere göre anlamlı derecede yüksek olduğu görülmüştür (p<0.01)(Tablo 1,Tablo 2). Bulunan değerler literatürlerde bildirilen^{12,181,186,187} sonuçlar ile uyumludur.

Normal fizyolojik ve patolojik mekanizmalarla aktif oksijenden oluşan serbest radikaller özellikle serbest radikal lipidlerin ve MDA gibi yıkılım ürünlerinin oluşumuna neden olan membran yağ asitleri başta olmak üzere çeşitli moleküler yapılara atak yapabilir¹³. Lipid peroksidasyonunun bir göstergesi olan MDA düzeylerinde artış olduğu kronik böbrek yetmezliği olan hemodiyaliz uygulanan hastalarda bildirilmektedir¹⁸³. Ancak artmış MDA düzeylerinin böbrek hastalığı veya diyaliz işlemi nedeniyle olup olmadığı açık olarak bilinmemektedir. Hemodiyaliz nedeni ile lipid peroksidasyonundaki artış, diyaliz membranının kan ile biyolojik geçimsizliği neticesinde ortaya çıkabilir. Membran ile temas, membran komponentine ve membran indüklü kompleman aktivasyonuna duyarlılık nedeni ile allerjik reaksiyonlara neden olabilir. İmmün globülin A (Ig A) antibadileri histamin, araşidonik asit metabolitleri ve platelet aktive edici faktörleri salan mast hücrelerini aktive edebilir. Aktif nötrofiller fazla miktarda süperoksit anyonunu ve dolayısıyla diğer aktif oksijen türlerini ve lipid peroksidasyonunu oluşturur. Aktif lökositler diyaliz membranı ile temas ettiğinde lizozomlardan hidrolitik enzimler salınarak hücre plazma membranlarında hasar oluşturabilirler¹⁸⁸. Diğer taraftan plazma lipid peroksidasyonunun ölçüsü olarak

üremik hastalarda saptanan MDA, ansatüre yağ asitlerinin radikal aracılıklı oksidasyonu haricindeki kaynaklardan gelebilir. Kronik renal yetmezlikli hastalarda araşidonik asit metabolizmasında indüksiyon olduğu bildirilmektedir¹².

Suda çözünür lipid peroksidasyon ürünü olan MDA, normal koşullar altında kısmen idrarla atılmaktadır. Bununla birlikte vücutta oluşturulan MDA'nın ne kadarının böbrekler yolu ile atıldığı bilinmemektedir. Bunun için de kronik böbrek yetmezliği olan hastalardaki üremide artmış plazma MDA konsantrasyonunun artmış lipid peroksidasyonunu veya azalmış metabolik klirensi yansıtmıyıp yansıtmadığı bilinmemektedir¹⁸².

Hemodiyaliz uygulanan kronik renal yetmezliği olan hastalar sağlıklı kontroller ile karşılaştırıldığında antioksidan sistemlerle ilgili eser elementler ve lipid peroksidasyon düzeyleri yönünden farklılık olduğu bildirilmektedir. Plazma MDA düzeyleri kontrol düzeylerine göre yüksek bulunurken, diyaliz öncesi ve diyaliz sonrası MDA düzeyleri arasında farklılık gözlenmemektedir. Cu, Zn ve Se gibi eser elementlerin düzeylerinde, hastalarda kontrollere göre ve diyaliz sonrasında diyaliz öncesine göre düzensizlikler bulunduğu bildirilmektedir. Ayrıca Se ve vitamin E gibi antioksidan maddelerin diyetsetel eksikliği çeşitli rodent dokularında lipid peroksidasyonunda artışa neden olmaktadır. Sonuç olarak hastalardaki lipid peroksidasyonunun sebebinin eser elementlerdeki düzensizlikler olduğu düşünülmektedir¹⁸⁴.

Hemodiyaliz hastalarının demir depolarındaki artış (artmış ferritin düzeyleri), bu hastalarda artmış serbest radikal üretimine katkıda bulunabilmektedir¹⁷.

Kronik böbrek yetmezliği olan hemodiyaliz uygulanan hastaların eritrositlerinde lipid peroksidasyonunda artış olduğu bildirilmektedir. Eritrosit MDA'sındaki bu önemli artışın üremik hastalardaki eritrosit membran lipid peroksidasyonunun ispatı olduğu ileri sürülmektedir. Bu gözlenen artış, oksitleyici ajanların yanı sıra pentoz fosfat şantındaki azalmış aktiviteye bağlanmaktadır. NADPH azalması ve NAD'nin aşırı yapımı eritrosit membran lipid peroksidasyonundan sorumlu olan hidroksil radikallerinin oluşumuna önderlik etmektedir. Eritrosit lipid peroksidasyonu eritrosit membranında bol miktarda bulunan fosfatidil serin ve fosfatidil etanolamini içeren poliinsatüre yağ asitlerinde görülmektedir. Azalmış olan eritrosit poliinsatüre yağ asitleri hemolize duyarlılığı artırmaktadır¹⁸⁹.

Son zamanlarda ilgi, bir çok hastalığa katkıda bulunabilen antioksidan azalmasını gösteren total antioksidan kapasite üzerinde yoğunlaşmaktadır. Bunun, serbest radikal indüklü hasarın riskini tahmin etmede kullanışlı bir yol olabileceği ileri sürülmektedir. Serum antioksidan aktivitesi MDA oluşumunu inhibe eden serum aktivitesinin ölçülmesi ile tayin edilmektedir. Diyaliz uygulanan kronik renal yetmezliği olan hastalarda diyaliz öncesi antioksidan kapasitenin sağlıklı kontrollere göre önemli ölçüde arttığı bildirilmektedir¹⁸⁷. Bunun nedeni olarak yüksek serum ürik asit konsantrasyonu

gösterilmektedir. Hemodiyaliz ürik asit düzeyinde önemli düşüşe neden olduğu için diyaliz sonrasında antioksidan kapasitede anlamlı düzeyde bir düşme meydana gelebilmekte¹⁶ veya hemodiyaliz antioksidan kapasitede herhangi bir değişikliğe neden olmayabilmektedir¹⁸⁸.

Hemodiyaliz uygulanan üremik hastaların plazma MDA düzeyleri üzerine diyaliz işleminin etkisinin araştırıldığı çalışmaların bir kısmı^{16,182} diyaliz ile MDA düzeylerinde anlamlı bir düşme olduğunu bildirirken, bir kısmı¹⁸⁸ diyaliz ile artış olduğunu bildirmekte, önemli bir kısmı ise^{12,13,17,175,183-187} diyaliz öncesi ile diyaliz sonrası arasında anlamlı bir farklılığın bulunmadığını belirtmektedir. Çalışmamızda diyaliz sonrası MDA düzeyleri ($6.14 \pm 0.34 \mu\text{mol/L}$) diyaliz öncesi düzeylere ($6.69 \pm 0.30 \mu\text{mol/L}$) göre düşme göstermişse de istatistiksel olarak anlamlı bir farklılık bulunmamıştır ($p > 0.05$) (Tablo 3).

Diyaliz öncesi hasta grubu ile sağlıklı kontrol grubu arasında cinsiyete, yaşa, kütleli indekse ve sigara içme durumuna göre yapılan değerlendirmelerimizde hasta ve kontrol grupları arasında plazma MDA düzeyleri yönünden istatistiksel olarak anlamlı farklılıklar bulunmuştur ($p < 0.01$) (Tablo 5). Aynı şekilde diyaliz sonrası hasta ve sağlıklı kontrol grubu arasında da ele alınan faktörlere göre istatistiksel olarak anlamlı farklılık bulunmuştur ($p < 0.01$) (Tablo 11). Tek bir diyaliz uygulamasının serum antioksidan aktivitesini değiştirmediği bildirilmektedir¹⁸⁷. Diyaliz öncesi hasta ile diyaliz sonrası hasta plazma MDA düzeyleri arasında ele alınan faktörlere göre

anlamli farklılık bulunmamıştır ($p>0.05$)(Tablo 17). Kronik renal yetmezliği olan hastalarda total antioksidan kapasite üzerine yaşın ve cinsiyetin etkisi araştırıldığında anlamli bir farklılık olmadığı bildirilmektedir¹⁸⁷. Çalışmamızda da hasta ve kontrol grupları kendi aralarında karşılaştırıldığında anlamli bir farklılık gözlenmemiştir ($p>0.05$).

Plazmada ve eritrositlerde bulunan vitamin E membranlardaki yağ asitlerini lipid peroksidasyonuna karşı koruyan, lipitte çözünen önemli bir antioksidandır⁷⁰. Vitamin E peroksil radikallerini temizleyerek lipidleri korumaktadır⁸¹. Kronik böbrek yetmezliği olan ve hemodiyaliz uygulanan hastaların vitamin E düzeylerinin sağlıklı kontrollere göre anlamli derecede düşük olduğunu bildiren çalışmaların^{13,14} yanında, çalışmaların bir kısmı^{11,190} hastalardaki vitamin E düzeylerinin kontrollere göre anlamli derecede yüksek olduğunu, bir kısmı ise^{15-17,182,185,189} hasta ve kontroller arasında anlamli bir farklılığın bulunmadığını bildirmektedir. Çalışmamızda serum vitamin E düzeyleri ortalama olarak kontrol grubunda 11.58 ± 0.55 $\mu\text{g/mL}$, diyaliz öncesi hastalarda 13.40 ± 0.70 $\mu\text{g/mL}$ ve diyaliz sonrası hastalarda 15.05 ± 0.80 $\mu\text{g/mL}$ bulunmuştur. Kronik böbrek yetmezliği olan hastaların diyaliz öncesi ve diyaliz sonrası vitamin E düzeylerinin kontrol grubu değerlerine göre anlamli derecede yüksek olduğu görölmüştür($p<0.05$, $p<0.01$)(Tablo 1, Tablo 2).

Düzenli hemodiyaliz uygulanan kronik böbrek yetmezliği olan hastalarda vitamin E düzeylerinin, vücuttaki lipidlerde önemli bir hasar

oluşmadan önce reaktif oksijen türlerini elimine etmek maksadıyla tamponlayıcı kapasiteye sahip normal sınırlar içinde olduğu bildirilmektedir¹⁸².

Kronik böbrek yetmezliği olan hastalarda sağlıklı kontrollere göre daha yüksek vitamin E düzeyleri bulunduğunu bildiren çalışmalar, bu hastalardaki yüksek lipid konsantrasyonundan ötürü vitamin E/lipid oranının değişmediğini ileri sürmektedirler^{11,190}. Kronik glomerülonefritli ve nefrotik sendromlu hastalarda daha yüksek serum vitamin E düzeylerinin bulunmasının, hastalardaki albümin azalmasının sonucu olarak karaciğerde artmış protein ve lipid nedeniyle olabileceği düşünülmektedir¹⁹⁰.

Üremik hastalarda sağlıklı kontrollere göre azalmış vitamin E düzeylerinin bulunduğunu bildiren bir çalışma ise, hastalarda serbest radikallerin aşırı üretimi neticesinde antioksidan ajan olarak vitamin E'nin daha fazla tüketiminin olabileceği yorumunu yapmaktadır¹³.

Hemodiyaliz uygulanan üremik hastaların serum vitamin E düzeyleri üzerine diyaliz işleminin etkisinin araştırıldığı çalışmalarda, diyaliz öncesi ile diyaliz sonrası arasında anlamlı bir farklılığın bulunmadığı belirtilmektedir^{13,14,16,182,185}. Bulgularımıza göre, diyaliz sonrası vitamin E düzeyleri ($15.05 \pm 0.80 \mu\text{g/mL}$) diyaliz öncesine değerlere ($13.40 \pm 0.70 \mu\text{g/mL}$) göre artış göstermişse de istatistiksel olarak anlamlı bir farklılık bulunmamıştır ($p > 0.05$) (Tablo 3).

Hemodiyaliz ile vitamin E konsantrasyonu diyaliz öncesine göre anlamlı derecede artmaktadır. Fakat antioksidan/lipid oranı olarak gösterildiği zaman bu değerler arasında anlamlı bir farklılık gözlenmemektedir¹⁸².

Diyaliz öncesi hasta grubu ile sağlıklı kontrol grubu arasında cinsiyete göre yapılan değerlendirmede, kadın hasta grubunun vitamin E düzeyleri kontrol grubu değerlerine göre istatistiksel olarak anlamlı derecede yüksek bulunurken ($p < 0.05$); yaş, kuetelet indeksi ve sigara içme durumuna göre yapılan değerlendirmede hasta ve kontrol grupları arasında anlamlı farklılıklar bulunmamıştır ($p > 0.05$) (Tablo 8). Diyaliz sonrası hasta grubu ile kontrol grubu arasında cinsiyete göre yapılan değerlendirmede, diyaliz sonrası hasta grubunun vitamin E düzeyleri kontrol grubu değerlerine göre anlamlı derecede yüksek bulunmuştur ($p < 0.05$) (Tablo 14). Yaşa göre yapılan değerlendirmede, $x > 50$ yaş grubundaki diyaliz sonrası hasta grubunun vitamin E değerleri kontrol grubu değerlerine göre anlamlı derecede yüksek bulunmuştur ($p < 0.01$) (Tablo 14). Kuetelet indeksine göre yapılan değerlendirmede, $21 \leq X \leq 25$ ve $X > 25$ kuetelet grubundaki kontrollerin vitamin E düzeyleri diyaliz sonrası hasta grubu değerlerine göre anlamlı derecede düşük bulunmuştur ($p < 0.05$) (Tablo 14). Sigara içme durumuna göre ise sigara içen kontrol grubunun vitamin E düzeyleri diyaliz sonrası hasta grubu değerlerine göre anlamlı derecede düşük bulunmuştur ($p < 0.05$) (Tablo 14). Diyaliz öncesi hasta ile diyaliz sonrası hasta grubunun serum vitamin E düzeyleri arasında ele alınan faktörlere göre anlamlı farklılık bulunmamıştır ($p > 0.05$) (Tablo 20).

β -Karoten singlet oksijeni temizlediği gibi lipid fazında peroksil radikallerini nötralize ederek doku lipitlerini peroksidasyona karşı korumaktadır^{81,82}. Plazmada LDL ile birlikte taşınan β -karotenin LDL'yi oksidasyondan koruduğu ileri sürülmektedir⁸⁴. β -Karoten'in zincir kırıcı etkisi vitamin E'yi tamamlamaktadır. Hemodiyaliz uygulanan üremik hastaların serum β -karoten düzeyleri sağlıklı kişilerle karşılaştırıldığında anlamlı bir farklılığın gözlenmediği bildirildiği gibi^{17,182}, hemodiyaliz uygulanan hasta grubunun β -Karoten düzeylerinin kontrol grubu değerlerinden anlamlı derecede yüksek olduğu da bildirilmektedir¹¹. Yapılan bu çalışmada serum β -Karoten düzeyleri ortalama olarak sağlıklı kontrol grubunda $0.61 \pm 0.03 \mu\text{g/mL}$, diyaliz öncesi hasta grubunda $0.54 \pm 0.02 \mu\text{g/mL}$ ve diyaliz sonrası hasta grubunda $0.60 \pm 0.03 \mu\text{g/mL}$ bulunmuştur. Diyaliz öncesi β -Karoten değerlerinin kontrol grubu değerlerine göre anlamlı derecede düşük olduğu görülmüştür ($p < 0.05$)(Tablo 1).

Vitamin A retinol olarak et, balık, karaciğer, tereyağ ve yumurtadan; karotenoid olarak sebze ve meyvelerden sağlanmaktadır. Retinol barsaklar tarafından tamamen absorbe edilirken, β -Karotenin üçte biri absorbe edilebilmektedir. Bu nedenle β -Karoten içeren gıdaların fazla miktarda tüketilmesi serum düzeylerinde artışa neden olmaktadır. Kronik böbrek yetmezliği olan hastalarda β -Karoten düzeyleri mevsime bağlı olarak farklılık göstermektedir⁸⁸. Yaz mevsiminin sonunda β -Karoten düzeyleri mevsim başlangıcına göre istatistiksel olarak anlamlı derecede bir artış göstermektedir. Bu

hastalar renal fonksiyon bozukluğundan dolayı sınırlı meyve ve sebze tüketimi yapmasına rağmen, yiyecek alımındaki mevsimsel değişiklikler nedeniyle artmış β -Karoten düzeylerine sahiptirler¹⁹¹. Hemodiyaliz uygulanan kronik renal yetmezlikli hastalarda sağlıklı kontrollerle karşılaştırıldığında plazma β -Karoten yönünden farklılık gözlenmediği bildirilmektedir¹⁸². Bununla birlikte, kronik böbrek yetmezliği olan hastalarda sağlıklı kontrollere göre daha yüksek β -Karoten düzeyleri olduğu da bildirilmektedir. Ancak bu hastalardaki yüksek lipid ve lipoprotein konsantrasyonları nedeniyle β -Karoten/trigliserit oranları sağlıklı kişilerdeki oranlardan anlamlı bir farklılık göstermemektedir¹¹.

Hemodiyaliz öncesi ve hemodiyaliz sonrası hasta β -Karoten değerleri arasında istatistiksel olarak anlamlı bir farklılık olduğunu bildiren bir çalışma bulunmamaktadır. Aksine, diyaliz öncesi ve diyaliz sonrası anlamlı bir farklılığın gözlenmediği bildirilmektedir¹⁸². Yaptığımız çalışmada diyaliz sonrası β -Karoten değerleri (0.60 ± 0.03 $\mu\text{g/mL}$) diyaliz öncesi değerlere (0.54 ± 0.02 $\mu\text{g/mL}$) göre artış göstermiş, ancak istatistiksel olarak anlamlı bir farklılık gözlenmemiştir ($p > 0.05$) (Tablo 3).

β -Karoten düzeyleri hemodiyaliz uygulanan hastalarda diyaliz işlemi ile anlamlı derecede artmaktadır. Ancak antioksidan/lipid oranı olarak değerlendirildiğinde bu düzeyler değişmeksizin sabit kalmaktadır¹⁸².

Diyaliz öncesi hasta grubu ile sağlıklı kontrol grubu arasında yaşa göre yaptığımız değerlendirmede, $X \leq 35$ yaş grubundaki hasta grubunun β -Karoten değerlerinin kontrol grubu değerlerine göre anlamlı derecede düşük olduğu gözlenmiştir ($p < 0.05$) (Tablo 6). Kuetelet indeksine göre yapılan değerlendirmede, $X < 21$ kuetelet indeksindeki diyaliz öncesi hasta grubunun β -Karoten değerleri kontrol grubu değerlerine göre anlamlı derecede düşük bulunmuştur ($p < 0.05$) (Tablo 6). Sigara içme durumuna göre yapılan değerlendirmede, sigarayı bırakmış kontrol grubu değerlerinin diyaliz öncesi hasta grubu değerlerine göre anlamlı derecede yüksek olduğu görülmüştür ($p < 0.01$) (Tablo 6). Diyaliz sonrası hasta grubu ile kontrol grubu arasında ele alınan faktörlere göre anlamlı bir farklılık bulunmamıştır ($p > 0.05$) (Tablo 12). Aynı şekilde diyaliz öncesi hasta grubu ile diyaliz sonrası hasta grubu arasında ele alınan faktörlere göre istatistiksel olarak anlamlı bir farklılık gözlenmemiştir ($p > 0.05$) (Tablo 18). Kontrol gruplarında yaşa göre yapılan değerlendirmede, $35 < X \leq 50$ grubundaki kontrollerin β -Karoten değerleri $X \leq 35$ grubu değerlerine ve $X > 50$ grubundaki kontrollerin β -Karoten değerleri $35 < X \leq 50$ grubu değerlerine göre istatistiksel olarak anlamlı derecede yüksek bulunmuştur ($p < 0.05$) (Tablo 51).

Vitamin C ekstraselüler sıvılardaki en önemli antioksidan molekül olarak kabul edilmektedir⁸⁹. Vitamin C süperoksit, hidrojen peroksit, hipoklorit, hidroksil radikali, peroksil radikali ve singlet oksijeni etkili bir şekilde temizlemektedir⁹⁰. Vitamin C yağda çözünen ve zincir kırıcı bir antioksidan olan

vitamin E'nin aktivitesini artırarak membranları koruyabilmektedir⁹¹. Sağlıklı kişilerde serum vitamin C değerlerinin hemodiyaliz uygulanan kronik böbrek yetmezliği olan hasta grubu değerlerine göre anlamlı derecede düşük olduğunu bildiren çalışmalar bulunmaktadır^{16,17}. Çalışmamızda serum vitamin C değerleri ortalama olarak sağlıklı kişilerde $8.77 \pm 0.58 \mu\text{g/mL}$, diyaliz öncesi hasta grubunda $5.36 \pm 0.41 \mu\text{g/mL}$ ve diyaliz sonrası hasta grubunda $4.36 \pm 0.38 \mu\text{g/mL}$ bulunmuştur. Diyaliz öncesi ve diyaliz sonrası hasta grubunun vitamin C değerlerinin kontrol grubu değerlerine göre istatistiksel olarak anlamlı derecede düşük olduğu görülmüştür ($p < 0.01$) (Tablo 1, Tablo 2).

Kronik böbrek yetmezliği olan hastaların taze meyve ve sebzelerde vitamin C ile birlikte bulunan potasyumu sınırlı miktarda alması gerektiğinden , sınırlı meyve ve sebze tüketimine bağlı olarak vitamin C'nin diyetle alınması da muhtemelen az olacaktır. Ayrıca vitamin C düşük molekül ağırlıklı ve suda çözünen bir maddedir, bu nedenle diyaliz esnasında kaybedilebilir. Bu hastalarda anahtar sulu faz antioksidanı olan vitamin C'nin eksikliği oksidatif strese önemli derecede katkıda bulunabilir. Diyaliz esnasında kaybedilen bu vitaminin yerine konulmasının diyaliz hastalarının yararına olacağı düşünülmektedir. Bununla birlikte demirin aşırı yüklü olduğu bazı hastalarda, demir ile askorbat arasındaki potansiyel prooksidan etkileşimler ve hiperoksalüri riski nedeniyle vitamin C desteğinin olumsuz yanı da bulunmaktadır^{16,17}.

Kronik böbrek yetmezliği olan hastalarda hemodiyaliz öncesi ve hemodiyaliz sonrası vitamin C düzeyleri arasında anlamlı bir farklılık gözleendiği bildirilmektedir¹⁶. Yapılan bu çalışmada diyaliz sonrası vitamin C değerleri ($4.36 \pm 0.38 \mu\text{g/mL}$) diyaliz öncesi değerlere ($5.36 \pm 0.41 \mu\text{g/mL}$) göre düşüş göstermiş, ancak istatistiksel olarak anlamlı bir sonuç bulunmamıştır ($p > 0.05$) (Tablo 3).

Diyaliz öncesi hasta grubu ile sağlıklı kontrol grubu arasında cinsiyete göre yapılan değerlendirmemizde, hasta grubunun vitamin C değerleri kontrol grubu değerlerine göre anlamlı derecede düşük bulunmuştur ($p < 0.01$) (Tablo 7). Yaşa göre yapılan değerlendirmede, $X \leq 35$ ve $35 < X \leq 50$ yaş gruplarındaki hastaların vitamin C değerlerinin kontrol grubu değerlerine göre düşük olduğu gözlenmiştir ($p < 0.01$) (Tablo 7). Kuetelet indeksine göre yapılan değerlendirmede, $21 \leq X \leq 25$ ve $X > 25$ kuetelet indeksi gruplarındaki hastaların vitamin C değerleri kontrol grubu değerlerine göre anlamlı derecede düşük olduğu bulunmuştur ($p < 0.01$) (Tablo 7). Sigara içme durumuna göre yapılan değerlendirmede de sigara içen kontrollerin vitamin C değerleri hasta grubu değerlerine göre anlamlı derecede yüksek olduğu görülmüştür ($p < 0.01$) (Tablo 7). Hemodiyaliz sonrası hasta ve sağlıklı kontrol grubu arasında yaşa, cinsiyete, kuetelet indeksine ve sigara içme durumuna göre yapılan değerlendirmelerde, hasta grubunun vitamin C değerleri kontrol grubu değerlerine göre anlamlı derecede düşük bulunmuştur ($p < 0.01$, $p < 0.05$) (Tablo 13). Diyaliz öncesi ve

diyaliz sonrası hasta grupları arasında ele alınan faktörlere göre anlamlı farklılıklar gözlenmemiştir ($p>0.05$) (Tablo 19).

Organizmada meydana gelen oksidatif hasar çeşitli dokular üzerinde etki yapmaktadır. Bu hasarı izleme açısından eritrositler iyi bir materyal oluştururlar. Eritrositler ansatüre lipid yönünden zengindirler ve sürekli olarak yüksek oksijen konsantrasyonuna maruz kalmaktadırlar. Eritrositlerde bulunan hemoglobin ve demir oksidatif reaksiyonlar için uygun substrat ve katalizörlerdir. Bu substrat ve katalizörler in vivo olarak önemli miktarlardaki oksidatif radikal üretimini sağlamaktadırlar¹⁹². Hızla ilerleyen renal hastalığı olan kişilerde, renal fonksiyonu normal olan veya yavaş ilerleyen renal hastalığı bulunan kişilere göre kısalmış eritrosit yarı ömrü olduğu bildirilmektedir¹⁹³.

Glomerülonefritin ilerlemesinin reaktif oksijen türleri ile ilişkili olduğu ve süperoksit dismutaz ve glutatyon peroksidaz gibi serbest radikal temizleyici enzimlerin glomerüler hasarı düzeltebileceği belirtilmektedir^{36,194}. İntrinsik glomerüler antioksidan enzimlerin glomerülosklerozun ilerlemesinde ve puromisin indüklü nefrozdaki proteinüride rol oynadığı ve glomerüler antioksidan enzimlerin modülasyonunun hastalığın ilerlemesini ve proteinüriyi düzeltebileceği gösterilmiştir¹⁹⁵. Glomerülonefritte oksidatif mekanizmalar önemli olmasına rağmen, insanlarda görülen glomerülonefritte rol alan antioksidan enzimlerin gösterilmesine dair çok az bilgi bulunmaktadır. İmmünofloresan ve immünohistokimya teknikleri kullanılarak yapılan bir çalışmada, çeşitli tipteki glomerülonefritlerde glomerülde SOD ve katalaz enzimlerinin varlığı

gösterilmiştir. Ancak bu enzimler bir glomerülden diğerine, bir loptan diğerine değişkenlik göstermiştir. Antioksidan enzimler glomerüldeki mezenşyalde olduğu kadar glomerüler kapiller duvarın epitelyal veya luminal yüzeyi boyunca da bulunmuştur. Bu sonuçlara göre antioksidan enzimlerin mezenşyal hücrelere ilave olarak hem endotelial hem de epitelyal hücrelerde üretilbileceği bildirilmektedir. Proliferatif glomerülonefritin proliferatif olmayan glomerülonefrite göre daha fazla antioksidan enzim içerdiği belirtilmiştir. Reaktif oksijen türlerinin aşırı miktarda üretimi, hem antioksidan enzim induksiyonu ve artışı hem de reaktif oksijen türleri nedeniyle enzimlerin aşırı talep edilmesi yüzünden enzimlerin yıkılımına neden olabilmektedir¹⁹⁶.

Glutasyon peroksidaz glutasyonu kullanarak H_2O_2 ve hidroperoksitin indirgenmesini kataliz etmektedir⁷³. GPx doymamış yağ asitlerinin hidroperoksitlerine etki ederek membran lipidlerini oksidatif hasardan korumada önemli bir rol oynamaktadır⁷⁵. Hemodiyaliz uygulanan kronik böbrek yetmezliği olan hastalar ile sağlıklı kontroller arasında eritrosit GPx değerleri yönünden anlamlı bir farklılığın olmadığını bildiren bazı çalışmalara^{11,197} rağmen, çoğu çalışma hastalarda GPx değerlerinin kontrol grubu değerlerine göre anlamlı derecede düştüğü yönündedir^{10,17,181,198-200}. Yapılan bu çalışmada GPx düzeyleri ortalama olarak sağlıklı kişilerde 66.75 ± 2.33 U/g Hb, diyaliz öncesi hastalarda 55.25 ± 2.64 U/g Hb ve diyaliz sonrası hastalarda 60.73 ± 1.87 U/g Hb bulunmuştur. Diyaliz öncesi ve diyaliz sonrası hastaların GPx düzeylerinin

kontrol grubu değerlerine göre istatistiksel olarak anlamlı derecede düşük olduğu gözlenmiştir ($p < 0.01$, $p < 0.05$) (Tablo 1, Tablo 2).

Hemodiyaliz uygulanan kronik renal yetmezliği olan hastalarının GPx aktivitesinin sağlıklı kontrollere göre düşük bulunduğu bildirilmektedir. Diyaliz sırasında oluşan olaylar, bazı üremik metabolitler, heksoz monofosfat şantının inhibisyonuyla oluşan oksidatif stres, oksidatif stres nedeniyle azalmış ATP/ADP oranları, eritrositlerde artmış $O_2^{\cdot-}$ üretimine katkıda bulunabilmektedir. Aynı şekilde bazı ilaçların ve ürenin metabolitleri, diyaliz sırasında alüminyum ve silikon gibi toksik eser elementlere maruziyet, GPx aktivasyonuna katılan Se eser elementinin eksikliği bu enzimin düşük aktivitesine neden olabilmektedir¹⁹⁸.

Sağlıklı kontrollerle karşılaştırıldığında kronik renal yetmezliği olan hastalarda daha düşük glutatyon içeriği ve glutatyon peroksidaz aktivitesi bulunduğu bildirilmektedir. Üremik hastaların eritrositlerindeki bu azalmış düzeyler, glutatyon metabolizmasıyla ilgili G-6-P dehidrogenaz enzimatik sistemini ve GPx aktivitesini inhibe eden metabolit ve toksinlerin eritrositlerde birikmesi nedeniyle olabilmektedir. Bilindiği gibi heksoz monofosfat şantı NADPH üreterek hücrenin redüktif durumda kalmasını sağlamaktadır ve hemoglobini oksidatif denatürasyondan korumaktadır. Bu yolda oluşan bir defekt NADPH üretimindeki azalma ile serbest radikallerin birikimine neden olarak, remide eritrositlerin kısalımış yaşam süresine yol açabilir. Sonuçta oksijen serbest radikallerini temizleyen bu sistemlerin azalması üremik eritrositleri oksidatif

hasara karşı daha duyarlı yapabilmektedir ve kısmen üremik hastalarda görülen anemiye katkıda bulunabilmektedir¹⁹⁹.

Selenyum poliansatüre yağ asitleri ile proteinleri peroksitlerin ve lipid hidroperoksitlerin zarar verici etkilerinden koruyarak antioksidan sistemin bir parçası olarak fonksiyon gören glutatyon peroksidaz enziminin esansiyel bileşenidir²⁰¹. Kronik böbrek yetmezliği olan hastalar ile sağlıklı kontrollerin serum selenyum konsantrasyonları ile glutatyon peroksidaz aktiviteleri ölçüldüğünde, bu parametrelerin hastalarda kontrollere göre belirgin derecede düşük bulunduğu bildirilmektedir. Ayrıca selenyum ile GPx arasında önemli bir korelasyon gözlemlendiği de belirtilmektedir²⁰⁰. Selenyum alımı muhtemelen diyetinde protein kısıtlaması olan hastalarda düşüktür. Hemodiyaliz uygulanan ve uygulanmayan kronik böbrek yetmezliği olan hastaların serum selenyum düzeyleri farklılık göstermemekle birlikte, hemodiyaliz uygulanan grupta daha düşük GPx düzeylerinin bulunduğu bildirilmektedir. Diyaliz hastalarındaki daha düşük GPx düzeylerinin nedeni olarak, bu hastalarda renal fonksiyon daha fazla azaldığı için, azalmış GPx'in renal sentezi gösterilmektedir¹⁸¹.

Hemodiyaliz öncesi ve hemodiyaliz sonrası hastaların GPx düzeyleri arasında anlamlı farklılık gözlenmediği bildirilmektedir¹⁹⁷. Çalışmamızda diyaliz sonrası GPx düzeyleri (60.73 ± 1.87 U/g Hb) diyaliz öncesi GPx düzeylerine göre (55.25 ± 2.64 U/g Hb) artış göstermiş, ancak istatistiksel olarak anlamlı bir farklılık bulunmamıştır ($p > 0.05$) (Tablo 3).

Diyaliz öncesi hasta ve kontrol grubu arasında cinsiyete göre yapılan değerlendirmede, erkek hasta grubunun GPx değerleri kontrol grubu değerlerine göre anlamlı derecede düşük bulunmuştur ($p < 0.01$) (Tablo 9). Yaşa göre yapılan değerlendirmede, $X \leq 35$ ve $X > 50$ yaş gruplarındaki diyaliz öncesi hastaların GPx değerlerinin kontrol grubu değerlerine göre anlamlı derecede düşük olduğu gözlenmiştir ($p < 0.05$) (Tablo 9). Kuetelet indeksine göre yapılan değerlendirmede, $x > 25$ kuetelet indeksine sahip kontrol grubunda GPx değerlerinin diyaliz öncesi hasta grubuna göre anlamlı derecede yüksek olduğu bulunmuştur ($p < 0.05$) (Tablo 9). Sigara içme durumuna göre yapılan değerlendirmede de, sigara içen ve içmeyen hastaların kontrol grubuna göre anlamlı derecede düşük GPx değerlerine sahip olduğu gözlenmiştir ($p < 0.05$) (Tablo 9). Diyaliz sonrası hasta grubu ile sağlıklı kontrol grubu arasında cinsiyete göre yapılan değerlendirmede, kadın hasta grubunun GPx değerlerinin kontrol grubu değerlerine göre anlamlı derecede düşük olduğu bulunmuştur ($p < 0.05$) (Tablo 15). Sigara içme durumuna göre yapılan değerlendirmede de, sigara içen kontrol grubunun GPx değerleri diyaliz sonrası hasta grubuna göre anlamlı derecede yüksek bulunmuştur ($p < 0.01$) (Tablo 15). Yaşa ve kuetelet indeksine göre yapılan değerlendirmelerde anlamlı farklılıklar bulunmamıştır ($p > 0.05$). Hemodiyaliz uygulanan renal yetmezliği olan hastalarda diyaliz yaşındaki artışa bağlı olarak GPx değerlerinde artış olduğu bildirilmektedir¹⁰. Çalışmamızda diyaliz öncesi ve diyaliz sonrası hasta ve kontrol grupları arasında diyaliz yaşı da dahil olmak üzere ele alınan faktörlere göre anlamlı farklılıklar bulunmamıştır ($p > 0.05$) (Tablo 21).

SOD vücutta oksijen serbest radikallerinin yıkılmasında önemli bir rol oynamaktadır⁷³. Singlet oksijenin dismutasyonunu SOD kataliz etmektedir⁵⁵. Ekstraselüler SOD oksijen türevi serbest radikallere karşı savunmada ilk sınır olarak kabul edilmektedir⁷¹. Sağlıklı kişilerle hemodiyaliz uygulanan kronik böbrek yetmezliği olan hastalar arasında eritrosit SOD düzeyleri yönünden anlamlı farklılık olmadığını bildiren çalışma¹¹ yanında, yapılan çoğu çalışmada^{10,175,181,198,202-204} hasta grubunun SOD değerlerinin kontrol grubu değerlerine göre anlamlı derecede düşük olduğu bildirilmektedir. Yaptığımız çalışmada SOD değerleri ortalama olarak sağlıklı kişilerde 333.10 ± 15.76 mg/L, diyaliz öncesi hastalarda 212.50 ± 11.84 mg/L ve diyaliz sonrası hastalarda 241.58 ± 13.52 mg/L bulunmuştur. Hemodiyaliz uygulanan kronik böbrek yetmezliği olan hastaların diyaliz öncesi ve diyaliz sonrası SOD değerlerinin sağlıklı kontrol grubu değerlerine göre istatistiksel olarak anlamlı bir derecede düşük olduğu gözlenmiştir ($p < 0.01$) (Tablo 1, Tablo 2).

Hemodiyaliz uygulanan kronik renal yetmezliği olan hastalarının SOD aktivitesinin sağlıklı kontrollere göre düşük bulunduğu bildirilmektedir. Diyaliz sırasında oluşan olaylar, bazı üremik metabolitler, heksoz monofosfat şantının inhibisyonuyla oluşan oksidatif stres, oksidatif stres nedeniyle azalmış ATP/ADP oranları, eritrositlerde artmış O_2^- üretimine katkıda bulunabilmektedir. Aynı şekilde bazı ilaçların ve ürenin metabolitleri, diyaliz sırasında alüminyum ve silikon gibi toksik eser elementlere maruziyet, SOD aktivasyonuna katılan Zn eser elementinin eksikliği bu enzimin düşük aktivitesine neden olabilmektedir¹⁹⁸.

Aluminyum ve silikon gibi eser elementler in vitro olarak SOD aktivitesini inhibe etmektedir. Hem oksijen serbest radikallerini oluşturan hem de peroksidasyonu ilerleten bu elementler, diyaliz uygulanan ya da uygulanmayan üremik hastalarda artmış düzeylerde bulunmaktadır. Eğer SOD, in vitro çalışmalarda olduğu gibi, in vivo olarak inhibe edilirse artmış serbest radikal üretimi ve azalmış eliminasyonu ile muhtemelen lipid peroksidasyonuna, azalmış glutatyon düzeylerine ve eritrositlerin yıkılmasına katkıda bulunacaktır²⁰².

Süperoksit dismutaz O_2 ve H_2O_2 oluşturarak $O_2^{\cdot-}$ 'in dismutasyonunu katalizler. Oluşan H_2O_2 ise katalaz ve/veya GPx ile katabolize edilir. GPx kofaktör olarak glutatyonun varlığını gerektirmektedir. Glutatyon muhtemelen serbest radikal temizleyici olarak süperoksit anyonunun redüksiyonu ile de ilgili görünmektedir. Sonuçta oksitlenen glutatyon pentoz fosfat yolundaki NADPH tarafından redüklenmektedir. Eritrositlerdeki Cu,ZnSOD ve glutatyon $O_2^{\cdot-}$ ve H_2O_2 etkileşimini en aza indirgeyerek HO^{\cdot} üretimini azaltmaktadır. Üremik hastaların eritrositlerindeki azalmış SOD aktivitesi ve GSH içeriği, glutatyon metabolizması ile ilgili G-6-P dehidrogenaz sistemini ve SOD aktivitesini inhibe eden metabolit ve toksinlerin eritrositlerde birikmesine bağlıdır²⁰³.

Sağlıklı kontrollere göre üremik hastalardaki azalmış SOD aktivitesinin kemik iliğindeki yetersiz eritropoez ile olabileceği de düşünülmektedir¹⁷⁵.

Hemodiyaliz öncesi ve hemodiyaliz sonrası hasta grubunun SOD düzeyleri arasında anlamlı bir farklılık olmadığını bildiren çalışmalar^{175,197}, diyaliz işlemi ile anlamlı bir artış olduğunu bildiren çalışmalara²⁰³ göre çoğunluktadır. Yaptığımız çalışmada diyaliz sonrası SOD düzeyleri (241.58±13.52 mg/L) diyaliz öncesi SOD düzeylerine göre (212.50±11.84 mg/L) artış göstermiş, ancak bu artış istatistiksel olarak anlamlı bulunmamıştır ($p>0.05$) (Tablo 3).

Diyaliz öncesi hasta ve sağlıklı kontrol grubu arasında yaşa göre yapılan değerlendirmemizde, $35 < X \leq 50$ ve $X > 50$ yaş gruplarındaki hastaların SOD değerleri kontrol değerlerine göre anlamlı derecede düşük bulunmuştur ($p<0.01$) (Tablo 10). Cinsiyete, kütelet indeksine ve sigara içme durumuna göre yapılan değerlendirmelerde de hastaların SOD değerlerinin kontrol değerlerine göre anlamlı derecede düşük olduğu gözlenmiştir ($p<0.01$, $p<0.05$) (Tablo 10). Diyaliz sonrası hasta ve kontrol grubu arasında yaşa göre yapılan değerlendirmede, $35 < X \leq 50$ ve $X > 50$ yaş gruplarındaki hastaların SOD değerleri kontrol değerlerine göre anlamlı derecede düşük bulunmuştur ($p<0.01$, $p<0.05$) (Tablo 16). Kütelet indeksine göre yapılan değerlendirmede, $X < 21$ ve $21 \leq X \leq 25$ kütelet indeksindeki kontrollerin SOD değerleri diyaliz sonrası hasta grubuna göre anlamlı derecede yüksek bulunmuştur ($p<0.01$, $p<0.05$) (Tablo 16). Sigara içme durumuna göre yapılan değerlendirmede, sigara içmeyen ve sigarayı bırakmış kontrol grubunun SOD değerlerinin diyaliz sonrası hasta grubuna göre anlamlı derecede yüksek olduğu gözlenmiştir ($p<0.01$) (Tablo 16).

Cinsiyete göre yapılan değerlendirmelerde de, hasta grubunun SOD değerleri kontrol grubuna göre anlamlı derecede düşük bulunmuştur ($p<0.01$, $p<0.05$) (Tablo 16). Diyaliz öncesi ve diyaliz sonrası hasta ve kontrol grupları arasında ele alınan faktörlere göre anlamlı farklılıklar bulunmamıştır ($p>0.05$) (Tablo 22).

Kronik renal yetmezlik, deney hayvanlarında olduğu gibi insanlarda da lipid metabolizmasındaki düzensizlikler ile ilişkilidir. Hiperlipidemi hem diyaliz öncesi hem de hemodiyaliz uygulanan kronik böbrek yetmezliği olan hastalarda görölmektedir¹⁴⁸. Total kolesterol düzeylerinin bu hastalarda sağlıklı kontrol değerleri içerisinde kaldığı veya yükseldiği bildirilmektedir^{155,156}. Yaptığımız çalışmada total kolesterol düzeyleri kronik böbrek yetmezliği olan hasta grubunda (193.13 ± 7.10 mg/dL) sağlıklı kontrollere göre (163.52 ± 4.01 mg/dL) istatistiksel olarak anlamlı derecede yüksek bulunmuştur ($p<0.01$) (Tablo4).

Hipertrigliseridemi renal yetmezliği olan çocuk ve yetişkinlerde görölen en yaygın plazma lipid anormalliğidir^{156,158}. Renal fonksiyon bozukluğu ile lipid metabolizmasındaki düzensizlik arasındaki patofizyolojik ilişki aydınlatılamamıştır. Ancak renal hastalıkta lipid transportundaki anormalliklerin böbrek fonksiyon bozukluğunun derecesine bağlı olarak değişebildiği düşünölmektedir¹⁵⁴. Çalışmamızda trigliserit düzeyleri kronik böbrek yetmezliği olan ve hemodiyaliz uygulanan hasta grubunda (168.55 ± 10.32 mg/dL) sağlıklı

kontrollere göre (93.62 ± 3.25 mg/dL) istatistiksel olarak anlamlı derecede yüksek bulunmuştur ($p < 0.01$) (Tablo 4).

Hemodiyaliz uygulanan kronik böbrek yetmezliği olan hastalarda serum üre değerleri azalmış böbrek fonksiyonu nedeniyle sağlıklı kişilere göre daha yüksektir^{25,31}. Yapılan çalışmada kronik böbrek yetmezliği olan hasta ile kontrol grubunun üre değerleri karşılaştırıldığında, diyaliz öncesi hasta grubunda üre düzeyleri (114.15 ± 3.58 mg/dL) kontrol grubuna göre (34.68 ± 1.21 mg/dL) anlamlı derecede yüksek bulunmuştur ($p < 0.05$) (Tablo 1). Diyaliz sonrasında hastaların üre düzeyleri (61.03 ± 1.97 mg/dL) diyaliz öncesine üre değerlerine (114.15 ± 3.58 mg/dL) göre istatistiksel olarak anlamlı derecede düşmüştür ($p < 0.01$) (Tablo 3).

Hemodiyaliz uygulanan kronik böbrek yetmezliği olan hastalarda hemodiyaliz ile renal fonksiyonun yerine getirilip getirilmediğini anlamak açısından kreatinin düzeyleri önem taşımaktadır^{30,31}. Hemodiyaliz hastalarında azalmış böbrek fonksiyonları nedeni ile sağlıklı bireylere göre daha yüksek kreatinin değerleri gözlenmektedir^{12,17}. Çalışmamızda kronik böbrek yetmezliği olan hasta ile kontrol grubunun kreatinin değerleri incelendiğinde, diyaliz öncesi hasta grubunda kreatinin düzeyleri (7.87 ± 0.22 mg/dL) kontrol grubuna göre (0.93 ± 0.02 mg/dL) anlamlı derecede yüksek bulunmuştur ($p < 0.01$) (Tablo 1). Diyaliz sonrasında hasta grubunun kreatinin düzeyleri (4.18 ± 0.11 mg/dL) diyaliz

öncesine (7.87 ± 0.22 mg/dL) göre istatistiksel olarak anlamlı derecede düşmüştür ($p < 0.01$) (Tablo 4).

Plazmada yüksek konsantrasyonlarda bulunan ürik asit, antioksidan olarak iki güçlü oksidan olan HO \cdot ve HOCl'i inaktif hale getirmede etkilidir^{71,93}. Ancak vitamin C eksikliği durumunda urat türevi radikaller doku hasarına neden olabilmektedir⁹². Vücuttaki ürik asidin eliminasyonunda böbrekler anahtar bir role sahip olduğu için böbrek hastalarında serum ürik asit düzeylerinin artması normal görülmektedir^{12,17,198}. Çalışmamızda kronik böbrek yetmezliği olan hasta ile kontrol grubunun ürik asit düzeyleri karşılaştırıldığında, hasta grubunun ürik asit düzeyleri (7.00 ± 0.17 mg/dL) kontrol grubuna göre (4.25 ± 0.11 mg/dL) istatistiksel olarak anlamlı derecede yüksek bulunmuştur ($p < 0.01$) (Tablo 4).

Albümin serum total proteininin önemli bir bölümünü oluşturmaktadır ve hücre dışı sıvıların antioksidan molekülü olarak kabul edilmektedir⁹⁵. Serbest radikal hasarı ile albümin düzeylerinde düşüş görülmektedir. Özellikle VLDL olmak üzere lipoprotein sentezinin stimülasyonu ile ilişkili olarak karaciğerde artmış albümin sentezi ve hipoalbüminemi olabilmektedir. Ayrıca böbrek hastalarında görülen beslenme bozukluğu da albümin düzeylerinde azalmaya neden olabilmektedir¹⁵³. Bulgularımıza göre albümin düzeyleri sağlıklı kontrol grubunda (5.13 ± 0.04 g/dL) kronik böbrek yetmezliği olan hasta grubuna göre (4.06 ± 0.06 mg/dL) anlamlı derecede yüksek bulunmuştur ($p < 0.01$) (Tablo 4).

Bilirubin mikromolar konsantrasyonlarda peroksil radikallerini tutmaktadır. Lipid membranların korunmasında vitamin E ile sinerjik etki göstermektedir^{96,97}. Bilirubin kanda albümine bağlı olarak bulunur⁹⁶. Çalışmamızda hemodiyaliz uygulanan hastaların total bilirubin düzeyleri (0.64±0.03 mg/dL) ile sağlıklı kontrol grubunun total bilirubin düzeyleri (0.64±0.04 mg/dL) arasında anlamlı bir farklılık bulunamamıştır (p>0.05) (Tablo 4).

Üremik hastalarda sağlıklı kişilere göre daha düşük total protein düzeyleri görülmektedir^{25,31}. Bu durum, muhtemelen hastalara uygulanan protein diyeti veya serum proteinlerinden albüminin azalması ile olabilmektedir¹⁹⁰. Yaptığımız çalışmada kronik böbrek yetmezliği olan hasta ile kontrol grubunun total protein düzeyleri karşılaştırıldığında, hasta grubunun total protein düzeyleri (6.45±0.06 g/dL) kontrol grubuna göre (7.12±0.06 mg/dL) istatistiksel olarak anlamlı derecede düşük bulunmuştur (p<0.01) (Tablo 4).

Sonuç olarak çalışmalarımızda, hemodiyaliz uygulanan kronik böbrek yetmezliği olan hastalarda lipid peroksidasyonunun bir göstergesi olan MDA düzeyleri ile vitamin E düzeylerinde artış, antioksidan enzimler olan GPx ve SOD ile vitamin C ve β-karoten düzeylerinde azalma olmuştur. Lipid peroksidasyonundaki artışın antioksidan savunmayı azalttığı veya antioksidan savunmanın lipid peroksidasyonunda artışa neden olduğu açık değildir. Hemodiyaliz işleminin gerek lipid peroksidasyonu gerekse antioksidan savunma üzerinde herhangi bir değişikliğe neden olmadığı görülmüştür. Lipid

peroksidasyonunun ve membran lipidlerinin serum veya plazmaya ilaveten doku ve eritrositlerde tayin edilmesinin sonuçların değerlendirilmesine önemli katkıda bulunabileceği düşünülmektedir. Ayrıca literatürde diyaliz hastalarında deneysel amaçlı olarak kullanılan antioksidan vitaminlerin tedavide kullanılmasının yararlı olabileceği düşünülmektedir.



6. ÖZET

Toksik oksijen serbest radikalleri bir çok hastalığın patojenezine dahil edilmektedir. Serbest radikallerin akut renal yetmezlik, glomerülonefrit ve iskemi-reperfüzyon hasarı gibi çeşitli böbrek patolojileri ile ilgili olduğu düşünülmektedir. Kronik renal yetmezlikteki ilerlemeye sistemik serbest radikal aktivite artışının eşlik edebileceği, aynı zamanda diyalizde ekstrakorporeal sirkülasyon sırasında biyolojik uyumsuzluk nedeniyle oksidatif stresin indüklenebileceği ileri sürülmektedir.

Lipid peroksidasyonu serbest radikaller tarafından oluşturulan hücre hasarına önderlik eden bir süreçtir. Toksik oksijen serbest radikalleri, poliansatüre yağ asitlerinin oksidasyon ara ürünü olarak kısa zincirli bir aldehit olan malondialdehit (MDA)'i oluşturmak üzere membranlarda bulunan poliansatüre yağ asitlerine atak yapmaktadırlar. Oldukça reaktif olan bu oksijen türlerinin biyolojik etkileri vitamin E, vitamin C ve β -Karoten gibi antioksidan molekülleri ve enzimleri kapsayan antioksidan mekanizmalar ile kontrol edilmektedir. Antioksidan enzimler içerisinde süperoksit dismutaz (SOD) ve glutatyon peroksidaz (GPx) anahtar role sahiptirler.

Çalışmamızda hasta grubunu kronik böbrek yetmezliği olan ve haftada üç kez hemodiyaliz uygulanan kişiler (N=40) oluşturdu. Kontrol grubu sağlıklı kişilerden (N=40) seçildi. Hastalardan diyaliz öncesinde ve diyaliz sonrasında kan örnekleri toplandı. Kan örneklerinde plazma MDA, serum

vitamin E, vitamin C ve β -Karoten ve eritrosit SOD ve GPx tayinleri yapılmıştır. Diyaliz öncesi ve diyaliz sonrası hasta grubunun MDA değerleri kontrol grubu değerlerine göre anlamlı derecede yüksek bulunmuştur ($p<0.01$). Hasta grubunun diyaliz öncesi ve diyaliz sonrası vitamin E değerleri de kontrol grubu değerlerine göre anlamlı derecede yüksek bulunmuştur ($p<0.01$, $p<0.05$). Diyaliz öncesi hasta grubunun β -Karoten değerleri kontrol grubu değerlerine göre anlamlı derecede düşük iken ($p<0.05$), diyaliz sonrası hasta grubu ile kontrol grubu arasında anlamlı bir farklılık bulunmamıştır. Diyaliz öncesi ve diyaliz sonrası hasta grubunun vitamin C, SOD ve GPx değerleri kontrol grubu değerlerine göre anlamlı derecede düşük bulunmuştur ($p<0.01$, $p<0.05$). Bu kan parametreleri yönünden diyaliz öncesi ve diyaliz sonrası hasta değerleri arasında anlamlı bir farklılık bulunmamıştır ($p>0.05$). Ayrıca hasta ve kontrol gruplarında cinsiyetin, yaşın, kütlelele indekisinin, sigara kullanma alışkanlığının ve diyaliz yaşının ölçülen kan parametreleri üzerine olan etkileri istatistiksel olarak değerlendirilmiştir.

Diğer kan parametreleri yönünden değerlendirildiğinde, diyaliz öncesi ve diyaliz sonrası hasta grubunun üre ile kreatinin değerleri kontrol grubu değerlerine göre anlamlı derecede yüksek bulundu ($p<0.01$). Diyaliz öncesi hasta grubunun değerleri de diyaliz sonrası hasta grubu değerlerine göre yüksek bulunmuştur ($p<0.01$). Kronik böbrek yetmezliği olan hastaların total kolesterol, trigliserit ve ürik asit değerlerinin kontrol grubu değerlerine göre anlamlı derecede yüksek olduğu görülmüştür ($p<0.01$). Hasta grubunun albümin, hemoglobin ve

total protein değerleri kontrol grubuna göre anlamlı derecede düşük bulunurken ($p<0.01$), total bilirubin değerleri yönünden anlamlı bir farklılık gözlenmemiştir ($p>0.05$).

Diyaliz sonrası hasta grubunda vitamin C ile SOD ($r = -0.33, p < 0.05$), MDA ile vitamin C ($r = -0.31, p < 0.05$), GPx ile SOD ($r = 0.32, p < 0.05$), vitamin E ile kolesterol ($r = 0.38, p < 0.05$), vitamin E ile trigliserit düzeyleri arasında ($r = 0.42, p < 0.01$); kontrol grubunda vitamin E ile SOD ($r = 0.36, p < 0.05$) ve vitamin C ile SOD düzeyleri arasında ($r = -0.44, p < 0.01$) anlamlı korelasyon bulunmuştur. Ayrıca hasta grubunda ve kontrol grubunda kolesterol ile trigliserit düzeyleri arasında da anlamlı korelasyon bulunmuştur ($r = 0.63, p < 0.01$ ve $r = 0.34, p < 0.05$).

7. SUMMARY

Toxic oxygen-free radicals have been implicated in the pathogenesis of many diseases. Free radicals are thought to be involved in various kidney pathologies, including acute renal failure, glomerulonephritis, and ischemia-reperfusion injury. The progression of chronic renal failure might be bioincompatibility phenomena occurring during extracorporeal circulation in dialysis may induce an oxidative stress.

Lipid peroxidation is the biological process leading to cell injury caused by free radicals. Toxic oxygen-free radicals mainly attack the polyunsaturated fatty acids in the membrane producing malonyldialdehyde (MDA), a short chain aldehyde, which is an intermediate product of the oxidation of polyunsaturated fatty acids. The biological effects of these highly reactive oxygen species controlled by antioxidant mechanisms including antioxidant molecules such as vitamin E, vitamin C, β -Carotene and antioxidant enzymes. Among these antioxidant enzymes, superoxide dismutase (SOD) and glutathione peroxidase (GPx) play a key role.

In our study, patient group were included subjects with chronic renal failure undergoing haemodialysis thrice a week (N=40). Control group was selected from healthy subjects (N=40). The blood samples were collected to patients before and after dialysis. Plasma MDA, serum vitamin E, vitamin C ve β -Carotene and eritrosit SOD, and GPx levels were measured in the blood samples.

The MDA levels of patient groups before and after dialysis were found higher than those of control group ($p < 0.01$). Also, vitamin E levels of patient groups before and after dialysis were found higher than those of control group ($p < 0.01$, $p < 0.05$). While β -Carotene levels of patient group before dialysis was lower than those of control group ($p < 0.05$), there wasn't found any difference between β -Carotene levels of patient group after dialysis and those of control group ($p > 0.05$). The vitamin C, SOD and GPx levels of patients before and after dialysis were found lower than those of controls ($p < 0.01$, $p < 0.01$, $p < 0.05$). There weren't found any significant difference between patient groups of before and after dialysis ($p > 0.05$). The effects on measured blood parameters of patient and control groups of sex, age, quetelet index, smokins status and dialysis age were analyzed statistically.

When the patient and control groups were evaluated with respect to other blood parameters, ure and creatinin levels of patient groups were found higher than those of control group ($p < 0.01$). Also, ure and creatinin levels of patient group before dialysis were found higher than those of after dialysis ($p < 0.01$). The total cholesterol, triglyceride, and uric acid levels of patients with chronic renal failure were found higher than those of controls ($p < 0.01$). When albumin, hemoglobin ,and total protein levels of patient group were found lower than control group ($p < 0.01$), there wasn't found any difference between total bilirubin levels of patient and control group ($p > 0.05$).

There were found correlation between vitamin C and SOD ($r = -0.3$, $p < 0.05$), MDA and vitamin C ($r = -0.31$, $p < 0.05$), GPx and SOD ($r = 0.32$, $p < 0.05$), vitamin E and cholesterol ($r = 0.38$, $p < 0.05$), vitamin E and triglyceride levels ($r = 0.42$, $p < 0.01$) in patient group after dialysis; vitamin E and SOD ($r = 0.36$, $p < 0.05$) and vitamin C and SOD levels ($r = -0.44$, $p < 0.01$) in control group. Also, there were found correlation between cholesterol and triglyceride levels in patient and control group ($r = 0.63$, $p < 0.01$ and $r = 0.34$, $p < 0.05$).



8. KAYNAKLAR

1. NAQUI, A., CHANGE, B.: Reactive Oxygen Intermediates in Biochemistry, *Ann.Rev.Biochem.*, 55, 137-66, (1986).
 2. HALLIWELL, B.: Reactive Oxygen Species in Living Systems: Source, Biochemistry, and Role in Human Disease, *Am.J.Med.*, 91, 14-22, (1991).
 3. GUTTERIDGE, J.M.C., HALLIWELL, B.: The Measurement and Mechanism of lipid peroxidation in Biological Systems, *Trends Biochem. Sci.*, 15, 129-35, (1990).
 4. SINCLAIR, A.J., BARNETT, A.H., LUNEC, J.: Free Radicals and Antioxidant Systems in Health and Disease, *Br. J. Hosp. Med.*, 43, 334-44, (1990).
 5. SIES,H.: Physiological Society Symposium: Impaired Endothelial and Smooth Muscle Cell Function in Oxidative Stress, *Exp. Physiol.*, 82, 291-5, (1995).
 6. HALLIWELL, B., GUTTERIDGE, J.M.C. : Free Radicals and Antioxidant Protection: Mechanism and Significance in Toxicology and Disease, *Human Toxicol.*, 7, 7-13, (1988).
 7. CRISTOL, J.-P., BOSCH, J.-Y., BADIOU, S., LEBLANC, M., LORRHO, R., DESCOMPS, B., CANAUD, B.: Erythropoietin and Oxidative Stress in Haemodialysis: Beneficial Effects of Vitamin E Supplementation, *Nephrol.Dial. Transplant.*, 12, 2312-7, (1997).
 8. VALENZUELA, A.: The Biological Significance of Malondialdehyde Determination in the Assesment of Tissue Oxidative Stress, *Life Sciences*, 48, 301-9, (1991).
-

9. KAVAS (ÖZELÇİ), G.: Serbest Radikaller ve Organizma Üzerine Etkileri, Türkiye Klinikleri, 9, 1-6, (1989).
10. ZIMA, T., STIPEK, S., CRKOVSKA, C., NEMECEK, K., PLATENIĆ, C., BARTOVA, B., TESAR, B.: Antioxidant Enzymes-Superoxide Dismutase and Glutathione Peroxidase-in Haemodialyzed Patients, Blood Purif., 14, 257-61, (1996).
11. BONNEFONT-ROUSSELOT, D., JAUDON, B.C., ISSAD, B., CACOUB, P., CONGY, F., JARDEL, C., DELATRE, J., JACOBS, C.: Antioxidant Status of Elderly Chronic Renal Patients Treated by Continuous Peritoneal Dialysis, Nephrol. Dial. Transplant., 12, 1399-405, (1997).
12. SCHESSLER, V., VIELAND, E., VERWIEBE, R., SCHUFF-WERNER, P., SCHELER, F., OELLERICH, M.: Plasma Lipids Are Not Oxidized during Hemodialysis, Nephron, 67, 42-7, (1994).
13. PAUL, J.L., SALL, N.D., SONI, T., POIGNET, J.L., LINDENBAUM, A., MAN, N.F., MOATTI, N., RAICHVARG, D.: Lipid Peroxidation Abnormalities in Hemodialyzed Patients, Nephron, 64, 106-9, (1993).
14. TRIOLO, L., LIPPA, S., ORADEI, A., DE SOLE, P., MORI, R.: Serum Coenzyme Q10 in Uremic Patients on Chronic Hemodialysis, Nephron, 66, 153-6, (1994).
15. PEUCHANT, E., CARBONEAU, M.A., DUBOURG, L., THOMAS, M.J., PERROMAT, A., VALLOT, C., CLERC, M.: Lipoperoxidation in Plasma and Red Blood Cells of Patients Undergoing Haemodialysis: Vitamins A, E, and Iron Status, Free Radic. Biol. Med., 16, 339-46, (1994).

16. JACKSON,P., LAUGHREY, C.M., LIGHTBODY, J.H., MCNAME, P.T., YOUNG, I.S.: Effect of Hemodialysis on Total Antioxidant Capacity and Serum Antioxidants in Patients with Chronic Renal Failure, Clin.Chem., 41, 1135-8, (1995).
 17. LOUGHREY, C.M., YOUNG, I.S., LIGHTBODY, J.H., MCMASTER, D., MCNAMEE, P.T., TRIMBLE, E.R.: Oxidative Stress in Haemodialysis, Q.J.Med, 87, 679-83 (1994).
 18. MICHIELS, C., RAES, M., TOUSAINT, O., REMACLE, J.: Importance of Se-Glutathione Peroxidase, Catalase and Cu/Zn-Sod For Cell Survival Against Oxidative Stress, Free Radic Biol. Med., 17, 235-48, (1994).
 19. FERGUSON, R., MORRISSEY, E.: Risk Factors for End-Stage Renal Disease Among Minorities, Transplant. Proceed., 25, 2415-20, (1993).
 20. GUYTON, A.C.: Human Physiology and Mechanism of Disease, Fourth ed., W.B. Saunders Company, Philadelphia, (1987).
 21. GANONG, W.F.: Tıbbi Fizyoloji, 17.Baskı, 2. Cilt, Türk Fizyolojik Bilimler Derneği, Ankara, (1996).
 22. IRMAK, S., EMİROĞLU, F., GÖKHAN, N.: Fizyoloji, AR Basım Yayım ve Dağıtım A.Ş., Ankara, (1982).
 23. TAN, Ü.: Temel Fizyoloji Ders Kitabı, Atatürk Üniversitesi Basımevi, Erzurum, (1986).
 24. NOYAN, A.: Yaşamda ve Hekimlikte Fizyoloji, 10.Baskı, Meteksan Anonim Şt., Ankara, (1998).
 25. SARAÇOĞLU, Ö.F.: Özet Temel ve Klinik Bilimler, 2. Baskı, Güneş Kitabevi, Ankara, (1996).
-

26. ROSE, B.D.: Pathophysiology of Renal Disease, Second ed., McGraw-Hill Book Company, New York, (1987).
27. HEPTINSTALL, R.H.: Pathology of The Kidney, Third ed., Little, Brown and Company, Boston/Toronto, (1983).
28. EARLY, L.E., GOTTSALK, C.W.: Strauss and Welt's Diseases of the Kidney, Third ed., Little, Brown and Company, Boston, (1979).
29. JAMES, A., ROBERTS, M.D.: Etiology and Pathophysiology of Pyelonephritis, Chapter 6, Am.J.Kidney Dis., 17, 1-9, (1991).
30. CAMERON, S.: Kidney Disease; the Facts, 2. ed., Oxford Medical Publications, Oxford, (1986).
31. ÇAĞLAR, Ş.: Klinik Nefroloji, 2. Baskı, Medial Yayınları, Güneş Kitabevi, Ankara, (1986).
32. PORUSH, J.G., FAUBERT, P.F.: Renal Disease in the Aged, Little Brown and Company, Boston, (1991).
33. SICA, D.A., ZAWADA, E.T: Aging and Kidney, Current Nephrol., 13, 174-91, (1990).
34. NOLPH, K.D.: What's New in Peritoneal Dialysis-An overview, Kidney Int., 42, 148-52, (1992).
35. VAN STONE, J.C.: Hemodialysis, Chapter 9, Current Nephrol., 14, 331-77, (1991).
36. EL NAHAS, A.M., MALICK, N.P., ANDERSON, S.: Prevention of Progressive Chronic Renal Failure, Oxford University Press, Oxford, (1993).

37. AMICO, G.D., GENTILE, M.G., FELLIN, G., MANNA, G., COFANO, F.: Effect of Dietary Protein Restriction on the Progression of Renal Failure: A Prospective Randomized Trial, *Nephrol. Dial. Transplant.*, 9, 1590-4, (1994).
 38. YAWATA, Y., HOWE, R., JACOB, H.S.: Abnormal Red Cell Metabolism Causing Hemolysis in Uremia, *Ann. Intern. Med.*, 79, 362-7, (1973).
 39. HAMPERS, C.L., SCHUPAK, E., LOWRIE, E.G., LAZARUS, J.M.: Long-Term Hemodialysis, 2 ed., Grune and Stratton, I.N.C, New York, (1973).
 40. POLLOCK, C.A., IBELS, L.S., ALLEN, B.J.: Nutritional Markers and Survival in Maintenance Dialysis Patients, *Nephron*, 74, 625-41, (1996)
 41. EROL, H.: Hemodiyaliz El Kitabı, Türk Böbrek Vakfı, İstanbul, (1994).
 42. DAUGIRDAS, J.T., ING, T.S.: Diyaliz El Kitabı, Çeviri, Bozfacıoğlu, S., Eçder, S.T., Nobel Tıp Kitabevi, İstanbul, (1997).
 43. HALLIWELL, B.: The Role of Oxygen Radicals in Human Disease, With Particular Reference to the Vascular System, *Haemostasis*, 23, 118-26, (1993).
 44. YALÇIN, S.: Serbest Radikaller ve Patolojik Etkileri, *Sendrom*, 10, 40-3, (1992).
 45. DUTHIE, G.G., WAHLE, K.W.J., JAMES, W.P.T.: Oxidants, Antioxidants and Cardiovascular Disease, *Nutr.Res.Rev.*, 2, 51-62, (1989).
 46. FREEMAN, B.A., CRAPO, J.D.: Biology of Disease, *Lab. Invest.*, 47, 412-26, (1982).
 47. MARX, J.L.: Oxygen Free Radicals Linked to Many Diseases, *Science*, 235, 529-31, (1987).
-

48. CROSS, C.E.: Oxygen Radicals and Human Disease, *Ann. Int. Med.*, 107, 526-45, (1987).
 49. MACHLIN L.J., BENDICH, A.: Free radical Tissue Damage: Protective Role of Antioxidant Nutrients, *Clin.Nutr.*, 1, 441-5, (1987).
 50. REILLY, P.M., SCHILLER, H.J., BULKLEY, G.B.: Pharmacologic Approach to Tissue Injury Mediated by Free Radicals and Other Reactive Oxyge Metabolites, *Am. J. Surgery*, 161, 488-503, (1991).
 51. HALLIWELL, B., GUTTERITGE, J.M.C.: Free Radicals in Biology and Medicine, 2 ed., Clarendon Press, Oxford, (1991).
 52. CHEESEMAN, K.H.: An Introduction to Free Radical Biochemistry, *Br.Med.Bull.*, 49, 481-93, (1993).
 53. GUTTERIDGE, J.M.C.: Lipid Peroxidation and Antioxidants as Biomarkers of Tissue Damage, *Clin.Chem.*, 41, 1819-28, (1995).
 54. KILINÇ, K.: Oksijen Radikalleri: Üretilmeleri, Fonksiyonları ve Toksik Etkileri, *Biyokimya Derg.*, 10, 59-89, (1985).
 55. FRIDOVICH, I.: Superoxide Radical: An Endogenous Toxicant, *Ann. Rev. Pharmacol. Toxicol.*, 23, 239-57, (1983).
 56. BUECHTER, D.D.: Free Radicals and Oxygen Toxicity, *Pharm.Res.*, 5, 253-60, (1988).
 57. KILINÇ, K.: Kanserde Oksijen Radikalleri ve Superoksit Dismutaz, *Biyokimya Derg.*, 9, 59-75, (1986).
 58. HASSAN, H.M.: Cytotoxicity of Oxyradicals and the evolution of superoxide Dismutases, *Lung Biology in Health and Disease*, 105, 27-47, (1997).
-

59. WEBSTER, N.R., NUNN, J.F.: Molecular Structure of Free Radicals and Their Importance in Biological Reactions, *J. Anaesth.*, 60, 98-108, (1988).
60. HALLIWELL, B.: Oxygen Radicals: A Commonsense Look at Their Nature and Medical Importance, *Med. Biol.*, 62, 71-77, (1984).
61. SOUTHORN, P.A., POWIS, G.: Free Radicals in Medicine. I. Chemical Nature and Biologic Reactions, *Mayo. Clin. Proc.*, 63, 381-9, (1988).
62. IMLAY, J.A., LINN, S.: DNA Damage and Oxygen Radical Toxicity, *Science*, 240, 1302-4, (1988).
63. GINKEL, G.V., SEVANI, A.: Lipid Peroxidation Induced Membrane Structural Alterations, *Methods in Enzymology*, 233, 273-7, (1994).
64. HALLIWELL, B., CHIRICO, S.: Lipid Peroxidation: Its Mechanism, Measurement, and Significance, *Am. J. Clin. Nutr.*, 57, 715-25, (1993).
65. CHEESEMAN, K.H.: Mechanisms and Effects of Lipid Peroxidation, *Molec. Aspects. Med.*, 14, 191-7, (1993).
66. DRAPER, H.H., MCGIRR, L.G., HADLEY, M.: The Metabolism of Malondialdehyde, *Lipids*, 21, 305-7, (1986).
67. YAGI, K.: Lipid Peroxides and Human Diseases, *Chemistry and Physics of Lipids*, 45, 337-51, (1987).
68. SARAN, M., BORS, W.: Radical Reactions in Vivo – An Overview, *Radiation and Environmental Biophysics*, 21, 249-62, (1990).
69. RICE-EVANS, C.A., GOPINATHAN, V.: Oxygen Toxicity, Free Radicals and Antioxidants in Human Disease: Biochemical Implications in Atherosclerosis and The Problems of Premature Neonates, *Essays Biochem.*, 29, 39-63, (1995).

70. SIES, H., STAHL, W., SUNDQVIST, A.R.: Antioxidant Functions of Vitamins, *Ann. N. Y. Acad. Sci.*, 669, 7-20, (1992).
 71. HALLIWELL, B., GUTTERIDGE, J.M.C.: The Antioxidants of Human Extracellular Fluids, *Arch. Biochem. Biophys.*, 280, 1-8, (1990).
 72. CHOW, C.K.: Vitamin E and Oxidative Stress, *Free. Radic. Biol. Med.*, 11, 215-32, (1991).
 73. SIMIC, M.G., TAYLOR, K.A.: Introduction to Peroxidation and Antioxidation Mechanisms, *Basic Life*, 49, 1-10, (1988).
 74. BAST, A., HAENEN, G.R.M.M., DOELMAN, C.J.A.: Oxidants and Antioxidants: State of the Art, *Am. J. Med.*, 91, 2-11, (1991).
 75. ROTRUCK, J.T., POPE, A.L., GANTHER, H.E., HAFEMAN, D.G., HOEKSTRA, W.G.: Selenium: Biochemical Role as a Component of Glutathione Peroxidase, *Science*, 179, 588-90, (1973).
 76. KUIJK, F.J.G.M., SEVANI, A., HANDELMAN, G.J., DRATZ, E.A.: A New Role for Phospholipase A₂ : Protection of Membranes from Lipid Peroxidation Damage, *TIBS*, 12, 31-4, (1987).
 77. JACOBSON, S.H., MOLDEUS, P.: Whole-Blood-, Plasma- and Red Blood Cell Glutathione and Cysteine in Patients with Kidney Disease and During Hemodialysis, *Kidney Dis.*, 29, 189-91, (1993).
 78. GEY, K.F.: Prospects for the Prevention of Free Radical Disease Regarding Cancer and Cardiovascular Disease, *Br. Med. Bull.*, 49, 679-99, (1993).
 79. AMES, B.N.: Dietary Carcinogens and Anticarcinogens, *Science*, 221, 1256-64, (1983).
-

80. CHAN, A.C.: Partners in Defense, Vitamin E and Vitamin C, *J. Physiol. Pharmacol.*, 71, 725-31, (1992).
 81. MASCIO, P.D., MURPHY, M.E., SIES, H.: Antioxidant Defense Systems: The Role of Carotenoids, Tocopherols, and Thiols, *Am. J. Clin. Nutr.*, 53, 194-200, (1991).
 82. BLAKELY, S.R., MITCHELL, G.V., JENKINS, M.L.Y.: Effects of β -Carotene and Related Carotenoids on Vitamin E, (PACKER, L., FUCHS, D., ed.), Marcel Dekker, New York, (1993).
 83. WEFERS, H., SIES, H.: The Protection by Ascorbate and Glutathione Against Microsomal Lipid Peroxidation is Dependent on Vitamin E, *Eur. J. Biochem.*, 174, 353-7, (1988).
 84. GEY, K.F., BRUBACHER, G.B., STAHELIN, G.B.: Plasma Levels of Antioxidant Vitamins in Relation to Ischemic Heart Disease and Cancer, *Am. J. Clin. Nutr.*, 45, 1368-77, (1987).
 85. DIPLOCK, A.T.: Antioxidant Nutrients and Disease Prevention: An Overview, *Am. J. Clin. Nutr.*, 53, 189-93, (1991).
 86. PACKER, I.: Protective Role of Vitamin E in Biological Systems, *Am. J. Clin. Nutr.*, 53, 1050-5, (1991).
 87. DIXON, Z.R., BURRI, B.J., CLIFFORD, A., FRANKEL, E.N., SCHNEEMAN, B.O., PARKS, E., KEIM, N.L., BARBIERI, T., WU, M., FONG, A.K.H., KRETSCH, M.J., SOWELL, A.L., ERDMAN, J.W.: Effects of a Carotene-deficient Diet on Measures of Oxidative Susceptibility and Superoxide Dismutase Activity in Adult Women, *Free Radic. Biol. Med.*, 17, 537-44, (1994).
-

88. RAUTALAHTI, M., ALBANES, D., HAUKA, J., ROSS, E., GREF, C., VIRTAMO, J.: Seasonal Variation of Serum concentrations of β -Carotene and α -Tocopherol, *Am. J. Clin. Nutr.*, 57, 551-6, (1993).
 89. HALLIWELL, B., WHITEMAN, M.: Antioxidant and Prooxidant Properties of Vitamin C, (PACKER, L., fuchs, j., ed.), Marcel Dekker, New York, (1997).
 90. SAUBERLICH, H.E.: Pharmacology of Vitamin C, *Annu. Rev. Nutr.*, 14, 371-91, (1994).
 91. NIKI, E.: Action of Ascorbic Acid as a Scavenger of Active and Stable Oxygen Radicals, *Am. J. Clin. Nutr.*, 54, 1119-24, (1991).
 92. BECKER, B.F., Towards the Physiological Function of Uric Acid, *Free. Rad. Biol. Med.*, 14, 615-31, (1993).
 93. BECKER, B.F., REINHOLZ, N., LEIPERT, B., RASCHKE, P., PERMANETTER, B., GERLACH, E.: Role of Uric Acid as an Endogenous Radical Scavenger and Antioxidant, *Chest*, 100, 176-81, (1991).
 94. AMES, B.N., CATCARD, R., SCHWIERS, E., HOCHSTEIN, P.: Uric Acid Provides an Antioxidant Defense in Humans Against Oxidant- and Radical-Caused Aging and Cancer. A Hypothesis, *Proc. Natl. Acad. Sci.*, 78, 6858-62, (1991).
 95. HALLIWELL, B.: Albumin- An Important Extracellular Antioxidant, *Biochem. Pharm.*, 37, 569-71, (1988).
 96. STOCKER, R., YAMAMOTO, Y., MCDONAGH, A.F., GLAZER, A.N., AMES, B.N.: Bilirubin is an Antioxidant of Possible Physiological Importance, *Science*, 235, 1043-46, (1987).
-

97. STOCKER, R., GLAZER, A.N., AMES, B.N.: Antioxidant Activity of Albumin –Bound Bilirubin, *Proc. Natl. Acad. Sci.*, 84, 5918-24, (1987).
 98. BALIGAR, UEDA, N. SHAH, S.V.: Oxidant Mechanisms in Glomerular Disease, *Curr. Nephrol.*, 20, 136-51, (1997).
 99. SHAH, S.V.: Role of Reactive Oxygen Metabolites in Experimental Glomerular Disease, *Kidney Int.*, 35, 1093-1106, (1989).
 100. JOHNSON, R.J., COUSER, W.G., CHI, E.Y., ADLER, S., KLEBANOFF, S.J.: New Mechanism for Glomerular Injury, *J.Clin Invest.*, 79, 1379-87, (1987).
 101. NATH, K.A., SLAHUDEEN, A.K., SHAH, S.V.: Cellular and Biochemical Mechanism in Progressive Renal Disease, *Curr.Nephrol.*, 16, 221-55, (1993).
 102. STEIN, C.M., LONGMIRE, A.W., MINTON, T.A., ROBERTS, L.J., PINCUS, T., MORROW, J.D.: Cyclosporine-Induced Alterations in Renal Function are not Associated with Lipid Peroxidation, *Transplantation*, 58, 386-8, (1994).
 103. SÜLEYMANLAR, G., SÜLEYMANLAR, I., SHAPIRO, J.I., CHAN, L.: Possible Role of Lipid Peroxidation in Cyclosporine Nephrotoxicity in Rats, *Transplant. Proceed.*, 26, 2888-89, (1994).
 104. WANG, C., SALAHUDEEN, A.K.: Lipid Peroxidation Accompanies Cyclosporine Nephrotoxicity: Effects of Vitamin E, *Kidney Int.*, 47, 927-34, (1995).
-

105. SADEG, N., HUY, C.P., MARTIN, C., WARNET, J.M., CLAUDE, J.R.: Effect of Cyclosporin A and Its Metabolites and Analogs on Lipid Peroxidation in Rabbit Renal Microsomes, *Drug and Chemical Toxicology*, 16, 165-74, (1993).
 106. ZIMA, t., TESAR, V., STIPEK, S., CRKOVSKA, J., POLEDNE, R., TEMINOVA, J., PLATNIK, J., RYCHLIK, I., MERTA, M., NEMECEK, K.: The Influence of Cyclosporine on Lipid Peroxidation and Superoxide Dismutase in Adriamycin Nephropathy in Rats, *Nephron*, 75, 464-8, (1997).
 107. RAMSAMMY, L., LING, K., JOSEPOVITZ, C., LEVINE, R., KALOYANIDES, G.J.: Effect of Gentamicin on Lipid Peroxidation in Rat Renal Cortex, *Biochem. Pharm.*, 34, 3895-900, (1985).
 108. McCOY, R.N., HILL, K.E., AYON, M.A., STEIN, J.H., BURK, R.F.: Oxidant Stress Following Renal Ischemia: Changes in the Glutathione Redox Ratio, *Kidney Int.*, 33, 812-7, (1988).
 109. SCHMIDTMANN, S., BAEHR, R., PRECHT, K.: Free Radicals Induce Increased Lysis of Red Blood Cells After Haemodialysis, *Nephrol. Dial. Transplant.*, 5, 600-3, (1990).
 110. KOMIDORI, K., KAMADA, T., YAMASHITA, T., HARADA, R., OTSUJI, Y., HASHIMOTO, S.: Erythrocyte Membrane Fluidity Decreased in Uremic Hemodialyzed Patients, *Nephron*, 40, 185-8, (1985).
 111. MIGUEL, A., MIGUEL, A., LINARES, M., PEREZ, A., MOLL, R., SANCHIS, J., ESCOBEDO, J.M.: Evidence of an Increased Susceptibility to lipid Peroxidation in Red Blood Cells of Chronic Renal Failure Patients, *Nephron*, 50, 64-65, (1988).
-

112. HIMMELFARB, J., LAZARUS, M., HAKIM, R.: Reactive Oxygen Species Production by Monocytes and Polymorphonuclear Leukocytes During Dialysis, *Am. J. Kidney Dis.*, 17, 271-6, (1991).
 113. SANAKA, T., HIGUCHI, C., SHINOBE, T., NISHIMURA, H., OMATA, M., SUGINO, N.: Lipid Peroxidations as an Indicator of Biocompatibility in Haemodialysis, *Nephrol. Dial. Transplant.*, 10, 34-8, (1995).
 114. ENDREFFY, E., TURI, S., LAZSIK, Z., BERECKI, C., KASA, K.: The Effects of Vitamin E on Tissue Oxidation in Nephrotoxic (Anti-Glomerular Basement Membrane) Nephritis, *Pediatr. Nephrol.*, 5, 312-7, (1991).
 115. GIARDINI, O., TACCONE-GALLUCCI, M., LUBRANO, R., RICCIARDI-TENORE, G., BANDINO, D., SILVI, I., PARADISI, C., MANNARINO, O., CITTI, G., ELLI, M., CASCIANI, C.U.: Effects of Alpha-Tocopherol Administration on Red Blood Cell Membrane Lipid Peroxidation in Hemodialysis Patients, *Clin. Nephrol.*, 21, 174-7, (1984).
 116. TOMSON, C.R.V., CHANNON, S.M., PARKINSON, I.S., MCARDLE, P., QURESHI, M., WARD, M.K., LAKER, M.F.: Correction of Subclinical Ascorbate Deficiency in Patients Receiving Dialysis: Effects on Plasma Oxalate, Serum Cholesterol, and Capillary Fragility, *Clin. Chim. Acta*, 180, 255-64, (1989).
 117. SHAH, G.M., ROSS, E.A., SABO, A., PICHON, M., REYNOLDS, R.D., BHAGAVAN, H.: Effects of Ascorbic Acid and Pyridoxine Supplementation on Oxalate Metabolism in Peritoneal Dialysis Patients, *Am. J. Kidney Dis.*, 20, 42-9, (1992).
 118. SCHMIDTMANN, V.S., POPOV, I., PRECHT, K., BAEHR, R.V.: Veränderungen der Antioxidativen Homöostase bei Hämodialysepatienten, *Z. Urol. Nephrol.*, 82, 77-80, (1989).
-

119. OTTING, V.U., HELLMANN, C., POPOV, I., LEWIN, G.: Äquivalenzwerte der antioxidativen Kapazität im Serum Chronisch Neireningsuffizienter, Chronisch Hämodialysierter und Nierentransplantiertes Kinder, *Z. Urol. Nephrol.*, 83, 189-96, (1990).
120. PORRINI, M., SIMONETTI, P., TESTOLIN, G., GENTILE, M.G., MANNA, G.M., FELLIN, G., AMICO, G.D.: Vitamin E in Plasma of Patients with Chronic Renal Insufficiency, *Nephron*, 53, 387-8, (1989).
121. DESCOMBES, E., HANCK, A.B., FELLAY, G.: Water Soluble Vitamins in Chronic Hemodialysis Patients and Need for Supplementation, *Kidney Int.*, 43, 1319-28, (1993).
122. RABL, H., KHOSCHSORUR, G., COLOMBO, T., PETRITSCH, P., RAUCHENVALD, M., KÖLTRINGER, P., FRANZ, T., ESTERBAURER, H.: A Multivitamin Infusion Prevents Lipid Peroxidation and improves Transplantation Performance, *Kidney Int.*, 43, 912-7, (1993).
123. GASTALDELLO, K., VEREERSTRAETEN, A., NZAME-NZE, T., VANHERWEGH-EM, J.L., TIELEMANS, C.: Resistance to Erythropoietin in Iron-Overloaded Haemodialysis Patients can be Overcome by Ascorbic Acid Administration, *Nephrol. Dial. Transplant.*, 10, 44-7, (1995).
124. ÇAVDAR, C., ÇAMSARI, T., SEMİN, I., GÖNENÇ, S., AÇIKGÖZ, O.: Lipid Peroxidation and Antioxidant Activity in Chronic Haemodialysis patients Treated with Recombinant Human Erythropoietin, *Scand. J. Urol. Nephrol.*, 31, 371-5, (1996).

125. PASKALEV, M. D., JANKOVA, T., TSCHANKOVA, P., STEINER, M., NENOV, D.: Increase of Plasma and Red Blood Cell Vitamin E Concentration in Uremic Patients on Maintenance Haemodialysis Undergoing Treatment with Recombinant Erythropoietin, *Nephrol. Dial. Transplant.*, 8, 1187-8, (1993).
126. HANSON, R., JONSSON, O., LUNDSTAM, S., PETTERSON, S., SCHERSTEN, T., WALDENSTRÖM, J.: Effects of Free Radical Scavengers on Renal Circulation after Ischaemia in the Rabbit, *Clin. Science*, 65, 605-10, (1983).
127. JOHNSON, R.J., GUGGENHEIM, S.J., KLEBANOFF, S.J., OCHI, R.F., WASS, A., BAKER, P., SCHULZE, M., COUSER, W.G.: Morphologic Correlates of Glomerular oxidant Injury Induced by the Myeloperoxidase-Hydrogen Peroxide-Halide System of the Neutrophil, *Lab. Invest.*, 5, 294-301, (1988).
128. SHAH, S.V.: Effect of Enzymatically Generated Reactive Oxygen Metabolites on the Cyclic Nucleotide Content in Isolated Rat Glomeruli, *J. Clin. Invest.*, 74, 393-401, (1984).
129. STAHL, R.A.K., ADLER, S., BAKER, P.J., CHEN, Y.P., PRITZL, P.M., COUSER, V.G.: Enhanced Glomerular Prostaglandin Formation in Experimental Membranous Nephropathy, *Kidney Int.*, 31, 1126-31, (1987).
130. OBERLE, G.P., NIEMEYER, J., THAISS, F., SCHOEPPE, W., STAHL, R.A.K.: Increased Oxygen Radical and Eicosanoid Formation in Immune-Mediated Mesangial Cell Injury, *Kidney Int.*, 42, 69-74, (1992).
131. PALLER, M.S., HOIDAL, J.R., FERRIS, T.F.: Oxygen Free Radicals in Ischemic Acute Renal Failure in the Rat, *J. Clin. Invest.*, 74, 1156-64, (1984).

132. ANDERSON, R.: Assesment of the Roles of Vitamin C, Vitamin E and β -Carotene in the Modulation of Oxidant Stress Mediated by Cigarette Smoke-Activated Phagocytes, *Am. J. Clin. Nutr.*, 53, 358-61, (1991).
133. ORTH, S.R., RITZ, E., SCHRIER, R.W.: The Renal Risks of Smoking, *Kidney Int.*, 51, 1669-77, (1997).
134. NEURINGER, J.R., BRENNER, B.M.: Hemodynamic Theory of Progressive Renal Disease: A 10-Year Update in Brief Review, *Am. J. Kidney. Dis.*, 22, 98-104, (1993).
135. CATNAPAPHORNCHAL, P., BOYKIN, J.L., BERL, T., MCDONALD, K.M., SCHRIER, R.W.: Mechanism of Effect of Nicotine on Renal Wather Excretion, *Am. J. Phy. Siol.*, 227, 1216-20, (1974).
136. DAVIS, J.W., ARNOLD, J., WIEGMANN, T.: Cigarette-Smoking Affects Platelets and Endothelium in Choronic Haemodialysis Patients, *Nephron*, 64, 359-64, (1993).
137. NADLER, J.L., VELASCO, J.S., HORTON, R.: Cigarette Smoking Inhibits Prostacyclin Formation, *Lancet*, 4, 1248-50, (1983).
138. SIEKMEIER, R., WÜLFROTH, P., WIELAND, H., GROB, W., MÄRZ, W.: Low-Density Lipoprotein Susceptibility to In Vitro Oxidation in Healthy Smokers and Nonsmokers, *Clin. Chem.*, 42, 524-30, (1996).
139. JIALAL, I., DEVARAJ, S.: Low-Density Lipoprotein Oxidation, antioxidants, and atherosclerosis: A Clinical Biochemistry Perspective, *Clin. Chem.*, 42, 498-506, (1996).
140. JIALAL, I., SCACCINI.: Antioxidants and Atherosclerosis, *Curr.Opin. Lipid.*, 3, 324-8, (1992).

141. STEINBERG, D.: Antioxidants in the Prevention of Human Atherosclerosis, *Circulation*, 85 , 2338-44, (1992).
142. STEINBERG, D., PARTHASARATHY,S., CAREW,T.E., KHOO, J.C., WRRZTUM, J.L.: Beyond Cholesterol, *New England J. Med.*, 320, 915-24, (1989).
143. HABERLAND, M.E., FONG, D., CHENG,L.: Malondialdehyde, Modified Lipoproteins, and Atherosclerosis, *European Heart J.*, 11, 100-4, (1990).
144. STEINBERG, D., WITZTUM, J.L.: Lipoproteinler ve Aterogenez, *JAMA*, 3047-52, (1990).
145. SCANU, A.M.: Lipoprtein (a): A genetically Determined Cardiovascular Pathogen in Search of a Function, *J. Lab. Clin. Med.*, 116, 142-6, (1990).
146. WIZEMANN, V.: Coronary Artery Disiase in Dialysis Patients, *Nephron*, 74, 642-51, (1996).
147. ODA, H., YORIOKA, N., OKUSHIN, S.,NISHIDA, Y., KUSHIHATA, S., ITO, T., YAMAKIDO, M.: Remnant-Like Particle Cholesterol May Indicate Atherogenic Risk in Patients on Chronic Hemodialysis, *Nephron*, 76, 7-14, (1997).
148. MONZANI,G., BERGESIO,F., CIUTL,R., ROSATLA., FRIZZI,V., SERRUTO,A., VITALI,D., BENUCCIA., TOSLP.L., BANDINI,S., SALVADORI,M.: Lipoprotein Abnormalities in Chronic Renal Failure and Dialysis Patients, *Blood Purif.*, 14, 262-72, (1996).

149. MAGGI, E., BELLAZI, R., FLASCH, F., FRATTONI, A., PERANI, G., FINARDI, G., GAZO, A., NALM, M., ROMANINI, D., BELLOMO, G.: Enhanced LDL Oxidation in Uremic Patients: An Additional Mechanism for Accelerated Atherosclerosis?, *Kidney Int.*, 45, 876-83, (1994).
150. McENENY, J., LOUGHERY, C.M., MCNAME, P.T., TRIMBLE, E.R., YOUNG, I.S.: Susceptibility of VLDL to Oxidation in Patients on Regular Haemodialysis, *Atherosclerosis*, 129, 215-20, (1997).
151. SUTHERLAND, W.H.F., WALKER, R.J., BALL, M.J., STAPLEY, S.A., ROBERTSON, M.C.: Oxidation of Low Density Lipoproteins from Patients with Renal Failure or Renal Transplants, *Kidney Int.*, 48, 227-236, (1995).
152. STENVINKEL, P., BERGLUND, D., HEIMBUÜRGER, O., PETTERSON, E., ALVESTRAND, A.: Lipoprotein (a) in Nephrotic Syndrome, *Kidney Int.*, 44, 1116-23, (1993).
153. KAYSEN, G.A., GAMBERTOGLIO, J., FELTS, J., HUTCHISON, F.N.: Albumin Synthesis, Albuminuria and Hyperlipemia in Nephrotic Patients, *Kidney Int.*, 31, 1368- 76, (1987).
154. APPEL, G.: Lipid Abnormalities in Renal Disease, *Kidney Int.*, 169-83, (1991).
155. KEANE, W.F.: Lipid and the Kidney, *Kidney Int.*, 46, 910-20, (1994).
156. ATTMAN, P-O., ALAUPOVIC, P.: Lipid Abnormalities in Chronic Renal Insufficiency, *Kidney Int.*, 39, 16-23, (1991).

157. YUKAWA, S., HIBINO, A., MAEDA,T., MIMURA, K., YUKAWA, A., MAEDA, A., KISHINO, M., SONOBE, M., MUNE, M., YAMADA, Y., NISIDE, I.: Effect of α -Tocopherol In Vitro and In Vivo Metabolism of low-Density Lipoproteins in Haemodialysis Patients, *Nephrol. Dial. Transplant.*, 10, 1-3, (1995).
158. KEANE, W.F., MULCAHY, W.S., KASISKE, B.L., KIM, Y., O'DONNELL,M.P.: Hyperlipidemia and Progressive Renal Disease, *Kidney Int.*, 31, 41-8, (1991).
159. YOUNG, I.S., TRIMBLE, E.R.: Measurment of Malondialdehyde in Plasma by High Performance Liquid Chromatography With Fluorimetric Detection, *Ann. Clin. Biochem.*, 28, 504-8, (1991).
160. LEE,B.L., CHUA, S.C., ONG, H.Y., ONG, C.N.: High-Performance Liquid Chromatographic Method for Routine Determination of Vitamins A and E and β -Carotene in Plasma, *J. Chromatography*, 581, 41-7, (1992).
161. HATCH, L.L., SEVANI, A.: Measurement of Uric Acid, Ascorbic Acid and Related Metabolites in Biological Fluids, *Anal. Biochem.*, 138, 324-8, (1984).
162. PAGLIA, D.E., VALENTINE, W.N.: Studies on the Quantitative and Qualitative Characterization of Erythrocyte Glutathione Peroxidase, *J.Lab. Clin. Med.*,70, 158-69, ((1967).
163. PLEBAN, P.A., MUNYANI, A., BEACHUM,J.: Determination of Selenium Concentration and Glutathione Peroxidase Activity in Plasma and Erythrocytes, *Clin. Chem.*, 28, 311-6, (1982).
164. SUN, Y.I., OBERLEY, W., LI, Y.: A Simple Method for Clinical Assay of Superoxide Dismutase, *Clin Chem.*, 34, 497-500, (1988).

165. BOYCE, N.W., TIPPING,P.G., HOLDSHWORD, S.R.: Glomerular Macrophages produce Reactive Oxygen Species in Experimental Glomerulonephritis, *Kidney Int.*, 35, 778-82, (1989).
166. DUQUE, I., ESCRIBANO,C.G., PUYOL, M.R., MARQUES, M.L.D., NOVOA, J.M.L., ARRIBAS, I., HERNANDO, L., PUYOL, D.R.: Effects of Reactive Oxygen Species on Cultered Rat Mesangial Cells and Isolated Rat Glomeruli, *Am. J.Physiol.*, 263, 466-73, (1992).
167. BONVENTRE, J.V., NEMENOFF, R.: Renal Tubular Arachidonic Acid Metabolism, *Kidney Int.*, 39, 438- 49, (1991).
168. SEDOR, J.R., ABBOUT, H.E.: Platelet Activating Factor Stimulate Oxygen Radical Release by Cultured Rat Mesangial Cells, *Kidney Int.*, 27, 222, (1985).
169. SEDOR, J.R., ABBOUT, H.E.: Histamine Modulates Superoxide Anion Production in Cultured Rat Mesangial Cells, *Kidney Int.*, 25, 218, (1984).
170. ADLER, S., BAKER, P.J., JOHNSON, R.J., OCHI, R.F., PRITZI, P., COUSER, W.G.: Complement Membrane Attack Complex Stimulates Production of Reactive Oxygen Metabolites by Cultured Rat Mesangial Cells, *J. Clin. Invest.*, 77, 762-7, (1986).
171. RICARDO, S.D., BERTRAM, J.F., RYAN, G.B.: Reactive Oxygen Species in Promycin Aminonucleoside Nephrosis: In Vitro Studies, *Kidney Int.*, 1057-69, (1994).
172. DIAMOND, J. R., BONVENTRE, J.V., KARNOVSKY, M.J.: A Role For Oxygen Free Radicals in Aminonucleoside Nephrosis, *Kidney Int.*, 29, 478-83, (1986).

173. DONOVAN, K.L., DAVIES, M., COLES, G.A., WILLIAMS, J.D.: Relative Roles of Elastase Reactive Oxygen Species in the Degradation of Human Glomerular Basement Membrane by Intact Human Neutrophils, *Kidney Int.*, 45, 1555-61, (1994).
174. LUCCHI, L., BANNI, S., BOTTI, B., CAPPELLI, G., MEDICI, G., MELIS, M.P., TOMASI, A., VANNINI, V., LUSVARGHI, E.: Conjugated Diene Fatty Acids in Patients with Chronic Renal Failure: Evidence of Increased Lipid Peroxidation?, *Nephron*, 65, 401-9, (1993).
175. STEINER, M., APEN, K., KLINKMANN, H., ERNST, B.: Superoxide Dismutase Activity and Lipid Peroxidation Products in Patients with Chronic Renal Failure on Maintenance Haemodialysis, *Nephrol Dial. Transplant.*, 67, 368-9, (1992).
176. DEGOULET, P., LEGRAIN, M., REACH, I., AIME, F., DEVRIES, C., ROJAS, P., JACOBS, C.: Mortality Risk Factors in Patients Treated by Chronic Haemodialysis, *Nephron*, 31, 103-10, (1982).
177. MAILLOUX, L.U., BELLUCI, A.G., NAPOLITANO, B., MOSSEY, T., WILKES, B.M., BLUESTONE, B.A.: Survival Estimates for 683 Patients Starting Dialysis from 1970 Through 1989: Identification of Risk Factors for Survival, *Clinical Nephrology*, 42, 127-35, (1994).
178. HARNET, J.D., FOLEY, R.N., KENT, G.M., BARRE, P.E., MURAY, D., PARFRY, P.S.: Congestive Heart Failure in Dialysis Patients: Prevalence, Incidence, Prognosis and Risk Factors, *Kidney, Int.*, 47, 884-90, (1995).
179. AGODOA, L.Y., JONES, C.A., HELD, P.J.: End-Stage Renal Disease in the USA: Data From the United States Renal Data System, *Am. J. Nephrol.*, 16, 7-16, (1996).

180. HABERAL, M.A.: *Chronic Renal Failure and Transplantation*, Semih Offset, İstanbul, (1985).
181. RICHARD, M.J., ARNOUD, J., JURKOVITZ, C., HACHACHE, T., MEFTAHL, H., LAPORTE, F., FORET, M., FAVIER, A.: Trace Elements and Lipid Peroxidation Abnormalities in Patients with Chronic Renal Failure, *Nephron*, 57, 10-5, (1991).
182. DASCHNER, M., LENHARTZ, H., BÖTTICHER, D., SCHAEFER, F., WOLLSCHLAGER, M., MEHLS, O., LEICHSENRING, M.: Influence of Dialysis on Plasma Lipid Peroxidation Products and Antioxidant Levels, *Kidney Int.*, 50, 1268-72, (1996).
183. DASGUPTA, A., HUSSAIN, S., AHMAD, S.: Increased Lipid Peroxidation in Patients on Maintenance Hemodialysis, *Nephron*, 60, 56-9, (1992).
184. LIN, T.H., CHEN, J.G., LIAW, J.M., JUANG, J.G.: Trace Elements and Lipid Peroxidation in Uremic Patients on Hemodialysis, *Biological Trace Element Research*, 51, 277-83, (1996).
185. TACCONE-GALLUCCI, M., LUBRANO, R., BELLI, A., CITTI, G., MOROSETTI, M., MELONI, C., ELLI, M., MAZZARELLA, M., TOZZO, C., MESCHINI, L., GIARDINI, O., CASCIANI, C.U.: Lack of Oxidative Damage in Serum Polyunsaturated Fatty Acids Before and After Dialysis in Chronic Uremic Patients, *Int. J. Art. Org.*, 12, 515-8, (1989).
186. OTTING, V.U., HELLMAN, C.: Malondialdehydkonzentration (MDA) im Serum Chronisch Niereninsuffizienter, Chronisch Hamodialysierter und Nierentransplanterter Kinder, *Z. Urol. Nephrol.*, 83, 141-8, (1990).
187. KURODA, M., ASAKA, S., TOFUKU, Y., TAKEDA, R.: Serum Antioxidant Activity in Uremic Patients, *Nephron*, 41, 293-8, (1985).

188. TOBOREK, M., WASIK, T., DRODZ, M., KLIN, M., MAGNER-WROBEL, K., KOPIECZNA-GRZEBIENIAK, E.: Effect of Hemodialysis on Lipid Peroxidation and Antioxidant System in Patients With Chronic Renal Failure, *Metabolism*, 41, 1229-32, (1992).
189. GIARDINI, O., TACCONE-GALLUCCI, M., LUBRANO, R., RICCIARDI-TENORE, G., BANDINO, D., CASCIANI, C.U.: Evidence of Red Blood Cell Membrane Lipid Peroxidation in Haemodialysis Patients, *Nephron*, 36, 235-7, (1984).
190. MYDLIK, M., DERZSIOVA, K., BRATOVA, M., HAVRIS, S.: Serum Vitamin A, Retinyl Esters and Vitamin E in Nephrotic Syndrome, *Int. Urol. Nephrol.*, 23, 399-405, (1991).
191. KAVUKÇU, S., TÜRKMEN, M., EROĞLU, Y., SOYLU, A., ÇAMSARI, T., BÜYÜKGEBİZ, B.: Seasonal Changes in Vitamin A and β -Carotene Levels in Chronic Hemodialysis Patients, *Nephron*, 74, 466-7, (1996).
192. FRAGA, C.G., TAPPEL, A.L., LEIBOVITZ, B.E., KUYPERS, F., CHIU, D., LACCONO, C.M., KELLEY, D.S.: Lability of Red blood Cell Membranes to Lipid Peroxidation: Application to Humans Fed Polyunsaturated Lipids, *Lipids*, 25, 111-114, (1990).
193. HOCKEN, A.G.: Haemolysis in Chronic Renal Failure, *Nephron*, 32, 28-31, (1982).
194. YOSHIOKA, T., BILLS, T., MOORE-JARRETT, T., GREENE, H.L., BURR, I.M., ICHIKAWA, I.: Role of Intrinsic Antioxidant Enzymes in Renal Oxidant Injury, *Kidney Int.*, 38, 282-8, (1990).
195. ICHIKAWA, I., KIYAMA, S., YOSHIOKA, T.: Renal Antioxidant Enzymes: Their Regulation and Function, *Kidney Int.*, 45, 1-9, (1994).

196. WANG, J.S., GER, L.P., TSENG, H.H.: Expression of Glomerular Antioxidant Enzymes in Human Glomerulonephritis, *Nephron*, 76, 32-8, (1997).
197. CANESTRARI, F., GALLI, F., GIORGINA, ALBERTINI, M.C., GALIOTTA, P., BOSSU, M.: Erythrocyte Redox State in Uremic Anemia: Effects of Hemodialysis and Relevance of Glutathione Metabolism, *Acta. Hematol.*, 91, 187-93, (1994).
198. DURAK, I., AKYOL, Ö., BAŞEŞME, E., CANBOLAT, O., KAVUTÇU, M.: Reduced Erythrocyte Defense Mechanisms against Free Radical Toxicity in Patients with Chronic Renal Failure, *Nephron*, 66, 76-80, (1994).
199. SETH, R.K., SAINI, A.S., AGGARWAL, S.K.: Glutathione Peroxidase Activity and Reduced Glutathione Content in Erythrocytes of Patients with Chronic Renal Failure, *Scand. J. Haematol.*, 35, 201-4, (1985).
200. GIRELLI, D., OLIVIERI, O., STANZIAL, A.M., AZZINI, M., LUPO, A., BERNICH, P., MENINI, C., GAMMARO, L., CORROCHER, R.: Low Platelet Glutathione Peroxidase and Serum Selenium Concentration in Patients with Chronic Renal Failure: Relations to Dialysis Treatments, Diet and Cardiovascular Complications, *Clinical Science*, 84, 611-7, (1993).
201. WILKE, B.C., VIDAILHET, M., FAVIER, A., GUILLEMIN, C., DUCROS, V., ARNAUD, J., RICHARD, M.J.: Selenium, Glutathione Peroxidase (GSH-Px) and Lipid Peroxidation Products Before and after Selenium Supplementation, *Clinica. Chimica. Acta.*, 207, 137-42, (1992).
202. SHAINKIN-KESTENBAUM, R., CARUSO, C., BERLYNE, G.M.: Reduced Superoxide Dismutase Activity in Erythrocytes of Dialysis Patients: A Possible Factor in the Etiology of Uremic Anemia, *Nephron*, 55, 251-3, (1990).

203. VANELLA, A., GEREMIA, E., PINTURO, R., TIRIOLO, C., CUSTORELLA, A., CONDORELLI, G., GIGLIO, A.: Superoxide Dismutase Activity and Reduced Glutathione Content in Erythrocytes of Uremic Patients on Chronic Dialysis, *Acta Haemat.*, 70, 312-5, (1983).
204. CEBALLOS-PICOT, I., WITKO-SARSAT, V., MERAD-BOUDIA, M., NGUYEN, A.T., THEVENIN, M., JAUDON, M.C., ZINGRAFF, J., VERGER, C., JUNGERS, P., DESCAMPS-LATSCHA, B.: Glutathione Antioxidant System as A Marker of Oxidative Stress in Chronic Renal Failure, *Free. Radic. Biol. Med.*, 21, 845-53, (1996).



9. ÖZGEÇMİŞ

1970 yılında Ordu'da doğdum. İlk öğrenimimi Kırıkkale Tınaz İlkokulu, orta öğrenimimi Atatürk Ortaokulu ve lise öğrenimimi Kırıkkale Lise'sinde tamamladım. 1987 yılında girdiğim Gazi Üniversitesi Eczacılık Fakültesi'nden 1991 yılında mezun olduktan sonra, aynı fakültede Biyokimya Anabilim Dalı'nda araştırma görevlisi olarak göreve başladım. 1994 yılında "Meme Kanseri Vakalarında Malondialdehit (MDA) Tayini" konulu tezimi tamamlayarak doktora eğitimime başladım. Evliyim ve bir çocuğum var.