

## KABUL VE ONAY SAYFASI

Şeniz KOÇA'nın Biyokimya Anabilim Dalı'nda Yüksek Lisans tezi olarak hazırladığı "Böbrek Yetmezliğinde Diyaliz Öncesi ve Diyaliz Sonrası Siyalik Asit Düzeylerinin İncelenmesi" başlıklı bu çalışma jürimizce Lisansüstü Öğretim Yönetmeliği'nin ilgili maddeleri uyarınca değerlendirilerek kabul edilmiştir.

11.1.08/1997

ÜYE: Prof.Dr. Haluk KİPER



ÜYE: Doç.Dr. Özkan ALATAŞ



ÜYE: Yrd.Doç.Dr. Ahmet Uğur YALÇIN



Osmangazi Üniversitesi Sağlık Bilimleri Enstitüsü Yönetim Kurulu'nun.30.1.09/1997 gün ve 399/230 sayılı kararıyla onaylanmıştır.



Prof.Dr.Neş'e TUNÇEL  
Enstitü Müdürü

**T.C.**  
**Osmangazi Üniversitesi**  
**Sağlık Bilimleri Enstitüsü**  
**Biyokimya Anabilim Dalı**

**BÖBREK YETMEZLİĞİNDE**  
**DİYALİZ ÖNCESİ VE DİYALİZ SONRASI SİYALİK ASİT**  
**DÜZEYLERİNİN İNCELENMESİ**

**Yüksek Lisans Tezi**

58835

**ŞENİZ KOÇA**

**T.C. YÜKSEKÖĞRETİM BAKANLIĞI**  
**DOKÜMANTASYON MERKEZİ**

**Danışman: Doç.Dr. Özkan ALATAŞ**

**Temmuz 1997**

## ÖZET

Hücre membranında bulunan glikoprotein ve glikolipidlerin terminal sakkariti siyalik asittir. Bu tez çalışmasında kronik böbrek yetmezliği olan hastalarda serum siyalik asit düzeylerinin belirlenmesi ve hemodiyaliz uygulamalarının bu sakkaritin serum düzeylerine etkisinin araştırılması amaçlanmıştır. Bu amaçla haftada 2-3 kez düzenli olarak hemodiyaliz yapılan 20 kronik böbrek yetmezliği hastasından ve 15 sağlıklı gönüllüden oluşan kontrol grubundan alınan kan örneklerinde total siyalik asit düzeyleri çalışıldı.

Serum total siyalik asit düzeyi kolorimetrik resorsinol yöntemiyle ölçüldü. Kronik böbrek yetmezliği olan hasta grubunda diyaliz öncesi ortalama total siyalik asit düzeyi  $99.81 \pm 3.57$  mg/dl ve diyaliz sonrası ortalama total siyalik asit düzeyi  $106.64 \pm 5.10$  mg/dl idi. Ortalama total siyalik asit düzeyi kontrol grubunda ise  $68.73 \pm 2.12$  mg/dl olarak bulundu. Diyaliz öncesi ve diyaliz sonrası total siyalik asit düzeylerinin her ikisi de kontrol grubuna göre istatistiksel olarak anlamlı düzeyde yüksek bulundu ( $P < 0.001$ ). Diyaliz sonrası TSA düzeylerinde diyaliz öncesi düzeylerine göre artış oldu; fakat bu artış istatistiksel olarak anlamlı değildi.

Sonuç olarak çalışmamızda hemodiyaliz uygulanan kronik böbrek yetmezlikli hastaların serum total siyalik asit düzeylerinin, sağlıklı kontrol grubu bireylerinin serum total siyalik asit düzeylerine göre anlamlı düzeyde yüksek olduğu, ancak hemodiyaliz sonrası total siyalik asit düzeyindeki artışın diyaliz öncesine göre istatistiksel olarak anlamlı olmadığı belirlendi. Kronik böbrek yetmezlikli hastalardaki bu artışın glikoprotein ve glikolipidlerin yapım ve yıkımındaki artışa bağlı olabileceği düşünüldü.

**Anahtar Kelimeler:** Siyalik asit, kronik böbrek yetmezliği, hemodiyaliz

## SUMMARY

Sialic acid is the terminal saccharide of glycoproteins and glycolipids in the cell membrane. The aim of this study was to determine the levels of sialic acid in the sera of patients with chronic renal failure and the effect of hemodialysis on the serum levels of this saccharide was also investigated. Regarding this aim, total sialic acid levels were studied from the blood samples of 20 patients with chronic renal failure to whom regularly dialyzed for 2-3 times in a week and 15 healthy volunteers.

Serum total sialic acid determinations were carried out by the resorcinol method. In the chronic renal failure group the mean total sialic acid concentration before hemodialysis treatment was  $99,81 \pm 3,57$  mg/dl and the mean total sialic acid concentration after hemodialysis treatment was  $106,64 \pm 5,10$  mg/dl. The mean total sialic acid level in the control group was  $68,73 \pm 2,12$  mg/dl. The total sialic acid levels before and after hemodialysis treatment both were found to be significantly elevated as compared to control levels ( $p < 0,001$ ). After hemodialysis treatment the total sialic acid levels were slightly increased than those in before hemodialysis samples, however this increase was not significant statistically.

As a result, in our study the serum total sialic acid levels of the chronic renal failure patients that received hemodialysis treatment were significantly higher than those in the healthy control group. However, the increase of total sialic acid levels in the post hemodialysis samples were not statistically significant, as compared to prehemodialysis samples. It has been thought that this increase may be due to the increased synthesis and catabolism of glycoproteins and glycolipids in chronic renal failure patients.

**Key Words:** chronic renal failure, hemodialysis, sialic acid

## İÇİNDEKİLER

	<u>Sayfa</u>
ÖZET.....	II
SUMMARY.....	III
İÇİNDEKİLER.....	IV
ŞEKİLLER DİZİNİ.....	VI
ÇİZELGELER DİZİNİ.....	VII
SİMGE ve KISALTMALAR DİZİNİ.....	VIII
1- GİRİŞ ve AMAÇ.....	1
2- GENEL BİLGİLER.....	2
2-1. Siyalik Asidin Yapısı.....	2
2-2. Doğada Bulunan Siyalik Asidler .....	4
2-3. Siyalik Asidin İzolasyonu ve Saflaştırılması.....	7
2-4. Siyalik Asitin Kantitatif Ölçümleri.....	9
2-5. Siyalik Asidin Biyolojik Fonksiyonları.....	9
2-6. Kronik Böbrek Yetmezliği .....	11
2.6.1. Kronik Böbrek Yetmezliğinin Etiyopatogenezi.....	11
2.6.2. Kronik Böbrek Yetmezliğinin Klinik Özellikleri.....	12
2.6.3. Diyaliz Hakkında Genel Bilgiler.....	13
2.6.4. Hemodiyaliz.....	13
3- GEREÇ ve YÖNTEM.....	15
3-1. Gereç.....	15
3-1.1. Kullanılan Kimyasal çözeltiler.....	15
3-1.2. Kullanılan Kitler.....	16
3-1.3. Aygıtlar.....	16

	<u>Sayfa</u>
3-2. Yöntem.....	17
3.2.1. Siyalik Asidin Ölçümü.....	17
3.2.2. Diğer Parametrelerin Ölçümü.....	17
3.2.3. Kalibrasyon Grafiğinin Çizilmesi.....	17
3-3. İstatistiksel Değerlendirme.....	18
4- BULGULAR.....	19
5- TARTIŞMA.....	25
6- SONUÇ.....	28
7- KAYNAKLAR DİZİNİ.....	29
ÖZGEÇMİŞ	

## ŞEKİLLER DİZİNİ

<u>Şekil</u>	<u>Sayfa</u>
2.1. Siyalik Asitin Yapısı.....	3
2.2. Siyalik Asitin Biyosentezi.....	6
3.1. Kalibrasyon Grafiği.....	18

## ÇİZELGELER DİZİNİ

<u>Çizelge</u>	<u>Sayfa</u>
2.1. Doğada bulunan siyalik asitler.....	4
4.1. Hastaların diyalizden önceki TSA düzeylerinin kontrol grubuyla karşılaştırılması.....	20
4.2. Hastaların diyalizden sonraki TSA düzeylerinin kontrol grubuyla karşılaştırılması.....	20
4.3. Diyaliz öncesi ve diyaliz sonrası TSA düzeylerinin karşılaştırılması...	21
4.4. Kontrol grubu, hemodiyaliz öncesi ve sonrası alınan kan örneklerinde; serum BUN, kreatinin, ürik asit, total protein, albümin, Na, K ortalama düzeyleri.....	21
4.5. KBY grubunda hemodiyaliz öncesi ve hemodiyaliz sonrası TSA değerleri.....	22
4.6. Kontrol grubuna ait TSA düzeyleri.....	23
4.7. KBY grubuna ait genel bilgiler.....	24



## SİMGELER ve KISALTMALAR DİZİNİ

### Simgeler

SA

Siyalik Asit

NANA

N-Asetil -Nöraminik Asit

PSA

Proteine Bağlı Siyalik Asit

LSA

Lipide Bağlı Siyalik Asit

TSA

Total Siyalik Asit

KBY

Kronik Böbrek Yetmezliği

GFR

Glomeruler Filtrasyon Hızı

DÖ

Diyaliz Öncesi

DS

Diyaliz Sonrası

BUN

Kan üre azotu

Crea

Kreatinin

ÜA

Ürik Asit

TP

Total Protein

ALB

Albümin

Na

Sodyum

K

Potasyum

$\mu$ l

mikrolitre

ml

mililitre

nm

nanometre

## 1. GİRİŞ VE AMAÇ

Siyalik asid dokuz karbon atomuna sahip bir amino şeker olup nöraminik asit türevidir (68). Karaciğer hücreleri başta olmak üzere bir çok dokuda sentezlenebilen siyalik asit 309 dalton ağırlığındadır (11).

Siyalik asitler; oligosakkaritlerin, polisakkaritlerin, glikoproteinlerin ve glikolipitlerin terminal şeker kısımlarını oluşturur ve glikozidik bağ ile bağlıdırlar. Glikoproteinler ve glikolipidler enzimlerde, hormonlarda, hücre membranlarında ve ekstrasellüler sahada yer alan kompleks ve önemli fonksiyonlara sahip biyomoleküllerdir (43). Fizyolojik pH da siyalik asitler negatif yüke sahiptir ve hücre yüzeyinde bir itici güç oluştururlar. Böbrekte glomerüler kapiller duvarda sabit bir negatif yük bulunur (43,50). Siyalik asitinde aralarında bulunduğu çeşitli komponentlerin katkıda bulunduğu negatif yük, makro moleküllerin glomerüler permeabilitesini düzenleyerek idrara geçmelerini engeller (43,50,68).

Kronik böbrek yetmezliği böbrek hücrelerinin tamamiyle fonksiyonlarını yitirdikleri bir hastalık olarak tanımlanabilir. Bu tez çalışmasında böbreğin fonksiyonel ünitesi olan glomerüllerin bozulmasına yol açan kronik böbrek yetmezlikli hastalarda serum siyalik asit düzeylerinin belirlenmesi amaçlanmıştır. Ayrıca kronik böbrek yetmezlikli hastalara yaygın olarak uygulanan hemodiyaliz tedavisinin serum siyalik asit düzeylerine etkisini belirlemek için de diyaliz öncesi ve diyaliz sonrası serum siyalik asit düzeylerinin karşılaştırılması amaçlanmıştır.

## 2. GENEL BİLGİLER

### 2.1- Siyalik Asitin Yapısı

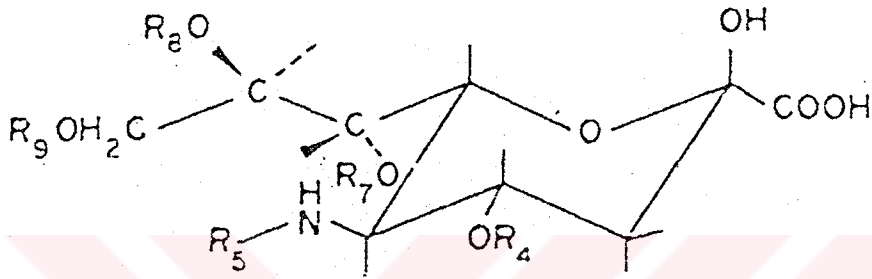
Siyalik Asid (SA) 1936 yılında Blix adlı araştırıcı tarafından sığır tükürüğünden izole edilmiştir. Bu maddeye tükürükten elde edildiği için "saliva" kelimesinden türetilerek siyalik asit adı verildi (10,49,63). İlk izolasyonundan yaklaşık 15 yıl sonra Blix ve arkadaşları siyalik asitin kısaca nöraminik asit olarak bilinen amino deoksinonolasonik asidin açillenmesiyle oluşan N- ve O-açil türevlerinin grup adı olmasını önerdiler. Bu öneri benimsenerek kullanılmaya başlandı (38). Nöraminik asitin açık formülü 5-amino-3-5 dideoksi-D-glisero-D-galaktononulosonik asit olarak ifade edilebilir. Siyalik asidin açık formülü şekil 2.1'de verilmiştir (67).

Siyalik asit grubunda yer alan nöraminik asit, hemataminik asit, laktaminik asit, serolaktaminik asit ve ginaminik asit daha sonraları izole edilerek adlandırıldı (38). Siyalik asit grubunun üyeleri dokuz karbon atomu taşır ve ketozların önemli bir kısmını oluşturur (67).

Siyalik asitler yapısal olarak oldukça stabildir. Asit pH da ve yüksek ısıda kaynatılma ile yapısı bozulmaz. Ancak 1N HCl içinde 100° C'da 3 saat ısıtıldığında N-asetil nöraminik asitin yapısında bulunan azot atomlarının %25' inin amonyak şeklinde açığa çıktığı gösterilmiştir (63).

## Şekil 2.1. Doğal Siyalik Asitlerin Yapısı

\* N-Asetil nöraminik asitte olan yapıların gösterilmesi ve nöraminik asit molekülünde N ve O' e bağlanan yan gruplar ile birlikte pozisyonları. Bu yan grupların bir kaç kombinasyonu bilinmektedir.



$R_5$	$R_{4,7,8,9}$
$\begin{array}{c} \text{---C---CH} \\    \\ \text{O} \end{array} *$	$\text{---H} * \quad (4,7,8,9)$
$\begin{array}{c} \text{---C---CH}_2 \\    \quad   \\ \text{O} \quad \text{OH} \end{array}$	$\begin{array}{c} \text{---C---CH}_3 \\    \\ \text{O} \end{array} \quad (4,7,8,9)$
	$\begin{array}{c} \text{---C---CH---CH}_3 \\    \quad   \\ \text{O} \quad \text{OH} \end{array} \quad (9)$
	$\text{CH}_3 \quad (8)$
	$\text{SO}_3\text{H} \quad (8)$
	$\text{PO}_3\text{H}_2 \quad (9)$

## 2.2 Doğada Bulunan Siyalik Asitler ve Önemi

Genel olarak siyalik asitler; oligosakkaritlerin, homopolisakkaritlerin ve heteropolisakkaritlerin, glikolipidlerin, glikoproteinlerin fonksiyonel ve yapısal bir ünitesi olarak glikozidik bağ ile bağlı olarak doğada bulunurlar (35,38,43,63,67). Doğada bulunan bu siyalik asit türevlerinden bazıları Çizelge 1'de verilmiştir.

**Çizelge 1: Doğada Bulunan Siyalik Asitler**

Açık İsim	Kısa İsim
N-asetil nöraminik asit	Neu 5 Ac
N-asetil 4-o-asetil- nöraminik asit	Neu 4.5. Ac 2
N-asetil 7-o-asetil nöraminik asit	Neu 5.7 Ac 2
N-asetil 8-o-asetil nöraminik asit	Neu 5-8 Ac 2
N-asetil 7-8 di-asetil nöraminik asit	Neu 5.7.8 Ac 3
N-asetil 4-9-di-o-asetil nöraminik asit	Neu 5.4.9 Ac 3
N-asetil 7.8.9-tri-o-asetil nöraminik asit	Neu 5.7.8.9 Ac 4
N-glikolil- nöraminik asid	Neu 5 Gc
N-glikolil-4-o-asetil nöraminik asid	Neu 4 Ac 5 Gc

Warren'in çalışmalarında vertebralıların tümü, sefalokortlar, hemikortlar ve deniz kestanesi türlerinde siyalik asitlerin varolduğu gösterilmiştir (49,50,63). Bakterilerin bazılarında da siyalik asitin varlığı saptanmıştır. N-asetil nöraminik asitin bir türevi olan kolominik asitin E.Coli'nin bir suşu tarafından sentezlendiği tespit edilmiştir (63).

Nöraminik asitin amino grubunda ya bir asetil, yada bir glikolil radikali bulunur (67). Vertebralıların çoğunda yaygın olarak bulunan siyalik asit formu N-glikolil nöraminik asittir (49,50,63). Oysa N-asetil ve N-glikolil nöraminik asitler memelilerin çoğunda birlikte bulunurlar. Bu iki türevin oranları buldukları türlere, dokulara ve sekresyonlara göre değişiklikler gösterirler (63).

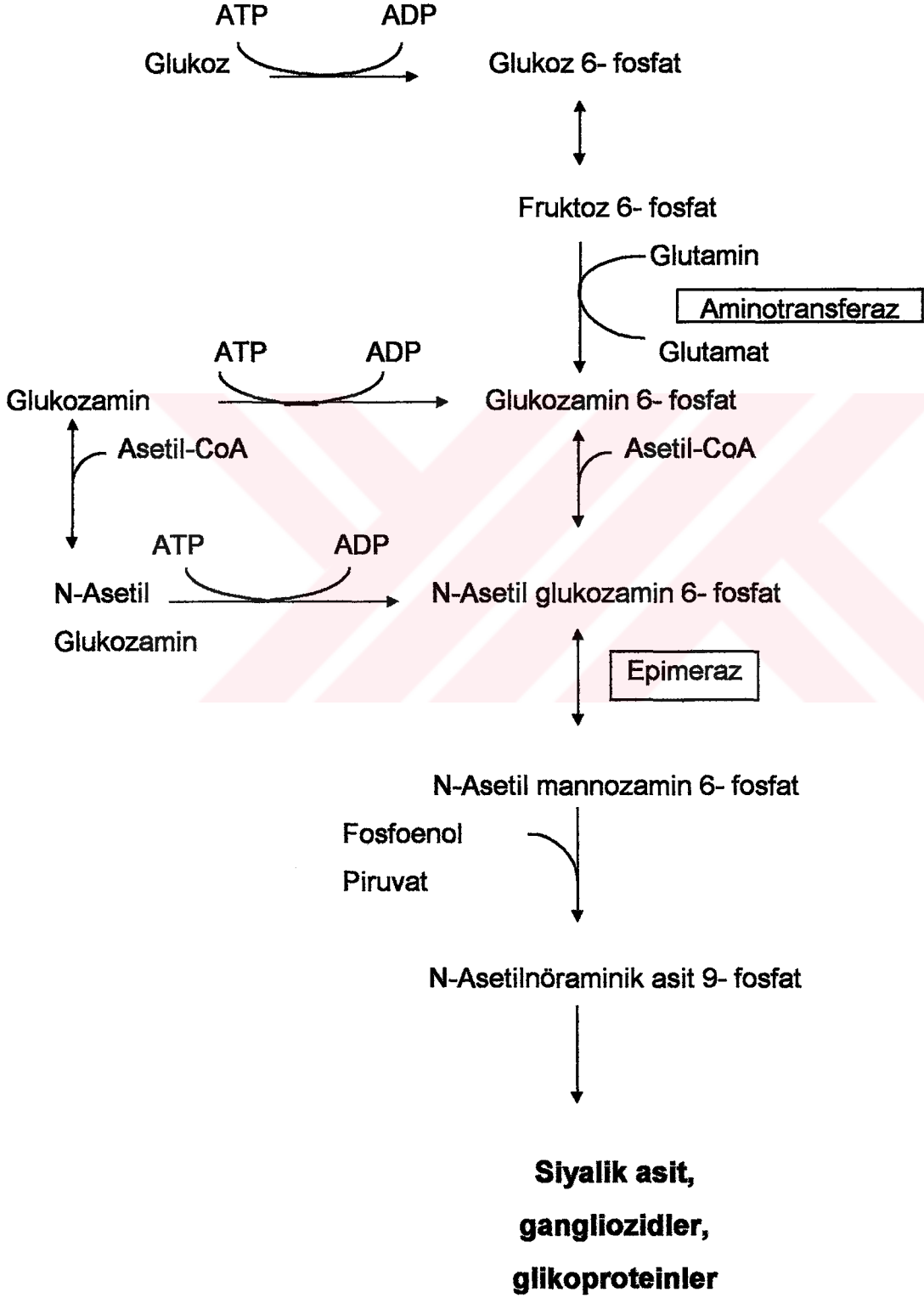
İnsanda önceleri sadece N-asetil nöraminik asitin bulunduğu düşünölmekteydi. Ancak 1968 yılında N-glikolil nöraminik asitin, insan lenfosit hücrelerinde ve serumunda eser miktarda da olsa varlığının saptanmasından sonra bugün insan dokularında N-asetil nöraminik asit ve N-glikolil nöraminik asit olmak üzere en az iki tip siyalik asitin olduğu kabul edilmektedir (63).

Siyalik asitin biyosentezinde glukoz öncü moleküldür. Glukozun amin grubu alarak asetillenmesi ile N-asetil glukozamin 6-fosfat oluşur. Bir epimeraz enzimi aracılığı ile N-asetil mannozamin 6-fosfat'a dönüştükten sonra piruvat ile birleşerek N-asetil nöraminik asit 9 fosfat ortaya çıkar. Bu biyosentez şekil 2.2'de verilmiştir (38).

Siyalik asit insan serumunda ve vücut sıvılarında serbest halde bulunmaz. Serumda % 85-90 oranında siyalik asit  $\alpha$  ve  $\beta$  globülinlere bağlı haldedir. Bu formuna proteine bağlı siyalik asit (PSA) denir. Serumdaki siyalik asitin % 10-15'lik kısmı ise lipid moleküllerine bağlıdır ve lipide bağlı siyalik asit (LSA) adını alır. Proteine ve lipide bağlı siyalik asit fraksiyonları total siyalik asidi oluştururlar (43,49,50,54,67).

Sağlıklı ve normal kişilerde serum siyalik asit düzeyleri değişiklik göstermez. Peptik ülser, romatizmal hastalıklar, hematolojik hastalıklar, enfeksiyonlar, Behçet hastalığı, diabetes mellitus gibi benign patolojilerde ve gebelik sırasında siyalik asit düzeylerinde artış görülür (10,12,18,35,43,51).

**Şekil 2.2. Siyalik Asitin Biyosentezi**



Ancak bu benign durumlardaki artış malign hastalıklardaki düzeyler kadar yüksek değildir. Hücre turnoverinin ve dejenerasyonunun fazla olduğu malign hastalıklarda özellikle LSA düzeyleri büyük artışlar gösterir (43). LSA değerlerindeki artışın yüksek olduğu maligniteler arasında akciğer, gastrointestinal sistem, jinekolojik ve hematolojik kanserler bulunur (12,35,40,43).

### **2.3 Siyalik Asidin İzolasyonu ve Saflaştırılması**

Siyalik asitin izolasyonu için öncelikle glikozidik bağlarla bağlanmış olduğu glikoproteinler ve glikolipidlerden ayrılması gereklidir. Bu iki yolla gerçekleştirilebilir: asit ile hidroliz ve enzimatik olarak ayrılması. Siyalik asit, pH:1-2'de 1 saat süreyle 60-90 °C'da kaynatılarak bağlı olduğu kompleks karbonhidratlardan ayrılır. Nöraminidaz yada siyalidaz enzimi (E.C.3.2.1.18. açıl nöraminik glikohidrolaz) sialokonjugatlardan siyalik asit kalıntılarının uzaklaştırılmasını katalizler (63). Nöraminidaz enzimi canlılarda yaygın olarak bulunan ve sialoglikosakkaritlerin katabolizmasını düzenleyen önemli bir enzimdir. Nöraminidaz enzimi tümör hücrelerini, immün sistem hücrelerine karşı duyarlı hale getirir (26,32,48,62).

Çeşitli araştırmalarda nöraminidaz enzim aktivitesi akut miyokart infarktüsü, kronik böbrek yetmezliği gibi hastalıklarda değişmiş olarak bulunmuştur (22,36):

Siyalik asit metabolizmasında etkili olan ve tüm canlılarda bulunan önemli bir diğer enzim de sialil transferazdır (63). Membran komponentlerinin resialilasyonu ile ilgili olabileceği düşünülmese rağmen, hücredeki rolü tam olarak bilinmemektedir (54). Bazı kanser türlerinde serum sialil transferaz aktivitesinin arttığı gösterilmiştir (11,14).Tümör dokusunun



büyükliğünün artması ve metastaz yapması halinde enzim seviyesindeki artış daha fazladır. Tümör dokusunun çıkartılması ile birlikte serum sialil transferaz aktivitesinde bir azalma görülür (2,6).

Serbest formdaki siyalik asitlerin anyon değiştirici reçine kromatografisi ile saflaştırılması sağlanır. Bu yöntemin serum, mekonyum, kazein ve inek kolostrumundan N-asetil nöraminik asitin saflaştırılmasında kullanıldığı bildirilmiştir (63,67).

Siyalik asitler ve siyalik asit içeren yapılar, N-asetil ve O-asetil grupları ve glikolil grupları kimyasal ve fiziko-kimyasal metodlar yardımıyla analiz edilerek belirlenebilir (63-67).

NANA ve NANA'nın metil esterleri nükleer manyetik rezonans spektrumu ile saptanabilir. X-ışını difraksiyonu yöntemi de siyalik asitlerin belirlenmesinde kullanılabilir (63,67).

Kağıt kromatografisi ve ince tabaka kromatografisi düşük miktarlardaki siyalik asitlerin kalitatif analizi için yaygın olarak kullanılmaktadır (63,67).

Değişik kolorimetrik reaksiyonlar da siyalik asit düzeylerini belirlemede kullanılabilir. Bunlar arasında Ehrlich, orsinol, resorsinol, periodat-benzidin ve periodat-tiobarbitürik asit reaksiyonları sayılabilir. Bu metodların kağıt ve ince tabaka kromatografisi yöntemleri ile korele olduğu saptanmıştır (63,67).

## **2.4. Siyalik Asitlerin Kantitatif Ölçümleri**

Siyalik asitin serum, plazma ve vücut sıvılarında ölçülmesi için çeşitli kolorimetrik ve enzimatik metodlar geliştirilmiştir. Bunlar arasında yaygın olarak kullanılanlar tiobarbitürik asit metodu, resorsinol metodu, Ehrlich metodu, piruvat oksidaz veya laktat dehidrogenazın kullanıldığı enzimatik metodlar sayılabilir (62).

Florometrik yöntemlerin total siyalik asit ölçümünde kolorimetrik yöntemlere göre daha hassas sonuçlar verdiği saptanmıştır (67).

## **2.5. Siyalik Asidin Biyolojik Fonksiyonları**

Hücre membranının önemli parçalarından olan glikoprotein ve glikolipidlerin oligosakkarit zincirinin terminal sakkariti siyalik asittir. Membranda bulunan bu yapılardaki siyalik asit hücrenin dış yüzeyinde bir negatif yük oluşturur (49,67). Bu negatif yük diğer hücreler için bir itici güç meydana getirerek agregasyonu önler. Bu itici güç ayrıca hücrelerin sertliğini sağlar (49,67).

Böbreklerde siyalik asit glomerüler bazal membran üzerinde oluşturduğu negatif yük ile glomerüler permeabilitenin düzenlenmesinde rol oynar. Ayrıca siyalik asit endotel ve epitel hücrelerinin glomerüler bazal membranlara tutunmasını da sağlar (3).

Siyalik asitler glikoprotein yapıdaki folikül stimüle edici hormon, lüteinize edici hormon, insan karyonik gonadotropin, tiroidi stimüle edici hormon gibi hormonların yapısal ve fonksiyonel bütünlükleri için gereklidir. Bu glikoprotein hormonların yanısıra dolaşımda çeşitli amaçlar için bulunan glikolipid ve glikoproteinlerin dolaşımda kalma sürelerini yapılarındaki siyalik

asit belirler. Desiyalize durumundaki protein ve lipidler karaciğer tarafından hızla dolaşımdan alınarak katabolize edilir (67).

Normal insan idrarında bulunan siyalik asitler glikoproteinlerin parçalanması ile oluşan oligosakkaritlere ve glikoproteinlere bağlı olarak bulunur. Atılım yaşa bağlı olarak değişkenlik gösterir. Siyalik asitin renal exresyonu hakkında bilgi azdır.

İdrarda bulunan serbest siyalik asit, total siyalik asitin %30-50'sini oluşturur. Serbest kreatinin gibi böbrekler aracılığı ile plazmadan temizlenerek glomerüllerden filtre edilir, fakat tübüler reabsorpsiyonu yoktur (43).

Siyalik asit solunum, sindirim, ürogenital sistemler ve göz salgılarının viskozitesini artırır (49). Mide epitel hücreleri tarafından salgılanan müsin siyalik asitten zengindir. Müsin, mide parietal hücrelerinden salgılanan intrinsek faktörün hidrolizini engelleyerek korur (68).

Gebelik döneminde fötüsü anne antikorlarına karşı korumak amacıyla siyalik asit düzeylerinin arttığı bildirilmiştir (41). Hücre membranlarında bulunan antijenlerin maskelenmesiyle bu etki ortaya çıkmaktadır (63). Hücre yüzeyinde bulunan siyalik asit yapılarının bakteriyel enzimlerle parçalanması proteolizisi kolaylaştırarak bakteriyel enfeksiyonun daha kolay yayılmasını sağlar (49). Yapılan çalışmalarda normal serum ve plazmadaki ortalama siyalik asit düzeyinin 2-3 mmol /L ( 600-900 mg/L ) olduğu saptanmıştır (67). Ancak serumdaki siyalik asidin çoğu enzimler, hormonlar ve pıhtılaşma faktörleri gibi glikoproteinlere veya glikolipidlere bağlıdır. Lipidlere bağlı siyalik asitin özellikle malignitelerin tanısında kullanılabileceğine dair çalışmalar vardır (21,42,67). Lipid bağlı siyalik asit serumda 10 µmol/L civarındadır. Ayrıca serumda çok düşük konsantrasyonlarda serbest siyalik asit

de bulunur. Gelişmiş metod ve tekniklerle ölçüm yapıldığında serum serbest siyalik asit düzeyinin 0.6-0.8  $\mu\text{mol/L}$  olduğu belirlenmiştir (42,67).

## **2.6. Kronik Böbrek Yetmezliği ve Hemodiyaliz**

Kronik böbrek yetmezliği glomerüler filtrasyon değerinde azalmanın sonucu böbreğin sıvı-solut dengesini ayarlama ve metabolik-endokrin fonksiyonlarında kronik ve ilerleyici bozulma hali olarak tanımlanabilir.

Üremi, kronik böbrek yetmezliğinin neden olduğu tüm klinik ve biyokimyasal anormallikleri içeren bir deyimdir ve birçok kaynakta kronik böbrek yetmezliği ile eş anlamda kullanılmaktadır. Kronik böbrek yetmezliği medikal yönünün yanı sıra hastaların sosyal, ekonomik ve psikolojik durumlarını da etkilemektedir. Türkiye 'de kronik böbrek yetmezliği sıklığı kesin olarak bilinmemektedir; 1993 yılı verilerine göre ülkemizde diyaliz tedavisi gören hasta sayısı 6000 dolayındadır (1).

### **2.6.1 Kronik Böbrek Yetmezliğinin Etiyopatogenezi**

Kronik böbrek yetmezliğinde orjinal böbrek hastalığı ne olursa olsun histolojik incelemede glomerüler skleroz, ekstrasellüler matriks artışı, periglomerüler ve interstisiyel fibrozis, tübüller atrofi gözlenir. Bu durum orjinal hastalıktan kronik böbrek yetmezliğine ilerlemede ortak mekanizmaların rol oynadığını düşündürmektedir. Çeşitli büyüme faktörleri, sitokinler ve hormonların kronik böbrek yetmezliği sürecine katkıda bulunduğu düşünülmektedir (1).

Sistemik hipertansiyon, glomerüler hipertansiyon, proteinüri, hiperlipemi, diyetle fosfor ve protein alınması, glomerül içi pıhtılaşma ve

interstisiyel nefrit varlığı kronik böbrek yetmezliğinin ilerlemesine neden olan faktörlerdir (1).

### **2.6.2. Kronik Böbrek Yetmezliğinin Klinik Özellikleri**

Hastaların klinik semptom ve bulguları böbrek yetmezliğinin derecesi ve gelişme hızı ile yakından ilişkilidir. Kronik böbrek yetmezliğinden etkilenmeyen organ veya sistem yok kabul edilebilir. Glomerüler filtrasyon değeri 35-50 ml/dak'nın altına inmedikçe hastalar semptomsuz olabilir. Hastaların ilk semptomları genellikle noktüri ve anemiye bağlı halsizliktir. Glomerüler filtrasyon değeri 20-25 ml/dak olunca hastada üremik semptomlar ortaya çıkmaya başlar. Glomerüler filtrasyon değeri 5-10 ml/dak'ya inince son dönem böbrek yetmezliğinden bahsedilir ve hastalar diyaliz, renal transplantasyon gibi renal replasman tedavilerine ihtiyaç duyarlar.

Böbreğin ilk bozulan fonksiyonlarından birisi idrarı konsantre etme yeteneğinin azalmasıdır; diurnal ritim bozulur ve hastalarda noktüri başlar. Kronik böbrek yetmezliği olan hastalarda son dönem böbrek yetmezliğine kadar su, Na ve K dengesi normal koşullarda korunur ancak alt ve üst sınır limitleri azalmıştır. Örneğin sağlıklı bir insan kısa sürede 3 litre sıvı aldığı anda bu sıvıyı hızla vücuttan uzaklaştırabilirken bu miktar sıvı alımı kronik böbrek yetmezliği olan bir hastada hipervolemiye yol açabilir. Tuzsuz diyetle sağlıklı bir insanın idrarla tuz kaybı birkaç günde ihmal edilebilir düzeye gelirken kronik böbrek yetmezliği olan bir hasta tuz kaybetmeye devam eder ve kısa sürede hiponatremi gelişebilir.

Distal tübülü ve kolonda aldosteron ve diğer faktörlerin etkisi ile potasyum dengesi korunmaya çalışır ve glomerüler filtrasyon değeri 5 ml/dak. üzerinde iken hiperpotasemi nadiren gelişir. Ancak infeksiyon, hemoliz veya

beklemiş kan transfüzyonu gibi nedenlerle potasyum yüklenmesi durumlarında kolaylıkla hiperpotasemi gelişir.

Kompanze edici mekanizmalar sonucu glomerüler filtrasyon değeri 30 ml/dak'nın üzerinde iken genellikle metabolik asidoz gelişmez yani sınırlı bir regülasyon vardır. Metabolik asidozun temel nedeni amonyum sentezinin yetersiz olmasıdır.

### **2.6.3 Diyaliz Hakkında Genel Bilgiler**

Diyaliz kanda birikime uğramış maddelerin yarı geçirgen bir membran aracılığı ile diyaliz solüsyonuna geçmesi ve diyaliz solüsyonu aracılığı ile vücuttan uzaklaştırılmasıdır. Difüzyon ve ultrafiltrasyon olarak iki temel prensibi vardır. Difüzyon membranın iki yanındaki konsantrasyona bağlı olarak solütlerin membranın diğer yanına geçmesidir. Ultrafiltrasyon ise hidrostatik veya ozmotik basınç ile birlikte solütlerin membranın öbür tarafa hareketidir.

### **2.5.4 Hemodiyaliz**

Hemodiyaliz; hastadan alınan kanın sentetik bir membran aracılığı ve bir makine yardımı ile sıvı ve solut içeriğinin yeniden düzenlenmesidir. o halde hemodiyaliz işleminin gerçekleşmesi için yeterli kan akımı sağlanmalı (yaklaşık 200 ml/dak), ve bir membran ile makine kullanılmalıdır.

Suda eriyebilen, plazma proteinlerine bağlı olmayan düşük molekül ağırlıklı maddeler hemodiyaliz ile vücuttan uzaklaştırılırlar.

Hemodiyaliz tedavisi hastanın kalan böbrek fonksiyonlarına ve diyetle aldığı protein miktarına bağlı olmak üzere haftada 2-3 kez 4-6 saat süre ile uygulanır (1).



### 3. GEREÇ ve YÖNTEM

#### 3.1. GEREÇ

Bu çalışma Nefroloji Bilim dalında kronik böbrek yetmezliği tanısı konulan ve düzenli olarak hemodiyaliz tedavisi gören 9 erkek 11 kadın hastada yapıldı. Kontrol grubu oluşturulmak üzere herhangi bir hastalığı olmayan ve ilaç kullanmayan 14 sağlıklı birey çalışmaya alındı.

Hastalardan diyaliz öncesi, diyaliz sonrası ve kontrol grubundan 10ml kan alındı. Alınan kan örnekleri 2000xg de santrifüj edildi. Serumların bir kısmı ayrılarak analiz yapılana kadar (en fazla 7 gün) -20°C da saklandı. Toplanan serumlarda diyaliz öncesi ve diyaliz sonrası siyalik asit, BUN, kreatinin, ürik asit, T. protein, albumin, Na, K değerleri belirlendi.

##### 3.1.1. Kullanılan Kimyasal Çözeltiler

Resorsinol stok solüsyonu(%2):

2 gr resorsinol hassas terazide tartılarak 100 ml saf suda çözüldü.

Resorsinol çalışma ayıracı

10 ml rezorsinol stok solüsyonu 0.25 ml 0.1 M CuSO<sub>4</sub>, 9.75 ml distile su derişik HCl ile 100 ml ye tamamlandı.

Stok ve çalışma ayıracı ışıktan korunarak buzdolabında saklandı.



### **3.1.2. Kullanılan Kitler**

BUN, kreatinin, ürik asit, total protein, albümin, Boehringer Mannheim firmasının orjinal kitleri kullanılarak, BM-Hitachi 911 otoanalizöründe ölçüldü.

### **3.1.3. Aygıtlar**

- Spektrofotometre (Shimadzu UV-1201)
- Buzdolabı
- Su banyosu
- Santrifüj (Hermle ZK 510)
- Otoanalizör (BM Hitachi 911)
- Hassas Terazı (Bosch S 2000)
- Vorteks(Elektro mag M16)
- Manyetik karıştırıcı
- Otomatik pipet (Socorex)
- Laboratuvar saati
- 10 ml'lik santrifüj tüpü
- Kaynatılabilir kapaklı tüp
- Orta boy tüpler
- Cam malzemeler
- Parafilm

## **3.2. Yöntem**

### **3.2.1. Siyalik Asitin Ölçümü**

Derin dondurucudan alınıp, oda ısısında çözülen serumlar şu işlemlere tabi tutuldu. Kapaklı uzun tüplere 50 µl serum alınarak 950 µl su ile dilüe edildi ve üzerine 1 ml resorsinol solüsyonu ilave edilerek vorteksle karıştırıldı. Kör olarak hazırlanan tüpe ise 1 ml resorsinol çalışma solüsyonu eklendi, karıştırıldı. Ağızları kapatılan tüpler 15 dakika kaynar su banyosuna alındı. Bu sürenin sonunda tüpler hemen buz banyosuna konularak 15 dakika bekletildi. Daha sonra numunelerin absorbans değerleri 580 nm'de köre karşı okundu ve absorbans değerleri ve kalibrasyon grafiğinden değerlendirildi. Sonuçlar mg/dl olarak verildi (54).

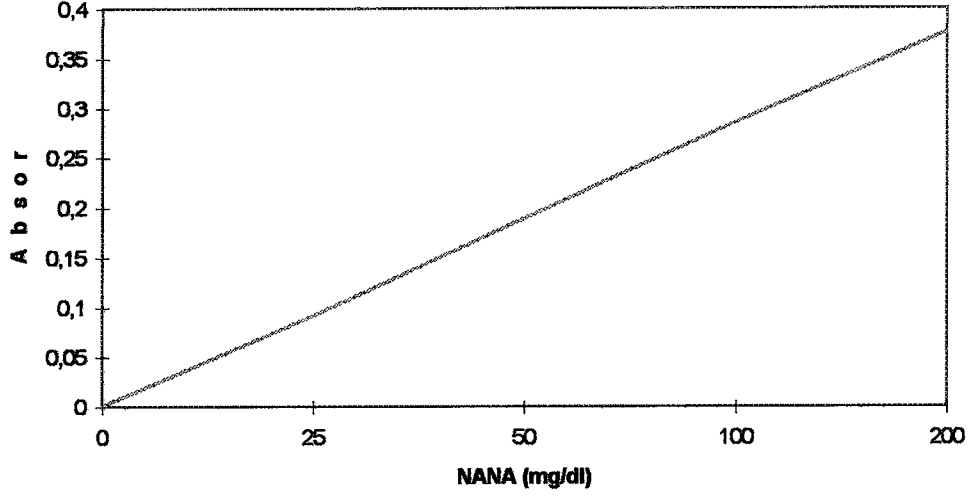
### **3.2.2. Diğer Parametrelerin Ölçümü**

BUN; üreaz yöntemi, kreatinin; Jaffe metodu, ürik asit; ürikaz yöntemi, total protein; Biüret metodu, albümin; Bromcresol-green metodu ile, Na ve K; iyon selektif elektrot yöntem ile Boehringer Mannheim firmasının orjinal kitleri kullanılarak, BM-Hitachi 911 otoanalizöründe ölçüldü.

### **3.2.3. Kalibrasyon Grafiğinin Çizilmesi**

Kalibrasyon grafiği çizmek için Sigmadan temin edilen N-Asetil nöraminik asit standart olarak kullanıldı. NANA konsantrasyonu 25-200 mg/dl arasında değişen örnekler hazırlandı. 200 mg NANA tartılıp 100 ml'ye tamamlanarak, stok standart çözelti olarak kullanıldı. Stok çözültiden distile su ile 1/8, 1/4, 1/2, dilüsyonlar yapılarak sırasıyla 25-50-100 ve stok standart ile 200 mg/dl NANA içeren örnekler hazırlandı. Bu örneklerin absorbanslarına göre kalibrasyon grafiği çizildi (Şekil 3.1).

**Şekil 3.1. N-asetil nöraminik asit ile çizilen kalibrasyon grafiği**



### **3.3.İstatiksel Değerlendirme**

Çalışmanın sonuçları Osmangazi Üniversitesi Tıp Fakóltesi Biyoistatistik Anabilim Dalında SPSS İstatistik programı kullanılarak 1 kişisel bilgisayarda student t testi ile analiz edildi. Sonuçlar ortalama  $\pm$  Standart hata olarak verildi.  $p < 0.05$  olan değerler istatistiksel olarak önemli kabul edildi.

#### 4. BULGULAR

Çalışmamıza alınan 20 Kronik Böbrek Yetmezlik'li hasta grubunun % 30 kadın, % 70'i erkektir. Kadınların yaş ortalaması  $51.83 \pm 1.62$ , erkeklerin yaş ortalaması  $46.79 \pm 4.60$  olarak belirlendi.

Hastalar; glomerulonefrit, polikistik, amiloidoz, pyelonefrit, kronik pyelonefrit, diyabetik nefropati tanısıyla tedaviye alınmıştır.

KBY'likli hastaların yaş, cinsiyet ve primer böbrek kaslarına çizelge 4.7'de gösterilmiştir.

Kronik böbrek yetmezliği tanısıyla hemodiyalize alınan hastalarda total siyalik asit düzeylerinin kontrol grubu ile karşılaştırıldığında anlamlı düzeyde farklı olduğu saptandı ( $P < 0.001$ ) (Çizelge 4.1).

Ancak serum total siyalik asit düzeylerinin diyaliz işleminden etkilenip etkilenmediğini araştırmak için diyaliz öncesi ve diyaliz sonu alınan kan örneklerinden yapılan ölçümlerde serum TSA düzeylerinin istatistiksel olarak anlamlı bir farklılık göstermediği belirlendi ( $P > 0.05$ ) (Çizelge 4.3).

KBY'de hemodiyalizin TSA düzeylerini etkileyip etkilemediği hasta grubunun diyaliz sonrası ile kontrol grubu kan örnekleri arasında yapılan karşılaştırma ile belirlendi (Çizelge 4.2).

Çalışmamızdaki hasta grubunda tanı ve hemodiyalizin etkinliği açısından, hemodiyaliz öncesi ve sonrası hastalardan alınan kanlarda serum BUN, kreatinin, ürik asit, total protein, albümin, Na ve K düzeyleri de ölçüldü. Hastaların bu parametrelerinin kontrol grubu ile karşılaştırılması Çizelge 4.4 de verilmiştir.

Kronik böbrek yetmezliği tanısıyla hemodiyalize alınan hastaların hemodiyaliz öncesi ve hemodiyaliz sonrası total siyalik asit değerleri Çizelge 4.5 de verilmiştir.

Kontrol grubuna ait total serum siyalik asit düzeyleri Çizelge 4.6 da verilmiştir.

Çizelge 4.1. Hastaların Diyalizden Önceki Total Siyalik Asit Düzeylerinin Kontrol Grubuyla Karşılaştırılması

Gruplar	T.Siyalik Asit (mg/dl) (Ortalama $\pm$ S. Hata)
Hasta Grubu (n=20)	99.81 $\pm$ 3.71
Kontrol Grubu (n= 14)	68.73 $\pm$ 2. 12
p değeri	< 0.001

Çizelge 4.2. Hastaların Diyalizden Sonraki Total Siyalik Asit Düzeylerinin Kontrol Grubuyla Karşılaştırılması

Gruplar	T.Siyalik Asit (mg/dl) (Ortalama $\pm$ S. Hata)
Hasta Grubu (n=20)	106.64 $\pm$ 5.10
Kontrol Grubu (n= 14)	68.73 $\pm$ 2. 12
p değeri	< 0.001

Çizelge 4.3. Diyaliz Öncesi ve Diyaliz Sonrası Total Siyalik Asit Düzeylerinin Karşılaştırılması

Hasta Grubu	T.Siyalik Asit (mg/dl) (Ortalama ± S. Hata)
Diyaliz Öncesi (n= 20)	99.81 ± 3.57
Diyaliz Sonrası (n= 20)	106.64 ± 5.10
p değeri	> 0.05

Çizelge 4.4. Kontrol Grubu, Hemodiyaliz Öncesi ve Sonrası Hastalardan Alınan Kanlarda Serum BUN, Kreatinin, Ürik Asit, Total Protein, Albümin, Na, K Ortalama Değerleri

	Kontrol	Hemodiyaliz öncesi	Hemodiyaliz Sonrası
BUN (mg/dl)	12.36 ± 1.14	81.7 ± 6.82 *	40.35 ± 3.2 * Δ
Kreatinin (mg/dl)	0.95 ± 0.54	8.44 ± 0.86 *	4.47 ± 0.4 * Δ
Ürik Asit (mg/dl)	4.73 ± 0.39	7.37 ± 0.38 *	3.34 ± 0.28 + Δ
Total Protein (g/dl)	8.5 ± 0.39	7.43 ± 0.23 +	7.13 ± 0.36 +
Albumin (g/dl)	5.21 ± 0.11	3.4 ± 0.15 *	3.7 ± 0.22 *
Na (mEq/l)	154.86 ± 1.7	154.3 ± 2.42	136.6 ± 8.09
K (mEq/l)	4.58 ± 0.12	5.3 ± 0.27	3.77 ± 0.15 Δ
Siyalik Asit (mg/dl)	68.73 ± 2.12	99.51 ± 3.57 *	106.64 ± 5.09 *

\* Kontrol grubu ile karşılaştırıldığında p < 0.001

+ Kontrol grubu ile karşılaştırıldığında p < 0.01

Δ Hemodiyaliz öncesi ile karşılaştırıldığında p < 0.001

Çizelge 4.5. Kronik Böbrek Yetmezlikli Grupta Hemodiyaliz Öncesi ve Hemodiyaliz Sonrası Serum Total Siyalik Asit Düzeyleri

	Adı Soyadı	Hemodiyaliz öncesi (mg/dl)	Hemodiyaliz sonrası (mg/dl)
1.	T.S	99.07	119.67
2.	S.A	69.07	85.18
3.	M.Ö	90.37	91.76
4.	T.M	109.09	103.24
5.	A.S	117.35	96.63
6.	S.P	107.01	91.66
7.	M.E	103.24	118.32
8.	M.A	101.38	102.03
9.	S.E	142.02	110.07
10.	Y.T	87.03	97.04
11.	H.A	93.08	80.64
12.	Z.A	101.67	119.76
13.	S.O	104.95	123.21
14.	B.K	92.94	119.76
15.	K.K	96.08	106.28
16.	İ.D	82.03	89.25
17.	Y.U	98.68	136.81
18.	Z.U	79.72	136.28
19.	F.Ç	123.48	141.62
20.	H.B	98.29	134.02

Çizelge 4.6. Kontrol Grubuna Ait Total Siyalik Asit Düzeyleri

	Adı soyadı	T.S.A düzeyleri(mg/dl)
1.	A.C	81.29
2.	H.M	59.63
3.	E.T	71.75
4.	N.A	61.67
5.	H.Ç	72.41
6.	E.D	75.00
7.	Ş.K	69.81
8.	H.K	82.96
9.	B.Ş	60.92
10.	S.U	68.52
11.	G.T	67.22
12.	Z.D	61.48
13.	Ş.K	75.37
14.	M.T	64.07



**Çizelge 4.7. Kronik Böbrek Yetmezlikli Hastaların Yaş, Cinsiyet ve Primer Böbrek Hastalığı.**

	Adı Soyadı	Cinsiyet	Primer Hastalık
1.	T.S	erkek	Glomerulonefrit
2.	S.A	erkek	Polikistik Böbrek
3.	M.Ö	erkek	Amiloidoz
4.	T.M	kadın	Pyelonefrit
5.	A.S	erkek	Pyelonefrit
6.	S.P	erkek	Pyelonefrit
7.	M.E	kadın	Glomerulonefrit
8.	M.A	kadın	Kronik Pyelonefrit
9.	S.E	erkek	Kronik Pyelonefrit
10.	Y.T	erkek	Glomerulonefrit
11.	H.A	erkek	Glomerulonefrit
12.	Z.A	kadın	Kronik Pyelonefrit
13.	S.O	erkek	Diyabetik Nefropati
14.	B.K	erkek	Amiloidoz
15.	K.K	erkek	Diyabetik Nefropati
16.	İ.D	erkek	Glomerulonefrit
17.	Y.U	kadın	Diyabetik Nefropati
18.	Z.U	kadın	Polikistik Böbrek
19.	F.Ç	erkek	Diyabetik Nefropati
20.	H.B	erkek	Hipertansiyon

## 5. TARTIŞMA

Bu tez çalışmasında kronik böbrek yetmezliği olan hastalarda serum sialik asit düzeylerinin hemodiyaliz tedavisi öncesinde ve sonrasında alınan örneklerde belirlenmesi amaçlanmıştır. Çalışmaların sonucunda serum total sialik asit düzeylerinin kronik böbrek yetmezliği hastalarında kontrol grubuna göre anlamlı düzeyde yüksek olduğu saptandı. Hemodiyaliz öncesi ve sonrası alınan kanlardaki total sialik asit düzeylerinde anlamlı bir farklılık yoktu.

Sialik asit, glikoproteinler ve glikolipidlerdeki oligosakkaritlerin uç kısmında bulunan 9 karbon atomlu bir karbonhidrattır. Böbreklerde bir çok önemli rol üstlenir. Böbrek glomerüllerinde endotel ve epitel hücrelerinin glomerüler bazal membrana tutunmaları için sialik asit gereklidir (43). Ayrıca yine glomerüllerde bazal membran yüzeyinin negatif yükünün sağlanmasına katkıda bulunur. Bu negatif yük yüklü makromoleküllerin glomerüler filtrasyonunun düzenlemesinden sorumludur (13,31).

Yapılan çeşitli insan ve deneysel glomerülopati çalışmalarında glomerüllerdeki sialik asit düzeylerinin azalmış olduğu bildirilmiştir (7,8,33). Glomerüllerdeki kronik inflamatuvar olaylar sırasında proteolizis ile doku yıkımı olmaktadır (43). Araştırmacılar glikoproteinlerin karbonhidrat yapılarının protein moleküllerini proteolizisten koruduklarını ortaya koymuştur (23). Dolayısı ile glomerüllerin çeşitli patolojilerinde sialik asit düzeylerinin azalmış olması bu dokudaki proteinlerin yıkımının artması ve böbrekteki hasarın ortaya çıkmasına neden olmaktadır (43).

Kronik böbrek yetmezliği olan hastalarda yapılan diğer bir çalışmada da sialik asit sonuçları kontrol grubu ile karşılaştırıldığında anlamlı

olarak yüksek bulunmuştur ( $p < 0.001$ ). Diyaliz öncesi ve diyaliz sonrası değerler karşılaştırıldığında ise diyaliz sonrası değerlerin yüksek olduğu fakat bu farkın istatistiksel açıdan anlamlı olmadığı görülmüştür (43).

Sonuçlarımız bu çalışma ile uyumludur, ancak siyalik asit ölçümünde kullanılan metodların farklı olması nedeniyle ortalama değerlerimizde farklılık çıkmıştır.

Siyalik asitin hemodiyaliz ile klirensi üzerine yeterli çalışma yoktur. Ancak molekül ağırlığının düşük olması nedeniyle dializabl olması beklenir, ancak hemodiyaliz sonrası sonuçlarından düşmemiş aksine yüksek bulunmuştur. Bunun nedeni siyalik asitin serumda yüksek oranda proteine bağlı olması ve bu nedenden dolayı dializattan geçmemesiyle açıklanabilir.

Kronik böbrek yetmezlikli hastalardaki önemli bir klinik sorunda anemidir. Bu aneminin desializasyon sonucu eritrosit ömrünün kısalmasına bağlı olduğu Levinsky adlı araştırmacı tarafından ileri sürülmüştür (38). Çok sayıda çalışmada eritrosit membranlarındaki siyalik asitin bu hücrenin dolaşımdaki ömrü açısından çok önemli olduğunu göstermiştir. Bu çalışmalarda nörominidaz ile inkübe edilen eritrositlerin desialize olarak ömürlerinin kıaldığı ve tekrar dolaşıma verildiğinde ise dalak ve karaciğerde biriktiği gösterilmiştir (4,5,17,24,28,29,39). Ayrıca eritrosit siyalik asit düzeylerinde azalma olduğu olarak hücre anemisi, talassemi ve diğer hematolojik bozukluklarda da saptanmıştır (6,30,47). Levinsky de çalışmalarında nörominidaz aktivitesinin üremik hastaların serumunda arttığını ve böylece siyalik asit yapılarını kaybeden eritrositlerin karaciğer ve dalakta birikmeye başladığını saptamıştır. Dolaşımdaki eritrositlerin yaşam sürelerinin kısalması kompanzatri olarak eritropoezi hızlandırmaktadır. Eritrosit yapımındaki bu hızlanma kronik böbrek yetmezlikli hastalarda serumda mevcut eritropoezi inhibe eden faktörlere rağmen meydana gelmektedir (20).

Üremik hastaların dolaşımdaki eritrositlerinin yaşını belirlemek için yapılan çalışmada, üremik hastaların eritrositlerinin kontrol grubuna göre daha genç olduğu eritrosit Aspartat aminotransferaz aktivitesinin ölçülmesi ile gösterilmiştir (20). Bu çalışmada ayrıca üremik hasta eritrositlerinin siyalik asit içeriğinin kontrollere göre daha yüksek olduğu belirlenmiştir. Üremik hastalarda hızlanmış eritropoez, siyalik asit içeriği yüksek eritrositlerin dolaşımda bulunması ve hızlı eritrosit yıkımı düşünüldüğünde bu patolojik koşulların da serumda siyalik asit düzeylerinin artmasına yol açtığı ileri sürülebilir.

Nöraminidaz enzimi memelilerin bir çok dokusunda bulunmaktadır. Böbreklerde bu enzimin olası rolünün glikoproteinlerin katabolizması olduğu sanılmaktadır (3,38,43). Ancak bu enzimin sentezinin düzenlenmesi, salınımı, aktivasyonu ve yıkımı ile ilgili pek az bilgi olduğundan böbrek yetmezliklerindeki enzim aktivitesindeki artış pek fazla yorumlanamamıştır. Serumdaki yüksek nörominidaz aktivitesi bir sialoglikoprotein olan eritropoetin hormonunun da desializasyonuna neden olarak bu hormonun diğer desialize glikoproteinler gibi karaciğer tarafından eliminasyonuna neden olabilir.

Sonuç olarak bu tez çalışmasında serum siyalik asit düzeylerinin kronik böbrek yetmezlikli hastalarda yükselmiş olduğunu bulduk. Hastaların siyalik asit düzeylerindeki bu artışın gerek glomerüller ve eritrositler gibi siyalik asitten zengin yapıların yıkımının artmasına ve gerekse glikoprotein yapım ve yıkımının hızlanmasının sonucunda ortaya çıkmış olabileceği düşünüldü.

## 6. SONUÇ

Bu çalışmada kronik böbrek yetmezlikli hastaların hemodiyaliz öncesi ve hemodiyaliz sonrası serum total siyalik asit düzeyleri ölçülerek kontrol grubu ile karşılaştırıldı.

K.B.Y. grubunda hemodiyaliz öncesi ve hemodiyaliz sonrası değerler kontrol grubuna göre anlamlı yüksek bulundu. ( $p < 0.001$ )

Hemodiyaliz öncesi serum TSA düzeylerine göre hemodiyaliz sonrası değerlerdeki artış istatistiksel olarak anlamlı değildi.

Sonuç olarak kronik böbrek yetmezlikli hastaların serum total siyalik asit düzeylerinin kontrol grubuna göre yüksek olduğu ancak hemodiyaliz uygulanmasının bu hastalardaki total siyalik asit düzeylerini değiştirmedeği gözlemlendi.

## VII. KAYNAKLAR DIZINI

1. AKPOLAT, T., ARIK, N.: Kronik böbrek yetmezliği, Akpolat, T., Arık, N. (Eds), Nefroloji Elkitabı, Hekimler Yayın Birliği, Ss: 187-196, Ankara, (1996).
2. ALHADEF, J.A., HOLZINGER. R.T.: Sialytransferase, Sialic Acid, and Sialoglicoconjugates in Metastatic Tumor and Human Liver Tissue. *Int. J. Biochem.*, 14, 119-126, (1982).
3. ALLALAUF, D., GAFTER, U., MALACHI, T., HIRSH, J., LEVI, J., LEVINSKY, H.: Sialic Acid and Neuraminadase Activity in Rat Kidneys 6 Months after Uninephrectomy, *Biochem. Med., Metab. Biol.*, 39, 182-189, (1988).
4. AMINOFF, D., BELL, W.C., FULTON, I., INGEBRISTEN, N.: Effect of sialidase on the viability of erythrocytes in circulation. *Am. J. Hematol.* 1, 419-432, (1976).
5. AMINOFF, D., BUREGGE, V., W.F., BELL, W.C., SARPOLIS, K., WILLIAMS, R.: Role of sialic acid in survival of erythrocytes in the circulation: interaction of neuraminadase-treated and untreated erythrocytes with spleen and liver at the cellular level. *Proc. nat. Acad. Sci. USA*, 74, 1521-1524, (1977).
6. AMINOFF, D., ANDERSON, J., DABICH, L., and GATHMANN, W.D.: Sialic Acid Content of Erythrocytes in Normal Individuals and Patients with Certain Hematologic Disorders, *Am. J. Hem.*, 9, 381-389, (1980).
7. BERTANY, T., POGGI, A., POZZONI, R., DEZAINI, F., SACEMI, G., THOUA, Y., MECCA, G., DONATI MB. : Adriamycin induced nephronic syndrome in rats., Sequence of pathologic events. *Lab. Invest.*, 46, 16-23, (1982)
8. BLAU, E.B., HASS, D.E.: Glomerular sialic acid and proteinuria in human renal disease. *Lab. Invest.*, 28, 477-481, (1973).
9. BRADLEY, W.P., BLASCO, A.P., WEISS, J.F., : Correlations Among Serum Protein - Bound Carbohydrates, Serum Glikoproteins, Lymphocyte Reactivity, and Tumor Burden in Cancer Patients. *Cancer*, 40, 2264-2272, (1977).
10. CARNEDAS A., SCHADECK, C., BERNARD, A., LAUWERYS, R.: Depletion of Sialic Acid Without Changes in Sialidase Activity in Glomeruli of Uninephrectomized Diabetic Rats, *Biochem. Med. Metab. Bio.*, 46, 416-421, (1991).

11. CARTER, A., MARTIN, N.H.: Serum Sialic Acid Levels in Health and Disease. *J. Clin. Pathol.*, 15, 69-72 , ( 1962).
12. COOMBES, R.C., POWLES, T.J., GAZET, J.C., : A Biochemical Approach to the Staging of Human Breast Cancer. *Cancer*, 40, 937-944, (1977).
13. COTRAN, R.S., RENNKE, H.G.: Anionic sities and the mechanism of proteinuria. *N Engl. J. Med.*, 312, 642-643, (1983).
14. DNISTRAN, A.M., MENDICINO, H., SCHWARTZ, D., SCHWARTZ, M.K.: Biochemical Marker in Cancer. *Clin. Chem.*, 30(6), 1000, (1984).
15. DOBRROSY, L., PAVELI, Z.P., BERNACKI, R.J.: A Correlation Between Cell Surface Sialyltransferase, Sialic Acid, and Glicosidase Activities and the Implantability of B 16 Murine Melenoma. *Cancer Res.*, 41, 2262-2266, ( 1981).
16. DOĞAN, P., MUHTAROĞLU, S.: Pre-Eklampsi ve Eklampside Serum Total ve Lipide Bağlı Sialik Asit Seviyeleri. *Erciyes Tıp Dergisi* , 12, 10-16, (1990).
17. DUROCHER, J.R., PAYNE, R.C., CONRAD, M.E.: Role of sialic acid in erythrocytes survival. *Blood* 45, 11-20, (1975)
18. DUZENDORFER, U., KTOPODIS, N., DNISTRAN, A.M. : Plasma Lipid Bound Sialic Asid in Patients with Prostate and Bladder Cancer. *Invest. Urol.*, 19, 194-196, ( 1981).
19. ERBİL, K.M., JONES, J.D., KLEE, G.G.: Use and Limitations of Serum Total and Lipid Bound Sialic Acid Concentration as Markers for Colorectal Cancer. *Cancer*, 55, 404-409, (1985).
20. GAFTER, U., LEVINSKY, H., MALACHI, T., LEVI, J., BOGIN, E., ALLALOUF, D. : Sialic Acid Content of Erythrocytes in Uremic Patients, *Nephron*, 40, 463-466, (1985).
21. GAVELLA, M., VASKRESENIJA L., CRNEK, S.: Total and Ganglioside-Bound Sialic Acid Content of Lymphocytes from Non - Insulin Dependent Diabetic Patients, *Acta. Diabetol.*, 27, 357-364 , (1990).
22. GAVELLA, M., LIPOVAC, V., MIRJANA, V.: Lipid Bound Sialic Asid in Diabetes, *Horm. Metab. Res.*, 21, 280-281, (1989).
23. GÖRÖG, P.: Sialic acid moieties on surface glycoproteins protect endothelial cells from proteolytic damage. *J. Pathol.*, 146, 205-12, (1985).

24. GREGORIADIS, G., PUTMAN, D., LOUIS, L., NEERUNJUN, D.: Comparative effect and fate of non-entrapped and liposome-entrapped neuraminidase injected into rats. *Biochem. J.*, 140, 323-330, (1974).
25. HANSON, V.A., SHETTIGAR, U.R., LOUNGANI, R.R., NADIJAKA, M.D.: Plasma Sialidase Activity in Acute Myocardial Infarction, *Am. Heart J.*, 114, 59-63, (1987).
26. HORGAN, I.E.: Total and Lipid-Bound Sialic Acid Levels in Sera from Patients with Cancer. *Clin. Chem. Acta.*, 118, 327-331, (1982).
27. ITURBE, B.R., KATIYAR, V.N., COELLA, J.: Neuraminidase Activity and Free Sialic Acid Levels in the Serum of Patients with Acute Poststreptococcal Glomerulonephritis. *N. Engl. J. Med.*, 304, 1506-1510, (1981).
28. JANCIK, J., SCHAUER, R.: Sialic acid - a determinant of the life time of rabbit erythrocytes. *Hoppe-Seyler's Z. physiol. Chem.* 355, 395-400, (1974).
29. JANCIK, J., SCHAUER, R., STREICHER, H.J.: Influence of membrane-bound N-acetyl neuraminic acid on the survival of erythrocytes in man. *Hoppe-Seyler's Z. physiol. Chem.*, 356, 1329-1331, (1975).
30. KAHANE, I., POLLIAK, A., RACHMILEWITZ, E.A., BAYER, E.A., SKUTELSKY, E.: Distribution of sialic acid of the red blood cell membrane in  $\beta$ -thalassemia. *Nature, Lond.*, 271, 674, (1978).
31. KANVAR, Y.S., FRQUHAR, M.G.: Detachment of endothelium and epithelium from the glomerular basement membrane produced by kidney perfusion with neuraminidase. *Lab. Invest.*, 42, 375-384, (1980).
32. KATOPODIS, N., HIRSHAUT, Y., NANCY, L., GELLER, and CHESTER S.C.: Lipid-Associated Sialic Acid Test for the Detection of Human Cancer. *Cancer Res.*, 42, 5270-5275, (1982).
33. KERJASCHKI, D., VERNILLO, A.T., FARQUHAR, M.G.: Identification and characterization of podocalyxin, the major sialoprotein of the renal glomerular epithelial cell. *J. Cell. Biol.*, 90, 1591-1596, (1984).
34. KIJIMA-SUDA, I., MIYAZAWA, T., ITOH, M.: Possible Mechanism of Inhibition of Experimental Pulmonary Metastasis of Mouse Colon Adenocarcinoma 26 Sublines by A Sialic Acid Nucleoside Conjugate. *Cancer Res.*, 48, 3728-3732, (1988).
35. KINSELLA, V.A., BÉRNIS, G.J., O'KENNEDY, R.: A Modified Thiobarbituric Acid for the Determination of N-Acetyl Neurominic Acid, *Biochem. Soc. Trans.*, 19(1):56 S, (1991).



- 36.KÖKOĞLU, E., USLU, I. :Tiroid Kanserlerinde Serum Lipidlerine Bağlı Sialik Asid Düzeyleri . 8. Ulusal Biyokimya Kongresi Özet Kitabı, S:28, (1987).
- 37.KURATOWSKA, R., TRUCCO, R.E., CAPUTTO, R.:Prufication and same properties of the neuraminidase from rabbit kidney. *Acta Biochim. pol.*,14, 255-259, (1967).
- 38.LEVINSKY, H., GAFFER, U., LEVI, J., ALLALOUF, D.: Neuraminidase - Like Activity in Sera of Uremic Anemic Patients, *Nephron* , 37, 35-38, (1984).
- 39.MARYKOVSKY, Y., ELAZAR, E., DANON, D: Rabbitythrocyte survival follwing diminished sialic acid and ATP depletion. *Mech. Age. Dev.* ,6, 233-240, (1977).
- 40.MAYES, P.A. : Carbohydrates. *Harper's Review of Biochemistry*, California. LA 141-150, (1981).
- 41.Mc ILWEIN, H., BACHELARD,H.S.: *Biochemistry and the Central ervaus System* Fourt Ed. Chuchill Livigstone, pp,448-557, (1971)
- 42.NISHIMURA, R., ENDO, Y., TANABE, K., :The Biochemical Properties of Urinary Human Chorionic Gonadotrophin from the Patients with Throphoblastic Disease. *J. Endocrinol. Invest.*, 4, 349-358, (1981).
43. ÖZBEN,T.: Elevated Serum and Urin Sialic Acid Levels in Renal didaese. *Ann. Clin. Biochem.*, 28, 44-48, (1991)
- 44.PATEL, P.S., BAXI, D..B., BALLAR,: Significance of Serum Sialogycoproteins in Patients with Lung Cancer, *Neoplazma*, 36, 1, (1989).
- 45.PEARCE, E.L.F., MAJOR, G.N.: The Colorimetric Analysis of Sialic acid in Human Saliva and Bovine Salivary Mucin, *J. Dent Res.*, 57, 995-1002, (1978).
- 46.RAYMOND, J.S.: Sialic Acid as A General Tumor Marker,. *Proc. AACR*, 27, 156-157, (1986).
- 47.RIGGS,M.G., INGRAM, V.M.:Differences in erythrocyte membrane proteins and glikoproteins in sickle cell edisease. *Biochem. biophys. Res. Commun.*, 74, 191-198, (1977).
- 48.SAYEK, I.:Mide Tümörleri..Sayek, I.,(Ed) *Temel Cerrahi*, Güneş Kitabevi, Ss:705-713, Ankara, (1991).

- 49.SAYEK, I., ABBASOĞLU, O: Peptik Ülser, Sayek, I.,(Ed), Temel Cerrahi, Güneş Kitabevi, 689-704 , Ankara, (1991).
- 50.SCAHUER, R. : Chemistry, Metabolism and Biological Functions of Sialic Acids. Advances in Carbohydrate, Chem. Biochem., 40, 131-234, (1982).
- 51.SHAMBERG, R.J.: Evaluation of Water Soluble Sialic Acid Levels as Tumor Markers, Anti Cancer Res., 6, 717-20, (1986).
- 52.SHAMBERGER, R.J.: Serum Sialic Acid in Normals and Cancer Patients. J. Clin. Chem. Clin. Biochem., 22, 647-651, (1984).
- 53.SHEARER, W.T., GOTTLIEB, C., KORNFELD, S.: Humoral Immunostimulation, VII. Sialic Acid Mask Antigenic Sites on an Antibody Selected Variant Cell Line, J. Immunol., 119, 614-617, (1977).
- 54.SİMŞEK, B., GÜRMAN, I., ETHEM, U.: Serum Lipid-Bound Sialik Acid Levels in Malign Disease of Childhood, Biokimya Dergisi, XVIII, 2, 43-57, (1993).
- 55.SMELLIE, R.M., BEELEY, J.G. : Sialic Acids: Their Analysis and Enzymic Modification , Biochem. Soc. Symp., 40, 87-116, (1974).
- 56.SODHI, A., PROSAD, S.B.: Differential Binding of ConA and WGA on the Cell Surface , the Role of Sialic Acid in their Expression and the Increased Activity of Sialidase after Cis-Platin Treatment, Experimentia, 41, 93-95, (1985).
- 57.STEFENELLI, N., KLOTZ, H., ENGEL, A., BOUER, P.: Serum Sialic Acid in Malignant Tumors , Bacterial Infection and Chronic Liver Disease, J. Cancer Res. Clin. Oncol. 109, 55-59, (1985).
- 58.SUGAHARA, K., SUGIMOTO, K., NOMURA, O.,et al: Enzymatic Assay of Serum Sialic Acid, Clin. Chim. Acta., 108, 493-8, (1980).
- 59.SVENNERHOLM, L.: Quantitative Estimation of Sialic Acids.A Colorimetric Resorcinol-Hydrochloric Acid Method, Biochim Biophys. Acta., 24, 604-611, (1957).
- 60.SVERKO, V., HADZIJA, M., MIRJANA GAVELLA, LIPOVAK, V.: Lipid Bound Sialic Acid Concentration in Mice with Myeloid Leukemia and Alloxan Diabetes, Horm. Metab., 25, 446-448, (1993).
- 61.SYDOW, G.A.: Simplified Quick Method for Determination of Sialic Acid in Serum, Biomed. Biochim. Acta., 44, 1721-3, (1985).

62. TANIUCHI, K., MIYAMOTO, Y., UCHIDA, Y., et al: A New Method for Determination of Sialic Acid Using Sialidase Combined with NANA Aldolase, and Its Clinical Application, *J. Clin. Chem.*, 7(4), 403-10, Jpn, (1979).
63. TESHIMA, S., TAMAI, K., HAYASHI, Y., EMI, S.: New Enzymatic Determination of Sialic Acid in Serum, *Clin. Chem.*, 34/11, 2291-94, (1988).
64. TUPPY, H., GOSTTSCHALK, A.: *Glycoproteins, their Composition, Structure and Function.* (2<sup>nd</sup> Ed. Elsevier Publishing Company, Amsterdam, London, Newyork, 403-448, (1972).
65. VAIGTMAN, R., POKORNY JUERGEN, M.S., and MEINSHOUSEN, A.: Evaluation and Limitations of the Lipid - Associated Sialic Acid Test for the Detection of Human Cancer, *Cancer Res.*, 64, 2279-2283, (1989).
66. WARREN, L.: The Thiobarbituric Acid Assay of Sialic Acid, *Journal of Biological Chem.*, Vol: 234, 8, (1959).
67. WARREN, L.: Sialic Acid in Human Semen and in the Male Genital Tract, *J. Clin. Invest.*, 38, 755-761, (1959).
68. WATERS, P.J., LEWRY, E., PENNOK, C.A.: Measurement of Sialic Acid in Serum and Urine, Clinical Application and Limitations, *Ann. Clin. Biochem.*, 29(Pt 6), 625-637, (1992).
69. WHITE, A., HANDLER, P., SMITH, E.L.: *Principles of Biochemistry* (5th Ed.) Mc Graw- Hill Book Company, A Blackston Puplicaton, 35, 57, 871, 916, 976, (1973).

## ÖZGEÇMİŞ

Şeniz KOÇA 1967 Eskişehir doğumlu. 1978 tarihinde İbrahim Karaođlanođlu ilk okulundan, 1983 tarihinde 19 Mayıs Orta Okulundan, 1985 tarihinde Atatürk Lisesinden, 1990 tarihinde de Gazi Üniversitesi Fen-Edebiyat Fakültesi Biyoloji Bölümünden mezun oldu.

1994 tarihinde Osmangazi Üniversitesi Tıp Fakültesi Biyokimya Anabilim Dalı'nda Sağlık Bilimleri Enstitüsüne kayıtlı olarak Yüksek Lisans'a başladı. 1996 tarihinde Çanakkale iline öğretmen olarak atandı.

## TEŞEKKÜR

Yüksek lisans öğrenimin süresince büyük ilgi ve destek göstererek bu çalışma konusunu öneren gerekli her türlü imkanı sağlan, yazım sırasında gösteren sabır ve değerli katkılarıyla çalışmamın basıma hazır hale gelmesini sağlayan sayın hocam Doc.Dr. Ozkan ALATAŞ'a, en içten sevgi, saygı ve teşekkürlerimi sunarım.

Yetişmemde büyük katkıları olan Biokimya Ana Bilim Dalı Başkanı hocam sayın Prof.Dr.Mine İNAL, hocam sayın Doc.Dr. Ömer ÇOLAK, hocam sayın Yrd.Doç.Dr. Emine SUNAL, hocam sayın Yrd.Doç.Dr.Sema USLU, Öğr.Gör.Fahrettin AKYÜZ, Öğr.Gör.Güngör KANBAK, Üzman Dr.Kemal ANGIN , Araştırma görevlisi arkadaşlarıma ve tüm Biokimya personeline teşekkür ederim.

Ayrıca maddi ve manevi yardımlarını esirgemeyen aileme ve eşime sonsuz teşekkürlerimi sunarım.