



T.C.

**BOLU ABANT İZZET BAYSAL ÜNİVERSİTESİ
SAĞLIK BİLİMLERİ ENSTİTÜSÜ**

**HEMODİYALİZİN RENAL BİYOBELİRTEÇLER VE
OKSİDATİF STRES ÜZERİNE ETKİLERİNİN İNCELENMESİ**

Neslihan YÜCE

**BİYOKİMYA ANABİLİM DALI
YÜKSEK LİSANS TEZİ**

**TEZ DANIŞMANI
Prof. Dr. Güler BUĞDAYCI**

**ORTAK TEZ DANIŞMANI
Dr. Öğr. Üyesi Özgür Mehmet YİS**

Haziran 2018

BOLU

Bolu Abant İzzet Baysal Üniversitesi
Sağlık Bilimleri Enstitüsü Müdürlüğüne

Bu çalışma, jürimiz tarafından oy birliği / ~~oy çokluğu~~ ile Biyokimya Anabilim Dalında Yüksek Lisans tezi olarak kabul edilmiştir.

Prof. Dr. Azra BOZCAARMUTLU
Biyokimya Anabilim Dalı
Bolu Abant İzzet Baysal Üniversitesi

(imza)



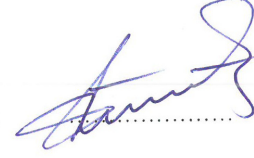
Prof. Dr. Güler BUĞDAYCI
Tıbbi Biyokimya Anabilim Dalı
Bolu Abant İzzet Baysal Üniversitesi

(imza)



Doç. Dr. Gülcan GÜNTAŞ
Tıbbi Biyokimya Anabilim Dalı
Kırklareli Üniversitesi

(imza)



26/06/2018

Bu tez ile Bolu AİBÜ Sağlık Bilimleri Enstitüsü Yönetim Kurulu Neslihan YÜCE'nin Yüksek Lisans derecesini onaylamıştır.

Prof. Dr. Erol AYAZ
Sağlık Bilimleri Enstitüsü Müdürü

(imza)

.....

ÖZET

HEMODİYALİZİN RENAL BİYOBELİRTEÇLER VE OKSİDATİF STRES ÜZERİNE ETKİLERİNİN İNCELENMESİ

Fibroblast büyüme faktörü 23 (FGF23), kronik böbrek hastalığında mineral metabolizmasının bozulmasının patogeneğinde önemli rol oynayan kemik kaynaklı bir hormondur. Bu çalışmada, hemodiyaliz özellikle FGF23, 25(OH) Vitamin D ve parathormon (PTH) olmak üzere renal biyobelirteçler üzerine olan etkisinin araştırılması ve hemodiyaliz tedavisinin komplikasyonlarından biri olan oksidatif stresin değerlendirilmesi amaçlanmıştır.

Bu çalışmaya, 25 hasta (11 K:14 E; 62.92 ± 12.35 yaş) ve 25 sağlıklı kişi (10 K:15 E; 56.68 ± 9.98 yaş) dahil edilmiştir. Hasta (hemodiyaliz öncesi ve sonrası) ve kontrol grubunda FGF23, 25(OH) Vitamin D, PTH, böbrek fonksiyon testleri, total antioksidan seviye (TAS), total antioksidan kapasite (TAK), total oksidan seviye (TOS), hemogram ve kan gazı parametreleri incelenmiştir.

Hemodiyaliz tedavisi öncesinde dolaşımdaki ortalama FGF23 düzeyi 349.58 ± 207.79 pg/mL, hemodiyaliz sonrasında 403.56 ± 193.26 pg/mL ve kontrol grubunda 338.20 ± 141.17 pg/mL olarak ölçülmüştür. Gruplar arasında fark gözlenmemiştir ($p>0.05$). Hasta grubunda hemodiyaliz öncesinde iPTH (intakt PTH) düzeyi 293.70 ($219.85-577.25$) pg/mL, hemodiyaliz sonrasında 104.8 ($60.05-280.70$) pg/mL ve kontrol grubunda 47.40 ($37.20-57.60$) pg/mL olarak ölçülmüştür. Hemodiyaliz öncesi-hemodiyaliz sonrası ve hasta (hemodiyaliz öncesi-kontrol arasında anlamlı fark bulunmuştur ($p<0.001$). Hasta grubunda Vitamin D konsantrasyonları, hemodiyaliz sonrasında (9.81 ± 3.97 ng/mL) hemodiyaliz öncesine (9.37 ± 3.97 ng/mL) göre değişmemiştir ($p>0.05$). Kontrol grubunda 14.38 ± 7.05 ng/mL olarak ölçülen Vitamin D düzeyi hasta grubundan (hemodiyaliz öncesi) yüksek bulunmuştur ($p=0.004$). Hemodiyaliz sonrasında TOS düzeyi değişmezken TAK ve TAS düzeyi artmıştır ($p<0.05$). Hasta ve kontrol grubu

karşılaştırıldığında TOS düzeyi iki grup arasında değişmemiş ($p>0.05$) ve kontrol grubunda TAK artmış, TAS azalmıştır ($p<0.05$).

Bu çalışmanın sonucunda hemodiyaliz sonrası FGF23 atılımında değişiklik olmadığı; ürik asit, üre, kreatinin, fosfat, atılımının arttığı gözlemlenmiştir. Özellikle FGF23 klirensinin artırılması için araştırmaların yapılması gerektiği düşünülmektedir. Ayrıca hemodiyaliz sonrası serumda total antioksidan konsantrasyonu artarken oksidan stresin değişmediği ortaya konmuştur.

Anahtar kelimeler: FGF23, Hemodiyaliz, Mineral ve Kemik Metabolizması, Oksidatif Stres.

ABSTRACT

INVESTIGATION OF THE EFFECTS OF HEMODIALYSIS ON RENAL BIOMARKERS AND OXIDATIVE STRESS


Fibroblast growth factor 23 (FGF23) is a bone-borne hormone that plays an important role in the pathogenesis of impaired mineral metabolism in chronic kidney disease. In this study, it was aimed to investigate the effect of hemodialysis on renal biomarkers, especially FGF23, 25 (OH) Vitamin D and parathormone (PTH), and to evaluate oxidative stress which is one of the complications of hemodialysis treatment.

Twenty-five patients (11F: 14M, 62.92 ± 12.35 years) and 25 healthy subjects (10F: 15M, 56.68 ± 9.98 years) were included in this study. FGF23, vitamin D, parathormon (PTH) levels, renal function tests, total antioxidant status (TAS), total antioxidant capacity (TAC), total oxidant status (TOS), hemogram and blood gas parameters were examined in the patient (before and after hemodialysis) and control groups.

Mean circulating FGF23 levels were measured 349.58 ± 207.79 pg/mL before the hemodialysis treatment, 403.56 ± 193.26 pg/mL after dialysis, and 338.20 ± 141.17 pg/mL in the control group. There was no difference between the groups ($p > 0.05$). In the patient group, iPTH (intact PTH) levels were measured 293.70 ($219.85-577.25$) pg/mL before hemodialysis, 104.8 ($60.05-280.70$) pg/mL after hemodialysis and 47.40 ($37.20-57.60$) pg/mL in the control group. Significant difference between pre-hemodialysis and post-hemodialysis and patient (pre-hemodialysis)-control groups has been found ($p < 0.001$). Vitamin D concentrations in the patient group did not change after hemodialysis (9.81 ± 3.97 ng / mL) compared to before hemodialysis (9.37 ± 3.97 ng / mL) ($p > 0.05$). Vitamin D levels measured in the control group as 14.38 ± 7.05 ng/mL was higher than the patient group (pre-hemodialysis) ($p = 0.004$). While TOS levels were not changed after hemodialysis

($p > 0.05$), TAC and TAS levels were increased ($p < 0.05$). When the patient and control groups were compared, the TOS level was not changed between the two groups ($p > 0.05$). In the control group, it was found that the TAC value was higher and the TAS value was lower ($p < 0.05$).

As a result of this study, it was observed that FGF23 excretion did not change after hemodialysis but uric acid, urea, creatinine and phosphate excretion increased. It is thought that researches should be done to increase FGF23 clearance after hemodialysis. Moreover, it has been shown that total antioxidant concentration in serum after hemodialysis increases while oxidant stress does not change.



Key words: FGF23, Hemodialysis, Mineral and Bone Metabolism, Oxidative Stress

TEŞEKKÜR

Eğitimim ve tez çalışmam bilgi ve tecrübelerini paylaşan, çalışmalarım süresince yardımlarını esirgemeyen değerli danışmanım Sayın Prof. Dr. Güler BUĞDAYCI'ya, çalışmalarım boyunca yön gösteren ve çalışmamın her aşamasında olumlu teşvikleri ile beni cesaretlendiren ve destekleyen Sayın Dr. Öğretim Üyesi Özgür Mehmet YİS'e minnet ve şükranlarımı sunmayı her zaman için bir borç bilirim.

Yüksek lisans eğitimim süresince ilgi, yardım ve desteğini gördüğüm Doç. Dr. Buket TEKÇE'ye çok teşekkür ederim.

Çalışmalarım sırasında karşılaştığım samimiyetini ve desteğini esirgemeyen, aramıza yeni katılan Sayın Arş. Gör. Dr. Mine Büşra PEHLİVAN'a ve çalışma verilerinin analiz sırasında yardımlarını gördüğüm Sayın Arş Gör. Merve BAŐOL'a teşekkürlerimi sunarım.

Tez çalışmamda yardımlarını gördüğüm Sayın Doç. Dr. Muhittin ERTİLAV'a teşekkürlerimi sunarım.

Deneyleirim aşamasında yardımlarını gördüğüm AİBÜ İzzet Baysal Eğitim ve Araştırma Hastanesi Tıbbi Biyokimya bölümünde çalışan bütün labaratuvar personeline ve aynı hastanenin hemodiyaliz ünitesindeki çalışanlara teşekkürlerimi sunarım.

Öğrenim hayatımın her aşamasında, her türlü maddi ve manevi desteğini eksik etmeyen annem Nuriye YÜCE'ye, babam Nevrettin YÜCE'ye ve tüm aile üyelerime sonsuz teşekkürlerimi sunarım.

Neslihan YÜCE

İÇİNDEKİLER

ÖZET	iii
ABSTRACT	v
TEŞEKKÜR	vii
İÇİNDEKİLER	viii
TABLolar	xi
ŞEKİLLER	xiii
SİMGELER VE KISALTMALAR	xv
1. GİRİŞ	1
2. GENEL BİLGİLER	6
2.1. Kronik Böbrek Hastalığı.....	6
2.1.1. Tanım.....	6
2.1.2. Kronik Böbrek Hastalığının Evrelendirilmesi.....	7
2.1.3. Kronik Böbrek Hastalığının Epidemiyolojisi.....	7
2.1.4. Kronik Böbrek Hastalığının Etiyolojisi.....	8
2.1.5. Kronik Böbrek Hastalığının Patofizyolojisi.....	9
2.1.6. Kronik Böbrek Hastalığının Klinik Özellikleri.....	10
2.1.6.1. Hiperkalemi.....	11
2.1.6.2. Hipervolemi.....	11
2.1.6.3. Metabolik asidoz.....	12
2.1.6.4. Hiperfosfatemi.....	12
2.1.6.5. Renal osteodistrofi (ROD).....	13
2.1.5.6. Anemi.....	13
2.1.6.7. Dislipidemi.....	14
2.2. Böbrek Fonksiyon Testleri.....	14
2.2.1. Glomerüler Fonksiyon Testleri.....	14
2.2.1.1. Glomerular Filtrasyon Hızı (GFR).....	14
2.2.1.2. Glomerular Filtrasyon Öçümünde Kreatinin Kullanımı.....	15
2.2.1.3. Hesaplanmış GFR (eGFR).....	16
2.2.2. Tubuler Fonksiyon Testleri.....	17

2.3. Kronik Böbrek Hastalığı-Mineral Kemik Bozuklukları (KBH- MKB).....	17
2.3.1. KBH-MKB’ de İncelenen Biyokimyasal Belirteçler	18
2.3.1.1. Vitamin D	18
2.3.1.2. Paratiroid Hormon (PTH)	21
2.3.1.3. Fibroblast Growth Faktör 23 (FGF23).....	24
2.4. Kronik Böbrek Yetmezliğinde Tedavi	30
2.4.1. Hemodiyaliz	31
2.4.2. Hemodiyaliz Hastalarında Diyaliz Yeterliliği.....	32
2.4.2.1. Biyokimyasal Değerlendirme	32
2.5. Oksidatif Stres ve KBY İlişkisi.....	34
2.5.1. Oksidatif Stres	34
2.5.2. KBY ve Oksidatif Stres	35
2.5.2.1. Hemodiyalizin Oksidan Düzeyi Üzerine Etkisi	36
2.5.2.2. Hemodiyalizin Antioksidan Düzeyi Üzerine Etkisi	38
3. GEREÇ VE YÖNTEM	39
3.1. Etik Kurul Onayı.....	39
3.2. Örnek Toplanması ve Dışlama Kriterleri	39
3.3. Kan Örneği Alım Prosedürü	40
3.4. Kullanılan Cihazlar ve Kalite Kontrolü.....	40
3.5. Kullanılan Kimyasallar	41
3.6. Biyokimyasal Parametrelerin Ölçümü.....	41
3.6.1. FGF23 Ölçümü	42
3.6.2. İntakt PTH Ölçümü	43
3.6.3. Kalsiyum Ölçümü	44
3.6.4. Kreatinin Ölçümü.....	44
3.6.5. Sodyum, Potasyum ve Klor Ölçümü.....	45
3.6.6. Vitamin D ölçümü.....	46
3.6.7. Total Oksidan Status (TOS) Ölçümü	46
3.6.8. Total Antioksidan Status (TAS) Ölçümü	47
3.6.9. Oksidatif Stres İndeksi (OSİ).....	49
3.7. İstatistiksel Analiz	50
4. BULGULAR	51

5. TARTIŞMA	67
5.1. Hasta Demografik Verileri ve Diyaliz Özellikleri.....	67
5.2. Diyaliz Etkinliği Parametreleri	68
5.3. Hemodiyalizin Serum iPTH Konsantrasyonu Üzerine Etkisi	69
5.4. Hemodiyalizin Serum Vitamin D Konsantrasyonu Üzerine Etkisi	71
5.5. Hemodiyalizin Serum FGF23 Konsantrasyonu Üzerine Etkisi	72
5.6. Hemodiyalizin Oksidatif Stres Üzerine Etkisi	74
6. SONUÇ ve ÖNERİLER	78
7. KAYNAKLAR	81
8. EKLER	93
EK-1: Etik Kurul Onayı	94
EK-2: Bilgilendirilmiş-Olur Formu	95
EK-3: Orjinallik raporu.....	96
9. ÖZGEÇMİŞ	97

TABLÖLAR

	Sayfa
Tablo 2.1. KBH'da GFR ve albüminüriye göre evrelendirme	7
Tablo 2.2. Son dönem böbrek yetmezliğine ilerlemeyi kolaylaştıran risk faktörleri .	10
Tablo 2.3. Glomerüler Filtrasyon Hızını (GFR) Etkileyen Hastalıklar.....	15
Tablo 2.4. Erişkinler için CKD-EPI formülleri	17
Tablo 2.5. Kalsiyumu düzenleyen hormonların etkileri.....	20
Tablo 2.6. Plazmadaki vitamin D ve metabolitleri.....	21
Tablo 2.7. Parathormonun (PTH) görevleri	23
Tablo 2.8. Kronik Böbrek Yetmezliğinde Tedavi Prensipleri.....	23
Tablo 2.9. Türkiye SDBY Tedavi Seçeneklerinin Dağılımı	31
Tablo 2.10. Başlıca serbest radikal üretim kaynakları	34
Tablo 2.11. Oksidatif stres ve antioksidan bileşikler	36
Tablo 3.1. Troloksun (TR) hacim-konsantrasyon değerleri	48
Tablo 4.1. Hasta ve kontrol grubunun demografik verileri	51
Tablo 4.2. Hastalara uygulanan hemodiyaliz tedavisinin özellikleri	52
Tablo 4.3. Hemodiyaliz hastalarının diyaliz öncesi ve sonrası biyokimyasal parametre sonuçları	53
Tablo 4.4. Hemodiyaliz hastalarının ve kontrol grubunun biyokimyasal parametre sonuçları	54
Tablo 4.5. Hasta ve kontrol gruplarında FGF23, 25(OH) Vitamin D, parathormon ve oksidatif parametrelerinin karşılaştırılması.....	60
Tablo 4.6. Hemodiyaliz öncesi-sonrası FGF23, iPTH, 25(OH) Vitamin D ve Oksidatif Parametrelerin Karşılaştırılması.....	61
Tablo 4.7. Hasta grubunda serum FGF23, iPTH ve 25(OH) Vitamin D düzeylerinin diğer biyokimyasal parametreler ile korelasyonu	63
Tablo 4.8. Hasta grubunda serum FGF23, iPTH ve 25(OH) Vitamin D düzeyine etki eden etmenler (Stepwise çoklu değişkenli regresyon analizi)	64
Tablo 4.9. Kontrol grubunun Serum FGF23, iPTH ve 25(OH) Vitamin D düzeylerinin diğer biyokimyasal parametreler ile korelasyon analizi.....	65

Tablo 4.10. Kontrol grubunda serum FGF23, iPTH ve 25(OH)Vitamin D düzeyine etki eden etmenler (Stepwise çoklu değişkenli regresyon analizi).....	66
---	----



ŞEKİLLER

	Sayfa
Şekil 2.1. Türkiye’de RRT gerektiren SDBY insidansı ve prevalansı	8
Şekil 2.2. Glomerüler ve tübüler hasar ve sonuçları	10
Şekil 2.3. D vitamini formları	18
Şekil 2.4. D vitamininin metabolizması.....	19
Şekil 2.5. İnsan preproparatiroid hormonunun amino asit dizisi.....	22
Şekil 2.6. FGF23’ün şematik yapısı.....	25
Şekil 2.7. FGF23, PTH ve 25(OH) Vitamin D aksı.....	26
Şekil 2.8. Fosfat homeostazisinin endokrin regülasyonu	27
Şekil 2.9. Kronik böbrek hastalığı (KBH) ilerlemesi sırasında fosfat düzenleyici faktörlerdeki değişiklikler	27
Şekil 2.10. FGF23 sentezini ve salgılanmasını düzenleyen faktörler	28
Şekil 2.11. Sağlıklı bireylerde ve KBY’de Vitamin D, FGF23 ve klotho aksı	29
Şekil 2.12. Hemodiyaliz cihazı	32
Şekil 2.13. Oksidatif stres belirteçleri havuzunu etkileyen faktörler	35
Şekil 2.14. KBY ve hemodiyaliz tedavisinde oksidasyon yolları	37
Şekil 3.1. CUPRAC yönteminin serum örneklerine uygulanması.....	49
Şekil 4.1. KBY hastalarında görülen diğer hastalıkların % dağılımı.....	51
Şekil 4.2. Hasta grubunun hemodiyaliz öncesi ve hemodiyaliz sonrası Ca+2, P, Na+ve K+ konsantrasyonlarının karşılaştırılması.....	55
Şekil 4.3. Hasta grubunun (hemodiyaliz öncesi) ve kontrol grubunun Ca+2, P, Na+ve K+ konsantrasyonlarının karşılaştırılması.....	56
Şekil 4.4. Grupların FGF23 konsantrasyonları arasındaki ilişki	57
Şekil 4.5. Grupların iPTH konsantrasyonları (pg/ mL) arasındaki ilişki.....	57
Şekil 4.6. Grupların 25 (OH) D konsantrasyonları (ng/mL) arasındaki ilişki	58
Şekil 4.7. Grupların TAS konsantrasyonları (mmol TroloxEquiv./L) arasındaki ilişki.....	58
Şekil 4.8. Grupların total antioksidan kapasiteleri (TAK) (mM Troloks) arasındaki ilişki	59

Şekil 4.9. Grupların TOS konsantrasyonları ($\mu\text{mol H}_2\text{O}_2 \text{ Eqv./L}$) arasındaki ilişki .	59
Şekil 4.10. Grupların OSI değerleri arasındaki ilişki	60



SİMGELER VE KISALTMALAR

ABD	Amerika Birleşik Devletleri
ACR	Albumin Kreatinin Oranı
ALP	Alkaleen Fosfataz
ALT	Alanin Amino Transferaz
α	Alfa
β	Beta
BASO	Bazofil
BUN	Kan Üre Azotu
°C	Santigrad Derece
Ca⁺²	Kalsiyum
Cl⁻	Klor
CRP	C Reaktif Protein
cm	Santimetre
dk	Dakika
dL	Desilitre
DM	Diyabetes Mellitus
HDÖ	Hemodiyaliz Öncesi
HDS	Hemodiyaliz Sonrası
DNA	Deoksiribo Nükleik Asit
eGFR	Hesaplanmış Glomerular Filtrasyon Hızı
EOS	Eozinofil
FGF23	Fibroblast Growth Faktör 23
GFR	Glomerüler Filtrasyon Hızı
GSH-Px	Glutasyon Peroksidaz
GSH	İndirgenmiş Glutasyon
GSSG	Okside Glutasyon
gr	Gram
HCO₃	Bikarbonat
HCT	Hemotokrit

HD	Hemodiyaliz
HGB	Hemoglobin
HOCl	Hipoklorik Asit
H₂O₂	Hidrojen Peroksit
HT	Hipertansiyon
IFN	İnterferon
IL	İnterlökin
iPTH	İntakt Parathormon
K⁺	Potasyum
KBY	Kronik Böbrek Yetmezliği
KBH-KMB	Kronik Böbrek Hastalığı-Kemik Mineral Bozukluğu
kDa	Kilodalton
L	Litre
LYM	Lenfosit
m²	Metrekare
MCH	Ortalama Alyuvar Hemoglobini
MCHC	Ortalama Hemoglobin Konsantrasyonu
MCV	Ortalama Eritrosit Büyüklüğü
MDA	Malondialdehit
Mg⁺²	Magnezyum
mg	Miligram
µg	Mikrogram
mL	Mililitre
mM	Milimolar
mmol	Milimol
MONO	Monosit
MPO	Myeloperoksidaz
Na⁺	Sodyum
ng	Nanogram
NEU	Nötrofil
NKF	Ulusal Böbrek Vakfı
NLR	Nötrofil Lenfosit Oranı

nm	Nanometre
NO	Nitrik Oksit
O₂⁻	Superoksit Radikali
OSİ	Oksidatif Stres İndeksi
25 (OH) D	25- Hidroksi Vitamin D, Kalsidiol
1,25 (OH)₂ D	1,25 Dihidroksi Vitamin D, Kalsitriol
P	Fosfor
pg	Pikogram
pH	Hidrojen Konsantrasyonu
PLT	Platelet
PO₄⁻³	Fosfat
PTH	Parathormon
PLR	Platelet Lenfosit Oranı
RBC	Kırmızı Kan Hücresi, Eritrosit
RDW	Eritrositlerin Dağılım Genişliği
ROS	Reaktif Oksijen Türleri
RRT	Renal Replasman Tedavisi
SDBY	Son Dönem Böbrek Yetmezliği
SOD	Süper Oksit Dismutaz
TAK	Total Antioksidan Kapasite
TAS	Total Antioksidan Seviye
TDBK	Total Demir Bağlama Kapasitesi
TND	Türk Nefroloji Derneği
TOS	Total Oksidan Seviye
TSAT	Transferrin Saturasyonu
URR	Üre Azalma Oranı
WBC	Beyaz Kan Hücresi, Lökosit

1. GİRİŞ

Kronik böbrek hastalığı (KBH), toplumda görülme sıklığı giderek artan, dünya çapında yüksek maliyetli ve ağır klinik sonuçları olan bir halk sağlığı problemi olarak kabul edilir. Dünya çapında, KBH prevalansının nüfusun %8-%16'sı olduğu tahmin edilmektedir (1). Hastaların %14'ünde KBH'na yol açan primer hastalık belli olmamakla beraber başlıca nedenler diabetes mellitus (DM) (%38.51), hipertansiyon (HT) (%24.55), glomerülonefritler (%6.33) olup bunları polikistik böbrek hastalığı (PBH) (%3), piyelonefrit (%4.16), obstrüktif nefropati (%0.97) izlemektedir (2).

Ülkemizde 2016 yılsonu verilerine göre KBH'nin prevalansı milyonda nüfus başına 933, insidansı ise milyonda nüfus başına 140 olarak hesaplanmıştır. 2016 yılı sonu itibariyle Türkiye'de toplam 74475 hastaya renal replasman tedavisi (RRT) uygulandığı belirlenmiştir. RRT seçenekleri hemodiyaliz, periton diyalizi ve transplantasyondur. Çoğunlukla uygulanan RRT tipi %76.12 oranı ile hemodiyalizdir (3).

KBH, organizmada hemen hemen bütün sistemleri etkilemektedir. KDIGO klavuzu (Kidney Disease Improving Global Outcomes- Böbrek Hastalıkları Küresel Sonuçların İyileştirilmesi) KBY hastalarında ortaya çıkan sistemik değişiklikleri kapsamak amacıyla "Kronik böbrek hastalığı- kemik ve mineral bozuklukları (KBH-KMB)" terimini geliştirmiştir (4). KBH-KMB, hormonal sapmalar ve böbrek osteodistrofisini kapsayan bir terimdir (5,6). Barsak, böbrek, kemik ve paratiroid bezi birbirleriyle etkileşerek, KBH-KMB oluşumunda rol oynamaktadır. Patogenezde çok sayıda mediatör ve hormon görev almaktadır. Glomerüler filtrasyon hızının (GFR) azalması ile fosfor tutulumunun artmasının olayları tetiklediği düşünülmekle beraber kalsitriol seviyesinin KBH'nin erken evrelerinde azalmasıyla da mineral ve kemik bozuklukları ortaya çıkmaya başlar (7).

KBH olan hastalarda meydana gelen metabolik değişikliklerin, mineral ve kemik metabolizması üzerindeki etkileri oldukça büyüktür. Kemik döngüsünde, kemik mineralizasyonunda ve kemik hacmindeki anormallikler KBH-KMB ile sonuçlanır (8). Bu durum genel popölasyona kıyasla hemodiyalizde gözlemlenen yüksek kemik kırılma oranlarını açıklamaktadır (9). Renal parankimin kaybına bağlı olarak kalsiyum, fosfor, vitamin D ve paratiroid hormonuyla (PTH) ilişkili metabolizmaların bozulması bu maddelerin serumdaki düzeylerinin değişmesine neden olur (10). Bu yüzden serumda kalsiyum, fosfor, vitamin D ve PTH konsantrasyonlarının ölçülmesi, hipokalsemiye bağlı bozuklukların takibi ve KBY (kronik böbrek yetmezliği) olan hastalardaki mineral ve endokrin bozuklukların değerlendirilmesi için önemlidir (11).

Kalsiyum, kemik mineralizasyonu için gereklidir ve metabolizmada anahtar düzenleyicidir. İskelet sistemi, vücuttaki kalsiyumun % 99' unu ve fosforun %85'ini depolar (12,13). Kalsiyum/fosfat bozukluklarının araştırılması için serumda veya plazmada PTH ölçümü, gerekli bir araçtır. PTH, paratiroid bezleri tarafından sentezlenen major sistemik bir kalsiyum düzenleyici hormondur ve kemik metabolizmasının önemli bir düzenleyicisidir. PTH seviyeleri, serum kalsiyum düzeyleri tarafından negatif geri beslenme ile düzenlenmektedir. Düşük serum kalsiyum düzeyleri, paratiroid bezlerini uyararak PTH salgılanmasına neden olurken, yüksek serum kalsiyum düzeyleri ise PTH sekresyonunu inhibe eder. PTH, barsağa indirekt etki ile diyetle alınan kalsiyum emilimini artırarak, böbreğe direkt etkisi ile kalsiyumun renal atılımını azaltarak ve kemiğe direkt etkisi ile iskelet kalsiyum depolarını harekete geçirerek kalsiyum homeostazisini sağlamaktadır. Hemodiyaliz hastalarında böbrek fonksiyonunun bozulması ile beraber kan kalsiyum düzeyi düşmektedir. Kalsiyum seviyesini normal aralıkta tutmak için paratiroid bezleri aşırı miktarda PTH sentezlemeye başlar ve bu durum hemodiyaliz hastalarında sıklıkla karşılaşılan sekonder hiperparatiroidizmin gelişmesine yol açar.

Kalsiyum/fosfor metabolizmasının düzenlenmesinde önemli rol oynayan ve organizmaya çoğunlukla hayvansal ve bitkisel besinlerle provitamin olarak alınan D vitamini, insan derisinin ultraviyole ışığa (UV) maruziyeti sonucu deride sentezlenir

(10). Sentezlendikten sonra karaciğere taşınıp metabolize edilerek D vitamininin temel depo şekli olan 25(OH) D sentezlenir. Böbrekte 1-alfa hidroksilaz enzimiyle 25(OH) D, vitamin D'nin dolaşımdaki aktif formu olan 1,25(OH)₂ D'ye dönüşür. 1,25 (OH)₂ D, kalsiyum/fosfor metabolizması, kemik sağlığının korunması ve paratiroid bezlerinin düzenlenmesinden sorumludur. KBH'de vitamin D metabolizmasındaki anormallikler, mineral ve iskelet bozukluklarına, hiperparatiroidizm, hipertansiyon, sistemik inflamasyon, böbrek ve kardiyovasküler hasar oluşumuna yol açar. KBH, böbrek kapasitesinde aşamalı bir kayıp oluşturduğu için 25(OH) D'nin dolaşımdaki aktif vitamin D hormonu olan 1,25(OH)₂ D'ye dönüşümünü engeller. Ayrıca ortaya çıkan kalsitriol ve kalsidiol eksikliği, hastalığın hızlı prognozu ve mortalite ile ilişkilidir.

Hiperfosfatemi, azalmış vitamin D ve artmış PTH konsantrasyonları KBH-KMB ile ilişkilendirilirken son zamanlarda dolaşımda fibroblast büyüme faktörü-23 (FGF23)'ün artmış konsantrasyonlarının da KBH-KMB ile ilişkili olduğu gösterilmiştir. FGF23, fosfor ve vitamin D metabolizmasını düzenler (14). FGF23, böbrekte fosfatüriyi artırmak ve 1,25(OH)₂ vitamin D sentezini inhibe etmek için osteositler ve osteoblastlar tarafından sentezlenmektedir. Sağlıklı bireylerde FGF23, diyetle fosfor yüklemesine yanıt olarak veya 1,25(OH)₂ vitamin D düzeylerinde bir artış olduğunda osteositler tarafından salgılanır. Fosfatüriyi uyarır, 1.25 (OH)₂ D ve PTH seviyelerini düşürür. FGF23 kalsitriol sentezini engelleyerek barsaklardan fosfat absorpsiyonunu azaltır. FGF23, ayrıca renal fosfat atılımını artırarak serum fosfat seviyelerinin normal düzeyde kalmasını sağlar (15). Hemodiyaliz alan hastalarda renal fosfor atılımı kapasitesi düştüğü için, hiperfosfatemi ile ilişkili olarak dolaşımdaki FGF23 konsantrasyonu artmaktadır (16).

Hemodiyaliz hastalarında mineral metabolizma bozuklukları ve kemikteki patolojik değişiklikler artan morbidite ve mortaliteyle ilişkilidir. Bu nedenle, hemodiyalizli hastalar, mineral kemik hastalığının biyokimyasal bulguları açısından izlenmeli, hiperfosfatemi için tedavi edilmeli ve sekonder hiperparatiroidizmi önlemek veya tedavi etmek için her türlü çaba gösterilmelidir. Vitamin D, FGF23 ve PTH, kalsiyum/fosfor metabolizmasını direkt veya dolaylı yollardan etkilemektedir.

Hemodiyalizli hastalarda, FGF23'ün vitamin D ve PTH ile ilişkisi tam olarak açıklanamamış ve literatürde hemodiyaliz hastalarında bu üç parametre arasındaki ilişkiyi gösteren çalışma sayısı sınırlı kalmıştır.

KBY'de tedavi seçeneklerinden olan hemodiyaliz işleminin hastalarda oksidatif stresi arttırdığı bilinmektedir. Hemodiyaliz sırasında, ROS (reaktif oksijen türleri)'un kandaki düzeylerinde doğrudan bir artış olduğu görülmüştür (17-19). Oksidan-antioksidan dengesinin bozulması sonucu ortaya çıkan oksidatif stres, diğer pek çok hastalıkta olduğu gibi KBY'li hastalarda da birçok komplikasyonun oluşmasına neden olmaktadır. Hemodiyalizli hastalarda, oksidatif stres, amiloidoz, immünolojik bozukluklar, koagülopati, katarakt, endotel disfonksiyonu, ateroskleroz ve kardiyovasküler komplikasyonların gelişiminde rol oynamaktadır (20). Hemodiyaliz hastalarında, üremik durum, kanın yapay bir yüzey olan diyaliz membranı ile teması ve diyalizattan bakteriyel kontaminasyonun oksidatif strese yol açabilecek üç temel mekanizma olduğu bilinmektedir (21). Hemodiyaliz hastaları sağlıklı kontrollerle karşılaştırıldığında, malondialdehit (MDA) gibi lipid peroksitlerinin arttığı ve glutatyon peroksidaz (GSH-Px) gibi antioksidan enzimlerin azaldığı bilinmektedir (17). Ayrıca KBY süresince iskelet kasında görülen mitokondriyal disfonksiyon, hastalıkta görülen kırıklar ve artmış oksidatif stres ile ilişkilidir (22,23).

Literatürde hemodiyaliz öncesi-sonrası belirli bazı enzimler (süperoksit dismutaz, katalaz, glutatyon peroksidaz, miyeloperoksidaz vb.) ve serbest radikallerin (malondialdehit, nitrik oksit vb.) konsantrasyonları tek tek ölçülerek hemodiyalizin bunlar üzerindeki etkisi araştırılmıştır fakat hemodiyalizin TOS (total oksidan status) ve TAS (total antioksidan status) düzeylerini nasıl etkilediği ile ilgili daha fazla çalışmaya ihtiyaç duyulmaktadır. Bu çalışmada, hemodiyaliz hastalarının ve kontrol grubunun serum örneklerine ait TAS ve TOS düzeyi ölçülerek oksidasyona yatkınlık dereceleri açısından iki grubun karşılaştırılması amaçlanmıştır. Ayrıca hemodiyaliz hastalarının hemodiyaliz öncesi ve sonrası serum örneklerine ait TAS ve TOS konsantrasyonu ölçülerek tek bir hemodiyaliz seansının oksidan konsantrasyonunda yol açtığı değişiklik monitörize edilecektir. Bununla birlikte

sağlıklı kontrol ve hemodiyaliz hastalarına ait serum örneklerinde renal biyobelirteçler (Vitamin D, FGF23, PTH) ölçülerek hemodiyaliz hastalarında vitamin D, FGF23, PTH arasındaki ilişki ve bu üç parametrenin TAS ve TOS ile arasındaki ilişkinin araştırılması planlanmıştır.



2. GENEL BİLGİLER

2.1. Kronik Böbrek Hastalığı (KBH)

2.1.1. Tanım

KBH, böbreğin yapı ve işlevini etkileyen heterojen bir bozukluk olup; üç aydan daha fazla süren böbrek hasarının varlığı veya böbrek fonksiyonlarının azalması olarak tanımlanmaktadır (24). Böbreklerin fonksiyonel kapasitelerinin tespit edilmesi için özgül kriter olan glomerüler filtrasyon hızı (GFR), her iki böbrekte bir dakikada süzülen kan miktarı ile belirlenmektedir. Normal koşullar altında sağlıklı bir böbreğin GFR değeri 90-125 mL/dk/1.73 m²'dir ve ve yaşla beraber giderek azalmaktadır. Azalma hızı, altta yatan nedenlere göre büyük değişkenlik göstermektedir. Bu azalmanın sonucu olarak böbrek, sıvı-solüt ve metabolik-endokrin dengeleri ayarlama fonksiyonunu kaybetmektedir (25).

GFR'ye ek olarak, KBH tanısı, 3 ay veya daha uzun süre mevcut olan proteinüri, anormal idrar çökeltisi ve/veya anormal böbrek görüntüleme veya patoloji varlığı olarak tanımlanan yapısal ve/veya fonksiyonel böbrek hasarının varlığına dayanmaktadır. Kanda kreatinin düzeyinin artışı, böbrek yetmezliğinin tanısı için sıklıkla kullanılan diğer bir parametredir. Kreatinin, kreatin fosfatın yıkım ürünüdür ve kreatininin normal kan değerleri yetişkinlerde (18-60 yaş) erkek için 0,90-1,30 mg/dL ve kadın için 0,60-1,10 mg/dL'dir. İdrar albumininin kreatinine olan oranının (ACR) 30 mg/g'den büyük olması KBH'nin varlığı ve ilerlemesi ile güçlü bir şekilde ilişkili olan üriner bir biyobelirteçtir (26).

KBH için çeşitli klavuzlar yayınlanmıştır (27). KDOQI (Kidney Disease Outcomes Quality Initiative- Böbrek Hastalığı Sonuçları Kalite Girişimi) klavuzuna göre KBH tanı kriterleri belirlenmiştir (28). KDIGO çalışmasının 2013 yılında yayınlanan klavuzunda KBH tanı kriterleri daha geliştirilmiş olarak verilmiştir (29).

2.1.2. Kronik böbrek hastalığının evrelendirilmesi

KBH evrelendirmesi, hasta yönetiminde yönlendirici olması nedeniyle önemlidir. 2002 yılına kadar kronik böbrek hastalığı için ortak bir evreleme sistemi olmamakla birlikte, NKF/KDOQI çalışma grubu 2002 yılında evrelemeyle ilgili net kriterler belirlemiştir. KBY evrelendirmesi böbrek fonksiyonunun derecesine göre NKF/KDOQI ve KDIGO klavuzlarında belirtilen kriterlere göre yapılmaktadır (5). KBY'nin günümüzdeki sınıflandırması GFR kategorisine (G1-G5) ve albuminüri kategorisine (A1-A3) göre yapılır (Tablo 2.1) (30).

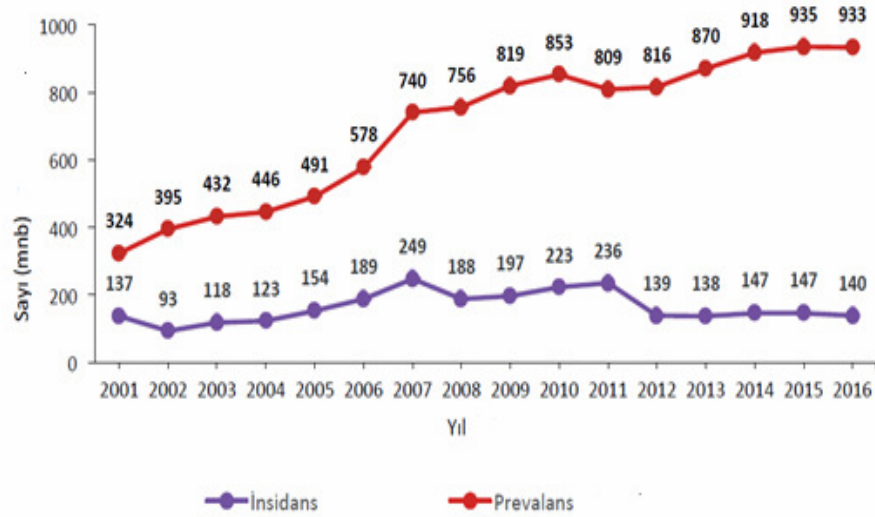
Tablo 2.1. KBH'da GFR ve albuminüriye göre evrelendirme (29,30).

GFR Evreleri	GFR (mL/dk/1.73 m ²)		Tanımlar
G1	≥ 90		Normal veya yüksek
G2	60 - 89		Hafif azalmış
G3a	45 - 59		Hafif-orta derecede azalmış
G3b	30 - 44		Orta-ileri derecede azalmış
G4	15 - 29		İleri derecede azalmış
G5	< 15		Böbrek yetmezliği
Albuminüri Evreleri	AIH (mg/24 saat)*	AKO (mg/g)**	Tanımlar
A1	<30	<30	Normal-hafif artmış
A2	30 - 300	30 - 300	Orta derecede artmış
A3	>300	>300	İleri derecede artmış

*AIH: Albümin ıtrah hızı; ** AKO: Albümin kreatinin oranı

2.1.3. Kronik böbrek hastalığının epidemiyolojisi

Kronik böbrek yetmezliğinin en sık görüldüğü ülkeler Japonya ve ABD'dir. Tüm dünyada olduğu gibi ülkemizde de KBH insidansı ve prevalansı giderek artmaktadır. Kırktan fazla ülke ve bölgede yapılan araştırmalara göre, Türkiye 2001-2014 yılları arasında son dönem böbrek yetmezliği (SDBY) prevalansında en fazla yüzde artış olan ilk on ülke arasına girmektedir. Şekil 2.1'de Türk Nefroloji Derneği (TND) verilerine göre SDBY prevalansı ve insidansının yıllara göre değişimi gösterilmektedir.



Şekil 2.1. Türkiye’de RRT gerektiren SDBY insidansı ve prevalansı.

2.1.4. Kronik böbrek hastalığının etiyolojisi

KBH etiyolojisinde çeşitli faktörler rol oynamakla beraber bu nedenler ülke, ırk ve cinsiyete göre farklılıklar göstermektedir. Kronik böbrek hastalığının başlıca iki nedeni, vakaların üçte ikisinden sorumlu olan DM ve HT’dir. Diyabet, kan şekeri çok yüksek olduğunda, böbrekleri ve kalbi, ayrıca kan damarlarını, sinirleri ve gözleri de içeren vücuttaki birçok organın zarar görmesine neden olur. HT, kan damarlarının duvarlarına karşı kan basıncının artması ile ortaya çıkar. Kontrol edilmedğinde yüksek tansiyon, kalp krizi, felç ve kronik böbrek hastalığının önde gelen bir nedeni olabilir. Ayrıca, KBH yüksek tansiyona neden olabilir.

Böbrekleri etkileyen diğer durumlar şunlardır:

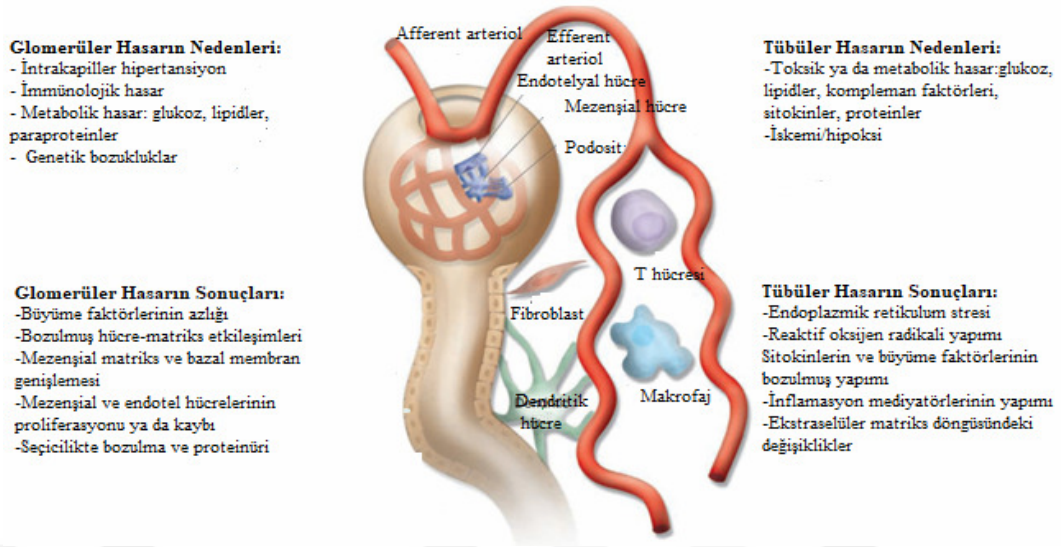
- Glomerulonefritler, enflamasyona ve böbreğin filtreleme birimlerine zarar veren bir grup hastalık.
- Böbreklerde büyük kistlerin oluşmasına ve çevreleyen dokuya zarar veren polikistik böbrek hastalığı gibi kalıtsal hastalıklar.
- Malformasyonlar, anne karnında bebekte görülür. Örneğin, idrarın normal çıkışını önleyen ve idrarın böbreğe geri akmasına neden olan bir daralma meydana gelebilir. Bu enfeksiyonlara neden olur ve böbreklere zarar verebilir.
- Lupus ve vücudun bağışıklık sistemini etkileyen diğer hastalıklar.

- Erkeklerde böbrek taşı, tümör veya genişlemiş prostat bezi gibi sorunlardan kaynaklanan tıkanıklıklar.
- Tekrarlayan idrar yolu enfeksiyonları da KBH etiolojisinde yer almaktadır (31).

Türk Nefroloji Derneği 2016 yılı verilerine göre, Türkiye'deki bir yıllık dönemde hemodiyaliz hastalarının etiolojik nedenlerine bakıldığında %38.51'ini DM, %24.55'ini HT ve %6.33'ünü glomerülonefrit oluşturmaktadır. Bu sıralamayı polikistik böbrek hastalıkları (%4.16), obstrüktif nefropati (%0.97) ve renal vasküler hastalıklar (%0.92) takip etmektedir (32).

2.1.5. Kronik böbrek hastalığının patofizyolojisi

Böbrek hasarının ilk aşamasında kalp, beyin gibi çok kanlanan dokulardan böbreğe daha fazla kan akımı (yaklaşık 400 mL/100gr) olmaktadır (33). Bunun sonucu olarak gerçekleşen hiperfiltrasyon, glomerül kapillerlerini hemodinamik hasara duyarlı hale getirir. Dolaşımda bulunan zararlı biyomolekül ve ilaçlar kan akımı ile böbreğe daha çok taşınacağından böbrek dokusu zarar görür (34). Artan glomerüler basıncın glomerül membran bariyerini hasara uğratmasına bağlı olarak membran, negatif anyonik makromoleküllere karşı geçirgenlik kazanmaktadır. Bunun sonucunda, plazma proteinleri glomerüler filtrata geçer ve proteinüri tablosu gelişir. Elektrolit, su, küçük molekül ağırlıklı yapıları içeren filtrat, büyük molekül ağırlıklı proteinleri de içeren anormal filtrat haline dönüşmüştür. Nefron vaskülaritesinde oluşan ardışık yeni yapılanmalar (glomerüllerde kıvrılmalar ve peri tübüler kapiller ağ oluşumu) ve glomerüllerden tübüllere doğru olan akım, glomerüler hasarın tübülointerstisyel alana da yayılmasını kolaylaştırır ve tübüler epitel hücreleri de anormal filtrata maruz kalırlar (35).



Şekil 2.2. Glomerüler ve tübüler hasar ve sonuçları (33).

İntraglomerüler hipertansiyon ve glomerüler hipertrofi dışında KBH'nin ilerlemesine yol açan bazı risk faktörleri vardır (Tablo 2.2) (36).

Tablo 2.2. Son dönem böbrek yetmezliğine ilerlemeyi kolaylaştıran risk faktörleri (36).

İleri yaş	Proteinüri
Oksidatif stres	Analjezik bağımlılığı
İrk	Anemi
İnsülin direnci	Düşük sosyoekonomik durum
Cinsiyet	Hipertansiyon
Hiperlipidemi	Sigara
Alkol/uyuşturucu alışkanlığı	Kurşun ve diğer ağır metallere maruziyet

2.1.6. Kronik böbrek hastalığının klinik özellikleri

KBH'nin bulguları yetmezliğin derecesi ve gelişme hızı ile ilişkilidir. Erken dönemde böbreğin düzenleyici, biyosentez ve ekskresyon fonksiyonları bozulmazken fonksiyonel rezervi azalır. Bu yüzden erken evrede belirti ve bulgular henüz ortaya çıkmamıştır. Orta evrede azotemi oluşur fakat çoğunlukla hastalar asemptomatiktir. İleri evre böbrek yetmezliğinde GFR < %30'un altındadır. İlk belirtiler genellikle noktüri ve anemi nedeniyle halsizliktir. GFR 20–25 mL'nin altına düşünce hastada üremik semptomlar görülmeye başlar. SDBY'de ise GFR 5–10 mL/dk'nın altına

iner, azotemi ve üremik klinik tablo belirginleşir (24). Bu hastalarda hemodiyaliz, periton diyalizi, transplantasyon gibi tedavilere ihtiyaç duyulur. KBH'li hasta metabolik bozuklukların yanı sıra, çeşitli sistemik bulgularla da gelebilir. Böbrek işlevlerinin ilerleyici kaybı ile volüm yüklenmesi, hiperfosfatemi, hiperkalemi, metabolik asidoz, hormonal bozukluklar, malnütrisyon, HT, anemi, renal osteodistrofi (ROD) gibi komplikasyonlar gelişmeye başlar (37).

2.1.6.1.Hiperkalemi

Vücuttaki potasyum (K^+) dengesini kontrol eden organlar böbreklerdir. Diyetle günlük K^+ alımı ortalama 80 mEq civarındadır. Sağlıklı bireylerde 10 mEq K^+ 'un dışkıyla ve 70 mEq K^+ idrar ile atılır. KBH olan hastalarda renal yetmezliğin derecesi arttıkça dışkı ile atılan K^+ miktarı da artar. Böbrek yetmezliğinin erken dönemlerinde böbreklerde K^+ atılımı oldukça normaldir. Kalan nefronlar tarafından atılımındaki adaptif artış nedeniyle, oligüri olana kadar KBH'li hastalar genellikle normal bir serum K^+ düzeyine sahiptirler. Hiperkalemi ancak renal yetmezlik oldukça ilerlediğinde, GFR 5 mL/dk'nın altına indiği zaman problem olmaya başlar (38). Ayrıca metabolik asidoz, akut K^+ yüklenmesi, kan transfüzyonu, K^+ sekresyonunu azaltan ilaçlar [ACE (anjiotensin dönüştürücü enzim) inhibitörleri, ARB (anjiotensin reseptör blokleri), aldosteron antagonistleri, K^+ tutucu diüretikler] ile hiperkalemi erken dönemlerde de görülebilir (39).

2.1.6.2. Hipervolemi

KBH'de GFR 10-15 mL/dk'nın altına düşene kadar sodyum (Na^+) ve intravasküler sıvı dengesi çeşitli homeostatik mekanizmalar ile idame ettirilir. Ancak orta düzeydeki renal yetmezlikte bile hızlı yapılan sıvı ve Na^+ infuzyonlarında hipervolemi gelişebilir. Böbrek yetmezliği ilerledikçe böbreğin Na^+ atma kapasitesi azalır ve hastalar kolaylıkla aşırı derecede sıvı yüklenmesine ve konjestif kalp yetmezliğine (KKY) maruz kalabilirler. Eğer KBH tuz kaybettiren nefropatiye bağlı ise, yani tübulo interstisyel nefrite, obstrüktif üropatiye, medüller kistik veya polikistik böbrek hastalığına bağlı ise tübüler sistemdeki lezyonların derecesi ile

ilişkili olarak, özellikle hastaya tuzsuz diyet alması söylendiği takdirde kolaylıkla hiponatremi gelişebilir (40).

2.1.6.3. Metabolik asidoz

Fonksiyonel nefronların kaybı nedeniyle, KBH hastaları pozitif net asit dengesindedir. Asidoz (serum $\text{HCO}_3^- < 22 \text{ mEq / L}$) KBH'nin en erken ve en sinsi belirtilerden biridir (41). KBH'nin erken evrelerinde hiperkloremik asidoz baskındır. eGFR $< 30 \text{ mL/dk/1.73 m}^2$ ve SDBY'ye ilerlerken, esas olarak diyet kaynaklarından elde edilen anyonların (sülfat, fosfat ve ürat) tutulmasına bağlı olarak AG (anyon gap) asidozu baskın hale gelmektedir. Günlük asit yükü ile savaşmak için telafi edici reaksiyonlar (artmış tek nefron $\text{NH}_3/\text{NH}_4^+$ oluşumu dahil), sürekli inflamasyon ve renin-angiotensin-aldosteron sistemi aktivasyonuna neden olarak KBH progresyonunu hızlandırabilir ve mortaliteyi artırır (42). Çocuklarda hafif asidoz bile glikokortikoid aktivitesini artırabilir kasların erimesine ve kemik demineralizasyonuna katkıda bulunur (43,44). Alkali prekürsörlerin ve alkali tedavisinin diyet alımının asidozu önlediği veya düzenlediği, asidozla ilişkili yan etkileri azalttığı ve KBH ilerlemesini geciktirdiği gösterilmiştir (45). KBH hastalarında asidozu tedavi etmek için yapılan güncel uygulama, diyetin optimize edilmesi ve uygun olduğunda oral alkali sağlanmasıdır (29).

2.1.6.4. Hiperfosfatemi

GFR azalmasıyla birlikte P (fosfor) dengesinde bozukluklar başlar. En önemlilerinden biri 1-alfa (α) hidroksilaz eksikliğine bağlı olarak kalsitriol sentezinde azalmadır (46). Kalsitriol eksikliğine bağlı olarak barsaktan Ca^{+2} emilimi azalır ve bu durum hipokalsemiye neden olup PTH sekresyonunu uyarır. Böbrek fonksiyonlarında bozulma ile beraber filtre edilen P miktarı azaldığı için hiperfosfatemi meydana gelir ve FGF23 salınımını uyarır. Hiperfosfatemi sonucunda artan P aynı zamanda Ca^{+2} ile birleşip hipokalsemiyi daha da artırır ve PTH salınımını uyarır (14,47). Yüksek PTH seviyeleri P'un proksimal tübüler reabsorpsiyonunu azaltır ve P klirensini artırır. Aynı zamanda yüksek FGF23

seviyeleri 25(OH) D'nin 1- α hidroksilasyonunu inhibe ederek kalsitriol seviyelerini daha da düşürür ve PTH salınımını daha da artırır (48). GFR 40 mL/dk'nın altına düştüğünde hiperfosfatemiyi engellemeye çalışan bu kompensasyon mekanizmaları yetersiz kalır ve serum fosfor miktarı yükselir. Diyetle P kısıtlaması ve P bağlayıcı ajanlar ile bu durum sınırlandırılabilir (40,49).

2.1.6.5. Renal osteodistrofi (ROD)

Böbrek fonksiyonlarının bozulması ile kemik mineral metabolizmasında ve yapısında değişikliklere bağlı olarak osteomalazi, osteitis fibroza sistika, adinamik kemik hastalığı olmak üzere üç tip kemik hastalığı görülmektedir. Serum PTH düzeyleri GFR 40-70 mL/dk düzeylerinde yükselmeye başlar. Artmış PTH sekresyonu mineral metabolizmasını, kalsiyumun tübüler geri emilimini artırarak, fosforun renal tübüllerden geri emilimini azaltarak ve böbreklerde kalsitriol sentezini uyararak düzeltmeye çalışır (1). Yüksek PTH düzeyleri kemik döngüsünde aşırı hızlanmaya neden olur. Bu durum osteitis fibroza sistika olarak adlandırılır ve sekonder hiperparatiroidinin (HPT) bir sonucudur. Osteomalazi ise düşük döngülü bir kemik hastalığı olup mineralize olmamış kemik artışı ile belirgindir. Adinamik kemik hastalığında ise osteoblastik ve osteoklastik aktivite belirgin azalmıştır (14).

2.1.6.6. Anemi

Anemi, KBH'de en sık görülen komplikasyonlardan biridir ve böbrek fonksiyonu azaldıkça prevalansı giderek artar. Son Ulusal Sağlık ve Beslenme Sınavı Anketi, KBH olanlarda anemi görülme oranı (%15.4) genel popülasyondaki orandan (%7.6) iki kat daha fazla olduğunu bildirmiştir. GFR 60 mL/dk'nın altına indiğinde anemi görülmeye başlar. Anemi, KBH evre 3a-5 olan hastalarda azalmış yaşam kalitesi, sol ventrikül hipertrofisi, kardiyovasküler olaylar ve artmış mortalite gibi olumsuz sonuçlarla yakından ilişkilidir. Hastaların serum hemoglobin değeri genellikle düşük olduğu için hastalarda halsizlik, çabuk yorulma ve solukluk ortaya çıkmaktadır. Aneminin esas nedeni böbrek parankim hasarı sonucu gelişen eritropoetin eksikliği ve buna bağlı eritropoez yetersizliğidir (50). KBH'deki

eritropoetin üretimindeki yetersizliğe bağlı olmakla birlikte, kronik inflamasyon, demir eksikliği, malnutrisyon, alyuvar hücrelerinin tahribatı ve D vitamini eksikliği gibi diğer potansiyel faktörler de renal aneminin patogenezinde katkıda bulunur. Biriken üremik toksinler eritrositlerin yaşam süresini kısaltmaktadır. Sağlıklı insanlarda eritrositlerin yaşam süresi 120 gün, KBY'li hastalarda ortalama 73 gündür. Ayrıca üremik toksinler kemik iliği üzerinde toksik etki göstererek eritropoetin etkisini azaltmaktadır (51).

2.1.6.7. Dislipidemi

Anormal lipid metabolizması KBY'de sık karşılaşılan problemdir. Trigliserid (TG) yüksek olmakla beraber total kolesterol düzeyleri genellikle normaldir. Trigliseridemi karaciğerdeki yapımın artmasına ve/veya plazma TG klirensinin azalmasına bağlıdır. KBY'de lipoprotein a düzeyi artmıştır (52).

2.2. Böbrek Fonksiyon Testleri

Böbrek fonksiyonları glomerüler ve tübüler fonksiyon testleri ile belirlenmektedir.

2.2.1. Glomerüler fonksiyon testleri

2.2.1.1. Glomerüler filtrasyon hızı (GFR)

Renal glomerulustan Bowman kapsülüne birim zamandaki filtrelenen sıvı hacminin bir ölçüsü olarak tanımlanır ve glomerüler fonksiyonun en iyi göstergesi olarak kabul edilir. Glomerüler kapillerlerden dakikada filtre olan plazma miktarı GFR yi verir. Üre ve kreatinin gibi, maddelerin böbrek glomerüllerinden filtre edilme hızıdır. Renal disfonksiyonun varlığı ve derecesinin belirlenmesi glomerüler filtrasyon oranının ölçülmesine dayanmaktadır. Renal işlevsel kapasite için en duyarlı ve özgül renal belirteç olduğu kanıtlanmıştır. GFR, hastalıkta ve sağlıkta böbrek fonksiyonlarını değerlendirmede kullanılmaktadır. GFR'nin en sık kullanılan birimi mL/dk ve normal değeri 70-125 mL/dk'dır. Yaş ve cinsiyete göre normal GFR

değişir. 40 yaşından sonra GFR her yıl 1 mL/dakika azalır. Günümüzde KBH'nin tanı ve evrelemesi, GFR'nin tahmini değerlerine (eGFR) ve albüminüri varlığına dayanmaktadır.

Tablo 2.3. Glomerüler filtrasyon hızını (GFR) etkileyen hastalıklar.

GFR'nin arttığı durumlar	GFR'nin azaldığı durumlar
Yükselmiş kardiyak output	Azalmış renal kan akımı (şok, hemoraji, dehidratasyon, konjestif kalp yetmezliği)
Hamilelik	Böbrek hastalıkları (glomerülonefrit, nefrotik sendrom, piyelonefrit, takut tübüler disfonksiyon, interstisyel nefrit, papiller nekroz)
Yanık	Malarya, multipli miyelom, adrenokortikal hipofonksiyon,
Karbon monoksit toksisitesi	Sistinozis, hepatolitiküler dejenerasyon,
Yüksek proteinli diyet	D vitaminine dirençli raşitizm
Hiperkatabolik durum	Kronik obstruktif akciğer hastalığı
Anemi	Karaciğer yetmezliği, eklampsi ve preeklampsi
Bazı ilaçlar (klonidin)	Bazı ilaçlar (kortizon, diüretikler, bazı antibiyotikler)

Renal klirens: Bir maddenin böbrekler tarafından belirli bir zamanda temizlendiği plazma miktarı olarak tanımlanır. Klinikte bir maddenin (üre, kreatinin vb.) GFR değeri hesaplanırken klirens formülleri kullanılır:

Klirens_x (mL/dk) = $\frac{U_x \text{ (mg/dL)} \times V \text{ (mL)}}{P_x \text{ (mg/dL)}}$ formülü ile hesaplanır.

$P_x \text{ (mg/dL) } 1440 \text{ dk}$

$U_x = x$ maddesinin idrardaki konsantrasyonu, $V = 1$ dakikada atılan idrarın mL cinsinden hacmi, $P_x = x$ maddesinin plazmadaki konsantrasyonudur. Total böbrek kitlesi vücut yüzeyinin büyüklüğü ile orantılıdır. Bu nedenle kişinin vücut yüzeyi dikkate alınarak bir düzeltme faktörü kullanılır (1.73 m^2) (10).

2.2.1.2. GFR değerlendirilmesinde kreatin kullanımı

GFR endojen veya ekzojen bir filtrasyon belirtecinin klirensi ile saptanır. Belirli bir süre içinde kandan tübüler lümene geçen ultrafiltrat miktarını gösteren GFR'nin ölçülmesi için, proteine bağlı olmayan, bu yüzden de glomerüllerden serbestçe süzulebilen ve tübülüslerden tekrar absorbe edilmeyen ve salgılanmayan küçük moleküllerin klirensi kullanılır. İdeal bir klirent; böbrek fonksiyonlarını

etkilememeli, fizyolojik olarak inert olmalı, glomerüllerden serbestçe filtre edilebilmeli, tübüler sekresyona ve tübüler reabsorbsiyona uğramamalı, böbrekte metabolize olmamalı, sentez veya depo edilmemeli, plazma proteinlerine bağlanmamalı ve plazmadaki konsantrasyonu sabit olmalıdır.

Tüm klirens yöntemlerinin kendi içinde eksiklikleri bulunmaktadır. Bu nedenle serumda doğal olarak bulunan endojen belirteç olan kreatinin kullanılmaktadır. Kreatinin, kas hücrelerinin yıkımı ile oluşur. Kreatininin atılımı vücudun total kreatin fosfat içeriği ile orantılıdır ve böylece kas kütlelerinin tahmini için kullanılır. Kas kütleleri herhangi bir nedenle (örneğin paralizi veya musküler distrofi) azaldığında idrar kreatinin miktarı azalır. Ayrıca kan kreatinin konsantrasyonundaki herhangi bir yükselme böbrek bozukluğunun duyarlı bir göstergesidir, çünkü normalde kreatinin hızla kandan uzaklaştırılır ve atılır. Serum kreatinin düzeyi, yaş, cinsiyet, ırk, vücut boyutu, diyet, bazı ilaçlar ve laboratuvar analitik yöntemleri dahil GFR düzeyinden ve GFR'den bağımsız faktörlerden etkilenir (53). Kreatininin tübüllerde az miktarda sekrete edildiği için referans GFR değerinden daha yüksektir (%15). Serum kreatinin ölçümü ucuz ve yaygın olarak günlük uygulamada yapılır. Bununla birlikte, serum kreatinin sonuçlarının yorumlanması her zaman kolay değildir. Özellikle tübüler sekresyonunun olması ve kas kütleleri veya protein alımının konsantrasyonuna etkisi nedeniyle serum kreatininin düzeyinin ölçülmesinin fizyolojik sınırlılıkları vardır (40,54).

2.2.1.3. Hesaplanmış GFR (eGFR)

Kreatinin klirens testine göre eGFR test (estimated eGFR) böbrek hastalığının erken evrelerinde daha güvenilir biçimde saptayabilmektedir. Plazma kreatinin düzeylerinin kullanıldığı eGFR, cinsiyet, yaş, ırk ve vücut büyüklüğü gibi değişkenleri içeren 25'ten fazla farklı formülle hesaplanır. GFR'yi hesaplamak için, üç denklem yaygın olarak kullanılır [Cockcroft-Gault, MDRD (Modification of Diet in Renal Disease) ve CKD-EPI (Chronic Kidney Disease Epidemiology Collaboration Equation) formülleri]. En yaygın kullanılan formül, serum kreatinin, yaş, ırk ve cinsiyet parametreleri ile hesaplanan CKD-EPI'dir.

Tablo 2.4. Erişkinler için CKD-EPI formülleri.

Serum kreatinin	Cinsiyet	CKD-EPI
Kreatinin ≤ 0.7 mg/dL	Kadın	$eGFR=144 \times (Skreatinin/0.7)^{-0.329} \times 0.993^{Yaş}$ (siyah ırksa *1.159)
Kreatinin > 0.7 mg/dL	Kadın	$eGFR=144 \times (Skreatinin/0.7)^{-1.209} \times 0.993^{Yaş}$ (siyah ırksa *1.159)
Kreatinin ≤ 0.9 mg/dL	Erkek	$eGFR=141 \times (Skreatinin/0.9)^{-0.411} \times 0.993^{Yaş}$ (siyah ırksa *1.159)
Kreatinin > 0.9 mg/dL	Erkek	$eGFR=141 \times (Skreatinin/0.9)^{-1.209} \times 0.993^{Yaş}$ (siyah ırksa *1.159)

Skreatinin: Serum kreatinin konsantrasyonu.

eGFR hesabı, böbrek fonksiyonlarında akut değişiklikler olduğunda, diyaliz hastalarında, $GFR > 60$ mL/dk olunca, 18 yaş altı ve 60 yaş üstü kişilerde, etnik özellikler, vejeteryan diyet, aşırı vücut kitlesi, yüksek protein alınımı, iskelet kas hastalıkları, yüksek kas kitlesi, şiddetli karaciğer hastalığı olanlarda yanıltıcı sonuç verir. Son yıllarda bu formüllere sistatin C değerleri eklenerek geliştirilmiştir.

2.2.2. Tübül fonksiyon testleri

Böbreğin konsantrasyon ve dilüsyon kapasitesinin ölçülmesi fonksiyon bozukluğunun erken dönemde saptanmasını sağlar. Rutin tam idrar tetkiki, idrarda α_1 -mikroglobulin, β_2 -mikroglobulin, RBP (retinol bağlayıcı protein) ve Na^+ düzeyleri ölçülerek tübül fonksiyon bozuklukları incelenmektedir (54,55).

2.3. Kronik Böbrek Hastalığı-Kemik Mineral Bozuklukları (KBH- KMB)

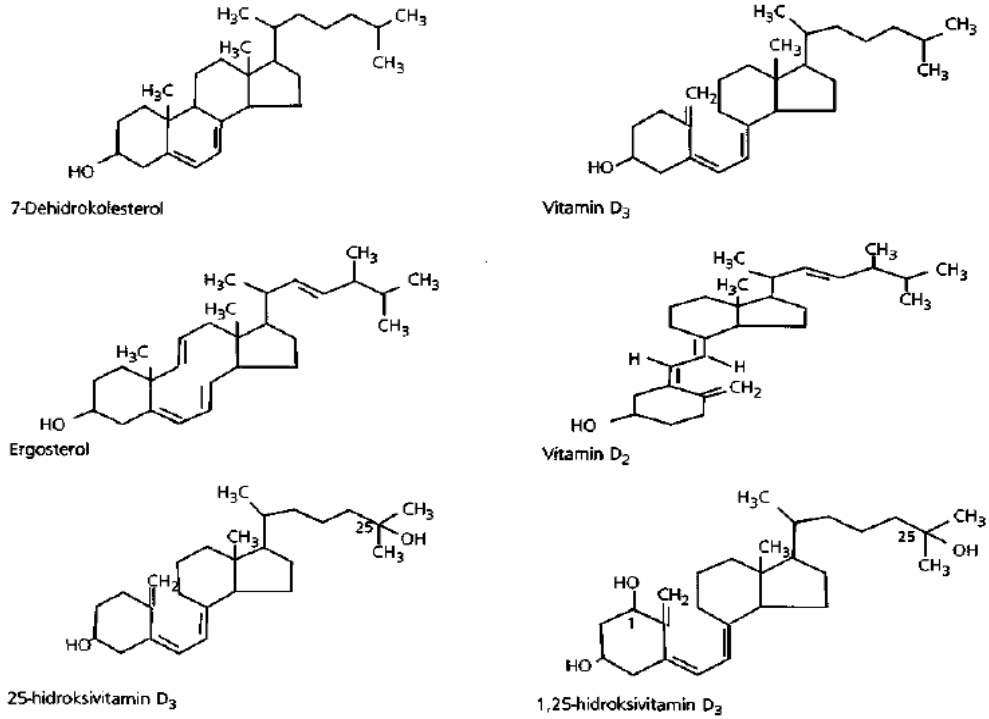
KBH'de süregelen parankim kaybı böbrek fonksiyonlarının azalmasına ve sonrasında kemik ve mineral metabolizmasında bozulmalara neden olmaktadır. KBH evre 4 ve 5 olan hastalar, fosfat ve PTH yükselmeleri ile KBH-KMB biyokimyasal belirtileri sergilemeye başlar. KBH-KMB, anormal biyokimyasal testler, kemik anormallikleri ve vasküler kalsifikasyon içeren sistemik bir bozukluktur (56). KBH-KMB evre 2'de başlar ancak klinik olarak evre 3'ün sonuna kadar saptanamaz (57-59). KBH'nin ileri evreleri, mineral metabolizmasında ve kemiğin yeniden

yapılanmasında ilerleyici değişikliklerle karakterizedir. KBH-KMB, kronik böbrek hastalarında yaşam kalitesini düşürmekte ve yaşam süresini kısaltmaktadır (60).

2.3.1. KBY-KMB’de incelenen biyokimyasal belirteçler

2.3.1.1. D vitamini

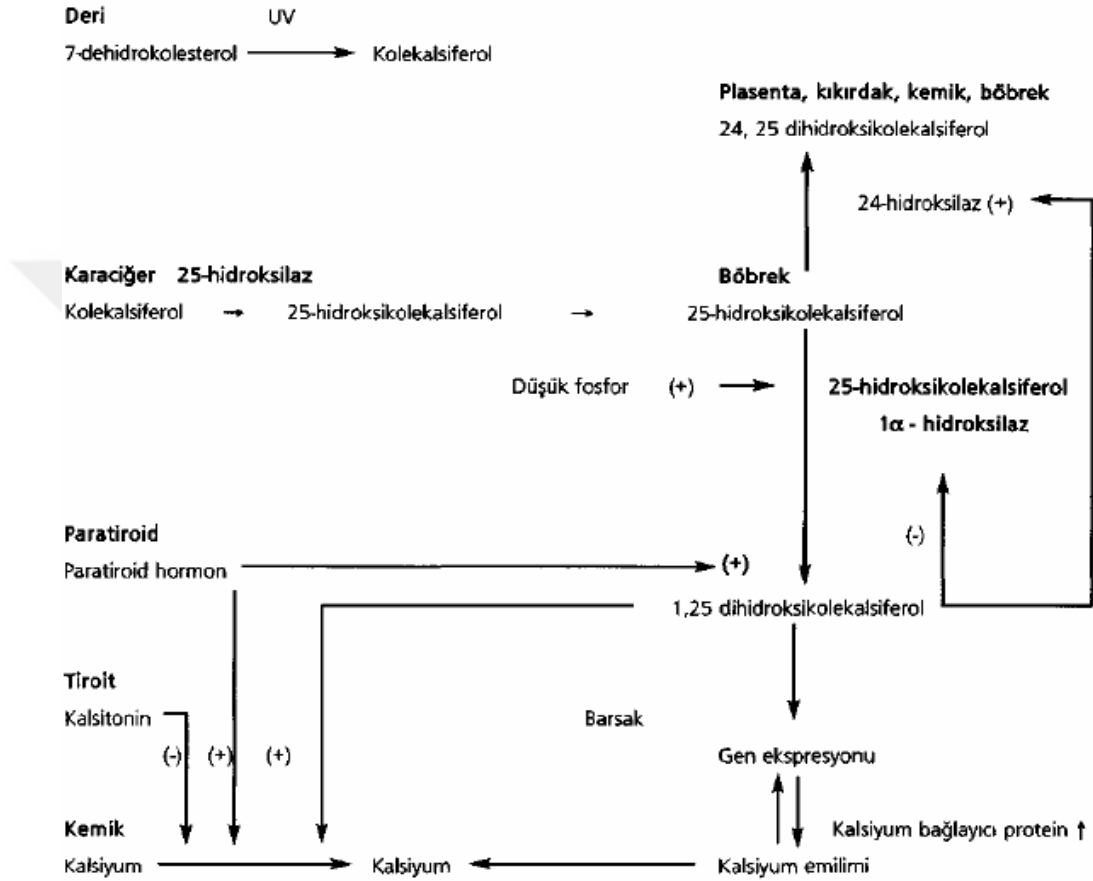
D vitamini insan vücudunda sentezlenen steroid yapıda bir prohormondur. Bitkisel kaynaklı ergokalsiferol (D₂) ve hayvansal kaynaklı kolekalsiferol (D₃) olmak üzere iki formu bulunur. Vücutta çeşitli metabolik değişikliklere uğrayarak kalsiyum ve fosfat metabolizmasında merkezi bir rol oynayan kalsitriol [1,25(OH)₂ D] adı verilen bir hormona dönüşür (10).



Şekil 2.3. D vitamini formları.

Kolekalsiferol (D₃ vitamini), insan vücudunda doğal olarak bulunan ve kolesterol türevi olan 7-dehidrokolesterolden (provitamin D₃) sentezlenir. Deride, 296-310 nm dalga boyundaki güneş ışığının etkisiyle 7-dehidrokolesterolün β halkası açılarak kolekalsiferol (D₃ vitamini) oluşur. Karaciğerde 25-hidroksilaz enzimi

katalizörlüğünde ilk hidroksilasyon basamağı ile kolekalsiferolden kalsidiol [25(OH) D] oluşur. Kalsidiol daha sonra böbrekte ve plsentada 1- α hidroksilaz enzimi ile birinci karbonundan hidroksillenenek hormonun aktif formu olan kalsitriol [1,25(OH)₂ D veya 1,25 dihidroksiolekalsiferol] oluşur (10,61,62).



Şekil 2.4. D vitamininin metabolizması. D vitamini, karaciğerde 25-hidroksivitamin D'ye enzimatik olarak hidroksillenir ve böbrekler tarafından 1,25-dihidroksivitamin D'ye kadar daha da hidroksillenir. 1,25-Dihidroksivitamin D vitamin D'nin biyolojik olarak aktif formudur (56).

1,25(OH)₂ D'nin temel görevi barsaktan Ca⁺² emilimini artırmaktır. Barsaklarda Ca⁺² bağlayan bir proteinin sentezini sağlar ve Ca⁺² geçirgenliğini arttırarak hücre içinde toplanmasına neden olur. 1,25(OH)₂ D, barsaktan Ca⁺² emilimini artırarak, böbrekten Ca⁺² kaybını en aza indirerek ve gerektiğinde kemik resorpsiyonunu uyararak, plazma Ca⁺² seviyesini düzenlemektedir (10,63,64). Kemikten Ca⁺² ve PO₄⁻³ mobilizasyonunu artırarak plazma Ca⁺² ve PO₄⁻³ seviyesinin artmasına neden olur. Barsak villüslerinde, osteoblastlarda ve böbreklerin distal tübül

hücrelerinde reseptörleri bulunan $1,25(\text{OH})_2 \text{ D}$ 'nin etki mekanizması steroid hormonlara benzemektedir (64,65). Kemikler üzerine direkt veya PTH aracılığı ile etki eder. Paratiroid bezleri üzerine olan direkt etkisi ile PTH sentez ve salınımında geri beslenme mekanizma ile rol oynar (61,66).

Tablo 2.5. Kalsiyumu düzenleyen hormonların etkileri (67).

Hormon	Kemik	Böbrek	Barsak
PTH	↑Ca rezorbsiyonu	↑Ca rezorbsiyonu	↑Ca rezorbsiyonu (indirekt)
	↑ PO_4 rezorbsiyonu	↓ PO_4 rezorbsiyonu	↑ PO_4 rezorbsiyonu (indirekt)
Vitamin D	↑Ca rezorbsiyonu	↑Ca rezorbsiyonu	↑Ca rezorbsiyonu (direkt)
	↑ PO_4 rezorbsiyonu	↑ PO_4 rezorbsiyonu	↑ PO_4 rezorbsiyonu
Kalsitonin	↓Ca rezorbsiyonu	↓Ca rezorbsiyonu	-
	↓ PO_4 rezorbsiyonu	↓ PO_4 rezorbsiyonu	-
↑: Artış		↓: Azalış	

Steroid yapıda bir hormon olan Vitamin D'nin sentezini düzenleyen temel faktörler, serum kalsiyum, serum fosfor, serum parathormon ve serum kalsitriol düzeyleridir. Hipokalsemi PTH salınımını uyararak dolaylı yoldan $1,25(\text{OH})_2 \text{ D}$ sentezini artırır. Düşük serum Ca^{+2} düzeylerinde sentezi uyarılan PTH, 1-alfa hidroksilaz aktivitesini artırarak $1,25(\text{OH})_2 \text{ D}$ oluşumunu artırır. Serum Ca^{+2} düzeyinin yüksek olması halinde ise PTH sekresyonu durur ve $25(\text{OH})$ formu inaktif $24,25 (\text{OH})_2$ formuna çevrilir. Fosfat kısıtlanması ve hipofosfatemi $1,25 (\text{OH})_2 \text{ D}$ 'nin yapımını artırırken, fosfat takviyesi ve hiperfosfatemi ise ters etkiye sahiptir (10,63).

Vitamin D metabolitlerinden sadece $25(\text{OH}) \text{ D}$ ve $1,25 (\text{OH})_2 \text{ D}$ ölçümü klinik olarak değerlidir. $25(\text{OH}) \text{ D}$ ve $1,25(\text{OH})_2 \text{ D}$ dolaşımında vitamin D-bağlayıcı proteinlere (DBP) bağlı halde bulunur. Dolaşımında $25(\text{OH}) \text{ D}$ 'nin konsantrasyonu $1,25(\text{OH})_2 \text{ D}$ 'nin konsantrasyonunun yaklaşık 1000 katıdır. Vitamin D'nin dolaşımdaki temel formu $25(\text{OH}) \text{ D}$ 'dir. Bu molekülün yarı ömrünün uzun olması ve bunun sonucu olarak günlük değişimlerden, güneş ışığına maruziyetten ve gıda ile alımdan daha az etkilenmesi ayrıca ölçüm metodunun daha kolay olması nedenlerinden dolayı serum vitamin D düzeyi en iyi $25(\text{OH}) \text{ D}$ ile belirlenir (68,69).

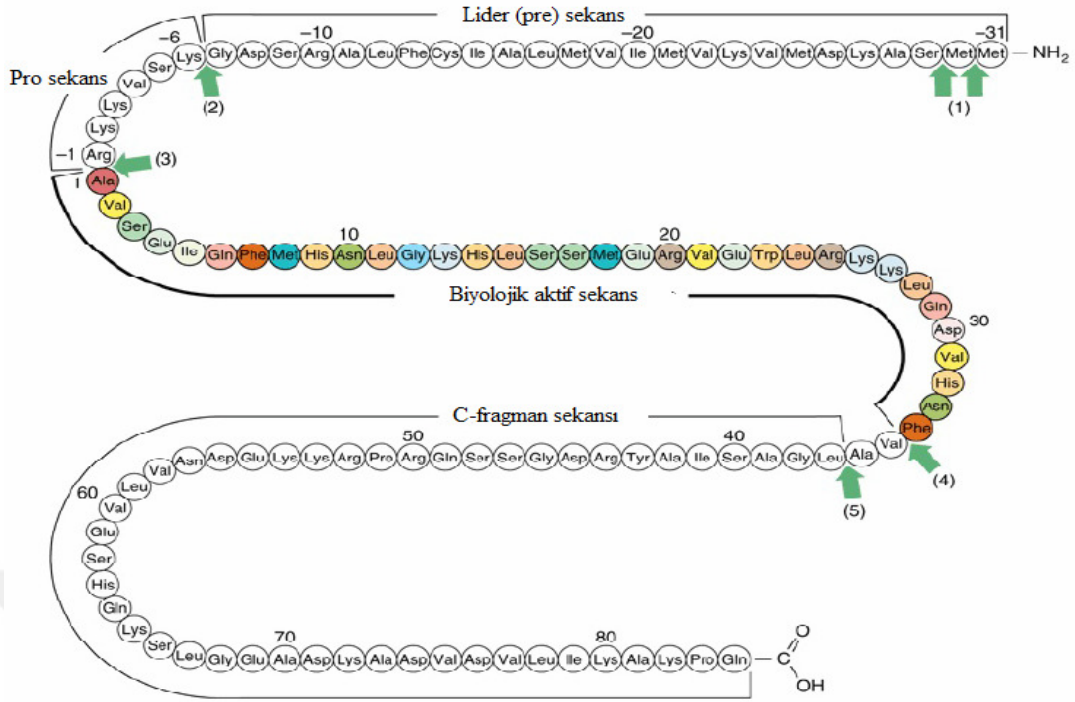
Tablo 2.6. Plazmadaki vitamin D ve metabolitleri (10).

Bileşik	Konsantrasyon	Serbest (%)	Yarı ömrü
Vitamin D	<0.2-20 ng/mL <0.5-52 nmol/L	—	1-2 gün
25- Hidroksivitamin D	10-50 ng/mL 25-125 nmol/L	0.03	2-3 hafta
1,25- Dihidroksivitamin D	15-60 pg/mL 36-144 pmol/L	0.40	4-6 saat

Dolaşımdaki kalsitriol seviyeleri GFR 40 mL/dk'nın altında azalmaya başlar ve SDBY'de tipik olarak çok düşüktür. Kalsitriol üretimi, fonksiyonel renal kitlenin kaybına ek olarak P retansiyonu ile de azalır. D vitamini paratiroid bezde direkt olarak PTH üretimini baskılamakta ve PTH salınımını direkt baskılayan Ca^{+2} 'un bağırsaklardan emiliminde aktif rol oynamaktadır. D vitamini bu önemli etkilerinden dolayı KBY'de ROD gelişimini önlemede önemli yer tutar (10).

2.3.1.2. Paratiroid hormon (PTH)

PTH, insanlarda tiroid bezinin arkasında yer alan 4 adet küçük bez olan paratiroidin esas hücrelerinden 115 amino asit uzunluğunda bir öncül molekül (preprohormon) olarak sentezlenir (Şekil 2.5) (70). Hücre içi işlem sırasında enzimatik olarak parçalanır ve 84 amino asit uzunluğunda, 9425 Da moleküler kütleli ve biyolojik olarak aktif olan intakt PTH (iPTH) oluşur. Hücrede iPTH yıkılarak başlıca C-terminal ve N-terminal fragmanlar meydana gelir. Paratiroid bezden iPTH'ın yanısıra az miktarda bu fragmanlar salınır (71,72). 1-84 PTH molekülünün N-terminal bölgesindeki ilk 3-6 aminoasidini içeren PTH parçası, hücre membranlarında bulunan paratiroid hormon reseptör tip-1 (PTHr-1)'i aktive ederek hormonun biyolojik aktivitesini gösterir (73). PTH'ın dolaşımdaki yarılanma ömrü yaklaşık 5 dakikadır. Serumdaki inaktif C terminal fragmanların yarılanma ömrü ise iPTH'dan 5-10 kat daha fazladır. Sağlıklı kişilerde dolaşımdaki total PTH'ın %90'ından fazlasını C terminal fragmanları oluşturur (74,75). Bu fragmanların başlıca atılım yeri böbreklerdir. Böbrek hastalarında bu fragmanların böbrekten atılımı bozularak dolaşımdaki oranı %95'lere ulaşır (76). PTH'ın (7-84) C-terminal kısmı, böbrek ve kemikte PTH1R'nin aracılık ettiği hormonlardan farklı olan bazı hormonal etkilere karşı antagonize olan etkilere sahiptir (72,74).



Şekil 2.5. İnsan preproparatiroid hormonunun amino asit dizisi. Oklar N-terminal metiyonin ve izolösini uzaklaştırmak için proteazlarla bölünme alanlarını belirtmektedir (1), lider (ön) pre dizilim (2) ve pro dizisi (3), sağlam PTH (1-84) üretmektedir. 4'üncü konumdaki yarıлма, inaktif karboksil (C) -terminal fragmanlar üretir (10).

Kalsiyum homeostazında önemli rol oynayan PTH'nin hedef doku ve organları arasında böbrekler, kemik, gastrointestinal sistem (GİS) bulunmaktadır. PTH, kemik yıkımını, osteoklast sayı ve aktivitesini artıran bir hormondur. PTH, kan Ca^{+2} unu yükseltir, kemik iliği hücre kültürlerinde osteoklast oluşumunu uyarır. Son zamanlarda osteoklastlarda PTH reseptörünün mevcut olduğu anlaşılmıştır (65,77).

PTH, kemik ve böbrek üzerindeki direkt etkisiyle ve $1,25(OH)_2 D$ aracılığı ile barsaklar üzerine olan indirekt etkisi ile Ca^{+2} ve PO_4^{-3} homeostazisini düzenlemektedir. PTH, kemik ve böbrek gibi hedef organlarda bulunan PTH reseptörlerine bağlanarak etkilerini gerçekleştirir. PTH'nin görevleri Tablo 2.7'de gösterilmiştir.

Tablo 2.7. Paratiroid hormonun (PTH) görevleri.

1- Osteoblastlarda kollajen sentezini azaltır
2- Osteoklastlarda çözünürlüğe neden olur
3- Öncül hücrelerin osteoklast ve osteoblastlara dönüşmesini sağlar
4- Ca^{+2} ve P mobilizasyonunu sağlar
5- Böbreklerde nefronun distal bölümünden Ca^{+2} 'un geri emilimini artırır. Ayrıca PO_4^{-3} , P ve HCO_3^- atılımlarının artmasına yol açar
6- Kemik Ca^{+2} bağlama kapasitesini azaltır
7- Kemik dokusunun rezorpsiyonuna neden olur

PTH, maruz kalma süresi ve hormonun konsantrasyonuna bağlı olarak kemik oluşumu veya yıkımını artırabilir. Kemik sürekli olarak yüksek PTH düzeylerine maruziyeti, kemik yıkımını artırır. PTH, direkt veya indirekt olarak osteoblast ve osteoklastların sayısı ve aktivitesini değiştirerek etkisini gerçekleştirir. PTH kemik yeniden yapılanması üzerinde önemli bir role sahiptir. PTH, gerek osteoklast sayısını ve rezorpsiyonunu artırarak gerekse osteoblast aktivasyonu yolu ile kemik yeniden yapılanmasını uyarak kemik döngüsünü artırmaktadır (10,63).

PTH salınımı Ca^{+2} seviyesi tarafından düzenlenmektedir. Kan Ca^{+2} düzeyi, PTH salınımını negatif geri besleme ile kontrol etmektedir. Serum Ca^{+2} düzeyinin herhangi bir nedenle azaldığı durumda PTH artmakta, arttığı durumlarda ise PTH salınımı baskılanmaktadır. PTH, kemik ve böbrek üzerine direkt etki ve barsak mukozası üzerine dolaylı etki göstererek kan Ca^{+2} düzeyini düzenler. En hızlı değişiklikler böbrek üzerine olan etkisi ile sağlanır fakat en büyük etkisi kemik üzerinedir. Mg^{+2} ve $1,25(OH)_2 D$ de PTH sekresyonunu etkiler. Serumdaki Mg^{+2} derişimi PTH ile ters orantılıdır. Paratiroid bezlerindeki vitamin D reseptörleri, $1,25(OH)_2 D$ etkisi ile sürekli olarak PTH'ın sentez ve salınımını baskılar (78).

PTH ölçümü, hiperkalsemi ve hipokalseminin ayırıcı tanısında, böbrek yetmezliği ve kemik-mineral metabolizması bozukluğu olan hastaların paratiroid fonksiyonlarının değerlendirilmesinde kullanılır. Bu değerlendirmeler yapılırken PTH ve Ca^{+2} konsantrasyonları birlikte ölçülmelidir (10,61).

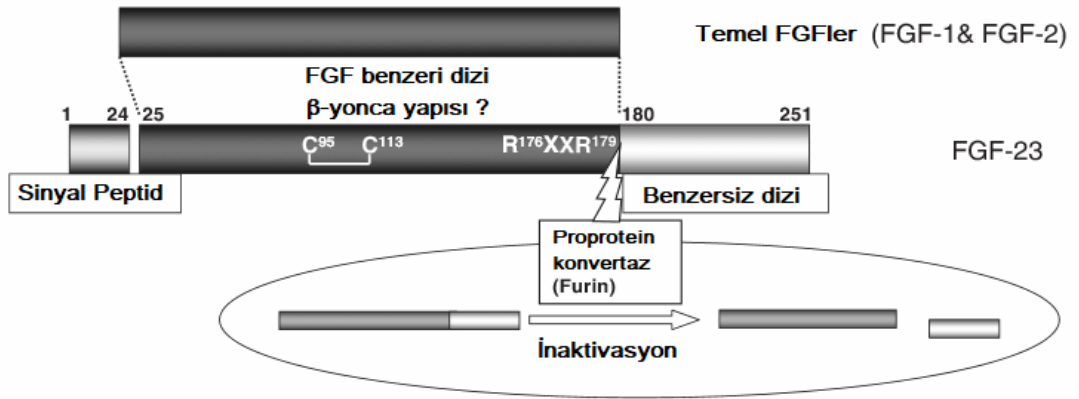
KBY'nin erken dönemlerinde başlayan hormon bozuklarından biri de PTH metabolizmasındaki değişimdir. Hücre dışı kalsiyum konsantrasyonunu ayarlayan en

önemli hormon olan PTH'ın düzeyi paratiroid bezinin aşırı uyarılmasının sonucunda böbrek yetmezliğinde artar. Paratiroid bezini uyarıcı faktörler arasında, aktif D vitamini sentezinin azalması, P birikmesi, PTH'a karşı oluşan kemik direnci, PTH ile kalsiyum arasındaki uyarılma mekanizmasının değişmesi, böbrek fonksiyonunun azalmasıyla PTH'ın yıkımındaki azalma sayılabilir (66).

KBY, aktif D vitamini formu olan $1,25(\text{OH})_2 \text{D}$ sentezinin azalması ya da buna karşı direnç gelişmesi ile karakterizedir. Fonksiyon gören böbrek dokusunun azalması ile birlikte GFR 60-50 mL/dk'ya düştüğünde, kalan sağlam glomerullerde hiperfiltrasyon sonucu glomerülde fosfat birikmeye başlar. Bu şekilde oluşan intratübüler hiperfosfatemi, 1-alfa-hidroksilaz enzimini inhibe etmeye başlar. GFR 20-25 mL/dk altına düştüğünde ise artık hiperfosfatemi serumda saptanacak düzeylerde belirginleşir ve 1- α hidroksilaz enzimini baskılayarak belirgin kalsitrol yetmezliğine yol açar. Kalsitriol yetmezliği, hipokalsemi ile sonuçlanır. Kalsitriol yetmezliği, hipokalsemi ve hiperfosfatemi direkt olarak PTH yapımını uyarır, sonuç olarak paratiroid hücre proliferasyonuna bağlı sekonder hiperparatiroidi ve buna bağlı yüksek kemik döngülü kemik hastalığı gelişir. Paratiroid hiperplazisi giderek ilerleyerek paratiroid adenomu ile sonuçlanabilir.

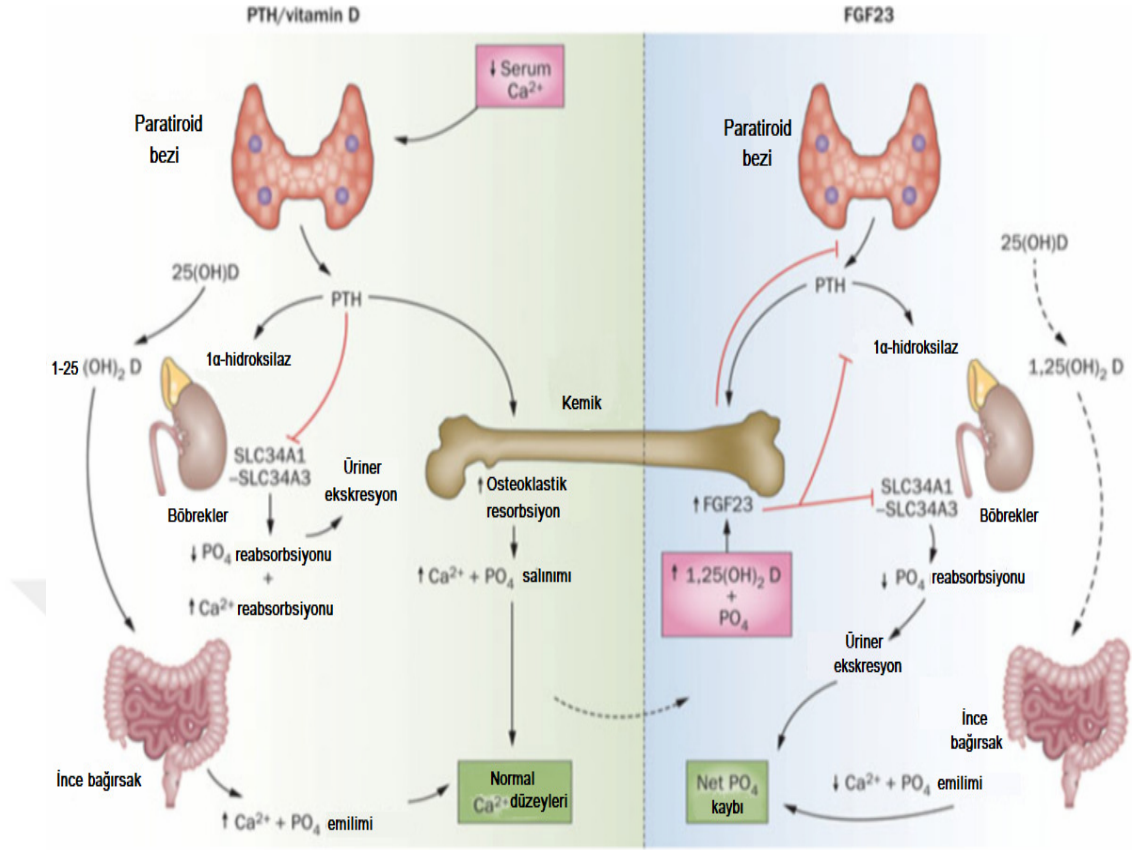
2.3.1.3. Fibroblast growth faktör 23 (FGF23)

Osteoblastlar, osteositler ve yassı kemik hücre hattı hücreleri tarafından sentezlenen 251 amino asit uzunluğunda peptid yapıda bir hormondur. P regülasyonu ve D vitamini metabolizmasında rol oynayan kemik kaynaklı yeni bir hormondur. Yaklaşık 32 kDa olan FGF23 proteini; N-terminal sinyal peptid parçası (18 kDa) ve C-terminal parçasından (12 kDa) oluşmaktadır (79).



Şekil 2.6. FGF23'ün şematik yapısı. FGF23, FGF benzeri dizide bir disülfür bağına ve RXXX konsensüs dizisinden hemen sonra bir dahili bölünme yerine sahiptir.

FGF23, proksimal tübüldeki sodyum-fosfat kotransporter tip 2a (Npt2a) ve 2c (Npt2c) ekspresyonunu azaltarak böbrekten P emilimini engeller ve renal fosfat atılımını artırır. Ayrıca FGF23 intestinal Na-P kotransporter aktivitesini azaltarak bağırsaktan da P emilimini azaltır (80). FGF23, 1-alfa hidroksilaz enziminin ekspresyonunu azaltarak ve 24-hidroksilaz enzim üretimini artırarak serum 1,25 (OH)₂D düzeyini azaltır. FGF23 aynı zamanda paratiroid bezleri de etkileyerek PTH sentez ve sekresyonunu azaltır (Şekil 2.7) (81-83).



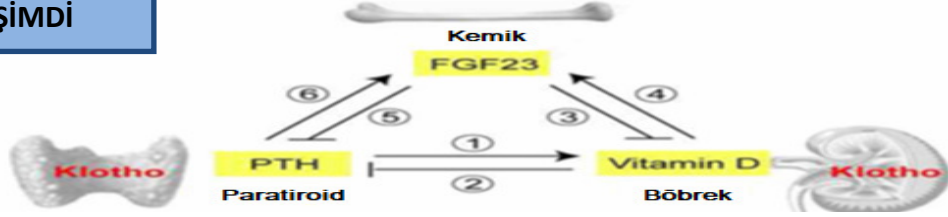
Şekil 2.7. FGF23, PTH ve 25 (OH) Vitamin D aksı (84).

FGF23'ün fonksiyonlarını gerçekleştirebilmesi için FGFR ile birlikte klotho denilen bir ko-reseptöre bağlanması gereklidir (85). FGF23'ün N-terminal bölgesi FGFR bağlanıp bu reseptörü aktive ederken, C-terminal bölgesinin klotho ile etkileşime girmesi gereklidir (86). Klotho yokluğunda FGF23'ün reseptörüne afinitesi azalmakta ve fonksiyonlarını gerçekleştirememektedir. Klotho böbrekler, paratiroid bez ve hipofiz bezi gibi dokularda eksprese edilmektedir (87).

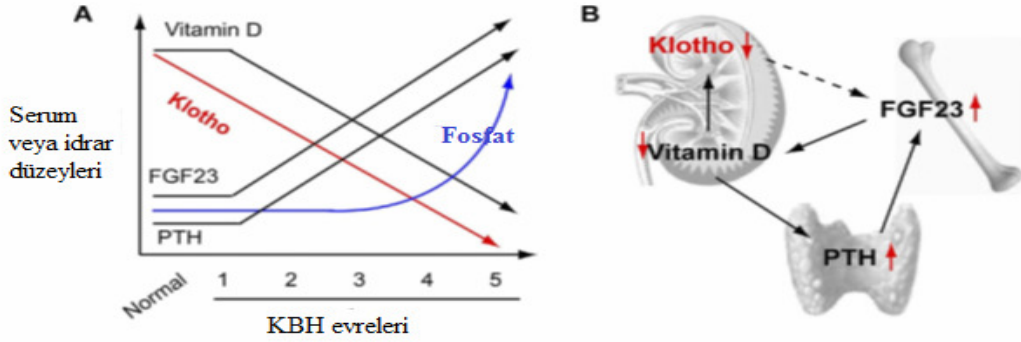
10 YIL ÖNCE



ŞİMDİ

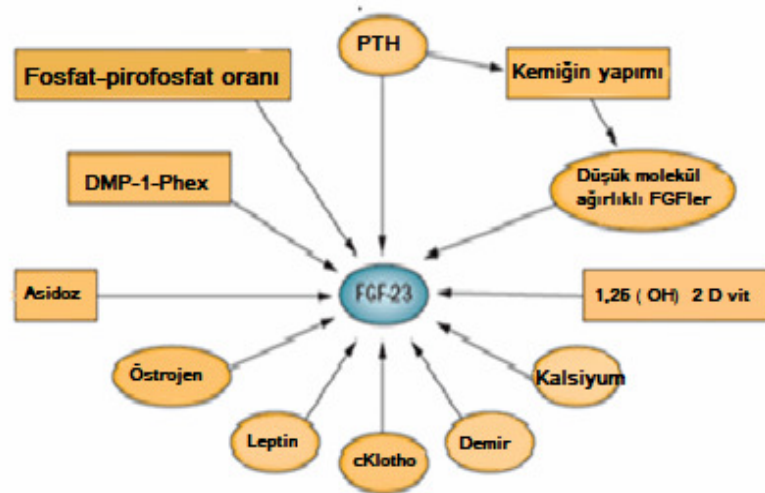


Şekil 2.8. Fosfat homeostazisinin endokrin regülasyonu. On yıl önce, 1,25 dihidroksivitamin D (vitamin D) ve paratiroid hormonu (PTH) olmak üzere iki ana kalsiyum düzenleyici hormonun fosfat metabolizmasını düzenlediği düşünülüyordu. PTH, böbrekte vitamin D sentezini artırır (①). D vitamini PTH'yi (□) düşürür, böylece negatif bir geri besleme döngüsü kapanır. Şimdi, FGF23 -klotho sistemi, esas fosfat düzenleyici endokrin aks olarak ortaya çıkmıştır. FGF23, kemikten salgılanır ve böbrek üzerine vitamin D sentezini azaltmak için etki yapar (□). D vitamini, kemikte (□) FGF23 ekspresyonunu arttırdığı için, FGF23 ile vitamin D arasında negatif bir geribildirim döngüsü vardır. FGF23, paratiroid üzerinde PTH'yi (□) azaltmak için de görev yapar. PTH, FGF23 ekspresyonunu (□) arttırdığından, PTH ve FGF23 arasında bir başka negatif geri besleme döngüsü vardır (88).



Şekil 2.9. KBH ilerlemesi sırasında fosfat düzenleyici faktörlerdeki değişiklikler (88) A) Üriner Klotho düzeylerindeki azalma erken evre KBH'de saptanabilen en erken değişikliktir (88,89). FGF23 artışı, D vitamini azalması ve paratiroid hormonunda artış (PTH) KBH progresyonunda hiperfosfatemiden önce gelir. (B) Panel A'yı açıklayan bir model. Klotho'daki azalış, FGF23'e karşı son organ direncini indükleyerek, fosfat seviyelerini referans aralığında korumak için D vitamini sentezi pahasına FGF23'te artışa neden olur. D vitamini klotho gen ekspresyonunu arttırdığından, düşük D vitamini seviyeleri klotho ekspresyonunu daha da azaltır. Ayrıca, düşük vitamin D düzeyi PTH seviyelerini artırır ve yüksek PTH seviyeleri FGF23'ü daha da uyarır. Daha sonra ortaya çıkan fosfat retansiyonu, tüm 4 faktördeki anormalliği daha da güçlendirir. Bu durum, azalan Klotho ve artmış FGF23 düzeylerinde bir bozulma spiralini oluşturur (90).

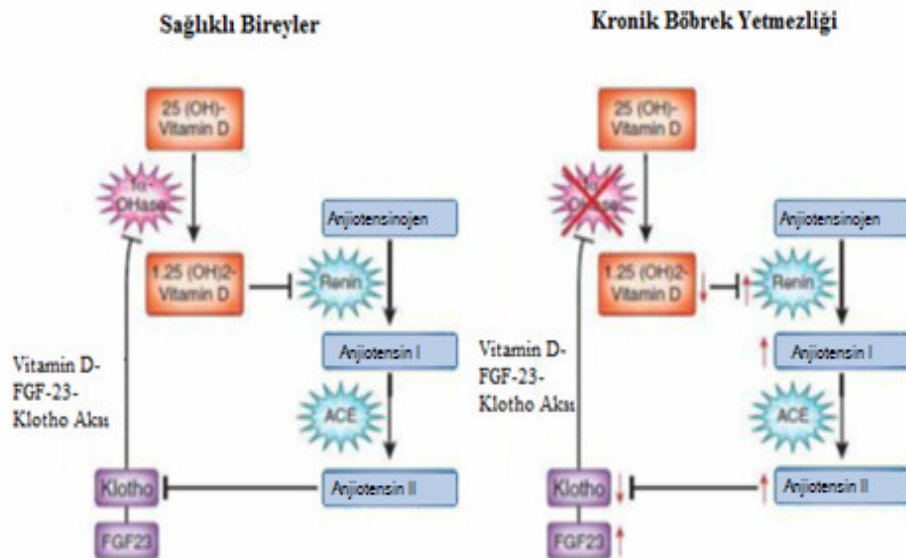
FGF23'ün ana kaynağı, kemik matriks partiküllerine maruz kalmış osteositlerdir. Osteosit ayrıca, kemiğin kan damarlarına bağlanan kanalikül yoluyla dolaşım faktörlerine maruz kalır. Kemik yenilenmesi, osteositler üzerinde doğal FGF reseptörlerini aktive eden düşük molekül ağırlıklı FGF'lerin serbest bırakılmasını sağlayarak FGF23 üretimini düzenler. Fosfor, kalsiyum ile birlikte hidroksiapatit oluşumunu ve kemik matriksini doğrudan düzenleyen inorganik fosfatın pirofosfata oranını değiştirebilir. Kalsiyum ayrıca bağımsız olarak FGF23 serum seviyelerini yükseltir. PTH, FGF23 transkripsiyonunu artırır ve dolaylı olarak kemiğin yeniden yapılanmasını artırabilir. 1,25(OH)₂D ve analogları, leptin ve östrojenler de FGF23 transkripsiyonunu arttırmaktadır. Kronik böbrek yetmezliğinin metabolik asidozu, cKlotho (parçalanmış klotho) ve intravenöz demir tedavisi de FGF23 düzeylerini artırır. FGF23 salınımını stimüle eden temel neden hiperfosfatemidir. İn vivo ve invitro çalışmalarda 1,25(OH)₂ D vitamini takviyesinin de FGF23 seviyelerini arttırdığı gösterilmiştir. FGF23 sekresyonu ayrıca lokal kemikten kaynaklanan çeşitli faktörlerce kontrol edilir (91). Östrojen ve parenteral demir tedavisi FGF23 seviyesini arttıran diğer nedenlerdir (92,93).



Şekil 2.10. FGF23 sentezini ve salgılanmasını düzenleyen faktörler. 1,25 (OH)₂D ve analogları, PTH, kalsiyum, leptin, östrojenler, alfa klotho ve parenteral demir tedavisi FGF23 seviyesini arttıran nedenlerdir [cKlotho, parçalanmış klotho; DMP-1; dentin matriks proteini 1] (94).

KBY'li hastalarda dolaşımdaki FGF23 seviyeleri dirençli P retansiyonunu kompanse etmek için progresif olarak artar. Artan FGF23 seviyeleri ile hem renal 1,25(OH)₂ D vitamini sentezi hem de paratiroid bezden PTH sekresyonu azalır (95).

Sağlıklı bireylerde 1,25(OH)₂D vitamini böbreklerde 1-α hidroksilaz tarafından aktive edilir ve bu durum renin supresyonuna neden olur. RAS aktivasyonu olmadığı zamanlarda (düşük AT-2 seviyesi) böbrekteki FGF23'ün etki gösterebilmesi için klotho seviyesi yeterlidir. Dolayısıyla serum FGF23 seviyesi 1-α hidroksilazın negatif düzenleyicisidir. Ancak KBY'li hastalarda RAS, FGF23, klotho, D vitamini aksı bozulmuştur. Nefron kaybı ve yüksek FGF23 düzeyleri nedeniyle 1-alfa hidroksilaz aktivitesi azalmıştır ve bu durum 1,25(OH)₂D vitamini sentezinin azalmasına yol açar. Vitamin D sentezinin azalması da renin salınımında artışa neden olur. Takiben artan AT-2 seviyeleri de böbrekten klotho kaybına neden olur ve FGF23'ün etkisi giderek azalır. FGF23 etkisinin azalmasıyla fosfatürik etki kaybolur serum P düzeyi yükselir ve serum FGF23 düzeyleri daha da artar. Dolayısıyla KBY'nin ilerlemesiyle RAS aktivasyonu, D vitamini eksikliği, yüksek FGF23 ve düşük renal klotho düzeyleri patogeneze sorumlu faktörlerdir (Şekil 2.11) (96).



Şekil 2.11. Sağlıklı Bireyler ve KBY'li Hastalarda RAS, Vitamin D, FGF23 ve Klotho Aksı (96).

KBY'li hastalarda, osteositler ve osteoblastlar fazla miktarda FGF23 salgılayarak kandaki konsantrasyonunu artırır (15). FGF23, tübüllerde fosfat reabsorbsiyonunu azaltarak ve vitamin D (kalsitriol) sentezini engelleyerek barsaklardan fosfat emilimini azaltır. Bu durum, PTH düzeyleri artsa bile normal serum fosfat/kalsiyum seviyelerini sürdürür. Böbrek fonksiyonunda %50'lik azalmanın olduğu evre 3 KBY'ne kadar hastaların %60'ında PTH seviyesi artmıştır. Bu, nefronları fosforu eksprese etmesi için ve kemiği kalsiyumu serbest bırakması için uyarır ve ilerleyen süreçte kemik rezorpsiyonu, yeniden şekillenme ve yeniden dağıtılma ve nadir olarak da osteitis fibrat oluşturur (97).

Diyaliz hastalarında hiperfosfatemisi ve aktif D vitamini tedavisine yanıt olarak FGF23 seviyeleri belirgin olarak yükselmiştir fakat PTH sekresyonunu suprese edemez. Muhtemel nedeni ise FGFR1-klotho kompleksinin azalması ile ilişkilidir (98). Günümüzde FGF23 ile yapılan bazı çalışmalarda, KBY hastalarında yüksek FGF23 seviyelerinin mortalitenin bağımsız bir belirteci olduğu gösterilmiştir (48,99). 3879 hastadan oluşan CRIC (The Chronic Renal Insufficiency Cohort Study) çalışmasında; ortalama GFR'si 43 ± 14 mL/dk ve FGF23 seviyesi 146 RU/mL (normalin yaklaşık 3 katı) olan hastaların ortalama 3.5 yıl takip süresince hastaların 266'sı ölmüştür. Yüksek FGF23 seviyeleri bağımsız bir şekilde mortalite riskiyle ilişkili olduğu belirlenmiştir (100). KBY'li hastalarda yüksek FGF23 seviyelerinin düzensiz P seviyesinin bir göstergesi olmasının yanında böbrek hastalığının kliniğine doğrudan katkıda bulunup bulunmadığı konusu netlik kazanmamış bir sorudur.

2.4. Kronik Böbrek Yetmezliğinde Tedavi

Ulusal Böbrek Vakfı (NKF) tarafından hazırlanan klavuzda önerilen tedavi planı aşağıdaki gibi olmalıdır: 1. Altta yatan hastalığın tedavisi yapılmalıdır, 2. Böbrek yetmezliğinin ilerlemesini hızlandıran etmenlerin kontrolü, böbrek yetmezliği ilerlemesinin yavaşlatılmalıdır, 3. Böbrek fonksiyonlarında azalmaya bağlı olarak meydana gelen sorunlar önlenmeli ve tedavi edilmelidir, 4. SDBY evresindeki hastalara renal replasman tedavisinin uygulanmalıdır (101).

Tablo 2.8. Kronik böbrek yetmezliğinde tedavi prensipleri (101).

1. Uygun diyet, uygun sıvı
2. Hipertansiyon tedavisi
3. Kardiyovasküler riskin azaltılması
4. Anemi tedavisi
5. Üremik kemik hastalığının önlenmesi ve tedavisi
6. Aşılama
7. Malnütrisyonun önlenmesi ve tedavisi, vitamin kullanımı, ortaya çıkmış sorunların tedavisi
8. Nefrotoksik ilaçlardan kaçınılması ve ilaç dozlarının böbrek yetmezliği derecesine göre ayarlama

SDBY’de diyaliz veya böbrek nakli tedavide kullanılır. 2016 yılı sonu itibariyle Türkiye’de toplam 74475 hastaya RRT uygulandığı belirlenmiştir. RRT seçenekleri hemodiyaliz, periton diyalizi ve transplantasyondur. Çoğunlukla uygulanan RRT tipi %76.12 oranı ile hemodiyalizdir (3).

Tablo 2.9. Türkiye SDBY tedavi seçeneklerinin dağılımı.

Tedavi Türleri	Sayı	Yüzde (%)
Hemodiyaliz	56687	76.12
Transplantasyon	14280	19.17
Periton Diyalizi	3580	4.71
Toplam	74475	100.00

2.4.1. Hemodiyaliz

Hemodiyaliz, hemodiyaliz cihazı aracılığı ile uygun diyaliz solüsyonu ve hastanın kanı arasında sıvı-solüt değişimine dayanan bir tedavi şeklidir. Bu yöntemde, kan vücut dışına alınarak, diyalizör içindeki sentetik bir yarı geçirgen membran vasıtasıyla diyalizat ile karşılaştırılmakta ve diyaliz işlemi sonrasında sıvı ve solüt içeriğinden temizlenen kan tekrar vücut içine alınmaktadır (Şekil 2.12) (24). Hemodiyalizde, atıklar ve fazla su, yarı geçirgen bir zar içeren ve diyalizör denen bir dış filtre kullanılarak çıkarılır. Atıkların uzaklaştırılması, kan akışının bir yönde olduğu ve diyalizör akışının ters yönde olduğu bir zıt akımlı akış gradyanı oluşturularak yapılır.

Diyalizde yer alan temel ilke, yarı geçirgen bir zar boyunca çözünen parçacıkların hareketi veya yayılmasıdır (difüzyon). Üre ve kreatinin gibi metabolik

atık ürünleri, dolaşımdaki konsantrasyon gradiyentini diyalizat [(sodyum bikarbonat (NaHCO_3^-), sodyum klorür (NaCl), asit konsantresi ve deiyonize su] içine difüze etmektedir. Diyalizat içine difüzyon sırasında, parçacıkların boyutu, membran boyunca difüzyon hızını belirler. Çözünmüş parçacık büyüklüğü ne kadar büyükse, zar boyunca difüzyon hızı o kadar yavaş olur (102).

Hastaya hemodiyaliz işleminin uygulanabilmesi için yeterli kan akımının (erişkinlerde dakikada 200- 600 mL) sağlanması gereklidir. Yeterli kan akımını sağlamak amacıyla hastaya kalıcı veya geçici vasküler giriş yolu açılır (24).



Şekil 2.12. Hemodiyaliz cihazı

2.4.2. Hemodiyaliz hastalarında diyaliz yeterliliği

2.4.2.1. Biyokimyasal değerlendirme

Hemodiyaliz yeterliliğinde $\text{BUN} < 70$ mg/dL kreatinin düzeyinin < 15 mg/dL olması kullanılabilir fakat bu iki parametre hastanın beslenmesinden vücut kas kitlesinden etkilendiği için yanıltıcı olabilir. $\text{Kt/V}_{\text{üre}}$ (diyaliz süresi ile çarpılan ve üre dağılım hacmi için normalize edilmiş üre temizliği) veya üre azaltma oranı (URR), hemodiyaliz tedavisi uygulanan SDBY hastalarında diyaliz yeterliliğini değerlendirmek için yaygın olarak kullanılmaktadır (103,104). $\text{Kt/V}_{\text{üre}}$ veya URR'de ifade edilen diyaliz dozu, hemodiyaliz hastalarında morbidite ve mortalitenin belirlenmesinde önemli bir göstergedir. NKF-KDOQI klinik uygulama klavuzlarına göre, rezidüel böbrek fonksiyonu az olan veya hiç olmayan üç haftalık hemodiyaliz

hastaları için önerilen minimum $Kt/V_{\text{üre}}$ düzeyi 1.2'dir (%65'lik bir URR'ye eşdeğer) (105).

Üre kinetiği modeli: Gotch ve Sargent tarafından 1985 yılında, diyaliz sırasındaki ürenin azalmasını yeterlilikte esas alan ve bunu ilgili parametreler ile ifade eden matematik bir model olarak $Kt/V_{\text{üre}}$ şeklinde formüle edilen üre kinetik modeli geliştirilmiştir (106). $Kt/V_{\text{üre}}$ 'nin hesaplanması temelde kolaydır. K diyalizörün üre klirensidir (her diyalizör için invitro çalışmalarla tespit edilmiştir), t diyaliz süresine işaret eder (doğrudan ölçülebilir), V ürenin dağılım hacmidir (vücut ağırlığı ve boy/yüzey alanından hesaplanır). Belirli bir $Kt/V_{\text{üre}}$ oranı için gerekli diyaliz süresi hasta için hesaplanabilir. $Kt/V_{\text{üre}}$ değeri 1.0–1.2 arasında iken morbidite oranı düşük, 0,8'in altında morbidite oranı yüksektir (107,108). Yeterli diyalizle hedef $Kt/V_{\text{üre}}$ değerine ulaşıldığında hastaların yaşam süresi artmıştır. Öte yandan $Kt/V_{\text{üre}}$ değerini belirleyen esas değişkenin diyaliz sırasında kan üre konsantrasyonunda meydana gelen düşme (percent reduction of urea - PRU) olduğu gösterilmiş ve bundan faydalanılarak $Kt/V_{\text{üre}}$ değerini hesaplamayı sağlayan çeşitli basitleştirilmiş formüller geliştirilmiştir (109).

Üre azalma oranı (URR): Toksik moleküllerin tamamı tanımlanmamış olduğundan toksik solütleri temsil için çok uygun bir marker olan “üre” diyaliz yeterliliği için model olarak kullanılmıştır. Ürenin diyaliz yeterliliği ölçümünde marker olarak seçilmesi nedenleri; düşük moleküler ağırlığa (60 Da) sahip olması, üremide kanda yükselmesi, tek havuz modellemesi için kompartmanlar arası geçişinin hızlı olması, diyaliz membranını kolay geçmesi, tüm vücut sıvılarına dağılması, kanda ve diyalizat sıvısında kolay ve konsantrasyonun kesine yakın doğrulukla ölçülmesi, protein metabolizmasının son ürünü olması ve diyetdeki protein alımıyla korele olmasıdır. Bu metot, diyaliz dozunu basit bir şekilde ölçebilir. Yapılan birçok çalışmada URR hasta sağ kalımıyla ilişkili bulunmuştur fakat URR, UF'yi hesaba katmadığından dolayı hemodiyaliz yeterliliğini tespit etmede kısıtlılık taşır (23).

2.5. Oksidatif Stres ve KBY İlişkisi

2.5.1. Oksidatif stres

Oksidatif stres, antioksidan savunma mekanizmaları ve oksidan ürünler arasındaki dengesizlik olarak tanımlanmaktadır. Oksidanlar reaktif ürünlerdir ve reaktif oksijen türleri (ROS) ve reaktif nitrojen ürünleri (RNS) olarak iki gruba ayrılırlar. ROS; süperoksit radikalleri (O_2^-), nitrik oksit (NO), peroksit radikalleri (ROO^*), hidrojen peroksit (H_2O_2), hidroksil radikalleri (OH^*) ve hipklorit radikallerini kapsar (20). Alkoksil (RO^-), hidroksil (HO^-), peroksil (ROO^-), azot dioksit (NO_2^-), nitrik oksit (NO^-) ve süperoksit (O_2^-) radikal olan oksijen türevi bileşikler iken süperoksit (O_2^-), hidrojen peroksit (H_2O_2), lipid hidroperoksit (LOOH), peroksinitrit ($ONOO^-$), hipoklorid (HOCl) ve ozon (O_3) radikal olmayan oksijen türevi bileşiklerdir.

Serbest radikaller, organizmada normal hücre metabolizması sırasında oksidasyon ve redüksiyon reaksiyonları sırasında oluşabilir veya çeşitli dış kaynaklı faktörlerle (stres, radyasyon, ksenobiyotikler vs.) de oluşabilir. Mitokondrial elektron transport sistemi (ETS), ksantin oksidaz, sitokrom P-450, triptofan dioksijenaz, prostoglandin sentetaz, lipooksijenaz, hemoglobin, flavoproteinler, lipid peroksidasyonu, entoksikasyon, iskemi ve travma gibi durumlar, katekolamin ve antibiyotikler gibi moleküller serbest radikalleri oluşturabilirler (91,97).

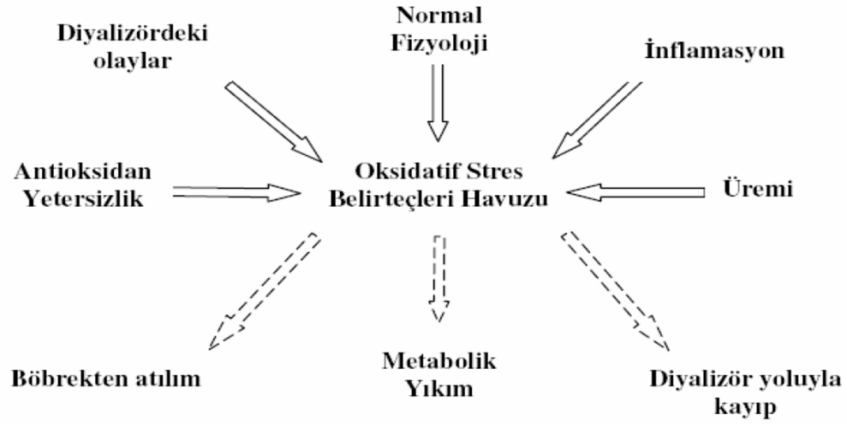
Tablo 2.10. Başlıca serbest radikal üretim kaynakları (102).

Endojen serbest radikal üretim kaynakları	Ekzojen serbest radikal üretim kaynakları
Mitokondriyal Elektron Transport Sistemi (ETS)	İlaçlar
Endoplazmik Retikulumdaki sitokrom P-450 sistemi	Sigara Dumanı
Redoks Döngüsü	Radyasyon
Otooksidasyon	Kanserojen Maddeler
Oksidan Enzimlerin Reaksiyonları	Pestisitler
Araşidonik Asit Metabolizması	Zehirli Gazlar
Fagositoz	

ROS üretimi ve antioksidan savunma arasındaki dengenin oksijen radikalleri lehine bozulması ile ortaya çıkan oksidatif stres, karsinogenez, yaşlanma ve mutagenizde rol oynayarak ateroskleroz, inme, diyabet, preeklampsi, kalp yetmezliği ve kanser gibi birçok hastalığın ortaya çıkmasına yol açmaktadır (18).

2.5.2. KBY ve oksidatif stres ilişkisi

KBY, neden-sonuç ilişkisi bilinmeyen oksidatif stres ile seyreden klinik tablolardan biridir. KBY'de ROS üreten başlıca oksidatif yollar yıllardır araştırılmaktadır. Böbrekte, ROS oluşturan hücreler: glomerüler hücreler (endotel, mezanşial, epitel), infiltran nötrofiller, trombositler, monosit ve makrofajlardır. Hemodiyaliz işlemi sırasında kanın yapay bir yüzey olan diyaliz membranı ile teması, ROS oluşumunu arttırmaktadır. Diyaliz hastalarında; üremik durum, diyaliz membranı ve diyalizatın bakteriyel kontaminasyonu oksidatif strese yol açabilecek üç temel mekanizmadır. Oksidatif stresin idame diyaliz tedavisi alan ve almayan KBY hastalarında yükselmiş olduğunu gösteren çeşitli çalışmalar bulunmaktadır. Normal popülasyonda oksidatif stres nedeni olan DM, HT, dislipidemi, yaşlanma, ve sigara gibi faktörler hemodiyaliz hastalarının oksidatif stres hasarını daha da artırır (110-112).



Şekil 2.13. Oksidatif stres belirteçleri havuzunu etkileyen faktörler.

Oksidatif stresin hastalıkların patogenezi veya progresyonundaki rolünü anlayabilmek için, uygun belirteçlerin kullanılması gereklidir. ROS kaynaklı oksidatif hasar en fazla protein, lipit ve nükleik asit gibi biyolojik molekülleri etkilediğinden; oksidatif stresin belirlenmesinde, genellikle bu biyomoleküllerin oksidatif ürünlerine yönelik testler uygulanmaktadır.

Tablo 2.11. Oksidatif stres ve antioksidan bileşikler.

Oksidatif stres belirteçleri	Antioksidan Belirteçleri
Lipid Peroksidasyonu	Enzimatik
Malondialdehit	Glutasyon peroksidaz
Tiyobarbutirik asit reaktif maddeler	Katalaz
Akrolein	Süperoksit dismutaz
4-hidroksinenal	Enzimatik olmayan
ileri lipit oksidasyon ürünleri	Albumin
Protein Oksidasyonu	Glutasyon
Karbonhidrat oksidasyonu	Ferritin
İleri glikasyon ürünleri	Vitamin C
Nükleik asit oksidasyonu	Vitamin E
8-hidroksi 2-deoksiguanozin	Transferrin

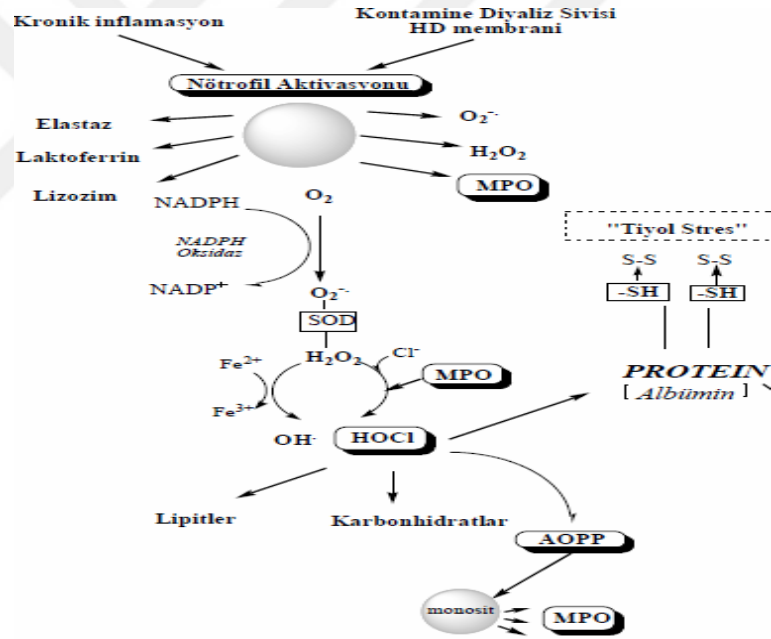
2.5.2.1. Hemodiyalizin oksidan düzeyi üzerine etkisi

Bazı fizyolojik mediyatörlerin doğrudan veya dolaylı olarak böbrek hasarına neden olduğu belirlenmiştir. Bu mediyatörler arasında trombositler, nötrofiller, glomerüler hücreler, koagülasyon ve kompleman sistemleri, reaktif oksijen türleri, sitokinler, biyoaktif lipitler ve nitrik oksit yer almaktadır. Böbreklerdeki, glomerüler hücrelerin, nötrofillerin, monosit/makrofajların ve trombositlerin normal fonksiyonları esnasında ortaya çıkan reaktif oksijen türleri, renal hücrelerin enerji üretiminde ve transport fonksiyonlarında hasara neden olurlar, bununla birlikte yapısal hasarın oluşumundan ve proteinlerin glomerüler geçirgenliğinin artmasından sorumludur. Üremik hastalarda yüksek düzeydeki oksidatif stresin ve doku hasarının başlıca kaynağı olarak nötrofil-MPO-HOCl ile katalizlenen oksidatif reaksiyonlar olduğu ileri sürülmektedir. Bu nedenle, KBY hastalarında yaygın bir durum olan inflamasyon ile böbrek hasarı progresyonu arasında doğrudan ilişki kurulabilmektedir (113). Diyaliz tedavisinde kullanılan membran veya kontamine diyalizat sıvıları tarafından inflamatuvar yanıtta sorumlu olan nötrofillerin aktive edilmesinin ardından, PMNL'de solunum patlaması meydana gelir (18). Burada rol oynayan NADPH oksidaz, SOD, NOS ve MPO gibi enzimler tarafından O_2^- , H_2O_2 , HOCl ve NO gibi oksidatif hasara neden olan bileşikler oluşturulur. Oksidatif strese yol açarak böbrek hasarına neden olan bir diğer mekanizma ise, diyalizörlerin alternatif kompleman yolağını aktive etmesiyle gerçekleşir. Bu yolakta, IgG ve kompleman elemanlarının diyaliz membranına bağlanmasıyla, granülositler için

biyoaktif yüzey oluşturduğu ve membranla temas eden nötrofillerde aktivasyon ve degranülasyonun indüklendiği varsayılmaktadır.

Hemodiyaliz tedavisi alan hastalardaki yukarıda sayılan nedenlere ek olarak ROS miktarında artışa yol açan diğer faktörler şunlardır:

1. Uygulanan diyaliz tedavisi ile birikmiş olan üremik toksinlerin tamamının uzaklaştırılmaması,
2. Ekstrakorporal dolaşıma yeniden maruz kalınması,
3. Proinflamatuvar sitokinlerin sentezinin uyarılması ve uzaklaştırılmasının azalması, 4. Belirli miktarda bakterilerin geri sızması
5. Regüler diyaliz için kullanılan sıvıda artan endotoksin düzeyinden kaynaklanan endotoksemi.



Şekil 2.14. KBY ve hemodiyaliz tedavisinde oksidasyon yolları (89).

KBY tedavisinde diyaliz uygulanan hastaların klinik bulguları incelendiğinde ise; okside/redükte albümin oranındaki artışın, oksidatif stres ile ilişkili oluşu belirtilmiştir. Ayrıca tedavi sırasında kullanılan diyalizatın yüksek glukoz içeriğinin de karbonil ve oksidatif stres ile ilişkili olabileceği öne sürülmüştür. Diyalizatın, otooksidasyon ve/veya ısıtma ile sterilizasyon işlemi sırasında glukoz yıkım ürünlerinin arttığı ve glikasyon reaksiyonlarıyla AGEs (ileri glikasyon son ürünleri)

oluşumunu hızlandırdığı düşünülmüştür. Diğer bir replasman tedavisi yöntemi olan renal transplantasyon operasyonu sonrasında SDBY hastalarındaki oksidatif stres ve inflamasyon belirteçlerinin, sağlıklı kişilerin plazma düzeylerine yakın olduğu belirlenmiştir.

2.5.2.2. Hemodiyaliz antioksidan düzeyi üzerine etkisi

Hemodiyaliz tedavisinde üremik toksinler uzaklaştırılırken, eser elementler ve hidrofobik yapıda, proteine bağlı olmayan düşük molekül ağırlığındaki bileşikler de diyalizat sıvısına geçer ve bu durum serum düzeylerinin azalmasına yol açar. Glutasyon peroksidaz (GSH-Px) için esansiyel olan selenyum, bu eser elementlerden birisidir. Antioksidan vitaminlerden olan vitamin C ve E diyalizat sıvısına geçer ve bu durum plazmada oksidatif hasarın artışına yol açar. Hemodiyaliz tedavisi plazmada GSSG-Red, GSH-Px ve SOD gibi antioksidan enzimlerinin aktivitesinde azalmaya neden olmaktadır. Bu azalma, böbreklerde bu enzimlerin sentezinin azalmasına veya üremik toksinlerin enzimlerin protein yapılarında değişikliğe yol açmasından kaynaklanabilir. Yapılan çalışmalar sonucunda, MPO'dan kaynaklanan hipoklorik asidin GSH-Px'i inaktive ettiği gösterilmiştir.

Farklı oksidan ve antioksidan moleküllerin serum (veya plazma) konsantrasyonları laboratuvarlarda ayrıca ölçülebilir, ancak ölçümler zaman alıcı, emek gerektiren, karmaşık ve masraflı tekniklerdir (114). Farklı oksidan moleküllerinin ayrı olarak ölçülmesi pratik değildir ve oksidan etkileri ilâve olduğundan, bir numunenin toplam oksidan durumu (TOS) ölçülür. Ayrıca toplam peroksit (TP), serum oksidasyon aktivitesi olarak adlandırılır (SOA), reaktif oksijen metabolitleri (ROM) veya diğer bazı eş anlamlı isimler ile adlandırılır (114-116). Bir numunenin toplam antioksidan kapasitesi ölçülür ve bu toplam antioksidan kapasite (TAK), toplam antioksidan statüsü (TAS), toplam antioksidan aktivite (TAA), toplam antioksidan güç (TAOP) veya toplam antioksidan yanıt olarak adlandırılmaktadır (117-120). OSİ (Oksidatif stres indeksi), oksidatif stres derecesinin bir indiktor parametresidir. Total antioksidan ve total oksidan seviyeyi gösteren kitler kullanılarak OSİ hesaplanabilir. Birimi Arbitrary unit'tir (119).

3. GEREÇ VE YÖNTEM

Bu çalışma Abant İzzet Baysal Üniversitesi (AİBÜ) Tıp Fakültesi Tıbbi Biyokimya Anabilim Dalında Aralık 2017 ile Mart 2018 tarihleri arasında yapılmıştır.

3.1. Etik Kurul Onayı

Abant İzzet Baysal Üniversitesi (AİBÜ) Klinik Araştırmalar ve Etik Kurulu'nun 30.11.2017 tarih ve 192 sayılı kararı ile çalışmanın etik kurallara uygun olduğuna dair onay alınmıştır.

3.2. Örnek Toplanması ve Dışlama Kriterleri

Bu çalışmaya Bolu ilinde yaşayan 25 KBY hastası ve 25 sağlıklı gönüllü olmak üzere toplam 50 kişi dahil edilmiştir. Çalışmanın hasta grubu için, AİBÜ Bolu İzzet Baysal Eğitim ve Araştırma Hastanesi hemodiyaliz ünitesinde rutin olarak hemodiyaliz cihazına (Fresenius 4008 B, Fresenius Medical Care, Bad Hamburg, Almanya) bağlanan ve düzenli takipleri yapılan 25 kişi seçilmiştir. Hasta grubu ile demografik olarak benzer özellikte olan 25 kişilik kontrol grubu ise hastanemizin Merkez Laboratuvarı, Kan Alma Ünitesine rutin kontrol için gelenler veya hasta yakınları arasından sistemik herhangi bir hastalığı olmayan kişilerden oluşturulmuştur.

Çalışma grubuna dahil edilen hemodiyaliz hastaları seçilirken, en az 3 aydır hemodiyaliz tedavisi alan hastalar tercih edilmiştir. Akut böbrek yetmezliği, kronik respiratuar yetmezliği, nefrotik sendromu, malignite, son dönem karaciğer hastalığı, akut enfeksiyonu olanlar, acil müdahaleyi gerektiren herhangi bir sağlık problemi olan kişiler, alkol/sigara kullananlar, antioksidan takviyesi alanlar ve hamileler çalışma dışında tutulmuştur. Kriterlere uygun hastalar, çalışmaya dahil edilmeden

önce araştırma hakkında bilgilendirilerek ve ‘‘Bilgilendirilmiş Gönüllü Olur Formu’’ okutulup, onay alınmasının ardından çalışmaya dahil edilmiştir.

Deney grubunda yer alan hemodiyaliz hastalarının KBY’nin yanı sıra diğer hastalıkları (hipertansif nefropati, diyabetik nefropati, analjezik nefropati, nefrektomi, polikistik böbrek hastalığı vs.) belirlenmiştir. Hastaların rutin aylık tetkik günü takiplerinde bakılan rutin laboratuvar tahlilleri ve demografik verileri kaydedilmiştir.

3.3. Kan Örneği Alım Prosedürü

Hemodiyalizin yapıldığı gün, rutin hemodiyaliz hastalarından diyaliz öncesi ve diyaliz sonrasında kan alımı bir saat içinde hemodiyaliz ünitesinde gerçekleştirilmiştir. Kontrol grubunun venöz kan örnekleri 12-14 saatlik gece açlığından sonra, sabah saatlerinde oturur vaziyette alınmıştır (AİBÜ Merkez Laboratuvarı, Kan Alma Ünitesi). Serum eldesi için pıhtı aktivatörü içeren jel separatörlü kuru tüpler (Vacuette, Greiner Bio-one GmbH, Kremsmünster, Avusturya) kullanılmıştır. Kan örnekleri AİBÜ Tıp Fakültesi Tıbbi Biyokimya laboratuvarında 1250 x g’de, 10 dakika santrifüj edilerek serumları ayrılmıştır. Alikotlanan serumlar, -80° C’de dondurucuda (HERA Freeze, Thermo Fisher Scientific, Waltham, Massachusetts, ABD) saklanmıştır.

3.4. Kullanılan Cihazlar ve Kalite Kontrolü

Laboratuvar çalışmaları AİBÜ Tıp Fakültesi Tıbbi Biyokimya Araştırma Laboratuvarı’nda yapılmıştır.

Ölçümler sırasında kullanılan cihazlar;

1. Kan Sayım Cihazı; Cell Dyn 3700 (Abbott, IL, ABD)
2. Otoanalizörler; Architect c8000 (Abbott, Chicago, IL, ABD) Architect i2000 SR (Abbott, Chicago, IL, ABD)
3. Kan gazı cihazı; Rapidlab 1265 (Siemens Medical Diagnostics, Bayer, Tarrytown, New York, USA)
4. Diyaliz cihazı; Fresenius 4008 B (Fresenius Medical Care, Bad Hamburg, Almanya)

5. Santrifüj; NF048 ve NF800 (Nüve, Ankara, Türkiye)
6. Dondurucu; HERA Freeze -86°C (Thermo Fisher Scientific, Waltham, Massachusetts, ABD)
7. ELISA mikropalak okuyucu; Benchmark Plus Mikropalak Okuyucu (Biorad, Segrate-Milano, İtalya)
8. Hassas terazi; XB 220A (Precisa Gravimetrics AG, Dietikon, İsviçre)
9. Otomatik pipetler (Eppendorf AG, Hamburg, Almanya)

3.5. Kullanılan Kimyasallar

Serum örneklerinin antioksidan aktivitesi tayininde kullanılmak amacıyla kullanılan bakır(II) klorür dihidrat ($\text{CuCl}_2 \cdot 2\text{H}_2\text{O}$), neokuproin (2,9-dimetil 1,10 f nantrolin), amonyum asetat (NH_4Ac), etil alkol, troloks [(±)-6-Hidroksi-2,5,7,8-tetrametilkroman-2-karboksilik asit] ve trikloroasetik asit (TCA) SIGMA firmasından sağlanmıştır.

3.6. Biyokimyasal Parametrelerin Ölçümü

Çalışma günü analizden hemen önce dondurulmuş örnekler aşamalı olarak çözdürülmüştür. Tekrarlanan dondurma ve çözme işleminden kaçınılmıştır. Tüm standartlar, kontroller, kitler ve serumlar kullanmaya başlamadan önce oda ısısına (18-26 °C) getirilmiştir. Hemogram ve kan gazı analizleri kan alma işlemini takiben 30 dakika içerisinde gerçekleştirilmiştir. Hasta ve kontrol grubuna ait serum örnekleri aynı gün ve standart laboratuvar metotlara göre çalışılmıştır. Hastaların değerlendirilmesi amacıyla, KBH-KMB için: iPTH, FGF23, 25 (OH) D, kalsiyum, fosfor; renal durumun gösterilmesi için: üre, ürik asit, kreatinin BUN, sodyum, potasyum, klor; demir durumunun gösterilmesi için: demir, demir bağlama kapasitesi ve ferritin; inflamasyonun gösterilmesi için: CRP (C- reaktif protein); karaciğer durumunun değerlendirilmesi için: alkalen fosfataz (ALP), alanin aminotransferaz (ALT), albümin; metabolik asidozun değerlendirilmesi için pH ve HCO_3^- ve oksidatif stresin değerlendirilmesi için: TAK, TAS ve TOS ölçümleri yapılmıştır. Diyaliz yeterliliğini değerlendirmek için: $\text{Kt/V}_{\text{üre}}$, ve URR değerleri hesaplanmıştır.

Hemodiyaliz etkinliği Daugirdas formülüne ($Kt/V_{\text{üre}}$) göre hesaplanmıştır (106). Diyaliz özellikleri (NaCl, KCl, $MgCl_2$ ve glukoz miktarı), diyaliz süresi, diyaliz sıklığı, kan akış hızı vs. belirlenmiştir.

Demir, demir bağlama kapasitesi, CRP, fosfor, kreatinin, üre, albümin, ALP, ALT, glukoz, kalsiyum, potasyum, sodyum, total protein, ürik asit ölçümleri Architect c8000 otoanalizöründe ve 25(OH) Vitamin D, ferritin ve iPTH ölçümleri

Architect i2000SR cihazında üreticinin talimatları doğrultusunda gerçekleştirilmiştir. Serum pH ve HCO_3^- düzeyleri Rapidlab 1265 kan gazı cihazında ve tam kan sayımı (hemoglobin, hemotokrit) Cell Dyn 3700 cihazında çalışılmıştır.

Estimated GFR (eGFR), CKD-EPI formülü kullanılarak hesaplanmıştır. $Kt/V_{\text{üre}}$, üreden temizlenen plazma miktarının üre dağılım hacmine bölünmesi ile hesaplanmıştır. K: İn vitro şartlarda üretici firmanın hesapladığı prospektüste verilen klirenstir. t: Diyaliz seansının dakika olarak süresidir. V: Ürenin dağılım hacmidir, kuru vücut ağırlığı temel alınarak %55-60'ının total vücut sıvısı olduğundan hareketle hesap edilir. $Kt/V_{\text{üre}}$ değerı Daugirdas formülü kullanılarak hesaplanmıştır (106). TDBK, demir ve demir bağlama kapasitesi değerlerinin toplamı kullanılarak hesaplanmıştır. Transferrin satürasyonu; [(Demir değerı)/(TDBK değerı) x 100] formülü kullanılarak hesaplanmıştır (121). Delta değişim oranları (Δ) bir parametrenin iki farklı ölçümde hangi oranda değiştiğini göstermektedir ve [(İkinci ölçüm değerı) – (İlk ölçüm değerı) / (İlk ölçüm değerı) x 100] formülü kullanılarak hesaplanmıştır (122).

3.6.1. FGF23 ölçümü

Serum FGF23 düzeyi Elabscience human FGF23 ELISA kiti (Katalog no: E-EL-H1116, Elabscience, Houston, Texas, ABD) kullanılarak ölçülmüştür. Bu ELISA kiti Sandwich-ELISA yöntemine dayanmaktadır. Kit iğerisindeki mikro ELISA plakası, insan FGF23'e özgü bir antikor ile önceden kaplanmıştır. Numuneler ve standartlar, uygun mikro ELISA plaka kuyucuklarına eklenir ve spesifik antikor ile

kombine edilir. Daha sonra, insan FGF23 ve Avidin-Horseradish Peroksidaz (HRP) konjugatına özgü bir biyotinlenmiş antikorlar her bir kuyucuğa eklenir ve inkübe edilir. İnkübasyondan sonra, serbest bileşenler yıkanarak uzaklaştırılır. Daha sonra Substrat reagent her kuyuya eklenir. Sadece insan FGF23, biyotinlenmiş tespit antikoru ve Avidin-HRP konjugatı içeren kuyular mavi renkte görünür. Enzim substrat reaksiyonuna stop solüsyon (sülfirik asit) ilave edilerek sonlandırılır ve sarı renk oluşumu gözlenir. Rengin oluşumuna bağlı olarak 450 nm'deki absorbans artış oranı FGF23 konsantrasyonu ile doğru orantılıdır.

Üretici firma tarafından testin tekrarlanabilirliği < %10, duyarlılığı 9.375 pg/mL, ölçüm aralığı yetişkin serum örneği için 15.625-1000 pg/mL olarak bildirilmiştir. Test sonuçları 1000 pg/mL, 500 pg/mL, 250 pg/mL, 125 pg/mL, 62.5 pg/mL, 31.25 pg/mL ve 15.625 pg/mL standartlar kullanılarak oluşturulan logaritmik kalibrasyon eğrisi ile hesaplanmıştır. Ölçümler 450 nm'de yapılmıştır.

3.6.2. İntakt PTH ölçümü

Serum iPTH düzeyi enzimatik yöntem ile Abbott ticari kiti (Chicago, IL, ABD) kullanılarak ölçülmüştür (Katalog no: 8K25). Test prensibi; Architect iPTH tetkiki, Chemiflex adı verilen esnek tetkik protokolleri ile CMIE (Chemiluminescent microparticle immunoassay) teknolojisini kullanan insan serum ve plazmasında bulunan intakt PTH'ın kantitatif tayinini yapan iki adımlı bir sandviç immüno tetkiktir. 1) Numune, tetkik diluenti ve anti-PTH kaplı paramanyetik mikropartiküller birleştirilir. Numunede bulunan iPTH, anti-PTH kaplı mikropartiküllere bağlanır. 2) Yıkamanın ardından, anti-PTH akridinyum işaretli konjugat eklenerek bir reaksiyon karışımı elde edilir. 3) Başka bir yıkama döngüsünün ardından, reaksiyon karışımına pre-trigger ve trigger çözeltileri ilave edilir. 4) Ortaya çıkan kemilüminesan reaksiyon bağıl ışık birimleri (RLU'lar- relative light units) olarak ölçülür. Numunedeki iPTH miktarı ve Architect iSystem optik sistemi tarafından saptanan RLU'lar arasında doğrudan bir ilişki vardır.

Testin doğrusallığı 65.6-2257.0 pg/mL olarak verilmiştir. Üretici firma tarafından testin çalışma içi tekrarlanabilirliği düşük, orta ve yüksek serum havuzlarında sırasıyla %8.7, %4.1 ve %4.1 olarak bildirilmiştir ve kitin analitik duyarlılığı ≤ 1 pg/mL, referans aralığı <68 pg/mL (97.5 persentil) olarak verilmiştir.

3.6.3. Kalsiyum ölçümü

Serum kalsiyum düzeyi enzimatik yöntem ile Abbott ticari kiti (Chicago, IL, ABD) kullanılarak ölçülmüştür (Katalog no: 7D74-20). Testin prensibi, kalsiyum analizi Ca^{+2} iyonlarının mavi-mor renkli bir bileşeni oluşturmak üzere Arsenazo III ile reaksiyona girmesi prensibine dayanmaktadır. Bu metotta Ca^{+2} -Arsenazo III kompleksinin absorbansı 660 nm'de ölçülmektedir. Reaksiyon karışımının absorbansındaki artış numunedeki Ca^{+2} konsantrasyonu ile orantılıdır.

Testin doğrusallığı 2-24 mg/dL, LOD (limit of detection) değeri 0.5 mg/dL, LOQ (limit of quantification) değeri 1 mg/dL'dir. Üretici firma tarafından testin tekrarlanabilirliği düşük ve yüksek serum havuzlarında sırasıyla çalışma içi %0.6, %0.5 ve çalışma arası %0.2, %0.3 olarak bildirilmiştir. Ölçüm yapılan kitin analitik duyarlılığı 0.17 mg/dL, ölçüm yapılan kitin referans aralığı yetişkin serum örneği için 8.4-10.2 mg/dL olarak verilmiştir.

3.6.4. Kreatinin ölçümü

Serum kreatinin düzeyi, kinetik alkalın pikrat yöntemi ile Abbott ticari kiti (Chicago, IL, ABD) kullanılarak ölçülmüştür (Katalog no: 3L81). Birinci reaktif, sodyum hidroksit (0.8 mol/L), ikinci reaktif ise pikrik asit (24 mmol/L) içermektedir. Alkali pH' da, numunede bulunan kreatinin reaktifteki pikrat ile reaksiyona girerek kreatinin-pikrat kompleksi oluşturur. Bu kompleksin oluşması sebebiyle 500 nm'de absorbans artışı oranı numunedeki kreatinin konsantrasyonu ile doğru orantılıdır.

Serum kreatininin 0.20 ila 37 mg/dL (17.ila 3,270.8 μ mol/L) aralığında lineer olduğu bildirilmiştir. LOD değeri serum için 0.05 mg/dL, LOQ değeri 0.1 mg/dL ve

kitin referans aralığı yetişkin erkek serum örneği için 0.72-1.25 mg/dL, kadın için 0.57-1.11 olarak verilmiştir.

3.6.5. Sodyum, potasyum ve klor ölçümü

Serum sodyum, potasyum ve klor düzeyi Abbott ticari kiti (Chicago, IL, ABD) kullanılarak ölçülmüştür (Katalog no: 2P32). Reaktif kiti olarak tekli sıvı reaktif kiti bulunmaktadır. Testin prensibinde, indirekt ISE (iyon selektif elektrod) metodu kullanılmaktadır. Sodyum, potasyum ve klorür için iyon seçici elektrotlar bu iyonların her biri için selektif membranlar kullanır. Nernst denklemine uygun olarak referans ve ölçüm elektrotlarının arasındaki membranlarda bir elektrik potansiyeli (voltaj) gelişir. Voltaj önceden belirlenmiş kalibratör voltajları ile kıyaslanır ve iyon konsantrasyonlarına dönüştürülür.

Sodyum için, ölçüm yapılan testin doğrusallığı 100-200 mmol/L, analitik duyarlılığı ≤ 1.5 , referans aralığı yetişkin serum örneği için 136-145 mmol/L olarak verilmiştir. Üretici firma tarafından testin tekrarlanabilirliği düşük ve yüksek serum havuzlarında sırasıyla çalışma içi %1.3, %0.4 ve çalışma arası %0.0, %0.4 olarak bildirilmiştir. Ölçüm yapılan kitin analitik duyarlılığı ≤ 1.5 , referans aralığı yetişkin serum örneği için 136-145 mmol/L olarak verilmiştir.

Klor için, ölçüm yapılan testin doğrusallığı 50-150 mmol/L, analitik duyarlılığı ≤ 2.0 , referans aralığı yetişkin serum örneği için 98-107 mmol/L olarak verilmiştir. Üretici firma tarafından testin tekrarlanabilirliği düşük ve yüksek serum havuzlarında sırasıyla çalışma içi %1.3, %0.4 ve çalışma arası %0.0, %0.4 olarak bildirilmiştir.

Potasyum için, ölçüm yapılan testin doğrusallığı 1-10 mmol/L, analitik duyarlılığı ≤ 2.7 , referans aralığı yetişkin serum örneği için 3.5-5.1 mmol/L olarak verilmiştir. Üretici firma tarafından testin tekrarlanabilirliği düşük ve yüksek serum havuzlarında sırasıyla çalışma içi % 1.2, % 0.4 ve çalışma arası %0.0, %0.5 olarak bildirilmiştir.

3.6.6. Vitamin D ölçümü

Serum 25(OH) Vitamin D düzeyi enzimatik yöntem ile Abbott ticari kiti (Chicago, IL, ABD) kullanılarak ölçülmüştür (Katalog no: 3L52). 25(OH) vitamin D tetkiki, Chemiflex olarak adlandırılan esnek tetkik protokolleri ile CMIE teknolojisini kullanan insan serum ve plazmasında Vitamin D'nin kantitatif tespitinde bir örnek ön hazırlığını içeren geciktirilmiş tek adımlı bir immüno tetkiktir. Örnek ve ön işlem reaktifi birleştirilir. Ön işlenmiş örneğin bir alikotu bir reaksiyon karışımını oluşturmak için tetkik diluenti ve anti-vitamin D kaplı paramanyetik mikropartiküller ile birleştirilir. Örnekte mevcut vitamin D, anti-vitamin D kaplı partiküllere tutunur. İnkübasyondan sonra bir biotinleşmiş vitamin D anti-biotin akridinium etiketli konjugat bileşeni reaksiyon karışımına eklenir ve anti-vitamin D kaplı mikropartiküllerin boş bağlanma bölgelerine tutunur. Yıkamadan sonra pre-trigger ve trigger çözeltileri reaksiyon karışımına ilave edilir. Ortaya çıkan kemilüminesans, reaksiyon bağıl ışık birimleri (RLUs- relative light units) olarak ölçülür. Numunedeki vitamin D miktarı ve Architect iSystem optik sistemi tarafından saptanan RLU'lar arasında dolaylı bir ilişki vardır.

Testin doğrusalığı 8.0-160.0 ng/mL, testin LOD değeri 3.1 ng/mL, LOQ değeri 8.0 ng/mL'dir olarak bildirilmiştir. Ölçüm yapılan kitin referans aralığı yetişkin serum örneği için 8.0-160.0 ng/mL olarak verilmiştir.

3.6.7. Total oksidan status (TOS) ölçümü

Serumların total oksidan seviyeleri Rel Assay Diagnostics ticari kit (Katalog no: RL0024, Gaziantep, Türkiye) kullanılarak Architect c8000 otoanalizöründe ölçülmüştür. Plazma TOS düzeyleri Erel tarafından geliştirilen otomatik ölçüm yöntemi kullanılarak belirlenmiştir [21]. Bu yöntemde, numunede bulunan oksidanlar demir iyonu-o-dianisidin kompleksini ferrik iyonla okside eder. Oksidasyon reaksiyonu, reaksiyon ortamı içinde bol miktarda bulunan gliserol molekülleri ile güçlendirilir. Demir iyonu asidik bir ortamda ksilenol portakalı ile renkli bir kompleks yapar. Spektrofotometrik olarak ölçülebilen renk yoğunluğu, örnekte bulunan toplam oksidan molekül miktarı ile ilgilidir. Testin %CV değerleri,

üretici firma tarafından, $\pm\%10$, aralığı 4-6 $\mu\text{mol/L}$ olarak bildirilmiştir. Analiz, hidrojen peroksit ile kalibre edilmiş ve sonuçlar serum için $\mu\text{mol H}_2\text{O}_2 \text{ Eq./L}$ olarak verilmiştir (123).

3.6.8. Total antioksidan status (TAS) ölçümü

Total antioksidan seviye (TAS) Erel (119) ve CUPRAC (124) yöntemi ile çalışılmıştır.

A. Erel Yöntemi: Serum TAS düzeyi, Rel Assay Diagnostics ticari kit (Katalog no: RL0017, Gaziantep, Türkiye) kullanılarak Architect c8000 (Abbott, Chicago, IL, ABD) otoanalizöründe ölçülmüştür. Testin prensibi, numunedeki antioksidanların koyu mavi-yeşil renkli ABTS (2,2-azino-bis 3-ethylbenzothiazolin-6-sülfonik asit) radikalini renksiz indirgenmiş ABTS formuna indirgemesine dayanmaktadır. Spektrofotometrik olarak ölçülebilen 660 nm'deki absorbans değişikliği, numunenin toplam antioksidan seviyesiyle ilişkilidir. Test, bir vitamin E analogu olan Trolox Eşdeğeri olarak adlandırılan dengeli bir antioksidan standart solüsyon ile kalibre edilmiştir. Test sonuçları 1 mmol TroloxEqiv./L standardı kullanılarak hesaplanmıştır. Testin %CV değerleri, üretici firma tarafından, $\pm\%10$, aralığı 1.20-1.50 mmol/L olarak bildirilmiştir. Sonuçlar serum için mmol/L olarak verilmiştir.

B. CUPRAC: Cupric Reducing Antioxidant Capacity [bakır (II) iyonu indirgeme esaslı antioksidan kapasite]

Apak ve ark. (124) kromojenik bir yükseltgen olan Cu(II)- neokuproin (Nc) reaktifini kullanarak basit ve geniş alanda kullanılacak bir antioksidan kapasite tayin yöntemi geliştirmiştir. Bu reaktif, kararlı, hidrofilik ve lipofilik antioksidanlara cevap verebilen bir reaktiftir. Plazma antioksidanları, flavonoidler, gıda polifenolleri, C vitamini ve E vitamininin tayini için kullanılan bu metot Toplam antioksidan kapasiteyi (TAK) belirlemektedir. Bu metot, antioksidan bileşikler varlığında Cu(II)-

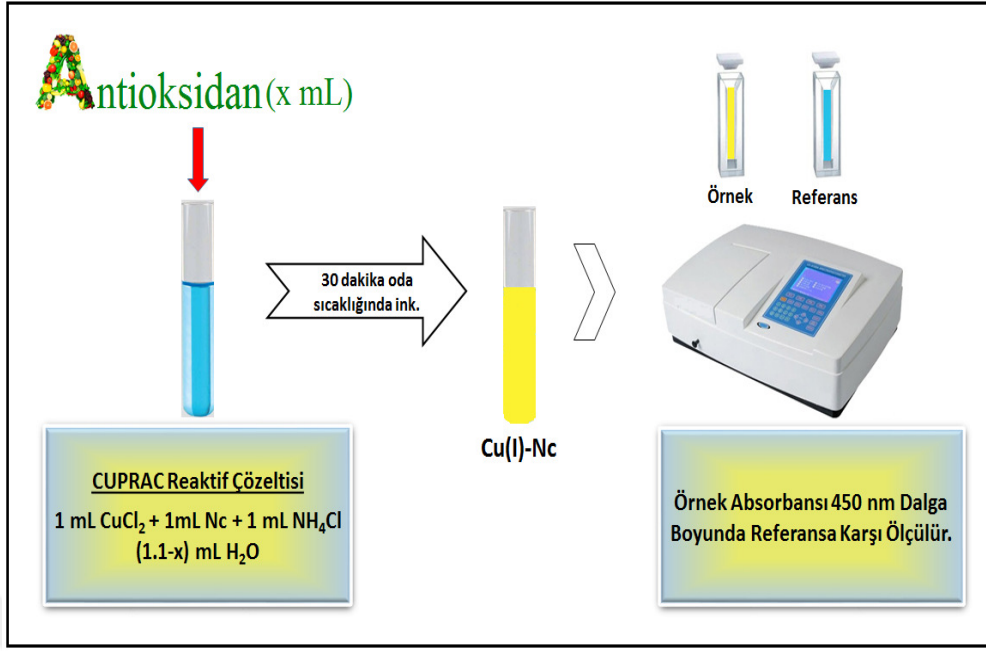
Nc kompleksinin renkli Cu(I)-Nc şelatına indirgenmesi ve bu şelatın maksimum ışığı soğurduğu 450 nm’de absorbans değerlerinin ölçülmesi esasına dayanmaktadır (124).

Bakır (II) klorür çözeltisi (1.0×10^{-2} M) ve amonyum asetat tamponu (1 M, pH=7) için distile su, neokuproin çözeltisi (7.5×10^{-3} M) ve TCA çözeltisi (%10, w/v) için etil alkol çözücü olarak kullanılıp uygun reaktifler hazırlanmıştır. Troloks (TR) antioksidan bileşiğinin stok çözeltisi (1.0×10^{-3} M) etanol ile hazırlanmıştır. $C_1 \cdot V_1 = C_2 \cdot V_2$ formülü kullanılarak stok çözeltilerden farklı derişimlerde standart antioksidan çözeltileri hazırlanmıştır (Tablo 3.1).

Tablo 3.1. Troloksun (TR) hacim-konsantrasyon değerleri.

Stok çözelti konsantrasyon (C_1)	İlk Hacim (V_1)	Son Hacim (V_2)	Son Konsantrasyon (C_2)
1×10^{-3} M	0.05 mL	4.1 mL	1.22×10^{-5}
1×10^{-3} M	0.10 mL	4.1 mL	2.44×10^{-5}
1×10^{-3} M	0.15 mL	4.1 mL	3.66×10^{-5}
1×10^{-3} M	0.20 mL	4.1 mL	4.88×10^{-5}
1×10^{-3} M	0.25 mL	4.1 mL	6.10×10^{-5}

Serum örneğinden 0.5 mL santrifüj tüpüne aktararak proteinlerin çöktürülmesi için üzerine TCA çözeltisi (%10, w/v) çözeltisinden 1 mL eklenip girdap karıştırıcıda iyice karıştırılmıştır. Çözelti 5000 rpm’de 10 dakika süre ile santrifüj edilmiştir. Süpernatant fazdan 0.5 mL’lik kısım alınarak 2 mL amonyum asetat tampon çözeltisi (1 M, pH=7) ile nötralize edilmiştir. Elde edilen serum ekstresinden 0.2 mL alınarak CUPRAC yöntemi uygulanmıştır (Şekil 3.1).



Şekil 3.1. CUPRAC yönteminin serum örneklerine uygulanması.

Test sonuçları 1.22×10^{-5} M, 2.44×10^{-5} , 3.66×10^{-5} , 4.88×10^{-5} ve 6.10×10^{-5} standartlar kullanılarak oluşturulan logaritmik kalibrasyon eğrisi ile hesaplanmıştır. Serum örneklerinde troloks eşdeğeri toplam antioksidan kapasite hesaplaması

$$\text{TAC (mM TR)} = A/\epsilon \times Vt/Vö \times S.f. \times 1000$$

formülü kullanılarak yapılmış ve sonuçlar mM TR olarak verilmiştir.

A: 450 nm’de ölçülen örnek absorbansı **ϵ :** TR bileşiğinin CUPRAC yöntemindeki molar absorblama katsayısı ($16700 \text{ L mol}^{-1} \cdot \text{cm}^{-1}$) **Vt:** CUPRAC ölçüm çözeltisinin toplam hacmi (4.1 mL) **Vö:** Örnek hacmi (mL) **S.f.:** Seyreltme faktörü (seyreltme yapılmadığında bu faktör “1” alınır).

3.6.9. Oksidatif stres indeksi (OSİ)

Total oksidant seviyenin total antioksidan kapasiteye (Erel yöntemi ile elde edilen) bölünmesiyle hesaplanmıştır. OSİ değerinin hesaplaması için TAS’ın birimi

$\mu\text{mol/l'ye}$ çevrilmiş ve TOS ($\mu\text{mol H}_2\text{O}_2 \text{ Eq/L}$) / TAS (mmol/Trolox Eq/L)*100 formülü kullanılmıştır (38).

3.7. İstatistiksel Analiz

Verilerin analizi SPSS (Statistical Package for Social Science) programında yapılmıştır. Tanımlayıcı istatistikler sürekli değişkenler için ortalama \pm standart sapma olarak, nominal değişkenler içinse gözlem sayısı ve % şeklinde ifade edilmiştir. Verilerin normal dağılıma uyup uymadıkları Kolmogorov-Smirnov test ile incelenmiştir. Sayısal değişkenler için tanımlayıcı istatistikler normal dağılım gösteren parametreler için ortalama \pm standart sapma olarak ifade edilmiştir. Normal dağılım göstermeyen parametreler ortanca \pm IQR (25.,75.) şeklinde ifade edilmiştir. İki değişken arasında ortalamaların karşılaştırılması normal dağılım gösteren parametrelerde Independent t testi ile normal dağılım göstermeyen parametrelerde Mann Whitney U testi ile değerlendirilmiştir. Hemodiyaliz öncesi ve hemodiyaliz sonrasında biyokimyasal parametrelerin düzeylerini karşılaştırmak için parametrik değişkenlerde Paired student-t testi; parametrik olmayan değişkenlerde Wilcoxon sıralı diziler testi kullanılmıştır. İki değişken arasındaki doğrusal ilişki normal dağılım gösteren verilerde Pearson ve normal dağılım göstermeyen verilerde Spearman korelasyon analizi ile incelenmiştir. Çoklu değişkenler arasındaki ilişkinin incelenmesi için çoklu değişkenli stepwise regresyon analizi kullanılmıştır. Çalışma sonrası (Post hoc) güç analizi G-Power paket programı (Faul, Erdfelder, Lang, & Buchner) kullanılarak yapılmıştır. $1-\beta$ olarak hesaplanan güç, klinik çalışmamızda minimum %80 olarak alınmıştır. Grafiklerin çiziminde normal dağılım gösterenler için ortalama ve standart sapma, normal dağılım göstermeyen değişkenler için medyan ve standart hata kullanılmıştır. Sonuçlar %95 güven aralığında değerlendirilmiş ve $p<0.05$ değeri anlamlı kabul edilmiştir.

4. BULGULAR

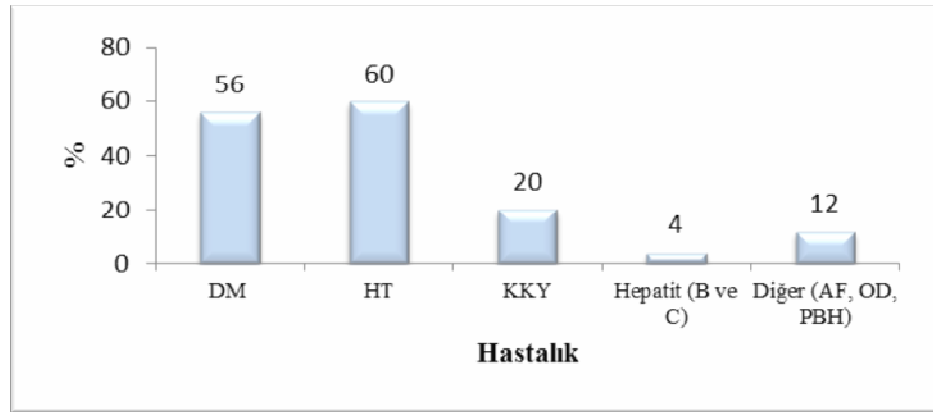
Bu çalışmaya hastanemiz hemodiyaliz ünitesinde takibi yapılan 25 hasta ve Bolu’da yaşayan 25 sağlıklı gönüllü dahil edilmiştir. Çalışmaya alınan hemodiyaliz hastalarının diyalize giriş ve diyalizden çıkış verileri ile sağlıklı kontrol grubunun verileri karşılaştırılmış ve iki grup arasında demografik veriler açısından anlamlı fark saptanmamıştır ($p>0.05$).

Tablo 4.1. Hasta ve kontrol grubunun demografik verileri (Sonuçlar normal dağılım gösteren veriler için ortalama \pm SD normal dağılım göstermeyen veriler için ortanca (IQR) şeklinde ifade edilmiştir).

	Hasta	Kontrol	P değeri
Yaş (yıl)	62.92 \pm 12.35	56.68 \pm 9.98	p=0.056
Cinsiyet (n. % kadın)	n:11 (44)	n: 10 (40)	p=0,098
Boy (cm)	164.08 \pm 7.44	163.36 \pm 9.05	p=0.760
Ağırlık (kg)	HDO	77.62 \pm 17.41	p=0.403
	HDS	75.17 \pm 16.91	
	Kuru	73.86 \pm 16.07	
VKİ (kg/cm ²)	26.87 (24.12-28.93)	28.73 (25.16-33.70)	p=0.225

SD: Standart Sapma VKİ: Vücut Kitle İndeksi HDÖ: hemodiyaliz öncesi HDS: hemodiyaliz sonrası URR: üre değişim oranı.

Hastalardan 15’i hipertansiyon, 14’ü diabetes mellitus, 5’i konjestif kalp yetmezliği, 2’si hepatit ve 3’ü diğer (AF, OD, PBH) hastasıydı. Hastaların % dağılımı Şekil 4.1’de verilmektedir.



Şekil 4.1. KBY hastalarında görülen diğer hastalıkların % dağılımı.

Yirmi beş hemodiyaliz hastasının klinik özellikleri (yaş, cinsiyet, hemodiyalize başlama süresi) hasta dosyası ve bilgisayar kayıtlarından alınmış ve analiz için kullanılmıştır. Hastaların hemodiyalize başlama süreleri 8 ve 126 ay arasında değişmekle beraber ortalama 43 olarak hesaplanmıştır. Hemodiyalize giren hastaların tümü haftada 3 gün 4 saat, standart bikarbonat solüsyonu (Na 138 mmol/L, K 2.0 mmol/L, Ca 1.75 mmol/L, Mg 0.5 mmol/L, Cl 109 mmol/L, HCO₃ 32 mmol/L, asetat 3 mmol/L, glukoz 5.5 mmol/L) ile tedavi görmektedir. Tüm hastalar, ortalama 4 saat boyunca 500 mL/dk diyalizat akımı olan Fresenius 4008 B (Bad Hamburg, Almanya) diyaliz cihazında işlem görmüştür. Hasta grubunun hemodiyalize giriş yollarına bakıldığında tümünde arteriovenöz fistül (AVF) kullanılmıştır. Hasta grubunun ortalama kan akım hızı, Kt/V_{üre} ve URR değerleri Tablo 4.2’ de gösterilmiştir.

Tablo 4.2. Hastalara uygulanan hemodiyaliz tedavisinin özellikleri.

Ultrafiltrat (mL)	3347.91 ± 900.05
Kan Akım Hızı (mm/dk)	388.57 ± 29.6
Diyaliz akım hızı	500 mL/dk
Kt/V _{üre}	1.66 ± 0.25
URR (%)	74.6 ± 0.05

Serum biyokimyasal parametre ölçümleri hemodiyaliz başlamadan hemen önce ve hemodiyaliz işlemi tamamlandıktan hemen sonra alınan kan örneklerinden gerçekleştirilmiştir. Hasta ve kontrol gruplarının çalışılan biyokimyasal parametrelere ilişkin veriler Tablo 4.3 ve 4.4’de gösterilmiştir. Hemodiyaliz öncesi, kalsiyum, fosfor, sodyum, potasyum, klor, bikarbonat, pH, TAS, TAK, FGF23, vitamin D, albümin, globulin, total protein üre, BUN, kreatinin, ALP, ALT, hemoglobin, hemotokrit, monosit platelet, RBC, MCH, MCHC, MCV, MPV, ve sistolik/diastolik kan basıncı değerleri normal dağılım göstermiştir. Hemodiyaliz sonrası kalsiyum, fosfor, sodyum, potasyum, klor, bikarbonat, pH, TAS, TAK, FGF23, vitamin D, ferritin, albümin, total protein, ALP, CRP, TDBK, üre kreatinin, hemoglobin, lenfosit, monosit, platelet, RBC, MCH, MCHC, MCV, MPV ve sistolik/diastolik kan basıncı değerleri normal dağılım göstermiştir. Bununla birlikte parametrik testler ile analiz edilen veriler ortalama ± SD, nonparametrik testler ile analiz edilen veriler ortanca şeklinde ifade edilmiştir.

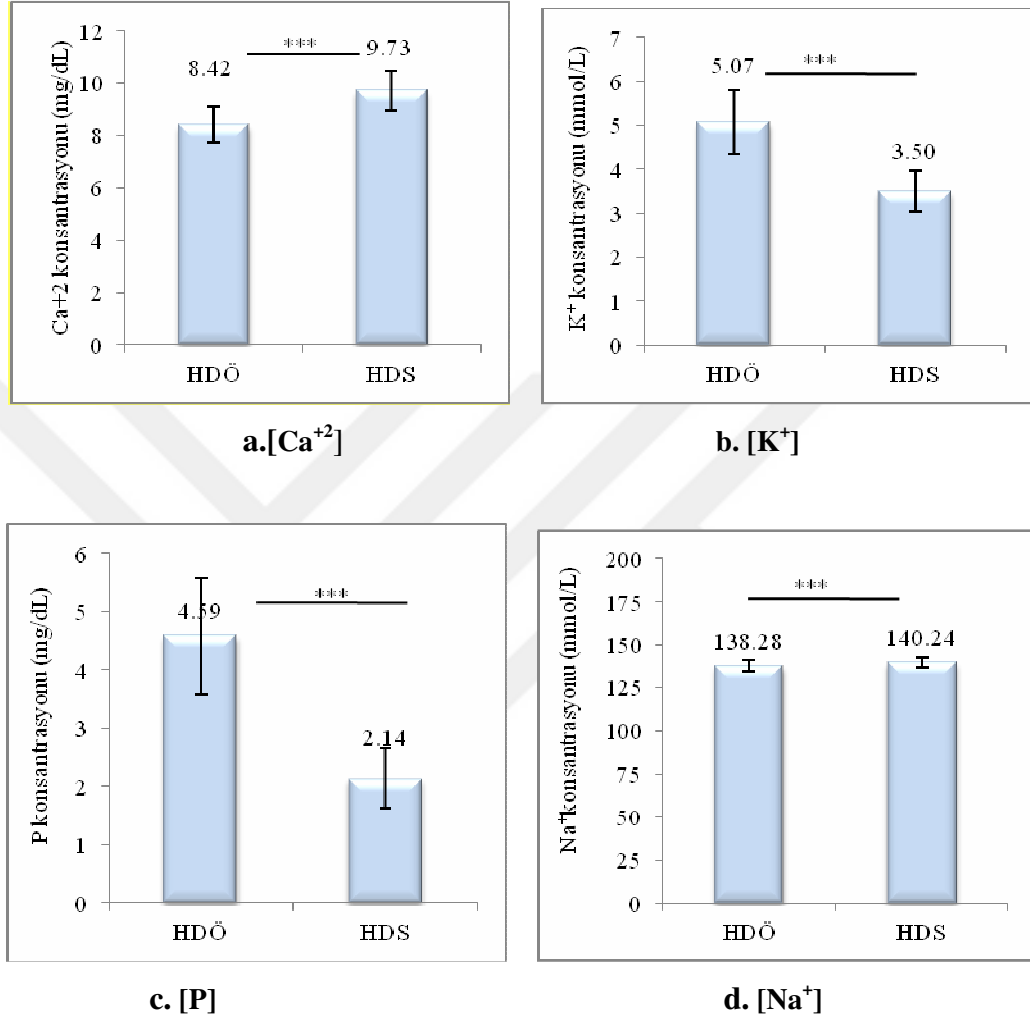
Tablo 4.3. Hemodiyaliz hastalarının diyaliz öncesi ve sonrası biyokimyasal parametre sonuçları (Parametrik testler ile analiz edilen veriler ortalama ± SD nonparametrik testler ile analiz edilen veriler ortanca (IQR) şeklinde gösterilmiştir).

Parametre	Hemodiyaliz öncesi	Hemodiyaliz sonrası	p değeri	Analiz gücü (1-β)
Hormonlar				
FGF23 (pg/mL)	349.58±207.79	403.56±193.26	0.100	0.15
iPTH (pg/mL)	293.70 (219.85 -577.25)	104.8 (60.05-280.7)	0.000*	0.85
25(OH) Vitamin D (ng/mL)	9.37±3.97	9.81±3.97	0.315	0.05
Renal biyobelirteçler				
Üre (mg/dL)	127.0±24.13	32.88±9.97	0.000*	1.00
BUN (mg/dL)	59 (50.5-66.5)	14 (11-17.50)	0.000*	1.00
Kreatinin (mg/dL)	7.47±2.32	2.53±0.73	0.000*	1.00
eGFR (mL/dk)	5.58 (4.92-8.06)	25.41 (20.28-28.89)	0.000*	1.00
Ürik asit (mg/dL)	5.5 (4.85-6)	1.40 (1.10-1.75)	0.000*	1.00
Bikarbonat (mmol/L)	21,14±2,23	26.16±1.70	0.000*	1.00
Hidrojen (pH)	7.40 ±0.05	7.48 ±0.06	0.000*	0.99
Fosfor (mg/dL)	4.59±1.0	2.14±0.52	0.000*	1.00
Kalsiyum (mg/dL)	8.42±0.70	9.73±0.77	0.000*	1.00
Klor (mg/dL)	104.44±3.27	102.92±1.95	0.006*	0.85
Potasyum (mmol/L)	5.07±0.73	3.50±0.46	0.000*	1.00
Sodyum (mmol/L)	138.28±3.12	140.24±2.60	0.000*	0.75
Oksidatif stres belirteçleri				
TAS (μmol Troloks Eqv./L)	2.02±0.11	2.43±0.27	0.000*	1.00
TOS (μmol H ₂ O ₂ Eqv./L)	5.18 (4.24-6.73)	4.86(3.61-7.63)	0.904	0.05
OSI (Arbitrary unit)	0.25 (0.21-0.35)	0.18 (0.13-0.31)	0.083	0.62
TAK (mM Troloks)	0.48 ±0.047	0.59±0.058	0.000*	1.00
Karaciğer parametreleri				
ALP (U/L)	110.56± 56.54	126.04±62.49	0.000*	0.15
ALT (U/L)	10 (9-14)	12 (10-17)	0.000*	0.34
Albümin (g/dL)	3.74±0.26	4.14±0.43	0.000*	0.99
Globulin (g/dL)	3 (2.80-3.30)	3.5 (3.40-3.85)	0.000*	0.94
Total Protein (g/dL)	6.80(6.8-7.05)	8 (7.25-8.30)	0.000*	0.26
CRP (mg/L)	4.70 (0.9 - 9.55)	4 (0.1 – 12.26)	0.654	0.05
Glukoz (mg/dL)	107 (83.50-172.50)	114 (96-162)	0.882	0.08
Demir Durumu				
Demir (μg/dL)	58 (46-87)	77 (62-110.5)	0.000*	0.63
Demir Bağlama (μg/dL)	150 (120 – 183)	171 (125 – 203.5)	0.018*	0.13
TDBK (μg/dL)	211(90.5-258.5)	247 (205.5-306)	0.000*	0.37
TSAT (%)	30.68±15.58	35.19±17.41	0.001*	0.18
Ferritin (ng/mL)	401.36 (120.69 – 510.39)	505.32(212.89-608.45)	0.001*	0.25
Hemogram verileri				
WBC (K/μL)	6.01(5.44-6.97)	4.47(5.49-7.59)	0.391	0.05
RBC (M/μL)	3.78±0.42	3.98±0.46	0.007*	
HGB (g/dL)	10.60 ± 1.10	11.26±1.26	0.002*	0.95
HCT (%)	34.3 (31.45 – 36.6)	35.40 (34.10-38)	0.006*	0.99
PLT (K/μL)	203.72±55.85	203.88±56.87	0.982	0.05
MCV (fL)	89.92±6.96	90.02±6.92	0.681	0.14
MCH	28.12±2.0	28.35±2.35	0.415	0.05
MCHC	31.12±1.12	31.51±1.12	0.498	0.05
Lenfosit (K/uL)	1.58 ± 0.75	1.61±0.88	0.798	0.05
Monosit	0.48 (0.37-0.59)	0.34 (0.23-0.48)	0.013*	0.21
Nötrofil	4.02 (3.1-4.98)	3.82 (3.08-5.12)	0.840	0.25
Basofil	0.04 (0.01-0.06)	0.05 (0.028-0.074)	0.120	
Eosinofil	0.21 (0.14-0.40)	0.21 (0.11-0.35)	0.038*	0.70
MPV (fL)	8.59±0.92	8.15±1.07	0.004*	0.88
NLR	2.61 (1.71-4.29)	2.56 (1.74-3.62)	0.657	0.26
PLR	125.17 (96.95-191.70)	133.51(106.01-180.90)	0.737	0.08
Serum indeks				
Hemoliz	5 (3.5- 8)	6 (4.5-12)	0.100	0.60
İkter	0.80 (0.70-1.0)	1 (0.8-1.3)	0.000*	0.91
Lipemi	4 (1-8.5)	7 (3-11.5)	0.045	0.14

Tablo 4.4. Hemodiyaliz hastalarının (hemodiyaliz öncesi) ve kontrol grubunun biyokimyasal parametre sonuçları (Parametrik testler ile analiz edilen veriler ortalama \pm SD nonparametrik testler ile analiz edilen veriler ortanca (IQR) şeklinde gösterilmiştir).

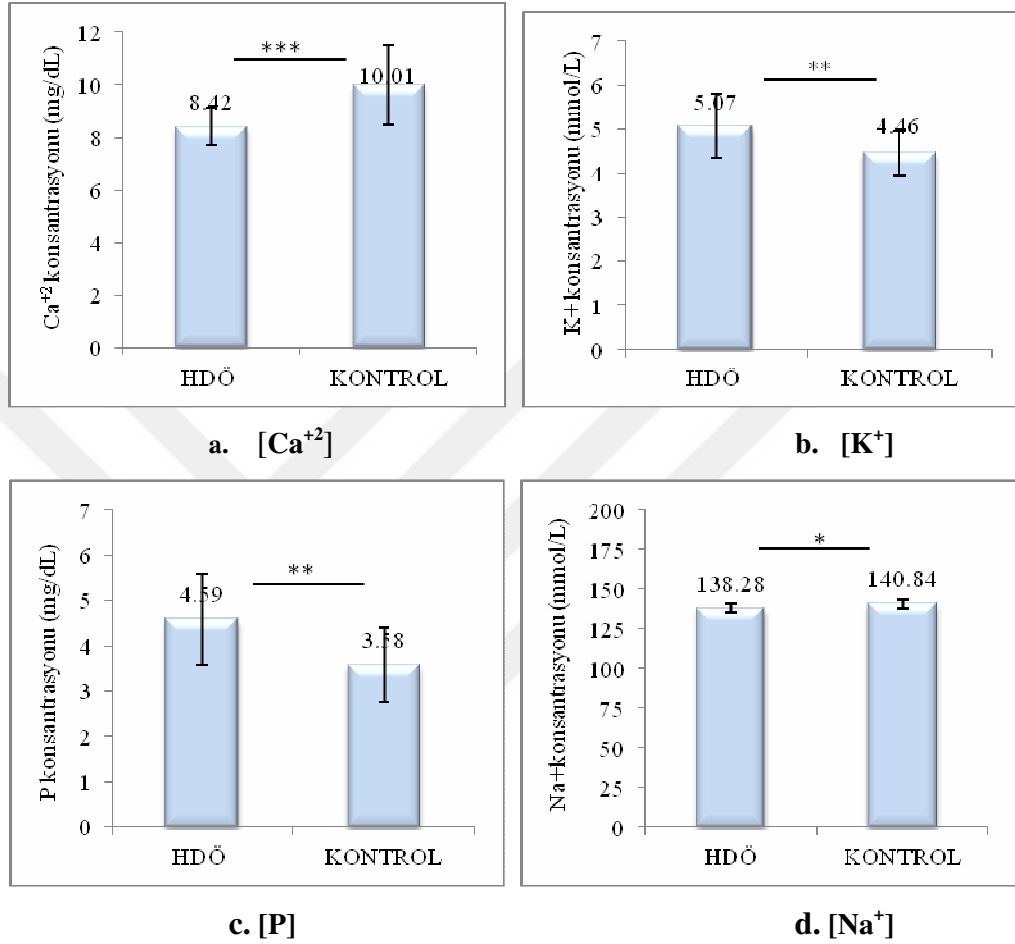
Parametre	Hemodiyaliz öncesi	Kontrol	p değeri	Analiz gücü (1- β)
Hormonlar				
FGF23 (pg/mL)	349.58 \pm 207.79	338.20 \pm 141.17	0.822	0.06
iPTH (pg/mL)	293.70 (219.85 -577.25)	47.40 (37.20-57.60)	0.000*	0.99
25-OH Vitamin D (ng/mL)	9.37 \pm 3.96	14.38 \pm 7.05	0.004*	0.99
Renal biyobelirteçler				
Üre (mg/dL)	127.0 \pm 24.13	36.16 \pm 11.58	0.000*	1.00
BUN (mg/dL)	59 (50.5-66.5)	16 (11-20.5)	0.000*	1.00
Kreatinin (mg/dL)	7.50 (6.76-9.47)	0.82 (0.74-0.87)	0.000*	1.00
eGFR	5.58 (4.92-8.06)	87.47(83.78-97.67)	0.000*	1.00
Ürik asit (mg/dL)	5.5 (4.85-6)	4.90 (4.15-5.40)	0.010*	0.96
Bikarbonat (mmol/L)	21.14 \pm 2.23	25.89 \pm 1.74	0.000*	1.00
Hidrojen (pH)	7.40 (7.38-7.42)	7.37 (7.35-7.40)	0.032*	0.41
Fosfor (mg/dL)	4.50 (3.85-5.30)	3.5 (3.15-3.85)	0.001*	0.96
Kalsiyum (mg/dL)	8.6 (8-8.85)	9.8 (9.4-9.9)	0.000*	0.99
Klor (mg/dL)	104 (103-107)	106 (104.5-108)	0.116	0.47
Potasyum (mmol/L)	5 (4.65-5.65)	4.40 (4.25-4.90)	0.002*	0.88
Sodyum (mmol/L)	138 (136.5-140.5)	140 (139-142)	0.011*	0.75
Oksidatif stres belirteçleri				
TAS (μ mol Troloks Eqv./L)	2.02 (1.96-2.10)	1.85 (1.78-1.98)	0.002*	0.37
TOS (μ mol H ₂ O ₂ Eqv./L)	5.18 (4.23-6.72)	5.61 (4.52-7.04)	0.443	0.05
OSİ (Arbitrary unit)	0.25 (0.21-0.35)	0.29 (0.24-0.36)	0.165	0.05
TAK (mM Troloks)	0.48 \pm 0.047	0.71 \pm 0.073	0.000*	1.00
Karaciğer parametreleri				
ALP (U/L)	110.56 \pm 56.55	82.88 \pm 22.61	0.030*	0.74
ALT (U/L)	10 (9-14)	17 (12.5-24)	0.001*	0.96
Albümin (g/dL)	3.74 \pm 0.26	4.52 \pm 0.22	0.000*	1.00
Globulin (g/dL)	3 (2.80-3.30)	3.10 (2.80-3.30)	0.953	0.06
Total Protein (g/dL)	6.80 (6.5-7.05)	7.50 (7.45-7.75)	0.000*	0.99
CRP (mg/L)	4.70 (0.9 - 9.55)	0.1 (0.1 – 1.40)	0.000*	0.98
Glukoz (mg/dL)	107 (83.50-172.50)	100 (95.5-110.5)	0.977	0.31
Demir Durumu				
Demir (μ g/dL)	58 (46-87)	76.56 \pm 30.94	0.231	0.32
Demir Bağlama (μ g/dL)	150 (120 – 183)	240 (153.5 - 269.5)	0.003*	0.94
TDBK (μ g/dL)	211(90.5-258.5)	311.16 \pm 61.96	0.000*	0.37
TSAT (%)	30.68 \pm 15.58	26.19 \pm 13.11	0.276	0.25
Ferritin (ng/mL)	401.36 (120.69 – 510.39)	57.92 (24.93-99.41)	0.000*	0.99
Hemogram verileri				
WBC (K/ μ L)	6.01(5.44-6.97)	7.27(6.57-9.78)	0.005*	0.99
RBC (M/ μ L)	3.69 (3.53-4.09)	4.86 (4.67-5.50)	0.000*	0.99
HGB (g/dL)	10.6 (10-11.45)	13.90 (13.25-16.20)	0.000*	1.00
HCT (%)	34.3 (31.45 – 36.6)	43.60 (40.45-49.05)	0.000*	1.00
PLT (K/ μ L)	203.72 \pm 55.85	257.51 \pm 74.48	0.006*	0.89
MCV (fL)	89.92 \pm 6.96	88.51 \pm 5.94	0.447	0.15
MCH	28.12 \pm 2	28.63 \pm 2.08	0.384	0.13
MCHC	31.6 (30.4-32.25)	32.30 (31.80-32.75)	0.006*	0.96
Lenfosit (K/uL)	1.43 (1.17-2.09)	2.07 (1.78-2.65)	0.002*	0.89
Monosit	0.48 (0.37-0.59)	0.34 (0.23-0.48)	0.013*	0.12
Nötrofil	4.02 (3.10-4.98)	4.76 (3.72-6.01)	0.130	0.32
Basofil	0.05 \pm 0.04	0.09 \pm 0.03	0.000*	0.97
Eosinofil	0.21 (0.14-0.40)	0.15 (0.09-0.29)	0.109	0.33
MPV (fL)	8.59 \pm 0.92	7.89 \pm 0.93	0.011*	0.99
NLR	2.61 (1.71-4.29)	2 (1.56-3.13)	0.168	0.38
PLR	125.17 (96.95-191.70)	126.33(87.95-136.52)	0.297	0.46
Serum indeks				
Hemoliz	5 (3.5-8)	8 (5.5-12)	0.021*	0.51
İkter	0.8 (0.7-1.0)	1.30 (1.10-2.0)	0.000*	0.99
Lipemi	4 (1-8.5)	9 (4.5-21)	0.016*	0.10

Grupların Ca^{+2} , P, Na^{+} ve K^{+} konsantrasyonu karşılaştırıldığında, hemodiyaliz hastalarında yüksek olan $[\text{K}^{+}]$ ve $[\text{P}]$ hemodiyaliz sonrasında azalırken, $[\text{Ca}^{+2}]$ ve $[\text{Na}^{+}]$ artmıştır ($p<0.05$) (Şekil 4.2).



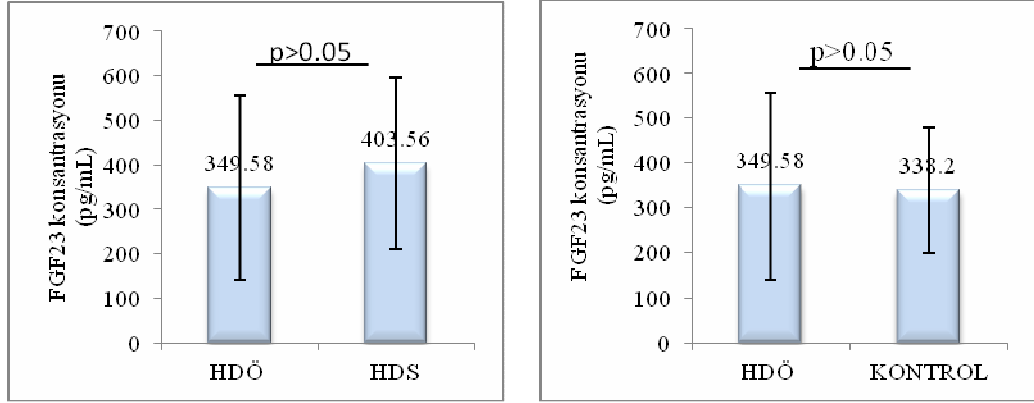
Şekil 4.2. Hasta grubunun hemodiyaliz öncesi ve hemodiyaliz sonrası Ca^{+2} , P, Na^{+} , K^{+} konsantrasyonları arasındaki ilişki (***: $p<0.001$).

Hasta (hemodiyaliz öncesi) ve kontrol grubu karşılaştırıldığında hasta grubunda $[Ca^{+2}]$ ve $[Na^+]$ düşük, $[P]$ ve $[K^+]$ yüksek bulunmuştur ($p<0.05$) (Şekil 4.3).



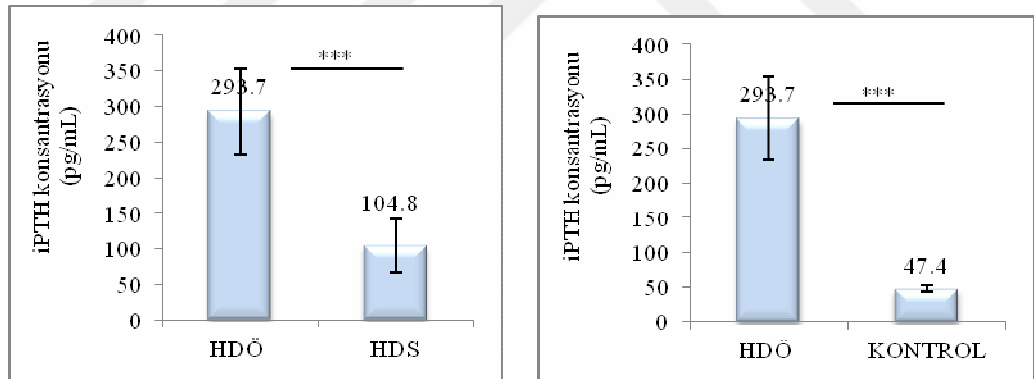
Şekil 4.3. Hasta (hemodiyaliz öncesi) ve kontrol grubunun Ca^{+2} , P , Na^+ , K^+ konsantrasyonları arasındaki ilişki (**: $p<0.001$, **: $p<0.01$, *: $p<0.05$).

Hemodiyaliz hastalarının diyaliz öncesi ortalama FGF23 değeri 349.58 ± 207.79 pg/mL, diyaliz sonrası ortalama FGF23 değeri 403.56 ± 193.26 pg/mL olarak ve kontrol grubunda ortalama FGF23 değeri 338.20 ± 141.17 pg/mL olarak ölçülmüştür. Diyaliz öncesi-sonrası ve diyaliz öncesi-kontrol sonuçları karşılaştırıldığında gruplar arasında anlamlı fark görülmemiştir. ($p>.05$) (Şekil 4.4).



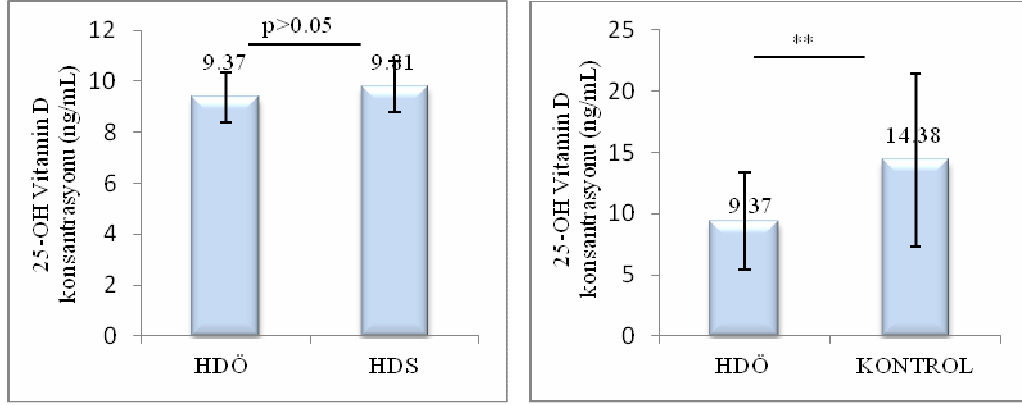
Şekil 4.4. Grupların FGF23 konsantrasyonları (pg/ mL) arasındaki ilişki.

Hasta grubunda hemodiyaliz öncesinde iPTH değeri 293.70 (219.85 -577.25) pg/mL, hemodiyaliz sonrasında 104.8 (60.05-280.70) pg/mL ve kontrol grubunda 47.40 (37.20-57.60) pg/ mL olarak ölçülmüştür. Hemodiyaliz öncesi-hemodiyaliz sonrası ve hasta (hemodiyaliz öncesi)-kontrol grubu karşılaştırıldığında, diyaliz sonrasında iPTH düzeyinin azaldığı ($p < 0.001$) ve hasta grubunda iPTH düzeyinin yüksek olduğu görülmüştür ($p < 0.001$) (Şekil 4.5).



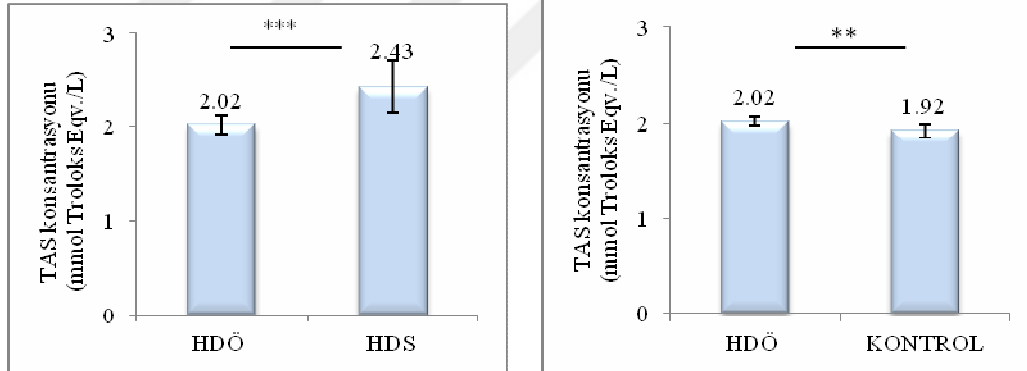
Şekil 4.5. Grupların iPTH konsantrasyonları (pg/ mL) arasındaki ilişki (***) : $p < 0.001$.

Hasta grubunun hemodiyaliz öncesinde 25(OH) vitamin D değeri ortalama 9.37 ± 3.96 ng/mL, hemodiyaliz sonrasında 9.81 ± 3.97 ng/ mL ve kontrol grubunda 14.38 ± 7.05 ng/mL olarak ölçülmüştür. Hemodiyaliz sonrasında 25(OH) vitamin D açısından değişiklik olmadığı görülmüştür ($p=0.315$). Hasta grubunun 25(OH) vitamin D düzeyi ise kontrol grubundan düşük çıkmıştır ($p= 0.004$) (Şekil 4.6).



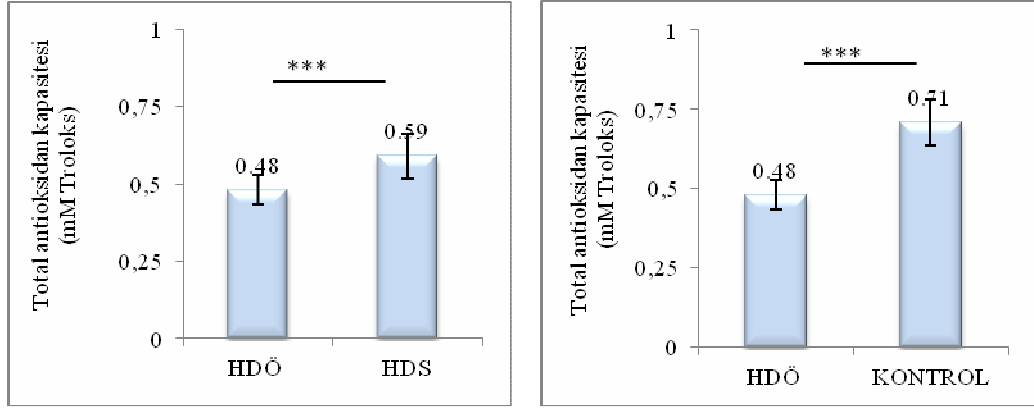
Şekil 4.6. Grupların 25 (OH) D konsantrasyonları (ng/mL) arasındaki ilişki (**: p<0.01).

Hasta grubunda hemodiyaliz öncesinde ortalama TAS düzeyi, 2.02 ± 0.10 mmol Troloks Eqv./L, hemodiyaliz sonrasında 2.43 ± 0.27 mmol Troloks Eqv./L ve kontrol grubunda 1.92 ± 0.28 mmol Troloks Eqv./L olarak ölçülmüştür. Hemodiyaliz sonrasında TAS düzeyi artmıştır (p=0.000). Ayrıca hasta grubunda kontrole göre TAS düzeyi yüksek çıkmıştır (p=0.002) (Şekil 4.7).



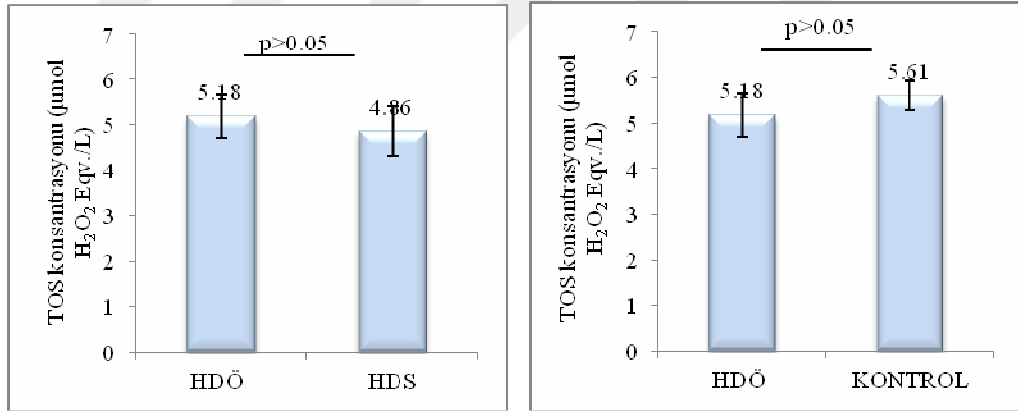
Şekil 4.7 Grupların TAS konsantrasyonları (mmol Troloks Eqv./L) arasındaki ilişki (***:p<0.001; **: p < 0.01).

Hasta grubunda hemodiyaliz öncesinde ortalama TAK düzeyi, 0.48 ± 0.10 mM Troloks, hemodiyaliz sonrasında 0.59 ± 0.058 mM Troloks ve kontrol grubunda 0.71 ± 0.073 mM Troloks olarak ölçülmüştür. Hemodiyaliz sonrasında TAK düzeyi artmıştır (p=0.000). Bununla birlikte hasta grubuna (hemodiyaliz öncesi) göre kontrol grubunda TAK düzeyi yüksek çıkmıştır (p=0.000) (Şekil 4.8).



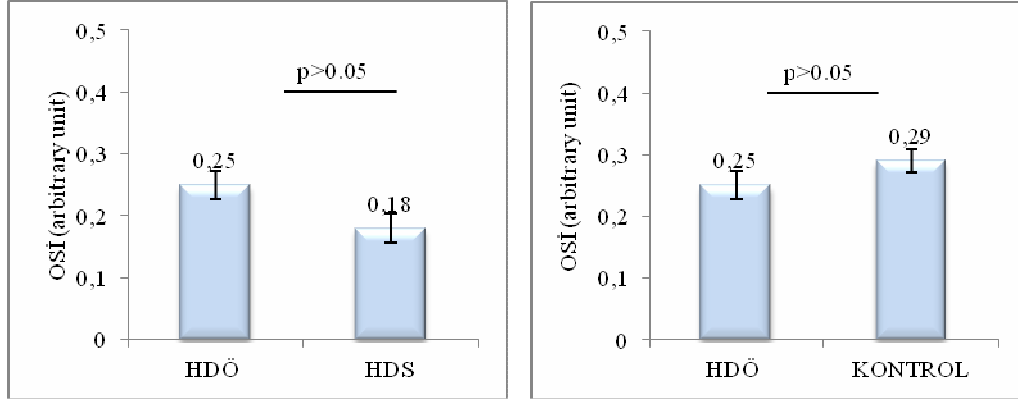
Şekil 4.8. Grupların total antioksidan kapasiteleri (TAK) (mM Troloks) arasındaki ilişki (**: p < 0.001)

TOS medyan değeri hasta grubunda hemodiyaliz öncesi 5.18 (4.23-6.72) $\mu\text{mol H}_2\text{O}_2$ Eqv./L, hemodiyaliz sonrası 4.86 (3.61-7.63) $\mu\text{mol H}_2\text{O}_2$ Eqv./L ve kontrol grubunda 5.61 (4.52-7.04) $\mu\text{mol H}_2\text{O}_2$ Eqv./L olarak ölçülmüştür. TOS düzeyi açısından gruplar arasında fark bulunmamıştır (p değerleri sırasıyla 0.904 ve 0.443) (Şekil 4.9).



Şekil 4.9. Grupların TOS konsantrasyonları ($\mu\text{mol H}_2\text{O}_2$ Eqv./L) arasındaki ilişki.

OSİ ortanca değeri hasta grubunda 0.28 ± 0.11 arbitrary unit, kontrol grubunda 0.31 ± 0.09 arbitrary unit saptanmış olup sonuçlar arasında anlamlı fark bulunmamıştır (p > 0.05) (Şekil 4.10).



Şekil 4.10. Grupların OSİ değerleri arasındaki ilişki.

Hemodiyaliz hastalarının FGF23 ortalaması 349.58 ± 207.79 pg/mL iken kontrol grubunun ortalaması 338.20 ± 141.17 pg/mL olup sonuçlar arasında anlamlı fark saptanmamıştır ($p=0.822$). Hastalarının hemodiyalize giriş iPTH ve 25(OH) vitamin D değerleri sırasıyla $293,70$ ($219.85-577.25$) pg/mL ve 9.37 ± 3.96 ng/mL iken bu parametreler için kontrol grubunun ortalaması sırasıyla 47.40 ($37.20-57.60$) pg/mL ve 14.38 ± 7.05 ng/mL'dir. Hasta ve kontrol grubunun sonuçları arasında her iki parametre açısından anlamlı fark saptanmıştır ($p<0.05$). Hasta sonuçlarında TAS ortalaması 2.02 ± 0.10 mmol Troloks Eqv./L, kontrol sonuçlarında ise TAS 1.92 ± 0.28 mmol Troloks Eqv./L saptanmıştır. Hemodiyaliz hastalarının ve kontrol grubunun iPTH, Vitamin D, FGF23, TAK, TAS, TOS ve OSİ sonuçları Tablo 4.5'de özetlenmiştir.

Tablo 4.5. Hasta ve kontrol gruplarında FGF23, 25(OH) vitamin D, parathormon ve oksidatif parametrelerinin karşılaştırılması.

	Hasta	Kontrol	p değeri
FGF23 (pg/mL)	349.58 ± 207.79	338.20 ± 141.17	0.822
25(OH) vitamin D (ng/mL)	9.37 ± 3.96	14.38 ± 7.05	0.004*
iPTH (pg/mL)	293.70 ($219.85-577.25$)	47.40 ($37.20-57.60$)	0.000*
TAK (mM Troloks)	0.48 ± 0.047	0.71 ± 0.073	0.000*
TAS (mmol Troloks Eqv./L)	2.02 ± 0.10	1.92 ± 0.28	0.002*
TOS ($\mu\text{molH}_2\text{O}_2$ Eqv./L)	5.18 ($4.23-6.72$)	5.61 ($4.52-7.04$)	0.402
OSİ (Arbitrary unit)	0.28 ± 0.11	0.31 ± 0.009	0.165

SD: Standart sapma TAS: Total Antioksidan Seviye TOS: Total Oksidan Seviye OSİ: Oksidatif Stres İndeksi

Hemodiyaliz hastalarından hemodiyaliz öncesinde alınan serum örneklerinin FGF23 ortalaması 349.58 ± 207.79 pg/mL iken hemodiyalizden sonrası serum örneklerinin FGF23 ortalaması 403.56 ± 193.26 pg/mL olup sonuçlar arasında

anlamli fark saptanmamıştır (p>0.05). HD hastalarının hemodiyaliz öncesi serum iPTH ve 25(OH) vitamin D değerleri sırasıyla 293.70 (219.85-577.25) pg/mL ve 9.37 ± 3.96 ng/mL iken hemodiyaliz sonrası iki değişken için değerler sırasıyla 104.8 (60.05-280.7) pg/mL ve 9.81 ± 3.97 ng/mL'dir. Hemodiyaliz öncesi ve sonrası serum sonuçları bu iki parametre açısından karşılaştırıldığında iPTH konsantrasyonunda anlamlı azalma görülmüş fakat vitamin D açısından anlamlı fark saptanmamıştır (p değerleri sırasıyla 0.000 ve 0.315). Diyaliz öncesi ortalama TAS düzeyi 2.02 ± 0.10 mmol Troloks Eqv./L, diyaliz sonrası ortalama TAS 2.43 ± 0.27 mmol Troloks Eqv./L olarak ölçülmüştür (p<0.05). Hemodiyaliz hastalarının hemodiyaliz öncesi ve sonrası serum iPTH, 25(OH) vitamin D, FGF23, TAK, TAS, TOS ve OSİ sonuçları Tablo 4.6' da özetlenmiştir.

Tablo 4.6. Hemodiyaliz öncesi-sonrası FGF23, iPTH, 25(OH) Vitamin D ve oksidatif parametrelerinin karşılaştırılması.

	Hemodiyaliz Öncesi	Hemodiyaliz Sonrası	P değeri
FGF23 (pg/mL)	349.58 ± 207.79	403.56 ± 193.26	0.100
Vitamin D (ng/mL)	9.37 ± 3.96	9.81 ± 3.97	0.315
iPTH (pg/mL)	293.70(219.85-577.25)	104.8 (60.05-280.7)	0.000*
TAK (mM Troloks)	0.48 ± 0.047	0.59 ± 0.058	0.000*
TAS (mmolTroloks Eqv./L)	2.02 ± 0.10	2.43 ± 0.27	0.000*
TOS(µmolH₂O₂Eqv./L)	5.18 (4.23-6.72)	4.86 (3.61-7.63)	0.904
OSİ (Arbitrary unit)	0.28 ± 0.11	0.23 ± 0.12	0.083

FGF23 korelasyonları

Bu çalışmada hasta ve kontrol grubu için FGF23, iPTH ve 25(OH) vitamin D'nin birbiri ile ve diğer biyokimyasal ve demografik parametreler ile arasındaki ilişki incelendi (Tablo 4.7, Tablo 4.8, Tablo 4.9, Tablo 4.10). Hasta ve kontrol grubunda FGF23 ile iPTH ve Vitamin D arasında ilişki bulunamamıştır. Hasta grubunda, FGF23'ün ferritin (r:0.158 p:0.044) ve ürik asit (r:0.437 p:0.029) ile arasında pozitif korelasyon saptandı (Tablo 4.7). Hasta grubunda FGF23 seviyesinin diğer parametreler ile ilişkilerini çoklu değişkenli stepwise regresyon analizi ile inceledik ve elde ettiğimiz modelde MCH ve hemotokritin serum FGF23 düzeyinin belirlenmesinde en etkili parametreler olduğu görülmüştür (β: 0.466 p:0.019) (Tablo 4.8).

Kontrol grubu için FGF23 ile kalsiyum (r:0.403 p:0.046) arasında pozitif korelasyon saptandı (Tablo 4.9). Kontrol grubunda FGF23 seviyesinin ALP, fosfor, iPTH, kalsiyum, kreatinin, pH, MCV ve 25(OH) vitamin D değerleri ile olan ilişkilerini çoklu değişkenli stepwise regresyon analizi ile incelediğimizde kalsiyum elde ettiğimiz modelde de kalsiyumun (β : 0.466 p:0.019), serum FGF23 düzeyinin belirlenmesinde en etkili parametre olduğu görülmüştür (Tablo 4.10).

iPTH korelasyonları

Hasta grubunda iPTH ile serum ALP (r:0.639 p:0.001), hematokrit (r:0.429 p:0.032) değerleri ile pozitif korelasyon görülmüştür. FGF23 ve Vitamin D ile anlamlı bir ilişki bulunmamıştır (Tablo 4.7). Çoklu değişkenli stepwise regresyon analizi ile analiz ettiğimizde elde ettiğimiz modelde iPTH düzeyinin belirlenmesinde en fazla TAK (β : 0.531 p:0.006) etkili olmaktadır (Tablo 4.8). Modele sırasıyla CRP, glukoz, ferritin ve ALP eklendiğinde belirtme katsayısı (R^2) artmaktadır.

Kontrol grubunda serum iPTH düzeyi ile serum BUN (r:0.545 p:0.005) ve üre (r:0.512 p:0.009) değerleri ile pozitif korelasyon; eGFR (r:-0.397 p:0.049), MCV (r:-0.409 p:0.042) ve transferrin saturasyon (r:-0.255 p:0.219) değerleri ile negatif korelasyon görülmüştür. iPTH ile FGF23 ve Vitamin D arasında anlamlı bir ilişki bulunmamıştır (p>0.05) (Tablo 4.9). Çoklu değişkenli stepwise regresyon analizi ile analiz ettiğimizde elde ettiğimiz modelde kontrol grubunda iPTH düzeyinin belirlenmesinde en fazla BUN (β : 0.545 p:0.005) etkili olmuştur. Modele NLR, monosit ve ferritin parametrelerinin eklenmesi ile belirtme katsayısı (R^2) artmıştır (Tablo 4.10).

25(OH) Vitamin D korelasyonları

Hasta grubu için, serum 25(OH) Vitamin D ile serum globulin (r:0.576 p=0.003), serum fosfor (r:0.415 p:0.039) ve serum potasyum (r:-0.381 p:0.006) seviyeleri arasında pozitif; serum sodyum (r:-0.236 p:0.003) değerleri arasında negatif korelasyon saptandı (Tablo 4.7). Çalışmamızda tek değişkenli analiz ile hasta

grubunda 25(OH) Vitamin D ve iPTH düzeyleri arasında anlamlı bir korelasyon tespit etmedik fakat 25(OH) Vitamin D seviyesinin iPTH, FGF23, bikarbonat, fosfor, globulin, kalsiyum, sodyum, potasyum ve üre değerleri ile olan ilişkilerini çoklu değişkenli stepwise regresyon analizi ile incelediğimizde elde ettiğimiz modelde 25(OH) Vitamin D düzeyinin belirlenmesinde en fazla fosfor (β : 0.415 p:0.039) etkili olmuştur. Modele iPTH ve FGF23'ün eklenmesi modelin belirtme katsayısını artırmıştır (Tablo 4.8.). Kontrol grubu için sadece 25(OH) Vitamin D ile kilo (r:-0.394 p:0.005) arasında korelasyon saptanmıştır. Çoklu değişkenli stepwise regresyon analizi ile incelediğimizde elde ettiğimiz modelde 25(OH) Vitamin D düzeyinin belirlenmesinde en fazla monosit (β : -0.433 p:0.030) etkili olmuştur (Tablo 4.10).

Tablo 4.7. Hasta grubunda serum FGF23, iPTH ve 25(OH) Vitamin D düzeylerinin diğer biyokimyasal parametreler ile korelasyonu.

Parametre	FGF23		iPTH		25(OH) Vitamin D	
	r	p	r	p	r	p
FGF23 (pg/mL)	-	-	-0.044	0.833	-0.289	0.162
iPTH (pg/mL)	0.044	0.833	-	-	-0.270	0.191
25 (OH) Vitamin D (ng/mL)	-0.289	0.162	-0.270	0.191	-	-
Üre (mg/dL)	-0.061	0.772	0.235	0.258	0.242	0.243
BUN (mg/dL)	0.272	0.188	0.075	0.721	0.168	0.421
Kreatinin (mg/dL)	-0.174	0.405	0.270	0.191	0.157	0.454
eGFR	0.373	0.066	-0.283	0.171	-0.091	0.666
Ürik Asit (mg/dL)	0.437	0.029*	0.262	0.206	0.183	0.382
Bikarbonat (mmol/L)	-0.152	0.469	-0.264	0.202	-0.283	0.171
pH	-0.090	0.667	0.131	0.530	0.04	0.848
Fosfor (mg/dL)	0.037	0.860	0.374	0.065	0.415	0.039*
Kalsiyum (mg/dL)	0.201	0.336	-0.014	0.946	0.267	0.198
CaxPi	0.124	0.556	0.183	0.381	0.424	0.034*
Sodyum (mmol/L)	0.137	0.513	0.207	0.320	-0.401	0.047*
Potasyum (mmol/L)	0.31	0.884	0.255	0.219	0.381	0.006*
TAK (mM Troloks)	0.045	0.831	0.253	0.222	-0.069	0.743
TAS (μ molTroloks Eqv./L)	0.188	0.367	0.241	0.246	0.023	0.913
TOS (μ mol H ₂ O ₂ Eqv./L)	0.025	0.904	0.036	0.863	-0.019	0.929
OSİ	0.233	0.263	0.020	0.923	0.005	0.980
ALP (U/L)	0.023	0.913	0.639	0.001*	0.040	0.848
ALT (U/L)	0.034	0.872	0.186	0.372	-0.10	0.636
Albümin (g/dL)	0.199	0.339	0.102	0.626	-0.117	0.578
Globulin (g/dL)	0.191	0.361	-0.322	0.117	0.576	0.003*
Total Protein (g/dL)	-0.041	0.845	0.196	0.349	0.313	0.127
CRP (mg/L)	-0.221	0.289	0.334	0.102	-0.083	0.694
Glukoz (mg/dL)	0.045	0.822	0.297	0.150	0.212	0.309
Ferritin (ng/mL)	0.158	0.044*	0.342	0.094	-0.187	0.372
Demir (μ g/dL)	0.171	0.414	-0.003	0.988	0.103	0.623
TDBK (μ g/dL)	0.258	0.213	-0.189	0.367	-0.113	0.591
Transferrinsaturasyonu (%)	0.015	0.943	0.120	0.567	0.158	0.452
WBC K/ μ L)	-0.015	0.942	-0.077	0.716	0.213	0.306
RBC (M/ μ L)	0.116	0.580	0.332	0.105	0.146	0.485

Tablo 4.7. (Devamı) Hasta grubunda serum FGF23, iPTH ve 25(OH) Vitamin D düzeylerinin diğer biyokimyasal parametreler ile korelasyonu.

Parametre	FGF23		iPTH		25 (OH) Vitamin D	
	r	p	r	p	r	p
Hematokrit (Hct) (%)	0.88	0.675	0.429	0.032*	-0.176	0.400
Kt/V _{üre}	0.231	0.267	0.161	0.443	0.044	0.834
UFF	0.292	0.157	0.039	0.851	0.074	0.726
URR (%)	0.620	0.890	0.194	0.352	-0.017	0.935
Yaş (yıl)	-0.099	0.639	-0.059	0.78	-0.016	0.939
VKİ (kg/m ²)	0.138	0.509	-0.128	0.542	0.027	0.450
Kilo	0.227	0.276	-0.141	0.500	-0.30	0.887

Korelasyon analizi normal dağılan parametreler için * Pearson korelasyon katsayısı + (% 95 CI) normal dağılım göstermeyenler için * Spearman korelasyon katsayısı + (% 95 CI) ile hesaplamalar kullanılmıştır.

Tablo 4.8. Hasta grubunda serum FGF23, İPTH ve 25 (OH) Vitamin D düzeyine etki eden etmenler (Stepwise çoklu değişkenli regresyon analizi).

	Model	Determinant	R ²	β	Standart Hata	p değeri
FGF23	1	MCH	0.163	-0.403	19.81	0.046*
	1	FOSFOR	0.172	0.415	3.530	0.039*
25(OH) Vitamin D	2	FOSFOR	0.428	0.619	0.689	0.002*
		iPTH		-0.545	0.002	0.005*
	3	FOSFOR	0.735	0.640	0.633	0.001*
		iPTH		-0.568	0.002	0.002*
		FGF23		-0.338	0.003	0.003*
iPTH	1	TAK	0.282	0.531	1115.43	0.006*
	2	TAK	0.452	0.590	1005.92	0.001*
		CRP		0.417	7.67	0.016*
	3	TAK	0.642	0.558	834.30	0.000*
		CRP		0.573	6.74	0.001*
		GLUKOZ		-0.465	0.66	0.003*
	4	TAK	0.771	0.533	686.04	0.000*
		CRP		0.652	5.64	0.000*
		GLUKOZ		-0.429	0.549	0.001*
		FERRİTİN		0.373	0.122	0.003*
		TAK		0.527	617.68	0.000*
	5	CRP	0.824	0.578	5.29	0.000*
		GLUKOZ		-0.452	0.496	0.000*
		FERRİTİN		0.304	0.114	0.090*
		ALP		0.248	0.554	0.028*

Tablo 4.9. Kontrol grubunun Serum FGF23, İPTH ve 25 (OH) Vitamin D düzeylerinin diğer biyokimyasal parametreler ile korelasyon analizi.

Parametre	FGF23		İPTH		25 (OH) Vitamin D	
	r	p	r	p	r	p
FGF23 (pg/mL)	-	-	-0.222	0.287	0.234	-0.265
İPTH	-0.222	0.287	-	-	-0.270	0.201
25 (OH) Vitamin D (ng/mL)	0.265	0.260	0.265	0.201	-	-
Üre (mg/dL)	-0.016	0.938	0.512	0.009*	-0.142	0.497
BUN (mg/dL)	-0.088	0.675	0.545	0.005*	-0.134	0.524
Kreatinin (mg/dL)	-0.254	0.220	0.044	0.834	0.224	0.281
eGFR	-0.095	0.650	-0.397	0.049*	-0.135	0.519
Ürik Asit (mg/dL)	-0.130	0.536	-0.011	0.958	0.183	0.382
Bikarbonat (mmol/L)	-0.028	0.894	0.069	0.745	0.307	0.135
pH	-0.293	0.155	0.188	0.367	0.026	0.902
Fosfor (mg/dL)	0.332	0.105	-0.099	0.639	0.132	0.531
Kalsiyum (mg/dL)	0.403	0.046*	-0.075	0.721	-0.088	0.675
Potasyum (mmol/L)	0.177	0.397	-0.106	0.614	0.085	0.686
Sodyum (mmol/L)	0.039	0.854	0.243	0.243	-0.098	0.643
TAK	0.094	0.654	0.231	0.267	-0.241	0.246
TAS (µmol Troloks Eqv./L)	-0.113	0.590	-0.030	0.888	0.157	0.455
TOS (µmol H ₂ O ₂ Eqv./L)	-0.128	0.542	-0.298	0.769	-0.346	0.090
OSİ	0.04	0.984	0.083	0.692	0.273	0.187
ALP (U/L)	0.280	0.175	0.029	0.890	-0.189	0.365
ALT (U/L)	0.089	0.672	0.141	0.502	-0.281	0.174
Albümin (g/dL)	0.125	0.561	0.121	0.573	0.098	0.648
Total Protein (g/dL)	-0.042	0.844	-0.058	0.784	0.014	0.949
CRP (mg/L)	-0.06	0.976	0.107	0.610	-0.067	0.751
Demir (µg/dL)	0.054	0.798	-0.175	0.402	0.225	0.280
TDBK (µg/dL)	-0.121	0.563	0.287	0.164	-0.308	0.135
Transferrin saturasyonu (%)	0.145	0.489	-0.255	0.219	0.181	0.387
Ferritin (ng/mL)	-0.062	0.767	-0.374	0.006*	-0.120	0.566
WBC	0.400	0.848	0.018	0.930	-0.232	0.264
RBC (M/µL)	-0.202	0.332	-0.240	0.248	0.118	0.574
Hb (g/dL)	-0.095	0.651	-0.306	0.137	0.113	0.592
Hematokrit (Hct) (%)	-0.102	0.627	-0.332	0.104	0.413	0.683
MCV (fL)	0.218	0.295	-0.409	0.042*	0.043	0.837
Kilo	-0.149	0.476	0.243	0.241	-0.394	0.050*
Yaş	0.016	0.940	0.263	0.204	-0.034	0.874
VKI	0.037	0.862	0.145	0.490	-0.345	0.090

Korelasyon analizi normal dağılan parametreler için Pearson korelasyon katsayısı + (% 95 CI) normal dağılım göstermeyenler için Spearman korelasyon katsayısı + (% 95 CI) ile hesaplamalar kullanılmıştır.

Tablo 4.10. Kontrol grubunda serum FGF23, İPTH ve 25 (OH) Vitamin D düzeyine etki eden etmenler (Stepwise çoklu değişkenli regresyon analizi).

	Model	Determinant	R ²	β	Standart Hata	p değeri
FGF23	1	KALSIYUM	0.217	0.466	17.36	0.019*
Vitamin D	1	MONOSİT	0.188	-0.433	7.84	0.030*
	1	BUN	0.297	0.545	0.645	0.005*
	2	BUN	0.412	0.516	0.605	0.005*
		NLR		0.340	3.544	0.050*
		BUN		0.452	0.555	0.007*
iPTH	3	NLR	0.542	0.382	3.222	0.018*
		MONOSİT		0.368	18.361	0.023*
		BUN		0.456	0.504	0.003*
	4	NLR	0.640	0.308	3.008	0.039*
		MONOSİT		0.427	16.965	0.006*
		FERRİTİN		-0.328	0.039	0.030*

5. TARTIŞMA

5.1. Hasta Demografik Verileri ve Diyaliz Özellikleri

KBY, yüksek maliyetli ve kötü klinik sonuçları olan ve dünya çapında toplumda görülme sıklığı giderek artan, bir halk sağlığı problemidir (9). Türk Nefroloji Derneği'nin verilerine göre 2016 yılı içinde ilk kez RRT başlanan hastaların dağılımına bakıldığında, hemodiyaliz ile tedavi (%80.29, n: 8.967) ilk sırada yer almaktadır. Aynı çalışmanın sonuçlarına göre yaş ve cinsiyet dağılımına bakıldığında hemodiyaliz hastalarının %39'unu 45-64 yaş aralığındaki hastalar oluşturmaktadır. Bu oranın %15'ini kadınlar ve %25'ini erkekler oluşturmaktadır. Bizim çalışmamızda hastaların %48'i (n:12) 45-64 yaş aralığındadır ve hastaların %56'sını (n:14) erkekler oluşturmuştur. Çalışmamıza alınan kontrol ve hasta grubu arasında yaş, cinsiyet ve VKİ açısından istatistiksel olarak fark bulunmamıştır ($p > 0.05$) (Tablo 4.1).

Ülkemizde hemodiyaliz hastalarında diyalize giriş yolu olarak en sık arteriovenöz fistül (AVF) kullanılmaktadır. Bizim çalışmamızda da hasta grubunun hemodiyalize giriş yollarına bakıldığında tümünde AVF kullanılmıştır.

Gelişmiş ülkelerde, kronik böbrek hastalığı genellikle yaşlılık, diyabet, hipertansiyon, kardiyovasküler hastalık ve obezite ile ilişkilidir. Bununla birlikte, kesin tanı genellikle zor olmaktadır (125). KBY etiyojilerine bakıldığında etiyojisi bilinen hastalarda en sık karşılaşılan nedenlerin başında DM (diabetes mellitus) (%35.36), hipertansiyon (%25.51), glomerülonefrit (%6.84) ve polikistik böbrek hastalıkları (%4.91) gelmektedir. Nadir ve arkadaşlarının yaptığı bir çalışmada Sivas ilinde KBY etiyojisinde DM %36., HT %27 bulunmuş olup TND verileri ile uyumlu çıkmıştır. Bizim çalışmamızda HD hastalarının %60'ında HT (hipertansiyon), %56'sında DM %20'sinde kronik kalp yetmezliği (KKY), %2'sinde hepatit varlığı saptanmıştır.

Ülkemizde hemodiyaliz hastalarının %65'inin (n=36989) diyalize başlama süresi beş yıl veya daha azdır. Çalışmamızdaki HD hastalarının %76'sinin (n=19) diyalize başlama süresi ≤ 5 yıl olup tüm hastalara ortalama 43 aydır tedavi uygulanıyordu. Çalışmamızda hemodiyalize giren hastaların tümü haftada üç gün dört saat, standart bikarbonat solüsyonu ile hemodiyaliz tedavisi görmektedir

Tüm hastalar, tedavi günü ortalama dört saat boyunca 500 mL/dk diyalizat akımı olan Fresenius 4008 B (Bad Hamburg, Almanya) diyaliz cihazında Hollow fiber membran ile (1.3-1.7) işlem görmüştür Ortalama kan akım hızı 388.57 ± 29.6 mL/dk, ortalama $Kt/V_{üre}$ 1.66 ± 0.25 , ortalama üre azalma oranı (URR) 74.0 ± 5.0 (%) ve ortalama ultrafiltrat miktarı 3300 L (1650-6000) olarak hesaplanmıştır.

Bir diyalizde vücut ağırlığı yaklaşık %3 azalır. Bizim çalışmamızda hemodiyaliz sonrası, hastaların ağırlıklarında %3.42 (2.79-4.04)'lik bir azalma görülmüştür.

Diyaliz öncesi ve esnasında kan basıncı 30 veya 60 dk aralıklarla ölçülmelidir. Jelmer K. Humalda ve ark. (126) HD hastası ile yaptıkları çalışmada ortalama sistolik kan basıncı diyaliz başlangıcında 140 ± 23 mm/Hg, diyaliz sonunda 132 ± 26 mm/Hg olarak ölçülmüştür ($p < 0.05$). Ortalama diastolik kan basıncı diyaliz başlangıcında 79 ± 15 mm/Hg, diyaliz sonunda 73 ± 14 mm/Hg olarak ölçülmüştür ($p < 0.05$). Çalışmamızda diyaliz başlangıcındaki ve bitişindeki ortalama sistolik kan basınçları sırasıyla 137.80 ± 25.77 mm/Hg ve 130.20 ± 27.35 mm/Hg ($p < 0.05$) ve diastolik kan basınçları sırasıyla 76.88 ± 14.12 mm/Hg ve $72,28 \pm 13.56$ mm/Hg ($p < 0.05$) olarak ölçülmüştür. Diyaliz sonrası nabız 68.56 ± 9.38 olarak bulunmuştur.

5.2. Diyaliz Etkinliği Parametreleri

Ulusal Sağlık Enstitüsü (National Institute of Health) tarafından yapılan uzlaşma toplantısında $Kt/V_{üre}$ değerinin en az 1.2 ve URR değerinin de en az %65 olması kararlaştırılmıştır (127). Charra ve ark., (128) diyaliz hastalarını yüksek ve düşük $Kt/V_{üre}$ 'li olarak iki gruba ayırmış ve $Kt/V_{üre}$ 'si 1.97 ± 0.35 olanların,

Kt/V_{üre}'si 1.35 ± 0.16 olanlara göre daha uzun yaşadıklarını belirlemişlerdir (130). ABD'den Collins ve ark. (103), retrospektif olarak 1082 non-diabetik ve 691 diabetik hastayı incelemiş ve Kt/V_{üre} ile mortalite arasındaki ilişkiyi göstermişlerdir. Bizim çalışmamızda hemodiyaliz hastalarının ortalama Kt/V_{üre} değeri 1.66 ± 0.25 , ortanca R değeri 0.24 (0.20-0.32) ve ortanca URR değeri 75.53 (67.95-79.09) olarak bulunmuştur.

GFR'nin komplikasyonların patofizyolojisindeki merkezi rolünden dolayı, hastalık GFR'ye göre sınıflandırılmıştır (129). KBH'de GFR'de ilerleyici bir düşüş görülür. Böbrek yetmezliği, GFR değerinin, 15 mL/dk./1.73 m²'den az olması veya diyaliz ya da renal transplantasyon gibi tedavi yöntemlerini gerektiren bir durum olarak tanımlanır. Çalışmamızda hastaların eGFR değerlerine bakıldığında hemodiyaliz öncesi 7.98 ± 6.47 olan eGFR değeri hemodiyaliz sonrasında 25.41 ± 9.3 olarak ölçülmüştür (p: 0.000). eGFR değeri yaş, cinsiyet ve serum kreatinin parametreleri kullanılarak CKD-EPI formülü ile hesaplanmıştır. Kontrol grubunda ortalama eGFR değeri 90.24 ± 14.59 olup hasta grubundan (hemodiyaliz öncesi) yüksek bulunmuştur (p:0,000).

5.3. Hemodiyalizin serum iPTH konsantrasyonu üzerine etkisi

GFR<60 mL/min/1.73 m² olduğunda PTH düzeyi artmaya başlar, fakat GFR'nin düşmeye başladığı ilk dönemlerde serum fosfor, kalsiyum ve Vitamin D düzeyleri genelde normaldir. Böbrek hasarı ilerledikçe mineral homeostazisinde bozulma ile birlikte renal osteodistrofi meydana gelir. KBH'da gelişen hipokalsemi ve fosfor retansiyonundan dolayı PTH düzeyi artmaktadır (130). SDBY hastalarında kemik yenilenme hızının normal sınırlarda devam edebilmesi için PTH düzeylerinin normalin 1.5-3 katı daha yüksek olması gerekir (107). Yüksek PTH, kardiyovasküler komplikasyonların ortaya çıkmasına neden olmaktadır. Massry hipotezine (131) göre istenmeyen etkilere neden olacak seviyelerdeki PTH üremik toksin olarak kabul edilir. Paratiroid hormonun nöropati, myopati, hematolojik bozukluklar, karbonhidrat intoleransı, hiperlipidemi ve kardiyomyopati yapıcı etkilerinin olduğu kabul edilir (131). PTH, 9.500 Dalton ağırlığında serbest dolaşan düşük moleküler ağırlıklı bir

proteindir ve bu nedenle, yüksek akımlı membranlar yoluyla kolayca geçiren olabilir, ancak düşük akımlı zarlardan geçmez (132). 44 KBY'li çocukta yapılan bir çalışmada düşük akımlı diyaliz membranlarına kıyasla yüksek akımlı diyaliz membranlarının PTH'ı daha etkin bir şekilde uzaklaştırdığı gösterilmiştir (133). Çalışmamızda hasta grubunda hemodiyaliz öncesinde iPTH değeri 293.70 (219.85-577.25) pg/mL, hemodiyaliz sonrasında 104.8 (60.05-280.70) pg/mL ve kontrol grubunda 47.40 (37.20-57.60) pg/mL olarak ölçülmüştür (Şekil 4.5). Hemodiyaliz öncesi-hemodiyaliz sonrası ve hemodiyaliz öncesi-kontrol grubu karşılaştırıldığında sonuçlar arasında anlamlı fark görülmüştür ($p < 0.001$). Hemodiyaliz süresince iPTH düzeyinde %65.4'lük anlamlı bir azalma görülmüştür ($p < 0.05$). Demir ve ark. (134) yaptığı çalışmada böbrek yetmezliği ilerledikçe PTH ve P düzeylerinin anlamlı olarak arttığı, Ca^{+2} düzeylerinin anlamlı olarak azaldığı görülmüştür. Çalışmamızda hasta grubunun kontrol grubuna göre PTH ve P düzeyleri anlamlı derecede yüksek, Ca^{+2} düzeyleri ise anlamlı derecede düşük bulunmuştur ($p = 0.001$). Çalışmamızda Ca^{+2} düzeyi hasta grubunda 8.6 (8.0-8.85) mg/dL ve kontrol grubunda 9.8 (9.4-9.9) olarak ölçülmüştür ($p = 0.000$) (Şekil 4.3). El Kossi ve ark. (135) kronik böbrek hastası Evre 4 ve 5 olan 138 hasta ile yaptığı bir çalışmada, serum PTH düzeylerinin GFR ve serum kalsiyum düzeyi ile negatif korelasyon gösterdiğini belirtmiştir. Çalışmamızda hasta grubunda iPTH değerleri ile eGFR ($r: -0.283$ $p: 0.171$) ve kalsiyum ($r: -0.094$ $p: 0.655$) değerleri arasında ilişki bulunmamıştır ($p > 0.05$) fakat iPTH ile serum ALP ($r: 0.639$ $p: 0.001$), ferritin ($r: 0.407$ $p: 0.044$) ve TAK ($r: 0.531$ $p: 0.006$) değerleri arasında pozitif korelasyon görülmüştür (Tablo 4.7). iPTH'ın ALP, bikarbonat, CRP, eGFR, ferritin, fosfor, globulin, hemoglobin, hemotokrit, potasyum, üre, ürik asit değerleri ve oksidatif stres biyobelirtçeleri (TAS, TOS, OSİ, TAK) ile olan ilişkilerini çoklu değişkenli stepwise regresyon analizi ile inceledik ve elde ettiğimiz modelde iPTH düzeyinin belirlenmesinde en fazla TAK ($\beta: 0.531$ $p: 0.006$) düzeyinin etkili olduğunu tespit ettik. Modele sırasıyla CRP, glukoz, ferritin ve ALP eklendiğinde belirtme katsayısı (R^2) artmaktadır. (Tablo 4.8). iPTH ile FGF23 ve Vitamin D arasında bir ilişki bulunmamıştır ($p > 0.05$). Kontrol grubunda serum iPTH düzeyi ile serum BUN ($r: 0.639$ $p: 0.001$) ve üre ($r: 0.429$ $p: 0.032$) değerleri ile pozitif korelasyon, MCH ($r: -0.403$ $p: 0.046$) değerleri arasında negatif korelasyon görülmüştür. iPTH'ın diğer parametrelerle olan ilişkilerini çoklu

değişkenli stepwise regresyon analizi ile analiz ettiğimizde elde ettiğimiz modelde iPTH düzeyinin belirlenmesinde en fazla BUN (β : 0.545 p:0.005) etkili olmuştur (Tablo 4.9).

5.4. Hemodiyalizin serum vitamin D konsantrasyonu üzerine etkisi

Çalışma sonucunda hemodiyaliz sonrası vitamin D düzeyinde bir değişiklik olmamıştır (p=0.315). Kontrol grubunun ise Vitamin D düzeyi hasta grubundan yüksek çıkmıştır (p=0.004). Labaratuvarında kullanılan referans aralık 9.5–55.5 ng/mL (Kış 8.8–46.3 ng/mL; Yaz 15.7–60.3 ng/mL) göz önüne alındığında kontrol grubunun (14.38±7.05 ng/mL) ve hasta grubunun (9.37±3.96 ng/mL) serum Vitamin D düzeylerinin düşük olmakla beraber referans aralıkta olduğu görülmüştür (hasta ve kontrol grubuna ait kan örnekleri Aralık ayında alınmıştır).

Yapılan bir çalışmada diyalize giren ve girmeyen KBY'li hastalar ve kontrol grubu olmak üzere 3 grup oluşturulmuş ve 1,25 (OH)₂ vitamin D düzeyinin kreatinin düzeyi ile negatif bir korelasyon gösterdiği görülmüştür. PTH düzeylerinin diyalize giren/girmeyen hasta gruplarında kontrol grubuna göre anlamlı derecede yüksek olduğu ve PTH düzeyi ile HCO₃ düzeyi arasında korelasyon saptanmıştır (136). Son zamanlarda, bu ilişkilerin bazılarını açıklamanın bir yolu olarak KBH olan hastalarda endokrin anormalliklerine daha fazla ilgi gösterilmiştir. Örneğin, 1,25(OH)₂ vitamin D eksikliğinin progresyon sırasında ortaya çıktığı bilinmektedir. Rukshana ve ark. hemodiyaliz hastaları ile yaptığı çalışmada hasta grubunun 25(OH) vitamin D düzeyi (13.3 ± 10.9 ng/mL) kontrol grubundan (28.2±9.9 ng/mL) düşük bulunmuştur. Bu çalışma ile uyumu olarak çalışmamızda hastaların 25 (OH) vitamin D düzeyi (9.37±3.96 ng/mL) kontrol grubundan (14.38±7.05 ng/mL) düşük çıkmıştır (p=0.004). D vitamini yetersizliği veya hipovitaminoz D'nin dünya genelinde birçok popülasyonda yaygın olduğu konusunda genel bir fikir birliği vardır. D vitamini yetersizliği (15-30 ng / mL) arasında 25 (OH) D serum konsantrasyonu ile teşhis edilir; <15 ng / mL seviyeleri, D vitamini eksikliği olarak tanımlanmıştır, <5 ng / mL konsantrasyonları ciddi şekilde yetersizdir ve osteomalazi ve raşitizm ile ilişkilidir (137). 1,25(OH)₂ vitamin D eksikliği, sekonder hiperparatiroidizm gelişiminde

önemli bir rol oynar. 1,25(OH)₂ vitamin D eksikliği, paratiroid bezi büyümesi (hiperplazi) ve paratiroid hücreleri içindeki D vitamini reseptör ekspresyonunu upregüle etme yeteneğini yitirerek artan PTH sentezini artırır. Sonuç, yüksek serum PTH ve anormal kalsiyum ve fosfor dengesidir.

Aktif vitamin D (1,25 dihidroksi vitamin D)'nin öncüsü olan 25(OH) vitamin D'nin serum konsantrasyonu, bireyin D vitamini durumunu yansıtır. 1,25(OH)₂ vitamin D seviyesi, böbrekte aktivasyonu üzerinde zıt etkilere sahip olan PTH ve FGF23 tarafından hassas bir şekilde düzenlenmiştir. 25(OH) vitamin D eksikliği PTH'da bir artışa neden olur. Daha düşük seviyelerdeki 25 (OH) vitamin D'nin mortalite ile ilişkili olduğunu gösteren gözlemsel çalışmalar mevcuttur (138,139).

5.5. Hemodiyalizin serum FGF23 konsantrasyonu üzerine etkisi

Geleneksel kavramlar, kalsiyum ve fosfat homeostazının düzenlenmesinde PTH ve 1,25 (OH)₂ vitamin D'nin rolünü vurgulamıştır. Son yıllarda FGF23 de dahil olmak üzere bir dizi mineral kemik metabolizması düzenleyicisi bulunmuştur. FGF23 ko-reseptörü klotho ile birlikte, serum fosfat seviyelerini normal aralıkta tutmak için renal fosfat atılımını artırır. KBH hastalarında, FGF23 düzeyleri, serum fosfat konsantrasyonunda anlamlı bir artış saptanmadan uzun süre önce, renal fonksiyonun azalmasına paralel olarak artmaktadır. FGF23 düzeyi normal populasyona göre 1000 kat fazla olabilir (140,141). Bizim çalışmamızda ortalama FGF23 düzeyi hasta grubunda 349.58 ± 207.79 pg/mL ve kontrol grubunda 338.20 ± 141.17 pg/mL olarak ölçülmüştür Hasta ve kontrol arasında fark bulunamamıştır ($p=0.822$). Çalışmamızda ayrıca FGF23 düzeyinin HD ile nasıl değiştiği değerlendirilmiştir (Şekil 4.4). Literatürde HD öncesi ve sonrası FGF23 değerlerini karşılaştıran çalışmalara bakıldığında Schneider ve ark. (132) tarafından yapılan çalışmada 127 hemodiyaliz hastasına bir yıl boyunca ayrı iki grup şeklinde yüksek (1.0-2.4 m² yüzey alanlı) ve düşük akımlı (1.3-2.4 m² yüzey alanlı) diyalizle tedavi uygulanmış ve çalışma sonucunda FGF23 seviyelerinin yüksek akımlı hemodiyalizden sonra sabit kaldığı ve düşük akımlı hemodiyaliz grubunda daha da arttığı görülmüştür. Sonuçlar yaş, cinsiyet, C-reaktif protein, albümin, kalsiyum,

fosfat, 25 (OH) D ve PTH seviyeleri gibi potansiyel olarak karıştırıcı değişkenlerden bağımsızdı. Choo ve ark. tarafından yapılan bir çalışmada hemodiyaliz hastalarına 8 saatlik gece hemodiyaliz seansı (nokturnal hemodiyaliz) uygulanması sonucunda FGF23 klirensininin arttığı görülmüştür (142). Çalışmamızda düzenli bir 4 saatlik hemodiyaliz seansından sonra FGF23 düzeyi %13.4'lük bir artış görülmüştür ($p>0.05$). Hemodiyaliz hasta grubunun diyaliz öncesi FGF23 ortalaması 349.58 ± 207.79 pg/mL iken diyaliz sonrası FGF23 ortalaması 403.56 ± 193.26 pg/mL idi ($p=0.822$). Bizim çalışmamızda FGF23 düzeyinin anlamlı olarak azalmaması yüksek akımlı diyaliz kullanılmasından kaynaklanabilir. Bununla birlikte, kanın diyaliz işleminin hemen bitiminde alınması dolayısı ile intravasküler ve ekstravasküler kompartmanlardaki FGF23'ün dengeye ulaşmadığı için değerlendirme doğru şekilde yapılamamış olabilir.

Bu çalışmamızda FGF23 düzeyindeki değişimi hangi faktörlerin etkilediğini araştırmak amacı ile diyaliz öncesi (hasta) ve kontrol grubunda FGF23 düzeylerinin başta böbrek fonksiyon testleri olmak üzere, iPTH, 25(OH) vitamin D, karaciğer enzimleri, glukoz düzeyi ve oksidatif stres parametreleri ile olan ilişkisi incelenmiştir. Çalışmamızda FGF23 düzeyinin HD ile anlamlı olarak değişmediğini ve diyaliz öncesi FGF23 düzeyinin başta ferritin düzeyi olmak üzere, demir bağlama kapasitesi ve MCH ile ilişkili olduğu gösterilmiştir. Ayrıca FGF23 konsantrasyonundaki artma ve üreden temizlenen plazma miktarının üre dağılım hacmine oranını gösteren $Kt/V_{üre}$ değeri arasında anlamlı ilişki bulunamamıştır ($r=-0,231$, $p=0.267$).

Tek değişkenli regresyon analizleri sonucunda hemodiyaliz seansının başlangıcında FGF23 düzeylerinin serum fosfat, CaxPi ve UFV ile pozitif, yaş ile negatif olmak üzere güçlü korelasyonları bulunmuştur ($p<0,001$). Toplam kalsiyum ve $Kt/V_{üre}$ ile yüksek FGF23 seviyeleri arasında pozitif ilişki bulunmuştur. Çok değişkenli regresyon analizinde total kalsiyum, fosfat ve UFV, FGF23 düzeylerinin bağımsız belirleyicileriydi (126). Aynı çalışmada diyaliz sonrasında plazma sodyum, serum kalsiyum, iyonize kalsiyum artmış ve serum fosfat düzeyi azalmıştır ($p < 0.05$). KBH hastaları ile yapılan bir çalışmada serum CRP düzeyi, KBH hastalarında (medyan: 3.23) sağlıklı kontrollere (medyan:1.78) göre anlamlı olarak daha yüksek

çıkıştır (143). Çalışmamızda hasta grubunda ortalama CRP düzeyi (medyan: 4.70), kontrol grubundan (medyan:0,1) yüksek bulunmuştur (p=0.002). KBH grubundaki artmış FGF23 seviyeleri GFR ile negatif, paratiroid hormonu, idrar albümin atılımı ve fosfat ile pozitif korele olduğu görülmüştür (143). FGF23 konsantrasyonu, farklı seviyelerde böbrek yetmezliği olan hastalar arasında belirgin olarak farklılık göstermiştir ve daha düşük GFR değerine sahip olan hastalarda anlamlı olarak artmıştır. Yapılan bir çalışmada KBH hastaları GFR değerine göre 50-70 mL/dk/1.73 m² (KBH 2–3a) ve GFR<20 mL/dk/1.73 m² (KBH 4–5) olarak iki gruba ayrılmış ve düşük GFR değerine sahip hastalarda FGF23 düzeyi yüksek çıkmıştır. Hasta grubumuzda FGF23 ile eGFR arasında ilişki bulunamamıştır (r: 0.227, p: 0.275). Yaptığımız çalışmada hasta grubunun hemodiyaliz öncesi ve hemodiyaliz sonrası eGFR (mL/dk) ortanca değerleri sırasıyla 5.58 (4.92-8.06) mL/dk ve 25.41 (20.28-28.89) olarak ölçülmüştür (p=0,000). Hasta grubunun (hemodiyaliz öncesi) eGFR değeri (medyan 5.58) kontrol grubundan (medyan 87.47) düşük çıkmıştır (p=0.000).

5.6. Hemodiyalizin oksidatif stres üzerine etkisi

Hemodiyalizin oksidatif stres üzerindeki etkisi ile ilgili çalışmaların bulguları tartışmalıdır. Hemodiyalize giren KBY hastalarında oksidatif stresin arttığına yönelik çalışmaların yanı sıra antioksidan enzimlerin hemodiyalizden sonra önemli ölçüde arttığını ve oksidasyon belirteçlerinin azaldığını gösteren çalışmalar da mevcuttur (144). Cristol ve ark. (145) tarafından yapılan çalışmada, hemodiyaliz hastalarında, hemodiyaliz öncesine oranla, hemodiyaliz sonrası plazma MDA düzeylerini anlamlı derecede yüksek bulunmuştur Hemodiyaliz tedavisi plazma antioksidan enzim (SOD, katalaz, glutatyon redüktaz ve glutatyon peroksidaz) aktivitelerinde azalmaya yol açmaktadır (146). Bu azalma, böbreklerdeki sentezinin azalmasına veya üremik toksinlerin enzimin protein yapısında değişikliğe yol açmasına bağlı olabilir. Tajbakhsh ve ark. (144) hemodiyaliz hastalarını diyabetik, hipertansif ve glomerulonefritli olarak üç gruba ayırmış ve hemodiyalizin oksidatif stres markırları üzerine etkisini değerlendirmiştir. Çalışma sonucunda kan örneklerinin oksidan durumu gösteren parametrelerden MDA, okside-LDL, BUN ve AGE'ler (gelişmiş glikasyon son ürünleri) azalmış; AOPP (ileri oksidasyon protein ürünü) ve FRAP

(plazma ferritin azaltma kabiliyeti) değerleri değişmemiştir. Antioksidan enzimlerin (katalaz, GPx, SOD) plazma konsantrasyonu ise artmıştır (p<0.05) (144). Önceki çalışmalarla tutarsız olmasına rağmen son veriler, hemodiyaliz hastalar arasında antioksidan durumunu artırabileceğini göstermektedir (147). Meerashivashekar ve ark.tarafından SDBY hastalarında hemodiyaliz sonrası plazma GPx ve katalaz seviyesinin anlamlı şekilde arttığı bildirilmiştir (148).

Kanda bulunan antioksidanlar ve oksidanlar ayrı ayrı ölçülebilir fakat çok sayıda antioksidan ve oksidan molekül olması ve bunların birbirleriyle etkileşim halinde olmaları, ölçümlerin zaman alıcı, emek yoğun ve maliyetli olup karmaşık teknikler gerektirmesi gibi sebeplerden dolayı, oksidatif stresin değerlendirilmesinde total antioksidan ve total oksidan düzeylerini gösteren testlerin daha değerli olduğu düşünölmektedir (112). Bu nedenle çalışmamızda, oksidasyon ve antioksidasyon arasındaki redoks dengesini yansıtan oksidatif stresin değerlendirilmesinde total antioksidan aktiviteyi gösteren TAK ve TAS ve total oksidan miktarı gösteren TOS kullanılmıştır. Literatür taraması sonucunda, KBY hastalarında ve RRT gören hastalarda plazma antioksidan ve oksidan düzeyinin değişmediğini, arttığını veya azaldığını bildiren çelişkili sonuçların olduğu tespit edilmiştir. Hemodiyaliz hastalarında diyaliz işlemleri ile vitamin C'nin belirgin şekilde azaldığı ve oksidatif stres parametresi olan MDA'nın arttığı görölmüştür (149). Bu görüşü savunacak nitelikte, farklı çalışmalarda da hemodiyaliz serum total antioksidan kapasitesini azalttığı ve küçük molekül yapısındaki antioksidanların diyaliz süresince kaybedildiğı belirlenmiş, bu hastalarda görölen yüksek ürik asit konsantrasyonunun ise total antioksidan düzeyindeki azalmayı maskeleydiği fikri benimsenmiştir (150). Dascher ve ark. (151), hemodiyaliz hastalarında plazma TAK düzeyinin normal olduğunu ve diyaliz boyunca değişmediğini belirtirken; başka bir çalışmada hemodiyaliz öncesi ile sonrasında plazma TAK düzeyi kontrol grubuna göre yüksek bulunmuş, ayrıca plazma MDA ve TAK düzeyleri arasında pozitif korelasyon olduğu bildirilmiştir (152). Samouilidou ve ark. (152) hemodiyaliz hastalarında TAS ve TOS düzeylerinin sağlıklı bireylere göre daha fazla arttığını bildirmiştir. Benzer olarak Erdoğan ve ark. (153) hemodiyaliz hastalarında TAK düzeylerinin kontrol grubuna kıyasla iki kat artmış olduğunu ve serum MDA düzeylerini kontrolden farklı

olmadığını tespit etmişlerdir. Elde ettikleri sonuçlarla oksidatif stresin KBY'li hastalarda serum TAK'daki artış nedeniyle tehdit oluşturmadığı sonucuna varmışlardır. Bizim çalışmamızda total antioksidan durumu araştırmak için ticari kit (Erel metodu) ve manuel yöntem olan Cuprac metodu kullanılmıştır. Total antioksidan aktiviteyi değerlendirmek için ticari kit kullanılarak yapılan bir çalışmada (154) TAK değeri diyaliz hastalarında 1.63 ± 0.02 mmol/L ve kontrol grubunda 1.25 ± 0.02 mmol/L ve olarak bulunmuştur ($p < 0.05$) Yukarıdaki çalışma ile uyumlu olarak TAS düzeyini kitle ölçtüğümüzde hasta grubunun TAS düzeyi (medyan= 2.02 mmol Troloks Eqv./L) kontrol grubunun TAS düzeyinden (medyan= 1.85 mmol Troloks Eqv./L) yüksek bulunmuştur ($p = 0.002$). Total antioksidan aktiviteyi Cuprac metodu ile ölçtüğümüzde ise, kontrol grubunun TAK düzeyi (0.71 ± 0.073 mM Troloks) hasta grubuna (0.48 ± 0.047 mM Troloks) göre yüksek bulunmuştur ($p < 0.001$) (Tablo 4.4). Hemodiyaliz öncesi ve sonrasını karşılaştırmak için TAS ölçümü kit ile yapıldığında, ortalama serum TAS düzeyinin hemodiyaliz sonrası arttığı görülmüştür (diyaliz öncesi: 2.02 ± 0.11 mmol Troloks Eqv./L; diyaliz sonrası: 2.43 ± 0.27 mmol Troloks Eqv./L). Cuprac metodu ile hemodiyalizin total antioksidan kapasiteye olan etkisi incelendiğinde, hemodiyaliz sonrası serum TAK düzeyi (0.59 ± 0.058 mM Troloks) diyaliz öncesi TAK düzeyine (0.48 ± 0.047 mM Troloks) göre yüksek bulunmuştur ($p < 0.001$). Bu sonuçlar ışığında çalışmamızda hemodiyalizin antioksidan konsantrasyonu artırdığı görülmüştür. TOS düzeyleri açısından hemodiyaliz öncesi ve hemodiyaliz sonrası arasında fark görülmemiştir ($p = 0.904$) (Tablo 4.5).

Çalışmamızın kısıtlılıklarını şu şekilde sıralayabiliriz: 1. Çalışmanın tek merkezli ve sınırlı sayıda hasta popülasyonunda yapılmasıdır. 2. Kan örneklerinin diyaliz işleminin hemen bitiminde alınması dolayısı ile intravasküler ve ekstravasküler kompartmanlardaki FGF23'ün dengeye ulaşmış halinin değerlendirilememesidir. 3. FGF23 ölçümü ile beraber FGF23 için ko-reseptör olan klothonun ölçülmemesi. Araştırmanın bütçesi kısıtlı olduğu için klotho ölçemedik fakat daha sonraki çalışmalarda klotho ile beraber FGF23 değerlendirmesi yapılacaktır. 4. FGF23 ölçümünde immunokimyasal metodun kullanılması, kütle spektrometresi gibi daha yüksek özgüllükte bir ölçüm yönteminin kullanılmaması.

Bu çalışmanın en gcl yn FGF23, iPTH, Vitamin D, TAK, TAS, TOS ve diğer biyokimyasal parametrelerin birlikte incelendiği sınırlı sayıdaki çalışmadan biri olmasdır. Bu özelliği ile çalışmamız literatürdeki boşluğu doldurmaktadır.



6. SONUÇ VE ÖNERİLER

Toplumda KBY sıklığı giderek artmaktadır ve bilinen nedenler arasında DM ve HT başta gelmektedir. Bizim çalışmamızda da etiyolojik nedenlerde DM ve HT ilk iki sırada yer almaktadır. Hiperglisemi ve hipertansiyonun kontrol altına alınmasının KBY gelişimini önlemede önemli olduğunu düşünüyoruz.

Kemik kaynaklı bir hormon olan FGF23'ün potansiyel faydaları böbrek yetmezliği alanını aşmakta ve kardiyovasküler hastalık gibi diğer alanları içermektedir. Kardiyovasküler sistemde FGF23 artışının sol ventrikül hipertrofisi, vasküler kalsifikasyon, arteriyel sertlik ve endotelial disfonksiyonu indüklediği gösterilmiştir. Bu kardiyovasküler etkiler, artmış FGF23 seviyesinin, KBY hastalarında KV mortalitesini bağımsız olarak öngörmeye neden olarak bulunmuştur. FGF23'ün bu zararlı etkilerinin bir sonucu olarak, KBY'li hastalarda FGF23 konsantrasyonlarını düşürmek için potansiyel terapötik seçeneklerin belirlenmesine acil ihtiyaç vardır. Hemodiyaliz hastalarında yüksek olan FGF23 hormonunun konsantrasyonlarının mevcut tedavi algoritmalarına nasıl uyarlanabileceği ve bu hormonun hedef konsantrasyonlarının KBH seyrini değiştirip değiştirmediği ve ölüm oranı bilinmemektedir. Bu nedenle, bu soruya kesin olarak cevap vermek için büyük çaplı ve kontrollü çalışmalara ihtiyaç olduğu düşüncesindeyiz.

Daha büyük ve daha az difüzyona uğrayan solütlerin temizlenmesinin, diyalizin süresi ve membran yüzey alanından etkilendiği düşünülmüştür. Hemodiyaliz seans süresinin $Kt/V_{üre}$ veya URR den ayrı olarak, hemodiyaliz yeterliliği için bağımsız bir risk faktör olduğuna inanılmaktadır. Diyaliz süresi uzadıkça, üreden daha büyük solütlerin (orta moleküller) klirensi orantısız olarak artmaktadır. Çalışmamızda hemodiyaliz sonrası FGF23 konsantrasyonu azalmamıştır. Hemodializ sonrası FGF23 klirensinin artırılması için hemodiyaliz özelliklerini değiştirmeye yönelik çalışmaların gerektiğini düşünmekteyiz.

Çalışmamızda hasta ve kontrol grubu karşılaştırıldığında literatürle uyumlu şekilde KBY hastalarının iPTH konsantrasyonu kontrol grubundan yüksek çıkmıştır ($p=0.000$). Bu sonuç, serumdaki inaktif C terminal PTH fragmanlarının başlıca atılım yerinin böbrekler olduğunu ve KBY hastalarında bu fragmanların böbrekten atılımı bozulduğu için dolaşımdaki oranlarının arttığını doğrular niteliktedir. Bununla birlikte, HD hastalarında diyaliz sonrası iPTH değerlerinde diyaliz öncesine göre %65.4'lük anlamlı bir azalma görülmüştür ($p=0.000$). Hemodiyaliz işleminin kendisinin bu duruma katkıda bulunduğu düşünülmüştür. Hemodiyaliz sonrası ayrıca üre, ürik asit, kreatinin ve inorganik fosfor seviyeleri anlamlı olarak azalmıştır ($p<0.05$). Bu sonuç, hemodiyalizin etkili olduğunu göstermektedir.

Çalışma sonucunda hemodiyaliz sonrası vitamin D düzeyinde bir değişiklik olmamıştır ($p=0.315$). Kontrol grubunun ise Vitamin D düzeyi hasta grubundan yüksek çıkmıştır ($p=0.004$). Labaratuvarında kullanılan referans aralık 9.5–55.5 ng/mL (Kış 8.8–46.3 ng/mL; Yaz 15.7–60.3 ng/mL) göz önüne alındığında kontrol grubunun (14.38 ± 7.05 ng/mL) ve hasta grubunun (9.37 ± 3.96 ng/mL) serum Vitamin D düzeylerinin düşük olmakla beraber referans aralıkta olduğu görülmüştür (hasta ve kontrol grubuna ait kan örnekleri Aralık ayında alınmıştır).

Oksidatif stresin; ateroskleroz, DM, kanser gibi birçok hastalıkla olduğu gibi KBH ile de ilişkili olduğu yapılan çalışmalarla ortaya konmuştur. Çalışmamızda kontrol grubuna göre hemodiyaliz hastalarında oksidan konsantrasyonunu farksız ve antioksidan konsantrasyonunu yüksek bulmamız kullanılan mebranlar ve diyaliz sıvılarının oksidatif stresi arttırdığına dair yapılan çalışmalar ile uyumlu çıkmamıştır. Fakat hemodiyaliz hastalarında TAS ve TOS düzeylerinin sağlıklı bireylere göre daha fazla arttığını gösteren çalışmalar ile uyumlu çıkmıştır.

Çalışmamızda hemodiyaliz sonrasında total antioksidan düzeyinin (TAS ve TAK) arttığı fakat total oksidan düzeyinde (TOS) ve OSİ indeksinde bir değişiklik olmadığı gösterilmiştir (p değerleri sırasıyla 0.904 ve 0.083'tür). HD sonrası oksidatif strese karşı koruyucu antioksidanların (TAS) HD öncesine göre anlamlı derecede artması, hemodiyalizin antioksidan savunma sistemlerini azalttığı

düşüncesini desteklememektedir. Çalışmamızda bu sonuç hem otomatize hem manuel olarak çalışılan metotlarla gösterilmiştir.



7. KAYNAKLAR

1. **Moschella C.** Chronic kidney disease-mineral and bone disorder: Guidelines for diagnosis, treatment, and management. *Journal of the American Academy of Physician Assistants*, **2016**; 29(7):21-29.
2. **Süleymanlar G and Rıza Altıparmak M.** Türkiye’de Renal Replasman Tedavilerinin Güncel Durumu: Türk Nefroloji Derneği Kayıt Sistemi 2009 Yılı Rapor Özeti Current Status of Renal Replacement Therapy in Turkey: A Summary of Turkish Society of Nephrology 2009 Annual Registry Report. **2011**.
3. **Mingardi G, Cornalba L, Cortinovis E, Ruggiata R, Mosconi P, Apolone G.** Health-related quality of life in dialysis patients. A report from an Italian study using the SF-36 Health Survey. DIA-QOL Group. *Nephrology, dialysis, transplantation: official publication of the European Dialysis and Transplant Association-European Renal Association*, **1999**; 14(6):1503-1510.
4. **Foundation NK.** KDIGO 2012 Clinical practice guideline for the evaluation and management of chronic kidney disease. *Kidney Int Suppl*, **2013**; 3(s1).
5. **Shipov A, Segev G, Meltzer H, Milrad M, Brenner O, Atkins A, et al.** The effect of naturally occurring chronic kidney disease on the micro-structural and mechanical properties of bone. *PLoS One*, **2014**; 9(10):e110057.
6. **Geddes R, Elliott J, Syme H.** Relationship between plasma fibroblast growth factor-23 concentration and survival time in cats with chronic kidney disease. *J Vet Intern Med*, **2015**; 29(6):1494-1501.
7. **Yılmaz M and OK E.** Kronik Böbrek Hastalığı-Mineral ve Kemik Bozuklukları Patogenezi. *Türkiye Klinikleri Journal of Nephrology Special Topics*, **2011**; 4(1):4-11.
8. **Group KDIGOC-MW.** KDIGO clinical practice guideline for the diagnosis, evaluation, prevention, and treatment of Chronic Kidney Disease-Mineral and Bone Disorder (CKD-MBD). *Kidney international Supplement*, **2009**(113):S1.
9. **Jadoul M, Albert J, Akiba Tyc, Akizawa T, Arab L, Bragg-Gresham J, et al.** Incidence and risk factors for hip or other bone fractures among hemodialysis patients in the Dialysis Outcomes and Practice Patterns Study. *Kidney Int*, **2006**; 70(7):1358-1366.
10. **Burtis CA, Ashwood ER, Bruns DE.** Tietz textbook of clinical chemistry and molecular diagnostics-e-book. Elsevier Health Sciences, **2012**.
11. **Loncar G, Bozic B, Dimkovic S, Prodanovic N, Radojicic Z, Cvorovic V, et al.** Association of increased parathyroid hormone with neuroendocrine activation and endothelial dysfunction in elderly men with heart failure. *J Endocrinol Invest*, **2011**; 34(3):e78-e85.
12. **Weisinger JR and Bellorín-Font E.** Magnesium and phosphorus. *The Lancet*, **1998**; 352(9125):391-396.

13. **Rizzoli R and Bonjour J-P.** Physiology of calcium and phosphate homeostasis. *Dynamics of Bone and Cartilage Metabolism: Principles and Clinical Applications*, **2006**:345-360.
14. **Baillie GR and Massry SG.** Clinical practice guidelines for bone metabolism and disease in chronic kidney disease: an overview. *Pharmacotherapy: The Journal of Human Pharmacology and Drug Therapy*, **2005**; 25(12):1687-1707.
15. **Isakova T and Wolf MS.** FGF23 or PTH: which comes first in CKD? *Kidney Int*, **2010**; 78(10):947-949.
16. **Evenepoel P, Meijers B, Viaene L, Bammens B, Claes K, Kuypers D, et al.** Fibroblast growth factor-23 in early chronic kidney disease: additional support in favor of a phosphate-centric paradigm for the pathogenesis of secondary hyperparathyroidism. *Clin J Am Soc Nephrol*, **2010**; 5(7):1268-1276.
17. **Yavuz O, Bicik Z, Cinar Y, Guney Y, Guler S.** The effect of different dialysis membranes on oxidative stress and selenium status. *Clin Chim Acta*, **2004**; 346(2):153-160.
18. **Jackson P, Loughrey CM, Lightbody JH, McNamee PT, Young IS.** Effect of hemodialysis on total antioxidant capacity and serum antioxidants in patients with chronic renal failure. *Clinical chemistry*, **1995**; 41(8):1135-1138.
19. **Becker BN, Himmelfarb J, Henrich WL, Hakim RM.** Reassessing the cardiac risk profile in chronic hemodialysis patients: A hypothesis on the role of oxidant stress and other non-traditional cardiac risk factors. *Journal of the American Society of Nephrology*, **1997**; 8(3):475-486.
20. **Locatelli F, Canaud B, Eckardt KU, Stenvinkel P, Wanner C, Zoccali C.** Oxidative stress in end-stage renal disease: an emerging threat to patient outcome. *Nephrology Dialysis Transplantation*, **2003**; 18(7):1272-1280.
21. **Richard M, Arnaud J, Jurkovitz C, Hachache T, Meftahi H, Laporte F, et al.** Trace elements and lipid peroxidation abnormalities in patients with chronic renal failure. *Nephron*, **1991**; 57(1):10-15.
22. **Ide T, Tsutsui H, Hayashidani S, Kang D, Suematsu N, Nakamura K-i, et al.** Mitochondrial DNA damage and dysfunction associated with oxidative stress in failing hearts after myocardial infarction. *Circ Res*, **2001**; 88(5):529-535.
23. **López-Armada MJ, Riveiro-Naveira RR, Vaamonde-García C, Valcárcel-Ares MN.** Mitochondrial dysfunction and the inflammatory response. *Mitochondrion*, **2013**; 13(2):106-118.
24. **Stein A and Wild J.** Kidney failure explained: everything you always wanted to know about dialysis and kidney transplants but were afraid to ask. Class Pub., **2002**.
25. **Yağcı N and Ağırca D.** Son Dönem Böbrek Yetersizliğinin Mobilite ve Denge Üzerine Etkisinin İncelenmesi: Kontrollü Bir Çalışma Investigation of the Effect of End Stage Renal Failure on Mobility and Balance: A Controlled Study.

26. **Webster AC, Nagler EV, Morton RL, Masson P.** Chronic kidney disease. *The Lancet*, **2017**; 389(10075):1238-1252.
27. **Qaseem A, Hopkins RH, Sweet DE, Starkey M, Shekelle P.** Screening, monitoring, and treatment of stage 1 to 3 chronic kidney disease: a clinical practice guideline from the American College of Physicians. *Annals of internal medicine*, **2013**; 159(12):835-847.
28. **National KF.** K/DOQI clinical practice guidelines for chronic kidney disease: evaluation, classification, and stratification. *American journal of kidney diseases: the official journal of the National Kidney Foundation*, **2002**; 39(2 Suppl 1):S1.
29. **KDIGO G.** Work Group. KDIGO clinical practice guideline for glomerulonephritis. *Kidney inter, Suppl*, **2012**; 2:139-274.
30. **Inker LA, Astor BC, Fox CH, Isakova T, Lash JP, Peralta CA, et al.** KDOQI US commentary on the 2012 KDIGO clinical practice guideline for the evaluation and management of CKD. *American Journal of Kidney Diseases*, **2014**; 63(5):713-735.
31. **Levey AS, Coresh J, Balk E, Kausz AT, Levin A, Steffes MW, et al.** National Kidney Foundation practice guidelines for chronic kidney disease: evaluation, classification, and stratification. *Annals of internal medicine*, **2003**; 139(2):137-147.
32. **Erek E, Süleymanlar G, Serdengeçti K, Altıparmak M, Sifil A, Seyahi N.** Registry of nephrology, dialysis and transplantation in Turkey. *Turkish Society of Nephrology*, **2007**.
33. **Matovinović MS.** 1. Pathophysiology and Classification of Kidney Diseases. *EJIFCC*, **2009**; 20(1):2.
34. **Dubose TD.** American Society of Nephrology Presidential Address 2006: chronic kidney disease as a public health threat—new strategy for a growing problem. *Journal of the American Society of Nephrology*, **2007**; 18(4):1038-1045.
35. **Sorkin M and Diaz-Buxo J.** Physiology of peritoneal dialysis. *Handbook of Dialysis Daugirdas JT, Ing TS (ed) Little Brown and Company, Boston*, **1994**:92-120.
36. **McClellan WM and Flanders WD.** Risk factors for progressive chronic kidney disease. *Journal of the American Society of Nephrology*, **2003**; 14(suppl 2):S65-S70.
37. **Serdengeçti K, Süleymanlar G, Altıparmak M, Seyahi N.** Türkiye’de Nefroloji-Diyaliz ve Transplantasyon. *Türk Nefroloji Derneği Kayıt Sistemi 2010 Yılı Rapor Özeti Türk Nefroloji Derneği Yayınları, İstanbul*, **2011**:3-49.
38. **Goolsby MJ.** National Kidney Foundation Guidelines for chronic kidney disease: evaluation, classification, and stratification. *Journal of the American Association of Nurse Practitioners*, **2002**; 14(6):238-242.
39. **Öngürü P, Yılmaz S, Akıncı E, Özdemir B, But A, Yetkin A, ve ark.** Renal sendrom ile seyreden kanamalı ateş: İki olgu sunumu. *Türk Hijyen ve Deneysel Biyoloji Dergisi*, **2011**:35.
40. **Cengiz AGÖ and Akçay F.** Diyabetik ve Nondiyabetik Orta Derecede Böbrek Yetmezliği Olan Hastalarda Renal Osteodistrofi Parametrelerinin Karşılaştırılması.

41. **Raphael KL, Zhang Y, Ying J, Greene T.** Prevalence of and risk factors for reduced serum bicarbonate in chronic kidney disease. *Nephrology*, **2014**; 19(10):648-654.
42. **Qian Q.** Inflammation: a key contributor to the genesis and progression of chronic kidney disease. *Expanded Hemodialysis*, Volume 191: Karger Publishers, **2017**:72-83.
43. **Buehlmeier J, Remer T, Frings-Meuthen P, Maser-Gluth C, Heer M.** Glucocorticoid activity and metabolism with NaCl-induced low-grade metabolic acidosis and oral alkalization: results of two randomized controlled trials. *Endocrine*, **2016**; 52(1):139-147.
44. **Shi L, Sánchez-Guijo A, Hartmann MF, Schönau E, Esche J, Wudy SA, et al.** Higher glucocorticoid secretion in the physiological range is associated with lower bone strength at the proximal radius in healthy children: importance of protein intake adjustment. *Journal of bone and mineral research*, **2015**; 30(2):240-248.
45. **Goraya N, Simoni J, Jo C-H, Wesson DE.** A comparison of treating metabolic acidosis in CKD stage 4 hypertensive kidney disease with fruits and vegetables or sodium bicarbonate. *Clinical Journal of the American Society of Nephrology*, **2013**; 8(3):371-381.
46. **Torres PU.** Hyperphosphatémie dans l'insuffisance rénale chronique. John Libbey Eurotext, **2004**.
47. **Silve C.** Le FGF23, une "nouvelle" hormone de régulation de l'homéostasie du phosphate et du métabolisme de la vitamine D. *La Presse Médicale*, **2005**; 34(19):1384-1390.
48. **Gutiérrez OM, Januzzi JL, Isakova T, Laliberte K, Smith K, Collerone G, et al.** Fibroblast growth factor 23 and left ventricular hypertrophy in chronic kidney disease. *Circulation*, **2009**; 119(19):2545-2552.
49. **Humes HD.** Acute renal failure: prevailing challenges and prospects for the future. *Kidney international Supplement*, **1995**; 50:S26-32.
50. **Pillebout E, Burtin M, Yuan HT, Briand P, Woolf AS, Friedlander G, et al.** Proliferation and remodeling of the peritubular microcirculation after nephron reduction: association with the progression of renal lesions. *The American journal of pathology*, **2001**; 159(2):547-560.
51. **Hung SC, Kuo KL, Tarng DC, Hsu CC, Wu MS, Huang TP.** Anaemia management in patients with chronic kidney disease: Taiwan practice guidelines. *Nephrology*, **2014**; 19(12):735-739.
52. **Majumdar A and Wheeler DC.** Lipid abnormalities in renal disease. *Journal of the Royal Society of Medicine*, **2000**; 93(4):178-182.
53. **Harvey RA and Ferrier DR.** Biochemistry. Lippincott Williams & Wilkins, **2011**.
54. **David J and Newman M.** PhD (eds) Tietz basic principles in clinical chemistry. *Çev Ed Aslan D Klinik kimyada temel ilkeler Türkiye Palme Yayıncılık*, **2005**:308-722.
55. **İşlekel H.** Böbrek fonksiyonları ve bozuklukları. *Onat T, Emerk K, Sözmen EY İnsan Biyokimyası Türkiye Palme Yayıncılık*, **2002**:37-42.

56. **Melamed ML, Buttar RS, Coco M.** CKD-Mineral Bone Disorder in Stage 4 and 5 CKD: What We Know Today? *Advances in chronic kidney disease*, **2016**; 23(4):262-269.
57. **Fang Y, Ginsberg C, Seifert M, Agapova O, Sugatani T, Register TC, et al.** CKD-induced wingless/Integrin1 inhibitors and phosphorus cause the CKD-mineral and bone disorder. *Journal of the American Society of Nephrology*, **2014**:ASN. 2013080818.
58. **Uhlig K, Berns JS, Kestenbaum B, Kumar R, Leonard MB, Martin KJ, et al.** KDOQI US commentary on the 2009 KDIGO clinical practice guideline for the diagnosis, evaluation, and treatment of CKD-mineral and bone disorder (CKD-MBD). *American Journal of Kidney Diseases*, **2010**; 55(5):773-799.
59. **Martin KJ and González EA.** Metabolic bone disease in chronic kidney disease. *Journal of the American Society of Nephrology*, **2007**; 18(3):875-885.
60. **London GM, Marchais SJ, Guérin AP, Métivier F.** Arteriosclerosis, vascular calcifications and cardiovascular disease in uremia. *Curr Opin Nephrol Hypertens*, **2005**; 14(6):525-531.
61. **Ersöz B.** Kalsiyum ve fosfor metabolizmasını düzenleyen hormonlar. *Onat T, Emerk K, Sözmen EY İnsan Biyokimyası Ankara*, **2002**:467-472.
62. **Kumar R.** Abnormalities of the vitamin D receptor in uraemia. *Nephrology Dialysis Transplantation*, **1996**; 11(supp3):6-10.
63. **Gürdöl F.** Tıbbi biyokimya anabilim dalı laboratuvar uygulamaları. İstanbul; **2014**.
64. **Raisz LG, Kream B, Lorenzo J.** Metabolic bone disease. *Williams textbook of endocrinology 9th ed Philadelphia (PA): WB Saunders Company*, **1998**:1220-1221.
65. **Becker KL.** Principles and practice of endocrinology and metabolism. Lippincott Williams & Wilkins, **2001**.
66. **Silver J, Moallem E, Kilav R, Epstein E, Sela A, Naveh-Many T.** New insights into the regulation of parathyroid hormone synthesis and secretion in chronic renal failure. *Nephrology Dialysis Transplantation*, **1996**; 11(supp3):2-5.
67. **Anderson SC and Cockayne S.** Clinical chemistry: concepts and applications. WB Saunders, **1993**.
68. **Hollis BW.** Assessment of circulating 25 (OH) D and 1, 25 (OH) 2D: emergence as clinically important diagnostic tools. *Nutr Rev*, **2007**; 65(s2).
69. **Lensmeyer G, Binkley N, Drezner M.** New horizons for assessment of vitamin D status in man. *Dynamics of Bone and Cartilage Metabolism: Principles and Clinical Applications*, **2006**:513-527.
70. **Nissenson RA, Jüppner H, Rosen C, Compston J, Lian J.** Parathyroid hormone. *Primer on the metabolic bone diseases and disorders of mineral metabolism*, **2009**:123-127.

71. **Torres PU.** The need for reliable serum parathyroid hormone measurements. *Kidney Int*, **2006**; 70(2):240-243.
72. **Murray TM, Rao LG, Divieti P, Bringham FR.** Parathyroid hormone secretion and action: evidence for discrete receptors for the carboxyl-terminal region and related biological actions of carboxyl-terminal ligands. *Endocr Rev*, **2004**; 26(1):78-113.
73. **Hodsman AB, Bauer DC, Dempster DW, Dian L, Hanley DA, Harris ST, et al.** Parathyroid hormone and teriparatide for the treatment of osteoporosis: a review of the evidence and suggested guidelines for its use. *Endocr Rev*, **2005**; 26(5):688-703.
74. **D'amour P, R kel As, Brossard J-H, Rousseau L, Albert C, Cantor T.** Acute regulation of circulating parathyroid hormone (PTH) molecular forms by calcium: utility of PTH fragments/PTH (1–84) ratios derived from three generations of PTH assays. *The Journal of Clinical Endocrinology & Metabolism*, **2006**; 91(1):283-289.
75. **Vieira JGH, Kunii IS, Ohe MN, Carvalho AB.** Heterogeneity of carboxyl-terminal parathyroid hormone circulating forms in patients with hyperparathyroidism due to end stage renal disease. *Arquivos Brasileiros de Endocrinologia & Metabologia*, **2009**; 53(9):1074-1078.
76. **D'amour P and Brossard J-H.** Carboxyl-terminal parathyroid hormone fragments: role in parathyroid hormone physiopathology. *Curr Opin Nephrol Hypertens*, **2005**; 14(4):330-336.
77. **Robert K, Murray D, Granner P, Mayes V.** Harper's Biochemistry. Dikmen N,  zgiinen T. Harper'ın Biyokimyası. İstanbul. Barış Kitabevi; **1996**.
78. **Suda T, Takahashi N, Udagawa N, Jimi E, Gillespie MT, Martin TJ.** Modulation of osteoclast differentiation and function by the new members of the tumor necrosis factor receptor and ligand families. *Endocrine reviews*, **1999**; 20(3):345-357.
79. **Yamashita T, Yoshioka M, Itoh N.** Identification of a novel fibroblast growth factor, FGF-23, preferentially expressed in the ventrolateral thalamic nucleus of the brain. *Biochemical and biophysical research communications*, **2000**; 277(2):494-498.
80. **Miyamoto Ki, Ito M, Kuwahata M, Kato S, Segawa H.** Inhibition of Intestinal Sodium-dependent Inorganic Phosphate Transport by Fibroblast Growth Factor 23. *Therapeutic Apheresis and Dialysis*, **2005**; 9(4):331-335.
81. **Bhattacharyya N, Chong WH, Gafni RI, Collins MT.** Fibroblast growth factor 23: state of the field and future directions. *Trends Endocrinol Metab*, **2012**; 23(12):610-618.
82. **Shimada T, Kakitani M, Yamazaki Y, Hasegawa H, Takeuchi Y, Fujita T, et al.** Targeted ablation of Fgf23 demonstrates an essential physiological role of FGF23 in phosphate and vitamin D metabolism. *Journal of Clinical Investigation*, **2004**; 113(4):561.
83. **Quarles LD.** Endocrine functions of bone in mineral metabolism regulation. *The Journal of clinical investigation*, **2008**; 118(12):3820.
84. **DiGirolamo DJ, Clemens TL, Kousteni S.** The skeleton as an endocrine organ. *Nature Reviews Rheumatology*, **2012**; 8(11):674.

85. **Watts NB.** Estrogens, Estrogen agonists/antagonists, and calcitonin. *Primer on the Metabolic Bone Diseases and Disorders of Mineral Metabolism, Eighth Edition*, **2013**:408-411.
86. **Goetz R, Beenken A, Ibrahimi OA, Kalinina J, Olsen SK, Eliseenkova AV, et al.** Molecular insights into the klotho-dependent, endocrine mode of action of fibroblast growth factor 19 subfamily members. *Molecular and cellular biology*, **2007**; 27(9):3417-3428.
87. **Tohyama O, Imura A, Iwano A, Freund J-N, Henrissat B, Fujimori T, et al.** Klotho is a novel β -glucuronidase capable of hydrolyzing steroid β -glucuronides. *Journal of Biological Chemistry*, **2004**; 279(11):9777-9784.
88. **John GB, Cheng C-Y, Kuro-o M.** Role of Klotho in aging, phosphate metabolism, and CKD. *American Journal of Kidney Diseases*, **2011**; 58(1):127-134.
89. **Hu MC, Shi M, Zhang J, Quiñones H, Griffith C, Kuro-o M, et al.** Klotho deficiency causes vascular calcification in chronic kidney disease. *Journal of the American Society of Nephrology*, **2011**; 22(1):124-136.
90. **Kuro-o M.** Phosphate and klotho. *Kidney International*, **2011**; 79:S20-S23.
91. **Liu S, Tang W, Zhou J, Stubbs JR, Luo Q, Pi M, et al.** Fibroblast growth factor 23 is a counter-regulatory phosphaturic hormone for vitamin D. *Journal of the American Society of Nephrology*, **2006**; 17(5):1305-1315.
92. **Carrillo-López N, Román-García P, Rodríguez-Rebollar A, Fernández-Martín JL, Naves-Díaz M, Cannata-Andía JB.** Indirect regulation of PTH by estrogens may require FGF23. *Journal of the American Society of Nephrology*, **2009**; 20(9).
93. **Schouten BJ, Hunt PJ, Livesey JH, Frampton CM, Soule SG.** FGF23 elevation and hypophosphatemia after intravenous iron polymaltose: a prospective study. *The Journal of Clinical Endocrinology & Metabolism*, **2009**; 94(7):2332-2337.
94. **Sapir-Koren R and Livshits G.** Bone mineralization and regulation of phosphate homeostasis. *IBMS BoneKEy*, **2011**; 8(6):286-300.
95. **Nishi H, Nii-Kono T, Nakanishi S, Yamazaki Y, Yamashita T, Fukumoto S, et al.** Intravenous calcitriol therapy increases serum concentrations of fibroblast growth factor-23 in dialysis patients with secondary hyperparathyroidism. *Nephron Clinical Practice*, **2005**; 101(2):c94-c99.
96. **de Borst MH, Vervloet MG, ter Wee PM, Navis G.** Cross talk between the renin-angiotensin-aldosterone system and vitamin D-FGF-23-klotho in chronic kidney disease. *Journal of the American Society of Nephrology*, **2011**; 22(9):1603-1609.
97. **Oliveira RB, Cancela AL, Gracioli FG, Dos Reis LM, Draibe SA, Cuppari L, et al.** Early control of PTH and FGF23 in normophosphatemic CKD patients: a new target in CKD-MBD therapy? *Clin J Am Soc Nephrol*, **2010**; 5(2):286-291.
98. **Nakai K, Komaba H, Fukagawa M.** New insights into the role of fibroblast growth factor 23 in chronic kidney disease. *J Nephrol*, **2010**; 23(6):619-625.

99. **Jean G, Terrat J-C, Vanel T, Hurot J-M, Lorriaux C, Mayor B, et al.** High levels of serum fibroblast growth factor (FGF)-23 are associated with increased mortality in long haemodialysis patients. *Nephrology Dialysis Transplantation*, **2009**; 24(9):2792-2796.
100. **Isakova T, Xie H, Yang W, Xie D, Anderson AH, Scialla J, et al.** Fibroblast growth factor 23 and risks of mortality and end-stage renal disease in patients with chronic kidney disease. *Jama*, **2011**; 305(23):2432-2439.
101. **Levey AS, Coresh J, Bolton K, Culleton B, Harvey KS, Ikizler TA, et al.** K/DOQI clinical practice guidelines for chronic kidney disease: evaluation, classification, and stratification. *American Journal of Kidney Diseases*, **2002**; 39(2 SUPPL. 1).
102. **Vadakedath S and Kandi V.** Dialysis: A Review of the Mechanisms Underlying Complications in the Management of Chronic Renal Failure. *Cureus*, **2017**; 9(8).
103. **Collins AJ, Ma JZ, Umen A, Keshaviah P.** Urea index and other predictors of hemodialysis patient survival. *American journal of kidney diseases*, **1994**; 23(2):272-282.
104. **Owen Jr WF, Lew NL, Liu Y, Lowrie EG, Lazarus JM.** The urea reduction ratio and serum albumin concentration as predictors of mortality in patients undergoing hemodialysis. *New England Journal of Medicine*, **1993**; 329(14):1001-1006.
105. **Daugirdas JT, Depner TA, Inrig J, Mehrotra R, Rocco MV, Suri RS, et al.** KDOQI clinical practice guideline for hemodialysis adequacy: 2015 update. *American Journal of Kidney Diseases*, **2015**; 66(5):884-930.
106. **Daugirdas JT and Schneditz D.** Overestimation of hemodialysis dose depends on dialysis efficiency by regional blood flow but not by conventional two pool urea kinetic analysis. *ASAIO journal (American Society for Artificial Internal Organs: 1992)*, **1995**; 41(3):M719-724.
107. **Ajiro J, Alchi B, Narita I, Omori K, Kondo D, Sakatsume M, et al.** Mortality predictors after 10 years of dialysis: a prospective study of Japanese hemodialysis patients. *Clinical Journal of the American Society of Nephrology*, **2007**; 2(4):653-660.
108. **Parker III TF, Husni L, Huang W, Lew N, Lowrie EG.** Survival of hemodialysis patients in the United States is improved with a greater quantity of dialysis. *American journal of kidney diseases*, **1994**; 23(5):670-680.
109. **Stankuvienė A, Žiginskienė E, Kuzminskis V, Bumblytė IA.** Impact of hemodialysis dose and frequency on survival of patients on chronic hemodialysis in Lithuania during 1998–2005. *Medicina*, **2010**; 46(8):516-521.
110. **Himmelfarb J and McMonagle E.** Albumin is the major plasma protein target of oxidant stress in uremia. *Kidney international*, **2001**; 60(1):358-363.
111. **Witko-Sarsat V, Friedlander M, Capeillère-Blandin C, Nguyen-Khoa T, Nguyen AT, Zingraff J, et al.** Advanced oxidation protein products as a novel marker of oxidative stress in uremia. *Kidney international*, **1996**; 49(5):1304-1313.

112. **Öğüş E, Y FM, Yılmaz H, Duranay M, Yücel D.** Hemodiyaliz ve periton diyalizi hastalarında serum malondialdehit düzeyleri ve oksidasyona yatkınlık. *Türkiye Klinikleri Journal of Medical Sciences*, **2004**; 24(4):316-322.
113. **Capeillère-Blandin C, Gausson V, Nguyen AT, Descamps-Latscha B, Drüeke T, Witko-Sarsat V.** Respective role of uraemic toxins and myeloperoxidase in the uraemic state. *Nephrology Dialysis Transplantation*, **2006**; 21(6):1555-1563.
114. **Tarpey MM, Wink DA, Grisham MB.** Methods for detection of reactive metabolites of oxygen and nitrogen: in vitro and in vivo considerations. *American Journal of Physiology-Regulatory, Integrative and Comparative Physiology*, **2004**; 286(3):R431-R444.
115. **Yanik M, Erel O, Kati M.** The relationship between potency of oxidative stress and severity of depression. *Acta Neuropsychiatrica*, **2004**; 16(4):200-203.
116. **Yeni E, Gulum M, Selek S, Erel O, Unal D, Verit A ve ark.** Comparison of oxidative/antioxidative status of penile corpus cavernosum blood and peripheral venous blood. *International journal of impotence research*, **2005**; 17(1):19.
117. **Aycicek A, Iscan A, Erel O, Akcali M, Selek S.** Total antioxidant/oxidant status in meningism and meningitis. *Pediatric neurology*, **2006**; 35(6):382-386.
118. **Benzie IF and Strain JJ.** The ferric reducing ability of plasma (FRAP) as a measure of "antioxidant power": the FRAP assay. *Analytical biochemistry*, **1996**; 239(1):70-76.
119. **Erel O.** A novel automated method to measure total antioxidant response against potent free radical reactions. *Clinical biochemistry*, **2004**; 37(2):112-119.
120. **Koracevic D, Koracevic G, Djordjevic V, Andrejevic S, Cosic V.** Method for the measurement of antioxidant activity in human fluids. *Journal of clinical pathology*, **2001**; 54(5):356-361.
121. **KalenderB, Erdoğan MS, Şengül E, Serdengeçti K, Ekrem E, Yılmaz A.** Hemodiyaliz Hastalarında Beslenme Durumu Ve Diyaliz Yeterliliği Arasındaki İlişki. *Cerrahpaşa Tıp Dergisi*, **2002**; 33(4).
122. **Cernaro V, Lucisano S, Buemi A, Visconti L, Lacava V, Lacquaniti A, et al.** Semaphorin 3A serum levels are influenced by haemodialysis: What clinical significance? *Nephrology*, **2015**; 20(4):236-242.
123. **Erel O.** A new automated colorimetric method for measuring total oxidant status. *Clinical biochemistry*, **2005**; 38(12):1103-1111.
124. **Apak R, Güçlü K, Özyürek M, Karademir SE.** Novel total antioxidant capacity index for dietary polyphenols and vitamins C and E, using their cupric ion reducing capability in the presence of neocuproine: CUPRAC method. *Journal of agricultural and food chemistry*, **2004**; 52(26):7970-7981.
125. **Housman A and Shropshire Lad A.** Incidence and prevalence. United States Renal Data System. *2010 Annual Data Report: atlas of chronic kidney disease and end-stage renal disease in the United States*; 2.

126. **Humalda JK, Riphagen IJ, Assa S, Hummel YM, Westerhuis R, Vervloet MG, et al.** Fibroblast growth factor 23 correlates with volume status in haemodialysis patients and is not reduced by haemodialysis. *Nephrology Dialysis Transplantation*, **2015**; 31(9):1494-1501.
127. **Gebregeorgis W, Bhat ZY, Pradhan N, Migdal SD, Nandagopal L, Singasani R, et al.** Correlation between Dt/V derived from ionic dialysance and blood-driven Kt/V of urea in African-American hemodialysis patients, based on body weight and ultrafiltration volume. *Clinical Kidney Journal*, **2018**.
128. **Charra B, Calemard E, Ruffet M, Chazot C, Terrat J-C, Vanel T, et al.** Survival as an index of adequacy of dialysis. *Kidney international*, **1992**; 41(5):1286-1291.
129. **Hogg RJ, Furth S, Lemley KV, Portman R, Schwartz GJ, Coresh J, et al.** National Kidney Foundation's Kidney Disease Outcomes Quality Initiative clinical practice guidelines for chronic kidney disease in children and adolescents: evaluation, classification, and stratification. *Pediatrics*, **2003**; 111(6):1416-1421.
130. **Malluche HH, Mawad H, Monier-Faugere M-C.** The importance of bone health in end-stage renal disease: out of the frying pan, into the fire? *Nephrology Dialysis Transplantation*, **2004**; 19(suppl_1):i9-i13.
131. **Massry SG.** Parathyroid hormone: a uremic toxin. *Uremic toxins*: Springer, **1987**:1-17.
132. **Schneider A, Schneider MP, Krieter DH, Genser B, Scharnagl H, Stojakovic T, et al.** Effect of high-flux dialysis on circulating FGF-23 levels in end-stage renal disease patients: results from a randomized trial. *PLoS one*, **2015**; 10(5):e0128079.
133. **Makar SH, Sawires HK, Farid TM, Ali WM, Schaalán MF.** Effect of high-flux versus low-flux dialysis membranes on parathyroid hormone. *Iranian journal of kidney diseases*, **2010**; 4(4):327.
134. **Demir M, Aslan Ö, Demir Z, Barış N, Çuhadar S, Köseoğlu MH, et al.** Parathormone, Calcium and Phosphorus Levels in Chronic Kidney Disease. *Türkiye Klinikleri Journal of Nephrology*, **2011**; 6(1):12.
135. **El Kossi M, Rana A, El Nahas M.** Risk factors of hyperparathyroidism in advanced stages of chronic kidney disease. *Saudi Journal of Kidney Diseases and Transplantation*, **2009**; 20(4):623.
136. **Fortová M, Sulková S, Uhrová J, Zima T, Schneiderka P.** Parameters of bone metabolism in patients with various degrees of kidney function damage. *Casopis lekaru ceskych*, **2003**; 142(2):112-116.
137. **Kopple JD.** National kidney foundation K/DOQI clinical practice guidelines for nutrition in chronic renal failure. *American journal of kidney diseases*, **2001**; 37(1):S66-S70.
138. **Michaëlsson K, Baron JA, Snellman G, Gedeberg R, Byberg L, Sundström J, et al.** Plasma vitamin D and mortality in older men: a community-based prospective cohort study-. *The American journal of clinical nutrition*, **2010**; 92(4):841-848.

139. **Semba RD, Houston DK, Bandinelli S, Sun K, Cherubini A, Cappola AR, et al.** Relationship of 25-hydroxyvitamin D with all-cause and cardiovascular disease mortality in older community-dwelling adults. *European journal of clinical nutrition*, **2010**; 64(2):203.
140. **Gutiérrez OM.** Fibroblast growth factor 23 and disordered vitamin D metabolism in chronic kidney disease: updating the “trade-off” hypothesis. *Clinical Journal of the American Society of Nephrology*, **2010**; 5(9):1710-1716.
141. **Weber TJ, Liu S, Indridason OS, Quarles LD.** Serum FGF23 levels in normal and disordered phosphorus homeostasis. *Journal of Bone and Mineral Research*, **2003**; 18(7):1227-1234.
142. **Choo SZ, Polkinghorne KR, Kerr PG.** Biochemical Comparison of 8-hour Haemodialysis and 4-hour Haemodiafiltration, and Two Dialysis Membranes, in a Randomised Cross-over Trial. *Nephrology*, **2018**.
143. **Wallquist C, Mansouri L, Norrbäck M, Hylander B, Jacobson SH, Larsson TE, et al.** Associations of Fibroblast Growth Factor 23 with Markers of Inflammation and Leukocyte Transmigration in Chronic Kidney Disease. *Nephron*, **2018**.
144. **Tajbakhsh R, Qorbani M, Mehrpour G, Rahimzadeh M, Azimzadeh MM, Mirmiranpour H.** Effect of hemodialysis on oxidants and antioxidant factors in chronic renal failure. *Saudi Journal of Kidney Diseases and Transplantation*, **2017**; 28(3):507.
145. **Cristol J, Canaud B, Rabesandratana H, Gaillard H, Serre A, Mion C.** Enhancement of reactive oxygen species production and cell surface markers expression due to haemodialysis. *Nephrology Dialysis Transplantation*, **1994**; 9(4):389-394.
146. **Vanella A, Geremia E, Pinturo R, Tiriolo P, Liuzzo G, Tiriolo C, et al.** Superoxide dismutase activity and reduced glutathione content in erythrocytes of uremic patients on chronic dialysis. *Acta haematologica*, **1983**; 70(5):312-315.
147. **Montazerifar F, Karajibani M, Rakhshani F, Hashemi M.** Section menu. *Information for authors*, **1995**; 1.
148. **Meerashivashekar WE and Revathi R.** Padmanabhan. Effect of oxidative stress in pre and post hemodialysis in chronic renal failure patients. *Int J Biol Med Res*, **2012**; 3(1):1335-1337.
149. **Morena M, Cristol JP, Bosc JY, Tetta C, Forret G, Leger CL, et al.** Convective and diffusive losses of vitamin C during haemodiafiltration session: a contributive factor to oxidative stress in haemodialysis patients. *Nephrology Dialysis Transplantation*, **2002**; 17(3):422-427.
150. **Nakayama K, Terawaki H, Nakayama M, Iwabuchi M, Sato T, Ito S.** Reduction of serum antioxidative capacity during hemodialysis. *Clinical and experimental nephrology*, **2007**; 11(3):218-224.
151. **Daschner M, Lenhartz H, Bötticher D, Schaefer F, Wollschläger M, Mehls O, et al.** Influence of dialysis on plasma lipid peroxidation products and antioxidant levels. *Kidney international*, **1996**; 50(4):1268-1272.

152. **Samouilidou E and Grapsa E.** Effect of dialysis on plasma total antioxidant capacity and lipid peroxidation products in patients with end-stage renal failure. *Blood purification*, **2003**; 21(3):209-212.
153. **Erdoğan C, Ünlüerçi Y, Türkmen A, Kuru A, Çetin Ö, Bekpınar S.** The evaluation of oxidative stress in patients with chronic renal failure. *Clinica Chimica Acta*, **2002**; 322(1-2):157-161.
154. **Samouilidou E, Grapsa E, Karpouza A, Lagouranis A.** Reactive oxygen metabolites: a link between oxidative stress and inflammation in patients on hemodialysis. *Blood purification*, **2007**; 25(2):175-178.





EKLER

EK-1: Etik Kurul Onayı

ABANT İZZET BAYSAL ÜNİVERSİTESİ KLİNİK ARAŞTIRMALAR ETİK KURULU ONAYI ABANT İZZET BAYSAL UNIVERSITY CLINICAL RESEARCHES ETHICS COMMITTEE APPROVAL

Sayı : 192

20.11.2017

Konu: Kararlar

BAŞVURU BİLGİLERİ (APPLICATION INFORMATION)	ARAŞTIRMANIN ADI (TITLE OF THE PROJECT)	Hemodiyalizin Renal Biyobelirteçler ve Oksidatif Stres Üzerine Etkilerinin İncelenmesi
	SORUMLU ARAŞTIRMACI (PRINCIPAL INVESTIGATOR)	Prof. Dr. Güler BUĞDAYCI
	DİĞER ARAŞTIRMACILAR (OTHER INVESTIGATORS)	Doç. Dr. Muhittin ERTİLAV, Yrd. Doç. Dr. Özgür Mehmet YİS, Arş. Gör. Neslihan YÜCE (ÖYP)
	ARAŞTIRMA MERKEZİ (RESEARCH CENTER)	AİBÜ Tıp Fakültesi Tıbbi Biyokimya Anabilim Dalı, AİBÜ Tıp Fakültesi Hemodiyaliz Ünitesi.

KARAR (DECISION)	Karar no (Decision No): 2017/114	Tarih (Date): 30.11.2017
	Prof. Dr. Güler BUĞDAYCI'nın sorumluluğunda yapılması tasarlanan ve yukarıda başvuru bilgileri verilen araştırma dosyası ve ilgili belgelerin incelenmesi sonucunda araştırmanın gerçekleştirilmesinde etik yönden sakınca olmadığına mevcudun oy birliği/oy çokluğu ile karar verilmiştir.	

Üyeler	Uzmanlık alanı	Kurumu	İmzası
Prof. Dr. Nebil YILDIZ (Başkan)	Nöroloji AD	Tıp Fakültesi	
Prof. Dr. Safiye GÜREL (Başkan Yrd.)	Radyoloji AD	Tıp Fakültesi	
Prof. Dr. Özge UZUN (Üye)	Farmakoloji AD	Tıp Fakültesi	
Doç. Dr. Hüsamettin ÇAKICI (Üye)	Ortopedi ve Travmatoloji AD	Tıp Fakültesi	
Yrd. Doç. Dr. Mervan BEKDAŞ (Üye)	Çocuk Sağlığı ve Hastalıkları AD	Tıp Fakültesi	
Yrd. Doç. Dr. Erkan KILINÇ (Üye)	Fizyoloji AD	Tıp Fakültesi	
Yrd. Doç. Dr. İsa YILDIZ (Üye)	Anesteziyoloji ve Reanimasyon AD	Tıp Fakültesi	
Yrd. Doç. Dr. Oya KALAYCIOĞLU (Üye)	Biyoistatistik	AİBÜ	
Yrd. Doç. Dr. Mustafa Hayati ATALA (Üye)	Protetik Diş Tedavisi	AİBÜ Diş Hekimliği	
Yrd. Doç. Dr. Tamer ÇANKAYA (Üye)	Fizik Tedavi	AİBÜ	
Yrd. Doç. Dr. Makbule TOKUR KESGİN (Üye)	Hemşirelik	AİBÜ Bolu Sağlık Yüksek Okulu	
Yrd. Doç. Dr. Kutlu AYDIN (Üye)	Antrenörlük	AİBÜ BESYO	
Hatice Selen SÖYLEMEZ (Üye)	Eczacı	Özel	
Av. Huri Hülya GÜNEŞ COŞKUN (Üye)	Hukukçu	Özel Hukuk Bürosu	
Ramazan KAYNARPINAR (Sivil-Üye)	Esnaf	Serbest Meslek (BOLU)	

EK-2: Bilgilendirilmiş Olur Formu

BİLGİLENDİRİLMİŞ OLUR FORMU

Bu katıldığınız çalışma bilimsel bir araştırma olup, araştırmanın adı *Hemodiyalizin Renal Biyobelirteçler ve Oksidatif Stres Üzerine Etkilerinin İncelenmesi*'dir. Bu araştırmanın amacı; ...*hemodiyaliz hastalarından hemodiyaliz öncesi ve sonrası alınan kan örneklerinin renal biyobelirteçler olarak kullanılan FGF-23, PTH ve kalsitriol düzeyleri ve ayrıca TAS, TOS ve OSI düzeylerini araştırmak ve elde edilen sonuçlarla sağlıklı kontrol grubunun sonuçlarını karşılaştırarak hemodiyalizin bu parametreler üzerine etkisini araştırmak*' .dir. Bu araştırmada 25 kişilik hasta grubu için rutin olarak almış oldukları hemodiyaliz tedavisi, 25 kişilik kontrol grubu içinse herhangi bir tedavi uygulanmayacaktır (hastanın anlayabileceği şekilde). Bu araştırmada yer almanız öngörülen süre ... 1 hafta.... olup, araştırmada yer alacak gönüllülerin sayısı 50 ' dir.

Bu araştırma ile ilgili olarak ...*hemodiyalizli hastaların hemodiyaliz öncesinde ve sonrasında, kontrol grubu olan sağlıklı kişilerin ise en az 12-14 saat açlık sonrası ve sabah saatlerinde kan örneği vermesi* sizin sorumluluklarıdır. (ör. uygulanan tedavi şemasına özen gösterme, araştırmacının önerilerine uyma, ilaç kutularını getirme, vb.)

Bu araştırmada sizin için ...*kan alınması sırasında oluşabilecek riskler: 1-) İğne batmasına bağlı olarak az bir acı duyabilirsiniz. 2-) Az bir ihtimal de olsa iğne batması sonrasında kanamanın uzaması veya enfeksiyon...* gibi riskler ve rahatsızlıklar söz konusu olabilir, ancak sizin için beklenen yararlar ..*bulunmamaktadır..* (beklenen yarar yoksa da hasta bilgilendirilmelidir). (Varsa, embriyo, fetus veya anne sütü ile beslenen yeni doğan için tahmin edilebilir riskler veya uygunsuzluklar; gerekirse gebe kalınmaması yönünde uyarı ve bu çalışma için kabul edilebilir gebelikten korunma yöntemleri yazılmalıdır)

Bu araştırmanın tedavisinde uygulanabilecek, *alternatif tedavi ya da işlemler de bulunmamaktadır*; bunların olası yararları veya riskleri ise bulunmamaktadır.

Araştırmaya bağlı bir zarar söz konusu olduğunda, bu durumun tedavisi sorumlu araştırmacı tarafından yapılacak, ortaya çıkan masraflar tarafından karşılanacaktır (Sağlık Bakanlığı'ndan izin alınması gerekli olmayan araştırmalar için zorunlu değildir). Araştırma sırasında sizi ilgilendirebilecek herhangi bir gelişme olduğunda, bu durum size veya yasal temsilcinize derhal bildirilecektir. Araştırma hakkında ek bilgiler almak için ya da çalışma ile ilgili herhangi bir sorun, istenmeyen etki ya da diğer rahatsızlıklarınız için...0543 241 20 01 ... *notu telefondan ..Dr.Güler BUĞDAYCI'ya...başurabilirsiniz.*

Bu araştırmada yer almanız nedeniyle size hiçbir ödeme yapılmayacaktır (yapılacaksa ödeme miktarı yazılmalıdır); ayrıca, bu araştırma kapsamındaki bütün muayene, tetkik, testler ve tıbbi bakım hizmetleri için sizden veya bağlı bulunduğunuz sosyal güvenlik kuruluşundan hiçbir ücret istenmeyecektir. Bu araştırma ...*Abant İzzet Baysal Üniversitesi ÖYP Koordinatörlüğü* ..(kurum/kuruluş) tarafından desteklenmektedir.

Bu araştırmada yer almak tamamen sizin isteğinizin bağlıdır. Araştırmada yer almayı reddedebilirsiniz ya da herhangi bir aşamada araştırmadan ayrılabilirsiniz; bu durum herhangi bir cezaya ya da sizin yararlarınıza engel duruma yol açmayacaktır. Araştırmacı bilginiz dahilinde veya isteğiniz dışında, uygulanan tedavi şemasının gereklerini yerine getirmeniz, çalışma programını aksatmanız veya tedavinin etkinliğini artırmak vb. nedenlerle sizi araştırmadan çıkarabilir. Araştırmanın sonuçları bilimsel amaçla kullanılacaktır; çalışmadan çekilmeniz ya da araştırmacı tarafından çıkarılmanız durumunda, sizle ilgili tıbbi veriler de gerekirse bilimsel amaçla kullanılabilir.

Siz ait tüm tıbbi ve kimlik bilgileriniz gizli tutulacaktır ve araştırma yayınlansa bile kimlik bilgileriniz verilmeyecektir, ancak araştırmanın izleyicileri, yoklama yapanlar, etik kurullar ve resmi makamlar gerektiğinde tıbbi bilgilerinize ulaşabilir. Siz de istediğinizde kendinize ait tıbbi bilgilere ulaşabilirsiniz (tedavinin gizli olması durumunda, gönüllüye kendine ait tıbbi bilgilere ancak verilerin analizinden sonra ulaşabileceği bildirilmelidir).

Çalışmaya Katılma Onayı:

Yukarıda yer alan ve araştırmaya başlanmadan önce gönüllüye verilmesi gereken bilgileri okudum ve sözlü olarak dinledim. Aklıma gelen tüm soruları araştırmacıya sordum, yazılı ve sözlü olarak bana yapılan tüm açıklamaları ayrıntılıyla anlamış bulunmaktayım. Çalışmaya katılmayı isteyip istemediğime karar vermem için bana yeterli zaman tanıdım. Bu koşullar altında,bana ait tıbbi bilgilerin gözden geçirilmesi, transfer edilmesi ve işlenmesi konusunda araştırma yürütücüsüne yetki veriyor ve söz konusu araştırmaya ilişkin bana yapılan katılım davetini hiçbir zorlama ve baskı olmaksızın büyük bir gönüllülük içerisinde kabul ediyorum.

Bu formun imzalı bir kopyası ana verilecektir.

Gönüllünün, Adı-Soyadı: Adresi: Tel.-Faks: Tarih ve İmza:	Açıklamaları yapan araştırmacının, Adı-Soyadı: Neslihan Yüce Görevi: Araştırma Görevlisi Adresi: AİBÜ Morfoloji Binası Tıbbi Biyokimya ABD Tel.-Faks: 03742543257 05423187350 Tarih ve İmza:
Velayet veya vesayet altında bulunanlar için veli veya vasisinin, Adı-Soyadı: Adresi: Tel.-Faks: Tarih ve İmza:	Olur alma işlemine basından sonuna kadar tanıklık eden kuruluş görevlisinin/görüşme tanığının, Adı-Soyadı: Görevi: Adresi: Tel.-Faks: Tarih ve İmza:

Yaş: Boy: Kilo:
Alkol, sigara kullanıyormu:
Diyabet, hipertansiyon, kolesterol vb. var mı:
Geldiği poliklinik:
Cep/ev telefonu:

EK-3: Orijinallik Raporu



T.C.
BOLU ABANT İZZET BAYSAL ÜNİVERSİTESİ
SAĞLIK BİLİMLERİ ENSTİTÜSÜ

YÜKSEK LİSANS TEZ ÇALIŞMASI
ORJİNALLİK RAPORU

26/07/2018

AİBÜ Sağlık Bilimleri Enstitüsü Müdürlüğüne

Öğrencinin Adı Soyadı: NESLİHAN YÜCE

Numarası: O32104518778

Anabilim Dalı: Biyokimya

Lisansüstü Eğitim Düzeyi: Yüksek Lisans
Doktora

Tez Başlığı: **Hemodiyalizin Renal Biyobelirteçler ve Oksidatif Stres Üzerine Etkilerinin İncelenmesi**

Yukarıda başlığı yazılı olan tez çalışmasının kapak sayfası, giriş, ana bölümler ve sonuç bölümlerinden oluşan 80 sayfalık kısmına ilişkin 26/07/2018 tarihinde tez danışmanımca Turnitin intihal tespit programından aşağıda belirtilen filtrelemeler uygulanarak alınmış olan orijinallik raporuna göre, tezin benzerlik oranı "alıntılar hariç" yapıldığında % 7 "alıntılar dahil" yapıldığında ise % 7 olarak tespit edilmiştir.

Uygulanan Filtrelemeler:

- 1- Kaynakça Hariç,
- 2- Alıntılar Hariç / Dahil
- 3- 5 kelmeden daha az örtüşme içeren metin kısımları hariç.

"AİBÜ Sağlık Bilimleri Enstitüsü Tez Çalışması Orijinallik Raporu Alınması Ve Kullanılması Uygulama Esasları" nda belirtilen azami benzerlik oranlarına göre tez çalışmamın herhangi bir intihal içermediğini, aksinin tespit edileceği durumda her türlü hukuki sorumluluğu kabul ettiğimi ve yukarıda vermiş olduğum bilgilerin doğru olduğunu beyan ederim.

Bilgilerinize arz ederim.

Öğrencinin Ad Soyad ve İmza

Neslihan YÜCE

EK: 1 adet tezin tam başlığını öğrencinin ad soyad bilgisini ve tezin toplam sayfa sayısını gösterecek şekilde raporlama işlemi bittikten sonra alınmış ekran görüntüsü eklenecektir.

TEZ DANIŞMAN ONAYI

Prof. Dr. Güler BUĞDAYCI
26/07/2018

....UYGUNDUR...

Dr. Öğretim Üyesi Özgür Mehmet YİS
26/07/2018

ÖZGEÇMİŞ

Neslihan Yüce, 1989 yılında Erzurum'da doğdu. İlk, orta ve lise öğrenimini Erzurum'da tamamladı. 2007 yılında girdiği Atatürk Üniversitesi Fen Fakültesi Biyoloji Bölümü'nden Aralık 2010'da mezun oldu. 2011'de girdiği Atatürk Üniversitesi Fen Bilimleri Enstitüsü Biyoloji Anabilim Dalı'nda başladığı yüksek lisans eğitimini Ocak 2013'de tamamladı. 2015 yılında AİBÜ Tıbbi Biyokimya Anabilim Dalı'na Öğretim Görevlisi Yetiştirme Programı (ÖYP) kapsamında Araştırma görevlisi olarak atandı. Mart 2015-Eylül 2015 tarihleri arasında Hacettepe Üniversitesi'nde yüksek lisans öncesi İngilizce dil eğitimi aldı. Şubat-2016'da Abant İzzet Baysal Üniversitesi Sağlık Bilimleri Enstitüsü Tıbbi Biyokimya Anabilim Dalı'nda yüksek lisans eğitimine başladı. Haziran-2018'de yüksek lisans öğrenimini tamamladı.