

**T.C.  
YÜZÜNCÜ YIL ÜNİVERSİTESİ  
TIP FAKÜLTESİ  
TIBBİ BİYOKİMYA ANABİLİM DALI**

**PERİTON DİYALİZLİ HASTALARDA FARKLI DİYALİZ  
SOLÜSYONLARININ LİPİD PEROKSİDASYONU ve  
ASİMETRİK DİMETİLARGİNİN SEVİYELERİNE  
ETKİLERİNİN ARAŞTIRILMASI**

**Dr. Ayfer MERAL  
UZMANLIK TEZİ**

**TEZ DANIŞMANI  
Prof. Dr. M. Ramazan ŞEKEROĞLU**

**VAN-2010**

**T.C.  
YÜZÜNCÜ YIL ÜNİVERSİTESİ  
TIP FAKÜLTESİ  
TIBBİ BİYOKİMYA ANABİLİM DALI**

**PERİTON DİYALİZLİ HASTALARDA FARKLI DİYALİZ  
SOLÜSYONLARININ LİPİD PEROKSİDASYONU ve  
ASİMETRİK DİMETİLARGİNİN SEVİYELERİNE  
ETKİLERİNİN ARAŞTIRILMASI**

**Dr. Ayfer MERAL  
UZMANLIK TEZİ**

**TEZ DANIŞMANI  
Prof. Dr. M. Ramazan ŞEKEROĞLU**

**“Bu çalışma Yüzüncü Yıl Üniversitesi Bilimsel Araştırma Projeleri Başkanlığı  
(BAPB) tarafından 2008-TF-U134 numaralı proje olarak desteklenmiştir.”**

**VAN-2010**

## İÇİNDEKİLER

İÇİNDEKİLER.....	2
SİMGELER VE KISALTMALAR.....	5
TABLolar .....	7
ŞEKİLLER .....	8
1. ÖNSÖZ .....	9
2. ÖZET .....	10
3. SUMMARY .....	11
4. GİRİŞ VE AMAÇ.....	12
5. GENEL BİLGİLER.....	14
5.1.KronikBöbrekYetmezliği.....	14
5.1.1.İnsidans ve epidemiyoloji.....	14
5.1.2.Etyoloji.....	14
5.1.3.Patogenez.....	15
5.1.4.Klinik .....	16
5.1.5.Kronik böbrek yetmezliğinin evrelendirilmesi.....	17
5.1.6.Tedavi.....	18
5.2.Periton Diyalizi.....	19
5.2.1.Peritonun Yapısı ve Fizyolojisi .....	19
5.2.3.Kronik Periton Diyalizi Çeşitleri.....	23
	24

5.2.4.Periton Diyalizi Solüsyonları.....	27
5.2.5.Yeni Periton Diyalizi Solüsyonları.....	27
5.2.5.1.Glukoz içermeyen yeni periton diyalizi solusyonları:.....	27
5.2.5.2.Glukoz İçeren Yeni PD Solüsyonları.....	29
5.3.Kronik Böbrek Yetmezliği ve Kardiyovasküler Sistem.....	31
5.4. Kronik Böbrek Yetmezliği, İnflamasyon ve Ateroskleroz İlişkisi.....	32
5.5. Yeni Kardiyovasküler Risk Belirteçleri.....	32
5.5.1.Asimetrik Dimetilarginin (ADMA) .....	41
5.5.2.Homosistein.....	44
5.5.3.Homosistein Metabolizmasında Rol Oynayan Vitaminler.....	44
5.5.3.1.Vitamin B6.....	46
5.5.3.2.Folik Asit.....	47
5.5.3.3.Vitamin B12.....	49
5.5.4. hs-CRP .....	50
5.6. Oksidatif Stres ve Lipid Peroksidasyonu .....	53
6. GEREÇ VE YÖNTEM .....	53
6.1. Gereç.....	53
6.1.1. Vaka seçimi.....	53
6.1.2. Kan örneklerinin alınması ve hazırlanması.....	54
6.1.3.Kullanılan cihazlar.....	54

6.2. Yöntem.....	54
6.2.1. Parametrelerin çalışılmasında kullanılan yöntemler.....	54
6.2.1.1. Rutin Biyokimya Parametrelerinin tayini.....	54
6.2.1.2. Asimetrik Dimetilarginin(ADMA) tayini.....	56
6.2.1.3. Homosistein tayini.....	57
6.2.1.4. Malondialdehit (MDA) tayini .....	58
6.2.1.5. Vitamin B6 tayini .....	59
6.2.1.6. hsCRP tayini.....	59
6.2.1.7. Vitamin B12 Tayini.....	60
6.2.1.8. Folik Asit Tayini.....	60
6.3. İstatistiksel analiz.....	62
7. BULGULAR .....	68
8. TARTIŞMA VE SONUÇ .....	81
9. KAYNAKLAR .....	95
10. ÖZGEÇMİŞ.....	

## SİMGELER VE KISALTMALAR

- PD= Periton Dializi  
SDBY= Son Dönem Böbrek Yetmezliği  
KBY= Kronik Böbrek Yetmezliği  
ADMA= Asimetrik Dimetilarginin  
NO= Nitrik Oksit  
NOS= Nitrik Oksit Sentaz  
Hcy= Homosistein  
CRP= C-Reaktif Protein  
hsCRP= High sensitive C-Reaktif Protein  
GFH= Glomeruler Filtrasyon Hızı  
HD= Hemodiyaliz  
SAPD= Sürekli Ayaktan Periton Diyalizi  
GYÜ= Glukoz Yıkım Ürünleri  
AGE= İleri Glikozilasyon Son Ürünleri  
KVH= Kardiyovasküler Hastalıklar  
ED= Endotel Disfonksiyonu  
eNOS= Endotelial Nitrik Oksit Sentaz  
nNOS= Nöronal Nitrik Oksit Sentaz  
PRMT= Protein Arjinin Metil Transferaz  
SDMA= Simetrik Dimetil Arjinin  
L-NMMA= N-monometil-L-arjinin  
SAM= S-adenozil metiyonin  
DDAH= Dimetilarjinin Dimetil Aminohidrolaz  
SAH= S-adenozil homosisteine  
BHMT= Betain homosistein metil transferaz  
MTHFR= Metilentetrahidrofolat redüktaz  
CBS= Sistatyonin b- sentetaz  
PABA= p-amino benzoik asit  
DHF= Dihidrofolik asit  
THF= Tetrahidrofolik asit  
MDA= Malondialdehit  
HPLC=High Performance Liquid Chromatography

OPA= O-Fitaldialdehyd

HIF= Hog(domuz) intrinsic faktör

FBP= Folat bağlı protein

## TABLÖLAR

<b>Tablo 1.</b> Kronik böbrek yetmezliği evreleri .....	17
<b>Tablo 2.</b> Standart Periton diyaliz solüsyonlarının içerikleri .....	25
<b>Tablo 3.</b> Standart PD Solüsyonlarının Biyouyumsuz Özellikleri .....	26
<b>Tablo 4.</b> Klinik kullanıma sunulmuş yeni PD solüsyonları .....	29
<b>Tablo 5.</b> Son Dönem Böbrek Yetersizliğinde ölüm nedenleri ve oranları .....	30
<b>Tablo 6.</b> KBY’de Kardiyovasküler Hastalık Riskini Arttıran Faktörler .....	30
<b>Tablo 7.</b> Renal hastalıklarda homosistein yüksekliğinin olası mekanizmaları .....	43
<b>Tablo 8.</b> Kontrol ve Periton dializi ile tedavi edilen gruplara ait bulgular .....	62
<b>Tablo 9.</b> Kontrol grubunda, parametreler arasındaki Spearman korelasyon katsayıları	64
<b>Tablo 10.</b> Grup-1 de parametreler arasındaki Spearman korelasyon katsayıları .....	65
<b>Tablo 11.</b> Grup-2 de parametreler arasındaki Spearman korelasyon katsayıları .....	66
<b>Tablo 12.</b> Grup-3 de parametreler arasındaki Spearman korelasyon katsayıları .....	67

## ŞEKİLLER

<b>Şekil 1.</b> Türkiye 2007 yılı Ulusal Hemodiyaliz, Transplantasyon ve Nefroloji Kayıt Sistemi Raporu .....	15
<b>Şekil 2.</b> Periton membranının yapısı .....	20
<b>Şekil 3.</b> Periton zarı ve ultrafiltrasyon, difüzyon ve konveksiyon .....	21
<b>Şekil 4.</b> 3 Por Modeli .....	23
<b>Şekil 5.</b> İnflamasyon, Vasküler Duvar Hasarı ve Ateroskleroz .....	31
<b>Şekil 6.</b> Nitrik oksit sentazın inhibitörü ADMA .....	33
<b>Şekil 7.</b> ADMA' nın moleküler yapısı .....	34
<b>Şekil 8.</b> L-arjinin ve metillenmiş arjininlerin kimyasal yapısı .....	34
<b>Şekil 9.</b> Metillenmiş arjinin türevlerinin metabolizmaları .....	36
<b>Şekil 10.</b> ADMA ve hastalıklarla ilişkisi .....	37
<b>Şekil 11.</b> ADMA İle İlgili Biyokimyasal Yolların Şematik Görünüm .....	38
<b>Şekil 12.</b> ADMA-Kardiyovasküler risk faktörleri ilişkisi .....	39
<b>Şekil 13.</b> Böbrek Hastalıklarında ortaya çıkan kardiyovasküler komplikasyonlarda ADMA'nın rolü .....	40
<b>Şekil 14.</b> Basitleştirilmiş metiyonin/homosistein metabolizması .....	41
<b>Şekil 15.</b> Homosistein ve ADMA arasındaki ilişki .....	44
<b>Şekil 16.</b> Piridoksal fosfat'ın koenzim olarak görev aldığı homosisteinden sistationin, $\alpha$ -ketobutirat ve sistein oluşum reaksiyonu .....	45
<b>Şekil 17.</b> Metionin-Homosistein dönüşüm yollarının Vit-B12, Folat, Vit-B6 ile ilişkisi .....	47
<b>Şekil 18.</b> Metilkobalamin ve deoksiadenozilkobalaminle metionin ve süksinil KOA yapımı .....	48
<b>Şekil 19.</b> ADMA için örnek kromatogram .....	56
<b>Şekil 20.</b> Homosistein kalibrasyon standartına ait örnek kromatogram .....	57
<b>Şekil 21.</b> MDA kalibrasyon standartına ait örnek kromatogram .....	58
<b>Şekil 22.</b> Vitamin B6 kalibrasyon standartına ait örnek kromatogram .....	59

## 1. ÖNSÖZ

*Yüzüncü Yıl Üniversitesi Tıp Fakültesi Biyokimya Anabilim Dalı'ndaki uzmanlık eğitimim süresince bilgi, yardım ve desteğini esirgemeyen saygıdeğer danışman hocam ve Anabilim Dalı Başkanımız Prof. Dr. M. Ramazan ŞEKEROĞLU'na başta olmak üzere, eğitimim süresince katkılarından dolayı Sayın Doç. Dr. Haluk DÜLGER'e, Sayın Doç. Dr. Tevfik NOYAN'a, tezimin hazırlanmasında desteklerini esirgemeyen Nefroloji Bölüm Başkanı Sayın Prof. Dr. Reha Erkoç' a, Dahiliye Anabilim Dalı Öğretim Üyesi Yrd. Doç. Dr. Yasemin Usul Soyoral'a, İstatistik Anabilim Dalı Öğretim Üyesi Sayın Doç. Dr. Sıddık Keskin'e, diyaliz hemşireleri Berrin DÜYEN AYDIN, Nuran DEMİR AYDIN'a ve diyaliz personeline, ayrıca çalışmalarına maddi destek sağlayan Yüzüncü Yıl Üniversitesi Bilimsel Araştırma Projeleri Başkanlığına(BAPB), ADMA ölçüm çalışmalarında yardımlarını esirgemeyen Beta-Med Tıbbi Malzeme Ltd. Şti. 'ye, eğitim süremi paylaştığım çalışma arkadaşlarıma ve Biyokimya laboratuvarının tüm çalışanlarına teşekkür ederim.*

*Son olarak ihtisas sürem boyunca gösterdiği sonsuz sabır ve desteği için sevgili eşim Umut'a ve oğlum A. Tuğrul'a teşekkür ederim.*

**Dr. Ayfer MERAL**

## 2. ÖZET

Böbrek fonksiyonlarında bozulma sonucu, son dönem böbrek yetmezliği hastalarında birçok patolojik bozuklukla beraber ateroskleroz ve kardiyovasküler bozukluklar da oluşmaktadır. Asimetrik dimetilarginin (ADMA), nitrik oksit sentazın endojen inhibitörüdür. Nitrik oksit sentezini azaltarak koroner arter hastalık gelişimi için bir risk faktörü olduğu kabul edilmektedir. Bu çalışmada periton diyalizi ile tedavi edilen hastalarda farklı iki diyaliz solüsyonu (Physioneal® ve Dianeal®) kullanımının kardiyovasküler risk faktörleri ve lipid peroksidasyonu üzerine etkilerinin karşılaştırılması amaçlandı. Physioneal® marka periton diyalizi solüsyonu ile tedavi gören 14 hasta çalışma grubuna alındı. Bu hastalardan öncelikle kan numuneleri alındı (Grup- 1) ve daha sonra aynı hastalarda tedaviye bir ay süreyle Dianeal® marka periton diyalizi solüsyonu ile devam edildi. Bu sürenin sonunda hastalardan yine kan numuneleri alındı (Grup- 2). Sonra hastaların tedavisinde tekrar Physioneal® solüsyonuna dönülerek bir aylık sürenin sonunda üçüncü kez kan numuneleri alındı (Grup- 3). Ayrıca hasta grubu ile yaş ve cinsiyet yönüyle eşleştirilmiş 16 sağlıklı şahıstan kontrol grubu oluşturuldu. Çalışmaya alınan bütün deneklerde serum ADMA, homosistein (Hcy), malondialdehit (MDA), hsCRP, vitamin B6, vitamin B12 ve folik asit seviyeleri ölçüldü. Her üç periton diyaliz grubunun serum ADMA seviyeleri (Grup-1: 0.527±0,112 µmol/L; Grup-2: 0.637±0.14 µmol/L; Grup-3: 0.54±0,113 µmol/L) kontrol grubundan (0,423±0,105 µmol/L) yüksek bulunurken, Grup-2'nin ADMA seviyesi ise, Grup-1 ve 3'ten daha yüksekti (p<0.05). Ayrıca bütün gruplarda ADMA ile Hcy arasında pozitif korelasyon bulundu (p<0,01). Hcy değerleri açısından, diyaliz gruplarımız ile kontrol grubu arasında anlamlı bir fark bulunmadı (p>0.05). Her üç diyaliz grubunda hsCRP, MDA, vitamin B12 ve folik asit seviyeleri kontrollerden yüksek bulunurken, vitamin B6 seviyeleri kontrolden düşüktü (p<0.05). Bu çalışmanın sonuçları; sürekli ayaktan periton diyalizi (SAPD) hastalarında aterosklerotik risk faktörlerinden serum ADMA seviyeleri ile hsCRP düzeylerinin ve oksidatif stresin kontrollere göre artmış olduğunu göstermiştir. Ayrıca Physioneal® solüsyonu ile tedavinin Dianeal®' e göre ADMA seviyelerinde daha az artışa neden olduğunun gösterilmesi, SAPD'li hastalarda fizyolojik periton diyalizi solüsyonu kullanımının ateroskleroz gelişimini azaltmada daha yararlı olabileceğini düşündürmektedir.

**Anahtar Sözcükler:** Asimetrik dimetilarginin, kardiyovasküler risk faktörleri, periton diyalizi, lipid peroksidasyonu

### 3. SUMMARY

#### **The Investigation of Lipid Peroxidation and Asymmetric Dimethylarginine levels in Peritoneal Dialysis Patients Treated with Different Dialysis Solutions.**

As a result of failure in renal functions, in addition to several pathological disorders, in end stage renal disease patients atherosclerosis and cardiovascular disorders can occur. Asymmetric dimethylarginine (ADMA), is an endogen inhibitor of nitric oxide synthase. Because it reduces nitric oxide synthesis, it is recognised as a risk factor for development of coronary artery disease. The aim of this study was to compare the effects of using two different dialysis solutions (Physioneal® and Dianeal®) on the cardiovascular risk factors and lipid peroxidation in the patients with peritoneal dialysis. Fourteen patients who has been treated with the Physioneal® peritoneal dialysis solution, were included in the study. First, the blood samples of these patients were obtained (Group-1) and then the treatment was continued with the Dianeal® peritoneal dialysis solution in the same patients for a month. After this period, the blood samples were obtained (Group-2). And later, Physioneal® solution was used for a month and blood samples were obtained for the third time (Group-3). Additionally, a control group including 16 healthy persons who has matched to the study group with parameters like age and sex, was composed. In all subjects in the study, serum ADMA, homocysteine (Hcy), malondialdehyde (MDA), hsCRP, vitamin B6, vitamin B12 and folic acid levels were measured. In all three peritoneal dialysis groups, serum ADMA levels (Group-1:  $0.527 \pm 0,112 \mu\text{mol/L}$ ; Group-2:  $0.637 \pm 0.14 \mu\text{mol/L}$ ; Group-3:  $0.54 \pm 0,113 \mu\text{mol/L}$ ) were higher than the controls ( $0,423 \pm 0,105 \mu\text{mol/L}$ ). The ADMA levels of Group-2 were higher than the Group-1 and Group-3 ( $p < 0.05$ ). In all groups positive correlation was found between ADMA and Hcy ( $p > 0.05$ ). In all three dialysis groups, while hsCRP, MDA, vitamin B12 and folic acid levels were higher than the controls, vitamin B6 levels were lower than the controls ( $p < 0.05$ ). As a result of this study, it is shown that atherosclerosis risk factors like serum ADMA, hsCRP levels and oxidative stress were increased compared to the controls in the patients with continuous ambulatory peritoneal dialysis (CAPD). In addition, it is shown that the treatment with Physioneal® solution caused less increase on the ADMA levels than the treatment with Dianeal® solution. Thus it is considered that the use of physiologic peritoneal dialysis solution in the patient with CAPD could be more beneficial to decrease the risk of development of atherosclerosis.

**Keywords:** Asymmetric dimethylarginine, cardiovascular risk factors, lipid peroxidation, peritoneal dialysis.

#### 4.GİRİŞ VE AMAÇ

Periton diyalizi (PD), son dönem böbrek yetmezliği (SDBY) tedavisinde kullanılan tedavi yöntemlerinden birisidir ve son yıllarda ülkemizde giderek artan sayıda hastaya uygulanmaktadır. Periton kapillerlerindeki kan ve diyalizat arasında solütlerin difüzyonu hipertonic solüsyonların periton boşluğunda ultrafiltrasyona yol açmaları ve peritonun bir diyaliz membranı olarak kullanılmasının esaslarını oluşturmaktadır. Periton diyaliz sistemi temel olarak, peritona giriş sağlayan bir yol ile periton boşluğuna diyalizat verilmesi, belirli süre tutulması ve bu süre sonunda boşaltılması şeklinde olmaktadır.

Böbrek fonksiyonlarında bozulma sonucu, hastalarda birçok patolojik bozuklukla beraber ateroskleroz ve kardiyovasküler bozukluklar da oluşmaktadır. Bu nedenle hastaların bu açıdan takip edilmeleri ve klinik tedavilerinde bu durumun göz önünde bulundurulması gerekmektedir. Son yıllarda bu amaçla Kronik böbrek yetmezlikli (KBY) hastaların takibinde yeni kardiyovasküler biyomarkerların kullanımı giderek yaygınlaşmaktadır. Bunlardan Asimetrik Dimetilarginin (ADMA), proteinlerdeki arginin rezidülerinin metillenmesi ile ortaya çıkan bir nitrik oksit sentaz (NOS) inhibitörüdür. Nitrik oksitin (NO) kardiyovasküler sistem için koruyucu bir rolü vardır. Dolayısıyla ADMA artışı kardiyovasküler sistem için önemli bir risk oluşturmaktadır (1). Nitekim gerek hemodiyaliz, gerekse periton diyalizi ile tedavi olan hastalarda plazma ADMA seviyelerinin arttığı gösterilmiştir (2,3). Dolayısıyla ADMA seviyelerinin KBY'li hastalarda kardiyovasküler hastalıklar için önemli bir risk faktörü olduğu kabul edilmiştir. Yine ADMA ile birlikte Homosistein (Hcy) ve C-Reaktif Protein (CRP) nin de diyaliz hastalarında ateroskleroz için önemli bir risk faktörü olduğu bildirilmiştir (4,5). Hcy ile ADMA arasında ilişki olduğu ve artmış Hcy seviyelerinin ADMA seviyelerini de arttırdığı rapor edilmiştir (6). Ayrıca KBY'li hastalarda oksidatif stres ile ADMA arasında ilişki olduğu da gösterilmiştir (7).

Gerek hemodiyaliz gerekse periton diyalizi ile tedavi edilen hastalarda ADMA, Hcy, CRP ve oksidatif stresin arttığını gösteren pek çok çalışma yapılmış olmasına rağmen, yaptığımız literatür taramasında kullanıma yeni giren daha fizyolojik periton diyaliz solüsyonlarının oksidatif stres ve yeni kardiyovasküler biyomarkerler üzerine

etkisini araştıran çalışma bulunmamaktadır. Acaba periton diyalizi ile tedavi gören hastalarda hangi diyaliz solüsyonu ateroskleroz ve oksidatif stresi nleme açısından daha faydalıdır? Ya da hangi diyaliz solüsyonunun kullanılması ateroskleroz ve oksidatif stres riskini daha da azaltmaktadır? Bu çalışmada son yıllarda kullanıma yeni giren Physioneal<sup>®</sup> diyaliz solüsyonunun, standart periton diyaliz solüsyonu olan Dianeal<sup>®</sup> ile kardiyovasküler risk faktörleri ve oksidatif stres üzerine etkilerinin karşılaştırılması amaçlanmıştır. Böylece farklı diyaliz solüsyonlarının hastalarda ateroskleroz ve oksidatif stres gelişimini önlemede etkinlik derecesi ortaya çıkarılmaya çalışılmıştır.

## **5. GENEL BİLGİLER**

### **5.1. Kronik Böbrek Yetmezliği**

Kronik Böbrek Yetmezliği, glomeruler filtrasyon hızında (GFH) azalma ile birlikte histolojik olarak nefronların progresif ve geri dönüşümsüz kaybı sonucu oluşan bir sendromdur. Glomerüler filtrasyon değerinde azalmanın sonucunda böbreğin sıvı-solüt dengesini ayarlamada ve metabolik-endokrin fonksiyonlarında kronik ve ilerleyici kayıp oluşur (8).

Birçok klinik ve biyokimyasal bozukluğu içeren bu hastalıktaki tüm anormallikler üremi adı altında toplanabilir. GFH azalsın veya azalmasın, üç ay ve daha uzun süredir böbrekte yapısal veya fonksiyonel bozuklukların olduğu ve bu bozuklukların böbrek hasarının göstergeleri olabilecek kan, idrar ve diğer testlerle ortaya konabildiği bir durum olarak bu hastalık tanımlanabileceği gibi, GFH'nin üç ay ve daha uzun süre 60 ml/dakika/1,73m<sup>2</sup>'nin altında olduğu durumlarda da diğer böbrek hasar bulguları olmasa da kronik böbrek hastalığı tanısı konulabilir (9).

#### **5.1.1. İnsidans ve epidemiyoloji**

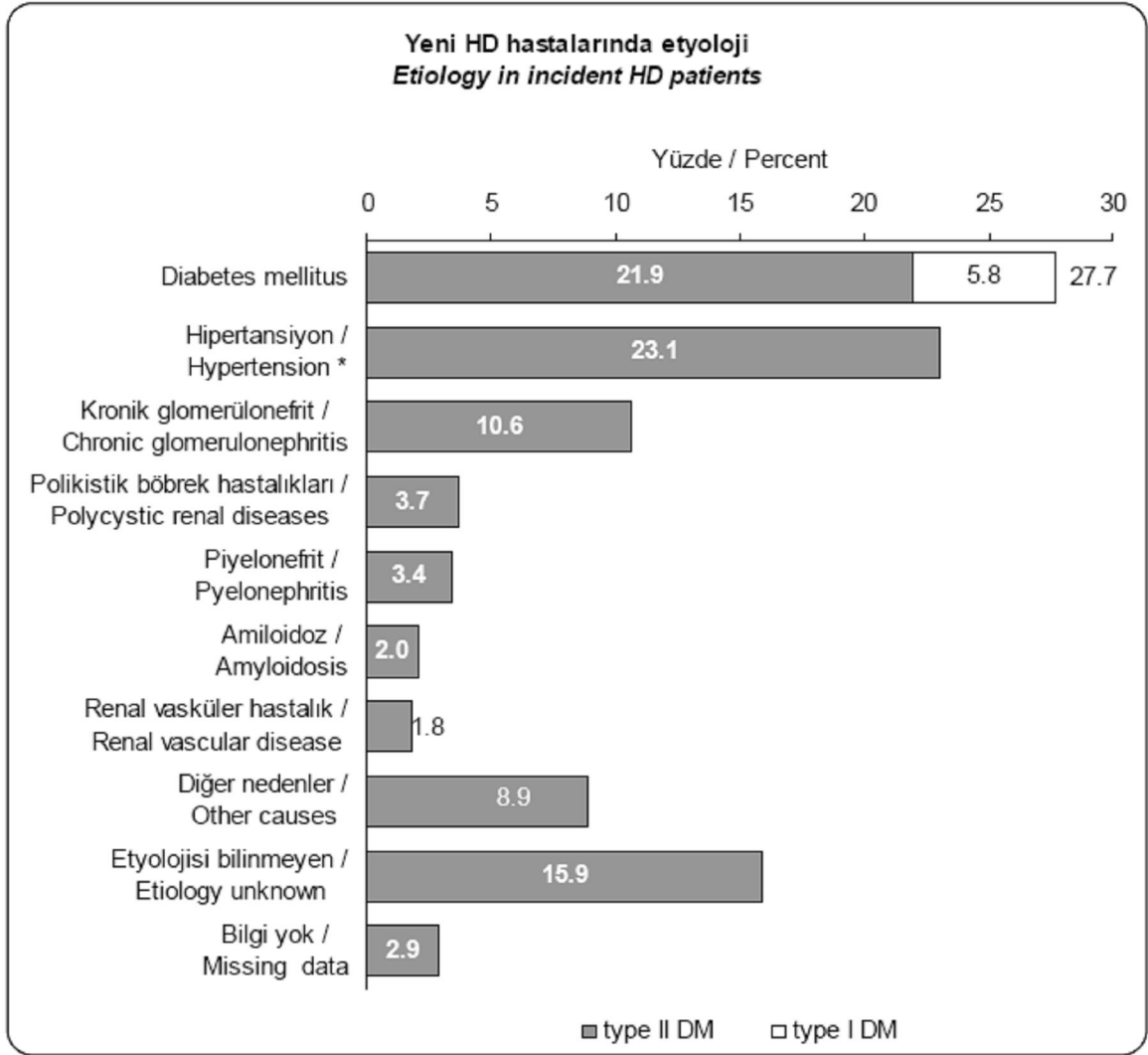
Kronik böbrek yetmezliği, günümüzde görülme sıklığı hızla artmakta olan bir hastalık olup ülkemizde yılda ortalama 15.000 hastaya SDBY tanısı konulmaktadır ve milyon nüfus başına 390 SDBY hastasının bulunduğu belirlenmiştir. Türk Nefroloji Derneği kayıtlarına göre Türkiye'de 25.000'in üzerinde hasta diyaliz tedavisi ile yaşamını sürdürmektedir (10).

#### **5.1.2. Etyoloji**

KBY birçok nedenle gelişebilir. Bu nedenlerin sıklığı ülkelere göre değişmektedir. Amerika Birleşik Devletlerinde 2009 yılı raporlarına göre 2007 yılında SDBY'likli hastaların % 38,1'ini diabetes mellitus, % 24,7'sini hipertansiyon ve % 15,1'ini glomerulonefrit oluşturmaktadır (11). Ülkemizde son dönem böbrek yetmezliği nedenleri ile ilgili en sağlıklı veriler Türk Nefroloji Derneği tarafından elde edilmiştir. Türkiye'de

Diabetes Mellitus en sık, hipertansiyon ve kronik glomerülo nefrit ikinci ve üçüncü nedenlerdir. Türkiye’de hemodiyaliz tedavisine başlayan hastaların etyolojik nedenleri Şekil 1’de özetlenmiştir (12).

**Şekil 1.** Türkiye 2007 yılı Ulusal Hemodiyaliz, Transplantasyon ve Nefroloji Kayıt Sistemi Raporu



### 5.1.3. Patogenez

Kronik böbrek yetmezliğindeki temel patoloji, ilerleyici nefron kaybı ve böbrek fonksiyonlarının kalan nefronlarca yürütülmesidir. Böbrek fonksiyonlarındaki yetersizlik, geri kalan sağlam nefronlarda oluşan adaptif değişikliklerle geciktirilir. Böbrek hastalığına

yol açan sebepler ortadan kaldırılrsa bile glomerüllerdeki azalma ilerleyici karakter gösterir ve bu ilerleyicilik önlenemez (13). Glomerüler hipertrofi ve glomerüloskleroza yol açan glomerüler kapiller hipertansiyon ilerleyen böbrek yetersizliğinin gelişmesinde önemli faktörler olarak düşünülmektedir. Kompansatuar glomerüler hipertrofi geri kalan nefronlarda her zaman tübüler hipertrofiyle ilişkilidir. Tübüler hipertrofi artmış enerji tüketimi ile bağlantılıdır. Hayvan modellerinde artmış enerji tüketiminin tübülointerstisyel hasara yol açan reaktif oksijen metabolitlerinin artması ile ilişkili olduğu öne sürülmüştür. KBY'de böbreğin bütün fonksiyonlarında (ultrafiltrasyon, sekresyon, reabsorbsiyon ve endokrin) değişik derecede ilerleyici azalma oluşur. İdrarla atılan birçok metabolizma atığı organizmada birikmeye başlar. Üremik toksin adı verilen bu toksinlerden özellikle küçük ve orta molekül ağırlıklı olanlar üremik toksisiteden sorumlu tutulmaktadır (14).

#### **5.1.4. Klinik**

Kronik böbrek yetmezliğinde semptomlar GFH'ında azalma ile paralel olarak ortaya çıkmaya başlar. GFH 35-50 ml/dk'nın altına inmedikçe hastalar semptomsuz olabilir. Üremik semptomların, molekül ağırlıkları 300-12.000 Da olan solütlerin etkisiyle ortaya çıktığı düşünülmektedir (15). Genellikle ilk semptom gece idrara çıkmadır (noktüri). Noktüri idrarın konsantre etme yeteneğindeki azalma ve diürenal ritmin bozulması ile ilgilidir. GFH'nda azalma ile birlikte nefron başına düşen solüt yük artışı nedeniyle hastalar gece de idrara çıkmaya başlarlar. Üzerine eklenen uyku bozuklukları nedeniyle gece yatınca salgısı artan antidiüretik hormon salınımının bozulması da noktüriye katkıda bulunmaktadır (16).

Kronik böbrek yetmezlikli hastalarda yıllar içinde böbrek fonksiyonlarının giderek kaybolması ile serum düzeyleri yükselen azotlu maddeler ve diğer yıkım ürünlerinin toksik etkileri sonucu üremik sendrom denilen bir çok belirti ve bulgu ortaya çıkar. Kan üre azotu ve kreatinin düzeyindeki yükseklik böbrek yetmezliği tanısının konulmasında önemli parametrelerdir. Akut ve kronik böbrek yetmezliğinin ayrımı ise daha ileri tetkikler gerektirebilir. Böbreklerin küçüldüğünün radyolojik olarak gösterilmesi, aneminin varlığı, üremik kemik hastalığı bulgularının ortaya çıkması, öyküde hastalığın en sık nedenleri olan DM ve hipertansiyon gibi hastalıkların bulunması KBY tanısını kolaylıkla koydurabilir.

Semptomların uzun süreli olması ve palyatif önlemlerle tamamen giderilememesi de hastalığın kronik olduğunun dolaylı göstergeleri olabilir (17).

KBY tanısında pratikte en çok kullanılan yöntem radyolojik olarak böbreklerin küçük olduğunun gösterilmesidir. Bunun yanında amiloidoz, hidronefroz, polikistik böbrek hastalığı, diyabetik nefropati, multipl miyelom, edinsel immün yetersizlik sendromu ile ilgili nefropati ve böbreğin infiltratif hastalıklarında KBY olmasına rağmen böbrek boyutları küçülmemiş olabilir. Böbrekler küçükse tanı ve ayırıcı tanı amaçlı böbrek biyopsisinin yeri çok sınırlıdır (18).

### 5.1.5. Kronik böbrek yetmezliğinin evrelendirilmesi

KBY sürecinde temel sorun böbrek fonksiyonlarının önlenemez şekilde bozulması ve son dönem böbrek yetmezliğine ilerlemesidir (19). Böbrek fonksiyonları bozuldukça hem hastalığın komplikasyonları hem de buna bağlı mortalite ve morbidite artmaktadır. Böbrek fonksiyonlarında bozulma denince ilk akla gelen üre yüksekliğidir. Ancak üre, kullanılan ilaçlar, enfeksiyon gibi farklı sebeplerle değişiklik gösterdiği için, böbreğin işlevsel bozukluğunun değerlendirilmesinde GFH kullanılır. Hastalığın seyri ve ilerlemesi GFH ölçümü, kreatinin klirensinin hesaplanması veya serum kreatininin takip edilmesi ile veya takipteki hastanın renal replasman tedavisi ihtiyacının ortaya çıkması ile değerlendirilir. Kronik böbrek yetmezliği gelişimi GFH'na göre beş evrede değerlendirilmekte olup bu evreleme Tablo 1'de özetlenmiştir (8).

**Tablo 1.** Kronik böbrek yetmezliği evreleri

EVRE	GFH
1	GFH 90ml/dakika/1.73m <sup>2</sup> ve üzerinde ve albuminüri veya hemattüri gibi renal hasar bulguları
2	GFH 60-89ml/dakika/1.73m <sup>2</sup> ve persistan albuminüri
3	GFH 30-59 ml/dakika/1.73m <sup>2</sup>
4	GFH 15-29 ml/dakika/1.73m <sup>2</sup>
5	GFH 15 ml/dakika/1.73m <sup>2</sup> nin altında (son dönem böbrek yetmezliği)

Böbrek hastalığı bazı hastalarda yavaş seyrederken bazılarında ise kısa sürede son döneme ulaşmaktadır. Bu ilerleme etyolojiye ve hastaya göre farklılık göstermektedir. Yaş, cins, ırk, bazı genetik faktörler ve bazal böbrek fonksiyonları gibi değiştirilemeyen faktörler böbrek hastalığının ilerlemesine katkıda bulunurlar (8). Yaşın ilerlemesine bağlı olarak bazal böbrek fonksiyonlarında meydana gelen bozulma diyalize giren popülasyonun önemli bir kısmının neden yaşlılar tarafından oluşturulduğunu açıklamaktadır (20). Erkek cinsiyetin KBY'ne neden olan hastalıklara daha yatkın olduğu ve seyrinin de daha hızlı gittiği bilinmektedir. Proteinüri, hipertansiyon, kan şekeri yüksekliği, sigara, dislipidemi, kalsiyum-fosfor dengesi ve anemi gibi değiştirilebilir faktörlerin kontrolü GFH'daki azalmayı geriletebilmektedir (8).

### **5.1.6. Tedavi**

KBY sürecindeki hastaya klinik olarak yaklaşım birçok faktörü içermektedir. Böbrek rezervlerini saptamak, geri döndürülebilir faktörleri düzeltmek, hastalığın ilerlemesini yavaşlatmak, komplikasyonları önlemek, yaşam kalitesini artırmak ve SDBY evresinde diyaliz veya transplantasyon gibi renal replasman tedavi yöntemlerini uygulamak hastalık tedavisinde ana basamaklardır. Transplantasyon günümüzde SDBY tedavisinde altın standart yöntemdir. Diyalize göre daha efektif ve maliyeti daha düşüktür (21). Ancak tüm dünyada temel sorun transplantasyon yapılacak böbrek bulmaktır. Bu nedenle diyaliz tedavileri renal replasman amacıyla en sık başvuru yöntemleridir. Temel olarak iki tip diyaliz yöntemi vardır:

- Hemodiyaliz(HD)
- Periton diyalizi

Bu iki diyaliz yönteminin hangisinin daha iyi olduğu, daha uzun hasta sağkalımı sağladığı tam olarak ortaya konamamıştır (22). Periton diyalizinin hemodiyalize eşit hatta seçilmiş gruplarda daha üstün olduğu gösterilmekle beraber birbirlerine göre bazı avantaj ve dezavantajları olduğu bilinmelidir (23).

### **Hemodiyaliz**

Hemodiyaliz bir diyalizör vasıtasıyla solüt moleküllerin temizlenmesi esasına dayanan bir yöntemdir. Yarı geçirgen bir membrandan oluşan diyalizör suyun ve küçük

molekül ağırlıklı maddelerin geçişine izin verirken, protein ve kan hücreleri gibi daha büyük solütlerin geçişini engeller. Membran boyunca solüt transportu difüzyon ya da ultrafiltrasyona dayalı konveksiyonla meydana gelir (24, 25). Hemodiyaliz için hastalara efektif çalışan yüksek kan akımı sağlayacak bir arteriyo-venöz fistül oluşturulması gereklidir. Hemodiyaliz ile vücuttan başta üre olmak üzere toksik olabilecek maddeler uzaklaştırılmakta ve ultrafiltrasyon ile istenildiği kadar sıvı çekilebilmektedir. Diyaliz işlemi için ayrıca ideal temizlikte bir su sistemi, içeriğindeki elektrolit konsantrasyonu ayarlanabilen diyaliz sıvısı ve hemodiyaliz makinesi de gerekmektedir. Hemodiyaliz her hasta için ayrı planlanmalı, diyaliz sıvısı içindeki elektrolit konsantrasyonları ihtiyaca göre ayarlanmalıdır. Renal replasman tedavisi için hemodiyalizin seçilmesinde hasta uyumu, KBY etyolojisi, damar yapısı gibi hastaya ait faktörler önemli rol oynamaktadır. Diğer renal replasman yöntemleri gibi hemodiyalizin seçimi de hasta ve hekimin birlikte vermesi gereken bir karardır.

## **5.2. Periton diyalizi**

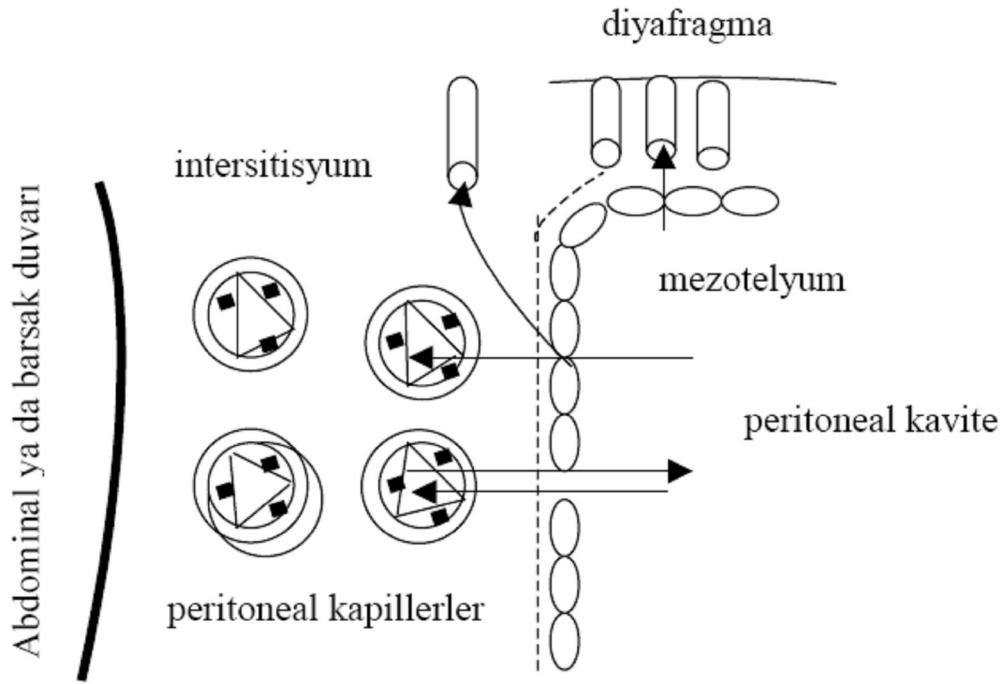
Periton diyalizi, SDBY olan hastalarda alternatif tedavi yöntemlerinden birisidir ve son yıllarda ülkemizde giderek artan sayıda hastaya uygulanmaktadır. Periton kapillerlerindeki kan ve diyalizat arasında solütlerin difüzyonu ve hipertonic solüsyonların periton boşluğuna ultrafiltrasyona yol açmaları, peritonun bir diyaliz membranı olarak kullanılmasının esaslarını oluşturmaktadır (26, 27).

Periton diyalizi, modern anlamda ilk defa 1976 yılında Popovich ve arkadaşları tarafından SDBY olan hastaların tedavisinde hemodiyalize alternatif bir yöntem olarak uygulanmaya başlanmıştır. Ülkemizde 2007 yılı sonu itibarıyla pediatrik hastalar dahil 6.370 hastaya, tüm dünyada ise 130.000'den fazla hastaya PD uygulanmakta olup bu oran tüm diyaliz hastalarının %10'unu oluşturmaktadır (28, 29).

### **5.2.1. Peritonun Yapısı ve Fiziyojisi**

Periton mezenkimal kökenli seröz bir zarıdır. Yüzey alanı erişkin bir insanda 1,7-2,08 m<sup>2</sup> arasındadır (30). Karın duvarına komşu olan pariyetal ve iç organlara komşuluk yapan visseral periton olmak üzere iki kısımdan oluşur. İki periton arasındaki kısım peritoneal kavite olarak isimlendirilir. Normalde bu alan 100 ml den az sıvı içermektedir.

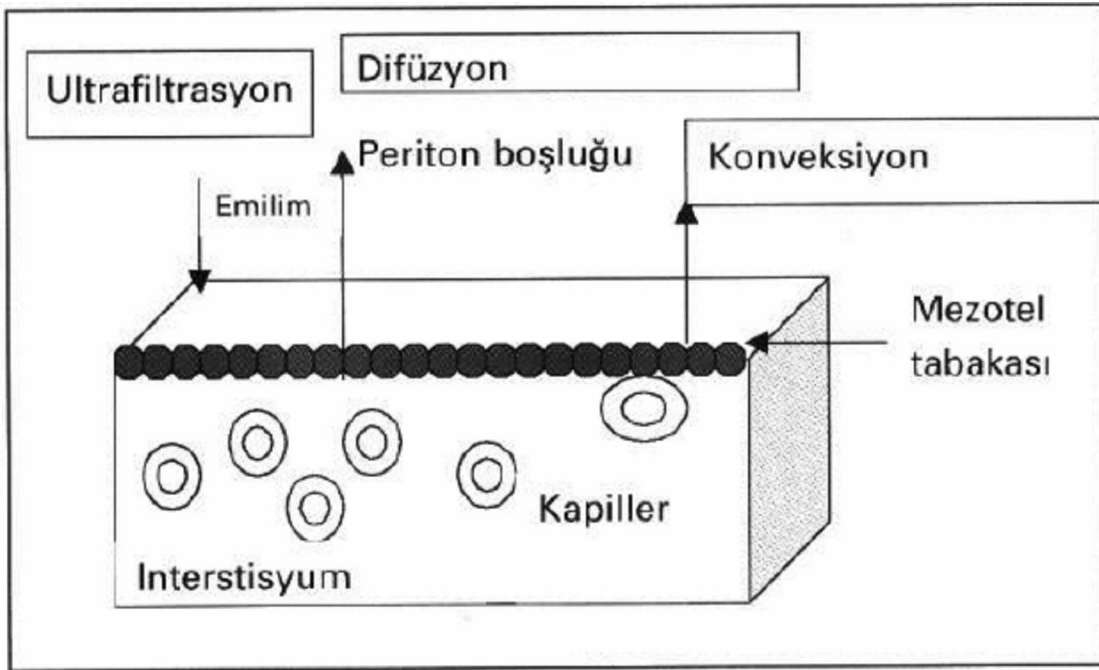
Peritoneal kavitenin lümene bakan yüzü mezotelyal hücre tabakasıyla kaplanmıştır. Bu bölge kan ve lenf damarları ile ilişki içindedir. Bazı insanlarda periton, omentum ve mezenter bölge şeklinde farklılaşmış olabileceğinden efektif periton alanı bir m<sup>2</sup>'nin altında bile olabilir. Daha önce geçirilmiş enfeksiyonlar ve cerrahi girişimler de efektif alanın azalmasına yol açabilir. Periton membranı ve intraperitoneal organları besleyen vasküler ve lenfatik sistem, peritoneal sıvı ve solüt akışını sağlayan kompleks ve etkili bir sistemdir. Visseral peritonun arteryel beslenmesi; çölyak arter, süperior mezenterik ve inferior mezenterik arterden sağlanırken, pariyetal periton ise circumfleks, iliak, lomber, interkostal ve epigastrik arterden beslenmektedir. Visseral peritoneal venler portal vene, parietal peritoneal venler ise sistemik venlere dökülürler (Şekil 2) (31).



**Şekil 2.** Periton membranının yapısı

Periton ve periton boşluğunun ana lenfatik drenajı diyafragmatik peritondaki açıktağızlarla sağlanır ve sağ lenfatik duktusa drene olur. Bu lenfatiklerden periton içi partiküller, hücreler, koloidler ve izoozmotik sıvılar absorbe edilir. Yaklaşık absorpsiyon hızı 0,5–1 ml/dk'dır (32).

Periton diyalizindeki solüt ve sıvı transportu net olarak anlaşılammıştır. Periton membranı boyunca solüt transferi iki temel mekanizma ile gerçekleşir. Bunlar difüzyon ve konveksiyondur. Difüzyonla gerçekleşen solüt transport hızı, peritoneal kapillerler ile diyaliz sıvısındaki konsantrasyon farkına bağlı olarak gerçekleşir. Periton membran permeabilitesi de solüt transportunu etkilemektedir. Konveksiyon ise 50-500 Da ağırlıklı moleküllerin transportunda daha önemlidir. Solütler, peritoneal kapillerlerden diyalizatla dolu periton boşluğuna en azından üç bariyeri geçerek ulaşabilirler. Bunlar kapiller duvar, interstisyel doku ve mezotelyal hücre tabakasıdır (33). Kapiller duvar en önemli bariyerdir. İnterstisyum, özellikle büyük solütlerin transportuna karşı bir bariyer oluşturmaktadır. Mezotel hücre tabakası ise periton zarından su ve solut geçişinde önemli bir bariyer değildir. Solüt ve sıvının, periton zarından geçişi difüzyon, konveksiyon ve ultrafiltrasyon ile gerçekleşmektedir (Şekil 3) (34).



**Şekil 3.** Periton zarı ve ultrafiltrasyon, difüzyon ve konveksiyon.

### **Ultrafiltrasyon**

Periton diyalizinde ultrafiltrasyon, diyaliz sıvısına doğru kapillerlerden sıvı geçişi ile gerçekleşir. Hipertonik maddeler içeren periton diyaliz solüsyonları osmotik bir

gradient oluşturur ve bu sayede vasküler kompartmandan peritoneal kaviteye sıvı hareketi olur. Periton membranı yarı geçirgen bir membranın fizyolojik özelliklerini taşır. Peritoneal yüzeydeki mikrosirkülasyon periton diyaliz solüsyonlarının hiperozmotik etkilerine direkt olarak maruz kalır. Diyaliz solüsyonu içerisindeki glukoz konsantrasyonu periton boşluğuna verildikten sonra emilmeye başlar ve konsantrasyonu gittikçe azalır. Sonuçta osmolarite ve ultrafiltrasyon da azalır. Ozmotik eşitleme sağlanınca ultrafiltrasyon durur. Tüm bu seyir sırasında temel rolü mikrosirkülasyon oynar. Hipertonik solüsyonlarda maksimum net ultrafiltrasyon hızı elde edildiğinde efektif peritoneal kan akımı net ultrafiltrasyon hızından yaklaşık beş kat daha fazladır (31).

Peritoneal transportu anlayabilmek için farklı matematik modeller ortaya atılmıştır. Bunlar; Kallen'in ortaya attığı membran modeli (35), Flessner ve arkadaşlarının kapiller dağılım teorileri (36) ve üç por modelidir (37). Günümüzde en çok kabul gören model Rippe'nin tanımladığı "üç por" modeli olup, peritoneal transportun farklı boyuttaki üç çeşit por aracılığı ile meydana geldiği gösterilmiştir (37).

### **Üç por modeli**

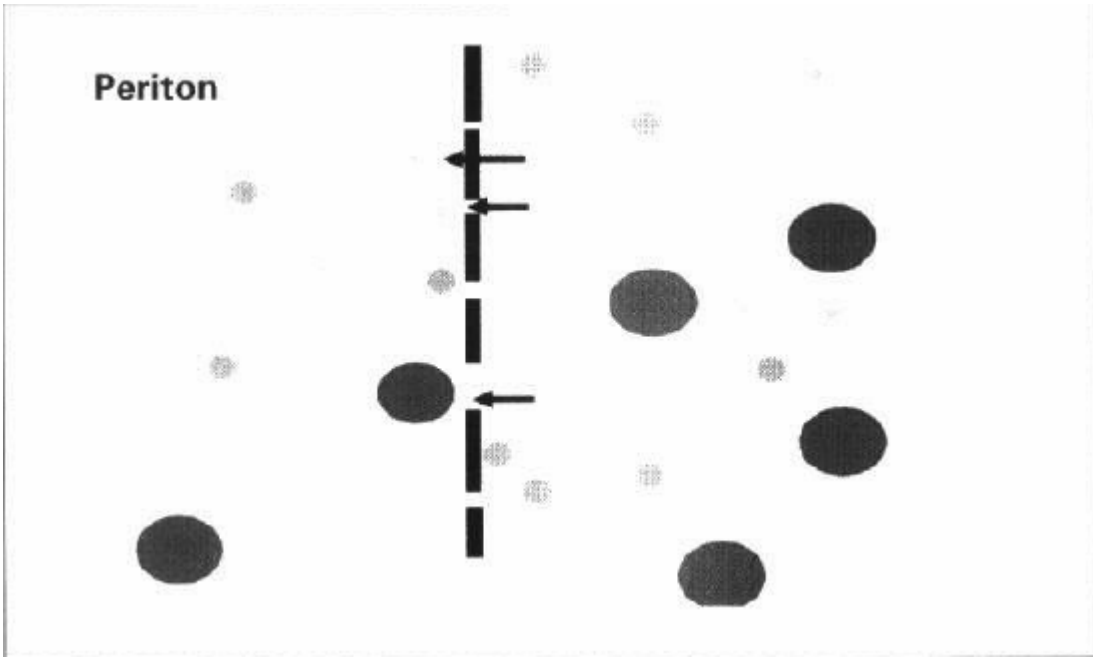
Kapiller duvar boyunca su ve solut maddelerin geçişi birçok matematiksel model ile açıklanmaya çalışılmıştır. Günümüzde en çok kabul gören model, bilgisayar ortamında oluşturulan 3 por modelidir. Bu model klinik çalışmalara dayanılarak geliştirilmiştir ve PD esnasında oluşan ultrafiltrasyon, difüzyon ve konveksiyonu daha iyi açıklayabilmektedir. Endotel üzerinde farklı boyutlarda 3 tip por bulunmaktadır. Solut ve sıvının periton kapillerlerinden geçişi farklı boyutlardaki bu porlarla olmaktadır (Şekil 4) (34).

**Büyük porlar:** 100-200 Å boyutlarındadır ve bütün porların %0,1'den azını oluşturmaktadır. Bu porlar endotel hücreleri arasındaki boşluklar gibidir. Protein, immünoglobulin gibi büyük moleküller büyük porlardan geçmektedir (34).

**Küçük porlar:** 40-60 Å boyutlarında olup sayıları daha fazladır. Üre, kreatinin ve glukoz gibi küçük solütlerin ve sıvının geçişi bu porlarla olmaktadır (34).

**Ultra küçük veya transsellüler porlar (Aquaporin-1):** 4-6 Å boyutlarında su kanallarıdır, ultrafiltrasyonun en az %50'sinden sorumludurlar. Aquaporinlerin bakteri, bitki ve memelilerde tanımlanması ile suyun biyolojik zarlardan geçişinin anlaşılmasında

yeni bir pencere açılmıştır. İnsanlarda 11 aquaporin tanımlanmıştır ve bunlar arasında aquaporin-1 en iyi bilinenidir. Ultra küçük porlar Aquaporin-1'dir ve sadece suya geçirgendir. Periton mikrovasküler yatak endotelindeki ana su kanallarıdır. Bu kanallar eritrositlerde ve böbreğin toplayıcı tübüllerinde bulunan kanallara benzemektedir. Aquaporin-1, böbreğin toplayıcı kanallarında bulunan antidiüretik hormona duyarlı aquaporin-2'den farklıdır. Periton dokusunda ayrıca çok az sayıda aquaporin-3 ve aquaporin-4 bulunmaktadır (34).



Şekil 4. 3 Por Modeli

### 5.2.3. Kronik Periton Diyalizi Çeşitleri

#### a. Sürekli Ayaktan Periton Diyalizi (SAPD)

Bu sistemde periton boşluğunda devamlı olarak diyalizat sıvısı bulunur. Peritondaki sıvı hasta tarafından günde 3 veya 4 kez dışarı boşaltılır ve tekrar yeni bir diyalizat periton boşluğuna verilir. Bir sonraki değişime kadar diyalizat periton boşluğunda kalır. Diyalizat akım hızının düşük olmasına karşın basit, kullanışlı ve etkilidir. Diyalizat ve plazma arasında, transperitoneal olarak solütlerin konsantrasyon farkı doğrultusunda geçişleri zamana ve solütün molekül büyüklüğüne bağlıdır. SAPD de diyalizatın uzun süre periton

boşluğunda beklemesi bu transperitoneal dengelenme için yeterli zamanı sağlamaktadır (27).

### **b. Devamlı Devirli Periton Diyalizi**

SAPD'ye alternatif olarak geliştirilmiştir. Ancak bu teknik esas olarak gün içinde daha uzun değişimler gerçekleştirilirken geceleyin otomatik olarak daha kısa değişimler sağlayan bir tedavidir. Değişim için bir makine kullanılır. Geceleyin her 2,5-3 saatte bir olmak üzere toplam 3-5 değişim yapılır. Gündüz periton boşluğunda diyalizat bırakılır. Bu sistemde peritonit sıklığının daha az olduğu bildirilmektedir (27). Bu rejim gündüz değişimi yapamayan veya yapmaya istekli olmayan öğrenciler ve çalışan hastalar için ayrıca diyalizini yapmak için yardıma ihtiyacı olan hastalar için uygundur (33).

### **c. Gece Periton Diyalizi**

Bir makine aracılığı ile gece, değişim zamanı 20-60 dakika olan 8-10 değişim yapılır. Diğer sistemlere göre fazla diyalizat (16-20 L) kullanılır. Bu periton diyalizi tipi, periton geçirgenliği yüksek olan hastalar ve peritonda 2-3 litre diyalizat taşıyamayacak hastalar için uygun olabilir (27).

### **d. Tidal Periton Diyalizi**

Bu sistemde periton boşluğundaki sıvı hiçbir zaman tam olarak boşaltılmaz. Bir rezidüel sıvı volümü periton boşluğunda sürekli olarak vardır ve belirli bir miktar diyalizat (tidal volüm) makine aracılığı ile verilir, bekletilir ve alınır. Volüm kontrollü cihazlar gerektirmesi ve fazla diyalizat kullanılması dezavantajları; SAPD'ye göre küçük solüt klirensinin daha yüksek olması avantajı olarak bildirilmiştir (27).

### **5.2.4. Periton Diyalizi Solüsyonları**

Ticari olarak üretilen periton diyalizi solüsyonları genellikle yumuşak, şeffaf, plastik torbalarda 500 ml (çocuklar için) ile 3000 ml arasında değişen hacimlerde diyalizat içermektedirler. Torbaların gerçek hacimleri diyalizat hacminden sıklıkla % 50 daha fazladır. Böylece diyaliz esnasında oluşan ultrafiltratın da uzaklaştırılması sağlanır. Periton

diyaliz solüsyonlarında baz olarak en sık laktat kullanılmaktadır. Diyalizat genellikle potasyum içermez, kalsiyum konsantrasyonu ise 3,5-4.0 mEq/L kadardır. Standart PD solüsyonlarında kullanılan bileşenler ve konsantrasyonları Tablo 2’de gösterilmiştir(38).

**Tablo 2.**Standart Periton diyaliz solüsyonlarının içerikleri

Volüm	500-3000 ml
Sodyum	131-141 meq/l
Potasyum	-
Kalsiyum	3.5-4.0 meq/l
Magnezyum	0.5-1.5 meq/l
Laktat	35-45 mmol/l
Dextroz veya	% 1.5-2.5-4.25
Glukoz	% 1.36-2.27-3.86

**Dianeal®** : Bizim çalışmamızda kullandığımız Dianeal® solüsyonu standart periton diyalizi solüsyonlarından biridir. Dianeal® solüsyonunun, farklı yoğunluktaki glukoz yoğunluklarına göre çeşitleri olup, solüsyondaki elektrolit yoğunlukları (yaklaşık mmoI/litre olarak) Sodyum 132, Kalsiyum 1.75, Magnezyum 0.75, Klorür 102, Laktat 35 oranındadır. PD4 Dianeal olarak isimlendirilen grup ise yine farklı yoğunluktaki glukoz oranlarına göre çeşitleri olup solüsyondaki elektrolit yoğunlukları (yaklaşık mmoI/litre olarak) Sodyum 132, Kalsiyum 1.25, Magnezyum 0.25, Klorür 95, Laktat 40 oranındadır (39).

### **Standart Periton Diyalizi Solüsyonları ve Biyouyumluluk**

Standart PD solüsyonlarının birçok biyouyumsuz özelliği vardır. Standart solüsyonlarla tedavi süresi uzadıkça periton dokusunda ortaya çıkan yapısal değişikliklerin diyabete özgü lezyonları andırması üzerine dikkatler ilk olarak bu solüsyonların yüksek

glukoz içeriğine yönelmiştir. Hem in vitro çalışmalar hem de hayvan deneyleri, PD solüsyonlarının yüksek glukoz içeriğinin mezotel hücreleri üzerine toksik etkileri olduğunu göstermiştir. Standart solüsyonların diğer biyoyumsuz özelliklerinden biri de, üretim sürecinde oluşan yüksek oranda glukoz yıkım ürünleridir (GYÜ). Glukoz yıkım ürünleri ısı sterilizasyonu sırasında glukozun indirgenmesiyle oluşur ve in vitro deneylerde bunların hücre proliferasyonunu engellediği, fibroblast, makrofaj ve mezotel hücrelerinde nekroza yol açtığı gösterilmiştir. Klinik araştırmalarda, glukoz yıkım ürünlerinin düşük pH değerleriyle birlikte hastalarda infüzyon ağrısı ve ultrafiltrasyon kapasitesinde azalmaya yol açabileceği tespit edilmiştir. Glukoz yıkım ürünleri, non-enzimatik tepkimelerle, ileri glikozilasyon son-ürünlerine (AGE) dönüşmeye eğilimlidir ve standart PD solüsyonlarının yüksek glukoz içeriğinin uzun vadede periton dokusunda ileri glikozilasyon son-ürünlerinin birikimine yol açabildiği gösterilmiştir. PD solüsyonlarının yüksek glukoz içeriği, hiperglisemi, hiperinsülinemi ve obezite gibi metabolik sorunlara da neden olabilir (40).

Standart PD solüsyonlarının bir diğer biyoyumsuz özelliği yüksek laktat oranları ve düşük pH değerleridir (pH ~ 5.2-5.5) (Tablo 3). Düşük pH değerlerinin amacı sterilizasyon sırasında solüsyon içeriğindeki glukozun karamelizasyonunu önlemektir. İn vitro çalışmalar, en fazla toksik etkinin, düşük pH değerlerinin yüksek laktat içeriğiyle birleştiğinde ortaya çıktığına işaret etmektedir (40).

**Tablo 3.**Standart PD Solüsyonlarının Biyoyumsuz Özellikleri

<ul style="list-style-type: none"><li>• Asit pH &lt;~ 5.2-5.5</li><li>• Yüksek konsantrasyonda glukoz</li><li>• Yüksek konsantrasyonda glukoz yıkım ürünleri (GYÜ)</li><li>• Yüksek konsantrasyonda laktat</li><li>• Yüksek osmolarite</li><li>• İleri glikozilasyon son-ürünü (AGE) oluşturma potansiyeli</li></ul>
--

Ancak son yıllarda, özellikle yüksek konsantrasyondaki glukozun etkisini azaltmak amacıyla bir takım yeni periton diyaliz solüsyonları geliştirilmiştir.

## **5.2.5. Yeni Periton Diyalizi Solüsyonları**

### **5.2.5.1. Glukoz içermeyen yeni periton diyalizi solüsyonları**

#### **Icodextrin (Extraneal):**

Hidrolize olmuş nişastanın parçalanması ile elde edilen ve 16.800 Da molekül ağırlığında bir glukoz polimeri olan icodextrin, ağırlıklı olarak 1-4 glukozidik bağlar içerir. Icodextrin içeren diyaliz sıvıları, hastaları karbonhidrat ve kalori yükünden, hiperglisemi ve hiperlipidemiden korumakta, bu bakımdan diyabetik hastalarda da kullanılabilir. Icodextrin, glukoz içeren solüsyonlara oranla fagositik fonksiyonları daha az inhibe eder ve yine glukoz bazlı solüsyonlarla karşılaştırıldığında periton proteinlerini düşük oranda glikoziller ve bu nedenle AGE oluşturma olasılığı, peritoneal fibrozis ve skleroz gelişimi daha azdır. Icodextrin çocuklarda da güvenle kullanılmaktadır (41).

#### **Nutrineal:**

Ozmotik ajan olarak aminoasit içerir. Solüsyon içeriğinde bulunan aminoasitler hem ozmotik etki sağlar hem de beslenmesi yetersiz hastalarda fosfat içermeyen nitrojen kaynağı olarak kullanılır. Aminoasitli PD solüsyonu tampon molekül olarak laktat içerir; ancak standart solüsyonlara göre daha az asidik yapıdadır (pH 6.2) (40).

Aminoasit içeren PD solüsyonunun, standart solüsyonlara kıyasla daha biyoyumlu olduğu kanıtlanmıştır (42). Ancak, solüsyon içeriğinde bulunan aminoasitlerin metabolizması, fazladan üre ve asit açığa çıkmasına neden olur. Sonuçta serum üre düzeyleri artarken, bikarbonat düzeyinin azalmasına yol açabilir. Serum üre düzeyinin fazla yükselmemesi ve asidoz gelişmemesi için %1,1'lik aminoasitli PD solüsyonunun tercihen günde tek (ya da en fazla iki) döngüyle sınırlı tutulması temkinli bir yaklaşımdır. Bu hastalarda asidoz kontrolü için oral bikarbonat desteğinin faydalı olduğu görülmüştür (43).

### 5.2.5.2. Glukoz İçeren Yeni PD Solüsyonları

Glukoz içeren yeni solüsyonların ortak yanı, GYÜ düzeylerinin düşük olmasıdır. Buna ilave olarak bu solüsyonlar, standart PD solüsyonlarına oranla daha az asidik, nötral veya fizyolojik pH değerlerine sahiptirler. İnsan vücudunda asit-baz dengesinin doğal tampon molekülü bikarbonat olmasına rağmen, standart PD solüsyonlarında tampon molekül olarak laktat kullanılmıştır. Bunun en önemli nedeni, ısı sterilizasyonu esnasında oluşan kalsiyum karbonatın çökelmesi sorununun başlangıçta bir türlü çözülememiş olmasıdır. Daha sonra geliştirilen çok odacıklı torbalar, ısı sterilizasyonu sırasında bikarbonat ve kalsiyumun birbirinden uzak tutulmasına imkân tanımıştır. Torbadaki odacıklar kullanımdan hemen önce birleştirildiğinde elde edilen nihai solüsyon daha az asidik, nötral ya da fizyolojik pH değerlerine gelmektedir ve daha az glukoz yıkım ürünü içermektedir (44).

#### **GYÜ oranı azaltılmış glukoz solüsyonları**

**Gambrosol Trio®** - Tampon molekül laktattır. Hafif asidik yapıdadır, pH değeri 6-6.5 arasındadır. Torbaları 3 odacıklıdır, nihai solüsyonun glukoz içeriği, iki veya üç torbanın birleşmesine bağlı olarak değiştirilebilmektedir. GYÜ oranı düşüktür (40).

**Balance®** - Torbaları iki odacıklıdır. Tampon molekül laktattır ve pH değeri 7'dir (40).

#### **GYÜ oranı azaltılmış ve bikarbonat içeren glukoz solüsyonları**

**Physioneal®** - GYÜ oranı düşüktür. Tampon molekül olarak hem bikarbonat (25mmol/L) hem de laktat (15mmol/L) kullanılmıştır. Odacıklar birleştiğinde oluşan solüsyon fizyolojik konsantrasyonda bikarbonat içerir ve pH değeri 7,4'tür (40).

**BicaVera®** - GYÜ oranı düşüktür. Tampon molekül olarak tek başına bikarbonat kullanılmıştır. Bikarbonat konsantrasyonu 34 mmol/L ve pH değeri yaklaşık 7,4'tür (40).

Birçok araştırmanın sonuçları glukoz içeren yeni PD solüsyonlarının daha biyoyumlu olduğunu göstermektedir(40). Saf bikarbonat veya bikarbonat/laktat bazlı PD solüsyonlarının, laktat bazlı solüsyonlardan daha biyoyumlu olduğu gösteren in vivo ve ex vivo çalışmalar mevcuttur (45, 46).

Klinik kullanıma sunulmuş yeni PD solüsyonları Tablo 4’de özetlenmiştir (47).

**Tablo 4.**Klinik kullanıma sunulmuş yeni PD solüsyonları

	<b>Ozmotik Ajan</b>	<b>Tampon Molekül</b>	<b>PH</b>
Balance®	Glükoz	Laktat	7.0
Gambrosol Trio®	Glükoz	Laktat	6.5
Physioneal®	Glükoz	Bikarbonat +Laktat	7.0-7.4
BicaVera®	Glükoz	Bikarbonat	~ 7.4
Extraneal®	İkodekstrin	Laktat	5.0-6.0
Nutrineal®	Aminoasitler	Laktat	6.7

### **5.3. Kronik Böbrek Yetmezliği ve Kardiyovasküler Sistem**

Son dönem böbrek yetersizliği olan hastalarda en önemli ölüm nedeni kardiyovasküler hastalıklardır. Kronik böbrek yetersizliği; koroner arter hastalığı, sol ventrikül hipertrofisi gibi sık görülen kardiyovasküler hastalıkların yanında perikardit, aritmi, infektif endokardit gibi kardiyovasküler sistemi ilgilendiren diğer hastalıklar için de risk faktörüdür. Kronik böbrek hastalarında sıklıkla eşlik eden sistemik hipertansiyon, hiperlipidemi, diyabetes mellitus, homosisteinemi, hiperparatiroidizm gibi durumlar da riskin oluşmasına katkıda bulunur. Yapılan çalışmalarda SDBY’li olan diyaliz programındaki hastalarda kardiyovasküler ölüm oranı, genel nüfusa göre 10-20 kat fazla bulunmuştur. SDBY’ inde ölüm nedenleri ve oranları Tablo 5. de görülmektedir (48).

Bu artmış riskin, SDBY’deki “hızlanmış ateroskleroza” bağlı olabileceği öne sürülmüştür (49). Bununla birlikte genel populasyondan farklı olarak böbrek hastalarındaki kardiyovasküler hastalıklardan (KVH) ölüm riskini arttıran belirteçler anemi, vasküler kalsifikasyonlar, sol ventrikül hipertrofisi ve yeniden biçimlenme (remodeling) ve hiperfosfatemi gibi geleneksel olmayan risk faktörleri ile de ilişkilidir. Ayrıca KVH’dan ölümlerin çoğunluğu diyalizin ilk birkaç yılında baskındır. Bu da diyalizin kendisinin de

hızlanmış aterosklerozdan sorumlu olabileceğini düşündürmektedir. KBY hastalarında KVVH riskini arttıran faktörler Tablo 6.'da sıralanmıştır (50).

**Tablo 5.** Son Dönem Böbrek Yetersizliğinde ölüm nedenleri ve oranları

Ölüm nedeni	Yüzde
Miyokard infarktüsü dışı kardiyak nedenler	31.2
Myokard infarktüsü	15.6
Sepsis	11.3
Diyalizi bırakma	5.2
Serebrovasküler olay	6.4
Malignensi	3.8
Diğer nedenler	26.5

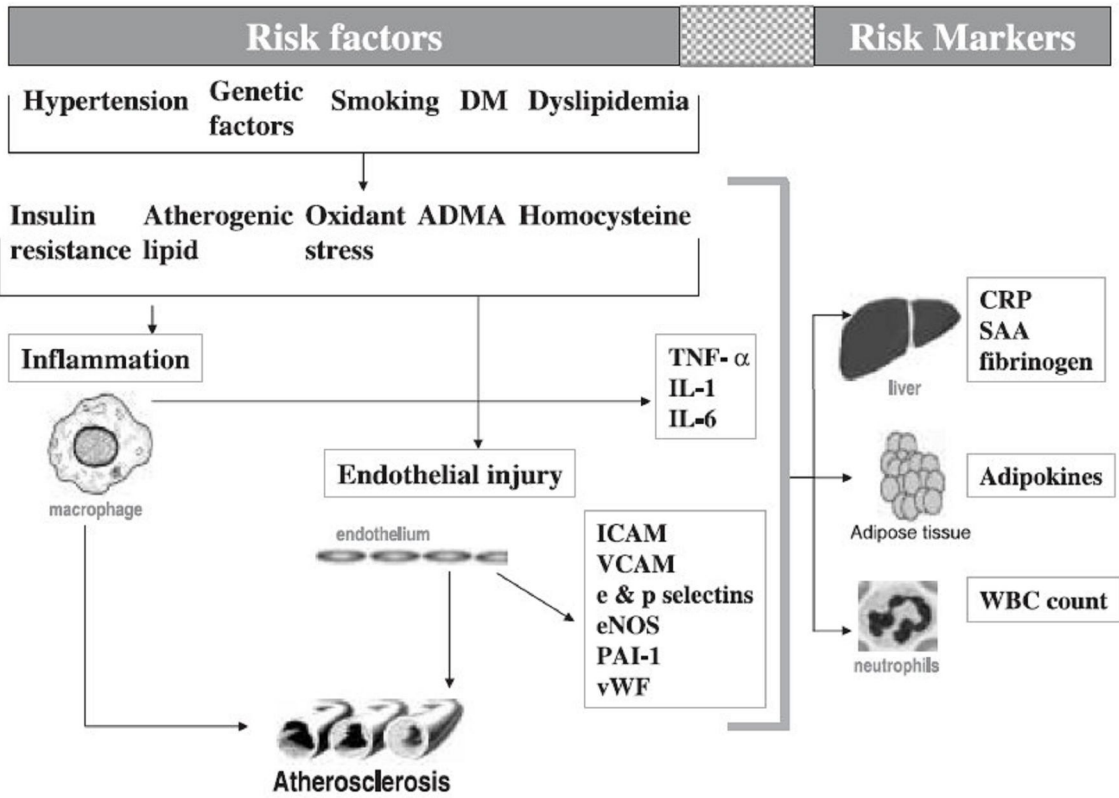
**Tablo 6.** KBY'de Kardiyovasküler Hastalık Riskini Arttıran Faktörler

<b>Geleneksel Risk Faktörleri</b>	<b>KBY İlişkili Risk Faktörleri</b>
Dislipidemi	Anemi
<i>Hiperinsülinemi</i>	Hiperfosfatemi
Hiperkoagülabilité	Hiperparatiroidizm
Hipertansiyon (HT)	Yetersiz diyaliz
Sigara içimi	Hiperhomosisteinemi
Obezite	<i>Endotel işlev bozukluğu</i>
Sedanter yaşam	<i>Artmış inflamasyon</i>
Diyabetes Mellitus	
Aile öyküsü	

#### **5.4. Kronik Böbrek Yetmezliği, İnflamasyon ve Ateroskleroz İlişkisi**

Klasik risk faktörlerine ek olarak; SDBY hastalarında endotel işlev bozukluğunun ve dolayısı ile ateroskleroz gelişiminin, proinflamatuvar sitokin ve diğer inflamatuvar faktörlerin yüksekliğine bağlı olabileceği ortaya atılmış, bu durumun üremi ve diyalize bağlı olabileceği öne sürülmüştür. Wanner ve ark. (51) 280 stabil HD hastasında yaptıkları bir çalışmada; 4 yıllık izlem sonunda hastaların %44'nün öldüğünü, bu ölümlerin de %60'nın kardiyovasküler nedenlerden kaynaklandığını tespit etmişlerdir. Ayrıca bu hastalarda, high sensitive-C Reaktif Protein (hs-CRP) düzeyi ile ölüm arasında pozitif ilişki gösterilmiştir. Şekil 5'de inflamasyon, vasküler duvar hasarı ve aterosklerotik hastalık ile sonuçlanan çeşitli fizyolojik süreçlere yol açan risk faktörleri özetlenmiştir.

**Şekil 5.**İnflamasyon, Vasküler Duvar Hasarı ve Ateroskleroz (52).



DM: Diyabetes Mellitus, eNOS: Endotelial Nitrik Oksit Sentetaz, ICAM:Hücreler Arası Adezyon Molekülü, ADMA:Asimetrik Dimetil Arginin, PAI-1:Plazminojen Aktivatör İnhibitörü-1, VCAM:Vasküler Hücre Adezyon Molekülü, vWF: von Willebrand Faktörü.

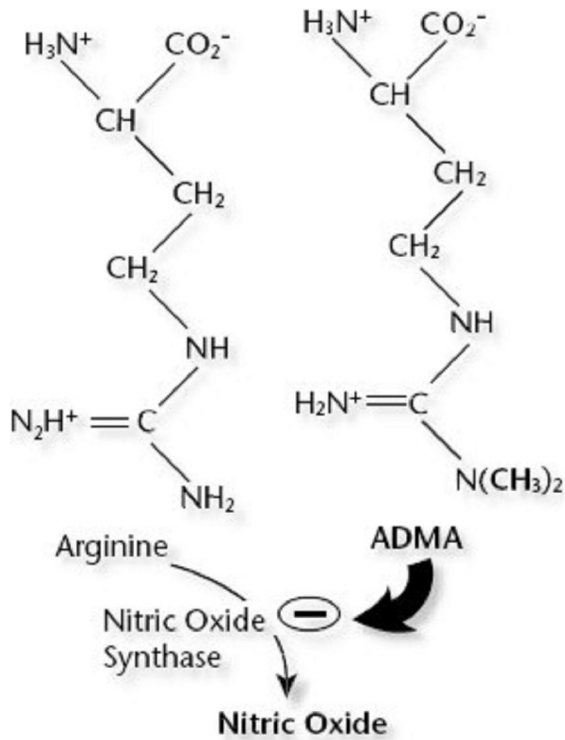
Son yıllarda kardiyovasküler risk faktörü olarak geleneksel parametrelerin yanısıra yeni parametrelerde kullanılmaktadır.

## 5.5. Yeni Kardiyovasküler Risk Belirteçleri

### 5.5.1. Asimetrik Dimetilarginin

Nitrik oksit, çok aktif fakat kısa ömürlü bir moleküldür ve endotel hücrelerinden dolaşıma salınır. Normal şartlar altında, NO endotelde, L-arginini NO ve sitriline çeviren NO sentaz enzimi tarafından devamlı bir şekilde üretilir. NO'in kardiyovasküler sistem için koruyucu bir rolü vardır; çünkü vasküler kas hücresi proliferasyonunu, platelet agregasyonunu ve monositlerin endotele adezyonunu inhibe eder. Bu fonksiyonları nedeniyle NO, bir endojen antiaterosklerotik molekül olarak nitelenebilir. NOS, endojen metilargininler tarafından inhibe edilebilir ve ADMA, bu endojen NOS inhibitörlerinin en önemlisi gibi görünmektedir (53).

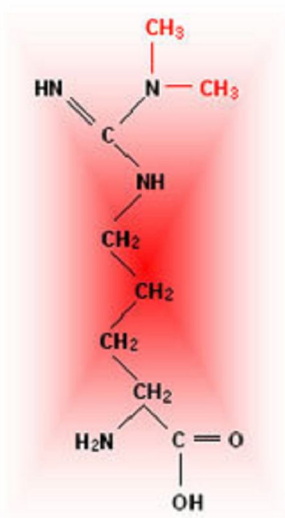
ADMA, doğal olarak ortaya çıkan, plazmada dolaşan, idrar ile atılan ve doku ve hücrelerde bulunan bir aminoasittir. Nitrik oksidin azalmış biyoyararlanımının sonucu olarak ortaya çıkan endotelial disfonksiyonun (ED), aterosklerotik vasküler hastalık sürecinde merkezi bir rol oynadığı şimdi yaygın olarak kabul görmektedir. Endotel hücrelerinde NO, L-arginin aminoasidini sitrülin ve NO'e çeviren endotelial NOS (eNOS) tarafından sentezlenir (Şekil 6). Endotelial L-arginin-nitrik oksit yolağının disfonksiyonu ortak bir mekanizmadır ve çeşitli kardiyovasküler risk faktörleri, damar duvarı üzerindeki zararlı etkilerini bunun aracılığıyla yerine getirir. Klinik çalışmalarda, L-arginin/NO yolağındaki yetersizlik, ateroskleroz ile ilişkili kardiyovasküler komplikasyonları bağımsız olarak öngörmüştür. Bundan dolayı yarışmalı olarak NOS' un aktif bölgesini bloke eden ADMA ve N-monometilarginin gibi endojen NOS inhibitörleri, son 10 yıl içinde kardiyovasküler hastalıklarda oldukça fazla ilgi çekmiştir (53).



Şekil 6. Nitrik oksit sentazın inhibitörü ADMA (54).

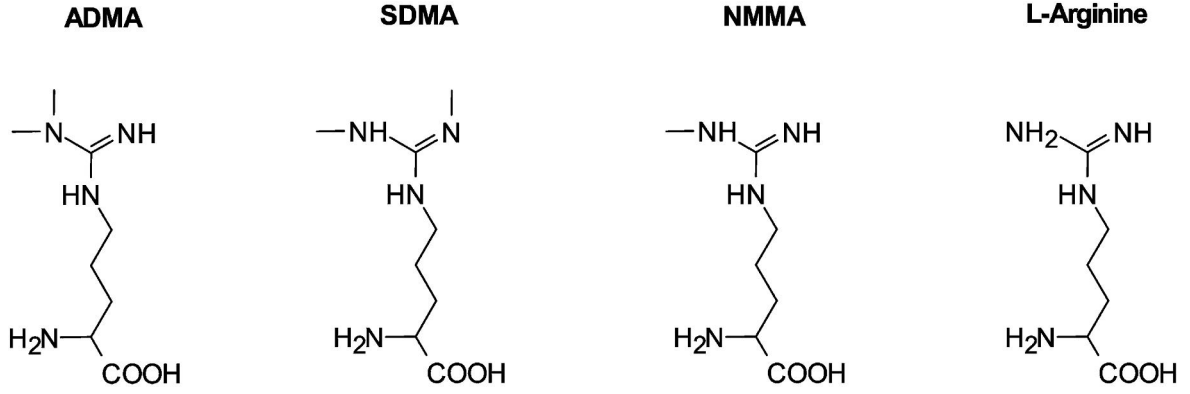
### ADMA'nın Oluşum Mekanizmaları

ADMA, nükleoproteinlerde bulunan arjinin rezidülerine, protein arjinin metil transferaz (PRMT) enzimi tarafından metil gruplarının sentez sonrası düzenleme ile eklenmesi ve bu proteinlerin yıkılması sonucunda meydana gelir. Önemi giderek artan bir metillenmiş arjinin türevidir (Şekil 7). Vücutta daha farklı metillenmiş arjinin bileşikleri de bulunmaktadır. Bunlar, bir ya da 2 metil grubunun arjinine eklenmesi sonucunda meydana gelmektedirler. ADMA ve simetrik dimetil arjinin (SDMA), iki metil grubunun eklenmesiyle ve N-monometil-L-arjinin (L-NMMA) ise bir metil grubunun eklenmesiyle oluşan türevlerdir (55).



Şekil 7. ADMA' nın moleküler yapısı (56).

Metillenmiş arjinin bileşikleri hücre içerisinde başlıca PRMT enzimi tarafından sentezlenmektedir. PRMT'nin başlıca iki tipi vardır: PRMT I ve PRMT II. PRMT I hücrede daha çok çekirdekte bulunurken, PRMT II daha çok sitozolde bulunmaktadır. PRMT I enzimi başlıca histon ve histon-dışı nükleer proteinleri metillerken, PRMT II ise sadece miyelin bazik proteini metillemektedir. Bu enzimler proteinlerin yapısında bulunan arjininlerin guanidino grubundaki azotlara metil grubu eklemektedirler. Tip I guanidino grubundaki azotlardan sadece birini metillerken, tip II ise 2 azotu da metillemektedir ve böylece PRMT II ADMA ve L-NMMA'yı sentezlerken, PRMT II ise SDMA ve L-NMMA'nın sentezlenmesini sağlar (57). Bu reaksiyonlar esnasında PRMT grubu enzimler S-adenozil metiyonini (SAM) metil vericisi olarak kullanırlar (58). L-arjinin ve metillenen arjininlerin kimyasal yapısı Şekil 8'de görülmektedir.



**Şekil 8.** L-arjinin ve metillenen arjininlerin kimyasal yapısı (59).

Tip1 PRMT en çok rastlanılan tipidir ve kardiovasküler sistemde kalp, düz kas hücreleri ve endotelial hücrelerde bulunduğu gösterilmiştir. Artan LDL ile birlikte tip 1 PRMT ekspresyonu artar. ADMA düzeyleri ile LDL arasında pozitif korelasyon olduğu gözlemlenmiştir. Endotelial hücre kültürlerinde LDL ve okside LDL konsantrasyonu artışının PRMT gen ekspresyonu artışına neden olduğu gösterilmiştir. Bu etki ADMA oluşumundaki değişikliklerle korele gözükmemektedir. Tip 1 PRMT aktivitesi sonucu oluşan ürünlerin nitrik oksit sentazı inhibe edebilme özelliği vardır. Tip 2 PRMT, SDMA oluşumunda rol oynar. SDMA'nın NOS'u inhibe etme özelliği yoktur (58).

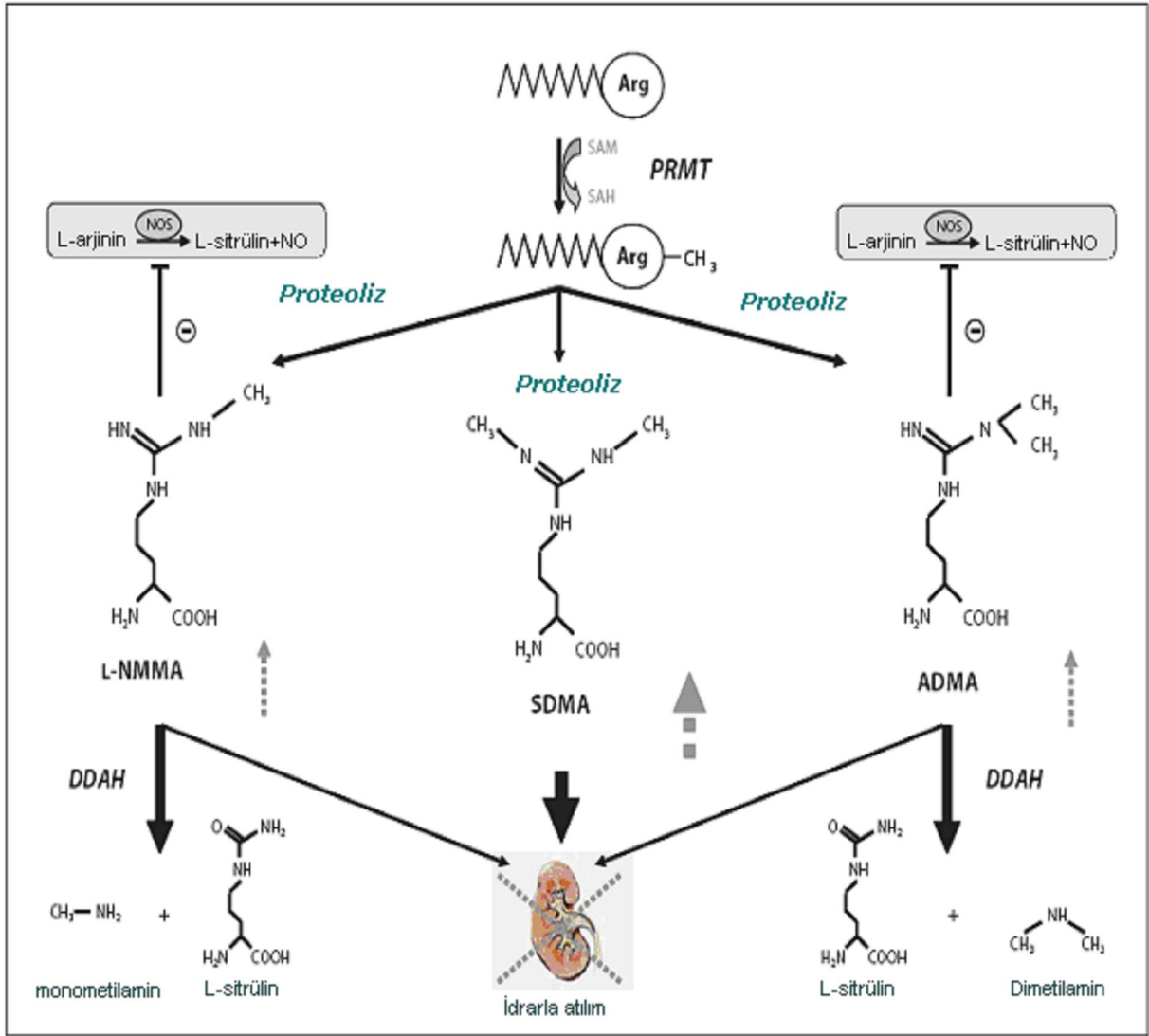
#### **ADMA'nın Metabolizması**

ADMA'nın %10'luk kısmı böbrekler yoluyla uzaklaştırılırken, geriye kalan % 90 kadarlık kısım ise dimetilarjinin dimetil aminohidrolaz (DDAH) tarafından metabolize edilmektedir. Bir başka metillenmiş arjinin olan SDMA'nın ise tamamı renal yolla atılmaktadır (60). Ancak son zamanlarda yapılan çalışmalarda SDMA'nın da hepatik yolla metabolize edildiğine dair kanıtlar bulunmaktadır (61).

Majör metabolik yol, DDAH tarafından katalize edilen bir reaksiyonla sitrülün ve dimetilamine yıkılmasıdır. ADMA'yı inaktive eden enzim olan DDAH enziminin inhibisyonunun, ADMA seviyelerini yükselttiği ve in vitro olarak izole edilmiş arteriyel halkalarda vazokonstriksiyona yol açtığı gösterilmiştir (Şekil 9) (53).

DDAH enzimi sitoplazmik lokalizasyonludur ve 2 tipi bulunmaktadır. Tip 1 DDAH aktivitesi böbrekte ve beyinde fazlayken, Tip 2 DDAH aktivitesi ise kalpte, böbrekte ve

plasentada oldukça fazla bulunmaktadır. DDAH enziminin nitrik oksitle (NO) ilişkisini göstermesi bakımından önemli bir nokta da, DDAH-1 daha çok nöronal nitrik oksit sentaz (nNOS) eksprese eden hücrelerde bulunurken, DDAH-2 çoğunlukla endotelial nitrik oksit sentaz (eNOS) eksprese eden dokularda bulunmaktadır (62). ADMA yapısındaki guanidino grubuna, enzimin aktif bölgesinde bulunan sistein kalıntısının nükleofilik atağı sonucunda yıkım gerçekleşmektedir (63).



Şekil 9. Metillenmiş arjinin türevlerinin metabolizmaları (64).

## ADMA'nın Hastalıklarla İlişkisi

Asimetrik dimetilarginin, endotelial NOS'nin endojen yarışmalı inhibitörüdür ve endotelial NOS'nin üretim ve biyoyararlanımını azaltmaktadır (65). Güçlü vazodilatatör etkisi olan nitrik oksit; platelet agregasyonu, lökosit migrasyonu, hücrel adezyon ve vasküler düz kas proliferasyonunu inhibe eder. NO'nun fonksiyonu; vasküler homeostazın sağlanmasıdır. Ortamda NO azaldığında, endotel homeostaz, vazokonstriksiyon lehine bozulur ve endotelial disfonksiyon başlar (66). Ayrıca kardiyovasküler hastalıklar ve endotel fonksiyon bozukluğuna neden olduğu bilinen hiperkolesterolemi, hipertansiyon, sigara ve diyabet gibi birçok kardiyovasküler risk faktörünün ADMA ile ilişkisi gösterilmiştir (65). ADMA'nın hastalıklarla ilişkisi Şekil 10'da görülmektedir.



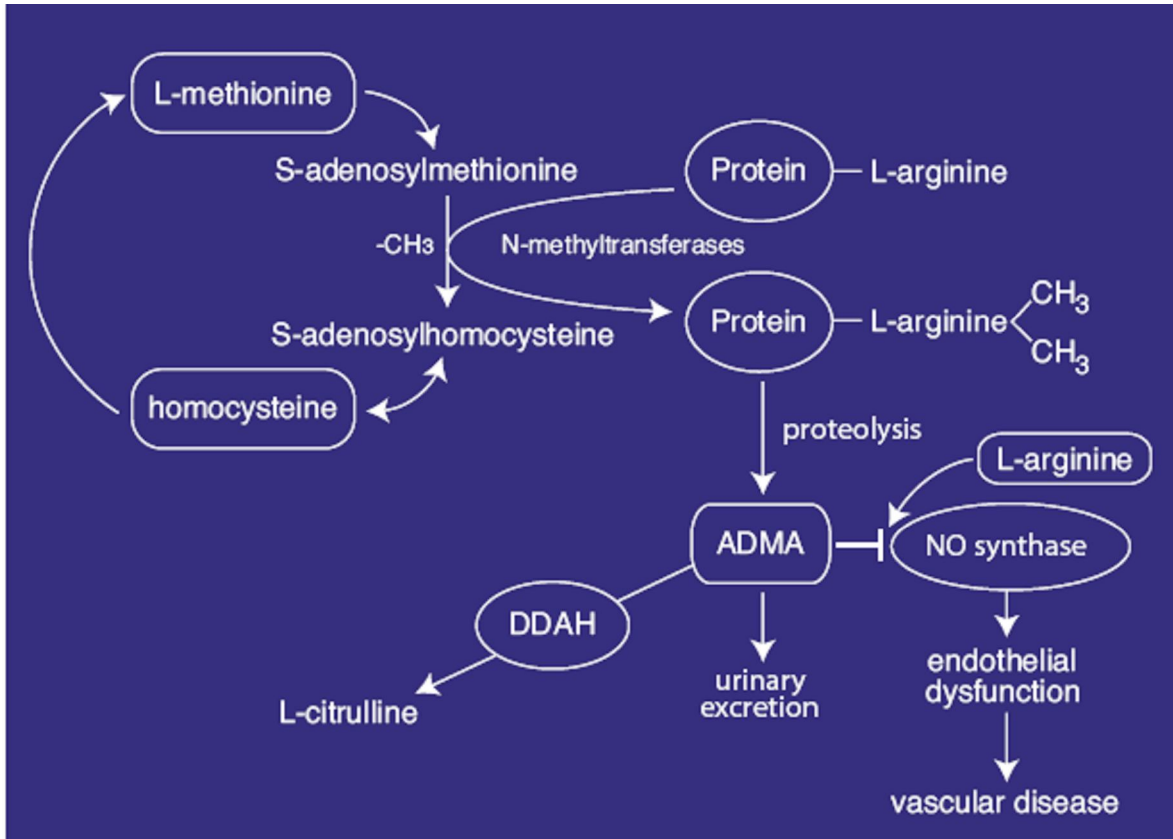
Şekil 10. ADMA ve hastalıklarla ilişkisi (67).

## ADMA'nın Endotel Hasarıyla İlişkisi

Damar düz kasları tarafından salgılanan faktörler çoğunlukla vazokonstriksiyona yol açarken, endotel tabakasının salgıladığı faktörler ise daha çok vazodilatasyonda rol alırlar. Endotel tarafından salgılanan NO'nun, damar yapısı ve fonksiyonları üzerine koruyucu etkisi bulunmaktadır. Düz kas proliferasyonunu engellemesi, lökosit adhezyonunu ve trombosit agregasyonunu önlemesi bu etkiler arasında sayılabilir. Endotelde meydana gelen bir harabiyet NO düzeylerinde azalma meydana getirmekte, bu

da damar fonksiyonlarının bozulmasına yol açmaktadır. NO eksikliğinde ise, damar düz kaslarında proliferasyon izlenmekte, damar duvarının esnekliği azalmaktadır. Bunların sonucu olarak akışa-bağımlı vazodilatasyon kaybı meydana gelmektedir (68). Endotel fonksiyonlarının düzenlenmesinde en önemli aracı moleküllerden biri NO'tir. NO eksikliği endotel disfonksiyonuna yol açarak, kardiyovasküler sistemi hedef alan birçok hastalığa zemin hazırlayabilir (69).

ADMA, NOS aktivitesini inhibe ettiğinden dolayı NO düzeylerinde bir azalmaya yol açmakta, bunun sonucu olarak endotel fonksiyon bozuklukları gelişmektedir. ADMA ile ilgili biyokimyasal yollar Şekil 11'de görülmektedir.



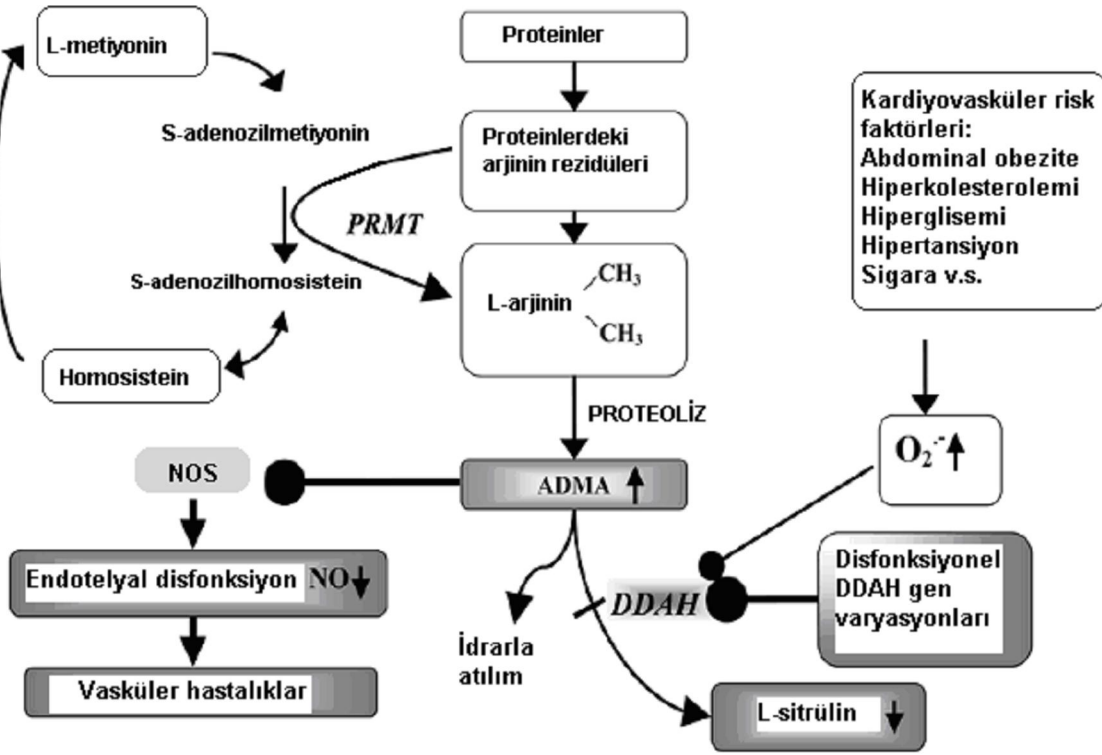
Şekil 11. ADMA İle İlgili Biyokimyasal Yolların Şematik Görünüm (70).

### ADMA ve Kardiyovasküler Risk Faktörleri

ADMA'yı potansiyel bir yeni kardiyovasküler risk faktörü olarak ortaya koyan ilk prospektif çalışmada, vasküler komplikasyonları olan, hemodiyalize devam eden hastaların

plazma ADMA seviyelerinin, aşikâr aterosklerotik hastalığı olmayan hastalardan anlamlı düzeyde yüksek olduğu gözleminde gelmektedir (71). Yüz on altı sağlıklı insanın dahil edildiği bir çalışmada, ADMA ile ateroskleroz progresyonu için kabul edilmiş bir belirteç olan karotis intima-media kalınlığı arasındaki ilişki ilk defa ortaya konmuştur (72). Ayrıca kronik hemodiyaliz uygulanan, son dönem böbrek yetmezlikli 90 hastada yüksek rezolüsyonlu ultrason ile intima-media kalınlığı ölçülmüş ve bu popülasyonda ADMA'nın intima-media kalınlığı ile yüksek oranda korele olduğu saptanmıştır (73).

Endotel kökenli NO antiaterosklerotiktir. NO prostasiklinle birlikte trombosit agregasyonunu, immün sistem hücrelerinin adhezyonunu inhibe eder ve düz kas çoğalmasını önler. Dolayısıyla NO eksikliği ateroskleroz gelişimini hızlandırır. Vazospastik anjinalı hastaların koroner damarlarında ADMA düzeyleri yüksek, NO düzeyleri ise düşük bulunmuştur. ADMA düzeylerini düşürmek ve NO düzeylerini arttırmak amacıyla verilen L-arjininin de hastalarda egzersiz kapasitesini arttırdığı, ADMA'yı düşürdüğü, NO düzeylerini ve kan akımını arttırdığı gösterilmiştir. Kardiyovasküler hastalıkların gelişiminde rol oynayan risk faktörleri bulunan kişilerde ADMA düzeyleri yüksek bulunmuştur. Hiperkolesterolemide, hiperhomosisteinemi, hipertansiyonda, hipertrigliseridemi ADMA düzeyleri yüksektir (Şekil 12). ADMA ventriküler kontraksiyonu, kalp hızını azaltmaktadır ve düzeyleri kalp yetmezliğinde artmaktadır. ADMA sadece kardiyovasküler risk faktörleri ve hastalıklarda değil serebrovasküler olayların patofizyolojisinde de rol almaktadır (57).

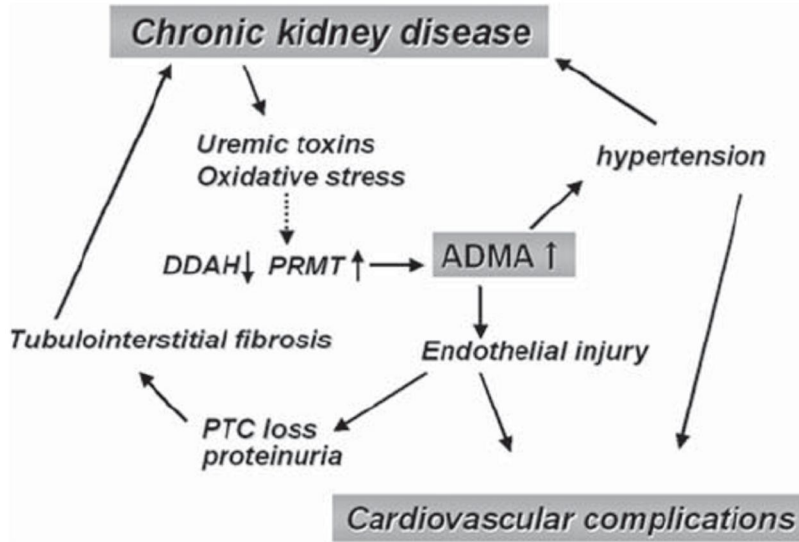


Şekil 12. ADMA-Kardiyovasküler risk faktörleri ilişkisi (74).

#### ADMA ve Renal Hastalıklardaki Yeri

Son dönem böbrek yetmezliği olan hastalarda yapılan çalışmalarda ADMA düzeyleri yüksek olarak bulunmuştur (58). Son dönem böbrek yetmezliği olan hastalarda görülen yüksek hipertansiyon ve aterosklerozun, en azından kısmen azalan renal ekskresyon nedeniyle oluşan ADMA birikimine sekonder L-arginin/NO yolağı disfonksiyonu sonucu ortaya çıkabileceği hipotezi ortaya atılmıştır (75). Böbrek yetmezliği olan hastalardan elde edilen veriler nedeniyle, ADMA üremik toksin yerine kardiyovasküler alanda daha önemli bir madde olarak düşünülmüştür. İlginç bir şekilde ADMA, üremik bir toksin için kriterlerin çoğunu karşılamaktadır: böbrek yetmezliğe girdiğinde birikir; bir guanidino bileşiğidir; protein metabolizmasının bir ürünüdür ve NOS üzerindeki etkileri yoluyla kardiyovasküler sistem ve infeksiyonlara karşı savunma dahil böbrek yetmezlikli hastalarda bozulmuş olan birçok biyolojik fonksiyonu etkileme potansiyeli vardır (53). ADMA, hemodiyaliz ile ortadan kaldırılır. Diyaliz, ADMA seviyelerinde diyaliz sonrasında tekrar yüksek patolojik değerlere hızlı bir şekilde dönen büyük dalgalanmalara neden olur (76).

Potansiyel bir endojen NOS inhibitörü olan ADMA'nın birikimi endotelial disfonksiyon, hipertansiyon ve/veya proteinüri dolayısıyla da kardiyovasküler hastalıkların gelişimi ve özellikle de renal hasarın ilerlemesinde önemli rol oynayabilir (Şekil 13) (77).

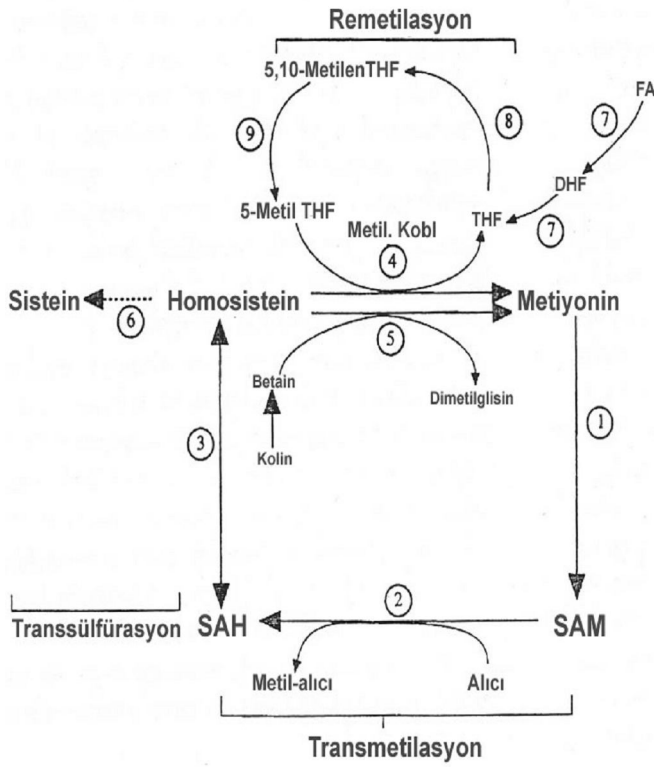


**Şekil 13.** Böbrek hastalıklarında ortaya çıkan kardiyovasküler komplikasyonlarda ADMA'nın rolü

### 5.5.2. Homosistein

Homosistein, vücuttaki tüm hücrelerde, diyetle alınan metioninden demetilasyon sonucunda oluşan, sülfür yapıda ve esansiyel olmayan bir aminoasittir. Remetilasyon yoluyla tekrar metionine dönüşerek ya da transsülfürasyon yoluyla sistein, metilmalonik asid ve 2-metilsitrik aside dönüşerek metabolize edilir (Şekil 14). Homosistein plazmada dört formda bulunur:

- 1- %1-2'si serbest form,
- 2-%70-80'i plazma proteinlerine özellikle de albumine bağlı form,
- 3-%20-30'u homosistein dimerleri oluşturmak üzere kendi kendisiyle bağlı form,
- 4- Sistein gibi diğer tiol yapılarıyla birleşmiş homosistein-sistein karışımı disülfid formu (78).



**Şekil 14.** Basitleştirilmiş metiyonin/homosistein metabolizması (79)

(DHF: Dihidrofolat, FA: Folik asit, Kobl: Kobalamin, SAH: S-adenozil homosistein, SAM: S-adenozilmetyonin, THF: Tetrahidrofolat 1- Metiyonin adenozil transferaz, 2- Multiple metil transferazlar, 3- S-adenozil-L-homosistein hidrolaz, 4- Metiyonin sentaz, 5- Betain-homosistein metil transferaz, 6- Sistatyonin beta sentaz, 7- Dihidrofolat redüktaz 8- Serin-hidroksimetil transferaz, 9- Metilen tetrahidrofolat redüktaz)

Normal sağlıklı bireylerde günlük homosistein üretimi 20.000  $\mu\text{mol}$  kadardır. Total homosisteinin 1200  $\mu\text{mol/gün}$  kadarlık kısmı plazmada sürekli döngü halindedir. Yaklaşık 3-10  $\mu\text{mol/24}$  saat kadarı idrarla atılır. Bu miktar total homosisteinin yaklaşık % 0,1 kadardır. Böbreklerde homosistein metabolizmasında rol alan enzimler vardır. Ancak homosisteinin renal metabolizmasının önemli düzeyde olmadığı gösterilmiştir (78).

Diyetle alınan metionin organizmada metionin adenozil transferaz enziminin etkisiyle önce S-adenozilmetyonine daha sonra da S-adenozil homosisteine (SAH) dönüşür. SAH homosisteini oluşturmak üzere hidrolize olur. SAM, nükleik asitler, nörotransmitterler, fosfolipidler ve bazı hormonlar için metil donörüdür. Aynı zamanda SAM, homosisteinin hangi metabolik yola gireceğinin belirlenmesinde önemli bir regülatördür. Eğer SAM miktarı artarsa remetilasyon yolunun en önemli enzimi olan

metilen tetrahidrofolat redüktaz enzimi inhibe olur ve fazla miktarda homosistein transsülfürasyon yoluna yöneltilir (78).

### **Homosistein Metabolizması**

Metiyoninin demetilasyonu ile oluşan Hcy iki farklı metabolik yola girer:

#### **a- Remetilasyon**

Homosisteinden, metiyoninin yeniden sentezi (remetilasyon) iki farklı yolla gerçekleşir. Kısa yolda; betain homosistein metil transferaz (BHMT) enzimi, bir metil vericisi olan betainin metil grubunu, homosisteine aktararak metiyonin oluştururken kendisi dimetilglisine dönüşür. Uzun yolda ise 5-metiltetrahidrofolat, bir metil grubu vericisidir. 5-10 metilentetrahidrofolat, metilentetrahidrofolat redüktaz (MTHFR) enzimi aracılığıyla 5-metiltetrahidrofolata dönüşür. 5-metiltetrahidrofolatın bir metil grubu, kobalamin (vitamin B12) bağımlı enzim olan metiyonin sentetaz aracılığı ile homosisteine aktararak metiyonin oluşturulurken diğer taraftan da tetrahidrofolat meydana gelir. Bu tetrahidrofolat tekrar 5-10 metilentetrahidrofolata dönüşür (80).

#### **b- Transsülfürasyon**

Transsülfürasyon yolunda; vitamin B6 bağımlı bir enzim olan sistasyonin b-sentetaz (CBS) enzimi görev yapar. Homosistein CBS katalizörlüğünde sistasyonine, o da sisteine hidrolize olur. Bu sistein de daha sonra sülfata hidrolize olarak idrarla atılır (80).

### **Böbrek yetmezliği ve Homosistein**

Kronik böbrek yetmezliğinde görülen hiperhomosisteineminin nedeni kesin olarak bilinmemekle beraber olası mekanizmalar Tablo 7’de gösterilmiştir.

**Tablo 7.** Renal hastalıklarda homosistein yüksekliğinin olası mekanizmaları

- Azalmış sistemik klirens
- Bozulmuş renal metabolizma
- Enzim inhibisyonu
- MTHF redüktaz enzim polimorfizmi
- B6 veya B12 eksikliği
- Folik asidin absolut yada relatif eksikliği
- Azalmış folat absorpsiyonu
- İntrasellüler folat inhibisyonu
- Hemodiyaliz hastalarında artmış folat kaybı

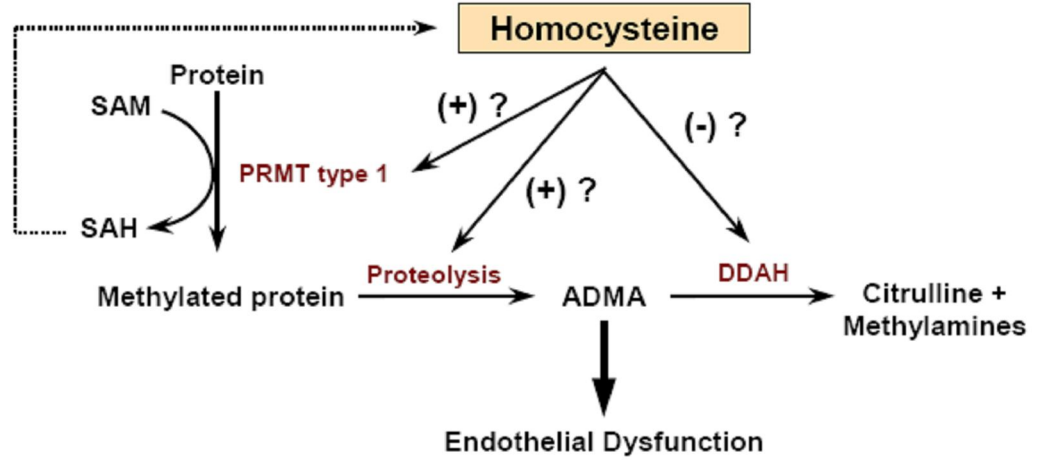
Diğer yandan üremik hastalarda öncelikle folik asit metabolizmasındaki (intestinal azalmış emilim, artmış folat konjugaz inhibitörleri, bozulmuş hücrel transmembran transportu) ve B6 metabolizmasındaki bozuklukların (bozulmuş intestinal absorpsiyon, artmış klirens, pridoksin kinazın üremik ortamda inhibisyonu) ve azalmış B12 düzeylerinin de hiperhomosisteinemiye katkısı olduğu bildirilmiştir (81).

Kronik böbrek yetmezliği hiperhomosisteineminin bir nedenidir, ancak onun bir sonucu değildir. Hiperhomosisteinemi ile seyreden homosistinürik bireylerde artmış KBY insidansı tariflenmemiştir (78).

### **Homosistein ve ADMA**

ADMA ve homosistein arasındaki ilişki aralarında çok etkileşim olduğundan dolayı ilginçtir. Homosistein DDAH aktivitesini inhibe edebilir. Bu, enzimin aktif bölgesindeki sistein rezidüsüyle etkileşimi yoluyla olabilir. Homosistein metilasyonda anahtar rolü oynar. S-Adenozilmetiyonin arjinin metilasyonunda metil vericisidir ürünü S-adenozil homosisteindir. Bu da homosisteine çevrilir. Metiyonin döngüsünün yüksek olması homosistein seviyelerini artırır bu da endotelial disfonksiyonla beraber seyredir. Hiperhomosisteinemde ADMA seviyesinin yükselmesi, DDAH ile olan ADMA katabolizmasının azalmasına yol açar (Şekil 15). Sistein gibi sülfhidril bloke edici ajanlar DDAH enzimini inhibe ederler. Yapılan bir çalışmada homosisteinin endotelial hücre

kültüründe DDAH aktivitesini inhibe ederek ADMA düzeylerini yükselttiğini gözlemlemişlerdir (82).

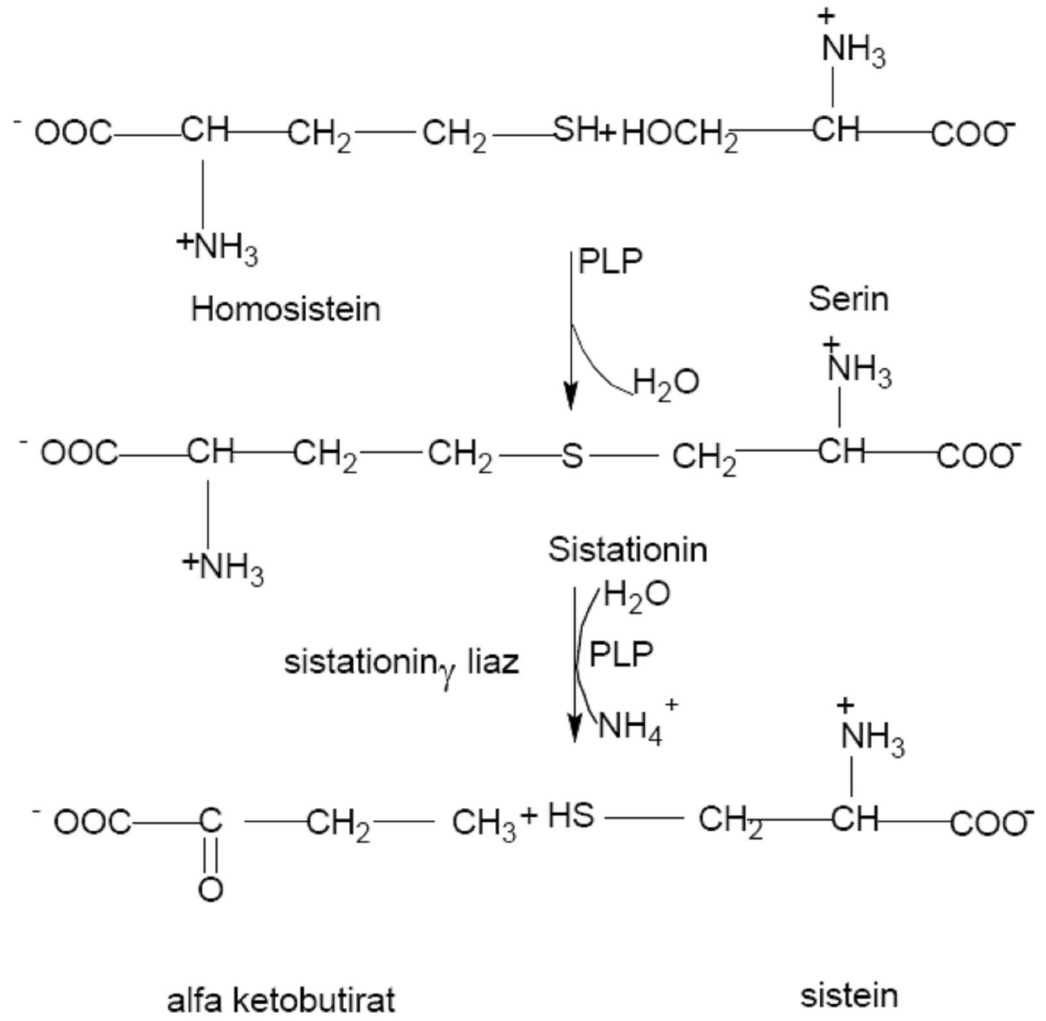


Şekil 15. Homosistein ve ADMA arasındaki ilişki

### 5.5.3. Homosistein Metabolizmasında Rol Oynayan Vitaminler

#### 5.5.3.1. Vitamin B6

Vitamin B6, doğal olarak oluşan piridoksol (piridoksin), piridoksamin ve piridoksalin ortak adıdır. Piridoksol, piridoksal ve piridoksamin insan ve hayvan organizmasında birbirine değişebilir, dokularda fosfat esterleri halinde bulunurlar, etkili şekli piridoksal ve özellikle piridoksal fosfattır. Piridoksal fosfat ve piridoksamin fosfat koenzim olarak aktiftirler. Koenzim piridoksal fosfat, apoenzime Schiff bazı ( $-CH=N-$ ) yoluyla ve bir tuz köprüsü yoluyla bağlanır. Substrat yokken piridoksal fosfatın 4-aldehit grubu apoenzimin lizil kalıntısı ile Schiff bazı bağlantısı içinde bulunur. Piridoksal fosfat amino asitlerin ara metabolizma reaksiyonlarında rolü olan enzim sistemlerinin kofaktörlerini oluşturur; bu enzimler,  $\alpha$ -amino asitlerin transaminasyonu, dekarboksilasyonu ve rasemizasyon reaksiyonlarını katalize ederler. Şekil 16'da görüldüğü gibi piridoksal fosfat, homosistein-sistein arasında kükürtlü grup taşınmasında ve sisteinden  $-SH$  grubunun çıkarılmasında da koenzim olarak görev alır (83).

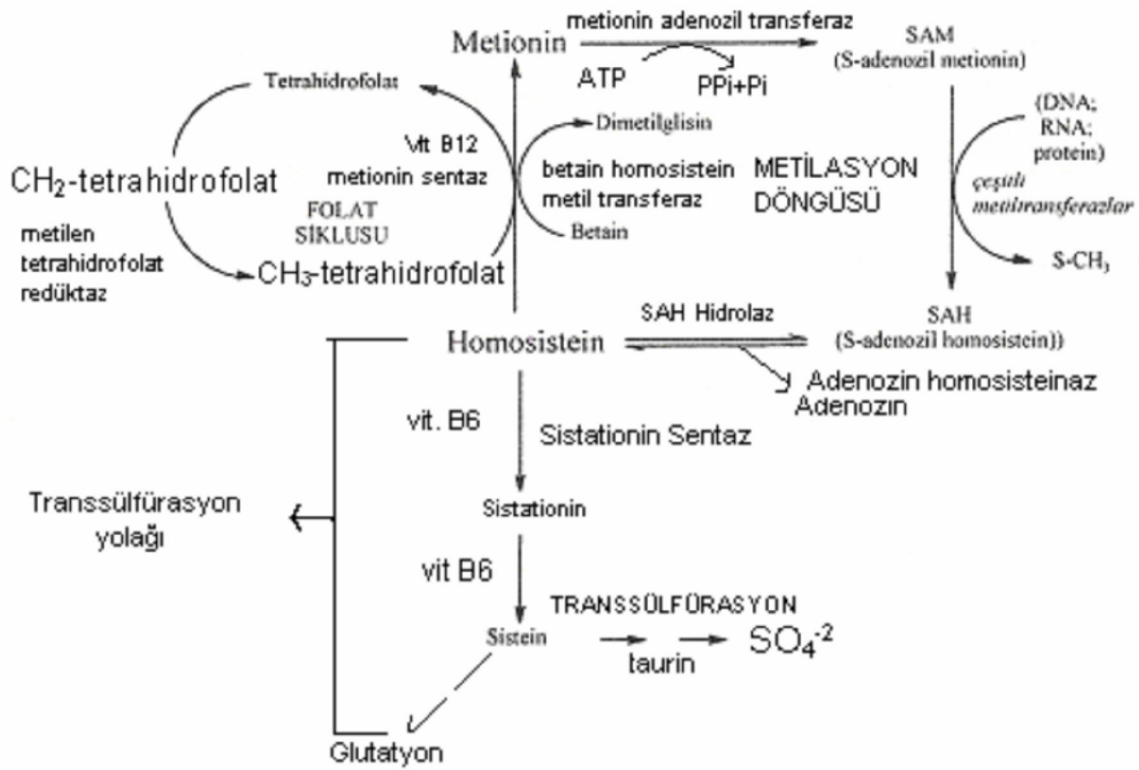


**Şekil 16.** Piridoksal fosfat'ın koenzim olarak görev aldığı homosisteinden sistationin,  $\alpha$ -ketobutirat ve sistein oluşum reaksiyonu.

### 5.5.3.2. Folik Asit

Folat veya folik asit; pteroik asit ile ilişkili ve birbirine benzer vitamin aktivitesine sahip bileşiklere verilen genel bir addır. Folik asitin yapısında, pteridin halkası, p-amino benzoik asit (PABA),  $\alpha$ -glutamik asit ve tek karbonlu gruplar (formil, metil, metilen gibi) bulunur. İnsanlar PABA'ı sentez edemezler veya ilk glutamik asiti yapıya ekleyemezler. Pteridin halkası ve PABA pteroik asidin parçalarıdır ve eğer L- $\alpha$ -glutamik asit ile konjuge olursa bu yapıya "pteroglutamik asit" de denilir. Pteridin yapısında primidin ve prazin halkaları bulunur. Pteroglutamik asidin prazin halkasının 7 ve 8 numaralı pozisyonlarına

hidrojen iyonlarının eklenmesi ile gerçekleşen redüksiyon ile dihidrofolik asit (DHF) veya 5-6-7-8 numaralı pozisyonlara hidrojen iyonlarının eklenmesi ile gerçekleşen redüksiyon ile tetrahidrofolik asit (THF) oluşur. Pteridin halka p-amino benzoil-poli- $\lambda$ -glutamata bağlanır. Bu bağ nedeniyle folik asit esansiyeldir. Metabolik reaksiyonlara katılabilmesi için poliglutamat formundaki folatın, DHF ve THF formlarından birisine indirgenmesi gerekir. Sadece redükte formlar biyolojik olarak aktiftirler. İnsanlarda serum veya diğer vücut sıvılarında çeşitli folik asit şekilleri bulunmasına karşın başlıca bulunan form N5-metil THF'tır. Şekil 17'de görüldüğü gibi karaciğerde depolanan N5-metil THF, B12 vitaminine bağlı metiyonin sentetaz enzimiyle THF'a dönüşür. Reaksiyon sırasında metil grubu homosistein'e transfer edilerek metiyonin oluşur. Metiyonin sentetazın veya metilen THF redüktazın defekti sonucu homosistein metiyonine çevrilemez, homosistinüri gelişir. MTHFR, folat metabolizmasında önemli bir enzimdir ve 656 aminoasitten oluşur. MTHFR enzimi, homosisteinin remetilasyon döngüsünde (homosistein transsülfürasyon ve remetilasyon yollarını kullanarak metabolize olur) görev yapar (84).



Şekil 17. Metionin-Homosistein dönüşüm yollarının Vit-B12, Folat, Vit-B6 ile ilişkisi

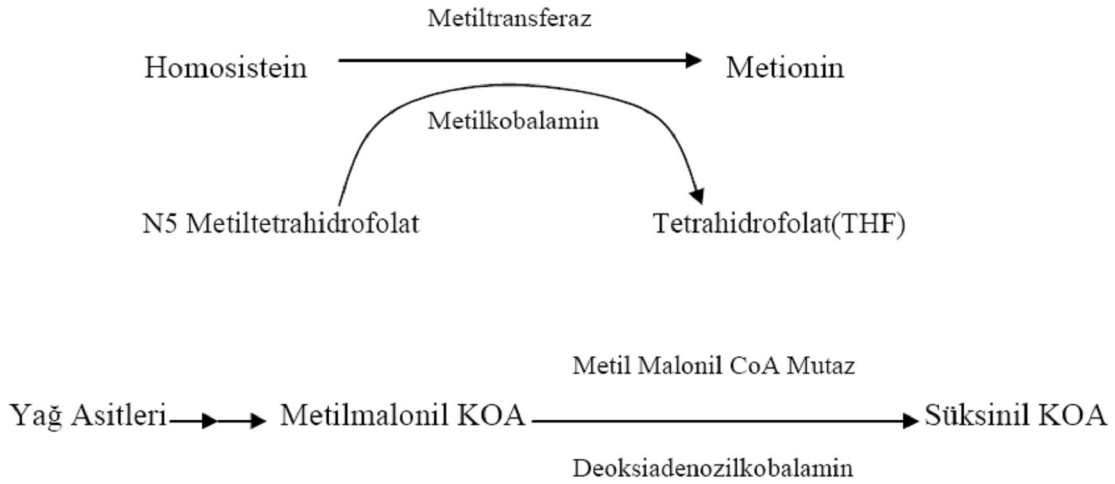
### 5.5.3.3. Vitamin B12

Vitamin B12 suda eriyen, molekül ağırlığı 1355.42 dalton olan, esas olarak mikroorganizmalar tarafından üretilen, DNA yapımında ve vücutta önemli tepkimelerde yer alan, merkezinde kobalt atomunun bulunduğu, karmaşık korrin halkasından oluşan kırmızı renkli ve çeşitli türleri bulunan bir vitamindir (85).

Yapısında korrin halka yapısı bulunmaktadır. Hemoglobinin porfirin halkasını andıran bir halka olup, porfirinden farkı, indirgenmiş dört pirol halkasından ikisi birbirine metan köprüsü olmadan doğrudan bağlanmıştır ve halkanın merkezinde kobalt bulunmaktadır. İkinci önemli yapısı ise ribonükleotid (5,6 dimetil benzimidazol) kısmıdır. 5,6 dimetil benzimidazol hem kobalt atomuna hem de fosfat ester bağıyla pirol halkalarından birine bağlanmıştır. Kobalta koordinasyon tipi bağlarla bağlanmış olan bir de R grubu bulunmaktadır. Vitamin B12'nin isimlendirilmesi bu gruba göre yapılmaktadır. Bu son ek kısma -CN gelirse siyanokobalamin, -OH grubu gelirse hidroskobalamin (OHCbl), -CH<sub>3</sub> grubu gelirse metilkobalamin (MeCbl) ve S-deoksiadenozil grubu gelirse adenozil kobalamin (AdoCbl) oluşur (86).

Vitamin B12 başta sinir ve kan sistemleri olmak üzere vücudun çeşitli görevleri için gerekli olan bir vitamindir. En önemli görevi folik asitle birlikte hücre bölünmesi ve çoğalması için gerekli olan DNA yapımının desteklenmesidir. Vitamin B12 eksikliğinde özellikle sinir sistemi ve kan yapımı başta olmak üzere çeşitli bozukluklar oluşur. Eğer tedavide geç kalınırsa sinir sisteminde kalıcı hasar gelişir. Vitamin B12 başlıca iki biyokimyasal tepkime için gereklidir. Bunlar homosisteinden metionin yapımı ve metilmalonil KOA'dan süksinil KOA yapımıdır (Şekil 18).

Homosisteinden metionin dönüşümünde rol alan MeCbl buradaki homosistein metil transferaz(metionin sentetaz) enziminin kofaktörüdür. Bu tepkime için ayrıca folik asit de gerekir (86).



**Şekil 18.** Metilkobalamin ve deoksiadenozilkobalaminle metionin ve süksinil KOA yapımı

Homosistein plazma konsantrasyonları, homosistein metabolizmasındaki enzimlerin kofaktörleri olan folik asit, B6 ve B12 vitaminleriyle düşürülebilir. Bununla beraber son yapılan randomize çalışmalar, bu vitaminlerin homosistein düzeyini düşürmesine rağmen, akut kardiyovasküler vakaları önlemede başarısız olduklarını işaret etmektedir (87).

#### 5.5.4. hs-CRP

CRP karaciğerden sentezlenen bir akut faz reaktanıdır ve akut ve kronik inflamasyonun çok duyarlı bir göstergesidir. Sentez hızında inflamatuvar prosesde yer alan sitokinler başlıca rolü alırlar. Biyolojik yarı ömrü ortalama 13-16 saat olup bir akut faz reaktanı olarak inflamasyonun başlamasını takiben 24 saat içinde salgılanır. Çok hızlı salgılanıp yine hızlı bir şekilde yıkıldığı için inflamatuvar ve infeksiyöz hastalıklarda hastalığın aktivitesini saptamada ve tedaviye yanıtı değerlendirmede sıklıkla kullanılmaktadır. CRP düzeylerinin belirgin derecede yükseldiği (genellikle >10 mg/L yüksek ve hatta 100-500 mg/L'ye kadar ulaşabilen değerler) bu akut durumlarda CRP düzeyleri standart testlerle ölçülür. Son yıllarda CRP'nin özellikle kardiyovasküler riski belirlemede kullanılabileceği saptanmış ve vücuttaki düşük düzeyli kronik inflamatuvar prosesin özellikle aterosklerotik kalp hastalığının hem patogeneğinde hem de bu hastalığın prognozunda rol aldığı bildirilmektedir (88).

Ancak bu düzeydeki, yani normalin üzerinde ancak standart CRP testlerinin duyarlılığından düşük düzeydeki inflamasyonu saptayabilmek için yeni CRP testleri geliştirilmiştir. Serum örneğindeki CRP'yi 0.2 mg/L kadar duyarlılıkla ölçebilen bu testlere yüksek duyarlılıkları CRP ya da high sensitive (hs-CRP) testleri denilmektedir. Yapılan çalışmalar ışığında hs-CRP düzeyleri genelleştirilerek Amerikan Kalp Cemiyeti (AHA) tarafından kardiyak riski belirlemek amacıyla sınıflandırılmıştır (88).

Buna göre;

- 1 mg/L'den düşük CRP düşük kardiyak riski;
- 1-3 mg/L arasındaki değerler orta düzeyde kardiyak riski,
- 3 mg/L'den daha yüksek seviyeler ise yüksek kardiyak riski göstermektedir.

Başlangıçta IL-6'ya yanıt olarak yalnızca karaciğer tarafından sentez edildiğine inanılmasına rağmen, yeni bulgular CRP'nin insan koroner arter düz kas hücrelerinden ve tercihen hastalıklı damardakilerden üretildiğini göstermiştir. Aterosklerotik plaktaki CRP mRNA'sı, karaciğerdekinin 7 katı, normal damarlardakinin ise 10 katı bulunmuştur. Yıllar süren araştırmalar, tek başına hsCRP ölçümünün myokard infarktüsü veya kalp hastalığı mortalitesinin, inmenin, periferik damar hastalığının, konjestif kalp yetmezliğinin, atriyal fibrilasyonun ve ani kardiyak ölümün güçlü bir tahmin ettiricisi olduğunu göstermiştir (89).

CRP, aynı zamanda diyaliz hastalarında da kardiyovasküler hastalıklar için güçlü bir belirteç olarak önerilmektedir (90).

## 5.6. Oksidatif Stres ve Lipid Peroksidasyonu

Doğada bulunan moleküllerin çoğu son yörüngelerinde çift elektron taşımaya rağmen bazı moleküller bir ya da birkaç eşleşmemiş elektron taşır. Böyle moleküllere serbest radikal denilmektedir. Serbest radikaller oldukça kararsız yapıdadır. Dolayısıyla elektron alışverişine ve reaksiyona girmeye oldukça meyillidirler (91). Girdikleri bu reaksiyonlar sonucunda ise karşısındaki moleküllerin yapısını bozarlar. Başlıca serbest radikaller şunlardır: Serbest oksijen radikalleri (reaktif oksijen partikülleri), süper oksit radikali, hidrojen peroksit, hidroksil radikali ve singlet oksijendir. Bunlar dışında karboksi, peroksil, alkoksil ve sülfür radikalleri de vardır (91,92).

Organizmada fagositer sistemin elemanları olan nötrofil, monosit, makrofaj ve eozinofillerin yaptıkları fagositoz sonucunda, bir takım kemoterapötiklerin ve

antibiyotiklerin kullanımı, iyonize ve non-iyonize radyasyona maruz kalma, sıcak ve soğuga maruziyet, travma, sigara kullanımı, fizyolojik yaşlanma, hava kirliliği, solventler, anestezi uygulamaları ve aromatik hidrokarbon içeren yiyeceklerin tüketilmesi sonucu serbest radikaller oluşur. Ayrıca hücre içinde gerçekleşen küçük moleküllerin (katekolamin, flavinler) oksidasyonunda ksantin oksidaz gibi çözünebilir enzim ve proteinlerle, peroksizomlarla, mitokondrial elektron transportu, endoplazmik retikulum ve nükleer membran elektron transport sistemi ile de serbest radikaller oluşur (93).

Serbest radikallerin zararlı etkilerine karşın vücutta pek çok savunma sistemi geliştirilmiştir. Geliştirilen bu sistemlere antioksidan savunma sistemleri, bu sistemde kullanılan moleküllere ise antioksidanlar denilmektedir. Fizyolojik koşullarda serbest radikal oluşumu ile antioksidan savunma sistemi bir denge halindedir. Bu dengenin serbest radikal tarafına kaymasıyla hücre organelleri ve membrandaki lipid ve protein yapısı bozulur, hücre içi enzimler inaktifleşir, DNA hasarı oluşur, mitokondrilerdeki aerobik solunum bozulur, litik enzimler aktive olur, hücreden K kaybı artar, damar geçirgenliği bozulur, ekstraselüler kollajen doku bileşenleri yıkılır, trombosit agregasyonu ve dokulara fagositlerin göçü artar. Organizmadaki tüm bu fonksiyonel ve yapısal değişikliklere oksidatif stres denilir (94,95). Vücutta SR düzeyindeki aşırı artışın veya antioksidan savunma sisteminde bir yetersizliğin kalp hastalığı, serebrovasküler hastalık ve kanser gibi sayısız hastalıkların oluşmasında rolü olduğu kabul edilmektedir. Kronik renal yetmezlikli hastalarda da serbest radikallerin artması ve antioksidan savunma mekanizmalarının azalması neticesinde lipid peroksidasyonu artmaktadır (96).

### **Lipid Peroksidasyonu**

Membranda bulunan yağ asitleri ve kolesterolün doymamış bağları serbest radikallerle reaksiyona girip peroksidasyona neden olabilir. İlk önce yağ asidi hidrojen ve kendi üzerinde birer elektron kalacak şekilde parçalanır ve lipid radikalini oluşturur. Lipid radikalisi de oksijenle reaksiyona girerek lipid peroksid radikalini oluşturur. Lipid peroksid radikalisi de diğer doymamış yağ asitleriyle reaksiyona girer. Böylece zincirleme bir reaksiyon başlamış olur. Ayrıca lipid peroksidler ortamdaki hidrojen atomları ile de reaksiyona girerek lipid hidroperoksidleri de oluştururlar (97).

Lipid hidroperoksitleri yıkıldığında çoğu biyolojik olarak aktif olan aldehitler oluşur. Bu bileşikler ya hücre düzeyinde metabolize edilir ya da hücrenin diğer bölümlerine hasarı yayarlar. Bu aldehitlerden en önemlisi malondialdehit (MDA) olarak adlandırılan moleküldür. Malondialdehit düzeyi, lipid peroksidasyonunun derecesiyle iyi korelasyon gösterir. MDA, suda çözünen bir lipid peroksidasyon ürünüdür ve normalde kısmî olarak idrarla itrah edilir ancak vücutta oluşan MDA'nın ne kadarının böbrekler yoluyla elimine edildiği açık değildir (98).

### **Malondialdehit**

Malondialdehit, non-enzimatik oksidatif lipid peroksitlerinin parçalanması sonucu oluşan toksik etkili son ürünlerden birisidir. İkidenden fazla çift bağ içeren yağ asitlerinin otooksidasyonunda veya eikozanoid sentezinde serbestleşen siklik endoperoksitler MDA'nın asıl kaynağını oluşturmaktadır. MDA miktarının ölçümü, lipid peroksit düzeylerinin saptanmasında sıklıkla kullanılmaktadır. Bunun yanı sıra, peroksidasyon sırasında oluşan dien konjugatlarının ölçümü de *in vivo* lipid peroksitlerinin düzeyini yansıtmaktadır. Lipid peroksidasyonunun; hücre zarının lipid yapısındaki değişiklikler nedeni ile hücre zarı işlevinin bozulması, oluşan serbest radikallerin enzimler ve diğer hücre bileşenleri üzerine etkisi, son ürünler olan aldehitlerin sitotoksik etkileri gibi farklı yollarla hücre hasarına neden olduğu düşünülmektedir. Her üç olayın da eşit derecede etkili olduğu veya birlikte ya da birbirlerinin ardınca etkili oldukları ileri sürülmektedir. Bununla birlikte, aldehit yapıları bileşiklerin uzun yaşam süreli ve zarları geçebilme özelliğinde olması, lipid peroksidasyonunun hedef organlardaki etkilerinden bu bileşiklerin sorumlu olduğunu düşündürmektedir. Hücre ve dokular, radikal ürünleri ve reaksiyonlarını inhibe eden güçlü bir savunma sistemine sahiptir. Radikallerle oldukça ivedi reaksiyonlara girerek otooksidasyon/peroksidasyonun ilerlemesini önleyen maddeler antioksidan olarak tanımlanır. Bir şekilde oluşturulan herhangi bir ilk radikal ürünün reaktif karakterine bağlı olarak biyomoleküller ve hücresel yapılara saldırmasının önlenmesi antioksidan savunma sisteminin işidir (99).

Serbest radikallerin oluşum hızı ile etkisizleştirme hızı dengede olduğu süreçte, organizma bu bileşiklerden etkilenmemektedir. Buna karşılık savunma azalır veya bu zararlı bileşiklerin oluşum hızı sistemin savunma gücünü aşarsa, bu denge bozulmakta ve serbest radikallere bağlı zararlı etkiler ortaya çıkabilmektedir (99).

## **6. GEREÇ VE YÖNTEM**

### **6.1. Gereç**

#### **6.1.1. Vaka seçimi**

Yüzüncü Yıl Üniversitesi Tıp Fakültesi Araştırma ve Uygulama Hastanesinin Diyaliz ünitesinde, KBY tanısıyla Physioneal® marka periton diyalizi solüsyonu ile tedavi gören 14 hasta çalışma grubuna alındı.

Bu hastalardan kan numuneleri alındı (Grup- 1) ve daha sonra aynı hastalarda bir ay süreyle Dianeal® marka periton diyalizi solüsyonu ile tedaviye devam edildi. Bu sürenin sonunda hastalardan yine kan numuneleri alındı (Grup- 2). Bundan sonra hastaların tedavisinde tekrar Physioneal® solüsyonuna dönülerek bir aylık sürenin sonunda üçüncü kez kan numuneleri alındı (Grup- 3). Böylece tekrar Physioneal® solüsyonuna dönülerek Grup- 1'in sonuçlarının teyit edilmesi amaçlandı. Hastalarımız düzenli olarak B kompleks

vitamini ve folik asit tedavisi alıyorlardı. (Hastalar günlük Bemiks-c tablet, Folbiol 5mg tablet ve aylık Dodex ampul kullanmaktaydılar.) Ayrıca hasta grubu ile yaş ve cinsiyet yönüyle eşleştirilmiş 16 sağlıklı şahıstan kontrol grubu oluşturuldu. Kontrol grubunu oluşturan şahıslar böbrek fonksiyon testleri ve biyokimyasal bulguları normal sınırlarda olan ve hiçbir klinik şikayeti ve bulgusu olmayan sağlıklı gönüllülerdi. Hastaların yaşları 19-62 arasında (ortalama  $39,92 \pm 14,5$ ) olup 5'i erkek ve 9'u kadındı. Kontrol grubu olarak alınan sağlıklı gönüllülerin yaşları 21-72 arasında olup (ortalaması  $39,06 \pm 14,13$ ) 6'sı erkek, 10'u kadındı.

Çalışmada kullanılan Physioneal<sup>®</sup> ve Dianeal<sup>®</sup> marka diyaliz solusyonları arasındaki en önemli içerik farklılığı Physioneal<sup>®</sup> marka olanda bikarbonat bulunması ve laktat miktarının düşük olmasıdır. Physioneal<sup>®</sup> marka solüsyon ayrıca fizyolojik pH'da olup düşük miktarda glukoz yıkım ürünü içermektedir (40).

### **6.1.2. Kan örneklerinin alınması ve hazırlanması**

Herhangi bir antikoagülan madde içermeyen tüplere yaklaşık olarak 10 ml venöz kan numunesi alınarak 5 dk süreyle 4000 rpm/dk' de santrifüj edildi. Rutin biyokimyasal ölçümler hemen gerçekleştirildi. ADMA, Hcy, Vit B6, hsCRP, Vit B12, Folat ve lipid peroksidasyon belirteci olan MDA ölçümleri için serumlar -80° C'de derin dondurucuda muhafaza edildi.

### **6.1.3. Kullanılan Cihazlar**

Sanrifüj cihazı: Allegra 2IR centrifuge Beckman Coulter Seri no:AGD00C002,Germany.

Otoanalizör: Hitachi automatic analyzer Modüler PP, Roche Seri no: 1240-18, Germany

Hormon Analizörü: Immülite 2000 Seri no: J4008

Nefelometre: Dade Behring BN II (Germany)

HPLC: Agilent Technologies 1100 Series-Germany

HPLC Kolonları: C 18 kolonu

Vorteks: Type 16700 mixer. Seri no:233244

Derin dondurucu: Sanyo Lfc free, Seri no; 70101014, Japan

Ayarlanabilir otomatik pipetler: 20 µL,200 µL,1000 µL Gilson, France

pH metre: Orion pH metre 420 A

## 6.2. Yöntem

### 6.2.1. Parametrelerin çalışılmasında kullanılan yöntemler

#### 6.2.1.1. Rutin Biyokimya Parametrelerinin tayini

Kan üre, kreatinin, ürik asit, total protein, albümin, kalsiyum, fosfor, lipid (Trigliserid, kolesterol, HDL kolesterol ve LDL-kolesterol) seviyeleri; spektrofotometrik yöntem ile Roche marka ticari kitler kullanılarak; Hitachi Modüler PP otoanalizöründe tayin edildi.

#### 6.2.1.2. Asimetrik Dimetilarginin(ADMA) tayini

ADMA ölçümü Agilent 1100 marka HPLC (High Performance Liquid Chromatography) cihazında Jones ve ark. (100) ile Wu ve ark. (101) nin tarif ettikleri metodun modifiye şekliyle yapıldı. Serumun deproteinizasyonu amacıyla perklorik asit (HClO<sub>4</sub>) çöktürücü olarak kullanıldı. Bu amaçla 100 µl serum üzerine 100 µl çöktürücü reaktif eklendi ve 10 saniye vorteksledi. +4°C'de 10 dakika inkübasyona bırakıldı. 13.000 rpm'de 10 dakika santrifuj edildi. Daha sonra 25 µl süpernatant üzerine 180 µl türevlendirici OPA (O-Fitaldialdehid) reaktifi eklendi. Bu karışımın 20 µl'si HPLC sistemine enjekte edildi ve ADMA miktarları ölçüldü.

OPA floresan ışık veren bir reaktiftir ve ADMA ile bağlanarak floresan ışık verir. Verilen ışık floresan dedektörle ölçüldü. HPLC kolonu olarak 5 µm genişliğinde porlara sahip C18 kolonu (150×4.6mm) kullanıldı. Mobil faz A ve mobil faz B olmak üzere iki çeşit mobil faz hazırlandı. Bu mobil fazların her ikisi de değişik konsantrasyonlarda (sırasıyla 25 mM ve 50 mM) fosfat tamponu içermektedir.

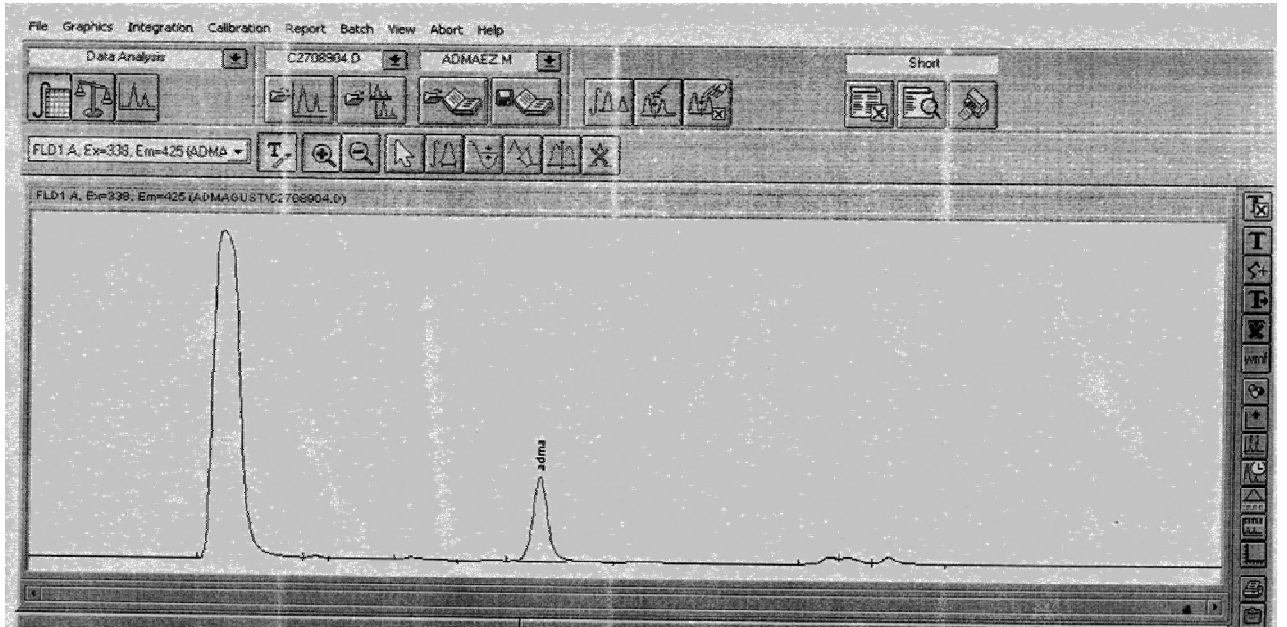
Mobil faz akım gradienti cihaza yüklenmiş programla ayarlan

#### Akış Programı

Zaman(dk)	Mobil Faz A (%)	Mobil Faz B (%)
0.01	95	5
3	88	12
5	0	100

<b>10</b>	<b>0</b>	<b>100</b>
<b>10.01</b>	<b>95</b>	<b>5</b>
<b>15</b>	<b>95</b>	<b>5</b>

Serumdaki analitlerin ayrılması için kolon sıcaklığı 25 °C' ye ayarlandı ve mobil fazın akım hızı 1 ml/dk olarak verildi. ADMA ölçümleri floresans dedektörle yapıldı. Floresan dedektörün eksitasyon dalga boyu 338 nm, emisyon dalga boyu ise 425 nm idi. ADMA konsantrasyonlarının hesaplanması için standart çözeltiler kullanılarak standart grafik çizildi. ADMA ölçümüne ait örnek bir kromatogram Şekil 19'da verilmiştir.

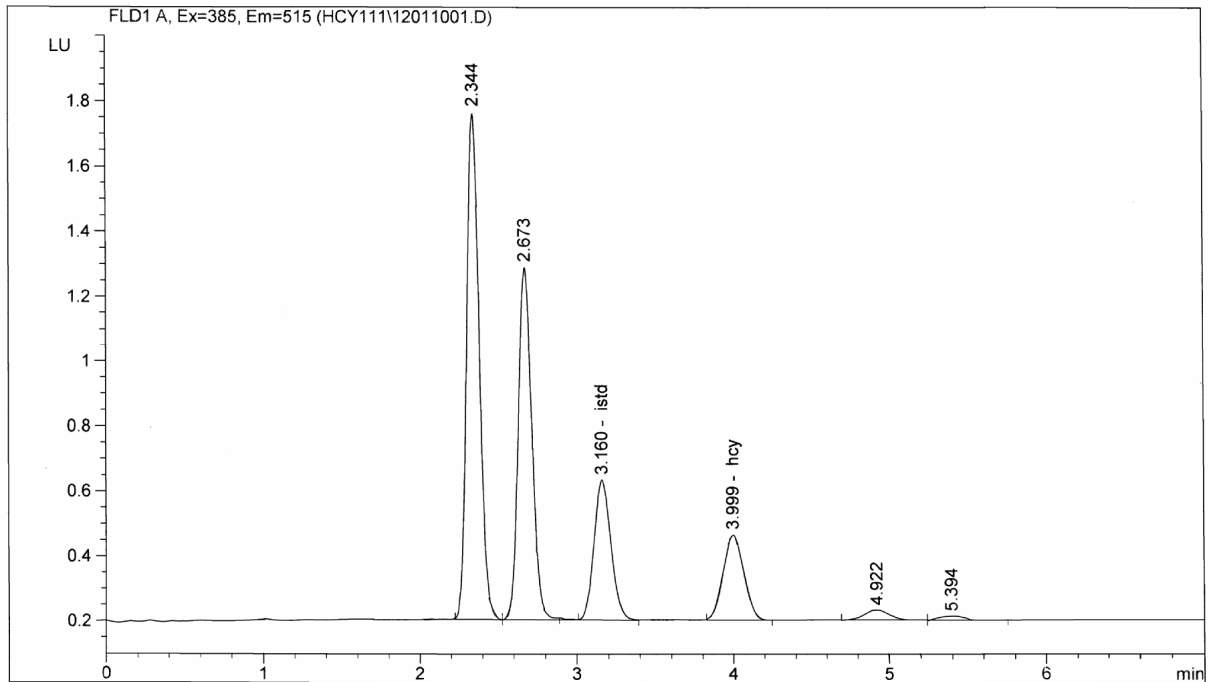


Şekil 19. ADMA için örnek kromatogram

### 6.2.1.3. Homosistein tayini

Chromsystems marka ticari kolon kullanılarak, Agilent 1100 marka HPLC cihazında tayin edildi. Bu yöntem ile total homosistein düzeyi ölçümü, değişik homosistein formlarındaki disülfid bağlarının sodyum borohidrid ile indirgenmesi, monobrombiman ile ayrıştırılması ve ayrıışan homosisteinin HPLC cihazında floreskopik okuma ile ölçülmesi prensibine dayanmaktadır. Bu kitlerde modifiye silikondioksit kartilaj içeren 4.6X125 mm ters faz kolunu bulunmaktadır. Hareketli fazın akış hızı 1,7 ml/dak

olarak ayarlandı. Sistemin serum Hcy ölçüm işlemi şu şekilde yapıldı: 100 µL serum, 25 µL internal standart ve 25 µL indirgeyici reaktif [tris(2-carboxyethyl) phosphine (TCEP)] ile karıştırıldı ve 5 dakika oda ısısında ( ~ 25 °C) inkübe edildi. Ardından proteinlerin çökmesi için 100 µL çöktürücü solüsyon [trichloroacetic acid (TCA)] eklendi. 30 saniye vorteksenerek 9000xg'de 5-7 dakika santrifüj edildi. Aynı bir reaksiyon tüpüne 100 µL thiol'e özel floresan boya içeren türevlendirici hazırlandı. Bu çözeltiye, santrifüj edilmiş süpernatandan 50 µL eklendi. 50-55 °C'de 15 dakika inkübe edildi ve hızlı bir şekilde soğutuldu. 20 µL'si HPLC sistemine enjekte edildi. 385 nm exitasyon-515 nm emisyon dalga boylarında ölçüm yapıldı. Serum örneklerinde serum Hcy düzeyleri µmol/L olarak verildi. Hcy için kalibrasyon standartına ait kromatogram Şekil 20'de verilmiştir.

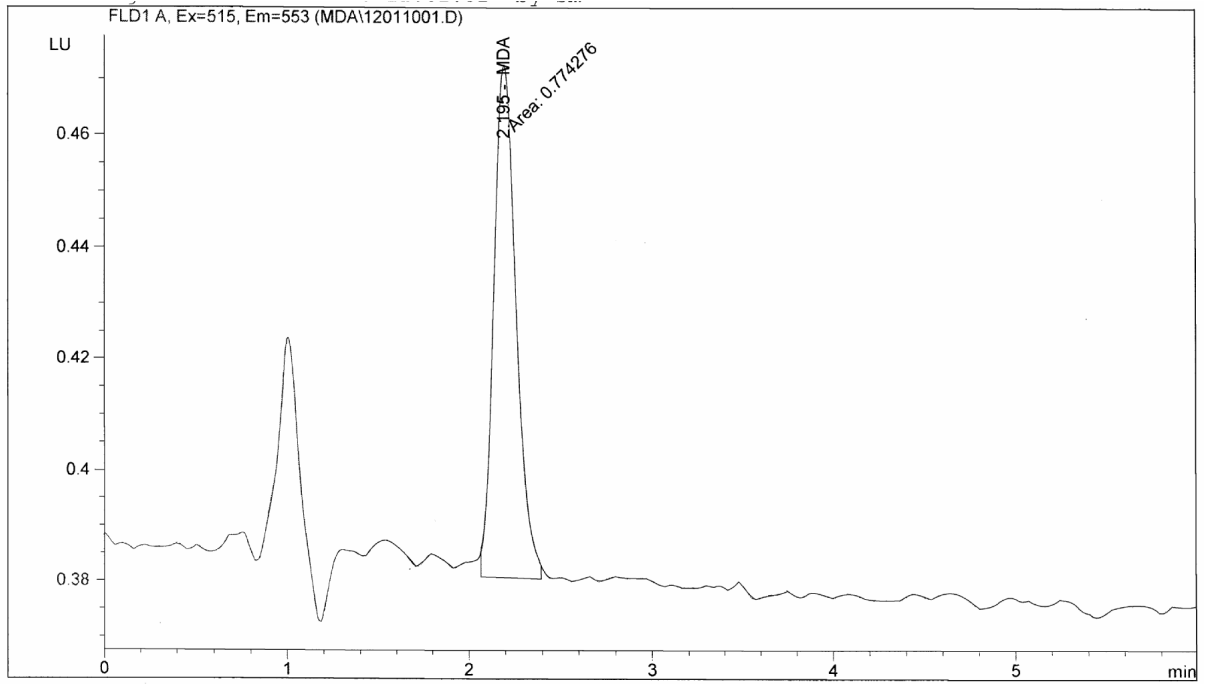


**Şekil 20.** Homosistein kalibrasyon standartına ait örnek kromatogram

#### 6.2.1.4. Malondialdehit (MDA) tayini

Chromsystems marka ticari kolon kullanılarak, Agilent 1100 marka HPLC cihazında tayin edildi. Serum MDA ölçüm işlemi şu şekilde yapıldı: 100 µL serum 500 µL çöktürücü reagent eklenerek 10 saniye vortekslendi. 5 dakika 13000 rpm' de santrifüj

edildi. Oluşan süpernatandan 500 µL alınarak üzerine 100 µL türevlendirici reaktif eklendi. 95 °C’de 60 dakika inkübe edildikten sonra hızlı bir şekilde soğutuldu. 500 µL nötralizasyon tamponu ilave edilerek 20 µL HPLC sistemine enjekte edildi. MDA'nın oluşturduğu floresans, izokratik HPLC sisteminde, spektrofotometrik detektörle 553 nm emisyon ve 515 nm eksitasyon dalga boylarında ölçüldü. Serum örneklerinde MDA düzeyleri µmol/L olarak verildi. Şekil 21.’de MDA kalibrasyon standartına ait örnek kromatogram verilmiştir.

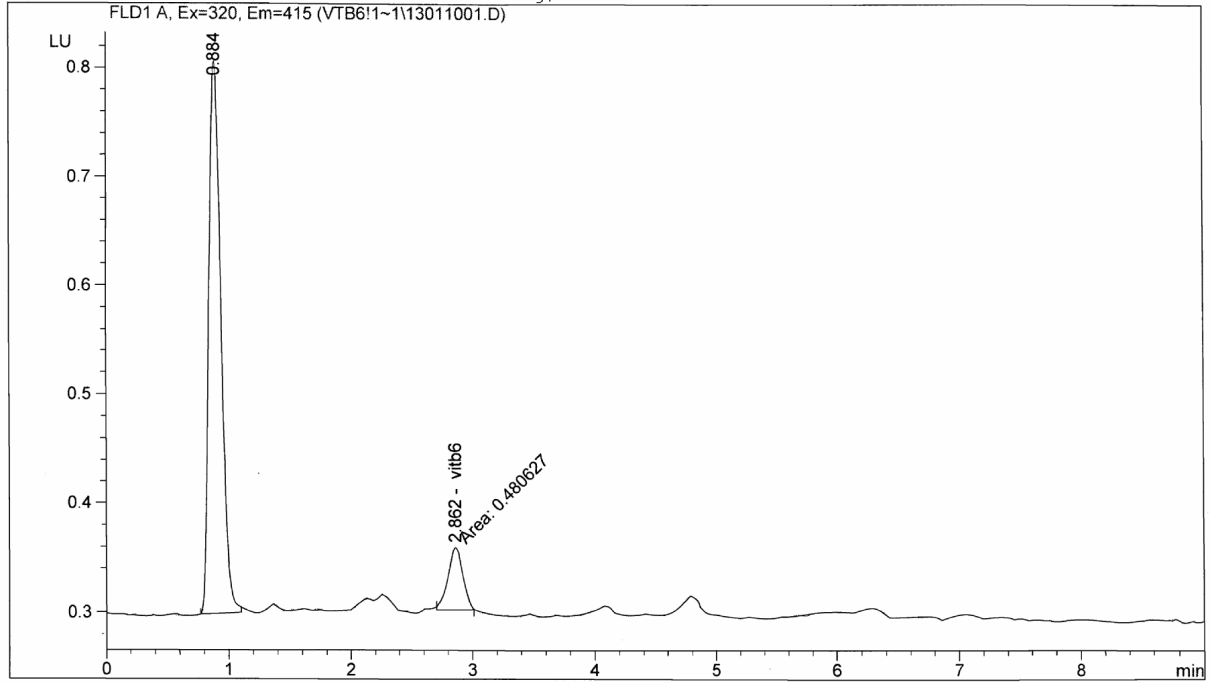


**Şekil 21.** MDA kalibrasyon standartına ait örnek kromatogram

#### **6.2.1.5. Vitamin B6 tayini**

Chromsystems marka ticari kolon kullanılarak, Agilent 1100 marka HPLC cihazında tayin edildi Serum Vitamin B6 ölçüm işlemi şu şekilde yapıldı: 200 µL seruma 30 µL çöktürücü reagent eklendi ve 30 saniye vortekslendi. 10 dakika +4 °C de inkübe edildikten sonra 13.000 rpm de 5 dakika santrifüj edildi. Oluşan süpernatandan 250 µL alınarak başka bir ışıktan koruyucu tüpe aktarıldı. 250 µL nötralizasyon reaktifi ve 100 µL türevlendirici reaktif eklenip karıştırıldı. 60 °C de 20 dakika inkübe edildikten sonra +4 °C’de 10 dakika soğutuldu ve 13000 rpm’de 2 dakika santrifüj edildi. 25-50 µL HPLC

sistemine enjekte edilerek 415 nm emisyon ve 320 nm eksitasyon dalga boylarında ölçüldü. Serum örneklerinde Vitamin B6 düzeyleri nmol/L olarak verildi. Şekil 22’de Vitamin B6 için kalibrasyon standartına ait örnek kromatogram verilmiştir.



Şekil 22. Vitamin B6 kalibrasyon standartına ait örnek kromatogram

#### 6.2.1.6. hsCRP tayini

hsCRP, nefelometrik yöntemle Siemens marka kit kullanılarak Dade Behring BN II cihazında çalışıldı. İnsan CRP'sine spesifik monoklonal antikorlar ile kaplı polystrene partiküller, CRP'li örnekler ile karıştırıldığı zaman agrege olur. Bu agregatlar numune üzerine gönderilen ışık demetini saçarlar. Saçılan ışığın şiddeti örneğin içindeki aranan protein konsantrasyonu ile orantılıdır. Sonuç konsantrasyonu, bir standartla karşılaştırılarak elde edilir.

#### 6.2.1.7. Vitamin B12 Tayini

Siemens Immulite 2000 cihazında aynı marka kitler kullanılarak çalışıldı. Vitamin B12 ölçüm prensibi, otomatik alkali denatürasyon içeren bir katı faz yarışmalı kemiluminesans enzim immunoassay yöntemidir.

Immulite 2000’de yapılan işlem tek döngülü olup çalışılacak serum, içerisinde dithiothreitol (DTT) ve sodyum hidroksid/potasyum siyanid (NaOH/KCN) bulunan reaksiyon tüpüne eklenir. 30 dakikalık inkübasyon süresinden sonra eklenen örnek, vitamin B12 kaplı polystren boncuk ve hog (domuz) intrinsic faktör (HIF) içeren ikinci bir reaksiyon tüpüne transfer edilir. 30 dakikalık inkübasyon boyunca endojen bağlı proteinlerden salınan vitamin B12, HIF’e bağlanmak için immobil vitamin B12 ile yarışır. Son 30 dakikalık inkübasyonda eklenen alkalin fosfataz işaretli anti-HIF, B12 kaplı boncukların üzerindeki hareketsiz HIF’e bağlanır. Bağlı olmayan enzim konjugatları, yıkanarak santrifüj ile uzaklaştırılır. Substrat eklenir ve klasik immunoassay prosedüre devam edilerek okuma yapılır.

#### **6.2.1.7. Folik Asit Tayini**

Siemens Immulite 2000 cihazında aynı marka kitler kullanılarak çalışıldı. Folik asit ölçüm prensibi, yarışmalı kemiluminesant enzim immunoassaydir.

Immulite 2000’de yapılan işlem iki döngülü olup, hasta serumu, plazma ya da askorbik asit içeren tam kanda (eritrositlerdeki folatı ölçmek için) çalışma yapılabilir. Folik asitle işaretlenmiş ligandla birlikte örnek numune ilk olarak bir reaksiyon tüpünde dithiothreitol (DTT) ile reaksiyona sokulur. Daha sonra ise ikinci bir döngüde NaOH/KCN ile reaksiyona sokulur. Çalışılan örnek mürin (sıçan) antifolat bağlı protein antikoru ile kaplı polystyrene boncuk ve folat bağlı protein (FBP) içeren ikinci bir reaksiyon tüpüne transfer edilir. 30 dakikalık inkübasyon sırasında hasta serumunda bağlı proteinlerden salınan folik asit, FBP’ye bağlanabilmek için ligand işaretli folik asit ile yarışır. Boncuklar yıkanır ve alkalin fosfataz işaretli antiligandlar eklenir. Son 30 dakikalık inkübasyon sürecinde alkalin fosfataz işaretli antiligandlar, ilk inkübasyon esnasında boncuklara bağlanan ligand işaretli folata bağlanır. Bağlı olmayan enzim konjugatları yıkanarak santrifüjle uzaklaştırılır. Substrat eklenir ve klasik immunoassay prosedüre devam edilerek okuma yapılır.

#### **6.3. İstatistiksel analiz**

Üzerinde durulan özellikler bakımından tanımlayıcı istatistikler; aritmetik ortalama, standart sapma olarak ifade edilmiştir. Bu özellikler bakımından grupları karşılaştırmada; Mann-Whitney U testi, Hasta grubunda ölçüm zamanlarını karşılaştırma da ise Friedman testi kullanılmıştır. Grupların tümünde de özellikler arasındaki ilişkileri belirlemede Spearman korelasyon katsayısı hesaplanmıştır. Hesaplamalarda istatistik anlamlılık düzeyi % 5 olarak alınmış ve hesaplamalar SPSS 13. versiyon istatistik paket programında yapılmıştır.

## 7. BULGULAR

Çalışmamızı oluşturan gruplara ait bulgular ve bulguların istatistiksel karşılaştırılması Tablo 8’de sunulmuştur.

**Tablo 8.** Kontrol ve Periton dializi ile tedavi edilen gruplara ait bulgular

Parametre	Birim	Kontrol	Grup-1	Grup-2	Grup-3
ADMA	µmol/L	0,423±0,105	0.527 ± 0,112 b #	0.637± 0.14 a #	0.54± 0,113 b #
Hcy	µmol/L	15,554± 5,35	16.386 ± 4.549 ab	18.214± 4.689a	15.543 ± 4,53b
hsCRP	mg/L	0.835 ±0,804	2.471 ± 1,821a#	3,186 ± 3,28 a #	2,661± 2,278a #
MDA	µmol/L	0,087 ± 0,026	0,153 ± 0.029 a #	0,161 ±0.032a #	0,159 ± 0.055a #
Vit-B12	pg/ml	211,250± 83,227	875,79 ± 166,3 b #	943,7± 88,7 a #	916,6±164,66ab#
VitB6	nmol/L	47,900± 17,299	26.429 ± 12,48 a #	37.379± 23,79 a	24.73± 12,099a #
Folik Asit	ng/ml	8,269± 4,599	17,821 ± 8,188 #	18,830± 8,344 #	17,586± 9,180 #
Üre	mg /dl	33,373 ± 12,483	121,529 ± 32,336#	122,1 ± 35,75 #	122,703 ±29,14#
Kreatinin	mg /dl	0,830 ± 0,267	9,088 ± 2,381 #	9,048 ± 2,240 #	9,086 ± 2,255 #
Ürik asit	mg /dl	5,573 ± 1,380	5,748 ± 1,165	5,748 ± 1,383	5,736 ± 1,131
Kalsiyum	mg /dl	9,251 ± 0,764	9,036 ± 1,257	8,865 ± 1,208	8,824 ± 1,093
Fosfor	mg /dl	3,645 ± ,483	4,739 ± 1,164 #	4,808 ± 1,129#	4,950 ± 0,773 #
T.Protein	g/dl	7,598 ± 0,503	7,041 ± 0,476#	7,029 ± 0,481 #	7,020 ± 0,482 #
Albümin	g/dl	4,881 ± 0,580	3,803 ± 0,279 #	3,766 ± 0,302 #	3,804 ± 0,288 #
Trigliserid	mg /dl	133,443±52,684	247,564± 175,85 #	200,04±112,279	188,493± 95,179
Kolesterol	mg /dl	189,143±27,270	202,286 ± 56,759	196,93 ± 48,655	199,57 ± 39,603
HDL-kolesterol	mg /dl	43,133 ± 11,637	42,786 ± 10,750	42,714 ± 10,201	43,357 ± 11,507

LDL-kolesterol	mg /dl	116,929±20,879	124,589 ± 46,272	114,14 ± 41,040	120,846 ± 3,825
----------------	--------	----------------	------------------	-----------------	-----------------

Aynı satırda farklı küçük harf alan ortalamalar arasındaki fark anlamlıdır (p<0.05)

# : Kontrol grubundan olan farkı anlamlıdır (p<0.05)

**Grup-1:** Physioneal® marka periton diyalizi solüsyonu ile tedavi gören grup

**Grup-2:** Aynı hastalarda 1 ay Dianeal® marka periton diyalizi solüsyonu ile tedavi gördükten sonra

**Grup-3:** Aynı hastalarda tekrar 1 ay Physioneal® marka periton diyalizi solüsyonu ile tedavi gördükten sonra

ADMA değerleri açısından; her üç grubun ADMA değerleri kontrol grubuna göre istatistiksel olarak yüksek bulundu (p<0.05). Ayrıca diyaliz grupları arasında karşılaştırma yapıldığında Grup-2'nin ADMA seviyesi, Grup-1 ve Grup-3'den daha yüksekti (p<0.05).

Hcy değerleri açısından; dializ grupları ile kontrol grubu arasında istatistiksel olarak anlamlı bir fark bulunmazken (p>0,05), Grup-2 Grup-3'ten anlamlı bir şekilde yüksekti (p<0.05).

hsCRP ve MDA değerleri dializ gruplarında (Grup-1, 2 ve 3) kontrol grubuna oranla istatistiksel açıdan anlamlı olarak yüksekti (p<0.05). Grup-2'nin hsCRP ve MDA ortalaması Grup-1 ve 3'den daha yüksek olsa da, istatistiksel olarak anlamlı değildi (p>0,05).

VitB12 değerleri karşılaştırıldığında; Grup-2, Grup-1'den anlamlı olarak yüksek bulunurken (p<0.05), yine bütün gruplar kontrol grubundan anlamlı olarak yüksekti (p<0.05).

Folik Asit değerleri açısından; Grup-1, Grup-2, Grup-3 arasında anlamlı bir fark bulunmazken (p>0,05), bütün gruplar kontrol grubundan anlamlı olarak yüksekti (p<0.05).

Vitamin B6 değerleri karşılaştırıldığında, Grup-1, 2 ve 3 arasında anlamlı bir fark bulunmazken (p>0,05), Grup-1 ve Grup-2'nin ortalamaları kontrol grubundan anlamlı olarak düşüktü (p<0.05).

Üre, Kreatinin, Fosfor, T. Protein, Albümin değerleri açısından dializ grupları arasında anlamlı bir fark bulunmadı (p>0,05). Ancak üre, kreatinin ve fosfor değerleri kontrol grubundan anlamlı olarak yüksek bulunurken, T. Protein, Albümin değerleri ise düşük bulundu (p<0.05).

Ürik asit, Kalsiyum, Total kolesterol, HDL, LDL-kolesterol değerleri açısından bütün gruplar arasında anlamlı bir fark bulunmadı (p>0,05).

Trigliserid yönüyle Grup-1 seviyesi kontrol grubu seviyesinden anlamlı olarak yüksek bulunurken (p<0.05), diğer gruplar arasında anlamlı bir fark bulunmadı (p>0,05).

Tablo 9,10,11,12’de sırasıyla kontrol, Physioneal® , Dianeal® ve ikinci kez Physioneal® marka periton diyalizi solüsyonu ile tedavi edilen gruplara ait parametreler arasındaki korelasyon sunulmuştur.

**Tablo 9.** Kontrol grubunda, parametreler arasındaki Spearman korelasyon katsayıları

	ADMA	Hcy	MDA	B6	Üre	Kreatin	ÜA	ca	fosfor	T.prot	Alb.	TG	Koles.	HDL	LDL	hsCRP	VitB12	Folat
ADMA	1																	
Hcy	,903**	1																
MDA	,023	,276	1															
VitB6	-,260	-,249	-,229	1														
Üre	,188	,086	-,220	,144	1													
Kreatin	,027	-,022	-,360	,243	,031	1												
ÜA	,192	,096	-,471	,207	,128	,289	1											
Ca	-,034	,057	,081	,118	,480	-,049	-,164	1										
Fosfor	-,142	-,019	,174	-,012	-,059	-,463	,313	-,056	1									
T.prot	,123	-,005	-,188	-,029	,213	-,125	,581*	,128	,362	1								
Alb	,113	,018	-,182	-,135	-,421	,054	,417	-,800**	,226	,252	1							
TG	,055	-,086	-,379	-,368	,243	-,058	,438	-,212	,198	,635*	,539*	1						
T.Koles.	,097	,186	-,053	-,050	,424	-,044	,437	,121	,471	,443	,263	,527	1					
HDL-kol	,167	,254	,402	-,151	-,514*	-,131	-,099	-,140	-,037	-,158	,378	-,236	,052	1				
LDL-kol	,050	,169	-,058	,170	,507	-,192	,179	,067	,398	,187	,151	,287	,854**	-,017	1			
hsCRP	,133	,048	-,213	-,348	,090	,260	,300	-,337	-,027	,087	,254	,386	,067	-,147	,038	1		
Vit B12	-,328	-,235	-,131	,681**	,291	,176	,005	-,046	-,081	-,214	-,073	-,256	,050	-,166	,398	-,099	1	
folat	-,377	-,371	-,216	,084	-,231	-,024	-,208	,166	-,003	-,077	,099	-,122	-,077	,439	,099	-,105	,162	1

\*: p<0.05, \*\*:p<0.01

**Tablo 10.** Grup-1 de parametreler arasındaki Spearman korelasyon katsayıları

	ADMA	Hcy	MDA	VitB6	üre	Kreatin	ÜA	ca	fosfor	T.prot	Alb	TG	Koles	HDL	LDL	CRP	VitB12	folat
ADMA	1																	
Hcy	0,918**	1																
MDA	-0,383	-0,29	1															
VitB6	0,201	0,409	-0,14	1														
Üre	0,396	0,491	0,017	0,084	1													
kreatin	0,133	0,135	0,27	0,004	0,347	1												
ÜA	0,166	0,292	0,412	0,37	0,434	0,629*	1											
ca	0,540*	0,705**	-0,25	0,599*	0,251	0,05	0,186	1										
fosfor	-0,059	-0,06	0,126	-0,41	0,206	0,292	-0,07	-0,31	1									
T.prot	0,344	0,523	0,243	0,551*	0,611*	0,674**	0,813**	0,504	-0,16	1								
Alb	0,012	0,22	0,319	0,662**	-0,09	0,32	0,715**	0,381	-0,32	0,617*	1							
TG	-0,161	-0,01	0,524	0,417	-0,06	0,181	0,261	0,337	-0,47	0,448	0,497	1						
Koles	-0,404	-0,31	0,335	0,135	-0,1	-0,627*	-0,28	-0,25	-0,19	-0,271	-0,04	0,298	1					
HDL-K	-0,155	-0,21	-0,23	-0,1	0,117	-0,566*	-0,19	-0,17	0,092	-0,434	-0,29	-0,51	0,349	1				
LDL-K	-0,38	-0,33	0,388	-0,05	0,018	-0,56	-0,34	-0,44	-0,16	-0,318	-0,35	0,488	0,963**	0,305	1			
CRP	-0,376	-0,51	0,135	-0,2	-0,571*	0,02	-0,5	-0,1	0,006	-0,389	-0,21	0,338	0,046	-0,23	0,07	1		
VitB12	-0,701**	-0,588*	0,329	-0,43	-0,1	-0,14	-0,26	-0,36	0,41	-0,398	-0,2	0,004	0,311	0,309	0,302	0,253	1	
Folat	-0,13	0,087	-0,3	0,627*	0,169	-0,08	0,134	0,398	-0,1	0,264	0,171	0,051	-0,06	0,118	-0,32	-0,22	-0,07	1

\*: p<0.05, \*\*:p<0.01

**Tablo 11.** Grup-2 de parametreler arasındaki Spearman korelasyon katsayıları

	ADMA	Hcy	MDA	VitB6	Kreatin	ÜA	ca	fosfor	T.prot	alb	TG	Koles	HDL	LDL	CRP	VitB12	B12	Folat
ADMA	1																	
Hcy	<b>0748**</b>	1																
MDA	0,189	0,416	1															
VitB6	-0,32	0,034	0,132	1														
üre	-0,12	-0,1	<b>,623*</b>	0,078														
kreatin	<b>-,562*</b>	<b>,559*</b>	-	0,139	0,395	1												
ÜA	-0,07	0,142	-	<b>,545*</b>	0,429	1												
ca	-0,03	0,165	-	0,107	0,187	-0,223	0,19	1										
fosfor	-0,08	-0,22	-0,48	0,103	0,35	0,339	0,11	1										
T.prot	-0,35	-0,29	<b>-,533*</b>	0	0,481	0,468	-0,09	<b>,634*</b>	1									
alb	-0,38	0,112	0,091	0,203	0,176	0,401	0,294	0,069	0,476	1								
TG	0,174	0,243	0,483	0,141	0,294	0,347	-0,14	-0,26	0,044	0,177	1							
Koles	0,321	<b>,567*</b>	0,445	-0,2	<b>-,570*</b>	-0,31	-0,13	-0,35	-0,389	0,183	0,226	1						
HDL-K	0,033	0,177	-0,13	-0,32	-0,484	-0,31	0,053	0,1	-0,067	0,345	-0,41	<b>,623*</b>	1					
LDL-K	0,277	0,496	0,294	-0,24	<b>-,720**</b>	-0,49	-0,09	-0,31	-0,466	0,037	-0,18	<b>,909**</b>	<b>,719**</b>	1				
hsCRP	-0,27	-0,26	0,303	0,082	0,359	0,189	-0,04	-0,32	0,059	0,014	<b>,713**</b>	-0,13	-0,546*	-0,41	1			
VitB12	-0,47	-0,29	0,069	-0,05	0,159	-0,19	0,32	-0,05	0,159	0,467	0,131	0,195	0,305	0,084	0,174	<b>,863**</b>	1	
Folat	-0,38	-0,32	0,459	0,306	0,26	0,296	0,008	-0,25	0,101	0,133	0,005	-0,15	-0,03	-0,17	0,106	0,007	0,08	1

\*: p<0.05, \*\*:p<0.01

**Tablo 12.** Grup-3 de parametreler arasındaki Spearman korelasyon katsayıları

	ADMA	hcy	MDA	VitB6	üre	Kreatin	ÜA	ca	fosfor	Tprot	alb	TG	Koles	HDL	LDL	hsCRP	VitB12	Folat
ADMA	1																	
hcy	,846**	1																
MDA	-0,143	0,222	1															
VitB6	-0,418	-0,31	-0,12	1														
Üre	- ,674**	-0,39	0,402	0,396	1													
kreatin	-0,196	-0,25	-0,01	0,446	0,283	1												
ÜA	-0,192	0,029	0,504	0,404	0,236	,553*	1											
ca	0,113	0,316	0,362	0,024	0,127	-0,25	-0,04	1										
fosfor	-0,003	0,057	0,38	0,019	0,291	,675*	0,528	0,27	1									
Tpro	-0,102	-0,27	-0,21	0,25	0,243	,557*	0,174	0,067	0,344	1								
alb	0,13	0,273	0,353	-0,21	-0,14	0,316	,557*	0,133	0,426	-0,04	1							
TG	0,007	-0,09	-0,17	0,28	-0,27	0,436	0,322	0,004	0,043	0,429	0,426	1						
Koles	0,306	0,377	0,375	- ,589*	-0,35	-0,36	-0,02	-0,12	-0,13	-0,32	0,134	0,102	1					
HDL	0,235	0,327	0,505	- ,557*	-0,12	-,552*	-0,18	0,203	-0	-0,42	-0,13	-0,5	,614*	1				
LDL	0,231	0,323	0,343	- ,645*	-0,21	-0,45	-0,2	-0,21	-0,21	-0,42	-0,04	-0,15	,951**	,642*	1			
hsCRP	-0,253	-0,36	-0,11	0,08	-0,02	0,423	0,252	-0,01	0,358	0,494	0,134	,573*	0,15	-0,3	0,018	1		
B12	0,164	0,257	0,248	-0,21	-0,14	-0,07	-0,13	,715**	0,245	0,025	0,281	0,213	0,203	0,31	0,05	0,272	1	
folat	-0,499	-0,51	0,148	0,142	0,087	-0,2	0,156	0,332	-0,22	0,08	0,112	0,222	-0,14	0	-0,25	0,258	0,26	1

\*: p<0.05, \*\*:p<0.01

## 8. TARTIŞMA VE SONUÇ

Son dönem böbrek yetmezliği (SDBY)'nde, mortalitenin en önemli nedeni aterosklerotik vasküler komplikasyonlardır. Artık günümüzde geleneksel risk faktörlerinin (Framingham risk faktörleri: Cinsiyet, yaş, kolesterol, hipertansiyon, diyabetes mellitus, sigara) bu hastalarda kardiyovasküler riski tam olarak ortaya koyamacağı kabul edilmektedir (102).

Bu nedenle son yıllarda tanımlanmış olan Asimetrik dimetilarginin (ADMA), Homosistein (Hcy), CRP, IL-6, fibrinojen, solubl intraselüler adhezyon molekülü (SICAM-1), ileri glikasyon ürünleri (AGE) gibi potansiyel risk faktörlerinin de SDBY hastalarında görülen ateroskleroz gelişimine katkı sağladıkları bildirilmektedir (103). Biz de çalışmamızda aynı hastalarda farklı periton diyalizi solüsyonları kullanarak, sürekli ayaktan periton dializi (SAPD) hastalarında ADMA, Hcy, hsCRP'yi içeren kardiyovasküler risk faktörlerini ve lipid peroksidasyonunun göstergesi olan MDA'yı karşılaştırdık. Böylece yeni (Physioneal®) ve standart (Dianeal®) periton diyalizi solüsyonları kullanımının oksidatif stres ve kardiyovasküler risk faktörleri üzerine etkisini araştırdık. Bildiğimiz kadarıyla şu ana kadar bu şekilde yapılmış herhangi bir çalışma bulunmamaktadır.

Standart periton diyaliz solüsyonlarından olan Dianeal® asit pH'da (~5.2-5.5) olup yüksek konsantrasyonda glukoz ve glukoz yıkım ürünleri ile yüksek konsantrasyonda laktat içerir. Yüksek osmolarite ve ileri glikozilasyon son-ürünü (AGE) oluşturma potansiyeline sahiptir. Physioneal® ise yeni periton diyaliz solüsyonlarından olup tampon molekül olarak hem bikarbonat (25mmol/L) hem de laktat (15mmol/L) içerir. Glukoz yıkım ürünü (GYÜ) oranı düşüktür. Diyaliz solüsyonu kullanıma hazır hale getirilmek amacıyla odacıklar birleştirilerek oluşturulan solüsyon karışımı fizyolojik konsantrasyonda bikarbonat içerir ve pH değeri 7,4'tür (40).

Hemodiyalize devam eden küçük bir hasta grubunda metilargininlerin (ADMA ve SDMA) artmış plazma konsantrasyonlarını ilk olarak bildiren Vallance ve ark. (104)'dan sonra SDBY'li hastalarda ADMA seviyeleri ile ilgili pek çok çalışma yapılmıştır. Esas olarak endojen nitrik oksit sentaz (NOS) inhibitörü olan ADMA, nitrik oksit (NO) oluşum hızını düzenler. Çok fazla biyolojik aktiviteye sahip NO'in hücre üzerindeki zararlı etkilerini engellemek için doku ve kan konsantrasyonlarını dar bir aralıkta tutar. NO'in vasküler tonus ve yapısının sürdürülmesinde temel rolü oynadığına dair pek çok kanıt

bulunmaktadır. Endojen anti-aterosklerotik molekül olarak bilinen NO, majör endotel kaynaklı bir vazoaaktif mediatördür. NO yetersizliği KBY'li hastalarda böbrek yetmezliğinin, hipertansiyonun ve kardiyovasküler komplikasyonların ilerlemesine katkıda bulunabilir (53, 66).

NO, kardiyovasküler sistemin düzenleyici mekanizmalarının geniş bir kısmı ile ilişkilidir. Vazodilatasyonu uyarmanın yanında trombositlerin agregasyon ve adhezyonunu inhibe eder. Bununla beraber monosit ve lökositlerin endotele adhezyonunu ve düz kas hücre proliferasyonunu inhibe eder. Ayrıca NO, süperoksit radikalının vasküler üretimini azaltarak LDL oksidasyonunun bir inhibitörü gibi davranır (58). Nitrik oksitin biyoyararlılığının azalması sonucu oluşan endotel disfonksiyonu kronik böbrek hastalarında aterosklerotik kardiyovasküler hastalıklara neden olur (77).

ADMA'nın diyaliz hastalarında önemli bir kardiyovasküler risk faktörü olduğu kabul edilmektedir. Daha da önemlisi yüksek plazma ADMA seviyesine sahip hastaların düşük olanlara göre kardiyovasküler komplikasyon oranlarının yüksek, yaşam sürelerinin (surveylerinin) ise daha kısa olduğu gösterilmiştir (102).

ADMA'yı böbrek kaynaklı bir enzim olan Dimetilarjinin dimetilaminohidrolaz (DDAH) inaktive etmektedir. Bu enzimin inhibisyonu ile ADMA seviyelerinin yükseldiği ve in vitro olarak izole edilmiş arterlerde vazokonstriksiyona yol açtığı gösterilmiştir (105). Özellikle yeni başlayan böbrek hastalığında anlamlı düzeyde artmış plazma ADMA konsantrasyonlarının mevcut olduğuna dair gözlemler, ADMA'nın inaktivasyonunda rol oynayan diğer katabolik yolların da etkilendiğini düşündürmektedir (106).

DDAH, glomerüller ve böbrek damarlarındaki endotel hücreler ile özellikle renal tübüler hücrelerde bol miktarda bulunmaktadır. Böylece böbrek hastalığı bulunan şahıslarda DDAH tarafından ADMA'nın degradingasyonundaki azalmaya bağlı olarak plazma konsantrasyonunun arttığı düşünülmektedir (1,106,107). Böbrek hücrelerindeki DDAH hücre içi metilarginin seviyelerini yani hücreye özgü L-arginin alımını ve NO üretimini düzenlemektedir (108). Böylece DDAH'den zengin böbrek dokusunun hasara uğraması ADMA yıkılımını (inaktivasyonunu) bozacaktır. Bu görüş, yani böbreğin ADMA'nın dolaşımdan uzaklaştırılması için majör bir bölge olduğu, çeşitli deney hayvanlarında ve sağlıklı insanlarda yapılan çalışmalarla desteklenmiştir (109, 110). Dolayısıyla minör renal disfonksiyonda bile plazma ADMA seviyesi belirgin olarak artmakta ve kardiyovasküler mortalite ve morbiditeyi arttırmaktadır (111, 112).

Ayrıca ADMA'nın insanda renal fonksiyonları etkileyebileceği ve böbrek yetmezliğine yol açabileceği de bildirilmiştir. Sadece patofizyolojik seviyelere ulaştığında renal vazokonstriksiyonu tetiklemekte ve renal plazma kan akımını düşürmekte, fakat GFR yi değiştirmemektedir. Yüksek ADMA doku seviyesi arterial ve renal hasara da neden olabilmektedir. Yine çeşitli sebeplerle oluşan kronik böbrek hastalarında ADMA'nın endotelial disfonksiyon ve oksidatif stres ile ilişkili olduğu rapor edilmiştir (1).

Kielstein ve ark. (106) ADMA seviyesi ve geleneksel kardiyovasküler risk faktörlerini farklı evrelerdeki sigara içmeyen ve tedavi görmeyen 44 primer KBY'li hastada çalışmışlardır. Bu araştırmacılar geleneksel kardiyovasküler risk faktörlerinin aksine diyabeti olmayan, sigara içmeyen yeni tanı konulmuş primer renal hastalarda bile aterosklerozun biyokimyasal markeri olarak kabul edilen ADMA'nın kan konsantrasyonunun anlamlı derecede arttığını göstermişlerdir. Bu yüzden ADMA seviyesinin erken dönemlerde artmasının renal hastalığı olanlarda arterio- ve aterosklerotik komplikasyonlardan dolayı morbidite ve mortalite artışı ile ilgili olabileceğini bildirmişlerdir. ADMA seviyelerinin ateroskleroz gelişiminin erken dönemlerinde yükseldiği gözlemi, ADMA'nın vasküler lezyonlar için sadece bir belirteç olarak değil aynı zamanda bir mediatör olarak potansiyel rolü olabileceğini de düşündürmektedir (53).

ADMA'nın progresif nefropatinin gelişmesi ile ilgili olduğunu gösteren kapsamlı iki farklı çalışma bildirilmiştir. Bunlardan birincisi bir İtalyan merkeze başvuran hastalarda yapılan bir insidans cohort çalışma iken, ikincisi İtalya, Avusturya ve Almanya'daki pek çok merkezde takip edilen hastalarda yapılan prevalans cohort çalışmasıdır. İlk çalışmadaki hastalar 20 yaşından daha büyük ve ikinci çalışmadaki hastalardan daha ileri böbrek hasarına sahip olmalarına rağmen her iki çalışmada da yüksek ADMA seviyesi böbrek fonksiyon kaybını gösteren erken bir belirteç olarak gözlenmiştir. Yaş ve böbrek yetmezliğinin derecesinden bağımsız gibi görülen bu gözlemler, ADMA'nın glomeruler hipertansiyonu tetiklemesi ve endotelial hasar, tuz birikimi ve hücre yaşlanmasına yol açan pek çok etkiyi başlatarak böbrek hasarına yol açabileceği şeklindeki hipotezi desteklemektedir (1).

Yılmaz ve ark. (7) glomeruler filtrasyon değerine göre 5 ayrı grup oluşturarak (Evre1-5) kronik böbrek hastalıklı kişilerde yapmış oldukları çalışmada, ADMA değerinin Evre-1'den itibaren giderek arttığını ve kronik hemodiyaliz hastalarında en yüksek düzeye ulaştığını göstermişlerdir. Aynı çalışma ile endotel disfonksiyonun bir belirteci olan

endotel bağımlı vazodilatasyonun (EBVD); Evre-1'den itibaren giderek bozulduğu, kronik hemodiyaliz hastalarında bozulmanın en fazla olduğu ve EBVD ile ADMA arasında negatif korelasyon olduğunu göstermişlerdir. Mallamaci ve ark. (2) ise 246 diyaliz hastasında yaptıkları bir cohort çalışmada ADMA'nın CRP ve  $\beta$ -Natriüretik Peptid (BNP) ile birlikte aterosklerotik komplikasyonların saptanmasında kullanılabileceğini bildirmişlerdir.

NO üretiminin sadece hemodiyalizde değil periton diyalizinde de bozulduğu bildirilmiştir (113). Bu açıdan bakıldığında ADMA'nın muhtemel etkisinin nasıl olduğu açık değildir. Amderstam ve ark. (114) ile Schmidt ve ark. (115) plazma ADMA seviyelerini kontrollerden 2 ile 5 kat daha yüksek bulmuşlardır. Kielstein ve ark. (113) ADMA artışının kontrollere göre anlamlı olarak değişmediğini gözlemlemişlerdir. Yine Kielstein ve ark. (71) yaptıkları bir başka çalışmada ise periton diyaliz hastalarında plazma ADMA konsantrasyonunun hemodiyaliz hastalarına göre daha düşük olduğunu ortaya koymuşlardır. Değişik tedavi yöntemlerindeki bu farklılık, ADMA'nın metabolizması veya iki tedavi yönteminde ADMA'nın dializ ile uzaklaştırılması (temizlenmesi) arasındaki farklılığa bağlı olabileceği bildirilmiştir (113).

İyidoğan ve ark. (116) 36'sı hemodiyaliz, 41'i periton diyalizi ve 37'si ise diyaliz yapılmayan erken evre hastalardan oluşan 114 kronik böbrek hastasının katıldığı çalışmada tüm kronik böbrek hastalarında ADMA seviyelerini yüksek tespit etmişlerdir. ADMA konsantrasyonlarını hemodiyaliz hastalarında periton diyaliz hastalarına kıyasla daha yüksek bulmuşlardır. Araştırmacılar bu bulguları değerlendirdiklerinde, hemodiyaliz hastalarının inflamasyona ve/veya oksidatif strese daha meyilli olduğunu ya da hemodiyaliz hastalarındaki ADMA seviyelerinin yüksekliğinin bu hastalardaki tedavi süresinin PD hastalarına göre daha kısa olmasıyla ilişkili olabileceğini düşünmüşlerdir.

Ebinç ve ark. (117) 54 periton diyaliz hastasında ve 26 gönüllü sağlıklı kişide ADMA düzeyleri, rezidüel renal fonksiyon ve sol ventriküler hipertrofisi arasındaki ilişkiyi değerlendirmişlerdir. Sağlıklı grupla kıyaslandığında periton diyaliz hastalarında ADMA düzeylerini anlamlı bir şekilde yüksek bulmuşlardır. Ayrıca periton diyalizli hastalarda üre klerensi ile rezidüel renal fonksiyonu ölçmüşler ve rezidüel renal fonksiyonu olan hastaların ADMA seviyelerinin rezidüel renal fonksiyonu olmayan hastalara kıyasla anlamlı bir şekilde düşük olduğunu, ama yine de bu hastalarda kontrollere göre daha yüksek olduğunu bildirmişlerdir.

Yukarıdan beri belirtildiği gibi plazma ADMA düzeylerinin periton diyalizi hastalarında kontrol grubuna göre artış gösterdiği birçok araştırmacı tarafından kaydedilmiştir (114,115,116,117). Ancak bu grup hastalarda ADMA seviyelerinin kontrole göre farklılık göstermediğini bildiren çalışma da vardır (71). Bizim çalışmamızda da periton diyalizati olarak gerek Physioneal® kullanan, gerekse Dianeal® kullanan dializ hastalarında kontrollere göre ADMA seviyeleri anlamlı olarak yüksek tespit edilmiştir. Ayrıca çalışmamızda farklı dializat (Physioneal® ve Dianeal®) kullanımının ADMA seviyeleri üzerine etkisi de araştırılmış ve Physioneal® kullanan grupların ADMA seviyelerinin, Dianeal® kullanan gruptan daha düşük olduğu gösterilmiştir. Bildiğimiz kadarıyla farklı dializatların ADMA üzerine etkisini karşılaştıran daha önceden yapılmış herhangi bir çalışma bulunmamaktadır. Sadece Mortier ve ark. (118), düşük-GDP'li (glucose degradation product) bikarbonat/laktat solüsyonlardan olan Physioneal® ve standart periton diyaliz solüsyonlarından Dianeal® solüsyonunu belirli periyotlarda ratlara uyguladıkları çalışmalarında, daha fizyolojik olan Physioneal®'in standart periton diyaliz solüsyonu Dianeal®'e göre periton membran hasarını azalttığını göstermişlerdir. Bizim sonucumuz da bununla uyumlu kabul edilebilir. Nitekim çalışmamızda, Physioneal® kullanımında kontrollere göre ADMA seviyesi yüksek bulunsa bile Dianeal® kullanımına göre ADMA seviyelerinin daha düşük olduğu gösterilmiştir. Bu sonuç daha fizyolojik periton diyalizati kullanımının standart diyalizatlara göre ADMA seviyelerini daha az arttıracak ve ateroskleroz gelişimini azaltmada daha faydalı olacağını düşündürmektedir.

Son zamanlarda hiperhomosisteineminin de koroner arter hastalığı (KAH) için yeni bağımsız risk faktörü olduğu düşünülmektedir. Ancak, hiperhomosisteinemi ile vasküler olaylar arasındaki ilişki çok kompleks olup yüksek düzeydeki homosisteinin ne şekilde ateroskleroza uyardığı konusu tam anlamıyla açıklık kazanmamıştır. Deneysel çalışmalar homosisteinin, lipoprotein oksidasyonunu hızlandırdığı, düz kas hücresinde proliferasyona yol açarak endotelial disfonksiyonu indüklediğini öne sürmektedir (119). Homosistein aracılıklı vasküler hasar direkt endotelial toksisitenin yanısıra trombosit ve pıhtılaşma faktörlerindeki fonksiyonel bozukluklar nedeniyle de gelişmektedir (120). Ayrıca hiperhomosisteineminin endotel hücre proliferasyonunu ve endotel bağımlı vazodilatasyonu inhibe ettiği ve endotelin antitrombotik fonksiyonlarını bozduğu da bilinmektedir. Üremik hastalarda homosisteinin özellikle okside formlarının birikimi nedeniyle serbest oksijen radikalleri aşırı miktarda üretilmektedir. Bu nedenle antioksidan

savunma mekanizmaları bozulmakta, nitrik oksitin biyoyararlanımı azalmakta ve endotel bağımlı vazodilatasyon olumsuz yönde etkilenmektedir (121).

Böbrek fonksiyonlarının plazma homosistein konsantrasyonu için önemli bir belirleyici olduğu ve azalan böbrek rezervi ile homosistein düzeyleri arasında yakın bir ilişkinin varlığı rapor edilmiştir. Böbrek yetmezliği gelişen hastalarda homosistein düzeyleri normal şahıslara oranla en az üç-dört kat artmakta, normal populasyonda %5-7 olan hiperhomosisteinemi prevalansı %85-90'a ulaşmaktadır (120). Total homosistein düzeyindeki 1 µmol/L'lik artış, üremik hastalardaki vasküler riski %1 arttırmakta olup, üremik çocuk hastalarda da hiperhomosisteinemiye bağlı vasküler komplikasyonlar gelişebilmektedir (122,123). Diyaliz tedavisi ile izlenen hastalarda yapılan geniş serili bir çalışmada hastalarının %83'ünde hiperhomosisteineminin saptandığı gösterilmiştir (124).

Hemodiyalizde diyalizata homosistein geçmekte ve her diyaliz seansı boyunca homosistein düzeylerinde % 50'ye varan azalmalar olmaktadır. Ancak uzun dönemde diyalizle temizlenen homosistein miktarının hiperhomosisteineminin tedavisinde etkisinin fazla olmadığı gösterilmiştir. Diyaliz seansını takip eden 48 saat içinde homosistein düzeyleri diyaliz öncesi değerlere yeniden ulaşmaktadır (125). Kronik periton diyalizi ile izlenen hastalarda da total homosistein düzeylerinin hemodiyaliz hastalarına göre daha düşük düzeylerde olmakla birlikte yine de belirgin olarak yükseldiği gösterilmiştir (126). Bu hastalarda hiperhomosisteinemi, hemodiyaliz hastalarına göre daha ılımlıdır. Çünkü periton diyalizi ile tedavi olan hastalarda renal rezidüel rezervin varlığı, diyalizata homosistein geçişinin daha iyi olması ve folik asit kayıplarının daha az olması sözkonusudur (78). Moustabha ve ark. (127) yapmış oldukları çalışmada hemodiyaliz hastalarında hiperhomosisteinemi prevalansının %90, periton diyalizi hastalarında ise prevalansın % 67 olduğunu bildirmişlerdir. Memişoğulları ve ark.(128)'da son dönem böbrek yetmezlikli hastalarda plazma total homosistein düzeylerinin artmış olduğu sonucuna varmışlardır. Yine yeni teşhis konmuş ve hiçbir tedavi görmeyen KBY'li hastalar ile 5 yıl süreyle hemodiyaliz tedavisi gören hastalarda kontrol grubuna göre homosistein seviyelerinin arttığı gösterilmiştir (129).

SDBY olan hastalarda hiperhomosisteineminin nedenini açıklamak için en çok kabul gören görüş azalmış folat ve/veya vitamin B12 düzeyleri olduğu hipotezidir (119). Folat ve Vitamin B12, homosistein metabolizmasında çok önemli yere sahiptir. Homosisteinin remetilasyon yolu ile metiyonine metabolize olması metiyonin sentaz

(homosistein metil transferaz) enzimi aracılığı ile olur. Bu enzimin kofaktörü vitamin B12, substratı ise metiltetrahydrofolatdır. Folat ve B12 vitaminlerinin dışarıdan yetersiz alımı veya başka nedenlere bağlı serum konsantrasyonlarının düşmesi homosisteinin yükselmesine yol açmaktadır (130).

Üremik hastalarda öncelikle folik asit metabolizmasındaki (azalmış intestinal emilim, artmış folat konjugaz inhibitörleri, bozulmuş hücrel transmembran transportu) ve vitamin B6 metabolizmasındaki bozuklukların (bozulmuş intestinal absorpsiyon, artmış klirens, pridoksin kinazın üremik ortamda inhibisyonu) ve azalmış vitamin B12 düzeylerinin de hiperhomosisteinemiye katkısının olacağı açıktır (131). Özellikle pridoksin ve B12 vitaminin görev aldığı transsülfürasyon yolunda meydana gelen küçük yetersizliklerde total Hcy düzeylerinde hafif bir artış olmasına karşın, folik asit ve B12 vitamininin hayati rol oynadıkları remetilasyon yolunda bu vitaminlerin eksikliği ya da genetik bozukluklara bağlı oluşan yetersizliği hafif derecede bile olsa, total Hcy düzeylerinde önemli artışlara neden olmaktadır (132).

Homosisteinin metabolizmasında rol alan bazı enzimler ve folik asit, vit B12 ve vit B6 eksikliklerinin hiperhomosisteinemi nedenleri olabileceği görüşü çeşitli tedavi protokollerinin denenmesine neden olmuştur. Hiperhomosisteinemi düzeylerini düşürmede en ümit verici yolun folik asit tedavisi olduğu belirtilmiştir (133). Tek başına vitamin B6, B12 kullanımının hiperhomosisteinemiye düzelttiği gösterilememiştir. KBY'li hastalarda hiperhomosisteineminin B6 ve B12 vitamini desteğinde yüksek doz folik asit ile düşürülmesinin en etkili tedavi yöntemi olduğu düşünülmektedir. Renal transplantasyon sonrası gözlenen homosistein yüksekliklerinde de yüksek doz folik asit uygulamalarının etkili olduğunu gösteren çalışmalar vardır (134, 135).

Aksoy ve ark. (130) sağlıklı kişilerde yaptıkları kesitsel bir çalışmada plazma homosistein düzeyini belirleyen biyokimyasal parametrelerin folat ve B12 vitaminleri olduğunu belirtmişlerdir. Yine Çetinkaya ve ark. (132) kronik hemodiyaliz hastalarında yaptıkları çalışmada serum folik asit düzeylerini total Hcy düzeyleri üzerinde etkili olan bağımsız bir belirleyici olarak tespit etmişlerdir.

Stam ve ark. (136) ile Righetti ve ark. (137) folik asit tedavisinin hemodiyaliz hastalarında homosistein düzeylerini düşürdüğünü ancak tamamen normale indirmediklerini bildirmişlerdir. Yine Demirtaş ve ark. (119) kronik dializ tedavisi altında bulunan HD ve PD tedavisi gören SDBY hastalarında plazma homosistein konsantrasyonu ile vitamin B12

ve Folat arasındaki ilişkiyi inceledikleri çalışmalarında, plazma Hcy düzeyini SDBY bulunan hasta grubunda kontrol grubuna göre anlamlı düzeyde artmış olarak bulurken, vitamin B12 ve folat düzeylerinin her iki grupta da farklılık göstermediğini tespit etmişlerdir. Ayrıca kullanılan diyaliz tekniğine göre aynı parametreler incelendiğinde HD uygulanan hasta grubu ile PD uygulanan hasta grupları arasında anlamlı bir fark tespit edememişlerdir.

Obeid ve ark. (138) da hemodiyaliz hastalarına her diyaliz programından sonra folik asit, Vit B12 ve Vit B6 kombinasyonu uygulamasının Hcy konsantrasyonunu normale döndürdüğünü bildirmişlerdir. Biz çalışmamızda, homosistein düzeyleri açısından periton dializ gruplarımız ile kontrol grubu arasında farklılık tespit etmedik. Bizim dializ gruplarımız farklı periyotlarda farklı dializ solüsyonu kullandığımız aynı hastalardan oluşmaktadır. Bu hastalar düzenli olarak B-kompleks vitaminleri ve Folik asit tedavisi almaktaydılar. Nitekim çalışmamızda da Folik asit ve Vitamin B12 düzeylerini kontrole göre anlamlı olarak yüksek tespit ettik. Ancak çalışmamızda vitamin B6 düzeyleri diyaliz gruplarımızda kontrollerden daha düşüktü. Bu durumda hasta grubumuzun tedavi süresince aldığı vitamin B6 düzeyinin yeterli olmadığı söylenebilir.

Yine Poçan ve ark. (139) yaptıkları çalışmada SAPD olguları ile kontrol grubu arasında total Hcy düzeyi açısından anlamlı fark bulamamışlar ve bunun nedeni olarak da SAPD olgularındaki çalışmaların erken dönemde yapılmasından veya tüm olgularda tedavinin başlangıcından itibaren B-kompleks vitaminlerinin kullanılmaya başlanmasından kaynaklanmış olabileceğini düşünmüşlerdir. Biz de bununla uyumlu olarak çalışmamızın sonuçlarından SAPD hastalarımızın düzenli olarak Folik asit ve B-kompleks vitamini kullanmalarının homosistein düzeylerini arttırmadığını ve/veya normale düşürebildiğini düşünmekteyiz.

Homosisteinin ADMA metabolizmasını etkilediği, böylece homosistein ve ADMA arasında ilişki olduğu bildirilmiştir. Homosistein DDAH aktivitesini, enzimin aktif bölgesindeki sistein rezidüsüyle etkileşime girerek inhibe etmektedir (58). Böylece hiperhomosisteinemide ADMA'nın DDAH tarafından azalmış katabolizması yüksek ADMA seviyelerine neden olmaktadır (140). Nitekim Stühlinger ve ark. (141) yaptıkları çalışmalarında, homosisteinin endotelial hücre kültüründe DDAH aktivitesini inhibe ederek ADMA düzeylerinin yükselmesine neden olduğunu göstermişlerdir. Yine Böger ve ark. (142) yüksek homosistein konsantrasyonlarına maruz kalan vasküler hücre kültüründe

homosisteinin ADMA'yı arttırdığını gözlemlemişlerdir. Bizim çalışmamızda diyaliz gruplarımızın homosistein seviyesi kontrollerden anlamlı olarak farklı olmamasına rağmen, kontrol ve diyaliz gruplarımızın tümünde ADMA ve Hcy arasında pozitif korelasyon bulunmuştur. Bu da yukarıda belirtilen ADMA ve Hcy arasındaki ilişkiyi destekler niteliktedir.

Yukarıda değinildiği gibi, homosisteinin ADMA metabolizması ile ilişkili olması ve hiperhomosisteininin ADMA seviyelerinin artışına yol açtığına çeşitli çalışmalarla ortaya konması, araştırmacıları homosisteininin plazma seviyesini düşürmeye yönelik tedavi yöntemlerine yöneltmiştir. Bu amaçla, homosistein metabolizmasında koenzim olarak rol oynayan folik asit, vitamin B6 ve vitamin B12 ile tedavi sonucu homosisteinin plazma konsantrasyonlarını düşürmek amacıyla çeşitli çalışmalar yapılmıştır. Kullanılan bu vitaminlerin homosisteinin seviyelerini düşürmesine rağmen akut kardiyovasküler olayları önlemede yetersiz kaldığı bildirilmiştir (143).

Böger ve ark. (144) metiyoninden zengin diyetle plazma homosisteininde 2,7 kat artış sağlayarak hiperhomosisteinemi yaptıkları maymunlara 6 ay folik asit (5 mg/kg), B12 vitamini (4 mg/kg) ve B6 vitamini (20 mg/kg) verilmesinin plazma homosistein düzeyini düşürdüğünü, fakat ADMA konsantrasyonu üzerinde herhangi bir etki oluşturmadığını göstermişlerdir. Yine Sydow ve ark. (145) hiperhomosisteinemiyle birlikte periferik arteriyel oklüziv hastalığı olan 27 kişiye 8 hafta folat (10 mg/kg), B12 vitamini (0.2 mg/kg) ve B6 vitamini (20 mg/gün) verilmesinin, plazma homosistein düzeylerini yaklaşık % 50 oranında düşürürken, ADMA ya da SDMA konsantrasyonlarında hiçbir etki oluşturmadığını bildirmişlerdir. Çift kör, randomize bir çalışmada, hiperhomosisteinemi olan hastalara B vitamin karışımının (folik asit 5 mg/gün+B6 50 mg/gün+B12 0.05 mg/gün+B1 50 mg/gün) 6 hafta süreyle verilmesinin plazma homosisteinini yaklaşık %30 düşürürken, arginin, ADMA ya da SDMA'yı etkilemediği rapor edilmiştir (146).

Ancak bu çalışmalardan farklı olarak Holven ve ark. (147) yaptıkları bir çalışmada hiperhomosisteinemi olan 21 hastaya vitamin B6 ve B12 vermeksizin ilk bir hafta 5 mg/gün, sonraki 37 hafta 1 mg/gün ve bunu takiben son 14 hafta 0,4 mg/gün folik asit verilmesinin 6 hafta ve 12 ay sonra ortalama homosistein seviyesini % 50 kadar düşürürken, ortalama ADMA seviyelerini de başlangıca göre 6 hafta ve 12 ay sonunda başlangıç değerlerine göre sırasıyla % 70 ve % 85 düşürdüğünü göstermişlerdir. Görüldüğü gibi yapılan çeşitli çalışmaların farklı sonuçları, vitamin tedavisiyle homosistein

seviyelerinin düşürülmesinin ADMA seviyelerinde beklenen olumlu katkıyı sağlayacağı düşüncesini tam olarak desteklememektedir. Bizim çalışmamızda da diyaliz grubumuzdaki hastaların homosistein düzeyleri kontrol grubundan farklı bulunmazken, diyaliz gruplarımızın ADMA düzeyleri kontrol grubundan daha yüksekti. Bu sonuca göre çalışmaya aldığımız diyaliz hastalarımızın folik asit ve B-kompleks vitamini kullandıklarını göz önüne alırsak, kullanılan bu vitaminlerin diyaliz hasta grubumuzda homosistein seviyelerini normal sınırlarda tutmaya ve/veya düşürmeye katkı sağladığını ancak bu olumlu etkiyi aynı şekilde ADMA seviyeleri üzerinde sağlayamadığını söyleyebiliriz.

Kronik bir enflamasyonun sürekli olarak bulunduğu böbrek yetmezlikli hastalarda özellikle aterosklerozla birlikteliğine yüksek oranda rastlandığı için CRP düzeylerinin de bu hastalarda aterosklerozun varlığını ve derecesini araştırmak ve izlemek amacıyla kullanılabileceği bildirilmiştir (148). CRP akut enfeksiyon ve enflamasyon hallerinde salgılanan bir akut faz reaktandır. Aterogenez ile CRP arasındaki ilişki enflamasyon ile sınırlı değildir. CRP yüksekliği, plakta lipit birikimini tetikleyen enflamasyonu gösterirken, doğrudan etkisi ile de endotel işlev bozukluğuna yol açmaktadır. Geleneksel ölçüm yöntemleri akut inflamasyonun neden olduğu yüksek CRP düzeyleri (40-200mg/L) için uygun iken aterosklerozun subkilinik enflamasyonunda aterom plaklarından salgılanan çok düşük miktardaki CRP için yüksek duyarlıklı hsCRP testleri kullanılmaktadır (149).

Busch ve ark. (150) iki yıllık bir takip süresini içeren çalışmalarında, kardiyovasküler olay görülme riskindeki artışın hemodiyaliz tedavisi ve yüksek CRP düzeyleri ile ilişkili olduğunu bildirmişlerdir. Yine 280 hastada 2 yıl süreyle yapılan bir çalışmada CRP'in kardiyovasküler mortalitenin en güçlü bağımsız prediktörlerinden birisi olduğu gösterilmiştir (151).

Aterosklerotik damarlarda bulunması, normal damarlarda bulunmaması, CRP'nin yalnızca basit bir inflamasyon belirteci değil; aynı zamanda plak oluşumu, plak olgunlaşması ve yırtılmasını da içeren aterosklerozun tüm basamaklarında aktif bir rol üstlendiğini göstermektedir (152). Atasoyu ve ark. (103) hsCRP düzeylerinin hemodiyaliz gruplarında sağlıklı kontrol grubuna göre anlamlı derecede yüksek olduğunu görmüşlerdir. Araştırmacılar aynı çalışma ile HD gruplarında hsCRP'nin karotis arter intima media kalınlığı ve karotis arter kalsifiye plak sayısı ile pozitif korelasyonu olduğunu tespit etmişlerdir.

SAPD hastalarında, hem peritoneal irritasyon hem de rezidüel renal fonksiyonların azalmasına bağlı olarak sitokinlerin yetersiz atılımı CRP'nin yüksek olmasının muhtemel nedeni olduğu düşünülmektedir. Poçan ve ark. (139) 21 SAPD hastasında yaptıkları çalışmada ortalama serum CRP düzeyini kontrol grubuna göre oldukça yüksek bulmuşlardır. Yine Akay ve ark. (153) 40 periton dializi ve 38 hemodializ hastasında yaptıkları çalışmada hem hemodializ hem de periton dializi ile tedavi edilmekte olan kronik böbrek yetmezlikli hastalarda CRP seviyelerini benzer şekilde yüksek saptamışlardır.

Biz yaptığımız çalışmada hsCRP değerlerini her üç dializ grubunda da kontrole göre anlamlı olarak yüksek bulduk. Physioneal® kullanan her iki grupta hsCRP ortalamaları, Dianeal® kullanan gruptan daha düşük olmasına rağmen anlamlı bir farklılık tespit etmedik. Bulgularımız PD veya HD ile tedavi edilen hastalarda hsCRP seviyeleri daha önceden yapılan çalışmalar ile uyumlu olarak sağlıklı kişilere göre yüksek bulunmuştur.

KBY'li diyaliz hastalarında oksidatif stresin arttığı (154), bunun biyokimyasal bir göstergesi olarak, lipid peroksidasyonunun son ürünü olan malondialdehit (MDA) düzeylerinin bu hastalarda yüksek tespit edildiği bildirilmiştir (155,156). Diyaliz hastalarında plazma MDA (157) ve eritrosit membran lipid peroksidasyonunun arttığı (155,158), bunun en önemli kaynağının kullanılan diyaliz membranlar ile diyalizat sıvılarının aktive ettiği polimorfonükleer lokositler (PMNL) olduğu kaydedilmiştir (154,159).

Çeliker ve ark. (160) hemodializ (HD) ve periton diyalizinde (PD) oksidatif stres parametrelerini karşılaştıran bir çalışma yapmışlardır. Bu çalışmada 46 HD ve 16 PD hastası ile kontrol olarak 24 sağlıklı birey değerlendirmeye alınmış ve kontrol grubuna göre her iki hasta grubunun MDA değerleri yüksek bulunmuştur. Ancak bu araştırmacılar periton diyalizinin hemodialize göre daha az oksidatif stres oluşturduğunu bildirmişlerdir. Yine düzenli HD'e giren hastalarda plazma MDA seviyelerinin HD'e girmeyen KBY'li hastalara göre daha yüksek bulunduğu ve buna neden olarak bizzat hemodializ işleminin, daha doğrusu diyaliz membranlarının serbest radikal aktivitesini artırması gösterilmektedir (160,161). Oysa SAPD'de uygulama tekniği olarak yabancı membran teması yoktur. Dolayısıyla SAPD hastalarındaki oksidatif stres artışının hemodializ hastalarından daha az olmasının nedeni bu olabilir.

Plazma MDA düzeylerinin, hemodiyaliz ve periton diyalizi hastalarında kontrol grubuna göre artış gösterdiği birçok araştırmacı tarafından (162,163) kaydedilmiştir. Ancak bunun yanı sıra HD ve PD hastalarında serum MDA düzeylerinin kontrollere göre farklılık göstermediğini bildiren çalışmalar da vardır (164,165). Bizim çalışmamızda bütün dializ gruplarında MDA düzeyi kontrolden anlamlı olarak yüksek tespit ettik. Ancak farklı periton diyaliz solüsyonlarını kullandığımız çalışmamızda farklı solüsyonların MDA üzerine etkisi bakımından anlamlı farklılık tespit edemedik.

Yapılan çalışmalarda özellikle antioksidan vitaminlerin diyaliz sıvısıyla organizmadan uzaklaştırıldığı, dolayısıyla diyaliz hastalarında antioksidan kapasitenin azaldığı, bunun da oksidatif hasar artışına neden olduğu ileri sürülmüştür (166). Hatta oksidatif hasardaki artışın asıl nedeninin diyaliz tedavisinin bizzat kendisi olduğu (167), kronik böbrek yetmezliğinden oksidatif stresdeki artışın sorumlu tutulduğu kaydedilmiş (168) ve diyaliz ile MDA üretimi arasındaki ilişkinin önemi vurgulanmıştır. Özden ve ark. (169), MDA seviyelerinin, diyaliz sonunda, öncesine nazaran daha yüksek olduğu ve bunun sebebinin de diyaliz seansının lipid peroksidasyonunu tetiklemesine bağlı olabileceğini ileri sürmüşlerdir. Chen ve ark. (170) yaptıkları çalışma ile SAPD hastalarında kontrollere göre daha yüksek TBARS seviyeleri bulmuşlardır. Klinik laboratuvarımızda daha önce yaptığımız bir çalışmada biz de periton diyalizi ile tedavi olan KBY'li normotansif ve hipertansif hastalarda oksidatif stres artışına bağlı olarak lipid peroksidasyonunun arttığı ve antioksidan kapasitenin azaldığını göstermiştik (171).

Oksidatif stres ile ADMA arasındaki ilişkiyi inceleyen çeşitli araştırmalar oksidatif stres sonucu artan okside-LDL'nin endotelial ADMA içeriğini arttırdığını bildirmektedirler (172). Yine benzer şekilde Ito ve ark. (173) oksidatif stresin (okside-LDL kolesterolün sebep olduğu) DDAH aktivitesini bozduğunu ve endotelial hücrelerde ADMA seviyelerini arttırdığını bildirmişlerdir. Wang ve ark. (174) ise normotansif ve hipertansif hastalarda oksidatif stres markerları ile plazma ADMA seviyeleri arasında sıkı bir ilişki olduğunu göstermişler ve bu durumun DDAH enziminin aktif bölgesindeki reaktif tiyol grubunun oksidasyonu sonucu DDAH'ın inaktivasyonundan kaynaklanabileceğini ve bunun sonucu olarak da plazma ve dokularda ADMA seviyelerinin arttığını göstermişlerdir. Koçak ve ark. (175) da periton diyalizli hastalarda ileri oksidatif protein ürünleri (AOPP) ile endotelial fonksiyon arasında ilişki olduğunu ve periton diyalizli hastalarda ADMA ile birlikte oksidatif stres markeri AOPP'nin de artmış olduğunu

gözlemlemiştirlerdir. Bizim çalışmamızda da her ne kadar ADMA seviyesi ile MDA seviyeleri arasında bir korelasyon bulunmasa da, her üç diyaliz grubumuzda da ADMA ve MDA'nın kontrollere göre yüksek olması oksidatif stresin ADMA seviyelerinin artışına katkı sağlayabileceğini düşündürmektedir.

Sonuç olarak; bu çalışmanın bulguları, gerek Physioneal® gerekse Dianeal® solüsyonları ile tedavi gören PD hastalarında geleneksel olmayan aterosklerotik risk faktörlerinden ADMA ve hsCRP seviyelerinin ve oksidatif stresin sağlıklı kişilere göre arttığını göstermiştir. Ayrıca Physioneal® diyalizatı ile yapılan tedavinin Dianeal® ile yapılan tedaviye göre ADMA seviyelerindeki artışın daha az olması KBY'li hastaların tedavilerinde fizyolojik yeni periton diyalizi solüsyonlarının kullanımının ateroskleroz gelişimini azaltmada daha faydalı olabileceğini düşündürmektedir. Ancak kullanıma sunulan hangi diyaliz solüsyonunun ateroskleroz ve oksidatif stres riskini azaltmada daha etkin olacağını belirlemek için bu konuda yapılacak daha detaylı çalışmalara ve bilgi birikimine gereksinim olduğu kanısındayız.

## 9. KAYNAKLAR

1. Zoccali C and Kielstein JT. Asymmetrik dimethylarginin: a new player in the pathogenesis of renal disease? *Curr. Opin. Nephrol. Hypertens.*; 15: 314–320, 2006.
2. Mallamaci F, Tripepi G, Cutrupi S, Malatino LS, Zoccali C. Prognostic value of combined use of biomarkers of inflammation, endothelial dysfunction, and myocardialopathy in patients with ESRD. *Kidney Int.*; 67: 2330-2337, 2005.
3. Zoccali C, Enia G, Tripepi G, Panuccio V, Mallamaci F. Clinical epidemiology of major nontraditional risk factors in peritoneal dialysis patients. *Perit Dial Int.*; 3: 584-587, 2005.
4. Uzun H, Konukoğlu D, Besler M, Erdenen F, Sezgin C, Müderrisoğlu C. The effect of renal replacement therapy on plasma, asymmetric dimethylarginine, nitric oxide and C- reaktif protein levels. *Clin Invest Med.*; 31(1): E 1-7, 2008.
5. Kumagai H, Sakurai M, Takita T, Marayama Y, Uno S, Ikegoya N, Kato O, Hishida A. Association of homocystein and asymmetric dimethylarginine with atherosclerosis and cardiovascular events in maintenance hemodialysis patients. *Am J Kidney Dis.*; 48 (5): 797-805, 2006.
6. Akgül FÖ. ADMA ve homosistein ilişkisi. 1. Ulusal Homosistein ve ADMA sempozyumu. 1-3 Eylül 2005, Mersin.
7. Yılmaz MI, Sağlam M, Çağlar K, Cakir E, Sonmez A, Özgurtas T, Aydın A, Eyileten T, Özcan O, Acikel C, Tasar M, Gençtoyg G, Erbil K, Vural A, Zoccali C. The determinants of endothelial dysfunction in CKD: oxidative stress and asymmetric dimethylarginine. *Am. J. Kidney Dis.*; 47(1): 42-50, 2006.
8. Levey AS, Eckardt KU, Tsukamoto Y, Levin A, Coresh J, Rossert J, De Zeeuw D, Hostetter TH, Lameire N, Eknoyan G. Definition and classification of chronic kidney disease: A position statement from Kidney Disease: Improving Global Outcomes (KDIGO). *Kidney Int.*; 67(6): 2089-100, 2005.
9. K/DOQI clinical practice guidelines for chronic kidney disease: evaluation, classification, and stratification. *Am. J. Kidney Dis.*; 39: S1, 2002.
10. Türk Nefroloji Derneği Merkezlerden Gelen Bilgilerin Analizi Dönem 2003. 13 Ağustos 2004 Omega CRO tarafından hazırlanmıştır. (<http://www.tsn.org.tr/documents/registry/Registry-2003.pdf>).
11. United States Renal Data System. 2009 Annual Data Report Reference Table. Prevalence of Reported ESRD. ([http://www.usrds.org/2009/ref/B\\_Ref\\_09.pdf](http://www.usrds.org/2009/ref/B_Ref_09.pdf)).
12. Registry of the Nephrology Dialysis and Transplantation in Turkey. Registry 2007. (Available from: URL:<http://www.tsn.org.tr/registry/Registry2007Eng.Pdf>).

13. Dubrow A, Levin NW. Biochemical and hormonal alterations in chronic renal failure. In: Jacobson HR, Striker GE, Klahr S. *The Principles and Practice of Nephrology*. Second ed: 596-603, 1995.
14. Stone WJ, Hakim RM. Therapeutic options in the management of end-stage renal disease. *The Principles and Practice of Nephrology*. Second ed: 650-654, 1995.
15. Vanholder RC, Glorieux G, De Smet R, Lameire NH. Uremic Toxicity. In: Davison AM; Cameron JS, Grünfeld JP, Ponticelli C, Ritz E, Winerals CG, van Ypersele C (eds) *Oxford Textbook of Clinical Nephrology* (3rd ed) Oxford University Press. Newyork pp1717-1727, 2005.
16. Niwa T, Ringoir SM, Massry SG, eds. Uremic toxicity. *Proceedings of the Third International Symposium on Uremic Toxicity*. A superb compilation of original articles by international experts. *Kidney Int* 62: S1-S92, 1997.
17. Cassidy MJD, Ter Wee PM. Assessment and Initial Management of The Patient with Failing Renal Function. In: Davison AM; Cameron JS, Grünfeld JP, Ponticelli C, Ritz E, Winerals CG, van Ypersele C (eds) *Oxford Textbook of Clinical Nephrology* (3rd ed) Oxford University Press. Newyork 2005, pp 1687-1716.
18. Vanholder R, De Smet R, Hsu C, Vogeleere P, Ringoir S. Uremic toxicity: the middle molecule hypothesis revisited. *Seminars in Nephrology*.; 14: 205-218, 1994.
19. Hunsicker LG, Adler S, Caggiula A, England BK, Greene T, Kusek JW, Rogers NL, Teschan PE. Predictors of the progression of renal disease in the modification of Diet in Renal Disease Study. *Kidney Int.*; 51(6): 1908-19, 1997.
20. Jungers P, Chauveau P, Descamps-Latscha B, Labrunie M, Giraud E, Man NK, Grünfeld JP, Jacobs C. Age and gender related incidence of chronic renal failure in a french urban area: a prospective epidemiologic study. *Nephrol Dial Transplant.*; 11(8): 1542-46, 1996.
21. Laupacis A, Keown P, Pus N, Kruger H, Ferguson B, Wong C, Muirhead NA. Study of the quality of life and cost utility of renal transplantation. *Kidney Int.*; 50(1): 235-42, 1996.
22. Collins AJ, Hao W, Xia H, Ebben JP, Everson SE, Constantini EG, Ma JZ. Mortality risks of peritoneal dialysis and hemodialysis. *Am J Kidney Dis.*; 34(6): 1065-74, 1999.
23. Fenton SS, Schaubel DE, Desmeules M, Marrison HI, Mao Y, Copleston P, Jeffery JR, Kiellstrand CM. Hemodialysis versus peritoneal dialysis: a comparison of adjusted mortality rates. *Am J Kidney Dis.*; 30(3): 334-42, 1997.
24. Olbricht C, Lonnemann G, Koch KM. Hemodialysis, haemofiltration and complications of technique. In Davison AM; Cameron JS, Grünfeld JP, Ponticelli C, Ritz E, Winerals CG, van Ypersele C,(eds) *Oxford of Clinical Nephrology* (3rd) Oxford Pres. Newyork 2005;pp1927-1954.

25. Depner TA. Kinetics of hemodialysis, In: Massry SG, Glassock RJ, (eds). *Textbook of Nephrology* (4th ed) Lipincott Williams & Wilkins. Philadelphia 2001;pp1474-1480.
26. Süleymanlar G, Akpolat T,Utaş C. *Nefroloji El Kitabı*. 3. baskı, İstanbul: Nobel yayıncılık, 2001.
27. Akpolat T, Utaş C. *Hemodiyaliz Hekimi El Kitabı*. 2. baskı, Kayseri: Anadolu Yayıncılık, 2001.
28. Gokal R. Peritoneal dialysis and complications of technique. In Davison AM, Cameron JS, Grünfeld JP, Ponticelli C, Ritz E, Winearls CG, van Ypersele C. *Oxford Textbook of Clinical Nephrology*. New York: Oxford University Press, 2005:1955-1987.
29. Merkez Kayıt Kurulu. *Türkiye’de Nefroloji-diyaliz ve transplantasyon*. İstanbul: Türk Nefroloji Derneği, 2008.
30. Gotloib L, Shostak A, Wajsbrot V. Functional structure of the peritoneum as a dialysing membrane. In. Gokal R, Khanna R, Krediet R, Nolph K, (eds) *Textbook of Peritoneal Dialysis 2nd (ed)* Kluwer Academic publishers, Dordrecht, The Netherlands 2000; pp 19-35.
31. White R, Granger DN. The peritoneal microcirculation in peritoneal dialysis. In: Gokal R, Khanna R, Krediet R, Nolph K, (eds) *Textbook of Peritoneal Dialysis 2nd (ed)* Kluwer Academic publishers, Dordrecht, The Netherlands 2000; pp 107-133.
32. Daugirdas JT, Blake PG, Ing TS (eds). *Handbook of dialysis* (3rd ed). Philadelphia: Lippincott Williams & wilkins, 2001:281-96.
33. Krediet RT. The physiology of peritoneal solute transport and ultrafiltration. In: Gokal R, Khanna R,Krediet R, Nolph K (eds). *Textbook of Peritoneal Dialysis* (2nd ed) Kluwer Academic Publishers, Dordrecht, The Netherlands 2000 pp135-172.
34. Taşkan H. Peritoneal Transport ve Fizyoloji. *Türk Nefroloji Diyaliz ve Transplantasyon Dergisi*; 16 (Ek-2): 2-7, 2007.
35. Kallen RJ. A method for approximating the efficacy of peritoneal dialysis for uremia. *Am. J. Dis. Child.*; 111(2):156-60, 1966.
36. Flessner MF, Dedrick RL, Schultz JS. A distributed model of peritoneal-plasma transport: analysis of experimental data in the rat. *Am. J. Physiol.*; 248: 413-24, 1985.
37. Rippe B. A three-pore model of peritoneal transport. *Perit. Dial. Int.*; 13 (Suppl 2): 35-8, 1993.
38. Oymak O, Akpolat T. *Türk Nefroloji Derneği Yayınları*, İzmir, 2005.
39. *Vademecum-2009*.

40. Tokgöz B. Yeni Periton Diyaliz Solüsyonları. Türk Nefroloji Diyaliz ve Transplantasyon Dergisi; 16 (Ek -2): 57-61, 2007.
41. Bakkaloğlu S A. Yeni Periton Diyaliz Solüsyonları. Türk Nefroloji Diyaliz ve Transplantasyon Dergisi; 10(3):134-139, 2001.
42. Lo WK. Effect of PD Solutions on Patient Outcome. In: Peritoneal Dialysis: A Clinical Update. Ronco C, Dell' Aquila R, Rodighiero MP (eds). Contrib. Nephrol. Basel Karger, 2006, vol 150, pp 90-96.
43. Garcia-Lopez E, Lindholm B, Tranacus A. Biocompatibility of new peritoneal dialysis solutions: clinical experience. Perit. Dial. Int.; 20(Suppl 5): 48-56, 2000.
44. Tranacus A. A long-term study of a bicarbonate/lactate-based peritoneal dialysis solution-clinical benefits. The Bicarbonate/Lactate Study Group. Perit. Dial. Int.; 20(5): 516-23, 2000.
45. Topley N, Kaur D, Petersen MM, Jorres A, Williams JD, Faict D, Holmes CJ. In vitro effects of bicarbonate and bicarbonate-lactate buffered peritoneal dialysis solutions on mesothelial and neutrophil function. J. Am. Soc. Nephrol.; 7(2): 218-24, 1996.
46. Holmes CJ. Pre-clinical biocompatibility testing of peritoneal dialysis solutions. Perit. Dial. Int.; 20(Suppl 5): 5-9, 2000.
47. McIntyre CW. Update on peritoneal dialysis solutions. Kidney Int.; 71: 486-490, 2007.
48. Şen D, Kabakçı G. Kronik böbrek hastalıkları ve kardiyovasküler sistem. Arch. Turk. Soc. Cardiol.; 35(8): 499-507, 2007.
49. Pecoits-Filho R, Stenvinkel P, Wang AY, Heimbürger O, Lindholm B. Chronic inflammation in peritoneal dialysis: the search for the holy grail? Perit. Dial. Int.; 24:327-39, 2004.
50. Winearls C. Clinical Evaluation and Manifestations of Chronic Renal Failure. In: Johnson R, Feehally J, eds. Comprehensive Clinical Nephrology. London: Mosby; 2000:68.1-14.
51. Wanner C, Zimmermann J, Schwedler S, Metzger T. Inflammation and cardiovascular risk in dialysis patients. Kidney. Int.; 61: 99-102, 2002.
52. Rao M, Jaber BL, Balakrishnan VS. Inflammatory biomarkers and cardiovascular risk: association or cause and effect? Semin Dial.; 19: 129-35, 2006.
53. Yılmaz M İ, Eyileten T, Yenicesu M. Kronik Böbrek Hastalığında Yeni Bir Oyuncu: Asimetrik Dimetilarginin (ADMA). Türk Nefroloji Diyaliz ve Transplantasyon Dergisi; 16 (3): 93-101, 2007.

54. Maeda T, Yoshimura T, Okamura H. Asymmetric dimethylarginine, an endogenous inhibitor of nitric oxide synthase, in maternal and fetal circulation. *J. Soc. Gynecol. Investig.*; 10(1): 2-4, 2003.
55. Vallance P, Leiper J. Cardiovascular biology of the asymmetric dimethylarginine: dimethylarginine dimethylaminohydrolase pathway. *Arterioscler. Thromb. Vasc. Biol.* 24: 1023-1030, 2004.
56. Pettersson A, Hedner T, Milsom I. Increased circulating concentrations of asymmetric dimethylarginine (ADMA), an endogenous inhibitor of nitric oxide synthesis, in preeclampsia. *Acta Obstet. Gynecol. Scand.*; 77: 808-813, 1998.
57. Alaçam H. Preeklampside Asimetrik Dimetilarginin(ADMA) ve oksidan antioksidan sistemin sistemin rolü. *Biyokimya Uzmanlık Tezi*, Tez No: 203709, Ankara, 2008.
58. Erdem S, Ünlü A. Asimetrik Dimetilarginin ve Klinik önemi. *Selçuk Tıp Derg.*; 25 (2): 107-115, 2009.
59. Schulze F, Wesemann R, Schwedhelm E, Sydow K, Albsmeier J, Cooke JP, Boger RH. Determination of asymmetric dimethylarginine (ADMA) using a novel ELISA assay. *Clin. Chem. Lab. Med.*; 42 (12): 1377-1383, 2004.
60. Tran CT, Leiper JM, Vallance P. The DDAH/ADMA/NOS pathway. *Atheroscler.*; 4: 33-40, 2003.
61. Siroen MP, van der Sijp JR, Teerlink T, van Schaik C, Nijveldt RJ, van Leeuwen PA. The human liver clears both asymmetric and symmetric dimethyl arginine. *Hepatology*; 41: 559-565, 2005.
62. Leiper JM, Santa Maria J, Chubb A, MacAllister RJ, Charles IG, Whitley GS, Vallance P. Identification of two human dimethylarginine dimethylamino hydrolases with distinct tissue distributions and homology with microbial arginine deaminases. *Biochem J.*; 343: 209-214, 1999.
63. Murray-Rust J, Leiper J, McAlister M, Phelan J, Tilley S, Santa Maria J, Vallance P, McDonald N. Structural insights into the hydrolysis of cellular nitric oxide synthase inhibitors by dimethylarginine dimethylaminohydrolase. *Nat. Struct. Biol.*; 8: 679-683, 2001.
64. Jacobi J, Tsao PS. Asymmetrical dimethylarginine in renal disease: limits of variation or variation of limits? *Am. J. of Nephrol.*; 28: 224-237, 2008.
65. Selçuk MT, Selçuk H, Temizhan A, Maden O, Ulupınar H, Baysal E, Duru E, Şaşmaz A. Plazma asimetrik dimetilarginin (ADMA) düzeyi ve L-arginin/ADMA oranının koroner kollateral gelişimi üzerine etkisi. *Arch. Turk Soc. Cardiol.*; 36(3):150-155, 2008.
66. Buğdaycı G, Serin E. Asimetrik Dimetilarginin (ADMA). *Düzce Tıp Fak. Derg.*; 2: 36-41, 2005.

67. Çakir E, Özcan O, Yaman H, Akgul EO, Bilgi C, Erbil ME, Yesilova, Z. Elevated Plasma Concentration of Asymmetric Dimethylarginine That Is Reduced by Single Dose Testosterone Administration in Idiopathic Hypogonadotropic Hypogonadism Patients. *J. Clinical Endocrinology & Metabolism*; 90 (3):1651–1654, 2004.
68. Cooke JP. ADMA: its role in vascular disease. *Vasc. Med.*; 10: 11-17, 2005.
69. Milstien S, Katusic Z. Oxidation of tetrahydrobiopterin by peroxynitrite: Implications for vascular endothelial function. *Biochem. Biophys. Res. Commun*; 263: 681–684, 1999.
70. Boger RH, Ron ES. L-Arginine improves vascular function by overcoming deleterious effects of ADMA, a novel cardiovascular risk factor. *Altern. Med. Rev.*; 10(1): 14-23, 2005.
71. Kielstein JT, Boger RH, Bode-Boger SM, Schaffer J, Barbey M, Koch KM, Frölich JC. Asymmetric dimethylarginine plasma concentrations differ in patients with end-stage renal disease: relationship to treatment method and atherosclerotic disease. *J. Am. Soc. Nephrol.*; 10(3): 594-600, 1999.
72. Miyazaki H, Matsuoka H, Cooke JP, Usui M, Ueda S, Okuda S, Imaizumi T. Endogenous nitric oxide synthase inhibitor: a novel marker of atherosclerosis. *Circulation*; 99(9):1141-1146, 1999.
73. Zoccali C, Benedetto FA, Maas R, Mallamaci F, Tripepi G, Malatino LS, Böger R, CREED investigators. Asymmetric dimethylarginine, C-reactive protein, and carotid intima-media thickness in end-stage renal disease. *J. Am. Soc. Nephrol.* 13(2):.490-496, 2002.
74. Valkonen VP, Tuomainen TP, Laaksonen R. DDAH gene and cardiovascular risk. *Vasc. Med.*; 10: 45-48, 2005.
75. Zoccali C, Bode-Boger S, Mallamaci F Benedetto F, Tripepi G, Malatino L, Cataliotti A, Bellanuova I, Fermo I, Frölich J, Böger R. Plasma concentration of asymmetrical dimethylarginine and mortality in patients with end-stage renal disease: a prospective study. *Lancet*; 358(9299): 2113-2117, 2001.
76. Cross JM, Donald A, Vallance PJ, Deanfield JE. Wooltson RG, MacAllister RJ. Dialysis improves endothelial function in humans. *Nephrol. Dial. Transplant.* 16(9):1823-1829, 2001.
77. Ueda S, Yamagishi S, Matsumoto Y, Fukami K, Okuda S. Asymmetric dimethylarginine (ADMA) is a novel emerging risk factor for cardiovascular disease and the development of renal injury in chronic kidney disease. *Clin. Exp. Nephrol.*; 11:115–121, 2007.
78. Derici ÜB, Reis KA. Hiperhomosisteinemi ve Kronik Böbrek Yetmezliği. *Türk Nefroloji Diyaliz ve Transplantasyon Dergisi*; I(3): 129-134, 2002.

79. Malinow MR. Homocyst(e)ine and arterial occlusive diseases. *Journal of Internal Medicine*; 236: 603- 617, 1994.
80. Dikmen M. Homosistein Metabolizması ve Hastalıklarla ilişkisi. *Türkiye Klinikleri J. Med. Sci.*; 24: 645-652, 2004.
81. Guldener CV, Robinson K. Homocysteine and Renal disease. *Sem. Thrombos. Hemostasis.*; 26(3): 313-324, 2000.
82. Lentz SR, Roman N, Rodionov RN, Dayal S. Hyperhomocysteinemia, endothelial dysfunction, and cardiovascular risk: the potential role of ADMA. *Atherosclerosis Supplements*; 4: 61–65, 2003.
83. Tuncer A. Normal Diyet ve Metiyoninden Zengin Diyetle Beslenen Sıçanlarda Serum Asimetrik Dimetilarginin (ADMA) Düzeyleri Üzerine Vitamin E, Vitamin C, Vitamin B6 ve Folik Asidin Etkileri. Doktora Tezi. Tez No: 203431, Edirne-2008.
84. Güngören M T. Mersin Bölgesinde Vitamin B12 ve Folik Asit Düzeylerine Ait Referans Aralıkları. Biyokimya Uzmanlık Tezi. Tez No: 203769, Mersin-2008.
85. Coşkun T. B12 Vitamini. *Katkı Pediatri Dergisi*; 25: 419-33, 2003.
86. Akın F. Konya Bölgesinde Vitamin B12'nin Normal Serum Değerleri. Çocuk Hastalıkları Uzmanlık Tezi, Tez No: 195807, Konya-2007.
87. Davey Smith G, Ebrahim S: Folate supplementation and cardiovascular disease. *Lancet*; 366: 1679–1681, 2005.
88. AHA/CDC Scientific Statement: Markers of Inflammation and Cardiovascular Disease-Application to clinical and public health practice. *Circulation*; 107: 499-511, 2003.
89. Bassuk SS, Rifai N, Ridker PM. Highsensitivity C-reactive protein: Clinical importance. *Curr. Probl. Cardiol.*; 29: 439-93, 2004.
90. Arici M. Walls J. End-stage renal disease, atherosclerosis and cardiovascular mortality: Is C-reactive protein the missing link? *Kidney Int.*; 59: 407-14, 2001.
91. Yalin S, Sahin NO, Comelekoglu U, Yalin E, Bagis S, Hatungil R, Dincer Kaya N. Chronic cadmium exposure affects the antioxidant defense system in heart of ovariectomized rats. *J. of the Bulgarian Pharma. Sci. Soc.*; 1: 114-7, 2005.
92. Hatungil R, Yalin S, Comelekoglu U, Bagis S, Sahin NO, Arslan H, Eroglu P, Berköz M. Cadmium induced changes in lipid peroxidation and antioxidant status in brain of ovariectomized rats. *Asian. J. Chem.*; 18: 1467-73, 2006.
93. Berköz M, Yalın S. Normal ve preeklampitik gebelerde lipid peroksidasyonu ve antioksidan aktivite. *ADÜ Tıp Fakültesi Dergisi*; 10(2) : 53-58, 2009.

94. Little RE, Gladen BC. Levels of lipid peroxides in uncomplicated pregnancy: a review of the literature. *Reprod.Toxicol.*; 13:347-52, 1999.
95. Verit FF, Erel O, Sav M, Çelik N, Çadırcı D. Oxidative stress is associated with clinical severity of nausea and vomiting of pregnancy. *Am. J. Perinat.*; 24: 545-8, 2007.
96. Kaya H, Polat F, Odabaş AR, Çetinkaya R, Kiki İ. Kronik Hemodiyaliz Hastalarında Lipid Peroksidasyonu. *Türk Nefroloji Diyaliz ve Transplantasyon Dergisi*; 2: 90-94, 2000.
97. Memişoğulları R. Diyabette Serbest Radikallerin Rolü ve Antioksidanların Etkisi. *Düzce Tıp Fak. Derg.*; 3: 30-39, 2005.
98. Öğüş E, Yılmaz FM, Yılmaz H, Duranay M, Yücel D. Hemodiyaliz ve Periton Diyalizi Hastalarında Serum Malondialdehit Düzeyleri ve Oksidasyona Yatkınlık. *T. Klin. J. Med. Sci.*; 24: 316-322, 2004.
99. Tokman F. Sigara İçen Gebelerin Kordon Kanında Kardiyak Troponin I, Homosistein, E Vitamini ve Malondialdehit Düzeyleri. Yüksek Lisans Tezi, Tez No: 229865, Eskişehir-2009.
100. Jones CE, Darcy CJ, Woodberry T, Anstey NM, McNeil YR. HPLC analysis of asymmetric dimethylarginine, symmetric dimethylarginine, homoarginine and arginine in small plasma volumes using a Gemini-NX column at high pH. *Journal of Chromatography B*; 878: 8–12, 2010.
101. Wu G, Meininger CJ. Analysis of citrulline, arginine, and methylarginines using high-performance liquid chromatography. *Methods Enzymol.*; 440: 177-89, 2008.
102. Zoccali C. Endothelial Damage, Asymmetric Dimethylarginine and Cardiovascular Risk in End-Stage Renal Disease. *Blood Purif.*; 20: 469–472, 2002.
103. Atasoyu EA, Ünver S, Nalbant S, Evrenkaya TR. Hemodiyaliz Hastalarında Geleneksel ve Yeni Ateroskleroz Belirteçleri Arasındaki İlişki. *Türk Nefroloji Diyaliz ve Transplantasyon Dergisi*; 14 (1): 32-37, 2005.
104. Vallance P, Leone A, Calver A, Collier J, Moncada S. Accumulation of an endogenous inhibitor of nitric oxide synthesis in chronic renal failure. *Lancet* 339(8793): 572-575, 1992.
105. MacAllister RJ, Parry H, Kimoto M, Ogawa T, Russell RJ, Hodson H, Whittle GJ, Vallance P. Regulation of nitric oxide synthesis by dimethylarginine Dimethylaminohydrolase. *British Journal of Pharmacology*; 119: 1533-1540, 1996.
106. Kielstein JT, Boger RH, Bode-Boger SM, Frolich JC, Haller H, Ritz E, Fliser D. Marked increase of asymmetric dimethylarginine in patients with incipient primary chronic renal disease. *J. Am. Soc. Nephrol.*; 13(1): 170-176, 2002.

- 107.** Fliser D, Kielstein JT, Haller H, Bode-Bogge SM. Asymmetrical dimethylarginine: a cardiovascular risk factor in renal disease? *Kidney Int. Suppl.*; 63: 37-40, 2003.
- 108.** Tojo A, Welch WJ, Bremer V, Kimoto M, Kimura K, Omata M, Ogawa T, Vallance P, Wilcox CS. Colocalization of demethylating enzymes and NOS and functional effects of methylarginines in rat kidney. *Kidney Int.*; 52:1593-1601, 1997.
- 109.** Nijveldt RJ, Teerlink T, van Guldener C, Prins HA, Van Lambalgen AA, Stehouwer CA, Rauwerda JA, Van Leeuwen PM. Handling of asymmetrical dimethylarginine and symmetrical dimethylarginine by the rat kidney under basal conditions and during endotoxaemia. *Nephrol. Dial. Transplant.*; 18: 2542-2550, 2003.
- 110.** Nijveldt RJ, Van Leeuwen PA, Van Guldegener C, Stehouwer CD, Rauwerda JA, Teerlink T. Net renal extraction of asymmetrical (ADMA) and symmetrical (SDMA) dimethylarginine in fasting humans. *Nephrol Dial Transplant*; 17: 1999-2002, .2002.
- 111.** Kielstein JT, Frolich JC, Haller H, Fliser D. ADMA (asymmetric dimethylarginine): an atherosclerotic disease mediating agent in patients with renal disease? *Nephrol Dial Transplant.*; 16: 1742-1745, 2001.
- 112.** Pinkau T, Hilgers KF, Veelken R, Mann JF. How does minor renal dysfunction influence cardiovascular disease? *J. Am. Soc. Nephrol.*; 15:517,523, 2004.
- 113.** Kielstein JT, Bode-Bogge SM, Frölich JC, Haller H, Böger RH. Relationship of asymmetric dimethylarginine to dialysis treatment and atherosclerotic disease. *Kidney International.*; 59: 9–13, 2001.
- 114.** Anderstam B, Katzarski K, Bergström J. Serum levels of NG, NG-dimethyl-L-arginine, a potential endogenous nitric oxide inhibitor in dialysis patients. *J. Am. Soc. Nephrol.*; 8:1437-1442, 1997.
- 115.** Schmidt RJ, Yokota S, Tracy TS, Sorkin MI, Baylis C. Nitric oxide production is low in end-stage renal disease patients on peritoneal dialysis. *Am. J. Physiol. Renal Physiol.*; 276:794-797, 1999.
- 116.** Iyidogan YO, Oner P, Kocak H, Gurdol F, Bekpinar S, Unlucerci Y, Caliskan Y, Demircan PC, Kocak T, Turkmen A. Dimethylarginines and inflammation markers in patients with chronic kidney disease undergoing dialysis. *Clin. Exp. Med.*; 9: 235–241, 2009.
- 117.** Ebinç FA, Erten Y, Ebinç H, Pasaoglu H, Demirtas C, Taçoş G, Mutluay R, Koç E, Derici U, Reis KA, Bali M, Arinsoy T, Sindel Ş. The Relationship among Asymmetric Dimethylarginine (ADMA) Levels, Residual Renal Function, and Left Ventricular Hypertrophy in Continuous Ambulatory Peritoneal Dialysis Patients. *Renal Failure*; 30:401–406, 2008.

118. Mortier S, Faict D, Lameire NH, De Vriese AS. Benefits of switching from a conventional to a low-GDP bicarbonate/lactate-buffered dialysis solution in a rat model. *Kidney International*; 67: 1559–1565, 2005.
119. Demirtaş S, Nergizoğlu G, Karaca L. Son dönem böbrek yetmezliği olan hastalarda homosistein düzeyi ile diyaliz teknikleri ilişkisinin incelenmesi. *Türk Klinik Biyokimya Derg.*; 1: 7-14, 2003.
120. Bakkaloğlu S A. Homosistein ve Kronik Böbrek Yetmezliği. *Türk Nefroloji Diyaliz ve Transplantasyon Dergisi*; II(2): 68-73, 2002.
121. Massy ZA, Ceballos I, Chadefaux-Latscha B, Nguyen-Khao T, Descamps-Latscha B, Driieke T, Jungers P. Homocysteine, oxidative stress, and endothelium function in uremic patients. *Kidney Int. Suppl.* 59: 243-245, 2001.
122. Moustapha A, Naso A, Nahlawi M, Gupta A, Arheart KL, Jacobsen DW, Robinson K, Dennis VW. Prospective study of hyperhomocysteinemia as an adverse cardiovascular risk factor in end-stage renal disease. *Circulation*; 97: 138-141, 1998.
123. Merouani A, Genest J, Rozen R, Lambert M, Mitchell GA, Dubois J, Robitaille P. Cerebral vascular complications in a cystinotic uremic child. *Pediatr. Nephrol.*; 13: 73-76, 1999.
124. Bostom AG, Shemin D, Lapane KL, Sutherland P, Nadeau MR, Wilson PWF, Yoburn D, Bausserman L, Tofler G, Jacques PF, Selhub J, Rosenberg IH. Hyperhomocysteinemia, hyperfibrinogenemia, and lipoprotein (a) excess in maintenance dialysis patients.: A matched case-control study. *Atherosclerosis*; 125: 91-101, 1996.
125. Arnadottir M, Berg AL, Hegbrant J, Huitberg B. Influence of haemodialysis on plasma total homocysteine concentration. *Nephrol. Dial. Transplant.*; 14:142-146, 1999.
126. Spence JD, Cordy P, Kortas C, Freeman D. Effect of usual doses of folate supplementation on elevated plasma homocysteine in hemodialysis patients: No difference between 1 and 5 mg daily. *Am. J. Nephrol.*; 19: 405-410, 1999.
127. Moustapha A, Gupta A, Robinson K, Arheart K, Jacobsen DW, Schreiber MJ, Dennis VW. Prevalence and determinants of hyperhomocysteinemia in hemodialysis and peritoneal dialysis. *Kidney Int.*; 55: 1470-1475, 1999.
128. Memişoğulları R, Çayır K, Keleş M, Akçay F. Plasma Homocysteine and Malondialdehyde Levels in Patients with ESRD and The Effect of Hemodialysis on These Parameters. *Türk Biyokimya Derg.*; 29 (4): 282-285, 2004.
129. Dülger H, Gür T, Sayarlıoğlu H, Şekeroğlu MR, Erkoç R, Beğenik H. Hemodiyaliz hastalarında homosistein düzeyleri ve lipid profili. *Türkiye Klinikleri J. Med. Sci.*; 27: 491-495, 2007.

130. Aksoy ŞN, Geyikli İ, Saygılı Eİ. Sağlıklı Kişilerde Plazma Homosistein Düzeyinin Belirleyicileri. *Türk Biyokimya Derg.* 31 (4): 175–181, 2006.
131. Guldener CV, Robinson K. Homocysteine and Renal disease. *Sem. Thrombos. Hemostasis.*; 26(3): 313-324, 2000.
132. Çetinkaya R, Odabaş AR, Aktaş E, Selçuk Y. Kronik Hemodiyaliz Hastalarında Hemodiyaliz Yeterliliğinin Homosistein Düzeylerine Etkisi. *Türk Nefroloji Diyaliz ve Transplantasyon Derg.*; 10(4):219-222, 2001.
133. Uslu S, Çolak Ö, Demir TA, Berber A, Özdemir G, Alataş Ö. Hemodiyaliz Hastalarında Kardiyak Belirteçler ve İz Elementler. *Türk Klinik Biyokimya Derg.*; 3(3): 85-93, 2005.
134. Friedman AN, Bostom AG, Selhub J, Levey AS, Rosenberg IH. The kidney and homocysteine metabolism. *J. Am. Soc. Nephrol.*; 12: 2181-2189, 2001.
135. Dennis VW, Robinson K. Homocysteinemia and vascular disease in end stage renal disease. *Kidney Int.*; 57(50suppl): 11-17, 1996.
136. Stam F, Guldener CV, Wee PM, Jakobs C, Meer KD, Stehouwer CDA. Effect of folic acid on methionine and homocysteine metabolism in end-stage renal disease. *Kidney Int.*; 67: 259-264, 2005.
137. Righetti M, Ferrario GM, Milani S, Serbelloni P, Rosa LL, Uccellini M, Sessa A. Effect of folic acid treatment on homocysteine levels and vascular disease in hemodialysis patients. *Med. Sci. Monit.*; 9(4): 137-147, 2003 .
138. Obeid R, Kuhlmann MK, Köhler H, Herrmann W. Response of homocysteine, cystathionine and methylmalonic acid to vitamin treatment in dialysis patients. *Cin. Chem.*; 51(1): 196-201. 2005.
139. Poçan B, Uçar E, Kuvandık G, Borazan A, Güven O, Gürsürer M, Camızcı R, Ünsal B, Sökmen Ç, İlikhan S. Sürekli Ayaktan Periton Diyalizi Uygulanan Hastalarda Koroner Arter Hastalığı Risk Faktörleri. *Türk Nefroloji Diyaliz ve Transplantasyon Derg.*; 17(3): 106-112, 2008.
140. Vallance P. The asymmetrical dimethylarginine/dimethylarginine dimethylaminohydrolase pathway in the regulation of nitric oxide production. *Clin. Sci.*; 100: 159–60, 2001.
141. Stühlinger MC, Tsao PS, Her JH, Kimoto M, Balint RF, Cooke JP. Homocysteine impairs the nitric oxide synthase pathway: role of asymmetric dimethylarginine. *Circulation*; 104: 2569–75, 2001 .
142. Böger RH, Sydow K, Borlak J, Thum T, Lenzen H, Schubert B, Tsikas D, Bode-Böger SM. LDL cholesterol upregulates synthesis of asymmetric dimethylarginine (ADMA) in human endothelial cells. Involvement of S-adenosylmethionine-dependent methyltransferases. *Circ. Res.*; 87: 99-105, 2000.

143. Beltowski J, Kêdra A. Asymmetric dimethylarginine (ADMA) as a target for pharmacotherapy. *Pharmacological Reports*; 58;159-178, 2006.
144. Böger RH, Bode-Böger SM, Sydow K, Heistad DD, Lentz SR: Plasma concentration of asymmetric dimethylarginine, an endogenous inhibitor of nitric oxide synthase, is elevated in monkeys with hyperhomocyst(e)inemia or hypercholesterolemia. *Arterioscler. Thromb. Vasc. Biol.*; 20: 1557–1564, 2000.
145. Sydow K, Schwedhelm E, Arakawa N, Bode-Böger SM, Tsikas D, Hornig B, Frölich JC, Böger RH: ADMA and oxidative stress are responsible for endothelial dysfunction in hyperhomocyst(e)inemia: effects of L-arginine and B vitamins. *Cardiovasc. Res.*; 57: 244–252, 2003.
146. Ziegler S, Mittermayer F, Plank C, Minar E, Wolzt M, Schernthaner GH: Homocyst(e)ine-lowering therapy does not affect plasma asymmetrical dimethylarginine concentrations in patients with peripheral artery disease. *J. Clin. Endocrinol. Metab.*; 90: 2175–2178, 2005.
147. Holven KB, Haugstad TS, Holm T, Aukrust P, Ose L, Nenseter MS: Folic acid treatment reduces elevated plasma levels of asymmetric dimethylarginine in hyperhomocysteinaemic subjects. *Br. J. Nutr.*; 89: 359–363, 2003.
148. Çetinkaya R, Uyanık A, Keleş M, Kiki İ, Odabaş AR. Kronik Hemodiyaliz Hastalarında Diyaliz Yeterliliği ile C-Reaktif Protein Düzeyleri Arasındaki İlişki. *A.Ü.T.D.*; 36: 31-34, 2004.
149. Yılmaz Y, Öngen Z. Lipit dışı risk faktörlerinin aterosklerozda önemi: C-Reaktif Protein odaklı bir değerlendirme. *Türk Kardiyoloji Dern. Arş.*; 37(Suppl 4): 7-13, 2009.
150. Busch M, Franke S, Müller A, Wolf M, Gerth J, Ott U, Niwa T, Stein G. Potential risk factors in chronic kidney disease: AGEs, total homocysteine and metabolites, and the C-reactive protein. *Kidney. Int.*;66;338-347, 2004.
151. Zimmermann J, Herrlinger S, Pruy A, Metzger T, Wanner C: Inflammation enhances cardiovascular risk and mortality in hemodialysis patients. *Kidney. Int.*; 55: 648-658, 1999.
152. Şişman AR, Küme T, Akan P, Tuncel P. C-Reaktif Protein: Klinik önem, ölçüm Yöntemlerindeki Gelişmeler, Preanalitik ve Analitik Değişkenlikler. *Türk Klinik Biyokimya Derg.*; 5(1): 33-41, 2007.
153. Akay H, Yılmaz FM, Duranay M, Altay M, Çelik N. Kronik periton diyalizi ve hemodiyaliz hastalarında homosistein ve CRP. *Türk Nefroloji Diyaliz ve Transplantasyon Derg.*;16 (2): 73-76, 2007.
154. Köken T, Kahraman A, Setreser M, Gökçe Ç. Hemodiyaliz ve oksidatif stres, *Kocatepe Tıp Derg.*; 5: 9-12, 2004.

155. Kaya E. Sigara içen ve içmeyen hemodiyaliz hastalarında eritrositlerin in vitro oksidasyonuna duyarlılığı, Yüksek lisans tezi, Van, 2006
156. Akkuş İ. Serbest radikaller ve fizyopatolojik etkileri, Mimoza yayınları, Konya, 1995.
157. Lim PS., Wang NP., Lu TC., Wang TH., Hsu WM., Chan EC., Hung WR., Yang CC., Kuo IF., Wei YH.: Evidence for alterations in circulating low-molecular weight antioxidence and increased lipid peroxidation in smokers on hemodialysis. *Nephron*; 88:127-133, 2001.
158. Srour MA., Bilto YY, Juma M. Susceptibility of erythrocytes from non-insulin-dependent diabetes mellitus and hemodialysis patients, cigarette smokers and normal subjects to in vitro oxidative stres and loss of deformability, *Clinical Hemorheology and Microcirculation*; 22:173-180, 2000.
159. Chen MF., Chang Cl., Liou SY. Increase in resting levels of superoxide anion in the whole blood of uremic patients on chronic haemodialysis. *Blood Purif.*; 16: 290-300, 1998.
160. Çeliker H., Elkiran B., İlhan N., Günal A. İ., Doğukan A.: Hemodiyaliz ve periton diyalizinin oksidatif stres parametreleri üzerine etkisi *Türk nefroloji diyaliz ve transplantasyon Derg.*; 10(2): 88-92, 2001.
161. Durak İ., Akyol Ö., Başeşme E., Canbolat O., Kavutçu M. Reduced erythrocyte defense mechanisms against free radical toxicity in patients with chronic renal failure. *Nephron.*; 66: 76-80, 1994.
162. Ögüş E., Yılmaz FM., Durunay M., Yücel D. Hemodiyaliz ve Periton Hastalarında Serum Malondialdehid Düzeyleri ve oksidasyona yatkınlık, *T. Klin. J. Med. Sci.*; 24:316-322, 2004.
163. Samouilidou E., Grapsa E. Effect of dialysis on plazma total antioxidant capacity and lipid peroxidation products in patients with end-stage renal failure, *Blood Purif.*; 21:209-212, 2003.
164. Dursun E., Ozben T., Suleymanlar G., Dursun B., Yakuboglu G. Effect of hemodialysis on the oxidative stress and antioxidants. *Clin. Chem. Lab. Med.*; 40: 1009-13, 2002.
165. Erdoğan C., Unlucerci Y., Türkmen A., Kuru A., Çetin O., Bekpınar S. The evaluation of oxidative stress in patients with chronic renal failure. *Clin. Chim. Acta.*; 322:157-61, 2002.
166. Guy B., Yaakov G., Rafael M N. Compositional and Oxidative Analysis in the Saliva and Serum of redialysis Chronic Kidney Disease Patients and End-stage Renal Failure Patients on Peritoneal Dialysis. *Therapeutic Apheresis and Dialysis*; 12(2): 164–170, 2008.

167. Maile E., Buch T., Grone HJ. Myeloperoxidase in kidney disease, *Kidney International*; 64: 1956-1967, 2003.
168. Yazıcı C., Köse K. Kronik böbrek yetmezliğinde oksidatif stres ve biyomarkırları, *Nefroloji Dergisi*, 13 (3), 117-124, 2004.
169. Özden M., Meral H., Akaydın D., Çetinalp P., Kalender B.: Erythrocyte glutathione peroxidase activity plasma malondialdehyde and erythrocyte glutathione levels in hemodialysis and CAPD patients,. *Clin. Biochem.*; 35: 269-273, 2002.
170. Chen JB., Lin TK., Liou CW., Liao SC., Lee LC., Wang PW., Tiao MM. Correlation of oxidative stress biomarkers and peritoneal urea clearance with mitochondrial DNA copy number in continuous ambulatory peritoneal dialysis patients. *Am. J. Nephrol.*; 28(5): 853-9, 2008.
171. Demirci Ş. Periton diyalizi ile tedavi edilen hipertansiyona sahip kronik böbrek yetmezlikli hastalarda oksidatif stresin önemi. *Biyokimya Uzmanlık Tezi. Tez No: 242113, Van-2009.*
172. Zhang WZ, Venardos K, Finch S., Kaye DM. Detrimental effect of oxidized LDL on endothelial arginine metabolism and transportation. *The International Journal of Biochemistry & Cell Biology*; 40 :920–928, 2008.
173. Ito A, Tsao PS, Adimoolam S, Kimoto M, Ogawa T, Cooke JP. Novel mechanism for endothelial dysfunction: dysregulation of dimethylarginine dimethylaminohydrolase. *Circulation*; 99: 3092–3095, 1999.
174. Wang D, Strandgaard S, Iversen J, Wilcox CS. Asymmetric dimethylarginine, oxidative stress, and vascular nitric oxide synthase in essential hypertension. *Am. J. Physiol. Regul. Integr. Comp. Physiol.*; 296: 195–200, 2009.
175. Koçak H, Gümüşlü S, Şahin E, Ceken K, Göçmen YA, Yakupoğlu G, Ersoy F, Tuncer M. Advanced oxidative protein products are independently associated with endothelial function in peritoneal dialysis patients. *Nephrology*; 14: 273–280, 2009.

## 10.ÖZGEÇMİŞ

1977 yılında Konya ilinin Yeniceoba Kasabasında doğdum. İlkokulu Yeniceoba'da tamamladıktan sonra orta ve lise öğrenimimi Ankara'da tamamladım. 1994 yılında Selçuk Üniversitesi Tıp Fakültesine başlayarak 2000 yılında mezun oldum. 2000-2005 yılları arasında Çankırı, Kastamonu ve Van illerinde pratisyenlik yaptıktan sonra 2005 yılında Yüzüncü Yıl Üniversitesi Tıp Fakültesinde Biyokimya ABD'da uzmanlık eğitimine başladım. Evli ve bir çocuk annesiyim.