



**İLERİ DÜZEY BÖBREK YETMEZLİKLİ HEMODİYALİZ
HASTALARINDA, HEMODİYALİZ GEÇMİŞİ İLE NÖTROFİL/
LENFOSİT, HSCR/ ALBÜMİN, ALBÜMİN/ GLOBÜLİN,
TROMBOSİT/ LENFOSİT ORANLARI VE SERUM OKSİDAN-
ANTİOKSİDAN BELİRTEÇLERİN İLİŞKİSİNİN İNCELENMESİ**

Nadir Bilgin AKGÜL

TİBBİ BİYOKİMYA ANABİLİM DALI

**Tez Danışmanı
Prof. Dr. Elif GÜREL**

Doktora Tezi – 2024

**T.C.
İNÖNÜ ÜNİVERSİTESİ
SAĞLIK BİLİMLERİ ENSTİTÜSÜ**

**İLERİ DÜZEY BÖBREK YETMEZLİKLİ HEMODİYALİZ HASTALARINDA,
HEMODİYALİZ GEÇMİŞİ İLE NÖTROFİL/ LENFOSİT, HSCRİP/ ALBUMİN,
ALBUMİN/ GLOBULİN, TROMBOSİT/ LENFOSİT ORANLARI VE SERUM
OKSİDAN- ANTİOKSİDAN BELİRTEÇLERİN İLİŞKİSİNİN İNCELENMESİ**

Nadir Bilgin AKGÜL

**Tıbbi Biyokimya Anabilim Dalı
Doktora Tezi**

**Tez Danışmanı
Prof. Dr. Elif GÜREL**

Bu Araştırma İnönü Üniversitesi Bilimsel Araştırma Projeleri Birimi
Tarafından 2021/ 174 Proje numarası ile desteklenmiştir

**MALATYA
2024**

T.C.
İNÖNÜ ÜNİVERSİTESİ
Sağlık Bilimleri Enstitüsü Müdürlüğüne

ETİK BEYANI

İnönü Üniversitesi Sağlık Bilimleri Enstitüsü Tez Yazım Kurallarına uygun olarak Prof. Dr. Elif GÜREL danışmanlığında hazırlayıp sunduğum “İleri Düzey Böbrek Yetmezlikli Hemodiyaliz Hastalarında, Hemodiyaliz Geçmişi ile Nötrofil/ Lenfosit, HSCR/ Albumin, Albumin/ Globulin, Trombosit/ Lenfosit Oranları ve Oksidan– Antioksidan Belirteçlerin İlişkisinin İncelenmesi” başlıklı Yüksek Lisans Tezi içinde elde ettiğim verileri, bilgileri, belgeleri akademik ve etik kurallar çerçevesinde elde ettiğimi, değerlendirme ve sonuçları bilimsel etik ve ahlak kurallarına uygun olarak sunduğumu, tezimde yararlandığım eserlere bilimsel kurallara uygun atıfta bulunarak kaynak gösterdiğimi, tezimin özgün olduğunu, tezimin çalışma ve yazımında patent ve telif haklarını ihlal edici bir davranışımın olmadığını, aksi bir durumda aleyhime doğabilecek tüm hak kayıplarını kabullendiğimi beyan ederim./...../20...

Nadir Bilgin AKGÜL
İmza

İÇİNDEKİLER

ÖZET	vii
ABSTRACT.....	viii
SİMGELER VE KISALTMALAR DİZİNİ	ix
ŞEKİLLER DİZİNİ	xiii
TABLolar DİZİNİ.....	xiv
1. GİRİŞ	1
2. GENEL BİLGİLER	5
2.1. Son Dönem Böbrek Yetmezliği	5
2.2. Hemodiyaliz.....	7
2.2.1. C-Reaktif Protein (CRP).....	7
2.2.2. Albumin	7
2.3. Nötrofil Lenfosit Oranı (NLR) ve Trombosit Lenfosit Oranı (PLR).....	8
2.4. Albumin Globulin Oranı (AGR).....	9
2.5. Çinko.....	9
2.6. Selenyum	10
2.7. Antioksidanlar.....	10
2.7.1. Endojen Antioksidanlar	11
2.7.2. Eksojen Antioksidanlar.....	17
2.8. Serbest Radikaller	18
2.8.1. Serbest Radikal Kaynakları.....	19
2.8.2. Serbest Radikallerin Yararları	20
2.8.3. Serbest Radikallerin Zararları	21
2.8.4. Reaktif Oksijen Türleri	22
3. MATERYAL METOT	24
3.1. Redükte Glutasyon (GSH) Düzeyinin Ölçümü	25
3.2. Malondialdehid (MDA) Düzeyinin Ölçümü.....	25
3.3. Süperoksit Dismutaz (SOD) Aktivitesinin Ölçümü.....	25
3.4. Nitrik Oksit (NO) Düzeyinin Ölçümü	25
3.5. Glutasyon S-Transferaz (GST) Aktivitesinin Ölçümü	26
3.6. Total Oksidan Kapasitenin (TOS) Ölçümü	26
3.7. Total Antioksidan Kapasitenin (TAS) Ölçümü	26

3.8. Tiyo1-Disülfıt Dengesinin Ö1çümü	26
3.9. β2 Mikrolobulin Düzeyinin Ö1çümü	26
3.10. Çınko (Zn) ve Selenyum (Se) Miktarlarının Ö1çümü	27
3.11. Vitamin (A ve E vitaminleri) Düzeylerinin Ö1çümü	27
4. BULGULAR.....	28
5. TARTIŞMA	43
6. SONUÇ VE ÖNERİLER.....	53
KAYNAKLAR	55
EKLER.....	72
EK-1. Özgeçmiş.....	72
EK-2. Etik Kurul Kararı.....	73



TEŐEKKÖR

Doktora eğitimim boyunca bana desteğini esirgemeyen ve Necmettin Erbakan üniversitesinden yatay geğişle İnönü üniversitesine gelmemi sağlayan değerli danışman hocam Prof. Dr. Elif GÜREL'e, daha yolun başında tıbbi biyokmiya doktorası yapmam noktasında beni teşvik eden Dr. Öğr. Üyesi Muhittin ÖNDERCİ'ye, tez konumun belirlenmesinde bana yardım eden Doç. Dr. İsamil Gürkan ÇIKIM'a ve tez konumun şekillenmesinde değerli tavsiyelerine başvurduğum Prof. Dr. Yusuf TÖRKÖZ'e, laboratuvar çalışmaları sırasında bana yardımcı olan Muhammed Mehdi ÜREMİŐ ve Nuray ÜREMİŐ'e, her zaman desteklerini esirgemeyen Tıbbi Biyokimya doktora öğrencileri arkadaşlarım Nurcan, Emine ve Meral hanımlara, bölüm sekreterimiz Didem hanıma, her türlü konuda bana yardımcı olan sevgili Sibel ONUR, Ümit APAK ve tüm sağlık bilimleri enstitüsü çalışanlarına, doktora eğitimim boyunca hep beni teşvik eden dostum Rifat Cesur BOZAT'a, Malatya'ya her gittiğimde bana kendi evimdeymiőim gibi hissettiren saygıdeğer ahiretliğim Mazhar ERDAL ve çok kez evine misafir olduğum kardeş bildiğim Fikret TOPAL ve ailesine, doktora eğitimim boyunca her türlü maddi ve manevi desteklerini arkamda hissettiğim, motivasyon kaynağım biricik eşime, tezin yazım aşamasında bana yardımcı olan kızım Melike'ye, diğer kızım Ahsennur'a, evde çalışmama izin verdikleri için küçük kızım Asel ve oğlum Muhammed Emin'e çok teşekkür ederim.

ÖZET

İleri Düzey Böbrek Yetmezlikli Hemodiyaliz Hastalarında, Hemodiyaliz Geçmişi ile Nötrofil/ Lenfosit, hsCRP/ Albumin, Albumin/ Globulin, Trombosit/ Lenfosit Oranları ve Serum Oksidan – Antioksidan Belirteçlerin İlişkisinin İncelenmesi

Amaç: Çalışmamızda, İleri düzey böbrek yetmezlikli hemodiyaliz hastalarında, hemodiyaliz uygulama süresi ile Nötrofil/Lenfosit Oranı (NLR), CRP/Albumin Oranı (CAR), Albümin/Globülin Oranı (AGR) ve Plaketalet/Lenfosit Oranı (PLR) ile serum oksidan ve antioksidan belirteçlerin ilişkisinin incelenmesi; hemodiyaliz uygulanan hastaların enfeksiyon ve diğer hastalıklara yatkınlığının antioksidan kapasite, Se, Zn gibi eser elementlerin yanısıra Vitamin A ve Vitamin E düzeyleri ile ilişkisinin araştırılması amaçlanmaktadır. İncelenmesi planlanan parametrelerin SDBY tanılı olup Hemodiyaliz tedavisi uygulanan hastalar ile ilişkisi olduğu düşünülmekte ve bu konuda literatürde bazı bilimsel çalışmalara rastlanmaktadır. Çalışmamızda değerlendirilmesi düşünülen parametrelerin kısım kısım çalışıldığı literatürde mevcut olup tamamının aynı anda birlikte değerlendirildiği bir çalışma olmadığı için elde edilecek sonuçların bu alanda önemli katkı sağlayacağı düşünülmektedir.

Materyal ve Metot: Çalışmaya ileri düzeyli böbrek yetmezlikli olup hemodiyaliz uygulanan 72 hasta 4 gruba ayrılarak başlandı. HsCRP, Albumin, Globulin, Nötrofil, Lenfosit ve Trombosit değerleri otoanalizör cihazında, Zn ve Se elementlerinin serum düzeyleri AAS metoduyla, A ve E Vitaminlerinin ölçümü ise LC-MS spektrofotometri yöntemiyle yapıldı. GSH, MDA, SOD, NO, GST aktiviteleri standardize edilmiş manuel çalışma prensiplerine göre; TAS, TOS, Total Tiyol, Nativ Tiyol ve $\beta 2$ Mikroglubulin düzeyleri de ticari kitler kullanılarak çalışıldı.

Bulgular: Yapmış olduğumuz çalışmada hemodiyaliz tedavisi uygulanan hastalarda uygulama süresi uzadıkça GSH, Total tiyol ve Nativ Tiyol değerlerinde artışlar gözlemledik ve bu artışlar literatür ile uyumluydu. Bunların dışındaki verilerde istatistiki olarak bir anlamlılık bulunmadı.

Sonuç: Kronik böbrek yetmezlikli olup hemodiyaliz uygulanan hastalarda elde ettiğimiz verilerde gruplar arasında GSH, Total tiyol ve Nativ Tiyol değerlerinde bir artış görüldü. Bu artışlar diyaliz süresi uzadıkça vücutta non-enzimatik antioksidan kapasite artışı şeklinde koruyucu bir kompenzasyon (telafi) mekanizmasının gelişmiş olabileceğini bizlere göstermektedir.

Anahtar kelimeler: Antioksidan, AGR, CAR, NLR, PLR, hemodiyaliz, inflamasyon, Vitamin A, Vitamin E, Se, Zn

ABSTRACT

Investigation of the Relationship Between Hemodialysis History and Neutrophil/Lymphocyte, hsCRP/ Albumin, Albumin/ Globulin, Platelet/ Lymphocyte Ratios and Serum Oxidant – Antioxidant Markers in Hemodialysis Patients with Advanced Renal Failure

Aim: In our study, we examined the relationship between hemodialysis application time and Neutrophil/Lymphocyte Ratio (NLR), CRP/Albumin Ratio (CAR), Albumin/Globulin Ratio (AGR) and Platelet/Lymphocyte Ratio (PLR) and serum oxidant and antioxidant markers in hemodialysis patients with advanced renal failure; It is aimed to investigate the relationship between the susceptibility to infection and other diseases of patients undergoing hemodialysis and the levels of antioxidant capacity, trace elements such as Se and Zn, as well as Vitamin A and Vitamin E. The parameters planned to be examined are thought to be related to patients diagnosed with ESRD and receiving Hemodialysis treatment, and some scientific studies on this subject can be found in the literature. It is available in the literature that the parameters considered to be evaluated in our study are studied in parts but since there is no study in which all of them are evaluated together at the same time, it is thought that the results obtained will make a significant contribution to this field.

Material and Method: The study started by dividing 72 patients with advanced renal failure and receiving hemodialysis into 4 groups. HsCRP, Albumin, Globulin, Neutrophil, Lymphocyte and Platelet values were measured on the autoanalyzer device, serum levels of Zn and Se elements were measured by the AAS method, and Vitamins A and E were measured by the LC-MS spectrophotometry method. GSH, MDA, SOD, NO, GST activities according to standardized operating principles; TAS, TOS, Total Thiol, Native Thiol and β 2 Microglobulin levels were also studied using commercial kits.

Results: In our study, we observed increases in GSH, Total Thiol and Native Thiol values in patients receiving hemodialysis treatment as the application period increased, and these increases were compatible with the literature. No statistical significance was found in the data other than these.

Conclusion: In the data we obtained in patients with chronic renal failure who underwent hemodialysis, an increase in GSH, Total Thiol and Native Thiol values was observed between the groups. These increases show us that as the dialysis duration increases, a protective compensation mechanism may have developed in the body in the form of an increase in non-enzymatic antioxidant capacity.

Key words: Antioxidant, AGR, CAR, NLR, PLR, hemodialysis, inflammation, Vitamin A, Vitamin E, Se, Zn

SİMGELER VE KISALTMALAR DİZİNİ

μmol	: Milimolar
½ O₂	: Singlet Oksijen
8-OHdG	: 8-OH deoksi guonozin
AAS	: Atomik Absorpsiyon Spektrofotometresi
ABTS	: 2,2-azinobis-3-etilbenzothiazollin-6-sulfonik asit
ADP	: Adenin Di Fosfat
AGE	: İleri Glikasyon Son Ürünü
AGR	: Albümin Globulin Oranı
ALE	: İleri Lipoksidasyon Son Ürünü
AOPP	: İleri oksidasyon Protein Ürünü
ATP	: Adenin Di Fosfat
Ca	: Kalsiyum
CAR	: C reaktif Protein Albümin Oranı
CAT	: Katalaz
CDNB	: 1-kloro 2,4 dinitrobenzen
CH₂	: Metil
Co	: Kobalt
CoQ10	: Koenzim Q10
CoQH₂	: Ubikinol
COVID-19	: Yeni Koronavirüs Hastalığı
Cr	: Krom
Cu	: Bakır
Cu/Zn SOD	: Bakır Çinko Süperoksit Dizmutaz
Cys	: Sistein
ÇAG	: Çeyreklikler Arası Genişlik
DHLA	: Dihidrolipoik Asit
DNA	: Deoksiriboz Nükleik Asit
DTNB	: 5,5'- ditiobis-(2-nitrobenzoik) Asit
EC SOD	: Ekstraselüler Süperoksit Dismutaz
ELİSA	: Enzyme-Linked İmmunosorbent Assay
Eqv	: Ekvivalan

ESRD	: End Stage Renal Disease
FAD	: Flavin Adenin Dinükleotit
Fe	: Demir
GCL	: Glutamin Sistein Ligaz
GCLC	: Katalitik Glutamin Sistein Ligaz
GCLM	: Düzenleyici Glutamin Sistein Ligaz
GR	: Glutasyon Redüktaz
GSH	: Redükte Glutasyon
GSH-Px	: Glutasyon Proksidaz
GSS	: Glutasyon Sentetaz
GSSG-Red	: Glutasyon Redüktaz
GST	: Glutasyon S Transferanz
H₂O	: Su
H₂O₂	: Hidrojen Peroksit
HD	: Hemodiyaliz
HDL	: Yüksek Yoğunluklu Lipoprotein
HIV	: Human Immunodeficiency Virus
HNE	: 4- Hidroksinonenal
HNO₂	: NitrikAsit
HO₂[•]	: Hidroperoksil
HOBr	: Hipobromöz Asit
HOCl	: Hipokloröz Asit
Hs-CRP	: High Sensitive C Reaktif Protein
SPSS	: Statistical Package for the Social Sciences
IL-1	: İnterlökin 1
IL-6	: İnterlökin 6
KBH	: Kronik Böbrek Hastalığı
KBY	: Kronik Böbrek Yetmezliği
kDa	: Kilodalton
KV	: Kardiovasküler
KVH	: Kardiovasküler Hastalık
LC-MS	: Liquid chromatography–mass spectrometry
LDL	: Low Density Lipoprotein

LOO[·]	: Lipit Peroksil
LOOH	: Lipit Peroksit
LYM	: Lenfosit
MDA	: Malondialdehit
Met	: Metiyonin
Mn	: Mangan
Mn SOD	: Mangan Süperoksit Dismütaz
Mo	: Molibden
MOsm	: Miliosmolar
MPO	: Miyeloperoksidaz
N₂O₃	: Dinitrojen Trioksit
N₂O₄	: Dinitrojen Tetroksit
NaBH₄	: Sodyum Boro Hidrit
NAD⁺	: Nikotianamid Adenin Dinükleotit
NADP⁺	: Nikotianamid Adenin Dinükleotit Fosfat
NADPH	: İndirgenmiş Nikotianamid Adenin Dinükleotit Fosfat
NBT	: Azurofil Boyama Testi
NEU	: Nötrofil
Ni	: Nikel
NK	: Natural Killer
NLR	: Nötrofil Lenfosit Oranı
NO	: Nitrik Oksit
NO⁻	: Nitroksil Anyonu
NO[·]	: Nitrik oksit Radikali
NO⁺	: Nitroksi Katyonu
NO₂[·]	: Nitrojen Dioksit
NO₂⁺	: Nitronyum Katyonu
NO₂Cl	: Nitril Klorit
O₂[·]	: Serbest Oksijen Radikali
O₃	: Ozon
OH[·]	: Hidroksil Radikali
ONOO⁻	: Peroksinitrit
ONOOH	: Peroksinitrik Asit

PD	: Periton Diyalizi
PLR	: Trombosit Lenfosit Oranı
PLT	: Platelet/ Trombosit
PMNL	: Polimorfonükleer Lenfositler
RCO	: Reaktif Karbonil Bileşikler
RNS	: Reaktif Nitrojen Türleri
RO·	: Alkoksil
RONOO	: Alkil Peroksinitrit
ROO·	: Peroksil
ROS	: Reaktif Oksjen Türleri
SARSCoV2	: Şiddetli Akut Solunum Sendromu covid 2
SDBY	: Son Dönem Böbrek Yetmezliği
Se	: Selenyum
Se-GPx	: Selenyum Glutasyon Peroksidaz
-SH	: Nativ Tiyol
Si	: Silisyum
Sn	: Kalay
SOD	: Süperoksit Dismutaz
-S-S-	: Disülfid
TAS	: Total Antioksidan Kapasite
Th1	: T lenfositleri 1
Th2	: T lenfositleri 2
TNF-α	: Tümör Nekrozing Faktör α
TOS	: Total Oksidan Kapasite
UV	: Ultraviyole
XO	: Ksantin Oksidaz
YBÜ	: Yoğun Bakım Ünitesi
Zn	: Çinko

ŞEKİLLER DİZİNİ

Şekil No	Sayfa No
Şekil 2.1. Süperoksit Dismutazın etki mekanizması	12
Şekil 2.2. Katalazın etki mekanizması.....	13
Şekil 2.3. Fenton Reaksiyonu	13
Şekil 2.4. Glutatyon Peroksidazın Etki Mekanizması	13
Şekil 2.5. Glutatyon Redüktazın Etki Mekanizması.....	13
Şekil 2.6. Glutatyonun Sentezi	14
Şekil 2.7. Haber- Weiss ve Fenton Reaksiyonu	23
Şekil 4.1. Gruplara Göre Oksidan & Antioksidan Değerleri.....	35
Şekil 4.2. Gruplara göre bazı hematolojik verilerin ortalama değerleri	41

TABLolar DİZİNİ

Tablo No	Sayfa No
Tablo 2.1. Kronik Böbrek Yetersizliğinin Klinik Bulguları.....	6
Tablo 2.2. Antioksidanların Sınıflandırılması.....	11
Tablo 2.3. α -Lipoik, Dihidrolipoik Asitin ROS ve RNS Üzerindeki Süpürücü Etkileri	16
Tablo 2.4. Reaktif Oksijen Türleri (ROS).....	19
Tablo 2.5. Reaktif Nitrojen Türleri (RNS).....	19
Tablo 4.1. Gruplara Göre Parametrelerin Karşılaştırılması	30
Tablo 4.2. Grupları Arası İkili Karşılaştırmalar	31
Tablo 4.3. Gruplara göre bazı hematolojik değerlerinin karşılaştırılması	36
Tablo 4.4. Yaş ile hematolojik değerler arasındaki ilişki.....	42
Tablo 4.5. Yaş ile gruplara göre hematolojik değerler arasındaki ilişki	42

1. GİRİŞ

SDBY; böbrek fonksiyonlarının geçici veya kalıcı olarak görevini yeterince yerine getirememesi olarak tanımlanmaktadır. SDBY iki gruba ayrılabilir. İlki akut böbrek yetmezliği, ikincisi ise kronik böbrek yetmezliğidir. Hemodiyaliz ise böbrek yetmezliği olan hastalarda damar yolu açılarak, bir makine ve pompa yardımıyla hastadan alınan kanın bir süzgeçten geçirilip sıvı ve solüt bileşiminin düzenlenerek hastaya geri verildiği bir uygulama şeklidir. HD uygulaması, rutin olarak yaklaşık dört saatlik seanslar şeklinde haftada iki ya da üç kez tekrarlanan bir uygulama yöntemidir.

İnsan vücudunda rutin metabolik faaliyetlerden sonra oluşan reaktif oksijen ürünleri (ROS) ile antioksidan savunmanın uyum içinde olması hayatın devamlılığı açısından çok elzemdir. Yoğun reaktif oksijen ürünleri (ROS) üretimi ya da canlı organizmadaki antioksidatif savunmanın yetersizliği, bazı biyolojik moleküllerde yapısal ve işlevsel değişikliklere sebep olup oksidatif hasarın oluşmasına yol açar. Kronik böbrek yetmezliği (KBY) bilim dünyasında hala sebep-sonuç ilişkisi net olarak anlaşılamamış oksidatif stresi arttıran bir patolojik durumdur. KBY hastalarında en çok uygulanan tedavilerinden olan hemodiyaliz (HD) de hali hazırda sağkalımı arttırmaya yönelik bir uygulama olsa da oksidatif stresi arttırıcı etkisi de göz ardı edilmemelidir (1,2). HD sırasında oluşan ROS'un en önemli kaynağı kullanılan membranlar ve diyalizat sıvılarının aktive ettiği polimorfo nükleer lenfositlerdir (PMNL) (3,4). PMNL aktif olduğunda oluşan süperoksit dismutaz (SOD), NADPH oksidaz, nitrik oksit sentaz (NOS) ve myeloperoksidaz (MPO) gibi bazı antioksidatif etkili enzimler süperoksit anyonu (O_2^-), hidrojen peroksit (H_2O_2), nitrik oksit (NO) ve hipokloröz asit (HOCl) gibi reaktif metabolitlerin ortaya çıkmasına neden olur. Açığa çıkan bu oksidanların kaynakları fagositler olup, kullanılan membran ve diyalizat sıvıları biyokimyasal kaskadları aktive ederek hücre hasarının artmasına yol açmaktadır (5,6).

HD uygulaması antioksidan enzim olan süper oksit dismutaz (SOD), katalaz (CAT), glutatyon redüktaz (GR) ve glutatyon peroksidaz (GPx) gibi bazı antioksidan enzimlerin etkinliğinde düşüşe sebep olmaktadır (7,8). Bu düşüş, bu enzimlerin böbreklerde sentezlenmesinin azalmasından kaynaklanacağı gibi (9) oluşan toksinlerin enzimin aminoasit yapısında değişikliğe yol açmasından da kaynaklanabilir. Nitekim GSH-Px'in aktivasyonun azalmasına MPO'dan kaynaklanan hipoklorik asidin neden olduğu bilimsel çalışmalarda tespit edilmiştir (10).

Serbest radikaller, etkilerini doğrudan proteinler üzerinde göstererek oksitlenmiş aminoasitlerin oluşumuna yol açarlar. Dolaylı olarak ise ileri glikasyon son ürünleri (AGE) ve ileri lipoksidasyon son ürünleri (ALE) olarak adlandırılan, karbonhidrat ve lipidlerin otoksidasyonu sonucu oluşan reaktif karbonil bileşiklerinin (RCO) etkisi ile oluşan ürünlere dönüşürler (11). ROS, esansiyel aminoasitlerden tirozini okside ederek ditirozin oluşturup proteinin yapısında bozulmalara sebep olurlar. Oluşan bu ürünlere “ileri oksidasyon protein ürünleri” (AOPP) adı verilir. Yapısında karbonil grubu içeren bileşikler bulunduran arabinoz, glikolaldehid, glioksal ve dehidroaskorbat karbonhidratların ve askorbik asitin otoksidasyonu sonucu meydana gelir (12). Nonenzimatik proteinlere bağlanarak schiff bazlarının oluşmasına RCO sebep olmaktadır. Oluşan bu schiff bazları geri dönüşümsüz olmayıp daha kararlı olan ve Amadori ürünleri olarak adlandırılan yapıya dönüşürler. Meydana gelen oksidatif ve oksidatif olmayan reaksiyonlardan sonrageri dönüşümsüz olarak pentozidin, karboksimetillizin, MDA lizin, 4-hidroksinonenale (HNE) dönüşürler. İlk defa 1988 yılında şeker hastalarında AGE düzeylerinin artışına rastlanmış ve AGE’nin diabetten kanaklanan komplikasyonlar ile ilişkisi olduğu tespit edilmiştir. AGE’nin renal yetmezliği olan hastalarda şeker hastalığı olan hastalara kıyasla 10 kat fazla olması ve bu durumun glikoz seviyelerinden bağımsız olduğunun anlaşılması bilim adamları tarafından oldukça şaşırtıcı bulunmuştur. Oksidatif stresin artmasıyla glioksal, metilglioksal (13), dehidroaskorbat (14), pentozidin (15), karboksimetillizin (16) ve 3-deoksiglukozon (17) gibi bileşikler renal yetmezlikli hastalarda AGEs ve ALEs’nin meydana gelmesine neden olmaktadır. Protein yapılarında meydana gelen oksidatif hasarın belirteci olan karbonillerin ve AOPP’nin plazma düzeyleri hemodiyaliz uygulanan hastalarda yükselmektedir (18). Üremik hastalarda AGE ve ALE’in serum düzeylerinin arttığını ileri süren iki mekanizma söz konusudur. İlki birim zamanda ilgili maddeden temizlenen plazma volümündeki azalmaya bağlı olarak vücutta birikebileceği ikincisi ise lipid ve karbohidratlardan oluşan RCOs’ların oksidatif stresin artmasıyla daha da artmasıdır.

ROC’nin artışıyla üremik hastalarda aminoasitlerde meydana gelen karbonil değişikliklere Miyata ve ark.’ları “karbonil stres” olarak adlandırmıştır. HD uygulaması ile artan ROC, lipidlerin oksidasyonuna sebep olup, MDA ve 4-HNE’nin plazma düzeylerinin yükselmesine sebep olur (11).

Amiloidoz, HD uygulanan hastalarda görülen diğer önemli komplikasyonlardandır (19). Amiloidozun patogenezi diyaliz uygulanan hastalarda net

bir şekilde açıklanamamıştır. Ancak amiloidozda biriken amiloid fibrillerinin en önemli içeriğinin AGE'ler ile entegre olmuş $\beta 2$ mikroglobulinler ($\beta 2m$) olduğu yapılan çalışmalarda açıklanmıştır (20). HD tedavi süresi uzadıkça oluşan bu yapının klirensindeki azalmayla bağlantılı olarak dokularda biriktiği ve bu yolla amiloidoza yol açtığı düşünülmektedir. Oluşan AGE- $\beta 2m$ yapısı monositlerdeki AGE'nin reseptörlerine bağlanmaktadır. Bu bağlanma neticesinde monositte raktif hale gelip ROS oluşumuna neden olacak olan sitokinlerin salınımına yol açarlar (21). HD hastalarında oluşan artropatinin de bu mekanizma ile ilişkili olduğu ve eklem- kemik hasarları ile neticelendiği yapılan çalışmalarda tespit edilmiştir (22).

HD uygulanan hastalarda görülen bir diğer komplikasyon anemidir. Oksidatif stresin anemide de rol aldığı ifade edilmiştir. Eritropoetinin işlevselliğinin bozulması ve eritrositlerin yaşam süresinin kısalmasının oksidatif stresten kaynaklandığı ve bu olumsuz tablonda anemiye sebep olduğu yapılan çalışmalarda ileri sürülmüştür. Çalışmalar, E vitamini kaplı membranlar kullanılarak yapılan diyalizin kırmızı kan hücrelerinin süreyinin takibini arttırdığını göstermiştir (23). HD tedavisi alan hastalarda dengesizliği oksidanlar lehine düzeltmenin bir yolu antioksidanlarla tedavi etmektir. HD uygulananlarda yapılan araştırmalarda, antioksidan olan GSH, E vit., C vit. ve N-asetilsistein gibi maddelerin oksidatif hasarı azalttığı tespit edilmiştir. Yapılan çalışmalarda, E vitamini verilen HD hastalarında eritrosit (23) ve trombositlerde (21) açığa çıkan MDA düzeylerinde azalma, plazma GSH seviyelerinde ise artma gözlemlenmiştir (24). E vitamini, kırmızı kan hücrelerinin ömrünü uzatır (25). Aynı zamanda E vitamini oksitlenmiş LDL (26) ve AOPP'nin (27) plazma düzeylerinde de bir azalmaya neden olur (28). E vitaminin oksidatif hasarı azaltıcı özelliğinin tespitinden sonra HD uygulamasında kullanılan membranlar E vitamini ile kaplanarak nasıl bir etkisinin olduğu ile ilgili çalışmaların sayısı artmıştır. HD uygulanan hastalarda E vitamini ile kaplı membranların kullanılması MDA'nın ve süperoksit radikallerinin düzeylerinde azalmaya sebep olmaktadır. E vitamini ile kaplı membranlar kullanıldığında 8-OH deoksi guonozin (8-OHdG), okside LDL ve AGEs düzeylerinin de düştüğü saptanmıştır (29-31). Oral E vitamini takviyesi E vitamini kaplı membranların kullanılmasından daha az antioksidan etki göstermektedir (32).

C vitaminin kullanılması HD hastalarında vücuttaki antioksidan kapasiteyi arttırması bakımından oldukça önemli bir rol almaktadır (33). C vitamini kullanımı kırmızı kan hücrelerindeki GSH düzeylerinde artışa yol açıp antioksidan savunmayı güçlendirirken MDA düzeylerinde azalmaya sebep olduğu yapılan çalışmada

görülmüşür (34). Oral C vitamini verilen KBY hastalarında kardiyovasküler ölüm riskinin azaldığı gözlemlenmiştir (35).

HD uygulamasının oksidatif stresi arttırdığının tespit edilmesi ve bu oksidatif stresin nerden kaynaklandığının anlaşılmaya başlaması, nefroloji dünyasında oksidatif stresi azaltmaya yönelik çabalara hız vermiştir. HD hastalarında kullanılan diyaliz membranları en önemli ROS kaynaklarından biridir. Bu yüzden daha az ROS oluşturan ve adına “biocompatible” denen membranlar kullanılmaya başlanmış yine aynı mantıkla diyalizör sıvılarında daha az oksidatif stres oluşturan “ultrapure” olarak adlandırılan yapıya dönüştürülmüştür. E ve C vitaminlerinin antioksidan özelliklerinin etkisinin öğrenilmesi tedavi protokollerine bu vitaminlerin de eklenmesinde etkili olmuştur. Hastaların diyetlerine eklenen bu vitaminler ile beraber E vitamini ile kaplanmış mebran kullanılması oldukça yaygınlaşmaktadır.

Çalışmamızda, İleri düzey böbrek yetmezlikli hemodiyaliz hastalarında, hemodiyaliz tedavisi uygulama süresi ile NLR, CAR, AGR, PLR oranları ile serum oksidan ve antioksidan belirteçlerin ilişkisinin incelenmesi; hemodiyaliz uygulanan hastaların enfeksiyon ve diğer hastalıklara yatkınlığının antioksidan kapasite, Se, Zn gibi eser elementler ve vitamin A ve vitamin E düzeyleri ile ilişkisinin araştırılması amaçlanmaktadır. İncelenmesi planlanan parametrelerin SDBY tanılı olup Hemodiyaliz tedavisi uygulanan hastalar ile ilişkisi olduğu düşünülmekte ve bu konuda literatürde bazı bilimsel çalışmalara rastlanmaktadır. Çalışmamızda değerlendirilmesi düşünülen parametrelerin kısım kısım çalışıldığı literatürde mevcut olup tamamının aynı anda birlikte değerlendirildiği bir çalışma olmadığı ayrıca HD tedavisi uygulanan hastalarda HD uygulama süresinin uzaması sonucunda vücutta meydana gelen biyokimyasal mekanizmalardaki değişikliklerin değerlendirilmesi planlanmış ve elde edilecek sonuçların bu alana önemli katkı sağlayacağı düşünülmüştür.

2. GENEL BİLGİLER

2.1. Son Dönem Böbrek Yetmezliği

Dünyadaki gelişmiş ve gelişmekte olan ülkelerde en önemli sağlık sorunlarından biri de Son Dönem Böbrek Yetmezliğidir (SDBY). 18 yaş üstü nüfusun yaklaşık %10'unda böbrek yetmezliği olduğu düşünülmektedir. Ülkemizde ise bu oran yaklaşık %15,7 dolaylarındadır. (36). SDBY; böbrek fonksiyonlarının geçici veya kalıcı olarak görevini yapamaması olarak tanımlanmaktadır. SDBY iki gruba ayrılabilir. İlki akut böbrek yetmezliği, ikincisi ise kronik böbrek yetmezliğidir. Akut böbrek yetmezliği; travma, enfeksiyon, inflamasyon, tansiyon düşüklüğü veya toksik nedenli, ani gelişen böbrek yetmezliği olarak ifade edilirken (37), kronik böbrek yetmezliği glomerüllerdeki süzme işlevinde azalma ile karakterize böbrek fonksiyonlarında kalıcı ve geri dönüşümsüz bozulma hali olarak ifade edilebilir (38). Kronik böbrek yetmezliğine neden olabilecek sebeplerin ortadan kaldırılması, erken teşhisi, tedavisi ve daha kötü boyutlara varmasının önüne geçilmesi temeline dayanan ulusal önleme programı ülkemizde 2014 yılı itibarıyla başlamıştır. Bu durum ülkemizde böbrek hastalıklarında olumlu bir gelişme olarak görülmektedir (39). SDBY'de tedavi yaklaşımı diyaliz (hemodiyaliz ve periton diyalizi) ve böbrek naklidir (40).

Böbrek yetmezliği olan hastaların çoğunda böbrek boyutları normalden daha küçüktür. Yapılan biyopsi de glomeruloskleroz görülür. Normalde sağlıklı bir bireyde bir günde 2 böbreğin gücü günlük 600 mOsm'dır ve bu milyonlarca nefron tarafından gerçekleştirilir. Patolojik bir durum söz konusu olduğunda ise böbrekteki glomerül sayısı azalır ama böbrekteki yük değişmediği için azalan glomerül başına düşen süzme yükü artar ve buna bağlı olarak glomerüler hipertansiyon meydana gelir. Daha sonra büyüme faktörlerinden biri olan Anjiotensin 2 devreye girer ardından endotelde yırtılma ve damarlarda pıhtı oluşmaya başlar. Gittikçe glomeruller azalmaya devam eder ve kreatinin seviyesi yükselir. Kreatinin yükselmesi daha kısa sürelerde meydana gelir (41). Canlı vücudunda KBY'den olumsuz etkilenmeyen bir sistem ya da organ neredeyse yok denecek kadar azdır (Tablo 2.1).

Tablo 2.1. Kronik Böbrek Yetersizliğinin Klinik Bulguları

SİSTEM	BULGU
Sıvı-Ektrolit Bozuklukları	Hipovolemi, hiperkalemi, hipokalemi, hiperfosfatemi, metabolik asidoz, hipermagnezemi
Sinir Sistemi	Sersemlik, terleme fonksiyonunda bozulma, yorgunluk, menenjizm, huzursuz bacak sendromu, tik, titreme,
Gastrointestinal Sistem	Hıçkırık, özofajit (candida, herpes), bağırsak tıkanıklığı, anoreksi, stomatit, pankreatit, ülser, bulantı, kusma, mide-bağırsak kanaması,
Hematoloji- immunoloji	Kanser, mikrositik anemi (alüminyum nedeniyle), aşırı yanıtta azalma, normokromik normositik anemi, lenfopeni,
Kardiovasküler Sistem	Perikardit, aritmi, hipertansiyon, kardiyomiyopati, ödem, kapak hastalığı
Pulmoner Sistem	Plevral sıvı, akciğer ödemi
Cilt	Kaşınıtı, yara iyileşmesinde gecikme, tırnak atrofisi, hiperpigmentasyon,
Metabolik-Endokrin Sistem	Glikoz intoleransı, iktidarsızlık, libido azalması, hiperürisemi, malnitrisyon, hiperlipidemi, hiperparatiroidizm,
Kemik	Üremi kaynaklı kemik hastalığı, hiperparatiroidizm, D vitamini metabolizma bozuklukları, artrit
Diğer	Dehidrasyon, kilo kaybı,

Hastalarda görülen klinik semptomlar böbrek yetmezliğinin derecesi ile yakından ilgilidir. Glomerüllerdeki filtrasyon hızı dakikada 35-50 ml'nin altına inmezse herhangi bir semptom görülmeyebilir. Hastalarda ilk görülen belirti genellikle noktüri ve kansızlığa bağlı yorgunluk halidir. Glomerüllerdeki filtrasyon hızı dakikada 20-25 ml olunca hastada üremi ile alakalı belirtiler belirginleşir. Glomerüllerdeki filtrasyon hızı dakikada 5-10 ml olunca ileri düzey geri dönüşümsüz böbrek yetmezliği söz konusudur (42-44).

2.2. Hemodiyaliz

Böbrek yetmezliği olup damar yolu açılarak, bir makine ve pompa yardımıyla hastadan alınan kanın bir filtrasyondan geçirilerek sıvı ve solüt bileşiminin düzenlenerek tekrar hastaya verildiği bir uygulama şeklidir. HD uygulaması, rutin olarak yaklaşık dört saatlik seanslar şeklinde haftada iki ya da üç kez tekrarlanan bir uygulama yöntemidir. Hastanın fizyolojik özelliklerine göre uygulama sıklığı, filtre, diyalizör ya da uygulama süresi değişiklik gösterebilir.

Sebeplerle sonuç ilişkisi tam olarak bilinmeyen oksidatif stresin arttığı klinik tablolardan biri de KBY'dir. SDBY hastalarının vazgeçme lüksünün olmadığı tedavilerden biri olan HD de oksidatif hasara yol açan uygulamalardan biridir (1,2). Polimorfonükleer lenfositler (PMNL) HD uygulanan hastalarda serbest oksijen radikallerinin en önemli kaynağıdır (3,4). C-Reaktif Protein Albumin Oranı (CAR)

2.2.1. C-Reaktif Protein (CRP)

CRP; akut faz proteini olarak, karaciğerde proinflamatuvar sitokinler olan interlökin 6 (IL-6), interlökin1 (IL-1) ve tümör nekrozing faktör α (TNF α)'nın uyarısı ile sentezlenen bir proteindir. CRP, 6 saatte normal düzeyin 1000 katına yükselebilir. Yarılanma ömrü 19 saattir; enfeksiyon, inflamatuvar olay ve malignitesi olan kişilerde de aynı durum söz konusudur. Bundan dolayı CRP artışı inflamatuvar aktiviteyi gösteren objektif indeks olarak yorumlanabilir. SDBY olanlarda CRP, enfeksiyonun bir işareti ya da devam eden inflamatuvar hastalığın aktif göstegesini olarak kullanılmaktadır (45). Hemodiyaliz hastalarında akut faz cevabını aktive eden faktör kesin olarak bilinmemektedir. Diyaliz su sisteminden ve suni ven greftlerinden kaynaklanan endotokseminin ya da uyumsuz membranların rol oynayabileceği düşünülmüşse de çelişkili çalışma sonuçları nedeni ile bu konuda araştırmacılar arasında hala bir fikir birliği oluşmamıştır. Üreminin yol açtığı faktörlerin de proinflamatuvar tabloya yol açtığı düşünülmektedir (46).

2.2.2. Albumin

Serum albumini inflamasyon ile ilişkilidir ve beslenme durumunun bir göstergesidir (47). Çalışmalar, serum albuminindeki bir düşüşün, kalp yetmezliği, sepsis ve SDBY gibi çeşitli hastalıklarda daha yüksek bir ölüm riski sağladığını göstermiştir (48,49). Albumine ilaveten, enfeksiyona yanıt olarak CRP üretilir ve inflamasyonun en çok kullanılan belirteçlerinden birisidir (50,51).

Daha yüksek CRP veya düşük serum albumini, daha önceki çalışmalarda daha yüksek kontrast nefropati insidansı ve mortalite ile ilişkilendirilmiştir (51-53). Bu

nedenle, CRP-albumin (CAR) oranı, iltihaplanma ve beslenme durumunun vekil bir belirteci olarak değerlendirilmektedir. Yoğun bakım ünitesine (YBÜ) yatışta artan bir CAR, son zamanlarda ciddi sepsis veya septik şoklu hastalarda artan mortalite oranları ile ilişkilendirilmiştir (51). CAR inflamasyon, kritik hastalar ve sepsis hastaları ve ölümcül kanser hastaları için prognostik bir belirteç olarak ayrıca periton diyalizi hastalarında (PD) mortalitenin bir öngörücüsü olarak kullanılmaya başlanmıştır (54).

2.3. Nötrofil Lenfosit Oranı (NLR) ve Trombosit Lenfosit Oranı (PLR)

Nötrofil-lenfosit (NLR) ve trombosit-lenfosit oranları (PLR), nötrofil sayısının veya trombosit sayısının lenfosit sayısına bölünmesinin basit oranlarıdır. Ucuz ve yaygın olarak toplanan tam kan sayımından hesaplanabilirler ve sistemik inflamasyon ve endotel hasarının vekil belirteçleri arasındadırlar. NLR veya PLR'nin yükseldiği yerde, proinflamatuvar hücreler, antiinflamatuvar lenfositlerden sayıca fazladır, bu da bir inflamatuvar dengesizlik durumunu gösterir (55).

Enflamasyon; üremi, inflamatuvar mediyatörlerin azalan klirensi, aşırı hacim yüklemesi, enfeksiyona karşı artan duyarlılık, oksidatif stres ve diyalizle ilgili teknik faktörler gibi birçok faktör nedeniyle kronik böbrek hastalığında (KBH) anahtar bir patofizyolojik süreçtir (56-59). İlerlemiş KBH ve böbrek yetmezliğinde, inflamasyon belirgindir ve yerleşik inflamasyon belirteçleri kullanılarak ölçülmesi mümkündür. CRP ile beraber interlökin-6 ve tümör nekroz faktör- α (TNF- α) gibi çok gelişmiş inflamasyon biyobelirteçlerini içeren bu belirteçler pahalı olabilir ve birçoğu klinik uygulamada rutin olarak ölçülmez (60). Karşılaştırıldığında, NLR ve PLR gibi belirteçler çok fazla maliyetli değildir ve kolaylıkla hesaplanabilir.

Kronik inflamasyona bağlı olarak, böbrek yetmezliği mortalite ve kardiyovasküler hastalık ile ilişkilidir (61-64). NLR ve PLR, kanser ve kardiyovasküler (KV) hastalıktan kaynaklanan inflamasyonun ve kötü prognozun belirteçleri olarak da gösterilmiştir(55). Daha yakın zamanlarda, NLR ve PLR'nin spesifik olarak KBH popülasyonlarında olumsuz prognoz ile ilişkili olduğu düşünülmektedir (55). Lenfosit oranlarına olan ilginin, 2019 koronavirüs hastalığı (COVID-19) pandemisi bağlamında arttığı ve meta-analizler, NLR ile genel yetişkin COVID-19'da COVID-19 hastalığının şiddeti ve mortalitesi arasında pozitif ilişkiler olduğu gösterilmiştir (65-67). COVID-19 hastalığı olan özel KBH popülasyonlarında yapılan daha küçük çalışmalarda benzer bulgular bildirilmiştir (68-71).

NLR, periferik kandaki nötrofillerin lenfositlere oranı ile kolayca hesaplanabilirken, plateletlerin lenfositlere oranı bize PLR oranını verir. NLR ve PLR,

SDBY hastalarında yeni enflamasyon belirteçleri olarak kabul edilmektedir. (72,73). Daha önceki çalışmalar NLR'nin PD ve HD hastalarında arteriyel sertlik, KV hastalık ve tüm nedenlere bağlı ölümler için bir risk faktörü olduğunu ispatlamıştır (74,75).

Plateletler, karaciğer iltihabı sürecinde önemli bir rol oynar. Platelet sayısı, ortalama platelet hacmi ve platelet dağılım genişliği gibi birkaç platelet indeksi, karaciğer fibrozunu tahmin edebilir (76,77). Ancak, KBH hastalarında PLR ile mortalite arasındaki ilişki hala kısıtlı ve tartışılmaya devam etmektedir (78,79). PLR ucuz, tekrarlanabilir ve kolayca ölçülebilir bir hematolojik indekstir. Başlangıçta tümör prognozunun bir göstergesi olarak geliştirilmiştir ve kanser hastalarında enflamasyon ile ilişkili olduğu çalışmalar mevcuttur (80,81). Artan trombosit sayısı ve azalan lenfosit sayısının hem agregasyon hem de inflamasyon ile ilişkili olduğu gösterilmiştir (82). Son çalışmalar, yüksek PLR'nin 2019 yeni koronavirüs hastalığı ve sepsisin enflamatuvar durumu ve kötü prognozu ile ilişkili olduğunu göstermiştir. (83,84). KBH olan diyaliz hastalarında ve diyaliz dışı hastalarda PLR'nin inflamasyon ile ilişkili olduğu çeşitli çalışmalarda bildirilmiştir (85).

2.4. Albumin Globulin Oranı (AGR)

Serum proteinindeki iki ana bileşen olan albumin ve globulinin beslenme ve sistemik inflamasyonla ilişkilidir. Hipoalbuminemi sadece yetersiz beslenmenin bir indeksi değildir, aynı zamanda kronik inflamasyon durumunu da yansıtır (86). Diğer taraftan, yüksek globulin, kronik inflamasyonun ve çeşitli proinflamatuvar sitokinlere verilen yanıtların bir sonucu olabilir (87). Yüksek albümin seviyesi veya düşük globulin seviyesi, meme kanseri, yumurtalık kanseri veya kolorektal kanserli hastalarda daha iyi hayatta kalma ile ilişkilidir (88-90). Bugüne kadar, ilginç bir şekilde, albumin-globulin oranının (AGR) birçok malignite tipinde hastaların sağkalımını tahmin edebildiğini gösteren fazla kanıt vardır (91,92). Daha yakın zamanlarda, AGR'nin akciğer kanserli hastalarda genel sağkalımı öngörmek için bağımsız bir faktör olduğu yapılan çalışmalarda bildirmiştir (93).

2.5. Çinko

Çinko (Zn); canlı organizmada çok sayıda molekülün sentezine ve yıkımına katılan enzimlerin katalitik aktivitesi için önemli bir elementtir (94). Zn, SOD enziminin yapısına katılır (95). Antioksidan özelliği olan bu elementin eksikliği, dünya genelinde ciddiye alınması gereken halk sağlığı sorunlarından biridir (96). Çinko eksikliğinde bağışıklık sisteminde bozukluk, enfeksiyonlarda artış, yaraların iyileşmesinde ve doğal öldürücü (NK) hücrelerin aktivitesinde bozulmalar, sitokinlerin sentezinde

anormallikler, lenfositlerin çoğalmasında ve işlevlerinde düşüş ve bozulmuş savunma sistemi gibi problemler söz konusudur (94,97). HIV veya hepatit C virüsünün sebep olduğu viral enfeksiyonlara yakalanma riski Zn eksikliğinin yaygın olarak görüldüğü yerlerde daha yüksek olduğu tespit edilmiştir. (98). Yapılan başka bir araştırma da ise, yaşlı bireylerde pnömoni için risk faktörünün yetersiz çinko depolarından kaynaklandığı ileri sürülmüştür. Düşük çinko düzeylerine sahip olan yaşlı nüfusta, oral çinko alımının pnömoni ataklarının sayısını ve süresini düşürebileceği, böylece pnömoni tedavisinde kullanılan antibiyotiklerin miktar ve zamanını azaltacağı sonucu ortaya çıkmıştır (99).

2.6. Selenyum

Selenyum, insan sağlığı için önemli bir mineraldir. Antioksidatif etkisi olan bu element tiroid hormonlarının metabolizmasında, sinir hücrelerinin harabiyetinin önlenmesinde ve kanserin önlenmesinde rol alır (100). Glutasyon peroksidaz enzimin aktivitesini artırıp ROS oluşumunu engelleyerek antioksidatif bir rol üstlenir (101). Se eksikliğinde bağışıklık sisteminde; doğal öldürücü hücrelerin etkinliğinde, immunoglobulinlerde azalma, bağışıklıkta bozulma ve aşılama da daha az etkinliğin oluşması gibi sıkıntılar ortaya çıkmaktadır (102). Se eksikliği selenoprotein salınımını azaltıp organizmanın bulaşıcı hastalıklara karşı savunmasını zayıflatır. Bu elementin eksikliğinin patojenler üzerinde de etkilerini görmek mümkündür. Virüsün hızlı bir şekilde değişime uğramasına ve hastalık yapıcı özellik kazanmasına neden olabileceği düşünülmektedir (103,104). Çin’de yapılan geriye dönük bir çalışmada, SARSCoV-2 ile enfekte olmuş bireylerdeki iyileşmenin, daha önce yapılmış bir çalışmadan elde edilen Se düzeyleri ile arasındaki ilişkisine bakılmış ve araştırmanın sonucunda, hastaların iyileşme oranları ile Se düzeyleri arasında pozitif bir bağlantı saptanmıştır (105).

2.7. Antioksidanlar

Antioksidanlar canlı vücudunda serbest radikaller tarafından meydana getirilen oksidatif stresi yok etmek için kullanılan en önemli savunma mekanizmalarıdır. Hücrelerde meydana gelecek olan hasarları engelleyen ve oluşan serbest radikalleri temizleyen maddeler antioksidanlardır. Antioksidanlar ya canlı organizmada üretilirler ya da dışarıdan alınırlar. Vücutta üretilen ya da dışarıdan alınabilen antioksidanlar serbest radikalleri temizleme görevi üstlenirler. Dolayısıyla serbest radikallere karşı vücudun savunma sistemini güçlü kılarak hastalık riskini de en aza indirirler (106). Antioksidanlar, hücrenin metabolik faaliyetleri sonucunda oluşan serbest radikallerin olumsuz etkilerini yok etmeye çalışarak koruma rolü üstlenirler (107).

ROS oluşumunu engellemek, serbest radikallerin sebep olduğu hasarları önlemek ve toksik etkiyi bertaraf etmek üzere vücutta görev yapan savunma mekanizmasına “antioksidan savunma sistemleri” ya da “antioksidanlar” adı verilir (108). Bu koruyucu moleküller, serbest radikallerle hızlı bir şekilde reaksiyona giren savunma sistemleridir (109). Antioksidanların görevleri arasında serbest radikalleri etkisiz hale getirmek, serbest radikallerin zararlı etkilerine karşı hücreyi savunmak ve çeşitli hastalıkları önlemede etkin rol oynamak sayılabilir (110).

Antioksidanları, endojen antioksidanlar ve eksojen antioksidanlar olmak üzere iki grup altında toplayabiliriz (Tablo 2.2; 111,112). Organizmada sentezlenen ya da dışarıdan alınan antioksidanlar, vücuttaki oksidan ve antioksidan dengesini sağlamak adına serbest radikallerin zararlı etkilerindencanlı organizmayı korur ve serbest radikallerin etkisini ortadan kaldırmak için görev alırlar (112).

Tablo 2.2. Antioksidanların Sınıflandırılması

Endojen Antioksidanlar		
Enzimatik Antioksidanlar	Nonenzimatik Antioksidanlar	
Süperoksit dismutaz (SOD)	Glutasyon	Koenzim Q 10
Katalaz (CAT)	Melatonin	Selenyum
Glutasyon perokidaz (GPx)	Ürik Asit	α -lipoic acid
Glutasyon redüktaz (GR)	Bilirubin	Transferrin
	Albumin	Seruloplazmin
Eksojen Antioksidanlar		
Vitamin Olan Ekzojen Antioksidanlar	İlaç Olarak Kullanılan Ekzojen Antioksidanlar	
α -Tokoferol (Vitamin E)	Ksantin oksidaz inhibitörleri	
β -karoten (Vitamin A)	NADPH oksidaz inhibitörleri	
Askorbik asit (Vitamin C)	Rekombinant süperoksit dismutaz	
Folik asit (Vitamin B9)	Trolox-C (vitamin E analogu)	
	Endojen Antioksidan Aktiviteyi arttıranlar	
	Nonenzimatik Serbest Radikal Temizleyiciler	
	Demir Redoks Döngüsü İnhibitörleri (desferoksamin)	
	Nötrofil Adhezyon İnhibitörleri	

2.7.1. Endojen Antioksidanlar

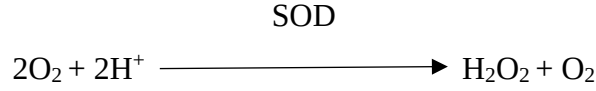
Canlı organizma tarafından sentezlenen bu antioksidan moleküller, enzimatik ve nonenzimatik olmak üzere iki gruba ayrılabilir (110,111).

Enzimatik Antioksidanlar

SOD, CAT, GPx ve GR enzimatik antioksidanlar grubundadır (110-112).

Süperoksit Dismutaz (SOD)

SOD serbest radikallere karşı organizmadaki ilk savunmayı başlatan antioksidandır (112). SOD, süperoksit radikalini ($O_2^{\cdot-}$) hidrojen peroksit (H_2O_2) ve moleküler oksijene (O_2) dönüştürür. H_2O_2 daha sonra, GPx veya CAT yardımı ile zararsız forma dönüştürülerek bulunduğu ortamdan uzaklaştırılır (113).



Şekil 2.1. Süperoksit Dismutazın etki mekanizması

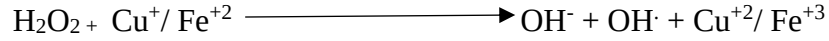
SOD'un canlı organizmada üç farklı izoenzimi mevcuttur. Bir tanesi bünyesinde bakır (Cu) ve çinko (Zn) bulunduran Cu/Zn SOD hücrenin sitozolünde, bir diğeri manganez (Mn) elementi içeren Mn SOD hücrenin mitokondrisinde ve üçüncü olan ekstraselüler EC SOD ise adından da anlaşılacağı üzere ekstraselüler sıvılarda bulunur (112,113). SOD'un izoenzimlerinden olan ve sitozolde bulunan Cu/Zn SOD, 32 kDa molekül ağırlığındadır. Hücrelerde en çok bulunan SOD Cu/Zn SOD formudur (114,115). Bir diğer SOD izoenzimi olan Mn SOD ise 80 kDa molekül ağırlığındadır. Farklı izoenzim olmalarına rağmen Cu/Zn SOD ile aynı reaksiyonda etkisini göstermektedir (116-118). Ekstrasellüler süperoksit dismutaz (EC SOD) ise 135,000 kDa moleküler ağırlığına sahiptir. EC SOD seviyeleri, akciğer dokusunda epitel hücreler ve solunum yolları ile kan damarlarını çevreleyen düz kas hücreleri çok yoğun olduğundan yüksektir. Enzimatik olarak süperoksit ($O_2^{\cdot-}$) radikalinin etkisini hücreler arası sıvıda ortadan kaldırabilen tek antioksidan olduğundan, EC SOD önemli bir enzimatik antioksidandır (119).

Katalaz

CAT, dört adet alt birimden oluşur. Her bir alt birim, bir hem grubu ve bir NADPH molekülü içerir (113,120). Bir çok CAT'da NADPH molekülleri yüzeye yakın ve birbirine sıkıca bağlıdır (121). CAT, çoğunlukla peroksizomlarda ve daha az olarak mitokondri ve endoplazmik retikulum organellerinde bulunur. H_2O_2 'in suya (H_2O) ve O_2 'ye dönüşümünü sağlar (122). Süperoksit radikali, SOD aracılığıyla hidrojen peroksit (H_2O_2)'e dönüştürülür. H_2O_2 normalde serbest bir radikal değildir ve biyolojik olarak önemli olan birçok molekül ile reaksiyona girmez ancak Fenton reaksiyonu ile çok reaktif olan hidroksil radikalinin ($OH^{\cdot}$) oluşumunda görev almaktadır. (123,124).



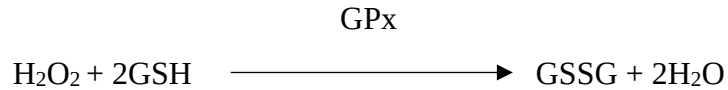
Şekil 2.2. Katalazın etki mekanizması



Şekil 2.3. Fenton Reaksiyonu

Glutasyon Peroksidaz

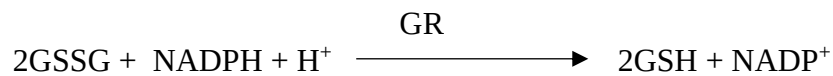
H_2O_2 'nin sebep olduğu oksidatif hasara karşı hücreleri savunan GPx sitozolde bulunur. GPx, dört alt biriminden meydana gelir. Her alt birimde bir Se atomu mevcuttur (112). GPx, GSH'ı hidrojen kaynağı olarak kullanan enzimatik bir antioksidandır. GPx'in iki izoenzimi tespit edilmiştir. Birincisi aktif bölgesinde Se bulunduran Se-GPx'dir. Diğer GPx ise daha çok organik hidroperoksitler üzerinde etkindir (125-129). Bu etkiyi gösterdiği esnada GSH, elektron kaynağı olarak hareket eder ve H_2O_2 ve hidroperoksitler redüksiyona uğrarken GSH oksidasyona uğrar. (21). Oksidasyona uğrayan GSH, glutasyon disülfittir (GSSG). Glutasyon redüktaz (GR) enzimi tarafından oksidasyona uğrayan GSH redükte GSH haline tekrar indirgenir. Bu reaksiyon esnasında GR hidrojen kaynağı olarak NADPH'yi kullanır (112,129).



Şekil 2.4. Glutasyon Peroksidazın Etki Mekanizması

Glutasyon Redüktaz

Glutasyon Redüktaz (GR), yapısında flavin adenin dinükleotid (FAD) bulunduran antioksidan bir enzimdir. GR, NADPH'nin bir elektronunu GSSG 'nin disülfid bağlarına aktararak GSSG'yi yeniden GSH'ye dönüştürür. Bu özelliğinden dolayı NADPH serbest radikallerin sebep olduğu hasarı engellemek için önemli bir görev üstlenmektedir ve heksoz monofosfat (pentoz fosfat) yolu NADPH'ın en önemli kaynağıdır (107,130).



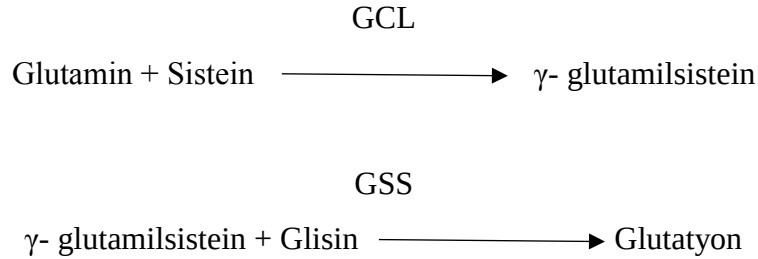
Şekil 2.5. Glutasyon Redüktazın Etki Mekanizması

Nonenzimatik Antioksidanlar

Canlı organizmada sentezlenen ve enzimatik olmayan endojen antioksidanlar arasında GSH, albumin, koenzim Q10, selenyum, melatonin, ürik asit, bilirubin, α -lipoik asit, seruloplazmin ve transferrin gelmektedir (131,132).

Glutasyon

Glutasyon (GSH), neredeyse bütün hücrelerde sentezlenir. Dolayısı ile konsantrasyonu yüksektir. GSH hücrenin redoks durumunu dengelemede, detoksifikasyon sistemlerinin işlerliğinde, 20 karbonlu çoklu doymamış yağ asitleri olan araşidonik asitlerden sentezlenen hormon gibi görev yapan eikozanoidlerin sentezinde, hücrelerin sinyal iletimlerinin düzenlenmesinde, genlerin ekspresyonunda ve apoptoz da antioksidan olarak etki gösteren bir moleküldür (133). GSH çok büyük miktarlarda sitoplazma da bulunur. Ancak bazen GSH sitoplazma dışında mitokondri, peroksizomlar ve endoplazmik retikulum gibi bazı organellerde görülebilir (134,135). GSH'ın sentezi iki aşamada gerçekleşir. İlk önce glutamin ve sistein γ -glutamilsisteini oluşturmak için glutamin-sistein ligaz (GCL, aynı zamanda Gama-Glutamil-Sistein Sentetaz olarakta bilinir) tarafından birbirine bağlanır. Daha sonra γ -glutamilsisteine glutasyon sentetaz (GSS), glisini bağlayarak GSH molekülünü oluşturur. (136,137).



Şekil 2.6. Glutasyonun Sentezi

GSH, lipid peroksitleri ve hidrojen peroksiti GPx'in katalitik etkisiyle detoksifiye eder ya da singlet oksijen ($1/2 \text{O}_2$) ve hidroksil radikalini (OH.) ortamdan uzaklaştırır. E vitamini ve C vitamini metabolizmasında da GSH görev alır. Örneğin vitamin E'nin tokoferol radikalini ve askorbatı semidehidroaskorbata indirgeyen GSH'tır (112).

Melatonin

Melatonin (N-asetil-5-metoksi-triptamin), beyindeki pineal bezden sentezlenir ve oradan dolaşıma gönderilir. Işık olmayan ortamda triptofan aminoasitinden sentezlenir (138). Melatoninin, serbest radikallerin oluşturduğu oksidatif hasarın zararlı etkilerini azaltabilmesi onun antioksidan olarak değerlendirilmesine olanak sağlar. İntraselüler ortamda makromolekülleri oksidatif stresin zararlı etkilerinden korur. Melatonin,

serbest radikal temizleyici ve bir antioksidan olarak her hücrede etkindir. Bu özelliğinden dolayı canlı vücudunda çok geniş çapta hücrelere bir koruma sağlar. Melatonin SOD, CAT, GPx ve GR gibi enzimatik antioksidanların bazılarını aktive eder. Melatonin hücrezarlarını sağlamlaştırır ve hücrelerin oksidatif hasara karşı direnç göstermesinde hücre zarına destek olur. Melatonin ayrıca elektron taşıma sisteminin etkinliğini arttırarak radikallerin oluşmasını ve hidrojen kayıplarını azaltıcı etki gösterir (139).

Ürik Asit

Ürik asit atık bir üründür, yoğunluğu arttığı durumlarda kristalize olacağından, böbrek taşlarının oluşumuna yol açabilir. Ürik asit serum MDA düzeylerini azaltıp lipid peroksidasyonunu engelleyerek antioksidan etki gösterir. Ürik asit, iyi bir serbest radikal temizleyicidir. Bunun yanı sıra Fe ve Cu gibi bazı metallerin şelatörleri olarak da davranabilme yeteneğine sahiptir (140,141). Ürik asit insanda katabolize pürinlerin son ürünüdür. Bu katabolik reaksiyondan sonra reaktif oksijen türleri (ROS) açığa çıkmaktadır. Artan oksidatif stresle ilişkili olduğunda hiperürisemi, artan ksantin oksidaz aktivitesinin bir göstergesi olabilir. Ürik asitin antioksidan olarak koruyucu bir rolü olup olmadığı veya nedensel ve zararlı bir rolü olup olmadığı hala araştırılmaktadır.(142).

Bilirubin

Ömrünü dolduran eritrositlerin parçalanması sonrasında eritrositlerde bulunan hem proteinlerinin yıkımıyla bilirubin açığa çıkar. Bilirubin dolaşımında karaciğer tarafından alınır, çeşitli metabolik işlemde sonra safra veya idrar yoluyla atılır. Bilirubinin antioksidan olarak değerlendirilmesinin nedeni peroksil radikallerini etkileyerek zincir kırıcı etki göstermesidir (143,144).

Albumin

Albumin iyi çözünebilen ve insan plazmasında mililitrede 35-50 mg kadar bulunan bir proteindir. Vücuttaki farklı sistemlerdeki sıvının dağılımında ve ozmotik basıncın düzenlenmesinde etkin rol alanprotein albumindir. Plazmada en çok bulunan, en önemli ve etkili antioksidanlardan biri albumindir. Nötrofil ve monosit gibi aktif fagositler hipokloröz asitin (HOCl) oluşumunu katalize eden MPO enzimini açığa çıkarır. Albumin, oluşan HOCl radikallerini temizleyebilir (145).

Koenzim Q10

Koenzim Q10 (CoQ10, ubikinon), endojen olarak sentezlenen vitamin benzeri bir bileşiktir. Aerobik solunum ve enerji üretiminde çok elzemdir. Koenzim Q10,

ubikinonlar ailesindendir. Vitamin benzeri olup vitamin denmemesinin sebebi hayvanlarda ve insanlarda sentezlenebilmeleridir. Canlı organizma tirozin aminoasitinden koenzim Q10 sentezleyebilir. Koenzim Q10 yağda çok iyi çözünabilen bir moleküldür. Neredeyse bütün hücre zarlarında bulunan koenzim Q10 lipoproteinlerde de bulunur. Koenzim Q10 bir antioksidan olarak, oksidatif hasara karşı hücreyi savunur, lipid ve proteinlerin peroksidasyonunu baskılayarak görev alır. Koenzim Q10, E vitaminine yakın düzeyde lipidlerin peroksidasyonunu baskılayarak serum MDA düzeylerini düşürür. Koenzim Q10, α -tokoferol ile birlikte çalışır, vitamin C nin mekanizmasına benzer bir şekilde etkisini gösterir (146).

α -Lipoik Asit

α -Lipoik asit (LA); hidroksil radikali, peroksinitrit anyonu, hipokloröz asit ve singlet oksijenden kaynaklanan oksidatif hasarı temizleyen güçlü antioksidanlardır. α -Lipoik asit ve indirgenmiş formu olan dihidrolipoik asit tarafından vücuttan uzaklaştırılan ROS ve RNS'ler tablo 2.3'de gösterilmektedir (147).

Tablo 2.3. α -Lipoik, Dihidrolipoik Asitin ROS ve RNS Üzerindeki Süpürücü Etkileri

Serbest Radikal	α -Lipoik asit	Dihidrolipoik Asit
Peroxil radikali	-	+
Hidroksil radikali	+	+
Nitrik oksit radikali	+	+
Hidrojen peroksit	+	+
Singlet oksijen	+	-
Hipokloröz asit	+	+
Peroksinitrit	+	+
Süperoksit radikali	-	+

Selenyum

Selenyum, hem bağışıklık sistemi üzerinde hem de antioksidan savunmada rol alan temel eser elementlerden birisidir. Aminoasitlerin sentezinde de görev alan selenyum selenosistein olarak adlandırılmaktadır. Protein ve selenyumun birlikte oluşturduğu yapı olan selenoproteinlerin fonksiyonu için selenyum çok önemli bir elementtir. Selenyum ROS oluşumunu baskılayarak antioksidan etki gösterir ve bunu da GPx'in aktivasyonunu arttırarak sağlar(148).

Seruloplazmin ve Transferrin

Seruloplazmin ve transferrin canlı organizmadaki bir çok dokuda (beyin dahil) sentezlenebilen antioksidan özellikleri olan önemli proteinler arasındadır. Seruloplazmin kandaki Cu'nun metabolizmasında önemli bir yeri olan Cu'ya geri dönüşümlü bağlanan ve kandaki Cu'nun neredeyse tamamını taşıyan bir α_2 serum glikoproteinidir. Bir diğer antioksidan olan ve aynı zamanda taşıyıcı bir protein olan transferrin ise hücrelere Fe^{+3} taşınmasından sorumludur. Seruloplazmin eritrositlerde bulunan çoklu doymamış yağ asitlerini reaktif oksijen türlerine karşı koruyarak antioksidan etki gösterir. Etkisi ferrokسيداز ve SOD'un yaptığı etkiye benzer. Transferrinin temel antioksidan etkisi serbest ferröz iyon konsantrasyonunu azaltmaktır (149).

2.7.2. Eksojen Antioksidanlar

Canlı organizmada sentezlenemeyen ve dışarıdan alınan eksojen kaynaklı antioksidanlar, vitamin kaynaklı olanlar ve ilaç olarak kullanılanlar olup iki grupta sınıflandırılabilir.

Vitamin Eksojen Antioksidanlar

Vitamin kaynaklı olan eksojen antioksidanlar arasında β -karoten (Vitamin A), α -Tokoferol (Vitamin E), folik asit(Vitamin B9) ve askorbik asit (Vitamin C) sayılabilir (108,109).

Vitamin E

Vitamin E (α -tokoferol), lipit peroksidasyonuna karşı hücreleri savunan ve böylece lipit peroksidasyonun metaboliti olan MDA düzeylerini düşürerek antioksidan etki gösteren yağda çözünen önemli vitaminlerden biridir. Vitamin E; bazı kanserler bazı kardiyovasküler hastalıklar, nörodejeneratif hasarlara karşı hücreleri koruyan bir antioksidan vitamindir (110). Vitamin E'nin antioksidan kapasitesi oldukça yüksektir çünkü serbest radikallerin yok edilmesi, oluşan zincirlerin kırılması, bozulan yapıların onarılması ve hücre savunmasının güçlendirilmesi gibi görevleri yerine getirebilme yeteneğine sahip bir vitamindir. E vitamini etkisini hücre zarında gösterir hücre içinde ise E vitamini gibi benzer etki gösterebilen antioksidan enzim GPx'tir (150). GPX ve E vitamini birbirlerini tamamlayıcı bir antioksidan etki gösterirler. Zira E vitamini peroksitlerin sentezini inhibe ederken, GPx ise meydana gelen peroksitleri ortamdan uzaklaştırır (151).

Vitamin C

Kollajen, karnitin ve nörotransmitterlerin sentezi için elzem olan (152), askorbik asit olarak bilinen suda çözünebilen Vitamin C ROS ve RNS kaynaklı radikalleri temizleyerek oksidatif hasara karşı canlı organizmada etkin antioksidan bir koruma sağlar. Yağda çözünen radikallerin ortadan kaldırılmasıyla α -tokoferoksil radikalleri açığa çıkar. Vitamin C ise bu α -tokoferoksil radikallerinden tekrar α -tokoferolün sentezlenmesine katkı sağlayarak antioksidan olarak hareket edebilir (153). Vitamin C'nin antioksidan etkisinin yanında, zararsız etkisi olan Fe^{+3} 'ü lipidlerin peroksidasyonunu artıran Fe^{+2} 'ye dönüştürerek, oksidatif hasara sebep olabilen bir etkiside gözden kaçmamalıdır (154).

β -Karoten

β -karotenler aktif olan A vitaminine dönüşebildiği için provitamin olarak da adlandırılan, yağda çözünebilen, karotenoid grubunda antioksidan bir vitamindir. β -karoten, iyi bir antioksidan ve en iyi singlet oksijen temizleyicidir (110).

Folik Asit

Suda çözünebilen B vitamin ailesinin bir üyesi olan folik asit (pteroilglutamik asit, vitamin B9) fertilizasyon için elzemdir. DNA'nın sentezinde ve alyuvarların üretiminde önemli görevleri olan bu molekül hamilelikte, çocukların fiziksel gelişiminin hücre bölünmesi esnasında çok önemli etkiler gösterir. Folik asit erkeklerde spermatogenezis için önemlidir (155). Folik asit serbest oksijen radikallerini temizleyerek güçlü bir antioksidan etki gösterir (154). Plazma homosistein seviyesini düşürmeye katkı sağlayan folik asit, antioksidan etkili vitamin C ve vitamin E gibi vitaminler ile beraber homosisteinden kaynaklanan oksidatif hasarı engellemede yardımcı rol oynayabilir (156).

2.8. Serbest Radikaller

Serbest radikaller en dış orbitallerinde bir veya daha fazla eşlenmemiş elektron bulunduran, yüksek enerjili atom veya moleküllerdir (169). Serbest radikallerde eşlenmemiş elektron bulunduğundan dolayı diğer maddelerle kolaylıkla reaksiyona girme eğilimindedirler. Bu yüzden kararlı yapıda bulunan yani eşlenmemiş elektronu bulunmayan moleküller radikal madde değildir (157,158). Serbest radikaller oksijen (Tablo 2.4) ve nitrojen kaynaklı olabilir (Tablo 2.5). Oksijen kaynaklı olanlara reaktif oksijen türleri (ROS) ve nitrojen kaynaklı olanlara ise reaktif nitrojen türleri (RNS) denmektedir (157,158).

Reaktif oksijen türleri arasında süperoksit ($O_2^{\cdot-}$), hidroksil ($OH^{\cdot}$), peroksil ($ROO^{\cdot}$), lipidperoksil ($LOO^{\cdot}$) ve alkoksil ($RO^{\cdot}$) radikalleri sayılabilir. Reaktif nitrojen türlerini ise nitrikoksit ($NO^{\cdot}$) ve nitrojen dioksit ($NO_2^{\cdot}$) oluşturur. ROS ve RNS'ler reaksiyona girme eğilimleri çok yüksek olduklarından diğer nonradikal türlere dönüşümleri çok kolaydır. Genellikle oksidanlar olarak adlandırılan hidrojen peroksit (H_2O_2), ozon (O_3), singlet oksijen ($1/2O_2$), hipokloröz asit ($HOCl$), nitrik asit (HNO_2), peroksinitrit ($ONOO^{\cdot}$), dinitrojen trioksit (N_2O_3) ve lipid peroksit ($LOOH$) ise serbest radikaller olarak gösterilmedikleri halde patolojik ve fizyolojik durumlar altında hücrelerde metabolik faaliyetlerde açığa çıkarlar ve bulundukları ortamda kolaylıkla serbest radikaller gibi davranıp reaksiyonlara katılırlar (157-159).

Tablo 2.4. Reaktif Oksijen Türleri (ROS)

Radikaller		Nonradikaller	
Süperoksit	$O_2^{\cdot-}$	Hidrojen peroksit	H_2O_2
Hidroksil	$OH^{\cdot}$	Hipokloröz asit	$HOCl$
Peroksil	$ROO^{\cdot}$	Hipobromöz asit	$HOBr$
Alkoksil	$RO^{\cdot}$	Singlet oksijen	$1/2O_2$
Hidroperoksil	$HO_2^{\cdot}$	Ozon	O_3
Lipit peroksil	$LOO^{\cdot}$		

Tablo 2.5. Reaktif Nitrojen Türleri (RNS)

Radikaller		Nonradikaller	
Nitrik oksit	$NO^{\cdot}$	Nitrikasit	HNO_2
Nitrojen dioksit	$NO_2^{\cdot}$	Nitroksil katyonu	NO^+
		Nitroksil anyonu	NO^-
		Dinitrojen tetraoksit	N_2O_4
		Dinitrojen trioksit	N_2O_3
		Peroksinitrit	$ONOO^{\cdot}$

2.8.1. Serbest Radikal Kaynakları

Organizmada üretilen serbest radikaller endojen ya da eksojen kaynaklı olabilir. Serbest radikaller hücrelerde ve çevrede sürekli olarak üretilirler (159-162).

EndojenKaynaklar

- Oksidatif fosforilasyon sırasında electron transport tsistemi tarafından katalize edilen oksijenler
- Inflamasyon durumunda sitokinler açığa çıkar ve sonuçta başta nütrofiller olmak üzere makrofajlar serbest radikaller üretmeye başlarlar.
- Lipit peroksidasyonundan, ksantin oksidazdan ve mitokondriyel sitokrom oksidazdan serbest radikaller açığa çıkar.
- Düz kas hücreleri, pıhtılaşma reaksiyonlarında, yağ asitlerinin metabolizmasında serbest radikallere açığa çıkabilir.
- Bağışıklık sistemi hücrelerinin patojenlere verdiği yanıtta serbest radikaller üretilir.

EksojenKaynaklar

- Ultraviyole, gama ve X-rays ışınlar
- Pişirme esnasında organik maddelerin yakılması ile serbest radikaller oluşur
- Asbest, karbonmonoksit, formaldehit ve toluene gibi hava kirleticiler serbest radikal açığa çıkarırlar,
- Temizlik ürünleri, parfümler ve böcek ilaçları gibi kimyasallar,
- Alkol ve sigara kullanımı da serbest radikallerin oluşmasına sebep olurlar.

2.8.2. Serbest Radikallerin Yararları

Hücredeki miktarları belirli bir seviyenin altında olduklarında reaktif oksijen türleri ve reaktif nitrojen türlerinin olumlu yönlerinden bahsetmek mümkün olabilir. Bu olumlu yönlerden bazıları şunlardır;

- a- Fagositoz aracılığıyla enfeksiyon durumunda organizmayı savunmaya yardımcı olmaları,
- b- Sitotoksik lenfositler ve makrofajlar tarafından kanser hücrelerini öldürmeye yardım etme,
- c- Sitokromp-450 tarafından ksenobiyotiklerin zararlı etkilerinin ortadan kaldırılmasını sağlama,
- d- Mitokondride ATP sentezi,
- e- Hücre büyümesine rol alma
- f- Düşük konsantrasyonda mitojenik yanıtlara neden olma sayılabilir.

Ancak bu serbest radikallerin bulundukları ortamdaki miktarları artıkça zararlı etkileri ortaya çıkabilir (163-168).

2.8.3. Serbest Radikallerin Zararları

Lipitler

Hücre içi organellerin membranlarında ve hücre zarında bulunan lipitler, serbest radikallerin saldırılarına karşı çok kırılgandır. Serbest radikaller, lipitler ile reaksiyona girdiğinde son derece zararlı etkilere neden olabilirler. Lipitlerin peroksidasyonunda, zararlı etkisi olan yan ürünler çok miktarda üretilir. Üretilen bu yan ürünler de ikinci haberciler gibi davranıp üretildiği alandan daha uzak bir alanda etkilerini gösterir (161).

Lipitlerin peroksidasyonu sonucunda hücre zarının akışkanlığı ve geçirgenliği bozularak hücre zarı zarar görür. Lipitlerin peroksidasyonu bir metilen grubundan (CH_2) bir hidrojen (H) atomunun uzaklaştırılmasıyla birlikte karbon atomu üzerinde eşlenmemiş bir elektronun kalmasıyla sonuçlanır (161,163).

Proteinler

Serbest radikallerin proteinlere vereceği zararın boyutu proteinin aminoasit içeriğine bağlıdır. Çünkü çift bağ ve sülfür içeren aminoasitler (triptofan, tirozin, fenil alanin, histidin, metioninve sistein) serbest radikaller ile daha hızlı reaksiyona girme eğilimindedir (163). ROS ve RNS'nin neden olduğu proteinlerin oksidasyonu sonucunda kararlı ve aşırı derecede reaktif protein hidroperoksitler meydana gelir. Bu hidroperoksitler ile metal iyonlarının etkileşimi sonucunda da serbest radikaller oluşabilir (161, 163).

DNA

Serbest radikaller DNA ile etkileşerek oksidatif dengeyi bozabilir. DNA, hidroksil radikali tarafından çok kolay hasara uğratılabilir. Bu serbest radikaller DNA ile reaksiyona girerek DNA'nın yapısında bulunan deoksiribozdan hidrojen atomlarının kopmasına veya ekstra ilavesine sebep olabilir. Özellikle, pirimidinin dördüncü ve beşinci karbonlardaki çift bağ hidroksil radikalının saldırılarına karşı son derece hassastır. Serbest radikal saldırıları ayrıca ADP-riboz pirofosfataz enziminin aktivasyonuna neden olur. Bu enzim aktif olduğunda ise programlanmamış hücre ölümleri ve DNA'nın parçalanması söz konusudur. Bu işlemler, electron taşıma zincir fonksiyonlarını bozarak NAD^+ seviyelerini hücresel düzeyde tüketir (163).

Karbonhidratlar

Hidroksil radikali karbonhidratlar ile reaksiyona girip karbon atomlarından hidrojen koparır ve yeni radikaller üretir. Bu hidrojen kaybı da hyaluronik asit gibi önemli moleküllerin zincirlerinde kırılmalarına sebep olur (163).

2.8.4. Reaktif Oksijen Türleri

İnsan vücudunun vazgeçilmez elementlerinden oksijendir. Oksijen; hidrojen, karbon, nitrojen ve kükürt ile beraber vücuttaki organik moleküllerin yapı taşlarını oluşturur (159). Canlı organizmadaki oksijenin büyük bir çoğunluğu mitokondride oksidatif fosforilasyon sırasında kullanılır. Oksidatif fosforilasyonda kullanılan bu oksijenin %1-3'ü mitokondrilerde serbest radikallere dönüşür (169).

Süperoksit Radikali (O_2^-)

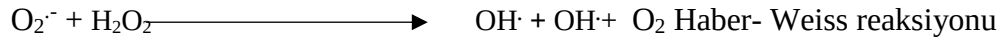
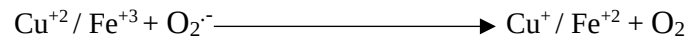
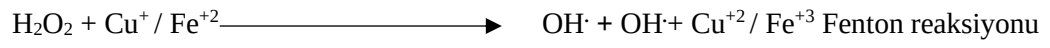
Oksijen molekülüne bir elektron eklenmesiyle O_2^- oluşur. O_2^- serbest bir radikal olmasına karşın aşırı reaktif bir radikal değildir. Süperoksit radikalının büyük bir kısmı mitokondrilerde açığa çıkar (169). Organizmadaki ATP sentezinde meydana gelen elektron kaçakları oksijenin O_2^- radikaline dönüşümüne neden olur (168,170). O_2^- , elektron transport sisteminde hem kompleks I hem de kompleks III'te açığa çıkar ve negatif yüklü forma dönüştüğünde mitokondrinin iç membranından kolaylıkla geçer. (169).

Hidrojen Peroksit (H_2O_2)

Hidrojen peroksit, aslında bir serbest radikal değildir. Çünkü biyolojik membranlara kolaylıkla nüfuz edebilir. Hidrojen peroksidin bir diğer önemli fonksiyonu da hücre içi sinyal molekülü rolünü yerine getirmesidir (171,172). Hidrojen peroksit, süperoksit radikaline bir elektron ya da moleküler oksijene iki elektron eklenmesiyle de meydana gelebilir (173). Bu üretilen hidrojen peroksit, CAT, GPx gibi antioksidan enzim sistemleri tarafından ortadan kaldırılır (174,175).

Hidroksil Radikali (OH^-)

Hidroksil radikali, çok reaktif bir radikal olduğundan biyomoleküller ile çabuk reaksiyona girerek en çok zararlı olan radikallerden biri olma eğilimindedir. Şekil 2.7'de de görüleceği üzere hidrojen peroksit, Fe^{+2} ve Cu^+ varlığında elektron alarak OH^- 'ye dönüştürülür. Bu reaksiyona “fenton reaksiyonu” denir. Süperoksit radikali fenton reaksiyonu ile beraber oluşturulan metal iyonlarının yeniden kullanılmasında önemli bir rol oynar. Bu iki reaksiyona “Haber-Weiss reaksiyonu” adı verilir. Fe^{+2} ve Cu^+ metal iyonları böylelikle hidroksil radikali oluşmasında önemli bir rol oynarlar (176-178).



Şekil 2.7. Haber- Weiss ve Fenton Reaksiyonu



3. MATERYAL METOT

Bu çalışmamızda hastalarımız 4 gruba ayrıldı ve gruplar arasındaki değişiklikler karşılaştırılacağından kontrol grubu kullanılmadı. Literatür taramasında toplam 4 indekxin bir arda kullanıldığı bir çalışma bulunmadığından Power analizi yapılabilmesi için her gruptan 5 hasta alınarak toplam 20 hasta ile plot çalışma yapıldı. Bu plot çalışma sonucunda elde edilen veriler doğrultusunda tezin etki genişliği belirlenip örneklem hacmi büyüklüğü bu plot çalışmaya göre aşağıdaki şekilde yapıldı.

Güç analizi için G*Power version 3.1.5 (Program written by Franz Faul, Universitat Kiel, Germany Copyright 1992-2012) programı kullanılmıştır. Aşağıdaki veriler ışığında denek sayısı belirlenmiştir

Grup Sayısı: 4

Etki Genişliği (f): 0.47

Tip I hata oranı: 0.05

Tip II hata oranı: 0.10

Çalışmanın Gücü: 0.90

Gereken denek sayısı: 72

Araştırılacak konu için hastalara uygulanacak prosedürlerin farklılığını istatistiksel olarak belirlemek, çalışma esnasında meydana gelebilecek bilgi kayıplarını karşılamak ve çalışmayı % 90 güç ile tamamlamak için hasta sayısı 72 hasta olarak tespit edilmiştir.

Çalışmaya adıyaman ilinde ileri düzey böbrek yetmezlikli olup hemodiyaliz tedavisi uygulanan 72 (18 yaş üstü) hasta 4 gruba ayrılarak başlandı. Gruplama şu şekilde yapıldı; Hemodiyalize yeni başlayıp 1 yıla kadar hemodiyaliz alanlar 1. Grup, 1 ila 3 yıl arası hemodiyalize devam edenler 2. Grup, 3 ila 5 yıl arası hemodiyalize devam edenler 3. Grup, 5 yıl ve üzeri hemodiyalize devam edenler de 4. Grup olarak belirlendi.

Hasta Grupları

1. Grup: 0-1 yıl arasında hemodiyaliz uygulanan hastalar.
2. Grup: 1-3 yıl arasında hemodiyaliz uygulanan hastalar.
3. Grup: 3-5 yıl arasında hemodiyaliz uygulanan hastalar.
4. Grup: 5 yıl ve üzeri hemodiyaliz uygulanan hastalar.

Tüm hastalardan çalışma için onam alındı. Tüm analizlerimiz hastaların kan serumları alınarak yapıldı. Adıyaman Üniversitesi Eğitim Araştırma Hastanesinin

Diyaliz Ünitesinde Hemodiyaliz hastalarından her ayın ilk iş gününden başlamak üzere ayda bir kez rutin olarak kan alınmaktadır. Bizde çalışmamızda kullanılacak kanları bu rutin döneme denk getirerek çalışmaya katılacak hastalara ekstra bir yük ve sıkıntı çıkarmadan aldık.

HsCRP, Albumin, Globulin, Nötrofil, Trombosit, Lenfosit değerleri hastanedeki Biyokimya hasta laboratuvarında otoanalizör cihazlarında çalışıldı.

Alınan tüm kan numuneleri 4000 devirde 7 dakika santrifüj edildikten sonra serumları ayrıldı. Serum örnekleri çalışma yapılıncaya kadar -80°C’de derin dondurucuda bekletilip analizlerin yapılacağı gün çözündürülüp GSH, MDA, SOD, NO, TAS, TOS, Total Tiylol, Nativ Tiylol ve β 2 mikroglobulin ölçümleri yapıldı.

3.1. Redükte Glutasyon (GSH) Düzeyinin Ölçümü

Redükte GSH analizi, Ellman’ın belirlediği yöntem esas alınarak yapıldı (179). Analiz tüpündeki GSH’ın 5,5’-ditiyobis 2-nitrobenzoik asit ile reaksiyona girip sarı-yeşilimsi renk vermesi ve oluşan bu rengin ışık şiddetinin 410 nm dalga boyunda spektrofotometre cihazında okunarak GSH konsantrasyonun belirlenmesi ilkesine göre yapıldı.

3.2. Malondialdehid (MDA) Düzeyinin Ölçümü

MDA analizi Uchiyama ve arkadaşlarının tespit ettiği (180) yöntemine göre yapıldı. MDA düzeyi, süpernatantdaki MDA’nın 95 °C’de tiyobarbitürik asit (TBA) ile reaksiyona girmesi sonucu oluşan pembe renkli ürünün n-butanol eklendikten sonra ekstrakte edilen süpernatantın spektrofotometrede 535 ve 520 nm dalga boylarında ölçülmesiyle belirlendi.

3.3. Süperoksit Dismutaz (SOD) Aktivitesinin Ölçümü

SOD aktivitesi ölçümü, Sun ve ark.’larının belirlediği yöntemine göre yapıldı (181). Bu yöntem, XO tarafından üretilen süperoksit radikalının nitroblue tetrazolium’u indirgeyerek mavi renkli formazanı oluşturması ilkesine dayanmaktadır. Kör ve süpernatant numuneleri, 25° C’de 20 dakika süreyle inkübasyona bırakıldı. İnkübasyondan sonra test ortamına bakır klorür ilave edilerek reaksiyon durduruldu ve elde edilen mavi rengin absorbansı spektrofotometrik mikropilaka okuyucu kullanılarak 560 nm’de ölçüldü.

3.4. Nitrik Oksit (NO) Düzeyinin Ölçümü

NO düzeyi daha önce Bories ve ark.’larının tarafından uyarlanan yöntemine göre yapıldı (182). Serum örneği ön işlemlerden geçirildikten sonra nitrat redüktaz enzimi ile muamele edilerek numunedeki nitratların nitrite dönüşümü gerçekleştirildi. Oluşan

nitrit, Griess reaktifi ile reaksiyona sokulduktan sonra elde edilen pembe rengin absorbansı, spektrofotometrede 545 nm’de ölçülerek numunenin nitrit konsantrasyonu hesaplandı.

3.5. Glutasyon S-Transferaz (GST) Aktivitesinin Ölçümü

GST aktivitesi, Habig ve ark.’larının (183) tarif ettiği yönteme göre ölçülmüştür. GST aktive düzeyleri, 340 nm dalga boyunda 1-kloro 2,4 dinitrobenzen (2,4-dinitrochlorobenzene; CDNB)’nin GSH ile konjugasyonu sırasında gerçekleşen absorbans artışlarının takip edilmesi ile ölçülür. Enzim aktivitesi 340 nm’de 25 °C’de GSH ve CDNB kullanılarak dakikada oluşan S-2,4 dinitrofenilglutatyonun 1 µmol’unu katalizleyen enzim miktarının ölçülmesi prensibine dayanmaktadır.

3.6. Total Oksidan Kapasitenin (TOS) Ölçümü

TOS ölçümünde, ticari TOS ölçüm kiti (RelAssay Diagnostic, Türkiye) kullanıldı. Yöntemin prensipi, örnekteki oksidanların ferröz iyon-şelatör kompleksini ferrik iyonlara okside etmesine ve oluşan ferrik iyonların asidik ortamda kromojen madde ile renk oluşturması esasına dayanır (184).

3.7. Total Antioksidan Kapasitenin (TAS) Ölçümü

TAS ölçümünde, ticari TAS ölçüm kiti (RelAssay Diagnostic, Türkiye) kullanıldı. Yöntemin prensibi, örnekteki antioksidanların, koyu mavi-yeşil renkli ABTS radikalini, renksiz ABTS formuna indirgemesine dayanır (185).

Oksidatif Stres İndeksi (OSI) değeri ise aşağıdaki formüle göre hesaplandı:

$$OSI = TOS \text{ (mikromol H}_2\text{O}_2 \text{ Eqv / litre)} / TAS \text{ (milimol Trolox Eqv / litre)}$$

3.8. Tiyo-Disülfid Dengesinin Ölçümü

Serum örneklerinde tiyo-disülfid dengesinin (nativ tiyo (-SH) – disülfid (-S-S-) değişimi) ölçümü için ticari kit kullanıldı (Rel Assay Diagnostics, Mega Tıp, Gaziantep, Türkiye). Bu ölçüm metodu öncelikle örneklerdeki disülfid bağlarının sodyum borohidrit (NaBH_4) tarafından fonksiyonel tiyo gruplarına dönüştürülmesi, sonra kullanılmayan indirgeyici sodyum borohidrid, 5,5'- ditiobis-(2-nitrobenzoik) asidin (DTNB) azalmasını önlemek için formaldehit ile tüketilerek çıkarılması temeline dayanmaktadır (186).

3.9. β 2 Mikroglobulin Düzeyinin Ölçümü

β 2 mikroglobulin düzeyi ELISA prensibi ile ticari olarak temin edilen Elabscience ELISA kiti kullanılarak ölçüldü. Kit prosedürüne uygun olacak şekilde çalışma sonunda örnekler, mikropilaka okuyucu (BioTek Synergy H1, BioTek

Instruments) ile okundu ve veri analiz programı (Gen5, BioTek Instruments) ile değerlendirmeler yapıldı.

3.10. inko (Zn) ve Selenyum (Se) Miktarlarının ölümü

Her iki elementin serum düzeyleri spektrofotometrik yöntemlerden biri Shimadzu marka MOC- 63u model Amerika menşekli olan Atomik Absorbsiyon Spektrofotometri (AAS) cihazında Atomik Apsorbsiyon Spektrofotmetri yöntemiyle yapıldı.

3.11. Vitamin (A ve E vitaminleri) Düzeylerinin ölümü

A ve E Vitaminlerinin ölçümü Agilent marka 6465 Ultivo modeli Amerika menşekli LC-MS cihazında sıvı kromatografi ve kütle spektrofotometrisinin birlikte kullanıldığı yönteme göre yapıldı.



4. BULGULAR

Klinik çalışmamızda yer alan ölçüm değerleri olan sürekli değişkenin normal dağılıma uygunluğu grafiksel olarak ve Shapiro-Wilks testi kullanılarak değerlendirildi. Sürekli değişkenlerin AGR, PLT, LYM, NEU, Vitamin-A, MDA, GSH, Nitrik Oksit, Total Antioksidan Kapasite Plazma (TAS) Total Tiol, Native Tiol, Disulphide, B2-Mikroglobulin hariç normal dağılıma uymadıkları tespit edildi bu nedenle tanımlayıcı istatistiklerinin gösteriminde Medyan (ÇAG–Çeyreklikler Arası Genişlik) değerleri kullanıldı. Ek olarak tanımlayıcı istatistik gösteriminde Ortalama±Standart Sapma değerleri kullanıldı.

Gruplara göre SOD, Total Oksidan Kapasite Plazma (TOS), Oksidatif Stres İndeksi Plazma (OSİ), CRP, Albumin, Globulin, T-Protein, PLR, NLR, Vitamin E, Çinko değerlerinin karşılaştırılmasında Kruskal Wallis non-parametrik varyans analizinden faydalanılmıştır. İkili karşılaştırmalarda Bonferroni düzeltmesi yapılarak analiz sonuçları elde edilmiştir.

AGR, PLT, LYM, NEU, Vitamin-A, MDA, GSH, Nitrik Oksit, Total Antioksidan Kapasite Plazma (TAS), Total Tiol, Nativ Tiol, Disülfit, B2-Mikroglobulin değerlerinin gruplara göre karşılaştırılmasında One-way ANOVA testi kullanıldı. One-way ANOVA testi sonucunda fark bulunduğunda farklı grubu belirleyebilmek için post-hoc ikili karşılaştırmalar yapılmıştır ve Bonferroni düzeltmesi yapılarak analiz sonuçları elde edilmiştir.

Yaş ile AGR, PLT, LYM, NEU, Vitamin-A değerleri arasında yapılan korelasyon analizinde pearson korelasyon katsayısı verildi. Yaş ile diğer ölçüm değerleri arasında yapılan korelasyon analizinde ise spearman non-parametrik korelasyon katsayısı verildi.

İstatistiksel analizler ve hesaplamalar için IBM SPSS Statistics 21.0 (IBM Corp. Released 2012. IBM SPSS Statistics for Windows, Version 21.0. Armonk, NY: IBM Corp.) ve MS-Excel 2007 programları kullanılmıştır. İstatistiksel anlamlılık düzeyi $p<0.05$ olarak kabul edilmiştir.

Grup-1 GSH ortalama değeri 23.84 ± 0.39 , Grup-2 GSH ortalama değeri 24.13 ± 0.39 , Grup-3 GSH ortalama değeri 24.25 ± 0.44 , Grup-4 GSH ortalama değeri 24.32 ± 0.53 olduğu belirlenmiştir. Gruplar arasında GSH değerleri açısından istatistiksel olarak anlamlı farklılık tespit edilmiştir ($F=4.236$, $p=0.008$). Grup-1 Total Tiol

ortalama değeri 274.53 ± 37.68 , Grup-2 Total Tiyol ortalama değeri 281.56 ± 38.46 , Grup-3 Total Tiyol ortalama değeri 291.39 ± 37.62 , Grup-4 Total Tiyol ortalama değeri 312.26 ± 33.29 olduğu belirlenmiştir. Gruplar arasında Total Tiyol değerleri açısından istatistiksel olarak anlamlı farklılık tespit edilmiştir ($F=3.576$, $p=0.018$). Grup-1 Nativ Tiyol ortalama değeri 192.50 ± 34.62 , Grup-2 Nativ Tiyol ortalama değeri 196.93 ± 34.42 , Grup-3 Nativ Tiyol ortalama değeri 210.33 ± 26.42 , Grup-4 Nativ Tiyol ortalama değeri 222.19 ± 31.33 olduğu belirlenmiştir. Gruplar arasında Nativ Tiyol değerleri açısından istatistiksel olarak anlamlı farklılık tespit edilmiştir ($F=3.215$, $p=0.028$).

Diğer değişkenlerin gruplara göre tanımlayıcı istatistikleri ve gruplar arası karşılaştırma sonuçları Tablo 4.1’de özetlenmiştir. Yapılan karşılaştırmalara göre GSH, Total Tiyol, Nativ Tiyol değerleri hariç diğer değişkenler arasında istatistiksel olarak anlamlı bir fark tespit edilmemiştir ($p>0.05$) (Tablo 4.1).

Tablo 4.1. Gruplara Göre Parametrelerin Karşılaştırılması

	GRUP-1		GRUP-2		GRUP-3		GRUP-4		Test İstatistiği	
	Ort±SS	Medyan(ÇAG)	Ort±SS	Medyan(ÇAG)	Ort±SS	Medyan(ÇAG)	Ort±SS	Medyan(ÇAG)	χ^2 ;F	p
MDA (µM/L)	3.35±0.47	3.53±0.34	3.44 (0.62)	3.48±0.39	3.44 (0.39)	3.52±0.48			F=0.644	0.590
	3.22 (0.80)	3.44 (0.62)		3.44 (0.39)		3.40 (0.79)				
GSH (µmol/L)	23.84±0.39	24.13±0.39	24.13 (0.40)	24.25±0.44	24.29 (0.50)	24.32±0.53			F=4.236	0.008
	23.75 (0.67)	24.13 (0.40)		24.29 (0.50)		24.39 (0.64)				
SOD (Ü/mL)	1.02±0.21	0.96±0.39	0.82 (0.43)	0.88±0.36	0.84 (0.51)	0.84±0.23			χ^2 =5.606	0.132
	0.98 (0.27)	0.82 (0.43)		0.84 (0.51)		0.80 (0.34)				
Nitrik Oksit (µmol/L)	238.58±28.69	247.23±25.33	248.16 (33.53)	248.86±17.02	248.93 (29.89)	257.75±17.23			F=2.165	0.100
	233.67(48.19)	248.16 (33.53)		248.93 (29.89)		259.77 (23.29)				
Total Oksidan Kapasite Plazma (TOS; µmol H2O2 Equiv/L)	7.28±0.95	7.51±1.31	7.16 (2.26)	7.64±0.97	7.63 (1.34)	7.68±1.13			χ^2 =1.328	0.723
	7.21 (1.26)	7.16 (2.26)		7.64±0.97		7.37 (2.16)				
Total Antioksidan Kapasite Plazma (TAS; mmol Trolox Equiv./L)	0.84±0.17	0.88±0.13	0.86 (0.17)	0.89±0.13	0.91 (0.20)	0.89±0.13			F=0.477	0.700
	0.80 (0.28)	0.86 (0.17)		0.89±0.13		0.90 (0.18)				
Oksidatif Stres İndeksi Plazma (OSI; mmol Trolox/mmol H2O2)	8.96±2.12	8.75±1.99	8.49 (2.94)	8.79±1.90	8.43 (2.30)	8.81±2.22			χ^2 =0.094	0.993
	8.48 (3.79)	8.49 (2.94)		8.79±1.90		8.26 (3.34)				
Total Tiyol (µmol/L)	274.53±37.68	281.56±38.46	282.01 (49.11)	291.39±37.62	302.94 (65.18)	312.26±33.29			F=3.576	0.018
	285.71 (67.39)	282.01 (49.11)		291.39±37.62		314.64 (41.61)				
Native Tiyol (µmol/L)	192.50±34.62	196.93±34.42	197.01 (60.48)	210.33±26.42	214.44 (46.46)	222.19±31.33			F=3.215	0.028
	198.75 (54.38)	197.01 (60.48)		210.33±26.42		221.41 (67.12)				
Disülfid (µmol/L)	41.01±10.22	42.32±14.73	42.59 (11.73)	40.53±11.32	39.78 (17.60)	45.04±12.42			F=0.486	0.693
	41.82 (10.25)	42.59 (11.73)		40.53±11.32		45.69 (19.20)				
B2-Mikroglobulin (µg/ml)	16.57±2.85	16.45±1.96	16.47 (2.95)	17.04±2.71	17.91 (3.47)	16.02±2.24			F=0.519	0.671
	16.34 (5.00)	16.47 (2.95)		17.04±2.71		16.55 (2.80)				

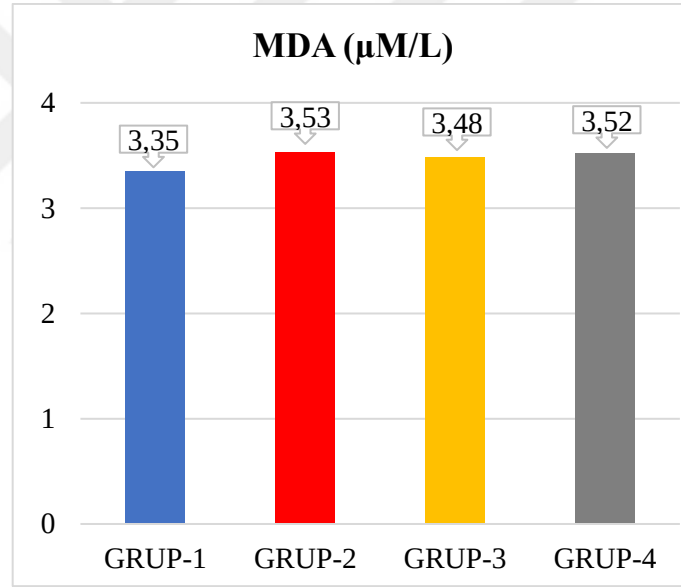
χ^2 =Kruskal Wallis Test İstatistiği, F: One Way ANOVA

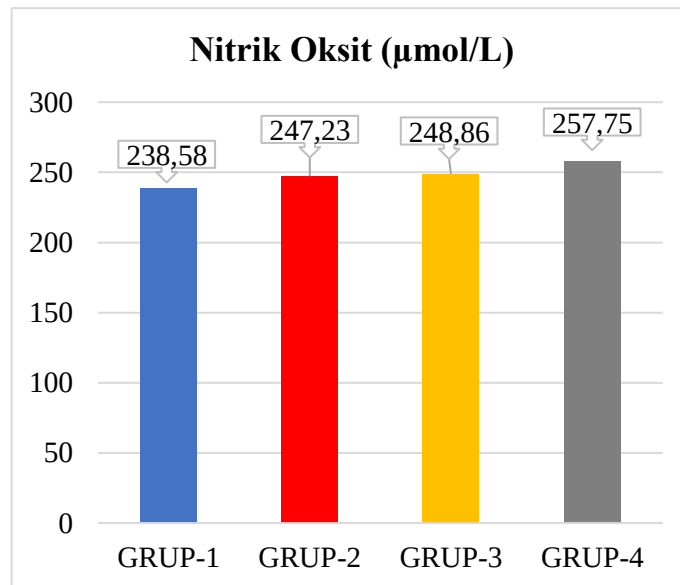
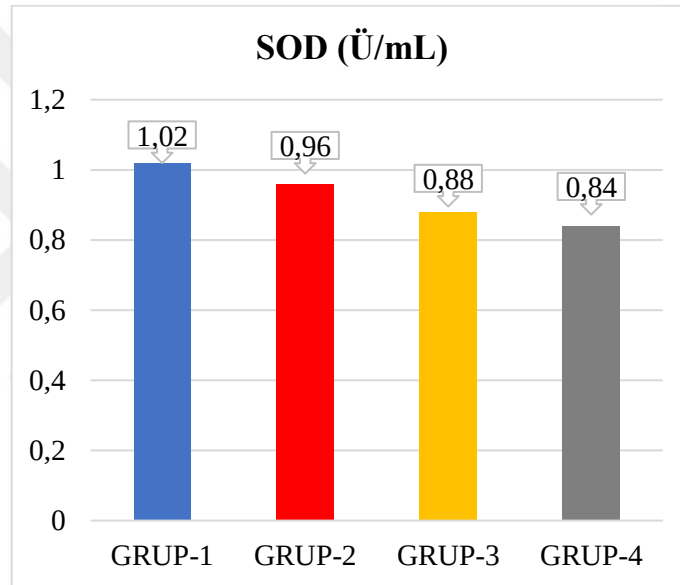
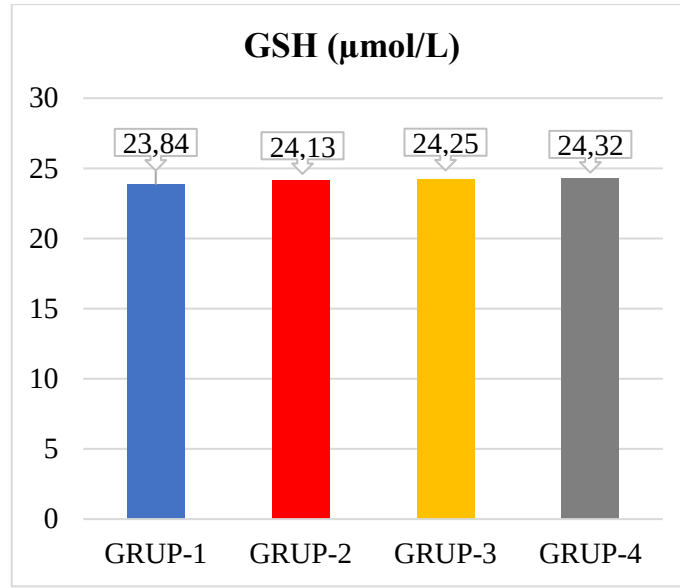
GSH değerleri bakımından grupların ikili karşılaştırmasında Grup-1—Grup-3, Grup-1—Grup-4 arasında anlamlı fark saptandı ($p=0.040$, $p=0.009$). Total Thiol ve Native Thiol değerleri bakımından grupların ikili karşılaştırmasında Grup-1—Grup-4 arasında anlamlı fark saptandı ($p=0.018$, $p=0.040$) (Tablo 4.2).

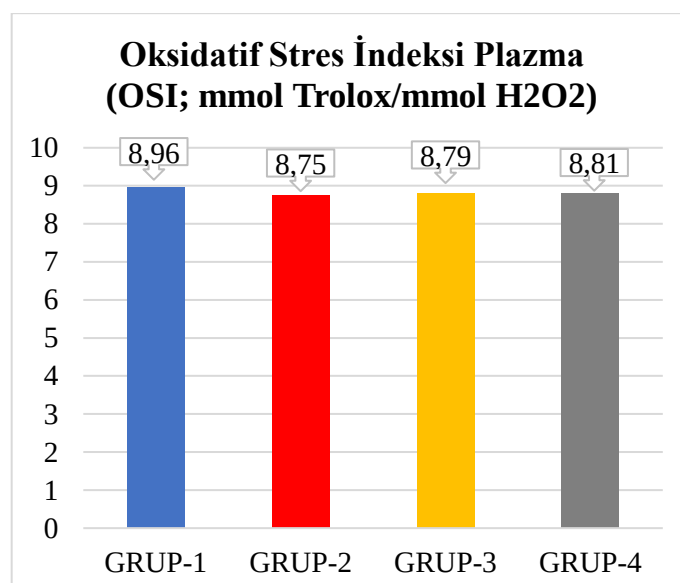
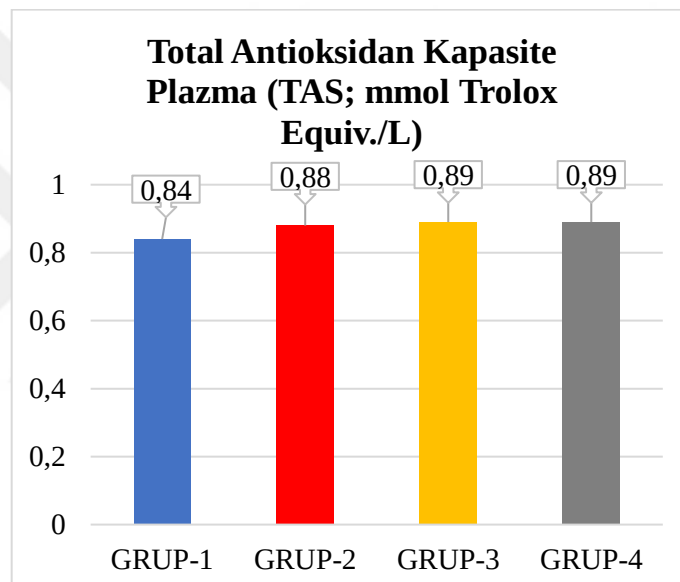
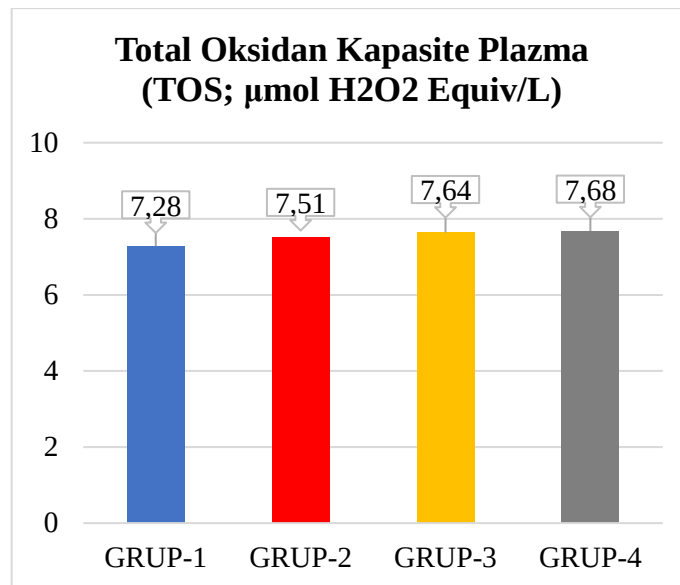
Tablo 4.2. Grupları Arası İkili Karşılaştırmalar

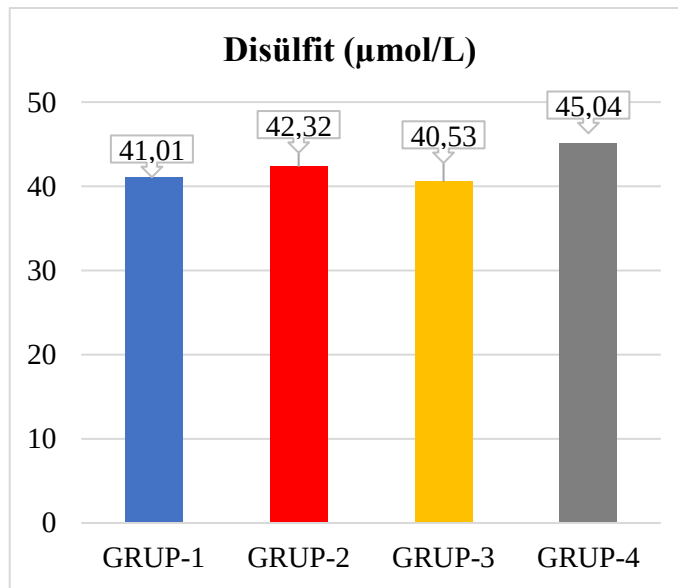
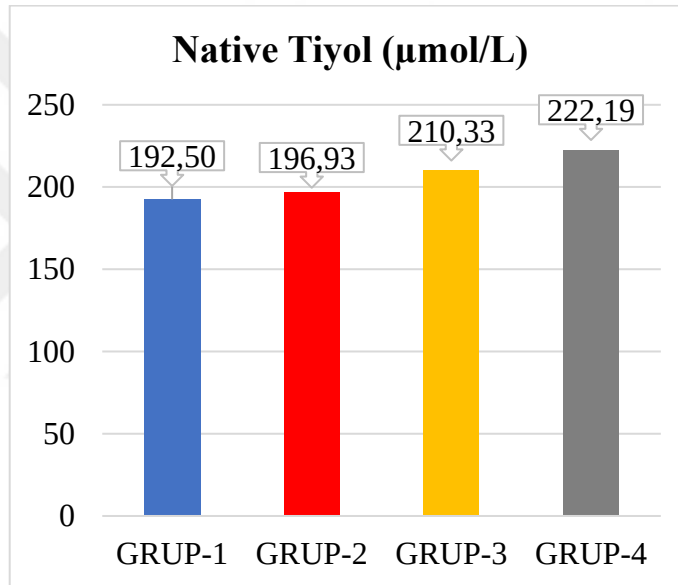
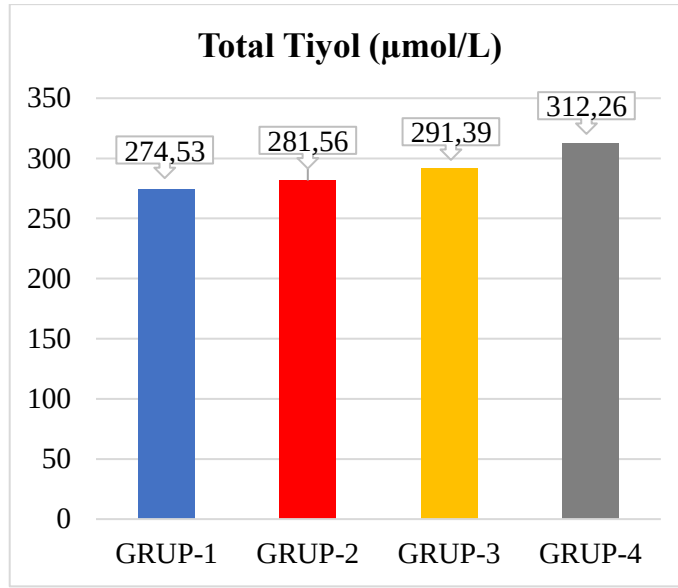
GSH	p	Total Tiyol	p	Nativ Tiyol	p
Grup-1-Grup-2	0.312	Grup-1-Grup-2	1.000	Grup-1-Grup-2	1.000
Grup-1-Grup-3	0.040	Grup-1-Grup-3	1.000	Grup-1-Grup-3	0.587
Grup-1-Grup-4	0.009	Grup-1-Grup-4	0.018	Grup-1-Grup-4	0.040
Grup-2-Grup-3	1.000	Grup-2-Grup-3	1.000	Grup-2-Grup-3	1.000
Grup-2-Grup-4	1.000	Grup-2-Grup-4	0.089	Grup-2-Grup-4	0.121
Grup-3-Grup-4	1.000	Grup-3-Grup-4	0.562	Grup-3-Grup-4	1.000

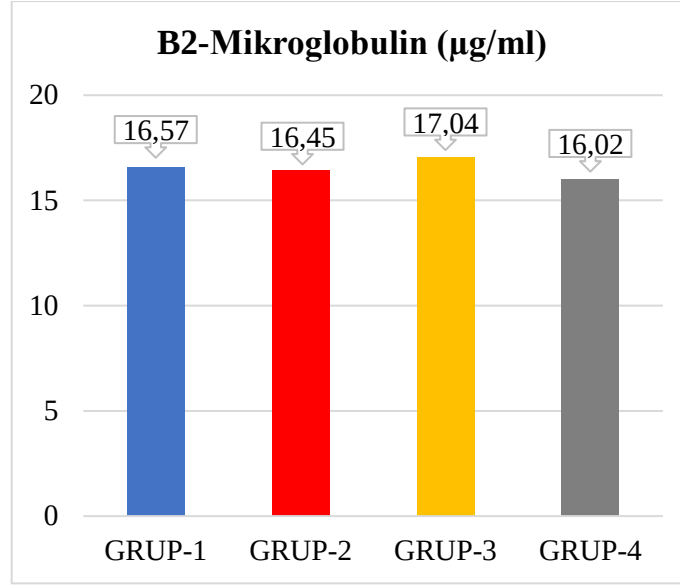
*Bonferroni Düzeltmeli p değerleri











Şekil 4.1. Gruplara Göre Oksidan & Antioksidan Değerleri

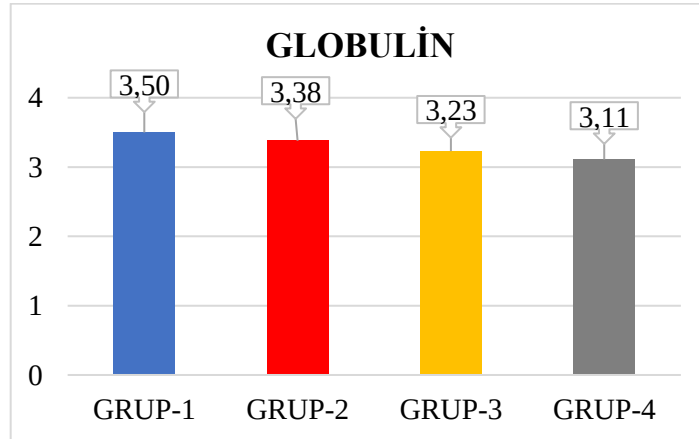
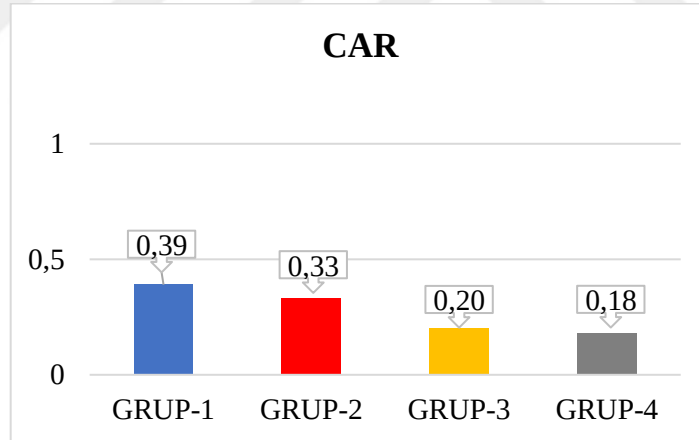
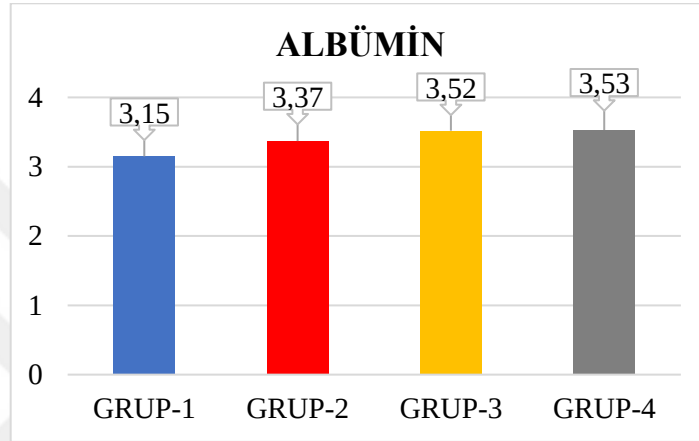
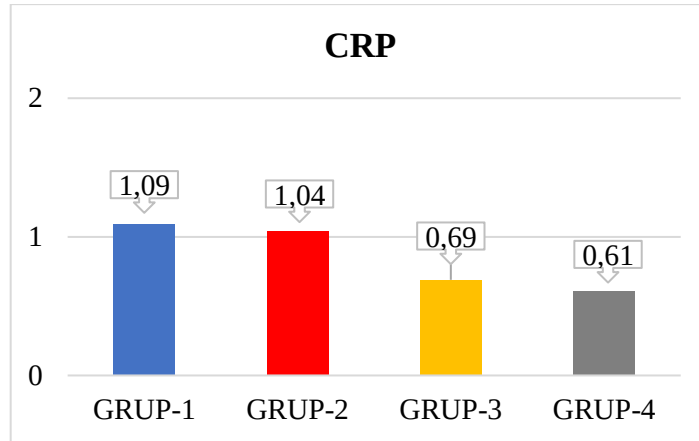
Hemodiyaliz uygulanan hastaların bazı kan parametreleri değerlerinin gruplara göre tanımlayıcı istatistikleri ve gruplar arası karşılaştırma sonuçları Tablo 4.3'te özetlenmiştir. Yapılan karşılaştırmalara göre gruplar arasındaki değişkenler arasında istatistiksel olarak anlamlı bir fark tespit edilmemiştir ($p>0.05$) (Tablo 4.3).

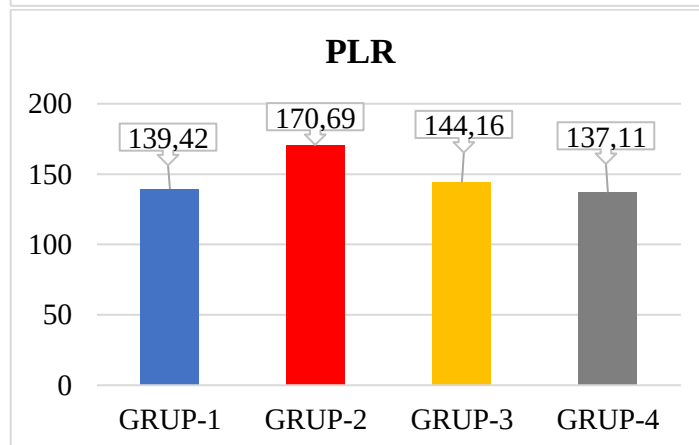
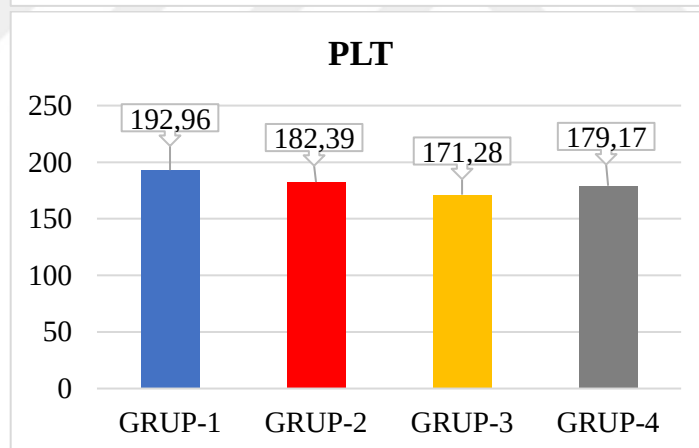
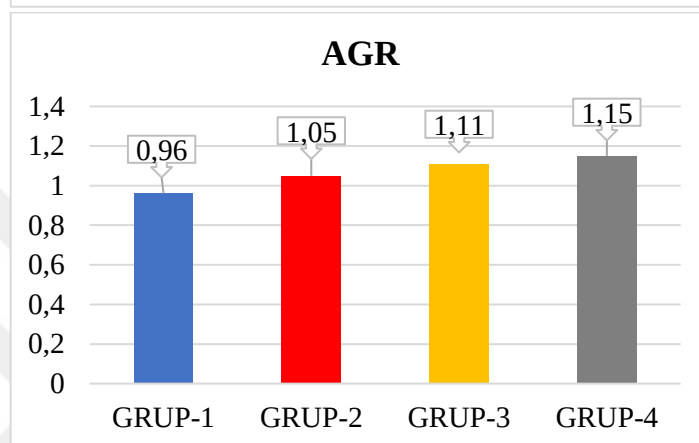
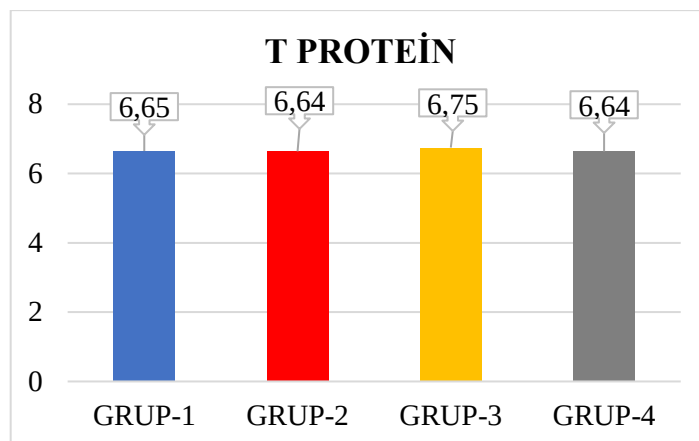
Tablo 4.3. Gruplara göre bazı hematolojik değerlerinin karşılaştırılması

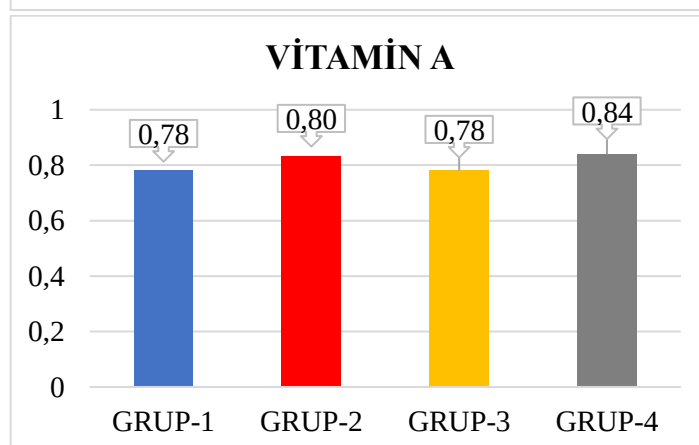
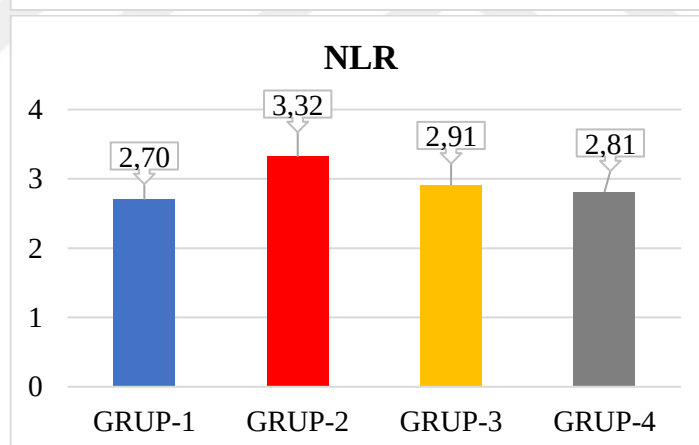
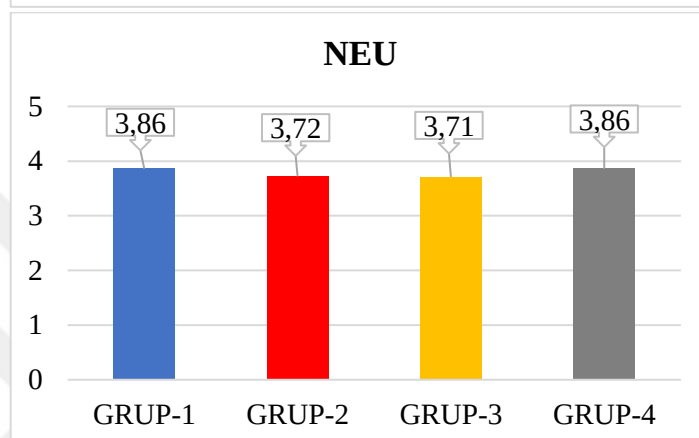
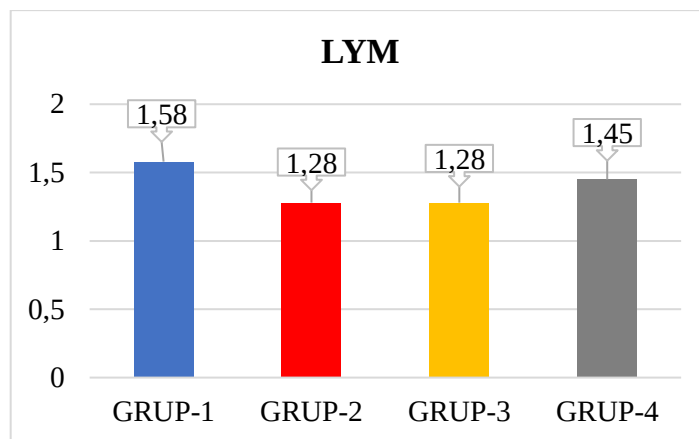
	GRUP-1		GRUP-2		GRUP-3		GRUP-4		Test İstatistiği	
	Ort±SS	Medyan(ÇAG)	Ort±SS	Medyan(ÇAG)	Ort±SS	Medyan(ÇAG)	Ort±SS	Medyan(ÇAG)	χ^2 ;F	p
CRP	1.09±0.93	1.04±0.71	0.75 (1.41)	0.61 (0.87)	0.69±0.61	0.61±0.37	0.61±0.37	0.54 (0.68)	χ^2 =6.246	0.100
	0.75 (1.08)	0.75 (1.41)	0.75 (1.41)	0.61 (0.87)	0.61 (0.87)	0.61 (0.87)	0.61 (0.87)	0.54 (0.68)		
	3.15±0.62	3.37±0.52	3.37±0.52	3.52±0.30	3.52±0.30	3.53±0.39	3.53±0.39	3.50 (0.62)	χ^2 =4.643	0.200
ALBÜMİN	3.30 (1.02)	3.55 (0.50)	3.55 (0.50)	3.55 (0.52)	3.55 (0.52)	3.50 (0.62)	3.50 (0.62)	3.50 (0.62)		
	0.40±0.39	0.33±0.25	0.33±0.25	0.20±0.19	0.20±0.19	0.18±0.12	0.18±0.12	0.15 (0.18)	χ^2 =6.576	0.087
	0.25 (0.40)	0.23 (0.47)	0.23 (0.47)	0.12 (0.24)	0.12 (0.24)	0.15 (0.18)	0.15 (0.18)	0.15 (0.18)		
GLOBULİN	3.50±0.76	3.38±0.80	3.38±0.80	3.23±0.42	3.23±0.42	3.11±0.38	3.11±0.38	3.20 (0.55)	χ^2 =3.062	0.382
	3.40 (0.83)	3.20 (0.60)	3.20 (0.60)	3.40 (0.52)	3.40 (0.52)	3.20 (0.55)	3.20 (0.55)	3.20 (0.55)		
	6.65±0.56	6.64±1.09	6.64±1.09	6.75±0.48	6.75±0.48	6.64±0.56	6.64±0.56	6.80 (0.80)	χ^2 =0.661	0.882
T PROTEİN	6.60 (0.92)	6.75 (0.70)	6.75 (0.70)	6.80 (0.58)	6.80 (0.58)	6.80 (0.80)	6.80 (0.80)	6.80 (0.80)		
	0.96±0.32	1.05±0.28	1.05±0.28	1.11±0.19	1.11±0.19	1.15±0.18	1.15±0.18	1.12 (0.24)	F=1.980	0.125
	0.98 (0.59)	1.09 (0.22)	1.09 (0.22)	1.14 (0.22)	1.14 (0.22)	1.12 (0.24)	1.12 (0.24)	1.12 (0.24)		
PLT	192.96±59.03	182.39±55.57	182.39±55.57	171.28±36.47	171.28±36.47	179.17±46.01	179.17±46.01	185.50 (79.25)	F=0.580	0.630
	184.50(84.00)	170.00 (87.25)	170.00 (87.25)	172.50 (66.25)	172.50 (66.25)	185.50 (79.25)	185.50 (79.25)	185.50 (79.25)		
	139.42±55.67	170.69±109.88	170.69±109.88	144.16±48.47	144.16±48.47	137.11±55.61	137.11±55.61	115.78 (51.23)	χ^2 =1.546	0.672
PLR	124.31(45.62)	136.77 (75.28)	136.77 (75.28)	142.12 (65.76)	142.12 (65.76)	115.78 (51.23)	115.78 (51.23)	115.78 (51.23)		
	1.58±0.69	1.28±0.55	1.28±0.55	1.28±0.41	1.28±0.41	1.45±0.53	1.45±0.53	1.45 (0.53)	F=1.299	0.282
	1.58 (1.03)	1.17 (0.72)	1.17 (0.72)	1.23 (0.30)	1.23 (0.30)	1.45 (0.53)	1.45 (0.53)	1.45 (0.53)		
LYM	3.86±1.44	3.72±1.12	3.72±1.12	3.71±1.55	3.71±1.55	3.86±1.59	3.86±1.59	3.73 (2.40)	F=0.062	0.980
	3.94 (2.00)	3.61 (1.88)	3.61 (1.88)	3.26 (2.63)	3.26 (2.63)	3.73 (2.40)	3.73 (2.40)	3.73 (2.40)		
	2.70±1.01	3.32±1.30	3.32±1.30	2.91±0.95	2.91±0.95	2.81±0.91	2.81±0.91	2.81±0.91	χ^2 =2.332	0.506
NEU	2.67 (1.55)	3.00 (2.12)	3.00 (2.12)	2.66 (1.78)	2.66 (1.78)	2.79 (1.69)	2.79 (1.69)	2.79 (1.69)		
	2.67 (1.55)	3.00 (2.12)	3.00 (2.12)	2.66 (1.78)	2.66 (1.78)	2.79 (1.69)	2.79 (1.69)	2.79 (1.69)		
	2.67 (1.55)	3.00 (2.12)	3.00 (2.12)	2.66 (1.78)	2.66 (1.78)	2.79 (1.69)	2.79 (1.69)	2.79 (1.69)		

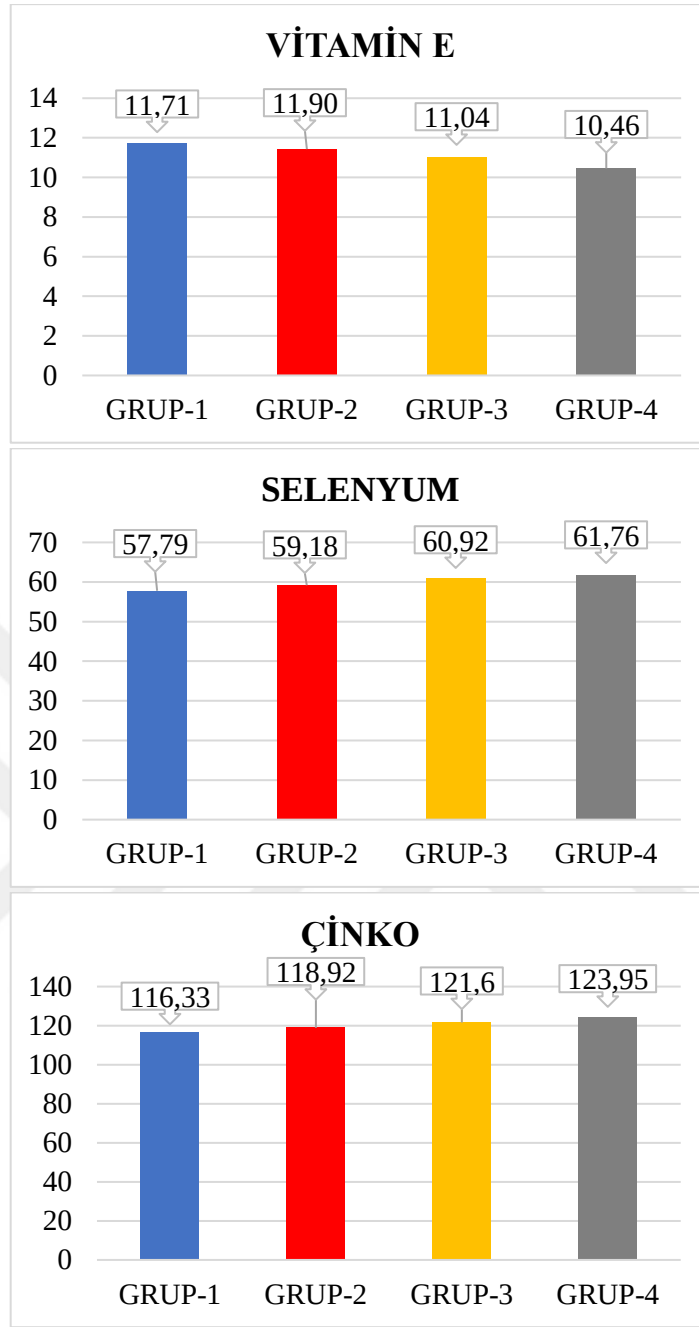
VİTAMİN A	0.78±0.32 0.73 (0.55)	0.83±0.29 0.86 (0.41)	0.78±0.20 0.78 (0.38)	0.84±0.26 0.92 (0.55)	F=0.322	0.809
VİTAMİN E	11.71±2.49 11.18 (2.52)	11.43±2.82 10.93 (4.06)	11.04±2.75 10.97 (3.93)	10.46±1.96 10.44 (2.69)	$\chi^2=2.274$	0.517
SELENYUM	57.79±14.24 56.69 (13.11)	59.18±13.88 60.65 (18.15)	60.92±10.46 61.41 (13.57)	61.76±12.82 61.60 (18.21)	F=0.340	0.797
ÇİNKO	116.33±22.58 112.50(26.65)	118.92±12.40 120.00 (16.08)	121.60±20.23 119.25 (31.63)	123.95±16.23 122.00 (30.86)	$\chi^2=3.079$	0.380

χ^2 =Kruskal Wallis Test İstatistiği, F: One Way ANOVA









Şekil 4.2. Gruplara göre bazı hematolojik verilerin ortalama değerleri

Yaş ile NEU arasında zayıf düzeyde, pozitif yönlü istatistiksel olarak anlamlı bir ilişki bulunmaktadır ($r=0.262$, $p=0.027$). Yaş arttıkça NEU değeri artmaktadır. Yaş ile diğer kan değerleri arasında istatistiksel olarak anlamlı bir ilişki bulunmamaktadır ($p>0.05$) (Tablo 4.4).

Tablo 4.4. Yaş ile hematolojik değerler arasındaki ilişki

	YAŞ	
	r	p
CRP	0.132	0.272
ALBÜMİN	-0.144	0.230
CAR	0.138	0.252
GLOBULİN	0.055	0.650
T PROTEİN	-0.120	0.317
AGR*	-0.165	0.168
PLT*	0.115	0.338
PLR	0.075	0.535
LYM*	0.028	0.814
NEU*	0.262	0.027
NLR	0.224	0.060
VİTAMİN A*	-0.201	0.092
VİTAMİN E	0.010	0.935
SELENYUM	-0.059	0.624
ÇİNKO	-0.002	0.983

r:Spearman İlişki Katsayısı, *Pearson İlişki Katsayısı

Yaş ile Grup-1, Grup-2, Grup-3, Grup-4 hemodiyaliz değerleri arasında istatistiksel olarak anlamlı bir ilişki bulunmamaktadır ($p>0.05$) (Tablo 4.5).

Tablo 4.5. Yaş ile gruplara göre hematolojik değerler arasındaki ilişki

	GRUP-1		GRUP-2		GRUP-3		GRUP-4	
	YAŞ		YAŞ		YAŞ		YAŞ	
	r	p	r	p	r	p	r	p
CRP	0.264	0.306	0.130	0.608	-0.224	0.371	0.078	0.758
ALBÜMİN	-0.203	0.435	-0.206	0.412	-0.070	0.782	-0.074	0.771
CAR	0.267	0.299	0.173	0.492	-0.201	0.423	0.107	0.671
GLOBULİN	0.101	0.699	0.089	0.726	-0.024	0.923	-0.156	0.536
T PROTEİN	-0.168	0.519	-0.149	0.555	-0.096	0.705	-0.205	0.415
AGR*	-0.272	0.291	-0.045	0.859	-0.168	0.505	0.119	0.639
PLT*	0.252	0.330	0.076	0.763	0.021	0.935	0.131	0.603
PLR	0.037	0.888	0.042	0.867	0.029	0.909	0.121	0.633
LYM*	0.216	0.405	0.023	0.928	0.067	0.792	-0.006	0.982
NEU*	0.457	0.065	0.363	0.139	0.318	0.199	0.034	0.894
NLR	0.037	0.888	0.268	0.282	0.397	0.103	0.070	0.782
VİTAMİN A*	-0.296	0.249	-0.326	0.186	-0.129	0.611	0.041	0.870
VİTAMİN E	0.096	0.715	-0.064	0.800	-0.149	0.556	-0.248	0.321
SELENYUM	-0.128	0.626	0.057	0.822	-0.053	0.836	-0.060	0.813
ÇİNKO	0.429	0.085	-0.266	0.285	-0.007	0.977	-0.177	0.483

r:Spearman İlişki Katsayısı, *Pearson İlişki Katsayısı

5. TARTIŞMA

SDBY; böbrek fonksiyonlarının geçici veya kalıcı olarak görevini yapamaması olarak tanımlanmaktadır. SDBY iki gruba ayrılabilir. İlki akut böbrek yetmezliği, ikincisi ise kronik böbrek yetmezliğidir. Akut böbrek yetmezliği; travma, enfeksiyon, inflamasyon, tansiyon düşüklüğü veya toksik nedenli, ani gelişen böbrek yetmezliği olarak ifade edilirken (37), kronik böbrek yetmezliği glomerüllerdeki süzme işlevinde azalma ile karakterize böbrek fonksiyonlarında kalıcı ve geri dönüşümsüz bozulma hali olarak ifade edilebilir (38). Kronik böbrek yetmezliğine neden olabilecek sebeplerin ortadan kaldırılması, erken teşhisi, tedavisi ve daha kötü boyutlara varmasının önüne geçilmesi temeline dayanan ulusal önleme programı, ülkemizde 2014 yılı itibariyle başlamıştır. Bu durum ülkemizde böbrek hastalıklarında olumlu bir gelişme olarak görülmektedir (39). SDBY’de tedavi yaklaşımı diyaliz (hemodiyaliz ve periton diyalizi) ve böbrek naklidir (40).

Böbrek yetmezliği olan hastaların çoğunda böbrek boyutları normalden daha küçüktür. Yapılan biyopside de glomeruloskleroz görülür. Normalde sağlıklı bir bireyde bir günde 2 böbreğin gücü günlük 600 mOsm’dır ve bu milyonlarca nefron tarafından gerçekleştirilir. Patolojik bir durum söz konusu olduğunda ise böbrekteki glomerül sayısı azalır ama böbrekteki yük değişmediği için azalan glomerül başına düşen süzme yükü artar ve buna bağlı olarak glomerüler hipertansiyon meydana gelir. Daha sonra büyüme faktörlerinden biri olan Anjiotensin 2 devreye girer ardından endotelde yırtılma ve damarlarda pıhtı oluşmaya başlar. Gittikçe glomeruller azalmaya devam eder ve kreatinin seviyesi yükselir. Kreatinin yükselmesi daha kısa sürelerde meydana gelir (41).

Hastalarda görülen klinik semptomlar böbrek yetmezliğinin derecesi ile yakından ilgilidir. Glomerüllerdeki filtrasyon hızı dakikada 35-50 ml’nin altına inmezse herhangi bir semptom görülmeyebilir. Hastalarda ilk görülen belirti genellikle noktüri ve kansızlığa bağlı yorgunluk halidir. Glomerüllerdeki filtrasyon hızı dakikada 20-25 ml olunca hastada üremi ile alakalı belirtiler ortaya çıkmaya başlar. Glomerüllerdeki filtrasyon hızı dakikada 5-10 ml olunca ileri düzey böbrek yetmezliği söz konusudur (42-44).

HD, böbrek yetmezliği olup damar yolu açılarak, bir makine ve pompa yardımıyla hastadan alınan kanın bir süzgeçten geçirilip sıvı ve solüt bileşiminin

düzenlenerek hastaya geri verildiği bir uygulama şeklidir. HD uygulaması, rutin olarak yaklaşık dört saatlik seanslar şeklinde haftada iki ya da üç kez tekrarlanan bir uygulama yöntemidir. Hastanın fizyolojik özelliklerine göre uygulama sıklığı, filtre, diyalizör ya da uygulama süresi değişiklik gösterebilir.

CRP; akut faz proteini olarak, karaciğerde proinflamatuvar sitokinler olan IL-6, IL-1 ve TNF α 'nın uyarısı ile sentezlenir. CRP, 6 saat içinde normalin 1000 katına çıkabilir. Yarılanma ömrü 19 saattir; enfeksiyon, inflamatuvar olay ve malignitesi olan kişilerde de aynı durum söz konusudur. Bundan dolayı CRP yüksekliği inflamatuvar aktiviteyi gösteren objektif indeks olarak yorumlanabilir. SDBY olanlarda CRP, enfeksiyonun bir belirleyicisi ya da devam eden inflamatuvar hastalığın aktif parametresi olarak kullanılmaktadır (45). Hemodiyaliz hastalarında akut faz cevabını aktive eden mekanizma kesin olarak bilinmemektedir. Diyaliz su sisteminden ve suni ven graftlarından kaynaklanan endotokseminin veya uyumsuz membranların rol oynayabileceği düşünülmüşse de çelişkili çalışma sonuçları nedeni ile bu konuda bir fikir birliği tam olarak oluşmamıştır. Üreminin neden olduğu faktörlerin de proinflamatuvar tabloya neden olduğu ve böylece devam eden akut faz aktivitesinin oluşmasına yol açtığı düşünülmektedir (46).

Serum albumini inflamasyon ile ilişkilidir ve beslenme durumunun bir göstergesidir (47). Çalışmalar, serum albuminindeki bir düşüşün, kalp yetmezliği, sepsis ve İDBY gibi çeşitli hastalıklarda daha yüksek bir ölüm riski sağladığını göstermiştir (48,49). Albumin ile beraber enfeksiyona yanıt olarak CRP üretilir ve enflamasyonun en çok kullanılan belirteçlerinden birisi CAR'dır (50,51).

Ranzani ve ark. ile Park ve ark. yaptıkları iki ayrı çalışmada yüksek CRP ve düşük serum albümini, daha yüksek kontrast nefropati insidansı ve mortalite ile ilişkilendirmiş; dolayısı ile, CAR oranının, iltihaplanma ve beslenme durumunun vekil bir belirteci olarak değerlendirilmesi gerektiğini çalışmalarında bildirmişlerdir (51,52). Liuve ark. İse CAR'ın periton diyalizi hastalarında (PD) inflamasyon, sepsis hastaları ve ölümcül kanser hastaları için prognostik bir belirteç olmasının yanı sıra mortalitenin bir öngörücüsü olarakta kullanılabileceğini tavsiye etmişlerdir. (54).

Bizim yaptığımız çalışmada gruplar arasındaki CAR oranlarına baktığımızda 1. gruptaki sonuçlar en yüksek düzeyde iken diğer gruplara doğru gidildikçe nispeten bir azalma görülmüştür. Bulduğumuz bu sonuçların Liu ve ark.'nın çalışmalarına göre uyumlu olmadığı istatistiksel olarak ($p > 0,05$) bir anlamlılık ifade etmediği yani hemodiyaliz süresi uzadıkça CAR'ın artan mortaliteyi, inflamasyonu ve kötü

beslenmeyi gösteren biyokimyasal bir belirteç olmadığı sonucu tespit edilmiştir. Kaldı ki Park ve ark.'nın yapmış olduğu çalışmada CAR'ın artan mortalite ile ilişkili olduğu gösterilmiş ancak mortaliteyi öngörmedeki duyarlılığı ve özgüllüğünün çokta yüksek olmadığı kanaatine varılmıştır (51).

McMillan ve ark. serum proteinindeki iki ana bileşen olan albumin ve globulinin beslenme ve sistemik inflamasyonla ilişkili olduğunu ifade etmiş, hypoalbuminemisinin sadece yetersiz beslenmenin bir indeksi olmasının yanı sıra kronik inflamasyon durumunu da yansıttığını göstermişlerdir (86). Diğer taraftan, Gabay ve ark. yaptıkları çalışmada yüksek globulinin kronik enflamasyonun ve çeşitli proinflatuar sitokinlere verilen yanıtların bir sonucu olabileceğini bildirmişlerdir (87). Yüksek albümin seviyesi veya düşük globulin seviyesi, meme kanseri, yumurtalık kanseri ve kolorektal kanserli hastalarda daha iyi hayatta kalma ile ilişkilidir (88-90). Bugüne kadar, ilginç bir şekilde, AGR'nin birçok malignite tipinde hastaların sağkalımını tahmin edebildiğini gösteren fazla kanıt vardır (91,92). Daha yakın zamanlarda, AGR'nin akciğer kanserli hastalarda genel sağkalımı öngörmek için bağımsız bir faktör olduğu yapılan çalışmalarda bildirmiştir (93).

Shibutani ve ark., Yao ve ark., Zhou ve ark. Ayrı ayrı yaptıkları çalışmalarda AGR'nin malign hastalıklarda hastaların sağ kalımını tahmin edebileceğini gösteren kanıtları varken (91-93) bu durumun KBY'li olup hemodiyaliz uygulanan hastalarda söz konusu olabileceğini gösteren net bir çalışma literatürde bulunmamakla beraber bizim çalışmamızda AGR oranlarının gruplar arasında 1.gruptan 4. Gruba doğru gidildikçe (HD uygulama süresi uzadıkça) hafif bir artış sözkonusu iken bu artışın istatistiksel olarak bir anlamlılık ifade etmediği tarafımızdan tespit edilmiştir.

Nötrofil-lenfosit (NLR) ve trombosit-lenfosit oranları (PLR), nötrofil veya trombosit sayısının lenfosit sayısına bölünmesinin basit oranlarıdır. Ucuz ve yaygın olarak toplanan tam kan sayımından hesaplanabilirler ve sistemik inflamasyon ve endotel hasarının vekil belirteçleri arasındadırlar (55). NLR veya PLR'nin yükseldiği yerde, proinflatuar hücreler, antiinflatuar lenfositlerden sayıca fazladır, bu da bir inflamatuvar dengesizlik durumunu gösterir (55).

Enflamasyon; üremi, inflamatuvar mediyatörlerin azalan klirensi, aşırı hacim yüklemesi, enfeksiyona karşı artan duyarlılık, oksidatif stres ve diyalizle ilgili teknik faktörler gibi birçok faktör nedeniyle kronik böbrek hastalığında (KBH) anahtar bir patofizyolojik süreçtir (56-59). İlerlemiş KBH ve böbrek yetmezliğinde, inflamasyon belirgindir ve yerleşik inflamasyon belirteçleri kullanılarak ölçülmesi mümkündür. CRP

ile beraber interlökin-6 ve tümör nekroz faktörü- α (TNF- α) gibi çok gelişmiş inflamasyon biyobelirteçlerini içeren belirteçler maliyetli olabilir ve birçok klinik uygulamada rutin olarak ölçülmezken (60), NLR ve PLR gibi belirteçler çok fazla maliyetli değildir ve kolaylıkla hesaplanabilir.

Kronik inflamasyona bağlı olarak, böbrek yetmezliği, mortalite ve kardiyovasküler hastalık ile ilişkilidir (61-64). NLR ve PLR, kanser ve KVH'tan kaynaklanan inflamasyonun ve kötü prognozun belirteçleri olarak da gösterilmiştir (55). Daha yakın zamanlarda, NLR ve PLR'nin spesifik olarak KBY popülasyonlarında olumsuz prognoz ile ilişkili olduğu düşünülmektedir (55). Lenfosit oranlarına olan ilginin, 2019 koronavirüs hastalığı (COVID-19) pandemisi bağlamında arttığı ve meta-analizler, NLR ile genel yetişkin COVID-19'da COVID-19 hastalığının şiddeti ve mortalitesi arasında pozitif ilişkiler olduğu gösterilmiştir (65-67). COVID-19 hastalığı olan özel KBY popülasyonlarında yapılan daha küçük çalışmalarda benzer sonuçlar bildirilmiştir (68-71).

NLR ve PLR, SDBY hastalarında yeni enflamasyon belirteçleri olarak kabul edilmektedir. (72,73). Daha önceki çalışmalar NLR'nin periton diyalizi (PD) ve HD hastalarında arteriyel sertlik, KVH ve tüm nedenlere bağlı ölümler için bir risk faktörü olduğunu ispatlamıştır (74,75).

Yaprak ve ark. ile Tatar ve ark. yaptıkları çalışmalarda KBY'li hastalarda PLR ile mortalite arasındaki ilişkinin hala kısıtlı ve tartışılmaya devam etmesi gerektiğini belirtmişlerdir. (78,79). PLR başlangıçta tümör prognozunun bir göstergesi olarak geliştirilmiştir ve kanser hastalarında enflamasyon ile ilişkili olduğu çalışmalar mevcuttur (80,81). Liu ve ark. yaptıkları çalışmada artan trombosit sayısı ve azalan lenfosit sayısının hem agregasyon hem de inflamasyon ile ilişkili olduğunu göstermiştir (82). Son çalışmalar, yüksek PLR'nin 2019 yeni koronavirüs hastalığı ve sepsisin enflamatuvar durumu ve kötü prognozu ile ilişkili olduğunu göstermiştir. (83,84). Çatabay ve ark. KBY'li olan diyaliz hastalarında ve diyaliz dışı hastalarda PLR'nin inflamasyon ile ilişkili olduğunu çalışmalarında bildirilmiştir (85).

Bizim çalışmamızda NLR ve PLR'nin Yaprak ve ark. ile Tatar ve ark.'nın yaptıkları çalışmalar ile uyumlu bir şekilde bir anlamlılık tespit edilmemiştir. Yani çalışmamızda ki NLR ve PLR değerlerine baktığımızda her iki indekste de gruplar arasındaki oranlar istatistiki olarak anlamlılık göstermemektedir. Dolayısı ile çalışmamızda PLR ve NLR'nin SDBY hastası olup HD uygulanan hastalarda inflamasyon ve kötü prognozun bir göstergesi olduğu net olarak anlaşılamamıştır.

Böbrek hasarı ve hastalıklarıyla ilişkili oksidatif stresle mücadeleye yönelik bir başka yaklaşım, diyet takviyesi yoluyla endojen antioksidatif sistemleri güçlendirmektir. Takviye, potansiyel olarak antioksidan faydalar sağlamak için çeşitli metal iyon kofaktörleri (manganez, krom ve selenyum gibi) ve/veya A, C ve E vitaminlerini içermelidir (191).

A vitamininin yağda çözünen en önemli besin kaynakları karaciğer, balık karaciğeri yağı, süt ürünleri (tereyağı, süt vb.), yumurta sarısı, yeşil yapraklı sebzeler ve koyu renkli sarı/turuncu sebze ve meyveler olan bir vitamindir (190). Böbrek Hastalığı Sonuçları Kalite Girişimi kılavuzunda rutin olarak A vitamini takviyesi tavsiye edilmemektedir ve KBY'li hastaların beslenme gereksinimleri hakkında detaylı çalışmalar bulunmamaktadır (191). KBY'li pediatrik popülasyonda diyet önerileri hakkında bilgi yoktur. KBY ve diyaliz hastalarında A vitamini alımını değerlendiren sadece birkaç çalışma vardır. 91 hemodiyaliz hastası üzerinde yapılan kesitsel bir çalışmada, bireylerin yalnızca %23'ü A vitamini diyet önerisini kapsamıştır (192). Çoğu A vitamini kaynağı yüksek potasyum ve fosfor içeriğine sahip olduğundan, KBH'nin ileri evrelerinde A vitamini alımı sınırlı olabilir. Gıdalardaki potasyumu düşürmek için kullanılan pişirme teknikleri karoten konsantrasyonunu etkiler. Kaynatma 30 dakikayı geçerse gıdanın karoten içeriği %20-30'una kadar azalır, böylece yeterli vitamin alımının sağlanması daha zor hale gelir (193).

Bizim yaptığımız çalışmada ise vitamin A değerlerine baktığımızda HD tedavisi uygulanan hastalarda diyaliz süresinin uzaması ile serum vitamin A düzeylerinde gruplar arasındaki değişiklikler istatistiki olarak anlamlı bulunmamıştır.

E Vitamini, yağda çözünen antioksidan özelliği olan bir vitamindir; α - tokoferol, insan dokularındaki E vitamini aktivitesinin yaklaşık %90'ını oluşturur. E vitamini safra asitleri tarafından emülsifiye edilir ve ince bağırsakta miseller halinde emilir; α - tokoferol çoğunlukla kandan karaciğer hücrelerine şilomikronlar, düşük yoğunluklu lipoproteinler (LDL) ve yüksek yoğunluklu lipoproteinler (HDL) aracılığıyla taşınır (194)

Sağlıklı bireylerde düşük α - tokoferol seviyeleri, koroner arter hastalığı riskinin artmasıyla ilişkilidir (195) ve daha yüksek alımın koruyucu olduğu gösterilmiştir; ayrıca son çalışmalar, daha yüksek α - tokoferol konsantrasyonlarının daha düşük toplam ölüm oranıyla ilişkili olduğunu ileri sürmektedir (196). Ancak KBY hastalarında α - tokoferol düzeyleri ve mortalite hakkında kesin bir bilgi bulunmamakla birlikte bu popülasyonda E vitamini uygulanmasına ilişkin bazı çalışmalar yapılmıştır. E vitamini takviyesinin

böbrek hastalıklarını iyileştirmedeki etkileri tartışmalıdır. Giannini ve ark. (197) Tip 1 diyabetli ve dirençli albüminüri hastalarda yaptıkları randomize bir çalışmada, E vitamini takviyesinin albüminüriyi azaltmadığını bildirmişlerdir, ancak Khatami ve ark. (198) Tip II diyabetli kişilerde idrardaki protein atılımında anlamlı bir azalma bulmuştur.

Hemodiyaliz hastalarında gerçekleştirilen bir çalışmada, yüksek doz α -tokoferolün kardiyovasküler olayların görülme sıklığını azalttığı ancak mortalitede anlamlı bir azalma görülmediği bildirilmiştir (199). α -tokoferol verilmesi, bilinen güçlü antiinflamatuvar ve antioksidatif özelliklere sahip karboksi-etil-hidroksikromanları artırır (200). Yakın tarihli bir sistematik inceleme, E vitamini uygulamasının hiperaktivite bozukluğu HD hastalarında malondialdehiti azalttığını göstermiş; ancak KVH veya mortalite üzerindeki etkileri özel olarak analiz edilmemiştir (201).

Bizim yaptığımız çalışmada vitamin E değerlerine bakıldığında bulgularımız 5 yıl üzeri hemodiyaliz uygulanan hastalarda diyalize yeni başlayan 1. Gruba kıyasla bir azalma söz konusu olduğu tespit edilmiş ancak bu azalma Boaz ve ark.'nın bulguları ile uyumlu bir şekilde mortalite açısından istatistiki olarak bir anlamlılık ifade etmemiştir. Gruplar arasında vitamin E düzeylerinin birbirine çok yakın olduğu ve diyaliz süresinin uzaması ile vitamin E değerlerinde istatistiki olarak bir anlamlılık ifade etmediği tespit edilmiştir.

Canlı organizmadaki metabolik faaliyetlerin devam edebilmesi için bazı eser elementlerin önemi reddedilemez. Ancak Fe, Mo, Zn, Cr, Co, Cu, Se ve I faydalı eser elementler; B, Si, Mn, V, Sn ve Ni muhtemel faydalı eser elementler; Al, As, F, Pb, Hg ve Cd olası toksik elementler olarak belirlenmiştir (202). Mo, Fe, V, Si, Co, Cr, Sn, Mn, Cu, Ni ve Zn'nin esas görevleri kofaktör olarak enzimleri aktive etmektir (203).

Glomerüllerin süzme işlevini düzgün bir şekilde yerine getirememesi ile karakterize böbrek yetmezliğinde, üremik tablo söz konusudur. Üremiden dolayı biriken toksik metabolitler antioksidan enzimlerin aktivitesini kesintiye uğratar ve bu durum böbrek yetmezliği olan hastalarda antioksidan savunmanın bozulmasına yol açar. Yine bu hastalarda oksidatif strese rol alan Se, Cu, Zn gibi eser elementler ile E vitamininin eksikliği, albumin düşüklüğü ve dengesiz beslenme oksidatif hasara karşı savunmayı sekteye uğratar (204).

Vücudumuzda bulunan elementlerin miktarlarında meydana gelen artış ve azalışlar çeşitli biyokimyasal mekanizmaların bozulmasına yol açmakta ve bunların dokularda birikmesiyle kronik hastalıklar ortaya çıkmaktadır. Bu metallerin özellikle

böbrek, karaciğer ve santral sinir sisteminde birikip atılımlarının yeterli düzeyde yapılamaması, doğrudan bu organlar üzerinde patolojik etkiler meydana getirmektedir. Bu patolojik durum neticesinde bazı enzimlerin yapısının bozulması, antioksidan mekanizmalarda hasar oluşması ve oksidatif stres meydana gelir(205).

Cu, Zn, Se,Fe gibi metaller CAT, SOD ve GPx gibi antioksidan enzimlerin kofaktörleri olarak görev yaparlar. Bu metallerin serum düzeylerindeki eksiklikler antioksidan enzimlerin fonksiyonlarında aksaklıklara sebebiyet vereceğinden oksidatif hasarın arttığı tablo ile karşılaşmak mümkün olabilmektedir (206).

Yüksek kolestrollü besinlerle beslenen tavşanlar üzerinde yapılan bir çalışmada (205), eksojen Cu takviyesi ile beslenmede SOD düzeylerinin arttığı ve aterosklerozun azaldığı gözlemlenmiştir. Zn'nin antioksidan savunmada gösterdiği etki iki farklı mekanizmaya dayanmaktadır. Birincisi serbest radikallerin oluşturduğu oksidatif hasara karşı aminoasitlerin sülfidril gruplarını korumak, diğeri ise demir ve bakırın etkilerini azaltmaya çalışmaktır. Her iki mekanizmada çıkan ortak sonuç sülfidril gruplarındaki düzeylerin artmasıdır. Canlı organizmasındaki Znyetersizliği lipid, protein ve DNA'nın oksidasyonu ile sonuçlanan ve sonuçta oksidatif hasarın artışı ile karakterize bir tablo oluştuğu gözlemlenmiştir (207).

65 HD hastası üzerinde yapılan bir araştırmada, Zn düzeyleri kontrol grubuna göre düşük bulunmuştur (208). Ongajooth ve ark. (209) KBY'nin farklı evrelerinde olan 54 hastada yaptıkları çalışmada, Zn düzeylerinin kontrollere göre düşük Cu düzeylerinin ise kontrol grubu ile aynı seviyede olduğunu göstermişlerdir. Rajashri ve ark. (210) ise çalışmalarında KBY'li olup HD uygulanan hastalardaki Cu ve Zn düzeylerini sağlıklı kontrol grubuna göre belirgin düşük bulmuşlardır.

Lin ve ark. (211) yaptıkları çalışmada HD uygulanan hastalardaki Cu düzeylerinin yüksek olduğunu, Miura ve ark. (212) ise sağlıklı kontrol grubu ile HD hastası olanların arasında bir fark bulunmadığını görmüşlerdir. Kaminska ve ark. (213) yaptıkları bir araştırmada; 52 SDBY'li hastayı, HD uygulama sürelerine göre

- a- 1-50 ay hemodiyaliz uygulanan hastalar,
- b- 51-100 ay hemodiyaliz uygulanan hastalar,
- c- 100 ay hemodiyaliz uygulanan hastalar,

olmak üzere denekleri 3 ayrı gruba ayırmış ve gruplardaki Cu ve Zn düzeylerini tespit etmişlerdir. Sağlıklı bireylerin oluşturduğu kontrol grubunda Zn ve Cu düzeylerinin düşük olduğunu, grupları birbirleri ile karşılaştırdıklarında ise Cu ve Zn düzeylerinin ikinci ve üçüncü grup HD hastalarında aynı olduğunu ve istatistiksel olarak

anlamalı bir farkın olmadığını tespit etmişlerdir. Yılmaz ve ark. (214) 52 kişiden oluşan bir çalışmada (26 HD hastası ile 26 sağlıklı kişi) HD süre ve sayısına göre hastaları 2 gruba ayırarak değerlendirmişlerdir. Dokuz aydan daha az HD uygulanan 15 hasta ile dokuz ay ve üzerinde HD uygulanan 11 hastanın serum Zn ve Cu düzeyleri karşılaştırılmış ve dokuz ay ve üzeri HD alan hastalardaki serum Zn düzeylerini, diğer gruptan biraz yüksek bulmuşlar, ancak bulunan bu farkın istatistiksel olarak anlamlı olmadığını tespit etmişlerdir. Diğer taraftan gruplar arasında serum Cu düzeylerinin ise farklı olmadığını tespit etmişlerdir.

Durak ve ark. (215) ise hemodiyaliz tedavisi alan hastalar üzerinde yaptıkları klinik araştırmada hasta gruplarındaki GPx ve SOD aktivitelerinin sağlıklı kişilerden oluşan kontrol grubuna oranla belirgin olarak azaldığını ve antioksidan savunma sistemindeki bu zayıflamanın Se ve Zn gibi eser elementlerin eksikliğine bağlı olabileceğini ileri sürmüşlerdir.

Hemodiyaliz uygulama esnasında üremik toksinler ortamdaki uzaklaştırılırken, eser elementler ve hidrofobik yapıda bulunan ve proteine bağlı olmayan düşük moleküler ağırlığa sahip yapılar diyalizör sıvısına geçmekte ve bu durum bu moleküllerin serumdaki düzeylerinin azalmasına neden olmaktadır. Selenyum bu moleküllerden biridir ve GPx için esansiyeldir (216). Ayrıca hemodiyaliz uygulanan hastalarda gelişen kalp kası hastalıklarının da selenyumun eksikliğinden kaynaklandığı bildirilmiştir (217).

Tonelli ve ark.'nın yaptığı çalışmada HD hastalarında sağlıklı gönüllülere göre serum selenyum, çinko ve magnezyum düzeylerinde belirgin düşüklük saptanmıştır (218). Ancak bunun doğrudan mortalite ile olan ilişkisi net olarak ortaya konulamamıştır (219). Bununla birlikte selenyum düşüklüğü diyaliz hastalarında immün sistem disfonksiyonu ile ilişkili olarak enfeksiyon kaynaklı ölüm ve kardiyovasküler hastalık sebebiyle artmış ölüm riskiyle ilişkili olabileceği öne sürülmüştür (219,220).

Çalışmamızda Zn ve Se değerlerinde 1. Gruptan 4. Gruba doğru gidildikçe (hemodiyaliz süresi uzadıkça) artışlar görülsede istatistiki olarak bir anlamlılık ifade etmemiştir. Elde ettiğimiz sonuçlar Holtkamp ve ark. (208) ile Ongajooth ve ark.'nin (209) yaptıkları çalışmalar ile uyumlu değildi ancak Lin ve ark. (211) ile Yılmaz ve ark.'nın (214) elde ettiği sonuçlara benzer bir şekilde hemodiyaliz uygulama süresi uzadıkça gruplar arasında Zn ve Se değerleri açısından hafif yüksek çıksada istatistiksel olarak bir anlamlılık olmadığı tespit edildi.

KBY'li hastalarda en çok uygulanan tedavilerinden olan hemodiyaliz (HD) de hali hazırda sağkalımı arttırmaya yönelik bir uygulama olsa da oksidatif stresi artırıcı etkisi de göz ardı edilmemelidir (1,2). HD sırasında oluşan ROS'un en önemli kaynağı kullanılan membranlar ve diyalizat sıvılarının aktive ettiği polimorfonükleer lenfositlerdir (PMNL) (3,4). PMNL aktif olduğunda aktivitesi artan süperoksit dismutaz (SOD), NADPH oksidaz, nitrik oksit sentaz (NOS) ve myeloperoksidaz (MPO) gibi bazı oksidatif/antioksidatif etkili enzimler süperoksit anyonu (O_2^-), hidrojen peroksit (H_2O_2), nitrik oksit (NO) ve hipokloröz asit (HOCl) gibi reaktif metabolitlerin ortaya çıkmasına neden olur. Açığa çıkan bu oksidanların kaynakları fagositler olup, kullanılan membran ve diyalizat sıvıları biyokimyasal kaskadları aktive ederek hücre hasarının artmasına yol açmaktadır (5,6).

HD uygulaması antioksidan enzim olan SOD, katalaz (CAT), glutatyon redüktaz (GSSG-Red) ve glutatyon peroksidaz (GSH-Px) gibi bazı enzimlerin aktivitesinde düşüşe sebep olmaktadır (7,8). Bu düşüş, bu enzimlerin böbreklerde sentezlenmesinin azalmasından kaynaklanacağı gibi (9) oluşan toksinlerin enzimin aminoasit yapısında değişikliğe yol açmasından da kaynaklanabilir. Nitekim GSH-Px'in aktivitesinin azalmasına MPO'dan kaynaklanan hipoklorik asidin neden olduğu bilimsel çalışmalarda tespit edilmiştir (10).

Durakve ark. yaptıkları bir çalışmada, KBY'li hastalarda SOD aktivitesinin kontrollere göre düşük olduğunu, MDA gibi lipid peroksidasyonun metaboliti olan oksidatif hasarı gösteren moleküllerde ise yüksek bulmuşlardır (187). Ayrıca, HD uygulanan KBY'li hastalarda antioksidan savunmadaki zayıflamanın, antioksidan enzimlerde kofaktör olarak görev yapan Se ve Zn gibi bazı metal iyonlarının diyaliz esnasında diyalizöre geçerek serum düzeylerinin azalmasından kaynaklanabileceği ileri sürülmüştür (187,188).

HD hastalarında ultra saf diyalizat kullanımının, inflamatuvar mediatörlerin, β_2 -mikroglobulin, karbonil ve oksidatif stres biyobelirteçlerinin serum düzeylerini azalttığına ve anemi durumunu iyileştirdiğine dair giderek artan sayıda çalışma vardır (189). Kanın diyalizör membranlarına ve diyalizata maruz kalması, endotoksin amplifikasyonu, intravenöz antikoagülan uygulanması ve son olarak antioksidanların kaybı ile ilgili teoriler, HD seansları sırasındaki oksidatif hasara ilişkin şu anda en iyi açıklamayı sağlamakta ve böylece farklı çalışmalar arasındaki tutarsızlıkları en azından kısmen izah edebilmektedir.

Tiyoller, bir karbon atomuna bağlı bir hidrojen atomu ve kükürt atomundan oluşan sülfhidril grubuna sahip temel ve güçlü antioksidan moleküllerdendir (221). Yapılarındaki disülfid bağı kovalent bir bağ olup SS-bağı veya disülfid köprüsü olarak adlandırılır. Oksidatif stresin zararlı etkilerden korunmasında önemli bir görev üstlenirler. Tiyol grupları, ROS tarafından geri dönüşümlü bir şekilde disülfid bağları ile oksitlenir (222). Oluşan disülfid bağları elektron alarak tekrar tiyol gruplarına indirgenebilir. Aktif tiyol-disülfid dengesi antioksidan savunmada, enzimatik aktivitenin düzenlenmesinde, apoptozda, detoksifikasyonda ve hücrel sinyal iletiminde önemli bir rol oynar (223).

Oksidatif stres durumunda azalan tiyol konsantrasyonunun yükseldiği ve disülfid değerlerinin korelasyonla arttığı kaydedilmiştir (224). Dengedeki bu bozulmanın kardiyovasküler hastalıklara, kronik böbrek yetmezliğine, kronik inflamatuvar hastalıklara, diyabete, kansere ve çeşitli nöro-dejeneratif hastalıklara yol açtığı bildirmiştir (222).

GSH, hücrelerdeki redoks durumlarının homeostazisini koruyan önemli bir antioksidandır. Tiyol (sülfhidril, SH) kalıntıları hücre içi redoks durumu homeostazisinin korunmasında önemli bir rol üstlenir. Canlılarda en önemli tiyol içeren aminoasitler sistein (Cys) ve metiyonindir (Met) (225), bunula birlikte GSH, bütün hücrelerde en fazla bulunan ve tiyol içeren maddedir. GSH'nin canlı hücrelerdeki görevleri; hücre içi antioksidan sistemin bakımı, redoks dengesi, Cys taşınması/ depolanması, hücre sinyalleme, bazı enzim aktivitelerinin düzenlenmesi gibi çok çeşitlidir (225). GSH'nin en çok bulunduğu organlar karaciğer ve böbreklerdir (226).

Yapmış olduğumuz çalışmada oksidan ve antioksidan belirteçlerden olan MDA, SOD, NO, Total Tiyol, Nativ Tiyol, TAS, TOS, β 2 Mikroglobulin, Disülfid ve GSH düzeylerinin gruplar arasındaki değişimlerini inceledik. Bu çalışma neticesinde NO, Disülfid ve TOS değerlerinde hemodiyaliz uygulama süresi arttıkça kısmi bir artış, SOD değerlerinde ise kısmi bir azalış gözlemledik ancak bu değişimler istatistiksel olarak anlamlı değildi. TAS, β 2 Mikroglobulin ve MDA değerlerinde bir değişim olmadı. GSH, Total Tiyol ve Nativ Tiyol değerlerinde ise artış tespit ettik ve bu artışlar istatistiki olarak anlamlıydı. GSH değerleri bakımından grupların ikili karşılaştırmasında Grup-1 ile Grup-3, Grup-1 ile Grup-4 arasında anlamlı fark saptandı ($p=0.010$, $p=0.022$). Total Tiyol ve Nativ Tiyol değerleri Jones ve ark.'larının çalışması ile uyumlu bir şekilde grupların karşılaştırmasında gruplar arasında istatistiki olarak anlamlı olduğu saptandı ($p=0.018$, $p=0.040$).

6. SONUÇ VE ÖNERİLER

Oksidatif stres yaşamda evrensel bir sorundur. Literatürde HD uygulanan hastalarda meydana gelen oksidatif hasar eksojen antioksidan kaynaklarının yetersiz alımı, HD uygulama esnasında oksidatif ürünlerin birikmesi ve antioksidan moleküllerin kaybından kaynaklanmakta ve ateroskleroz, inflamasyon ve KVH mortalitesinin gelişimi ile oldukça bağlantılıdır. Eksojen antioksidanların hastalara uygulanması, HD hastalarında oksidatif strese karşı faydalı yöntem gibi görünse de, günlük klinik uygulamalarda henüz benimsenmemiştir.

Bu çalışmamızda ileri düzeyde böbrek yetmezlikli olup HD uygulanan, 4 gruptan oluşan 72 hasta üzerinde, HD süresi uzadıkça hasta serumlarındaki bazı biyokimyasal indekslerde, (CAR, AGR, NLR, PLR) oksidan ve antioksidan parametrelerde (SOD, MDA, GSH, $\beta 2$ Mikroglobulin, TAS, TOS, NO, T Tiyol, N Tiyol, Disülfid) ve antioksidan özellikleri olan vitamin A, Vitamin E ile Se, Zn elementlerinde meydana gelen değişimleri incelemeyi amaçladık. Araştırmamızın sonucunda serum örneklerinde Zn, Se, NO, TOS ve AGR sonuçlarında gruplar arasında kısmi bir artış; vitamin E, SOD ve CAR sonuçlarında ise kısmi azalışlar tespit ettik ancak bu artış ve azalışlar istatistiksel olarak anlamlı değildi. Vitamin A, NLR, PLR, $\beta 2$ Mikroglobulin, Disülfid, TAS ve MDA ölçümlerinde ise gruplar arasında anlamlı bir artış ya da azalış tespit etmedik. GSH, T Tiyol ve N Tiyol sonuçları ise gruplar arasında istatistiksel olarak ($p<0,005$) anlamlıydı.

GSH (tüm hücre türlerinde en fazla bulunan tiyol içeren madde), T Tiyol ve N Tiyol değerlerinde elde ettiğimiz sonuçlar Jones ve ark.'larının çalışması ile uyumlu bir şekilde 5 yıl ve üzeri HD uygulanan hastalarda diğer gruplara göre anlamlı yüksekti. Bu da HD süresinin uzamasının oksidatif hasarı arttırdığının doğruluğunu ortaya çıkarmaktadır.

Araştırmamızın sonucunda elde ettiğimiz verilerin literatür ile uyumlu yönleri olmaklar beraber uyumsuz olan kısımları da mevcuttu. Çünkü çalışmamızın bazı sınırlamaları vardı. Birincisi, incelediğimiz bazı parametrelerdeki zamansal değişikliklerin etkilerini dikkate almadık. İkincisi, bu tek merkezli bir çalışmaydı ve merkeze özgü etkilerin varlığı tamamen göz ardı edilemedi. Üçüncüsü, sadece amiloidizisi olan hastalar çalışmaya dahil edilmedi diğer kronik hastalıkları (hipertansiyon, kanser, diyabet v.s.) ve malnütrüsyonu olanlar çalışmaya dahil edildi.

Son olarak, örneklem büyüklüğümüz sınırlıydı ve fark edilmeyen bazı hata kaynakları gözden kaçmış olabilir. Bu nedenle, literatürle uyumlu ve anlamlı olabilecek bazı parametrelerin istatistiksel olarak anlamlı olmadığı sonucunu ortadan kaldırılamadığımız söz konusu olabilir.

KBY ve son dönem böbrek hastalığında kardiyovasküler risk profilini iyileştirme vaadi taşıyan antioksidan uygulamasının hücresel strese karşı olası koruyucu rolünü aydınlatmak için büyük, ileriye dönük çalışmalara acilen ihtiyaç vardır. Oksidatif stres, üremik tablonun tartışmasız bir bileşenidir. KBY hastalığı KV kaynaklı ölümler için önemli bir konudur ve sağkalımı arttırmak için dikkate alınması gereken terapötik hedefleri şekillendirecek bir durumdur.

Mevcut verilere ışığında, oksidatif stresi azaltmak için en iyi renal replasman tedavisi, ultra saf diyalizat ve sentetik membranların kullanıldığı HD uygulamasıdır. Ancak bu uygulamada da hastaların HD seansı sırasında kandaki antioksidan molekülerin kaybı sonucunda denge oksidanlar lehine kaymakta oksidatif stres meydana gelmektedir. Ancak girişimsel çalışmaların somut sonuçlar üretememesi nedeniyle HD hastalarına oral veya intravenöz antioksidan takviyesi konusunda güçlü önerilerde bulunmak ileri yıllarda yapılacak daha geniş ve farklı çalışmalar ışığında güvenli olabilir kanaatindeyiz. Bununla birlikte, HD hastalarında oksidatif stres durumunun tedavi de dikkate alınması ve değerlendirilmesi halen tartışılmakta olan bir konudur ve muhtemelen daha sağlam kanıtların ışığında gelecekteki rutin klinik uygulamalara ve hatta kılavuzlara dahil edilmesi mümkün olabileceği düşüncesindeyiz.

HD uygulanan hastalarda sağkalım süresini uzatmaya yönelik uygulama stratejileri son yıllarda geliştirilmiş olmasına rağmen, sonuçlar hala beklentileri karşılamaktan çok uzaktır. Bu nedenle, risk sınıflandırması amacıyla klinik olarak mevcut, doğru ve etkili prognostik belirteçleri belirlemek bu grup hastaların sağkalımını uzatmak açısından çok önem arzettiğini düşünmekteyiz.

KAYNAKLAR

1. Loughrey CM, Young IS, Lightbody JH, et al. Oxidative stress in haemodialysis. *Q J Med*, 1994; 87: 679-83.
2. Canaud B, Cristol JP, Morena M, et al. Imbalance of oxidants and antioksidants in haemodialysis patients. *Blood Purif*, 1999; 17: 99-06.
3. Ward R, Mcleish K. Polymorphonuclear leukocyte oxidative burst is enhanced in patients with chronic renal insufficiency. *J Am Soc Nephrol*, 1994; 5: 1967-02.
4. Chen MF, Chang CL, Liou SY. Increase in resting levels of superoxide anion in the whole blood of uremic patients on chronic hemodialysis. *Blood Purif*, 1998 16: 290-00.
5. Stroncek DF, Keshaviah P, Craddock PR, et al. Effect of dialyzer reuse on complement activation and neutropenia in hemodialysis. *J Lab Clin Med*, 1984;104: 304-11.
6. Craddock PR, Hammerschmidt DE. Complementmediated granulocyte activation and down-regulation during hemodialysis. *ASAIO J*, 1984; 7: 50-56.
7. Nguyen-Khoa T, Massy ZA, De Bandt JP, et al. Oxidative stress and hemodialysis: role of inflammation and duration of dialysis treatment. *Nephrol Dial Transplant*, 2001; 16: 335-40.
8. Paul JL, Sall ND, Soni T, et al. Lipid peroxidation abnormalities in hemodialyzed patients. *Nephron*, 1993; 64: 106-06.
9. Ceballos-Picot I, Witko-Sarsat V, Merad-Boudia M, et al. Glutathion antioxidant system as amarker of oxidative stress in chronic renal failure. *Free Radical Biol Med*, 1996; 21: 845-53.
10. Aruoma OI, Halliwell B. Action of hypochlorous acid on the antioxidant protective enzymes superoxide dismutase, catalase and glutathione peroxidase. *Biochem J*, 1987; 48: 973-76.
11. Miyata T, van Ypersele de Strihou C, Kurokawa K, et al. Altrations in non-enzymatic biochemistry in uremia: origin and significance of “carbonyl stress” in longterm uremic complications. *Kidney Int*, 1999; 55, 388-99.
12. Inagi R, Miyara T. Oxidative protein damage with carbohydrates and lipids in uremia:”carbonyl Stress”.*Blood Purif*, 1999; 17: 95-98.

13. Odani H, Shinzato H, Matsumoto Y, et al. Increase in three α , β -dicarbonyl compound levels in human uremic plasma: Specific in vivo determination of intermediates in advanced Maillard reaction. *Biochem Biophys Res Commun*, 1999; 256: 89-93.
14. Miyata T, Wada Y, Cai Z, et al. Implication of an increased oxidative stress in the formation of advanced glycation end products in patients with end-stage renal failure. *Kidney Int*, 1997; 51: 1170-81.
15. Miyata T, Ueda Y, Shinzato T, et al. Accumulation of albumin-linked and free-form pentosidine in the circulation of uremic patients with end-stage renal failure: Renal implications in the pathophysiology of pentosidine. *J Am Soc Nephrol*, 1996; 7: 1198-06.
16. Ahmed MU, Thorpe SR, Baynes JW. Identification of N ϵ -carboxymethyllysine as a degradation product of fructoselysine in glycated protein. *J Biol Chem* 1986; 261:4889-94.
17. Niwa T, Takeda N, Miyazaki T, et al. Elevated serum levels of 3-deoxyglucosone, a potent protein-crosslinking intermediate of the Maillard reaction, in uremic patients. *Nephron*, 1995; 69: 438-43.
18. Himmelfarb J, McMonagle E, McMenamin E. Plasma protein thiol oxidation and carbonyl formation in chronic renal failure. *Kidney Int*, 2000; 58: 2571-78.
19. Koch KM. Dialysis-related amyloidosis. *Kidney Int*, 1992; 41: 1516-29.
20. Miyata T, Inagi R, Wada Y, et al. Glycation of human β_2 m in patients with hemodialysis-associated amyloidosis: Identification of the glycated sites. *Biochemistry*, 1994; 33: 12215-21.
21. Miyata T, Hori O, Zhang J, et al. The receptor of advanced glycation end products (RAGE) is a central mediator of the interaction of AGE-beta microglobulin with human mononuclear phagocytes via an oxidant-sensitive pathway. *J Clin Invest*, 1996; 98: 1088-94.
22. Miyata T, Oda O, Inagi R, et al. β_2 -Microglobulin modified with advanced glycation end product is a major component of hemodialysis-associated amyloidosis. *J Clin Invest*, 1993; 92: 1243-52.
23. Usberti M, Gerardi G, Bufano G, et al. Effects of erythropoietin and vitamin E-modified membrane on plasma oxidative stress markers and anemia of hemodialyzed patients. *Am J Kidney Dis*, 2002; 40: 590-99.

24. Taccone- Galucci M, Lubrano R, Del Principe D, et al. Platelet lipid peroxidation in hemodialysis patients: effects of vitamin E supplementation. *Nephrol Dial Transplant*, 1989;4; 975-78
25. Hassan MQ, Hussain SA, Zaki MA, et al. Protective effects of antioxidants against uraemia-induced lipid peroxidation and glutathione depletion in humans. *Pharmacol Toxicol*, 1995; 77: 407-11.
26. Usberti M, Gerardi G, Micheli A, et al. Effects of a vitamin E-bonded membrane and of glutathione on anemia and erythropoietin requirements in hemodialysis patients. *J Nephrol*, 2002; 15: 558-64.
27. Takenaka T, Takahashi K, Kobayashi T, et al. Oxidized low density lipoprotein (Ox-LDL) as a marker of atherosclerosis in hemodialysis (HD) patients. *Clin Nephrol*, 2002; 58: 33-37.
28. Wratten ML, Navino C, Tetta C, et al. Haemolipodialysis. *Blood Purif*, 1999; 17: 127-33.
29. Tsuruoka S, Kawaguchi A, Nishiki K, et al. Vitamin Ebonded hemodialyzer improves neutrophil function and oxidative stress in patients with end-stage renal failure. *Am J Kidney Dis*. Jan; 2002; 39: 127-33.
30. Islam KN, O'Byrne D, Devaraj S, et al. Alphatocopherol supplementation decreases the oxidative susceptibility of LDL in renal failure patients on dialysis therapy. *Atherosclerosis*. 2000; 150: 217-24.
31. Satoh M, Yamasaki Y, Nagake Y, et al. Oxidative stress is reduced by the long-term use of vitamin E-coated dialysis filters. *Kidney Int*, 2001; 59: 1943-50.
32. Mydlik M, Derzsiova K, Racz O, et al. A modified dialyzer with vitamin E and antioxidant defense parameters. *Kidney Int, Suppl.*, 2001; 78: 144-47.
33. Descombes E, Boulat O, Perriard F, et al. Water-soluble vitamin levels in patients undergoing high-flux hemodialysis and receiving long-term oral postdialysis vitamin supplementation. *Artif Organs*; 2000; 24: 773-78.
34. Chao JC, Yuan MD, Chen PY, et al. Vitamin C and E supplements improve the impaired antioxidant status and decrease plasma lipid peroxides in hemodialysis patients small star, filled. *J Nutr Biochem*, 2002; 1: 653-63.
35. Ono K. The effect of vitamin C supplementation and withdrawal on the mortality and morbidity of regular hemodialysis patients. *Clin Nephrol*, 1989; 31: 31-34.
36. Erdoğan Z., Özcanlı A., Complementary and Alternative Medicine Methods in Chronic Renal Failure, *Archives Medical Review Journal* 2014;23(4):773-90.

37. Besey Ö, Yoğun Bakımda Renal Replasman Tedavileri, İstanbul Üniversitesi Sağlık Bilimleri Fakültesi. 2017;21(2):42-49
38. Akpolat T, Yalçın A, Kronik Böbrek Yetmezliği (Türk Nefroloji Derneği), 2019; 1
39. Seyahi N, Ateş K, Süleymanlar G, Türkiye’de Renal Replaman Tedavilerinin Genel Durumu. *Türk Nefroloji Derneği* 2015; 6
40. Tokgöz B. Kronik Böbrek Yetmezliğinde Renal Replasman Tedavileri, *Türkiye Klinikleri Dahili Tıp Bilimleri Dergisi*, Erciyes Üniversitesi Tıp Fakültesi. 2005; 1-4
41. Tanrıverdi MH., *Konuralp Medical Journal*, 2010; 28-29
42. Ismail N, Becker BN. Treatment options and strategies in uremia: current trends and future directions. *Semin Nephrol* 1994; 14: 292-99.
43. Stone WJ, Hakim RM. Therapeutic options in the management of end-stage renal disease. *The Principles and Practice of Nephrology*, St. Louis: Mosby Year Book, 1995; 653.
44. Zawada ET, Daugirdas JT, Ing TS. Indications for dialysis. *Handbook of Dialysis*. Boston: Little Brown and Company, 1994; 3-9.
45. Pepus MB: The acute phase response and C-reactive protein. *Oxford Textbook of medicine* (Vol 2, 3rd ed): 1996; 1527-33.
46. Liu S, Qiu P, Luo L, et al. Serum C-reactive protein to albumin ratio and peritoneal dialysis-related mortality. 2020 Kasım;42(1):600-06
47. Yu J, Park JY, Ha S, et al. C-reactive protein/albumin ratio and acute kidney injury after radical cystectomy in elderly patients: *propensity score matching analysis*. 2020; 8818-45.
48. Peng W, Zhang C, Wang Z, et al. Prediction of all-cause mortality by hypoalbuminemia in patients with heart failure: *a meta-analysis*. 2019; 24 (7): 631-37.
49. Furukawa M, Kinoshita K, Yamaguchi J, et al. High mortality risk in sepsis patients with complications of hypoglycemia and hypoalbuminemia is detected early and easily. 2019; 14 (4):539-48.
50. Lowrie EG, Lew NL. Risk of death in hemodialysis patients: predictive value of commonly measured variables and assessment of mortality rate differences between facilities. 1990; 15 (5):458-82.
51. Park JE, Chung KS, Song JH, et al. C-reactive protein/albumin ratio as a predictor of mortality in critically ill patients. 2018; 7 (10):333.

52. Ranzani OT, Zampieri FG, Forte DN, et al. C-reactive protein/albumin ratio predicts 90-day mortality of septic patients. 2013; 8 (3): e59321.
53. Murat SN, Kurtul A, Yarlioglu M. Perkütan koroner girişim ile tedavi edilen akut koroner sendromlu hastalarda serum albümin düzeylerinin kontrastla indüklenen akut böbrek hasarına etkisi. 2015; 66 (8):732-37.
54. Liu S, Qiu P, Luo L, et al. Serum C-reactive protein to albumin ratio and peritoneal dialysis-related mortality. 2020; 42 (1): 600-06.
55. Valga F, Monzón T, Henriquez F, et al. Neutrophil-lymphocyte and platelet-lymphocyte ratios as biomarkers in kidney disease. *Nefro*. 2019; 39: 243–49.
56. Hung SC, Lai YS, Kuo KL, et al. Volume overload and adverse outcomes in chronic kidney disease: clinical observational and animal studies. *Jaha*. 2015; 4:e 001918.
57. Kalantar-Zadeh K, İkizler TA, Blok G, et al. Malnutrition-inflammation complex syndrome in dialysis patients: causes and consequences. 2003; 42: 864-81.
58. Sarnak MJ. Cardiovascular complications in chronic kidney disease. 00372-X 2003; 41:11-7.
59. Obi Y, Qader H, Kovesdy CP, et al. Latest consensus and update on protein-energy wasting in chronic kidney disease. 2015; 18: 25462.
60. Catabay C, Obi Y, Streja E, et al. Lymphocyte cell rates and mortality among incident hemodialysis patients. 2017; 46: 408–16.
61. Yeun JY, Levine RA, Mantadilok V, et al. C-reactive protein predicts all-cause and cardiovascular mortality in hemodialysis patients. 2000; 35: 469–76.
62. Owen WF, Lowrie EG. C-reactive protein as an outcome predictor for maintenance hemodialysis patients. 1998; 54: 627–36.
63. Zimmermann J, Herrlinger S, Pruy A, et al. Inflammation increases cardiovascular risk and mortality in hemodialysis patients. 1999; 55: 648–58.
64. Iseki K, Tozawa M, Yoshi S, et al. Serum C-reactive protein (CRP) and risk of death in chronic dialysis patients. *Nephrol Quad Transplantation* 1999; 14: 1956–60.
65. Ulloque-Badaracco JR, Ivan Salas-Tello W, Al-Kassab-Córdova A, et al. Prognostic value of neutrophil-to-lymphocyte ratio in COVID-19 patients: a systematic review and meta-analysis. *Uluslararası J Klinik Uygulaması* 2021; 75: e14596.

66. Li X, Liu C, Mao Ze, et al. Predictive values of neutrophil-to-lymphocyte ratio on disease severity and mortality in COVID-19 patients: a systematic review and meta-analysis. *Kritik Bakım* 2020; 24: 647.
67. Simadibrata DM, Calvin J, Wijaya AD, et al. Neutrophil-to-lymphocyte ratio at admission to predict severity and mortality of COVID-19 patients: a meta-analysis. *Am J Emerg Med* 2021; 42: 60–9.
68. Hendra H, Vajgel G, Antonelou, et al. Identifying prognostic risk factors for poor outcome following COVID-19 disease in in-center hemodialysis patients: the role of inflammation and frailty. *J Nefrol* 2021; 34: 315–23.
69. Kular D, Chis Ster I, Sarnowski A, et al. Characteristics, dynamics, and risk of death in COVID-19 positive dialysis patients in London, United Kingdom. *Kidney* 360 2020; 1: 1226–43.
70. Nithya G, Lamech TM, Arumugam V, et al. A clinical study on the changing dynamics of disease severity, management strategies and outcomes of COVID-19 in patients requiring hemodialysis. *J Nefrol* 2021; 34: 999–06.
71. Mutinelli-Szymanski P, Hude I, Merle E, et al. Neutrophil/lymphocyte ratio predicts short-term outcome of COVID-19 in hemodialysis patients. *Clin Kidney J* 2021; 14: 124–31.
72. Türkmen K, Güney İ, Yerlikaya FH, Tonbul HZ. Son dönem böbrek yetmezliği hastalarında nötrofil-lenfosit oranı ile inflamasyon ilişkisi. 2012; 34 (2):155-59.
73. Türkmen K, Erdur FM, Özçiçek F ve ark. Trombosit-lenfosit oranı, son dönem böbrek hastalığı hastalarında inflamasyonu nötrofil-lenfosit oranından daha iyi tahmin eder. 2013; 17 (3):391-96.
74. Lu X, Wang S, Zhang G, Xiong R, Li H. High neutrophil-to-lymphocyte ratio is an important predictor of cardiovascular and all-cause mortality in patients undergoing peritoneal dialysis. *R*. 2018; 43 (2):490-99.
75. Li H, Lu X. High neutrophil-lymphocyte ratio predicts cardiovascular mortality in chronic hemodialysis patients. 2017; 2017:8.
76. Milovanovic Alempijevic T, Stojkovic Lalosevic M, Dumic I. Diagnostic accuracy of platelet count and platelet indices in noninvasive fibrosis assessment in patients with nonalcoholic fatty liver disease. 2017; 2017:5.
77. Özhan H. Aydın M, Yazıcı M ve ark. Alkole bağlı olmayan yağlı karaciğer hastalığı olan hastalarda ortalama trombosit hacmi. 2010; 21 (1):29-32.

78. Yaprak M, Turan MN, Dayanan R ve ark. Trombosit-lenfosit oranı, hemodiyaliz hastalarında mortaliteyi nötrofil-lenfosit oranından daha iyi tahmin eder. 2016; 48 (8):1343-48.
79. Tatar E, Mirili C, Işıkyakar T ve ark. Relationship of neutrophil/lymphocyte ratio and platelet/lymphocyte ratio with clinical outcomes in geriatric patients with stage 3-5 chronic kidney disease. 2016; 71 (4):221-26.
80. Diem S, et al. Neutrophil-Lymphocyte ratio (NLR) and Platelet-Lymphocyte ratio (PLR) as prognostic markers in patients with non-small cell lung cancer (NSCLC) treated with nivolumab. 2017; 111: 176-81.
81. Wang DS, et al. Comparison of prognostic values of various factors based on inflammation in patients with pancreatic cancer. *Med Oncol*. 2012; 29 (5):3092-00.
82. Liu D, et al. Value of Platelet-Lymphocyte Ratio as a Prognostic Marker in Cholangiocarcinoma: A Systematic Review and Meta-Analysis. *Cancers* 2022; 14 (2):438.
83. Zhang T, et al. Risk factors and predictors associated with the severity of COVID-19 in China: a systematic review, meta-analysis and meta-regression. *J Thorac Dis*. 2020; 12 (12):7429-41.
84. Zhao C, et al. Prognostic value of an inflammatory biomarker-based clinical algorithm in septic patients in the emergency department: An observational study. *Int İmmünofarmakol*. 2020; 80: 106145.
85. Çatabay C ve ark. Lymphocyte Cell Rates and Mortality in Emergency Hemodialysis Patients. *Ben J Nefrol*. 2017; 46 (5):408-16.
86. McMillan DC, Watson WS, O'Gorman P, et al. Albumin concentrations are determined primarily by body cell mass and systemic inflammatory response in cancer patients with weight loss. 2001; 39: 210-13.
87. Gabay C, Kushner I. Acute phase proteins and other systemic responses to inflammation. 1999; 340: 448-54.
88. Adly L, Hill D, Sherman ME, et al. Serum concentrations of estrogens, sex hormone binding globulin, and androgens and breast cancer risk in postmenopausal women. *Int. J. Cancer*. 2006; 119: 2402-07.
89. Asher V, Lee J, Bali A. Preoperative serum albumin is an independent prognostic indicator of survival in ovarian cancer. *Med. Oncol*. 2012; 29: 2005-09.

90. Guthrie GJ, Roxburgh CS, Farhan-Alanie OM, et al. Comparison of the prognostic value of longitudinal measurements of systemic inflammation in patients undergoing curative resection of colorectal cancer. *Br. J. Cancer*. 2013; 109: 24–28.
91. Shibutani M, Maeda K, Nagahara H, et al. Pretreatment albumin to globulin ratio predicts chemotherapeutic outcomes in patients with unresectable metastatic colorectal cancer. *BMC Cancer*. 2015; 15: 347.
92. Yao Y, Zhao M, Yuan D, et al. High pretreatment serum globulin albumin ratio predicts poor prognosis for advanced non-small cell lung cancer patients. *J. Thorac. Dis*. 2014; 6: 1261-70.
93. Zhou T, He X, Fang W, et al. Pretreatment albumin/globulin ratio predicts prognosis for small cell lung cancer. 2016; 95 (12): e3097.
94. WHO, FAO. Vitamin and mineral requirements in human nutrition, Second edition. (cited 2020 September 10) Available from: URL: <https://apps.who.int/iris/bitstream/handle/10665/42716/9241546123.pdf?ua=1>
95. Karabulut H, Gülay M. Antioksidanlar. *Maeu Vet Fak Derg* 2016; 1(1):65-76.
96. Wessells KR, Brown KH. Estimating the global prevalence of zinc deficiency: results based on zinc availability in national food supplies and the prevalence of stunting. *PLoS One* 2012; 7(11):e50568.
97. Bonaventura P, Benedetti G, Albarède F, Miossec P. Zinc and its role in immunity and inflammation. *Autoimmun Rev* 2015; 14(4):277-85.
98. Read SA, Obeid S, Ahlenstiel C, Ahlenstiel G. The role of zinc in antiviral immunity. *Adv Nutr* 2019; 10(4):696-10.
99. Barnett JB, Hamer DH, Meydani SN. Low zinc status: a new risk factor for pneumonia in the elderly? *Nutr Rev* 2010; 68(1):30-7.
100. Huang Z, Rose AH, Hoffmann PR. The role of selenium in inflammation and immunity: from molecular mechanisms to therapeutic opportunities. *Antioxid Redox Signal* 2012;16(7):705-43.
101. Gülay M, Karabulut H. Antioksidanlar. *Maeu Vet Fak Derg* 2017;1(1):75-86.
102. Gombart AF, Pierre A, Maggini S. A Review of micro nutrients and the immune system working in harmony to reduce the risk of infection. *Nutrients* 2020; 12(1):236.
103. Guillin OM, Vindry C, Ohlmann T, Chavatte L. Selenium, Selenoproteins and viral infection. *Nutrients* 2019; 11(9):2101.

104. Beck MA, Matthews CC. Micro nutrients and host resistance to viral infection. *Proc Nutr Soc* 2000; 59(4):581-05.
105. Zhang J, Taylor EW, Bennett K, Saad R, Rayman MP. Association between regional selenium status and reported outcome of COVID-19 cases in China. *Am J Clin Nutr* 2020; 111 (6):1297-09.
106. Shinde A, Ganu J, Naik P. Effect of free radicals & Antioxidants on oxidative stress: A Review. *J Dent Allied Sci.* 2012; 1(2): 63- 66.
107. Sen S, Chakraborty R, Sridhar C, Reddy YSR, De B. Free radicals, antioxidants, diseases and phytomedicines: Current status and future prospect. *International Journal of Pharmaceutical Sciences and Research.* 2010; 3(1): 91-00.
108. Şener G, Yeğen Berrak Ç. İskemi reperfüzyon hasarı. *Klinik Gelişim Dergisi.* 2009; 22: 5-13.
109. Dündar Y, Aslan R. Hücre moleküler statüsünün anlaşılması ve fizyolojik önem açısından radikaller, antioksidanlar. *İnsizyon Cerrahi Tıp Bilim Dergisi.* 1999; 2(2): 134-42.
110. Pham-Huy LA, He H, Pham-Huy C. Free radicals, antioxidants in disease and health. *Int J Biomed Sci.* 2008; 4(2): 89-96.
111. Aydemir B, Karadağ Sarı E. Antioksidanlar ve büyüme faktörleri ile ilişkisi. *Kocatepe Veterinary Journal.* 2009; 2(2): 56-60.
112. Sen S, Chakraborty R. The Role of antioxidants in human health. American Chemical Society, Oxidative Stress: Diagnostics, Prevention and Therapy. *Chapter 1*: 2011;1-37.
113. Young IS, Woodside JV. Antioxidants in Health and Disease. *J Clin Pathol.* 2001; 54(3): 176-86.
114. Mruk DD, Silvestrini B, Meng-Yun MO, Cheng CY. Antioxidant superoxide dismutase - a Review: Its Function, Regulation in the Testis, and Role in Male Fertility. *Contraception.* 2002; 65(4): 305- 11.
115. Nordberg J, Arner SJ. Reactive oxygen species, antioxidant and the mammalian thioredoxin system. *Free Radic Biol Med.* 2001; 31(11): 1287-12.
116. Fridovich I. Superoxide radical and superoxide dismutase. *Annu Rev Biochem.* 1995; 64: 97-12.
117. Halliwell B, Gutteridge JMC. *Free Radicals in Biology and Medicine.* 3rd ed. p. 10-121. Oxford University Press, New York, USA; 1999.

118. Orbea A, Fahimi HD, Cajaraville MP. Immuno localization of four antioxidant enzymes in digestive glands of molluscs and crustaceans and fish liver. *Histochem Cell Biol.* 2000; 114(5): 393-04.
119. Gao F, Kinnula VL, Myllärniemi M, Oury TD. Extracellular superoxide dismutase in pulmonary fibrosis. *Antioxid Redox Signal.* 2008; 10(2): 343-354.
120. Kirkman HN, Galiano S, Gaetani GF. The function of catalase-bound NADPH. *J Biol Chem.* 1987; 262(2): 660-66.
121. Zamocky M, Koller F. Understanding the structure and function of catalases: clues from molecular evolution and in vitro mutagenesis. *Prog Biophys Mol Biol.* 1999; 72(1): 19-66.
122. Limon-Pacheco J, Gonsebatt ME. The role of antioxidants and antioxidant-related enzymes in protective responses to environmentally induced oxidative stress. *Mutat Res.* 2009; 674(1-2): 137-47.
123. Cheung CCC, Zheng GJ, Li AMY, Richardson BJ, Lam PKS. Relationship between tissue concentrations of polycyclic aromatic hydrocarbons and antioxidative responses of marine mussels, *Perna viridis*. *Aquat Toxicol.* 2001; 52(3-4): 189-03.
124. Larson RA. The antioxidants of higher plants. *Phytochemistry.* 1988; 27(4): 969-78.
125. Cnubben NHP, Rietjens IMCM, Wortelboer H, Van-Zanden J, Van Bladeren PJ. The Interplay of Glutathione Related Processes in Antioxidant Defense. *Environ Toxicol Pharmacol.* 2001; 10(4): 141- 52.
126. Deaton CM, Marlin DJ. Exercise- Associated Oxidative Stress. *Clinical Techniques Equine Practice.* 2003; 2(3): 278-91.
127. Guemouri L, Artur Y, Herbeth B, Jeandel C, Cuny G, Siest G. Biological Variability of Superoxide Dismutase, Glutathione peroxidase, and Catalase in Blood. *Clin Chem.* 1991; 37(11): 1932- 37.
128. Halliwell B. Antioxidant defence mechanisms: from the beginning to the end (of the beginning). *Free Radical Res.* 1999; 31(4): 261-72.
129. Reiter RJ, Melchiorri D, Sewerynek E, Poeggeler B, Barlow-Walden L, Chuang J, Ortiz GG, Acuna-Castroviejo D. A review of the evidence supporting melatonin's role as an antioxidant. *J Pineal Res.* 1995; 18(1): 1-11.
130. Özkan A, Fışkın K. Serbest Oksijen Radikalleri, Karsinogenez ve Antioksidant Enzimler. *Türk Hematoloji Onkoloji Dergisi* 2004; 14: 52-60.

131. Droge W. Free radicals in the physiological control of cell function. *Physiol Rev.* 2002; 82(1): 47-95.
132. Willcox JK, Ash SL, Catignani GL. Antioxidants and prevention of chronic disease. *Crit Rev Food Sci Nutr.* 2004; 44(4): 275-95.
133. Townsend DM, Tew KD, Tapiero H. The importance of glutathione in human disease. *Biomed Pharmacother.* 2003; 57(3-4): 145- 55.
134. Green RM, Graham M, O'Donovan MR, Chipman JK, Hodges NJ. Subcellular compartmentalization of glutathione: correlations with parameters of oxidative stress related to genotoxicity. *Mutagenesis.* 2006; 21(6): 383-90.
135. Kalinina EV, Chernov NN, Novichkova MD. Role of Glutathione, Glutathione Transferase, and Glutaredoxin in Regulation of Redox-Dependent Processes. *Published in Uspekhi Biologicheskoi Khimii.* 2014; 54: 299-48.
136. Lagman M, Ly J, Saing T, Kaur Singh M, Vera Tudela E, Morris D, et al. Investigating the Causes for Decreased Levels of Glutathione in Individuals with Type II Diabetes. *PLoS ONE.* 2015; 10(3): e0118436.
137. Pei S, Minhajuddin M, Callahan KP, et al. Targeting Aberrant Glutathione Metabolism to Eradicate Human Acute Myelogenous Leukemia Cells. *The J Biol Chem.* 2013; 288(47): 33542-58.
138. Hevia D, et al. Melatonin Enhances Photo-Oxidation of 2',7'-Dichlorodihydrofluorescein by an Antioxidant Reaction That Renders N1- Acetyl-N2-Formyl-5-Methoxykynuramine (AFMK). *PLoS ONE.* 2014; 9(10): e109257.
139. Reiter RJ, Acuna-Castroviejo D, et al. Free Radical-Mediated Molecular Damage. Mechanisms for the Protective Actions of Melatonin in the Central Nervous System. *Ann N Y Acad Sci.* 2006; 939(1).
140. Kumar AN, Aruna P, Naidu JN, Kumar R, Srivastava AK. Review of Concepts and Controversies of Uric Acid as Antioxidant and Pro-Oxidant. *Archives Medical Review Journal.* 2015; 24(1): 19-40.
141. Waring WS. Uric acid: an important antioxidant in acute ischaemic stroke. *QJM.* 2002; 95(10): 691-93.
142. Iliesiu A, Campeanu A, Dusceac D. Serum uric acid and cardiovascular disease. *Maedica J Clin Med.* 2010; 5(3): 186-92.
143. Gutteridge JMC. Lipid Peroxidation and Antioxidants as Biomarkers of Tissue Damage. *Clin Chem.* 1995; 41(12): 1819- 28.

144. Burtis CA, Ashwood ER. Vitaminler. Aslan D. Eds. *Klinik Kimyada Temel İlkeler. Palme Yayınları*, Ankara; 2005.
145. Roche M, Rondeau P, Singh NR, Tarnus E, Bourdon E. The antioxidant properties of serum albumin. *FEBS Lett.* 2008; 582(13): 1783-87.
146. Gürkan AS, Bozdağ-Dündar O. Coenzyme Q10. *Journal of Faculty of Pharmacy of Ankara.* 2005; 34(2): 129-54.
147. Packer L, Kraemer K, Rimbach G. Molecular Aspects of Lipoic Acid in the Prevention of Diabetes Complications. *Nutrition.* 2001; 17: 888-95.
148. Kim Y, Kim DC, Cho ES, et al. Antioxidant and anti-inflammatory effects of selenium in oral buccal mucosa and small intestinal mucosa during intestinal ischemia-reperfusion injury. *J Inflamm.* 2014; 11(36).
149. Chauhan A, Chauhan V, Brown WT, Cohen I. Oxidative stress in autism: Increased lipid peroxidation and reduced serum levels of ceruloplasmin and transferrin - the antioxidant proteins. *Life Sci.* 2004; 75: 2539-49.
150. Dündar Y, Aslan R. Oksidan-Antioksidan Denge ve Korunmasında Vitaminlerin Rolü. *Hayvancılık Araştırma Dergisi.* 1999; 9(1- 2): 32-39.
151. Aydın A, Sayal A, Işimer A. Serbest Radikaller ve Antioksidan Savunma Sistemi. *Gülhane Askeri Tıp Akademisi Ayın Kitabı* No:20. GATA Basımevi, Ankara; 2001.
152. Li Y, Schellhorn HE. New developments and novel therapeutic perspectives for vitamin C. *J Nutr.* 2007; 137(10): 2171-84.
153. Carr AC, Frei B. Toward a new recommended dietary allowance for vitamin C based on antioxidant and health effects in humans. *Am J Clin Nutr.* 1999; 69(6): 1086-07.
154. Hussein HK, Elnaggar MH, Al-Zahrani NK. Antioxidant role of folic acid against reproductive toxicity of cyhalothrin in male mice. *Glo Adv Res J Environ Sci Toxicol.* 2012; 1(4): 66-71.
155. Ebaid H, Bashandy SAE, Alhazza IM, Rady A, El-Shehry S. Folic acid and melatonin ameliorate carbon tetrachloride-induced hepatic injury, oxidative stress and inflammation in rats. *Nutr Metab.* 2013; 10(20).
156. Title LM, Cummings PM, Giddens K, Genest JJ, Nassar BA. Effect of Folic Acid and Antioxidant Vitamins on Endothelial Dysfunction in Patients With Coronary Artery Disease. *J Am Coll Cardiol.* 2000; 36(3): 758-65.
157. HalliwellB, Gutteridge JMC. TheImportance of Free Radicals and Catalytic Metal Ions In Human Diseases. *Mol. Aspects Med.* 1985; 8(2), 89-93.

158. Valko M, Leibfritz D, Moncola J, et al. Free radicals and antioxidants in normal physiological functions and human disease. *Int J Biochem Cell Biol.* 2007; 39, 44-84.
159. Pham-Huy LA, He H, Pham-Huy C. Free Radicals, Antioxidants in Disease and Health. *Int J Biomed Sci.* 2008. 4(2), 89-96.
160. Nagendrappa CG. An appreciation of free radical chemistry- 3. Free radicals in diseases and health. *Resonance.* 2005; 10, 65-74.
161. Sarma AD, Mallick AR, Ghosh AK. Free radicals and their role in different clinical conditions: an overview. *Int J Pharm Sci Res.* 2010; 1(3), 185-92.
162. Sen S, Chakraborty R, Sridhar C, et al. Free radicals, antioxidants, diseases and phytomedicines: *Current status and future prospect.* 2010; 3(1), 91-00.
163. Tilak JC, Bloor KK, et al. Free radicals and antioxidants in human health: current status and future prospects. *J Assoc Physicians India.* 2004; 52, 794-804.
164. Droge W. Free radicals in the physiological control of cell function. *Physiol. Rev.* 2002; 82(1), 47-95.
165. Fang YZ, Yang S, Wu G. Free radicals, antioxidants, and nutrition. *Nutrition.* . 2002; 18(10), 872-879.
166. Lander HM. An essential role for free radicals and derived species in signal transduction. *FASEB J.* 1997; 11(2), 118-24.
167. Schreck R, Baeuerle PA. A role for oxygen radicals as second messengers. *Trends Cell Biol.* 1991; 1(2-3), 39-42.
168. Valko M, Izakovic M, Mazur M, et al. Role of oxygen radicals in DNA damage and cancer incidence. *Mol. Cell. Biochem.* 2004; 266(1-2), 37-56.
169. Muller FL, Liu Y, Van Remmen H. Complex III releases superoxide to both sides of the inner mitochondrial membrane. *J Biol Chem.* 2004; 279(47), 49064-73.
170. Kovacic P, Pozos RS, Somanathan R, et al. Mechanism of mitochondrial uncouplers, inhibitors, and toxins: Focus on electron transfer, free radicals and structure-activity relationships. *Curr Med Chem.* 2005; 12(22), 2601-23.
171. Rhee SG. Redox signaling: hydrogen peroxide as intracellular messenger. *Exp Mol Med.* 1999; 31(2), 53-59.
172. Sundaresan M, Yu ZX, Ferrans VJ, et al. Requirement for generation of H₂O₂ for platelet-derived growth factor signal transduction. *Science.* 270, 296-99.
173. Flora SJ. Role of free radicals and antioxidants in health and disease. *Cell. Mol. Biol.* 2007; 53(1), 1-2.

174. Chae HZ, Kim HJ, Kang SW, Rhee SG. Characterization of three isoforms of mammalian peroxi redox in that reduce peroxides in the presence of thio redoxin. *Diabetes Res. Clin.Pract.* 1999-b; 45(2-3), 101-12.
175. Mates JM, Perez-Gomez C, Nunez de Castro I. Antioxidant enzymes and human diseases.*Clin. Biochem.* 1999; 32(8), 595-03.
176. Halliwell B. Oxidants and human disease: some new concepts. *FASEB J.* 1987; 1(5), 358-64.
177. Halliwell B. Antioxidant defence mechanisms: from the beginning to the end (of the beginning). *Free Radic Res.* 1999; 31(4), 261-72.
178. Lloyd RV, Hanna PM, Mason RP. The origin of the hydroxyl radical oxygen in the Fenton reaction. *Free Radic Biol Med.* 1997; 22(5), 885-88.
179. Elman GL. Tissue sulphydryl groups. *Arch Biochem Biophys* 1979; 95: 351-58.
180. Uchiyama M, Mihara M. Determination of MDA precursor in tissue by TBA test. *Anal Biochem* 1978; 36: 271-78.
181. Sun Y, Oberley LW, Li Y, A simple method for clinical assay of superoxide dismutase. *Clin Chem.* 1988; 34: 497-00.
182. Bories PN, Bories C: Nitrat determination in biological fluids by an enzymatic one-step assay with nitrate reductase. *Clin Chem* 115;41 6: 904-07
183. W H Habig, M J Pabst, W B Jakoby. Glutathione S-transferases. The first enzymatic step in mercapturic acid formation. *J Biol Chem.* 1974; Nov 25; 249(22): 71309.
184. Erel O. A new automated colorimetric method for measuring total oxidant status. *Clin Biochem* 2005; 38(12): 1103-11.
185. Erel O. A novel automated direct measurement method for total antioxidant capacity using a new generation, more stable ABTS radical cation. *Clin Biochem* 2004; 37(4): 277-85.
186. Erel O, Neselioglu S. A novel and automated assay for thiol/disulphide homeostasis. *Clinical Biochem.* 2014; 47(18):326-32.
187. Durak İ, Akyol Ö, Başeşme E, ve ark. Reduced erythrocyte defense mechanisms against free radical toxicity in patients with chronic renal failure. *Nephron* 1994; 66(1):76-80.
188. Schmidtmann S, Muller M, von Baehr R, Precht K. Changes of antioxidative homeostasis in patients on chronic haemodialysis. *Nephrol Dial Transp* 1991; 6(Suppl3):71-74.

189. Furuya R, Kumagai H, Takahashi M, Sano K, Hishida A. Ultrapure dialysate reduces plasma levels of beta2-microglobulin and pentosidine in hemodialysis patients. *Blood Purification*. 2005; 23(4):311-16.
190. Tanumihardjo SA, Russell RM, Stephensen CB, et al. Biomarkers of Nutrition for Development (BOND)-Vitamin A Review. *J Nutr*. 2016; 146:1816-48.
191. Ikizler TA, Burrowes JD, Byham-Gray LD, et al. *KDOQI Clinical Practice Guideline for Nutrition in CKD: Update*. Am J Kidney Dis. 2020; 76:1-07.
192. Luis D, Zlatkis K, Comenge B, et al. Dietary Quality and Adherence to Dietary Recommendations in Patients Undergoing Hemodialysis. *J Ren Nutr*. 2016; 26: 190-95.
193. Buratti S, Cappa C, Benedetti S, Giovanelli G. Influence of Cooking Conditions on Nutritional Properties and Sensory Characteristics Interpreted by E-Senses: Case-Study on Selected Vegetables. *Foods*. 2020;9.
194. Packer L, Weber SU, Rimbach G. Molecular aspects of alpha-tocotrienol antioxidant action and cell signalling. *J Nutr*. 2001; 131: 369-73.
195. De Waart FG, Schouten EG, Stalenhoef AF, Kok FJ. Serum carotenoids, alpha-tocopherol and mortality risk in a prospective study among Dutch elderly. *Int J Epidemiol*. 2001; 30: 1 36-43.
196. Huang J, Weinstein SJ, Yu K, Männistö S, Albanes D. Relationship Between Serum Alpha-Tocopherol and Overall and Cause-Specific Mortality. *Circ Res*. 2019; 125: 29-40.
197. Giannini C, Lombardo F, et al. Effects of high-dose vitamin E supplementation on oxidative stress and microalbuminuria in young adult patients with childhood onset type 1 diabetes mellitus. *Diabetes Metab Res Rev*. 2007; 23: 539-46.
198. Khatami PG, Soleimani A, Sharifi N, et al. The effects of high-dose vitamin E supplementation on biomarkers of kidney injury, inflammation, and oxidative stress in patients with diabetic nephropathy: *J Clin Lipidol*. 2016; 10: 922-29.
199. Boaz M, Smetana S, Weinstein T, et al. Secondary prevention with antioxidants of cardiovascular disease in endstage renal disease (SPACE): randomised placebo-controlled trial. *Lancet*. 2000; 356: 1213-18.
200. Himmelfarb J, Kane J, McMonagle E, Zaltas E, Bobzin S, Boddupalli S, Phinney S, Miller G. Alpha and gamma tocopherol metabolism in healthy subjects and patients with end-stage renal disease. *Kidney Int*. 2003; 64: 978-91.

201. Bergin P, Leggett A, et al. The effects of vitamin E supplementation on malondialdehyde as a biomarker of oxidative stress in haemodialysis patients: a systematic review and meta-analysis. *BMC Nephrol*. 2021; 22: 126.
202. Schetz MRC. Classical and alternative indications for continuous renal replacement therapy. *Kidney Int* 1998; 53 (Suppl 66): 129-32.
203. Whitney E. N., Rolfes S. R. *Understanding Nutrition*. West Publishing: New York, USA. 1996.
204. Galle J. Oxidative stress in chronic renal failure. *Nephrol Dial Transplant* 2001;16: 2135-37
205. Lamb DJ, Tickner ML, Hourani SM, Ferns GA. Dietary copper supplements modulate aortic superoxide dismutase, nitric oxide and atherosclerosis. *Int J Exp Pathol* 2005; 86: 247-55.
206. Frei, B. Reactive oxygen species and antioxidant vitamins: Mechanisms of Action. *The American Journal of Medicine*, 1994; 97 (Suppl 3A), 26, 3A-5S-3A-12S.
207. Prasad AS. Zinc: role in immunity, oxidative stress and chronic inflammation.
208. Holtkamp W, Brodersen HP, Stollberg T et al. Zinc supplementation stimulates tetanus antibody formation and soluble interleukin-2 receptor levels in chronic hemodialysis patients. *Clin Invest* 1993; 71: 537-41.
209. Ongajooth L, Ongajooth S, Likidlilid A et al. Role of lipid peroxidation, trace elements and antioxidant enzymes in chronic renal disease patients. *J Med Assoc Thai* 1996; 79: 791-00.
210. Rajashri B. Bhogade¹, Adinath N. Suryakar², Nitin G. Joshi¹: Effect of Hemodialysis on Serum Copper and Zinc Levels in Renal Failure Patients: *Eur J Gen Med* 2013; 10(3):154-57
211. Lin TH, Chen JG, Liaw JM, Juang JG. Trace elements and lipid peroxidation in uremic patients on hemodialysis. *Biological Trace Element Research* 1996; 51: 277-83.
212. Miura Y, Nakai K, Sera K, Sato M. Trace elements in sera with renal disease. *Nucl Instr and Meth in Phys Res B* 1999; 150: 218-21.
213. Kaminska-Galwa B, Grzeszczak W, Jedryczko A, Pachelski J. Influence of long term hemodialysis on serum trace elements concentration in patients with chronic renal failure. *Przegl-Lek* 1994; 51: 9-14.
214. Yılmaz E, Kiraz M, Kara İH. *Türk Nefroloji Diyaliz ve Transplantasyon Dergisi* I Official Journal of the Turkish Nephrology Association 2000; 2:79-83.

215. Durak İ, Akyol Ö, Başeşme E, Canbolat O, Kavutcu M. Reduced erithrocyte defence mechanisms against free radical toxicity in patients with chronic renal failure. *Nephron* 1994; 66 (1): 76-80.
216. Saint-Georges MD, Bonnefont DJ, Bourely BA, et al. Correction of selenium deficiency in hemodialyzed patients. *Kidney Int*, 1989; 36: 274-77.
217. Oster O, Prellwitz W, Meinertz T. Congestive cardiomyopathy and the selenium content of serum. *Clin Chim Act*, 1983; 128:125-32
218. Tonelli M, et al. Trace elements in hemodialysis patients: a systematic review and meta-analysis. *BMC Med*, 2009; 7: 25.
219. Fujishima, Y., et al., Serum selenium levels are inversely associated with death risk among hemodialysis patients. *Nephrol Dial Transplant*, 2011; 26(10): 3331-8.
220. Martí del Moral L, et al. Altered serum selenium and uric acid levels and dyslipidemia in hemodialysis patients could be associated with enhanced cardiovascular risk. *Biol Trace Elem Res*, 2011; 144(1-3): 496-03.
221. Eren Y, Dirik E, Neşelioğlu S, Erel Ö. Oxidative stress and decreased thiol level in patients with migraine: cross-sectional study. *Acta Neurol Belg*. 2015; 115: 643-49.
222. Turell L, Radi R, Alvarez B. The thiol pool in human plasma: the central contribution of albumin to redox processes. *Free Radic Biol Med*. 2013; 65: 244-53.
223. Liebler CD. Antioxidant Reactions of Carotenoids. *New York Academy of Sciences*; 1994; 20–30.
224. Jones DP, Liang Y. Measuring the poise of thiol/disulfide couples in vivo. *Free Radic Biol Med*. 2009; 47: 1329-38.
225. Brosnan JT, Brosnan ME. Sulfur-containing amino acids: An overview. *J. Nutr*. 2006; 136 (Ek 6):1636-40.
226. Commandeur J.N, Stijntjes G.J, Vermeulen N.P. Enzymes and transport systems involved in the formation and disposition of glutathione S-conjugates. Role in bioactivation and detoxication mechanisms of xenobiotics. 1995; 47: 271-30.

EKLER

EK-1. Özgeçmiş



EK-2. Etik Kurul Kararı







