



T.C.

ERCIYES ÜNİVERSİTESİ

TIP FAKÜLTESİ

KALP VE DAMAR CERRAHİSİ ANABİLİM DALI

**KRONİK BÖBREK YETMEZLİKLİ HASTALARDA
VASKÜLER AKSES İÇİN OLUŞTURULAN
RADIOSEFALİK ARTERİOVENÖZ FİSTÜLLERİN
KLİNİK OLGUNLAŞMASINDA AĞIR
METALLERİN ROLÜ**

TIPTA UZMANLIK TEZİ

Dr. Mahmut BİÇER

KAYSERİ – 2012



T.C.

ERCIYES ÜNİVERSİTESİ

TIP FAKÜLTESİ

KALP VE DAMAR CERRAHİSİ ANABİLİM DALI

**KRONİK BÖBREK YETMEZLİKLİ HASTALARDA
VASKÜLER AKSES İÇİN OLUŞTURULAN
RADİOSEFALİK ARTERİOVENÖZ FİSTÜLLERİN
KLİNİK OLGUNLAŞMASINDA AĞIR
METALLERİN ROLÜ**

TIPTA UZMANLIK TEZİ

Dr. Mahmut BİÇER

Danışman

Prof. Dr. Haluk Kutay TAŞDEMİR

KAYSERİ – 2012

TEŞEKKÜR

Uzmanlık eğitimi boyunca her türlü desteği bizlerden esirgemeyen, bilgisi ve deneyimlerini bizlere aktaran, tez çalışmamda bana yol gösteren, tez danışmanım Prof. Dr. Haluk Kutay Taşdemir’e teşekkür ederim.

Erciyes Üniversitesi Tıp Fakültesi Kalp ve Damar Cerrahisi Anabilim Dalı’nda eğitimim boyunca büyük katkıları olan bildiklerimi borçlu olduğum sayın Anabilim Dalı Başkanımız Prof. Dr. Hüsnü Cemal Kahraman’a ve sayın hocalarım Prof. Dr. Yiğit Fevzi Akçalı, Prof. Dr. Ömer Naci Emiroğulları ve Prof. Dr. Hakan Ceyran’a

Hastalarımızın ultrasonografik incelemelerini yapan Radyoloji ABD öğretim üyesi Doç.Dr.Ertuğrul Mavili’ye

Nefroloji kılınığında hastaların medikal tedavisini düzenleyen Yrd. Doç. Dr.İsmail Koçyiğit’e,

Teknoloji Geliştirme Merkezinde hastalardan alınan numunelerin kimyasal analizini kendi istek ve gayreti ile yapan Dr.Fatma Kılıçdokan’a

Çalışma arkadaşlarımdan yardımları için ve her şeyden önce dostlukları için,

Uzmanlık sınavı,eğitimi süresince yeterince zaman ayıramadığım, hayatımda vazgeçilmez bir yere sahip olan ve her zaman desteklerini hissettiğim eşim Sevim’e ve kızım İlayda’ya

Son olarak kıymetli anneme ve hayatta her zaman bana güvenen, yapabileceklerim konusunda bana inanan, her zaman yanımda olduğunu gösteren, hiçbir zaman unutmayacağım, sağlık durumu bozulduğunda yanında olamadığımı düşündüğüm, belki uzmanlığım süresinde ödediğim bedel olan ve hakkını hiç ödeyemeyeceğim rahmetli babama bana destek olduklar teşekkür ederim.

İÇİNDEKİLER

TEŞEKKÜR.....	i
TABLO LİSTESİ.....	iv
RESİM ve GRAFİK LİSTESİ	v
KISALTMALAR	vi
ÖZET	viii
ABSTRACT	ix
1. GİRİŞ ve AMAÇ	1
2. GENEL BİLGİLER.....	4
2.1. KRONİK BÖBREK YETMEZLİĞİ.....	4
2.2. HEMODİYALİZ.....	6
2.2.1. Hemodiyalizin Avantajları	6
2.2.2. Hemodiyalizin Dezavantajları.....	7
2.2.3. Hemodiyalizin Komplikasyonları	7
2.3. HEMODİYALİZ AMAÇLI VASKÜLER GİRİŞİM YAPILACAK HASTANIN DEĞERLENDİRİLMESİ	8
2.3.1. Fizik Muayene.....	9
2.3.2. Ameliyat öncesi laboratuvar testleri.....	11
2.3.3. Görüntüleme yöntemleri	11
2.4. ARTERİYOVENÖZ FİSTÜLLER.....	12
2.4.1. Arteriyovenöz fistül oluşturma tekniği	13
2.4.2. Arteriovenöz Fistüllerin Tipleri	16
2.5. AĞIR METALLER ve VASKÜLER PATOLOJİ.....	18
2.5.1. Ağır Metaller.....	19
2.5.2. Eser Element Düzeyini Etkileyen Faktörler.....	23
2.5.3. Üremide İz Element Konsantrasyonları	23

2.5.4. Makro Elementler	26
2.6. ESER (İZ) ELEMENTLER	28
2.6.1. Alüminyum (Al).....	28
2.6.2. Arsenik (Ar)	31
2.6.3. Kobalt (Co)	32
2.6.4. Krom (Cr).....	33
2.6.5. Demir (Fe).....	35
2.6.6. Nikel (Ni)	37
2.6.7. Çinko (Zn).....	38
2.6.8. Lityum	42
3. HASTA ve YÖNTEM.....	43
4. BULGULAR.....	47
5. TARTIŞMA	57
6. SONUÇLAR	70
7. KAYNAKLAR	71

TABLO LİSTESİ

Tablo 1.	KBY'nin NKF/KDOQI klavuzlarına göre evreleri	5
Tablo 2.	Türkiye'de hemodiyaliz hastalarında etyolojik dağılım oranları	5
Tablo 3.	Türkiye'de 2007 yıl sonu itibariyle düzenli HD programında olan hastalarda damara ulaşım yolu ve oranları	8
Tablo 4.	A-V Fistüllerin tipleri	16
Tablo 5.	Serum/Plazmadaki Önemli İz Elementlerin Normal, Hemodiyaliz ve Sürekli Ayaktan Periton Diyalizine giren hastalardaki değerleri	24
Tablo 6.	Hastaların karakteristik ve laboratuvar özellikleri.	47
Tablo 7.	KBY'nin Etiyolojisi	48
Tablo 8.	Cinsiyete göre sefalik ven debisi, fistülü olgunlaşan ve olgunlaşmayan hastaların dağılımı.	48
Tablo 9.	Fistül olgunlaşmasının cinsiyete göre dağılımı ve istatistiksel analizi	49
Tablo 10.	Çalışma gruplarının demografik ve laboratuvar bulguları ile istatistiksel analizi	49
Tablo 11.	Hastaların demografik verileri, laboratuvar sonuçlarının fistül olgunlaşmasına etkisinin istatistiksel analizi	50
Tablo 12.	Ölçülen elementlerin cinsiyete göre ortalama miktarı ve istatistiksel analizi.	51
Tablo 13.	Dokudaki eser elementlerin miktarları ile fistül olgunlaşması arasındaki istatistiksel analiz sonuçları	52
Tablo 14.	Serumdaki elementlerin cinsiyete göre ortalama miktarı ve istatistik sonuçları	53
Tablo 15.	Serumdaki elementlerin miktarları ile fistül olgunlaşması arasındaki istatistiksel analiz sonuçları	53
Tablo 16.	Kadın ve erkekte fistül olgunlaşmasındaki eser elementlerin istatistiksel analizi.	54
Tablo 17.	Serumdaki Fe, Cr, Ni ve yaşın debi ile istatistiksel analizi	54

RESİM ve GRAFİK LİSTESİ

Resim 1. Üst ekstremitte arteryel dolaşımı	10
Resim 2. Üst ekstremitte venöz dolaşımı	10
Resim 3. AVF anastomoz tipleri	14
Resim 4. Brescia-Cimino (Radiosefalik) Arteriyovenoz Fistül	17
Resim 5. Arteriovenöz fistül oluşturma lokalizasyonu.....	45
Resim 6. Fistül oluşturma ve kesi yeri	45
Resim 7. Fistül oluşturduktan sonra	45
Grafik 1. Yaş ile sefalik ven debisinin ilişkisi.....	50
Grafik 2. Serumdaki Fe miktarı ile sefalik vendeki debinin ilişkisi	55
Grafik 3. Serumdaki Cr miktarı ile sefalik vendeki debinin ilişkisi	56
Grafik 4. Serumdaki Ni miktarı ile sefalik vendeki debinin ilişkisi	56

KISALTMALAR

NKF-KDOQI	: National Kidney Foundation
KDIGO	: Kidney Disease Improving Global Outcome
GFH	: Glomerüler filtrasyon hızı
SDBY	: Son dönem böbrek yetmezliği
SDBH	: Son dönem böbrek hastalığı
KBY	: Kronik böbrek yetmezliği
KBY	: Kronik böbrek yetmezliği
AVF	: Arteriyovenöz fistül
KAH	: Korener Arter Hastalığı
Al	: Aliminyum
As	: Arsenik
Ca	: Kalsiyum
Co	: Kobalt
Cr	: Krom
Fe	: Demir
Ni	: Nikel
Zn	: Çinko
Se	: Selenyum
Si	: Silisyum
Va	: Vanadyum
Mn	: Manganez
Pb	: Kurşun
Hg	: Civa
Cu	: Bakır
Cd	: Kadmiyum
MT	: Metallotiyonein
RRT	: Renal replasman tedavisi
ABD	: Amerika Birleşik Devleti
TND	: Türk Nefroloji Derneği
HD	: Hemodiyaliz
DM	: Diabetes Mellitus
USG	: Ultrasonografi
EKG	: Elektrokardiyografi
CBC	: Tam kan sayımı

BK	: Biyokimya
Cm	: Santimetre
PT	: Protrombin zamanı
aPTT	: Aktive parsiyel tromboplastin zamanı
BUN	: Kan üre azotu
Cr	: Kreatinin
MR	: Magnetik Rezonans
BT	: Bilgisayarlı Tomografi
SOD	: Süperoksit Dismutaz
CAT	: Katalaz
GPx	: Glutasyon peroksidaz
SAPD	: Sürekli ayaktan periton diyalizi
H	: Hidrojen
O ₂	: Oksijen
H ₂ O ₂	: Hidrojen peroksit
OH	: Hidroksil iyonu
AMP	: Adenozin monofosfat
ADP	: Adenozin difosfat
ATP	: Adenozin trifosfat
ALA-dehidrataz	: α -Aminolevinolinik asit dehidrataz
KML	: Kronik Myeloid Lösemi
DNA	: Deoksiribonükleik Asit
RNA	: Ribonükleik Asit
μ mol	: micromol
μ gr	: Mikrogram
mgr	: Miligram
kg	: Kilogram
L	: Litre
Cl	: Klor
GTF	: Glukoz Tolerans Faktörü
TGM	: Teknoloji Geliştirme Merkezi
PAI-1	: Plazminojen aktivatör inhibitör-1

EL BİLEĞİ DÜZEYİNDE ARTERIOVENÖZ FİSTÜLLERİN OLGUNLAŞMASINA AĞIR METALLERİN ETKİSİ

ÖZET

Amaç: Hemodiyaliz için oluşturulan el bileği arteriovenöz fistüllerin(AVF) olgunlaşmaları üzerine Alüminyum(Al), Arsenik(As), Kalsiyum(Ca), Kobalt(Co), Krom(Cr), Demir(Fe), Nikel(Ni), Lityum(Li) ve Çinko(Zn) gibi ağır metallerin etkisini araştırmak ve Kronik Böbrek Yetmezliği(KBY)'li hastalardaki ağır metal düzeylerine dikkat çekmeyi amaçladık. Kasım 2011-Nisan 2012 arasında Erciyes Üniversitesi Kalp Damar Cerrahisi Anabilim Dalı'nda opere edilen ve el bileği düzeyinde fistül açılan, kronik hemodiyaliz gereksinimi veya yakın zamanda diyaliz programına alınacak olan 40 hasta dâhil edildi.

Hasta ve Yöntem: Hastaların operasyon öncesi fizik muayeneleri yapılarak tüm hastalara ayrıca arteriyel ve venöz üst ekstremite USG yapıldı. Arter ve venöz sistemin açık olduğu USG ile teyit edildi. Tüm hastaların üst extremite arter ve venöz sistem muayenesi yapılarak dolaşım sisteminin normal olduğu teyit edildi. Arteriyel ve venöz yapısı uygun olan hastalara el bileği düzeyinde radiosefalik AVF oluşturuldu. Hastalardan operasyon esnasında yaklaşık 2 cm sefalik ven örneği alındı. Hastalardan operasyon sonunda venöz kan örneği alındı. Doku örnekleri derin dondurucuda çalışma tamamlanana kadar -24°C muhafaza edildi. Hastalar operasyondan 4 hafta ya da daha uzun süre sonra tekrar doppler USG ile değerlendirildi ve sefalik ven debilerine göre hastalar 200 ml/dk altında ve üstünde olmak üzere iki gruba ayrılarak incelendi.

Bulgular: Çalışmaya alınan 40 hastanın 29'sı(% 72,5) kontrolde fonksiyonel fistüle sahipti. 11 (% 27,5) kontrolde fonksiyonel fistüle sahip değildi. Klinik olarak fistül olgunlaşmasına yaşın ve serum Ni, Fe, Cr seviyeleriyle ilgili istatistiksel olarak anlamlı sonuçlar elde ettik.

Sonuçlar: Hasta yaşları ile fistül sefalik ven debisi arasında negatif korelasyon saptandı.Yaş arttıkça sefalik ven debisi azalmaktadır.Fistül olgunlaşması ile serum Ni, Fe, Cr değerleri arasında pozitif korelasyon saptandı.Dokudaki ağır metaller ile fistül olgunlaşması arasında korelasyon saptanmadı.

Anahtar Kelimeler: Arteriovenöz fistül, fistül olgunlaşması, ağır metal etkisi

EFFECTS OF HEAVY METALS ON THE MATURATION OF ARTERIOVENOUS FISTULAS AT THE LEVEL OF WRIST

ABSTRACT

Objective: It was aimed to investigate the effects of heavy metals such as aluminum (Al), arsenic (As), Calcium (Ca), Cobalt (Co), Chromium (Cr), iron (Fe), nickel (Ni), lithium (Li) and zinc (Zn) on the maturation of arteriovenous fistulas formed at the level of wrist for hemodialysis and to draw attention to levels of heavy metals in patients with chronic renal failure (CRF). Forty patients either requiring chronic hemodialysis or attending a hemodialysis program in near future, who underwent surgery to form a fistula at the level of wrist at Erciyes University, Vascular Surgery Department between November 2011 and April 2012, were included to the present study.

Material and Method: Forty cases, in which first arteriovenous fistula was achieved at the level of wrist at Erciyes University, Vascular Surgery Department between 1 November, 2011 and 25 April, 2012 were included to the study. All patients underwent physical examination as well as upper extremity arterial and venous Doppler sonography evaluation before operation. Patency of arterial and venous system was confirmed by sonography. In all patients, normal circulation system was confirmed by performing examination foarterial and venous system at upper extremity. A radiocephalic AVF was achieved at the level of wrist in patients with appropriate arterial and venous structure. A cephalic vein specimen approximately 2 cm in size was taken during surgery. Venous blood samples were drawn after surgery. Tissue samples were stored at -24°C until completion of study. Patients were re-evaluated by using Doppler sonography at 4 or more weeks after operation and stratified into two group according to cephalic vein flow as follows: patients with cephalic vein flow<200 ml/min and those with cephalic vein flow>200 ml/min.

Findings: Patient of study the 40 cases, 29 (72.5%) had a functioning fistula, while 11 (11.75%) had non-functioning fistula in the control visit. Clinically, the age and serum Ni, Fe, Cr levels of fistula maturation have achieved significant results related statistical.

Conclusion: A negative correlation was detected between age and flow of cephalice vein. Flow of cephalic vein is decreased, as age advances. A positive correlation was found between fistula maturation and serum Ni, Fe and Cr values. No correlation was detected between fistula maturation and tissue heavy metals.

Keywords: Arteriovenous fistula, fistula maturation, heavy metal effect.

1. GİRİŞ ve AMAÇ

Kronik böbrek hastalığı temelde yatan böbrek hastalığının etyolojisi ne olursa olsun en az 3 ay süren objektif böbrek hasarı ve/veya glomerüler filtrasyon hızının (GFH) 60 ml /dk/1.73/m²'nin altına inmesi durumu olarak tanımlanmaktadır. Kronik böbrek hastalığı(KBH) 5 ayrı kategoride incelenmekte olup; kreatinin klirensinin <15 ml/dakika olduğu grup son dönem böbrek hastalığı (SDBH) ya da kronik böbrek yetmezliği (KBY) olarak tanımlanmaktadır. Dünyadaki KBY'li hasta popülasyonu sürekli artış göstermektedir. Her yıl diyaliz tedavisine gereksinim duyan hasta sayısı yaklaşık olarak mevcut hastaların %10'u civarında artmaktadır (1). Günümüzde diyabet, hipertansiyon ve ateroskleroz gibi hastalıkların artışına paralel olarak KBH sıklığında da artışlar gözlenmektedir. Bu hastalarda böbrek fonksiyonlarını yerine koyma tedavisi olarak üç seçenek vardır. En doğala yakın olan böbrek nakli ülkemizde değişik sosyal, ekonomik ve organizasyon yetersizliklerine bağlı olarak henüz istenilen düzeye çıkartılamamıştır. Diğer bir yöntem periton diyalizi olup, hasta ya da sahiplerinin eğitimini gerektirdiğinden ülkemiz koşullarında; Kanada, Avustralya gibi ülkelerle kıyaslandığında olması gereken seviyenin oldukça altındadır. Bu hastalarda ülkemizde en sıklıkla uygulanan tedavi şekli olarak hemodiyaliz tedavisi kalmaktadır. Hemodiyaliz tedavisi için hastaların bir damar erişimleri olması gerekmektedir. Damar erişimleri başlıca geçici ya da kalıcı kateterler ve Arteriyovenöz fistüldür(AVF). Arteriyovenöz fistü operasyonları, kronik böbrek yetmezliği olan olgularda hemodializ uygulanmasını kolaylaştırıp, olgunun yaşam standartlarını yükseltmek amacıyla en sık uygulanan yöntemlerdir (2). Arteriyovenöz fistül kayıpları hasta, hasta sahipleri ve bu işle ilgili hekim ve yardımcı sağlık personelini en çok uğraştıran konu olup, iş gücü kaybı ve kurumlar üzerine binen ek maliyet yükünü de beraberinde getirmektedir. İyi bir damar

erişiminin sağlanması bu grup hastaların yaşam kalitelerini en üst düzeyde tutmak, gereksiz zaman kayıpları ve maliyet artışlarını engellemek açısından son derece önemlidir. Yapılan fistül ameliyatı sonrası fistülün olgunlaşıp hastanın hemodiyalize girmesi veya çalışan fistülün devamlılığı, hastalar açısından son derece önemlidir.

Diyaliz hastalarında yaşam kalitesini bozan vasküler giriş kaybının, önemli bir mortalite ve morbidite nedeni olduğu bilinmektedir (3,4). Hemodiyaliz hastalarındaki vasküler kalsifikasyonun mekanizması diyabet ve hipertansiyon gibi geleneksel risk faktörleri ile tam olarak açıklanamamıştır (5-6). Daha önceki çalışmalarda, hemodiyaliz hastalarının genel popülasyona kıyasla istatistiksel olarak anlamlı derecede daha düşük kemik mineral dansitesine sahip olduğu gösterilmiştir. Hatta, son dönem böbrek hastasının hemodiyaliz tedavisi altında izlendiği sürenin uzunluğu ile paralel olarak kemik mineral dansitesinde daha belirgin azalmalar saptanmıştır (7). Benzer şekilde genel popülasyona göre diyaliz hastalarında artmış ateroskleroz prevalansı ve insidansı mevcuttur (8).

Yakın zamanda yapılan araştırmalara göre kemik metabolizması anormallikleri ile vaskülopati arasında yakın bir ilişki mevcuttur. Menapoz sonrası dönemde olan kadınlarda aterosklerozun progresyonu ile kemik mineral dansitesinde azalma arasında kuvvetli bir ilişki gösterilmiştir (9). Ek olarak, yaşa göre düzeltilmiş veya kalp yetmezliği kaynaklı mortalite oranları ile kemik mineral dansitesi arasında anlamlı bir korelasyon mevcuttur (10). Geleneksel risk faktörlerinin yanında diyalize özgü faktörler, diyaliz süresi, oksidatif stres, inflamasyon, sekonder hiperparatiroidi ve bozulmuş kalsiyum-fosfor mineral metabolizması kronik böbrek hastalarında vasküler kalsifikasyon ile ilişkili faktörlerdir (11,12). Bunların içinde en öne çıkan mortalite nedeni bozulmuş minerel metabolizmasıdır (13).

Bu hasta grubunda görülen vasküler giriş kaybı nedenleri hakkında birçok çalışma yapılmasına rağmen olayın etyolojisi net olarak açıklanamamıştır (14,15).

Hastalara açılan AVF olgunlaşmasında ağır metallerin rolünün önemli olduğu düşünülür. Değişik çalışmalarda hemodiyaliz tedavisi alan hastaların kandaki metal seviyelerinin sağlıklı kişilere göre değişkenlik gösterdiği belirtilmiştir. Ama litaretürleri taradığımız zaman gerek KBY'li hastalarda gerekse sağlıklı kişilerde yeterince ağır metalle ilgili çalışma yapılmadığını gördük. KBY'li hastaların kandaki ve venöz dokudaki ağır metal seviyelerinin belirlenmesi ve AVF fonksiyonu üzerine etkisi önemli olabilir. Biz bu çalışmada Al, As, Ca, Co, Cr, Fe, Ni, Li ve Zn gibi ağır metallerin etkisini araştırdık.

AVF olgunlaşmasına ve AVF fonksiyonunun devamlılığına çalıştığımız ağır metallerin negatif bir etkisi vardır. Bu negatif etkinin tedavisi için diet tedavisi, (kısıtlı veya zenginleştirilmiş) mineral içerikli tabletler veya şelasyon tedavisi öngörülür. Amaç yapılan AVF ameliyatının başarılı olması, hastaların hemodiyaliz girebilmesi önemlidir. AVF'le ilgili hastanın tekrarayan ameliyatlara ve hastanede kalış süresinin kısıllacaktır. Hasta ve ülke açısından ekstra ameliyat ve hastane masraflarının azaltılması önemlidir. En önemlisi hastanın hemodiyalize erken dönem fistülden girerek katater ve KBY'nin komplikasyonlarından korunacaktır.

2. GENEL BİLGİLER

2.1. KRONİK BÖBREK YETMEZLİĞİ

Kronik böbrek yetersizliği (KBY), çeşitli hastalıklara bağlı olarak gelişen kronik, progresif ve irreversible nefron kaybı ile karakterize olan bir nefrolojik sendromdur. Kronik böbrek hastalığının (KBH) tanımı ve evrelerine ilişkin kılavuz 2002 yılında National Kidney Foundation (NKF-KDOQI) tarafından yayınlamıştır. 2004 yılında da Kidney Disease Improving Global Outcome (KDIGO) tartışma konferansında modifiye edilmiştir. KBH temelinde yatan böbrek hastalığının etyolojisi ne olursa olsun en az 3 ay süren objektif böbrek hasarı ve/veya glomerüler filtrasyon hızının (GFH) 60 ml/dk/1,73 m²'nin altına inmesi durumu olarak tanımlanmaktadır.

Böbrek hasarına ait kanıtlar yapısal veya fonksiyonel nitelikte olabilir; bu bulgular idrar, kan testleri, görüntüleme çalışmalarından ve böbrek biyopsisinden elde edilebilir. Glomerüler disfonksiyonla sonuçlanan böbrek hasarının en sık rastlanan ve kolayca saptanabilen göstergesi proteinürüdür. Proteinüri diyabet, hipertansiyon ve glomerüler hastalıklarda böbrek hasarının en erken belirtisidir. İdrar mikroskopisinde anormal sedimentin bulunması veya böbrek görüntüleme çalışmasında anormal yapıların gösterilmesi böbrek hasarının kanıtlarıdır (16,17). Kronik renal hastalıklar sonrası hastaların % 90'dan fazlasında SDBH gelişir (18). Kronik renal hastalıkların NKF/KDOQI klavuzlarına göre evreleri Tablo 1 de verilmiştir.

Tablo 1. KBY'nin NKF/KDOQI klavuzlarına göre evreleri

Evre	Tanım	GFR(ml/dak/1.73 m ²)
1	Normal veya artmış GFH ile birlikte böbrek hasarı	≥90
2	Hafif düşük GFH ile birlikte böbrek hasarı	60-89
3	Orta derecede düşük GFH	30-59
4	İleri derecede düşük GFH	15-29
5	Son dönem böbrek yetmezliği (SDBY)	<15 (veya diyaliz)
* GFH: Glomerul Filtrasyon Hızı		

İleri endüstrileşmiş ülkelerde ve ABD'de en sık neden diyabetik nefropatidir, ülkemizde de geçmiş yıllara göre diyabetik nefropati sıklığı giderek artmış ve ilk sırayı almıştır (19).

Tablo 2'de ülkemizde mevcut hemodiyaliz hastalarının etyolojik dağılımı görülmektedir (20).

Tablo 2. Türkiye'de hemodiyaliz hastalarında etyolojik dağılım oranları

Etyoloji	Oran %
Diabetes Mellitus	26.1
Hipertansiyon	24.4
Kronik Glomerülonefrit	9.4
Polikistik Böbrek Hastalığı	4.4
Pyelonefrit	4.1
Amiloidoz	2.4
Renal vasküler hastalık	1.0
Etyolojisi Bilinmeyen	22.5
Bilgi yok	1.8

Türk Nefroloji Derneği (TND) kayıt sistemi SDBY sıklığı ve renal replasman tedavileri kullanımı hakkında değerli veriler sağlamaktadır. (TND) Böbrek Kayıt Sistemi verilerine göre SDBY insidans ve prevalansında yıllar içinde hızlı bir artış gözlenmektedir. Son 10 yılda insidans 2 kat, prevalans ise 5 kat artış gözlenmiştir. Renal Replasman Tedavisi (RRT) gerektiren hasta sayısına bakıldığında ise 5 yıl içinde nokta prevalansının %54 ve hasta sayısının yaklaşık olarak 4 kat arttığı dikkati çekmektedir. Günümüzde RRT gerektiren KBY'li hasta sayısı (2006) 40.000'ni

(Hemodiyaliz: yaklaşık 34000 hasta, Periton Diyalizi: yaklaşık 4100 hasta Transplantasyon: yaklaşık 4100 hasta) geçmiş, prevalansı milyon nüfus başına 578 olup, son 15 yıllık dönemde ortalama yıllık artış hızı %12 dir. Bu artış hızı Avrupa ülkelerinin yaklaşık 2, ABD'nin yaklaşık 5-6 katıdır. Ülkemizde SDBY hasta sayısının 2016 yılında 100.000'ini geçeceği tahmin edilmektedir.

KBY'de normal olarak vücuttan böbrek ile atılan sıvı, elektrolit ve toksinlerin birikimi söz konusudur ve üremik sendrom ile sonuçlanır (21).Böbrek fonksiyonlarının azalması sonucu artık ürünlerin birikerek yaşam fonksiyonlarını bozmaya başladığı noktada RRT gerekir.RRT, hemodiyaliz, periton diyalizi ve renal transplantasyondan oluşur (22).

TND 2007 kayıt sistemi verilerine göre ülkemizde primer RRT yöntemi hemodiyaliz olup (%75.7), bunu sırasıyla böbrek transplantasyonu (%14.0) ve periton diyalizi (%10.2) izlemektedir (20).

2.2. HEMODİYALİZ

Hemodiyaliz (HD), yarı geçirgen bir membran aracılığı ile hastanın kanı ve uygun diyalizat arasında sıvı-solüt değişimini temel alan bir tedavi şeklidir. Sıvısolüt hareketi genellikle hastanın kanından diyalizata doğrudur ve bu diyalizatın uzaklaştırılması ile hastada mevcut olan sıvı-solüt dengesizliği normal değere yaklaştırılır (23). 1946 yılında Willem Koff tarafından ilk hemodiyaliz uygulaması başlangıçta akut böbrek yetmezliğinin tedavisinde, 1960'lardan itibaren de giderek SDBY bulunan hastalarda uygulanmaya başlanmıştır (24).

2.2.1. Hemodiyalizin Avantajları

1. Atık maddeler vücuttan hızla ve başarı ile uzaklaştırılır.
2. Diyaliz ortamı hastanın diğer hastalar ile ilişki kurmasını sağlar.
3. Hergün değil, haftada iki veya üç kez uygulanır.
4. Malnütrisyon ile daha az karşılaşılır.
5. Hastaneye yatma ihtiyacı daha az olur.
6. Karına ait komplikasyonlarla karşılaşmaz.

2.2.2. Hemodiyalizın Dezavantajları

1. Tedavi seansları arasında sıvı-elektolit ve metabolik değişime bağlı olarak diyaliz sonrası hastanın kendini iyi hissetmesi, ancak sonraki seansa kadar yavaş yavaş tekrar kötüleşmesi sonucu olaşan rahatsızlık hissedilmektedir.
2. Tedavi sırasında iğneler kullanılmaktadır.
3. Çeşitli sıvı ve gıdaların alınmasında kısıtlanmalar vardır.
4. Fistül için minor cerrahi bir girişim gerekmektedir.

2.2.3. Hemodiyalizın Komplikasyonları

Hemodiyalizın komplikasyonları sık rastlanan ve daha az rastlanan fakat ciddi olan komplikasyonları olarak ikiye ayrılmaktadır. Sık görülen komplikasyonları; hipotansiyon, kas krampları, huzursuz bacak sendromu, bulantı, kusma, baş ağrısı, göğüs ve sırt ağrısı, kaşıntı, titreme ve ateşdir. Daha az rastlanan fakat ciddi komplikasyonlar; disequilibrium sendromu, anafilaktik reaksiyonlar, aritmiler, kalp tamponadı, intrakranial kanama, konvülziyonlar, hemoliz, hava embolisi ve hipoksemidir (25).

Hemodiyaliz işleminin gerçekleştirilmesi için yeterli kan akımı sağlanmalıdır (erişkinde genellikle dakikada 200-600 ml). Yeterli kan akımı sağlanması için kalıcı ve geçici vasküler giriş yolu gereklidir. Geçici vasküler giriş yolu sağlamak için günümüzde en yaygın kullanılan yöntem çift lümenli bir kataterin femoral, subklaviyen veya internal juguler vene yerleştirilmesidir. Kalıcı vasküler giriş yolları ise arteriyovenöz greft ve arteriyovenöz fistüldür. Arteriyovenöz fistül, arter ile ven arasında bir pencere açılmasıdır. Sıklıkla distalden başlayarak ön kol ve kol kullanılır. Eğer fistül girişimi beklendiği şekilde olmuşsa (üzerine dokunulduğunda dolgunluk ve thrill sesi alınıyorsa) hasta 3 hafta sonra hemodiyaliz makinesine bu fistül ile bağlanabilir (26).

AVF operasyonları, kronik böbrek yetmezliği olan olgularda hemodializ uygulanmasını kolaylaştırıp, olgunun yaşam standartlarını yükseltmek amacıyla en sık uygulanan yöntemlerdir (2). Yapılan fistüllerin sorunsuz çalışması, olguların hemodializden faydalanma oranlarını arttırmaktadır. Hemodializde gerekli olan kan debisi, yapılacak arteriyovenöz anastomozun ven tarafındaki debiye bağlıdır (27). Bunun başarısı ise anastomoz tekniğine ve cerrahi girişim için seçilen damarın yapısına bağlıdır. İlk kez 1966 yılında Cimino - Brescia tarafından önerilen AVF günümüze kadar çeşitli teknik

gelişimlerle modifiye edilse de, amaç daima aynı kalmıştır (28).

K/DOQI klavuzuna göre ABD'deki hastaların % 40-50'si giriş yolu olarak AVF kullanmaktadır. TND'nin 2007 yılı verilerine göre ülkemizde AVF kullanımı % 86 kullanım oranı ile ilk sıradadır (Tablo 3.) (20).

Tablo 3. Türkiye'de 2007 yıl sonu itibariyle düzenli HD programında olan hastalarda damara ulaşım yolu ve oranları

Damar Ulaşım Yolu	Oran(%)
AVF (nativ)	86
Kalıcı (tünelli) kateter	7
Geçici Kateter	4,1
AVF Greft	2,9

2.3. HEMODİYALİZ AMAÇLI VASKÜLER GİRİŞİM YAPILACAK HASTANIN DEĞERLENDİRİLMESİ

Diyaliz tedavisine ihtiyaç duyan hasta popülasyonu daha çok ileri yaş grubu hastalardır ve bu hastalarda morbidite oranları yüksektir. Hemodiyaliz tedavisine başlayan hastaların, ilk bir yıl içerisindeki ölüm oranı %17-35 arasındadır. Bu mantık çerçevesinde hastaların değerlendirilmeleri ve hemodiyaliz tedavisinin zamanlaması çok önemlidir(1).

Diyaliz tedavisi gerektiren hastaların diyaliz öncesi durumu üç grupta toplanmıştır:

- 1- Acil diyaliz ihtiyacı olan hastalar (saatler içinde)
- 2- 48 saat içerisinde diyaliz ihtiyacı olan hastalar
- 3- Birkaç ay içerisinde diyaliz tedavisi alma olasılığı olan hastalar

Hemodiyaliz tedavisi zorunlu olan hastalarda vasküler girişimin nasıl bir yöntem olacağı belirlenmelidir. Kısa zamanda diyaliz ihtiyacı olan hastalarda perkütan diyaliz kateteri yerleştirilir. Bu kateterler diyaliz için direkt bir yol sağlar. Daha az acil diyaliz ihtiyacı olan hastalar daha rahat ve uzun süreli değerlendirilebilir ve kalıcı bir girişim için gerekli hesaplamalar yapılabilir. Üremik semptomlar, hiperpotasemi, metabolik

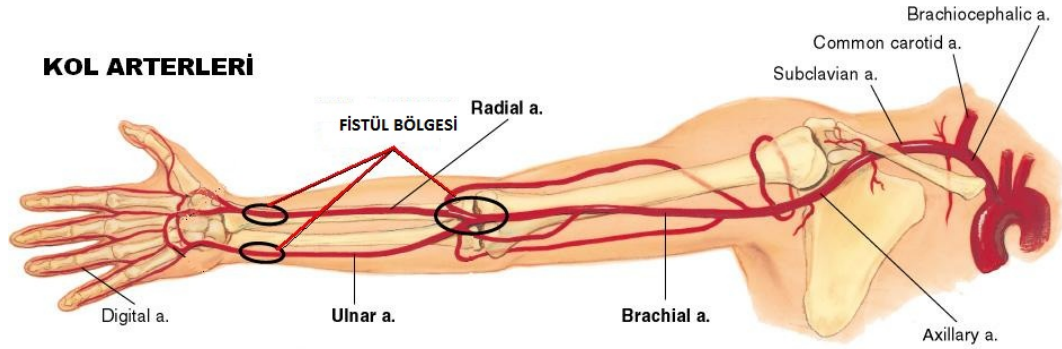
asidoz ve volüm yüklenmesine bağlı oluşan konjestif kalp yetmezliği varlığında acil diyaliz endikasyonu konulur. Böbrek yetmezliği olan hastalara genellikle sıvı kısıtlaması yapılarak tedavileri uygulanır. Kardiak dekompanasyon varsa düzeltilmelidir. Fistülün tıkanmasında büyük bir etkisi olan hipotansiyonun tedavisi gerekmektedir. Hastanın tartılması gibi basit ölçümler vücudaki sıvı birikimi açısından önemli bilgiler verir.

Hastaların genel medikal kondisyonu değerlendirilmeli, diabetes mellitus (DM), hipertansiyon, lipid anormallikleri, koroner hastalık ve sigara içimi gibi aterosklerotik risk faktörleri ve kardiovasküler hastalık açısından dikkatlice incelenmelidir(29). Daha önceki girişimlerin bilinmesi, önlenebilecek zor problemlerin tekrar gözden geçirilmesini sağlayacaktır. Doppler ultrasonografi (DUS) ve venografi gibi görüntüleme yöntemleri, vasküler yapıların açıklığını değerlendirmede kullanılabilir. Hastaların vasküler girişim planlanan ekstremitelerinin arteriyel ve venöz ponksiyonlardan korunması gerekmektedir.

2.3.1. Fizik Muayene

Arteriyel sistem

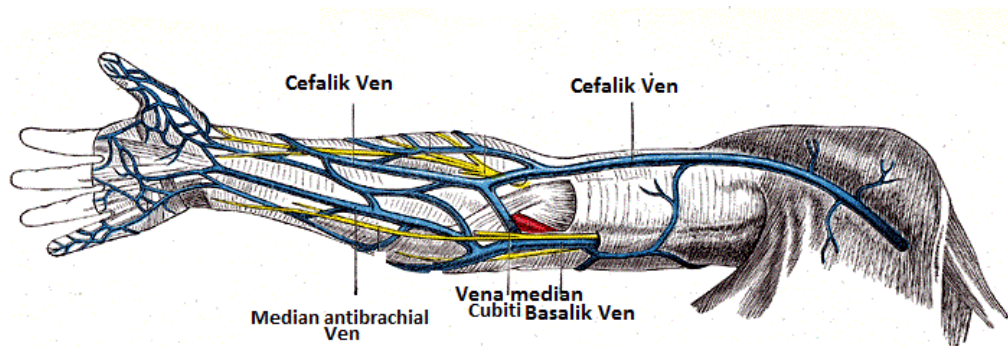
Her iki koldan brakial arter basıncı ölçülmelidir. Brakial arter basıncı düşük olan hastalarda alt ve üst ekstremiteler basıncı karşılaştırması yapılarak subklavian arter stenozu hakkında bilgi edinilebilir. Periferik nabızların ve kollateral sirkülatuar yolların değerlendirilmesi, kronik periferik vasküler yetmezlik bulgularının da araştırılması gereklidir. Arter pulsasyonunun değerlendirilmesiyle birlikte Allen testi yapılmalıdır. Allen testi, palmar arteriyel arkı değerlendiren bir testtir. Allen testinde el bileğinde radyal ve ulnar arter üzerine basılarak akım engellenir ve hastadan elini yumruk haline getirmesi istenir. Kan deriden çekilir ve el açıldığında avuç içinin soluk olduğu görülür. Ulnar veya radyal arterlerin birindeki basıncı gevşetilerek kan akımı serbest bırakıldığı zaman, birkaç saniye içerisinde cilt damarları tekrar dolar ve avuç içinde kızarıklık olduğu görülür. Manevra, diğer arterinde serbest bırakılmasıyla tekrarlanır (30). Bu şekilde her iki arterin de açık olduğu ve palmar arkın çalıştığı gösterilir. Üst ekstremiteler arteriyel dolaşımı haritası resim 1’de gösterilmiştir.



Resim 1. Üst ekstremité arteryel dolaşımı

Venöz sistem

Venöz sistem muayenesi, öncelikle venöz devamlılığın bozulmasına neden olabilecek yaralanma ve önceki operasyonlara ait skarların değerlendirilmesi ile başlar. Sıklıkla önceki cerrahi işlemlerini tam olarak bilemeyen hastalarda, bu skarların değerlendirilmesi de önemli bilgiler sağlayacaktır. İntravenöz herhangi bir kateterin var olması, hematoma ve geçirilmiş tromboflebit o ekstremitenin kullanılmasını sınırlandırır. Omuz bölgesinde venöz kollaterallerin ve venöz uzantıların görülmesi önceden bilinmeyen subklavian ven stenozu veya oklüzyonunun varlığını gösterebilir. Eğer venöz sistemde fistül açılmasını engelleyebilecek bir sorun yoksa o ekstremité, fistül ameliyatına kadar korunmalıdır. Hastaların tabelalarına kolunun korunacağı mutlaka yazılmalıdır (31). Üst eksterimite venöz dolaşımı sistemi Resim 2’de gösterilmiştir.



Resim 2. Üst ekstremité venöz dolaşımı

2.3.2. Ameliyat öncesi laboratuvar testleri

Genelde hastaların kan şeker düzeyleri, kan üre azotu (BUN), kreatinin (Cr), sodyum, potasyum, bikarbonat, karaciğer enzimleri gibi laboratuvar ölçümleri ile akciğer grafisi ve EKG testleri yapılmalıdır. Protrombin zamanı (PT), aktive parsiyel tromboplastin zamanı (aPTT) , kanama ve pıhtılaşma zamanı taylorleri de yapılmalıdır.

2.3.3. Görüntüleme yöntemleri

Santral venöz yapıların açıklığını incelemek için preoperatif testlerin kullanımı, hem diyaliz girişimlerinin yetmezlikle sonuçlanması hem de tekrarlayan multipl santral venöz kateterlerin kullanım hikayesi olması durumlarında önem arz eder. Bu testler, kol ile sağ atrium arasındaki venöz sistemde bir obstrüksiyon olup olmadığını gösterir. Doppler US, Tomografi, Magnetik Rezonans (MR) ve fistülografi bu amaç için kullanılabilir (32).

Doppler US

Doppler US, en kolay uygulanabilen ve komplikasyonsuz bir tanı yöntemidir. Hastaya kontrast madde verilmemesi, her an ulaşılabilmesi ve dinamik bir yöntem olması da diğer avantajlarıdır. Operasyon öncesinde vasküler dolaşımı haritalanması yapılabilir. Böylece gereksiz greft yerleştirilmesinin azaldığı, otojen fistül yapımının arttığı ve fistüllerde görülen komplikasyon oranlarında da azalma olduğu gösterilmiştir (33). Fistül operasyonu sonrasında rutin takip programı uygulanarak erken dönemdeki yetmezlikler saptanabilir ve gerekli girişimler uygun zamanda yapılabilir (34). Ayrıca takip süreleri esnasında gelişebilecek trombüs, psödoanevrizma, steal sendromu ve venöz hipertansiyon gibi komplikasyonların tanısında da kullanılabilir. Doppler US, subklavian ven stenozu hakkında kayda değer bilgi verse de toraks kafesi içerisindeki santral damarsal yapıların görüntülenmesinde başarı şansı fazla değildir.

Bilgisayarlı Tomografi (BT)

Özellikle toraks içerisindeki büyük vasküler yapıların görüntülenmesinde yardımcıdır. Kontrast madde kullanılarak vasküler sistem hakkında bilgisayarlı tomografi ile bilgi edinilir ve hemodiyaliz tedavisi alan hastalarda uygulanmış kateter girişimlerine bağlı gelişen santral venöz obstrüksiyonda gerekli verileri sağlar. Konvansiyonel görüntüleme yöntemlerindeki kontrast maddeye bağlı sınırlamalar burada da mevcuttur. Ancak bilgisayar teknolojileri kullanılarak üç boyutlu ve multiplanar rekonstrüksiyonların

yapılabilmesi konvansiyonel venografiye göre avantaj sağlamaktadır.

Magnetik Rezonans (MR)

Renal fonksiyon bozukluğu varlığında bile vasküler görüntülemeyi sağlayan çok değerli bir tanı yöntemidir. Görüntüleme hem kontrast madde kullanılarak hem de kontrast madde kullanılmadan yapılabildiği için hastanın klinik durumuna göre uyarlanması yapılabilir. Ayrıca kullanılan kontrast maddenin yan etkisinin olmaması nedeniyle kronik renal yetmezlikli hastalarda X ışınına bağımlı yöntemlerde görülen kısıtlamaların ortadan kalkmasını sağlamaktadır. MR anjiyografi ile istenilen her planda görüntü elde edilmesi diğer bir avantajıdır.

Fistülografi

Hemodiyaliz fistüllerinin lüminal anatomisini ve fistülün drene olduğu venöz sistemi göstermede oldukça etkilidir (35). Brakiosefalik trunkus gibi DUS'nin teknik olarak yetersiz kaldığı santral venöz yapıların gösterilmesinde kullanılabilirler. Stenoz, trombüs, konjestif kalp yetmezliği ve anevrizma şüphesi durumlarında da kullanılabilir. İnvazif bir testtir. Ayrıca, potansiyel olarak nefrotoksik özellikteki radyokontrast maddelerin kullanımı gerektiğinden sınırda renal fonksiyonlara sahip hastalarda dikkat edilmesi gereklidir. Ancak, belirtilen proksimal venöz yapıların görüntülenmesi için önemli bir yöntemdir. Enfeksiyon riski de bulunmaktadır (36).

2.4. ARTERİYOVENÖZ FİSTÜLLER

AVF en basit tanımıyla arter ile ven arasında bir pencere açılmasıdır (37). SDBY hastalarının hemodiyaliz tedavisi için AVF oluşturulması, 1966 yılında ilk kez Brescia ve Cimino tarafından tanımlanmıştır. Bu çalışmada yazarlar, hastaların ön kolunda radial arter ve sefalik ven arasında bir fistül oluşturmuş ve sefalik ven yolu ile başarılı bir şekilde hemodiyaliz tedavisini gerçekleştirmişlerdir (38). Aterosklerotik risk faktörlerinin varlığı, diabetes mellitus, hipertansiyon, lipid anormallikleri, koroner kalp hastalığı, sigara içimi, diyaliz amaçlı girişim başarısını ve greft açık kalım oranlarını etkileyen önemli faktörlerdir. Eser elementlerin fistül olgunlaşmasına veya fistül açıklığıyla ilgili literatürde bilgi bulunmamaktadır. KBY hastalarında eser element değişikliği sağlıklı kişilere kıyasla daha sık rastlanmaktadır. Ama bu konuda yeterince çalışma yapılmadığına inanıyoruz. Elektif şartlarda hemodiyaliz için oluşturulmuş bir AVF 2 yıl için ortalama açık kalma oranı % 66 civarındadır (39,40).

AVF için en uygun yer, dominant olmayan üst ekstremitenin mümkün olan en distal yeridir. Daha sonraki seçeneklerde üst ekstremitenin distalinden başlanarak proksimaline doğru var olan damarlar kullanılabilir (39). İdeal bir AVF veya hemodiyaliz kateteri; dakikada en az 200 ml kadar bir kan akım hızına sahip olmalıdır. Ayrıca fistül oluşturulmuş ven yeterli uzunlukta, yüzeysel ve kolay ulaşılabilir bir alanda olmalı ve rahatlıkla kanüle edilebilmelidir. Bu nedenle AVF mutlak suretle yüzeysel venler tercih edilmelidir. Uzun dönem hemodiyalize girecek hastalara mümkün olduğunca otojen venler kullanılarak fistül oluşturmaya çalışılmalıdır

2.4.1. Arteriovenöz fistül oluşturma tekniği

İdeal bir arteriovenöz fistül, uzun bir süre düzenli ve tekrarlayan diyaliz yapılmasına izin vermelidir. Bunun için;

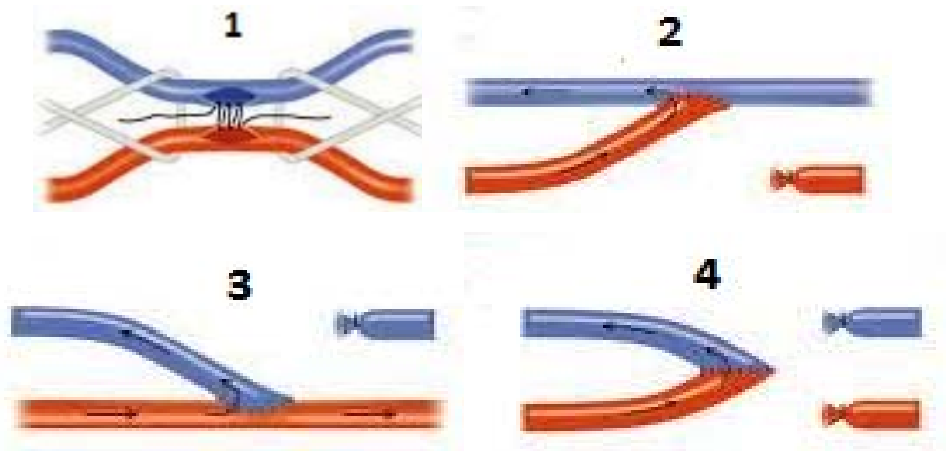
- 1-Yüksek kan akımı (en azından 200ml/dk) olmalı.İyi bir akımı bulunan arter olduğu kadar iyi bir akımı olan ven de gereklidir.
- 2- Kolayca kanüle edilebilecek yeterli bir çapı bulunmalı.
- 3- İki iğnenin girişine ve kolayca iğne giriş yerlerinin değiştirilmesine izin verecek uzunlukta olmalı.
- 4-Lokal yada bölgesel anestezi altında nispeten hızlı bir operasyonla oluşturulabilmeli.
- 5-Enfeksiyon ve tromboz gibi komplikasyon oranları düşük olmalı
- 6-Uzun bir dönem açık kalmalı.
- 7-Görünümü estetik olmalı, rahatsız edici olmamalı
- 8-Hastanın günlük aktivitelerinin olumsuz etkilememeli
- 9-Kardiyak yükü fazla olmamalı
- 10-Gerektiğinde iptal edilmesi kolay olmalı.

Fistül yada greftin fonksiyonunun iyi olması, cerrahinin ötesinde bazı faktörlere de bağlıdır. Hastanın koagülabilitesi, kardiyak rezerv ve yabancı cisim reaksiyon etkisi gibi faktörler de göz önünde tutulmalıdır.

Başarılı bir internal AVF oluşturmak için üç şey çok önemlidir. Birincisi, kalsifikasyon gibi ateromatöz hastalık bulgusu olmayan ve normal nabız bulgusu bulunan uygun akımlı bir arter olmalıdır. Küçük arterlerde, fistül için yeterli kan akımı sağlamak

oldukça zordur. İkincisi, çapı 3 mm'den daha büyük ve stenotik hastalığı olmayan bir vendir. 3mm'den küçük venlerde başarılı bir fistül oluşturulamaması yanı sıra bu venler diyalize izin verecek bir maturasyona ulaşak için de daha uzun süre gerektirirler. Üçüncüsü ise, zarar görmemiş ve fistül açılmasıyla artmış kan akımını drene edebilecek aksiller ve subklavian venin bulunmasıdır (38).

Arteriovenöz bir fistül operasyonu, genellikle lokal ya da bölgesel anestezi ile yapılır. Hastanın kooperasyon probleminin olması veya doktor ile hastanın lokal anesteziyi tercih etmemesi durumunda genel anestezi uygulanabilir. Anestezi seçiminin fistül akımında önemli bir yeri vardır. Genel anestezi kardiak atım azalır ve dolayısıyla da fistül akımı azalır. Brakiyal pleksus bloğu, arteryel periferik vazodilatasyon ile kan akımını artırabilir. Fistül için seçilen venin dalları bağlanarak ven hazırlanır. Bu esnada, farkına varılmadan venin bükülmesini engellemek için ven traktının iyi belirlenmesi gerekir. Venin distali bağlanır. Arter dalları bağlanarak anastomoz için hazırlanır. Arter ve venin çapına göre değişmekle birlikte 0.5-1 cm arasında bir uzunlukta her iki damarı da anastomoz için hazırlamak gerekir. Gergin olmayan bir anastomoz yapılmalıdır. Anastomoz çapı küçük olduğunda tromboz ya da yetersizlik, büyük olduğunda ise çalma sendromu riski ortaya çıkar. Anastomoz 6/0 yada 7/0 polipropilen monofilaman bir sütür ile devamlı dikiş kullanılarak yapılır (39). Bir AVF için 4 tip anastomoz yapılabilir. Bu anastomozlar 1.yan - yan, 2.uç arter - yan ven, 3.uç ven – yan arter ve 4.uç –uca' dır. Bu anastomoz tipleri resim 3 de gösterilmiştir.



Resim 3. AVF anastomoz tipleri

Yan yana olan anastomozlarda elde venöz hipertansiyon komplikasyon riski potansiyel olarak daha fazladır. Bu komplikasyon başlangıçta nadir olarak görülür. Fistül matürasyonu tamamlanıncaya kadar venöz sistemde bulunan kapakçıklar sayesinde venöz hipertansiyondan korunur. Zamanla kapakçıklarda bozulma olması üzerine elde venöz basınç artar ve siyanoz, ağrı ve ödem gelişmeye başlar. Ven distali bağlanması sonucunda eldeki artmış venöz basınç azaltılır. Eğer venöz basınç azaltılamaz ise zamanla infeksiyon ve atrofi gelişmeye başlayacaktır. Uç ven-yan arter şeklinde yapılan anastomoz en sık kullanılan yöntemdir. Elde venöz hipertansiyon oluşma riski en azdır ve en yüksek akımı sağlamaktadır.

Fistülün tamamlanması ve klemplerin açılmasıyla fistül anastomozunda ve venöz uçta “trill” hissedilmelidir. Fistül çalışmayan alınmayan olgularda ameliyat sırasında venöz geçişin olup olmadığı ve incelemeler sırasında atlanmış ya da sonrasında oluşmu bir venöz tıkanıklık ya da rotasyon olup olmadığına bakılmalı ve geçişten emin olunursa olgunlaşmanın beklenmesi uygun olur. Eğer elle ya da doppler ultrasonografide sert pulsatil bir akım varsa distal obstruksiyon akla gelmelidir. Hastaya postoperatif dönemde oluşabilecek venöz hipertansiyon, çalma sendromu ve trombus açısından açıklayıcı bilgiler verilmelidir. Fistülün matürasyonu için ortalama 3-6 haftalık bir süre geçmesi gerekmektedir. Bu süreç içerisinde fistül kan akımı artar ve ven duvarı arteriyalize olur. Fistül maturasyonu sırasında, etraf dokularda hematoma ve fistül içerisinde trombus oluşabilir. Fistül maturasyonu için hastalara bir takım egzersiz programları öğretilmesi önerilse de bu egzersizlerin çok belirgin bir faydasının olmadığı kabul edilmiştir. Enfiye çukuru fistül, ekstensor pollicis longus ve ekstensor pollicis brevis tendonları arasında radyal arter ve sefalik ven arasında yapılır. Geleneksel Brescia-Cimino fistülüne göre, daha cazibeli gözüken Enfiye çukuru AVF, daha az diseksiyon yapılması ve dirsekleşme olmaması gibi avantajları vardır. Ayrıca, kronik diyaliz ihtiyacı olan hastaların proksimal vasküler sistemi bu şekilde korunmuş olur. Yara yeri komplikasyonları, diseksiyonun az olması ve flep hazırlanmaması nedeniyle belirgin olarak azalmıştır. Damar çapları küçük olsa da uzun dönem açık kalma oranları, Brescia-Cimino fistülü ile karşılaştırıldığında benzerdir (19).

2.4.2. Arteriovenöz Fistüllerin Tipleri

AVF için kullanılan yöntemler Tablo 4’te verilmiştir (31).

Tablo 4. A-V Fistüllerin tipleri

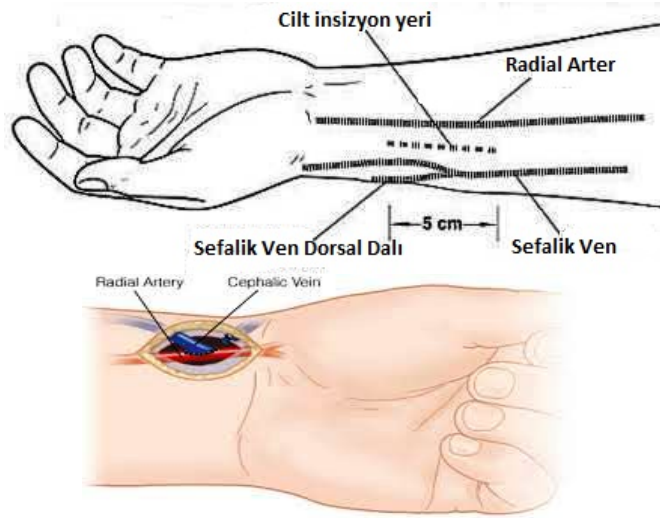
Üst ekstremité	Alt ekstremité
Snuffbox fistül Radyosefalik Ulnobazilik Brakiosefalik Brakiobazilik Radiobazilik ven interpozisyonu Brakiosefalik ven önkol interpozisyonu Brakiobazilik ven önkol interpozisyonu Safen ven interpozisyonu	Safenofemoral (loop) Safenopopliteal (Düz)

1. Snuff-Box (enfiye çukuru; fovea radialis) fistülleri

Radial arterin tenar dalı ile sefalik ven arasında yapılan fistüllerdir (40,41). Snuff-Box fistül lokalizasyonu üst ekstremitéde AVF oluşturulabilecek en distaldeki anatomik lokalizasyon olduğundan, hastaların memnuniyeti açısından da son derece yüz güldürücü bir tekniktir. Bu nedenle Snuff-Box fistüller, SDBY hastalarında mümkün olduğunca ilk tercih edilmesi gereken fistül olmalıdır (42).

2. Brescia-Cimino (radiosefalik) fistülleri

M J. Brescia ve JE Cimino tarafından 1966 yılında hemodiyaliz amacı ile ilk tanımlanan AVF’dür. Günümüzde de yaygın olarak kullanılmaktadır (28). Bilek hizasındaki radial arter ve sefalik ven arasında yan yana veya uç-yan olacak şekilde yapılır (40). V. Wong ve ark.nın 100 hasta üzerinde yaptıkları bir çalışmada, Brescia-Cimino fistüllerinin; 6,12 ve 36 aylık açık kalma oranları % 80, % 71 ve %64 olarak bildirilmiştir (42). Brescia-Cimino (Radiosefalik) Arteriyovenoz Fistülün insizyon yeri ve ameliyat sonrası görünümü resim 4. de gösterilmiştir.



Resim 4. Brescia-Cimino (Radiosefalik) Arteriyovenoz Fistül

3.Brakio-sefalik antekübital fistüller

Dirsek ekleminde sefalik ven ile brakial arter arasında yapılan anastomozla oluşturulan fistüllerdir. İyi sonuçlar bildirilmesine rağmen, AVF akımındaki yüksek basınç ve hiperdinami; çalma sendromunun, kardiyak yüklenme bulgularının ve venöz hipertansiyon ve anevrizma bulgularının diğer fistüllere oranla daha fazla görülmesine neden olmaktadır. Bu fistüllerin uzun dönem başarıları % 80-85 arasındadır (42).

4. Bazilik Ven Transpozisyonu

Uzun ve serbest bazilik ven kasların üzerinden cilt altına ve kolun latereline transpoze edilerek uç-yan şeklinde brakiyal ya da radial artrere anastomoz edilir. Bu sayede uzun ve iyi çalışan bir fistül veni sağlanmış olur. Her iki kolda, daha distalde fistül oluşturulacak yer kalmadığında ve antekübital sefalik venlerin kullanılamaması durumunda, bazilik ven transpozisyonu alt ekstremitte fistüllerine ve greft kullanılarak oluşturulan fistüllere geçilmeden önce tercih edilmesi gereken bir yöntemdir (42).

AVF Komplikasyonları

Başlıca komplikasyonlar; tromboz, kanama, venöz hipertansiyon, anevrizma oluşumu, çalma fenomeni, konjestif kalp yetmezliği, enfeksiyonlar ve sinir yaralanmalarıdır (43).

AVF Trombozu

Hemodiyaliz amaçlı girişimlerde tromboz halen en sık görülen komplikasyon olup, erken ve geç dönemlerde görülebilir. Ortalama olarak AVF gerçekleştirilen hastaların %

20 sinde karşılaşılan bir sorundur (43), AVF'ün bu trombotik komplikasyonu % 80 den fazla olguda intimal hiperplaziye bağlı olarak ortaya çıkan venöz stenoza bağlı olarak gelişir (44). Erken dönemde görülen trombüs nedenleri; cerrahi teknik hata, koagülasyon bozukluğu, hipotansif ataklar ve kalp yetmezliğine bağlıdır. Uzun dönemde ise, en sık neden olarak venöz anastomoz akımında oluşan neointimal hiperplaziye bağlı olarak gelişen stenozdur. Suni greftler otojen ven greftlerine göre daha çok tromboze olurlar (43).

2.5. AĞIR METALLER ve VASKÜLER PATOLOJİ

Koroner kalp hastalığı nedeniyle bypass cerrahisi sırasında kalp dokusunda örnekleme yapılarak Se,Zn,Fe,Cu,Mg, ve K analizleri yapıldı. Analiz sonrası konsantrasyonlar ile koroner kalp hastalığı arasında orta derecede pozitif korelasyon vardı (45). Kalsiyum, Magnezyum ve Demirin arteryel konsantrasyonları farklı bölgelerde arteroskleroza yatkınlığı etkileyebilir. Tavşan arterlerinde yapılan çalışmada küçük arterlerde bu elementlerin daha yoğun olduğu bulunmuştur (46). Otopsi yapılan kazazedelerin sol koroner arterinde Cd, Cu, Co, Se ve Çinko seviyelerine bakıldı. Öncelikle Cd olmak üzere diğer ağır elementlerin seviyesi ile arterosklerozun derecesi arasında anlamlı sonuçlar elde edilmiştir (47). Aterosklerotik lezyonlar sıklıkla önemli miktarda ekstraselüler matriksde Bakır molekülleri içerir. Bu nedenle neointima gelişmesine katkıda bulunabilir (48). KBY'li hastalarda genel anlamda anormal kan düzeyleri ile ilişkili gerekli ve çeşitli çalışmalar yeterince yapılmamıştır. Dolayısı ile anormal kan değerlerinin biyolojik etkileri bilinmiyor. Ancak böbrek hastalığının biyolojik etkileri bu yönde gelecekteki çalışmalar ile açıklığa kavuşturulmalıdır. KBY'li hastalarda bir veya daha fazla eser elementler, popülasyonun önemli bir kısmında kalp-damar hastalığı ve neoplastik hastalık nedeniyle ölüme neden olmaktadır (49).

Temel eser elementlerin önemli rol oynadığı immünolojik savunma dahil olmak üzere birçok biyolojik sistemler etkilenmesi sonucu KBY'li hastalarda artmış morbidite ve mortalite görülür. Son çalışmalar hemodializ hastalarında önemli ölçüde çinko, manganez ve selenyum düşük kan düzeyleri ile muhtemel yüksek kurşunun kan düzeyleri görülmüştür. Diğer eser elementler, civa ve arsenik gibi diyaliz hastalarında artmış ölüm nedenleridir, ama eldeki kanıtlar yetersizdir (50).

Ağır metallerin arteroskleroz, tromboz intimal hiperplazide önemli rolü olduğunu gösteren kısıtlı çalışmalarda gösterilmiştir. KBY'li hastaların mortalite ve morbiditesinde de ağır metallerin önemi yapılan çalışmalarda gösterilmiştir. Fistül olgunlaşmasında ve fistül akımının devamının sağlanmasında ağır metallerin etkisi olabilir. Biz bu çalışmamızda Al, As, Ca, Co, Cr, Fe, Ni, Li ve Zn elementlerinin fistül olgunlaşmasına etkisini araştırdık. KBY'li hastaların kan ve ven dokusundaki ağır metal miktarının, ilk defa açılan radiosefalik AVF'deki fistül olgunlaşmasına katkısını araştırmak istedik. KBY'li hastalarda yeterli çalışmanın yapılmadığına inandığımız kan ve ven dokusundaki ağır metal miktarına dikkat çekmek istedik. Daha sonraki yapılacak olan KBY'li hastaların gerek kan gerekse dokudaki ağır metal miktarının; hasta morbidite ve mortalitesini önlemek adına yapılacak olan çalışmalara önyak olmak önemlidir.

2.5.1. Ağır Metaller

Makro ve Eser (İz) Elementler

Bu maddeler vücut için kaçınılmaz olup, en küçük miktarda olsa bile organizmaların gereksinim duyduğu maddelerdir. Bu elementler canlıların sağlıkları açısından çok büyük önem taşır. Vücudumuzda önemli biyolojik görevi alan bu elementleri makro ve iz elementler olmak üzere ikiye ayırılır. Bu elementlerin vücut içindeki miktarı 100 mg/kg'dan fazla ise makro, az ise eser (iz) element olarak kabul edilmektedir. Kalsiyum (Ca), fosfor (P), potasyum (K), sodyum (Na), magnezyum (Mg), klor (Cl) gibi elementler vücudumuz için makro, demir (Fe), çinko (Zn), bakır (Cu), iyot (I), mangan (Mn), selenyum (Se), krom (Cr), kobalt (Co), alüminyum (Al), vanadyum (V), molibden (Mo), kalay (Sn), arsenik (As), alüminyum (Al), civa (Hg), nikel (Ni), kadmiyum (Cd), kurşun (Pb), antimon (Sb), talyum (Tl), kükürt (S), rubidyum (Rb), niyobyum (Nb), indiyum (In), ve baryum (Ba) gibi elementler ise iz elementlerdir. Bütün bunların ışığında iz elementler canlı dokularda çok az miktarlarda fakat mutlaka bulunması gereken elementler şeklinde tanımlanabilir.(51)

İz elementler vücutta denge halinde bulundukları zaman birçok yaşamsal olayda görev almaktadırlar. Bunlara örnek olarak antioksidant olarak görev yapmaları, çeşitli enzimlerin kofaktörü olmaları, membranlar için dengeleyici görev yapmaları, hormonların fonksiyonlarına yardımcı olmaları (örneğin tiroit hormonundaki iyot gibi), asimilasyon işlemine katılmaları, metalloenzim ve metalloproteinlerin yapısal bileşeni olmaları, insan sağlığı için toksik olan minerallere karşı koruyucu görev yapmaları,

çeşitli maddelerin dolaşım sisteminde taşınmasına yardımcı olmaları, yaraların tamiri ve azaltılması işlemine katılmaları ile çalışma ve öğrenme kabiliyetlerini arttırma verilebilir. Ayrıca vücudumuzda her gün küçük elektriksel uyarıların üretilmesinde ve ilgili dokulara iletilmesinde bu iyonik ve iz elementler rol oynamaktadır. Bu uyarılar olmadan kalbimizdeki tek bir kas bile görevini yerine getiremediği gibi, beyin fonksiyonlarını gerçekleştirememekte, hücreler su basıncını dengelemek için osmozu başaramamakta ve besinleri alamamaktadır (52).

Eser elementlerin aşırı miktarda birikmesi veya tükenmesi; kanser riskinin artması, kardiyovasküler hastalıklar, immün savunma, anemi, renal fonksiyon bozuklukları ve kemik hastalıkları gibi klinik durumlarda anlamlı olabilir. Sağlıklı bireylerde eser element konsantrasyonu ve metabolizması hakkında çok az bilgi bulunmaktayken, KBY’de eser elementlerin fizyolojisi hakkında çok daha az bilgi bulunmaktadır.

Bozalioğlu ve ark.,2005 de yaptıkları çalışmada: renal yetmezlikte iz elementlerin potansiyel klinik önemleri son zamanlarda yeniden gözden geçirilmiştir. İz element metabolizması azalan renal fonksiyon, metabolik dengenin değişimi, özel diyet, ilaçlı tedavi ve renal yetmezlikte diyaliz tedavisinden etkilenebilir. Çoğu element metabolizması bozuklukları diyalize giren ve girmeyen üremik hastalarda benzer şekilde görülmekte ancak bu bozukluklar diyaliz hastalarında daha şiddetli bir biçimde ortaya çıkmaktadır. Nitekim uzun dönem HD hastalarında çeşitli iz element anormallikleri olduğu bildirilmiştir.

Böbrek yetmezlikli hastalarda iz element miktarının serum ve plazmadaki değişiklikleri birçok faktöre bağlıdır. Bununla birlikte böbrek yetersizlik derecesi iz elementlerin plazma ve serum konsantrasyonlarının belirlenmesinde önemli bir faktördür. Renal replasman tedavisi (diyaliz, transplantasyon) gören hastalarda iz elementlerdeki değişiklikler tedavinin şekline göre farklı olabilir. Bazı iz elementlerin azalışı veya dokuda birikmeleri renal yetersizlikli hastalarda tanımlanmıştır. Bu şekildeki hastalar iz element ile oluşan diyalizat kontaminasyonu veya diyaliz boyunca oluşan iz element kaybı ve idrarda atılımın azalması nedeniyle iz element yetersizliği veya gelişen toksisite nedeniyle daha büyük riske sahiptirler.

Bogden ve Klevay, 2000 yılında yaptığı çalışmada protein kısıtlamasına maruz kalan ileri derecede renal yetersizlikli hastalar gelişen Zn veya Fe azalması ile risk altında olduğunu tesbit ettiler. Miura ve ark., 2002 yılındaki çalışmasında hemodiyalizli

hastalarda elementlerin serum konsantrasyonları idrar atılımının azalması, sindirim sistemi absorpsiyon bozukluğu, ve diyalizat içindeki konsantrasyonun etkisi gibi birçok faktörden etkilenebildiğini belirtmişler.

Vücut sıvılarındaki eser elementlerin konsantrasyonu ve toksisitesi çeşitli faktörler tarafından etkilenebilir. Çoğu faktör eser element konsantrasyonunda artmaktan çok azalmaya neden olur. Böbrek yetmezliğinde azalmış eser element miktarı genellikle diyaliz sırasındaki kayıp ve üriner kayıp nedeniyle oluşmaktadır. Bununla birlikte üremik hastalarda eser element konsantrasyonunu etkileyen en önemli faktör böbrek yetmezlik derecesidir(48-53).

Konsantrasyon azalması genellikle beslenmeyle, barsaktan atılımla ve dağılımın değişmesiyle ilgilidir. İlâveten, protein bağlı eser elementler proteinüri durumunda daha kolay kaybedilebilir. Eser element konsantrasyonlarındaki azalma, SDBY ve diyaliz hastalarında daha sık meydana gelmekle beraber, en büyük patofizyolojik etki bu bireylerde eser elementlerin birikmesi sonucu ortaya çıkar (53).

Böbrek yetmezlik derecesi eser elementlerin miktarında değişime neden olmakla beraber grup karşılaştırmalarında veriler bazen tutarsızdır.Çeşitli kaynaklarda tam kan, serum, plazma, paket hücreleri veya eritrositleri için çelişkili değerler rapor edilmiştir. İlâveten eser elementlerin çoğu çeşitli dokularda ve kan veya plazmada farklı konsantrasyonlara sahiptir. Sonuç olarak konsantrasyonlar organdan organa farklılık göstermektedir (54).

Diyaliz ekipmanlarının da eser element kontaminasyonuna neden olduğu saptanmıştır. Örnek olarak nikel akut intoksikasyona neden olur (53).Üremi hastalarında kardiyovasküler morbidite ve mortalite artmış ve hızlanmıştır (53). Çeşitli çalışmalar, kardiyovasküler hastalıklarda çeşitli eser elementlerin artan veya azalan seviyeleri ile bağlantılıdır. Böbrek hastalığı olmayan bireylerde, yüksek kan kurşun ve plazma alüminyum seviyeleri başlıca hipertansiyonla birlikte düşünülmüştür (55). Oksidatif mekanizmalar arsenik, kadmiyum ve bakır tarafından etkilenmektedir. Ratlarda yapılan çalışmalar, arseniğin karaciğer, böbrek ve kalpte lipid peroksidasyonuna, kadmiyumun ise karaciğer, kalp ve dalakta lipid peroksidasyonunun artmasına neden olduğunu ortaya koymuştur (56,57). Çalışmalar fazla miktardaki demirle lipid oksidasyonunun, artmış atherogenesisin ve artmış akut myokardial infarktüs riskinin ilişkili olduğunu göstermiştir (58). Diğer taraftan bakır yetersizliği kardiyovasküler hastalıkla birlikte

düşünülmüştür (59). Ratlarda yapılan in-vitro deneyler sodyum-potasyum-adenozin 5'-trifosfatın (Na-K-ATPaz) civa, kurşun ve kadmiyum ile inhibe olduğunu, uzun süreli vanadyuma maruz bırakılmanın da sistolik ve diastolik kan basıncında artışa neden olduğunu göstermiştir (60,61).

Üremik hastalarda eritropoetin bulunmasına rağmen anemi süregelen bir problemdir. Arsenik, alüminyum ve vanadyum artışı, bakır eksikliği gibi anemi ile ilişkilendirilmektedir. Arsenikle demirin transferrine transportta yarışması; renal anemiye yol açabildiği düşünülen kemik iliği arsenik konsantrasyonlarında artışa yol açabilir (62,63). Ayrıca yapılan bir çalışmada hemodiyaliz hastalarında alüminyum aşırı yüklenmesinin kırmızı kan hücrelerinde lipid peroksit ürünleri ve lipofuksin birikimi ile ilişkisi gösterilmiştir. Veriler alüminyumun aşırı yüklemesinin membran peroksidasyonunda artışa ve kırmızı kan hücrelerinde azalışa neden olduğunu göstermiştir (64).

Kronik renal yetmezliği olan diyaliz öncesi hastalarında hafif duyuşal bulanıklık nöbetlerinden komaya kadar değişik saptamalar gelişebilir. Diyaliz terapisinin uygulanmasından sonra bazı hastalarda devam eden üremik ensefalopati ve koma muhtemelen akut eser element intoksikasyonu sonucu meydana gelmektedir (65).

SDBY'de immün deprasyon aşırı demir birikmesinde olduğu gibi çinko ve selenyum eksikliği ile de ilişkilendirilmiştir. Üremide enzim disfonksiyonu eser elementlerle ilişkilendirilmiştir (66,67). Yapılan bir çalışmada hemodiyalizli hastalarda yüksek bakır-eritrosit süperoksit dismutaz (SOD) aktivitesi bulunmuş ve sürekli ayaktan periton diyalizi hastalarında yüksek seviyesine karşın anlamlı olmayan bir eğilimin olduğu gösterilmiştir (68). Kronik renal yetmezliği olan hastalarla yapılan diğer bir çalışmada azalmış plazma çinko ve selenyum'un eritrosit SOD'la korele olduğu belirlenmiştir (69).

Tübülointersitisyel nefrit yükselmiş üriner arsenik konsantrasyonu ile birleştirilmiştir. Arsenik kaynaklarının ortadan kaldırılmasından sonra renal fonksiyonun stabilizasyonu, abdominal radyografinin normalizasyonu ve semptomatik gelişme gibi sonuçlar bu eser elementlerin tübülointersitisyel nefrite neden olduğunu belirtmektedir (70). Yapılan bir çalışma raporuna göre kadmiyum, bakır, kurşun ve civanın böbrek dokuda tercihli birikmesi Fankoni sendromuna eşdeğer tübüler transport defektine yol açabilir (71).

Sağlıklı bireylerde eser element davranışlarının küçük bir kısmı anlaşılmışken üremik

hastalarda eser elementlerin karışıklığı hakkında çok daha az şey bilinmektedir. Araştırmalar eser elementlerin total konsantrasyonları üzerine odaklanmalarına rağmen inorganik ve organik türevlerindeki değişimlerin de ayrı ayrı dikkate alınmaları gerekmektedir (54).

Eser elementlerin; artmış kanser, değişmiş kardiovasküler morbidite/mortalite, anemi, renal yetmezlik ve kemik hastalıklarında rolü olduğu belirtilmiştir. Eser element birikmesini etkileyen çeşitli faktörler arasında en önemlileri; renal yetmezliğin düzeyi ve diyalizin tipidir. Sağlıklı bireylerde eser element davranışlarının küçük bir kısmı anlaşılmışken üremik hastalarda eser elementlerin karışıklığı hakkında çok daha az şey bilinmektedir (54). Son yıllarda, oksidatif süreçlerin hastalıklarla birlikteliği hakkında önemli kanıtlar elde edilmiştir ve oksidatif stresin ateroskleroz, diyabet, iskemi-reperfüzyon zedelenmesi, böbrek yetmezliği, kanser ve nörodejeneratif hastalıklar gibi birçok önemli insan patolojisinin patogeneğinde önemli bir faktör olduğu görülmektedir. Antioksidan vitaminlerden olan vitamin C ve vitamin E de diyalizat sıvısına geçerek oksidan hasarın artışına yol açmaktadırlar (72,73).

2.5.2. Eser Element Düzeyini Etkileyen Faktörler

1. Emilimini, retansiyonunu veya atılımını etkileyen kalıtsal metabolizma bozuklukları
2. Malnutrisyon, hastalık, yaralanmaya bağlı olarak element metabolizmasının bozulması
3. Sentetik formüllü sıvılarla beslenme ve total parenteral beslenmede bir elementin yokluğu
4. Diğer element veya ilaçlarla antagonistik etkileşimlerle indüklenen eksiklikler
5. Diyaliz tedavisi (74)

2.5.3. Üremide İz Element Konsantrasyonları

Üremi durumunda vücut sıvıları ve dokularındaki iz element konsantrasyonu anormalliklerinin büyüklüğü en önemlisi böbrek yetmezliğinin derecesi olmak üzere çok sayıda faktöre bağlıdır. İz element konsantrasyonlarındaki değişiklikler kullanılan renal replasman formu tarafından da indüklenebilir. Padovese ve arkadaşları SAPD, (Sürekli peritoneal diyalize giren) hemodiyaliz ve hemofiltrasyon için kullanılan diyaliz sıvılarının nihai diyaliz sıvısının hazırlanması için kullanılan tuzların kimyasal

bileşimine bağlı olarak değişen iz metaller içerebileceğini göstermiştir. Altın, baryum, galyum, talyum, vandiyum, nikel ve krom gibi bir dizi iz element için diyaliz sıvısı ile haftalık maruziyet diyetle alınan miktarın 50-1200 katı kadar görünmektedir. Ayrıca, bazı SDBY hastalarında bu iz elementler ile toksikasyonu (örneğin kurşun) takiben böbrek hastalığı gelişmiş olabilir. Bu durum diğer nedenlere bağlı SDBY dekinden daha yüksek değerlerle sonuçlanabilir (75). Tablo 5'te, çeşitli çalışmalarda gözlenene çeşitli iz elementlere ilişkin normal serum konsantrasyonu aralıkları ve üremi, hemodiyaliz ve SAPD için karşılaştırmalı değerler ile birlikte bunların referans değere karşı artmış veya azalmış olmasının endikasyonları verilmiştir.(74)

Tablo 5. Serum/Plazmadaki Önemli İz Elementlerin Normal, Hemodiyaliz ve Sürekli Ayaktan Periton Diyalizine giren hastalardaki değerleri

Element	Normal	SDBY	Hemodiyaliz	CAP
Arsenic (µg/L)	0.09–5.49	0.5–24.8 (↑)	1.6–17.5 (↑)	4.67–5.41 (↑)
Bromine (mg/L)	2.19–5	6.9 (= / ↑)	1.1–1.9 (↓)	1.0 (↓)
Cadmium (µg/L)	<0.10–0.20	—	1.2 (↑)	—
Cesium (µg/L)	0.45–1.50	—	0.6–1.5 (↑)	1.1 (=)
Chromium (µg/L)	0.04–0.35	0.28	6.2±2.1 (↑) 8.31±10.91(↑)	4.3±1.92 (↑) 7.5±1.7 (↑) 8.32± 2.86 (↑)
Cobalt (µg/L)	0.11 ±0.06	0.35(↑)	0.45±0.1(↑)	0.3(↑)
Copper				
(mg/L)	0.98–1.07	0.8–1.3 (= / ↑)	0.8–1.5 (= / ↑)	1.1–1.2 (=)
(µmol/L)	18.3 ± 5	—	11.9±2.4 (↓)	15.2±3.4 (↓)
Fluoride (µM/L)	0.55–1.9	—	0.8–5.2 (↑)	1.7–5.2 (↑)
Gold (ng/L)	9–12	—	40.9 (= / ↑)	—
Manganese (µg/L)	0.57±0.13	—	—	0.58±0.11 (=)
Mercury (µg/L)	0.55–2.1	—	2.5 (↑)	—
Molybdenum (µg/L)	0.28–1.17	—	2.3 (↑)	—
Rubidium (mg/L)	0.095–0.272	—	0.1 (↓)	0.17 (=)
Selenium				
(mg/L)	0.13±0.02	0.2 (=)	0.1 (= / ↓)	0.1 (↓)
(µg/L)	64.7±13	44.5±13.3 (↓)	52.5±14.8 (↓)	—
Silicon (µg/L)	110–880	480–1300 (↑)	620–4600 (↑)	—
Strontium (µmol/L)	0.22± 0.06	—	0.62±0.24 (↑)	—
Vanadium (µg/L)	0.01–1	—	18.4 (↑)	—
Zinc (mg/L)	0.69–1.21	0.7–0.9 (↓)	0.7–0.9 (↓)	0.85 (↓)

Klinik açıdan önemli akut intoksikasyonların büyük kısmı alüminyum ile oluşur ve D'Haese ve De Broe tarafından incelenmiştir (76). Tablo 5'ten anlaşılabacağı üzere bazı elementler (arsenik, kobalt, sesium, kromiyum, cıva, molibdenum) böbrek yetmezliği ile artma eğiliminde iken, diğerleri (brom, rubidyum, selenyum, çinko) azalma yönünde belirgin eğilime sahiptir. Bunun ötesinde, böbrek yetmezliğinin evresi ve renal replasman

tedavisinin tipi iz element konsantrasyonlarını etkileyebilir. (brom hemodiyaliz ve CAPD hastalarında azalır, ama SDBY olmayan hastalarda artar). Benzer şekilde, organlar arasında ve/veya araştırılan hastaların yaşam alanına bağlı olarak fark ortaya çıkabilir (77,78). Bazı iz elementlerin potansiyel toksik/eksiklik yan etkileri bu bölümün kapsamı dışındadır ve bazı yeni incelemelerde bulunabilir (79,80). İz elementlerin böbrek fonksiyonunda bozulma (germanyum, kadmiyum, bakır, cıva), kansere artan duyarlılıkta (arsenik, kadmiyum, selenyum) kardiyovasküler hastalıkta (selenyum, cıva, kurşun, kadmiyum, vanadyum, bakır ve demir ve kobalt fazlalığı), glikoz intoleransı, kemik hastalığı osteomalazi (hem alimünyum intoksikasyonu hem demir aşırı yüklenmesi), anemi (arsenik, alüminyum birikimi), enzim disfonksiyonları (bakır eksikliği, vanadyum ve yüksek kan kurşun seviyeleri), ensefalopati/koma (selenyum, bakır ve çinko, cıva, kurşun, vanadyum ve kadmiyum (akut alüminyum intoksikasyonu) ve immün yetmezlikte (demir aşırı yüklenmesi ve selenyum ve çinko eksikliği) rol oynadığı düşünülmektedir.

Hemodiyaliz plazma ve diyazalizatin yarı-geçirgen bir zar karşında dengesine izin vererek üremik toksinleri uzaklaştırır. Diyalizat dikkatle düzenlenen miktarlarda potasyum, sodyum, bikarbonat ve kalsiyum gibi esansiyel iyonların biyolojik olarak eklenmiş olduğu sıvı karışımdır. Diğer maddeler (esansiyel iz elementler gibi yararlı olanlar dahil) diyalizata eklenmezler veya diyalizatta ölçülmezler. Diyalizatta kandakinden daha düşük konsantrasyonlar da olan maddeler diyaliz ile uzaklaşma (difüzyon ve konveksiyonla) eğilimindedir. Bu durum üremik toksinlere uygun olsa da, özellikle eksikliği halihazırda var olan laboratuvar testleri ile belirlenemeyenler olmak üzer biyolojik olarak esansiyel maddelerin azalmasına neden olabilir. Üremi geleneksel olarak belirli toksinlerin aşırılığı olarak görülse de, esansiyel bileşenlerin azalmasının katkısı da kritik bir faktördür.(74)

Bazı iz elementlerin hemodiyaliz kaynaklarındaki konsantrasyonları yıllık olarak izlense de, hemodiyaliz hastalarında bu maddelerin vücuttaki düzeyi (eğer ölçülüyorsa) çok nadiren ölçülmektedir. Diyaliz ile iz elementlerin sürekli olarak uzaklaştırılma potansiyelinin yanı sıra, hemodiyaliz hastaları üremi ile ilişkili anoreksi ve diyet kısıtlamaları nedeni ile bu tür maddeleri diyetle az alma riski taşırlar. Bu yüzden hemodiyaliz hastaları diyetle alımına, diyalizle uzaklaştırılmasına, hemodiyaliz için kullanılan su kaynağının bileşimine ve rezidüel böbrek klirensine bağlı olarak bu iz

elementler için hem birikim hem de eksiklik riski altındadır (81,82).

Kanıtlanmamış olsa da, esansiyel bir iz elementin eksikliği ve toksik elementlerin zaman içinde birikimi hemodiyaliz hastalarında gözlenen morbidite yüküne ve mortaliteye katkıda bulunabilir. Hemodiyaliz hastalarında iz elementlere ilişkin var olan verileri özetleyen bir sistematik derleme normal böbrek fonksiyonuna kıyasla hemodiyalizdeki hastaların anlamlı oranda daha düşük kan çinko, manganez ve selenyum değerlerine sahipken kandaki kurşun seviyelerinin birikme eğiliminde olduğunu kaydetmiştir.(74) Cıva ve arsenik gibi diğer iz elementler diyaliz hastalarındaki fazla mortalitenin biyolojik olarak makul nedenleridir, ama var olan kanıtlar bu popülasyonda düzenli bir şekilde birikip birikmediği açısından sonuçsuzdur.

2.5.4. Makro Elementler

Kalsiyum(Ca)

Kalsiyum, insan vücudunda miktar olarak en çok bulunan elementtir.İskelet sistemi çoğunlukla hidroksiapatit kristalleri halinde vücut kalsiyumunun % 99'unu içerir. Plazmada 8.6-10.3 mg/dL (2.15-2.57 mmol/L) kalsiyum normal kabul edilir . Plazma kalsiyumunun yaklaşık %40'ı başlıca albümin olmak üzere proteinlere bağlanır; %10'u laktat, bikarbonat, fosfat, sülfat veya sitrat gibi iyonlara sıkıca bağlanarak kompleks yapar; kalan %50'si ise, iyonize kalsiyum olarak bulunur ve bu form, biyolojik olaylarda önemlidir. Protein bağlı kalsiyum, albümin konsantrasyonu ile direkt olarak orantılıdır. Çünkü H⁺ iyonları albümine bağlanma yerleri için Ca²⁺ ile yarışır. 1 g/dL albumin 0.8 mg/dL kalsiyum bağlar (83). İntrasellüler kalsiyum pek çok hücrede endoplazmik retikulum ve mitokondride depolanır. İskelet ve kalp kasında ise majör depo organeli sarkoplazmik retikulumdur. Kalsiyum, ekstrasellüler alandan hücre içine çeşitli tipte kalsiyum kanalları ve Na⁺/Ca²⁺ deşitricisi aracılığı ile girer ve hücre içinden kalsiyum pompaları ve Na⁺/Ca²⁺ deşitricisi aracılığı ile aktif olarak dışarı çıkar. Kalsiyum taşıyıcılarındaki mutasyonlar ve fonksiyonel anormallikler çeşitli patolojilere yol açar (84).

Kalsiyum nöral transmisyon, enzim aktivitesi, kan koagülasyonu, hormon salınımı, hücre bölünmesi, kas kontraksiyonu, hücre proliferasyonu gibi pek çok fonksiyonda rol alır (83).

Kalsiyum Metabolizması

Ortalama bir diyet ile günde yaklaşık 1g elementel kalsiyum alınır. Tipik olarak bunun yaklaşık %30'u absorbe edilir. Absorbsiyon, majör olarak ince bağırsağın proksimalinde ve daha düşük oranda kolonda gerçekleşir. İntestinal kalsiyum absorbsiyonu için iki mekanizma vardır: Birincisi enerjiye ve kalsiyum pompasına gereksinim gösteren aktif transport, ikincisi ise basit diffüzyondur. Aktif transport, vitamin D bağımlıdır ve kalsiyum bağlayıcı protein aracılığı ile olur . Duodenum en büyük aktif absorbsiyon kapasitesine sahip olmasına rağmen, kalsiyumun çoğu daha uzun olan jejunumdan absorbe olur (85). Kalsiyum, başlıca böbrekler yoluyla atılır. Glomerüllerden filtre edilen kalsiyumun %60'ı proksimal kıvrımlı tübül, %10'u proksimal düz tübül, %20'si henle kulpunun çıkan kolu, %8'i distal kıvrımlı tübül ve %1-3'ü kortikal toplayıcı kanallardan reabsorbe edilir. Kalsiyum homeostazisi, duodenumdan absorbsiyon, kemikte depolanma ve üriner atılım arasındaki denge ile sağlanır (86).

Kalsifikasyon

Sürekli hemodiyaliz tedavisi altındaki hastalarda kardiyovasküler hastalıklar en önemli ölüm nedenlerinden bir tanesidir. Böbrek transplant alıcılarında ölümlerin %7,5 ila %26'sından sorumludur (87). Üremide yumuşak doku kalsifikasyonları yaklaşık 100 yıldır iyi bilinen bir komplikasyondur. Ancak bunun önemli bir sorun haline gelmesi diyalizin yaygın ve düzenli bir tedavi biçimi haline geldiği son 30 yıl içerisinde olmuştur (88). Üremide, gerek lokal gerekse sistemik faktörler kalsifikasyonların patogenezinde değişen oranlarda rol oynamaktadır. Üremideki kalsifikasyonların tipleri:

Klinikte görülme sıklığına göre yumuşak doku kalsifikasyonları aşağıdaki gibidir.

- 1) Arteriyel kalsifikasyonlar
- 2) Oküler kalsifikasyonlar (Kornea ve Konjonktiva kalsifikasyonları)
- 3) Periartriküler kalsifikasyonlar
- 4) Deri ve Deri altı kalsifikasyonlar
- 5) İç organ kalsifikasyonları

KBY'de artan Ca'un bir sonucu olarak artan arteriyel kalsifikasyonlar nedeniyle fistül olgunlaşmasına Ca elementinin negatif bir etkisi olabilir.

2.6. ESER (İZ) ELEMENTLER

2.6.1. Alüminyum (Al)

Birçok hayvansal, bitkisel gıdalarda ve içme sularında alüminyum vardır. Alüminyum vücuda alındıktan sonra ilk olarak mide mukozası ve ince bağırsaktan absorbe edilir (89,90). Alüminyumun mide ve on iki parmak bağırsağının ilk bölümünden absorpsiyonu pasif ve aktif yollarla olmaktadır. Absorpsiyonun hem parasellüler alüminyum geçişi hem de transsellüler geçişi içerdiğini belirtmiştir. Parasellüler alüminyum geçişi dar birleşim noktaları boyunca pasif yollarla, transsellüler geçiş ise enterositler, pasif, kolaylaştırılmış ve aktif transport yolu aracılığıyla gerçekleşmektedir (91).

Yeni doğanların bağırsak geçirgenliği yetişkinlere oranla daha fazla olduğu için absorpsiyon daha fazla olmaktadır. Bu nedenle de alüminyumun toksikasyonuna daha duyarlı oldukları bildirilmiştir (92). Sağlıklı bireylerde total vücut alüminyum düzeyi 30-50 mg kadardır. Şehirde yaşayan ve ortalama 70 kg ağırlığında olan bireyde yiyeceklerle birlikte vücuda giren günlük miktarı 0,01–1,4 mg/kg'dır. Absorpsiyon oranının düşük olması nedeniyle sindirim sisteminden direkt kana geçen alüminyum miktarı % 1'den azdır (93,94). Alüminyum absorpsiyonunu etkileyen faktörler arasında paratiroid hormonu, D vitamini, çinko eksikliği ve gıdasal faktörlerin yer aldığı bildirilmektedir (92,95).

Vitamin D eksikliğinin absorpsiyonu önemli derecede azalttığı, organik asit olan sitrat ve askorbik asitin ise alüminyumun absorpsiyonunu arttırdığı bildirilmiştir (96,97). Alüminyum bağırsaktan absorbe edildikten sonra dolaşımda transferrine, albümine ve düşük moleküler ağırlıklı olan bileşiklere bağlanmaktadır (95,98).

Tozlar ve aerosoller aracılığıyla inhale edilen alüminyum, olfaktör sistem ve akciğer epiteli aracılığıyla absorpsiyona uğramaktadır. Alüminyumun yaklaşık %3'ü akciğerlerden kana absorbe edilir (99).

Alüminyum idrar, sindirim sistemi salgıları, safra ve mukoz membranlar aracılığı ile dışarı atılmaktadır (100,101). Yapılan çalışmalarda alüminyumun %60 oranında idrarla ve % 40 oranında da feçesle atıldığını bildirilmiştir (102). Büyük bir kısmı çeşitli dokularda depolanan alüminyumun, sağlıklı insanlarda günde yaklaşık 10-40 mikrogram kadarı böbrek yolu ile atılmaktadır (89). Böbrek fonksiyonunun azalması

alüminyum birikimi riskinde belirgin bir artışa sebep olur. Safra yoluyla atılım alüminyum eliminasyonunun %2'den daha azını oluşturur (103).

Alüminyumun Etkileri

Doğada alüminyum sadece Al^{+3} formundadır; çapı küçüktür ($0,51 \text{ Å} = 0,051 \text{ nm}$) ve güçlü elektrik şarjı vardır. Bu özellikleri sebebiyle, etkileştiği yapılar üzerinde güçlü kutuplaşma özelliğine sahiptir (100,104). Alüminyumun makromoleküler biyolojik yapılardaki etkilerinin başında, oksijen donörleri için olan çekiciliği gelir. Alüminyumun bağlandığı en önemli moleküller; fosfatlar, karboksilatlar, aminler, tiolatlar, aminoasitler, nükleik asitler ve nükleotidlerdir. Alüminyum özellikle AMP, ADP, ATP, 2,3-difosfoglisarat, inozitol fosfat, glukoz 6-fosfat gibi metabolizmada önemli olan fosfat bağlı biyomolekülleri etkileyebilmektedir. Birçok biyolojik oluşumda alüminyum ATP ile kararlı bir bileşik oluşturarak magnezyumun yerini geri dönüşümsüz olarak alabilmektedir (101).

Günümüzde insan sağlığı ile ilişkisi gittikçe önem kazanan alüminyum, sindirim, iskelet, sinir sistemi ve hematolojik sistem üzerinde etki göstermektedir (105,106). Alüminyumun sürekli alımıyla; beyin hücrelerinde birikiminin ciddi beyin rahatsızlıklarına neden olduğu, uzun süreli alüminyum içeren antiasit kullanımı sonucu kemiklerde birikmesiyle kemikleşmeye engel olduğu, hemoglobin sentezini inhibe ettiği, devamlı diyaliz tedavisi gören hastaların çoğunda mortalite için risk faktörü olması dahil bazı ciddi rahatsızlıklara neden olduğu saptanmıştır (107).

Maruz kalınan alüminyum, alınma yolu, doz ve kaynağın süresine bağlı olarak farklı hedef organlarda eşit olmayan bir dağılım gösterir (108). Alüminyum başta beyin olmak üzere böbrek, karaciğer, akciğer, kemik, testis ve kalp dahil tüm vücutta birikerek toksik etkiler oluşturabilir. Dokularda alüminyumun yavaş yavaş birikmesi büyük çökeltilerin oluşumuna neden olarak hücrelerin işlevini bozar veya ölümüne neden olur. Yaş ilerledikçe organlarda alüminyum konsantrasyonun arttığı gözlenmiştir (108,109).

Alüminyumun bugüne kadar saptanan en önemli etkisi sinir sistemi üzerinedir. 1973 yılında Alzheimer demans hastalarının beyinlerinde alüminyum miktarının artmış olduğu gösterilmiştir. Aynı dönemlerde kronik böbrek yetmezliği olan hastalarda gözlenen diyaliz ensefalopatisi ise bu düşünceleri güçlendirmiştir. Ancak alüminyumun Alzheimer hastalığındaki rolünün hastaların beyin hücrelerinde birikmesiyle mi yoksa alüminyumun indüklediği oksidatif stres nedeniyle mi olduğu konusu hala

tartışılmaktadır (110). Bunlar, kaslara ve değişik bezlere sinir impuls iletiminde önemli mediatörlerdir. Bu etki sonucunda beyindeki Al iyonları kısa süreli hafızaya ve düşünmeye etki etmektedir (111).

Alüminyum vücuttan atılımında önemli rolü olan böbreklerin fonksiyon bozukluklarında alüminyum vücutta birikir (112). Alüminyum böbreklerde akut proksimal tubüler nekrosiseye neden olur (113). İçme sularındaki alüminyum böbreklerde α -aminolevulinik asit dehidrataz (ALA-dehidrataz) aktivitesini inhibe eder. Alüminyum klorür böbreklerin asit salgılama fonksiyonunu güçlendirir (114). Alüminyumun kalsiyum metabolizmasını etkilediği, özellikle kalsiyumun renal atılımını arttırdığı, kemik rezorpsiyonunun artması ile kalsiyumun kemikten uzaklaştığı ve yerine alüminyumun biriktiği, dolaşıma geçen kalsiyumun ise, paratiroid hormon sekresyonunu inhibe ettiği gösterilmiştir (115,116). Paranteral ve diyaliz solüsyonlarının hazırlanması için kullanılan su, hammadde ve ambalaj materyalleri diyaliz sırasında alüminyum düzeyini artırır. Diyaliz tedavisi sonrası, hastalara diyaliz sırasındaki albümin kaybını yerine koymak amacıyla verilen albumin ürünlerinin alüminyum içerikleri de oldukça yüksektir. Sonuç olarak renal yetmezliği olan hastalarda alüminyum birikimi gerçekleşir (117).

Alüminyumun kemiklerde birikmesi ile kemik dokusunu meydana getiren hücrelerin faaliyeti engellenerek kemik oluşum hızının azaldığı ve kemikleşmenin bozulduğu, sonuçta kemikte lezyonların görüldüğü bildirilmiştir. Kemikte, alüminyum mineralizasyon çizgisinde kalsiyumun yerine geçerek normal osteoid oluşumunu engeller (117). Alüminyumun karaciğer üzerindeki etkileri arasında en önemlileri, serum safra asit konsantrasyonu ve glukonil transferaz aktivitesinin artması, oksidaz seviyelerinin ve safra akıntısının çoğalmasındır (118). Alüminyumun yüksek birikimine karşın karaciğer, safra atılımı sayesinde zararlı etkilerden korunmaya çalışmaktadır. Bazı durumlarda intrasellüler depolar çok büyük miktarlarda alüminyum içerirler ki, bu hepatositleri yok eder (119). Redükte glutatyonun tüketimi azaldığı için alüminyumun hepatik hasara neden olduğu rapor edilmiştir. Alüminyumun karaciğerde ALA-dehidrataz aktivitesinde azalmaya ve paralel olarak idrarda α -aminolevulinik asitin artmasına neden olduğu gözlenmiştir. Alüminyum klorür karaciğerde ALA-sentetaz ve hem oksijenazın azalmasına neden olmaktadır. Alüminyum tuzlarına maruz kalındığında ilk haftalarda bile morfolojik ve biyokimyasal değişimler gözlenmektedir (120).Al

karaciğerde alınan dozla lineer bir birikim gösterir ve çok az bir miktarı karaciğerden atılır (121). Alüminyum toksikasyonunda oluşan belirtilerden biri de anemidir. Alüminyum toksisitesinde eritrositlerin bikonkav şekillerini kaybettikleri ileri sürülmektedir (101). Kanda artmış eritrosit protoporfirinleri alüminyuma maruz kalmanın en hassas indükatörüdür (122). Alüminyumun neden olduğu aneminin mekanizması henüz tam olarak bilinmemesine rağmen kronik hemodiyaliz hastalarında görülen mikrositik hipokromik anemiden bu element sorumlu tutulmuştur (123,124,125). Alüminyumun hemoglobin sentezini inhibe ettiği ve a- aminolevolünik asit dehidrataz aktivitesini yükselttiği kanıtlanmıştır (126). Alüminyumun indüklediği oksidatif stres sonucu diyalize giren hastalardaki artmış mortalite nedenlerinden arteriosklerozun bir nedeni olabilir.

Oksidatif stres artırması arteriosklerozdan sorumlu olması tromboza eğilimi artırması ile fistül gelişmesine negatif etkileri olabilir.

2.6.2. Arsenik (Ar)

Arsenik doğada çok az oranda serbest halde bulunan bir element olup daha çok bileşikleri halinde rastlanır. Bu bileşiklerden çoğu sülfürlü bileşiklerdir. Arsenik yüzyıllardan beri zehir olarak bilinen bir maddedir. Bununla beraber arsenik 15. Yüzyıldan beri tıpta tedavi amacıyla kullanılmaktadır. 18. yüzyılda Dr. Thomas Fowler, potasyum bikarbonat solusyonu içine %1 oranında As_2O_3 koyarak Fowler solusyonu adı verilen bir solusyon hazırlamış (127) ve bu solusyon daha sonraları ampirik olarak bir çok enfeksiyon ve malignitenin tedavisinde kullanılmıştır. Daha sonraki yıllarda lösemi ve KML tedavisinde kullanılmıştır (128,129). Günümüzde As_2O_3 , Çin'de özellikle lösemi tedavisinde sıklıkla kullanılan potent bir antikanser ilaç olarak kabul edilmektedir.

As_2O_3 ayrıca sülfüdrilden zengin protein üzerinde etkilidir. Özellikle protein tyrosine fosforilasyonunu etkileyen enzimler üzerinde etkili olması hücre içindeki çeşitli sinyal mekanizmalarının etkilenmesine neden olur (130). Sülfüdrilden zengin ikinci önemli hedef Gulutatyon seviyesindeki azalma hücre içinde reaktif oksijen radikallerinin artmasına ve DNA hasarına neden olur (130). Artan oksijen radikalleri ile arterioskleroza neden olabilir.

2.6.3. Kobalt (Co)

Günlük gereksinimi 0,1-1,0 mg dır. Havada bulunan toz halindeki kobaltın solunması ve kobalt tuzlarına deri teması neticesinde kobalt zehirlenmesi gerçekleşir. Suda çözünürlüğü olmayan kobaltoksit solunum yolu ile alındığında vücut tarafından çok iyi emilmekte ve hücrelerde birkaç günde çözünerek kana karışmaktadır. Suda çözünür kobalt bileşikleri ağız yolu ile alındığında % 75'i tekrar atılırken geriye kalan kobalt kan, karaciğer, akciğer, böbrek, testisler ve bağırsaklarda toplanmaktadır.

Günlük besin ihtiyacımızda çok küçük bir yer teşkil eden kobalt, kırmızı kan hücrelerini üretiminin ve sinir düzenlenmesinde kullanılan B12 vitaminin bileşenidir. Kobaltın vücuttaki normal miktarı 80-300 µg' dır ve kırmızı kan hücrelerinde, karaciğerde, dalakta, böbrekte, pankreasta depolanır. Kendrick ve May, 1992 yayınladıkları makalede; et, karaciğer, böbrek, midye, istiridye, süt, balık ve deniz yosunları ve daha düşük miktarda olmakla beraber kara sebzeleri (bakla tohumu, ıspanak, lahanası, salata, pancar, incir) de kobalt içerir. Diğer taraftan sigara dumanında da kobalt bulunduğu belirtilmiştir.

Keser, 2007 makalesinde diyetle alınan kobalt barsak mikroflorası tarafından kobalamin sentezinde kullanılabilir. Birada köpük oluşturulmasında kobalt kullanılır, ağır bira içicilerinde toksik etki oluşturur. Co eksikliği: Bilinç kaybı, kilo kaybı, anemi v.b. neden olabileceği belirtilmiştir.

Habashi, 1997 yılı yayınında uzun süre kobalt tozuna maruz kalındığında, alerjik tepkilere ve kronik bronşite neden olmasına rağmen kobalt kaynaklı deri tahrişi ve hastalıklar çok nadir gözlenir ve etki iki ayrı gruba ayrılabilir. Birinci grup; vücudun bazı bölgelerinde meydana gelen kızarıklıklar şeklinde özellikle sıcak havalarda, ellerde kobalt temasından kısa süre sonra oluşur. İkinci grup; uzun yıllar kobalt bileşikleriyle temas sonucunda ortaya çıkan egzamadır.

Kobalt ve kobalt bileşiklerinin insanlar üzerinde kansere neden olduğuna dair henüz kesin bulgular olmamasına rağmen, kobalt bileşikleri risk teşkil etmektedirler ve kanserojen madde gibi muamele görürler. Kobalt içeren implant takılan bölgelerde tümör oluşumuna da rastlanmış ve hayvanlar üzerinde yapılan deneylerde, kobalt metalinin, suda çözünür kobalt bileşiklerinin kansere yol açtığı kanıtlanmıştır.

2.6.4. Krom (Cr)

Esansiyel bir iz element olduğu ilk kez 1959 yılında belirlenen Cr; enerji metabolizması, kolesterol, yağ ve protein sentezi için hayati önemi olan, diyabetik ve hipoglisemik hastalarda insülin kullanımını ayarlayan ve kan şekerini düzenleyen bir elementtir (131,132).

Yetişkin erkek ve kadınlar için günlük tavsiye edilen miktar 50-200 µg/gün'dür. Beslenmede temel bir eser elementtir. Cr eser miktarlarda da olsa birçok yiyecekte bulunur. Özellikle tahıl, hububat, mantar, esmer şeker, kahve, çay, bira, şarap ve et ürünlerinde mevcuttur. Meyve ve sebzeler ise Cr'nin daha az bulunduğu yiyeceklerdir. Bira mayası Cr'nin çok iyi bir kaynağıdır (133,134).

Kromun Fonksiyonu

Cr, beyaz kristalize yapılı, atom numarası 24 ve kütle numarası 52 olan bir metaldir. Periyodik cetvelde 6 B gurubundadır. Cr doğada; metalik (Cr 0), iki değerlikli (+2), üç değerlikli (+3) ve altı değerlikli (+6) Cr olarak bulunmaktadır. İki değerlikli (+2) Cr bileşikleri, havadan korunmadıkları sürece kolayca oksitlenen, dayanıksız bileşiklerdir. Cr'nin en stabil olan ve biyolojik sistemler içerisinde en fazla yer alan formu, üç değerlikli (+3) olandır. Üç değerlikli Cr, birçok gıdada bulunmakla birlikte oldukça düşük toksitesi nedeniyle besin takviyesi olarak dışarıdan alınabilmektedir. İnvivo ortamda antioksidan özelliğe de sahiptir. Tüm (+6) değerlikli Cr bileşikleri insan yapımı-sentetik formlar olup, toksik ve karsinogenik özelliklere sahiptir. Altı değerlikli Cr, fosfat ve sülfat ile yapısal benzerliğe sahiptir ve bu haliyle barsak kanalından kolayca emilmektedir. Emildikten sonra vücudun tüm organlarına ve dokularına, özellikle böbrek, karaciğer, dalak ve pankreasta birirmektedir (135,136). Sulu çözeltilerde hiçbir zaman serbest olarak bulunmaz, diğer ligandlarla kompleks halinde bulunur (137).

Cr metabolizması, elementin bulunduğu kimyasal biçimle bağlantı göstermektedir. Cr'nin +6 ve +2 değerli inorganik bileşikleri, biyolojik maddelerde durağan olmadıklarından fizyolojik etkinlik göstermezler. Biyolojik aktif inorganik Cr bileşikleri, doğada +3 değerlikli olarak bulunmaktadır (138). Cr+3'ün birinci metabolik görevi, glukoz tolerans faktörü (GTF) olarak adlandırılan organometabolik molekülün yapısına girerek insülinin aktivasyonunda yer almaktır. GTF ilk kez domuz böbreği ve biracılık mayasından izole edilmistir. GTF; glutamik asit, glisin ve sistein gibi amino

asitlerin ve niasinin bazı moleküllerine bağlı Cr+3 içermektedir. Çekirdeğinde Cr+3 olmayan GTF aktif değildir (132,135). GTF; düşük moleküler ağırlıklı, diyaliz edilebilen, neme, ısıya, asit ve alkaliye dayanıklı organik bir bileşiktir ve dokulardaki biyolojik etkinliği, inorganik tuzlarına göre daha yüksektir. GTF, plasenta yoluyla fetüse geçmesi, biyolojik öneminin bir kanıtı olarak gösterilmektedir (139,140). GTF Cr, iştah, hipoglisemi ve fazla protein alımını kontrol etmeye yardımcı olmakta ve kalp hastalıkları ve diyabete karşı koruyucu rol oynamaktadır (141). Cr için temel taşıyıcı protein transferrin olup, Cr'nin kandan düşük molekül ağırlıklı Cr'a taşınmasında kritik rol oynamaktadır. Başlangıç aşamasında insülin stimülasyonundan sonra insüline duyarlı olmayan hücrelerin plazma membranlarına transferrin alıcılarının göçü gerçekleşmektedir (136). Aynı zamanda Cr, bağışıklık sistemi ve gelişimini iyileştirici özelliğe sahiptir (132). İnsülin enerji üretimini, kas dokudaki depoları, yağ metabolizmasını ve kolesterol kullanımını düzenlenmektedir. Düşük insülin seviyelerinde, glukoz vücut hücreleri tarafından yeteri kadar kullanılamamakta, yağa çevrilmekte ve yağ hücrelerinde depolanmaktadır. Ayrıca, uygun amino asitler hücrelere giremediğinden kas oluşumunda sorunlar yaşanmaktadır. Sağlıklı hayvan ve insanların diyetlerine Cr takviyesi glukoz toleransını ve insülin bağlanma düzeyini artırmakta, böylece kan glukoz düzeyleri normal seviyelerde olmaktadır (132,142).

Kromun Metabolizması

İnsanlarda intestinal Cr emilim yeri ve mekanizması belirlenmemiştir. Buna karşın, hayvan çalışmaları Cr'nin ince barsağın üst kısımlarında emildiğini göstermiştir (143). Diyetteki Cr miktarı, emilen Cr yüzdesi ile ters orantılıdır. Diyetle alınan günlük Cr miktarı 10 µg iken, emilen Cr oranı yaklaşık %2, alınan Cr miktarı 40 µg iken emilen Cr oranı %0,4 ile 0,5 arasında bulunmuştur. Aç bırakılan kobaylarda, aç olmayanlara göre Cr düzeyi önemli derecede daha yüksek bulunmuştur. Çeşitli diyetler Cr emilimini etkilemektedir (137,144).

Cr homeostazının düzenlenmesi henüz bilinmemektedir; buna karşın idrarla atılım önemli görülmektedir. Oral olarak emilen inorganik Cr'nin çoğu bilinmeyen formda böbrekler yoluyla atılır (143). Küçük bir kısmı ise ter, safra, dökülen saç ile atılır. Cr, böbreklerde reabsorbe edilmez. 23 yaşlı kişide yapılan bir çalışmada; ortalama günlük Cr atılımı 0,4 µg bulunmuştur. Diğer bir çalışmada; kendi seçtikleri diyetle beslenen kadın ve erkeklerde günlük Cr alımı ve atılımı hesaplanmış ve kadınlarda düşük Cr

alımına rağmen idrarla atılan Cr miktarı erkeklerinki ile aynı bulunmuştur. Alım düzeyi düşük olmasına rağmen diyetteki Cr, idrarla atılan Cr miktarını etkilememekte, fakat emilimini etkilemektedir. Erkeklerle karşılaştırıldığında daha az Cr tüketen kadınlarda, daha yüksek Cr emilimi saptanmıştır. Basit şekerlerin ağırlıklı olduğu diyet, Cr'nin idrarla atılımını artırır. Bunun nedeni, glukoz metabolizmasındaki artışa yanıt olarak Cr kullanımının artışı olabilir. Ayrıca glukoz yüklemesinde Cr atılımının arttığı tespit edilmiştir. Yine stres ve egzersiz idrara verilen Cr miktarını artırabileceğinden, idrardaki Cr miktarına bakılarak besinsel Cr içeriği hakkında fikir edinmek yanıltıcı olabilmektedir (137,145).

Yapılan çalışmalarda Cr bileşiklerinin değeri ile kanser oluşturma riski arasında ilişki olduğu belirlenmiştir (137,132).

2.6.5. Demir (Fe)

Eritrosit ve diğer hücrelerde bol miktarda bulunan Fe, esansiyel eser elementlerin en önemlisidir. Fe, oksijen taşınması ve depolanması, elektron taşınması, oksidatif metabolizma, hücre büyümesi ve çoğalmasında ve esansiyel enzimatik reaksiyonların katalizinde kullanılan vazgeçilmez bir elementtir. Yaşamın tüm formlarının Fe'ye bağlılığı, Fe'in reversibil okside olması ve bütün toprak ve sularda bol miktarlarda bulunması ile ilişkilendirilmektedir (146,147).

Demir Metabolizması

Gıdalarla alınan Fe'in büyük bir bölümü ferri (Fe^{+3}) bileşikleri şeklindedir. Bu üç değerli Fe bileşikleri, ferro (Fe^{+2}) forma indirgendikten sonra gastrointestinal sistemden emilir. Mide salgısının düşük pH'sı, askorbik asit (vitamin C), sülfidril grupları ve diğer indirgeyici maddeler gıdalardaki Fe^{+3} 'ü Fe^{+2} formuna indirger. Fe'in başlıca emilim yeri duodenumdur, daha az miktarlarda mide ve jejunumdan da emilebilir (146,148).

Fe başlıca bağırsaklardan atılır. İnce bağırsak hücrelerinde ferritine bağlı Fe, bu hücrelerin yaşamları sona erdiğinde bağırsağa dökülmesiyle birlikte yitirilir ve dışkı ile atılır. Fe kaybının büyük bir kısmı idrar ve gaitadaki epitelyum hücresi ve eritrositlerde mevcut Fe'den kaynaklanır. Her menstrüel döngüde 20-40 mg, gebelik sonrası da yaklaşık 600-900 mg Fe kaybedilir (149).

Demir Eksikliği ve Toksisitesi

Fe eksikliği özellikle çocuklarda, genç kadınlarda ve yaşlılarda sık görülmesine rağmen her yaşta ve her sosyal kesimde görülebilir. Organizmadaki Fe'nin dışarı atılması oldukça sınırlı olduğundan, Fe eksikliği yavaş gelişir. Normal koşullarda alınan gıdalardaki Fe'nin %5–15 kadarı vücutta kalır. Fe'den yoksun bir beslenme alışkanlığı kişide çevreye kayıtsızlık ve bitkinlik, hastalıklara dirençte azalma ile kalp atışı ve solunum hızında yükselme gibi etkilere yol açar. Çocuklardaki Fe eksikliği de büyüme sürecinin yavaşlamasına neden olmaktadır. Fe eksikliğinin neden olduğu anemilere çocuklarda altı aylık iken, bayanlarda ise 30–50 yaş arasında sık rastlanmaktadır (150).

Anormal ölçüde yüksek düzeylerdeki Fe, karaciğerde siroza, pankreasta fibroze yol açabilmekte, şeker hastalığına ve kalp rahatsızlıklarına neden olabilmektedir (150). Ferritin, Fe'yi hücre içinde depolayan proteindir. Vücut Fe depolarının en önemli göstergesidir. Plazma ferritin düzeyinin artması Fe'nin aşırı birikiminin en önemli göstergesidir. Ayrıca akut faz reaktantıdır. Ferritin seviyesi enflamasyon durumunda, karaciğer ve böbrek hastalıklarında ve nöroblastomda da artar. Aşırı Fe alımı, yapı bakımından ferritine benzeyen fakat sadece daha fazla (%35'e kadar) Fe ihtiva eden hemosiderin halinde depo edilir. Fe aşırılığının tutulan organlarda hücre hasarı ve fibrozis şeklinde harabiyet meydana getirmesi hemokromatozis olarak tanımlanır (151,152).

Demirin Fonksiyonu

Fe metabolizmasının eşsiz doğasından dolayı Fe homeostazı, özelleşmiş mekanizmalar tarafından sağlanır. Fe, oksidasyon ve redüksiyon ile ilgili metabolik olaylarda rol alır. Fe, iki form (Fe^{+2} ve Fe^{+3}) sayesinde hem elektron alabilmekte hem de verebilmektedir. Fe vücuttaki en önemli rolü, eritrositlerin içinde hemoglobin yapımına katılarak bunun aracılığıyla dokulara oksijen taşımaktır. Ayrıca oksijen verebilen birçok pigment ve enzimde de yer almaktadır. Fizyolojik olarak serum Fe konsantrasyonu diürenal ritim gösterdiği için, Fe eksikliği anemisi teşhisi için tek başına güvenilir bir parametre olmayıp düşük seviyede veya normal seviyede olabilir (153,154).

Bir enzim ve koenzim molekülünde Fe, integral bir bileşen veya bir kofaktör olarak görev yapmaktadır. Sitrat döngüsündeki enzimlerin yaklaşık yarısı için Fe gereklidir. Her hemoglobin molekülü dört Fe atomu içermektedir. Her hemoglobin molekülünde Fe^{+2} katyonu içeren hem gruplarından dört tane bulunur. Bu Hem gruplarından her biri

bir oksijen molekülü taşıyabilmekte ve böylece bir hemoglobin molekülü dört oksijen molekülü taşıyabilmektedir. Miyoglobin ve hemoglobin gibi oksijen taşıyan kromoproteinlerin yanı sıra stokrom oksidaz, ksantin oksidaz, peroksidaz ve katalaz enzimlerinin yapısında Fe bulunmaktadır. NADH dehidrogenaz ve süksinat dehidrogenaz gibi flavoproteinlerde bulunan demir-kükürt proteinleri, ferritin ve transferrin yapısının önemli bileşenidir (155,150). İnsan vücudundaki en önemli metallerden biri olan Fe, DNA, RNA ve protein sentezi, elektron transportu, hücre solunum, gen ekspresyonu, hücre çoğalması ve farklılaşmasında önemli bir role sahiptir. Elektron taşıma sisteminde stokromlarda bulunan Fe, değerlik değiştirerek elektronları aktarır. Myelin formasyonu ve nöral dentritik iletimin gerçekleşmesi Fe'ye gereksinim duymaktadır. Bundan dolayı Fe dengesi öğrenme ve hafıza gibi normal beyin fonksiyonları için gereklidir. Ayrıca Fe posttranskripsiyon düzeyinde gen ekspresyonunun düzenlenmesinden sorumludur (156,157).

2.6.6. Nikel (Ni)

Jackwerth ve diğ.,1989 yayınında; nikel, toprakta demir ve alüminyum silikatların içinde eser olarak bulunur.Toprağın içerdiği kuvars yüzdesi arttıkça, nikel konsantrasyonu azalır.Deniz ve akarsularda 1-5µgr/L nikel bulunur.Nikel, DNA ve RNA yapılarında görülmüştür.Damar içi çalışmalar deoksiribonükleaz, fosfoglukomutaz, asetil KoA sentetaz gibi enzimler için nikelin kofaktör olabileceği gösterilmiştir.

Vücutta Nikelin Bulunuşu

Nikel, ferrik iyonların intestinal absorpsiyonunu kolaylaştırır.Nikel eksikliğinde, karaciğer ultrayapısı bozukluğu, büyüme geriliği ve demir eksikliği gözlenmiştir. Bazı araştırmacılar, nikelin prolaktin düzenlenmesi üzerine önemli rolü olduğunu öne sürmektedir.Bazılarına göre de, nikel eksikliğinde de, karaciğer glikojen ve kolesterol ile plazma kolesterol değişimleri görülebilir.Ancak bu durum hormonlara etkisi sonucu da olabilmektedir.İnsan organizması ve deri dışındaki dokularda nikel birikmez. Kaplan ve diğ.,1989 yayınında; nikelin aşırısı alerjisine ve hata kansere neden olabileceği belirtilmiş. Yiyeceklerle nikelin aşırısı, ancak nikelin çevre kirlenmesi sonucu yiyeceklere geçmesi ve yüksek derişimde nikel içeren suların içilmesinden kaynaklanabilir.

Sıdhü ve ark, 2004 yayınılarında; insanlar çeşitli gıdalardan genellikle 0,01-0,1 mg/kg düzeyinde nikel almaktadırlar. İnsanlar nikel'e öncelikle solunum ve oral yol ile maruz

kalmaktadırlar. Sigara tüketiminde nikel maruziyetlerini arttırmaktadır. Ayrıca bazı gıdalarla da bu maruziyet artmaktadır. Nikelin insan sağlığı açısından bilinen etkileri arasında deri allerjisi, akciğer fibrozu, böbrek hastalıkları, kardiyovasküler sistem sorunları, zehirlenmeler, gırtlak kanseribulunmaktadır. Nikelin derideki en tipik ve yaygın etkisi kontak dermatit şeklinde görülen allerjik bir reaksiyondur. Denkhaus ve Salnikow, 2002 ve Kapsrzak ve ark, 2003 makalelerinde; rafinerilerde çalışan işçilerde yapılan epidemoloji çalışmaları sonucunda nikelin karsinojen etkisi olduğu görülmüştür. Ayrıca yine yapılan diğer birçok çalışmada nikelin ve nikel bileşiklerinin karsinojenik ve mutajenik olduğu ve kanser riskini arttırdığı gösterilmiştir.

Nikel Toksisitesi

Heim ve ark, 2007 makalesinde; nikel ve nikel bileşiklerinin toksikolojik özellikleri ve etkileri yaklaşık 40 yılı aşkın süredir aktif olarak takip edilmektedir. Fareler üzerinde yapılan çalışmalarda yüksek sıcaklıkta Nikel oksitin akciğer kanseri yaptığı kanıtlanmıştır. Nikel sülfatın ise karaciğerdeki tüm hücrelerde yüksek miktarda bulunan ve karaciğerin vazgeçilmez bir redükte olan glutatyon düzeyini düşürdüğü bilinmektedir. Oller ve arkadaşlarının yaptığı araştırmalarda farklı nikel bileşiklerinin farklı risklere sahip olduğu vurgulanmıştır. Bu riskler arasında akciğer kanseri, böbreklerde ödem ve allerjik reaksiyonlar vardır.

Sigara dumanından ve genellikle sanayi bölgelerinde oluşabilecek nikel karbonil inhalasyon yolu ile alındığında ise oldukça karsinojenik olduğu görülmüştür. Nikel karbonil gazına maruz bırakılan sıçanlarda akciğer kanserlerine yakalanma sıklığında fazlasıyla bir artış görülmüştür. Yapılan hayvan çalışmalarında suda çözünen ve çözünmeyen nikel bileşiklerine (nikel oksit, nikel heptahidrat) inhalasyon yolu ile maruziyet sonucunda bağışıklık sistemine ve akciğere olan toksisitesi rapor edilmiştir. Yapılan bu çalışma sonucunda suda çözünebilir nikel bileşiklerinin suda çözünmeyen nikel bileşiklerine göre daha fazla kronik toksisiteye sahip olduğu görülmüştür.

2.6.7. Çinko (Zn)

Zn, canlılarda biyolojik sistemlerin normal işlevinde ve gelişiminde önemli bir eser elementtir (158).Doğada serbest halde bulunmayan Zn ilk defa 1869'da Raulin tarafından Aspergillus Niger siyah ekmek mantarının büyümesindeki rolünün belirlenmesi ile biyolojide önem kazanmıştır ve yüzyılı aşkın süredir yapılan çalışmalar sonucunda canlılar için esansiyel bir element olarak kabul edilmiştir (159).

Zn, erişkin organizmasında total 1.4-2.5 gr arasında bulunmaktadır. Kemik ve dişlerde Zn konsantrasyonu yüksektir. Zn'nun yaklaşık 1/6'sı dokularda proteine bağlı olarak bulunur (160,161).

Normal insan kanındaki Zn'nin %75-88'i eritrositlerde, %12-22'si plazmada, %3'ü ise lökositlerde bulunur. Plazmada Zn'nin %30-40'ı α 2-makroglobüline sıkıca bağlı, geri kalanı albumine gevşek bağlıdır. Eritrositlerde Zn başlıca karbonik anhidraz ve diğer bazı enzimlerin yapısında bulunur. Serumda Zn konsantrasyonu, plazmadakinden yaklaşık %16 daha yüksektir. Bu fark; pıhtılaşma sırasında trombositlerin parçalanmasına, plazma dilüsyonunun hafifçe yüksek olmasına ve hemolize bağlıdır (160,162,163). Seminal sıvı, spermatozoonlar, deri ve deri eklerinde de Zn yüksek oranda bulunmaktadır. Saçtaki Zn, vücut Zn durumunu yansıtan bir parametre olmakla beraber, marjinal Zn eksikliklerinde iyi bir indeks değildir (164).

Biyolojik sistemlerde sadece iki değerlikli olarak bulunan Zn, demir ve Cu'dan farklı olarak oksidasyon veya redüksiyona uğramaz. Zn'nin 2000'den fazla proteinin yapısında bulunduğu ve 300'den fazla enzimatik reaksiyonda ve gen ekspresyonunda rolü olduğu bilinmektedir. Zn içeren enzimler arasında karbonik anhidrazın yanı sıra, alkalen fosfataz, DNA polimeraz, RNA polimeraz, karboksipeptidaz, ve alkol dehidrogenaz sayılabilir. Zn atomu enzime sıkıca bağlı olup sıklıkla aktif bölgeyle de ilişkili olmakta ve pek çok metaloenzimin stabilitesini sağlamada görev almaktadır (162).

Günlük Zn gereksinimi, büyüme-gelişme, hamilelik, süt verme gibi dönemlerde artmaktadır. Diyetle alınması gereken günlük Zn miktarı yetişkinler için, 10-15 mg; infantlar için, 3-5 mg'dır. Gebelik sırasında günlük ihtiyaç 20 mg'a kadar çıkar. Bir diyet ne kadar protein içeriyorsa o kadar da Zn içerir. Bir erişkinde, yaklaşık 1mg/kg protein içeren bir diyet ortalama 12,5 mg Zn içerir. (165).

Çinkonun Fonksiyonu

Zn esansiyel eser element olarak önemlilik sıralamasında demirin ardından ikinci sırayı alır (164,166). Tüm organlar, dokular ve vücut sıvılarında yer alır. Önemli proteinlerin yapısına girer. Birçok enzimin aktif bölgesine bağlanır, katalitik bölgelerinde anahtar rol oynar. İntraselüler bir düzenleyici olup, moleküler etkileşimlerde proteinler için yapısal destek sağlar. Biyolojik membranların ve iyon kanallarının stabilitesini ve bütünlüğünü korur. Zn protein sentezinde önemli rol oynamasının yanında gen ekspresyonunda da

önemli işleve sahiptir. Gen ekspresyonu ile ilişkisi hem yapısal hem enzimatik olarak rol oynamasıdır. DNA ve RNA tarafından metal bağlanma replikasyon ve protein sentezi ile ilişkili olabilen yollarda makromoleküllerin fiziksel ve kimyasal özelliklerini etkiler. Timidin kinaz ve çeşitli RNA ve DNA polimerazlar aktiviteleri için Zn'ye gereksinim duyarlar (167). Redoks aktivitesinin olmaması nedeniyle bağlandığı proteini dayanıklı hale getirir. Karbonhidrat, lipid, nükleik asit, hem sentezi, üreme ve embriyogeneziste de görevleri vardır (168,169).

Yara iyileşmesinde, Zn'nin kollajen metabolizmasını ilgilendiren çeşitli basamaklarda önemli rolleri vardır. Zn eksikliğinde epitelizasyon hızı ve yara gerilim kuvveti azalır, kollajenin sentez hızı ve fiziksel özellikleri (üç boyutlu yapısı) olumsuz yönde etkilenir. Zn eksikliğinden en önce zarar gören, hücre proliferasyonundan sorumlu olan Zn-bağımlı DNA polimeraz ve transkriptaz enzimleridir. Sonuçta, epitel ve fibroblast proliferasyonu oldukça yavaşlar (161).

Zn'nin organizmadaki majör biyokimyasal fonksiyonlarından biri de, karbonhidrat metabolizması üzerine olan etkileridir. Topraktaki çinko miktarının düşüklüğü tip 1 diyabet sıklığının artmasından sorumlu tutulmuştur. Zn eksikliğinde, glukoz absorpsiyonu bozulmakta, özellikle Tip 2 diyabette insülin rezistansı gelişmekte ve glukoz stimülasyonuna karşı insülin sekresyonu şeklinde olan cevap azalmaktadır.

Çinko azlığının Cu-Zn, SOD sentezinin azalmasına yol açtığı sanılmaktadır. Cu-Zn-SOD organizmada oluşan serbest radikallerin ortamdan uzaklaştırılmasını sağlayan bir antioksidan olarak işlev görür. Diyabet komplikasyonlarının çoğunluğu serbest radikallerin artmasıyla ilişkilidir. 1983 yılında Kinlaw ve arkadaşlarının yaptığı çalışmalarda Tip 2 diyabeti olan erişkinlerde, düşük serum Zn'si ve hiperzinküri tespit edilmiştir. Tip 1 diyabette de hiperzinkürini varlığı daha sonra gösterilmiştir (170).

Zn eksikliğinde tiroksin seviyesinde, ACTH rezervlerinde ve testosteron düzeyinde azalma olur. Zn, büyüme hormonunun hücresel düzeyde etkili olabilmesi için önemli ara maddedir. İnsülinin sentezi, depolanması, salınmasında rol alır ve insülinin etkisini artırır. Yapılan çalışmalar Zn ve büyüme hormonunun birbirlerine bağımlı olmadan, büyüme üzerine additif etkiye sahip olduğunu göstermiştir (159,170).

Sonuç olarak Zn, lipid metabolizması, glukoz metabolizması, gonadal fonksiyon ve hamileliğin kontrolü, yaşlanma ve karsinogenesisten korunma, sperm aktivitesi ve üretimi, tükürük sekresyonu, tat ve koku alma hassasiyeti, retinol fonksiyonunun

kontrolü, santral sinir fonksiyonunun kontrolü, deri metabolizması immün fonksiyonlar, yara iyileşmesi ve büyüme ile ilişkili metabolik açıdan son derece önemli bir eser elementtir (171).

Çinkonun Metabolizması

Besinlerle alınan Zn'nin, küçük bir yüzdesi emilmektedir. Zn emilimini etkileyen çok fazla parametre vardır. Zn'nin emilim hızı, diyet bileşenlerine bağlıdır. Proteinden fakir diyet, kalsiyum, fosfat, demir, oksalat ve Cu, Zn emilimini azaltırken; proteinden zengin diyet, lizin, glisin, histidin ve sistein emilimi artırmaktadır (162).

Ayrıca bitkisel kaynaklı proteinlerdeki fitik asit, Cu, kadmiyum, inorganik demir, kalay gibi diğer bazı metaller de intestinal lümeninden Zn emilimini azaltmaktadır. Vitamin D, protein, kazein, laktoz, D penisilamin ise Zn emilimini artırmaktadır (172). Besinlerle alınan Zn'nin değişik kaynaklara göre %20-80'i emilmektedir. Yapılan çalışmalar, Zn'nin distal intestinal mukozadan konsantrasyon gradientine karşı aktif olarak emildiğini göstermiştir. Emilim bölgesi büyük oranda duodenum (%60), az miktarda da ileumda emilim gerçekleşmekte olup mide, çekum ve kolondan emilim ise önemsiz derecede azdır (159,173).

Portal sistemde Zn albümin ve transferinle kompleks oluşturarak karaciğere taşınır ve burada depo edilir. Vücuttaki Zn deposu Cu deposunun yaklaşık 20 katı kadar olduğu bildirilmiştir (174). Zn vücuttan büyük oranda feçesle atılır. Fekal Zn'nin çoğunluğunu diyetteki emilmeyen veya barsak epitel hücrelerinin dökülmesi ile atılan Zn oluşturur. Normal olarak alınan 10-15 mg/gün düzeyi ile karşılaştırıldığında idrarla atılan Zn miktarı çok küçüktür (0.3-0.6 µg/gün) (161,175). Böbrekten idrarla atılım, insülin ile inhibe olup, glukagon ile artmaktadır (176).

Çinko Eksikliği ve Toksitesi

Nütrisyonel Zn eksikliği dünyada oldukça yaygındır. En önemli klinik bulguları, büyüme ve gelişme geriliği, iskelet matürasyonunda gerilik, testiküler atrofi ve hepatosplenomegalidir. Yaşlılık, gebelik, laktasyon, alkolizm durumlarında da Zn'nin diyetsetel eksikliği görölmektedir (162,177,178).

Zn eksiliği ilerleyince klinik bulguların spektrumu da değişmektedir. Deneysel olarak hafif Zn eksikliği oluşturulduğunda, kilo kaybı, oligospermi, hiperammonemi gözlenmektedir. Orta derece yetersizlikte çocuklarda büyüme geriliği, erkeklerde hipogonadizm orta derecede dermatit, iştah azalması, yara iyileşmesinde gecikme,

mental letarji, bozulmuş immün cevap, karanlığa adaptasyonda zorluk görülmüştür. Zn eksikliği ilerleyince büllöz püstüler dermatit, alopesi, kilo kaybı, diyare, nöropsikiyatrik bozukluklar, tekrarlayan enfeksiyonlar ve tedavi edilmediği zaman ölüm görülür (179).

Diyetle alımın yetersiz olması dışında da Zn eksikliği söz konusu olabilir. Ülser, ülseratif kolit, kron hastalığı, şupru, gluten-sensitif enteropati, intestinal baypas, rejyonel enterit gibi gastrointestinal hadiselerde Zn eksikliği bildirilmiştir (162 178,179). Uzun süreli sentetik oral diyetler ve total parenteral sıvı alanlarda Zn ve diğer elementlerin eksikliği bildirilmiştir. Çünkü bu diyetlerde eser elementler yeterli oranda bulunmamaktadır (162). Hastalarda plazma Zn düzeyinin düşük olduğu gösterilmiştir. Zn eksikliği aynı zamanda orak hücreli anemi hastalarında da görülmektedir. Bu hastalarda eritrosit Zn düzeyleri düşük olduğu için karbonik anhidraz aktiviteleri de düşüktür ve Zn tedavisinin yararları görülmüştür (162).

Sınırlı sayıdaki çalışmalarda, pankreatik yetmezliklerde de Zn absorpsiyonunun bozulduğu gösterilmiştir. DM’de ise orta derecede şiddetli Zn eksikliği görülür, bu hastalarda hiperzinküri ve hafifçe bozulmuş Zn absorpsiyonundan söz edilmektedir (180).

2.6.8. Lityum (Li)

Lityum; periyodik cetvelin alkali metaller grubunda bulunan atom numarası 3, atom ağırlığı 7 olan bir elementtir. Elementin ismi Yunanca taş anlamına gelen ‘lithos’ kelimesinden türetilmiş olup, bu isim elementin minerallerden keşfedilmesi sebebi ile verilmiştir (181).

İlk olarak 1800’lü yılların ortalarında gut hastalığının tedavisi için ilaç olarak kullanılmaya başlanan lityum günümüzde genel toplumda yaygın görülen ve kronik seyirli bir hastalık olan duygudurum bozukluklarının akut dönem ve koruyucu sağaltımında kullanılmaktadır. Bipolar bozuklukta lityumun asıl kullanım alanı, manik atakların akut, sürdürüm ve profilaksi dönemleridir. Aynı zamanda lityumun en azından bipolar hastalarda antidepresan etkisinin de olduğu gösterilmiştir. Mikst ataklar ve ağır manide yetersiz kalsa da, bugün lityumun en iyi duygudurum düzenleyicisi olduğu kabul edilmektedir (182,183)

50 yıldır kullanılmasına rağmen vücuttaki normal etkisi ve ilaç olarak lityumun etki mekanizması halen tam olarak açıklanamamıştır (184).

3. HASTA ve YÖNTEM

Bu çalışmaya 01 Kasım 2001-25 Nisan 2012 arasında Erciyes Üniversitesi Kalp Damar Cerrahisi Anabilim Dalı'nda opere edilen ve el bileği düzeyinde fistül açılan, kronik hemodiyaliz gereksinimi veya yakın zamanda diyaliz programına alınacak olan 40 hasta dahil edildi.

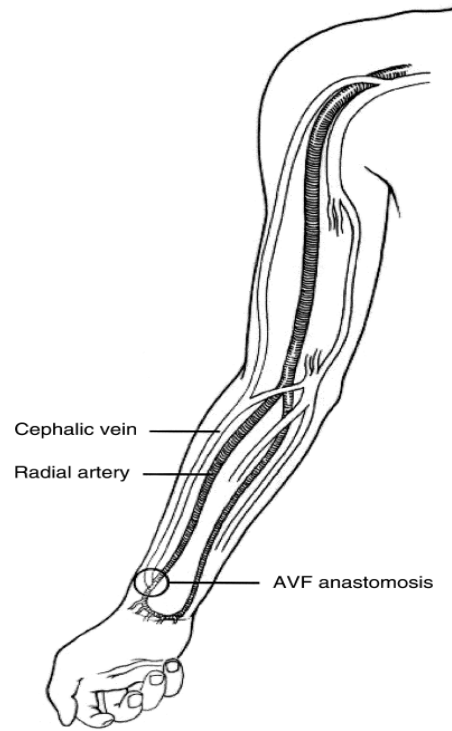
18 yaş altı hastalar, daha önce aynı arter ya da venin kullanıldığı fistül ya da diğer herhangi bir girişim hikayesi olan hastalar, doppler DUS'de arteriyel ve venöz obstrüksiyon tesbit edilen hastalar, Fizik muayene yapılarak hastanın fistül açılacak olan üst extremitede ödem, venöz kolleteral ve iki kol arası çap farkı gibi venöz yetmezlik bulgusu olan hastalar çalışmaya dahil edilmedi.

Erciyes Üniversitesi Etik Kurul onayı ve tüm hastaların bilgilendirilmiş gönüllü olurları alındı. Çalışmaya alınan tüm hastalara üst ekstremité doppler DUS incelemesi yapılarak venöz sistemin açık olduğu ve arteriyel akım akımın normal olduğu teyid edildi. Kol arterleri uzun eksen boyunca renkli Dopler ile brakiyal arter distalinden radial ve ulnar artere doğru incelenerek anormal segmentler B-mode ve spektral dopplerle ayrıca dikkatle incelenerek stenoz ve oklüzyonlar tesbit edildi. Arter lümen çapındaki % 50 daralma veya pik sistolik hız iki kat artması anlamlı darlık olarak değerlendirildi (181). Drenaj noktasının üzerinde derin venöz sistem subklavyen vene kadar izlendi. Bu incelemeler için yüzeysel doku probu kullanıldı. B-mod inceleme için 7 MHz veya daha yüksek, Doppler inceleme için ise 5 MHz veya daha yüksek bir lineer prob periferik damar incelenmesi için kullanıldı(182). İncelemeler, hastalar supin pozisyonda yatırılarak yapıldı (183-184). Doppler inceleme sonrasında hastalar operasyona ilk gün içinde alındılar. Arter ve venöz sistemde anlamlı darlık tesbit edilen hastalar çalışmaya

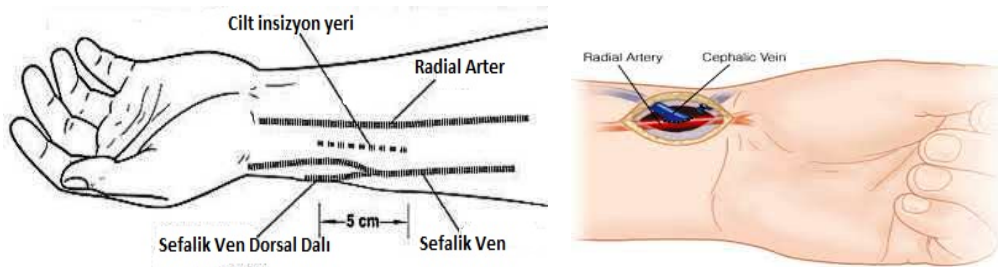
alınmadı. Arteriyel nabızların hem radial hem de ulnar arterde açık olduğu Allen testi ile kontrol edildi. Hastaların demografik verileri kaydedilerek yaş, cinsiyet, diabetes, hipertansiyon CBC,BK ve KBY etyolojisi kaydedildi. Tüm hastalarda preoperatif total kan sayımı (CBC) ve rutin biyokimya parametreleri ile protrombin zamanı (PTZ) ve international normalizasyon oranı (INR) ölçümleri yapıldı. Fistül planlanan kolun kullanılmaması için hasta ve yardımcı personel uyarılarak damar yolu açılmaması sağlandı. Çalışmaya başlamadan önce Erciyes Üniversitesi Teknoloji Geliştirme Merkezi ile çalışma planlanan metallerin çalışılabilirliği ve ne kadar numunenin gerektiği konusunda görüş alındı.Örnek bir venöz doku ile ilk çalışma yapılarak yaklaşık 2 cm'lik bir ven dokusunun yeterli olacağı kararlaştırıldı.Alınan ven dokusu ve plazmanın saklama koşulları hakkında bilimsel veriler toplandı.

Operasyon arteriovenöz fistül oluşturma yeri resim 5 gösterilmiştir. Operasyon hasta ve anestezi ekibinin istek ve önerileri doğrultusunda lokal ya da bölgesel anestezi (aksiller blok) altında yapıldı. Lokal anestezi olarak prilokain %2'lik ihtiyaca göre 5-10 ml kullanıldı. Aksiler blok için ise levobupivakain %5'lik 10-15 ml (50-100mg) hastaların önce sefalik ven sonrasında radial arter bulundu. Sefalik ven yaklaşık 5 cm'lik segmenti, Radial arterin ise 2 cm'lik segmenti çevre dokulardan tamamen serbestleştirildi. Tüm hastalara anastomoza başlamadan yaklaşık 5 dk. önce 1 cc klasik heparin yapıldı. Önce ven distal uçtan 4.0 ipek ile ligate edildi.Ligate edilen yerin hemen proksimalinden Stainless Steel marka çelik damar makası ile ven kesilerek ayrıştırıldı.Daha sonra Radial arterin anastomoz yapılabilecek yere göre sefalik ven yaklaştırılarak; sefalik venin anastomoz sonrası serbestliğine zarar vermeyecek şekilde sefalik venden 2-2,5 cm'lik kısım kesilerek alındı.Alınan safen venin çevre dokulardan tamamen ayrıştırılmasına, diğer dokularla veya çevreden başka bir cisimle kontamine olmamasına özel ilgi gösterildi.Alınan doku örneği steril gazlı bez içinde steril saklama kabına kondu.Saklama kabı zaman geçirilmeden -18°C ile -30°C arasındaki derin dondurucuda, işlem göreceği güne kadar muhafaza edildi.Cerahi el farkı ve anastomoz tekniğinin farklı olmaması için tüm AVF'ler 2 damar cerrahisi doktoru tarafından açıldı. Radial arter ve sefalik vene yaklaşık 0.7-1 cm'lik bir insizyon yapılarak 7/0 polipropilen sütür kullanılarak devamlı dikiş tekniği ile sefalik ven uç radial arter yan anastomoz yapıldı. Kanama kontrolü yapılarak ciltaltı 3/0 PDS, ve cilt 2/0 PDS sütürler ile devamlı dikiş tekniği ile kapatıldı. Alınacak kan örneği ameliyat bittikten sonra diğer koldan venöz kan alındı. Venöz kan sitratlı CBC tüpüne alındı ve tüpte Nüve NF 800 marka

santrifüj aletinde 4000 devirde 10 dakika santrifüj edilip serumu ayrıldı. Serumların kontamine olmamasına özel ilgi gösterilerek, steril saklama tüplerine kondu. Zaman geçirilmeden -24°C arasındaki derin dondurucuda işlem göreceği güne kadar muhafaza edildi. Hastalara postopratif sefazolin sodyum 1 gr ile günde iki doz 3 gün süreyle profilaksi verildi. 3 gün süreyle pansuman yapıldı. Fistül oluşturma ve cerrahi kesi yeri resim 6'da görülmektedir. Fistül oluşturulup anastomoz yapıldıktan sonraki görünüm resim 7'de görülmektedir.



Resim 5. Arteriovenöz fistül oluşturma lokalizasyonu



Resim 6. Fistül oluşturma ve kesi yeri **Resim 7.** Fistül oluşturduktan sonra

Alınan kan serum ve venöz doku örnekleri hasta sayısı tamamlanınca saklanan derin dondurucudan alınarak buz aküleri içerisinde izolasyonlu kan ve kan bileşenleri taşıma çantası ile 5 dakika içerisinde Erciyes Üniversitesi Teknoloji Geliştirme Merkezi'ne nakledildi. TGM'ye gelen numuneler bekletilmeden eritilerek çalışmaya alındı.

Operasyondan 4 hafta geçtikten sonra tekrar kontrole çağrılarak oluşturulan AVF'lerin debileri ölçüldü. Fistüller debi ölçümlerine göre 200 ml/dk altında ve üstünde olmak üzere iki gruba ayrıldı. AVF debi ölçümlerine göre 200 ml/dk üstünde olanların fistülü olgunlaşmış yani diyaliz makinasına girebilir kabul edildi. Fistül debisi 200 ml/dk altında olanların ki ise olgunlaşmamış olarak kabul edildi. Erciyes Üniversitesi Teknoloji Geliştirme Merkezi tarafınca çalışılan serum ve ven dokusundaki Al, As, Ca, Co, Cr, Fe, Ni, Li ve Zn ,cinsiyet,yaş,AVF'deki venöz debi,CBC ve BK parametreleri ile gruplar arasında ilişki olup olmadığı araştırılarak elde edilen veriler Independent Samples T Test, Mann-Whitney U testi, Ki-kare testi, Pearson korelasyon ve Spearman korelasyon testi ile değerlendirildi. Verilerin istatistiksel kaydında *SPSS 15.0* paket programı kullanıldı.

4. BULGULAR

Çalışmaya toplam 40 hasta dâhil edildi. Çalışmaya alınan hastaların 20'si(%50) kadın, 20'si(%50) erkek hastaydı. Ortalama yaş $61,08 \pm 13,41$ yıl olarak bulundu. Tüm hastaların CBC ve biyokimyasal parametreleri de ayrıca kaydedildi. Ortalama BUN değeri $57,85 \pm 20,72$ ve ortalama Kr. Değeri $5,58 \pm 2,79$ olarak bulundu. Çalışmaya alınan hastalardan klinik olarak fistülü olgunlaşan ve olgunlaşmayan hastalar olarak iki gruba ayrıldı. İstatiksel analizlerle bu iki grup karşılaştırıldı. Çalışmaya alınan hastaların karakteristik ve laboratuvar özellikleri **Tablo 6'** de verilmiştir. Hastaların KBY etiyojileri açısından dağılımı 1. Sırada HT:11(27,5), 2. Sırada DM:12(30), yer aldı. Hastaların KBY etiyojisi açısından dağılımı **Tablo 7** verilmiştir.

Tablo 6. Hastaların karakteristik ve laboratuvar özellikleri.

Özellik	
Yaş	$61,08 \pm 13,41$
Cinsiyet:K/E	20/20
WBC	$7,89 \pm 2,78$
RBC	$3,54 \pm 0,72$
Hb	$10,12 \pm 1,59$
Hct	$31,31 \pm 5,54$
Plt	$238,40 \pm 94,35$
Mpv	$9,20 \pm 1,00$
Pdw	$44,35 \pm 8,47$
Bun	$57,85 \pm 20,72$
Kr	$5,58 \pm 2,79$

Tablo 7. KBY'nin Etiyolojisi

Etiyoloji	Sayı	Yüzde(%)
HT	11	27,5
DM	12	30
GN	3	7,5
PKB	2	5
Ürolojik Ned	3	7,5
Diğer Nedenler	9	22,5

Hastaların kontrol DUS ile AVF' deki sefalik ven debi ölçüm zamanı ameliyattan sonra ortalama 26 ± 4 gündür. Hastaların ortalama sefalik ven debisi $381,75 \pm 179,77$ ml/dk olarak bulundu. Kadın hastaların sefalik ven debisi, erkek hastalarinkinden düşüktü. Cinsiyete göre debi farkı istatistiksel olarak karşılaştırıldı. Ama bu debi farkı istatistiksel olarak anlamlı değildi ($p=0.188$).Fistül debisi 200ml/dk altında olan yani fistül olgunlaşması olamayan hasta sayısı 11(%27,5) olgunlaşan fistül sayısı 29(%72,5) olarak bulundu. Cinsiyete göre olgunlaşmayan fistül dağılımı, kadın sayısı 6(%30), erkek sayısı ise 5(%25) olarak bulundu. Sonuçları istatistiksel olarak karşılaştırıldı. Kadın, erkek arasında istatistiksel olarak anlamlı bir fark bulunmadı. $p=0.723$ Hastaların kadın erkek cinsiyete göre debi dağılımı olgunlaşan olgunlaşmayan fistül sayısı Tablo 10'de verilmiştir. Fistül olgunlaşması ve istatistiksel analizi Tablo 9'da verilmiştir.

Tablo 8. Cinsiyete göre sefalik ven debisi, fistülü olgunlaşan ve olgunlaşmayan hastaların dağılımı.

Cinsiyeti	Ortalama Debi ml/dk	Debisi ≥ 200 ml/dk	Debisi <200 ml/dk
E	419.5 ± 183.4	15	5
K	344.0 ± 172.3	14	6

Independent Samples T Test(parametrik), $p=0,188$

Tablo 9. Fistül olgunlaşmasının cinsiyete göre dağılımı ve istatistiksel analizi

	Erkek	Kadın
Fonksiyonel olamayan	5	6
Fonksiyonel olan	15	14

Ki-kare Test, p=0.723

Hastaların demografik verileri, CBC ve biyokimya laboratuvar sonuçlarının cinsiyet açısından iki grup istatistiksel olarak karşılaştırıldı. Sonuçlarda istatistiksel olarak anlamlı bir farklılık bulunamadı. Yani iki grup arasında anlamlı bir fark yoktur. Çalışma gruplarının demografik ve laboratuvar bulguları ile istatistiksel analizi sonuçları Tablo 10’de verilmiştir.

Tablo 10. Çalışma gruplarının demografik ve laboratuvar bulgularının istatistiksel analizi

	Erkek	Kadın	p
Debi, ml/dk	419.5 ± 183.4	344.0 ± 172.3	0.188
Maturasyon +/- n	5/15	6/14	0.723
Yaş	58.3 ± 15.1	63.85 ± 11.1	0.194
Beyaz küre, 10 ³ /µL	7.9 ± 2.7	7.8 ± 2.9	0.873
Kırmızı Küre, 10 ⁶ /µL	3.6 ± 0.8	3.4 ± 0.5	0.557
Trombosit, 10 ³ /µL	212 ± 61.6	264 ± 114	0.076
Hemoglobin, g/dL	10.2 ± 1.5	10.0 ± 1.6	0.683
Bun, mg/dL	55.5 ± 23.5	60.1 ± 17.7	0.490
Cr, mg/dL	5.84 ± 2.9	5.32 ± 2.6	0.564
Kalsiyum, mg/dL	8.26 ± 0.6	8.28 ± 0.9	0.936
Fosfor, mg/dL	4.44 ± 1.3	4.54 ± 1.6	0.825

Independent Samples T Test (parametrik)

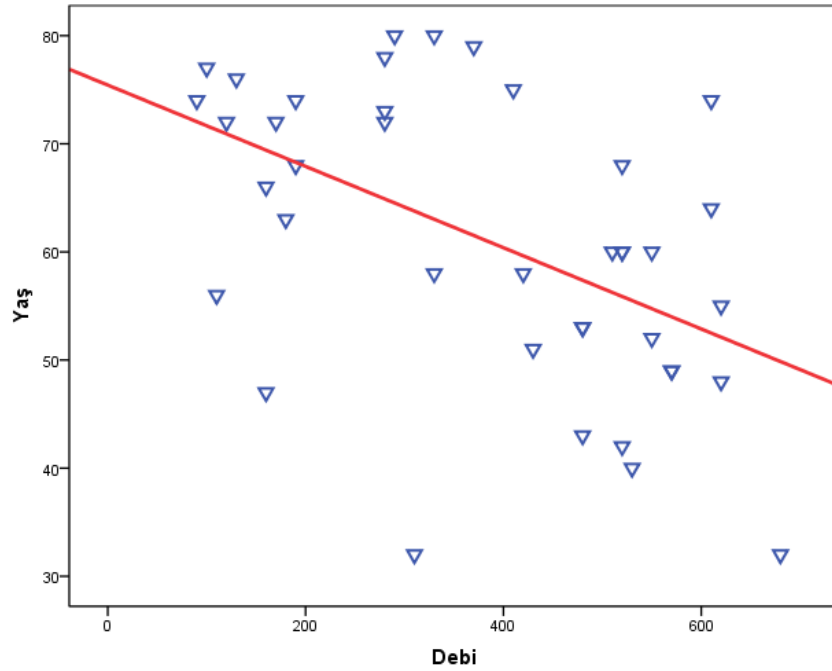
Hastaların demografik verileri, CBC ve biyokimya laboratuvar sonuçlarının fistül olgunlaşmaya etkisi Independent Samples T Test yöntemi ile istatistiksel olarak karşılaştırıldı. Sonuçlarda istatistiksel olarak anlamlı bir sonuç bulunamadı. Hastaların demografik verileri, CBC ve biyokimya laboratuvar sonuçlarının fistül olgunlaşmaya etkisinin istatistiksel analizi Tablo 11’de verilmiştir.

Tablo 11. Hastaların demografik verileri, laboratuvar sonuçlarının fistül olgunlaşmasına etkisinin istatistiksel analizi

	Fistülü Çalışmayan	Fistülü Çalışan	Çalışmayan sayı/ Çalışan sayı	p
Yaş	67.7 ± 9.2	58.5 ± 13.9	11/29	0.052
Beyaz küre, 10 ³ /μL	7.3 ± 3.7	8.1 ± 2.3	11/29	0.429
Kırmızı Küre, 10 ⁶ /μL	3.8 ± 0.6	3.4 ± 0.	11/29	0.148
Bun, mg/dL	62.5 ± 15.4	56.0 ± 22.3	11/29	0.384
Cre, mg/dL	6.3 ± 2.3	5.2 ± 2.9	11/29	0.284
Kalsiyum, mg/dL	8.4 ± 0.8	8.2 ± 0.7	11/29	0.447
Fosfor, mg/dL	4.6 ± 2.0	4.4 ± 1.2	11/29	0.768

Independent Samples T Test (parametrik)

Hastaların demografik verileri, CBC ve biyokimya laboratuvar sonuçlarının, sefalik ven debisi ile grafiği yapıldı. Sadece yaş ile birlikte, sefalik ven debisinin azaldığı tespit edildi. Yaş sefalik ven debisi grafiği Grafik: 1’de gösterilmiştir.



Grafik 1. Yaş ile sefalik ven debisinin ilişkisi

Erciyes Üniversitesi Teknoloji Geliştirme Merkezi tarafından sefalik vende miktarları çalışılan Al, As, Ca, Co, Cr, Fe, Ni, Li ve Zn'nun sonuçlarından As hariç diğer metallerin aritmetik ortalaması alındı. As ise $<7.54 \times 10^{-4}$ en alt ölçme değerinden daha küçük bir değer olduğu için ölçülemedi. Ölçülen elementlerin sefalik vendeki miktarlarıyla ilgili kadın ve erkek arasında Independent Samples T Test ve Mann-Whitney U testi yöntemi ile karşılaştırıldı. Kadınlarda doku Ca ve Co miktarı daha düşük bulundu. Ca ve Co miktarındaki düşüklük istatistiksel olarak anlamlıydı ($p=0.004, p=0.043$). Diğer elementler arasında anlamlı bir fark bulunamadı. Ölçülen elementlerin cinsiyete göre ortalama miktarı ve istatistik sonuçları Tablo 12'de verilmiştir.

Tablo 12. Ölçülen elementlerin cinsiyete göre ortalama miktarı ve istatistiksel analizi.

Dokudaki Element	Erkek	Kadın	En/Kn	p
Li* ppm ($X(10^{-2})$)	$8.5 \pm 15,2$	$6.5 \pm 2,0$	20/20	0.093
Co ppm ($X(10^{-2})$)	$10.6 \pm 10,4$	$5.3 \pm 4,9$	20/20	0.043
Ca ppm	$231.3 \pm 51,4$	$167.1 \pm 78,9$	20/20	0.004
Cr ppm	$2.74 \pm 1,7$	$2.99 \pm 2,3$	20/20	0.709
Fe* ppm	$20.5 \pm 7,4$	$25.3 \pm 17,9$	20/20	0.387
Ni* ppm	$2.62 \pm 3,7$	$5.2 \pm 8,3$	15/12	0.071
Zn ppm	$20.4 \pm 6,2$	$19.9 \pm 6,0$	16/13	0.830
Al* ppm	$19.9 \pm 7,7$	$16.4 \pm 5,4$	20/16	0.161

Independent Samples T Test (* olmayanlar= parametrik)

Mann-Whitney U testi (* olanlar = nonparametrik)

Sefalik vendeki elementlerin miktarları ile fistül olgunlaşması açısından Independent Samples T Test ve Mann-Whitney U testi ile istatistiksel analizi yapıldı. Sefalik vendeki elementlerin miktarı ile fistül olgunlaşması arasında istatistiksel olarak anlamlı bir fark bulunamadı. Dokudaki elementlerin miktarları ile fistül olgunlaşması arasındaki istatistiksel analiz sonuçları Tablo 13'de verilmiştir.

Tablo 13. Dokudaki eser elementlerin miktarları ile fistül olgunlaşması arasındaki istatistiksel analiz sonuçları

Dokudaki Element	Fistülü Çalışmayan	Fistülü Çalışan	Çalışmayan sayı/ Çalışan sayı	p
Li* ppm ($X(10^{-2})$)	2.4 ± 5.7	6.0 ± 12.7	11/29	0.078
Co ppm ($X(10^{-2})$)	8.4 ± 9.3	7.8 ± 8.2	11/29	0.836
Ca ppm	197.9 ± 102.9	199.7 ± 60.8	11/29	0.947
Cr ppm	3.24 ± 3.0	2.72 ± 1.6	11/29	0.488
Fe* ppm	20.2 ± 6.1	24.1 ± 15.7	11/29	0.575
Ni* ppm	4.75 ± 5.6	3.5 ± 6.4	5/22	0.851
Zn ppm	22.2 ± 5.2	19.8 ± 6.2	5/24	0.419
Al* ppm	17.2 ± 6.1	18.7 ± 7.3	10/26	0.572

Independent Samples T Test (* olmayanlar= parametrik)

Mann-Whitney U testi (* olanlar = nonparametrik)

Kadın ve erkek hastaların sefalik vendeki element düzeyleri ile fistül olgunlaşması arasındaki istatistiksel analizinde, istatistiksel olarak anlamlı bir fark tespit etmedik.

Erciyes Üniversitesi Teknoloji Geliştirme Merkezi tarafından serum miktarları çalışılan Al, As, Ca, Co, Cr, Fe, Ni, Li ve Zn'nun sonuçlarından Co hariç diğer metallerin aritmetik ortalaması alındı. Co ise $< 2.56E^{-5}$ en alt ölçme değerinden daha küçük bir değer olduğu için ölçülemedi. Ölçülen elementlerin serumdaki miktarlarıyla ilgili kadın ve erkek arasında Independent Samples T Test ve Mann-Whitney U testi yöntemi ile karşılaştırıldı. Kadınlarda serum Ca daha yüksek bulundu. Bu istatistiksel olarak da anlamlı kabul edildi ($p=0.029$). Erkeklerde ise serum As daha yüksek bulundu. Bu istatistiksel olarak da anlamlı kabul edildi ($p=0.038$). Diğer elementler arasında anlamlı bir fark bulunamadı. Serumdaki elementlerin cinsiyete göre ortalama miktarı ve istatistik sonuçları Tablo 14'de verilmiştir.

Tablo 14. Serumdaki elementlerin cinsiyete göre ortalama miktarı ve istatistik sonuçları

Serumdaki Element	Erkek	Kadın	En/Kn	p
Li* ppm ($X(10^{-2})$)	0,24 ± 0,34	1,30 ± 1,712	14/14	0,370
Ca ppm	35,9 ± 15,0	46,2 ± 13,5	20/20	0,029
Cr* ppm	0,54 ± 0,33	0,76 ± 1,02	19/19	0,770
Fe ppm	57,6 ± 28,6	59,6 ± 22,4	20/20	0,812
Ni ppm	14,6 ± 6,9	15,3 ± 7,7	20/20	0,733
Zn ppm	42,6 ± 24,4	46,1 ± 32,8	18/20	0,721
Al* ppm	9,45 ± 14,4	5,24 ± 2,6	10/14	0,838
As* ppm	1,19 ± 3,5	0,88 ± 3,2	20/19	0,038

Independent Samples T Test (* olmayanlar= parametrik)

Mann-Whitney U testi (* olanlar = nonparametrik)

Serumdaki elementlerin miktarları ile fistül olgunlaşması açısından Independent Samples T Test ve Mann-Whitney U testi ile istatistiksel analizi yapıldı. Serumdaki elementlerin miktarı ile fistül olgunlaşması arasında Cr, Fe, Ni’de istatistiksel olarak anlamlı farklılık bulundu ($p=0,047$, $p=0,009$, $p<0,001$). İstatistiksel olarak en anlamlı bir fark Ni bulundu. Diğer elementlerde ise istatistiksel olarak anlamlı bir fark yoktu. Serumdaki elementlerin miktarları ile fistül olgunlaşması arasındaki istatistiksel analiz sonuçları Tablo 15’de verilmiştir.

Tablo 15. Serumdaki elementlerin miktarları ile fistül olgunlaşması arasındaki istatistiksel analiz sonuçları

Serumdaki Element	Fistülü Çalışmayan	Fistülü Çalışan	Çalışmayan sayı/ Çalışan sayı	p
Li* ppm ($X(10^{-2})$)	0,23 ± 0,25	0,85 ± 1,4	6/22	0.520
Ca ppm	35,6 ± 12,7	43,1 ± 15,5	11/29	0.163
Cr* ppm	0,42 ± 0,35	0,74 ± 0,85	10/28	0.047
Fe ppm	42,0 ± 25,3	64,9 ± 22,8	11/29	0.009
Ni ppm	7,9 ± 5,3	17,6 ± 5,9	11/29	<0.001
Zn ppm	35,8 ± 20,5	47,1 ± 30,7	9/29	0.310
Al* ppm	4,3 ± 2,9	8,1 ± 11,0	7/17	0.325
As* ppm	1,43 ± 4,4	0,91 ± 2,9	10/29	0.064

Independent Samples T Test (* olmayanlar= parametrik)

Mann-Whitney U testi (* olanlar = nonparametrik)

Kadın ve erkek hastaların serumdaki element düzeyleri ile fistül olgunlaşması arasındaki istatistiksel analizinde, kadınlarda sadece serum Ni seviyesinde istatistiksel olarak anlamlı farklılık bulundu($p=0.039$). Erkeklerde ise serum Fe ve Ni seviyesinde istatistiksel olarak anlamlı farklılık bulundu($p=0.006, p=0.001$). Kadın ve erkekte fistül olgunlaşmasındaki elementlerin istatistik sonucu Tablo 16’da verilmiştir.

Tablo 16. Kadın ve erkekte fistül olgunlaşmasındaki eser elementlerin istatistiksel analizi.

Serumdaki Element	Çalışmayan Erkek	Çalışan Erkek	Çalışan/ Çalışmayan	p
Fe ppm	25,6 ± 22,1	68,3 ± 22,0	5/15	0.006
Ni ppm	4,9 ± 2,0	17,8 ± 4,4	5/15	0.001
	Çalışmayan Kadın	Çalışan Kadın	Çalışan/Çalışmayan	p
Ni ppm	10,3 ± 6,1	17,5 ± 7,4	6/14	0.039

Mann-Whitney U testi

Tüm hastaların karakteristik özellikleri, CBC, BK, sefalik vendeki elementler ve serumdaki elementlerin; hastaların sefalik vendeki debileri pearson korelasyon, spearmen korelasyon yöntemi ile istatistiksel olarak karşılaştırıldı. Serumdaki Fe, Cr, Ni ve yaş istatistiksel olarak anlamlı çıktı. Diğer veriler ise istatistiksel olarak anlamlı değildi. Serumdaki Fe, Cr, Ni ve yaşın debi ile istatistiksel sonucu **Tablo 17**’de verilmiştir.

Tablo 17. Serumdaki Fe, Cr, Ni ve yaşın debi ile istatistiksel analizi

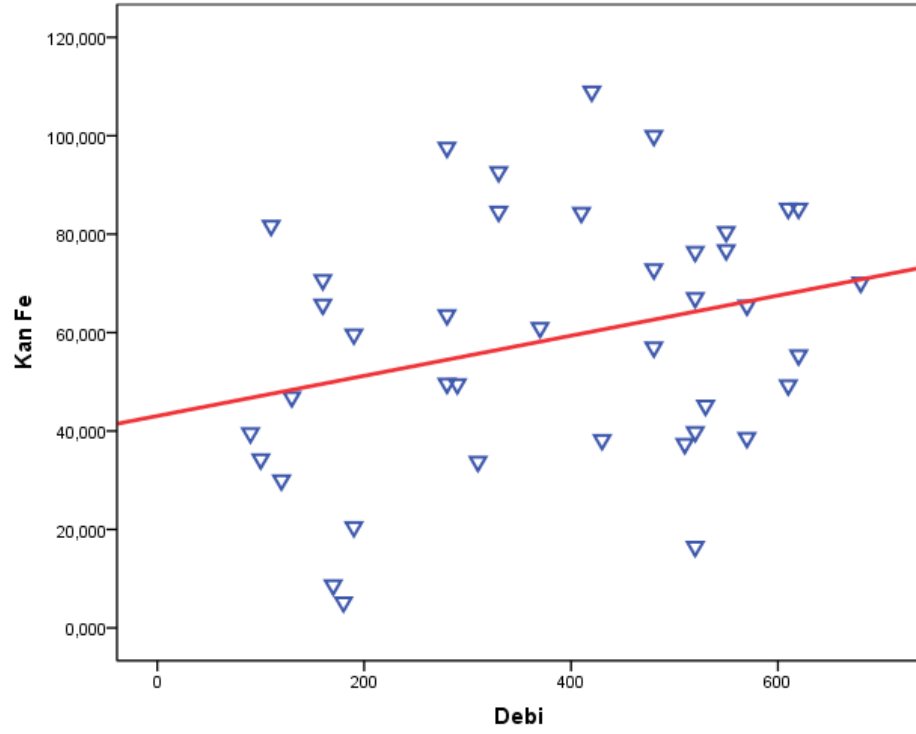
Debi		
	r	p
Yaş*	- 0.30	0.052
Kan Fe*	0.40	0.009
Kan Cr**	0.32	0.04
Kan Ni*	0.61	<0.001

*=pearson korelasyon ** =spearmen korelasyon

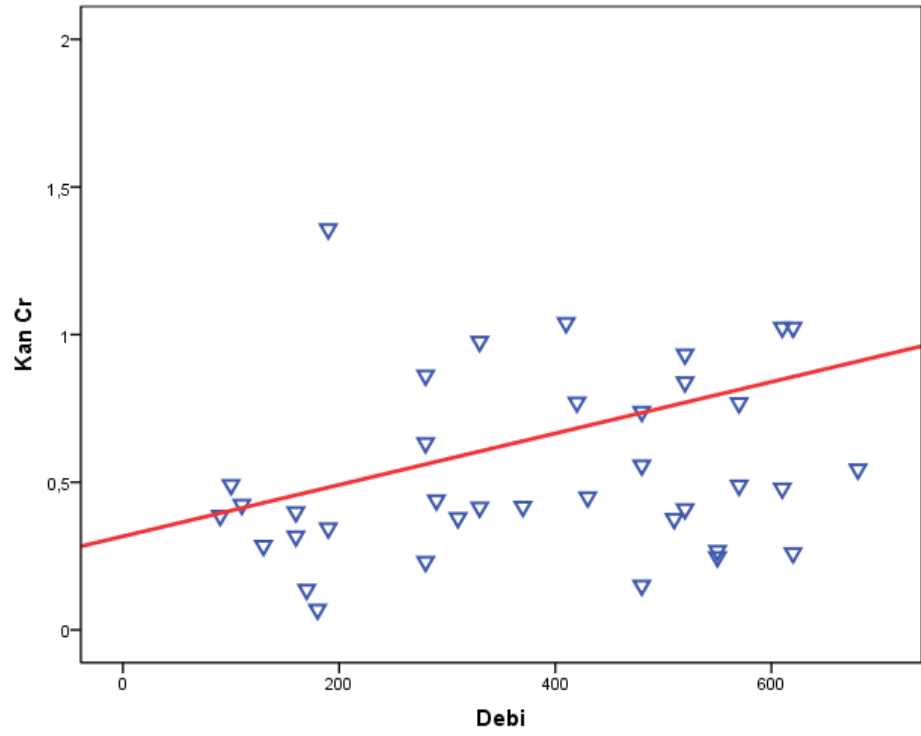
Serumdaki Fe miktarı ile sefalik vendeki debinin ilişkisi **Grafik 2**'de gösterilmiştir.

Serumdaki Cr miktarı ile sefalik vendeki debinin ilişkisi **Grafik 3**'de gösterilmiştir.

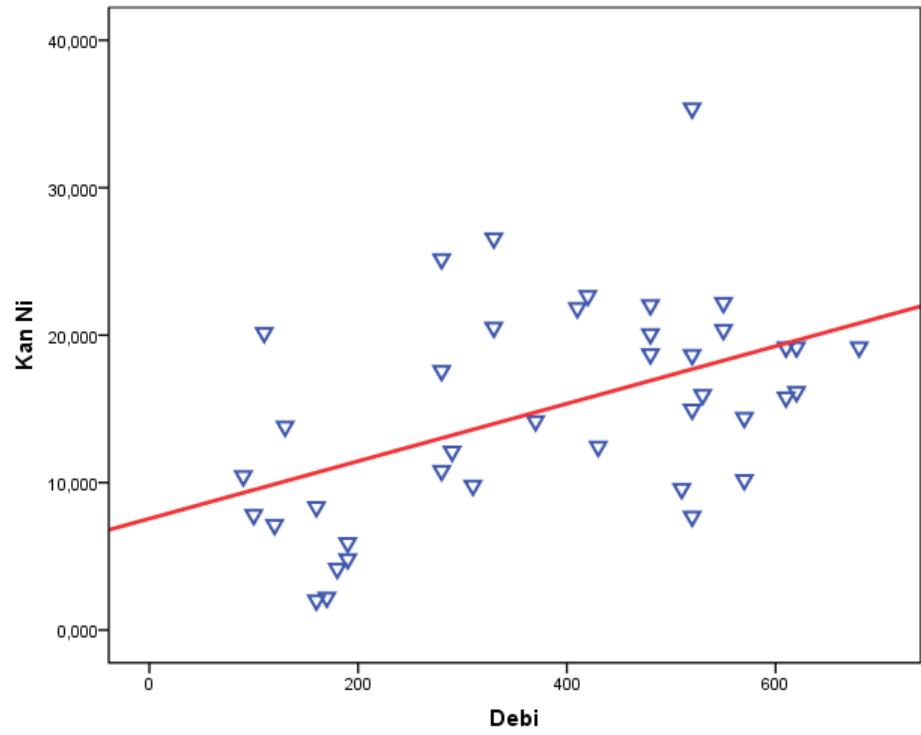
Serumdaki Ni miktarı ile sefalik vendeki debinin ilişkisi **Grafik 4**'de gösterilmiştir.



Grafik 2. Serumdaki Fe miktarı ile sefalik vendeki debinin ilişkisi



Grafik 3. Serumdaki Cr miktarı ile sefalik vendeki debinin ilişkisi



Grafik 4. Serumdaki Ni miktarı ile sefalik vendeki debinin ilişkisi

5. TARTIŞMA

GFH düzeyi kliniği belirleyen en önemli değerdir. GFH 35-50ml/dk'nın altına inmedikçe hastalar semptomsuz olabilir. GFH değeri 20–25 ml/dk düşünce hastada üremik semptomlar ortaya çıkmaya başlar. GFH değeri 15 ml/dk'ya inince SDBY'den bahsedilir ve bu hastalar diyaliz, renal transplantasyon gibi renal replasman tedavilerine ihtiyaç duyarlar (185,186).

KBH'na neden olan durumlar ; coğrafi, cinsel ve ırksal birçok farklılık gösterir. KBH olan kisiler etyolojik nedene bağlı olarak süresi değişiklik göstermekle beraber 2-10 yıl arasında SDBY' ne ilerler. Hasar gören nefron sayısı arttıkça geride kalan sağlam nefronlar hipertrofiye olarak fonksiyonlarını artırır. Diabetes mellitus da proteinürinin ortaya çıkması böbrek tutulumunun habercisidir. Hipertansif hastalarda ise kreatinin yüksekliği ile hastalığın ilerlediği anlaşılabılır. İdiopatik membranöz nefropati, lupus nefriti, membranoproliferatif glomerülonefrit ve immünglobülin A nefropatisi gibi hastalıklarda süreç yavaş ilerlerken, Wegener granülomatozis, fokal glomerüloskleroz, Goodpasture sendromunda hızlı ilerleyebilir ve hızlı ilerleyen glomerülonefrit gibi durumlarda ise haftalar içinde SDBY gelişebilir (185,186).

KBY hastalarında mortaliteyi etkileyen birçok faktör vardır. Başlıca faktörler; hastanın yaşı, kalp ve damar hastalığı varlığı, diabetes mellitus varlığı, hastalığın akut bir başlangıç göstermesi, yetersiz diyaliz ve altta yatan böbrek hastalığıdır. Kardiyak problemlerin, KBY'li hastaların yaklaşık %50'sinde ölüm nedeni olduğu ve genel popülasyona göre kardiyovasküler mortalite oranının 10–20 kat fazla olduğu bilinmektedir.(187,188)Son yıllarda diyaliz yöntemleri ve konservatif tedavi alanlarında yapılan gelişmelere rağmen bu gerçek değiştirilememiştir.

KBY’de normal olarak vücuttan böbrek ile atılan sıvı, elektrolit ve toksinlerin birikimi söz konusudur ve üremik sendrom ile sonuçlanır (21).Böbrek fonksiyonlarının azalması sonucu artık ürünlerin birikerek yaşam fonksiyonlarını bozmaya başladığı noktada RRT gerekir. RRT, hemodiyaliz, periton diyalizi ve renal transplantasyondan oluşur (22).

İdeal tedavi transplantasyon olduğu halde donör azlığı ve doku uyum problemi nedeniyle çoğunlukla mümkün olmamaktadır. KBH olan kişilerin çok büyük bir kısmı bu nedenle periton diyalizi ya da hemodiyaliz ile tedavi edilmektedirler. Hasta tercihi ve sosyal nedenlerden dolayı ülkemizde ve tüm dünyada en sık uygulanan tedavi şekli hemodiyalizdir. TND 2007 kayıt sistemi verilerine göre ülkemizde primer RRT yöntemi hemodiyaliz olup (%75.7), bunu sırasıyla böbrek transplantasyonu (%14.0) ve periton diyalizi (%10.2) izlemektedir (20).RRT tedavisinde ilk tercih edilen yöntem hemodiyalizdir.

Hemodiyaliz hipotansiyon ve damar erişim problemi olmayan tüm hastalara uygulanabilir. Bu cümleden de anlaşılacağı üzere hemodiyalizin uygulanmasında en önemli nokta uygun ve kolay ulaşılabilir bir damar erişimidir. Maliyet ve kullanım kolaylığı damar erişim yollarının tercih edilmesinde önemli bir nedendir. Hastaların morbidite ve mortaliteleri üzerine daha fazla belirleyici olan ise damar erişimlerinin açık kalma ve enfeksiyon oranlarıdır.

Kronik hemodiyaliz hastaları için damar erişiminin açıklık ve fonksiyonelliği tedavinin en önemli parçasıdır. İdeal bir diyaliz yolunun makinaya bağlanmak için gereken debiye sahip, uzun ömürlü olması ve enfeksiyon, darlık, tromboz, anevrizma, iskemi gibi komplikasyon oranlarının da düşük olması gerekir.

Hemodiyaliz amacıyla Diyaliz makinesinin kullanılmaya başlamasıyla beraber vasküler cerrahideki gelişmeler büyük bir ilerleme kaydetmiştir. Kronik hemodiyaliz hastaları için damar erişiminin açıklık ve fonksiyonelliği açısından en önemli girişim yeri AVF olmuştur.

Fistül tipleri arasında erişim kolaylığı ve ideal debiyi sağlayabilmesi açısından el bileği düzeyinde oluşturulan radiosefalik fistüller (Brescia-Cimino AV fistülü) ilk yapılmaya başlandığı yıllardan günümüze kadar altın standart bir yöntem olarak devam etmektedir (185,187,188). ABD veya dışındaki ülkelerde yapılan birçok epidemiyolojik çalışmada fistüllerin ilk sırada tercih edilmelerinin nedeni olarak düşük mortalite ve morbiditeleri gösterilmiştir (189). ABD ulusal raporlarından elde edilen sonuçlara göre greft ve

kateter kullanılan hastaların morbidite ve mortalitelerinin fistül hastalarından yüksek olduğu da anlaşılmıştır (190).

Son 30 yıldır hastaların daha yaşlı olması, diabet insidansının artması ve vasküler hastalıklar gibi eşlik eden problemlere sahip olmaları nedeniyle AVF yetersizlikleri artmıştır. Hastanın yaşı ne kadar küçükse A-V fistülün ömrü de o oranda fazladır . Bu nedenle özellikle genç hastalarda primer A-V fistüller ilk tercih edilen vasküler yaklaşımlardır (191). Buna rağmen radiosefalik fistüllerin 1 yıllık primer % 63 ve sekonder % 66 açıklık oranına sahip olduğu meta-analizlerle ortaya konmuştur (192). Son derece özelleşmiş merkezlerde bile AVF operasyonundan sonra, girişimsel işlem yapılmaksızın fistülün fonksiyone kalma oranı % 62.2 olarak saptanmıştır (193).

Bizim yaptığımız çalışmada hastaların demografik verileri, labratuvar parametreleri ile kadın, erkek arasında anlamlı fark yoktu. Bu verilerin fistül olgunlaşmasına etkisi yoktu. İstatistiksel olarak anlamlı değildi. Ama bizim çalışmamızda fistül debisi ile yaş arasında ters ilişki bulduk. Yaş arttıkça fistül debisinde azalma tesbit ettik. Bizim çalışmaya aldığımız 40 hastaya el bileği düzeyinde otojen radiosefalik arteriovenöz fistül oluşturduk. Birinci grup hastada açıklık oranı 72,5 olarak bulduk. Bizim çalışmamızda da yaş ve fistül açıklık oranı literatür verileri ile uyumludur.

Tedavi amacıyla uygulanan vasküler girişimlerin başarılı olabilmeleri yani etkili diyaliz için en yüksek kan akımının oluşturulması ve kapanma olasılığını en aza indirilmesi gerekmektedir. Ama bu arada da steal sendromu oluşmasının da önüne geçilmesi gerekmektedir. Kronik renal yetmezliği olan bir hastaya vasküler girişim yapılması planlandığı zaman öncelikle kılavuzlara göre fistül planlanan kolları tesbit edilmeli ve potansiyel fistül alanları özellikle de sefalik venleri korunmalıdır. Hastanın tam bir fizik muayenesi şarttır. Hastanın anamnezinin tam ve doğru olarak alınmasıyla başlayıp bütün sistemlerin değerlendirilmesi gereklidir.

Yüksek kan üre değerlerinin bütün vücut sistemlerini etkilediğinin bilinmesi ve hemodiyaliz tedavisine başlanan hastaların ilk bir yıl içerisinde ölüm oranlarının %17-35 arasında olması, fizik muayenenin sadece vasküler sistemle sınırlı kalmaması konusunda ne kadar önemli olduğunu göstermektedir (3)

Tromboz AV fistül ve greft yetmezliğinin en önde gelen nedenidir. Buna rağmen fistül trombozuna yol açan birkaç tane kesinleştirilmiş risk faktörü vardır (194). Fistül tromboz epizodlarının büyük çoğunluğunun nedeni fibromuskuler ve intimal hiperplazi

nedeniyle oluşan stenoza bağlı iken, bazan fistül trombozu bu anatomik anormallikler olmadan da gelişmektedir. Anatomik anormallikleri olan bazı hastalarda tromboz gelişip, bazılarında gelişmemesinin nedeni tam olarak bilinmemektedir (195).

Kronik böbrek yetmezliği olan hastalarda PAI-1 (plazminojen aktivatör inhibitör-1) enzimi düzeyi sağlıklılara göre daha yüksek oranda saptanmış ve bu nedenle KBY hastalarında trombogenezis ve damar içi trombotik olayların daha sık görüldüğü saptanmıştır (196). Shemin ve ark. diyaliz hastalarında her 1 µmol/ L'lik homosistein artışının vasküler giriş yolu trombozu oluşum riskini % 4 (%95 CI; % 1-6) arttırdığını ileri sürmüşlerdir (197).

Yapılan bir çalışmada DM'li ve kadın hastalarda primer fistül yetersizliklerinin daha fazla olduğunu göstermişlerdir. Diabetik hastalarda, diabetik olmayan hastalara göre AVF'ün uzun dönem açıklığı yönünden anastomozun lokalizasyonu, hasta yaşı ve kadın cinsiyet daha önemlidir (198).

Yüksek beceri ve ugraşmalara rağmen fistülün kısa veya uzun süreli açıklığı, matürasyonu, komplikasyonların tedavisi gibi durumlara bağlı fistül yerleştirme başarısını azaltabilir. Gerçekten de Avrupa da, Amerika Birleşik Devletleri'ne göre fistül genç yaş, erkek cinsiyet, diyabetik olmama, düşük BMI, iskemik kalp hastalığı öyküsünün, periferik vasküler hastalığının olmaması ile güçlü ilişkisi bulunmuştur (199).

İleri yaş fistül olgunlaşma şansını azaltmaktadır ve fistül yetersizliği riskini arttırmaktadır (200). DM ve HT vasküler kalsifikasyon, ateroskleroz ve endotel disfonksiyonu ile ciddi ilişkili hastalıklardır. Vasküler kalsifikasyon, ateroskleroz ve endotel disfonksiyonu ise fistül yetersizliğine neden olan faktörlerdir (201).

Yapılan bir başka çalışmada ileri yaş, kadın cinsiyet, koroner arter hastalığı, periferik arter hastalığı ve hiperlipideminin primer fistül yetersizliğine anlamlı etkisi olduğunu göstermiştir (200).

Bizim yaptığımız çalışmada hastaların demografik verileri kan parametreleri arasında kadın, erkek arasında anlamlı fark yoktu. Bu verilerin fistül olgunlaşmasına etkisi yoktu. İstatistiksel olarak anlamlı değildi. Bizim yaptığımız çalışmada da kadınlarda fistül olgunlaşmaması istatistiksel olarak anlamlı değildi. Tüm hastalar içinde cinsiyet açısından kadın hastalardaki fistül olgunlaşmaması daha fazlaydı. Kadın erkek cinsiyet

ile fistül debisi karşılaştırıldığında ise erkeklerde fistül debisi daha fazlaydı. İstatistiksel olarak anlamlıydı. Bizim çalışmamızda da yukarıdaki çalışmalarda belirtildiği gibi fistül debisi ile hasta yaşı arasında ilişki bulunmuştur. İleri hasta yaşının fistül debisini olumsuz yönde etkilediği bulunmuştur.

Fistül trombozu sonucu yeterli ve uygun damar girişim yolu elde edilememekte ve hastalar morbidite ve mortalite yönünden olumsuz yönde etkilenmektedir. Bu sebeplerden dolayı uzun yıllardır, erken dönem fistül açıklığını arttırmak trombozu önlemek ve yeterli fistül maturasyonuna ulaşılabilmesi için cerrahi ve medikal yaklaşımlar geliştirilmiştir.

Trombus gelişmiş bir arteriyovenöz fistülde venöz ve arteriyel uçlarla birlikte anastomoz hattının cerrahi açısından değerlendirilmesi gerekir. Arteriyovenöz fistüllerdeki trombusun en sık oluşma yeri anastomoz bölgesi ve ponksiyon yapılan yerlerdir. Anastomoz bölgesindeki trombus yeri ise daha çok venöz uç olduğundan, anastomoz üzerinden vene doğru venin vertikal şekilde açılması uygundur. Bu sayede, venöz uç veya greftin direkt olarak görülmesi sağlanırken anastomoz bölgesi de değerlendirilebilmektedir. Trombusun nedenleri arasında stenoz, diyaliz sırası veya sonrasında oluşan hipotansiyon, diyaliz sonrası iğne giriş yerine uygulanan aşırı basınç sayılabilir (202).

Fistül ilk 6 ayında sorunsuz çalışıyorsa 20 yıla kadar çalışması beklenebilir (9). A-V fistüllerin açık kalımı ile kullanılan anastomoz tekniğinin (uçyan, yan-yan, Galvin tip III gibi) ilişkisini vurgulayan çeşitli yayınlar mevcuttur (203).

Cerrahi teknik, kullanılan cerrahi malzemeler ve cerrahın tecrübesinin sonuçlar üzerine belirgin etkisi vardır (204).

Olgunlaşmamış fistülün bir nedeni fistülden geçen kan akımının düşük olmasıdır. Bunun nedenlerinden biriside sefalik venin birden fazla yandallara sahip olmasıdır. Bunu engellemek için mevcut yandalların kesilerek bağlanması faydalı olabilir.(205)

Biz bu çalışmamızda elementlerin fistül olgunlaşmasına etkisini araştırdığımızdan dolayı, olgunlaşmayı olumsuz etkileyen fiziksel faktörleri en aza indirmek için çalışmamızdaki tüm fistüller aynı ekip tarafından ve aynı teknik (uç-yan anastomoz ve venin vertikal şekilde açılması) ile açılmıştır. Cerrahi sırasında sefalik vene ait görülen tüm yandallar kesilerek bağlanmıştır.

Medikal yaklaşımlar ise daha çok operasyondan önce ve sonra antiagregan ve antikoagulan ilaç kullanılarak erken dönem fistül trombozunu önlemeye yöneliktir. 1980’li yıllardan günümüze kadar pek çok çalışma fistül açıklık oranlarını ve maturasyonlarını arttırmayı amaçlamıştır.

Yapılan bir çalışmada, klopidoğrelın AV fistüller üzerine etkisi araştırılmış. Klopidoğrelın erken dönem açıklık oranlarını arttırdığı, fakat fistül maturasyonunun etkilemediği gösterilmiştir (206).

Hemodiyaliz amaçlı AV fistüllerde, erken dönem açıklık oranına sildenafilin etkisi isimli çalışmada ise Sildenafilin erken dönem açıklık oranını arttırdığı gözlenmiştir(206).

GFH düzeyi 15 mL/dk altına düştüğünde hastalara renal replasman tedavisine başlamak gerekmektedir. Çünkü bu değerin altında toksik metabolitlerin vücuttan uzaklaştırılması artık mümkün olmamaktadır. Böbrek fonksiyon kaybı ve hemodiyaliz sonucu toksik metabolitlerin yanı sıra vücuttaki eser elementin vücuttan uzaklaştırılması nedeniyle eksikliğine veya uzaklaştırılamama nedeniyle toksitesine neden olabilmektedir.

Elementler biyolojik sıvılarda veya dokularda milyarda parçacıklar veya milyarda düşük parçacıklar olarak ifade edilir. Eser elementleri toksik (sağlığı desteklemekte rolü olmayan ama fazla bulunmaları toksik olan; arsenik, kurşun, civa) ve esansiyel (yaşamı sürdürmek için gerekli, manganez, bakır, selenyum, çinko) kategorilerine ayırır (207).

Üremi durumunda vücut sıvıları ve dokularındaki eser element konsantrasyonu anormalliklerinin büyüklüğü en önemlisi böbrek yetmezliğinin derecesi olmak üzere çok sayıda faktöre bağlıdır. Eser element konsantrasyonlarındaki değişiklikler kullanılan renal replasman formu tarafından da indüklenebilir (75). SAPD, hemodiyaliz ve hemofiltrasyon için kullanılan diyaliz sıvılarının nihai diyaliz sıvısının hazırlanması için kullanılan tuzların kimyasal bileşimine bağlı olarak değişen eser elementler içerebileceğini göstermiştir. Altın, baryum, galyum, talyum, vandyum, nikel ve krom gibi bir dizi iz element için diyaliz sıvısı ile haftalık maruziyet diyetle alınan miktarın 50-1200 katı kadar görünmektedir. Ayrıca, bazı SDBY hastalarında bu eser elementler ile toksikasyonunu (örneğin kurşun) takiben böbrek hastalığı gelişmiş olabilir. Bu durum diğer nedenlere bağlı SDBY dekinden daha yüksek değerlerle sonuçlanabilir. Eser elementlerin çoğunun konsantrasyonları böbrek yetmezliğinin derecesine bağlıdır. Kronik diyaliz hastalarının vücut sıvılarında konsantrasyonları değişen eser

elementlerin uzun bir listesi olmasına karşın, bu bileşenlerin sadece birkaçı bu hasta popülasyonu için önemli bulunmuştur.

KBY'de ve diyaliz tedavisinde eser element düzeylerindeki anormallikler tanımlanmıştır. Eser elementlerin dağılımı diyetle yetersiz alım, gastrointestinal absorpsiyonda azalma, diyalizat ile kayıp, diyalizde kullanılan suyun kalitesi, diyaliz proçesi, ilaçla tedavi ve üremik durumdan etkilenebilmekte ve diyalize girmiş üremik hastalarda klinik bozukluklara neden olabilmektedir (208).

Kronik renal yetmezliği olan ve HD'e giren hastalarda çeşitli eser element inbalanslarının oluşumu ve sonuçları (Al hariç) üzerinde 1970'lere kadar durulmuyordu. 1970'lerde diyaliz sonrası serum Al'un konsantrasyonunda önemli miktarda artış olduğu bulundu (209).

Bazı elementler (As, Co, Se, Cr, Hg, Mo) böbrek yetmezliği ile artma eğiliminde iken, diğerleri (Br, Rb, Se, Zn) azalma yönünde aşık eğilime sahiptir. Bunun ötesinde, böbrek yetmezliğinin evresi ve renal replasman tedavisinin tipi eser element konsantrasyonlarını etkileyebilir. Brom hemodiyaliz ve SAPD hastalarında azalır, ama SDBY olmayan hastalarda artar). Benzer şekilde, organlar arasında ve/veya araştırılan hastaların yaşam alanına bağlı olarak fark ortaya çıkabilir (210).

Üremik hastalarda eser element konsantrasyonunu etkileyen en önemli faktörler renal yetmezliğin derecesi ve renal replasman tedavisinin şeklidir. Böbrek yetmezliğinde As, Co, Cr, Hg, Mo, Si ve St gibi elementler artma eğilimindedirler. Br, Rb, Se ve Zn gibi diğer elementler ise azalma eğilimindedirler. Bununla birlikte farklı çalışmalardaki veriler birbirleriyle tümüyle tutarlı değildir. HD hastalarında bazı komplikasyonları önlemek için eser element seviyelerinin regülasyonu önemlidir. Bu konuda yapılan çalışmalar farklı sonuçlar göstermektedir. HD tedavisiyle çeşitli eser element anormallikleri oluşmaktadır.

Çeşitli eser elementlerin renal fonksiyonlardaki azalmayla ilişkili olduğu gösterilmiştir. Sağlıklı bireylerde normal fonksiyonlara sahip böbrekler eser elementleri vücuttan elimine ederler. Bununla birlikte üremi, renal fonksiyonların kötüleşmesine neden olabilecek potansiyel nefrotoksik eser elementlerin birikmesine neden olur (54).

Üremi araştırmalarında eser elementlerin kantitatif tayini kritik önem taşımaktadır. Eser elementler vücutta çok düşük konsantrasyonlarda olduklarından örnek toplamasında,

hazırlanmasında ve ölçümünde çok dikkat edilmeli ve kontaminasyonu engellemek için özen gösterilmelidir (53).

Eser elementlerin aşırı miktarda birikmesi veya tükenmesi; kanser riskinin artması, kardiyovasküler hastalıklar, immun savunma, anemi, renal fonksiyon bozuklukları ve kemik hastalıkları gibi klinik durumlarda anlamlı olabilir. Sağlıklı bireylerde eser element konsantrasyonu ve metabolizması hakkında çok az bilgi bulunmaktayken, KBY’de eser elementlerin fizyolojisi hakkında çok daha az bilgi bulunmaktadır. Vücut sıvılarındaki eser elementlerin konsantrasyonu ve toksisitesi çeşitli faktörler tarafından etkilenebilir. Çoğu faktör eser element konsantrasyonunda artmaktan çok azalmaya neden olur. Böbrek yetmezliğinde azalmış eser element miktarı genellikle diyaliz sırasındaki kayıp ve üriner kayıp nedeniyle oluşmaktadır. Bununla birlikte üremik hastalarda eser element konsantrasyonunu etkileyen en önemli faktör renal yetmezlik derecesidir (53).

Konsantrasyon azalması genellikle beslenmeyle, barsaktan atılımla ve dağılımın değişmesiyle ilgilidir. İlaveten, protein bağlı eser elementler proteinüri durumunda daha kolay kaybedilebilir. Eser element konsantrasyonlarındaki azalma, SDBY ve diyaliz hastalarında daha sık meydana gelmekle beraber, en büyük patofizyolojik etki bu bireylerde eser elementlerin birikmesi sonucu ortaya çıkar (53).

Bazı iz elementlerin hemodiyaliz sıvısındaki konsantrasyonları yıllık olarak izlense de, hemodiyaliz hastalarında bu maddelerin vücuttaki düzeyi (eğer ölçülüyorsa) çok nadiren ölçülmektedir. Diyaliz ile iz elementlerin sürekli olarak uzaklaştırılma potansiyelinin yanı sıra, hemodiyaliz hastaları üremi ile ilişkili anoreksi ve diyet kısıtlamaları nedeni ile bu tür maddeleri diyetle az alma riski taşırlar. Bu yüzden hemodiyaliz hastaları diyetle alımına, diyalizle uzaklaştırılmasına, hemodiyaliz için kullanılan su kaynağının bileşimine ve rezidüel böbrek klirensine bağlı olarak bu iz elementler için hem birilim hem de eksiklik riski altındadır (81,82).

Renal yetmezlik derecesi eser elementlerin miktarında değişime neden olmakla beraber grup karşılaştırmalarında veriler bazen tutarsızdır. Çeşitli kaynaklarda tam kan, serum, plazma, paket hücreleri veya eritrositleri için çelişkili değerler rapor edilmiştir. İlaveten eser elementlerin çoğu çeşitli dokularda ve kan veya plazmada farklı konsantrasyonlara sahiptir. Sonuç olarak konsantrasyonlar organdan organa farklılık göstermektedir (54). Diyaliz ekipmanlarının da eser element kontaminasyonuna neden olduğu

saptanmıştır. Örnek olarak Ni akut intoksikasyona neden olur(53).

Üremi hastalarında kardiyovasküler morbidite ve mortalite artmış ve hızlanmıştır (53). Çeşitli çalışmalar, kardiyovasküler hastalıklarda çeşitli eser elementlerin artan veya azalan seviyeleri ile bağlantılıdır. Böbrek hastalığı olmayan bireylerde, yüksek kan kurşun ve plazma alüminyum seviyeleri başlıca hipertansiyonla birlikte düşünülmüştür (55).

Üremik hastalarda eritropoetin bulunmasına rağmen anemi süregelen bir problemdir. As, Al ve Va artışı, Cu eksikliği gibi anemi ile ilişkilendirilmektedir. Arsenikle demirin transferrine transportta yarısıması; renal anemiye yol açabildiği düşünülen kemik iliği arsenik konsantrasyonlarında artışa yol açabilir (62,63). Ayrıca yapılan bir çalışmada hemodiyaliz hastalarında alüminyum aşırı yüklenmesinin kırmızı kan hücrelerinde lipid peroksit ürünleri ve lipofuksin birikimi ile ilişkisi gösterilmiştir. Veriler alüminyumun aşırı yüklemesinin membran peroksidasyonunda artışa ve kırmızı kan hücrelerinde azalışa neden olduğunu göstermiştir (64). Al ve Si gibi bir takım toksik eser elementlere maruz kalma veya Se ve Zn gibi antioksidan enzimlerin aktivasyonunda rol alan bazı eser elementlerin eksikliği, henüz bilinmeyen bir takım başka faktörlerle beraber, KBY'li hastaların eritrositlerinde Süperoksit Dismutaz(SOD), Glutasyon peroksidaz(GPx) Katalaz(CAT) enzim aktivitesinin azalmasına sebebiyet verebilmektedir. Tüm bu değişiklikler, osijen(O₂), hidrojen peroksit(H₂O₂) ve hidroksil iyonu(OH⁻). radikallerinin birikmesi nedeniyle hücresel yapı üzerine zararlı etkiler yapabilmektedir (188). Çalışmamızda elde ettiğimiz sonuçlara göre HD tedavisi antioksidan gücü azaltırken oksidatif hasarı da arttırmıştır. Bu nedenle oksidatif stres kaynaklarını en aza indirmek ve diğer yandan da antioksidan kapasiteyi arttırmak yararlı olabilir. Ayrıca HD hastalarının plazma eser element değişimleri her zaman klinik bir anormalite göstermese de HD hastalarında bazı komplikasyonları engellemek için eser elementlerin seviyelerinin regülasyonu önem kazanmalıdır.

SDBY'de immün depresyon aşırı demir birikmesinde olduğu gibi Zn ve Se eksikliği ile de ilişkilendirilmiştir. Üremide enzim disfonksiyonu eser elementlerle ilişkilendirilmiştir (66,67). Yapılan bir çalışmada hemodiyalizli hastalarda yüksek bakır-eritrosit süperoksit dismutaz aktivitesi bulunmuş ve sürekli ayaktan periton diyalizi (SAPD) hastalarında yüksek seviyesine karşın anlamlı olmayan bir eğilimin olduğu gösterilmiştir (68). HD membranında nötrofil ve kompleman sisteminin aktivasyonu,

antikoagülasyon için kullanılan heparinin lipoprotein lipaz enzimini aktive etmesi ve serbest yağ asitlerini arttırması lipid peroksidasyonuna ve oksidan strese yol açar. Artan oksidatif stres lipid ve karbohidrat yapıların yanı sıra protein yapılarında da oksidasyona sebep olmaktadır. Yapılan son çalışmalar oksidatif stresin nonenzimatik olarak geri dönüşümsüz protein modifikasyonlarına yol açtığını göstermiştir (211). Hemodiyaliz sırasında bakır, çinko, selenyum gibi eser elementlerin kaybı ve üremik toksinlerin enzim inhibisyonu yapması neticesinde SOD ve GPx enzim aktivitelerinin azalabileceği, bunun tersine üremik toksinlerin HD sırasında glikoz-6-fosfat dehidrogenaz gibi antioksidan enzimlerin aktivitelerini artabileceği bildirilmektedir (212). HD hastalarında bazı antioksidanların normal veya hatta normalden yüksek bulunmasına rağmen, lipid peroksidasyonun artmış olmasının, sağlıklı kişilere göre antioksidan tüketiminin HD hastalarında fazla olmasına bağlı olabileceği bildirilmektedir (213).

Bizim çalışmamızda serum ve sefalik vendeki eser elementlerin normal değerlerle karşılaştırma yapılmadı. Kadın ve erkek arasındaki karşılaştırmada serumdaki As erkeklerde daha yüksek bulundu. Kadınlarda ise serum Ca değeri daha yüksekti. Sefalik ven dokusunda ise erkeklerde Ca ve Co daha yüksek bulundu. İstatiksel olarakta anlamlıydı. Fistül olgunlaşmasın eser elementlerin etkisiyle ilgili literatürde yapılmış çalışma bulamadık. Bizim çalışmamızda fistül olgunlaşmasına, çalışmaya alınan dokudaki ağır metallerin etkisi yoktu. Serum Fe, Ni ve Cr fistülü olgunlaşan hastalarda anlamlıydı. Kadın, erkek yönünden fistül olgunlaşmasına çalışılan doku elementlerinin etkisi yoktu. Serum Ni kadınlarda, Serum Fe ve Ni ise erkeklerde anlamlı çıktı. Fistül olgunlaşmasın eser elementlerin etkisiyle ilgili literatürde yapılmış çalışma bulamadık. Ancak çok sayıda yapılmış çalışmada KBY'li hastalarda oksidatif stresin arttığı, bununda nedenin azalmış enzim aktivitesinin bir sonucu olduğu vurgulanmaktadır. Vücutta görev yapan enzimlerin kofaktörü olduğu ve bunlarında değişik eser elementler olduğu bilinen bir gerçektir. Bu nedenle eser elementlerin, oksidatif stres nedeniyle fistül olgunlaşmasına ve erken-geç dönem fistül kayıplarının bir nedeni olduğuna inanıyoruz. Bunun için eser elementler ve fistül fonksiyonuna etkisiyle ilgili çok merkezli geniş kapsamlı çalışmalara ihtiyaç vardır.

Kanıtlanmamış olsa da, esansiyel bir iz elementin eksikliği ve toksik elementlerin zaman içinde birikimi hemodiyaliz hastalarında gözlenen morbidite yüküne ve

mortaliteye katkıda bulunabilir. Hemodiyaliz hastalarında iz elementlere ilişkin var olan verileri özetleyen bir sistematik derleme normal böbrek fonksiyonuna kıyasla hemodiyalizdeki hastaların anlamlı oranda daha düşük kan Zn, Mn ve Se değerlerine sahipken kandaki Pb seviyelerinin birikme eğiliminde olduğunu kaydetmiştir. Hg ve As gibi diğer eser elementler diyaliz hastalarındaki fazla mortalitenin biyolojik olarak makul nedenleridir, ama var olan kanıtlar bu popülasyonda düzenli bir şekilde birikip birikmediği açısından sonuçsuzdur.

Sağlıklı bireylerde eser element davranışlarının küçük bir kısmı anlaşılmışken üremik hastalarda eser elementlerin karışıklığı hakkında çok daha az şey bilinmektedir. Araştırmalar eser elementlerin total konsantrasyonları üzerine odaklanmalarına rağmen inorganik ve organik türevlerindeki değişimlerin de ayrı ayrı dikkate alınmaları gerekmektedir (54).

Elementlerin çeşitli düzeylerde alımıyla vücutta optimal dağılımını sağlayan mekanizmalar, o elementin homeostatik regülasyon sistemini oluşturur. Bunlar emilim, depolama ve atılımı içerir. Eser element emiliminin birçok ayrıntısı halen ortaya çıkmadıysa da, bir eser elementin emilim hızı genellikle barsak lümeninde ve ilgili dokudaki konsantrasyonunun artması ile azalır. Spesifik metal bağlayıcıları ve feedback inhibisyon ile Fe, Zn ve Cu için emilim ile ilgili aktif taşıma mekanizmalarının bulunduğu varsayılmaktadır. Metalloitiyonein (MT) ve ferritin gibi depo proteinleri çinko, bakır ve demir metabolizmasında fazla serbest metale karşı tamponlama yetenekleri nedeniyle önemlidir.

Yapılan çalışmalar hemodiyalizin Cd, Co, Cu, eser elementlerinin düzeylerini düşürerek inbalansa yol açtığını göstermiştir (214).

Korener arter hastalarındaki yapılan çalışmada serum Cu, Zn, Fe ve Mg konsantrasyonları kalp ejeksiyon fraksiyonu ile pozitif koreledir (215).

Korener arter hastalarındaki yapılan çalışmada Cr, Mn, Zn ve Cd özellikle hipertansiyon ve arteroskleroza neden olarak KAH'nın şiddeti ile ilişkili bulunmuştur (216).

Vücutta normal metabolizma sırasında veya çeşitli dış etkenler yoluyla üretilen serbest radikal türleri başta kanser ve kalp-damar hastalıkları olmak üzere birçok dejeneratif hastalığın oluşmasında önemli bir rol oynamaktadır. Demir katalaz ve peroksidaz enzimlerinin kofaktörü olarak etki göstererek zararlı bir oksidan olan (H₂O₂'nin H₂O ve

O₂'ye dönüşmesini sağlayarak antioksidan etki gösterir (217).

Bizim çalışmamızda ağır metaller ile fistül debisi korelasyonunda Fe, Cr ve Ni anlamlı olarak bulduk. Bu metallerin serum miktarı ile fistül debisi arasında pozitif korelasyon vardı. Burada serum Fe ile debi artışının nedeninin ise antioksidan sistemin bir parçası olan katalaz ve peroksidazdan kaynaklandığını düşünüyoruz. Katalaz ve peroksidazın kofaktörü demirdir. Antioksidan sistem nedeniyl özellikle arteryel ve venöz sistem daha az etkilenmiştir. Cr ve Ni için ise daha ayrıntılı çalışmalara ihtiyaç vardır.

Düşük serum ve artmış paket hücre çinko seviyeleri hem diyaliz gören hem de görmeyen üremi hastalarında gözlenmektedir (218). Peritoneal diyalizatta Zn seviyeleri çok düşüktür ve bir uygulamadan sonra yarıdan daha fazla azalır. Zn diyalizat effluentine kaybedilmez; aksine diyalizattan anlamlı çinko emilimi gözlenmiştir (218). Zn ile takviyeden sonra, iştahı kötü olan hemodiyaliz hastalarının %95'inde tat dokusunun keskinliğinde anlamlı iyileşme olmuştur ve %85'inde saçıdaki Zn konsantrasyonları artmıştır (219). Hastaların iştahı artmış, ortalama kalori alımları 675 kcal/güm artmış ve proteine intolerans azalmıştır. Periton diyalizi hastalarında Zn desteğinin azalan TSH, T₄ ve T₃ düzeyleri üzerinde olumlu etki göstermesi çinko eksikliğinin bu hormonların sentez ve salgılanmasındaki bozuklukta rol oynadığını düşündürür.

Hem serum hem de eritrositlerde krom konsantrasyonları kronik diyaliz tedavisi ile yükselir. SAPD ve hemodiyalizde, diyalizatta var olan kirlilğe bağlı olarak kana ekstra geçiş gösterilmiştir (220). SAPD hastalarında ortalama serum Cr düzeyleri normal ortalama değerlerden 26 kat daha yüksektir (219). Taze periton diyalizatındaki Cr konsantrasyonu normal serum değerinin 8 katıdır ve her uygulamada yaklaşık %50'si emilir. Emilim sonrası krom direkt olarak genel dolaşıma katılır ve transferine bağlanır (221). Krom kinetikleri ve metabolizmasının fonksiyonel bir modelinin kullanımı uzun dönem SAPD tedavisinde kromun özellikle karaciğer ve dalak gibi santral plazma kompartımanı ile krom değişimleri çok yavaş olan organlarda 100 kat fazla birikmesi ile sonuçlanmıştır. İnsanlardaki esansiyelliğine kıyasla toksisitesi bir miktar çelişkilidir. Krom (III) glikoz metabolizmasına katılan esansiyel bir element iken Cr (IV) güçlü bir karsinojendir (222).

İz elementler, hem eksikliği hem de fazlalığı hastalığın çok yönlü tablolarına neden olabildiği veya katkıda bulunabildiğinden, insan sağlığı için yaşamsaldır. Diyaliz ile

tedavi edilen kronik böbrek hastaları iz element eksikliği veya fazlalığı açısından risk altında olabilir ve bu durum bu popülasyondaki artmış morbidite ve mortaliteye katkıda bulunabilir. Fistül olgunlaşması ve fistül açıklığına eser elementin etkisi yapılacak geniş çalışmalar ile ortaya konulabilir. Fistül olgunlaşması ve hemodiyaliz için sürekli giriş yolunun korunması, hastaları KBY'nin komplikasyonlarından koruyacaktır. Bunun sonucunda KBY'li hastaların morbidite ve mortaliteye katkısı olabilir. KBY'li hastaların hemodiyaliz için damar erişimi nedeniyle hastanede yatış ve ek cerrahi girişimden kurtaracaktır. Aynı zamanda katater ve greft komplikasyonundan korunmuş olacaktır. Ülke adına ek hastane giderleri azaltılacaktır. Daha fazla klinik veri gerekli olsa da, hem eksikliği hem de fazlalığının potansiyel olarak tedavi edilebilir olması nedeni ile bu hipotezin detaylı şekilde araştırılması çabaya değer görünmektedir

6. SONUÇLAR

El bileği düzeyinde oluşturulan otojen arteriovenöz fistüller yüksek başarıya sahiptir. Oluşturulan otojen fistüllerin yeterli olgunluğa ulaşmış olup olmadığını dopler USG ile belirlenebilir. El bileği düzeyinde oluşturulan otojen a-v fistüllerin ortalama 4 hafta sonunda kullanıma uygun hale geldiği gözlenmiştir. Oluşturulan otojen fistüllerin yeterli olgunluğa ulaşması kadınlarda daha azdır. Fistüldeki sefalik ven debisi yaşlı KBY'li hastalarda daha azdır. Kadın ve erkeklerde, sefalik vendeki, Cr, Fe, Ni, Li ve Zn'nun miktarı açısından fark yoktur, As her iki cinsiyette de ölçülememiştir. Kadınlarda doku Ca ve Co miktarı daha düşüktür. Sefalik vendeki bu eser element miktarlarının arteriovenöz fistül olgunlaşmasına etkisi yoktur. Serum miktarları yönünden Al, As, Ca, Co, Cr, Fe, Ni, Li ve Zn'dan ise Co ölçülememiştir. Bu eser elementlerden kadınlarda serum Ca'ı ve erkeklerde ise serum As'i daha yüksek bulunmuştur. Serumdaki eser elementlerden Cr, Fe, Ni'in fistül olgunlaşmasına pozitif etkisi vardır. Fistül olgunlaşmasına kadınlarda Ni'in, erkeklerde ise Fe ve Ni'in etkisi vardır. Diğer eser elementlerin fistül olgunlaşmasına etkisi yoktur. Cr, Fe, Ni'in serumdaki miktarı ile arteriovenöz fistül debisi artmaktadır.

Eser elementlerin sağlıklı kişilerde vücuttaki görev ve fonksiyonlarıyla ilgili yeterli literatür çalışması yoktur. KBY'li hastalarda da eser elementlerin doku ve serumdaki miktarıyla ilgili yeterli literatür çalışması yoktur. Morbidite ve mortalitesi yüksek olan bu hastalık grubunda eser elementlerle ilgili çok merkezli geniş araştırmalara ihtiyaç vardır.

7. KAYNAKLAR

1. Rooijens PP, Burgmans JP, Yo TI, et al. Autogenous radial-cephalic or prosthetic brachial-antecubital forearm loop AVF in patients with compromised vessels? A randomized, multicenter study of the patency of primary hemodialysis access. *J Vasc Surg.* 2005;42(3):481-486; discussions 487
2. Tezel E, Velidedeoğlu E, Haberal M: Arteriyovenöz Fistüller. Haberal M(ed). *Transplantasyon* 1994. Ankara: Haberal Eğitim Vakfı, 1994; 199-204.
3. Avani P, Spergel LM, Asif A, Roy-Chaudhury P, Besarab A. Clinical epidemiology of arteiovenous fistula in 2007. *J Nephrol* 2007 Mar-Apr; 20(2): 141.
4. Mendelssohn DC, Ethier J, Elder SJ, Saran R, Port FK, Pisoni RL Haemodialysis vascular access problems in Canada: result from the dialysis outcomes and Practice Patterns Study (DOPPS II). *Nephrol Dia Transplant* 2006 Mar;21(3):721-8.3. Sajgure A, Choudhury A, Ahmed Z, Choudhury D. Angiotensin converting enzyme inhibitors maintain polytetrafluoroethylene graft patency. *Nephrol Dial Transplant* 2007 May;22(5):1390-8.
5. Tamura, T., Bergman, S.M.,Morgan, S.L. (1998) Hyperhomocysteinemia as a cause of vascular occlusion in end-stage-renal disease. *Int J Artif Organs*, 21 (2), 72-74.
6. Zoccali, C., Mallamaci, F.,Tripepi, G. (2003) Traditional and emerging cardiovascular risk factors in end-stage renal disease. *Kidney Int Suppl* (85), S105-110.
7. Fontain MA, Albert A, Dubois B et al: Fracture and bone mineral density in hemodialysis patients. *Clin Nephrol* 2000;54:218–226.
8. Kawagishi T, Nishizawa Y, Konishi T et al: High-resolution B-mode ultrasonography in evaluation of atherosclerosis in uremia. *Kidney Int* 1995;48:820–826.
9. Uyama O, Yoshimoto Y, Yamamoto Y et al: Bone changes and carotid atherosclerosis in postmenopausal women. *Stroke* 1997;28:1730–1732.
10. Sarnak, M.J., Coronado, B.E., Greene, T., Wang, S.R., Kusek, J.W., Beck, G.J.

- ve diğerkleri. (2002) Cardiovascular disease risk factors in chronic renal insufficiency. *Clin Nephrol*, 57 (5), 327-335.
11. Moe, S.M.,Chen, N.X. (2004). Vascular Calcification 11 Haziran, 2010, Ağ Sitesi:<http://www.nephrologyrounds.org/cgi-bin/templates/body/archives.cfm?displaySectionID=335>
 12. McCullough, P.A.,Soman, S. (2004) Cardiovascular calcification in patients with chronic renal failure: are we on target with this risk factor? *Kidney Int Suppl* (90), S18-24.
 13. Von der Recke P, Hansen MA, Hassager C: The association between low bone mass at the menopause and cardiovascular mortality. *Am J Med* 1999;106:273–278.
 14. Sajgure A, Choudhury A, Ahmed Z, Choudhury D. Angiotensin converting enzyme inhibitors maintain polytetrafluoroethylene graft patency. *Nephrol Dial Transplant* 2007 May;22(5):1390-8.
 15. Kats M, Hawxby AM, Barker J, Allon M. Impact of obesity on arteriovenous fistula outcomes in dialysis patients. *Kidney Int* 2007 Jan;71(1):39-43.
 16. National Kidney Foundation. K/DOQI Clinical practice guidelines for chronic kidney disease: Evaluation, classification, and stratification. *Am J Kidney Dis* 2002;39(2) (suppl 1):S1-S266.
 17. Levey AS, Eckardt KU, Tsukamoto Y, et al. Definition and classification of chronic kidney disease: A position statement from kidney disease: Improving Global Outcomes (KDIGO) *Kidney Int* 2005;67:2089-2100.
 18. Yeksan M, Tonbul HZ. Kronik Böbrek Yetmezliği. Harrison İç Hastalıkları Prensipieri (Çeviri Editörü: Sağlıker Y.). Nobel Tıp Kitabevi. İstanbul 2004, sayfa:1551-1562.
 19. Yalçın Uğur A, Akpolat T. Kronik Böbrek Yetmezliği. Nefroloji El Kitabı. Nobel Tıp Kitabevi. İstanbul 2007, sayfa:283-324.
 20. Erek E, Süleymanlar G, Serdengeçti K ve TND Registry grubu, Türk Nefroloji Derneği Kayıt Sistemi Raporları 1992-2007. İnternet adresi: <http://www.tsn.org.tr/registry>.

21. Depner T.A, Daugirdes J.T (ed), NKF DOQI guidelines, Hemodialysis adequacy 2006, Am J Kidney Dis, Vol 48, No 1, Supply 1(July): 2006; 11- 89.
22. Schrier R.W (ed), Nefroloji El Kitabı, Guneş Tıp Kitabevleri, Ankara 2007, 6. baskı,ss: 187- 190.
23. Akpolat T, Utaş C. Diyaliz: Genel Bilgiler : Akpolat T, Utaş C . Hemodiyaliz El Kitabı. 2.Baskı, Kayseri: Anadolu Yayıncılık 2001.p.15-22.
24. Daugirdas JT, Second generation logaritmis estimstes of single pool volume Kt/V: an analysis of error. J Am Soc Nephrol 1993; 4: 1205-1213.
25. Zawada ET: İndications for dialysis. Handbook for dialysis. Daugirdas JT, Ing TS (ed) Little, Brown and Company, Boston 2003:3-9.
26. Akpolat T, Utaş C:Hemodiyaliz El Kitabı. 108-122, Erciyes Üniversitesi Matbaası, Kayseri, 1997.
27. Ateş E, Erkasap S, Karaca İ, et al: Kliniğimizde Hemodiyaliz Amaçlı Açılan A-V Fistüllerin Retrospektif Değerlendirilmesi. Damar Cerrahisi Dergisi. 1998;147-50.
28. Brescia MI, Cimino JC, Appel K: Chronic hemodialysis using venipuncture and surgically created arteriovenous fistulas. N Eng J Med. 1966; 275: 1089- 92.
29. Robbin ML, Gallichio MH, et al. US vascular mapping before hemodialysis Access placement. Radiology. 2000;217:83-88.
30. Morgan AP. Access to the Circulation. Alfred P.Morgan, MD(Ed): Long –Term Hemodialysis. Second Edition. p:40-64,1973.
31. Tellis VA and Veith FJ. Vascular Access. Haimovici H (Ed). Haimovici's Vascular Surgery Principles and Techniques. Second edition. p:855-874,1984.
32. Schanzer H and Skladany M. Vascular Access For Dialysis. Haimovici H (Ed). Haimovici's Vascular Surgery Principles And Techniques. Fourth edition. p:1028- 1041,1996.
33. Older RA, Gizienski TA, Wilkowski MJ, et al. Hemodialysis access stenosis: Early detection with color doppler US. Radiology. 1998;207:161-164.
34. Besarab A and Samarapungavan D. Measuring the adequacy of hemodialysis

- access. *Current Opinion in Nephrology and Hypertension*. 1996;5:527-531.
35. Yaltı, T. Hemodiyaliz İçin Damar Yolu. Titiz MI (Ed). *Renal Transplantasyona Pratik Yaklaşım*. p:145-159,2000.
 36. Schanzer H, Kaplan S. Double silicone rubber indwelling venous catheters: a new modality for hemo-access *Arch Surg* 1986;121:229-232.
 37. Akpolat T, Utaş C. Renal Replasman Tedavisi. *Nefroloji el kitabı*, Nobel Tıp Kitabevi. İstanbul 2007, sayfa:324-339.
 38. Herrovoets AJ. Plasminogen activator inhibitor 1(PAI-1): in vitro activities and clinical relevance. *Br J Haematol* 2004;125:12-23.
 39. Kim DK, Kim JW, Kim S, et al. Polymorphism of angiotensin converting enzyme gene is associated with circulating levels of plasminogen activator inhibitor-1. *Arterioscler Thromb Vasc Biol* 1997; 17:3242-3247.
 40. Dalgıç A, Ekici Y, Hemodiyaliz için Damar Yolu. *Türkiye Klinikleri Dahili Tıp Bilimleri Nefroloji Vol:2*, sayı/no:4,2006 sayfa:13-23.
 41. Colvin BT. Physiology of haemostasis. *Vox Sang* 2004;87 Suppl1:43-6.
 42. Haberal M, Gülay H, Kaynaroğlu V, et al. Snuff-Box Vascular Access for Hemodialysis. *Dia Trans and Burn* 1983;1:63-7.
 43. M Haberal. Yanlış kesi uygulamaları ve komplikasyonlar, Hemodiyaliz için damar yolu, M Haberal, ed. Haberal Eğitim Vakfı, 1990; B17:69-75.
 44. Roy-Chaudhury P, Kelly BS, Zhang J, Narayana A, Desai P, Melham M, Duncan H, Heffelfinger SC: Hemodialysis vascular access dysfunction: from pathophysiology to novel therapies. *Blood Purif* 2003;21:99–110.
 45. Oster, M. Dahm, H. Oelert and W. Prellwitz Concentrations of Some Trace Elements (Se, Zn, Cu, Fe, Mg, K) in Blood and Heart Tissue of Patients with Coronary Heart Disease. *Clinchem*. 35/5, 851-856 (1989).
 46. Zheng Yang, Xiandeng Hou, Bradley T. Jones, David C. Sane, Michael J. Thomas, Determination of calcium, iron and magnesium in rabbit arteries by inductively coupled plasma atomic emission spectrometry. *Microchemical Journal* 72 (2002) 49–54.

47. Th. G. Aalbers and J.P.W. Houtman. Relationships Between Trace Elements and Atherosclerosis. (Received October 10th, 1984; accepted November 17th, 1984).
48. Gordon A.A. Ferns, David J. Lamb , Andrew Taylor. The possible role of copper ions in atherogenesis: the Blue Janus. 1997 Elsevier Science Ireland.
49. Adrian Covic and Paul Gusbeth-Tatomir. Trace elements in end-stage renal disease-unfamiliar territory to be revealed. BMC Nephrology 2009, 10:12
50. Diana Rucker, Ravi Thadhani and Marcello Tonelli. Trace Element Status in Hemodialysis Patients. Seminars in Dialysis—Vol 23, No 4 (July–August) 2010 pp. 389–395
51. Copius-Peereboom JW., 1985. General aspects of trace elements and health. *The Science of the Total Environment*; 42: 1–27.
52. Çavuşoğlu, K., Çakır Arıca, Ş., Kurtman, Ç., 2008. Radyoterapi Gören Akciğer Kanseri Hastaların Plazma İz Element Düzeylerindeki Değişimin Belirlenmesi. *F.Ü. Sağ. Bil. Derg.* 22 (4): 211 – 222.
53. Vanholder R., Cornelis R., Dhondt A., Ringoir S., (1996) Trace element metabolism in renal disease. In: Kopple J., Massry S.G., (Eds). *Nutritional Management of Renal Disease*, Williams and Wilkins, Baltimore
54. Vanholder R., Cornelis R., Dhondt A., Lamerie N. (2002) The role of trace elements in uremic toxicity. *Nephrol. Dial. Transplant.* 17 [Suppl 2], 2-8
55. Granodillo V.A., Tahan J.E., Salgado O., et al. (1995) The influence of the blood levels of lead, aluminum and vanadium upon the arterial hypertension. *Clin. Chim. Acta.* 233, 47-89
56. Ramos O., Carrizales L., Yanez L., et al (1995) Arsenic increased lipid peroxidation in rat tissues by a mechanism independent of glutathione levels. *Environ Health Perspect* 103,(Suppl 1), 85-88
57. Yiin S.J., Chern C.L., Sheu J.Y., Lin T.H., (2000) Cadmium-induced liver, heart and spleen lipid peroxidation in rats and protection by selenium. *Bio. Trace Elem. Res.* 78, 219-230
58. Salonen J.T., Nyyssonen K., Korpela H., Tuomilehto J., Sepponen R., Salonen R., (1992) High stored iron levels are associated with excess risk of myocardial

- infraction in eastenn Finnish men. *Circulation* 86, 803-811
59. Klevay L.M., (2000) Cardiovascular disease from copper deficiency: a history. *J. Nutr.* 130, 489-492
 60. Kramer H.J., Gonick H.C., Lu E., (1986) In vitro inhibition of Na-K-ATPase by trace metals: relation to renal and cardiovascular damage. *Nephron* 44, 329-336
 61. Boscolo P., Carmignani M., Volpe A.R., et al (1994) Renal toxicitiy and arterial hypertension in rats chonically exposed to vanadate. *Occup Environ Med* 51, 500-503
 62. Bucher M., Sandner P., Wolf K., Kurtz A., (1996) Cobalt but not hypoxia stimulates DGF gene expression in rats. *Am. J. Physiol* 271, 451-457
 63. Pershagen G, Hast R., Lins L.F., Pehrsson K., (1982) In creased arsenic concentration in the bone marrow in choronic failure-a contributor to anemia? *Nephron* 30, 250-252
 64. Jain S.K., Abreo K., Duett J., Sella M.L., (1995) Lipofuscin products, lipid peroxides and aluminum accumulaton in red blood cells of hemodialyzed patients. *Am. J. Nephrol* 15, 306-311
 65. Mahoney C.A., Arieff A.I., (1982) Uremic encephalopathies: clinical, biochemical and experimental features. *Am J Kidney Dis.* 2, 324-336
 66. Holtkamp W., Brodersen H.P., Stollberg T., Thiery J., Falkner C., (1993) Zinc supplementation stumulates tetanus antibody formation and soluble interleukin-2 receptor levels in chorinc hemodialysis patients. *Clin. Invest.* 71, 537-541
 67. Boelaert J.R., Cantinieaux B.F., Haniga C.F., Fondu P.G., (1990) Recombinant erythropoietin reverse polymorphonuclear granulocyte dysfunction in iron overloaded dialysis patients. *Nephrol Dial Transplant* 5, 504-517
 68. Emenaker N.J., Disilvestro R.A., Nahman M.S., Percival S., (1996) Copperrelated blood indexes in kidney dialysis patients. *Am. J. Clin. Nutr.* 64, 757- 760
 69. Richard M., Arnaud J., Jurkovitz C. Et al. (1991) Trace elements and lipid peroxidation abnormalities in patients with chronic renal failure. *Nephron* 57, 10-15.

70. Prasad G.V., Rossi N.F., (1995) Arsenic intoxication associated with tubulointerstitial nephritis. *Am J. Kidney Dis* 26, 373-376 77
71. Fowler W. A. (1993) Mechanisms of kidney cell injury from metals. *Environ Health Perspect* 100, 57-63
72. Clermont G., Lecour S., Lahet F. et al. (2000) Alteration of plazma antioxidant capacities in chronic renal failure and hemodialysis patienta:a possible explanation for the increased cardiovascular risk in these patients. *Cardiovasc Res.* 47, 618-623.
73. Chao J.C., Yuan M.D., Chen P.Y. et al. (2002) Vitamin C and E supplements improve the impaired antioxidant status and decrease plazma lipid peroxides in hemodialysis patients small star, filled. *J Nutr Biochem* 1, 653-663
74. Complications of Dialysis Norbert Lameire *University Hospital and University of Gent Gent, Belgium University of California, San Diego San Diego, California* Copyright © 2000 by Marcel Dekker, Inc. All Rights Reserved. 30 Disturbances in Carbohydrate, Protein, and Trace Metal Metabolism in Uremia and Dialysis Patients,557-565
75. ATSDR. Toxicological Profile for Arsenic. U.S. Department of Health & Human Services, Public Health Service, Agency for Toxic Substances and Disease egistry, 2007. Available at <http://www.atsdr.cdc.gov/toxprofiles/tp2.html>
76. WHO: Inorganic Mercury. Environmental Health Criteria 118. Geneva: World Health Organization, 1991
77. Nuttall KL: Interpreting mercury in blood and urine of individual patients. *Ann Clin Lab Sci* 34:235–250, 2004
78. Risher JF, Amler SN: Mercury exposure: evaluation and intervention the inappropriate use of chelating agents in the diagnosis and treatment of putative mercury poisoning. *Neurotoxicology* 26:691–699, 2005
79. Lasky T, Sun W, Kadry A, Hoffman MK: Mean total arsenic concentrations in chicken 1989–2000 and estimated exposures for consumers of chicken. *Environ Health Perspect* 112:18–21, 2004
80. Guallar E, Sanz-Gallardo MI, van't VP, et al.: Mercury, fish oils, and the risk of

myocardial infarction. N Engl J Med 347:1747–1754, 2002

81. D’Haese PC, De Broe ME: Adequacy of dialysis: trace elements in dialysis fluids. Nephrol Dial Transplant 11(Suppl. 2):92–97, 1996
82. Zima T, Tesar V, Mestek O, Nemecek K: Trace elements in end-stage renal disease. 2. Clinical implication of trace elements. Blood Purif 17:187–198, 1999
83. Burtis CA, Ashwood ER. Tietz Fundamentals of Clinical Chemistry (4th ed.). Saunders Company, Philadelphia 1996, pp 492, 657-671, 685-690.
84. Yamakage M, Namiki A. Calcium channels-basic aspects of their structure, function, and gene encoding. Can J Anesth 2002; 49: 151-164.
85. Allen LH. Calcium bioavailability and absorption: a review. Am J Clin Nutr 1992; 35:783-788.
86. Seldin DW. Renal handling of calcium. Nephron 1998; 81: 2-7.
87. Lowrie EG, Lazarus JM, Mocelin AJ, et al. : Survival of patients undergoing chronic hemodialysis and renal transplantation. N. Engl J Med 288:863, 1973
88. Kleeman CR : Divalent Ion Metabolism and Osteodystrophy in Chronic Renal Failure, Yale J Bio Med 40:1-45 (Aug) 1967
89. Bakar C, Baba A, Metaller ve İnsan Sağlığı: Yirminci Yüzyıldan Bugüne ve Geleceğe Miras Kalan Çevre Sağlığı Sorunu. 1. Tıbbi Jeoloji Çalıştayı 2009.
90. Tayfur M, Ünlüoğlu İ, Bener Ö. Alüminyum ve Sağlık. Gıda Dergisi 2002; 27(4): 305-9.
91. Cochran, M., Goddard, G., Ludwigson, N., Aluminum Absorption by Rat Duodenum: Further Evidence of Energy-Dependent Uptake, Toxicol. Lett. 1990; 51: 287–94.
92. Beynon, H., Cassidy, M. J. D., Gastrointestinal Absorption of Aluminum, Nephron. 1990; 55: 235–236.
93. Prior JC, Cameron EC, Knickerbocker WJ, et al. Dialysis encephalopathy and osteomalacic bone disease. The Am J Med 1982;72:33-42.
94. Is aluminium a dementing ion? Lancet 1992;339:713-714.
95. Greger, J. L. Aluminum Metabolism, Annu. Rev. Nutr. 1993; 13:43–63.

96. Adler, A. J., Berlyne, G. M., Duodenal aluminum absorption in the rat: effect of vitamin D, *Am. J. Physiol.* 1985; 249: G209–13.
97. Taylor, A. G., Moore, P. B., Ferrier, I. N., Tyrer, S. P., Edwardson, A. J., Gastrointestinal absorption of aluminium and citrate in man, *J. of Inorganic Biochemistry* 1998; 69: 165–169.
98. Mohammed, A., Mayyas, I., Elbetieha, A., Shoter, A., Khamas, W., Elnasser, Z., Toxicity evaluation of aluminum chloride on adult female mice, *J. Of Anim. And Vet. Ad.* 2008; 7 (5) : 552–56.
99. Greger JL, and Sutherland JE. Aluminum exposure and metabolism. *Crit. Rev. Clin. Lab. Sci.* 1997; 34: 439–74.
100. Ganrot, P. O. Metabolism and Possible Health Effects of Aluminum, *Environmental Health Perspective* 1980; 65: 363–441.
101. Kowalczyk, E., Kopff, A., Kedziora, J., Blaszczyk, J., Kopff, M., Niedworok, J., Fijalkowski, P., Effect of Long - Term Aluminium Chloride Intoxication on Selected Biochemical Parameters and Oxidative –Antioxidative Balance in Experimental Animals. *Polish J. of Environmental Studies* 2004;13 (1): 41–43.
102. Gupta, S. K., Waters, D. H., Gwilt, P., Absorption and Disposition of Aluminum in the Rat. *J.Pharm. Sci.* 1987; 75: 586–89.
103. Yokel, R.A., Wilson, M., Harris, W.R. and Halestrap, A.P. Aluminum citrate uptake by immortalized brain endothelial cells: Implications for its blood-brain barrier transport. *Brain Research* 2002; 930: 101-110.
104. Hellström H. O. Bone and aluminum. Uppsala Universitet Digital Comprehensive Summaries of Uppsala Dissertations from The Faculty of Medicine, 2007; 271.
105. Yurdakök K, İnce T. Aşı Adjuvanları. *Çocuk Sağlığı ve Hastalıkları Dergisi* 2008; 51: 225-39.
106. Onur E. Alüminyum Toksisitesinin Kalite Kontrol Açısından Değerlendirilmesi. *Türk Nefroloji Diyaliz ve Transplantasyon Dergisi* 1997; 74-9. (al ve insan 19)
107. Bhagavan NV. Medical Biochemistry 4th ed. Harcourt/Academic Press, Canada 2002: 894.

108. Harris WR, Berthon G, Day JP, Exley C, Flaten TP, Forbes W F, Kiss T, Orvig C, And Zatta PF. Speciation of aluminum in biological system. *J. Toxicol. Environ. Health* 1996; 48:543–68.
109. Basu S., Chaudhuri D., Chaudhuri A.N. Influence of calcium on the toxic effects of dietary aluminium. *Journal of Food Science and Technology-Mysore* 1997; 34: 264-266.
110. Bharathi, Vasudevaraju P, Govindaraju M, et al. Molecular Toxicity of Aluminium in Relation to Neurodegeneration. *Indian J Med Res* 2008; 128 :545-556.
111. <http://www.trufax.org/general/aluminium.html>.
112. Baylor N, Egan W, Richman P. Aluminum salts in vaccines-US perspective. *Vaccine* 2002; 20 (Suppl): 18-23.
113. Lukiw WJ, Krishnan B, Wong L, Kruck TP, Bergeron C, and Crapper McLachlan DR. Nuclear compartmentalization of aluminum in Alzheimer's disease (AD). *Neurobiol. Aging* 1992; 13:115–21.
114. Madhav TR, Vatsalaa S, Ramakrishna T, Ramesh J, and Eashawaran KRK. Preservation of native conformation during aluminum-induced aggregation of tau protein. *Neuroreport* 1996; 7: 1072–6.
115. Gannata JB, Junor BJR, Briggs JD, et al. Effect of acute aluminium overload on calcium and parathyroid-hormone metabolism. *Lancet* 1983; 501-503.
116. Şahin G and Duru S. Alüminyum toksisitesi. *Yeni Tıp Dergisi* 1994; 11 (3): 23-32.
117. Tunç M.. Biyolojik sıvılarda bazı eser elementlerin tayini ve metod geliştirme. Y.T.Ü. Fen Bilimleri Enstitüsü Kimya AD, *Yüksek Lisans Tezi*, İstanbul, 2006.
60. Klein GL. Aluminum in parenteral solutions revisited again. *Am J Clin Nutr* 1995; 61: 449-56.
118. Krasovskii GN, Vasukovich LY and Charier OG. Experimental study of biological effects of lead and aluminum following oral administration. *Environ. Health Perspect* 1979; 30: 47–51.
119. Koch KR., Pougnet MAB, De. Villiers S, and Montegudo F. Increased urinary

excretion of aluminum after drinking tea. *Nature* 1988; 3: 33-122.

120. Kruck TPA and McLachlan DR. Mechanism of aluminum neurotoxicity-Relevance to human disease. In: H. Siegel, Editor, *Metal Ions in Biological Systems*, Dekker, New York 1988: 285–314.
121. Whihelm M, Jaeger DE, Schüll-Cablitz H, et al. Hepatic clearance and retention of aluminium: studies in the isolated perfused rat liver. *Toxicol Lett* 1996; 313(89): 257-263.
122. Conti M, Marond PC, Levillion P, Lemonnici A. Improved Fluorometric Determination of Malonaldehyde 1991; 37: 1273-5.
123. Parkinson IS, Ward MK, Kerr DNS. Dialysis encephalopathy, bone disease and anemia. *J Clin Pathol* 1981; 34: 1285-1294.
124. Winship KA. Toxicity of aluminium. *Adverse Drug React Toxicol Rev* 1993; 12(3): 177-211.
125. Driieke TB. Adynamic bone disease, anemia, resistance to erythropoietin and iron-aluminium interaction. *Nephrol Dial Transplant*.1993; (suppl.1): 12-16.
126. Erel O.; A new automated colorimetric method for measuring total oxidant status. *Clinical Biochemistry* 2005.
127. Duncan A: The Edinburgh New Dispensatory (ed4). Philedelphia, PA, T. Dodson 11974.
128. Cutler EG, Bradford EH. Action of iron, cold-liver oil and arsenic on the globular richness of the blood.*Am J Med Sci* 75:74, 1878
129. Forkner CE, Scott TFM. Arsenic as a therapeutic agent in chronic myelogenous leukemia. *JAMA* 97:3, 1931.
130. Gallagher RE. Arsenic-New life for an old potion.*N Engl J Med* 339:1389, 1998
131. Cheng, CY. Hsu M. Effect of dietary organic chromium on egg yolk cholesterol level. Taiwan: AAAP Presentation, 1997: 2-4.
132. Yıldız AÖ, Parlat SS, Yazgan O. The effects of organic chromium supplementation on production traits and some parameters of laying ouails. *Revue Med Vet* 2004; 155: 642-6.

133. Mertz W. Chromium occurrence and function in biological systems. *Physiol Rev* 1969; 49: 163-239.
134. Mertz W. interaction of chromium with insulin: a progress report. *Nutr Rev* 1998; 56: 174-7.
135. Kroliczewska, B, Zawadzki, W, Dobrzanski, Z, Kaczmarek-Oliwa, A. Changes in selected serum parameters of broiler chicken fed supplemental chromium. *J Anim Physiol Anim Nutr* 2004; 88: 393-400.
136. Cefalu WT, Hu FB. Role of chromium in human health and in diabetes. *Diabetes Care* 2004; 27: 2741-51.
137. Kobla HV, Volpe SL. Chromium, exercise and body composition. *Crit Rev Food Sci Nutr* 2000; 40: 291-308.
138. Mertz W. Chromium and its relation to carbohydrate metabolism. *Med Clin North Am* 1976; 60: 739-44.
139. Toepfer EW. Separation from yeast of chromium containing material possessing glucose tolerance factor (GTF) activity. *Fed Proc* 1974; 33: 659-62.
140. Mertz W, Sadler PJ. The practical importance of trace elements. *Phil Trans R Soc Lond B* 1981; 294: 9-18.
141. Butron, JI. Supplemental chromium: its beneficial to the bovine immune system. *Anim Feed Sci Tech* 1995; 53: 117-133.
142. Vincent, JB. Mechanisms of chromium action: low-molecular-weight chromium-binding substance. *J American Collage Nutr* 1999; 18: 6-12.
143. Alper G. Diyabet. In Onat T, Emerk K, Sözmen E, eds. *İnsan Biyokimyası*. Ankara: Palme Yayıncılık, 2006: 280-7.
144. Dowling HJ, Offenbacher EG, Pi-Sunyer FX. Effects of amino acids on the absorption of trivalent chromium and its retention by regions of the rat small intestine. *Nutr Res* 1990; 10: 1261-71.
145. Gürson CT. Beslenmede Cr. *İstanbul Üniversitesi Dergisi* 1977; 40: 685-705
146. Smith JE. Iron metabolism and its diseases, In Kaneko JJ ed. *Clinical Biochemistry of Domestic Animals* 4th Ed. San Diego: Academic Press,

1989:546-97.

147. Fairbanks V, Beutler E. Iron metabolism. In Williams WJ, Beutler E, Erslev A, Lichtman MA eds. Haematology. New York: McGraw Hill, 1990:329-32.
148. National Research Council-NRC Minerals. National Research Council-NRC ed. Nutrient Requirements of Dairy Cattle. 7th Ed. Washington: Natl Acad of Scid 2001:105-61.
149. Yılmaz M. Amipler ve yaptığı hastalıklar. In Ustaçelebi ğ, ed. Temel ve Klinik Mikrobiyoloji'de. Ankara: Güneğ Kitapevi, 1999:1209–20.
150. Öncel MH. Romatizmal Kalp Rahatsızlığında Serum Eser Element Seviyelerinin Değerlendirilmesi. Kahramanmarağ Sütçü Ėamam Üniversitesi Tıp Fakültesi Kardiyoloji Anabilim Dalı, Uzmanlık Tezi Kahramanmarağ, 2006.
151. -Burtis CA, Ashwood ER. Tietz Fundamentals Of Clinical Chemistry. Aslan D. Tietz Klinik Kimyada Temel Ėlkeler. Ankara: Palme Yayıncılık, 2005:568-83, 596-601.
152. Thomas C, Thomas L. Biochemical Markers And Hematologic Indices In The Diagnosis Of Functional Iron Deficiency. Clin Chem 2002;48(7):1066-76.
153. Nadadur SS, Srirama K, Mudipalli A. Iron Transport & Homeostasis Mechanisms: Their RoleİĞn Health & Disease. Indian J Med Res 2008;128(4):533-44.
154. Andrews NC. Disorders Of Iron Metabolism. N Engl J Med 1999;341(26):1986-95.
155. Belce A. Mineraller In Onat T, Emerk K, Sözman E. Ėnsan Biyokimyası. Ankara: Palme Yayıncılık, 2006:593-608.
156. Smith JE. Iron metabolism and its diseases, In Kaneko JJ ed. Clinical Biochemistry of Domestic Animals 4th Ed. San Diego: Academic Press, 1989:546-97.
157. Hall JO. Appropriate Methods Of Diagnosing Mineral Deficiencies In Cattle. Tri-State Dairy Nutrition Conference, 2006:25-6.

158. Vallee BL. Zinc: Biochemistry, physiology, toxicology and clinical pathology. *Biofactors* 1998; 1: 31-6.
159. Halsted JA, Smith JC, Irwin MI. A Conspectus of Research on Zinc Requirements of man. *J Nutr* 1974; 104(3): 345-78
160. Berg JM, Shi Y. The galvanization of biology; a growing appreciation for the roles of zinc. *Science* 1996; 271: 1081-5.
161. Underwood JE. Trace elements in human and animal nutrition. *Can J Comp Med Sci* 1956; 20(9): 347.
162. David BM. Trace elements. In Carl AB, Edward RA eds. *Tietz Textbook of Clinical Chemistry*. Philadelphia: W. B. Saunders Company, 1999: 1029-55.
163. Maret W. Oxidative metal release from metallothionein via zinc-thiol/disulfide interchange. *Proc Natl Acad Sci USA* 1994; 9: 237-41.
164. Prasad AS. Diagnostic aproaches to Trace Element Deficiencies. In Chandra RK, ed. *Trace Elements in Nutrition of Children*. New York: Academic Press, 1995; 17-40.
165. Spencer H, Osis D, Kramer L, Norris C. Intake, Excretion, Retention of Zinc in Man. In Prasad AS, ed. *Trace Elements in Human Health and Disease*. New York: Academic Pres, 1996; 1: 345-59.
166. Prasad AS. Zinc in growth and development and spectrum of human zinc deficiency. *J Am Coll Nutr* 1998; 7: 377-84.
167. Moreno PR, Murcia AM, Palacios IF, et al. Coronary composition and macrophage infiltration in atherectomy specimens from patients with diabetes mellitus. *Circulation* 2000; 102: 2180-4.
168. Halsted JA, Ronaghy HA, Mansour H, Amirhakemi GH, Baraket MR, Reinholt F G. Zinc deficiency in man. The shiraz experiment. *American J Med* 1997; 53: 277-80.
169. Rostan EF, DeBuys HV, Madey DL, Pinnell SR. Evidence supporting zinc as an important antioxidant for skin. *Int J Dermatol* 2002; 41(9): 606-11.
170. Prasad AS. Zinc Deficiency. In Prasad AS, ed. *Trace Element in Human Disease*.

New York: Academic Pres, 1995; 573-86.

171. Yanagisawa H. Zinc deficiency and clinical practice--validity of zinc preparations. *Yakugaku Zasshi* 2008; 128(3): 333-9
172. Nancy FK. Overview of zinc absorption and excretion in the human gastrointestinal tract. *J Nutr* 2000; 130: 1374-7.
173. Saner G. Mineraller. In Neyzi O, Ertuğrul T, eds. *Pediatrici*. İstanbul: Nobel Tıp Kitabevi, 1999; 330-40.
174. Cousins RJ. Absorption, transport and hepatic metabolism of copper and zinc. Special reference to metallothionein and ceruloplasmin. *Physiol Rev* 1985; 65: 238-309.
175. Dijkstra M, Kuipers F, Smit EP, Havinga R, Vonk RJ. The role of glutathione in bile secretion of endogenous trace elements in rats. *J Lab Clin Med* 1993; 121: 751-8.
176. Tapiero H, Tew KD. Trace elements in human physiology and pathology: zinc and metallothioneins. *Biomed Pharmacoth* 2003; 57: 399-411.
177. Maureen MB. Zinc deficiency and child development. *Am J Clin Nutr* 1998; 68: 464-9.
178. Michael H. Human zinc deficiency. *J Nutr* 2000; 130: 1344-9.
179. Belce A. Mineraller. In Onat T, Emerk K, Sözmen E, eds. *İnsan Biyokimyası*, Ankara: Palme Yayıncılık, 2006; 593-608
180. Kahraman R. Hayvan beslemede mineral maddeler, metabolizmaları ve önemi. İ.Ü. Veteriner Fakültesi, Hayvan Besleme ve Beslenme Hast. Anabilim Dalı Ders notları 1997: 21-35.
181. Şengül C, Şengül BC, Tuncer O, Dilbaz N. Ellinci yılında lityumun öyküsü. *Klin Psikofarmakol Bül.* 2004, 14:50-56.
182. Özcan E. Akut manide psikofarmakolojik tedavi yaklaşımları. *Klinik Psikiyatri*. 2000, 3:5-13.
183. Zengin M, Tamam L, Karakufl G. Duygudurum düzenleyicilerin kemik metabolizması üzerine etkileri. *Klin Psikofarmakol Bül.* 2009, 19:305-311.

184. Özdem S, Akbaş SH, Gültekin M. Yeni spektrofotometrik lityum ölçüm yönteminin uygulaması ve analitik değerlendirilmesi. *Türk Klinik Biyokimya Dergisi*. 2006, 4(3):101-106.
185. Zwiebel WJ. Technique for extremity venous ultrasound examination. In: Zwiebel W, Pellerito J (eds). *Introduction to Vascular Ultrasonography*. Philadelphia, PA: *Elsevier Saunders*, 2005, 431–447
186. Wiese P, Nonnast-Daniel B. Colour Doppler ultrasound in dialysis access. *Nephrol Dial Transplant* 2004; 19: 1956–1963
187. Venkatesan J, Henrich WL. Anemia, hypertension, and myocardial dysfunction in end-stage renal disease. *Semin Nephrol* 1997;17: 257-69.
188. Harnett JD, Parfrey PS. LV dysfunction in dialysis subjects. In: Henrich W (ed). *Principles and Practices of Dialysis*. Williams and Wilkins, Baltimore 1994;p.334-87
189. Morgan AP. Access to the Circulation. Alfred P.Morgan, MD(Ed): Long –Term Hemodialysis. Second Edition. p:40-64,1973.
190. Dhingra RK, Young EW, Hulbert-Shearon TE et al. Type of vascular access and mortality in U.S. hemodialysis patients. *Kidney Int* 60:1443–1451, 2001
191. Madran H., Özgür B., Kürşat S., Sakarya A., Erhan Y., Aydede H.: Kronik Hemodiyalizde Vasküler Girişimler. *Türkiye Klinikleri J Cardiovascular Surgery* 2001, 2:38-
192. Rooijens PPGM, Tordoir JHM, Stijnen T *et al*. Radiocephalic wrist arteriovenous fistula for hemodialysis: meta-analysis indicates a high primary failure Rate. *Eur J Vasc Endovasc Surg* 2004; 28: 583–589
193. Konner K, Hulbert-Shearon TE, Roys EC, Port FK: Tailoring the initial vascular Access for dialysis patients. *Kidney Int* 2002;62:329-338.
194. Casserly LF, Dember LM: Thrombosis in end-stage renal disease. *Semin Dial* 2003; 16: 245–256.
195. Tessitore N, Mansueto G, Bedogna V, Lipari G, Poli A, Gammara L, Baggio E, Morana G, Loschiavo C, Laudon A, Oldrizzi L, Maschio G: A prospective controlled trial on effect of percutaneous transluminal angioplasty on

- functioning arteriovenous fistulae survival. *J Am Soc Nephrol* 2003; 14: 1623–1627.
196. Shigeo T, Yoshiro N, Mayumi D, et al. Fibrinogen, coagulation factor VII, tissue plasminogen activator inhibitor -1, and lipid as cardiovascular risk factor in chronic hemodialysis and continuous ambulatory periton dialysis patients. *Am J Kidney Dis* 1996;27 (6): 848-854.
 197. Shemin D, Lapane KL, Bausserman L, et al. Plasma total homocysteine and hemodialysis access thrombosis: A prospective study. *J Am Soc Nephrol* 1999;10:1095- 1099.
 198. Lok CE, Oliver MJ, Su J, Bhola C, Hannigan N, Jassal SV: Arteriovenous fistula outcomes in the era of the elderly dialysis population. *Kidney Int* 67: 2462–2469, 2005.
 199. Allon M, Robbin ML. Increasing arteriovenous fistulas in hemodialysis patients: problems and solutions. *Kidney Int* 2002; 62: 1109–1124.
 200. Charmaine E. Lok, Michael Allon, Louise Moist, Matthew J. Oliver, Hemal Shah, and Deborah Zimmerman. Risk Equation Determining Unsuccessful Cannulation Events and Failure to Maturation in Arteriovenous Fistulas (REDUCE FTM I). *J Am Soc Nephrol* 17:3204-12.
 201. Dixon BS. Why don't fistulas mature? *Kidney Int* 2006 Oct;70(8):1413-22.
 202. Paletta CE, Huang DB, Fiore AC, Swartz MT, Rilloraza FL, Gardner JE. Major leg wound complications after saphenous vein harvest for coronary revascularization. *Ann Thorac Surg* 2000;70:492-7.
 203. Demirkılıç U, Kuralay E, Yılmaz AT, et al: Snuffbox bölgesinde farklı anastomoz teknikleri ile yapılan arteriovenöz fistüllerin karşılaştırılması. *Türk Göğüs Kalp Damar Cerrahisi Dergisi*. 2000 ; Cilt 8-Sayı-2, 638- 640.
 204. Tordoir J, Canaud B, Haage P, Konner K, Basci A, Fouque D, et al. EBPG on vascular access. *Nephrol Dial Transplant* 2007 May;22 Suppl 2:ii88-117.
 205. Beathard GA, Arnold P, Jackson J, et al. Physician operators forum of RMS lifeline. Aggressive treatment of early fistula failure. *Kidney Int* 2003;64(4):1487–94.

206. Vassalotti JA, Falk A, Cohl ED et al. Obese and non-obese hemodialysis patients have a similar prevalence of functioning arteriovenous fistula using preoperative vein mapping. *Clin Nephrol* 2002; 58: 211–214
207. Chan S, Gerson B, Reitz RE, Sadjadi SA: Technical and clinical aspects of spectrometric analysis of trace elements in clinical samples. *Clin Lab Med* 18:615–629, 1998
208. Arık N. (Ed). (1997) Kronik Böbrek Yetmezliği. *Nefroloji Seminerleri-4. Sanofi Yayınları*, 1-118
209. Muirhead N., (1992) Mitton R. Use of bone char as an adsorbent in preparation of water for dialysis. *ASAIO Trans* **38**, 334–337.
210. Smythe WR, Alfrey AC, Craswell PW, Crouch CA, Ibels LS, Kubo H, Nunnelley LL, Rudolph H. Trace element abnormalities in chronic uremia. *Ann Intern Med* 1982; 96:302–310.
211. Stadman E.R., Oliver C.N. (1991) Metal catalyzed oxidation of proteins: Physiological consequences. *J Biol Chem* **266**, 2005-2008.
212. Çavdar C., Camsari T., Semin L., and et al. (1997) Lipid peroxidation and antioxidant activity in chronic haemodialysis patients treated with recombinant human erythropoietin. *Scand J Urol Nephrol* **31**, 371-375.
213. Boaz M., Matas Z., Biro A. and et al. (1999) Comparison of hemostatic factors and serum malondialdehyde as predictive factors for cardiovascular disease in hemodialysis patients. *Am J Kidney Dis* **34**, 438-444.
214. Krachler M., Wirnsberger G. H., (2000) Long-term changes of plasma trace element concentrations in chronic hemodialysis patients. *Blood Purif.* 18, 138-143.
215. Oster O, Schmiedel G, Prellwitz W, The organ distribution of selenium in German adults. *Biol Trace Elem Res* 1988;15:23-45
216. Requests for reprints should be addressed to Dr. Henry A. Moses, Department of Biochemistry and Nutrition, Meharry Medical College, Nashville, TN 37208. *Journal Of The National Medical Association*, Vol. 71, No. 3, 1979.
217. Duthie, G.G., Wahle, K.W.J. and James, W.P.T. 1989. Oxidants, antioxidants and

cardiovascular disease. *Nutr. Res. Rev.* 2; 51-62

218. Otten JJ, Hellwig JP, Meyers LD (eds): *Dietary Reference Intakes: The Essential Guide to Nutrient Requirements*. Washington, DC: The National Academies Press, 2006:530–541
219. Prasad AS, Brewer GJ, Schoomaker EB, Rabbani P: Hypocupremia induced by zinc therapy in adults. *JAMA* 240:2166–2168, 1978
220. Kitchin KT, Ahmad S: Oxidative stress as a possible mode of action for arsenic carcinogenesis. *Toxicol Lett* 137:3–13, 2003
221. Degiannis D, Czarnecki M, Donati D, Homer L, Eisinger RP, Raska K JR, Raskova J. Normal T lymphocyte function in patients with end-stage renal disease hemodialyzed with “high-flux” polysulphone membranes. *Am J Nephrol* 1990; 10:276–282.
222. Raskova J, Ghobrial J, Czerwinski DK, Shea SM, Eisinger RP, Raska K JR. B cell activation and immunoregulation in end-stage renal disease patients receiving hemodialysis. *Arch Int Med* 1987; 147:89–93.

T.C.
ERCIYES ÜNİVERSİTESİ
TIP FAKÜLTESİ DEKANLIĞI'NA

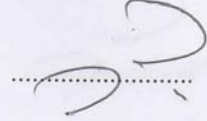
Dr. Mahmut BİÇER'e ait "KRONİK BÖBREK YETMEZLİKLİ HASTALARDA VASKÜLER AKSES İÇİN OLUŞTURULAN RADİOSEFALİK ARTERİOVENÖZ FİSTÜLLERİN KLİNİK OLGUNLAŞMASINDA AĞIR METALLERİN ROLÜ" adlı çalışma, jürimiz tarafından Kalp Damar Cerrahisi Anabilim Dalı Tıpta Uzmanlık Tezi olarak kabul edilmiştir.

Tarih: 27/6/2012

İmza

Başkan

Prof. Dr. H. Cevdet Kahraman



Üye

Prof. Dr. H. Kutay Tapdevir



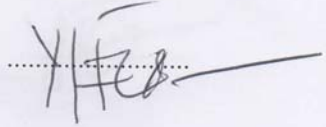
Üye:

Prof. Dr. Ö. Naci Eurogulları



Üye

Prof. Dr. Yigit F. Akcaali



Üye

Prof. Dr. Abdurrahman Oguzhan

