



RENAL BOZUKLUKLARDA PROTEİN OKSİDASYONU

Canhan Merve TOKAR

**YÜKSEK LİSANS TEZİ
BİYOKİMYA ANABİLİM DALI**

**GAZİ ÜNİVERSİTESİ
SAĞLIK BİLİMLERİ ENSTİTÜSÜ**

OCAK 2015

Canhan Merve TOKAR tarafından hazırlanan “Renal Bozukluklarda Protein Oksidasyonu ” adlı tez çalışması aşağıdaki jüri tarafından OY BİRLİĞİ / OY ÇOKLUĞU ile Gazi Üniversitesi Gazi Üniversitesi Biyokimya Anabilim Dalında YÜKSEK LİSANS TEZİ olarak kabul edilmiştir.

Danışman: Yard. Doç. Dr. Aysun HACIŞEVKİ
Biyokimya Anabilim Dalı, Gazi Üniversitesi

Bu tezin, kapsam ve kalite olarak Yüksek Lisans Tezi olduğunu
onaylıyorum/onaylamıyorum

Başkan : Prof. Dr. Meral TORUN
Biyokimya Anabilim Dalı, Gazi Üniversitesi

Bu tezin, kapsam ve kalite olarak Yüksek Lisans Tezi olduğunu
onaylıyorum/onaylamıyorum

Üye : Doç. Dr. Aylin SEPİCİ DİNÇEL
Tıp Fakültesi Biyokimya Anabilim Dalı, Gazi Üniversitesi

Bu tezin, kapsam ve kalite olarak Yüksek Lisans Tezi olduğunu
onaylıyorum/onaylamıyorum

Tez Savunma Tarihi: 30/01/2015

Jüri tarafından kabul edilen bu tezin Yüksek Lisans Tezi olması için gerekli şartları yerine getirdiğini onaylıyorum.

Doç. Dr. Ufuk KOCA ÇALIŞKAN
Sağlık Bilimleri Enstitüsü Müdürü

ETİK BEYAN

Gazi Üniversitesi Fen Bilimleri Enstitüsü Tez Yazım Kurallarına uygun olarak hazırladığım bu tez çalışmada;

- Tez içinde sunduğum verileri, bilgileri ve dokümanları akademik ve etik kurallar çerçevesinde elde ettiğimi,
- Tüm bilgi, belge, değerlendirme ve sonuçları bilimsel etik ve ahlak kurallarına uygun olarak sunduğumu,
- Tez çalışmada yararlandığım eserlerin tümüne uygun atıfta bulunarak kaynak gösterdiğimi,
- Kullanılan verilerde herhangi bir değişiklik yapmadığımı,
- Bu tezde sunduğum çalışmanın özgün olduğunu,

bildirir, aksi bir durumda aleyhime doğabilecek tüm hak kayıplarını kabullendiğimi beyan ederim.

Canhan Merve TOKAR

30/01/2015

RENAL BOZUKLUKLARDA PROTEİN OKSİDASYONU
(Yüksek Lisans Tezi)

Canhan Merve TOKAR

GAZİ ÜNİVERSİTESİ
SAĞLIK BİLİMLERİ ENSTİTÜSÜ
Ocak 2015

ÖZET

Serbest radikal, bir veya daha fazla çift ortaklanmamış elektron içeren moleküllere verilen isimdir. Reaktif oksijen türlerinin büyük kısmını serbest radikaller oluşturmaktadır. Oksidatif stres sonucu oluşan çeşitli serbest radikaller ve singlet oksijen ile hidrojen peroksit gibi radikal olmayan ara ürünlere genel olarak reaktif oksijen türleri denir. Oksijen molekülleri yaşam için vazgeçilmez olmakla birlikte, metabolizma sırasında serbest radikal kaynağı olarak bilinen ve son derece reaktif olan ara ürünler oluşur. Reaktif oksijen türleri olarak bilinen bu moleküller lipit, protein ve DNA gibi hücre bileşenlerine zarar verir. Aerobik organizmalarda serbest radikal oluşumunu kontrol altında tutmak ve bu moleküllerin zararlı etkilerine engel olmak üzere antioksidan savunma sistemleri gelişmiştir. Ancak bazı durumlarda mevcut antioksidan savunma sistemi serbest radikallerin etkisini tamamen önleyemez ve oksidatif stres olarak adlandırılan durum ortaya çıkar. Vücutta birikmiş üre gibi zararlı maddelerin ve aşırı suyun bir membran aracılığı ile vücuttan uzaklaştırılması işlemine diyaliz denmektedir. Hemodiyaliz ve periton diyaliz, son dönem böbrek yetmezliği olan hastalarda en yaygın olarak kullanılan replasman tedavileridir. Çalışmamız, hemodiyaliz tedavisi gören 55 kişi ve periton diyaliz tedavisi gören 30 kişiden oluşan böbrek yetmezliği tanısı almış toplam 85 (55 erkek ve 30 kadın) hasta ile 30 (24 kadın ve 6 erkek) sağlıklı bireyden oluşmuştur. Çalışmamızda hasta grubunun protein oksidasyonu belirteçleri olan protein karbonil ve ileri oksidasyon protein ürünleri, lipid peroksidasyon belirteci olan malondialdehit ve total antioksidan kapasite düzeyleri ölçülerek kontrol grubuna göre karşılaştırması yapılmıştır. Serum malondialdehit ve total antioksidan kapasite düzeyleri spektrofotometrik olarak, protein karbonil ve ilerioksidasyon protein ürünü düzeyleri ise kit kullanılarak tayin edilmiştir. İstatistiksel analizlerin tümünde $p < 0,05$ değeri istatistiksel olarak anlamlı kabul edilmiştir.

Bilim Kodu : 1010.1

Anahtar Kelimeler : Hemodiyaliz, Periton diyaliz, MDA, PCO, AOPP, Total antioksidan kapasite, protein oksidasyonu, lipid peroksidasyonu

Sayfa Adedi : 81

Danışman : Yrd. Doç. Dr. Aysun HACIŞEVKİ

PROTEIN OXIDATION in RENAL RESORDER
(M. Sc. Thesis)

Canhan Merve TOKAR

GAZİ UNIVERSITY
INSTITUTE OF HEALTH SCIENCES
January 2015

ABSTRACT

Free radical is the molecules containing one or more uncoupled electron. Free radicals are among most of the reactive oxygen species. Produced by oxidative stress various free radicals and non-radical intermediate products like singlet oxygen and hydrogen peroxide are generally called reactive oxygen species. Although oxygen molecules are essential for life during metabolism known as free-radical source and highly reactive intermediates are produced. These molecules that are known as reactive oxygen species damage cell components such as lipid, protein and DNA. Aerobic organisms have been developed antioxidant defense systems in order to control the formation of free radicals and prevent the harmful effects of these molecules. However in some cases present antioxidant defense system not abolish the effect of the free radicals and condition called as oxidative stress occurs. Harmful substances such as urea and excess water accumulated in the body are removed by process called dialysis via membrane. Hemodialysis and peritoneal dialysis are most commonly used replacement therapy with end-stage renal failure patients. Our study consisted of 85 people (55 male and 30 female) had been diagnosed with kidney failure and taking hemodialysis treatment and 30 healthy individuals (24 female and 6 male). In our study markers of protein oxidation proein carbonyl and increased level of advanced oxidation products, marker of lipid peroxidation malondialdehyd and total antioxidant capacity levels of patients measured and compared to the control group. Serum malondialdehyd and total antioxidant capacity levels measured spectrophotometrically, protein carbonyl and increased level of advanced oxidation products levels measured by using the kit. In all statistical analysis $p < 0,05$ was considered statistically significant.

Science Code : 1010. 1

Key Words : Hemodialysis, Peritoneal Dialysis, Malondialdehyd, protein carbonyl,
increased level of advanced oxidation products, Total antioxidant capacity
protein oxidation, lipid peroxidation

Page Number : 81

Supervisor : Assist. Prof. Dr. Aysun HACIŞEVKİ

TEŞEKKÜR

Yüksek lisans eğitimime başladığım ilk günden itibaren bugüne kadar geçen zaman dilimi içerisinde bitmek bilmeyen enerjisi ile beni her zaman motive eden, engin bilgi ve tecrübesini paylaşarak yol gösteren, bana yardımcı olan, öğrencisi olmaktan gurur duyduğum Danışman hocam Yrd. Doç. Dr. Aysun HACIŞEVKİ'ye, deneysel çalışmalarım sırasında ihtiyaç duyduğum desteği hiç esirgemeyen, sıcak ve dostça yaklaşımı ile zamanını bana ayıran Burcu BABA' ya, her anımda yanımda olan, her türlü sorunuma çözüm bulan, benim kahrımı sabırla çeken, yüksek lisans eğitimime başlamamı sağlayıp beni sonuna kadar destekleyen, en zor zamanlarımda beni yalnız bırakmayan ve beni karşılıksız seven sevgili babam Sebahaddin TOKAR'a, annem Meryem TOKAR' a ve kardeşim Suphiye Feyza TOKAR'a teşekkürü bir borç bilirim.

İÇİNDEKİLER

	Sayfa
ÖZET	iv
ABSTRACT.....	v
TEŞEKKÜR.....	vi
İÇİNDEKİLER	vii
ÇİZELGELERİN LİSTESİ.....	ix
ŞEKİLLERİN LİSTESİ.....	xii
KISALTMALAR LİSTESİ.....	xiii
1. GİRİŞ.....	1
2. GENEL BİLGİLER.....	3
2.1. Serbest Radikaller	3
2.1.1. Serbest radikal kaynakları	3
2.1.2. Reaktif oksijen türlerinin özellikleri.....	5
2.2. Protein Oksidasyonu.....	7
2.2.1. Protein oksidasyonu ve karbonil bileşikleri.....	7
2.2.2 Protein ana yapısının oksidasyonu ve peptid bağlarının kırılması.....	8
2.2.3. Sülfür içeren amino asitlerin tiyol gruplarının oksidasyonu.....	9
2.2.4. Nitrotirozin oluşumu.....	10
2.3. Antioksidan Savunma Sistemleri.....	11
2.3.1. Antioksidanların sınıflandırılması.....	12
2.4. Lipid Peroksidasyonu.....	12
2.5. Renal Bozukluklarda Protein Oksidasyonu.....	15
2.6. Böbrek Yetmezliği.....	16
2.6.1. Kronik böbrek yetmezliği.....	16
2.7. Diyaliz.....	21
2.7.1. Hemodiyaliz.....	21
2.7.2. Periton diyaliz.....	23

2.8. Renal Transplantasyon.....	24
2.9. Parathormonun Diyalize Etkisi.....	24
3. GEREÇ VE YÖNTEMLER	27
3.1. Kullanılan Kimyasal Maddeler.....	27
3.2. Kullanılan Araç ve Gereçler.....	27
3.3. İstatistiksel Analiz.....	27
3.4. Kullanılan Yöntemler.....	28
3.4.1. Protein Karbonil.....	28
3.4.2. İleri oksidasyon protein ürünü.....	29
3.4.3. Malondialdehit Seviyesi Tayin Yöntemi.....	29
3.4.4. Total Antioksidan Kapasite Yöntemi.....	33
4. BULGULAR.....	39
4.1. Hasta ve Kontrol Gruplarının Tanımı ve Özellikleri.....	39
4.1.1. Kontrol grubu.....	39
4.1.2. Hasta grubu.....	39
5. TARTIŞMA.....	65
6. SONUÇ VE ÖNERİLER.....	73
KAYNAKLAR.....	75
ÖZGEÇMİŞ.....	80

ÇİZELGELERİN LİSTESİ

Çizelge	Sayfa
Çizelge 2.1. Reaktif oksijen türlerinin ekzojen ve endojen kaynakları.....	5
Çizelge 3.1. PCO standartlarının konsantrasyona karşılık gelen absorbands değerleri....	26
Çizelge 3.2. AOPP standartlarının konsantrasyona karşılık gelen absorbands değerleri...	27
Çizelge 3.3. MDA standartlarının konsantrasyona karşılık gelen absorbands değerleri....	29
Çizelge 3.4. Serum MDA düzeylerinin tekrarlanabilirliği.....	30
Çizelge 3.5. Serum MDA düzeylerinin doğruluğu ve % verim hesabı	31
Çizelge 3.6. Standartların konsantrasyona karşılık gelen % inhibisyon değerlendirmesi.	32
Çizelge 3.7. Total antioksidan kapasite düzeylerinin tekrarlanabilirliği	33
Çizelge 3.8. TAK düzeylerinin doğruluğu ve % verim hesabı.....	34
Çizelge 4.1. HD ve PD gruplarının biyokimya değerleri	35
Çizelge 4.2. HD öncesi ve sonrası PD gruplarının kreatinin, potasyum ve BUN değerleri	36
Çizelge 4.3. Total hasta ve kontrol grubu oksidatif stres parametrelerinin karşılaştırılması.....	36
Çizelge 4.4. Total hasta ve kontrol grubu biyokimya parametrelerinin karşılaştırılması	37
Çizelge 4.5. Hemodiyaliz öncesi hasta grubu ve kontrol grubunun oksidatif stres parametrelerinin karşılaştırılması	38
Çizelge 4.6. Hemodiyaliz sonrası hasta grubu ve kontrol grubu oksidatif stres parametrelerinin karşılaştırılması.....	38
Çizelge 4.7. HD tedavisi alan hasta grubunun HD öncesi ve sonrası oksidatif stres parametrelerinin karşılaştırılması.....	39
Çizelge 4.8. HD tedavisi alan hasta grubunun HD öncesi ve sonrası parametreleri karşılaştırılması.....	39
Çizelge 4.9. Periton diyaliz hasta grubu ve kontrol grubu oksidatif stres parametrelerinin karşılaştırılması.....	40
Çizelge 4.10. . HD öncesi hasta grubu ve PD alan hasta grubunun oksidatif stres parametrelerinin karşılaştırılması.....	40
Çizelge 4.11. HD sonrası hasta grubu ve PD alan hasta grubunun oksidatif stres parametrelerinin karşılaştırılması.....	41

Çizelge	Sayfa
Çizelge 4.12. Yaşa göre hemodiyaliz öncesi hasta grubunun oksidatif stres parametreleri karşılaştırılması.....	42
Çizelge 4.13. Yaşa göre hemodiyaliz sonrası hasta grubunun oksidatif stres parametreleri karşılaştırılması.....	43
Çizelge 4.14. Yaşa göre periton diyaliz hasta grubunun oksidatif stres parametreleri karşılaştırılması.....	44
Çizelge 4.15. Cinsiyete göre hemodiyaliz öncesi hasta grubunun oksidatif stres parametrelerinin karşılaştırılması.....	45
Çizelge 4.16. Kontrol grubunun cinsiyete göre oksidatif stres parametrelerinin karşılaştırılması.....	46
Çizelge 4.17. Parathormon düzeylerine göre hemodiyaliz hasta grubunun oksidatif stres parametrelerinin karşılaştırılması.....	47
Çizelge 4.18. Parathormon düzeylerine göre periton diyaliz hasta grubunun oksidatif stres parametrelerinin karşılaştırılması.....	48
Çizelge 4.19. Total hasta grubunun oksidatif stres parametreleri arasındaki korelasyon.....	49
Çizelge 4.20. Kontrol grubunun oksidatif stres parametreleri arasındaki korelasyon.....	49
Çizelge 4.21. Total hasta grubunun biyokimya parametreleri arasındaki korelasyon...	50
Çizelge 4.22. Kontrol grubunun biyokimya parametreleri arasındaki korelasyon.....	52
Çizelge 4.23. Total hasta grubunun oksidatif stres parametreleri ve biyokimya parametreleri arasındaki korelasyon.....	53
Çizelge 4.24. Kontrol grubunun oksidatif stres parametreleri ve biyokimya parametreleri arasındaki korelasyon.....	54
Çizelge 4.25. Hemodiyaliz öncesi hasta grubunun oksidatif stres parametreleri arasındaki korelasyon.....	55
Çizelge 4.26. Hemodiyaliz hasta grubunun biyokimya parametreleri arasındaki korelasyon.....	56
Çizelge 4.27. Hemodiyaliz öncesi hasta grubu oksidatif stres parametreleri ve biyokimya parametreleri arasındaki korelasyon.....	57
Çizelge 4.28. Periton diyaliz tedavisi alan hasta grubunun oksidatif stres parametreleri arasındaki korelasyon.....	58

Çizelge	Sayfa
Çizelge 4.29. Periton diyaliz tedavisi alan hasta grubunun biyokimya parametreleri arasındaki korelasyon.....	59
Çizelge 4.30. Periton diyaliz tedavisi alan hasta grubu oksidatif stres parametreleri ve biyokimya parametreleri arasındaki korelasyon.....	60

ŞEKİLLERİN LİSTESİ

Şekil	Sayfa
Şekil 2.1. Proteinin ana yapısının oksidasyonu ve peptid bağlarının kırılması	9
Şekil 2.2. Sülfür içeren aminoasitlerin tiyol gruplarının oksidasyonu.....	10
Şekil 2.3. Peroksinitrit oluşumu.....	10
Şekil 2.4. Tirozin ve nitrotirozin oluşumu	11
Şekil 2.5. Hücre zarlarındaki peroksidasyon olayının aşamaları	14
Şekil 3.1. PCO kalibrasyon grafiği	27
Şekil 3.2. AOPP kalibrasyon grafiği.....	28
Şekil 3.3. MDA kalibrasyon grafiği.....	29
Şekil 3.4. TAK kalibrasyon grafiği.....	33

SİMGELER VE KISALTMALAR

Bu çalışmada kullanılmış simgeler ve kısaltmalar, açıklamaları ile birlikte aşağıda sunulmuştur.

Simgeler	Açıklamalar
ABTS	2,2-azino-bis(3-etilbenzoitazolin-6-sülfonikası)
Cu	Bakır
Fe	Demir
HCL	Hidroklorik asit
H₂O	Su
H₂O₂	Hidrojen peroksit
HOCl	Hipokloröz
KCL	Potasyum klorür
Na₂HPO₄	Disodyum hidrojen fosfat
NO	Nitrik oksit
NaCl	Sodyum klorür
O₂	Süperoksit
OH	Hidroksil
ONOO	Peroksinitrit
PBS	Phosphate buffer saline
SH	Tiyol
TBA	2-Tiyobarbitürik asit
TCA	Trikloroasetik asit

Kısaltmalar	Açıklamalar
ALT	Alanin amino transferaz
ALP	Alkalen fosfataz
AOPP	İleri oksidasyon protein ürünleri
BUN	Kan üre azotu
GFR	Glomerüler filtrasyon hızı
KBY	Kronik Böbrek Yetmezliği
Hb	Hemoglobin
HD	Hemodiyaliz
MDA	Malondialdehit
NKF	Ulusal Böbrek Vakfı
PCO	Protein Karbonil

Kısaltmalar**PD****PMNL****PTH****ROT****SAPD****SDBY****SOD****TAK****Açıklamalar**

Periton diyaliz

Polimorfonükleer lökositler

Parathormon

Reaktif Oksijen türleri

Sürekli Ayaktan Periton diyaliz

Son Dönem Böbrek Yetmezliği

Süperoksit dismutaz

Total Antioksidan Kapasite

1.GİRİŞ

İnsan yaşamı için oksijen çok önemli olmasına karşın normal metabolizma sırasında üretilen bazı reaktif oksijen türleri vücuda yoğun zararlar vermektedirler [1] . Reaktif oksijen türlerinin çoğunu serbest radikaller oluşturur ve normal oksijen molekülüyle karşılaştırıldığında, kimyasal reaktivitesi daha yüksek olan oksijen formlarıdır [1-6] . Serbest radikaller, dış atomik orbitallerinde bir veya daha fazla çift oluşturmamış elektron içeren yüksek enerjili, stabil olmayan bileşiklerdir [1-6]. Oksidatif stres reaktif oksijen türlerinin oluşumu ve antioksidan savunma mekanizmaları arasındaki dengesizlik olarak tanımlanmaktadır [7] . Oksidatif stres sonucu oluşan çeşitli serbest radikaller ve singlet oksijen ile hidrojen peroksit gibi radikal olmayan ara ürünlere genel olarak reaktif oksijen türleri (ROT) denir [3] .

Serbest radikaller birçok metabolik sürece katılırlar. Bu radikaller proteinler, yağ asitleri, karbohidratlar ve nükleotidler gibi molekülleri okside ederek hasara neden olurlar. Aynı zamanda aterosklerozis, kardiyovasküler hastalıklar, serebral doku hasarları, enfeksiyonlar ve yaşlanma sürecindeki bazı hastalıklarda rol oynarlar [8,9] .

Serbest radikaller aminoasitler, peptitler ve proteinlerden hidrojen koparma, substrattan redüksiyon veya oksidasyon yoluyla elektron transferi, dimerizasyon gibi reaksiyonlara girerler. Serbest radikal aracılı protein hasarı da bu şekilde meydana gelmiş olur [8] . Protein karbonil (PCO) ürünleri ROT'un proteinlerle etkileşimi sonucunda oluşan çok sayıda protein kalıntısında (histidin, prolin, arjinin ve lizin gibi) veya peptid omurgasında oluşan hasar sonucunda oluşur. Protein oksidasyon belirteci olan ileri oksidasyon protein ürünlerinin (AOPP) ise protein hasarının saptanmasında güvenilir bir belirteç olduğu düşünülmektedir [8] .

Hücrel komponentlere en çok zarar veren reaksiyonlardan biri de lipid peroksidasyonudur [4-6] . Oksidasyona uğrayan lipidler, serbest radikal oluştururlar ve hücrel makromoleküllere zarar verebilirler [4-6] .

Canlı hücrelerde bulunan okside olabilecek karbohidrat, protein, lipid ve DNA gibi makromoleküllerin oksidasyonunu geciktirebilen veya önleyen [2] ; serbest radikalleri yakalama ve stabilize etme kabiliyetine sahip maddelere antioksidanlar ve bu olaya antioksidan savunma denir [1] .

Kronik böbrek yetmezliği olan hastalarda artmış oksidatif stresin renal hasarın hem nedeni hem de sonucu olabileceği öne sürölmektedir. Hemodiyaliz ve sürekli ayaktan periton diyaliz son dönem böbrek yetmezliği hastalarının tedavisinde en yaygın kullanılan replasman tedavileridir. Hemodiyaliz ya da periton diyalizli üremik hastalarda renal replasman tedavinin oksidatif strese katkıda bulunduğu ve bu hastalarda antioksidan düzeylerini azalttığı öne sürölmektedir [7] .

Çalışmamızda böbrek yetmezliği tanısı almış, hemodiyaliz ve periton diyaliz tedavisi gören hastalarda protein oksidasyonunun belirteçleri olan protein karbonil, ileri oksidasyon protein ürünleri, lipid peroksidasyon göstergesi olan malondialdehit (MDA) ve total antioksidan kapasite (TAK) düzeyleri spektrofotometrik yöntem esasına dayanarak ölçölmüş ve renal yetmezlik patogenezinde oksidatif stresin rolünün araştırılması amaçlanmıştır.

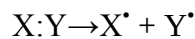
2. GENEL BİLGİLER

2.1. Serbest Radikaller

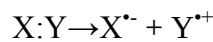
Serbest radikallerin büyük çoğunluğu in vivo olarak üretilir ve aminoasitler, yağ asitleri, karbonhidratlar ve nükleotitler gibi birçok biyolojik molekülü okside edebilirler [7,8] .

Serbest radikaller 3 yolla ortaya çıkar;

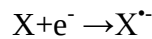
1.Kovalent bağ taşıyan normal bir molekülün homolitik yıkımı sonucu her bir parçada ortak elektronlardan biri kalması koşuluyla oluşurlar [4-6] .



2.Normal bir molekülden tek bir elektronun eksilmesi ya da bir molekülün heterolitik olarak bölünmesi ile oluşurlar. Heterolitik bölünmede kovalent bağ oluşturan her iki elektron, atomlardan birisinde kalır [4-6] .



3.Normal bir moleküle tek bir elektronun eklenmesi ile oluşurlar [4-6] .



Vücutta üretilen radikaller her zaman zararlı madde değildirler. Zararlı etkilerinin yanında vücut için gerekli birçok fonksiyonun gerçekleşmesinde önemli rol oynarlar. Biyokimyasal tepkimelerde moleküler oksijenin kullanılabilmesi için reaktif formlara çevrilmesi zorunludur, hücre farklılaşması, mikroorganizmalara karşı savunma, steroid yapıda çok sayıdaki bileşiğin üretimi, ksenobiyotiklerin detoksifikasyonu çok sayıda oksidaz ve hidroksilaz enzimlerinin etkileri ve sitotoksik etkilere sahip hücrelerin fonksiyonlarında kullanılırlar [4-6] .

2.1.1. Serbest radikal kaynakları

İnsanlar aerobik metabolizmaya sahip oldukları için hayatları boyunca potansiyel serbest radikal üreticisi konumundadırlar. Birçok sistem ve metabolizma üzerine etkili olan serbest radikaller normal metabolik olaylar sırasında ortaya çıkabildikleri gibi çok çeşitli dış etkenlere bağlı olarak da oluşabilirler [9-14] .

Endojen kaynaklar

Güçlü bir ROT kaynağı olarak solunum zinciri gösterilebilir[9-14]. Oksidatif strese karşı mitokondriyal yapılar çok duyarlıdır [14]. Mitokondri aerobik solunumun bir sonucu olarak O_2 tüketir, H_2O üretmek için O_2 'ni birbirini izleyen basamaklarla indirger[15] . Bu işlem süresi boyunca bazı elektronlar elektron transport zincirinden kaçarlar[3] ve $O_2^{\bullet-}$, $OH^{\bullet}$ veya H_2O_2 üretmek için oksijen ile etkileşime girerler [16] .

ROT'un diğer bir endojen kaynağını enzimler oluşturur, kendi aktivitelerinin yan ürünü olarak birçok enzim, ROT üretir.

Hücrel reaktif oksijen türlerinin endojen kaynakları nötrofiller, eosinofiller ve makrofajlardır [17,18] .

Ekzojen Kaynaklar

ROT'un en önemli ekzojen kaynağını canlı organizmaların iyonize[19,20] ve iyonize olmayan ışımaya maruz kalması oluşturmaktadır[10,21,22] . Serbest radikallerin oluşmasında iyonize ışınlar (X ve λ ışınları gibi) büyük rollere sahiptirler. Serbest radikallerinin oluşmasını etkileyen ışınımlar su ve oksijenin varlığına ihtiyaç duymaktadır [16] . İyonize ışımadan reaktif türler oluşur ve en fazla oluşan reaktif tür suyun radyolizinden oluşan hidroksil radikalidir [16,20,23].

Fotokimyasal hava kirliliğinin önemli bileşeni ozondur. Ozon; biyolojik molekülleri direkt oksitleyebilir, fizyolojik pH da su ile reaksiyona girerek hidroksil radikallerini oluşturur [24] . Bunlara ek olarak ozon; glutatyon peroksidaz, süperoksit dismutaz ve katalaz gibi antioksidan enzimlerin inaktivasyonuna neden olur [16] .

Çizelge 2.1. Reaktif oksijen türlerinin ekzojen ve endojen kaynakları

ENDOJEN KAYNAKLAR	EKZOJEN KAYNAKLAR
• Elektron transport sistemi • İmmun sistem aktivasyonu ve fagositoz • Ağır egzersiz • Oksidaz enzim sistemleri • Otooksidasyon reaksiyonları • Çeşitli hastalıklar (enfeksiyonlar, kalp hastalığı, mental bozukluk vb...) • Metabolizma (örneğin mitokondri) • Hücreler (örneğin nötrofiller)	• Hava kirliliği ve sigara • Çeşitli kimyasallar: Asbest, CCl₄ • γ-ışınması • UV, ısı ve stres gibi nedenler • Ultrason • İlaçlar • Gıda • Kirletici maddeler • Ksenobiyotikler • Toksinler

2.1.2. Reaktif oksijen türlerinin özellikleri

Oksidatif fosforilasyon sayesinde aerobik organizmalar, anaerobik organizmalara oranla daha fazla enerji üretebilme yeteneğindedirler. Aerobik metabolizmanın en kötü özelliği hücre içinde ROT oluşumu için sürekli bir ortam oluşturmalarıdır[3] . Oksijenin metabolize edildiği aerobik canlılarda oksijen bulunan bir ortamda daima radikal üretimi gerçekleşir [4-6] .

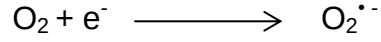
Süperoksit Radikali

Oksijen metabolizmasının ilk ara ürünü, devamlı olarak enzimatik mekanizmalarla önemli derecede üretilen radikallerdir ve biyolojik sistemlerde tanıdığımız diğer bütün önemli radikaller ile radikal yapıda olmayan reaktif türlerin oluşumunu başlatabilecek özelliktedirler [4,5,6] . Oksidatif stres sonucu en çok oluşan ROT, süperoksit (O₂) anyonudur. Hatta süperoksit (O₂) radikali temel radikallerden sayılabilir [3,4,5,6] .

Süperoksit anyonu aerobik metabolizmanın normal birer yan ürünü olarak veya dış faktörlerin etkisiyle üretilirler (radyasyon, ağır metaller gibi) .

Hem çevresel etkenler ile hem de organizmalardaki enzimatik ve enzimatik olmayan tepkimelerle en çok ve en kolay oluşan oksijen radikali, $O_2^{\bullet-}$ dir [4,5,6] .

Süperoksit radikali oksijen molekülüne bir elektronun eklenmesi ile oluşur [4,5,6] .

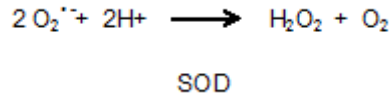


$O_2^{\bullet-}$ ' in en önemli kaynağı polimorfonüveli lokositler (PMNL) dir. Hücre içi $O_2^{\bullet-}$ için temel kaynak mitokondridir. Solunum zincirindeki taşıyıcılardan devamlı olarak elektron çıkışı olmakta ve elektronlar direkt moleküler oksijene geçer ve onu $O_2^{\bullet-}$ 'ye dönüştürürler. Normal hücrelerde oksijenin yaklaşık olarak %1-5'i $O_2^{\bullet-}$ 'ye dönüştürülür [24] .

$O_2^{\bullet-}$ oluşumuna yol açan en önemli dış etken sigara dumanı ve iyonize radyasyon dur. Süperoksit anyonu zarlardan hızlı bir şekilde geçemeyeceği için tek başına reaktif bir ara ürün olamaz ve fizyolojik pH'da dismutasyona uğrar [3] .

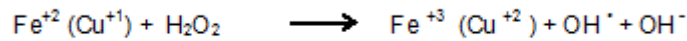
Hidrojen Peroksit

$O_2^{\bullet-}$ üreten herhangi bir sistem aynı zamanda H_2O_2 açığa çıkarır [26] . Hidrojen Peroksit zayıf bir ROT dur [3,4,5,6] .



Bu reaksiyon Süperoksit dismutaz (SOD) enzimi ile katalizlenir ve sonuç olarakta hidrojen peroksit (H_2O_2) ve O_2 açığa çıkmaktadır. Bunlar daha kuvvetli reaktif oksijen türleridir [3-6] .

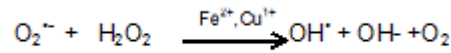
H_2O_2 ; kısmen indirgenmiş metaller (Fe^{+2} veya Cu^{+1} gibi) ile Fenton reaksiyonu olarak bilinen reaksiyona girme eğilimindedir [3] .



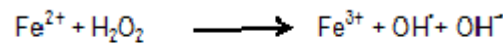
Bu tepkimedeki demir çok güçlü oksitleyicidir [4-6].Fenton reaksiyonu sonucu meydana gelen hidroksil ($OH^{\bullet}$) en reaktif ROT'tur [3] .

Hidroksil Radikali

Hidroksil (OH•) en reaktif oksidan radikalidir [3-6]. Piruvat dehidrogenaz inaktive eder [3] ve direk DNA hasarı oluşturur [3] . Haber-Weiss reaksiyonu veya Fenton reaksiyonu ile H₂O₂ 'den meydana gelir [27] .



Fenton tepkimesi demir iyonları katalizörlüğünde gerçekleşir [4-6] .



Singlet Oksijen:

Aslında ¹O₂ gerçek bir radikal değildir ve eşleşmemiş elektron içermez. Diğer reaktif oksijen türleri ile karşılaştırıldığında bir hayli zararsızdır [4-6] . ¹O₂, oksijen elektronlarından birinin dışarıdan enerji alması sonucu kendi dönüş yönünden ters yönde olan farklı bir yörüngeye yer değiştirmesi ile oluşabileceği gibi, O₂^{•-} 'nin dismutasyonu ve H₂O₂'in HOCl ile reaksiyonu sonucunda da meydana gelebilir [28] .

2.2. Protein Oksidasyonu

Oksidatif stres ürünleri veya proteinlerin reaktif oksijen türevleri ile kovalent modifikasyonu sonucu protein oksidasyonu meydana gelir [3,4,5,6,8,16,29,30] .

Protein oksidasyonunun biyokimyasal sonuçları; protein fonksiyonlarının kaybı, proteaz inhibitör aktivitenin kaybı, enzim aktivitesindeki azalma, reseptör aracılı endositozun bozulması, immünojen aktivitedeki artış, gen transkripsiyonundaki değişimler olarak sıralanabilir [4,5,6,16,29,30] .

2.2.1. Protein oksidasyonu ve karbonil bileşikleri

Serbest radikallerin oksidan etkisi sonucu oksidatif protein modifikasyonu meydana gelir. Bu durumun sonucu olarak oksitlenmiş proteinlerin fazla miktarda birikmesi hücre ve doku hasarına bağlı olarak bazı patolojik durumlara ve yaşlanmaya neden olur [4,5,6,8,29,30,31,32].

Yaşlanma ile birlikte oksidatif olarak modifikasyona uğramış proteinlerin arttığı görülmüştür. Protein oksidasyonu indikatörü olarak ısı ve proteolitik parçalanmaya daha hassas olan düşük aktifliğe sahip enzimler ve aynı zamanda protein karbonil miktarı, protein hidrofobisitesi, okside metiyonin, çapraz bağlı protein ve glikozillenmiş protein miktarı yaşa bağlı olarak artmaktadır [4,5,6,8,16] . Buna karşılık, protein oksidasyonunu yavaşlatan faktörlerin canlıların yaşam sürelerini (ömür uzunluğunu) uzattıkları bilinmektedir [33] .

Oksidatif değişiklikler proteinlerde in vivo olarak meydana gelir ve proteinlerin rol oynadığı hücrel fonksiyonları etkiler. Protein oksidasyonu birçok mekanizmayla gerçekleşebildiği için ve amino asit yan zincirlerinin hepsi oksidatif olarak modifikasyona uğrayabildiği için çok farklı tipte oksidatif protein modifikasyonları vardır.

Serbest radikal veya radikal olmayan bir oksidan ile gerçekleşen oksidatif protein modifikasyonlarının yan zincir gruplarının oksidasyonu, omurganın fragmentasyonu, yeni reaktif türlerin oluşumu (DOPA, peroksit), fazla miktarda radikal oluşumu ve zincir reaksiyonu şeklinde devam ettirilmesi, proteinin normal katlanmasının bozulması veya konformasyon değişimi, yapısal bozulmaya bağlı işlevsel kayıp, enzim gibi işlevsel proteinlerin çevirim sayısının değişmesi gibi biyokimyasal sonuçları vardır [3,4,5,6,8,16,29] .

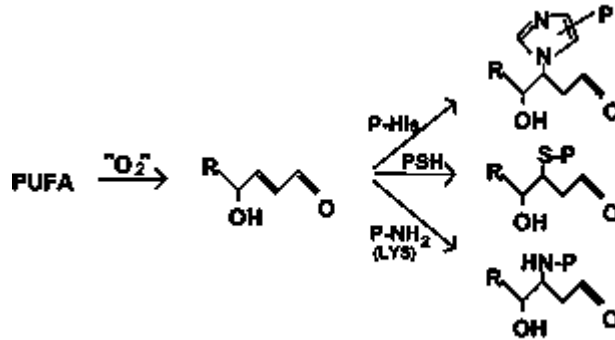
Protein oksidasyonunun belirteçleri (protein karbonil gibi) in vivo protein oksidasyonunun derecesini gösterir [8,30] . Protein oksidasyonunun en yaygın olarak ölçülen ürünü protein karbonilleridir. Protein karbonil (PCO) ürünleri ROT'un proteinlerle etkileşimi sonucunda oluşan çok sayıda protein kalıntısında (histidin, prolin, arjinin ve lizin gibi) veya peptid omurgasında oluşan hasar sonucunda oluşur. Protein karbonilleri belirli bir aminoasit için spesifik değildir [4,5,6,8,16,29] .

Protein hasarının saptanmasında AOPP kullanılır ve güvenilir bir belirteçtir. AOPP, ileri seviye oksidasyon protein ürünleridir ve ditirozin içeren çapraz bağlı protein ürünleri olarak tanımlanır [4,5,6,8,30] . AOPP, vücutta oluşan kloronize oksidanların proteinlerle aktivasyonu ile oluşur. AOPP, oksidanların zararlı aktiviteleri konusunda yeni bir moleküler temel oluşturmuştur [30,33] .

2.2.2. Proteinin ana yapısının oksidasyonu ve peptid bağlarının kırılması

Reaktif türevlerin doğrudan proteinler (primer modifikasyon reaksiyonları), şekerler ve lipitlerle reaksiyona girmesi sonucunda oluşan ürünler, tekrar proteinler ile reaksiyona girerek

tekniki kullanılarak peroksinitritin tiyol grupları ile reaksiyonu sonucu tiil radikalleri oluşur. Tiyol gruplarının diğer bir oksidasyon şekli; Michael reaksiyonu sonucunda 4-Hidroksinone-nal'in, proteinlerdeki –SH gruplarına tioeter bağıyla bağlanmasıyla oluşmaktadır ve Michael reaksiyonu geri dönüşümlü bir reaksiyondur [30] (Şekil 2.2) .



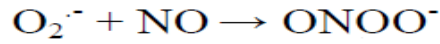
Şekil 2.2. Sülfür içeren aminoasitlerin tiyol gruplarının oksidasyonu [8].

2.2.4. Nitrotirozin oluşumu

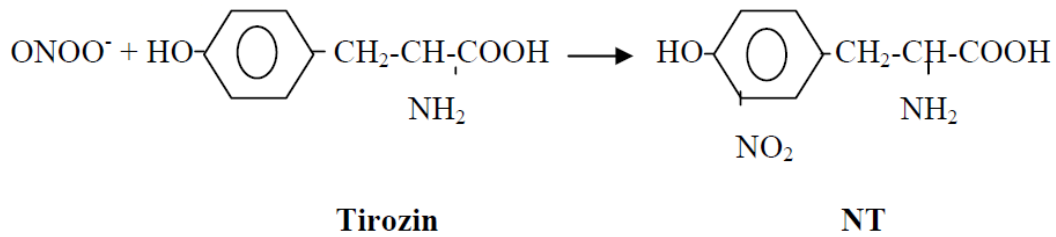
Nitrotirozin oluşumu protein oksidasyonuna yol açan mekanizmadır. Peroksinitrit (ONOO^-), nitrik oksidin (NO), $\text{O}_2^{\bullet-}$ ile in vivo reaksiyonu sonucunda oluşan sitotoksik bir türevidir [29,30,35] . Nitrotirozin oluşumu Şekil 2.3 ve Şekil 2.4 'te görülmektedir [8,30] .

Bu reaksiyonun (Şekil 2.3) hız sabiti $1.9 \times 10^{10} \text{ M}^{-1} \text{ sn}^{-1}$ 'dir [30,44] . Süperoksit ve nitrik oksit radikalleri peroksinitrite göre daha dayanıklıdır ancak peroksinitrit daha reaktif bir türevidir [30,36] . Süperoksit dismutaz, oluşan tüm süperoksit radikallerini dismutasyona uğratmaya yetecek düzeydedir ancak, süperoksit düzeyleri fazla miktarda ise ya da NO radikali fazla miktarda meydana gelmişse peroksinitrit oluşur [4,5,6,8,30,35] .

Peroksinitrit oluşumu oksidatif protein hasarının oluşmasına ve ilerlemesine sebep olmaktadır. ONOO^- proteinler üzerine atak yapar ve bunun sonucunda da ana ürünü tirozinin orto pozisyonunda nitrolanır, bu da nitrotirozin oluşumuna yol açar [4,5,6,8,30] .



Şekil 2.3. Peroksinitrit oluşumu [8] .



Şekil 2. 4. Tirozin ve nitrotirozin oluşumu [8].

ONOO^{•-}'nin in vivo spesifik bir belirteci nitrotirozindir [38] . ONOO^{•-} yüksek toksisiteye sahiptir, bunun nedeni DNA, enzimleri, proteinleri, lipidleri ve tiyol gruplarını okside edebilmesinden kaynaklanmaktadır [30,37,38] . Nitrasyonda tirozinin geri dönüşümsüz olması, aynı zamanda tirozinin fosforillenmiş ve fosforillenmemiş formlarının birbirine dönüşümünü engeller. Bunun sonucunda ise enzim aktivitesinin düzenlenmesi ve sinyal ileti mekanizmalarının regülasyonunu etkiler [4,5,6,8,30] .

ONOO^{•-} oksidasyonunun stabil son ürünü nitrotirozindir ve buna bağlı olarak, nitrotirozin konsantrasyonu NO[•] bağımlı in vivo hasarın tespitinde önemli bir rol oynamaktadır [37] . ONOO^{•-} tek başına nitrik oksitten ve süperoksit radikalinden daha güçlü bir oksidan ve sitotoksik aracı maddedir [4,5,6,8,30] .

2.3. Antioksidan Savunma Sistemleri

Canlı hücrelerde bulunan okside olabilecek maddelerin (karbohidrat, protein, lipid, ve DNA gibi) oksidasyonunu geciktirebilen veya önleyen [2] ; serbest radikalleri yakalama ve stabilize etme kabiliyetine sahip maddelere antioksidanlar ve bu olaya antioksidan savunma denir [1] . Vücutta belirli bir seviyeye kadar olabilen oksidan molekül artışı daima belirli bir seviyede etkisiz hale getirilmektedir [2] . Bu olay doğal antioksidanlar tarafından gerçekleştirilmektedir [2] .

Antioksidan savunma sistemleri; oksijen soluyan (aerobik) organizmalarda serbest radikal oluşumunu kontrol etmek ve bu moleküllerin zararlı etkilerine engel olmak için gelişmiştir. Bazı durumlarda da mevcut antioksidan savunma sistemi serbest radikallerin etkisini önleyemez ve oksidatif durumu ortaya çıkar, bu duruma da vücudun paslanması denir [39,40]. Antioksidan savunma; süperoksit dismutaz, katalaz, glutatyon peroksidaz, glutatyon, ubikinon, selenyum, ürikasit, E vitamini, C vitamini, β karoten ve diğer karotenoidlerdir [1,39,40] .

2.3.1. Antioksidanların sınıflandırılması

Antioksidanlar mekanizmalarına göre sınıflandırılırlar. Bunlar; birincil ve ikincil antioksidanlardır [1] .

Birincil antioksidanlar

Mevcut radikallerle reaksiyona girer ve bunların daha zararlı formlara dönüşmelerine engel olur ve aynı zamanda da yeni serbest radikal oluşumunu önlerler[1] . Bunlara doğal antioksidanlar da denmektedir.

Organizmada bulunan bazı enzimler, mikro ve makro moleküllerden oluşurlar [2, 41] . Bu kategoride yer alan glutatyon peroksidaz (GSHPx), süperoksit dismutaz (SOD), ve katalaz gibi enzim sistemleri serbest radikalleri yok etme kabiliyetindedir [1,2,41] . Bu enzim sistemleri genel olarak serbest radikallerin DNA, proteinler ve lipidler gibi hücresel bileşenlere zarar vermesini engellemek amacıyla bir hücresel bölgeden diğerine geçişini de önleyebilmektedirler [1] .

İkincil antioksidanlar

Hücre dışı ortamda enzimatik antioksidan sistemin aktivitesi sınırlıdır. Bu nedenle hücre dışı ortamda antioksidan savunmadan minimum miktarda enzimler, maximum olarak da oksijen radikalini yakalayan ve radikal zincir reaksiyonlarını kıran E ve C vitamini, transferrin, haptogloblin, seruloplasmin, albumin, bilirubin, β -karoten, ürik asit, glukoz, sistein, trakeobronşial mukus ve α -1 antitripsin sorumludur [1,2,41] .

2.4. Lipid Peroksidasyonu

Serbest oksijen gruplarının biyolojik sistemlerde önemli etkileri vardır, bunların en önemlileri lipidler üzerine olanıdır. Bu olaya lipid peroksidasyonu denir ve kısaca hücrelerdeki zar

fosfolipidlerinin yükseltgenerek peroksit türevlerine dönüşmesi şeklinde de tanımlanmaktadır [42] . Fosfolipid, glikolipid, gliserid ve sterol yapısındaki poliansature yağ asitleri hücre membranında bulunurlar ve serbest oksijen radikalleri tarafından peroksit, alkol, aldehid, hidroksi yağ asitleri, etan ve pentan gibi çeşitli zararlı ürünlere dönüşebilirler [4,5,6] .

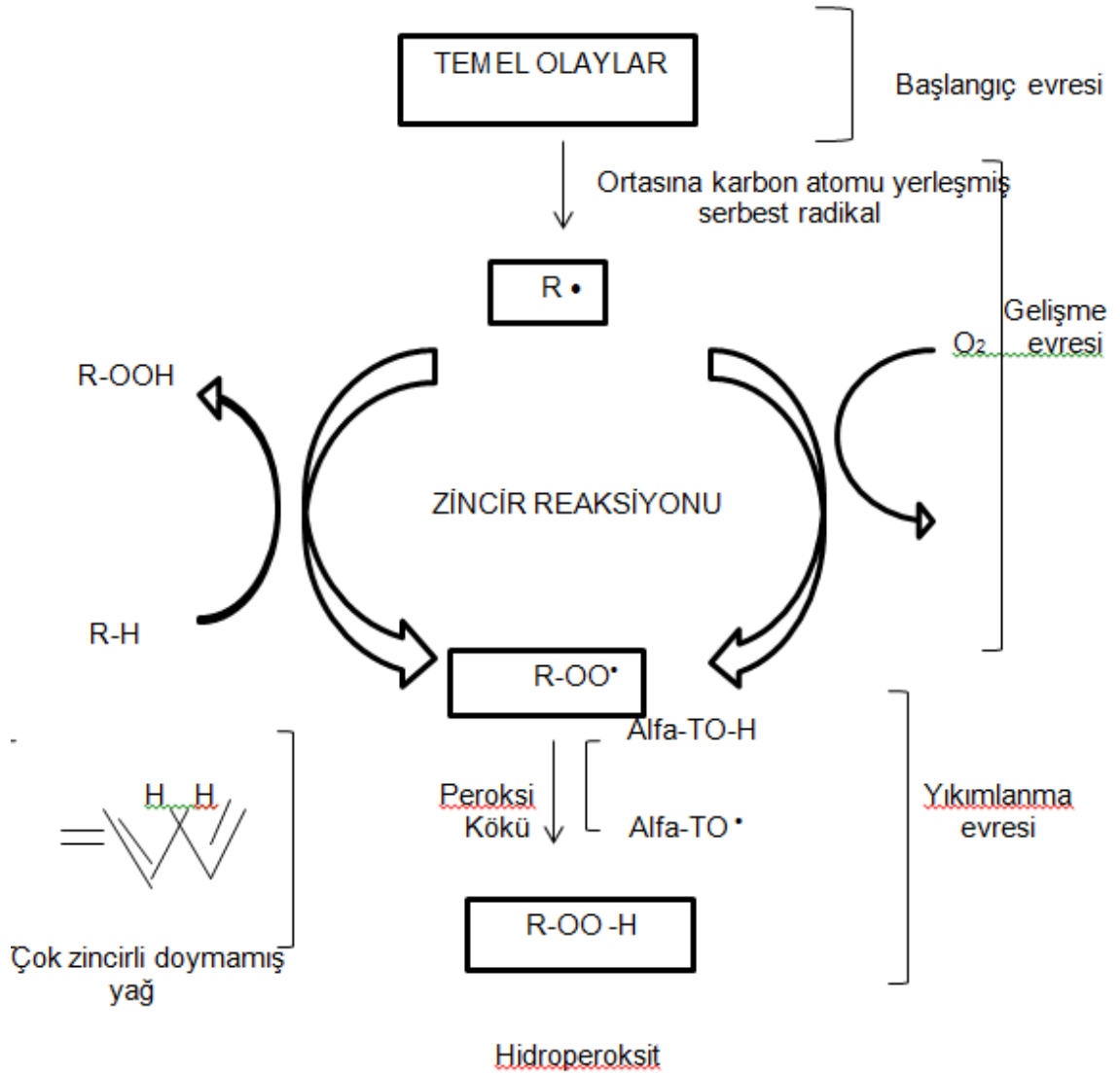
Lipid peroksidasyonu hücre zarının geçirgenliğini arttırarak hücre içi sıvı protein ve enzimlerin hücre dışına çıkmasına, mitokondrial işlev bozukluklarına ve endoplazmik retikulumdan kalsiyum transportunda bozulmalara neden olur [45,46] .

Hücrenel komponentlere en çok zarar veren reaksiyonlardan biride lipid peroksidasyonudur [4,5,6,43,44] . Oksidasyona uğrayan lipidler, serbest radikal oluştururlar ve hücrenel makromoleküllere zarar verebilirler [4,5,6] .

Lipid peroksidasyon olayı üç aşamada meydana gelmektedir. Tepkimenin ilk basamağı başlangıç aşamasıdır. Bu basamakta temel olaylar meydana gelir [33] . Başlangıç aşamasında çok zincirli doymamış yağ asitlerine RH veya oksid köklerinin girmesiyle ya da mlekülden çıkmasıyla, lipid grupları meydana gelir. Bu lipid gruplarının ortasında karbon atomu bulunur ($R\bullet$) [2,4,5,6,42] .

İkinci basamağa ise gelişme aşaması denmektedir. Birinci aşamada meydana gelen lipid grubu, hızla moleküler oksijen ile birleşerek peroksi ($ROO\bullet$) grubuna dönüşür. Peroksi grubu hidroperoksi grubunu ($R-OO-H$) oluşturur [19,24,37] . Bu ikinci dönem bir zincir tepkimesi şeklinde gelişir; sonuçta diğer yağ asitleri de tepkimeye girer ve başlangıç aşamasında olduğu gibi ortasında karbon atomu bulunan lipid gruplarını meydana getirir [37] . Oluşan bu gruplar yeni peroksid gruplarını oluşturur. Gelişme aşamasında ki tepkimeler doymamış yağ asitlerinin miktarına bağlı olarak, hidroperoksitlerin şekillenmesi ile devam eder Bu tepkimeler, peroksit gruplarının birleşerek tepkimeye girmesi ve aynı zamanda da etkisiz ürünler oluşturmalarına kadar sürer. Zincir aşamasında oluşan hidroperoksitler sabit bir yapıda değildirler [37] . Oluşan hidroperoksitler özellikle demir ve demir kompleksleri ortamda bulunduğu sürede tepkimeye girerler ve yeniden zincir tepkimesi başlatırlar [1,2,4,5,6,42] .

Üçüncü basamağa yıkımlanma aşaması denmektedir. Bu basamak iki şekilde gerçekleşir, ya oluşan gruplar birbirleri ile tepkimeye girerek etkisiz ürünlere dönüşürler ya da antioksidan maddeler ile tepkimeye girerek tepkimeyi sonlandırırlar [42] .



Şekil 2.5. Hücre zarlarındaki peroksidasyon olayının aşamaları [37]

Lipid peroksidasyonu sırasında meydana gelen zincir aşamasında ortaya çıkan lipid hidroperoksitler çok dayanıksız ürünlerdir; özellikle zincirde açılmalar şeklinde yapısal bozulmalara uğrayarak, alkanlar, aldehydler, karboksilikasitler, ketonlar, alkenler ve polimerizasyon ürünler gibi çeşitli metabolik şekillere dönüşebilirler [42]. Bu olaylar sonucunda peroksidasyonun şiddetini belirleyen maddeler ortaya çıkar. Bu maddelerden biri de malondialdehid (MDA)' dir [2,4,5,6,42]. MDA yüksek derecede sitotoksik ürünlerdir [19]. Aynı zamanda plazmada lipid peroksidasyonunun göstergesidir [43].

Özellikle peroksidasyon sonucu meydana gelen ürünlerden MDA ve hidroksinonenal (HNE) mutajenik etki göstermektedir [4,5,6,42] .

MDA özellikle üç veya daha fazla çift bağlı yağ asitlerinin yıkımı sonucu meydana gelen bir üründür. Bu madde proteinlerin parçalanması sırasında besinlerde ortaya çıkan lizin kalıntılarının ϵ -amino grupları ile tepkimeye girerek MDA'nın idrarla atılan şekli olan lizin-MDA bileşiğini oluşturur. Ayrıca MDA; serin, guanin, etonolamin gibi aminoasitlerle bileşik oluşturmaktadır [42] .

2.5. Renal Bozukluklarda Protein Oksidasyonu

Böbrekler, retroperitonda, T10-L2 vertebralar arasında yerleşmiş bir çift organımızdır ve simetrik boyuttadır ancak sol böbrek sağa göre daha uzundur. Korteks, medulla, renal pelvis ve ürotelial yapılarından oluşmuştur [47,48] .

Her iki böbrek yaklaşık bir milyon nefron içermektedir. Her bir nefron 5 bölüm içermektedir:

- 1- Bowman kapsülü olarak bilinen renal tübülün genişlemiş son bölümü tarafından çevrelenmiş kapiller yumaklardır.
- 2- Proksimal tübül: Kortekste lokalizedir.
- 3- Henle kulpu: Kortikomedüller birleşim yerinde lokalizedir.
- 4- Distal tübül: Kortekstedir.
- 5- Toplayıcı tübül: İki veya daha fazla distal tübülden oluşmuştur. Korteks ve medülladan geçerek idrarı drene ederler [47,48].

Böbrekler kanın kompozisyonunu, volümünü ve kan basıncını regüle eden kompleks kan filtre sistemidir [48] . Böbrekler aynı zamanda su ve elektrolit dengesi (su, sodyum, klor, kalsiyum, fosfor gibi), asit-baz dengesi (amonyum reaksiyonu, metabolik asitlerin atılımı gibi) ve endokrin fonksiyonlarındada tübüler olarak görev almaktadır [47] .

Kronik böbrek yetmezliği sebep- sonuç ilişkisi bilinmeyen oksidatif stres ile birlikte seyretmektedir. Tedavi sırasında ortaya çıkan serbest oksijen radikallerinin en önemli kaynağı membranın aktive ettiği polimorfo nükleer lenfositlerdir. Aktive olan polimorfo nükleer lenfositlerden salınan süperoksit anyonu, hidrojen peroksit, hidroksil radikalleri ve hipoklorik asit gibi reaktif oksijen ürünleri protein ve lipid yapılarında hasara neden olmaktadır [47].

2.6. Böbrek Yetmezliği

Sağlıklı insanlarda böbrekler vücudu temizlemek için işe yaramayan üre ve kreatinin gibi zararlı maddeleri idrarla dışarı atar. Böbrek yetersizliği oluşmaya başlayınca, kanda bu zararlı maddeler birikir ve temizleme görevi aksar. Buna bağlı olarak da diğer organların çalışması bozulur [47] .

Son Dönem Böbrek Yetersizliği ile Kronik Böbrek Yetersizliği aynı anlamda kullanılmasına karşın aslında farklı anlamdadır. Kronik böbrek yetersizliği; böbrek fonksiyonlarında bozulma anlamına gelmektedir ve renal replasman tedavisi gerektirmez [47] .

2.6.1. Kronik böbrek yetmezliği

Kronik Böbrek Yetmezliği (KBY); böbreklerin metabolik artıklarını atma, bazı besin öğelerini geri emerek kaybını önleme ve idrarı konsantre etme kabiliyetinin geri dönüşümsüz olarak bozulması ile tanımlanan bir hastalıktır [49,52] . KBY, fonksiyonel nefronların ilerleyici kaybı sonucu ortaya çıkmaktadır [48,49,50,51,52,53,54,55] . Homeostazın sürdürülebilmesi için bu kayıp süresince fonksiyonel nefronlarda bazı değişiklikler meydana gelmektedir. Ancak bir süre sonra bu değişiklikler yetersiz kalır ve Son Dönem Böbrek Yetmezliği (SDBY) ortaya çıkar [48,49,52] . Gelişmekte olan KBY' nin en önemli göstergesi; Glomerüler filtrasyon hızının zamanla geriye dönüşsüz bir şekilde azalması ve ilerlemesidir [52] .

Kronik böbrek yetmezliği nedenleri

Dünyada ve ülkemizde KBY'nin görülme sıklığı gün geçtikçe artmaktadır. Her yıl dünyada bir milyon kişiden 50-250'si son dönem kronik böbrek yetmezliğine yakalanmaktadır [48,49,53,54,55] . Türkiye'de Türk Nefroloji Derneği 2011 kayıtlarına göre 55.000'in üzerinde hasta diyaliz tedavisi ile yaşamını devam ettirmektedir [58] .

Kronik böbrek yetmezliği (KBY), kalıcı glomeruler filtrasyon miktarının (GFR) azalması, ilerleyici nefron kaybı sonucunda böbrek fonksiyonlarının zamanla bozulması ile ortaya çıkar. [48,49,50,51,56,57,59,60] .

KBY basit bazı idrar ve kan testleri kullanılarak erken saptandığında önlenabilir veya ilerlemesi geciktirilebilir ancak erken tanının oranının düşük olması, hastalığın yönetimini

olumsuz etkilemektedir. Diğer yandan erken teşhis olmaması nedeniyle hafif böbrek hasarı önemsizmemekte ve ne yazık ki olumsuz nedenler ortaya çıkmaktadır [58] . Kronik böbrek yetmezliği hastaların sadece medikal yönünü etkilemekle kalmayıp sosyal, ekonomik ve psikolojik durumlarını da etkilemektedir.

Kronik böbrek yetmezliğinin nedenleri [52,57,59,60] ;

- 1.Prerenal nedenler: Böbrek süzme yeteneğinin bozulmasıdır.
- 2.Renal nedenler: Böbreğin kendine özgü hastalıklarıdır. Bunlar; Kronik glomerulonefrit, diabetes mellitus, hipertansiyon, kistik hastalıklar gibi
- 3.Postrenal nedenler: Böbreğin toplayıcı sistemlerindeki bozukluklardır. Bunların nedenleri; böbrek ve idrar yollarındaki tümör ve böbrek taşlarıdır.

En çok görülen nedenler; kronik glomerulonefrit, diyabetik nefropati, hipertansiyon, polikistik böbrek hastalığı ve interstisyel nefritler ve az da olsa kalıtsal böbrek hastalıkları yer alır [48,52,57,59,60] . Birçok hasta doktora üremik tablo ile başvurduğu için esas hastalığın bulunması mümkün olmayabilir. Bu durumun oranı ülkemizde oldukça yüksektir [57] .

İdrardaki anormallikler (tübüler hücreler silindirler),görüntüleme yöntemlerindeki anormallikler (böbrek boyutlarında asimetri, polikistik böbrek hastalığı gibi),idrarda ve kandaki kimyasal ölçümlerindeki yanlışlıklar diğer hasar bulguları olarak görülmektedir [48] . Bunların dışında; immünolojik, gastrointestinal sistem, kardiyovasküler sistem, nörolojik, hematolojik ve endokrin sisteme ait değişik etkenlerde bu hasarın oluşmasında önemli rol oynamaktadır.

Glomerüler filtrasyon hızının belirlenmesi:

İki böbrekten (2 milyon nefron) toplam 1,2 lt/dk kan geçmektedir. Normalde 1,73 m²'lik bir insanda bu bir litre kanın 125 ml'si Bowman kapsülüne geçer. Bu süzüntüye glomerüler filtrasyon hızı (GFR) denmektedir. Tüm böbrek işlevleri içinde en önemli işlev GFR' dir. Nefron kitlesinde azalma total GFR' yi azaltır. GFR' nin normal değeri 70-145 ml/dk'dır ve 40 yaştan sonra her yıl 1 ml/dk azalır [61] .

GFR doğrudan ölçümü çok güç olduğundan, yerine çeşitli maddelerin kandan temizlenme hızı demek olan klirens hesabı yardımıyla dolaylı yoldan hesaplanır. Klirens ölçümü için kullanılacak olan ideal bir madde; dolaşımda serbestçe bulunmalı, glomerüler bazal membrandan serbestçe filtre olmalı, nefron boyunca sekrete edilmemeli ve geri emilmemeli,

sabit hızda endojen üretilmeli ve kolaylıkla ölçülebilir olmalıdır. En sık kullanılan yöntem kreatinin klirensidir. Kreatinin kas hücrelerinin yıkımı ile oluşur ve günde erkeklerde 20-26 mg/kg, kadınlarda 14-22 mg/kg idrarla atılır. Kreatinin klirensi ile bulunan değer gerçek GFR değerinden %15 daha fazladır. Bunun nedeni kreatininin tübüler sekresyonudur. KBY'de ve şiddetli proteinüri varlığında kreatininin tübüler sekresyonu artar ve klirens gerçek GFR'den daha da fazla bulunur [61] .

Kreatinin klirensi iki formülle hesaplanır:

1. 24 saatlik idrar toplanarak:

$$\text{Kr. Klirensi (ml/dk)} = \frac{\text{İdrar kreatinini (mg/dl)} \times \text{Günlük idrar volümü (ml)}}{\text{Serum kreatinini (mg/dl)} \times 1440}$$

2. Yalnızca serum kreatinine bakılarak (Cockcraft- Gault formülü):

$$\text{Kr. Klirensi (ml/dk)} = \frac{(140 - \text{yaş}) \times (\text{ideal kilo ya da yağsız vücut ağırlığı})}{\text{Serum kreatinini (mg/dl)} \times 72}$$

Oligürik hastalarda GFR değeri 10 ml/dk altındadır. Plazma kreatinini, GFR ile ters orantılı bir değişim gösterir ve böbrek hastalarında böbrek işlevinin izlenmesinde kullanılır [61] .

Kronik böbrek yetmezliği sınıflandırılması

Kronik Böbrek Yetmezliği (KBY); GFR (Birim zamanda glomerülden filtre edilen plazma miktarıdır) değerinde azalma ya da uzun süreli böbrek hasarının olması olarak tanımlanmıştır [52,62,63] .

Erişkinlerde normal GFR değeri 125 mL/dk (mL minimum per1.73m²) dir. Ulusal Böbrek Vakfı (NKF) KBY böbrek fonksiyonlarına göre evrelere ayırmıştır [52,63,64] ve bu durum hastaların değerlendirilmesinde büyük kolaylıklar sağlamaktadır [53,54,55,63] .

Evre 1: Böbrek Fonksiyon Rezervinin Yitirilme Dönemi

Birim zamanda glomerülden filtre edilen plazma miktarının azalmasının başlangıcından, kandaki üre ve kreatin düzeylerinin artmasına kadar geçen dönemdir. Belirtiler henüz görülmemektedir ve bu evrede GFR normal seviyede olabildiği gibi miktarında artış da olabilmektedir [52] .

Evre 2: Hafif Böbrek Yetmezliği Dönemi

Bu evrede kreatinin klerensi 60–89 mL/dk dır ve birim zamanda glomerülden filtre edilen plazma miktarı ise normalin %25-30’u kadardır. Bunun yanında üre ve kreatinin kandaki düzeyi normal değerlerin üstünde ya da normal değerlerin üst sınırındadır. Kısaca böbrek zedelenmesidir [56] .

Bu evrede idrar konsantrasyon yeteneğinde azalma, poliüri, hafif anemi ve arter basıncında artma görülmektedir ayrıca böbrek ek yüke dayanıksızdır. Bu dönemde görülen GFR’ deki azalmalar kandaki kreatinin ve üre seviyesinde ani ve geriye dönüşlü yükselmelere neden olabilmektedir [52] .

Evre 3: Belirgin Böbrek Yetmezliği ve Klinik Üremi Dönemi

Birim zamanda glomerülden filtre edilen plazma miktarının orta derecede azalmasıdır [56] . GFR, normal miktarın %25’nin altındadır. Buna bağlı olarak da üre ve kreatinin kandaki değerleri çok belirgin ve kalıcı bir şekilde yükselmiştir. Aynı zamanda poliüri yerleşmiş, anemi belirginleşmiş, hafif metabolik asidosiz, hiperfosfatemi eğilimi ve hipokalsemi ortaya çıkmıştır [52] .

GFR ’nin azalması özellikle sindirim, dolaşım ve sinir sistemleri gibi tüm organ sistemlerini etkileyerek üremi adı verilen durumu ortaya çıkarmaktadır. Ayrıca kalsiyum Emiliminde azalma, lipoprotein aktivitesinde düşme meydana gelebilmektedir [52] .

Evre 4: Şiddetli Yetmezlik

Birim zamanda glomerülden filtre edilen plazma miktarının ciddi oranda azalması anlamına gelmektedir [56] .

Evre 5: Son Dönem Böbrek Yetmezliği

Son Dönem Böbrek Yetmezliği (SDBY), kronik böbrek yetmezliği ile aynı anlamda kullanılmaktadır ancak farklı anlamdadır. KBY, böbrek fonksiyonlarında bozulma olarak adlandırılmakta ve renal tedavi gerektirmez. SDBY ise böbrek fonksiyonlarının geri dönüşümsüz olarak tamamen bozulmasıdır ve renal yöntemlerden biri gerek duyulduğu durumdur [47] .

KBY' li hastaların birçoğu zamanla son dönem böbrek yetmezliğine yakalanırlar [56] . SDBY; nefronların ilerleyici ve düzelmesi mümkün olmayan kaybı sonucu ortaya çıkan bir hastalık durumudur [66] .

SDBY her yıl ortalama olarak nüfus başına milyonda yaklaşık 100 ile 300 kişide görülmektedir [49] .

Terminal üremi dönemi; GFR % 5'in altına düştüğünde ortaya çıkmaktadır. Plazma kreatinin seviyesi (Pcr) 10 mg/dL 'nin üzerine çıkması ve üre seviyesinin 200 mg/dL'inde üzerine çıkması durumudur. Üreminin tüm belirtileri artmakta ve idrar miktarında oldukça azalma meydana gelmektedir. Bunların yanında hipertansiyon, azotemi, kalp yetmezliği, kanamalar ve komaya kadar giden bilinç bulanıklığı görülebilmektedir. Bu dönemde diyaliz dışı tedavi ve diyet önlemleri yetersiz olmaktadır [48] .

SDBY olan hastalarda medikal problemler de çok sık görülmektedir. Vücudumuzda bulunan tüm sistemlerin etkilenmesinden kaynaklı olarak beklenen yaşam süresi azalmaktadır [49] .

SDBY, renal replasman tedavisi başlanmazsa başlanmazsa hastayı hızla ölüme sürükleyen bir hastalıktır. Her hasta kendi koşullarında değerlendirilmeli ve bu hastalarda kreatinin klirensi 10-15 mL/dak/1.73 m²'nin altına indiğinde kronik diyaliz tedavisine başlanabilmelidir [53,54,55] .

SDBY'de iki tür renal replasman tedavisi uygulanabilir. Bunlar [47] ;

1. Diyaliz
 - a. Hemodiyaliz
 - b. Periton diyaliz
2. Renal Taranplantasyon
 - a. Kadavra donörden
 - b. Canlı donörden

KBY'li hastalarda gittikçe böbrek fonksiyonlarının azalması ile sağlıklı bir fizyolojik denge sağlanamaz ve ağır durum ortaya çıkar. SDBY' de acilen renal replasman tedavisine başlamak gerekmektedir aksi takdirde hastayı hızla ölüme sürükleyen bir hastalıktır [53,54,55] .

Renal replasman tedavileri; hemodiyaliz (HD), periton diyalizi (PD) ve renal transplantasyondur [53,54,55] . Zaman içerisinde SDBY bulunan hastalar her üç tedaviden de yararlanmak zorunda kalabilirler [48] .

2.7. Diyaliz

Vücutta birikmiş üre gibi zararlı maddelerin ve aşırı suyun bir membran (diyalizör) aracılığı ile vücuttan uzaklaştırılması işlemine diyaliz denmektedir. Bu tedavi yöntemi bozulmuş böbrek işlevlerinin bir kısmını düzenler ve böylece yaşamın devam etmesini sağlar ayrıca ilerlemiş böbrek yetmezliğinin tedavisinde de bu yöntem kullanılabilir.

SDBY olan hastalar bundan yaklaşık otuz-kırk yıl önce günler-haftalar içinde kaybedilirdi ancak diyaliz tedavisinde sağlanan gelişmeler, bu hastalarda ilk başta yaşam süresini uzatmış, daha sonra da yaşam kalitesinin artmasına neden olmuştur. İlerleyen zamanlarda da KBY medikal tedavisinde kullanılan yeni ilaçların bulunması ve geliştirilmesi bu hastalarda yaşam süresi ve kalitesinin artmasına katkı sağlamıştır [50] .

Diyaliz sıvı-solüt değişimini temel alan bir tedavi yöntemidir. Yarı geçirgen bir membran aracılığı ile hastanın kanı ve uygun diyaliz solüsyonu ile gerçekleşen bir tedavi şeklidir. Genelde sıvı ve solüt hareketi hastanın kanından diyalizata doğrudur ve sıvı-solüt dengesizliğinin normal seviyeye yaklaştırılması için diyalizatın uzaklaştırılması gerekmektedir [50] .

Diyaliz tedavisinde kendi içinde ikiye ayrılmaktadır. Bunlar; hemodiyaliz ve periton diyalizi şeklindedir [48, 52,66,56] .

Diyaliz tedavisi akut veya kronik olarak uygulanabilmektedir. Akut diyalizde periton diyalizi, hemodiyaliz veya yavaş sürekli yöntemler uygulanabilir. Kronik diyaliz tedavisinde ise hemodiyaliz veya periton diyalizi uygulanabilir.

En çok kullanılan kronik periton diyalizi yöntemi Sürekli Ayaktan Periton Diyalizi yöntemidir. SAPD; periton boşluğuna doldurulan diyalizatın birkaç saatlik bir dengelenme süresinden sonra, yenisi ile değiştirildiği basit bir yöntemdir [50] .

2.7.1.Hemodiyaliz

Hemodiyaliz yöntemi tüm dünyada SDBY tedavisinde seçilen en önemli tekniktir [48] . Böbreğin; işlev görmediği kanın yarı geçirgen bir zardan geçirilerek bileşimindeki ayrılması gereken maddelerden temizlenmesi işlemine hemodiyaliz denmektedir. Yarı geçirgen olan bu zar hipotonik diyaliz sıvısı içinde bulunmaktadır [50,52,53,54,55,56] . Tedavi sırasında hastanın kanı diyalizer veya hemofiltreden sürekli olarak geçirilir [50,53,54,55,56] . Diyalizerin özelliği yapay ve kan geçirmeyen membran olmasıdır [50,53,54,55,56] . Bu tedavinin gerçekleşmesi için yeterli kan akımının olması gerekmektedir.

SDBY olan hastalarda bu tedavi yöntemi, yaşam süresini uzatmakta ve yaşam kalitesini artırmaktadır [49] .

Diyaliz işleminin en önemli özelliği vücuttaki artık ürünlerin uzaklaştırılması geride kuru ağırlığın kalmasının sağlanmasıdır. Hemodiyalizde ise hastanın kanı diyalizat adı verilen bir sıvı ile yarı geçirgen bir zardan geçirilmesidir ve böylece de kan tekrar hastaya geri döndürülmektedir [52] .

Diyaliz sırasında kullanılan suyun steril olması gerekmemektedir ancak saflaştırılmış su olması gereklidir [50] .

Hemodiyalizin avantajları

Atık maddeler vücuttan hızla uzaklaştırılır. Diyaliz ortamı hastanın diğer hastalar ile ilişki kurmasını sağlar, haftada iki veya üç kez uygulanır, vücudun gereksinimlerine karşın, sağlanan enerji ve besin öğelerinin yetersiz kalmasından kaynaklanan klinik durum ile daha az karşılaşılır, hastaneye yatma ihtiyacı daha az olur ve aynı zamanda karına ait komplikasyonlarla da karşılaşılmaz [56] .

Hemodiyalizin dezavantajları

Tedavi seansları sonrası hastanın kendini iyi hissetmesi, ancak sonraki seansa kadar yavaş yavaş tekrar kötüleşmesi sonucu oluşan rahatsızlık, tedavi sırasında iğneler kullanılmaktadır, çeşitli sıvı ve gıdaların alınmasında kısıtlamalar vardır [56] .

2.7.2.Periton Diyaliz

Hemodiyalize alternatif oluşturarak peritonu endojen bir diyaliz membranı olarak kullanır ve sıvı - solut transportunu sağlar [48,53,54,55] . Son yıllarda ülkemizde gittikçe artan sayıda hastaya uygulanmaktadır [53-55] .

İnsanın kendi karın zarı olan peritonu kanı zararlı artıklardan temizlemek için filtre olarak kullanılabilir. Bu diyaliz şekline periton diyalizi veya diğer bir deyimle karın diyalizi adı verilir.

PD, yer çekiminin etkisiyle özel bir diyaliz sıvısının, periton boşluğuna verilmesi işlemidir ve bununla birlikte belirli bir bekleme süresinden sonra boşaltma işleminin yapılmasından oluşur [48,52] . Su ve solütlerin transportundan ibarettir ve bunu sıvı içeren iki kompartmanı ayıran bir membran zar vasıtasıyla yapar [53-55] .

Periton diyalizini gerçekleştiren periton membranı; bazal membran, kapiller endotel, mezotel hücreleri ve gevşek destek dokusundan oluşur [59,60] . Periton diyalizinin gerçekleşmesi için 3 temel faktöre ihtiyaç vardır; kateter, uygun formülde diyalizat sıvısı ve kateter ile diyalizat arasında bağlantı sistemi [50] .

Periton zarındaki kapiller dolaşım ve lenfatikler yardımıyla periton boşluğundaki solut ve su absorpsiyonu gerçekleşmiş olur. Periton zarı da yarı geçirgen zar vazifesi görür. Bu yarı geçirgen zar toksik maddeleri filtre eder. Periton diyalizinde vücut ısısına kadar ısıtılmış diyaliz solusyonu periton boşluğuna yerleştirilmiş olan kateter vasıtasıyla 10 dakika gibi bir surede periton boşluğuna verilir [56] .

Periton diyaliz hastaları için altı farklı periton diyaliz yöntemi vardır. Bunlar [56] ;

- 1-Sürekli ayaktan periton diyalizi
- 2-Aletli periton diyalizi
- 3-Aralıklı periton diyalizi
- 4-Sürekli sıklık periton diyalizi
- 5-Gece periton diyalizi
- 6-Tidal periton diyalizidir

Atık maddelerin vücuttan uzaklaştırılması için peritondiyalizi, hemodiyalize göre daha az etkili bir yöntemdir. Değişimler günde 4- 5 kez yapılmaktadır [52] .

Periton diyalizinin avantajları

Kolay taşınabilirlik ve uygulanabilirlik, kardiyovasküler problemi olanlarda daha iyi kan basıncı ve sıvı kontrolü sağlanması, rezidüel renal fonksiyonun daha iyi korunması, sürekli antikoagülasyona ihtiyaç duyulmaması, aneminin görülme sıklığı ve derinliğinin daha az olması, kan biyokimyasının yavaş ama etkili düzelmesi, damar problemi olan hastalarda kolay uygulanabilir, hepatit bulaşma riskinin az olması, daha serbest sıvı alımı gibi avantajları bulunmaktadır [56] .

Periton diyalizinin dezavantajları

Artmış enfeksiyon riski, potansiyel protein kaybı ve malnutrisyon oluşması, katater yerleştirilmesine bağlı psikolojik problemler, kemik hastalığı riski, özellikle yaşlı hastalarda ve çocuklarda sürekli uygulamaya bağlı bıkkınlık gibi olumsuzluklar görülebilmektedir [56] .

2.8. Renal Transplantasyon

Canlı hücre bir donörden alıcıya aktarılması ve aktarıldıktan sonra en uygun şekilde tutulmaları durumudur [48] .

SDBY’nde böbrek nakli kabul edilmiş ve başarı ile sonuçlanan bir yöntemdir [48].

2.9. Parathormonun Diyalize Etkisi

Parathormon tiroid bezinin arkasındaki paratiroid bezlerden sentezlenir ve vücutta Ca metabolizmasını ayarlayan en önemli hormondur. PTH’nun yıkımında böbrekler, karaciğer ve kemikler önemli rol alırlar. Hormon, böbreklerden her üç halde filtrasyona uğrayarak, proksimal tubulusta yıkılır. PTH salınımını etkileyen en önemli faktör, serum iyonize Ca düzeyidir. Düşük Ca düzeyleri salınımı uyarmakta ve hücre içi yıkımı azaltmakta iken yüksek Ca düzeyleri ise salınımı baskılamakta ve yıkımı arttırmaktadır. Vitamin D’ nin aktif hali (D3) böbrek yetmezliğinde parathormonun artmasına katkıda bulunan en önemli faktördür. Filtre edilen Ca’un yarısından fazlası proksimal tübülüsten emilmesine ve proksimal tübülüs hücrelerinin PTH reseptörü eksprese etmelerine karşın, PTH’nın Ca reabsorbsiyonunu uyarması, distal tübülüslerde olur. PTH’nun net etkisi Ca’un geri emilimini arttırarak, Ca atılımını azaltmaktır. Böbrek Yetmezliğinde kanda D vitamini miktarı azalır. Kanda fosfor yükselir. Kanda Ca düzeyi düşük olur. KBY’de görülen sekonder hiperparatiroidi dir. Yapılan bazı çalışmalarda böbrek fonksiyonları çok az bozulmuş hastalarda bile erken dönemde paratiroid bezlerde esas hücre hiperplazisi ile birlikte PTH düzeylerinde artışlar

saptanmıştır. P konsantrasyonunda ortaya çıkan artış ve buna eşlik eden serum Ca konsantrasyonunda azalma, PTH salınımını uyarır. Bu durumda da böbrek hastalarında sekonder hiperparatiroidi denilen kemik hastalığı ortaya çıkar [67] .

3. GEREÇ VE YÖNTEMLER

3.1. Kullanılan Kimyasal Maddeler

Trikloroasetik asit (TCA)

2-Tiyobarbitürik asit (TBA)

PBS (Phosphate Buffer Saline)

ABTS

Potasyum Persülfat

NaCl

KCL

Na₂HPO₄

HCl

Cell Biolabs Oxiselect™ AOPP Analiz Kiti (katalog no: STA-318)

Cayman Protein Karbonil Analiz Kiti (katalog no: 10005020)

3.2. Kullanılan Araç ve Gereçler

Vortex	Santrifüj tüpü
Mezur	Spektrofotometre
Balonjoje	Hassas terazi
Ependorf tüp	Derin Dondurucu
Küvet	Su banyosu
Santrifüj	Mikropipet
Manyetik karıştırıcı	Multi kanallı pipet
PH metre	Elisa Reader

3.3. İstatistiksel analiz

İstatistiksel analiz için SPSS for windows (Statistical Package for the Social Sciences ver. 14.01, Lisans No: 9869264) bilgisayar programı kullanıldı. Sayısal değişkenler, ortalama $\pm$ standart hata olarak ifade edildi. Bağımsız grup ortalamaların karşılaştırılmasında; independent samples t-testi (Student t test), gruplar arası farkların önemliliğinde tek yönlü varyans analizi kullanıldı. Değişkenler arasındaki ilişkiye pearson katsayısı ile bakıldı. İstatistiksel analizlerin tümünde $p < 0,05$ değeri istatistiksel olarak anlamlı kabul edildi.

3.4. Kullanılan Yöntemler

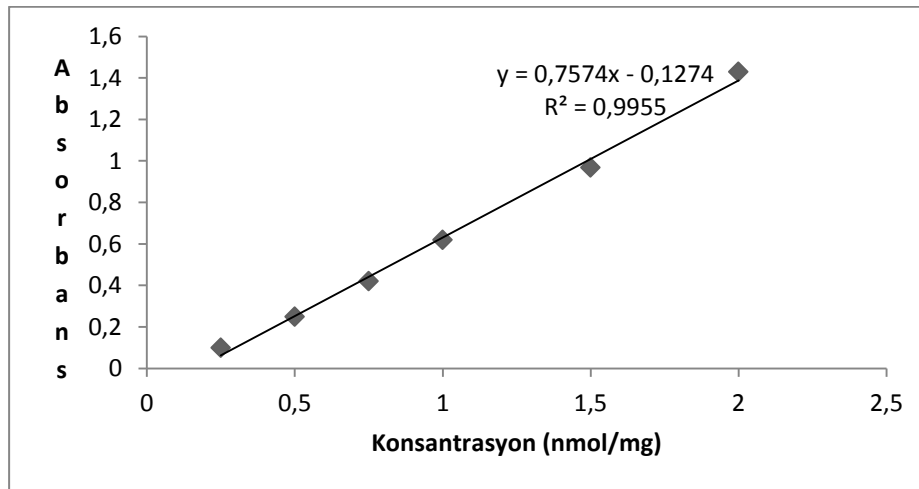
3.4.1. Protein karbonil

Protein karbonil içeriğinin saptanmasında pek çok yöntem bulunmaktadır. En uygun yöntem 2,4- dinitrofenilhidrazin (DNPH) ve protein karbonil arasındaki reaksiyondur. DNPH, protein karbonille reaksiyona girmekte ve sonucunda spektrofotometrik olarak analiz edilebilen hidrazon oluşmaktadır [68].

Cayman Protein Karbonil Analiz Kiti (katalog no:10005020) plazma, serum ya da doku homojenatlarındaki protein karbonil içeriğini ölçmek için DNPH (dinitrofenilhidrazin) reaksiyonundan yararlanmaktadır. Kit prosedürüne uygun olarak yapılan işlemlerden sonra oluşan protein-hidrazon miktarı spektrofotometrik olarak 360-385 nm’de ölçülmüştür.

Çizelge 3.1. PCO standartlarının konsantrasyona karşılık gelen absorbans değerleri

Konsantrasyon (μM)	Absorbans
0,25	0,1
0,5	0,25
0,75	0,42
1	0,62
1,5	0,97
2	1,43



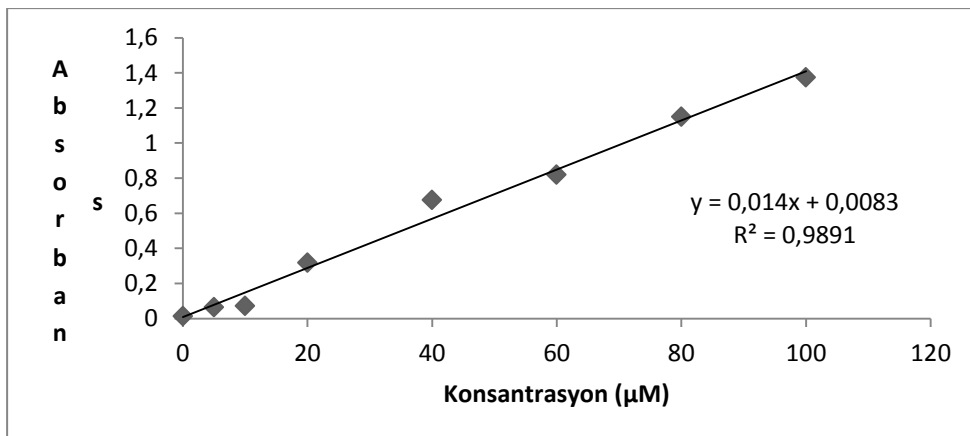
Şekil 3.1. PCO kalibrasyon grafiği

3.4.2. İleri Oksidasyon Protein Ürünü (AOPP)

AOPP düzeylerinin tayin edilmesinde Cell Biolabs Oxiselect™ AOPP Analiz Kiti (katalog no: STA-318) kullanıldı. Kit prosedürüne uygun olarak yapılan işlemlerden sonra 340 nm dalga boyunda okuyucuda absorbanslar ölçüldü [69].

Çizelge 3.2. AOPP standartlarının konsantrasyona karşılık gelen absorbans değerleri

Konsantrasyon (μM)	Absorbans
0	0,01
5	0,06
10	0,07
20	0,32
40	0,68
60	0,82
80	1,15
100	1,37



Şekil 3.2. AOPP kalibrasyon grafiği

3.4.3. Malondialdehit (MDA) seviyesi tayin yöntemi

Serumda malondialdehit düzeyinin tayininde, MDA'nın tiyobarbitürik asit ile konjugasyonu temeline dayanan yöntem kullanıldı [43].

Örneklerin hazırlanması :

% 0,67 (a/h)'lik TBA çözeltisi uygun miktarda TBA'in distile su içinde, manyetik karıştırıcıda ısıtılarak çözülmesiyle 2-Tiyobarbitürik asit (TBA) çözeltisinin hazırlandı. TBA çözeltisinin taze hazırlanması gerekmektedir.

%20 (a/h)'lik TCA çözeltisi uygun miktardaki TCA'in distile su içinde çözülmesi ile de Trikloroasetik asit (TCA) çözeltisinin hazırlandı.

100 µl serum (kör için distile su) üzerine 500 µl TCA ve 1000 µl TBA çözeltisi ilave edildi ve karıştırıldı. Karışım su banyosunda 100°C'de 20 dakika bekletildi. Sürenin sonunda buz banyosunda soğutularak +5°C'de 12000 g'de 5 dakika santrifüj edildi. Üst kısımdaki çözeltinin absorbanı 532 nm'de ölçüldü.

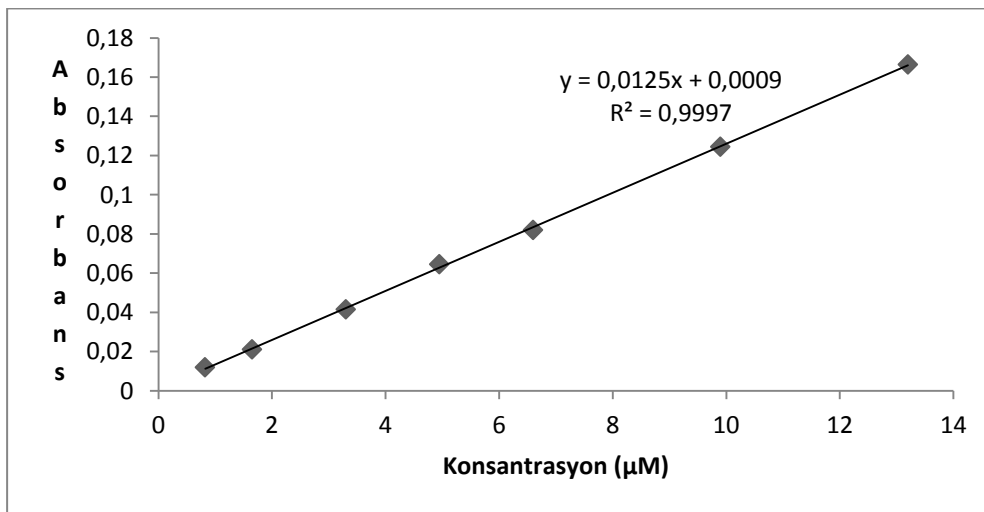
Standart çalışma çözeltilerinin hazırlanması:

%97'lik 1,1,3,3-tetraetoksipropan (TEP) çözeltisinden 100 µl alıp distile su ile 10 ml'ye tamamlandı (Stok I, 44 mM). Stok I'den 10 µl alınarak 10 ml'ye tamamlandı (Stok II, 44 µM). Stok II'den hareketle 6,6 – 4,84 µM konsantrasyon aralığında standart çözeltiler hazırlandı.

100 µl standart çözelti üzerine 500 µl TCA ve 1000 µl TBA çözeltisi ilave edildi. Karışım su banyosunda 100°C'de 20 dakika bekletildi. Sürenin sonunda buz banyosunda soğutularak 532 nm'de absorbanları ölçüldü. Standartlar için elde edilen absorban değerleri çizelge 3.3' te gösterilmektedir. Konsantrasyonlara karşılık gelen absorban değerleri ile oluşturulan kalibrasyon grafiği şekil 3. 3'de gösterilmektedir. Serum örneklerinin MDA konsantrasyonları standart kalibrasyon grafiğinden elde edilen denklem ile hesaplandı.

Çizelge 3.3. MDA standartlarının konsantrasyona karşılık gelen absorbans değerleri

Konsantrasyon (μM)	Absorbans
13,2	0,97
9,9	0,56
6,6	0,76
4,84	0,45
3,3	0,38
2,2	0,28
0,88	0,16



Şekil 3.3. MDA kalibrasyon grafiği

Yöntemin gün içi ve günler arası tekrarlanabilirliği

Kullanılan yöntemin uygulanabilirliğini belirlemek amacıyla gün içinde ikişer kez olmak üzere birbirini izleyen iki günde üç farklı örnekle çalışıldı. Elde edilen sonuçlar çizelge 3.4' da gösterilmiştir.

Çizelge 3.4. Serum MDA düzeylerinin tekrarlanabilirliği

	Örnek I	Örnek II	Örnek III
1.Gün	0,028	0,082	0,021
2.Gün	0,051	0,065	0,069
Ortalama	0,038	0,054	0,042
Standart Sapma	0,01	0,041	0,034
Varyasyon Katsayısı (CV)	0,34	1,38	1,16

Yöntemin verimliliği

Kullanılan yöntem ile ölçülen düzeylerin doğruluğunu ve yöntemin verimini belirlemek amacıyla, iki farklı konsantrasyondaki standart çözeltinin 1:1 oranında ayrı ayrı ilave edilmesiyle elde edilen karışımlar analiz edildi. Konsantrasyonlar bulunarak verim hesabı yapıldı. Elde edilen sonuçlar çizelge 3.5’ de gösterilmiştir.

Çizelge 3.5. Serum MDA düzeylerinin doğruluğu ve % verim hesabı

	MDA(μ M)	% Verim
Standart I	6,6	
Standart II	4,84	
Örnek I	2,89	
Örnek I + Standart I	4,89	97,03
Örnek I + Standart II	4,58	84,39
Örnek II	4,65	
Örnek II + Standart I	6,62	84,97
Örnek II + Standart II	4,95	95,86
Örnek III	3,45	
Örnek III + Standart I	6,24	80,53
Örnek III + Standart II	5,08	81,60
% VERİM ORTALAMA		87,40

3.4.4.Total antioksidan kapasite (TAK) yöntemi

Total antioksidan kapasite ölçüm metodunda, laboratuvar koşullarında oluşturulan radikalın, serumdaki antioksidanlar tarafından baskılanması spektrofotometrik yöntem ile tayin edilmektedir. Absorbans ölçümleri, 6. dakikada 30°C’ de 734 nm’ de yapılmaktadır. Ölçümlerde kör olarak fosfat tampon çözeltisi (PBS) kullanılmaktadır [70].

Örneklerin hazırlanması

ABTS katyon radikalının hazırlanması:

0,0384 g ABTS 10 ml distile suda çözülerek 7 mM’ lık ABTS çözeltisi elde edildi. 0,0099 g potasyum persülfat 5 ml distile suda çözüldü. ABTS çözeltisi ile potasyum persülfat çözeltisi 2:1 oranında karıştırılıp 12-16 saat boyunca karanlıkta oda sıcaklığında bekletilerek ABTS elde edildi. Bu radikal karanlıkta oda sıcaklığında saklandığında iki gün boyunca stabilitesini

korumaktadır. ABTS katyon radikali, absorbanısı 0,680-0,720 aralığında olacak şekilde pH 7,4 fosfat tampon çözeltisi (PBS) ile seyreltilerek kullanıldı.

PBS hazırlanması:

8 g NaCl, 0,2 g KCl, 1,44 g Na₂HPO₄.12H₂O ve 0,24 g KH₂PO₄.2H₂O 1 L distile suda çözüldü. Absorbansı ayarlanmış 1 ml ABTS çözeltisine 10µl serum ilave edilerek karıştırıldı ve 6. dakikada çözeltinin absorbanısı okundu.

Standart çalışma çözeltilerinin hazırlanması

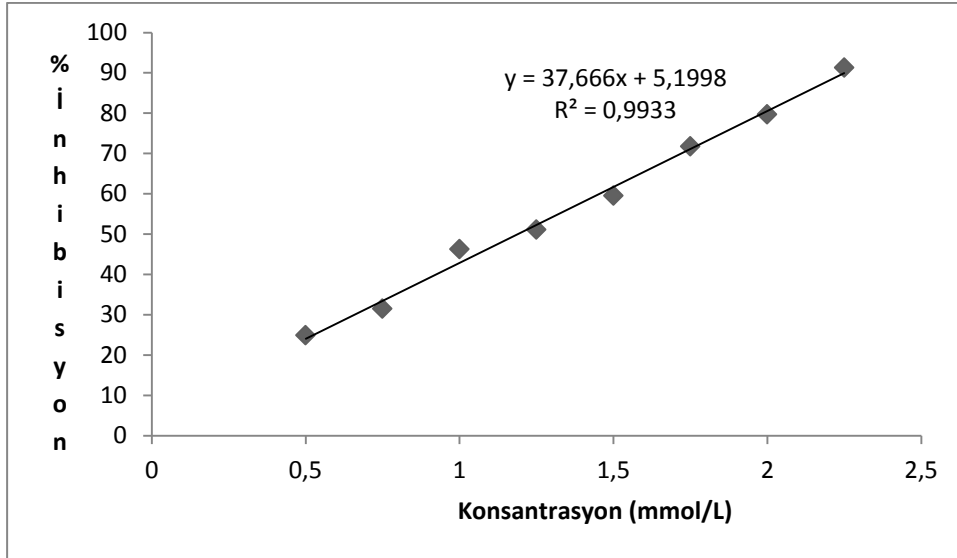
10 ml PBS içinde 0,0063 g Trolox' un çözülmesiyle elde edilen stok çözeltiden (2,5mM) 2,25- 0,50 mM konsantrasyon aralığında 8 standart çözelti hazırlandı. Absorbansı ayarlanmış 1 ml ABTS çözeltisine 10 µl standart çözelti ilave edilerek karıştırıldı ve 6.dakikada çözeltinin absorbanısı okundu. Standartlar için absorbanstan hareketle hesaplanan % inhibisyon değerleri çizelge 3. 6' de gösterilmektedir. Konsantrasyona karşılık gelen % inhibisyon değerleri ile oluşturulan kalibrasyon grafiği şekil 3. 4' te gösterilmektedir.

% inhibisyon değeri aşağıdaki gibi hesaplanır;

$$100 - [(\text{Absorbans}_{\text{ÖRNEK}} / \text{Absorbans}_{\text{ABTS}}) \times 100]$$

Çizelge 3.6. Standartların konsantrasyona karşılık gelen % inhibisyon değerlendirilmesi

Konsantrasyon (mmol/L)	% İnhibisyon
0,50	24,85
0,75	31,46
1,00	46,27
1,25	51,12
1,50	59,50
1,75	71,75
2,00	79,71
2,25	91,27



Şekil 3.4. TAK Kalibrasyon Grafiği

Yöntemin gün içi ve günler arası tekrarlanabilirliği

Kullanılan yöntemin uygulanabilirliğini belirlemek amacıyla gün içinde ikişer kez olmak üzere birbirini izleyen iki günde üç farklı örnekle çalışıldı. Elde edilen sonuçlar çizelge 3.7’de gösterilmiştir.

Çizelge 3.7. Total Antioksidan Kapasite düzeylerinin tekrarlanabilirliği

	Örnek I		Örnek II		Örnek III	
	1.dak	6.dak.	1.dak.	6.dak.	1.dak.	6.dak.
1.Gün	0,70	0,11	0,71	0,1	0,71	0,09
2.Gün	0,7	0,49	0,71	0,24	0,69	0,16
Ortalama	0,702	0,299	0,710	0,169	0,699	0,125
Standart Sapma	0,0139	0,223	0,0097	0,083	0,0118	0,039
Varyasyon Katsayısı (CV)	0,463	7,433	0,323	2,766	0,393	1,3

Yöntemin verimliliği

Kullanılan yöntem ile ölçülen düzeylerin doğruluğunu ve yöntemin verimini belirlemek amacıyla, iki farklı konsantrasyondaki standart çözeltinin 1:1 oranında ayrı ayrı ilave edilmesiyle elde edilen karışımlar analiz edildi. Konsantrasyonlar bulunarak verim hesabı yapıldı. Elde edilen sonuçlar çizelge 3.8’ da gösterilmiştir.

Çizelge 3.8. TAK düzeylerinin doğruluğu ve % verim hesabı

	TAK(μM)	% Verim
Standart I	1, 25	
Standart II	1, 50	
Örnek I	2, 03	
Örnek I + Standart I	1, 66	98, 80
Örnek I + Standart II	2, 02	87, 38
Örnek II	2, 05	
Örnek II + Standart I	2, 04	80, 88
Örnek II + Standart II	2, 01	88, 31
Örnek III	2, 05	
Örnek III + Standart I	1, 98	83, 33
Örnek III + Standart II	2, 01	88, 31
% VERİM ORTALAMA		87, 84

Serumda total kolesterol ölçümü;Lieberman-Buchard tayin yöntemi denilen, asetik asit, asetik anhidrit ve sülfirik asit karışımının kolesterol ile reaksiyona girerek verdiği yeşil rengin 620 nm’ de spektrofotometrik ölçümü ile gerçekleşir. LDL kolesterol düzeyi de Friedwald formülü ile hesaplanır. Burada önemli olan trigliseridlerin 400 mg/ dl den fazla olduğunda uygulanmamasıdır. Bu formül;

$$\text{LDL} = \text{Total kolesterol} - [\text{HDL} + (\text{Trigliserid}/5)]$$

HDL-kolesterol; Apo B içeren lipoproteinler (VLDL, LDL) dekstransülfat-magnezyum klorür gibi polianyonlar ve sülfatlanmış polisakkaridler ile reaksiyona girerek çökerler. Eğer serumu dekstransülfat magnezyum klorür kullanarak çöktürür ve 3000 devirde 30 dakika çevirdikten

sonra, süpernatandan Lieberman-Buchard yöntemi ile kolesterol çalışılırsa HDL tayin edilmiş olur. VLDL kolesterol; serumda ölçülen trigliseridin 1/5' i dir ($\text{Trig}/5 = \text{VLDL}$).

Ürik asit tayini; üratın alkali ortamda fosfotungustik asit ile reaksiyona girerek oluşturduğu mavi renk (tungsten mavi) 670 nmde spektrofotometrede ölçülür.

Albümin ölçümünde klasik yöntem; Bromkrezol yeşili (Bromcresol green BCG) gibi anyonik boyalarla pH 4,2 de albüminin bağlanması ve verdiği absorbansın 628 nm de spektrofotometrik ölçümüdür.

4. BULGULAR

Çalışmamızda hasta grubu renal yetmezlik tanısı almış, 55 hemodiyaliz tedavisi alan hasta, 30 periton diyaliz tedavisi alan hasta olmak üzere toplam 85 hastadan ve kontrol grubu herhangi bir sistematik hastalığı olmayan 30 sağlıklı kişiden oluşturulmuştur. Hasta ve kontrol grubunun PCO, MDA, AOPP ve TAK düzeyleri ölçülmüştür. Ölçülen protein oksidasyon ve lipid peroksidasyon belirteçlerine ilaveten biyokimyasal parametrelerin ölçümleri Gazi Üniversitesi Hastanesi Merkez Laboratuvarı'nda yapılmıştır. Her bireye uygulanan anket formu ile yaş, cinsiyet, parathormon gibi faktörlerin bu parametreler üzerine etkileri incelenmiştir.

4.1. Hasta ve Kontrol Gruplarının Tanımı ve Özellikleri

Bu çalışmadaki kan örnekleri Gazi Üniversitesi Hastanesi Nefroloji Bölümü'nden sağlandı(13.07.2011 tarihli 276 karar numaralı). Çalışma randomize, tek merkezli ve multidisipliner olarak planlandı. Tıbbi Etik Kurul onayı alındı. Çalışmayla ilgili olarak aday katılımcı ön bilgilendirilmesi yapıldı.

4.1.1. Kontrol grubu

Kontrol grubu, herhangi bir sistematik hastalığı bulunmayan, 24'ü kadın 6'sı erkek olmak üzere toplam 30 sağlıklı kişiden oluşturuldu. Kontrol grubunun yaş ortalaması $37,20 \pm 1,284$ olarak hesaplandı. Kan örneklerinden elde edilen serum ve plazmalar analiz yapılincaya kadar -80°C'lik derin dondurucuda muhafaza edildi.

4.1.2. Hasta grubu

Çalışmaya, böbrek yetmezliği tanısı almış 55 erkek ve 30 kadından oluşan toplam 85 hasta dahil edildi. Birinci grup hemodiyaliz tedavisi gören, 19'u kadın toplam 55 kişiden; ikinci grup periton diyaliz tedavisi gören, 11'i kadın toplam 30 kişiden oluşturuldu. Hemodiyaliz tedavisi alan hasta grubunun yaş ortalaması $44,53 \pm 1,735$, periton diyaliz tedavisi alan hasta grubunun yaş ortalaması $45,33 \pm 2,653$ olarak hesaplandı.

Çizelge 4.1. HD ve PD tedavisi alan grupların biyokimya değerleri

	Normal değerler	HD	PD
ALT (U/ L)	0- 41	15, 22 ± 1, 24	14, 13 ± 1, 80
ALP (IU/ L)	40- 150	128, 16 ± 18, 91	127, 89 ± 17, 12
Sodyum (µmol/L)	136- 145	138, 47 ± 0, 32	137, 63 ± 0, 65
Kalsiyum (mg/ dl)	6- 13	8, 78 ± 0, 08	9, 19 ± 0, 14
PTH (pg/ml)	10- 70	429, 05 ± 65, 22	467, 58 ± 63, 74
Hb (g/ dl)	12- 16	10, 98 ± 0, 19	10, 52 ± 0, 36
Fosfor (mg/ dl)	1- 8, 9	5, 25 ± 0, 17	5, 02 ± 0, 26
Demir (µg/ dl)	33- 193	77, 38 ± 5, 30	66, 89 ± 7, 05
Ferritin (ng/ ml)	30- 400	685, 34 ± 53, 39	302, 12 ± 33, 91

Çizelge 4.2. HD öncesi ve sonrası, PD gruplarının kreatinin, potasyum ve BUN değerleri

	Normal değerler	HD öncesi	HD sonrası	PD
Kreatinin (mg/ dl)	0, 7 - 1, 2	8, 22 ± 0, 38	3, 11 ± 0, 16	9, 38 ± 0, 57
Potasyum (µmol/L)	2, 8- 6, 2	5, 19±0, 09	3, 66 ± 0, 04	4, 54 ± 0, 10
BUN (mg/ dl)	7,9- 21	68, 08 ± 2, 24	18, 61 ± 0, 86	48, 60 ± 2, 56

Çizelge 4.3. Total hasta ve kontrol grubu oksidatif stres parametrelerinin karşılaştırılması

	Total hasta (n=85) X ± SH	Kontrol (n=30) X ± SH	p değeri
PCO(nmol/mg)	2, 54 ± 0,10	1, 49 ± 0, 07	0, 000
AOPP (µM)	95,78 ± 3, 80	81, 91 ± 9, 87	0, 198
MDA (µM)	3, 85 ± 0, 36	2, 31 ± 0, 13	0, 000
TAK (mM)	2, 08 ± 0, 01	2, 09 ± 0, 01	0, 787

Total hasta ve kontrol grubundaki bireylerin oksidatif stres parametreleri karşılaştırıldığında; PCO ve MDA düzeyleri arasında istatistiksel olarak anlamlı farklılıklar bulunmuştur. PCO ve MDA düzeyleri hasta grubunda kontrol grubuna göre anlamlı şekilde yüksek bulunmuştur (sırasıyla $p=0,000$; $p=0,000$) (Çizelge 4.3.).

Çizelge 4.4. Total hasta ve kontrol grubu biyokimya parametrelerinin karşılaştırılması

	Normal değerler	Hasta (n=85) X $\pm$ SH	Kontrol (n=30) X $\pm$ SH	p değeri
Total kolesterol (mg/ dL)	50-200	173,8 $\pm$ 4,38	171,67 $\pm$ 4,21	0,726
LDL-kolesterol (mg/ dL)	0 -130	96,66 $\pm$ 3,86	93,09 $\pm$ 4,09	0,527
HDL-kolesterol (mg/ dL)	35- 55	36,66 $\pm$ 1,01	48,03 $\pm$ 2,67	0,000
VLDL-kolesterol (mg/ dL)	2-30	37,87 $\pm$ 2,57	28,23 $\pm$ 3,84	0,051
Trigliserid (mg/ dL)	0 -200	197,10 $\pm$ 15,62	136,97 $\pm$ 14,69	0,032
Ürik asit (mg/ dL)	3, 4- 7, 6	5,85 $\pm$ 0,15	4,19 $\pm$ 0,22	0,000
Albümin (g/ dL)	1, 7- 6, 8	3,92 $\pm$ 0,04	4,51 $\pm$ 0,13	0,000
Total protein (g/ dL)	3, 4- 9, 5	7,03 $\pm$ 0,071	7,42 $\pm$ 0,12	0,005

Bizim çalışmamızda total hasta grubu ve kontrol grubundaki bireylerin biyokimya parametreleri karşılaştırıldığında; total hasta grubunun HDL- kolesterol ve albümin düzeyleri sağlıklı kontrol grubuna göre istatistiksel olarak anlamlı şekilde düşük bulunmuştur (sırasıyla $p=0,000$, $p=0,000$) . Trigliserid ve ürik asit düzeyleri ise hasta grubunda kontrol grubuna göre anlamlı derecede yüksek bulunmuştur. (sırasıyla $p=0,032$, $p=0,000$) (Çizelge 4.4).

Çizelge 4.5. Hemodiyaliz öncesi hasta grubu ve kontrol grubunun oksidatif stres parametrelerinin karşılaştırılması

	HD öncesi (n=55) X ± SH	Kontrol (n=30) X ± SH	p değeri
MDA (μM)	3,49±0,39	2,31±0,73	0,006
PCO (nmol/mg)	2,46±0,11	1,49±0,72	0,000
AOPP (μM)	93,81±4,33	81,91±9,87	0,276
TAK (mM)	2,10 ± 0,01	2,09 ± 0,01	0,415

Hemodiyaliz öncesi hasta grubundaki ve kontrol grubundaki bireylerin oksidatif stres parametreleri karşılaştırıldığında; hasta grubunun MDA ve PCO düzeyleri sağlıklı kontrol grubuna göre istatistiksel olarak anlamlı derecede yüksek bulunmuştur (sırasıyla p=0,006; p=0,000) (Çizelge 4.5).

Çizelge 4.6. Hemodiyaliz sonrası hasta grubu ve kontrol grubu oksidatif stres parametrelerinin karşılaştırılması

	HD sonrası (n=55) X ± SH	Kontrol (n=30) X ± SH	p değeri
MDA (μM)	3,80 ± 0,40	2,31 ± 0,13	0,008
PCO (nmol/mg)	2,0977±0,123	1,49 ± 0,07	0,000
AOPP (μM)	118,51±1,788	81,914±9,868	0,001
TAK (mM)	2,058±0,011	2,092±0,008	0,023

Hemodiyaliz sonrası hasta grubundaki ve kontrol grubundaki bireylerin oksidatif stres parametreleri karşılaştırıldığında; hasta grubunun MDA, PCO, AOPP ve TAK düzeyleri

sağlıklı kontrol grubuna göre istatistiksel olarak anlamlı derecede yüksek bulunmuştur. (sırasıyla $p=0,008$; $p=0,000$, $p=0,001$, $p=0,023$) (Çizelge 4.6).

Çizelge 4.7. HD tedavisi alan hasta grubunun HD öncesi ve sonrası oksidatif stres parametrelerinin karşılaştırması

	HD öncesi (n=55) $X \pm SH$	HD sonrası (n=55) $X \pm SH$	p değeri
MDA (μM)	3,49 $\pm$ 0,39	3,80 $\pm$ 0,40	0,588
PCO (nmol/mg)	2,46 $\pm$ 0,112	2,10 $\pm$ 0,12	0,070
AOPP (μM)	93,81 $\pm$ 4,33	118,51 $\pm$ 1,79	0,000
TAK (mM)	2,10 $\pm$ 0,01	2,06 $\pm$ 0,01	0,000

Çizelge 4.8. HD tedavisi alan hasta grubunun HD öncesi ve sonrası parametrelerinin karşılaştırması

	Normal değerler	HD öncesi (n=55) $X \pm SH$	HD sonrası (n=55) $X \pm SH$	p değeri
BUN (mg/ dl)	7,9 - 21	68,08 $\pm$ 2,24	18,61 $\pm$ 0,86	0,000
Kreatinin (mg/ dl)	0,7 – 1, 2	8,22 $\pm$ 0,38	3,11 $\pm$ 0,16	0,000
Potasyum ($\mu mol/L$)	2, 8 – 6, 2	5,19 $\pm$ 0,09	3,66 $\pm$ 0,04	0,000

HD hasta grubunda HD öncesi ve sonrası parametrelere bakılmış ve AOPP, TAK, BUN, kreatinin ve potasyum düzeylerinde anlamlı farklılıklar saptanmıştır ($p=0,000$) (Çizelge 4.7, Çizelge 4.8).

Çizelge 4.9. Periton diyaliz tedavisi alan ve kontrol grubu oksidatif stres parametrelerinin karşılaştırılması

	PD (n=30) X ± SH	Kontrol (n=30) X ± SH	p değeri
MDA (μM)	4,51 ± 0,73	2,31 ± 0,13	0,006
PCO (nmol/mg)	2,68 ± 0,22	1,49 ± 0,07	0,000
AOPP (μM)	99,39 ± 7,36	81,91 ± 9,86	0,161
TAK (mM)	2,06 ± 0,02	2,09 ± 0,01	0,063

Periton diyaliz hasta grubu ve kontrol grubundaki bireylerin oksidatif stres parametreleri karşılaştırıldığında; periton diyaliz hasta grubunun MDA ve PCO düzeyleri sağlıklı kontrol grubuna göre istatistiksel olarak anlamlı derecede yüksek bulunmuştur (sırasıyla p=0,006; p=0,000) (Çizelge 4.9).

Çizelge 4.10. HD öncesi hasta grubu ve PD tedavisi alan hasta grubunun oksidatif stres parametrelerinin karşılaştırılması

	HD öncesi (n=55) X ± SH	PD (n=30) X ± SH	p değeri
MDA (μM)	3,49 ± 0,39	4,51 ± 0,73	0,184
PCO (nmol/mg)	2,46 ± 0,11	2,68 ± 0,22	0,369
AOPP (μM)	93,81 ± 4,33	99,39 ± 7,36	0,486
TAK (mM)	2,10 ± 0,01	2,06 ± 0,02	0,011

Hemodiyaliz öncesi hasta grubu ve periton diyaliz alan hasta grubunun oksidatif stres parametreleri karşılaştırılmıştır. Hemodiyaliz öncesi hasta grubunda TAK düzeyleri periton diyaliz alan hasta grubuna göre anlamlı derecede yüksek çıkmıştır (Çizelge 4.10) .

Çizelge 4.11. HD sonrası hasta grubu ve PD tedavisi alan hasta grubunun oksidatif stres parametrelerinin karşılaştırılması

	HD sonrası (n=55) X ± SH	PD (n=30) X ± SH	p değeri
MDA (μ M)	3, 80 ± 0, 40	4, 51 ± 0, 73	0, 359
PCO (nmol/mg)	2, 10 ± 0,12	2, 68 ± 0, 22	0, 014
AOPP (μ M)	118, 51 ± 1,79	99, 39 ± 7, 36	0, 017
TAK (mM)	2, 06 ± 0, 01	2, 06 ± 0, 02	0, 960

HD sonrası hasta grubu ve PD alan hasta grubunun oksidatif stres parametreleri karşılaştırılmıştır. PCO düzeyleri (p=0,014) hemodiyaliz sonrası hasta grubuna göre periton diyaliz sonrası hasta grubunda anlamlı derecede yüksek çıkmıştır (Çizelge 4.11)

Çizelge 4.12.Yaşa göre HD öncesi hasta grubunun oksidatif stres parametrelerinin karşılaştırılması

	Yaş	HD		p değeri
		n	X ± SH	
MDA(μ M)	≤ 40	38	3, 24 $\pm$ 0,48	0, 341
	> 40	17	4, 06 $\pm$ 0, 65	
PCO(nmol/mg)	≤ 40	38	2, 38 $\pm$ 0, 15	0, 216
	> 40	17	2, 62 $\pm$ 0, 12	
AOPP(μ M)	≤ 40	38	99, 98 $\pm$ 5, 22	0, 032
	> 40	17	80, 03 $\pm$ 6, 79	
TAK(mM)	≤ 40	38	2, 11 $\pm$ 0, 01	0, 159
	> 40	17	2,08 $\pm$ 0,03	

Hemodiyaliz öncesi hasta grubundaki bireylerin yaşa göre MDA, PCO, AOPP ve TAK düzeyleri karşılaştırılmıştır. Yaşı 40 ve 40'tan küçük olan hasta grubunda, yaşı 40 tan büyük olan hasta grubuna göre AOPP düzeyi istatistiksel olarak anlamlı derecede yüksek bulunmuştur (p=0,032). (Çizelge 4.12)

Çizelge 4.13. Yaşa göre hemodiyaliz sonrası hasta grubunun oksidatif stres parametrelerinin karşılaştırılması

	Yaş	HD sonrası		p değeri
		n	X $\pm$ SH	
MDA (μ M)	≤ 40	38	4, 14 $\pm$ 0, 56	0, 211
	> 40	17	3, 05 $\pm$ 0, 23	
PCO (nmol/mg)	≤ 40	38	2, 30 $\pm$ 0, 16	0, 002
	> 40	17	1, 64 $\pm$ 0, 11	
AOPP (μ M)	≤ 40	38	119, 58 $\pm$ 1, 52	0, 493
	> 40	17	116, 12 $\pm$ 4, 72	
TAK (mM)	≤ 40	38	2, 06 $\pm$ 0, 01	0, 939
	> 40	17	2, 06 $\pm$ 0, 03	

Hemodiyaliz sonrası hasta grubundaki bireylerin yaşa göre MDA, PCO, AOPP ve TAK düzeyleri karşılaştırılmıştır. Yaşı 40 ve 40'tan küçük olan hasta grubunda, yaşı 40 tan büyük olan hasta grubuna göre PCO düzeyi istatistiksel olarak anlamlı derecede yüksek bulunmuştur (p=0,002). (Çizelge 4.13)

Çizelge 4.14. Yaşa göre periton diyaliz hasta grubunun oksidatif stres parametrelerinin karşılaştırması

	Yaş	PD		p değeri
		n	X $\pm$ SH	
MDA (μ M)	≤ 40	14	4, 08 $\pm$ 0, 96	0, 597
	> 40	16	4, 88 $\pm$ 1, 11	
PCO (nmol/mg)	≤ 40	14	3, 13 $\pm$ 0, 33	0, 058
	> 40	16	2, 29 $\pm$ 0, 27	
AOPP (μ M)	≤ 40	14	107, 55 $\pm$ 9, 83	0, 308
	> 40	16	92,25 $\pm$ 10, 76	
TAK (mM)	≤ 40	14	2, 06 $\pm$ 0, 03	0, 708
	> 40	16	2, 05 $\pm$ 0, 02	

PD ve kontrol grubunda yaşa göre oksidatif stres parametreleri karşılaştırılmış ancak istatistiksel olarak anlamlı bir farklılık saptanmamıştır(Çizelge 4.14).

Çizelge 4.15. Cinsiyete göre hemodiyaliz öncesi hasta grubunun oksidatif stres parametrelerinin karşılaştırılması

	Cinsiyet	HD öncesi		p değeri
		n	X $\pm$ SH	
MDA (μ M)	Kadın	19	2, 48 $\pm$ 0, 26	0, 017
	Erkek	36	4, 03 $\pm$ 0, 56	
PCO (nmol/mg)	Kadın	19	2, 51 $\pm$ 0, 21	0, 717
	Erkek	36	2, 42 $\pm$ 0, 13	
AOPP (μ M)	Kadın	19	94,70 $\pm$ 7, 19	0, 882
	Erkek	36	93, 33 $\pm$ 5,48	
TAK (mM)	Kadın	19	2, 11 $\pm$ 0, 01	0, 466
	Erkek	36	2, 09 $\pm$ 0, 01	

Hemodiyaliz öncesi hasta grubundaki bireylerin cinsiyete göre MDA, PCO, AOPP ve TAK düzeyleri karşılaştırılmıştır. MDA düzeylerinde istatistiksel olarak anlamlı farklılıklar bulunurken (p=0,017) PCO, AOPP ve TAK düzeyleri arasında anlamlı farklılıklar bulunamamıştır (Çizelge 4.15).

Çizelge 4.16. Kontrol grubunun cinsiyete göre oksidatif stres parametrelerinin karşılaştırılması

Kontrol grubu	Cinsiyet	n	X $\pm$ SH	p değeri
MDA (μ M)	Erkek	6	2, 43 $\pm$ 0, 41	0, 655
	Kadın	24	2, 28 $\pm$ 0, 14	
PCO (nmol/mg)	Erkek	6	1, 65 $\pm$ 0, 18	0, 265
	Kadın	24	1, 45 $\pm$ 0, 08	
AOPP (μ M)	Erkek	6	77, 90 $\pm$ 24, 19	0, 843
	Kadın	24	82, 91 $\pm$ 11, 02	
TAK (mM)	Erkek	6	2, 07 $\pm$ 0, 02	0, 265
	Kadın	24	2, 09 $\pm$ 0, 01	

PD, kontrol ve HD sonrası hasta grubundaki bireylerin cinsiyete göre MDA, PCO, AOPP ve TAK düzeyleri karşılaştırılmış fakat istatistiksel olarak anlamlı bir farklılık saptanmamıştır (Çizelge 4.16).

Çizelge 4.17. Parathormon düzeylerine göre hemodiyaliz hasta grubunun oksidatif stres parametrelerinin karşılaştırılması

	PTH	HD		p değeri
	(pg/ml)	n	X ± SH	
MDA (μM)	≤ 300	32	2, 93 ± 0, 37	0, 093
	> 300	23	4, 27 ± 0, 76	
PCO (nmol/mg)	≤ 300	32	2, 18 ± 0, 16	0, 002
	> 300	23	2, 83 ± 0, 11	
AOPP (μM)	≤ 300	32	103, 13 ± 6, 0	0, 010
	> 300	23	80, 84 ± 5, 11	
TAK (mM)	≤ 300	32	2, 12 ± 0, 01	0, 062
	> 300	23	2, 08 ± 0, 02	

Hemodiyaliz hasta grubundaki bireylerin parathormon düzeylerine göre MDA, PCO, AOPP ve TAK düzeyleri karşılaştırılmıştır. PCO ve AOPP düzeylerinde (sırasıyla p=0,002; p=0,010) istatistiksel olarak anlamlı farklılıklar bulunurken, MDA ve TAK düzeyleri arasında anlamlı farklılıklar bulunmamıştır. (Çizelge 4.17)

Çizelge 4.18. Parathormon düzeylerine göre periton diyaliz hasta grubunun oksidatif stres parametrelerinin karşılaştırılması

	PTH	PD		p değeri
	(pg/ml)	n	X ± SH	
MDA (μM)	≤ 300	12	3, 70 ± 0, 61	0, 375
	> 300	18	5, 05 ± 1, 15	
PCO (nmol/mg)	≤ 300	12	2, 61 ± 0, 28	0, 778
	> 300	18	2, 74 ± 0, 33	
AOPP (μM)	≤ 300	12	98, 78 ± 13, 15	0, 947
	> 300	18	99, 80 ± 8, 91	
TAK (mM)	≤ 300	12	2, 06 ± 0, 02	0, 927
	> 300	18	2, 06 ± 0, 02	

PD hasta grubundaki bireylerin parathormon düzeylerine göre MDA, PCO, AOPP ve TAK düzeyleri karşılaştırılmış fakat istatistiksel olarak anlamlı bir farklılık bulunmamıştır (Çizelge 4.18).

Çizelge 4.19. Total hasta grubunun oksidatif stres parametreleri arasındaki korelasyon

Total hasta grubu	MDA	PCO	AOPP	TAK
MDA (μM)	1,000 p=0,000	-0,010 p=0,925	-0,068 p=0,533	0,014 p=0,901
PCO(nmol/mg)	-0,010 p=0,925	1,000 p=0,000	-0,343** p=0,001	-0,135 p=0,218
AOPP(μM)	-0,068 p=0,533	-0,343** p=0,001	1,000 p=0,000	0,185 p=0,090
TAK(mM)	0,014 p=0,901	-0,135 p=0,218	0,185 p=0,090	1,000 p=0,000

Total hasta grubunun oksidatif stres parametreleri arasındaki korelasyona bakıldığında; PCO ile AOPP arasında anlamlı ve negatif bir korelasyon bulunmuştur ($p=0,001$). Negatif yönlü korelasyonda PCO artarken AOPP azalmaktadır (Çizelge 4.19).

Çizelge 4.20. Kontrol grubunun oksidatif stres parametreleri arasındaki korelasyon

Kontrol grubu	MDA	PCO	AOPP	TAK
MDA (μM)	1,000 p= 0,000	0,214 p= 0,256	-0,279 p= 0,135	-0,163 0,289
PCO(nmol/mg)	0,214 p= 0,256	1,000 p= 0,000	-0,122 p= 0,521	-0,275 p=0,142
AOPP(μM)	-0,279 p= 0,135	-0,122 p= 0,521	1,000 p= 0,000	0,412* 0,024
TAK(mM)	-0,163 p=0,389	-0,275 p=0,142	0,412* p=0,024	1,000 p= 0,000

Kontrol grubunun oksidatif stres parametreleri arasındaki korelasyona bakıldığında; AOPP ile TAK arasında anlamlı bir korelasyon bulunmuştur ($p=0.024$). Anlamlı korelasyonda AOPP ile TAK doğru orantılı şekilde artmaktadır (Çizelge 4.20) .

Çizelge 4.21. Total hasta grubunun biyokimya parametreleri arasındaki korelasyon

Total hasta grubu	Total kolesterol (mg / d L)	LDL-kolesterol (mg / d L)	HDL-kolesterol (mg / d L)	VLDL-kolesterol (mg / d L)	Trigliserid (mg / d L)	Ürik asit (mg / d L)	Albümin (g / d L)	Total protein (mg/d L)
Total kolesterol (mg / d L)	1, 000 $p=0, 000$	0, 700** $p=0, 000$	0, 174 $p=0, 112$	0, 301** $p=0, 005$	0, 477** $p=0, 000$	0, 004 $p=0, 969$	-0, 141 $p=0, 198$	0, 055 $p=0, 615$
LDL-kolesterol (mg / d L)	0, 700** $p=0, 000$	1, 000 $p=0, 000$	0, 177 $p=0, 106$	-0, 297** $p=0, 006$	-0, 110 $p=0, 318$	0, 117 $p=0, 285$	-0, 142 $p=0, 193$	-0, 112 $p=0, 912$
HDL-kolesterol (mg / d L)	0, 174 $p=0, 112$	0, 177 $p=0, 106$	1, 000 $p=0, 000$	-0, 322** $p=0, 003$	-0, 302** $p=0, 005$	0, 091 $p=0, 409$	-0, 020 $p=0, 853$	0, 021 $p=0, 852$
VLDL-kolesterol (mg / d L)	0, 301** $p=0, 005$	-0, 297** $p=0, 006$	-0, 322** $p=0, 003$	1, 00 $p=0, 000$	0, 761** $p=0, 000$	0, 169 $p=0, 123$	0, 118 $p=0, 282$	0, 112 $p=0, 306$
Trigliserid (mg / d L)	0, 477** $p=0, 000$	-0, 110 $p=0, 318$	-0, 302** $p=0, 005$	0, 761** $p=0, 000$	1, 000 $p=0, 000$	0, 097 $p=0, 379$	0, 065 $p=0, 554$	0, 119 $p=0, 278$
Ürik asit (mg / d L)	0, 004 $p=0, 969$	-0, 117 $p=0, 285$	0, 091 $p=0, 709$	0, 169 $p=0, 123$	0, 097 $p=0, 379$	1, 000 $p=0, 000$	0, 337** $p=0, 002$	0, 578** $p=0, 000$
Albümin (g / d L)	-0, 141 $p=0, 198$	-0, 142 $p=0, 193$	-0, 020 $p=0, 853$	0, 118 $p=0, 282$	0, 065 $p=0, 554$	0, 337** $p=0, 002$	1, 000 $p=0, 000$	0, 497** $p=0, 000$
Total protein (mg / d L)	0, 055 $p=0, 615$	-0, 012 $p=0, 912$	0, 021 $p=0, 852$	0, 112 $p=0, 306$	0, 119 $p=0, 278$	0, 578** $p=0, 000$	0, 497** $p=0, 000$	1, 000 $p=0, 000$

Total hasta grubunun biyokimya parametreleri arasındaki korelasyona bakıldığında; total kolesterol ile LDL-kolesterol değerleri ($p=0,000$), total kolesterol ile VLDL-kolesterol değerleri ($p=0,005$), total kolesterol ile trigliserid değerleri ($p=0,000$); VLDL-kolesterol ile trigliserid değerleri ($p=0,000$); albümin ile ürik asit değerleri ($p=0,002$), albümin ile total

protein değerleri ($p=0,000$);total protein ile ürik asit değerleri ($p=0,000$) arasında anlamlı pozitif korelasyonlar bulunurken, LDL-kolesterol ile VLDL-kolesterol değerleri ($p=0,006$); HDL-kolesterol ile VLDL-kolesterol değerleri ($p=0,003$), HDL-kolesterol ile trigliserid değerleri ($p=0,005$) arasında ise anlamlı negatif korelasyonlar bulunmuştur (Çizelge 4.21).

Çizelge 4.22. Kontrol grubunun biyokimya parametreleri arasındaki korelasyon

Kontrol grubu	Total kolesterol (mg / d L)	LDL-kolesterol (mg / d L)	HDL-kolesterol (mg / d L)	VLDL-kolesterol (mg / d L)	Ürik asit (mg / d L)	Trigliserid (mg / d L)	Albümin (g / d L)	Total protein (mg / d L)
Total kolesterol (mg / d L)	1, 000 p=0, 000	0, 553** p=0, 002	0, 245 p=0, 193	0, 262 p=0, 161	0, 031 p=0, 870	0, 360 p=0, 05	0, 284 p=0, 128	0, 161 p=0, 395
LDL-kolesterol (mg / d L)	0, 553** p=0, 002	1, 000 p=0, 000	0, 019 p=0, 920	-0, 438* p=0, 015	0, 035 p=0, 852	0, 002 p=0, 993	0, 309 p=0, 097	0, 299 p=0, 109
HDL-kolesterol (mg / d L)	0, 245 p=0, 193	0, 019 p=0, 920	1, 000 p=0, 000	-0, 397* p=0, 03	0, 091 p=0, 631	-0, 462* p=0, 01	0, 472** p=0, 008	-0, 396* p=0, 03
VLDL-kolesterol (mg / d L)	0, 262 p=0, 161	-0, 438* p=0, 015	-0, 397* p=0, 03	1, 000 p=0, 000	-0, 070 p=0, 711	0, 502** p=0, 005	-0, 351 p=0, 057	0, 113 p=0, 551
Ürik asit (mg / d L)	0, 031 p=0, 870	0, 035 p=0, 852	0, 091 p=0, 631	-0, 070 p=0, 711	1, 000 p=0, 000	-0, 157 p=0, 407	0, 019 p=0, 920	0, 098 p=0, 607
Trigliserid (mg / d L)	0, 360 p=0, 05	0, 002 p=0, 993	-0, 462* p=0, 010	0, 502** p=0, 005	-0, 157 p=0, 407	1, 000 p=0, 000	-0, 144 p=0, 447	0, 247 p=0, 188
Albümin (g / d L)	0, 284 p=0, 128	0, 309 p=0, 097	0, 472** p=0, 008	-0, 351 p=0, 057	0, 019 p=0, 920	-0, 144 p=0, 447	1, 000 p=0, 000	-0, 247 p=0, 187
Total protein (mg / d L)	0, 161 p=0, 395	0, 299 p=0, 109	-0, 396* p=0, 03	0, 113 p=0, 551	0, 098 p=0, 607	0, 247 p=0, 188	-0, 247 p=0, 187	1, 000 p=0, 000

Kontrol grubunun biyokimya parametreleri arasındaki korelasyona bakıldığında; total kolesterol ile LDL-kolesterol değerleri ($p=0,002$); HDL-kolesterol ile albümin değerleri ($p=0,008$), VLDL-kolesterol ile trigliserid değerleri ($p=0,005$) arasında anlamlı pozitif korelasyonlar bulunurken, LDL-kolesterol ile VLDL-kolesterol değerleri ($p=0,015$); HDL-kolesterol ile VLDL-kolesterol değerleri ($p=0,03$), HDL-kolesterol ile trigliserid değerleri ($p=0,01$), HDL-kolesterol ile total protein değerleri ($p=0,03$) arasında anlamlı negatif korelasyonlar bulunmuştur (Çizelge 4.22).

Çizelge 4.23. Total hasta grubunun oksidatif stres parametreleri ve biyokimya parametreleri arasındaki korelasyon

Total hasta grubu	Total kolesterol (mg / d L)	LDL Kolesterol (mg / d L)	HDL Kolesterol (mg / d L)	VLDL Kolesterol (mg / d L)	Trigliserid (mg / d L)	Ürik asit (mg / d L)	Albümin (g / d L)	Total protein (mg / d L)
MDA (μ M)	-0, 020 $p=0, 854$	0, 100 $p=0, 361$	0, 002 $p=0, 989$	-0, 133 $p=0, 224$	-0, 141 $p=0, 196$	-0, 124 $p=0,260$	-0, 079 $p=0, 470$	-0, 075 $p=0,494$
PCO (nmol/ mg)	-0, 004 $p=0, 968$	0, 032 $p=0, 773$	-0, 198 $p=0, 069$	-0, 043 $p=0, 696$	0, 085 $p=0, 440$	-0,227* $p=0,037$	-0, 065 $p=0, 552$	-0, 116 $p=0,289$
AOPP (μ M)	0, 207 $p=0, 057$	0, 160 $p=0, 144$	0, 300** $p=0, 005$	-0, 016 $p=0, 886$	-0, 019 $p=0, 861$	0,140 $p=0,202$	0, 076 $p=0, 489$	0, 205 $p=0,060$
TAK (mM)	-0, 329** $p=0,002$	0, 102 $p=0, 352$	0, 192 $p=0, 079$	-0, 458** $p=0, 000$	-0, 728** $p=0, 000$	0, 029 $p=0,792$	0, 177 $p=0, 106$	-0, 034 $p=0,757$

Total hasta grubunun oksidatif stres parametreleriyle biyokimya parametreleri arasındaki korelasyona bakılmıştır. HDL kolesterol ile AOPP değerleri ($p=0,005$) arasında anlamlı pozitif korelasyonlar bulunurken, ürik asit ile PCO değerleri ($p=0,037$), ve total kolesterol ile TAK değerleri ($p=0,002$), VLDL kolesterol ile TAK değerleri ($p=0,000$) ve trigliserid ile TAK değerleri ($p=0,000$) arasında anlamlı negatif korelasyonlar bulunmuştur (Çizelge 4.23).

Çizelge 4.24. Kontrol grubunun oksidatif stres parametreleri ve biyokimya parametreleri arasındaki korelasyon

Kontrol grubu	Total kolesterol (mg / d L)	LDL Kolesterol (mg / d L)	HDL Kolesterol (mg / d L)	VLDL Kolesterol (mg / d L)	Trigliserid (mg / d L)	Ürik asit (mg /d L)	Albümin (g / d L)	Total protein (mg /d L)
MDA (µM)	-0, 097 p=0, 610	-0, 275 p=0, 141	0, 177 p=0, 350	0, 140 p=0, 460	-0, 125 p=0, 511	0, 186 p=0,325	-0, 187 p=0, 322	-0, 052 p=0,783
PCO (nmol/mg)	0, 017 p=0, 927	-0, 386* p=0, 035	0, 312 p=0, 093	0, 131 p=0, 489	0, 197 p=0, 296	-0, 157 p=0,406	0, 019 p=0, 922	-0, 448* p=0,013
AOPP (µM)	-0, 411* p=0, 024	-0, 018 p=0, 926	0, 076 p=0, 689	-0, 401* p=0, 028	-0, 318 p=0, 087	-0, 045 p=0,813	0, 364* p=0, 048	0, 039 p=0,839
TAK (mM)	-0, 314 p=0, 091	0, 078 p=0, 681	0, 125 p=0, 511	-0, 457* p=0, 011	-0, 502** p=0, 005	0, 008 p=0,968	0, 303 p=0, 104	0, 000 p=0,999

Kontrol grubunun oksidatif stres parametreleriyle biyokimya parametreleri arasındaki korelasyona bakılmıştır. Albümin ile AOPP değerleri (p=0,048) arasında anlamlı pozitif korelasyon bulunurken, LDL kolesterol ile PCO değerleri (p=0,035) , total protein ile PCO değerleri (p=0,013), total kolesterol ile AOPP değerleri (p=0,024), VLDL kolesterol ile AOPP değerleri (p=0,028); trigliserid ile TAK değerleri (p=0,005), VLDL kolesterol ile TAK değerleri (p=0,011) arasında anlamlı negatif korelasyonlar bulunmuştur. Albümin ile AOPP arasında doğru orantılı bir ilişki bulunurken, negatif yönlü korelasyonlarda ters orantılı ilişki bulunmaktadır (Çizelge 4.24).

Çizelge 4.25. Hemodiyaliz öncesi hasta grubunun oksidatif stres parametreleri arasındaki korelasyon

HD öncesi (n=55)	MDA(μ M)	PCO(nmol/mg)	AOPP(μ M)	TAK(mM)
MDA (μ M)	1,000 p=0,000	0,203 p=0,138	-0,184 p=0,179	0,055 p=0,689
PCO (nmol/mg)	0,203 p=0,138	1,000 p=0,000	-0,444** p=0,001	-0,002 p=0,990
AOPP (μ M)	-0,184 p=0,179	-0,444** p=0,001	1,000 p=0,000	0,035 p=0,799
TAK (mM)	0,055 p=0,689	-0,002 p=0,990	0,035 p=0,799	1,000 0,000

Hemodiyaliz öncesi hasta grubunun oksidatif stres parametreleri arasındaki korelasyona bakıldığında; PCO ile AOPP değerleri arasında anlamlı negatif bir korelasyon bulunmuştur (p=0,001). HD öncesi hasta grubunun PCO ve AOPP parametreleri arasında ters orantılı bir ilişki bulunmuştur (Çizelge 4.25).

Çizelge 4.26. Hemodiyaliz hasta grubunun biyokimya parametreleri arasındaki korelasyon

HD	Total kolesterol (mg / d L)	LDL Kolesterol (mg / d L)	HDL Kolesterol (mg / d L)	VLDL Kolesterol (mg / d L)	Trigliserid (mg / d L)	Ürik asit (mg / d L)	Albümin (g / d L)	Total protein (mg / d L)
Total kolesterol (mg / d L)	1, 000 p=0, 000	0, 787** p=0, 000	0, 127 p=0, 355	0, 301* p=0, 025	0, 410** p=0, 002	0, 014 p=0, 920	-0, 023 p=0, 866	0, 147 p=0, 284
LDL- kolesterol (mg / d L)	0, 787** p=0, 000	1, 000 p=0, 000	0, 177 p=0, 197	-0, 317* p=0, 019	-0, 054 p=0, 695	-0, 108 p=0, 432	-0, 024 p=0, 859	0, 043 p=0, 755
HDL- kolesterol (mg / d L)	0, 127 p=0, 355	0, 177 p=0, 197	1, 000 p=0, 000	-0, 373** p=0, 005	0, 404** p=0, 002	0, 153 p=0, 265	-0, 031 p=0, 824	0, 081 p=0, 554
VLDL- kolesterol (mg / d L)	0, 301* p=0, 025	-0, 317* p=0, 019	-0, 373** p=0, 005	1, 000 p=0, 000	0, 801** p=0, 000	0, 110 p=0, 426	0, 006 p=0, 968	0, 095 p=0, 491
Trigliserid (mg / d L)	0, 410** p=0, 002	-0, 054 p=0, 695	-0, 404** p=0, 002	0, 801** p=0, 000	1, 000 p=0, 000	0, 049 p=0, 720	0, 041 p=0, 767	0, 138 p=0, 316
Ürik asit (mg / d L)	0, 014 p=0, 920	-0, 108 p=0, 432	0, 153 p=0, 265	0, 110 p=0, 426	0, 049 p=0, 720	1, 000 p=0, 000	0, 322* p=0, 016	0, 616** p=0, 000
Albümin (g / d L)	-0, 023 p=0, 866	-0, 024 p=0, 859	-0, 031 p=0, 824	0, 006 p=0, 968	0, 041 p=0, 767	0, 322* p=0, 016	1, 000 p=0, 000	0, 560** p=0, 000
Total protein (mg / d L)	0, 147 p=0, 284	0, 043 p=0, 755	0, 081 p=0, 554	0, 095 p=0, 491	0, 138 p=0, 316	0, 616** p=0, 000	0, 560** p=0, 000	1, 000 p=0, 000

Hemodiyaliz hasta grubunun biyokimya parametreleri arasındaki korelasyona bakılmıştır. Hemodiyaliz hasta grubunun total kolesterol ile LDL-kolesterol değerleri (p=0,000), total kolesterol ile VLDL-kolesterol değerleri (p=0,025), total kolesterol ile trigliserid değerleri (p=0,002); LDL-kolesterol ile VLDL-kolesterol değerleri (p=0,019); HDL-kolesterol ile

trigliserid değerleri ($p=0,002$); VLDL-kolesterol ile trigliserid değerleri ($p=0,000$); ürik asit ile albümin değerleri ($p=0,016$), ürik asit ile total protein değerleri ($p=0,000$); albümin ile total protein değerleri ($p=0,000$) arasında anlamlı pozitif korelasyonlar bulunurken, HDL-kolesterol ile VLDL-kolesterol değerleri ($p=0,005$) arasında negatif korelasyon bulunmuştur(Çizelge 4.26.).

Çizelge 4.27. Hemodiyaliz öncesi hasta grubu oksidatif stres parametreleri ve biyokimya parametreleri arasındaki korelasyon

HD öncesi	Total kolesterol (mg / d L)	LDL Kolesterol (mg / d L)	HDL Kolesterol (mg / d L)	VLDL Kolesterol (mg / d L)	Trigliserid (mg / d L)	Ürik asit (mg / d L)	Albümin (g / d L)	Total protein (mg / d L)
MDA (μ M)	-0,104 $p=0,448$	-0,014 $p=0,921$	-0,060 $p=0,663$	-0,116 $p=0,397$	-0,095 $p=0,490$	-0,201 $p=0,141$	-0,099 $p=0,473$	-0,141 $p=0,303$
PCO (nmol/mg)	-0,155 $p=0,258$	-0,035 $p=0,798$	-0,269* $p=0,047$	-0,081 $p=0,558$	-0,003 $p=0,981$	-0,439** $p=0,001$	-0,076 $p=0,583$	-0,241 $p=0,77$
AOPP (μ M)	0,274* $p=0,043$	0,191 $p=0,163$	0,371** $p=0,005$	0,003 $p=0,985$	0,064 $p=0,641$	0,430** $p=0,001$	0,185 $p=0,177$	0,457** $p=0,000$
TAK (mM)	-0,182 $p=0,184$	0,193 $p=0,159$	0,296* $p=0,028$	-0,627** $p=0,000$	-0,829** $p=0,000$	-0,043 $p=0,758$	0,009 $p=0,950$	-0,079 $p=0,568$

Hemodiyaliz öncesi hasta grubunun oksidatif stres parametreleri ve biyokimya parametreleri arasındaki korelasyona bakılmıştır. Total kolesterol ile AOPP değerleri ($p=0,043$), HDL-kolesterol ile AOPP değerleri ($p=0,005$), ürik asit ile AOPP değerleri ($p=0,001$), total protein ile AOPP değerleri ($p=0,000$); HDL- kolesterol ile TAK değerleri ($p=0,028$), arasında anlamlı pozitif bir korelasyon bulunurken, HDL-kolesterol ile PCO değerleri ($p=0,047$), ürik asit ile PCO değerleri ($p=0,001$); VLDL- kolesterol ile TAK değerleri ($p=0,000$), trigliserid ile TAK değerleri ($p=0,000$) arasında anlamlı negatif bir korelasyon bulunmuştur (Çizelge 4.27).

Çizelge 4.28. Periton diyaliz tedavisi alan hasta grubunun oksidatif stres parametreleri arasındaki korelasyon

PD (n=30)	MDA(μ M)	PCO(nmol/mg)	AOPP(μ M)	TAK(mM)
MDA (μ M)	1, 000 p=0, 000	-0, 239 p=0, 204	0, 030 p=0, 876	0, 058 p=0, 762
PCO (nmol/mg)	-0, 239 p=0, 204	1, 000 p=0, 000	-0, 265 p=0, 157	-0, 226 p=0, 230
AOPP (μ M)	0, 030 p=0, 876	-0, 265 p=0, 157	1, 000 p=0, 000	0, 438* p=0, 016
TAK (mM)	0, 058 p=0, 762	-0, 226 p=0, 230	0, 438* p=0, 016	1, 000 p=0, 000

Periton diyaliz tedavisi alan hasta grubunun oksidatif stres parametreleri arasındaki korelasyona bakıldığında; AOPP ve TAK düzeyleri (p=0,016) arasında istatistiksel olarak anlamlı bir korelasyon bulunmuştur. PD alan hasta grubunda AOPP ile TAK düzeyleri arasında doğru orantılı bir ilişki bulunmuştur (Çizelge 4.28).

Çizelge 4.29. Periton diyaliz tedavisi alan hasta grubunun biyokimya parametreleri arasındaki korelasyon

PD	Total kolesterol (mg / d L)	LDL Kolesterol (mg / d L)	HDL Kolesterol (mg / d L)	VLDL Kolesterol (mg / d L)	Trigliserid (mg / d L)	Ürik asit (mg /d L)	Albümin (g / d L)	Total protein (mg /d L)
Total kolesterol (mg / d L)	1,000 p=0,000	0,516** p=0,004	0,272 p=0,146	0,532** p=0,002	0,620** p=0,000	0,132 p=0,486	-0,232 p=0,217	-0,081 p=0,672
LDL- kolesterol (mg / d L)	0,516** p=0,004	1,000 p=0,000	0,170 p=0,368	-0,069 p=0,718	-0,192 p=0,310	0,114 p=0,550	-0,194 p=0,304	-0,046 p=0,810
HDL- kolesterol (mg / d L)	0,272 p=0,146	0,170 p=0,368	1,000 p=0,000	-0,129 p=0,498	-0,097 p=0,612	-0,038 p=0,844	0,026 p=0,891	-0,142 p=0,453
VLDL- kolesterol (mg / d L)	0,532** p=0,002	-0,069 p=0,718	-0,129 p=0,498	1,000 p=0,000	0,835** p=0,000	0,036 p=0,851	0,116 p=0,542	-0,037 p=0,847
Trigliserid (mg / d L)	0,620** p=0,000	-0,192 p=0,310	-0,097 p=0,612	0,835** p=0,000	1,000 p=0,000	0,112 p=0,556	0,007 p=0,971	0,028 p=0,883
Ürik asit (mg / d L)	0,132 p=0,486	0,114 p=0,550	-0,038 p=0,844	0,036 p=0,851	0,112 p=0,556	1,000 p=0,000	-0,030 p=0,873	0,326 p=0,079
Albümin (g / d L)	-0,232 p=0,217	-0,194 p=0,304	0,026 p=0,891	0,116 p=0,542	0,007 p=0,971	-0,030 p=0,873	1,000 p=0,000	0,299 p=0,109
Total protein (mg / d L)	-0,081 p=0,672	-0,046 p=0,810	-0,142 p=0,453	-0,037 p=0,847	0,028 p=0,883	0,326 p=0,079	0,299 p=0,109	1,000 p=0,000

Periton diyaliz tedavisi alan hasta grubunun biyokimya parametreleri arasındaki korelasyona bakılmıştır. Periton diyaliz tedavisi alan hasta grubunun total kolesterol ile LDL-kolesterol değerleri (p=0,004), total kolesterol ile VLDL- kolesterol değerleri (p=0,002), total kolesterol ile trigliserid değerleri (p=0,000); VLDL- kolesterol ile trigliserid değerleri (p=0,000) arasında anlamlı korelasyonlar bulunmuştur (Çizelge 4.29).

Çizelge 4.30. Periton diyaliz tedavisi alan hasta grubu oksidatif stres parametreleri ve biyokimya parametreleri arasındaki korelasyon

PD (n=30)	Total kolesterol (mg / d L)	LDL Kolesterol (mg / d L)	HDL Kolesterol (mg / d L)	VLDL Kolesterol (mg / d L)	Trigliserid (mg / d L)	Ürik asit (mg /d L)	Albümin (g / d L)	Total protein (mg /d L)
MDA (μ M)	0, 051 p=0, 791	0, 248 p=0, 186	0, 093 p=0, 626	-0, 122 p=0, 522	-0, 174 p=0, 358	0, 159 p=0, 402	0, 072 p= 0, 704	0, 117 p= 0, 538
PCO (nmol/mg)	0, 151 p=0, 427	0, 097 p=0, 610	-0, 120 p=0, 529	0, 132 p=0, 486	0, 214 p=0, 257	0, 201 p=0, 288	0, 040 p= 0, 833	0, 136 p=0, 472
AOPP (μ M)	0, 101 p=0, 595	0, 081 p=0, 670	0, 187 p= 0, 323	-0, 006 p= 0, 975	-0, 115 p= 0, 545	-0, 324 p= 0 ,080	0, 044 p= 0, 817	-0, 214 p=0,255
TAK (mM)	-0, 509** p= 0, 004	0, 092 p= 0, 630	0, 045 p= 0, 815	-0, 475** p= 0, 008	-0, 729** p= 0, 000	-0, 186 p= 0, 326	0, 165 p= 0, 384	-0, 136 p= 0, 474

Periton diyaliz tedavisi alan hasta grubunun oksidatif stres parametreleri ve biyokimya parametreleri arasındaki korelasyona bakılmıştır. Total kolesterol ile TAK (P=0,004), VLDL-kolesterol ile TAK değerleri (p=0,008), trigliserid ile TAK değerleri (p=0,000) arasında anlamlı negatif korelasyonlar bulunmuştur (Çizelge 4.30).

5. TARTIŞMA

Normal metabolizma sırasında üretilen bazı reaktif oksijen türleri vardır ve vücuda fazla miktarda zarar vermektedir [1] . Aynı zamanda vücutta üretilen radikaller her zaman zararlı madde değildirler. Zararlı etkilerinin yanında vücut için gerekli birçok fonksiyonun gerçekleşmesinde de önemli rol oynarlar. Biyokimyasal tepkimelerde moleküler oksijenin kullanılabilmesi için reaktif formlara çevrilmesi zorunludur.

Oksidatif stres sonucu oluşan çeşitli serbest radikallere reaktif oksijen türleri denir [3] . Reaktif oksijen türlerinin çoğunu serbest radikaller oluşturur [1-6] . Birçok sistem ve metabolizma üzerine etkili olan serbest radikaller normal metabolik olaylar sırasında ortaya çıkabildikleri gibi çok çeşitli dış etkenlere (endojen ve ekzojen kaynaklar) bağlı olarak da oluşabilirler [9-14] . Serbest radikallerin büyük çoğunluğu in vivo olarak üretilir ve aminoasitler, yağ asitleri, karbonhidratlar ve nükleotitler gibi birçok biyolojik molekülü okside edebilirler [7,8] .

Oksidatif stres ürünleri veya proteinlerin reaktif oksijen türevleri ile kovalent modifikasyonu sonucu protein oksidasyonu meydana gelir [3,4,5,6,8,16,29,30] . Protein oksidasyonunun en yaygın olarak ölçülen ürünü protein karbonilleridir. Protein karbonil ürünleri, ROT'un proteinlerle etkileşimi sonucunda oluşan çok sayıda protein kalıntısında (histidin, prolin, arjinin ve lizin gibi) veya peptid omurgasında meydana gelen hasar sonucunda oluşur. Protein karbonilleri belirli bir aminoasit için spesifik değildir [4,5,6,8,16,29] . Protein hasarının saptanmasında kullanılan bir diğer belirteç de AOPP' dir [4,5,6,8,30] .

Serbest oksijen gruplarının biyolojik sistemlerde önemli etkileri vardır, bunların en önemlileri lipidler üzerine olanıdır. Bu olaya lipid peroksidasyonu denir [42] . Hücresel komponentlere en çok zarar veren reaksiyonlardan biri de lipid peroksidasyonudur [4,5,6,43,44]. Oksidasyona uğrayan lipidler, serbest radikal oluştururlar ve hücresel makromoleküllere zarar verebilirler [4,5,6] . Lipid peroksidasyonu; hücre zarının geçirgenliğini artırarak hücre içi protein ve enzimlerin hücre dışına çıkmasına, endoplazmik retikulumdan kalsiyum transportunda bozulmalara ve mitokondrial işlev bozukluklarına neden olur [45,46] .

Lipid peroksidasyonu sırasında meydana gelen zincir aşamasında ortaya çıkan lipid hidroperoksitler çok dayanıksız ürünlerdir ve polimerizasyon ürünler gibi çeşitli metabolik şekillere dönüşebilirler [42] . Bu olaylar sonucunda peroksidasyonun şiddetini belirleyen

maddeler ortaya çıkar. Bu maddelerden biri de yüksek derecede sitotoksik ürün olan malondialdehittir [2,4,5,6,19,42,43] .

Kronik böbrek yetmezliği (KBY) sebep-sonuç ilişkisi bilinmeyen oksidatif stres ile seyreden klinik tablolardan birisidir [66] . Sağlıklı insanlarda böbrekler vücudu temizlemek için işe yaramayan üre ve kreatinin gibi zararlı maddeleri idrarla dışarı atar. Böbrek yetersizliği oluşmaya başlayınca, kanda bu zararlı maddeler birikir ve temizleme görevi aksar. Buna bağlı olarak da diğer organların çalışması bozulur [47] .

Kronik böbrek yetmezliği; böbreklerin metabolik artıklarını atma, bazı besin öğelerini geri emerek kaybını önleme ve idrarı konsantre etme kabiliyetinin geri dönüşümsüz olarak bozulması ile tanımlanan bir hastalıktır [49,52] . SDBY ise nefronların ilerleyici ve düzelmesi mümkün olmayan kaybı sonucu ortaya çıkan bir hastalık durumudur [65] .

Vücutta birikmiş zararlı maddelerin vücuttan uzaklaştırılması diyaliz işlemi olarak adlandırılmaktadır. Böbreğin, kandan ayrılması gereken zararlı maddelerden yarı geçirgen bir zardan geçirilerek temizlenmesi işlemine de hemodiyaliz adı verilmektedir [50,52] . SDBY olan hastalarda bu tedavi yöntemi, yaşam süresini uzatmakta ve yaşam kalitesini artırmaktadır [49] . PD, yer çekiminin etkisiyle özel bir diyaliz sıvısının, periton boşluğuna verilmesi işlemidir [48] .

Çalışmamızda böbrek yetmezliği tanısı almış, hemodiyaliz ve periton diyaliz tedavisi gören hastalarda protein oksidasyonunun belirteçleri olan protein karbonil ve AOPP, lipid peroksidasyon göstergesi olan malondialdehit ve total antioksidan kapasite düzeyleri ölçülerek sağlıklı bireylerle karşılaştırılması yapılmıştır.

Çelik ve arkadaşları MDA'nın antioksidan savunma sistemleri, oksidatif stres ve diyaliz üzerine etkilerini araştırmışlardır. Serum MDA düzeylerinin kontrol gruplarına göre anlamlı derecede yüksek olduğunu bulmuşlardır [72] .

Valentini ve arkadaşları hemodiyaliz hastalarında oksidatif stres belirteçlerini araştırmışlardır. Yaptıkları çalışmada hemodiyaliz hastalarını tedavi sürelerine göre 2 gruba ayırmışlar ve kontrol gruplarına göre MDA düzeylerini ölçmüşlerdir. Yapmış oldukları bu çalışmaya göre hemodiyaliz hastalarında kontrol grubuna göre MDA düzeylerinde önemli bir artış olduğu sonucuna varmışlardır [73] .

Montazerifar ve arkadaşları yaptıkları çalışmada hemodiyaliz hastalarında doğal antioksidanlar ve oksidatif stres belirteçlerini araştırmışlardır. Hemodiyaliz öncesi ve sonrası MDA düzeyleri arasında anlamlı bir farklılık bulamamışlardır [74] .

Günel ve arkadaşları yaptıkları çalışmada oluşturmuş oldukları böbrek yetmezliği tanısı almış hastalar gruplarında oksidatif stres parametrelerini değerlendirmişlerdir. Prediyaliz, periton diyaliz, hemodiyaliz, normotansif ve kontrol grubu olmak üzere 5 farklı grup üzerinde lipid peroksidasyon ürünü olan MDA düzeylerini araştırmışlar. Periton diyaliz ve hemodiyaliz hastalarında kontrol gruplarına göre MDA düzeylerinde istatistiksel olarak önemli bir artış olduğu sonucuna varmışlardır [75] .

Erdoğan ve arkadaşları kronik böbrek yetmezliği olan hastalarda oksidatif stres parametrelerinin düzeylerini araştırmışlardır. 9 kişi periton diyaliz, 7 kişi ise hemodiyaliz olmak üzere hastaları 2 gruba ayırmışlar ve kontrol grubuna göre MDA düzeylerinde önemli artış olduğu sonucuna varmışlar [76] .

Pawlak ve arkadaşları 106 diyaliz tedavisi alan hasta ve 20 kontrol grubuna göre MDA düzeylerini araştırmışlar. Hemodiyaliz ve periton diyaliz alan hastalarda MDA seviyelerinin kontrol gruplarına göre anlamlı olarak artmış olduğunu bulmuşlardır [77] .

Emre ve arkadaşları böbrek hastaları ve periton diyaliz alan hastalarda oksidan ve antioksidan düzeylerini ölçmüşlerdir. Periton diyaliz alan hastalarda böbrek hastalarına oranla MDA düzeyleri önemli derecede arttığı sonucuna varmışlardır [78] .

Montazerifar ve arkadaşları yaptıkları çalışmada antioksidan savunma sistemlerinin ve oksidatif stresin periton diyaliz üzerine etkilerini araştırmışlardır. Periton diyalizli hastalarda kontrol grubuna göre serum MDA ve TAK düzeylerinde önemli derecede artış olduğunu bulmuşlardır [79] . Yapmış olduğumuz çalışmada PD tedavisi gören hasta grubunda kontrol grubuna göre TAK düzeylerinde anlamlı bir farklılık saptanmamıştır.

Çalışmamızda total hasta grubunun MDA düzeyleri $3,85 \pm 0,36 \mu\text{M}$, hemodiyaliz alan hasta grubunun $3,50 \pm 0,039 \mu\text{M}$, periton diyaliz alan hasta grubunun $4,50 \pm 0,73 \mu\text{M}$, kontrol grubunun $2,31 \pm 0,13 \mu\text{M}$ olarak bulunmuştur. Total hasta, hemodiyaliz ve periton diyaliz alan hasta gruplarının kontrol grubuna göre MDA düzeyleri istatistiksel açıdan anlamlı derecede yüksek bulunmuştur. Çelik ve ark., Valentini ve ark., Günel ve ark., Erdoğan ve ark., Pawlak

ve ark., Montazerifar ve ark., Emre ve arkadaşlarının yapmış oldukları çalışmalar bizim bulgularımızla uyumludur.

Haklar ve arkadaşları hemodiyaliz hastalarında farklı parametreler kullanarak oksidatif stresi değerlendirmişlerdir. Hemodiyaliz tedavisi gören 14 hastanın PCO düzeylerinde 14 kişilik kontrol grubuna göre istatistiksel olarak önemli bir artış olduğu sonucuna varmışlardır [80] .

Guo ve arkadaşları hemodiyaliz alan hastalarda protein oksidasyonunu araştırmışlardır. 69 hemodiyalizli hastada, 30 kontrol gruba göre PCO düzeyini anlamlı derecede yüksek bulmuşlardır [81] .

Albarello ve arkadaşları hemodiyalizli hastalarda protein oksidasyon belirteci olan PCO düzeylerini araştırmışlardır. Hemodiyaliz sonrası gruplarda hemodiyaliz öncesi gruplara göre PCO düzeyinde önemli artış bulmuşlardır [82] . Yapmış olduğumuz çalışmada HD öncesi ve sonrası PCO düzeyleri değerlendirilmiş ancak anlamlı bir farklılık saptanmamıştır.

Mera ve arkadaşları hemodiyaliz tedavisi gören hastalarda oksidatif stresin rolünü araştırmışlar. Yapılan çalışmaya göre hemodiyaliz hastalarında PCO düzeylerini kontrol gruplarına göre anlamlı olarak yüksek bulmuşlardır [83] .

El- Wakil ve arkadaşları hemodiyaliz alan hastalar üzerinde yapmış oldukları çalışmada PCO ve AOPP düzeylerini araştırmışlardır. Hemodiyaliz hastalarında AOPP ve PCO düzeylerinin kontrol gruplarına göre anlamlı düzeyde arttığı bulunmuştur [84] .

Çalışmamızda total hasta grubunun PCO düzeyleri $2,54 \pm 0,10$ μ M, hemodiyaliz öncesi hasta grubunun $2,46 \pm 0,11$ μ M, hemodiyaliz sonrası hasta grubunun $2,01 \pm 0,12$ μ M, periton diyaliz alan hasta grubunun $2,68 \pm 0,22$ μ M, kontrol grubunun $1,49 \pm 0,07$ μ M olarak bulunmuştur. Total hasta, hemodiyaliz öncesi ve sonrası, periton diyaliz alan hasta gruplarının kontrol grubuna göre PCO düzeyleri istatistiksel açıdan anlamlı derecede yüksek bulunmuştur. Haklar ve ark., Guo ve ark., Mera ve ark. ve El- Wakil ve arkadaşlarının yapmış oldukları çalışmalar ile bizim çalışmamız uyumludur. Albarello ve arkadaşlarının yapmış oldukları çalışma PCO düzeyleri açısından bizim bulgularımızdan farklıdır.

Hanasand ve arkadaşları yaptıkları çalışmada plazmadaki ileri oksidasyon protein ürünlerini araştırmışlardır. Kronik böbrek hastalarında ve hemodiyaliz hastalarında kontrol grubuna göre AOPP düzeylerinde önemli derecede artış olduğunu bulmuşlardır [85] .

Valli ve arkadaşları kronik böbrek hastalığı olan bireylerin plazmalarında ileri oksidasyon protein ürünlerinin etkilerini araştırmışlardır. Kronik böbrek hastalığı olan bireylerin plazmalarında AOPP düzeylerinin kontrol gruplarına göre anlamlı derecede yüksek olduğunu bulmuşlardır [86] .

Cruz ve arkadaşları oksidatif stres belirteci olan AOPP' nin periton diyaliz alan hastalar üzerine etkilerini araştırmışlardır. Hastalık oranlarının yüksek ve düşük olmasına göre periton diyaliz hastalarını 2 gruba ayırmışlar. Yüksek olan hastaların düşük hastalara oranla AOPP düzeylerini anlamlı derecede yüksek bulmuşlardır [87] .

Anderstam ve arkadaşları kronik böbrek yetmezliği hastalarında ve kontrol grubu üzerinde AOPP düzeylerini ölçmüşlerdir. Elde ettikleri sonuç, kronik böbrek yetmezliği olan hastalarda kontrol gruplarına göre AOPP düzeylerinde anlamlı bir artış olduğu yönündedir [88] .

Antolini ve arkadaşları 10 tane hemodiyaliz hastası, kronik böbrek yetmezliği hastası olan 10 böbrek nakilli hasta, 10 böbrek nakilli ancak normal böbrek fonksiyonu olan hasta ve 10 kişilik kontrol grubu arasında AOPP düzeylerini ölçmüşlerdir. $49,9 \pm 13,2$ yaş ortalamasında olan hemodiyaliz hastalarındaki AOPP düzeyleri, $50,4 \pm 7,5$ yaş ortalamasındaki olan kontrol grubuna göre önemli bir artış göstermiştir [89] .

Lentini ve arkadaşları yapmış oldukları çalışmada kronik böbrek yetmezliği olan hastalarda ve kontrol gruplarında protein oksidasyon ürünlerinden olan AOPP düzeylerini ölçmüşlerdir. Sonuç olarak kronik böbrek yetmezliği olan hastalarda kontrol gruplarına göre AOPP düzeylerinde önemli bir artış olduğunu tespit etmişlerdir. Lentini ve arkadaşları, AOPP düzeylerini kronik böbrek yetmezliği olan hastalarda $153,8 \pm 117,8$ $\mu\text{mol/L}$, kontrol gruplarında ise $129,0 \pm 114,9$ olarak bulmuşlardır [90] .

Marques de Mattos ve arkadaşları yapmış oldukları araştırmada 20 periton diyaliz alan hastada ve 48 hemodiyaliz alan hastada protein oksidasyon ürünü olan AOPP'yi araştırmışlardır. Hemodiyaliz hastalarında kontrol grubuna göre AOPP düzeylerini anlamlı derecede yüksek bulmuşlardır buna rağmen periton diyaliz hastalarında kontrol gruplarına göre herhangi bir farklılık gözlemlenmemişlerdir [91] .

Zhou ve arkadaşları hemodiyaliz hastaları ile periton diyaliz alan hastalar arasında ileri oksidasyon protein ürünlerinin etkilerini araştırmışlardır. Hemodiyaliz hastalarında periton

diyaliz hastalarına oranla MDA ve AOPP düzeylerinin önemli derecede yüksek olduğunu bulmuşlardır [70] .

Çalışmamızda total hasta grubunun AOPP düzeyleri $95,78 \pm 3,80 \mu\text{M}$, hemodiyaliz alan hasta grubunun $93,80 \pm 4,33 \mu\text{M}$, periton diyaliz alan hasta grubunun $99,39 \pm 7,35 \mu\text{M}$, kontrol grubunun $81,91 \pm 9,87 \mu\text{M}$ olarak bulunmuştur. Total hasta, hemodiyaliz öncesi, periton diyaliz tedavisi alan hasta gruplarında kontrol grubuna göre AOPP düzeylerinde istatistiksel açıdan anlamlı bir farklılık saptanmamıştır. Hemodiyaliz sonrası hasta grubunun kontrol grubuna göre, HD öncesi HD sonrasına göre, hemodiyaliz sonrası hasta grubunun periton diyaliz alan hasta grubuna göre AOPP düzeyleri karşılaştırılmış ve istatistiksel olarak anlamlı farklılıklar saptanmıştır. El- Wakil ve ark., Hanasand ve ark., Valli ve ark., Cruz ve ark., Marques de Mattos ve ark., Zhou ve arkadaşlarının yapmış oldukları çalışmalar bizim bulgularımızla uyumludur. Anderstam ve ark., Antolini ve ark. ve Lentini ve arkadaşları yapmış oldukları çalışmalarda farklı bulgular elde etmişlerdir.

Mazani ve arkadaşları hemodiyaliz hastalarını rastgele 2 gruba ayırarak total antioksidan kapasitesi ve malondialdehit düzeylerini ölçmüşlerdir. Hasta gruplarına 2 ay boyunca çinko takviyesi yapılmıştır. Hastalarda çinko takviyesinden sonra TAK düzeyinde önemli ölçüde artış gözlenirken MDA düzeyinde azalma görülmüştür [92] .

Dasgupta ve arkadaşları yaptıkları çalışmada hemodiyaliz hastalarında total antioksidan kapasite düzeylerini kontrol gruplarına göre önemli ölçüde daha düşük bulmuşlardır [93] .

Barbosa ve arkadaşları TAK konsantrasyonunun belirleyicileri üzerinde yaptıkları çalışmada 156 hasta üzerinde (91 kadın, 65 erkek) biyokimyasal belirteçler ve bazı antioksidan savunma sistemlerini araştırmışlardır. Hastalar üzerinde günlük kalori ve karbonhidrat alımının LDL- kolesterol, total kolesterol ve HDL- kolesterolün TAK düzeylerini önemli ölçüde etkilediği tespit edilmiştir [94] .

Ziyatdinova ve arkadaşları 100 kronik böbrek yetmezliği olan hasta ile 30 kontrol grubu arasında total antioksidan kapasitesini araştırmışlardır. Yapılan bu çalışmaya göre TAK düzeyleriyle Fe, Cu, Mn, Ni, Cr gibi parametreler arasında negatif korelasyon bulunmuştur [95] .

Filiopoulos ve arkadaşları yapmış oldukları çalışmada 20 hemodiyaliz hastası, 11 periton diyaliz tedavisi alan hasta ve 11 sağlıklı birey arasında TAK düzeylerini araştırmışlardır.

Hemodiyaliz ve periton diyaliz alan hastalarda TAK düzeylerini kontrol gruplarına oranla anlamlı düzeyde yüksek bulmuşlardır [96].

Çalışmamızda total hasta grubunun TAK düzeyleri $2,09 \pm 0,01 \mu\text{M}$, hemodiyaliz alan hasta grubunun $2,10 \pm 0,01 \mu\text{M}$, periton diyaliz alan hasta grubunun $2,06 \pm 0,02 \mu\text{M}$, kontrol grubunun $2,09 \pm 0,01 \mu\text{M}$ olarak bulunmuştur. Kontrol grubunun TAK düzeyleri total hasta grubuna göre yüksek bulunmuş ancak istatistiksel olarak anlamlı bir farklılık saptanmamıştır. HD sonrası hasta grubunun kontrol grubuna göre, HD sonrası HD öncesine göre, PD alan hasta grubunun HD öncesine göre TAK düzeyleri istatistiksel olarak anlamlı derecede düşük bulunmuştur. Mazani ve ark., Dasgupta ve ark., Barbosa ve ark., Ziyatdinova ve arkadaşlarının yapmış oldukları çalışmalar bizim bulgularımızla uyumludur. Ancak Filiopoulos ve arkadaşlarının yapmış oldukları çalışmalar bizim bulgularımıza göre daha farklı sonuçlanmıştır.

Kronik böbrek yetmezliğinde ortaya çıkan, tüm kemik hastalıklarını içeren major komplikasyonlardan biri de renal osteodistrofidir. KBY olan hastaların renal replasman yöntemleri ile yaşam sürelerinin uzatılabilmesi sonucu renal osteodistrofi, morbiditede büyük önem kazanmıştır. Parathormon, vitamin D, kalsiyum, fosfat metabolizmasındaki değişiklikler ve bunların karşılıklı etkileşimi renal osteodistrofi tablosunu ortaya çıkarır [97] .

KBY sonucu ortaya çıkan birçok patolojiye, bu arada renal osteodistrofiye renal replasman yöntemi olarak ayaktan devamlı periton diyalizinin etkisi ve hemodiyalize göre farklılıklarının olup olmadığı da önemli bir konudur. Genel eğilim PD'in renal osteodistrofinin birçok tablosuna hemodiyalize göre daha olumlu etkide bulunduğu yönündedir [97,98] .

Çalışmamızda renal osteodistrofi ile ilgili olarak HD ve PD tedavisi alan hasta gruplarında ölçtüğümüz parametreler açısından PTH düzeylerine göre değerlendirme yaptığımızda hemodiyaliz ve periton diyaliz tedavisi alan hasta grubundaki bireylerin parathormon düzeylerine göre ölçtüğümüz parametreleri karşılaştırılmıştır. PCO ve AOPP düzeylerinde istatistiksel olarak anlamlı farklılık bulunurken, MDA ve TAK düzeyleri açısından anlamlı bir farklılık bulunamamıştır. Aynı zamanda PD tedavisi alan hasta grubundaki bireylerin parathormon düzeylerine göre de MDA, PCO, AOPP ve TAK düzeyleri karşılaştırılmış ancak istatistiksel olarak anlamlı bir farklılık bulunmamıştır.

Protein oksidasyon ürünleri içerisinde, PCO ve AOPP, daha büyük protein fraksiyonlarını etkileyen global modifikasyon bileşikleridir. Oksidatif stresin erken aşamasında oluşan ve diğer stres parametrelerine göre, dolaşımında daha uzun süre ve stabil kalabilen PCO, güvenilir bir *marker* olarak önerilmektedir. İleri oksidasyon protein ürünleri, ilk defa Witko-Sarsat ve arkadaşları tarafından üremik hastaların plazmasında tanımlanan ve KBY sürecini yansıtan, güvenilir bir oksidatif stres marker'ı olarak kabul edilmektedir [99,100].

PCO ve AOPP düzeyleri, başta HD tedavisi alan hastalarda olmak üzere, PD tedavisi alan son dönem böbrek yetmezliği (SDBY) hastalarında da yüksek bulunmuştur. Hatta, hafif, orta ve ileri SDBY hastalarında, plazma AOPP değerlerinin, renal fonksiyon kaybına bağlı olarak giderek yükseldiği ve AOPP ile glomerüler filtrasyon değeri arasında negatif ilişki olduğu ileri sürülmektedir [101] .

Plazmada bulunan antioksidanlar ayrı ayrı ölçülebilse de; çok sayıda antioksidan olması ve birbiriyle *in vivo* etkileşimleri nedeniyle, oksidatif stresin ortaya konulmasında, TAK'ı gösteren testlerin daha değerli olduğu düşünülmektedir. TAK'ın üremik hastalarda azaldığını ya da arttığını gösteren çelişkili bulgular, büyük olasılıkla, metodolojik farklılıklardan kaynaklanabilmektedir [102].

Çalışmamızda HD tedavisi öncesi yüksek bulunan TAK düzeyleri, HD tedavisi sonunda düşük bulunmuştur. Bu durum, diyalizle azalan ürik asit seviyelerine bağlanabilir. Bu bulgulara göre, diyalizin sadece oksidatif hasar oluşturmayıp, aynı zamanda oksidatif ürünleri ve prooksidanları da, plazmadan uzaklaştırdığı söylenebilir. Düzeylerinde değişiklik olmayan parametrelerle ilgili olarak protein oksidasyonu ve oksidatif strese yol açan etkenin, HD tedavisinden çok, kronik fagositoz aktivasyonu yapan renal yetmezliğin bizzat kendisinin olduğu düşünülebilir.

6. SONUÇ ve ÖNERİLER

Çalışmamızda böbrek yetmezliği tanısı almış, 55 erkek ve 30 kadından oluşan toplam 85 hemodiyaliz ve periton diyaliz tedavisi gören hastalarda protein oksidasyonu belirteçlerinden PCO, AOPP, lipid peroksidasyon göstergesi MDA ve TAK düzeyleri ölçülerek 24'ü kadın 6'sı erkek toplam 30 sağlıklı kontrol ile karşılaştırılmıştır. İstatistiksel analizlerde $p<0,05$ değeri istatistiksel olarak anlamlı kabul edilmiştir.

Total hasta ve kontrol grubundaki bireylerin oksidatif stres parametreleri karşılaştırıldığında; PCO ve MDA düzeyleri hasta grubunda kontrol grubuna göre anlamlı şekilde yüksek bulunmuştur.

Hemodiyaliz öncesi hasta grubundaki ve kontrol grubundaki bireylerin oksidatif stres parametreleri karşılaştırıldığında; hasta grubunun MDA ve PCO düzeyleri sağlıklı kontrol grubuna göre istatistiksel olarak anlamlı derecede yüksek bulunmuştur.

Periton diyaliz hasta grubu ve kontrol grubundaki bireylerin oksidatif stres parametreleri karşılaştırıldığında; periton diyaliz hasta grubunun MDA ve PCO düzeyleri sağlıklı kontrol grubuna göre istatistiksel olarak anlamlı derecede yüksek bulunmuştur.

Kontrol grubunun TAK düzeyleri total hasta grubuna göre yüksek bulunmuş ancak istatistiksel olarak anlamlı bir farklılık saptanmamıştır. HD sonrası hasta grubunun kontrol grubuna göre, HD sonrası HD öncesine göre, PD tedavisi alan hasta grubunun HD öncesine göre TAK düzeyleri istatistiksel olarak anlamlı derecede düşük bulunmuştur. TAK düzeyleri yönünden PD tedavisi alan hasta grubunda kontrol grubuna göre anlamlı bir farklılık saptanmamıştır.

HD tedavisi alan hasta grubunda HD öncesi ve sonrası parametreler karşılaştırılmış ve AOPP, TAK, BUN, kreatinin ve potasyum düzeylerinde anlamlı farklılıklar saptanmıştır.

Hemodiyaliz sonrası hasta grubu ve periton diyaliz alan hasta grubunun oksidatif stres parametreleri karşılaştırılmıştır. PCO düzeyleri hemodiyaliz sonrası hasta grubunda periton diyaliz tedavisi alan hasta grubuna göre anlamlı derecede düşük çıkmıştır. AOPP düzeyleri, HD sonrası hasta grubunda PD tedavisi alan hasta grubuna göre istatistiksel olarak anlamlı derecede yüksek bulunmuştur.

Hemodiyaliz tedavisi alan hasta gruplarında yaş ve cinsiyete göre anlamlı derecede farklılıklar bulunurken PD tedavisi alan hasta grubunda ve kontrol grubunda istatistiksel olarak anlamlı bir farklılık saptanamamıştır.

Bunların yanısıra hastaların parathormon düzeylerine göre ölçtüğümüz parametreleri karşılaştırıldığında PCO ve AOPP düzeylerinde anlamlı farklılıklar bulunurken MDA ve TAK düzeyleri açısından anlamlı bir farklılık bulunamamıştır.

Böbrekte, glomerüler hücreler, infiltran nötrofiller, monosit/makrofajlar ve trombositler tarafından serbest oksijen radikalleri meydana gelmektedir. Son yıllarda oksidatif olaylar, üremi ve hemodiyaliz de, oksidatif stresin başlıca kaynağı olarak kabul edilmekte ve bu oksidatif reaksiyonlar, doğrudan inflamasyonla ilişkili görünmektedir.

İnflamatuvar hastalıklarda, aktif nötrofillerce aşırı miktarda üretilen serbest oksijen radikalleri, doku hasarına yol açabilmektedir. Kronik inflamasyon, kronik böbrek yetmezliği olan hastalarda ve özellikle hemodiyaliz ve periton diyaliz tedavisi alanlarda yaygın bir durumdur. Hemodiyaliz tedavisi alan hastalarda oksidatif stresin daha belirgin olması, hemodiyalizin kendisinden çok, altta yatan inflamasyonun derecesi ve tedavinin süresi gibi faktörlere bağlanabilir. Sonuç olarak, kronik inflamasyonu önlemeye yönelik girişimler, üremik hastalara büyük yarar sağlayacak gibi görünmektedir.

Çalışmamız sınırlı sayıda hastada gerçekleştirildiği için son dönem renal yetmezlik veya diyaliz tedavisi alan hastalarda yapılacak daha geniş popülasyonu içeren araştırmalar, bu konuya daha önemli katkılar sağlayacaktır.

KAYNAKLAR

1. Halliwell, B. (2006). Reactive species and antioxidants. Redox biology is a fundamental theme of aerobic life. *Special Issue on Reactive Oxygen Species*, 141(2), 312- 322.
2. Çavdar, C. Sifil, A. Çamsarı, T. (1997). Reaktif Oksijen Partikülleri ve Antioksidan Savunma. *Türk Nefroloji Diyaliz ve Transplantasyon Dergisi* ,3(4), 92-95.
3. Halliwell B. (2007). Biochemistry and oxidative stress. *Biochemical Society Transactions*, 35(5), 1147-1150.
4. Aruoma, O. I. (1998). Free radicals, oxidative stress and antioxidants in human health and disease. *Journal of The American Oil Chemists Society*, 75(2), 199- 212.
5. Davies, M. J. Donkor, R. Dunster, C. A. Gee, C. A. Jonas, S. Willson, R. L. (1987). Desferal and superoxide free radicals. *Biochemistry Journal*, 246, 725- 729.
6. Young, I. S. Woodside, J. V. (2001). Antioxidants in health and disease. *Journal of Clinical Pathology*, 54, 176- 186.
7. Ramos, R. Martinez- Castelao, A. (2008). Lipoperoxidation and hemodialysis. *Metabolism Clinical and Experimental*, 57, 1369-1374.
8. Büyükgüzel, E. (2013). Protein oksidasyonunun biyokimyasal ve moleküler mekanizması. *Karaelmas Fen ve Mühendislik Dergisi*, 3(1), 40-51.
9. Gupte, A. Mumper, RJ.(2009). Elevated copper and oxidative stress in cancer cells as a target for cancer treatment. *Cancer Treatment Reviews*, 35, 32-46.
10. Kohen, R. Nyska, A.(2002). Oxidation of biological systems: Oxidative stress phenomena, antioxidants, redox reactions, and methods for their quantification. *Toxicologic Pathology*, 30(6), 620-650.
11. Zwart, L. Meerman, JHN. Commandeur, M. Vermeulen, N. P. E. (1999). Biomarkers of free radical damage applications in experimental animals and in humans. *Free Radical Biology & Medicine*, 26, 202-226.
12. Gate, L. Paul, J. Tew, KD. (1999). Oxidative stress induced in pathologies. The role of antioxidants. *Biomed & Pharmacother*, 53, 169-180.
13. Galaris, D. Skiada, V. Barbouti, A. (2008) Redox signaling and cancer. The role of “labile” iron. *Cancer Letters*, 266, 21-29.
14. Lenaz, G. (1998). Role of mitochondria in oxidative stress and ageing. *Biochimica et Biophysica Acta*, 1366, 53-67.
15. Ames, B. N. Shigenaga, M. K. Hagen, T. M. (1993). Oxidants, antioxidants, and the degenerative diseases of aging. *Proceedings of the National Academy of Sciences*, 90, 7915-7922.
16. Cekarini, V. Gee, J. Fioretti, E. Amici, M. Angeletti, M. Eleuteri, AM. Keller, JN. (2007). Protein oxidation and cellular homeostasis. Emphasis on metabolism. *Biochimica et Biophysica Acta*, 773, 93-104.

17. Seven, A. Güzel, S. Aslan, M. Hamuryudan, V. (2008). Lipid, protein, DNA oxidation and antioxidant status in rheumatoid arthritis. *Clinical Biochemistry*, 41, 538-543
18. Correa-Salde, V. Albesa, I. (2009). Reactive oxidant species and oxidation of protein and heamoglobin as biomarkers of susceptibility to stress caused by chloramphenicol. *Biomedicine & Pharmacotherapy*, 63, 100-104.
19. Lau, A. T. Y. Wang, Y. Chiu, J. (2008). Reactive oxygen species: Current knowledge and applications in cancer research and therapeutic. *Journal of Cellular Biochemistry*, 104, 657-667.
20. Kamat, J. P. (2000). Devasagayam TPA. Oxidative damage to mitochondria in normal and cancer tissues, and its modulation. *Toxicology*, 155, 73-82.
21. Valko, M. Rhodes, C. J. Moncol, J. Izakovic, M. Mazur, M. (2006). Free radicals, metals and antioxidants in oxidative stress-induced cancer. *Chemico-Biological Interactions*, 160, 1-40.
22. Bassi, P. M. D. Sacco, E. M. D. (2009). Cancer and aging. The molecular pathways. *Urologic Oncology*, 27, 620-627.
23. Kocha, T. Yamaguchi, M. Ohtaki. H. Fukuda, T. Aoyagi, T. (1997). Hydrogen peroxide-mediated degradation of protein. Different oxidation modes of copper- and iron-dependent hydroxyl radicals on the degradation of albumin. *Biochimica et Biophysica Acta*, 1337, 319-326.
24. Cross, C. E. Reznick, A. Z. Packer, L. Davis, P. A. Suzuki, YJ. Halliwell, B. (1991). Oxidative damage to human plasma proteins by ozone. *Free Radical Research Communications*, 15(6), 347-352.
25. Turrens, J. F. (1997). Superoxide production by the mitochondrial respiratory chain. *Plenum Publishing Corporation*, 17(1), 3-8.
26. Rosen, M. G. Pou, S. Ramos, C. L. Cohen, M. S. Britigan, B. E. (1995). Free radicals and phagocytic cells. *Federation of American Societies for Experimental Biology Journal*, 9(2) , 200- 209.
27. Halliwell, B. Dizdaroğlu, M. (1992). The measurement of oxidative damage to DNA by HPLC and GC/MS techniques. *Free Radical Research Communications*, 16, 75-87
28. Foote, C.S. Shook, F. C. Abakerli, R. B. (1984). Characterization of singlet oxygen. *Methods Enzymol*, 105, 6-47.
29. Shacter E. (2000). Quantification and significance of protein oxidation in biological samples. *Drug Metabolism*, 32, 307-326.
30. Kayalı, R. Çakatay, U. (2004). Protein Oksidasyonunun Ana Mekanizmaları. *Cerrahpaşa Tıp Dergisi*, 35(2), 83-89.
31. Davies, K. J. Lin, S. W. Pacifici, R. E. (1987). Protein damage and degradation by oxygen radicals. *The Journal of Biological Chemists*, 262(20), 9914-9920.
32. Davies, K. J. Delsignore, M. A. (1987). Protein damage and degradation by oxygen radicals. *The Journal of Biological Chemists*, 262(20), 9908-9913.
33. Stadtman, E. R. (2001) . Protein oxidation in aging and age-related diseases. *Annals of the New York Academy of Sciences*, 928 (1), 22-38.

34. Levine, R. L. (2002). Carbonyl modified proteins in cellular regulation, aging, and disease. *Free Radical Biology Medicine*, 32, 790-796.
35. Koppenol, W. H. (1998). The basic chemistry of nitrogen monoxide and peroxynitrite. *Free Radical Biology Medicine*, 25, 385-391
36. Squadrito, G. L. Pryor, W. A. (1998). Oxidative chemistry of nitric oxide. The roles of superoxide, peroxynitrite and carbon dioxide. *Free Radical Biology Medicine*, 25, 392-403.
37. Ter Steege, J. C. A. Koster-Kamphuis, L. Van Straaten, E. A. Forget, P.P. Buurman, W. A. (1998). Nitrotyrosine in plasma of celiac disease patients as detected by a new sandwich ELISA. *Free Radical Biology & Medicine*, 25(8), 953-963.
38. Ischiropoulos, H. Al-Mehdi, A. B. (1995). Peroxynitrite-mediated oxidative protein modification. *Federation of European Biochemical Societies Letters*, 364, 279-282.
39. Schmidt, M. C. Askew, E. W. Roberts, D. E. Prior, R. L. Ensign Jr, W. Y. Hesslink Jr, R. E. (2002). Oxidative stress in humans training in a cold, moderate altitude environment and their response to a phytochemical antioxidant supplement. *Wilderness and Environmental Medicine*, 13, 94- 105.
40. Halliwell, B. (2012). Free radicals and antioxidants: updating a personal view. *Nutrition Reviews*, 70(5), 257- 265.
41. Yerer, M. B. Aydoğan, S. (2000). Oksidatif stres ve antioksidanlar. *European Journal of Health Sciences*, 9(1), 49-53.
42. Yarsan, E. (1998). Lipid peroksidasyon olayı ve önlenmesine yönelik uygulamalar. *Yüüncü Yıl Üniversitesi Veterinerlik Fakültesi Dergisi*, 9 (1-2), 89-95.
43. Moore, L. E. Traystman, R. J. (1994). Role of oxygen free radicals and lipid peroxidation in cerebral reperfusion injury. *Johns Hopkins Medical Institutions*, 31, 565-575.
44. Shah, S. V. (1989). Role of reactive oxygen metabolites in experimental glomerular disease. *Kidney International*, 35, 1093- 1106.
45. Ashton, T. Rowlands, C. C. Young, E. J. I. S. Jackson, S. K. Peters, B. D. J. R. (1998) . Electron spin resonance spectroscopic detection of oxygen- centred radicals in human serum following exhaustive exercise. *Springer- Verlag*, 77, 498- 502.
46. Niki, E. (2010). Assessment of antioxidant capacity in vitro and in vivo. *Free Radicals Biology& Medicine*, 49, 503- 515.
47. Laskin, B. L. Hingorani, S. R. (2006). Kidney disease in patients undergoing hematopoietic cell transplantation. *Renal Disease in Cancer Patients*, 17(7), 73-104.
48. O'Hare, A. M. Bowling, C. B. Tamura, M. K. (2012). Kidney disease in the elderly. *The Kidney in Special Circumstances*, 437-445.
49. Locatelli, F. Barany, P. Covic, A. Francisco, A. D. Vecchio, L. D. Goldsmith, D. Hörl, W. London, G. Vanholder, R. Biesen, W. V. (2013). Kidney disease: Improving global outcomes guidelines on anaemia management in chronic kidney disease : a European renal best practice position statement. *Nephrology Dialysis Transplantation Perspectives*, 28, 1346- 1359.

50. Tanrıverdi, M. H. Karadağ, A. Hatipoğlu, E. Ş. (2010). Kronik böbrek yetmezliği. *Konuralp Tıp Dergisi*, 2(2), 27-32.
51. Mircescu, G. (2006). Oxidative stress : An accomplice to uremic toxicity. *Journal of Renal Nutrition*, 16(3), 194-198.
52. Kumar, R. Jhorawat, R. Mathur, M. Garsa, R.K. Kimmatkar, P. D. Sharma, S. Singh, A. Beniwal, P. Malhotra, V. (2014). Effect of renal transplantation on multiple hormone levels in patients of chronic kidney disease: A single center study. *Indian Journal of Transplantation*, 8, 75-79.
53. Cueto- Manzano, A. M. Cortes- Sanabria, L. Martinez- Ramirez, H. R. Rojas- Campos, E. Gomez- Navarro, B. Castellero- Manzano, M. (2014). Prevalence of chronic kidney disease in an adult population. *Archives of Medical Research*, 45, 507- 513.
54. Pottelbergh, G. V. Vaes, B. Jadoul, M. Mathei, C. Wallemacq, P. Degryse, J. M. (2012). The prevalence and detection of chronic disease –related metabolic complications as a function of estimated glomerular filtration rate in the oldest old. *Archives of Gerontology and Geriatrics*, 54, 419-425.
55. Allen, A. M. Kim, W. R. Therneau, T. M. Larson, J. J. Heimbach, J. K. Rule, A. D. (2014). Chronic kidney disease and associated mortality after liver transplantation – A dependent analysis using measured glomerular filtration rate. *Journal of Hepatology*, 61, 286- 292.
56. Kassimatis, T. I. Goldsmith, D. J. A. (2014). Statins in chronic kidney disease and kidney transplantation. *Pharmacological Research*, 88, 62- 73.
57. Impellizzeri, D. Esposito, E. Attley, J. Cuzzocrea, S. (2014). Targeting inflammation: New therapeutic approaches in chronic kidney disease. *Elsevier All rights reserved*, 81, 91- 102.
58. Ataman, B. Oğuz, E. G. Turgutalp, K. Kiyıkım, A. A. Özkayar, N. Dede, F. Özkara, A. (2014). Kronik böbrek yetmezliği farkındalığı. *Türk Nefroloji Diyaliz Transplantasyon Dergisi*, 23 (2), 95-104.
59. Ellam, T. Wilkie, M. (2007). Peritoneal dialysis. *Chronic Renal Failure*, 466-469.
60. Pawlak, K. Pawlak, D. Mysliwiec, M. (2007). Impaired renal function and duration of dialysis therapy are associated with oxidative stress and proatherogenic cytokine levels in patients with end-stage renal disease. *Clinical Biochemistry*, 40, 81- 85.
61. Set, Turan. Şahin, M. (2003). Böbrek fonksiyon testleri. *Sürekli Tıp Eğitim Dergisi*, 12(9), 344-348.
62. Levey, A. S. Coresh, J. Balk, E. Kausz, A. Levin, A. Steffes, M. Hogg, R. J. Perrone, R. Lau, J. Eknoyan, G. (2003). National Kidney Foundation Practise Guidelines for Chronic Kidney Disease: Evaluation, Classification, and stratification. *Annals of Internal Medicine*, 139, 137- 147.
63. Sarnak, M. J. Levey, A. S. Schoolwert, A. C. Coresh, J. Culleton, B. Hamm, L. Mccullough, P. A. Kasiske, B. L. Kelepouris, E. Klag, M. Parfrey, P. Pfeffr, M. Raji, L. Spinosa, D. Wilson, P. (2003). Kidney disease as a risk factor for development of cardiovascular disease. *Circulation*, 108, 2154- 2169.

64. Lippi, G. Tessitore, N. Gammora, L. Rugiu, C. Maschio, G. Guidi, G. (2001). Cardiovascular Risk Factors in Patients with Chronic Renal Failure Maintained on Hemodialysis or Continuous Ambulatory Peritoneal Dialysis. *Thrombosis Research*, 101, 517- 519.
65. Van Dijk, P. C. W. Jager, K. J. Charro, F. D. Collart, F. Cornet, R. Dekker, F. W. Grönhagen-Riska, C. Kramar, R. Leivestad, T. Simpson, K. Briggs, D. (2001). Renal replacement therapy in Europe: the results of a collaborative effort by the ERA-EDTA registry six national or regional registries. *Nephrology Dialysis Transplantation*, 16, 1120- 1129.
66. Nelson, P. K. (2006). Chronic Kidney Disease: The new silent killer. *The Journal of the American Osteopathic Association Editorial*, 106(3), 133- 136.
67. Rodriguez, M. Felsenfeld, A. J. Williams, C. Pederson, J. A. Llach, F. (1991). The effects of long- term intravenous calcitriol administration on parathyroid function in hemodialysis patients. *Journal of the American Society of Nephrology*, 2(5). 1014-1020.
68. Levine, R. L. Williams, J. A. Stadtman, E. R. Shacter, E. (1994). Carbonyl assays for determination of oxidatively modified proteins. *Methods Enzymol*, 233, 346- 357.
69. Sevetaz, A. Guilpain, P. Goulvestre, C. Hercend, C. Nicco, C. Guillvein, L. Weill, B. Mouthon, L. Batteux, F. (2007). Radical oxygen species production induced by advanced Oxidation protein products predicts clinical evolution and response to treatment in systemic Sclerosis. *Annals of the Rheumatic Disease*, 66(9), 1202- 1209.
70. Zhou, Q. Wu, S. Jiang, J. Tian, J. Chen, J. Yu, X. Chen, P. Mei, C. Xiong, F. Shi, W. Zhou, W. Liu, X. Sun, S. Xie, D. Liu, J. Xu, X. Liang, M. Hou, F. (2012). Accumulation of circulating advanced oxidation protein products is an independent risk factor for ischaemic heart disease in maintenance haemodialysis patients. *Nephrology*, 17, 642-649.
71. Köken, T. Kahraman, A. Serteser, M. Gökçe, Ç. (2004). Hemodialysis and Oxidative Stress. *Kocatepe Tıp Dergisi* 5, 9-13.
72. Çelik, G. Çapraz, I. Yöntem, M. Bilge, M. Ünalı, M. Mehmetoğlu, I. (2013). The relationship between the antioxidant system, oxidative stress and dialysis-related amyloidosis in hemodialysis patients. *Saudi Journal Kidney Disease Transplantation*, 24(6), 1157-1164.
73. Valentini, J. Grotto, D. Paniz, C. Roehrs, M. Burg, G. Garcia, S. C. (2008). The influence of the hemodialysis treatment time under oxidative stress biomarkers in chronic renal failure patients. *Biomedicine & Pharmacotherapy*, 62, 378-382.
74. Montazerifar, F. Hashemi, M. Karajibani, M. Dikshit, M. (2010). Natural antioxidants and oxidative stress markers in hemodialysis patients. *Hong Kong Journal Nephrology*, 12(2), 57-61.
75. Günel, S. Y. Üstündağ, B. Günel, A. İ. (2013). The assessment of oxidative stress on patients with chronic renal failure at different hypertensive treatment. *Indian Journal Clinical Biochemistry*, 28(4), 390-395.
76. Erdoğan, C. Ünlüçerçi, Y. Türkmen, A. Kuru, A. Çetin, Ö. Bekpınar, S. (2002). The evaluation of oxidative stress in patients with chronic renal failure. *Clinica Chimica Acta*, 322, 157-161.
77. Pawlak, K. Mysliwiec, Pawlak, D. (2013). Oxidized low-density lipoprotein(oxLDL) plasma levels and oxLDL to LDL ratio- Are they real oxidative stress markers in dialyzed patients. *Life sciences*, 92, 253-258.

78. Emre, H. Keleş, M. Yıldırım, S. Uyanık, A. Kara, F. Tamer, F. Aydın, B. (2011). Comparison of the oxidant- antioxidant parameters and sialic acid levels in renal transplant patients and peritoneal dialysis patients. *Transplantation Proceedings*, 43, 809-812.
79. Montazerifar, F. Karajibani, M. Sanadgol, H. Hashemi, M. (2012). Effect of peritoneal dialysis on antioxidant defense system and oxidative stress. *Hong Kong Journal of Nephrology*, 14, 33-37.
80. Haklar, G. Yeğenağa, I. Yalçın, A. S. (1995). Evaluation of oxidant stress in chronic hemodialysis patients: use of different parameters. *Clinica Chimica Acta*, 234, 109-114.
81. Guo, C. H. Wang, C. L. (2011). Plasma aluminium is a risk factor for oxidative stress and inflammation status in hemodialysis patients. *Clinical Biochemistry*, 44, 1309-1314.
82. Albarello, K. Antonio dos Santos, G. Bochi, G. V. Sangoi, M. B. Almeida, T. C. Paz da Silva, J. E. Garcia, S. C. Moresco, R. N. (2012). Ischemia modified albumin and carbonyl protein as potential biomarkers of protein oxidation in hemodialysis. *Clinical Biochemistry*, 45, 450- 454.
83. Mera, K. Anraku, M. Kitamura, K. Nakajou, K. Maruyama, T. Otagiri, M. (2005). The structure and function of oxidized albumin in hemodialysis patients: Its role in elevated oxidative stress via neutrophil burst. *Biochemical and Biophysical Research Communications*, 334, 1322- 1328.
84. El- Wakil, H. S. Abou-Zeid, A. A. El- Gohary, I. E. El- Seoud, N. A. A. El- Yazeed, M. A. A. El-Leithy, M. A. (2011). Effect of high flux versus low flux hemodialysis on serum beta-2 microglobulin, advanced oxidation protein products and protein carbonyl. *Alexandria Journal of Medicine*, 47, 37-42.
85. Hanasand, M. Omdal, R. Norheim, K. B. Goransson, L. G. Brede, C. Jonsson, G. (2012). Improved detection of advanced oxidation protein products in plasma. *Clinica Chimica Acta* 413, 901-906.
86. Valli, A. Suliman, M. E. Meert, N. Vanholder, R. Lindholm, B. Stenvinkel, P. Watanabe, M. Barany, P. Alvestrand, A. Anderstam, B. (2007). Overestimation of advanced oxidation protein products in uremic plasma due to presence of triglycerides and other endogenous factors. *Clinica Chimica Acta*, 379, 87- 94.
87. Cruz, D. N. Soni, S. S. Polanco, N. Bobek, I. Corradi, V. De Cal, M. Ronco, C. (2010). Markers of inflammation and oxidative stress in peritoneal dialysis: a comparison between high and low peritoneal transporters. *Jnephrol*, 23(04), 453-458.
88. Anderstam, B. Ann-Christin, B-H. Valli, A. Stenvinkel, P. Lindholm, B. Suliman, M. E. (2008). Modification of the oxidative stress biomarker AOPP assay: Application in uremic samples. *Clinica Chimica Acta*, 393, 114- 118.
89. Antolini, F. Valente, F. Ricciardi, D. Baroni, M. Fagugli, R. M. (2005). Principal component analysis of some oxidative stress parameters and their relationships in hemodialytic and transplanted patients. *Clinica Chimica Acta*, 358, 87-94.
90. Lentini, P. De Cal, M. Cruz, D. Chronopoulos, A. Soni, S. Nalesso, F. Zanella, M. Garzotto, F. Brendolan, A. Piccinni, P. Ronco, C. (2010). The role of advanced oxidation protein products in intensive care unit patients with acute kidney injury. *Journal of Critical Care*, 25, 605-609.

91. Marques de Mattos, A. Marino, L. V. Ovidio, P. P. Jordao, A. A. Almeida, C. C. Chiarello, P. G. (2012). Protein Oxidative Stress and Dyslipidemia in Dialysis Patients. *Therapeutic Apheresis and Dialysis*, 16(1), 68- 74.
92. Mazani, M. Argani, H. Rashtchizadeh, N. Ghorbanihaghjo, A. Hamdi, A. Estiar, M. A. Nezami, N. (2013). Effects of zinc supplementation on antioxidant status and lipid peroxidation in hemodialysis patients. *Journal of Renal Nutrition*, 23, 180-184.
93. Dasgupta, A. Malhotra, D. Levy, H. Marcadis, D. Blacwell, W. Johnston, D. (1996). Decreased total antioxidant capacity but normal lipid hydroperoxide concentrations in sera of critically ill patients. *Life Science*, 60, 335-340.
94. Barbosa, K. B. F. Volp, A. C. P. Ribeiro, S. M. R. Navarro- Blasco, I. Zulet, M. A. Martinez, J. A. Bressan, J. (2014). Low energy and carbohydrate intake associated with higher total antioxidant capacity in apparently healthy adults. *Nutrition*, 30, 1349- 1354.
95. Ziyatdinova, G. K. Voloshin, A. V. Gilmutdinov, A. K. Budnikov, H. C. Ganeev, T. S. (2006). Application of constant-current coulometry for estimation of plasma total antioxidant capacity and its relationship with transition metal contents. *Journal of Pharmaceutical and Biomedical Analysis*, 40, 958- 963.
96. Filiopoulos, V. Hadjiyannakos, D. Takouli, L. Metaxaki, P. Sideris, V. Vlassopoulos, D. (2009). Inflammation and oxidative stress in end-stage renal disease patients treated with hemodialysis or peritoneal dialysis. *The International Journal of Artificial Organs*, 32(12), 872-882.
97. Cobum, J.W. (1993). Mineral Metabolism and renal bone disease: Effects of CAPD versus Hemodialysis. *Kidney International*, 43 (40), 92-100.
98. Cobum, J. W. Slatopolsky, E. (1991). Vitamin D, parathyroid hormone and renal osteodystrophics. in *The Kidney*, edited by Brenner B, Rector F, Philadelphia, W.B. Saunders, 2036-2120.
99. Witko-Sarsat, V. Friedlander, M. Capeillère-Blandin, C. (1996). Advanced oxidation protein products as a novel marker of oxidative stress in uremia. *Kidney International* 49,1304-1313.
100. Dean, R. T. Fu, S. Stocker, R. Davies, M.J.(1997). Biochemistry and pathology of radical-mediated protein oxidation. *Biochemical Journal*, 324, 1-18.
101. Witko-Sarsat, V. Friedlander, M. Nguyen-Khoa, T. (1998). Advanced oxidation protein products as novel mediators of inflammation and monocyte activation in chronic renal failure. *Journal Immunology*, 161, 2524-2532.
102. Prior, R. L. Cao, G. (1999). In vivo total antioxidant capacity: Comparison of different analytical methods. *Free Radic Biology Medicine*, 27, 1173-1181.

ÖZGEÇMİŞ

Kişisel Bilgiler

Soyadı, adı : TOKAR, Canhan Merve
 Uyruğu : T.C.
 Doğum tarihi ve yeri : 14.10.1986, Ankara
 Medeni hali : Bekâr
 Telefon : 0 (507) 112 99 99
 Faks :
 e-mail : canhanmerve@gmail.com



Eğitim

Derece	Eğitim Birimi	Mezuniyet tarihi
Yüksek lisans	Gazi Üniversitesi	Devam Ediyor
Lisans	Erciyes Üniversitesi/ Biyoloji	2009
Lise	Cumhuriyet Lisesi	2004

İş Deneyimi

Yıl	Yer	Görev
2012-Halen	Tarım ve Kırsal Kalkınmayı Destekleme Kurumu	Uzman

Yabancı Dil

İngilizce

Hobiler

Yüzme, Kitap okuma, Sinema



GAZİ GELECEKTİR..