



T.C.

CUMHURİYET ÜNİVERSİTESİ

TIP FAKÜLTESİ

İÇ HASTALIKLARI ANABİLİM DALI

**KRONİK HEMODİYALİZ HASTALARINDA PRİMER
ARTERİOVENÖZ FİSTÜL SAĞKALIMI İLE GLUTATYON-S-
TRANSFERAZ GEN POLİMORFİZMİ ARASINDAKİ İLİŞKİ**

Dr. Fatma İlknur PARLAK

UZMANLIK TEZİ

Olarak Hazırlanmıştır

SİVAS

2016



T.C.

CUMHURİYET ÜNİVERSİTESİ

TIP FAKÜLTESİ

İÇ HASTALIKLARI ANABİLİM DALI

**KRONİK HEMODİYALİZ HASTALARINDA PRİMER
ARTERİOVENÖZ FİSTÜL SAĞKALIMI İLE GLUTATYON-S-
TRANSFERAZ GEN POLİMORFİZMİ ARASINDAKİ İLİŞKİ**

Dr. Fatma İlknur PARLAK

UZMANLIK TEZİ

Prof. Dr. Ferhan CANDAN

DANIŞMAN ÖĞRETİM ÜYESİ

SİVAS

2016



Tıpta Uzmanlık Tez Yazım Yönergesi, Cumhuriyet Üniversitesi Senatosu'nun 10/02/2010 tarih ve 2010/ 1-2 sayılı kararı ile kabul edilerek yürürlüğe girmiştir. Bu tez bu yönetmelik hükümlerine göre yazılmıştır.

ONAY SAYFASI

Bu tez, Cumhuriyet Üniversitesi Tıp Fakültesi, Tez Yazım Kurallarına uygun olarak hazırlanmış ve jürimiz tarafından İç Hastalıkları Anabilim Dalı'nda uzmanlık tezi olarak kabul edilmiştir.

İmza

Üye: Prof. Dr. Ferhan CANDAN.....

Üye: Prof. Dr. Bülent TOKGÖZ.....

Üye: Yrd. Doç. Dr. Süleyman KÖZ.....

Bu tez, 22.08.2016 tarih ve 2016/10 Sayılı Yönetim Kurulu Kararı ile belirlenen ve yukarıda imzaları bulunan jüri üyeleri tarafından kabul edilmiştir.

20/09/2016

Prof. Dr.Mehmet ÇİMEN

Tıp Fakültesi Dekan Vekili

TEŞEKKÜR

Uzmanlık tezimin projesinden yazımına kadar bütün aşamalarındaki tüm katkılarından dolayı değerli danışman hocam Prof. Dr. Ferhan CANDAN'a, bölüm başkanım Prof. Dr. Mehmet ŞENCAN'a ve üzerimde emeği bulunan bütün hocalarıma, tez çalışmamda bana yardımcı olan Yrd. Doç. Dr. Binnur BAĞCI, Gökhan BAĞCI'ya ve tezimin hazırlanmasında manevi desteğini, yardımlarını esirgemeyen eşim Mesut'a, sabrından dolayı oğlum Ahmet Emin'e, beni yetiştiren aileme teşekkür ve sevgilerimi sunuyorum.

Dr. Fatma İlknur PARLAK

Sivas, 2016

ÖZET

Kronik Hemodiyaliz Hastalarında Primer Arteriovenöz Fistül Sağkalımı İle Glutasyon-S-Transferaz Gen Polimorfizmi Arasındaki İlişki, Fatma İlknur PARLAK, İç Hastalıkları ABD, Sivas, 2016

Böbrek yetmezliği tedavisinde sıklıkla hemodiyaliz kullanılmaktadır. Kronik diyaliz hastalarında arteriovenöz fistül açılması önemlidir. Oksidatif stres, serbest radikal ya da reaktif oksijen üretimi ile koruyucu antioksidan sistemler arasındaki denge kaybı olarak ifade edilmiştir. Oksidatif stres ile ateroskleroz arasındaki ilişki tanımlanmıştır. Reaktif oksijen türleri artışı ve/veya bunu engelleyen savunma mekanizmalarının azalması, doğrudan endotelial disfonksiyonuna yol açmakla kalmayıp aynı zamanda doku ve organların yapısal hasarına da neden olur. Antioksidan mekanizmalar içerisinde glutasyon, hücre içinde en çok bulunan ve birçok role sahip olan bir nanoprotein ajandır. Glutasyon S-transferaz gen ailesi, prostaglandin sinyal yolları ile oksidatif stresin modülasyonu ve normal hücresel fizyolojinin regülasyonu sonucunda inflamasyonun düzenlenmesi ile ilişkilidir. Glutasyon S-transferaz gen polimorfizmi ile inflamasyon ve lipid peroksidasyonu arasında ilişki gösterilmiştir. Açılan arteriovenöz fistüllerde endotel bütünlüğünün bozulması tromboz oluşmasına ve fistülün tıkanmasına sebep olabilir. Bizim çalışmamızdaki amacımız kronik hemodiyaliz hastalarında Glutasyon-S-Transferaz gen polimorfizmi ile fistül sağ kalımı arasındaki ilişkiyi araştırmaktır.

Çalışmamıza aldığımız gönüllü hastalardan hemodiyaliz için arteriovenöz fistül açıldıktan sonra en az 6 ay acık ve açıldıktan sonra hiç tıkanmayan hastaları kontrol grubu, arteriovenöz fistülü açıldıktan sonra en az altı ay acık kalmış ve daha sonrasında bir ve/veya birden fazla kez tıkanan hastalar ise olgu grubu olarak alındı. Bu bireylerin laboratuvar sonuçları değerlendirildi. Olgu ve kontrol grubunda mutasyon analizi yapılmadan önce her bir kan örneğinden total genomik DNA izole edildi. Bu DNA'lardan multipleks PCR yöntemi kullanılarak GSTT1 ve GSTM1 delesyonları saptandı. Multipleks PCR yapıldıktan sonra PCR ürünleri agaroz jele yüklenerek elektroforeze tabi tutuldu. Elektroforez sonunda GSTT1 ve GSTM1 genlerinin genotiplemesi yapıldı.

Olgu ve kontrol grubunun laboratuvar bulguları karşılaştırıldığında istatistiksel olarak anlamlı bir farklılık bulunamadı ($p>0,05$). Arteriovenöz fistüllerin

tıkanması açısından olgu ve kontrol grubunda GSTT1 ve GSTM1 gen polimorfizmi ile aralarında istatistiksel olarak anlamlı bir ilişki saptanmadı ($p>0,05$).

Glutatyon-S-transferaz gen polimorfizmi ile arteriosklerozis ve endotel disfonksiyonu arasında ilişki kanıtlanmış olsa bile arteriovenöz fistül tıkanıklığına sebep olabilecek daha karışık mekanizmaların olduğu düşünülmektedir. Bu mekanizmaların aydınlatılması için ileri çalışmalara ihtiyaç vardır.

Anahtar Sözcükler; AV fistül, hemodiyaliz, Glutatyon-S-Transferaz



ABSTRACT

Correlation Between Primary Patency of Arteriovenous Fistula And Glutathione-S- Transferase Gene Polimorphism İn Chronic Hemodialysis Patients. Fatma İlknur PARLAK, The Department of Internal Medicine, Sivas, 2016

Hemodialysis has been frequently using in Therapies for renal insufficiency. Arteriovenous fistula creation is important in hemodialysis patients. Oxidative stress reflects an imbalance between production of Reactive Oxygen Species(ROS) and biological protective antioxidant mechanisms. The relationship between atherosclerosis and oxidative stress has been defined. The increase in Reactive Oxygen Species and/or the dysfunction in mechanisms that prevent increase in ROS, not only cause Endothelial Dysfunction but also create structural damage in tissues and organs. Glutathione is most abundant nanoprotein agent within cell and it has several different roles in antioxidant mechanisms. Glutathione S-transferase gene family responsible for modulation of oxidative stress via prostaglandin signalling pathways and regulation of inflammation as a result of normal cellular physiological regulation. The relationship between Glutathione S-transferase Gene family with inflammation and lipid peroxidation has been showed. Disruption of the Endothelial integrity in created arteriovenous fistula, may cause thrombosis and occlusion of the fistula. Our purpose in this study to investigate the relationship between Glutathione S-transferase gene polymorphism and fistula survival in chronic hemodialysis patients.

Among the volunteers, patients that have arteriovenous fistula which remain permanently open after surgery have been taken for the Control group; the patients that have arterivenous fistula which remain open at least 6 months after surgery then occluded once or more times after 6 months have been taken for Case group. These patient's laboratory results have been evaluated. Total Genomic DNAs are isolated from every one of the blood samples before the mutation analysis done. GSTT1 and GSTM1 deletions are detected by using Multiplex PCR protocol. PCR products were treated by using Agarose Gel Electrophoresis. End of the electrophoresis GSTT1 and GSTM1 gene's genotyping was performed.

Control group's and Case group's laboratory findings are compared and not found statistically significant difference ($p>0.05$). There was no significant relationship detected between GSTT1-GSTM1 gene polymorphism and arteriovenous fistula occlusion ($p>0.05$).

Even though the relationship between Glutathione S-transferase Gene polymorphism with arteriosclerosis and endothelial dysfunction was proved, It is believed that there are more complex mechanisms that cause arteriovenous fistula occlusion. To determinate and clarify these mechanisms more studies are needed.

Keywords; AV fistula, hemodialysis, Glutathione-S- Transferase



İÇİNDEKİLER

ÖZET	v
ABSTRACT	viii
SİMGELER VE KISALTMALAR	x
ŞEKİLLER	xi
TABLolar	xii
1. GİRİŞ	1
2. GENEL BİLGİLER	3
3. GEREÇ VE YÖNTEM	22
4. BULGULAR	25
5. TARTIŞMA	32
6. SONUÇ VE ÖNERİLER	39
7. KAYNAKLAR	40

SİMGELER VE KISALTMALAR

ACE: Anjiotensin Konverting Enzim

AVG: Arteriovenöz Greft

AVF: Arteriovenöz Fistül

BMI: Body Mass İndex

CRP: C-Reaktif Protein

DM: Diyabetes Mellitus

FMF: Ailevi Akdeniz Ateşi

GFH: Glomerüler Filtrasyon Hızı

GSH: Glutasyon

GSH-Px: Glutasyon peroksidaz

GSTs : Glutasyon S-Transferaz

HDL: High Density Lipoprotein

HT: Hipertansiyon

LDL: Low Density Lipoprotein

MDA: Malondialdehit

NADPH: Nikotinamid Adenin Dinükleotit Fosfat

PTFE: Politetrafloroetilen

SDBY: Son Dönem Böbrek Yetmezliği

SOD: Süperoksit Dismutaz

8-OHdG: 8-hidroksi-2deoksigunosin

ŞEKİLLER

Şekil 1. Olgu ve kontrol gruplarındaki hastaların AVF yerlerine göre dağılımları (n).....	27
Şekil 2. Kontrol ve olgu gruplarında GSTT1 gen polimorfizm durumları.....	29
Şekil 3. Kontrol ve olgu gruplarında GSTM1 gen polimorfizm durumları.....	30



TABLOLAR

Tablo 2.1. Kronik böbrek hastalığının evreleri.....	3
Tablo 2.2. Türkiye’de mevcut hemodiyaliz hastalarında etyolojik dağılım oranları.....	4
Tablo 4.1. Hastaların demografik bulguları.....	25
Tablo 4.2. Hemdodiyaliz süreleri ve AVF kalış sürelerinin değerlendirilmesi.....	26
Tablo 4.3. Olgu ve kontrol gruplarının komorbidite durumları.....	26
Tablo 4.4. Olgu ve kontrol gruplarında AVF yerlerinin dağılımı.....	27
Tablo 4.5. Olgu ve kontrol gruplarının laboratuvar bulguları.....	28
Tablo 4.6. Kontrol ve olgu gruplarında GSTT1 gen polimorfizm durumları.....	29
Tablo 4.7. Kontrol ve olgu gruplarında GSTM1 gen polimorfizm durumları.....	30
Tablo 4.8. Çalışmaya alınan bütün hemodiyaliz hastalarının GSTT1 açısından değerlendirilmesi.....	31

1. GİRİŞ VE AMAÇ

Kronik böbrek hastalığı temelde yatan böbrek hastalığının etyolojisi ne olursa olsun en az 3 ay süren objektif böbrek hasarı ve/veya glomerüler filtrasyon hızının (GFH) 60 ml /dk/1.73 m²'nin altına inmesi durumu olarak tanımlanmaktadır. Diyabet, hipertansiyon, ateroskleroz, polikistik böbrek hastalığı, kronik piyelonefrit, glomerülonefritler, amiloidoz ve vezikoureteral reflü başlıca etyolojik sebepler arasındadır. Kronik böbrek hastalığı 5 ayrı kategoride incelenmekte olup; kreatinin klirensinin <15 ml/dakika olduğu grup son dönem böbrek hastalığı (SDBH) ya da kronik böbrek yetmezliği olarak tanımlanmaktadır. Günümüzde diyabet, hipertansiyon ve ateroskleroz gibi hastalıkların artışına paralel olarak KBH sıklığında da artışlar gözlenmektedir. SDBY olan bireylerde böbrek yerine koyma tedavisi olarak üç seçenek vardır. En doğala yakın olan böbrek nakli ülkemizde değişik sosyal, ekonomik ve organizasyon yetmezliklerine bağlı olarak henüz istenilen düzeye çıkartılamamıştır. Diğer bir yöntem periton diyalizi olup belli kriterler ve hasta ya da sahiplerinin eğitimini gerektirdiğinden ülkemiz koşullarında Kanada, Avustralya gibi ülkelerle kıyaslandığında olması gereken seviyenin oldukça altındadır. Ülkemizde SDBY hastalarında tedavi şekli olarak en sık hemodiyaliz tedavisi uygulanmaktadır. Hemodiyaliz tedavisi için hastaların bir damar erişimleri olması gerekmektedir. Damar erişimleri başlıca geçici ya da kalıcı kateterler, AV fistüller ve greftlerle sağlanmakta ise de en çok tercih edileni natif AV fistüllerdir.

Diyaliz hastalarında yaşam kalitesini bozan vasküler giriş kaybının, önemli bir mortalite ve morbidite nedeni olduğu bilinmektedir (1,2). Bu hasta grubunda görülen vasküler giriş kaybı nedenleri hakkında birçok çalışma yapılmasına rağmen olayın etyolojisi net olarak açıklanamamıştır (3,4). Renal yerine koyma (RYK) tedavilerinde gelişmelere rağmen, vasküler giriş kayıplarının % 80-85'i AV giriş yeri trombozu nedeniyle olmaktadır. Bu olguların % 80'inden fazlasında AV birleşimin venöz tarafında darlık oluşmaktadır (5). AV anastomozun venöz bacağındaki stenozun sıklıkla nedeni intimal hiperplazi gelişimidir. İntimal hiperplazinin ilerlemesiyle ve AV bölgesinde kan akımının yavaşlaması ile en sonunda tromboz oluşmaktadır (6). Arteriovenöz fistül kayıpları hasta, hasta sahipleri ve bu işle ilgili hekim ve yardımcı sağlık personelinin en çok uğraştıran konu olup, iş gücü kaybı ve kurumlar üzerine binen ek maliyet yükünü de beraberinde getirmektedir. İyi bir

damar erişiminin sağlanması bu grup hastaların yaşam kalitelerini en üst düzeyde tutmak, gereksiz zaman kayıplarını ve maliyet artışlarının engellemek açısından son derece önemlidir.

Oksidatif stres, serbest radikal ya da reaktif oksijen üretimi ile koruyucu antioksidan sistemler arasındaki denge kaybı olarak ifade edilmiştir. Oksidatif stres ile ateroskleroz arasındaki ilişki Glavind, Hartmann, Clemmesen, Jessen ve Dam tarafından 1952 yılında tanımlanmıştır (7). Reaktif oksijen türleri artışı ve/veya bunu engelleyen savunma mekanizmalarının azalması, doğrudan endotelial disfonksiyona yol açmakla kalmayıp aynı zamanda doku ve organların yapısal hasarına da neden olur. Antioksidan mekanizmalar içerisinde glutatyon, hücre içinde en çok bulunan ve birçok role sahip olan bir nanoprotein ajandır. Redükte glutatyon (GSH), hem reaktif oksijen ürünlerini uzaklaştırır hem de diğer antioksidanların okside formlarının rejenerasyonunu sağlar. Bu süreçler esnasında redükte glutatyon, NADPH-glutatyon redüktaz tarafından indirgenmesi gereken okside glutatyon formuna dönüşür. Hücrenin glutatyon düzeylerini koruma yeteneği, hücre bütünlüğü ve fonksiyonları için çok önemlidir. Ayrıca redükte glutatyon da Glutatyon-S-transferaz (GSTs) vb. farklı enzimler için temel bir kofaktördür. GSTs gen ailesi, prostaglandin sinyal yolları ile oksidatif stresin modülasyonu ve normal hücresel fizyolojinin regülasyonu sonucunda inflamasyonun düzenlenmesi ile ilişkilidir (8). Ayrıca GST gen polimorfizmi ile inflamasyon ve lipid peroksidasyonu arasında ilişki gösterilmiştir (9). İnflamasyon ve lipid peroksidasyonu ile birlikte endotel bütünlüğü bozulmaktadır. Açılan arteriovenöz fistüllerde endotel bütünlüğünün bozulması tromboz oluşmasına ve fistülün tıkanmasına sebep olmaktadır.

Uzun dönemde arteriovenöz fistül başarısızlığındaki risk faktörleri yeterli düzeyde aydınlatılamamıştır (10). Bizim çalışmamızdaki amacımız kronik hemodiyaliz hastalarında primer arteriovenöz fistül sağkalımı ile Glutatyon-S-Transferaz gen polimorfizmi arasındaki ilişkiyi araştırmaktır.

2. GENEL BİLGİLER

2.1. Kronik Böbrek Hastalığı Ve Yetmezliği

Kronik böbrek hastalığı (KBH), dünyada ve ülkemizde epidemi halini almış önemli bir halk sağlığı sorunudur. Giderek artan sıklığı, yol açtığı yüksek morbidite ve mortalite oranları, yaşam kalitesini ciddi şekilde etkilemesi ve tedavisi için gereken renal replasman tedavilerinin yüksek maliyeti nedeniyle toplumsal yükü giderek artan bir hastalıktır (11-15).

Temelde yatan böbrek hastalığının etyolojisi ne olursa olsun en az 3 ay süren objektif böbrek hasarı ve/veya glomerüler filtrasyon hızının (GFH) 60 ml /dk/1.73 m²'nin altına inmesi durumu KBH olarak tanımlanmaktadır (Tablo 2.1) (16). Böbrek hasarına ait kanıtlar yapısal veya fonksiyonel nitelikte olabilir; bu bulgular idrar, kan testleri, görüntüleme çalışmalarından ve böbrek biyopsisinden elde edilebilir. Glomerüler disfonksiyonla sonuçlanan böbrek hasarının en sık rastlanan ve kolayca saptanabilen göstergesi proteinüridir. Proteinüri diyabet, hipertansiyon ve glomerüler hastalıklarda böbrek hasarının en erken belirtisidir. İdrar mikroskopisinde anormal sedimentin bulunması veya böbrek görüntüleme çalışmasında anormal yapıların gösterilmesi böbrek hasarının kanıtlarıdır (17,18). Kronik renal hastalıklar sonrası hastaların % 90'dan fazlasında SDBY gelişir (19).

Tablo 2.1. Kronik böbrek hastalığının evreleri.

Evre	Tanım	GFH, ml/dk/1,73 m ²	Prevalans (%)
1	Normal veya yüksek GFH ile birlikte böbrek hasarı	≥ 90	3.3
2	Hafif GFH azalması ile birlikte böbrek hasarı	60-89	3
3	Orta derecede GFH azalması	30-59	4.3
4	Ağır derecede GFH azalması	15-29	0.2
5	Böbrek yetmezliği	<15 (veya diyaliz)	0.1

GFH: Glomerüler filtrasyon hızı

Evre V; böbrek yetmezliği aşaması olup, GFH'nın 15 ml/dk/1.73 m²'nin altına indiği ve renal replasman tedavisinin gerekli olduğu evredir (16,17).

Kronik böbrek yetmezliği glomerüler filtrasyon değerindeki azalma sonucu böbreğin sıvı-solüt dengesini ve metabolik - endokrin fonksiyonlarını düzenlemede kronik ve ilerleyici bir bozulma hali olarak tanımlanabilir. Glomerüler filtrasyon hızındaki azalmanın süresi 3 ay veya daha uzundur. GFH, genellikle aylar veya yıllar içinde giderek azalır; bu azalma temelde yatan nedene ve hastaya göre büyük değişkenlik gösterir (16).

ABD'de son dönem böbrek yetmezliği olan hasta sayısı 2004 yılında 336.000 iken 10 yılda 2 katına çıkacağı tahmin edilmektedir (20-22). Ülkemizde ise renal replasman tedavisi gerektiren kronik böbrek yetmezlikli hasta sayısı 2006 yılında 40.000'i geçmiş olup son 15 yıllık dönemde ortalama yıllık artış hızı % 12 dir (15).

İleri endüstrileşmiş ülkelerde ve ABD'de en sık neden diyabetik nefropatidir, ülkemizde de geçmiş yıllara göre diyabetik nefropati sıklığı giderek artmış ve ilk sırayı almıştır (21). Tablo 2.2'de 2008 yılı yıl sonu itibari ile, ülkemizde mevcut hemodiyaliz hastalarının etyolojik dağılımı görülmektedir (16).

Tablo 2.2. Türkiye'de mevcut hemodiyaliz hastalarında etyolojik dağılım oranları.

Etyoloji	Oran (%)
Diabetes Mellitus	27.9
Hipertansiyon	26.4
Kronik Glomerülonefrit	8.7
Polikistik Böbrek Hastalığı	4.4
Pyelonefrit	4.2
Amiloidoz	2.1
Renal vasküler hastalık	1.2
Etyolojisi Bilinmeyen	16.1
Bilgi yok	1.3

Son dönem böbrek yetmezliğinin (SDBY) tedavisi renal replasman yani eksik olanı yerine koyma tedavileri olarak tanımladığımız diyaliz yöntemleri ve böbrek transplantasyonudur (22). Son yıllarda immünsüpresif tedavi ve cerrahi teknikteki

gelişmeler böbrek transplantasyonunu oldukça başarılı bir tedavi yöntemi haline getirmiştir (23). Ancak yeterli sayıda böbrek vericisi bulunmadığından hastaların çoğu diyaliz tedavisine devam etmektedir. Bu durumda diyaliz tedavisi SDBY hastalarında temel tedavi olma özelliğini sürdürmektedir. Diyaliz tedavisi hemodiyaliz ve periton diyalizi olmak üzere iki şekilde uygulanır (24). SDBY tedavisinde kullanılan yerine koyma yöntemleri içinde en sık tercih edilen yöntem hemodiyalizdir. Türk nefroloji Derneğinin 2008 kayıt sistemi verilerine göre ülkemizde primer renal yerine koyma yöntemi hemodiyaliz olup (%74.5), bunu sırasıyla böbrek transplantasyonu (%14.5) ve periton diyalizi (%10.7) izlemektedir (15).

Son dönem böbrek yetmezliği olan hastalar, yaşam kalitesinin iyi olabilmesi için uzun dönem ve düzenli olarak hemodiyaliz tedavisine gereksinim duymaktadırlar. Bu hastaların hemodiyaliz tedavilerinin yapılabilmesi için geçici ya da kalıcı bir vasküler sistem girişiminin yapılması gerekmektedir (25).

Ülkemizde böbrek nakli gerçekleştirilme olanağı bulamayan çok yüksek sayıda kronik böbrek yetmezlikli hasta, hayat boyu diyalize bağımlı halde yaşamaktadır. Bu hasta grubunda hemodiyaliz girişi için ilk seçenek, hiç şüphesiz otojen arteriyovenöz fistüllerdir. Arteriyovenöz fistüller (AV), ilk olarak Brescia ve arkadaşları tarafından tanımlanmıştır (26). Brescia-Cimino fistülleri, prostetik materyale ihtiyaç duymadan kolayca gerçekleştirilebilmesinin yanında, kol ve elde fonksiyonel kısıtlama olmadan ve günlük bakım gerektirmeden hastanın günlük aktivitesine devam etmesi yönünden büyük kolaylık sağlar. Bununla birlikte, kronik süreç içerisinde tromboz, lokal enfeksiyon ve venöz anevrizma gibi komplikasyonların görülme olasılığı da söz konusudur (27).

Günümüz kronik hemodiyaliz teknolojisi, kolayca dolaşım sistemine giriş yolu olarak kullanılabilecek yüksek akımlı bir AV fistülü gerektirir. Bir AV fistül bir arter ve komşu ven arasında subkutan olarak oluşturulan bir anastomozdan ibarettir. Uygun olduğu süre içerisinde otojen (hastanın kendisinin) venler ilk tercih olmalıdır. AV fistül en uzun süreli ve en güvenli kalıcı damar giriş yoludur. Diğer damar giriş yollarına karşın daha iyi çalışabilmesi, oluşturulmasına ilişkin morbiditenin daha az olması, enfeksiyon ve stenoz gibi komplikasyonların daha az olması gibi avantajları bulunmaktadır. Bir arteriovenöz fistülün yeterliliği, uzun süre hemodiyalize imkân

verecek şekilde açık olması, komplikasyonların azlığı ve kolay uygulanabilirliği ile doğru orantılıdır (25).

2.2. Kronik Böbrek Yetmezliği Tedavisi

SDBY yönetiminde konservatif tedavi yetersiz olduğunda renal replasman tedavisine başlanmalıdır (19,28). GFR < 30 ml/dk olduğunda hasta için gelecekte renal replasman tedavilerine ihtiyaç duyulacağını, diyaliz ihtiyacının doğacağını, bu işlem öncesi kalıcı damar girişi açılması gerektiğini, yaşam tarzına en uygun renal replasman tedavisini seçilebileceğini hasta ve hasta yakınlarına anlatmak gereklidir (29).

GFR 10 ml/dk'nın altına düştüğünde veya kreatinin 8 mg/dl'nin olduğunda, DM'li hastalar için ise GFR 15 ml/dk'nın altına düştüğünde Cre 6 mg/dl olduğunda diyalize başlanmalıdır (30).

SDBY için tedavi seçenekleri; hemodiyaliz (evde veya diyaliz merkezinde), periton diyalizi ve renal transplantasyonu içerir (31).

2.2.1 Periton diyalizi

Periton diyalizi ile peritoneal membran bir diyalizör gibi kullanılır. Steril bir elektrolit ve dekstroz solüsyonu (diyalizat) daha önceden yerleştirilmiş periton diyaliz kateterin aracılığıyla, yerçekimi yardımı veya düşük basınç pompası ile periton boşluğuna verilir. Belirli bir bekleme süresinden sonra sıvı periton boşluğundan drene edilir ve yerine tekrar taze sıvı verilir. Tipleri CAPD ve CCPD'dir. CAPD'de hasta günde 4-6 kez değişim yapar, CCPD'de ise bir makine yardımı ile gece boyunca değişim yapılır. Periton diyalizi oranı dünyada son birkaç dekaddır azalmaktadır (28,30).

2.2.2 Hemodiyaliz

Hemodiyaliz, hastadan alınan kanın bir membran aracılığı ile ve bir makine yardımı ile sıvı ve solut içeriğinin yeniden düzenlenmesidir. Hemodiyaliz işleminin yapılabilmesi için yeterli kan akımı sağlanmalı (200-600 ml/dk), bir membran ile bir makine kullanılmalıdır (19).

Hemodiyaliz, haftada 3 kez, en az 4'er saatten toplam 12 saat yapılmalıdır. Tedavinin süresi ve sıklığı hemodinamik ve kardiyak olarak instabil hastalarda arttırılabilir. Maksimum sıvı çekilmesine rağmen hipertansif kalan hastalar, kontrolsüz hiperfosfatemisi olanlar ve malnutre hastalar bu gruba girerler (32,33).

Metabolik atıkların hareketi, konsantrasyon olarak dolaşımdan diyalizata ve aksi yönünde olmaktadır. Konsantrasyon farklılığının büyüklüğü, zar yüzey alanı ve zar kütle transfer katsayısı bu hareketi etkiler. Difüzyon kurallarına göre, molekül ne kadar geniş olursa, zara geçiş oranı o ölçüde yavaş olmaktadır. Üre gibi küçük bir molekül daha iyi temizlenirken, kreatinin gibi büyük bir molekül daha az temizlenmektedir (19).

2.3. Hemodiyaliz Vasküler Giriş Yolları

Damar yolu hem akut hem de kronik böbrek yetmezliği tedavisinde temel gereksinimdir. 1960'lardan önce diyaliz tekrarlanan arter ve ven ponksiyonları ile gerçekleştiriliyor; bu şekilde damar yolları hızla tükeniyordu. Ancak 1960'da bu durum Quinton ve arkadaşlarının, arter ve ven arasına yerleştirdiği silastik bir tüp ile ilk eksternal arteriovenöz şantı (Scribner şantı) tanımlaması ile radikal olarak değişti. Fakat enfeksiyon ve tromboz gibi komplikasyonların şantın ömrünü oldukça kısıtlaması periferik sirkülasyona giriş yolu olarak yeni arayışlar gerektirdi. Brescia ve arkadaşları 1966'da radyal arter ile yandaş ven arasında cilt altında bir arteriovenöz fistül (AYF) yapma tekniğini açıkladı ve bu teknik günümüze kadar uygulanan modifikasyonları ile beraber arteriovenöz fistüller için temel teşkil etti (34).

2.3.1. Kateterler

Hemodiyalizin ilk senelerinde kullanılan Scribner şantı, komplikasyonları nedeni ile popülerliğini yitirmiştir ve yerine artık yüksek akımlı tek veya çift lümenli poliüretan diyaliz kateterleri kullanılmaktadır (26).

Tek veya çift lümenli kateterler internal juguler, subclavian ya da femoral vene kolayca takılabilir. Kateter takıldıktan hemen sonra kullanılabilir. Femoral ven kateterizasyonu enfeksiyona en açık bölge olması nedeniyle en az tercih edilen lokalizasyondur. Kullanım süresi bir haftayı geçmemelidir. Ayrıca ileride

transplantasyon planlanan hastalarda iliak venlerde tromboza yol açabilmesi riski nedeni ile kullanılmamalıdır. Subclavian ven kateterizasyonu fistül planlanan kol tarafına venöz darlığa yol açması nedeni ile uygulanmamalıdır. Subclavian ven kateterizasyonu sırasında pnömotoraks ve hemotoraks riski vardır; ayrıca atriuma kadar uzanan kateterizasyonlar tehlikeli aritmilere yol açabilir. Bu nedenle mutlaka takıldıktan sonra kullanım öncesi radyografik olarak pozisyonu saptanmalıdır. Santral septik ven trombozu geçici kateterlerin en ciddi komplikasyonudur. Fonksiyon kusuru, tromboz ve/veya enfeksiyon varlığında kateter çıkartılarak başka bir bölgeden yeni bir kateter yerleştirilebilir. Sepsis, genellikle kateterin takılırken ve diyalizde kullanımı sırasında uyulması gereken aseptik teknikteki yanlışlardan dolayı ortaya çıkar. Enfeksiyon ajanı genellikle stafilokoklardır; ateş, lökositoz ve sepsisin diğer bulguları ile karakterizedir. Cilt giriş yerinde püy görülebilir veya görülmeyebilir. Tedavi kateterin çıkarılıp uygun antibiyotiklerin verilmesidir (35).

Santral venöz kateterler pozisyon değiştirebilir, bükülerek ya da içi tromboze olarak tıkanabilir. Eğer kateter normal fonksiyon görmüyorsa, hem giriş hem de çıkış kanalları nazıkçe aspire edilebilir. Kateter radyoopak ise düz bir grafi yanlış pozisyonu ya da bükülmeyi gösterebilir. Trombolitik ajanların kateter içine verilmesi trombüsleri temizleyebilir. Geçici hemodiyaliz kateterlerinin yol açtığı santral venöz trombozunun gerçek insidansı belli değildir. Ancak, özellikle subclavian trombozu çok da nadir değildir. Çoğu zaman semptomatik olmasa da, ekstremitede şişliğe yol açabilir. Tanı en güvenilir olarak venografi ile konulur. Bunu takip eden pulmoner emboli insidansı düşüktür ancak trombozun proksimalinde fonksiyone bir arteriyovenöz fistül var ise, ödemi azaltmak için fistül bağlanabilir. Ödem ileri boyutta ise, trombolitik tedavi ve stenozun balon dilatasyonu bazı hastalarda yararlı olabilir (36).

Cilt altı tünel açılarak yerleştirilen özel kateterler hem acil vasküler giriş yolu, hem de kalıcı vasküler giriş yolu olarak uzun süreli hemodiyaliz için kullanılmaktadır. Bu kateterlerle arteriyovenöz greftin olgunlaşmasına kadar geçen sürede bir köprü olmuştur. Son on sene içinde geleneksel kafsız kateterlerin yerini bu cilt altı tüneline yerleştirilen kaflı kateterler almıştır. Ancak bu kateterlerde de karşılaşılan en büyük sorun kullanımla artan tromboz insidansıdır. Bu komplikasyon

geliştiğinde ürokinaz ve alteplaz (rekombinan doku plazminojen aktivatörü) kullanımının kateter ömrünü anlamlı olarak uzattığı bildirilmektedir.

Kalıcı kateter uygulanan hastalara genel popülasyondaki kontrendikasyonlara dikkat edilerek profilaktik warfarin veya klopidoğrel verilmesi son yıllarda giderek yaygınlaşmaktadır. Kalıcı kateter kullanımında profilaktik antikoagülanlar INR=2-2,5 olacak şekilde verilir. Kalıcı kateterde arka arkaya üç diyalizde kan akım hızı 450 ml/dk altında kalırsa kateterin tıkanma olasılığı çok yüksektir, trombolitik tedavi lokal veya sistemik olarak denenmelidir (37).

2.3.2. Arteriovenöz Fistüller

Hemodiyaliz kararı alındıktan sonra tedaviyi uygulayabilmek için kalıcı uygun damar yolu girişı sağlanmalıdır. Glomerül filtrasyon hızı (GFR): 30 ml/dk/1.73m² (KBY: stageIV)'den düşük olan hastalar tüm KBY tedavi seçenekleri hakkında bilgilendirilmelidir. Bu seçenekler diyaliz ve renal transplantasyondur. Zamanında bu yöntemlerin uygulanması ve eğer diyaliz yapılacaksa kalıcı damar giriş yolunun sağlanması gerekir (38).

KBH evre 4 veya evre 5 hastalarında kolun üst ve alt tarafındaki venler diyaliz için kalıcı giriş yolu olarak kullanılabileceğinden bu koldan kan alınmaması, intravenöz kateter yerleştirmemesi gerekir. Diyaliz öncesi hastalarda kalıcı fonksiyonel giriş yolunun sağlanması gerekir. Diyalize başlanmadan 6 ay öncesinde fistülün açılması önerilir. Bu zaman içerisinde fistülün değerlendirilmesi, gerekirse revize edilmesi mümkün olur. Greftlerin yerleştirilmesinin diyalizden 3 ya da 6 hafta önce yapılması gerekir.

Hastaların venlerin korunması, fistül açılması ve fistülün olgunlaşması konusunda eğitilmeleri gerekir. Subclavian ven kateterizasyonu santral ven stenozu ile ilişkilidir. Subclavian ven stenozu aynı kolda fistül açılımına engel olmaktadır. Böbrek hastalarında geçici kataterizasyon için subclavian ven kataterinden kaçınılmalıdır. Santral ven stenoz ve okluzyon insidansı uzun süreli periferik katater veya venöz port takılanlarda % 7 bulunmuştur. Santral uzun süreli kateterizasyon aynı zamanda üst extremité trombozu ile ilişkili bulunmuştur. Üst extremité venöz tromboz insidansı % 11 ve % 85 bulunmuştur. Bu da üst extremité fistül kaybına yol açmaktadır (39).

En ideal olanı hastaların hemodiyaliz başlangıcında fonksiyonel kalıcı giriş yoluna sahip olmalarıdır. Giriş yolunun özelliği sadece yeterince kanı diyaliz için dağıtmakla kalmamalı aynı zamanda rahat kanüle edilebilmelidir. Fistülün hem büyüklüğü hem de anatomik kalitesi, venöz arteriyel komponentlerin matürasyonunu etkiler. Hasta HD'e girmeden önce fistül açılırsa fistülün olgunlaşması için zaman olur, gerekirse başka giriş yolları denenebilir, böylece HD başladığında geçici giriş yollarından da kaçınılır (39).

Genel yaklaşım olarak AV fistül açıldıktan sonra şişlik ve greftin tünel dokusuna yapışıklığı göz önüne alınarak 3 hafta da olgunlaşabildiği savunulmuştur. Böylece ideal bir fistül açıldıktan 3 ile 6 hafta sonra kullanılabilir. Fistül açılmadan önce ven matür olmalıdır, fiziksel ve fonksiyonel olarak normal olmalıdır. Çalışma grubu ilk bir ay içerisinde fistülün kullanımını önermemektedir, çünkü kanülasyon sonrası hematoma, infiltrasyon fistül kaybına yol açmaktadır. Genelde fistül olgunlaşıp olgunlaşmadığı veya fistül kaybı olup olmadığı için takipte önerilen süre 6 ile 8 haftadır. Bu süreden sonra başarılı bir şekilde çalışıyorsa kullanılabilir, iyi bir fistülün özelliği şunlardır: Diyaliz için yeterli kan akımı sağlamalı, kan akımı 600 ml/dk'den fazla olmalı, çapı 0,6 cm'den fazla olmalı, kanülasyon için iyi lokalize edilmeli, tekrarlayan kanülasyon için iyi palpe edilmeli, derinliği yaklaşık 0.6cm (ideal derinlik 0.5cm-1cm) olmalıdır. Buna rağmen extremitede iyi kan akımının sağlanması ve fistül geliştirilmesi konusunda tanımlayıcı veri yoktur. Böylece fistül olgunlaşınca kadar el-kol egzersizleri önerilir. Genellikle fistül kaybı damarın venöz dalının kan akımının bozulması sonucu oluşur.

Bir AV fistülün yeterliliği uzun süre hemodiyalize olanak verecek şekilde açık olması, komplikasyonların azlığı ve kolay uygulanabilirliği ile doğru orantılıdır. İlk defa AV fistül yapılacak bir hastada ilk seçilecek yer kullanılacak ekstremitenin en distal kısmıdır. AV fistül tıkandığında yeni bir arteriyovenöz fistül için seçilecek yer tıkanma bölgesinin hemen proksimali ya da karşı ekstremitenin en uygun olan en distal bölgesidir.

İdeal AVF özellikleri şunlardır:

- 1) Yüksek kan akımı olmalı. İyi bir akımı bulunan arter olduğu kadar iyi bir akımı olan ven de gereklidir.
- 2) Kolayca kanüle edilebilecek yeterli bir çapı bulunmalı.

- 3) İki iğnenin girişine ve kolayca iğne giriş yerlerinin değiştirilmesine izin verecek uzunlukta olmalı.
- 4) Lokal anestezi altında nispeten hızlı bir operasyonla oluşturulabilmeli.
- 5) Enfeksiyon ve tromboz gibi komplikasyon oranları düşük olmalı
- 6) Uzun bir dönem açık kalmalı.

2.3.3. Arteriovenöz Greft

Genellikle birkaç defa fistül açılmış ve başarılı olmamış ya da zaman içinde fistül akımı durmuş olan hastalarda AV fistül için uygun bir ven bulunmayabilir ve artifisyal materyallerin kullanımı gündeme gelebilir. Kullanılabilecek artifisyal materyaller Dakron, spark'ın mandril, sığır karotis heterogrefti, insan umblikal veni (Dardik biogreft) ve genişletilmiş politetrafloroetilen (PTFE) dir.

Kronik böbrek yetmezliği olan hastaların sürvileri uzarken daha güç damar yolu problemleri ile karşılaşmakta ve artifisyal materyallere olan ihtiyaç artmaktadır. Bunun yanında, obesiteye bağlı olarak hastanın otojen venini ponksiyone etmekte karşılaşılabilecek olan zorluklar öngörüldüğünde ya da A-V fistülün olgunlaşması için yeterli zaman olmadığı durumlarda artifisyal materyaller kullanılabilir (40).

PTFE greftlerin bir avantajı da hızla olgunlaşmalarıdır. Fistülün akımı arterden gelen kan akımına ve greftin çapına bağlıdır ve greft konduktan kısa bir süre sonra kullanılmaya hazır hale gelir. Ancak greft materyalinin çevre doku tarafından sıkı bir şekilde sarılması için genellikle 10-14 gün beklenir. Eğer greft ile cilt altı dokusu arasında bu kaynaşma olmadan greft ponksiyone edilirse ekstravazasyon sonucu hematoma ve bunu takip eden basıya bağlı tromboz ya da enfeksiyon gibi diğer komplikasyonlar oluşabilir. Eğer greft daha kısa zamanda kullanılacak ise 48 saat içinde kullanılabilen özel ince duvarlı PTFE greftlerin uygulanması ya da greft etrafına tetrasiklin enjekte edilerek cilt altı dokusu ile kaynaşmanın hızlandırılması gerekir.

PTFE greftlerin ana dezavantajlarından biri aşınmaya bağlı yırtılmasıdır. Greft ponksiyonu sonrası oluşan delik, trombüs ile dolar ve bunu takiben fibröz bir nedbe oluşur. Eğer greft aynı yerden mütemadiyen ponksiyone edilirse greft duvarının bütünlüğü bozulur ve yalancı anevrizma oluşur.

2.4. AV Fistül Komplikasyonları

2.4.1.Tromboz

Hem cerrahi sonrası hemen erken dönemde hem de yıllar sonra geç dönemde görülebilir. Cerrahi sonrası trombozların sebebi ya damarların dirseklenmesi ile damarların rotasyonuna ya da anastomoz veya önceden bilinmeyen proksimal venin oklüzyonuna bağlı olabilir. Bu tip erken trombozun tedavisi, reeksplorasyonu, teknik problemlerin düzeltilmesini, trombektomi ve müteakip aspirin ya da heparin kullanılmasını gerektirir. AV fistül trombozunda gecikmeden trombektomi yapılması intimanın iskemiden korunmasını sağlar. Erken trombektomi, arteryel ve venöz kontrolün sağlanmasını takiben anastomozun açılarak 3F fogarthy embolektomi kateteri ile arter ve venöz kesimdeki pıhtıların çıkarılmasını ve heparinli serum fizyolojik irrigasyonunu ve anastomozun kapatılmasını içerir. Damar klempleri açıldığında hala bir trill hissedilmiyorsa arter ve venin daha proksimal kesimi hazırlanarak yeniden bir fistül oluşturulması gerekir.

Geç dönemde meydana gelen trombozun nedeni intimal hiperplaziye bağlı anastomoz stenozu ya da venöz kolun tekrarlanan girişlerin yaptığı travmaya bağlı olarak nedbeleşme ve kalınlaşmadır. Hipotansiyon, dehidratasyon, hiperkoagülabilité ve dıştan bası tromboza eğilimi artırır. AV fistül yapıldıktan birkaç sene sonra AV fistülün akım dinamikleri AV anastomozun hemen distalindeki venöz kesimde gittikçe artan bir stenozu neden olur. Bu daralan segmentin boyu 0,5 ile 2 cm arasında değişir ve bu segment bir yama anjioplasti tekniği ile düzeltilerek AV fistülün açık kalma süresi uzatılabilir.

2.4.2. Anevrizma

Anevrizmalar büyüklüklerine bağlı olarak önemli olabilirler. Gerçek anevrizmalar, yani arterin anormal dilatasyonu nadirdir. Anevrizmal dilatasyonlar, belki de anevrizmal varisler demek daha doğru olur, daha sıktır ve genellikle anastomoz sahasında olurlar. Yalancı anevrizmalar damar lümeni ile ilişkili kapsüllü hematomlardır. Anastomozdaki iyileşme problemlerine bağlı olarak ya da fistülün ponksiyona edildiği yerde, ekstremitasyona bağlı olarak olurlar.

2.4.3.Enfeksiyon

En sık iğne giriş yerlerinde olur ve venöz kolun tromboflebitine, tromboza, kanamaya ya da yalancı anevrizmaya neden olur. Enfeksiyonu önlemek için hemodiyaliz ünitelerinde kesin aseptik giriş tekniklerin uygulanması gerekir. İğne giriş yerinde enfeksiyon, kendisini 48 saat içinde şişme ve kızarma ile belli eder. Antibiyotik tedavisinin başlatılması ve hastanın izlenmesi gerekir. Daha sonra yapılan giriş yerleri enfekte alanın çok daha uzağında olmalıdır. Eğer hızla rezolüsyon olmazsa ya da yalancı anevrizma ve/veya kanama problemi meydana gelirse, enfekte segmentin eksize edilmesi ve bu bölgenin başka bir ven ile bypass edilmesi gerekir.

2.4.4.Kanama

Kanama primer ya da sekonder olabilir. Primer kanama, erken postoperatif dönemde teknik problemler ya da koagülasyon bozukluklarına bağlı olarak, sekonder kanama ise genellikle geç dönemde enfeksiyona bağlı olarak ortaya çıkar.

2.4.5.Arteriyel Steal Sendromu

Steal kelimesi venin arter kanını çalması anlamındadır. Steal sendromu besleyen arterden gelen kanının çoğunun, arterin daha distalindeki dokular yerine daha az direnci olan fistülün venöz koluna büyük oranda kaçması sonucu oluşur. Steal sendromu genellikle brakiosefalik gibi daha proksimal fistüllerde karşılaşılan bir problemdir. Steal sendromunun bulguları, o ekstremitte parmaklarında soğukluk, hissizlik, solukluk ve ağrıdır. Ağrı karakteristik olarak hemodiyaliz esnasında pompanın daha fazla miktar kan çekmesine bağlı olarak artar. Tedavide temel prensip, kanın yeterli miktarda perifere yönelmesini sağlamaktır. Bu, çapı azaltacak şekilde anastomozun rekonstrüksiyonunu ya da anastomozdan hemen sonraki venöz segmentin artifisyal materyal ile (örneğin PTFE, Teflon) sarılarak çapının daraltılmasını gerektirebilir.

2.4.6.Kalp Yetmezliği

Bir fistüldeki olağan kan akımı 350 ile 500 ml/dk arasındadır. Kompanse kardiovasküler sistemi olan kronik renal yetmezlikli hastalar periferik A-V fistülün

yol açtığı artmış hemodinamik yükü normalde tolere ederler. Ancak kalp hastalığı olan hastalarda daha fazla kardiak yük gerekliliği ortaya çıktığında, kalp yetmezliği meydana gelebilir. Ayrıca fistül debisi 500 ml/dk'nın üstünde olan hastalarda kalp yetmezliği olasılığı artar. Aslında kalp yetmezliğinin ortaya çıkmasında A-V fistülün rolünü belirlemek kolay değildir. İlk önce hastanın anemi, hipertansiyon ve sıvı dengesi yönünden en iyi koşullarda olup olmadığını belirlemek gerekir. Kardiak çıkışın fistül açıkken ve geçici olarak kapatıldıktan sonra ölçülmesi yararlı olabilir. Sonunda belki de fistülün revizyonu kalp yetmezliğinin hakikaten yüksek çıkışlı bir fistüle bağlı olup olmadığını anlamının en kesin yolu olacaktır. Bu ya venöz tarafın daraltılması ya da yüksek akımlı bir fistülün kapatılarak yeni bir düşük akımlı fistülün yapılması ile gerçekleştirilir.

2.4.7. Venöz Hipertansiyon

Bu 3 evrede meydana gelir:

- 1) Ödem olmaksızın venöz dilatasyon,
- 2) Ciltte renk değişikliği ya da ağrı olmaksızın venöz dilatasyon ve ödem,
- 3) Ağrı ile beraber ciddi ödem ve ciltte renk değişikliği ve ülserasyon.

Bilekte yapılan yan yana radyosefalik AV fistül sonrası başparmak ve işaret parmağında venöz hipertansiyon oluşabilir. Proksimal vende obstrüksiyon olduğunda, elin venöz ağında distale doğru akım artarak venöz hipertansiyonu meydana getirebilir. Ağrı ve ülserasyon olduğunda distal ven bağlanmalıdır. Daha önceden şüphelenilmeyen bir subclavian ven stenozu olan ekstremitede yapılan bir AV fistül sonucu bütün kolu içeren venöz hipertansiyon oluşabilir. Diyaliz için uzun süreli subklavian kateterizasyonu yapılan olgularda stenoz, fistülün açılmasından sonra venöz dönüşün artmasına kadar, klinik olarak kendini göstermeyebilir. Bu durum ortaya çıktığında fistülün ligasyonu hızla rezolusyon sağlar.

2.5. Serbest Oksijen Radikalleri

Serbest radikal terimi bağımsız olarak bir veya daha fazla ortaklanmamış elektronu bulunan atom veya moleküller için kullanılmaktadır. Atomlar bir çekirdek ve çevresinde bulunan farklı sayıdaki elektronlardan meydana gelirler. Elektronlar orbital adı verilen yörüngelerde enerji düzeylerine göre belirli bir düzende yerleşmiş

olarak hareket halindedirler. Her orbitalde zıt yönlerde dönen iki elektron mevcuttur. Bu haliyle elektronlar stabildir. Radikaller ise ortaklanmamış elektronları yüzünden non-radikallere göre kararsız, kısa ömürlü ve daha az stabildirler. Ortaklanmamış elektronlar atom veya molekülün kimyasal reaktivitesini arttırarak, daha aktif hale getirirler. Organik veya inorganik molekül olabilen serbest radikaller, pozitif yüklü, negatif yüklü ya da nötr halde bulunabilirler (41-43).

Serbest radikaller organizmada normal metabolik olayların işleyişi sırasında olduğu gibi çeşitli dış etkenlerin etkisi ile de oluşmaktadır. Çok kısa yaşam süreli, ancak yapılarındaki dengesizlik nedeni ile çok aktif yapılı olan serbest radikaller tüm hücre bileşenleri ile etkileşebilme özelliği göstermektedir. Eşlenmemiş elektron bu molekülleri oldukça reaktif hale getirir. Etkileşime girdikleri molekülden bir elektron alarak veya ona bir elektron vererek molekülün yapısını bozarlar. Böylece radikal olmayan bir yapı, radikal bir yapıya dönüşmüş olur (44,45).

Hidrojen atomu eşleşmemiş elektronu ile bir radikaldir. Halojen atomlar, oksijen türleri, klor ve brom gibi tek atomlu yapılar, sodyum, potasyum gibi alkali metal atomları ile nitrik oksit ve nitrojen dioksit gibi atom kombinasyonları radikal olarak tanımlanmaktadır. Geçiş metalleri (Cu, Fe, Mn, Mo) ortaklanmamış elektronları olduğu halde serbest radikal olarak kabul edilmezler. Ancak reaksiyonları katalizledikleri için serbest radikal oluşumunda önemli rol oynarlar. Biyolojik moleküller genellikle kovalent bağlı olup non-radikaldirler (41,43).

Bugün hastalıklarda serbest radikallerin rolünün araştırılması hız kazanmıştır. Özellikle başta kanser olmak üzere kardiyovasküler hastalıklar, diyabet, romatoid artrit gibi pek çok hastalıkta ve yaşlanma olayında etkileri açığa kavuşmuştur. Son yıllarda serbest radikallerin beslenmeyle olan ilişkileri de ortaya çıkınca, konu bilim adamlarınca daha yoğun ve geniş çapta araştırılmaya başlanmıştır (46,47).

2.5.1.Hücresel Etkileri

Serbest radikallerin hücrelerde; potasyum ve fosfolipid kaybını arttırması, kapiller permeabilite ve mitokondride aerobik solunumu bozması, hücreye kalsiyum, demir girişini ve trombosit agregasyonunu arttırması şeklinde zararlı etkileri vardır. Fakat hücrenin ölümüne yol açan kritik olay kalsiyum dengesinin kaybıdır (48,49).

Alveoler epitel hücreleri, dolaşım sisteminin iç yüzünü kaplayan endotelial hücreler, hepatositler ve eritrositler hem serbest radikallere en yakın hedefler, hem de serbest radikal reaksiyonlarına en duyarlı hücrelerdir. Özellikle PUFA, demir iyonu ve moleküler oksijen ihtiva eden eritrositler Fenton ve Haber-Weis reaksiyonları, oksihemoglobinin methemoglobine oksidasyonu gibi serbest radikal ürünleri oluşturan faktörlerle her an karşı karşıyadır (50,51).

Serbest radikal kavramında sıkça adı geçen "oksidatif stres" terimi; reaktif oksijen türlerinin şekillenmesiyle, antioksidan savunma aktivitesi arasındaki dengesizliği ifade etmektedir. Bu durum reaktif oksijen türlerinin üretiminin artması veya antioksidan savunma yetersizliği şeklinde ya da her ikisinin birden gelişmesiyle ortaya çıkar. Oksidatif stres hücrelerdeki pek çok fizyolojik olayı etkilemektedir. Ağır oksidatif stres, hücrelerin hasar görmesine ve hatta ölümüne bile sebep olmaktadır. Bu yüzden serbest radikal şekillenme hızı çoğu hastalıklarda artmış durumdadır (47).

Antioksidan sistemlerle tolere edilebilen reaktif oksijen türlerinin düşük seviyelerinin, hücrelerde pek çok biyokimyasal proseste önemli rol oynadığı belirtilmektedir. Reaktif oksijen ürünlerinin mikroorganizmalara karşı savunma ve bağışıklık, hücre farklılaşması, intraselüler haberleşme, hücre gelişmesindeki olumlu etkileri bu ürünleri tamamen zararlı ve istenmeyen yan ürünler konumundan kurtarmaktadır (47). Oksidatif stresten en çok etkilenen organlardan biri karaciğerdir. Kronik hepatoselüler hasar, karaciğerde siroz ve fibroze neden olur. Bu süreç karaciğer yetmezliğine, portal hipertansiyona ve hepatik ensefalopatiye zemin hazırlar. Hepatotoksinler, lipid peroksidasyonu ve çok reaktif aldehydik son ürünleri (malondialdehit, 4-hidroksinoneal) gibi etkenler, ağır metal iyonları ve özellikle serbest demir gibi yardımcı faktörlerin katkısıyla hepatositlerdeki oksidatif stresi artırır. Reaktif oksijen türlerinin üretiminin artışı, sinyal üretimini, gen yazılımını, redoks durumunu değiştirir, glutasyon seviyesini düşürerek apoptozis ve nekrozisi uyarır. Sonuçta organ ve doku hasarı gelişir (52). İnflamasyon ve lipit peroksidasyonu ile birlikte endotel bütünlüğü bozulmaktadır. Açılan arteriovenöz fistüllerde endotel bütünlüğünün bozulması tromboz oluşmasına ve fistülün tıkanmasına sebep olmaktadır.

2.6. Antioksidan Savunma Sistemleri

Oksijenli yaşamla birlikte aerobik organizmalar oksijen kaynaklı radikalleri oluşturmaya başlamışlardır. Bununla eş zamanlı olarak, serbest radikallerin zararlı etkilerini engellemek üzere organizmada antioksidan savunma sistemleri veya kısaca antioksidanlar olarak adlandırılan çeşitli savunma mekanizmaları gelişmiştir. Serbest radikallerin ve antioksidanların düzeyleri arasındaki hassas denge korunamadığı takdirde hücre hasarına kadar giden birçok patolojik değişiklik ortaya çıkmaktadır. Antioksidanlar ya enzimatik şekilde reaktif bileşiklerin dengeli indirgenmesini sağlayarak, peroksidasyon zincir reaksiyonunu engelleyerek ve reaktif oksijen türlerini toplayıp, metal iyonlarını inaktive ederek lipid peroksidasyonunu spesifik enzim aktivitesiyle ya da non-enzimatik şekilde radikaller ve toksinlerle direkt reaksiyona girerek inhibe ederler (41). Enzimatik olarak inhibe edenler süperoksit dismutaz enzimi (SOD), Glutasyon peroksidaz enzimi (GSH-Px), Katalaz enzimi, Mitokondrial sitokrom oksidaz enzimi ve Glutation -S- transferaz enzimleri (GST)'dir. Başlıca enzimatik olmayan antioksidanlar ise E vitamini, C vitamini ve Karotenoidlerdir.

2.7. Glutasyon-S-Transferaz Enzimleri

GST'lar doğada bakteriler, maya, küf, yumuşakçalar, kabuklular, solucanlar, kurbağalar, böcekler, bitkiler, balıklar, kuşlar ve memelilerde bulunur. En çok sıçanlarda ve insanlarda çalışılmıştır (53).

GST genleri tarafından kodlanan glutasyon-s-transferaz enzimleri, çevresel kaynaklı kimyasallar ve doğal olarak oluşan birçok metabolitin detoksifikasyonundan sorumludurlar (54,55,56).

GST'lar membrana bağlı ve sitozolik olmak üzere iki grupta incelenmektedirler (53, 56). Vertabralılarda yedi sınıf sitozolik GST tespit edilmiştir: alfa, mü, kappa, pi, sigma, theta ve zeta. Bu sınıf ayrımları yapısal farklılıklara dayanılarak yapılmaktadır. Bir sınıf içinde farklı GST'lar en az %40, sınıflar arası ise en az %30 aminoasit benzerlikleri gösterirler. Türlerle göre özel sınıflara dayandırılarak yapılan sınıflamaya göre insanlar ve diğer memeliler için sınıflandırma belirtilmiştir (53, 56).

cGST'lar (Sitoplazmik GST) iki aynı alt üniteden homodimerler veya farklı alt üniteden heterodimerlerden oluşmuşlardır. Sınıflandırma olarak Mannervik ve ark. 'nın önerdikleri sınıflandırma kullanılmaktadır. Bu sınıflandırmada türlerin belirtilmesi için bir ön ek (örneğin, insan için h) kullanılırken, A, P, M, S veya T harfleri sırasıyla alfa, pi, mü, sigma ve thetayı işaret etmektedir (57).

Bir GST'nin üç boyutlu yapısı domuz akciğerinden pi sınıf enzimi için 1991'de belirlenmiştir. İnsandaki GSTP1-1'in yapısı 1992'de plasentadan purifiye edilmiştir. Daha sonra da insan GSTA1-1 ve GSTM2-2 enzimlerinin yapıları tanımlanmıştır.

GST'lar herbir altbirim için katalitik bölgeye sahip globular dimerik proteinlerdir. 23.000- 29.000 dalton moleküler ağırlığındadır. Her bir alt birim 200-240 aminoasitten oluşur. Herbir GST altbiriminin polipeptid zinciri kısa bağlayıcı bölgelerce birleştirilen iki domainden oluşur. N-terminal domain bir beta-sheet ve üç alfa-heliks yapısında düzenlenmiş 80 aminoasitten oluşan GSH'nun bağlanma bölgesi (G bölgesi) ve hidrofobik elektrofillerin bağlanmaları için olan H bölgesinden oluşmaktadır. C-terminal domain kalan 5 veya 6 alfa-heliks yapısındaki amino asidi içerir (56).

GST M1 u sınıfındadır. Kromozom 1p13,3 de yer alır. Karaciğer, akciğer, beyin adrenal, böbrekte ekspresse edilir. Katekolaminlerin quinon metabolitleri (nochrone, dopachron, noradrenochrome), aflatoksin-B8-9-epoksid, oksipoliaromatik hidrokarbon detoksifikasyonunda rol alır (58-63).

GST M1'in yabanıl ve null tip olmak üzere iki genotipi vardır. Null tipinde gen delesyonu olması nedeniyle bu tipe sahip allel protein ürünü vermez (64). Null genotipi çeşitli popülasyonlarda %50-74 sıklıkta görülürken ülkemizde %55-61 oranda rapor edilmiştir (58-63).

GSTT1 theta sınıfındadır ve 22q11.23 de lokalizedir. Böbrek, karaciğer, ince barsak, beyin, prostatve akciğerde ekspresse olur. GSTT1 oksidize lipid, DNA ve etilen oksiti substrat olarak kullanır (65).

GST T1'in de yabanıl ve null tip alleleri vardır.Null genotip popülasyonda %25-47'dir (66, 67). Null tipinde gen delesyonu söz konusu olup protein ürünü yoktur.

GST aktivitesi insanda tüm dokularda bulunmaktadır. Sıçanlarda yapılan çalışmalarda cGST'ların birçok dokuda bulunmamasıyla birlikte en yüksek konsantrasyonları testislerde ve karaciğerde tespit edilmiştir. cGST'ların seviyeleri üzerinde birçok enzim indükleyicisinin küçük artırıcı etkileri bulunmaktadır. Örneğin benzo(a)piren, etanol ve fenobarbitol gibi. Herbir dokuda spesifik GST izoenzim grubu mevcuttur. Buna ek olarak, çeşitli izoenzimler farklı miktarlarda ifade edilmektedir. Bir dokudaki hücre tiplerinde GST alt ünite profilleri özellikle gelişme döneminde değişebilmektedir (56).

Tüm GST'lar 1 -kloro-2,4-dinitrobenzenden substrat olarak faydalanırlar ve GST'ların karakterizasyonunda bir araç görevi yaparlar. 2-kloro-5 nitrobenzonitrilin de GST'lar için substrat görevi yaptığı bulunmuştur. GSTT1 için diğer spesifik substratlar p-nitrobenzil klorid, dikloromethan, etilen oksid ve metilbromiddir. Dikloromethan boyalarda çözücü, temizlik maddelerinde, soğutucularda, kahve dekafeinizasyonunda kullanılan önemli bir endüstriyel bileşiktir. Bu bileşiğin toksisitesinde geniş türsel farklılıklar bulunur. Farelerde bu bileşiğin GSH konjugasyonu ile aktive edilerek akciğer ve karaciğer kanserlerine neden olduğu belirtilmiştir (53, 56).

2.7.1. GST Polimorfizminin Kaynağı

Polimorfik yapıda olan ve çok sayıda maddeyi metabolize edebilme kabiliyetlerinden dolayı oldukça fazla ilgi çeken üç gen ailesi bilinmektedir: Sitokrom P450, N-asetiltransferaz ve glutatyon-s- transferaz (68).

Polimorfizm, populasyonda bir lokus için iki ya da daha fazla alelin mutasyonla oluşabileceğinden daha yüksek sıklıkla birlikte bulunmasıdır. Bu sıklığın 0.01'den fazla olması durumunda bu lokus polimorfik olarak kabul edilmektedir.

Kimyasal karsinojenlerin aktivasyonu ya da detoksifikasyonunda yer alan enzimler biyotransformasyon enzimleri olarak adlandırılır.

Biyotransformasyon enzimlerinde polimorfizmlere sebep olan moleküler genetik mekanizmalar çeşitli şekillerde olabilir:

1. Biyotransformasyon enzimini kodlayan genin bulunmaması,
2. Genin regülatör kısımlarında olan mutasyonlardan dolayı genin kaybolması ya da zarar görmesi,

3. Intron-ekzon sınırlarındaki mutasyonlardan dolayı pre-mRNA'nın uçlarının yanlış olarak eklenmesi,

4. Proteindeki önemli olmayan aminoasitlerin mutasyona uğramış olması ve bunun sonucunda enzimin aktivitesinin değişmesi,

5. Proteindeki önemli aminoasitlerin mutasyona uğramış olması ve bunun sonucunda inaktif enzimin oluşması gibi modeller öngörülmektedir (69).

İnsanlarda GSTM1'in polimorfik olduğu ve bireylerin %35-60'ında bulunmadığı gösterilmiştir. Bu enzim beyaz popülasyonun %50-60'ında bulunmazken, Kuzey Amerikalı siyahların % 28'inde ve Nijeryalılarda ise % 22 gibi daha düşük yüzdelerde bulunur. Benzer şekilde GSTT1 de polimorfiktir ve insan popülasyonlarının %10-65'inde bulunmamaktadır. Amerikalı beyazların % 17'si, Nijeryalıların %39'u, Hindistan'da yaşayan İngilizlerin %3.2'si GSTT1-1 enzim aktivitesi bulundurmazlar. GSTM1 ve GSTT1 aktivitesinin yokluğu (null genotip) bu genlerin homozigot olarak delesyona uğramasından kaynaklanmaktadır (56).

Organizmanın antioksidan kapasitesinin korunması, canlılığın devamı açısından çok önemlidir. Glutasyon eksikliğine bağlı olarak birçok dokuda çeşitli mitokondriyal dejenerasyonla bağlantılı olarak hücre hasar meydana gelmektedir. Normal bir hücrede, spesifik olarak hücresel kompartmanlara yerleştirilmiş olan oksidan-antioksidan sistemler dengesindeki herhangi bir bozukluk bir çok patofizyolojik durumun (nörodejeneratif hastalıklar, yaşlanma, kanser, immün hastalıklar gibi) ortaya çıkmasına neden olmaktadır. Birçok hastalığın patofizyolojisinde yer alan glutasyonun eksikliğinin, GSH veya GSH öncülleri verilerek önlenilebildiği veya geriye döndürülebildiği çeşitli çalışmalarla gösterilmiştir.

İntimal kalınlaşmadan primer olarak endotel fonksiyon bozukluğu sonucu oluşan ateroskleroz, medianın kalınlaşmasından ise genellikle hipertansiyona bağlı oluşan düz kas hipertrofisi sorumlu tutulmaktadır.

Normal metabolizma sırasında ya da patolojik intra ve extraselüler olaylarla ortaya çıkan serbest radikallerin etkileri oksidatif stres olarak adlandırılır. Bu radikaller ortamdaki uzaklaştırılmadığı takdirde enzim ve proteinleri inaktive ederek veya serbest radikallerin kendisi primer olarak hücre hasarına veya ölümüne neden

olabilirler. Sonuçta serbest radikaller erken yaşlanma, kanser, otoimmün hastalıklar, inflamasyon gibi birçok durumun etyopatogenezinde suçlanmaktadır (70).

Jian ve ark. yaptıkları çalışmada koroner arter hastalarında oksidatif stres ve inflamasyon belirteçleri ile GST gen polimorfizmi arasındaki ilişkiyi incelemişler, GST T1 ya da GST M1 null genotipine sahip hastalarda koroner arter hastalığı için risk oluşturan inflamasyon belirteçlerini daha yüksek bulmuşlardır (71). İnflamasyon ve lipid peroksidasyonu ile birlikte endotel bütünlüğü bozulmaktadır. Açılan arteriovenöz fistüllerde endotel bütünlüğünün bozulması tromboz oluşmasına ve fistülün tıkanmasına sebep olmaktadır.



3. GEREÇ VE YÖNTEM

Çalışmada vaka grubu ve kontrol grubu kronik böbrek yetmezliği tanısı ile arteriovenöz fistül açılmış hemodiyalize giren gönüllülerden oluşturuldu. Çalışmamıza aldığımız gönüllü hastalardan hemodiyaliz için arteriovenöz fistül açıldıktan sonra en az 6 ay acık ve açıldıktan sonra hiç tıkanmayan hastaları kontrol grubu, arteriovenöz fistülü açıldıktan sonra en az altı ay acık kalmış ve daha sonrasında bir ve/veya birden fazla kez tıkanan hastalar ise vaka grubu olarak alındı. Çalışmaya 110 gönüllü birey dahil edildi. Tüm hastalar çalışma konusunda bilgilendirilerek yazılı onam formu alındı. Çalışma Cumhuriyet Üniversitesi Araştırma Hastanesi Etik Kurulunca 17.05.2016 tarih ve 2016-05/04 sayılı kararla onandı. Çalışmanın mali kaynağı araştırmacının kendisi tarafından finanse edildi. Hastaların 47 tanesi olgu, 63 tanesi kontrol grubu olarak gruplandırıldı. Hemdodiyaliz için açılan AVF yerleri ön kol proksimal, ön kol orta ve ön kol distal olarak üç gruba ayrıldı.

Çalışmaya katılan bireylerin yaş, cinsiyet, kilo, boy, sigara kullanımı, beden kitle indeksi gibi demografik bilgileri ve serum trigliserit, total kolesterol, HDL, LDL, serum demir, demir bağlama kapasitesi, ferritin, kreatinin, bun, üre, alt, ast, alp, Na, K, P, Ca, tam kan sayımı, parathormon Kt/Vüre, URR olmak üzere laboratuvar sonuçları değerlendirildi.

3.1.Periferik Kandan Total Genomik Dna İzolasyonu

Total genomik DNA periferik kandan QIAamp DNA Blood Mini Kit (Qiagen, Almanya) kit kullanılarak izole edildi. 50 örneklik kit içeriği aşağıdaki gibidir:

- 1) Proteinaz (QIAGEN Proteaz, 10µg/µl)
- 2) Lizis tamponu (Buffer AL,12ml)
- 3) Yıkama tamponu 1 (Buffer AW1, 19 ml)
- 4) Yıkama tamponu 2(Buffer AW2,13 ml)
- 5) Elüsyon tamponu (Buffer AE, 12 ml)
- 6) 2.0ml'lik toplama tüpleri, 100 adet
- 7) 1.5ml'lik toplama tüpleri, 50 adet
- 8) QIAamp Mini Spin Filtreler, 50 adet 38

3.2.DNA İzolasyon Protokolü

1. 20 µl proteaz 1.5 ml'lik mikrosantrifüj tüpüne pipetlendi.
2. 200 µl tam kan örneği ve 200 µl buffer AL tüpe eklendi ve 15 sn vortekslendi.
3. Tüpler ısı bloğunda 56°C' de 10 dakika inkübe edildi.
4. Isı bloğundan alınan tüplere 200 µl etanol (96–100%) eklendi ve 15 sn vortekslendi.
5. Karışım QIAamp Mini spin filtreler aktarıldı ve 8000 rpm'de 1 dakika santrifüj edildi. Filtreler temiz bir toplama tüpüne alındı.
6. Filtrelerin üzerine 500 µl Buffer AW1 eklendi ve 8000 rpm'de 1 dakika santrifüj edildi. Filtreler temiz bir toplama tüpüne aktarıldı.
7. Filtrelerin üzerine 500 µl Buffer AW2 eklendi. 14. 000 rpm'de 3 dakika santrifüj edildi.
8. temiz bir toplama tüpüne alındı ve yıkama tamponlarındaki alkolün uzaklaştırılması için 14.000 rpm'de 1 dakika boş olarak santrifüj edildi.
9. QIAamp Mini spin filtre temiz bir 1.5 ml'lik mikrosantrifüj tüpüne alındı. 200 µl Buffer AE filtrenin üzerine eklendi. Filtreler oda sıcaklığında 1 dk bekletildi ve 8000 rpm'de 1 dk santrifüj edildi.
10. Filtreden aşağıya süzülen DNA çözeltisi -20 °C'de çalışılmak üzere muhafaza edildi.

3.3.GST T1 ve M1 Genotiplerinin Multipleks PCR Yöntemi İle Saptanması

GST T ve GST M genlerindeki tüm genin yok olması ile sonuçlanan delesyonlar albümin geninin pozitif kontrol olarak kullanıldığı multipleks PCR yöntemi ile saptandı. GST T1 geni için forward 5'-TTCCTTACTGGTCCTCACATCTC-3' ve reverse 5'-TCACCGGATCATGGCCAGCA-3'; primerleri; GST M1 geni için forward 5'-GAACTCCCTGAAAAGCTAAAGC-3' ve reverse 5'-GTTGGGCTCAAATATACGGTGG-3' primerleri ve pozitif kontrol olan albumin 39 geni için ise forward 5'-GCCCTCTGCTAACAAGTCCTAC-3' ve reverse 5'-CCCTAAAAAGAAAATCCCCAATC-3' primerleri kullanıldı. GSTT1, GSTM1 ve albümin için elde edilen PCR ürünlerinin büyüklükleri sırası ile 459 bp, 219 bp and

350 bp idi. PCR karışımı 25 µl'lik toplam hacimde 0.100 µg DNA, 0.25 µmol/l dNTP, 0.4 µmol/l GSTM1 primeri, 0.8 µmol/l GSTT1 primeri, 0.8 µmol/l albümin primeri, 5 µl of 10× buffer, 2 mmol/l MgCl₂ ve 0.5 U DNA Taq polimeraz(Vivantis, Malaysia) şeklinde hazırlandı.

PCR koşulları aşağıdaki gibi ayarlandı:

95°C'de 15 dk ilk denatürasyon

94°C'de 1 dk (denatürasyon),

58°C'de 1 dk (bağlanma)

72°C'de 1 dk (uzama)

72°C'de 10dk (son uzama), 35 döngü.

PCR ürünleri %2'lik agaroz jelde görüntülendi.

3.4. Agaroz Jel Elektrophorezi

1 gr agaroz (Agarose-Basica LE, Prona, İspanya) 50ml TAE (Sigma-Aldrich) tamponuna eklendi. Mikrodalga fırında 2 dk kaynatıldı. Düz bir zeminde kalıba döküldü uygun büyüklüklerde tarak takılarak oda sıcaklığında donduruldu. Donmuş Agaroz jelle 2µl yükleme tamponu ile karıştırılmış 5µl PCR ürünü yüklendi. 100 volt'da yarım saat elektroforeze tabi tutuldu. Jel etidyumbromid solüsyonunda bir süre bekletilip UV ışık altında incelendi.

Her bir örnek için öncelikle albümin bandının oluşup oluşmadığına bakıldı. Albümin bandının var olduğu hastalarda GST T1 ve GST M1 bantlarının olması genin mevcut olduğunu ve olmaması ise genin delesif olduğunu gösterdi.

3.5. İstatistiksel Yöntemler

Çalışmada elde edilen veriler değerlendirilirken, istatistiksel analizler için SPSS (Statistical Package for Social Sciences) for Windows 14,0 programı kullanıldı. Verilerin değerlendirilmesinde parametrik test varsayımları yerine getirildiğinde bağımsız gruplarda iki ortalama arasındaki farkın önemlilik testi, varyans analizi, Tukey testi; parametrik test varsayımları yerine getirilmediğinde Man-Whitney U testi, Kruskal-Wallis testi ve Khi-kare testi kullanıldı. Verilerimiz tablolarda birey sayısı, yüzdesi ve ortalama ± standart sapma şeklinde belirtilip yanılma düzeyi 0,05 olarak alındı.

4. BULGULAR

Çalışmaya katılan Kronik Böbrek yetmezliği tanısı almış ve hemodiyalize giren bireylerden AVF'si en az bir veya birden fazla tıkanan grup olgu grubu, AVF'si hiç tıkanmayanları ise kontrol grubu olarak değerlendirilmiştir. Çalışmaya toplam 110 birey dahil edilmiş olup bunların 47 tanesi olgu geri kalan 63 birey ise kontrol grubu olarak değerlendirilmiştir. Olgu grubunda yaş ortalaması $56,1 \pm 13,6$ iken kontrol grubunda $61,5 \pm 13,5$ 'ti ve aralarında yaş yönünden istatistiksel olarak anlamlı fark vardı ($p < 0,05$). Cinsiyet yönünden olgu grubunda 24 kadın (%51,1), 23'ü erkek (%48,9) iken kontrol grubunda 36 (%57,1) kadın, 27 (%42,9) erkekti. Cinsiyet bakımından iki grup arasında anlamlı fark yoktu ($p > 0,05$). Olgu grubunda boy ortalaması $163,1 \pm 8,1$ iken kontrol grubunda $164,9 \pm 7,4$ 'di. Kilo bakımından olgu grubunda ortalama $68,3 \pm 13,7$ iken kontrol grubunda $66,2 \pm 13,2$ idi. Olgu ve kontrol grupları boy, kilo ve BMI yönünden karşılaştırıldığında aralarında istatistiksel olarak anlamlı fark yoktu ($p > 0,05$) (Tablo 4.1).

Tablo 4.1. Hastaların demografik bulguları

		Olgu (n=47)	Kontrol (n=63)	P değeri
Cinsiyet	E	23 (%48,9)	27 (%42,9)	0,526
	K	24 (%51,1),	36 (%57,1)	
Yaş		$56,1 \pm 13,6$	$61,5 \pm 13,5$	0,041*
Boy		$163,1 \pm 8,1$	$164,9 \pm 7,4$	0,224
Kilo		$68,3 \pm 13,7$	$66,2 \pm 13,2$	0,421
BMI		$25,7 \pm 5,1$	$24,3 \pm 4,6$	0,142

* $p < 0,05$

Olgu grubunda hastaların hemodiyalize giriş süreleri ortalama $74,6 \pm 50,8$ ay iken kontrol grubunda ise $78,4 \pm 54,4$ aydı. Hastaların arteriovenöz fistülü açıldıktan sonra olgu grubunda $41,2 \pm 33,7$ ay, kontrol grubunda $74,5 \pm 51$ ay fistülü açık olduğu tespit edildi. Olgu grubu ile kontrol grubu hemodiyaliz süreleri ve AVF açık kalma süreleri karşılaştırıldığında hemodiyaliz süresi açısından gruplar arası istatistiksel olarak anlamlı fark yokken ($p > 0,05$), iki grup arasında AVF açık kalma süresi

açısından kontrol grubunda daha fazla olmak üzere istatistiksel olarak anlamlı fark vardı ($p<0,05$) (Tablo 4.2). Gruplar arası AVF açık kalma durumu ile GSTT1 ve GSTM1 gen polimorfizminin bulunması arasında istatistiksel olarak anlamlı bir ilişki saptanamadı ($p>0,05$).

Tablo 4.2. Hemdodiyaliz süreleri ve AVF açık kalış sürelerinin değerlendirilmesi

	Olgu (Ortalama $\pm$ SD)	Kontrol (Ortalama $\pm$ SD)	P değeri
Hemodiyaliz süresi (ay)	74,6 $\pm$ 50,8	78,4 $\pm$ 54,4	P=0,703
AVF açık kalma süresi (ay)	41,2 $\pm$ 33,7	74,5 $\pm$ 51	P= 0,000*

* $p<0,05$

Olgu ve kontrol gruplarının komorbidite durumlarına bakıldığında olgu grubunda 15 (%31,9) kişi DM, 14 (%29,8) kişi HT, 10 (%21,3) kişi idiyopatik, 3 (%6,4) kişi polikistik böbrek ve 5 (%10,6) kişi diğer hastalıklar olarak sınıflandırılırken kontrol grubunda ise 24 (%38,1) kişi DM, 10 (%15,9) kişi HT, 15 (%23,8) kişi idiyopatik, 5 (%7,9) kişi polikistik böbrek, 2 (%3,2) kişi FMF ve 7 (%11,1) kişi ise diğer hastalıklar olarak sınıflandırıldı (Tablo 4.3).

Tablo 4.3. Olgu ve kontrol gruplarının komorbidite durumları

	Olgu (n, %)	Kontrol (n, %)
DM	15 (%31,9)	24 (%38,1)
HT	14 (%29,8)	10 (%15,9)
İdiyopatik	10 (%21,3)	15 (%23,8)
Polikistik Böbrek	3 (%6,4)	5 (%7,9)
FMF	0	2 (%3,2)
Diğer	5 (%10,6)	7(%11,1)

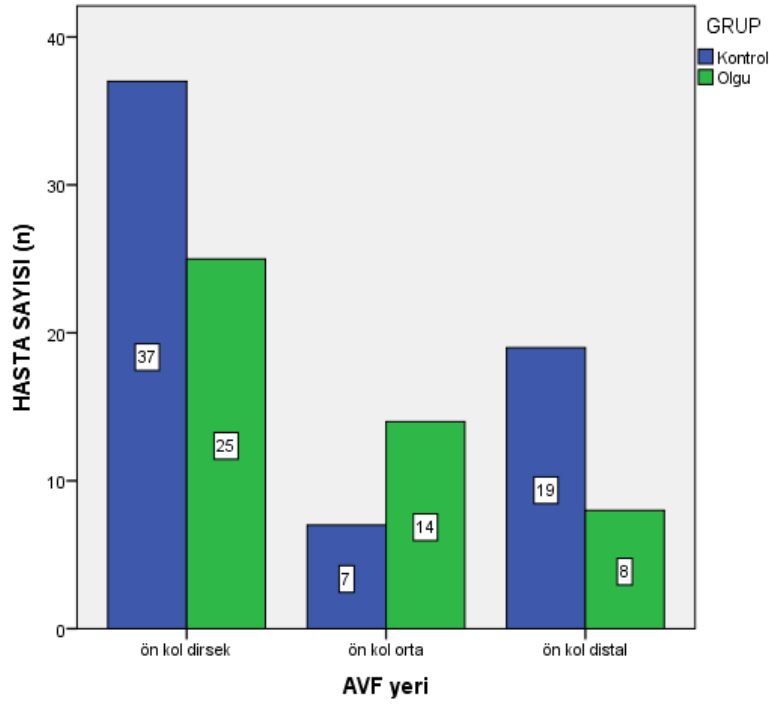
Olgu ve kontrol grupları AVF yerlerine göre üç sınıfa ayrılmıştır. Olgu grubunda 25 (%58,1) kişide ön kol dirsek, 14 (%29,7) kişide ön kol orta ve 8 (%17,0) kişide ön kol distaldeyken kontrol grubunda 37 (%58,7) kişide ön kol dirsek, 7 (%11,1) kişide ön kol orta ve 19 (%30,1) kişide ön kol distalde AVF vardı (Tablo

4.4, Şekil 1). AVF yeri açısından AVF grupları kendi arasında karşılaştırıldığında gruplar arasında istatistiksel olarak anlamlı fark vardı ($p < 0,05$). Gruplara bakıldığında özellikle AVF yeri ön kol orta olan gruptaki hastaların AVF'lerinin daha fazla tıkanıdığı bulundu.

Tablo 4.4. Olgu ve kontrol gruplarında AVF yerlerinin dağılımı

AVF yeri	Olgu (n, %)	Kontrol (n, %)	P değeri
Ön kol dirsek	25 (%53,1)	37 (%58,7)	0,031
Ön kol orta	14 (%29,7)	7 (%11,1)	
Ön kol distal	8 (%17,0)	19 (%30,1)	

$$\chi^2 = 6,957, sd = 2, p = 0.031$$



Şekil 1. Olgü ve kontrol gruplarındaki hastaların AVF yerlerine göre dağılımları (n)

Olgü ve kontrol gruplarının BUN, kreatinin, glukoz, ALT, AST, PTH, Total protein, albümin trigliserit, total kolesterol, HDL, LDL, demir, ferritin, demir bağlama kapasitesi, ürik asit, Na, K, P, Ca, HGB, hematokrit, WBC, PLT, Kt/Vüre ve URR değerlerine bakıldı. Her iki grup açısından laboratuvar verileri karşılaştırıldığında istatistiksel olarak bütün parametreler arasındaki fark önemsiz bulundu ($p > 0,05$) (Tablo 4.5).

Tablo 4.5. Olgu ve kontrol gruplarının laboratuvar bulguları

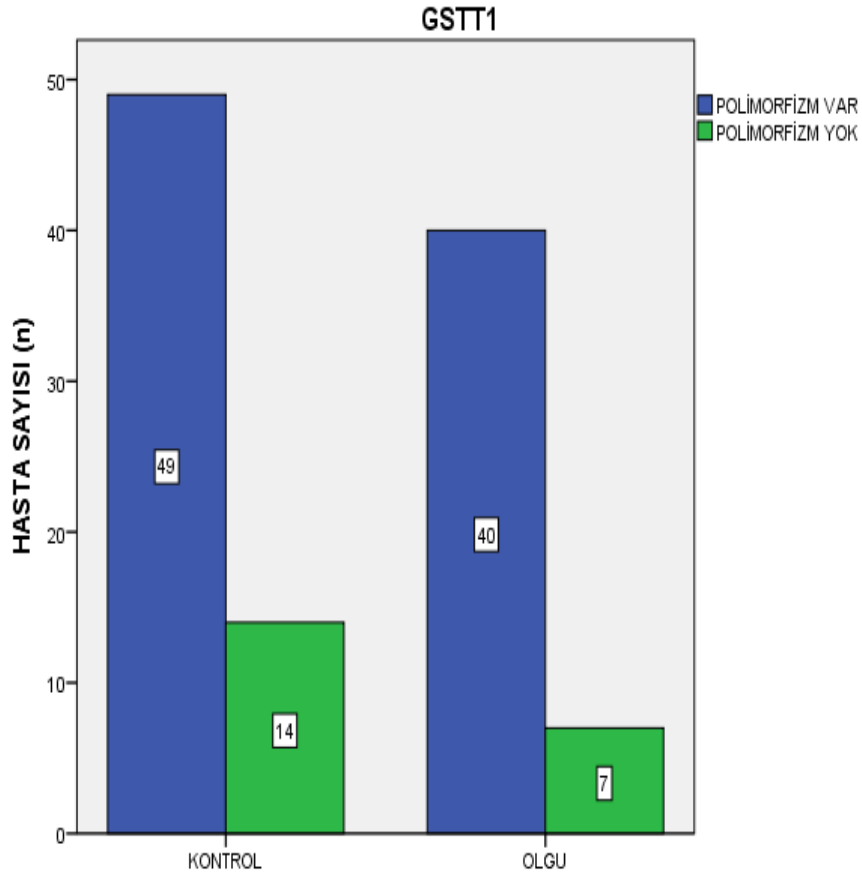
	Olgu (n=47)	Kontrol (n=63)	P değeri
BUN	65,2±18,1	65,2±16,4	0,982
Kreatinin	8,0±2,1	7,6±2,5	0,383
Glukoz	124,3±47,4	128,5±66,6	0,718
ALT	13,3±11,7	12,5±10,8	0,703
AST	17,3±14,1	15,7±8,0	0,470
PTH	438,9±550,4	335,5±328,7	0,225
T.protein	6,7±0,5	6,7±0,57	0,984
Albümin	3,7±0,4	3,8±0,53	0,403
Trigliserit	182,1±113,1	180,3±118,6	0,935
T.kolesterol	164,5±50,3	164,5±43,1	0,992
HDL	32,6±10,7	35,3±13,3	0,264
LDL	114,1±115,9	98,0±36,3	0,311
Demir	73,5±40,8	68,4±34,1	0,481
Ferritin	765,2±467,2	801,0±690,0	0,759
Demir bağlama kapasitesi	218,3±42,7	253,3±253,5	0,351
Ürik asit	6,2±1,5	6,7±9,4	0,729
Na	137,8±3,4	137,8±3,2	0,935
K	5,0528±0,8	5,1±0,7	0,401
P	4,6268±1,5	4,4±1,4	0,559
Ca	8,7532±0,8	8,6±0,8	0,517
HGB	10,7±1,4	11,1±1,7	0,209
Hematokrit	33,2±4,6	34,8±5,4	0,108
PLT	199510,6±74337,6	202158,7±62459,8	0,840
Kt/V	1,4±0,3	1,4±0,2	0,405
URR	69,8±8,4	68,0±34,1	0,242

Çalışmamızda olgu grubunda 40 (%44,9), kontrol grubumuzda ise 49 (%55,1) GSTT1 gen polimorfizmi olan hasta vardı. Olgu ve kontrol grupları açısından GSTT1 gen polimorfizmi olup olmaması yönünde değerlendirildiğinde gruplar arası istatistiksel olarak anlamlı fark yoktu ($\chi^2 = 0,936$, $sd = 1$, $p = 0.333$) ($p > 0,05$) (Tablo 4.6, Şekil 2).

Tablo 4.6. Kontrol ve olgu gruplarında GSTT1 gen polimorfizm durumları

GSTT1 gen polimorfizmi		GRUP		Sonuç
		Kontrol	Olgu	
VAR	Sayı	49	40	P=0,333
	Yüzde (%)	63,4%	85,1%	
YOK	Sayı	14	7	
	Yüzde (%)	22,2%	14,8%	

$$\chi^2 = 0,936, sd = 1, p = 0.333$$



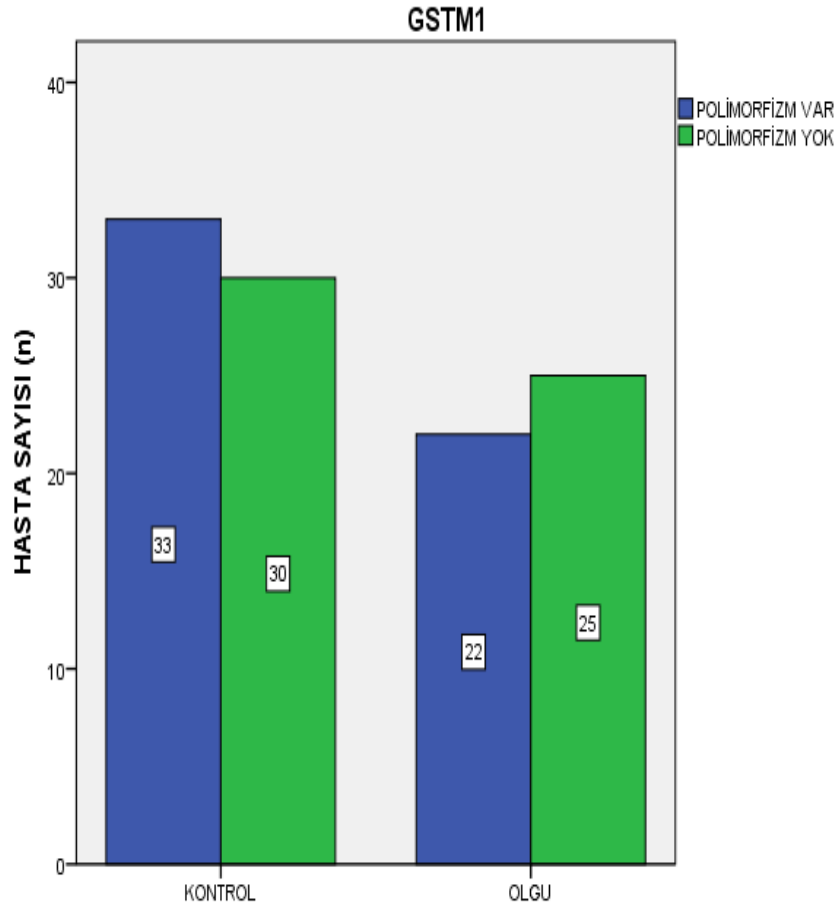
Şekil 2. Kontrol ve olgu gruplarında GSTT1 gen polimorfizm durumları

Çalışmamızda olgu grubunda 22 (%40), kontrol grubumuzda ise 33 (%60) GSTM1 gen polimorfizmi olan hasta vardı. Olgu ve kontrol grupları açısından GSTM1 gen polimorfizmi olup olmaması yönünde değerlendirildiğinde gruplar arası istatistiksel olarak anlamlı fark yoktu ($\chi^2 = 0,334$, $sd = 1$, $p = 0.563$) ($p > 0,05$) (Tablo 4.7 Şekil 3).

Tablo 4.7. Kontrol ve olgu gruplarında GSTM1 gen polimorfizm durumları

GSTM1 gen polimorfizmi		GRUP		Sonuç
		Kontrol	Olgu	
VAR	Sayı	33	22	P=0,563
	Yüzde (%)	52,3%	46,8%	
YOK	Sayı	30	25	
	Yüzde (%)	47,6%	53,1%	

$$\chi^2 = 0,334, sd = 1, p = 0.563$$



Şekil 3. Kontrol ve olgu gruplarında GSTM1 gen polimorfizm durumları

Çalışmamızda GSTT1 gen polimorfizmi olan ve olmayan hastaların laboratuvar verileri karşılaştırıldığında kreatinin, HDL, PTH, P, Kt/Vüre ve URR değerleri arasında anlamlı fark vardı ($p<0,05$) (Tablo 4.8). GSTM1 gen polimorfizmi çalışmaya aldığımız bütün bireyler için laboratuvar verileri gen polimorfizmi olanla olmayanlar karşılaştırıldığında hiçbir parametrede istatistiksel olarak anlamlı fark yoktu ($p>0,05$).

Tablo 4.8. Çalışmaya alınan bütün hemodiyaliz hastalarının GSTT1 açısından değerlendirilmesi

GSTT1	GSTT1 gen Polimorfizm olan (n=89)	GSTT1 gen polimorfizmi olmayan (n=21)	P değeri
Kreatinin	8,02±2,41	6,74±2,15	0,024*
HDL	32,81±9,30	39,71±19,88	0,021*
PTH	407,87±453,75	264,0±357,20	0,035*
P	4,73±1,46	3,67±1,24	0,01*
Kt/Vüre	1,47±0,27	1,23±0,29	0,001*
URR	70,13±6,67	63,38±10,52	0,005*

* $P<0,05$

5. TARTIŞMA

Son dönem böbrek yetmezliği nedeniyle hemodiyaliz işlemi yapılan hastalarda düzenli ve yeterli bir diyaliz için, vasküler erişim yolunun açık kalması ve yeterli bir kan akımı sağlaması çok önemlidir. Tüm dünyada ve ülkemizde hemodiyaliz hastalarının çoğunluğunda vasküler erişim için AV fistül veya sentetik AV greft kullanılmaktadır (72). Natif AVF'ler AV greftlere göre daha uzun süre açık kalmakta, daha az infeksiyon ve vasküler erişimin sürdürülmesi ve daha az girişim gerektirdiği için günümüzde tercih edilen erişim yoludur (73). AV fistül veya yapay AV greft fonksiyon kaybı hemodiyaliz hastalarında önemli bir maliyet yüküne ve hastanın sık hastaneye yatışına neden olmaktadır (5).

Hemodiyaliz hastalarında vasküler erişim kaybına etki eden değişik faktörler vardır. Bunlar içinde klinik faktörler (Diabetes mellitus, ateroskleroz, ileri yaş), biyokimyasal (sitokinler, kolesterol, apolipoproteinler, kalsiyum fosfat ve albumin) anormallikler, vasküler faktörler (damar çapı, azalmış kan akımı, hemostaz ile ilgili bozukluklar, intimal hiperplazi ve ateroskleroz) ve genetik (ACE gen ve polimorfizmleri) üzerine çalışmalar yapılanlardır (74-80). AVF ve AVG kaybının %80-85'i tromboz nedeniyle oluşurken, tromboz gelişen vakaların da %80'inde AVF yada AVG'in venöz kısmında oluşan vasküler darlık ana nedenlerdendir (81). Vasküler erişim yeri trombozunun patofizyolojisinde bilinen klasik görüş; endotel hücre hasarı, staz, hiperkoagulabilitenin olmasıdır. Vasküler giriş yeri tromboz epizodlarının büyük çoğunluğunun nedeni herhangi bir şekilde oluşan endotel hasarı ve özellikle AVF açılmasından 3 ay sonra gelişen miyointimal hiperplazi sonucu vasküler yatakta stenoz oluşmasıdır. AVF'nin venöz kısmında gelişen bu stenoz nedeniyle kan akımında düşüş ve türbulans sonucu tromboz olurken, bazen tromboz bu anatomik anormallikler olmadan da gelişmektedir (82-84).

Oksidatif stres, serbest radikal ya da reaktif oksijen üretimi ile koruyucu antioksidan sistemler arasındaki denge kaybı olarak ifade edilmiştir. Oksidatif stres ile ateroskleroz arasındaki ilişki Glavind, Hartmann, Clemmesen, Jessen ve Dam tarafından 1952 yılında tanımlanmıştır (7). Reaktif oksijen türleri artışı ve/veya bunu engelleyen savunma mekanizmalarının azalması, doğrudan endotelial disfonksiyona yol açmakla kalmayıp aynı zamanda doku ve organların yapısal hasarına da neden olur. Antioksidan mekanizmalar içerisinde glutatyon, hücre içinde en çok bulunan ve

birçok role sahip olan bir nanoprotein ajandır. Redükte glutatyon (GSH), hem reaktif oksijen ürünlerini uzaklaştırır hem de diğer antioksidanların okside formlarının rejenerasyonunu sağlar. Bu süreçler esnasında redükte glutatyon, NADPH-glutatyon redüktaz tarafından indirgenmesi gereken okside glutatyon formuna dönüşür. Hücrenin glutatyon düzeylerini koruma yeteneği, hücre bütünlüğü ve fonksiyonları için çok önemlidir. Ayrıca redükte glutatyon da glutatyon S-transferaz (GSTs) vb. farklı enzimler için temel bir kofaktördür. GSTs gen ailesi, prostaglandin sinyal yolları ile oksidatif stresin modülasyonu ve normal hücresel fizyolojinin regülasyonu sonucunda inflamasyonun düzenlenmesi ile ilişkilidir (8). Ayrıca GST gen polimorfizmi ile inflamasyon ve lipid peroksidasyonu arasında ilişki gösterilmiştir (9). İnflamasyon ve lipid peroksidasyonu ile birlikte endotel bütünlüğü bozulmaktadır. Açılan arteriovenöz fistüllerde endotel bütünlüğünün bozulması tromboz oluşmasına ve fistülün tıkanmasına sebep olmaktadır.

Yuan ve ark. yapmış oldukları bir çalışmaya 507 yaşlı yetişkin katılmıştır. 27 kişi tamamlanmamış anketler, başarısız alınmış biyolojik numuneler veya genotipleme çalışmasındaki hatalardan dolayı çalışılma dışı bırakıldı. Eksik veriler ortadan kaldırıldıktan sonra 477 denek çalışmaya dahil edilmiştir. Katılımcı yaş ortalaması $63,23 \pm 5,3$ deneklerin %35,2 si erkek, ortalama BMI $25,221 \pm 3,4$ idi bunların çoğunluğu ortaokul üzerinde bir eğitim seviyesine sahipti. Tüm katılımcılardan %5,03'ü yalnız yaşıyordu. Deneklerin %17,61'nde sigara içiciliği vardı. 477 denek arasında sadece 3 denekte APOE rs 429358 C/C ve 3 denekte APOErs7412 TT genotipi vardı. Çalışmada APOErs7412 ve GSTM1 gen polimorfizmi ile plazma lipid profili MDA T-aoc retionl, folat ve alfa tokoferol seviyeleri için bir ilişki bulunamadı. APOErs7412 T/C T/G ve gstm1 genotip taşıyıcıları diğer genotiplerle karşılaştırıldığında düşük eritrosit enzim CAT aktivitesine ve en yüksek eritrosit GSH Px enzim aktivitesine sahip olduğunu göstermişlerdir. Fakat istatistiksel olarak hiçbir fark olmadığı görülmüştür. APOErs7412 ve GSTT1 gen polimorfizminin parametreler üzerine hiçbir etkisi yoktur (85).

Simone ve ark. yaptıkları çalışmada GST polimorfizmi ile trigliserit ve HDL-kolesterol arasındaki ilişkiyi incelemişlerdir (86). Çalışmaya genel popülasyondan seçilen 1577 kişi alınmıştır. Önceden yapılmış koroner anjiyografi öyküsü 871 hastada

mevcuttur. Bireylerin trigliserit, HDL-kolesterol ve trigliserit/HDL-kolesterol oranları incelenmiş, GST duble null genotipi hipertrigliseridemi ve HDL düşüklüğü ile ilişkili bulunmuştur. Ayrıca lojistik regresyon analizi (yaş, cinsiyet, diabetes mellitus, sigara kullanımı düzeltildikten sonra) GST polimorfizmi ile multidamar hastalık arasında ilişki göstermiştir. Duble null genotip varlığının multidamar hastalık riskini 1,55 kat arttırdığı gösterilmiştir.

SDBY hastalarında dislipidemi ve oksidatif stress karakteristiktir. Çalışmalara göre antioksidatif koruyucu enzimlerin eksikliği veya yokluğu buna neden olur ki, bunlardan birisi de GST'dir. Vekic ve ark. yaptıkları çalışmada SDBY hastalarında GST gen polimorfizminin LDL ve HDL alt sınıfları arasındaki ilişki incelenmiştir. Hemodiyaliz tedavisi altında 160 hastada GSTM1, T1, P1 gen polimorfizmlerine bakıldı. GSTM1+ hastalarda GSTM1 null genotip polimorfizm olanlara göre küçük yoğun LDLIII partikülleri daha yoğun oranda bulundu. Benzer şekilde GSTP1 Ile/Ile hastaları GSTP1 Ile/Val ve Val/Val taşıyıcılarından daha yüksek LDLIII parçaları fakat daha fazla HDL 2b ve daha az HDL 3a parçacıkları içermektedir. Sigara içen GSTP1 Ile/Val ve Val/Val genotipli bireyler, sigara içmeyen GSTP1 Ile/Val ve Val/Val genotipli bireylerden daha düşük LDL düzeyine sahiptir. GSTP1 Ile/Ile genotipli sigara içen ve içmeyen bireylerin her ikisi de sigara içmeyen Val aleli olan bireylerden daha fazla LDL 3 partikülüne sahiptir. Sigara içmeyen GSTP1 Ile/Ile genotipli bireyler, sigara içmeyen GSTP1 Ile/Val Val/Val genotipli bireylerden daha fazla HDL 2b alttipine sahip, fakat sigara içen GSTP1 Ile/Val Val/Val genotipli bireylerden daha düşük HDL 3a alttipine sahiptir. GSTT1 gen polimorfizminin lipoprotein subtipleri ile herhangi bir ilişkisi bulunamadı (87).

Tang ve ark. koroner arter hastalarında yaptıkları çalışmada oksidatif stres ve inflamatuvar belirteçler ile GST T1, GST M1 gen polimorfizmi arasındaki ilişkiyi incelemişlerdir (71). Çalışmaya koroner anjiyografi ile koroner arter hastalığı tanısı alan 719 hasta alınmıştır. GST M1 null genotipi %38.1, GST M1 yabanıl genotipi %61.9; GST T1 null genotipi %36.3, GST T1 yabanıl genotipi %63.7 bulunmuştur. GST T1 ve M1 yönünden duble null genotipe sahip koroner arter hastalarında BMI, sistolik kan basıncı, diastolik kan basıncı, kan glikozu, LDL, fibrinojen, CRP değerleri GST T1 ve M1 yabanıl genotipe sahip koroner arter hastalarına göre daha yüksek bulunmuştur.

Han ve ark. 84 subklinik hipertansiyon hastasını 6 hafta takip edilmişler. Ve bu hastalara 6 hafta boyunca lahana suyu içirilmiş ve sıfıncı ve altıncı haftalarda plazma lipit profili ve kan şekeri bakılmış. GSTM1 veya GSTT1 polimorfizmi olan hastalarda lahana suyu içirilmesinden sonra sistolik ve diyastolik kan basıncı önemli ölçüde azalmıştır. Kan şekeri sadece GSTM1 gen polimorfizmi olmayan hastalarda anlamlı şekilde daha az bulundu. GSTM1 – ve GSTM1+ olan hastalarda plazma lipitleri için istatistiksel olarak anlamlı fark yoktu. GSTT1 gen polimorfizmi olmayan hastalarda plazma HDL düzeyinin arttığını göstermişlerdir (88). Bizim çalışmamızda kontrol ve olgu grubunda lipit profili açısından istatistiksel olarak anlamlı bir sonuç elde edilemedi. Fakat çalışmaya alınan hastalar sadece gen polimorfizmi olan ve olmayan diye değerlendirildiğinde GSTT1 gen polimorfizmi olmayan hastalarda Han ve ark. paralel olarak HDL kolesterol düzeyi gen polimorfizmi olan hastalara göre istatistiksel olarak anlamlı derecede daha yüksek seviyede bulundu. Fakat GSTM1 gen polimorfizmi olan hastalarda HDL düzeyleri olmayan hastalara göre istatistiksel olarak anlamlı değildi. Bu durum özellikle lipit metabolizmasında GSTT1'in daha aktif olabileceğini düşündürmektedir.

Marianne ve ark. iskemik vasküler hastalıktaki GST T1 ve GST M1 varyasyonunu incelemişlerdir (89). Çalışmaya 23059 kişi alınmıştır. Bunlardan 2086'sı iskemik serobrovasküler hastalığa, 4930'u iskemik kalp hastalığına sahiptir. GST T1 ve M1 gen polimorfizmlerini real time pcr yöntemi ile çalışmış, elde ettikleri verileri 33228 kontrol ve 13196 iskemik kalp hastası ile yaptıkları bir metaanalizle karşılaştırmışlardır. Sonuçta GST T1, GST M1 genotip kombinasyonları ile iskemik kalp hastalığı, MI, iskemik serobrovasküler hastalık, iskemik inme veya herhangi bir iskemik vasküler hastalık dalıyla ilişkili bulunamamıştır.

Agrawal ve ark. son dönem böbrek yetmezliği (SDBY) olan deneklerde GSTT1, GSTM1 ve GSTP1 polimorfizmlerini değerlendirmişlerdir. Deneklerin % 46,77'sinde GSTM1 nul genotip mevcut iken %58,7'sinde GSTT1 nul genotip olduğunu tespit etmişlerdir. GSTT1, GSTM1 ve GSTP1 gen polimorfizminin SDBY riskini artırdığını ortaya koymuşlardır (90). Ada ve ark. Türk toplumunda sitokrom P450,GSTM1 ve GSTT1 polimorfizmini araştırmışlardır. Sağlıklı bireylerde (n=133) yapılan bu çalışmada GSTM1-null genotipini %51,9 ve GSTT1- null genotipini

%17.3 bulmuşlardır (91). Bizim çalışmamızda olguların %85,1'inde GSTT1 gen polimorfizmi varken kontrol grubunda %77,8'inde vardı. Olgu grubunda GSTM1 polimorfizmi %46,8'inde mevcutken kontrol grubunda %52,4 oranında mevcuttu.

DNA hasarına neden olan oksidanlar ve mutant ajanlar kronik böbrek hastalarında ve son dönem böbrek yetmezliğinde önemli role sahiptir. Nomani ve ark. yaptığı bu çalışmada SDBY hastalarında olası GST varyantlarına GSTT1,GSTM1,GSTP1 genotiplerinin sıklığına ve kanda malondialdehit (MDA) seviyesine bakıldı. 136 hemodiyaliz tedavisi altındaki SDBY hasta ve 137 karışık cinsiyet ve yaşta sağlıklı kontrol grubu çalışmaya alındı. GSTM1 VE GSTT1 null genotiplerinin (GSTT1-/GSTM1-) SDBY riskini 1.8 kat arttırdığını ve GSTM null (T1+ M1-)genotiplerinin SDBY riskini 3.04 kat arttırdığını buldular. SDBY hastalarda GST genotiplerinin normal hastalara göre SDBY riskini 3.3 kat arttırdığı bulundu. SDBY hastaların GST-null,GSTM1-null ve GSTT1-null genotiplerinin kontrol grubunun aynı genotipleri ile karşılaştırıldığında daha yüksek MDA konsantrasyonuna sahip olduğu bulundu (92). Bizim çalışmamızda GSTT1 ve GSTM1 gen polimorfizmlerinin fistül sağ kalımı üzerine anlamlı bir risk olduğu saptanamamıştır.

Diyabetik hastalarda yapılan renal transplantasyon sonrası bakım ve allogreft ömrü diyabetik olamayanlara göre daha kötüdür. Chang ve ark. renal transplantasyon sonrası allogreft reddi için potansiyel risk faktörlerine bakmışlardır. 323 transplantasyon alıcısında GSTA1 M1 P1 polimorfizmleri tesbit edilmiş. 43 hastada allogreft reddi olmuş. GSTM1-null genotipine sahip renal transplantasyon hastalarında organ reddi riski 2.2 kat artmıştır. Ayrıca renal tnx hastalarında önceden diyabet olanlar ve kreatin değeri 6-12 ayda değişikliğe uğrayanlar da bu risk artmıştır (93).

Kronik böbrek yetmezliği etyolojisi tüm dünyada %10 oranında bilinmemektedir. Bu idiopatik gruplar için yapılan epidemiyolojik çalışmalarda çevresel toksinlerinde etkili olabileceği düşünülmektedir. Hindistanda yerel popülasyonda organaklorin pestiti tespit edildi. Bu pestitin ksenobiyotiklerin metabolizmasındaki enzimlerin polimorfizminde önemli rol oynamaktadır. Siddarth ve ark. yapmış olduğu bir çalışmada KBH lıarda kan organoklorin düzeyine ve bunun GST gen polimorfizmine etkisini araştırmışlardır. Çalışmada 270 KBH ve 270

sağlıklı grupların kanlarında organoklorin ve GSTM1, GSTT1 bakılmıştır. Kombine GSTM1-/GSTT1- genotipli hastalarda sağlıklı gruba göre KBH riski 1,8 kat artmıştır. Ve organoklorin pestisit düzeyiyle GSTM1, GSTT1 arasında önemli ölçüde ilişki bulunmuştur (94).

Sudip ve ark. diyabetik ve diyabetik olmayan KBH hastalarında oksidatif stres ile GST polimorfizmi arasındaki ilişkiye bakmışlardır. Grupların herbiri 50 kişi olacak şekilde üç grup oluşturulmuştur. Bir KBH olmayan diyabetikler, iki diyabetik KBH lılar üç diyabetik olmayan KBH lılar ve sağlıklı bireyler kontrol grubu olarak alınmıştır. Bütün gruplarda GSTM1 ve GSTT1 genotipleme bakılmıştır. Oksidatif stresin göstergesi olarakta serum GST ve malondialdehit (MDA) ölçülmüştür. GST polimorfizmi olan deneklerde MDA düzeyi düşük bulunmuştur. GSTM1+ /GSTT1-, GSTM1-/GSTT1- genotipleri kronik böbrek hastalığı olan diyabetik ve non diyabetik olanlarda kontrol grubuna göre istatistiksel olarak anlamlı şekilde yüksek bulunmuştur (95). Bizim çalışmamızda etyolojiye bakıldığında olgu grubunda diyabetik olan hastaların oranı %31,9 iken kontrol grubumuzda %38,1'di. Diyabetik hastaların %79,5'inde GSTT1 gen polimorfizmi varken %48,7'sinde GSTM1 gen polimorfizmi vardı. Genel popülasyonda son dönem böbrek yetmezliğinin en önemli etyolojik faktörü diyabettir. Bu durum GSTT1'in diyabetik hastalarda diyabet komplikasyonların gelişmesinde etkili olabileceğini düşündürmektedir.

Lin ve ark. yapmış olduğu çalışmada hemodiyaliz hastalarında GSTM1 gen polimorfizmi ve lökositteki 8 hidiroksi-2deoksigunosin (8-OHdG) arasındaki ilişkiye bakılmıştır. Çalışmaya 488 hemodiyaliz hastası ve 372 sağlıklı birey alınmıştır. GSTM1- sıklığı sırası ile %63,1 ve %60,2 idi. GSTM1 gen polimorfizmi olan hastalarda lökosit 8-OHdG istatistiksel olarak anlamlı bulunmuştur. GSTM1- olan hastalarda hemodiyaliz hastalarının mortalite riskinin iki katına çıktığı gösterilmiştir. Sonuç olarak GSTM1- genotip olan hastalar oksidatif strese karşı daha savunmasızdır ve GSTM1 aktivitesinin olduğu hastalar ile karşılaştırıldığında GSTM1- olan hastalar daha büyük mortalite riskine sahiptir (96). Hemodiyaliz için açılan arteriovenöz fistüller hastanın konforu ve yaşam kalitesini artırmaktadır. Olası AVF tıkanmalarında ve çalışmamasında hemodiyaliz için geçici kateterler açılmaktadır. Bu kateterlerin uzun süre kalması hastayı enfeksiyon açısından risk altında bırakmaktadır. Genellikle uzun süre kalan kateterler enfeksiyon kaynağı

haline gelmektedir. Bu hastanın mortalitesini artıran bir etkidir. Bizim çalışmamızda GSTT1 ve GSTM1 gen polimorfizminin hemodiyaliz için açılan arteriovenöz fistül tıkanmasında bir risk faktörü olmadığını tespit ettik. GST ailesi arterioskleroz için bir risk faktörü olsa da AVF tıkanması için daha kompleks bir durumun söz konusu olduğunu düşündürmüştür.

Kt/Vüre oranı hemodiyaliz hastalarında diyaliz yeterliliği için kullanılır. Eritrosit glutatyon transferaz enzimi hücre içinde toksinlerin temizlenmesinde önemlidir. Üremik hastalarda çok fazla miktarda salgınır. Noce ve ark. yaptığı çalışmada hemodiyaliz yeterliliğini değerlendirmede GST nin Kt/Vüre parametresinin tamamlayıcı ve yeni bir belirteç olup olmadığını değerlendirmişlerdir. 103 hemodiyaliz hastası ve 82 sağlıklı birey çalışmaya alınmıştır. Çalışmada hemodiyalize giren hastalarda GST serum aktivitesi kontrol grubuna göre istatistiksel olarak anlamlı derecede yüksek bulundu. Fakat Kt/Vüre ile GST enzim aktivitesi arasında bir ilişki saptanamadı (97). Bizim çalışmamızda olgu ve kontrol grupları arasında Kt/Vüre değerleri karşılaştırıldığında aralarında anlamlı fark yoktu. Çalışmaya alınan tüm bireyler grup gözetmeksizin GSTT1 ve GSTM1 gen polimorfizmi olup olmaması yönünden laboratuvar sonuçları karşılaştırıldığında GSTT1 gen polimorfizmi olan hastalarda gen polimorfizmi olmayanlara oranla Kt/Vüre değerleri istatistiksel olarak anlamlı şekilde daha fazlaydı. GSTM1 gen polimorfizmi açısından tüm bireylerin laboratuvar sonuçları karşılaştırıldığında anlamlı bir sonuç yoktu.

Sonuç olarak Glutatyon-S-transferaz gen polimorfizmi ile arterioskleroz ve endotel disfonksiyonu arasında ilişki kanıtlanmış olsa bile arteriovenöz fistül tıkanıklığına sebep olabilecek daha kompleks mekanizmaların olduğu düşünülmektedir. Bu mekanizmaların aydınlatılması için ileri çalışmalara ihtiyaç vardır.

6. SONUÇ VE ÖNERİLER

1. Olgu ve kontrol gruplarının BUN, kreatinin, glukoz, ALT, AST, PTH, Total protein, albümin trigliserit, total kolesterol, HDL, LDL, demir, ferritin, demir bağlama kapasitesi, ürik asit, Na, K, P, Ca, HGB, hematokrit, WBC, PLT, Kt/V ve URR değerlerine bakıldı. Her iki grup açısından laboratuvar verileri karşılaştırıldığında istatistiksel olarak bütün parametreler arasındaki fark önemsiz bulundu.
2. Olgu grubu ile kontrol grubu hemodiyaliz süreleri ve AVF açık kalma süreleri karşılaştırıldığında hemodiyaliz süresi açısından gruplar arası istatistiksel olarak anlamlı fark yokken, iki grup arasında AVF açık kalma süresi açısından kontrol grubunda daha fazla olmak üzere istatistiksel olarak anlamlı fark vardı. Gruplar arası AVF açık kalma durumu ile GSTT1 ve GSTM1 gen polimorfizminin bulunması arasında istatistiksel olarak anlamlı bir ilişki saptanamadı.
3. AVF yeri açısından AVF grupları kendi arasında karşılaştırıldığında gruplar arasında istatistiksel olarak anlamlı fark vardı. Olgu grubunda özellikle AVF yeri ön kol orta olan gruptaki hastaların AVF'lerinin daha fazla tıkanmış olduğu bulundu.
4. Çalışmamızda olgu grubunda 22 (%40), kontrol grubumuzda ise 33 (%60) GSTM1 gen polimorfizmi olan hasta vardı. Olgu ve kontrol grupları arasında GSTM1 gen polimorfizmi olup olmaması açısından değerlendirildiğinde gruplar arası istatistiksel olarak anlamlı fark yoktu.
5. Çalışmamızda olgu grubunda 40 (%44,9), kontrol grubumuzda ise 49 (%55,1) GSTT1 gen polimorfizmi olan hasta vardı. Olgu ve kontrol grupları arasında GSTT1 gen polimorfizmi olup olmaması açısından değerlendirildiğinde gruplar arası istatistiksel olarak anlamlı fark yoktu.
6. Çalışmamızda GSTT1 gen polimorfizmi olan ve olmayan hastaların laboratuvar verileri karşılaştırıldığında kreatinin, HDL, PTH, P, Kt/Vüre ve URR değerleri arasında anlamlı fark varken GSTM1 için fark yoktu.
7. Sonuç olarak Glutasyon-S-transferaz gen polimorfizmi ile arterioskleroz ve endotel disfonksiyonu arasında ilişki kanıtlanmış olsa bile arteriovenöz fistül tıkanıklığına sebep olabilecek daha kompleks mekanizmaların olduğu düşünülmektedir. Bu mekanizmaların aydınlatılması için daha kapsamlı çalışmalara ihtiyaç vardır.

7. KAYNAKLAR

1. Ravani P, Spergel LM, Asif A, Roy-Chaudhury P, Besarab A. Clinical epidemiology of arteiovenous fistula in 2007. *J Nephrol*, Mar-Apr; 20(2):141, 2007.
2. Mendelssohn DC, Ethier J, Elder SJ, Saran R, Port FK, Pisoni RL. Haemodialysis vascular access problems in Canada: result from the dialysis outcomes and Practice Patterns Study (DOPPS II). *Nephrol Dia Transplant*, Mar;21(3):721-728, 2006.
3. Sajgure A, Choudhury A, Ahmed Z, Choudhury D. Angiotensin converting enzyme inhibitors maintain polytetrafluroethylene graft patency. *Nephrol Dial Transplant*, May;22(5):1390-1398, 2007.
4. Kats M, Hawxby AM, Barker J, Allon M. Impact of obesity on arteriovenous fistula outcomes in dialysis patients. *Kidney Int*, Jan;71(1):39-43. 2007.
5. Hayasi R, Huang E, Nissenson AR. Vascular Access for hemodialysis. *Nature Clin Pract Nephrol*, Sempt; 2(9):504-513, 2006.
6. Roy-Chaudhury P, Lee TC. Vascular stenosis and interventions. *Curr Opin Nephrol Hypertens*, 16:516-522, 2007.
7. Belda Dursun, Evrim Dursun, Gultekin Suleymanlar, Beste Ozben, Irfan Capraz, Ali Apaydin, Tomris Ozben. The effect of hemodialysis on accelerated atherosclerosis in diabetic patients: correlation of carotid artery intima-media thickness with oxidative stres. *Journal of Diabetes and Its Complications* 23 (2009) 257–264.
8. Renato Polimanti, Sara Piacentini, Natalia Lazzarin, Maria Antonietta Re, Dario Manfellotto, Maria Fuciarelli. Glutathione S-transferase variants as risk factor for essential hypertension in Italian patients. *Mol Cell Biochem* (2011) 357:227–233.
9. Hayek T, Stephens JW, Hubbart CS, Acharya J, Caslake MJ, Hawe E, Miller GJ, Hurel SJ, Humphries SE. A common variant in the glutathione S transferase gene is associated with elevated markers of inflammation and lipid peroxidation in subjects with diabetes mellitus. *Atherosclerosis*. 2006 Feb;184(2):404-12. Epub 2005 Jul 5.

10. Kazemzadeh GH, Modaghegh MHS, Ravari H, Daliri M, Hoseini L, Nateghi M. Primary patency rate of native AV fistula: long term follow up. *Int J Clin Exp Med*. 2012;5(2):173-8. Epub 2012 Apr 6.
11. Nahas ME, Bello AK. Chronic kidney disease; the global challenge. *The Lancet*, 365;331-40, 2005.
12. Levey AS, Andreoli SP, DuBose T, Provenzano R, Collins AJ. CKD: Common, harmful, and treatable-World Kidney Day 2007. *Am J Kidney Dis*, 49:175-9, 2007.
13. Levey AS, Atkins T, Coresh J, Cohen EP, Collins AJ, Eckardt K-H, et al. Chronic kidney disease as a global public health problem: Approaches and initiatives: A Position Statement from KDIGO. *Kidney Int* , 72:247-59, 2007.
14. Gilbertson DT, Liu J, Xue JL, Louis TA, Solid CA, Eben JP, et al. Projecting that number of patients with end-stage renal disease in the United States to the year 2015. *J Am Soc Nephrol*, 15:3736-41, 2005.
15. Erek E, Süleymanlar G, Serdengeçti K ve TND Registry grubu, Türk Nefroloji Derneği Kayıt Sistemi Raporları 1992-2007. İnternet adresi: <http://www.tsn.org.tr/registry>.
16. Süleymanlar G. Kronik böbrek hastalığı ve yetmezliği: Tanımı, Evreleri ve epidemiyolojisi: Türkiye Klinikleri Dahili Tıp Bilimleri, Nefroloji, p:1-7, 2007
17. National Kidney Foundation. K/DOQI Clinical practice guidelines for chronic kidney disease: Evaluation, classification, and stratification. *Am J Kidney Dis*, 39(2) (suppl 1):S1-S266, 2002.
18. Levey AS, Eckardt KU, Tsukamoto Y, Levin A, Coresh J, Rossert J, et al. Definition and classification of chronic kidney disease: A position statement from kidney disease: Improving Global Outcomes (KDIGO) *Kidney Int*, 67:2089-2100,2005.
19. Yeksan M, Tonbul HZ. Kronik Böbrek Yetmezliği. *Harrison Genç Hastalıkları Prensipleri* (Çeviri Editörü: Sağlıker Y.). Nobel Tıp Kitabevi. İstanbul, sayfa:1551-1562, 2004.
20. Yalçın Uğur A, Akpolat T. Kronik Böbrek Yetmezliği. *Nefroloji El Kitabı*. Nobel Tıp Kitabevi. İstanbul, sayfa:283-324, 2007.

21. GT, Pereria BJG. Epidemiology of chronic kidney disease and screening recommendations. UpToDate (15.3), 2007.
22. Hallan SI, Coresh J, Astor BC, Asberg A, Powe NR, Rosmundstard S, et al. International comparison of the relationship of chronic kidney disease prevalence and ESRD risk. J Am Soc Nephrol, 17:2275-84, 2006.
23. Akpolat T, Utağ C. Böbrek Yetmezliği: Genel Bilgiler. Akpolat T, Utağ C. Hemodiyaliz Hekimi El Kitabı. Kayseri: Anadolu Yayıncılık, s:1-10, 2001.
24. Fenton SSA, Schaubel DE, Desmeules M, Morrison HI, Mao Y, Copleston P, et al. Hemodialysis versus peritoneal dialysis: a comparison of adjusted mortality rates. Am J Kidney Dis, 30:334-42, 1997.
25. Uludağ E. Kronik renal yetmezlikli hastalarda hemodiyaliz için kullanılan arterovenöz fistüllerde görülen komplikasyonlar ve tedavi yaklaşımları. Uzmanlık tezi, Haydarpaşa Numune Eğitim ve Araştırma Hastanesi, İstanbul 2006.
26. Brescia MJ, Cimino JE, Apel K. et al. Chronic hemodialysis using venipuncture and a surgically created arteriovenous fistula. N Engl J Med 1966; 275: 1089-1092.
27. Kutay V, Ekim H, Karadağ M, Öztürk V, Kıralı K, Yakut C. Kronik böbrek yetmezlikli hastalarda görülen arteriyovenöz fistül komplikasyonları ve cerrahi tedavisi. Türk Göğüs Kalp Damar Cer Dergisi 2004; 12: 115-118.
28. Schrier R.W (ed), Nefroloji El Kitabı, Güneş Tıp Kitabevleri, Ankara 2007, 6. baskı,ss:187- 190.
29. Malik J, Tuka V, Tesar V, Local hemodynamics of the vascular Access for hemodialysis, Kidney Blood Press. Res. 2009; 32 : 59-66.
30. McPhee JM, Papadakis MA, Tierney LM (ed), Lange 2008 Current Medical Diagnosis and Treatment, McGraw Hill Companies, USA 2008, 47. Edition, pp: 793-799.
31. Goldman L, Ausiello D, Cecil Medicine, 23rd edition, Elsevier Inc, Philadelphia 2008; pp: 922- 930.
32. Tattersall J, Malo A.M, Pedrini L, Basci A et al, EBPG guideline on dialysis strategies, Nephrol Dial Transplant 2007; 22 (2) : 5-21.

33. Ram SJ, Magnasco A, Jones SA, Barz A, In vivo validation of glucose pump test for measurement of hemodialysis access flow, *Am J Kidney Dis.* 2003; 42(4): 752-760
34. Quinton W, Dillard D, Scribner BH: Cannulation of blood vessels for prolonged hemodialysis. *Trans ASAIO* 1960; 6: 104-107 Graw-Hill Companies, 2001: 1551-1562.
35. Beathard GA: Management of bacteremia associated with tunneled-cuffed hemodialysis catheters. *J Am Soc Nephrol* 1999; 10: 1045-1049.
36. Negulescu O, Coco M, Croll J, Mokrzycki MH: Large atrial thrombus formation associated with tunneled cuffed hemodialysis catheters. *Clin Nephrol* 2003; 59:40-46.
37. Moran JE: Subcutaneous vascular Access devices. *Semin Dial* 2001; 14: 452-457.
38. Kolff WJ, Berk HT: The artificial kidney: A dialyzer with a great area. *Acta Med Scand* 1944;117:121-131.
39. NKF-K/DOQI Clinical Practice Guidelines for Vascular Access 2000 Update. New York, National Kidney Foundation, 2007; 944; 117-121.
40. Paulson W.D. Ram J.S. Accuracy of decrease in blood flow in predicting hemodialysis graft thrombosis, *American Journal of Kidney Diseases*, Vol 35, No 6(June)2000,pp: 1089-1095.
41. AkkuĖ, Ė., 1995, Serbest radikaller ve fizyopatolojik etkileri, Mimoza Basım, Yayım ve Dağıtım A.Ė., Konya.
42. Aruoma, O.I., 1998, Free radicals, oxidative stress, and antioxidants in human health and disease, *American Oil Chemists Society*: 199-209 s.
43. Aslan, R., ĖekeroĖlu, R. ve Bayıroğlu, F., 1995, Serbest radikal türlerinin membran lipid peroksidasyonuna etkileri ve hücresel antioksidan savunma, 100. Yıl Üniversitesi Sağlık Bilimleri Dergisi, 2: 137-142 s.
44. Halliwell, B., 1994, Free radicals antioxidants and human disease: curiosity, cause or consequence, *The Lancet*, 344: 721-724 s.
45. McCord, J.M., 1993, Human disease, free radicals and the oxidant antioxidant balance, *Clinical Biochemistry*, 26: 651-357 s.

46. Aruoma, O.I., 1994, Nutrition and health aspects of free radicals and antioxidants, *Food and Chemical Toxicology*, 32: 671-683 s.
47. Scandalios, J.G., 2002, The rise of ROS, *Trends in Biochemical Sciences*, 27(9): 483-486 s.
48. Halliwell, B., 1991, Reactive oxygen species in living systems: source, biochemistry and role in human, *The American Journal of Medicine*, 91: 14-22 s.
49. Mates, J.M., Gomez, C., and De Castro, I.N., 1999, Antioxidant enzymes and human diseases, *Clinical Biochemistry*, 32 (8): 595-603 s.
50. Ceballas-Picot, I., Trivier, J.M., Nicole, A. and Thevenin, M., 1992, Age-correlated modifications of CuZn-SOD and glutathione-related enzyme activities in human erythrocytes, *Clinical Chemistry*, 38 (1): 66-70 s.
51. Atamer, Y., Koçyiğit, Y., Atamer, A., Mete, N., Canoruç, N. ve Toprak G., 1998, Alterations of erythrocyte and plazma lipid peroxides as well as antioxidant mechanism in patient with type II diabetes mellitus (NIDDM), *Turkish Journal of Medical Sciences*, 28: 143-148 s.
52. Gerbhart, R., 2002, Oxidative stress, plant derived antioxidants and liver fibrosis, *Planta Medica*, 68: 289-296 s.
53. Hayes J.D, Pulford D.J. (1995). The Glutathione S-Transferase Supergene Family: Regulation of GST and the Contribution of the Isoenzymes to Cancer Chemoprotection and Drug Resistance.' *Crit Rev Biochem Mol Biol*, 30(6):445-600.
54. Board P, Coggan M, Jonhnston P, et al (1990). Genetic Heterogeneity Of The Human Glutathione Transferases: A Complex of Gene Families. *Phar Ther*, Vol.48, 357-369.
55. Sipes I.G, Mcquuen, Ganddfi A.J, Bond J.A. (1997). *Comprehensive Toxicology*, 13-Volume Set: General Principles.
56. Whalen R, Boyer T.D. (1998). Human Glutathione S-Transferases. *Sem Liver Dis*, Vol.18, No.4.
57. Ketterer B, Harris J.M, Talaska G, et al (1992). The Human Glutathione S-Transferase Supergene Family, Its Polymorphism, and Its Effects on Susceptibility to Lung Cancer. *Env Health Persp*, Vol.98, 87-94.

58. Hayes JD. Glutathione S-transferase polymorphisms and their biological consequences. *Pharmacology* 2000;61:154-66.
59. Fosberg L. Genetic variation and regulation of oxidative stress related genes. Doktora tezi. 2000; Kaeolinska Institutet. University of Stockholm. Sweden.
60. Bogaards JJP, Venekamp JC, van Bladeren PJ. Stereoselective conjugation of prostoglandin A2 and prostoglandin J2 with glutathione catalysed by the human glutathione S-transferases A1-1, A2-2, M1a-a and P1-1. *Chem Res Toxicol* 1997;19:310-37.
61. Fryer AA, Bianco A, Heple M, et al. Polymorphism at the glutathione S-transferase GST P1 locus. *Am J Respir Crit Care Med*. 2000; 161:1437-42.
62. Gilliland FD, Li YF, Saxon A, et al. Effect of glutathione S-transferase M1 and P1 genotypes on xenobiotic enhancement of allergic responses : randomised placebocontrolled crossover study. *Lancet*. 2004; 363: 119-125.
63. Balta G, Yuksek N, Ozyurek E, et al. Characterization of MTHFR, GSTM1, GSTT1, GSTP1 and CYP1A1 genotypes in childhood acute leukemia. *Am J Hematology* 2003 ;73 :154-60.
64. Coşan F., Ustek D., Oku B., et al. Association of familial Mediterranean fever-related MEFV variations with ankylosing spondylitis. *Arthritis Rheum*. 2010 Nov;62(11):3232-6.
65. Strange RC, Fryer AA. The glutathione S-transferases: influence of polymorphism on cancer susceptibility. *IARC Sci Publ* 1999; 148: 231-49.
66. Hemmingsen A, Fryer AA, Heple M, et al. Simultaneous identification of GSTP1 Ile 105—Val 105 and Ala 114—Val 114 substitutions using an amplification refractory mutation system polymerase chain reaction assay: studies in patients with asthma. *Respir Res* 2001;2:255-260.
67. Wormhoudt L.W, Commandeur J.N.M, Vermeulen P.E. (1999). Genetic Polymorphisms on Human N-Acetyltransferase, Cytochrome P450, Glutathione-S-Transferase, Epoxide Hydrolase Enzymes: Relevance to Xenobiotic Metabolism and Toxicity. *Crit Rev Toxicol*, 29(1):59-124.
68. Sinnet D, Krajcinovic M, Labuda D. (2000). Genetic Susceptibility to Childhood Acute Lymphoblastic Leukemia. *Leuk Lym*, Vol.38(5-6), 447-462.

69. Zemer D, Livneh A, Danon YL, et al. Long-term colchicine treatment in children with familial Mediterranean fever. *Arthritis Rheum.* 1991 Aug;34(8):973-7.
70. Kumral E, İnce B. Ateroskleroz ve serebral hastalıklar, Argos Yayıncılık, İzmir 2003.
71. Tang J-J, Wang M-W, Jia E. The Common Variant in the GST M1 and GST T1 genes is related to markers of oxidative stress and inflammation in patients with coronary artery disease, *Mol Biol Rep*(2010) 37:405-410.
72. US Renal Data System: Excerpts from the USRDS 2003. Annual Data Report: Atlas of end-stage renal disease in the United States. *Am J Kidney Dis.* 42: S1–S230, 2003.
73. Polkinghorne KR, McDonald SP, Atkins RC, Kerr PG. Epidemiology of vascular access in the Australian hemodialysis population. *Kidney Int.* 64(5):1893-902, 2003.
74. Knoll GA, Wells PS, Young D, Perkins SL, Pilkey RM, Clinch JJ, et.al. Thrombophilia and the risk for hemodialysis vascular access thrombosis. *J Am Soc Nephrol.* 16(4):1108-14, 2005.
75. Lazo-Langner A, Knoll GA, Wells PS, Carson N, Rodger MA. The risk of dialysis access thrombosis is related to the transforming growth factor-beta1 production haplotype and is modified by polymorphisms in the plasminogen activator inhibitor-type 1 gene. *Blood.* 108(13):4052-8, 2006.
76. Moon JY, Jeong KH, Paik SS, Han JJ, Lee SH, Lee TW, et.al. Arteriovenous fistula patency associated with angiotensin-converting enzyme I/D Arteriovenous fistula patency associated with angiotensin-converting enzyme I/D. *Nephron Clin Pract.* 111:110-6, 2009.
77. Kim YO, Yang CW, Yoon SA, Chun KA, Kim NI, Park JS. Access blood flow as a predictor of early failures of native arteriovenous fistulas in hemodialysis patients. *Am J Nephrol.* 21(3):221-5, 2001.
78. Girndt M, Heine GH, Ulrich C, Köhler H; DialGene Consortium. Gene polymorphism association studies in dialysis: vascular Access. *Semin Dial.* 20(1):63-7, 2007.

79. Lin CC, YangWC. Prognostic factors influencing the patency of hemodialysis vascularaccess: literature reviw and novel therapeutic modality by far infrared therapy. *J Chin Med Assoc.* 72(3):109-116, 2009.
80. De Marchi S, Falleti E, Giacomello R, Stel G, Cecchin E, Sepiacchi G, et.al. Risk factors for vascular disease and arteriovenous fistula dysfunction in hemodialysis patients. *J Am Soc Nephrol.* 7(8):1169-77, 1996.
81. Windus DW. Permanent vascular access: a nephrologist's view. *Am J Kidney Dis.* 21(5):457-71, 1993.
82. Schwab SJ: Vascular access for hemodialysis. *Kidney Int.* 55: 2078–2090, 1999.
83. Schwab SJ, Oliver MJ, Suhocki P, McCann R: Hemodialysis arteriovenous access: Detection of stenosis and response to treatment by vascular access blood flow. *Kidney Int.* 59:358–362, 2001.
84. Moist LM, Churchill DN, House AA, Millward SF, Elliot JE, Kribs SW, Deyoung WJ, Blythe L, Stitt LW, Lindsay RM: Regular monitoring of access flow compared with monitoring of venous pressure fails to improve graft survival. *J Am Soc Nephrol.* 14: 2645–2653, 2003.
85. Yuan L, Liu J, Dong L, Cai C, Wang S, Wang B, Xiao R. Effects of APOE rs429358, rs7412 and GSTM1/GSTT1 Polymorphism on Plasma and Erythrocyte Antioxidant Parameters and Cognition in Old Chinese Adults. *Nutrients.* 2015 Sep 24;7(10):8261-73. doi: 10.3390/nu7105391.
86. Simone S.,Alexandre da C.,Gustavo J.J. Association between glutathione Stransferase polymorphisms and triglycerides and HDLcholesterol.*Atherosclerosis* 206 (2009):204-208.
87. Vekic J, Zeljkovic A, Jelic-Ivanovic Z, Damjanovic T, Suvakov S, Matic M, Savic-Radojevic A, Simic T, Spasojevic-Kalimanovska V, Gojkovic T, Spasic S, Dimkovic N. Association of glutathione-S-transferase gene polymorphism and lipoprotein subclasses in hemodialysis patients. *Clin Biochem.* 2014 Apr;47(6):398-403.

88. Han JH, Lee HJ, Kim TS, Kang MH. The effect of glutathione S-transferase M1 and T1 polymorphisms on blood pressure, blood glucose, and lipid profiles following the supplementation of kale (*Brassica oleracea acephala*) juice in South Korean subclinical hypertensive patients. *Nutr Res Pract*. 2015 Feb;9(1):49-56.
89. Marianne, S., Ruth F., Steffen L. Copy Number Variation in Glutathione STransferases M1 nad T1 and Ischemic Vascular Disease. *Circ Cardiovasc Genet*. 2011;4:418-428.
90. Agrawal S, Tripathi G, Khan F, Sharma R, Baburaj VP. Relationship between GSTs Gene Polymorphism and Susceptibility to End Stage Renal Disease among North Indians. *Ren Fail*. 2007;29(8):947-53.
91. Ada AO, Süzen SH, Iscan M. Polymorphisms of cytochrome P450 1A1, glutathione S-transferases M1 and T1 in a Turkish population. *Toxicology Letters* 2004; 151: 311-15.
92. Nomani H, Hagh-Nazari L, Aidy A, Vaisi-Raygani A, Kiani A, Rahimi Z, Bahrehmand F, Shakiba E, Mozaffari HR, Tavalani H, Pourmotabbed T. Association between GSTM1, GSTT1, and GSTP1 variants and the risk of end stage renal disease. *Ren Fail*. 2016 Aug 8:1-7.
93. Chang HR, Tsai JP, Yang SF, Lin CK, Lian JD.. Glutathione S-Transferase M1 Gene Polymorphism Is Associated with Susceptibility to Impaired Long-term Allograft Outcomes in Renal Transplant Recipients. *World J Surg*. 2013 Feb;37(2):466-72.
94. Siddarth M, Datta SK, Mustafa M, Ahmed RS, Banerjee BD, Kalra OP, Tripathi AK. Increased level of organochlorine pesticides in chronic kidney disease patients of unknown etiology: role of GSTM1/GSTT1 polymorphism. *Chemosphere*. 2014 Feb;96:174-9.
95. Datta SK, Kumar V, Pathak R, Tripathi AK, Ahmed RS, Kalra OP, Banerjee BD. Association of glutathione S-transferase M1 and T1 gene polymorphism with oxidative stress in diabetic and nondiabetic chronic kidney disease. *Ren Fail*. 2010;32(10):1189-95.

96. Lin YS, Hung SC, Wei YH, Tarng DC. GST M1 Polymorphism Associates with DNA Oxidative Damage and Mortality among Hemodialysis Patients. *J Am Soc Nephrol.* 2009 Feb;20(2):405-15.
97. Noce A, Ferrannini M, Fabrini R, Bocedi A, Dessì M, Galli F, Federici G, Palumbo R, Di Daniele N, Ricci G. Erythrocyte glutathione transferase: a new biomarker for hemodialysis adequacy, overcoming the Kt/V(urea) dogma? *Cell Death Dis.* 2012 Aug 23;3:e377.

