



**T.C.  
DİCLE ÜNİVERSİTESİ  
TIP FAKÜLTESİ  
İÇ HASTALIKLARI ABD  
Prof. Dr. Ekrem MÜFTÜOĞLU  
İç Hastalıkları ABD Başkanı**

**DIYALİZ HASTALARINDA OKSİDATİF STRES  
PARAMETRELERİ VE EKOKARDİYOĞRAFİK  
İNDEKSLER**

**(Diyaliz hastalarında oksidatif stres ve kardiyak etkileri)**

**TEZ YÖNETİCİSİ**

**Prof. Dr. Mehmet Emin YILMAZ**

**Dr. Dede ŞİT**

**YANDAL UZMANLIK TEZİ  
OLARAK HAZIRLANMIŞTIR**

**Diyarbakır  
2008**

## **Teşekkür**

Nefroloji yandal eğitim süresince hekim olma bilinci ile yetişmemde katkısı olan Dicle Üniversitesi Rektörü Sayın Prof. Dr. Fikri CANORUÇ'a;

İç Hastalıkları Anabilim Dalı Başkanı Sayın Prof. Dr. O. Ekrem MÜFTÜOĞLU'na, öğretim üyesi olarak birlikte çalışmaktan onur duyduğum İç Hastalıkları Anabilim Dalı'nın diğer öğretim üyeleri Sayın Prof. Dr. Vedat GÖRAL, Prof. Dr. M. Orhan AYYILDIZ, Prof. Dr. Mithat BAHÇECİ, Doç. Dr. Abdurrahman İŞIKDOĞAN, Doç. Dr. Kendal YALÇIN, Doç. Dr. Mehmet DURSUN, Sayın Doç. Dr. Alpaslan K. TUZCU, Doç. Dr. Şerif YILMAZ, Y. Doç. Dr. Abdullah ALTINTAŞ, Y. Doç. Dr. Şenay ARIKAN, Y. Doç. Dr. Kadim BAYAN, Y. Doç. Dr. Yekta TÜZÜN, Y. Doç. Dr. Deniz GÖKALP, Y. Doç. Dr. Timuçin ÇİL ve ismini yazamadığım diğer öğretim üyelerine;

Uzmanlık eğitimim boyunca, bilgi ve deneyimleri ile yetişmemde büyük emeği geçen, kendileriyle birlikte Nefroloji bilimini tanıyama vesile olan değerli hocalarımla emekli öğretim üyesi Sayın Prof. Dr. Bünyamin İŞIKOĞLU ve tez yöneticim Sayın Prof. Dr. Mehmet Emin YILMAZ'a;

Tezin vücut bulmasında olağanüstü bilgi ve deneyimlerini esirgemeyen, istatistiklerini yapan 4 yıl boyunca uyum içinde birlikte çalışmaktan onur ve mutluluk duyduğum Sayın Doç. Dr. Ali Kemal KADİROĞLU ve Uz. Dr. Hasan KAYABAŞI'na;

Laboratuvar olanaklarından faydalandığım Harran Üniversitesi Tıp Fakültesi Biyokimya Anabilim Dalı'ndan Sayın Prof. Dr. Özcan EREL, Sayın Yrd. Doç. Dr. Hakim ÇELİK ve Uz. Dr. Şahabettin SELEK'e;

Hastalarımızın ekokardiyografik analizlerini yapan Kardiyoloji Anabilim Dalı'ndan Sayın Doç. Dr. Sait ALAN'a,

Birlikte çalıştığım Nefroloji Bilim Dalı öğretim üyeleri Yrd. Doç. Dr. Ramazan DANIŞ, Yrd. Doç. Dr. Şehmus ÖZMEN ve Yrd. Doç. Dr. Davut AKIN'a

Nefroloji Bilim Dalı ve Diyaliz merkezi asistan, hemşire ve personeline teşekkürü bir borç bilmekteyim.

Ayrıca; yoğun çalışma temposu içinde ve zor zamanlarımda varlıklarıyla her zaman yanımda hissettiğim, sevgilerini ve yardımlarını benden hiç esirgemeyen eşim, ailem ve çocuklarıma şükranlarımı sunarım.

**Dr. Dede ŞİT**

**Diyarbakır ; Şubat -2008**

## İÇİNDEKİLER

<b>Bölüm</b>	<b>Sayfa No</b>
<b>TEŞEKKÜR</b> .....	2
<b>ÖZET</b> .....	7
<b>ABSTRACT</b> .....	8
<b>GİRİŞ VE AMAÇ</b> .....	9
<b>GENEL BİLGİLER</b> .....	12
2.1. Kronik Böbrek Hastalığı .....	12
2.2. Oksidatif Stres ve Kronik Böbrek Hastalığı .....	17
2.2.1. Oksidatif Stres .....	17
2.2.2. Serbest Radikaller ve Oksidanlar .....	17
2.2.3. Reaktif oksijen Türleri .....	22
2.2.4. Serbest Radikallerin Vücuttaki Etkileri .....	25
2.2.5. Antoksidan Savunma Sistemleri .....	28
2.2.6. Böbrek ve Antioksidan Enzimler .....	32
2.3. SDBY-Oksidatif Stres ve Antioksidan Savunma Sistemleri .....	33
2.3.1. Hemodiyaliz ve Oksidatif Stres .....	33
2.3.2. Periton Diyalizi ve Oksidatif Stres .....	34
2.4. Oksidatif stres ve kardiyovasküler hastalıklar .....	35
2.4.1. Oksidatif stres ve ekokardiyografik indeksler .....	35
<b>MATERYAL VE METOD</b> .....	36
3.1. Hasta ve Kontrol Grupları .....	36
3.2. Örneklerin Hazırlanması .....	36
3.3. Yöntemler .....	37
3.4. Ekokardiyografik Analizler .....	39
3.5. İstatistiksel Analizler .....	39
<b>BULGULAR</b> .....	40
<b>TARTIŞMA</b> .....	46
<b>KAYNAKLAR</b> .....	50
<b>ÖZGEÇMİŞ</b> .....	58

## KISALTMALAR

- **DM**; Diabetes Mellitus
- **DQOI**; Kidney Disease Outcomes Quality Initiative
- **EF**; Sol Ventrikül ejeksiyon fraksiyonu
- **GFH**; Glomeruler filtrasyon hızı
- **GSH-px (Gpx)**; Glutasyon peroksidaz
- **GST**; Glutasyon-S-Transferaz
- **H**; Hidrojen
- **HD**; Hemodiyaliz
- **HO**; Hidroksil
- **HT**; Hipertansiyon
- **H<sub>2</sub>O<sub>2</sub>**; Hidrojenperoksit
- **HOCl**; Hipoklorit
- **IVSd**; İnterventriküler septum çapı
- **KAT**; Katalaz
- **KBH**; Kronik Böbrek Hastalığı
- **KVH**; Kardiyovasküler hastalıklar
- **LVH**; Sol ventrikül hipertrofisi
- **LVPWd**; Sol ventrikül arka duvar çapı
- **LOOH**; Lipid hidroperoksit
- **NKF**; National Kidney Foundation
- **NO**; Nitrik oksit
- **NO<sub>2</sub>**; Azot dioksit
- **O<sub>2</sub><sup>↑↓</sup>**; Singlet Oksijen
- **O<sub>2</sub>**; Superoksit
- **O<sub>3</sub>**; Ozon
- **OS**; Oksidatif Stres
- **ONOO**; Peroksinitrit
- **RO**; Alkoksil
- **ROO**; Peroksil
- **ROT**; Reaktif Oksijen Türleri
- **RRT**; Renal Replasman Tedavisi
- **SAPD**; Sürekli Ayaktan Periton Diyalizi
- **SDBY**; Son Dönem Böbrek Yetmezliği
- **SOD**; Süperoksit Dismutaz

## ŞEKİL LİSTESİ

Şekil	Sayfa No.
– Şekil 2.1. Kronik Böbrek Hastalığı başlangıcı ve progresyon evreleri için model ve tedavi yaklaşımları.....	16
– Şekil 2.2. Serbest radikal reaksiyonları .....	19
– Şekil 2.3. Reaktif oksijen ve nitrojen türlerinin (ROT ve RNT) vücuttaki etkileri .....	27
– Şekil 2.4. 8-hidroksiguanin oluşum mekanizması .....	27
– Şekil 4.1. Diyaliz hastalarında ve sağlıklı kontrol grubunda SOD seviyesinin karşılaştırılması .....	42
– Şekil 4.2. Malonildialdehit seviyelerine göre HD, SAPD ve kontrol gruplarının karşılaştırılması .....	43
– Şekil 4.3. Glutatyon peroksidaz seviyelerine göre HD, SAPD ve kontrol gruplarının karşılaştırılması .....	43
– Şekil 4.4. Superoksit bismutaz seviyelerine HD, SAPD ve kontrol gruplarının karşılaştırılması .....	44
– Şekil 4.5. Erkek ve kadın diyaliz hastalarında Malondialdehid seviyeleri .....	45

## TABLO DİZİNİ

<b>Tablo</b>	<b>Sayfa No.</b>
– <b>Tablo 2.1.</b> KBH'nın K/DOQI kılavuzlarına göre evreleri .....	12
– <b>Tablo 2.2.</b> Son Dönem Böbrek Yetmezliği Nedenleri .....	13
– <b>Tablo 2.3.</b> Kronik Böbrek Hastalığının progresyonunda rol oynayan faktörler .....	13
– <b>Tablo 2.4.</b> Oksijen türevi bileşikler .....	19
– <b>Tablo 2.5.</b> Fagositlerin ürettiği reaktif oksidan ürünler .....	24
– <b>Tablo 2.6.</b> Reaktif oksijen partiküllerinin patogeneğinde rol oynadığı düşünülen böbrek hastalıkları .....	32
– <b>Tablo 4.1.</b> Hasta popülasyonumuzun etyolojik dağılımı .....	40
– <b>Tablo 4.2.</b> Hastaların ve kontrol grubunun demografik ve laboratuvar özellikleri .....	40
– <b>Tablo 4.3.</b> Hemodiyaliz ve sürekli ayaktan periton diyaliz hastalarının demografik ve biyokimyasal özellikleri .....	41
– <b>Tablo 4.4.</b> Hastaların ve kontrol grubunun pro-oksidan ve antioksidan parametreleri .....	42
– <b>Tablo 4.5.</b> Hemodiyaliz ve periton diyaliz hastalarının oksidatif stres ve ekokardiyografik bulguları .....	43
– <b>Tablo 4.6.</b> Pearson's Korelasyon sonuçları .....	44

## ÖZET

**Amaç:** Kronik Böbrek Hastalığının (KBH) tüm evrelerinde artmış oksidatif stres (OS) yükü saptanmaktadır. Hemodiyaliz (HD) hastalarının Sürekli Ayaktan Periton Diyaliz (SAPD) hastalarına göre daha yüksek risk taşıdıkları öne sürülmüştür. Bu çalışmada HD ve SAPD hastalarında OS ile ekokardiyografik indeksler üzerindeki etkileri incelenmiştir.

**Gereç ve Yöntem:** Çapraz-kesitsel bir araştırma olarak planlanan çalışmaya 39 SAPD, 32 HD ve benzer demografik özellikleri taşıyan 30 sağlıklı gönüllü alındı. Diabetes Mellitus ve kronik inflamatuvar hastalığı olanlar kapsam dışı bırakıldı. Oniki saatlik açlığı takiben hafta ortası diyaliz seansında alınan serumlarda, biyokimyasal, hormonal ve hematolojik parametrelerinin yanı sıra malonildialdehit (MDA), glutatyon peroksidaz (GSH-px) ve superoksit dismutaz (SOD) çalışıldı. M-mod ekokardiyografi kullanarak ejeksiyon fraksiyon (EF), interventriküler septum kalınlığı (IVSd), arka duvar çapı (LVPWd) ve sol atrium çapı (LAd) ölçülerek OS parametreleri ile karşılaştırıldı.

**Bulgular:** Hasta ile kontrol grubu yaş, cins, beden kitle indeksi, kan basıncı yönünde farksızdı. MDA ve GSH-px her iki grup arasında anlamlı bulunmazken, SOD hasta grubunda kontrol grubuna göre belirgin düşük bulundu ( $p < 0.0001$ ). HD ve SAPD hastaları arasında yaş, cins, kan basıncı, beden kitle indeksi, hemoglobin, C-reaktif protein, ferritin, kalsiyum, iPTH ve oksidatif stres parametrelerinden MDA ve GSH-px benzerdi. SOD düzeyleri istatistiksel olarak HD hastalarında daha düşük bulundu ( $p = 0.039$ ). Serum fosfor, kalsiyum-fosfor çarpımı (CaxP), albumin HD hastalarında SAPD hastalarına göre daha yüksek; fibrinojen, total ve LDL kolesterol daha düşük bulundu. MDA ile EF arasında negatif bir ilişki ( $r=-0.380$ ,  $p=0.001$ ) saptandı; SOD ile sistolik kan basıncı ( $r=-0.265$ ,  $p=0.011$ ), diastolik kan basıncı ( $r=-0.230$ ,  $p=0.028$ ), fosfor ( $r=-0.327$ ,  $p=0.001$ ), iPTH ( $r=-0.259$ ,  $p=0.013$ ), CRP ( $r=-0.235$ ,  $p=0.024$ ), Fibrinogen ( $r=-0.342$ ,  $p=0.001$ ), T. kolesterol ( $r=-0.249$ ,  $p=0.017$ ) olumsuz birliktelik vardı. SOD ile hemoglobin ( $r=0.414$ ,  $p<0.001$ ) ve albumin ( $r=0.367$ ,  $p<0.001$ ) arasında olumlu bir birliktelik vardı. MDA yaş ( $\beta=-0.258$ ,  $p=0.035$ ), erkek cinsiyet ( $\beta=-0.312$ ,  $p=0.004$ ) ve EF ( $\beta=-0.461$ ,  $p<0.001$ ) ile bağımsız olarak etkileştiği saptandı. Antioksidanlar ile kardiyak indeksler arasında herhangi bir korelasyon bulunmadı.

**Sonuç:** HD ve SAPD tedavisi alan son dönem böbrek yetmezliği hastalarında normal popülasyona kıyasla OS parametrelerinden SOD'un hemodiyalizde daha belirgin olmak üzere azalarak OS yol açabileceği, MDA seviyesinin bağımsız olarak yaş, erkek cinsiyet, ve EF ile birliktelik gösterdiği; buna mukabil SOD kan basıncı, P, PTH, CRP ve fibrinojen ile negatif ve hemoglobin ve albumin ile pozitif korelasyon gösterdiği bulundu.

**Anahtar kelimeler:** diyaliz, oksidatif stres, ekokardiyografik indeksler

## **ABSTRACT**

**Aim:** Enhanced oxidative stress (OS) is present in all stages of chronic renal disease. It is suggested that hemodialysis (HD) patients are under higher risk than continuous ambulatory peritoneal dialysis (CAPD) patients. In this study, the effects of OS on echocardiographic indexes in HD and CAPD patients were evaluated.

**Materials and Methods:** 39 CAPD, 32 HD patients and 30 healthy volunteers having similar demographics were included into this cross-sectional study. Who had Diabetes Mellitus and chronic inflammatory diseases were excluded. Biochemical, hematological parameters and malondialdehyde (MDA), glutathion peroxidase (GSH-Px), and superoxide dismutase (SOD) were studied from samples taken after overnight period and before mid-week dialysis session. EF, IVSd, LVPWd, and LAd were measured by M-Mode echocardiography.

**Results:** There was no difference between patients and controls in age, gender, body BMI, and blood pressure. While no difference was found in MDA and GSH-Px between groups SOD was significantly lower than controls in patients ( $p < 0.001$ ). Age, gender, blood pressure, BMI, hemoglobin, C-RP, ferritin, calcium, iPTH, and MDA, and GSH-Px as oxidative stress parameters were similar among HD and CAPD patients. SOD levels were significantly lower in HD patients ( $p = 0.039$ ). Serum levels of P, albumin, and Ca-P product were higher, and serum levels of fibrinogen, total cholesterol, and LDL-Cholesterol were lower in HD patients than CAPD group. A negative correlation between MDA and EF ( $r = -0.380$ ,  $p < 0.001$ ), and negative correlations were found between SOD and systolic blood pressure, diastolic blood pressure, phosphorus, iPTH, C-RP, fibrinogen, total cholesterol levels. Positive correlations were found between SOD and Hb, and albumin levels. MDA interacts with male gender, and EF independently. There was no correlation between antioxidants and cardiac parameters.

**Conclusion:** SOD levels as oxidative parameters may cause enhanced OS by decreasing significantly lower levels in end stage renal disease patients especially in whom undergoing HD treatment. MDA levels were correlated with age, male gender, and EF, while SOD levels had negative correlations with BP, P, iPTH, C-RP, and fibrinogen, and positive correlations with Hb, and albumin levels.

**Key Words:** Dialysis, Oxidative stress, Echocardiographic indexes.

## 1. GİRİŞ VE AMAÇ

Böbrek hastalıkları ve özellikle kronik böbrek hastalıkları önemli sağlık sorunlarının ilk sıralarında yer almaktadırlar. Son yıllarda tanı alanında sağlanan başarı ve diyabetes mellitus, hipertansiyon ve yaşlı populasyonun artmasına paralel olarak kronik böbrek hastalıkları epidemik hale gelmiştir. Böbrek fonksiyonlarının çeşitli nedenlere bağlı ilerleyici ve çoğu kere geri dönüşümsüz olarak bozulması sonucu gelişen Kronik Böbrek Hastalığı (KBH) ve bunun son evresi olan Son Dönem Böbrek Yetmezliği (SDBY) tüm dünyada olduğu gibi ülkemizde de giderek yaygınlık kazanmaktadır. Türk Nefroloji Derneği kayıtlarına göre Türkiye'de 1990 yılında 3 bin 69 olan hemodiyaliz tedavisi gören hasta sayısının 2006 yılı sonu itibariyle 10 kat artarak, 33 bin 950'e yükseldiği bildirilmektedir (1). SDBY prevalansının hızla artması beraberinde hastalıkla ilişkili artmış morbidite ve mortalite oranlarını getirmektedir. Kronik Böbrek hastalığı bulunanlarda renal parankim harabiyeti geliştikten sonra etyolojide rol oynayan etmen tamamen iyileşse bile kronik böbrek yetersizliğine progresyon genellikle kaçınılmaz sonuçtur. Günümüzde hemodiyaliz, periton diyalizi ve renal transplantasyon gibi renal replasman tedavisinde (RRT) sağlanan teknik başarıya ve sağkalımda geline nokta rağmen gerek SDBY'nin ve gerekse de bu hastalığın etyolojisinde rol oynayan patolojilerin özgün bir tedavilerinin olmayışı, dikkatleri bu hastalığın önlenmesine yönelik çalışmalara ve patogenezinde rol oynayan faktörlerin üzerinde odaklanmasına neden olmuştur.

SDBY'nde en önemli morbidite ve mortalite nedeni ateroskleroz ve bununla ilişkili olan kardiyovasküler hastalıklar (KVH)'dır (2). Bu hastalarda KVH riski normal popülasyona kıyasla 3.5-50 kat artmıştır (3,4). Merkezimizde 1996-2005 yıllarını kapsayan dönemde SDBY hasta popülasyonumuzda mortalite oranı ve kardiyovasküler nedenlere bağlı mortalite oranları sırasıyla %14.1 ve % 45.63 bulmuş olmamız, hastalarımızda kardiyovasküler hastalıkların morbidite ve mortalitedeki önemini ortaya koymaktadır (5). Bu hastalarda yaş, diyabetes mellitus, sigara içimi, hipertansiyon, dislipidemi, sol ventrikül hipertrofisi, kalp yetmezliği ve fiziksel inaktivite gibi geleneksel kardiyovasküler risk faktörleri, renal replasman tedavisi almakta olan SDBY hastalarında yaygındır ve bu kısmen SDBY hastalarının sıklıkla yaşlı, diyabetik, hipertansif ve vasküler hastalığı olan popülasyondan oluşmasından kaynaklanmaktadır (6). SDBY'de KVH riskindeki bu artış sadece geleneksel risk faktörleri ile değil, hatta bu geleneksel risk faktörleri sabitlendiğinde bile, aynı zamanda kronik hipervolemiye bağlı hipertansiyon, anemi, kalsiyum-fosfor metabolizması bozuklukları, hiperkatabolizma, hiperhomosisteinemi ve artmış oksidatif stres ile ilişkili

kronik mikroiinflatuar durum gibi üremiye özgül, geleneksel olmayan risk faktörleri ile de ilişkilendirilmektedir (7). Bu artmış riske zemin hazırlayan mekanizmalar renal fonksiyon kaybının erken dönemlerinde başlar ve çoğu kronik böbrek hastası son dönem böbrek yetmezliğine ulaşmadan kardiyovasküler nedenlerle kaybedilirler (2-8).

Vücuttaki pro-oksidanlar ve antioksidan sistemler arasındaki dengenin oksidanlar lehine değişmesiyle oluşan çeşitli moleküler değişikliklerin ifadesi olan “oksidatif stres” sistemik hastalıkların oluşmasında, ilerlemesinde ve ilişkili komplikasyonlarının ortaya çıkmasında büyük role sahiptir. (9,10). Oksidatif stres, çağımızın önemli sağlık sorunlarından olan yaşlanma, diyabet, üremi, kardiyovasküler hastalıklar, kanser, yaşla ilişkili nörodejeneratif hastalıklar ve katarakt gibi durumlarda önemli patogenetik etmen olduğu ortaya konmuştur (9, 11).

Üremik hastalarda artan proinflatuar sitokinlerin ve oksidatif stresin ateroskleroz gelişiminde önemli rolü olduğu düşünülmektedir. SDBY hastalarında oksidatif hasarın temel özelliklerinden birisi olan artmış lipid peroksidasyonu ve azalmış antioksidan aktiviteye bağlı oksidatif stres artmıştır (12). Ayrıca diyaliz işlemi, diyaliz işleminin istenmeyen ters etkileri, diyaliz tedavisi sırasında kullanılan diyaliz sıvısı ve ilaçlar, diyaliz membranı, üremik toksinlerin tam olarak temizlenememesi, malnütrisyon, immün sistem aktivatörleri, defektif antioksidan koruma ve diğer farmakolojik tedaviler nedeniyle yoğun oksidatif stress yatkınlığı artırır (10-12). Hemodiyalizin periton diyalizine kıyasla daha fazla oksidatif stres yükü altında olabileceği ileri sürülmüştür (13). Bu hastalarda kardiyovasküler komplikasyonların - aterosklerozun- gelişiminde oksidatif stresin lipid peroksidasyonu, endotel disfonksiyonu yoluyla olumsuz etkileri gösterilmiştir. (10).

SDBY hastalarında artmış morbidite ve mortalite riski sol ventrikül hipertrofisi ile anlamlı birliktelik göstermektedir (14). Sol ventrikül hipertrofisi en iyi değerlendirme araçlarından biri de ekokardiyografik çalışmalardır (15,16). National Kidney Foundation Kidney Disease Outcomes Quality Initiative (NKF/DOQI) kılavuzlarında SDBY'nin değerlendirilmesi ve periyodik takibi için ekokardiyografik olarak değerlendirilmesi önerilmektedir (17). Ekokardiyografide hastalar ventriküllerin sistolik ve diyastolik fonksiyonları, sol ventrikül ejeksiyon fraksiyonu (EF), valvuler fonksiyonların yanı sıra interventriküler septum çapı (IVSD), sol ventrikül posterior duvar çapı (LVPWd) ve sol atrium çapı (LAd) gibi sol ventrikül hipertrofisini betimleyen parametreler baz alınarak yapılan değerlendirmelerde hastaların kardiyak durumunu güvenilebilir bir düzeyde saptamak mümkündür (16).

SDBY ve oksidatif stres ilişkisini araştıran çok sayıda çalışma olmasına karşılık oksidatif stres parametrelerinin diyaliz modaliteleri ile ilişkisini ve bunların sol ventrikül hipertrofisini ortaya koyan ekokardiyografik indeksler üzerindeki etkilerini araştıran sınırlı sayıda çalışma literatürde mevcuttur.

Bu alışmada RRT olarak hemodiyaliz (HD) ve sürekli ayaktan periton diyalizi (SAPD) alan SDBY hastalarında oksidatif stres parametrelerinin kontrol grubu ile karşılaştırarak diyaliz modaliteleri ile olan ilişkisini; bu ilişkinin ekokardiyografik parametreler olan ejeksiyon fraksiyon, interventriküler septum çapı, sol ventrikül posterior duvar kalınlığı ve sol atrium çapı arasındaki ilişkisini incelemeyi amaçladık.

## 2. GENEL BİLGİLER

### 2.1. Kronik Böbrek Hastalığı

#### 2.1.1. Tanım

Kronik Böbrek Hastalığı (KBH), böbrek fonksiyonların çeşitli nedenlerle ilerleyici kaybı ile böbreğin atılım ve düzenleme fonksiyonlarında yetmezliğe yol açan klinik bir sendromdur (1-4,18,19). National Kidney Foundation Kidney Disease Outcomes Quality Initiative (NKF/DOQI) tarafından yapılan tanımlamaya göre KBH;

- a) Üç ay veya daha fazla devam eden böbrek hasarı bulgusunun olması (Böbrek hasarı; böbreğin yapısal veya fonksiyonel anormalliklerinin GFH'sinde azalma olsun ya da olmasın, klinikte patolojik anormallikler ve/veya idrarda, kanda, görüntüleme tetkiklerinde anormallikler olması).
- b) Böbrek hasarı olsun ya da olmasın, 3 ay veya daha uzun süreli GFH'nin 60 ml/dak/1.73 m<sup>2</sup> altında olması (18).

Yine NKF/DOQI kılavuzlarında KBH evrelere ayrılmakta ve evre V olarak kabul edilen dönemde glomeruler filtrasyon hızının (GFH) diyabetik hastalarda 15 ml/dakika diyabetik olmayan hastalarda 10 ml/dk altına düştüğü bu dönem SDBY adı verilmektedir (18) (Tablo 1). Böbrek yetmezliği, fonksiyon gören toplam nefron sayısı % 30'un altına düştüğünde ortaya çıkar ve bu sayı % 10'un altına düştüğünde ise üremik sendrom tablosu yerleşir (19).

**Tablo 2.1.** KBH'nin K/DOQI kılavuzlarına göre evreleri

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

\* GFH: Glomerul Filtrasyon Hızı

#### 2.1.2. Etyoloji

Son 25 yıldır SDBY sıklığında belirgin bir artış tüm dünyada göstermektedir. ABD'de istatistiklerine göre 2010 yılına kadar SDBY insidansının yıllık % 6-7 olacağı öne sürülmüştür (19). Diabetes Mellitus, hipertansiyon ve kronik glomerulonefrit SDBY'nin etyolojisinde ilk üç sırada yer almakta olup hastalığın etyolojisinin yaklaşık %80'inde sorumlu tutulmaktadır. Türk Nefroloji Derneği (TND) kayıtlarına göre ülkemizde ve bölgemizdeki verilerde buna paraleldir (tablo 2). Bunun dışında kistik böbrek hastalıkları,

vezikoureteral reflü, ürolojik problemler, herediter böbrek hastalıkları, multipl miyeloma böbreği, amiloidoz, vs... SDBY neden olabilen diğer hastalıklardır. Olguların yaklaşık %10-20'sinde ise etyolojik neden saptanamamaktadır.

**Tablo 2.2.** Son Dönem Böbrek Yetmezliği Nedenleri

Hastalık	ABD <sup>a</sup>	İngiltere <sup>b</sup>	Türkiye <sup>c</sup>	Merkezimiz*
Diabetes Mellitus	46.8	18.1	23.7	22.9
Hipertansiyon	28.6	10.4 <sup>#</sup>	22.9	15.2
Glomerülonefrit	8.1	12.2	8.7	14.4
Kronik Tubulointerstisyel Nefrit	-	8.1	-	8.5
Kistik Böbrek hastalığı	2.5	5.9	5.8	7.7
VezikoÜreteral Reflü	-	-	-	2.0
Ürolojik nedenler	2.1	-	6.2	1.6
Diğer nedenler	12.2	18.2	14.9	9.8
Etyolojisi bilinmeyen	4.6	25.2	17.8	17.4

a : USRDS Annual Report 2007, b : EDTA Registry 2005 c : TND Registry 2007 \* : 5 no.lu kaynak, <sup>#</sup> Renovasküler hipertansiyon dahil

### 2.1.3. Patogenez ve Patogenezde Oksidatif stresin rolü

KBH, metabolik, kardiyovasküler ve hematolojik komplikasyonları kapsayan kompleks patolojilerle karakterize bir sendromdur. Histopatolojik olarak incelendiğinde tüm nedenlere bağlı SDBY periglomeruler ve interstisyel fibroz, glomeruloskleroz, interstisyel kronik inflamatuvar hücre infiltrasyonu ve tubuler atrofi gibi benzer bulgular saptanır. Bu veriler patogenezde ortak mekanizmaların rol oynadığını düşündürmektedir. Bu progresyonda mekanik (hiperperfüzyon, hiperfiltrasyon, intraglomeruler hipertansiyon) ve biyolojik (lipidler, sitokinler, büyüme faktörleri ve oksidatif stres gibi) faktörler rol alırlar. KBH progresyonunda etkisi olan risk faktörleri **tablo 2.3.**'te özetlenmiştir.

**Tablo 2.3.** Kronik Böbrek Hastalığının progresyonunda rol oynayan faktörler

Proteinüri (>1.5 g/gün veya, idrar Protein/kreatinin oranı >1 g/g)

Hipertansiyon

Altta yatan hastalığın tipi; Diabet gibi

Erkek cinsiyet

Obezite

Diabetes mellitus

Hiperlipidemi

Sigara içimi

Yüksek proteinli diyet

Fosfat retansiyonu

Metabolik asidozis

KBH etyopatogenezini açıklamak üzere, birbirinden farklı birçok mekanizmanın öne sürülmüş ve glomerüler hücreler, nötrofil, monosit/makrofajlar, trombositler, kompleman ve koagülasyon sistemi, proinflamatuvar sitokinler ve büyüme faktörleri, anjiyotensin II, endotelin,

nitrik oksit (NO) ve serbest oksijen radikalleri gibi birçok mediyatörün, renal hasar oluşumunda rol oynayabileceği düşünülmektedir (19). Oksijen radikallerinin üretiminin artışı ve/veya antioksidan sistemlerin yetersizliği de KBY'nin patogeneze katkıda bulunur (20). Renal hücrelerin enerji üretimini ve transport fonksiyonlarını bozabilen oksidatif stres yükü; morfolojik lezyonların oluşumundan ve proteinlere karşı glomerüler geçirgenliğin artmasından da sorumlu tutulmaktadır (19-21). KBY'de varolan renal parankimal hasar ve azalmış glomerül filtrasyon hızıyla ilgili olarak antioksidan kapasitenin azaldığı, lipid peroksidasyonunun ise arttığı bildirilmiştir (20,21). Renal kitlenin % 75 kaybının serbest radikal üretimini arttırdığı, serum kreatinini 5 mg/dl'den fazla olan hastaların eritrosit membran lipid peroksidasyonunun yükselmiş olduğunu bildirilmiştir (21).

Aşağıda oksidatif stresin organizmada oluşum mekanizmaları, fizyolojik ve patolojik süreçlerde etkileri tartışıldıktan sonra KBH oluşumunda ve komplikasyonların meydana gelmesindeki rolü ve KBH tedavileri üzerindeki etkileri incelenmiştir.

#### **2.1.4. Klinik ve Laboratuvar Bulguları**

Böbreğin fonksiyonel adaptasyon yeteneği nedeniyle böbrek dokusunun % 75 oranında kaybı, glomerüler filtrasyonda, ancak yarı yarıya bir azalmaya neden olur. Böbrek rezervinin ileri derecede azaldığı dönemlerde, böbrek fonksiyonunda ölçülebilir bir düşme söz konusudur. Bu dönemde kronik böbrek hastalığı GFH < 60 mm/dk olmadıkça genellikle semptomsuzdur. GFH < 30 mm/dk (diyabetiklerde daha erken evrelerde) olduğunda özgül olmayan belirtiler görülür ki; bunlar hipertansiyon, anemi, ödem, poliüri, oligüri, anüri, noktüri, dizüri, hematüri ve idrarda renk değişikliği, halsizlik, iştahsızlık, adinami, halsizlik, bulantı-kusma (özellikle proteinli gıdalara karşı), tat alma duyusunda bozulma ve yan ağrısı gibi birçok hastalıkta görülebilecek belirti ve bulgulardır. Aslında üremik hastalarda semptomatoloji böbrekler tarafından atılması gereken toksinleri atılamamasına bağlıdır. Ayrıca GFH = 30-60 mm/dk olduğu dönemlerde sekonder hiperparatroidizm ve böbrek içindeki glomerülo-tübüler denge değişiklikleri gibi bazı hormonal adaptasyonla devam ettirilmeye çalışılır (19,22). Böbrek yetmezliği başladığında, vücutta azotlu bileşiklerin hafifçe birikmesi söz konusudur. Bu durum kendisini serum üre azotu ve kreatinin değerlerinin yükselmesiyle gösterir. Böbrekteki fonksiyon bozukluğunun daha ileri evrelerinde, sıvı-elektrolit dengesinde bozukluklar görülmeye başlar, azotemi şiddetlenir ve sistemik belirtiler ortaya çıkar. Karbonhidrat intoleransı, hiperürisemi, dislipidemi gibi metabolik anormallikler görülür. Karakteristik klinik bulgular azotlu madde birikmesine, asit-baz dengesi bozukluğuna ve anemiye bağlı olarak şekillenir (22). Serum Na düzeyi, normal

veya azalmış, K düzeyi normal veya artmış olabilir. Hipokalsemi ve hiperfosfatemi vardır, serum PTH düzeyi yükselmiştir (sekonder hiperparatiroidi). Metabolik asidoz görülür. Normokrom normositer veya demir eksikliğine bağlı hipokrom mikrositer anemi görülür. İdrar dansitesi izostenüriktir (1008-1010). Oliguri mevcuttur terminal safha ise anüriktir (19).

Böbrek fonksiyonları için çeşitli görüntüleme ve laboratuvar yöntemleri kullanılabilir. Böbreğin ekskresyon fonksiyonunu en iyi gösteren parametre glomerüler filtrasyon hızıdır (GFH). Renal sintigrafi gibi zaman alıcı ve teknik ekipman gerektiren yöntemlerle daha doğru saptanabilirse de, klinik pratikte GFH; kreatinin klirensi, Cockcroft-Gault formülü ve MDRD (The Modification of Diet in Renal Disease) formülü gibi basit ve güvenilir bir yöntemlerle ölçülerek böbrek rezervleri değerlendirilir ve evrelere ayrılır. Endojen kreatinin klirensi normalde 90-125 ml/dk'dır. GFH normalin % 20-35'nin altına düştüğünde azotemi gelişmeye başlar ve normalin % 5-10'u seviyesine indiğinde, üremik sendrom (Evre V; Son Dönem Böbrek Yetmezliği) tablosu meydana gelir (22). GFH göre KBH evrelemeleri **tablo 2.1.**'de verilmiştir.

### **2.1.5. Kronik Böbrek Hastalığında tanı**

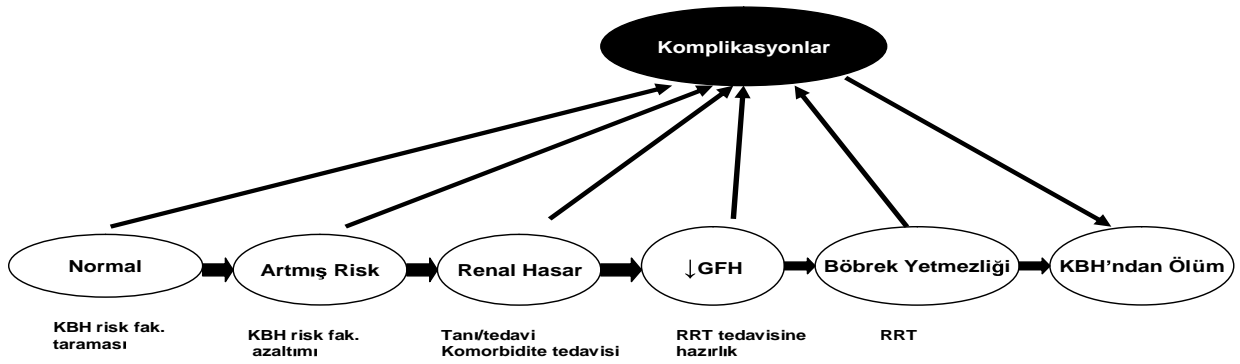
KBH tanısı, genellikle klinik ve basit laboratuvar (serum BUN, kreatinin retansiyonu, ürik asit yüksekliği, hiperfosfatemi, hipokalsemi, parathormon yükselmesi, hiperpotasemi gibi) ve ultrasonografi (küçük, atrofiye olmuş fibrotik böbreklerin görülmesi) gibi görüntüleme tetkikleri ile konulmaktadır. Nadiren böbrek biopsisi gibi invaziv girişimlere ve renal sintigrafi gibi nispeten daha komplike yöntemlere gereksinim duyulur. Erken dönem (evre 1) hastalarında böbrek hastalığı için risk oluşturan diabetes mellitus, hipertansiyon hastalıklar olsun ya da olmasın böbrek hasarının gösterilmesi ve GFH'nın 90 ml/dakika üzerinde olması ile konur. Evre 2 ve daha düşük evrelerde (düşük klirens olarak tanımlanabilen hastalar) doğrulanmış GFH ölçümü esas alınarak böbrek fonksiyonlarının bozulduğunun gösterilmesi ile tanı konur (19,22).

### **2.1.6. Son Dönem Böbrek Yetmezliğinin Tedavisi**

KBH hemen tüm evrelerinde hatta etyolojisinde bulunan hastalıkların çoğunun, etkin ve özgün bir tedavisi yoktur. Bugün için önerilen yöntem; KBH oluşmadan önce risk grupları tespit edilmeli, bunları giderici veya önleyici tedaviler/stratejiler geliştirilmeli, uygulanmalı ve primer hedef SDBY'ne progresyonu yavaşlatmak olmalıdır. Hastalığın başlangıcında, medikal tedavi ve diyet ile son dönem böbrek yetmezliğine ilerlemesi geciktirilmeye çalışılarak hastanın terminal döneme ilerlemesi geciktirmek mümkün olmaktadır. Örneğin

mikroalbuminüri evresinde tespit edilen diyabetik nefropati anjiyotensin dönüştürücü enzim inhibitörü (ACEI) ve/veya anjiyotensin reseptör blokörleri (ARB) ile yavaşlatmak hatta durdurmak mümkündür. Ancak terminal dönem geliştiğinde kaçınılmaz olarak diyaliz veya transplantasyona gerek duyulmaktadır (19,22). Renal transplantasyon bu hastalarda altın standart tedavi modalitesi olmasına karşın yeterli miktarda donör bulunamaması nedeniyle yaşamın idamesi için, diyaliz tedavisi şarttır.

Her ne kadar kronik diyaliz tedavisiyle hayat sürdürülse de, çeşitli destek tedavilerine rağmen (aneminin eritropoietin ve demir ile tedavisi veya sekonder hiperparatiroidinin fosfor bağlayıcı, aktif D vitamini vs. ile tedavisi, malnütriyonun tedavisi gibi) böbrek fonksiyonlarındaki yetersizlik sonucunda organizmanın diğer sistemlerinde arazlar görülmektedir (22). Kronik Böbrek Hastalığının son dönem böbrek yetersizliğine progresyonu, evreleri ve bu evrelere göre tedavi yaklaşımları **şekil 2.1.**'de gösterilmiştir.



**Şekil 2.1.** Kronik Böbrek Hastalığı için başlangıç, ilerleme evreleri ve tedavi seçenekleri (Kısaltmalar: KBH; Kronik Böbrek Hastalığı, RRT; Renal Replasman Tedavisi, GFH; Glomeruler Filtrasyon Hızı)

Diyaliz, kandaki bazı toksik maddelerin yarı geçirgen bir zar aracılığıyla diyalizat adı verilen fizyolojik konsantrasyonda elektrolit içeren bir solüsyona geçmesidir. Hemodiyaliz ve periton diyaliz şeklinde uygulanabilir. Günümüzde hemodiyalizde çoğunlukla selüloz veya kuprofan gibi biyouyumlu yarı sentetik membranlar kullanılır. Kanın şekilli elemanları, plazma proteinleri, molekül ağırlığı büyük olan maddeler, bu membranlardan geçemezken suda eriyebilen, plazma proteinlerine bağlı olmayan düşük molekül ağırlıklı maddeler, membrandan difüzyon yolu ile geçerler. Hemodiyaliz tedavisi böbrek yetmezliğinin durumuna göre her biri 4-6 saat olmak üzere haftada 1-3 seans olarak uygulanır (23). Periton diyalizinde ise periton zarı diyaliz membranı görevini görür. Sürekli ayaktan periton diyalizi (continuous ambulatory peritoneal dialysis), aletli (otomatik) periton diyalizi veya bunları birlikte-dönüşümlü kullanıldığı hibrit periton diyalizi yöntemleri gibi alt grupları tedavi de kullanılmaktadır (23).

## **2.2. OKSİDATİF STRES VE KRONİK BÖBREK HASTALIĞI**

### **2.2.1. Oksidatif Stres, Fizyopatolojisi, Son Dönem Böbrek Hastalığında Önemi**

#### **2.2.1.1. Oksidatif Stres**

Oksidatif stres; herhangi bir nedenle oksidan üretiminde artış ve antioksidan savunma mekanizmasında yetersizlik nedeniyle aradaki dengenin antioksidan aktivite aleyhine bozulması sonucunda oluşan doku hasarı olarak tanımlanmaktadır (10).

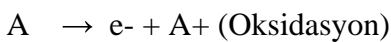
Oksidatif stres, organizmada birçok lokal ve sistemik hastalığın meydana gelmesinde, ilerlemesinde ve komplikasyonlarının ortaya çıkmasına neden olduğu gösterilmiştir. Oksijen, serbest radikallerin ana kaynaklarından birisi olup serbest radikallerin oksidan özelliğinin yapısındaki oksijenden kaynaklanmaktadır (9). Normal biyolojik fonksiyonlar sürdürülürken oksijen radikalleri meydana gelir ve her zaman oksidan aktivite göstermezler (24). Organizmada oksidoredüksiyon gibi birçok biyokimyasal reaksiyonda rol oynayan serbest radikaller, tüm aerobik hücrelerde solunum, fagositoz, araşidonik asit metabolizması sırasında meydana gelir (24,25).

Oksidatif stres; serbest radikallerin üretim hızlarına, aktivitelerine ve savunma sistemine bağlı olarak oluşur. Serbest radikallerin fazla üretilmesi, oksidazlar, hem içeren proteinazlar, metaloproteinazlar gibi enzimlerin hücre dışına çıkması, serbest radikallerle kompleks demir – bakır bileşikleri ve savunma sistemindeki bozukluklar oksidatif stresin artmasına neden olurlar (26). Günümüzde oksidatif stres, kardiyovasküler hastalıklar, kanser ve yaşlanmayla birlikte olan nörodejeneratif birçok önemli hastalığın patogeneğinde etkilidir.

Oksidatif stres, tüm hücrelerde yapısal ve fonksiyonel hasara neden olabilir. Bilinen hedefleri çoklu doymamış yağlar, şekerler, proteinler ve nükleik asittir. Oksidatif stres, iyon dengesi hücre redoks sistemini, hücre içi haberleşmeyi ve gen transkripsiyonunu etkiler, sonuç olarak, hücre döngüsünü etkileyerek hücrenin ölümüne neden olur (25-28).

#### **2.2.2. Serbest Radikaller ve Oksidanlar**

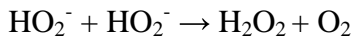
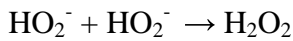
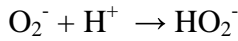
Serbest radikaller; paylaşılmamış bir veya birden fazla elektrona sahip molekül veya atomlar olup, paylaşılmamış elektronun üzerinde bulunan oksijen molekülleridirler (10,29). Ya ortamda bulunan kimyasal veya fiziksel enerji kaynakların kovalent bağların hemolizi sonucu iki farklı paylaşılmamış olan elektron oluşturması ile ya da redoks reaksiyonu ile serbest radikal oluşumuna neden olur. Bu reaksiyonlarda bir elektronun ya kaybedilir veya kazanılır.



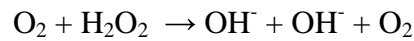
Her oksidasyon reaksiyonu bir redüksiyon reaksiyonu ile birlikte ve oksidatif stres her iki reaksiyonda da meydana gelir. Serbest oksijen radikallerin aktiviteleri farklılık gösterir. Hidroksil ( $\text{HO}^\cdot$ ) gibi bazı radikaller yüksek aktiviteye sahipken, E vitamininin oksidasyon ürünü olan tokoferoksil gibi bazı bileşiklerin aktiviteleri çok düşük olup ihmal edilebilir öneme sahiptirler (30). Serbest radikal, aynı maddeyi oksidant veya redüktant olarak kullanabilir. Reaksiyonun oluşma hızı; ortamın ısısına, pH'sına ve ortamdaki katalizörlere bağlıdır (31).

### 2.2.2.1. Serbest Radikal Reaksiyonları

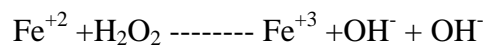
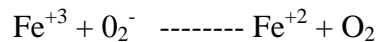
Oksijen radikalleri içinde, süperoksit anyonu ( $\text{O}_2^\cdot$ ), oksijenin bir elektron almasıyla oluşan ilk ürün olup, en kolay ve en fazla oluşan serbest radikaldir. Canlılarda diğer radikallerin oluşumu sıklıkla  $\text{O}_2^\cdot$  nin birikimine bağlıdır.  $\text{O}_2^\cdot$  radikalinin ana kaynağı ise moleküler oksijenin metabolize edildiği, mitokondriyal elektron transport zinciridir (26,29) ve normal şartlarda oluşan  $\text{O}_2^\cdot$  ler organizmadan dismutasyon reaksiyonu ile uzaklaştırılır. Bu reaksiyonlarla hidrojen peroksit ( $\text{H}_2\text{O}_2$ ) ve perhidroksi ( $\text{OH}_2^\cdot$ ) radikallerinin meydana gelir. Dismutasyon reaksiyonları kendiliğinden yada süperoksit dismutaz (SOD) ile katalizlenerek meydana gelebilir.



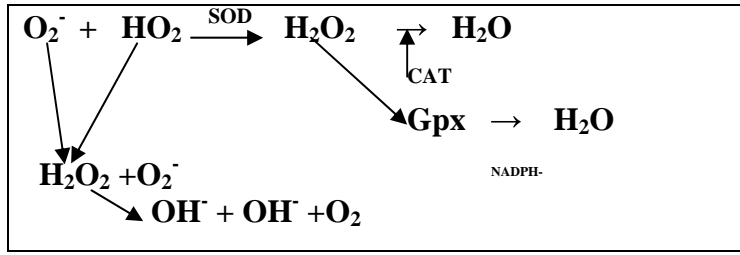
Oluşan  $\text{H}_2\text{O}_2$ , Süperoksit Dismutaz (SOD) gibi antioksidan enzim sistemlerinden olan katalaz (KAT) ve glutatyon peroksidaz (GSH-px) ile suya dönüştürülür (**şekil 2.1**). Serbest oksijen radikalleri içinde en fazla reaktif olan hidroksil ( $\text{OH}^\cdot$ ) radikalidir ve hemen her molekül ile reaksiyona girebilir. Süperoksit anyonu ( $\text{O}_2^\cdot$ ) ve hidrojenperoksit ( $\text{H}_2\text{O}_2$ ) etkileşir ve sonuçta  $\text{OH}^\cdot$  radikali meydana gelir.



İskemi oluştuğunda ve de özellikle reperfüzyon ile dokuların oksijenasyonu ile oluşan bu reaksiyonu demir gibi metaloproteinler, askorbik asit ve NADPH katalize edebilir.



Organizmada  $\text{OH}^\cdot$  radikali karşı Süperoksit dismutaz (SOD), katalaz (KAT), glutatyon peroksidaz (GSH-px) gibi eritrosit kökenli bir antioksidan savunma mekanizmaları yoktur (32).



Şekil 2.2. Serbest radikal reaksiyonları.

### 2.2.2.2. Reaktif Oksijen Türleri

Oksijen 8 atom numaralı kararsız bir elementtir, enerji düzeylerindeki elektronlarının yapısıyla ilişkili olarak doğada dioksijen (O<sub>2</sub>) halinde bulunur (33). Oksijen molekülündeki aynı yöne dönen iki elektrona sahip 2P son orbitali önemlidir ve bu orbitallerden herhangi birindeki elektron hareketleri “*singlet oksijen*” ve “*oksijen radikali*” meydana getirir. Reaktif oksijen türleri, biyoaktif lipitler (araşidonik asitler), lipit oksidasyonunun alt ürünleri, aldehitler, hücre içi enzim ve metalleri etkileyerek doku hasarı meydana getirirler (34).

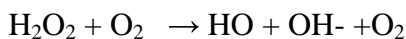
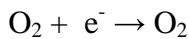
Tablo 2.4. Oksijen türevi bileşikler

Radikaller	Radikal Olmayanlar
Hidroksil (HO <sup>·</sup> )	Hidrojen Peroksit (H <sub>2</sub> O <sub>2</sub> )
Alkoksil (RO <sup>·</sup> )	Singlet Oksijen (O <sub>2</sub> <sup>↑↓</sup> )
Peroksil (ROO <sup>·</sup> )	Ozon (O <sub>3</sub> )
Superoksit (O <sub>2</sub> <sup>·-</sup> )	Hipoklorid (HOCl)
Nitrik oksit (NO <sup>·</sup> )	Lipid hidroperoksit (LOOH)
Azot dioksit (NO <sub>2</sub> <sup>·</sup> )	Peroksinitrit (ONOO <sup>·</sup> )

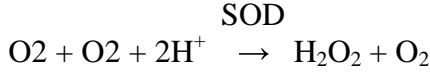
Oluşan radikal eşleşmemiş tek elektrona sahip olması nedeniyle dengesiz olup tek elektronlarını bir başka moleküle verebilir (redüksiyon) ya da başka molekülden elektron transfer ederek elektron çifti oluşturabilirler (oksidasyon). Sonuçta radikal olmayan yapıyı radikal şekle dönüştürebilirler (33).

### 2.2.2.3. Süperoksit Radikalleri (O<sub>2</sub><sup>·-</sup>)

Süperoksit radikalleri (O<sub>2</sub><sup>·-</sup>), hücrelerde redükte elektron taşıyıcılarının otooksidasyonu ile oluşmaktadır. Zayıf bir oksidan olan O<sub>2</sub> kendi başına önemli hücre hasarına yol açmaz, ancak oksidatif strese yol açabilen bir dizi reaksiyonu tetikleyebilir (35). Bu reaksiyonların en önemlilerinden biri Haber-Weiss reaksiyonu olup, O<sub>2</sub> ve H<sub>2</sub>O<sub>2</sub> demir varlığında etkileşerek oldukça reaktif olan ve DNA hasarı yapabilen HO radikalini oluştururlar (36).

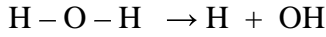


O<sub>2</sub> radikalleri, intasellüler demir depolarından demiri serbestleştirir ve serbest demir iyonu Haber-Weiss gibi reaksiyonlarda veya diğer serbest radikal aracılıklı hücre hasarında rol alabilir. Superoksit radikalleri çok kısa bir yarı ömre sahip olup dismutasyon ile H<sub>2</sub>O<sub>2</sub> ve oksijen oluştururlar.



#### 2.2.2.4. Hidroksil Radikalleri (HO)

Hidroksil radikali (HO), biyolojik sistemlerdeki en potent serbest radikaldır. Dokular radyasyona maruz kaldıklarında, enerjinin çoğu hücre içindeki su tarafından absorblanır ve radyasyon oksijen-hidrojen arasında kovalent bağa neden olur. Sonuçta biri hidrojen (H), diğeri hidroksil radikali (OH) olan iki radikal meydana gelir (35).



Hidrojen peroksitin (H<sub>2</sub>O<sub>2</sub>) Fe<sup>+2</sup> veya Cu<sup>+2</sup> ile reaksiyona girmesiyle de OH radikali meydana gelmektedir. H<sub>2</sub>O<sub>2</sub> toksisitesinin temelinde OH radikali olduğu düşünülmektedir.

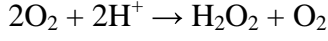


OH radikalleri başta lipid, protein ve nükleik asitler (DNA ve RNA) olmak üzere hemen tüm hücresel moleküllerle reaksiyona girebilirler. Nükleik asitlerle etkileşim, özellikle DNA içeriğinde bulunan bir karbonhisrat olan deoksiriboz ile reaksiyona girmesi çeşitli mutasyonlara ve mutant moleküllere neden olabilir. Ayrıca OH radikalleri, aromatik halkaya katılma özellikleri nedeniyle DNA ve RNA'daki pürin ve pirimidinlere katılarak serbest radikal oluşumuna yol açarlar. DNA'nın baz ve şekerlerinde ciddi hasarlar oluşturarak DNA'da iplik kırılmaları meydana getirir, büyük hasarlar hücresel koruyucu sistemler tarafından onarılamazlarsa çeşitli mutasyonlar ve hücre ölümleri görülür (35,37).

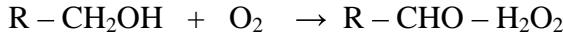
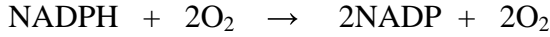
OH'ın sebep olduğu ve en iyi bilinen biyolojik hasarı, lipid peroksidasyonudur. Lipid peroksidasyonu hem intrasellüler ve hem de ekstrasellüler antioksidan potansiyeli bulunmaktadır. OH, özellikle araşidonik asit gibi doymamış yağ asit yan zincirlerinden -C atomunun birinden H atomunun çıkartılması ve su oluşumu ile sonuçlandığı reaksiyonlarda olduğu gibi membran fosfolipitlerinin doymamış yağ asit yan zincirlerine hücum eder. Peroksil radikalleri, doymamış yağ asitlerinin yan zincirlerine saldırır; yağ asidinin yan zincirlerini lipid hidroperoksitlere dönüştürüp membranda lipid hidroperoksitlerinin birikimi de membran fonksiyonunda bozulmasına ve bazı enzimlerin aktive olmalarına neden olur (33, 38,39).

### 2.2.2.5. Hidrojen Peroksit (H<sub>2</sub>O<sub>2</sub>)

Hidrojen peroksit (H<sub>2</sub>O<sub>2</sub>) aslında eşleşmemiş elektronu bulunmadığından bir radikal değildir. Süperoksit anyonunun (O<sub>2</sub>) hidrojenle yaptığı reaksiyona dismutasyon reaksiyonu denir.



Reaksiyon hızı asidik pH'da fazladır (33, 40). NADPH oksidaz ve Glukoz oksidaz gibi enzimler elektron eklenmesini katalizleyerek O<sub>2</sub> veya H<sub>2</sub>O<sub>2</sub> oluştururlar.



### 2.2.2.6. Hipoklorik Asit (HOCl)

Hipoklorik asit (HOCl), radikal olmamasına rağmen reaktif oksijen türleri (ROT) içinde sınıflandırılır. Hipoklorik asit, bakterilerin fagositik hücreler tarafından öldürülmesinde rol oynar. Aktive olan nötrofiller, monositler, makrofajlar (doku makrofajları da dahil) ve eozinofiller tarafından süperoksit radikalleri (O<sub>2</sub>) üretilir ve özellikle nötrofillerde miyeloperoksidaz enzimi aracılığıyla önce O<sub>2</sub> oluşturulur, daha sonra bu ürünün dismutasyonu ile oluşan H<sub>2</sub>O<sub>2</sub> klorür iyonuyla birleştirilerek potent bir antibakteriyel olan HOCl meydana getirilir (33).

### 2.2.2.7. Singlet O<sub>2</sub> (O<sub>2</sub>)

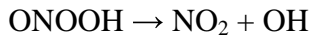
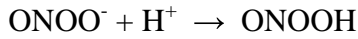
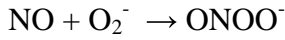
Yapısında eşleşmemiş elektron içermediğinden serbest radikal olmamasına rağmen serbest radikal reaksiyonlarını başlattığı için serbest radikal olarak kabul edilmiştir. O<sub>2</sub>, oksijen elektronlarından birinin dışarıdan enerji alması sonucu kendi dönüş yönünün tersi yönünde bir yörüngeye yer değiştirmesi ile oluşabileceği gibi O<sub>2</sub>'nin dismutasyonu ve H<sub>2</sub>O<sub>2</sub>'nin hipoklorit ile reaksiyonu sonucunda da meydana gelebilir. Deri ve retina gibi gün ışığına maruz kalan bölgelerde sıkça oluştuğu saptanmıştır. Serbest oksijen radikallerinin etkisiyle peroksil (ROO), alkoksil (RO), tiol radikalleri (RS) veya karbon merkezli radikaller (R) meydana gelebilir (41).

### 2.2.2.8. Ozon (O<sub>3</sub>)

Ozon, güneş ışınlarına karşı önemli bir stratosferik koruyucu olmasına karşın yeryüzünde toksik/oksidan bir ajandır. Bazı bilimsel cihazlarla ve kirli şehir havasında bulunur. Akciğerlere zararlıdır, DNA, lipid ve proteinleri kolayca okside eder (42).

### 2.2.3. Reaktif Nitrojen Türleri (NO, NO<sub>2</sub>, NO<sup>+</sup>, NO<sup>-</sup>)

Nitrik Oksit (NO), lipofilik özellikte oksijensiz ortamda kararlı, düşük konsantrasyonlarda ortamda oksijen varlığında dahi kararlılığını koruyabilen NO, biyolojik olarak aktif olan memeli hücrelerinin bilinen en küçük molekül ağırlıklı ürünüdür (43-45). Düşük dozlarda toksik olmayıp, hatta fizyolojik olarak kabul edilebilecek çok önemli fonksiyonları yapabilir (43). Vasküler endotel hücrelerinde, Nitrik Oksid Sentaz (NOS) enzimi aracılığıyla L-arjininden sentezlenir. NO'nun yarı ömrü 10–20 saniye gibi çok kısa bir zamandır. Kolayca (özellikle) düz kas hücresine girerek Guanilat Siklaz (GC) enzimine bağlanır ve siklik guanozinmonofosfat (cGMP) sentezini uyararak vazodilatasyon meydana getirir. NO, moleküler oksijen ile bağlanıp nitrojen dioksit (NO<sub>2</sub>) oluşturarak metabolize olur (46). NO'nun diğer bir önemli etkisi güçlü bir oksidan olan peroksinitriti (ONOOH) oluşturmasıdır. Bu molekül de biyolojik olarak oksidan özellik kazanabilmekte ve önemli patolojik süreçlerde rol oynayabilmektedir (45).



Sonuçta NO, endotel hücre disfonksiyonu ve bununla ilişkili olan DM, hipertansiyon, ateroskleroz gibi bazı önemli hastalıklarda etkili olabilmektedir.

#### 2.2.3.1. Başlıca Serbest Radikal Üretim Kaynakları

Serbest radikaller, organizmada normal hücre metabolizması sırasında oksidasyon ve redüksiyon reaksiyonları sırasında oluşabildiği gibi çeşitli dış kaynaklı nedenlerle (stres, radyasyon, ksenobiyotikler, vs) de oluşabilir. Mitokondrial elektron transport sistemi (ETS), sitokrom P-450, ksantin oksidaz, triptofan dioksijenaz, lipooksijenaz, prostoglandin sentetaz, hemoglobin, flavoproteinler, lipid peroksidasyonu, iskemi, travma ve entoksikasyon gibi durumlar, katekolamin ve antibiyotikler gibi moleküller serbest radikalleri oluşturabilirler (41, 47). Serbest radikal oluşturan kaynaklar endojen ve ekzojen olmak üzere iki gruba ayrılabilir.

##### 2.2.3.1.1. Endojen Serbest Radikal Üretim Kaynakları

Fizyolojik koşullarda metabolizmada, bazı metabolik olayların idamesi için meydana gelen birçok biyokimyasal reaksiyonun çeşitli basamaklarında, serbest radikaller oluşmaktadır. Bunlar;

### **2.2.3.1.1a. Mitokondriyal Elektron Transport Sistemi (ETS)**

Mitokondrideki enerji metabolizması sırasında O<sub>2</sub> kullanılır ve bunun % 1–5 kadarı süperoksit ile sonlanır. ETS’de, NADH dehidrogenaz ve koenzim Q gibi elektron taşıyıcılardan oksijene olan elektron transferiyle radikal oluşur. Fizyolojik koşullarda reaktif oksijen türlerinin temel kaynağı normal oksijen metabolizması olduğu için ETS serbest radikal üretiminin en önemli kaynağıdır (48).

### **2.2.3.1.1b. Endoplazmik Retikulum (ER)**

ER’da bulunan sitokrom P-450 sistemi birçok substratı oksitleyebilir. Oksijen molekülünün bir atomu substrata bağlanırken, diğer atomu su oluşturur. Kimyasal ajanların serbest radikal oluşturmadaki en önemli mekanizmaları, mikrozomal sitokrom P-450 sistemi aktivasyonudur ve bu sistemde moleküller ya indirgenerek ya da oksitlenerek serbest radikal oluşturulur. Oluşan serbest radikaller ve bunların ürünü olan tiyol (-SH) grubu birçok endojen makromolekülde (DNA, RNA, enzimler, vb) bulunduğu için reaktif ara ürünler oluşturup toksik etki gösterebilirler (48).

### **2.2.3.1.1c. Redoks Döngüsü**

Ksenobiyotiklerden serbest radikaller mikrozomal reaksiyonlarla oluşturduğu gibi redoks siklusu (menadion, nitrofurantoin, gibi ek elektron kazanma eğilimindeki bileşikler) yoluyla da meydana gelebilir. Oluşan radikaller, tekrar ana bileşiğe dönüşmek için oksijenle oksitlenir ve süperoksit radikalini meydana getirirler (49). Oluşan ksenobiyotik ve süperoksit radikalleri ferritinden demiri serbestleştirir reaktif hidroksil radikali gibi ikincil radikallerin oluşumunu sağlar (35).

### **2.2.3.1.1d. Araşidonik Asit Metabolizması**

Hücre membranlarındaki prostaglandinlerin kaynağı arşidonik asittir. Fagositik hücrelerin uyarılması, fosfolipaz ve protein kinazın aktivasyonu, plazma membranlarında arşidonik asidin salınımına neden olur. Araşidonik asit, peroksitlerle aktive olan iki enzim olan siklooksijenaz ve lipooksijenaz katalizlediği tepkimeler sırasında serbest radikaller meydana gelir (50). Siklooksijenaz aktivitesi daha sonra prostaglandinlerin sentezi içinde gerekli olan endoperoksitlerin oluşumuyla sonuçlanırken, lipooksijenaz lipid peroksitler üzerinden lökotrienlerin oluşumunu katalizler (50). Ayrıca bu sırada bazı ksenobiyotiklerden oluşan reaktif ara ürünler hedef moleküllerle etkileşerek toksisite gösterirler.

### 2.2.3.1.1e. Fagositoz

Aktive fagositler patojen mikroorganizmalarla savaşta önem arzeden intrasellüler radikal oluşumuna neden olurlar (**Tablo 2.4.**). Ksenobiyotikler, radyasyon ve stres aktive olmuş fagositlerde serbest radikal üretimini arttırlar.

<b>Tablo 2.5. Fagositlerin ürettiği reaktif oksidan ürünler</b>	
Trombositler	$H_2O_2$ , $O_2^{\cdot}$ , $OH^{\cdot}$
Nötrofiller	$H_2O_2$ , $O_2^{\cdot}$ , $OH^{\cdot}$ , $HOCl$
Eozinofiller	$H_2O_2$ , $O_2^{\cdot}$ , $OH^{\cdot}$ , $HOCl$ ,
Makrofajlar	$H_2O_2$ , $O_2^{\cdot}$ , $OH^{\cdot}$ , $HOCl$ , $NO^{\cdot}$

Doku makrofajları (kupfer hücreleri, alveolar makrofajlar), monositler, nötrofiller, eozinofiller, bazofiller gibi hücreler immunolojik veya özel bir uyarıyla uyarıldıklarında lizozomlarını dışarı verip reaktif oksijen oluşumunun yanısıra, mitokondri dışındaki oksijen üretiminde bir patlama (solunumsal patlama; respiratory burst) neden olurlar. Fagosit edilmiş, patojenler oksidan ajanlarca öldürülür ve bu oksidanlar solunumsal patlama ile sağlanır. Oluşan oksidan ajanlar myeloperoksidaz sistemi üzerine de etkilidir. Membran peroksidasyonu, membran proteinlerinin dekarboksilasyonu ve/veya oksidasyonuna yol açıp membranın bütünlüğünü bozabilir ve DNA'yı okside ederek parçalayabilir. Fagositik kaynaklı oksidanlar; ototoksik, immunosupresif ve mutajenik etki gösterebilirler (50).

### 2.2.3.1.1f. Otoksidasyon

Doku bileşenlerinin çoğu moleküler oksijenin varlığında kimyasal olarak kararlı olmayıp, normal şartlar altında metabolizmada az ya da çok otoksidasyona uğrarlar. Kolayca otokside olabilen hemoglobin, hormonlar, tiyoller, doymamış membran lipitleri gibi doku ve hücrelerin son derece önemli bileşenleridirler (51). Bütün otoksidasyonlar sırasında aktive oksijen türleri üretilerek vücudun radikal kaynaklarına katkı sağlanmış olur.

### 2.2.3.1.1g. Oksidan Enzimlerin Reaksiyonları

Glikojen oksidaz, ksantin oksidaz, NADPH oksidaz, NADH oksidaz, diamin oksidaz, ürat oksidaz enzim sistemlerinde olduğu gibi Aerobik birçok reaksiyonda oksijenin tek değerlikli indirgenmesiyle süperoksid anyonu oluşabilir. Örneğin ksantin oksidaz (XOD) aslında ksantin dehidrogenaz (XDH) olarak sentezlenir ve dokularda bu şekilde bulunur, elektronlarını NAD'ye verip süperoksid anyon radikali oluşurmaz. Fakat XOD sülfidril

oksidasyonu ya da sınırlı proteolizis ile dehidrogenaz formunda oksidaz formuna dönüşebilir. XOD moleküler oksijeni kullanarak  $H_2O_2$  ve  $O_2$  oluşturmaktadır (52).

### **2.2.3.2. Ekzojen Serbest Radikal Üretim Kaynakları**

Radyasyon, sigara dumanı, zehirli gazlar, ilaçlar, kanserojen maddeler ve pestisitler bilinen en önemli ekzojen serbest radikal üretim kaynaklarıdır (52).

### **2.2.4. Serbest Radikallerin Vücuttaki Etkileri**

#### **2.2.4.1. Serbest Radikallerin Lipitlere Etkileri**

Serbest radikallerin en önemli etkisi doymamış yağ asitlerinden metilen grubundan bir hidrojen atomunun uzaklaştırılması oluşan lipit peroksidasyonu olarak adlandırılan reaksiyondur. Benzer şekilde hidrojenperoksit de hidroksil radikaline dönüşmektedir. Bu nedenle lipit peroksidasyonu hidroksil radikali tarafından başlatılmaktadır. Hidrojen atomunun uzaklaşmasıyla meydana gelen serbest yağ asidi radikali moleküler oksijen ile reaksiyona girerek peroksit radikalini oluşturur. Oluşan peroksit radikali yüksek reaksiyon yeteneğine sahip olup başka bir yağ asidi molekülü ile yeni bir hidroperoksit ve yeni bir yağ asidi radikali oluşturur ve bu yağ asidi radikali yeniden oksijen ile etkileşerek RH'dan yeniden bir hidrojen atomunun ayrılmasını sağlar. Bu zincir reaksiyon oluşan yeni radikallerin de etkisiyle devamlı olarak artan bir hızla devam eder (53).

Fe veya Cu tuzları lipit peroksidasyonunu hızlandırarak hücre zarının akışkanlığını ve geçirgenliğini bozup membran bütünlüğünün tahribatına yol açarlar. Lizozomal membranlarda oluşan hasar hidrolitik enzimlerin salınmasına ve hücre içi sindirime yol açar. Biriken hidroperoksitler direkt olarak toksik etki göstermenin yanı sıra duyarlı aminoasit kalıntılarını da (sistein, histin, methionin, lizin) okside edebilir veya zincir polimerizasyon reaksiyonlarıyla enzimleri inaktive edebilirler (53,54).

#### **2.2.4.2. Serbest Radikallerin Proteinlere Etkileri**

Protein moleküllerindeki aminoasit içeriğine göre değişmekle birlikte, sülfidril veya amino gruplarıyla serbest radikallerin etkileşmesi sonucu proteinlerde üç çeşit yapısal değişiklik görülür; 1) Aminoasitlerin modifikasyonu, 2) Proteinlerin fragmentasyonu, 3) Proteinlerin agregasyonu veya çapraz bağlanmaları (55).

Aromatik aminoasitler (fenilalanin, tirozin, triptofan), doymamış yapılarından dolayı oksidatif etkiye çok hassastırlar. Sülfürlü amino asitler (sistein ve sistin) de serbest radikal etkisine hassas amino asitlerdendirler. Radikaller, membran proteinleri ile reaksiyona girebilir

ve enzim, nörotransmitter ve reseptör proteinlerinin fonksiyonlarında bozulmaya yol açabilirler (56).

Serbest radikallerin etkisiyle IgG ve albümin gibi fazla sayıda disülfid bağı bulunduran proteinlerin üç boyutlu yapıları zarar görür ve normal fonksiyonlarını yerine getiremezler. Hem proteinleri de serbest radikallerden etkileşip O<sub>2</sub> veya H<sub>2</sub>O<sub>2</sub> ile reaksiyona girerek methemoglobin oluşturur (57).

#### **2.2.4.3. Serbest Radikallerin Karbonhidratlara Etkileri**

Monosakkaritlerin otooksidasyonu ile hidrojenperoksit, peroksitler ve okzoaldehitler oluşurlar. Bunlar diyabet ve sigara içimi ile ilişkili kronik hastalıklar gibi patolojik süreçlerde önemlidirler (56). İnflamatuar eklem hastalıklarında synovial sıvıya geçen nötrpfillerden ekstrasellüler sıvıya salınan H<sub>2</sub>O<sub>2</sub> ve O<sub>2</sub> buradaki hyalüranoik asidi parçalarlar, gözün vitröz sıvısındaki hyalüronik asitin oksidatif hasarı da katarakt oluşumuna katkıda bulunur (57).

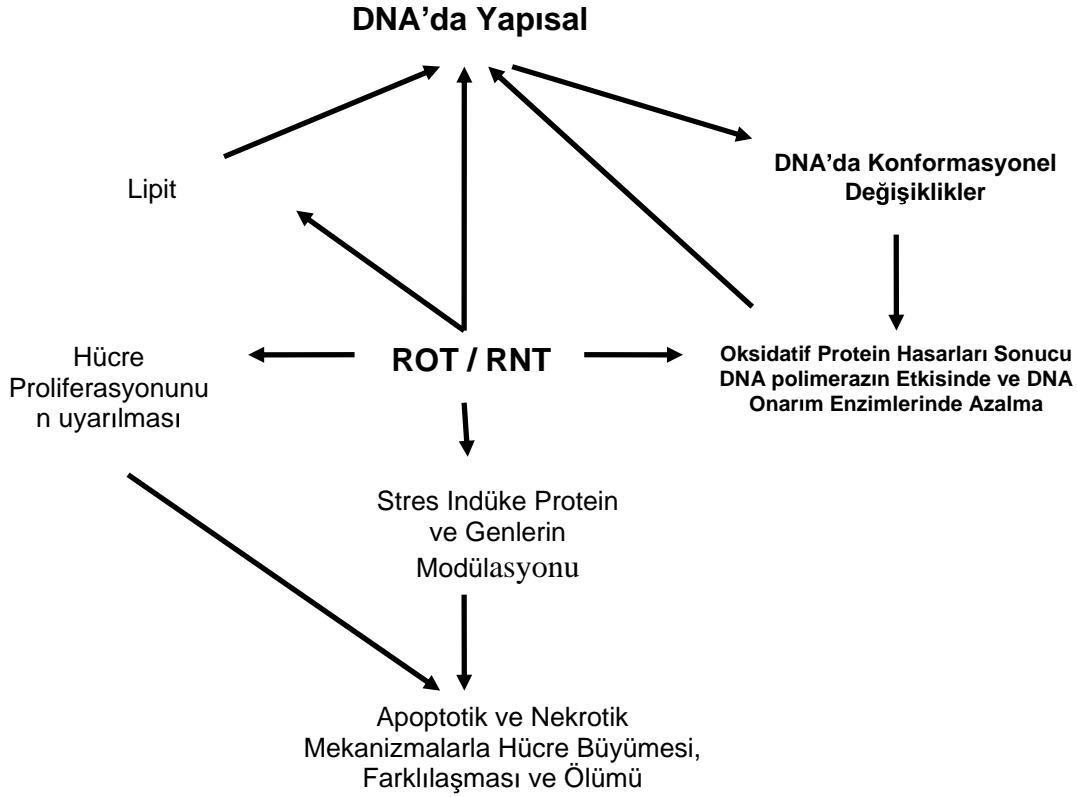
#### **2.2.4.4. Serbest Radikallerin DNA'ya Etkileri**

Serbest radikallerin, DNA'ya etkileri mutasyonlara ve hücre ölümlerine yol açmaktadır. Hidroksil radikali bazlarla ve deoksiribozlarla kolayca reaksiyona girerken hidrojen peroksit ise membranlardan kolayca geçebildiğinden hücre çekirdeğindeki DNA'ya ulaşarak hücrede disfonksiyona hatta ölüme yol açabilir (58).

Serbest radikallere bağlı DNA hasarlarının çok az bir kısmı doğal olarak oluşmaktadır (59). Oksidasyon, metilasyon, depürinasyon ve deaminasyon reaksiyonları DNA hasarlarının oluşumunda yer alan endojen reaksiyonlardır. Nitrik oksid veya nitrojen dioksit (NO<sub>2</sub>), peroksinitrit (ONOO<sup>-</sup>), dinitrojen trioksit (N<sub>2</sub>O<sub>3</sub>) ve nitrik asit (HNO<sub>3</sub>) gibi reaktif ürünler nitrozasyon ve deaminasyon reaksiyonları ile mutajenik aktivite gösterebilirler. Singlet oksijen guanine özgül bağlanarak hasar oluşturur (58,59).

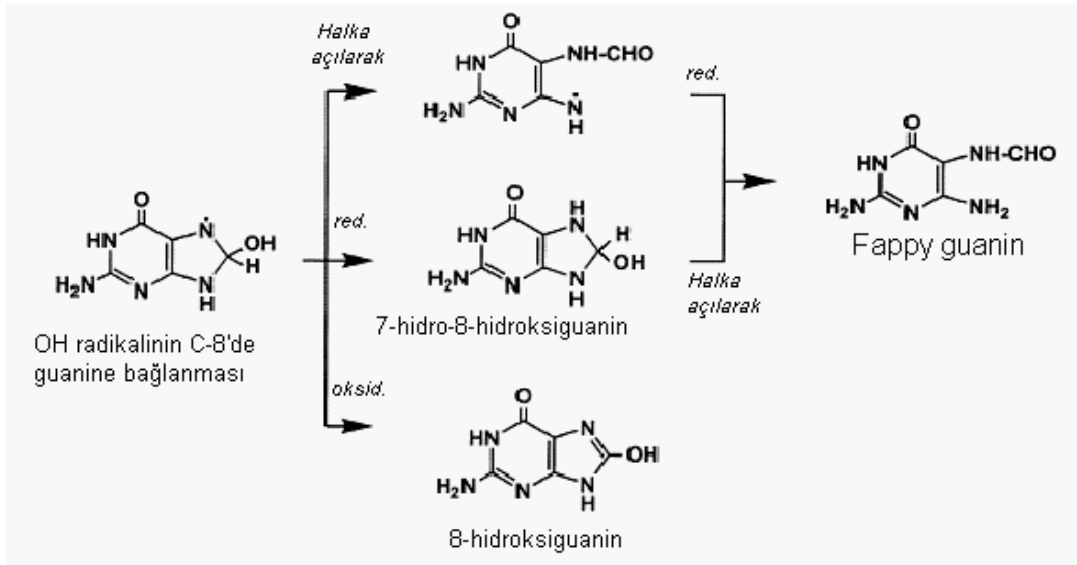
Hidroksil radikalının DNA'daki şeker grubu ile etkileşmesi, beş karbon atomunun herhangi birinden bir H atomunun çıkarılmasıyla olmaktadır (58). Oksijensiz sistemlerde C4 merkezli radikaller parçalanmaya uğrar ve DNA zincirleri kırılarak sağlam baz ve değişikliğe uğramış şeker serbest kalır. C1 merkezli radikallerin oksidasyonu ile de şeker laktonu oluşumu ve sağlam bazın salınımı gerçekleşir. Oksijen yokluğunda, baz radikalleri kendilerine komşu olan şeker grubundan H atomu alarak şeker radikallerini oluştururlar ve sonuçta zincir kırılmalarına neden olurken, oksijenli ortamda karbon merkezli şeker radikaline moleküler oksijenin eklenmesi sonucu peroksil radikalleri oluşur ve şeker peroksil radikallerinin en

karakteristik özelliği de karbon-karbon bağı kırarak alkali bölge oluşturmalarıdır. C5' merkezli peroksil radikali oksil radikale dönüştürülerek parçalanma ile DNA zincirinin kırılmasına, sağlam bazın ve değişmiş şekerin serbest kalmasına yol açmaktadır (60,61).



Şekil 2.3. Reaktif oksijen ve nitrojen türlerinin (ROT ve RNT) vücuttaki etkileri

Şekil 2.4. 8-hidroksiguanin oluşum mekanizması



DNA'daki değişikliğe uğramış şeker grupları zincirden ayrılabilir ya da fosfat bağlarıyla DNA'ya bağlı kalabilir. Baz ve şeker radikallerinin reaksiyonları sonucunda

değişik modifiye baz ve şekerler, kontrolsüz baz dizilimi, zincir kırılmaları ve DNA-protein çapraz bağları meydana gelirler. Oksidatif DNA hasarı denilen bu tip hasarlar sonucu yaşlanma, mutasyonlar ve kanserler ortaya çıkabilir (60).

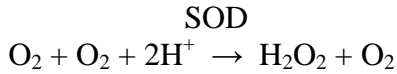
### **2.2.5. Antoksidan Savunma Sistemleri**

Serbest oksijen radikallerinin oluşumunu ve moleküler ve hücresel boyutta meydana getirdikleri hasarı önlemek için vücutta “*antioksidan savunma sistemi*” adı verilen güçlü savunma mekanizmaları gelişmiştir. Bu savunma sistemlerini serbest radikal tutucular ve bazı enzimler oluşturmaktadır, antioksidan savunma sisteminde işlev gören enzimler serbest oksijen radikallerin tutan moleküllerden daha potenttirler (62).

#### **2.2.5.1. Enzimatik Antioksidanlar**

##### **2.2.5.1.1. Süperoksit Dismutaz (SOD)**

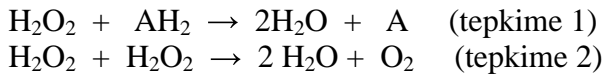
Süperoksit Dismutaz (SOD), süperoksit anyonunun hidrojen perokside dismutasyonu reaksiyonunu katalizler.



SOD, glutatyon peroksidaz (GSH-px) ve KAT oksijen radikalleriyle oluşan hasara karşı başlıca enzimatik savunma mekanizmalarıdır. SOD ile  $\text{O}_2$ 'nin dismutasyonu ile  $\text{H}_2\text{O}_2$  oluşumu hücre için biyolojik avantaj sağlar. Hücreden  $\text{H}_2\text{O}_2$  çıkarılması için SOD; KAT ve GSH-px enzimleri ile birlikte çalışmaktadır (63).

##### **2.2.5.1.2. Katalaz (KAT)**

Katalaz yapısında içerdiği hem grubundan dolayı hemoprotein olarak kabul edilmektedir (59). Kan, kemik iliği, karaciğer, böbrek ve müköz membranda yüksek konsantrasyonda olup,  $\text{H}_2\text{O}_2$  oluşum hızının düşük olduğu durumlarda peroksidatif tepkimeyle (tepkime 1),  $\text{H}_2\text{O}_2$  oluşum hızının yüksek olduğu durumlarda ise katalitik tepkimeyle (tepkime 2) hidrojen peroksiti suya dönüştürerek ortamdaki uzaklaştırır (64).



##### **2.2.5.1.3. Glutatyon Peroksidaz (GSH-px)**

Tetramerik yapıdaki dört selenyum atomu içeren sitozolik bir enzim olan GSH-px, hidrojenperoksidlerin indirgenmesini sağlar (62). Redükte hidroperoksid etkisiyle oluşan

ürünler glutatyon redüktazın katalizlediği reaksiyon ile tekrar glutatyona dönüşür. Fosfolipid hidroperoksid glutatyon peroksidaz monomerik selenyum atomu ihtiva eden sitozolik bir enzim olup membran fosfolipid hidroperoksidlerini, alkollere indirgemektedir. Membrana bağlı en önemli antioksidan olan vitamin E yetersizliğinde, membranın peroksidasyona karşı korunmasını sağlar (57,58). Ayrıca fagositik hücrelerde diğer antioksidanlarla birlikte solunum patlaması sırasında serbest radikal peroksidasyonu ile fagositik hücrelerde oluşabilecek zararı önler. Eritrositlerde de oksidatif strese karşı en etkili antioksidandır.

#### **2.2.5.1.4. Glutation-S-Transferazlar (GST)**

GST'lar Antioksidan aktiviteleri olan GST'lar iç içe geçmiş substrat özgüllüğüne sahip enzimlerdir. GST'lar üç sitozolik bir de mikrozomal olmak üzere dört ana grupta toplanırlar. GST'lar, araşidonik asid ve lineolat hidroperoksidleri, lipid peroksidlerine karşı Selenyum-bağımsız GSH peroksidaz aktivitesi göstererek savunma mekanizması oluştururlar (58).

GST'lar, tüm canlı türlerinde bulunurlar ve katalitik ve katalitik olmayan birçok fonksiyonları vardır. Hem detoksifikasyon hem de hücre içi bağlayıcı ve taşıyıcı rolleri vardır. Katalitik olarak; yabancı maddeleri glutatyondaki sisteine bağlayarak onların elektrofilik bölgelerini nötralize ederler. Oluşan bu GSH konjugatları bu yolla organizmadan uzaklaştırılabilir veya daha ileri metabolize olurlar. Bu, GST'ların mutajen, kanserojen ve diğer zararlı kimyasalların intrasellüler detoksifikasyonunda rolleri olduğunu gösterir (57). Metabolize edilemeyen lipofilik-hidrofobik pek çok bileşiği bağlamaları ise bu enzimlerin depo ve taşıma rolünü gösterir. Birçok pigment (bilirubin, hematin, bromsülfattalein, indosiyenin yeşili gibi), kolik asitler, steroid hormonlar, polisilik aromatik hidrokarbonlar bu proteinler tarafından bağlanıp taşınabilen maddelerdir (57,58).

#### **2.2.5.1.5. Mitokondrial Sitokrom Oksidaz**

Solunum zincirinin son enzimi olan sitokrom oksidaz,  $(4O_2^- + 4H + 4e^- \rightarrow 2H_2O)$  reaksiyonuyla süperoksidi detoksifiye eder. Fizyolojik koşullarda sürekli cereyan eden bu reaksiyonla yakıt maddelerinin oksidasyonu tamamlanır ve enerji üretimi sağlanır (65).

#### **2.2.5.1.6. Tiyoller (SH)**

Tiyol veya sülfhidril terimi, SH gruplarını ifade etmektedir ve sülfür metabolizması ürünleridir. Biyolojik açıdan; pK, redoks potansiyeli ve serbest radikal oluşturma kapasitesi, tiyol biyokimyasının önemli noktalarıdır. Oksijen ile karşılaştırıldığında, sülfürün daha düşük

elektronegativitesine karşın, S-H bağının dissosiyasyon enerjisi ve asiditesi alkollere göre daha az olmaktadır. Tiyoller, flavoproteinler, sitokromlar, askorbat, reaktif oksijen türleri, amino asitler gibi hücreiçi moleküllerle reaksiyon sonucu disülfidlere oksitlenirken, amino tiyollerin otooksidasyonu ise bir metal katalizöre ihtiyaç duymakta ve kararsız tiyol radikallerini meydana getirmektedir (65).

Hücrede birçok biyolojik, farmakolojik ve toksik reaksiyon, sinyal iletimi ile ilişkili olan tiyol-redoks değışiklikleri aracılığıyla gerçekleşmektedir. N-asetil sistein, penisilamin, merkaptopropionit glisin, dihidrolipoat ve kaptopril gibi geliştirilen bazı farmakolojik reaktif ajanların benzer spesifik özellikleri gözlenmiştir. Bazı sülfür içeren ajanlar, antioksidan özellikleri tedavide tercih nedenidir. Tiyoller, doku hasarını önlemek için proteinaz inhibitörlerinin oksidasyonunun baskılanmasında kullanılmaktadır ve okside olduklarında sülfidril grupları kalsiyum salınımına neden olurlar (65).

### **2.2.5.2. Enzimatik Olmayan Antioksidanlar**

#### **2.2.5.2.1. Askorbik Asit**

Askorbik asit, suda çözüne özelliği gösteren bir vitamin olmasına karşın lipit peroksidasyonunu başlatan radikallerin etkilerini yok ederek, lipitleri oksidasyona karşı korur. Antiproteazların oksidan maddeler ile inaktive olmasını engeller. E vitaminin rejenerasyonunda görev alarak tokoferoksil radikalının  $\alpha$ -tokoferole indirgenmesini sağlar ve böylece E vitamini ile birlikte LDL oksidasyonunu etkili bir şekilde engeller. Ayrıca fagositoz için de gereklidir. Bu vitaminin kemotaktik cevabı artırdığı saptanmıştır (66). Askorbik asit, antioksidan etkileri yanında organizmada ferri demiri ferro demire indirgeyerek hidrojen peroksitle etkileşmeye uygun olan süperoksit radikalının üretimine neden olur. Bu etkisi sebebiyle askorbik asit aynı zamanda pro-oksidan olarak kabul edilmektedir; fakat bu etkisi sadece düşük konsantrasyonlarda olup, yüksek konsantrasyonlarda oluşmamaktadır (66).

#### **2.2.5.2.2. $\beta$ -Karoten (Vitamin A ön maddesi)**

A vitamininin öncül molekülü olan  $\beta$ -karoten yağda çözünen bir antioksidan olarak serbest radikalleri biyolojik hedeflerle reaksiyona girmeden direkt olarak onları yakalayabilir. Aynı zamanda zincir kıran bir antioksidan olarak etki ederek de peroksit radikallerin oluşumunu engeller (89).

#### **2.2.5.2.3. Vitamin E ( $\alpha$ -Tokoferol)**

$\alpha$ -Tokoferol yağda çözünen ve zincir-kırıcı bir antioksidan olup en önemli görevi serbest oksijen radikallerine karşı membran lipidlerindeki yağ asitlerini korumaktır.

Mitokondri, endoplazmik retikulum ve plazma membran fosfolipitlerine yüksek affinite gösteren tokoferoller, peroksidasyona uğramış fenolik bir hidrojeni doymamış yağ asidindeki serbest peroksit radikaline transfer ederek serbest radikal zincir reaksiyonları kırılmasını gerçekleştirirler (49). Oluşan serbest  $\alpha$ -tokoferol radikali biyolojik olarak halen aktif olup bundan sonra yeni bir serbest peroksit radikaliyle reaksiyona girebilir. Kroman halkası ve yan zincir şeklindeki serbest olmayan radikal ürününe okside olan bu ürün glukuronik asit ile konjugasyona uğrayarak safra yoluyla atılır (66). Tokoferolün antioksidan etkisi yüksek oksijen konsantrasyonlarında fazla olduğundan oksijen konsantrasyonunun yüksekmolduğu sistemler olan eritrosit ve solunum sistemi membranlarında belirgindir (67).

#### **2.2.5.2.4. Polifenoller**

Fenoller, aromatik halkaya bağlı OH grubu içeren etkili antioksidanlardır, fakat diğer radikallere göre etkin değildirler (68).

#### **2.2.5.2.5. Transferin ve Laktoferrin**

Demiri bağlayarak lipid peroksidasyonu ve demirin katalizlediği reaksiyonlara katılımını durdurarak veya yavaşlatarak etkili olurlar (68).

#### **2.2.5.2.6. Seruloplazmin**

Akut faz proteini olan seruloplazmin oksijen radikal ara ürünleri salınmaksızın  $Fe^{+2}$ 'yi  $Fe^{+3}$ 'e oksitler, demir ve bakır bağımlı lipid peroksidasyonu inhibe eder. Daha az önemli olmakla birlikte süperoksit radikali ile de reaksiyona girer (68).

#### **2.2.5.2.7. Albümin**

Albümin bakırı kuvvetli demiri zayıf olarak bağlar. Albumine bağlı bakır, Fenton reaksiyonuna katılabilir fakat albumin yüzeyinde oluşacak olan OH radikali albumin tarafından temizlenerek radikalın serbestleşmesine izin vermez. Aynı zamanda myeloperoksidaz türevi bir oksidan olan HOCl'i hızlı bir şekilde temizler (68).

#### **2.2.5.2.8. Ürik Asit**

Demir ve bakır bağlama yeteneği, olan önemli bir antioksidandır. Ayrıca lipid peroksidasyonunu inhibe etme ve radikalleri temizleme görevi vardır (68).

#### **2.2.5.2.9. Bilirubin**

Hem katabolizması ile meydana gelen ve albumine bağlı olarak taşınan bir safra pigmentidir olup yağ asitlerini peroksidasyona karşı korur (68).

### 2.2.6. Böbrek ve Antioksidan Enzimler

Eksperimental çalışmalar oksijen radikallerinin evre, şiddet ve gelişim sürecinden bağımsız çeşitli böbrek hastalıklarında patofizyolojik öneme sahip oldukları gösterilmiştir. (Tablo 2.6.) Daha sonraları yapılan çalışmalarla benzer özellikler insan böbreğinde de görülmüştür (69). Böbrek dokusu veya idrarda oksidan hasar ürünlerinin saptanması yanında oksijen radikallerinin inhibitörleriyle koruyucu etkinin gösterilmesi bu ilişkiyi kanıtlamıştır.

Normal koşullarda böbreklerde oluşan ve doku hasarına yol açan oksidan radikaller, antioksidan savunma sistemleriyle temizlenirler. Böbrek hücreleri, nötrofilleri veya dolaşımdaki diğer hücreler başlıca oksijen radikallerinin kaynakları olabilir ve glomerüler mesangial hücreler kompleman 5b-9 membran kompleksleriyle reaksiyona girdiklerinde bunları sentezleyebilirler. Puromisin ile oluşturulan renal toksisite minimal lezyon hastalığıyla bazı olgularda da fokal segmental glomeruloskleroz ile benzerdir. Glomerülde ksantin oksidaz aktivitesi ve aldehid düzeyi (nonspesifik lipid peroksidasyon ürünü) artmıştır (70). SOD veya KAT enziminin dışarıdan uygulanmasıyla işlevsel ve yapısal iyileşme hızlandırılabilir. Bu antioksidan enzimlerin etkinliği iskemi-reperfüzyon hasarı gibi birçok deneysel çalışmada gösterilmiştir (66).

**Tablo 2.6.** Reaktif oksijen partiküllerinin patogenezinde rol oynadığı düşünülen böbrek hastalıkları

Glomerüler hastalıklar
Minimal lezyon hastalığı
Membranöz nefropati
Nötrofil infiltrasyonu sonucu gelişen hasarlar
Akut böbrek yetmezliği
Post - iskemik
Toksik (Cis- platinum, gentamisin, kontrast ilaçlar, myoglobini, hemoglobini, radyasyon, hemolitik-üremik sendrom)
Obstrüktif nefropati
Pyelonefrit

Endojen antioksidan enzimler, böbreklerin oksidan hasarına karşı gelişen en önemli savunma sistemidir. E vitamini ve selenyumdan fakir diyetin antioksidan aktivitede düşüşe neden olarak yoğun proteinüri ve GFR'de azalma yaptığı gösterilmiştir (71). Rabdomyolize bağlı gelişen akut böbrek yetmezliği oksidan stresin önemli rol aldığı bir tablodur. Dimetiltioüre veya desferrioksamin ile antioksidan savunma güçlendirilerek düşmüş GFR üzerine olumlu etki sağlanır (71, 72). Böylece oksidatif böbrek hasarında endojen antioksidan enzimlerin belirgin koruyucu etkisi gösterilmiştir. Minimal lezyon hastalığında kullanılan

glikokortikoidler glomerüler ayaksı çıkıntı kaybını ve glomerüler lipid peroksidasyon ürünlerinin oluşumunu azaltıp, antioksidan enzimleri arttırarak etki eder (66).

Renal antioksidan enzimlerin postnatal gelişim gösterdiği, SOD ve KAT enzimlerinin jukstamedüller bölge ve kortikal nefronlarda olduğu immünohistokimyasal olarak gösterilmiştir (73). Antioksidan enzimlerin aktivitesi biyolojik uyarıyla böbrek hücreleri ve diğer birçok hücrede artmaktadır (71).

Böbrekler oksidatif hasara uğradıktan sonra ortamdaki antioksidan enzimler lokal antioksidan savunma genlerinin aktivasyonu ile regüle edilirler (71). Sonuç olarak böbrekler, OS karşısında antioksidan savunma mekanizmasını kullanır ve bu savunma doğal veya farmakolojik ajanlarla güçlendirilebilir ve birçok hasara karşı yeni tedavi yaklaşımları araştırılmaktadır.

### **2.3. SDBY-Oksidatif Stres ve Antioksidan Savunma Sistemleri**

SDBY'nde böbrek fonksiyonlarında bozulma sonucu oluşan birçok patolojik mekanizma yanında serbest oksijen radikalleri üretiminde artış ve/veya antioksidan savunma sistemlerindeki zayıflama veya yetersizlikler de KBH'nın patogeneze katkıda bulunur (11,13,74-78). KBY hastalarında serbest oksijen radikalleri düzeylerinde artış ve antioksidan sistem aktivitelerinde azalma olduğu bildirilmiştir (77). Kronik böbrek yetmezlikli hastalarda renal antioksidan enzim sentezinin bozulması, demir tedavisi ve besin kısıtlamasına bağlı olarak selenyum ve glutatyon eksikliği oksidatif stresin nedenleri olarak ileri sürülmektedir (77). Üremide karbonil artışının karbonhidrat veya lipidlerin oksidatif stres sonucu artmış oksidasyona uygun şekilde detoksifiye edilmemesi reaktif türlerin oluşumuna dolayısıyla üremide komplikasyonlara yol açabildiği gösterilmiştir. Ayrıca, üremik hastalarda immün sistemin bozulmasında reaktif oksijen ürünleri de etkilidirler. Üremik hastalarda reaktif oksijen türlerinin üretimine sebep olan karboniller; glioksal, metilglioksal, 3-deoksi glikozun, dihidroaskorbat ve MDA'dır (34). Üremik hastalarda homosistein oksidatif H<sub>2</sub>O<sub>2</sub> üretimini arttırarak endotel hücrelerinde ve dolaşımdaki LDL'yi oksitler ve homosistein düzeylerindeki minimal yükselme bile serebrovasküler ve koroner kalp hastalıkları için risk faktörü olarak kabul edilmektedir (79).

#### **2.3.1. Hemodiyaliz ve Oksidatif Stres**

SDBY nedeniyle hemodiyalize giren hastalarda hemodiyaliz süresince, biyoyumsuz diyaliz membranı ile kanın direkt teması, eritrositlerin parçalanması, lökositlerin oksidatif

metabolizmasını arttırarak ve trombositlerin aktivasyonu sonucu enzimlerin, hem içeren proteinlerin ve geçiş metallerinin artmasıyla periferik damarların endotel hücrelerinden serbest oksijen radikallerin üretimine neden olmaktadır (21,74,80). Genellikle bu etkinin diyalizin ilk yarım saatinde zirve değerlere ulaştığı ancak diyaliz süresince devam ettiği saptanmıştır. Diyaliz membranının vücutla uyumsuzluğu sonucu aktif hale gelen lökosit ve trombositler mikroagregasyonlar oluşturur. Bu agregasyonlar aterom plağı oluşumuna katkıda bulunmaktadır (80). Ayrıca serum komponentlerinin diyalizör membran ile direkt teması alternatif kompleman sisteminin aktivasyonuna neden olur. Diğer taraftan sadece aktive komplemanların değil, IL-1, IL-6 ve TNF $\alpha$  gibi sitokinlerin de lökositlerden oksijen radikali üretimine yol açabileceği bildirilmiştir (81).

Son zamanlarda vücutta daha uyumlu sentetik membranlar üretilip kullanılması bu alanda önemli bir yenilik olmuştur. Bu membranlar klasik kullanımda olan selüloz membranlarına göre diyalizde daha az oksidatif olaya sebep olurlar (82). Ayrıca diyaliz membranlarının steril edildikten sonra tekrar kullanılması (reuse) ile membrana bağlı oksidatif stresin azaltıldığı gösterilmiştir (83).

Düzenli hemodiyalize giren hastaların kullanılan diyalizat da oksidatif stres için diğer bir sebep olabilmektedir. Bikarbonatlı diyalizat ile laktat içeren diyalizatların oksidatif stres oluturmaları ile ilgiliveriler çelişkilidir (84). İn vitro çalışmalarda laktatın lökosit apoptozisini artırdığı ve hücre içi tiol miktarını azalttığı saptanmıştır (85).

SDBY hastalarında sıkça kullanılan farmakolojik ajanlar da oksidatif strese sebep sebep olabilirler. Eritropoetin tedavisinin erken dönemlerinde uygun antioksidan savunma yoksa, lipit oksidasyonuna sebep olduğu belirtilerek eritropoetin tedavisi planlananlarda eşzamanlı olarak antioksidan olan E vitamini de önerilmiştir (86).

### **2.3.2. Periton Diyalizi ve Oksidatif Stres**

Sürekli Ayaktan Periton Diyalizi (SAPD)'de ise uygulama tekniği nedeni ile yabancı membran teması yoktur. Dolayısıyla periton diyalizi olgularında serbest oksijen radikali üretiminin hemodiyaliz grubuna göre daha düşük düzeylerde beklenebilir. Ancak, yapılan çalışmalarda GSH-px ve SOD aktivitesinin SAPD hastalarında hemodiyaliz hastalarına göre daha yüksek bulunmuştur, bu veri periton diyalizi hastalarının da oksidatif strese maruz kaldıklarını ortaya koymaktadır (21,87). Bununla birlikte SAPD'nde kullanılan membran nedeniyle hemodiyalizden daha fizyolojik olduğu, daha az lipid peroksidasyonun meydana geldiği, inflamasyonun daha az meydana geldiği ve aneminin SAPD hasta grubunda daha iyi kontrol edildiği bildirilmiştir (13,21). Yapılan çalışmalarda elde edilen ortak kanı; renal

replasman tedavilerinden olan SAPD ile HD karşılaştırıldığında antioksidan savunma sistemlerinin SAPD’de daha az etkilendikleri ve serbest oksijen radikallerinin üretiminin daha düşük düzeylerde saptanması nedeniyle SAPD'nin HD'ye göre daha fizyolojik olduğunu göstermektedir.

## **2.4. Oksidatif stres ve kardiyovasküler hastalıklar**

SDBY hastalarında aterosklerotik risk oluşturan faktörlerin başında yaş, sigara, diyabetes mellitus, hipertansiyon ve dislipidemi gibi geleneksel risk faktörleri gelmektedir. Ancak günümüzde geleneksel olmayan risk faktörlerinin de kardiyovasküler sistem üzerinde yadsınamaz etkileri saptanmıştır (14,88). Oksidanlar ve antioksidanlar arasındaki dengesizlik sonucu oksijenin kısmi indirgenmesiyle oluşan singlet oksijen, süperoksit radikali, hidrojen peroksit ve hidroksil radikali gibi serbest oksijen türleri birçok organda olduğu gibi kalp için de toksiktir (88). Serbest oksijen radikallerine karşı miyokardiyal savunma ya primer olarak intrasellüler SOD, KAT, GSH-Px ve GSH-redüktaz gibi antioksidanları meydana getirerek; ya sekonder savunma mekanizması olarak lipolitik ve proteolitik enzimleri (proteaz, fosfolipaz, vb.) sekrete ederek başa çıkmaya çalışır (88). Serbest oksijen radikali oluşumuna yol açan her olayın, endotelial proinflatuar sitokinlerin sentezlenmesine bağlı endotel disfonksiyonuna, miyokontraktıl fonksiyonların kaybına ve yapısal anormalliklere, katekolaminlerin otooksidasyonu sonucu kardiyak disfonksiyona neden olduğu gösterilmiştir (66,89). Oksidatif stres sonucu ortaya çıkan reaktif oksijen ürünleri (ROS) nükleik asit, lipid ve protein gibi makromoleküllerde değişikliklere yol açmaktadır. Okside-LDL gibi proaterojenik partiküllerin ortaya çıkmasına yol açtığı ileri sürülmektedir. Oksidatif süreç sonucu endotel disfonksiyonu, ateroskleroz, hipertansiyon, koroner arter hastalıkları, kalp yetmezliği, kardiyomiyopati gibi kardiyovasküler patolojiler meydana gelebilmektedir (14,88,89).

### **2.4.1. Oksidatif stres ve ekokardiyografik indeksler**

Serbest oksijen radikalleri, membran lipid peroksidasyonu ve proteolizis yaparak miyokardiyal kontraktileti azaltır. Miyokardiyal kasılmanın azalmış olması veya yetersiz hale gelmesi kalp yetersizliği, sol ventrikül hipertrofisi ve kardiyomiyopatinin en genel özelliklerinden biridir. Serbest radikallerin kalp yetersizliğinde arttığı ve mortalite ile yakın ilişkili olduğu ileri sürülmüştür. Kardiyomiyopatinin tanı ve takibinde yaygın olarak kullanılan ekokardiyografik analizler; kalp kası fonksiyon bozukluğuna yol açarak, kardiyak

fonksiyonlarda bozulmayı artırabilen son dönem böbrek yetersizliği gibi oksidatif stres yükü artmış olan hastalarda kullanımı hastalığın erken tanı ve etkin tedavi sunabilir (14,90).

### **3. MATERYAL VE METOD**

#### **3.1. Hasta ve Kontrol Grupları**

##### **3.1.1. Hasta Grubu**

Dicle Üniversitesi Tıp Fakültesi Süleyman Demirel Diyaliz Merkezi'nde takip edilen, en az 6 aydır diyaliz tedavisi altında olan toplam 39 SAPD ve 32 HD hastası çalışmaya alındı. Çalışma çapraz-kesitsel bir çalışma olarak planlandı ve iki aşamalı bir plan dahilinde gerçekleştirildi. Birinci aşamada hasta ve kontrol grubu oluşturuldu. Bu gruplar biyokimyasal ve oksidatif stres parametreleri yönünden değerlendirildi. İkinci aşamada ise diyaliz hastaları değerlendirildi. Hastalar tedavi modalitelerine göre hemodiyaliz ve periton diyalizi alt gruplarına ayrılarak klinik, hematolojik, biyokimyasal ve oksidatif stres parametreleri açısından değerlendirildi ve oksidatif stres parametrelerinin ekokardiyografik indekler üzerindeki etkileri incelendi. Diabetes Mellitus, kronik infeksiyon ve inflamasyonu bulunan (tüberküloz, romatoid artrit, gibi), iskemik kalp hastalığı, konjestif kalp yetersizliği olan ve antihipertansif kullanan hastalar çalışma dışı bırakıldı. Tüm hastalar çalışmanın kapsamı hakkında bilgilendirildi ve hastalardan bilgilendirilmiş olur alındı.

##### **3.1.2. Kontrol Grubu**

Dicle Üniversitesi Tıp Fakültesi Hastanesi'nde çalışan yaş grubu uyumlu, kan basıncı normal olan, sigara ve alkol kullanma öyküsü olmayan, kalp hastalığı ve kalp hastalığı için herhangi bir girişim öyküsü olmayan, nonobez ve son 15 günde herhangi bir ilaç almamış olan sağlıklı gönüllülerden seçildi.

#### **3.2. Örneklerin Hazırlanması**

Kan örnekleri 12 saatlik açlığı takiben HD hastalarında diyaliz seansından önce, SAPD hastalarında ilk değişim yapılmadan hemen önce antekubital venden alındı. Oksidatif stres parametreleri ve serum biyokimyası çalışılmak üzere iki adet düz biyokimya tüpü, eritrosit SOD ve GSH-px için eritrosit paketi hazırlanmak üzere K-EDTA içeren tam kan tüpü kullanıldı. Örnekler oda sıcaklığında 3000 devirde 15 dakika santrifüj edildi. Ayrılan serum ve eritrositler oksidatif stres parametrelerini çalışmak üzere -80 °C'de saklanırken, rutin biyokimyasal incelemeler Dicle Üniversitesi Tıp Fakültesi Merkez Laboratuvarında yapıldı. Oksidatif stres parametreleri soğuk zincire uygun şekilde transfer edilerek Harran Üniversitesi Tıp Fakültesi Biyokimya Anabilim Dalı Araştırma Laboratuvarında çalışıldı.

### 3.3. Yöntemler

#### 3.3.1. Malondialdehid (MDA)

##### Reaktifler:

**DETBA çözeltisi:** 10mmol/L 1,3-diethylthiobarbitirik asid 75 mol/L fosfat tamponu (pH=3) içerisinde çözünerek hazırlandı.

##### Prensip

Lipit peroksidasyonunun sekonder ürünü olan malondialdehid thiobarbituric ile asit ortamda 97° C'de reaksiyonu sonunda pembe renk oluşmaktadır. Oluşan pembe rengin florometrik olarak ölçümüne (Eks:525nm, Em:547nm) dayanan bir metoddur.

##### Yöntemin uygulanışı

25 µl plazma 0,5 ml DETBA çözeltisi içerisinde karıştırılıp 96°C'de bir saat inkübasyona bırakıldı. Örnekler 5 dakika buz banyosunda bırakıldıktan sonra 2,5 ml n-bütanol eklendi. Karışım vortekslenerek 4 C° de 10 dakika santrifüj edildi ve süpernatant alınıp florometrede okutuldu. (Ekstasyon = 539 ve emisyon = 553) Standart olarak tetraeoksipropan kullanıldı. Sonuçlar mol/L olarak verildi (91,92).

#### 3.3.2. Eritrosit Süperoksit Dismutaz Aktivitesi (SOD)

Eritrosit SOD aktivitesi Randox Lab. Ransod® (Kat. No. SD 125) ticari kiti kullanılarak ölçülmüştür.

##### Reaktifler:

##### 1-Substrat

- Ksantin	0.05 mmol/L
- I.N.T.	0.025 mmol/L

##### 2-Tampon

- CAPS	40 mmol/l, pH 10.2
- EDTA	0.94 mmol/l

##### 3-Ksantin Oksidaz

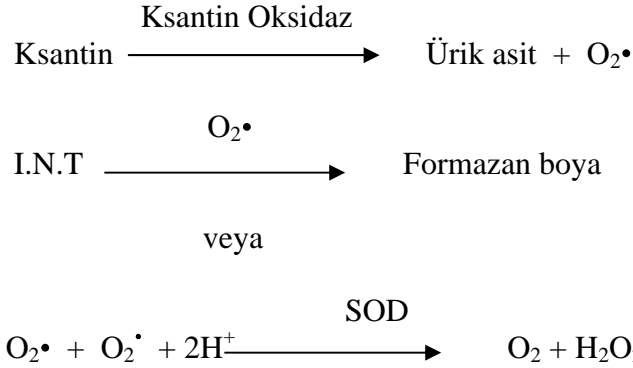
80 U/l

##### 4-Standard

##### Çalışma prensibi ve İşlemler:

Bu yöntemde ksantin ve ksantin oksidaz kullanılarak süperoksit radikali oluşturulur. Oluşan bu süperoksit radikali, 2-(4-iodophenyl)-3-(4-nitrophenol)-5-phenyltetrazolium klorid'i (I.N.T.) 505 nm'de absorban veren ve kırmızı boyanan formazana dönüştürür. SOD

aktivitesi 3 dakikalık süre içinde bu reaksiyonun inhibisyonunun derecesine bağlı olarak ölçülür.



Eritrositler soğuk distile su ile 1/200 oranında sulandırılarak hemolizat hazırlandı. 50 µl hemolizat üzerine substrat karışımından 1.7 ml ilave edilip karıştırıldı. Ksantin oksidaz ayırıcından 0.25 ml konuldu ve karıştırıldı. 30 saniye sonra başlangıç absorbansı 505 nm'de ölçüldü. Zaman ayarlandı ve 3 dakika sonra aynı dalga boyunda son absorbans okundu. Absorbans farkları 3'e bölünerek  $\Delta A_T/dk$  bulundu. Örneği içermeyen ayıraç körünün absorbansı ( $\Delta A_B/dk$ ), numunelerin absorbanslarından çıkarıldı.

$100 - (\Delta A_T/dk - \Delta A_B/dk)$  formülü kullanılarak enzimin yüzde (%) inhibisyon değeri bulundu. Standart eğriden U/l cinsinden değerlendirildi. Dilüsyon faktörü ile çarpıldı. Bulunan değer eritrosit gHb'e oranlandı ve U/gHb cinsinden ifade edildi. Hemoglobin ölçümler siyanmethemoglobin yöntemiyle yapıldı (93).

Absorbans ölçümleri Jasco marka V-530 model UV/VIS spektrofotometrede yapıldı.

**Dalga Boyu:** 340 nm, Işık yolu:1 cm, Isı: 37 °C, Okuma: Havaya karşı

### 3.3.3. Glutation peroxidase (GSH-px)

İndirgenmiş Glutasyon varlığında lipit peroksidazları ve hidrojen peroksidi detoksifikasyona uğratan enzimdir. Koenzimi Selenyumdur (Se).

**Prensip:** Paglia Valentine'nin substrat olarak hidrojen peroksiti kullandığı yöntemin bir modifikasyonu enzimatik-UV Ransel kitleri (Katalog no: RS 504, Randox, Ireland) kullanıldı. Metodun temeli, Gpx aktivitesi ile ortamda bulunan NADPH'ın uzaklaştırılmasının 340 nm'de absorbansın azalmasının ölçümüne dayanmaktadır. Deney ortamında redükte glutasyon, NaN<sub>3</sub> (sodyum azit), glutasyon redüktaz, NADPH ve en son substrat olarak H<sub>2</sub>O<sub>2</sub> vardır. Enzim tarafından ortamdaki uzaklaştırılan H<sub>2</sub>O<sub>2</sub> başına NADPH → NADP döngüsü gerçekleşmektedir. Sonuçta bire bir etkileşim söz konusudur. O halde enzim aktivitesi ile birim zamanda yaklaşık NADP oluşumu absorbans azalması ile doğru orantılıdır (94).

**Yöntem:** Eritrositlerdeki GSH-Px aktivitesi modifiye edilen Paglia ve Valentine (94) metodu ile ölçüldü. Enzim aktivitesi ölçümünde, H<sub>2</sub>O<sub>2</sub> substrat olarak kullanıldı ve GSH-px aktivitesi ile orantılı olarak azalan NADPH konsantrasyonunun absorbanı 340nm dalga boyunda spektrofotometrik olarak saptandı. Sonuçlar U/g Hb olarak verildi. Total Hb miktarı cyanmethemoglobin tayini ile g/dl cinsinden saptandı

### **3.4. Ekokardiyografik Analizler:**

Ekokardiyografik indeksler Hewlett-Packard Sonos 4500<sup>®</sup> Echocardiography (USA) System cihazı ile transtorasik olarak değerlendirildi. Hastalar sol lateral dekübit pozisyonunda olacak şekilde incelenip, parasternal uzun, kısa aks, apikal dört boşluk, beş boşluk görüntüleri eşliğinde iki boyutlu, M Mode, C- Doppler ve akım doppleri kullanılarak ölçümler yapıldı. Amerikan Ekokardiyografi Birliği'nin önerileri doğrultusunda; tüm ekolar aynı kişi tarafından ve sirkadyen değişikliklerin etkilerini ortadan kaldırmak için gün ortasında yapıldı. M-mod ekokardiyografi ile diyaliz seansının sonunda Ejeksiyon fraksiyon (EF), interventriküler septum çapı (IVSD), sol ventrikül arka duvar çapı (LVPWd) ve sol atriyum çapı (LAd) ölçülerek kaydedildi.

### **3.5.1. İstatistiksel Analizler**

İstatistiksel analizler SPSS 13.0 PC ortamında yapıldı. Bağımsız değişkenler student's t-test, bağımlı değişkenler lineer regresyon yöntemleri ve değişkenler arasındaki ilişki pearson's korelasyon analizi ile değerlendirildi. Veriler ortalama  $\pm$  SD olarak gösterildi.  $p < 0,05$  anlamlı kabul edildi.

#### 4. BULGULAR

Çalışmaya hemodiyaliz grubu (n = 32), sürekli ayaktan periton diyaliz grubu (n = 39) ve kontrol grubundan oluşan (n=30) toplam 101 birey alındı. SDBY'nin gruplara göre etyolojik dağılımı **tablo 4.1.**'de verildi. Hastaların ve kontrol grubunun demografik, klinik ve laboratuvar özellikleri karşılaştırıldı. Özellikler **tablo 4.2.**'de verildi.

**Tablo 4.1.** Hasta popülasyonumuzun etyolojik dağılım

Etyoloji	Olgu (n)	Yüzde (%)
Hipertansiyon	20	28.2
Kronik Glomerulonefrit	16	22.5
Kronik tubulointerstisyel nefrit	7	9.8
Kistik Böbrek hastalığı	6	8.5
Ürolojik Hadise	4	5.6
Amiloidoz	3	4.2
Vezikoureteral reflü	2	2.8
Diğerleri	4	5.6
Nedeni Bilinmeyen	9	12.7
<b>Toplam</b>	<b>71</b>	<b>99.9</b>

**Tablo 4.2.** Hastaların ve kontrol grubunun demografik ve laboratuvar özellikleri

Parametre	Hasta grubu (n=71)	Kontrol grubu (n=30)	p
Yaş (yıl)	40.9±14.0	38.0±10.5	0.389
Cins (E/K)	34/37	14/16	0.983
BMI (kg/m <sup>2</sup> )	21.9±4.3	24.3±3.7	<b>0.025</b>
SKB (mmHg)	136.6±28.2	116.6±12.3	<b>0.002</b>
DKB (mmHg)	83.9±13.6	77.1±9.0	<b>0.035</b>
Glukoz (mg/dl)	104.3±49.9	93.1±11.8	0.314
Na (mg/dl)	139.5±3.5	139.8±2.2	0.791
K (mg/dl)	4.8±1.0	4.1±0.2	<b>0.003</b>
Ca (mg/dl)	9.3±1.2	9.3±0.3	0.901
P (mg/dl)	5.9±2.0	3.7±0.5	<b>&lt;0.001</b>
CaXP (mg <sup>2</sup> /dl <sup>2</sup> )	55.2±19.2	34.9±4.9	<b>&lt;0.001</b>
PTH (pg/ml)	382.6±386.9	49.5±19.1	<b>&lt;0.001</b>
Hemoglobin (g/dl)	10.4±1.7	14.4±1.2	<b>&lt;0.001</b>
Hematokrit (%)	31.0±5.0	42.1±3.2	<b>&lt;0.001</b>
Ferritin (ng/ml)	1157.2±1641.7	100.5±104.4	<b>0.004</b>
Albümin (g/dl)	3.3±0.5	4.3±0.2	<b>&lt;0.001</b>
CRP (mg/dl)	13.5±29.4	3.4±0.4	0.119
Fibrinojen (mg/dl)	516.7±166.7	250.9±52.4	<b>&lt;0.001</b>
Ürik Asit (mg/dl)	7.8±8.9	3.7±1.2	<b>0.040</b>
Total Kolesterol (mg/dl)	185.6±56.6	171.7±36.7	0.292
Trigliserid (mg/dl)	185.8±139.4	140.1±97.1	0.164
LDL-K (mg/dl)	111.9±38.1	97.9±29.2	0.126
HDL-K (mg/dl)	38.6±12.0	45.9±10.4	<b>0.014</b>

Hasta grubu ile kontrol grubu arasında yaş, cins, glukoz, Na, Ca, total kolesterol, trigliserid ve LDL-kolesterol arasında farklılık saptanmazken diğer parametreler açısından istatistiksel anlamlılık vardı.

Çalışmanın başlangıcında HD ve SAPD grubu olarak ikiye ayrıldı. Her iki grup arasında demografik, klinik ve laboratuvar özellikleri karşılaştırıldı. Hasta gruplarının çalışma başlangıcı demografik, klinik ve laboratuvar özellikleri **tablo 4.3.**'te gösterildi.

**Tablo 4.3.** Hemodiyaliz ve sürekli ayaktan periton diyaliz hastalarının demografik ve biyokimyasal özellikleri

Parametreler	SAPD (n=39)	HD (n=32)	P
Cins (E / K)	17/22	17/15	0.424
Yaş (yıl)	38.9±13.0	43.4±15.0	0.183
VKI (kg/m <sup>2</sup> )	22.3±3.8	21.4±4.9	0.386
Kt/V	1.87±0.13	1.68±0.52	-
SKB (mmHg)	136.6±32.1	136.5±23.0	0.988
DKB (mmHg)	85.6±13.7	81.8±13.5	0.251
Glukoz (mg/dL)	118.6±62.7	87.7±17.1	<b>0.010</b>
Na (mEq/L)	139.2±3.6	139.9±3.4	0.419
K (mEq/L)	4.5±0.9	5.1±1.0	<b>0.014</b>
Ca (mg/dL)	9.5±1.2	9.1±1.1	0.108
P (mg/dL)	5.2±1.6	6.7±2.0	<b>0.002</b>
PTH (pg/ml)	383.9±75.5	380.9±45.0	0.974
Ca x P (mg <sup>2</sup> /dl <sup>2</sup> )	50.9±20.1	60.5±16.9	<b>0.036</b>
Hemoglobin (g/dL)	10.6±1.9	10.2±1.4	0.387
Ferritin (ng/ml)	999.9±630.8	1349.0±2351.4	0.377
Albumin (g/dL)	3.1±0.6	3.5±0.5	<b>0.009</b>
CRP (mg/dl)	14.6±5.2	12.2±4.4	0.735
Fibrinojen (mg/dl)	587.0±174.9	442.0±121.6	<b>0.0001</b>
T.Kolesterol (mg/dl)	200.7±61.1	167.2±44.4	<b>0.012</b>
Trigliserid (mg/dl)	186.1±27.1	185.5±16.4	0.986
LDL-kolesterol (mg/dl)	121.3±37.5	100.3±36.3	<b>0.020</b>
HDL-kolesterol (mg/dl)	43.9±12.7	32.1±6.9	<b>&lt; 0.001</b>

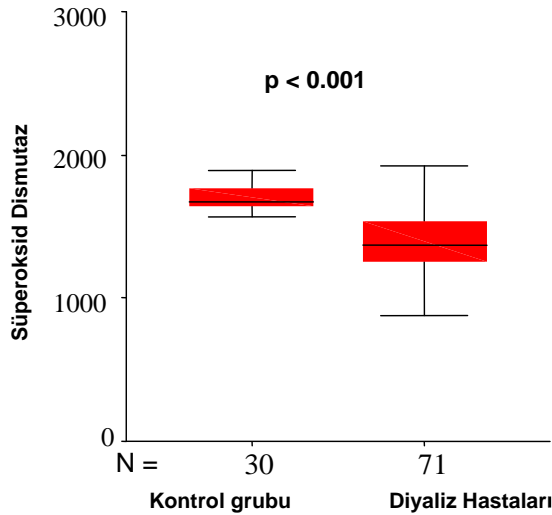
Her iki grup (HD ve SAPD hasta grupları) arasında yaş, cins, vücut kitle indeksi, kan basıncı, sodyum, hemoglobin, ferritin, kalsiyum, paratiroid hormon, C-reaktif protein ve trigliserid açısından anlamlı fark saptanmadı. HD ve SAPD arasında biyokimyasal parametrelerden fosfor (p = 0.002), kalsiyum fosfor çarpımı (Ca x P) (p = 0.036), albumin (p = 0.009) ve HDL-kolesterol (p < 0.001) SAPD hastalarına göre HD hastalarında daha yüksek

idi. Glukoz ( $p = 0.010$ ), potasyum ( $p = 0.002$ ), total kolesterol ( $p = 0.012$ ), LDL-kolesterol ( $p = 0.020$ ) ise SAPD grubunda HD grubundan daha yüksek bulundu.

Yapılan karşılaştırmada pro-oksidan olarak bakılan MDA ve antioksidan parametrelerden GSH-px hasta grubu ile kontrol grubu arasında anlamlı fark bulunmazken (sırasıyla  $p = 0.202$  ve  $P = 0.456$ ) antioksidan olarak bakılan eritrosit SOD parametrelerinde hasta grubu ile kontrol grubu arasında istatistiksel olarak anlamlı farklılık mevcuttu ( $p < 0.001$ ) (şekil 4.1.). Hasta ve sağlıklı grubun pro-oksidan ve antioksidan parametreleri **tablo 4.4**'te karşılaştırıldı.

**Tablo 4.4.** Hastaların ve kontrol grubunun pro-oksidan ve antioksidan parametreleri

Parametre	Hasta Grubu (n=71)	Kontrol Grubu (n=30)	p
MDA ( $\mu\text{mol/L}$ )	$5.9 \pm 2.4$	$5.1 \pm 1.8$	0.202
GSH-px (U/dL)	$65.5 \pm 3.4$	$71.0 \pm 28.6$	0.456
SOD (U/gHb)	$1391.6 \pm 252.9$	$1730.4 \pm 228.4$	<b>&lt;0.001</b>



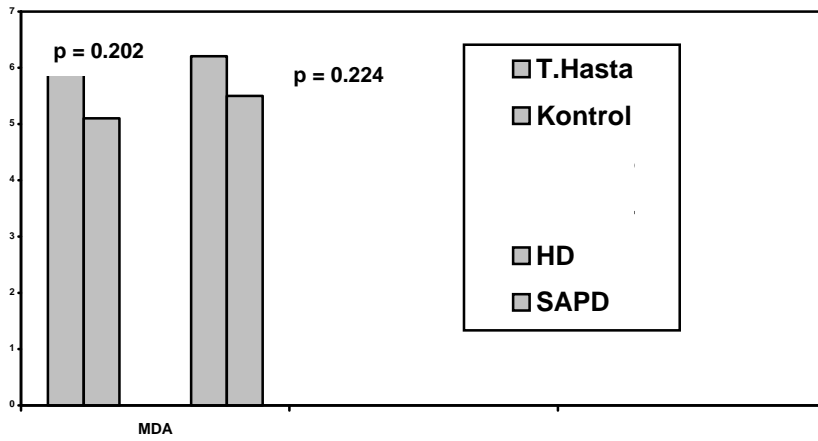
**Şekil 4.1.** Diyaliz hastalarında ve sağlıklı kontrol grubunda SOD seviyesinin karşılaştırması

Tüm hastalar tedavi gördükleri diyaliz modalitesine göre gruplara ayrılarak bakılan MDA ( $p = 0.224$ ) ve GSH-px ( $p = 0.425$ ) değerlerinde iki grup arasında istatistiksel anlamlılık saptanmadı. Gruplar arasında SOD yönünden istatistiksel farklılık tespit edildi ( $p = 0.039$ ). Ayrıca, **tablo 4.5.** ve **şekil 4.2.**, **şekil 4.3.** ve **şekil 4.4.**'de izleneceği üzere pro-oksidan (MDA) ve antioksidan (GSH-px) parametrelerin seviyelerinin oksidatif stres yapıcı etkileri

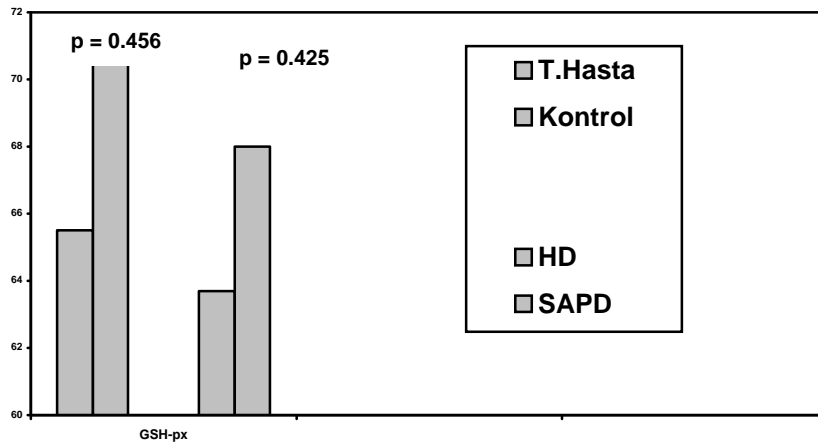
açısından, HD hastalarına kıyasla SAPD grubunda, sonuçlar istatistiksel olarak anlamlı olmazsa bile daha iyi bulundu.

**Tablo 4.5.** Hemodiyaliz ve periton diyaliz hastalarının oksidatif stres ve ekokardiyografik bulguları

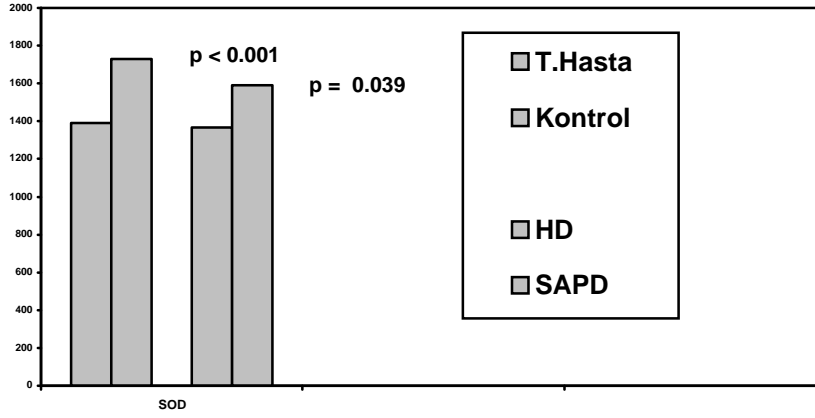
Parametreler	HD (n=32)	SAPD (n=39)	p
MDA	6.2±2.8	5.5±1.9	0.224
GSH-px	63.7±8.0	68.0±41.8	0.425
SOD	1589.7±274.0	1366.8±234.8	<b>0.039</b>
EF	63.1±6.5	62.0±3.3	0.373
IVSD	1.18±0.18	1.20±0.22	0.718
LVPWd	1.33±0.20	1.18±0.22	0.378
LAd	3.3±0.5	3.4±0.5	0.492



**Şekil 4.2.** Malonildialdehit seviyelerine göre HD, SAPD ve kontrol gruplarının karşılaştırılması.



**Şekil 4.3.** Glutasyon peroksidaz seviyelerine göre HD, SAPD ve kontrol gruplarının karşılaştırılması.



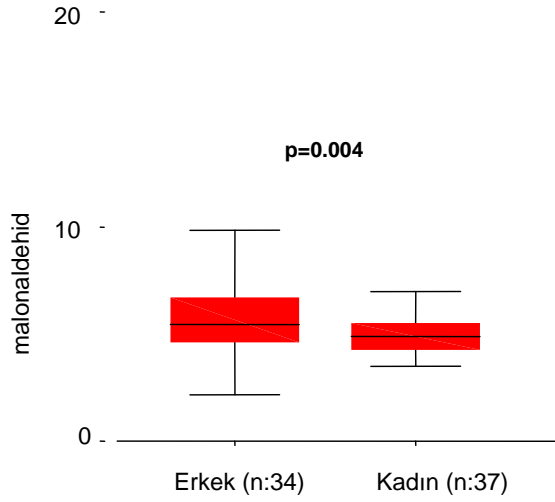
Şekil 4.4. Superoksit bismutaz seviyelerine HD, SAPD ve kontrol gruplarının karşılaştırılması.

Oksidatif stres parametreleri ile ekokardiyografik indeksler karşılaştırıldığında serum GSH-px ve SOD seviyeleri açısından anlamlı istatistiksel bir fark saptanmadı. MDA ile EF arasında olumsuz bir ilişki ( $r = -0.380$ ,  $p = 0.001$ ) saptandı. SOD ile sistolik kan basıncı ( $r = -0.265$ ,  $p = 0.011$ ), diastolik kan basıncı ( $r = -0.230$ ,  $p = 0.028$ ), ve biyokimyasal parametrelerden P ( $r = -0.327$ ,  $p = 0.001$ ), PTH ( $r = -0.259$ ,  $p = 0.013$ ), CRP ( $r = -0.235$ ,  $p = 0.024$ ), fibrinogen ( $r = -0.342$ ,  $p = 0.001$ ), total kolesterol ( $r = -0.249$ ,  $p = 0.017$ ) arasında negatif korelasyon vardı. Veriler **tablo 4.6**'da gösterildi. SOD ile hemoglobin ( $r = 0.414$ ,  $p < 0.001$ ) ve albumin ( $r = 0.367$ ,  $p < 0.001$ ) arasında olumlu bir korelasyon tespit edildi.

Tablo 4.6. Pearson's korelasyon sonuçları		
	<b>r</b>	<b>p</b>
MDA & EF	- 0.380	0.001
SOD & SKB	- 0.265	0.011
SOD & DKB	- 0.230	0.028
SOD & P	-0.327	0.001
SOD & PTH	-0.259	0.013
SOD & CRP	-0.235	0.024
SOD & Fibrinojen	-0.342	0.001
SOD & T. Kolesterol	-0.249	0.017

MDA bağımsız olarak yaş ( $\beta = -0.258$ ,  $p = 0.035$ ), erkek cinsiyet ( $\beta = -0.312$ ,  $p = 0.004$ ) korelasyon göstermekteydi (Şekil 4.5.). Ayrıca çalışma kapsamında incelenen pro-oksidan ve antioksidan parametrelerde ekokardiyografik indekslerle anlamlı ilişki gösteren tek

parametre malonildialdehit idi ve kardiyak parametrelerden EF ( $\beta = -0.461$ ,  $p < 0.001$ ) ile ilişkili bulundu. Antioksidanların (GSH-px ve SOD) kardiyak parametrelerle herhangi bir korelasyonu saptanmadı.



**Şekil 4.5.** Erkek ve kadın diyaliz hastalarında Malondialdehid seviyeleri.

Lineer regresyon analizinde; malonildialdehit ile tüm kardiyak parametreler birlikte değerlendirildiğinde; bağımlı değişken olarak malondialdehit bağımsız değişken olarak ekokardiyografik indekslerden EF, LAd, IVSd ve LVPWd ile pozitif yönde etkileşmektedir ( $r = 0.189$  ve  $p = 0.007$ ). Diğer oksidatif stres parametreleri ile ekokardiyografik indeksler arasında herhangi bir korelasyon saptanmadı.

## 5. TARTIŞMA

Son dönem böbrek yetmezliğinde prematür ateroskleroz sık görülmektedir. Bu durum, SDBY hasta populasyonunda erken morbidite ve mortalitenin en sık nedeni olan iskemik kalp hastalıklarına neden olmaktadır. Genellikle aterosklerotik zeminde gelişen bu süreçte normal populasyonda aterosklerotik kalp hastalığı için risk oluşturan yaş, cins, diabetes mellitus, dislipidemi, hipertansiyon, sigara içimi gibi geleneksel faktörlerin yanı sıra aşırı sıvı yükü, anemi, Ca – P metabolizması bozukluğu (sekonder hiperparatiroidi), hiperhomosisteinemi, kronik inflamasyon gibi geleneksel olmayan risk faktörleri rol oynamaktadır (95). Son birkaç yıldır bu geleneksel olmayan risk faktörlerinden olan oksidatif stresin katkısı önem kazanmıştır. Aterosklerozun erken belirteci olarak kabul edilen karotis arter intima media kalınlığı ile oksidatif stres arasında birlikteliğin saptanması (95,96), aterosklerotik kalp hastalıkları için bağımsız bir risk faktörü olan C-reaktif protein (CRP) ile oksidatif stres ilişkisi (97) ve aterosklerozu oluşturan köpük hücrelerinde okside-LDL kolesterol birikimlerinin gösterilmiş olması (4) oksidatif stresin, erken ateroskleroz oluşumunun etyopatogenezinde önemli bir rol oynadığı ileri sürülmesine neden olmuştur (11,12,96-99).

Geleneksel olmayan risk faktörlerinden prototip olarak CRP ile gösterilen artmış inflamasyon kadar, artmış oksidatif stres yükü de yüksek üremik kardiyovasküler risk oluşum ve progresyonunda önemli rol oynamaktadır (95). Yapılan çalışmalarda inflamasyon ile artmış oksidatif stres yükü arasında pozitif bir korelasyonun bulunduğunu ortaya koymuştur (66,97). Ayrıca, anemi ve  $\beta_2$  mikroglobulin amiloidozu gibi patolojilerin oluşumunda, progresyonunda ve komplikasyonlarının gelişmesinde katkıda bulunmaktadır (100,101).

Oksidatif stres fizyolojik şartlarda dengelenmiş olan pro-oksidan/anti-oksidan sistemlerinin ya pro-oksidan üretiminde artış veya anti-oksidan sisteminde azalış veya her iki durumun bir arada olduğu pro-oksidan lehine dönmesi ve doku harabiyeti ile sonuçlanabilen durumdur (102). Serbest radikaller ve pro-oksidanlar her zaman zararlı olmayıp, tüm organizmalarda serbest radikal oluşumu ve oksidasyon birçok biyokimyasal reaksiyonda yer almaktadır (74,103,104). SDBY, sebep-sonuç ilişkisi tam olarak aydınlatılmayan oksidatif stres ile seyreden hastalıklardan birisidir. SDBY’nde oksidatif stres olasılıkla multifaktöryel olarak gelişmektedir. Bunlar; oksidatif stres parametrelerinin klirenslerinde azalma, biyouyumsuz membran kullanımı, diyalizat reaksiyonları, anti-oksidan madde üretiminde azalma, özellikle oksidatif stres için model kabul edilen hemodiyaliz işleminin bizzat kendisi ve oksidatif stresi presipite eden demir gibi bazı tedavilerin bu hastalarda sıkça kullanılması gibi nedenlerle artmış oksidatif stres yükü saptanır (74,95,101).

Oksidatif stres yükünün diyaliz hastalarında ateroskleroz dışında kardiyovasküler hastalıklara neden olabileceği iddia edilmektedir. Örneğin diyaliz kardiyomyopatisinde selenyum eksikliğine bağlı olabileceği düşünülmektedir (105). İster aterosklerotik zeminde olsun isterse aterosklerotik olmayan zeminde gelişsin diyaliz hastalarında kardiyovasküler patolojileri değerlendirmede yaygın olarak ekokardiyografik incelemeler yapılmaktadır. National Kidney Foundation Kidney Disease Outcomes Quality Initiative (NKF/DOQI) kılavuzlarında SDBY'nin başlangıç değerlendirilmesi ve periyodik takibi için ekokardiyografi önerilmektedir (17). Yapılan çalışmalarda oksidatif stresin ekokardiyografik parametreler üzerinde bir takım değişikliklere neden olabileceğini ortaya koymuştur (106).

Renal replasman tedavisi olarak hemodiyaliz uygulanan hastalarda oksidatif stres parametrelerinden pro-oksidanlar yüksek, antioksidanlar ise düşük oranlarda saptanmıştır. HD kaynağı biyoyumsuz membran ve diyalizat kullanımı ile bunların aktive ettiği polimorf nüveli lökositlerdir (87,106-109). Polimorf nüveli lökositlerin (PMNL) aktivasyonu ile meydana gelen solunum patlamasında ortaya çıkan enzim ve reaktif ürünlerin [(NADPH oksidaz, süperoksit dismutaz (SOD), nitrik okit sentaz (NOS) ve myeloperoksidaz (MPO), süperoksit anyonu ( $O_2^{\bullet-}$ ), hidrojen peroksit ( $H_2O_2$ ), nitrik oksit (NO) gibi reaktif ürünlerin)] ve alternatif kompleman yolu aktivasyonu, hücrelerin hasarlanmasına neden olmaktadır (82,87).

KBH da bozulan lipid peroksidasyonu, endotel disfonksiyonu, artmış protein modifikasyonu sonucu artmış oksidatif stres yükü mevcuttur. Lipid peroksidasyonun yansıması olarak plazma MDA yüksekliği ile değerlendirilebilen bu durum (75) çalışmamızda diyaliz hastalarında kontrol grubuna kıyasla istatistiksel olarak anlamlı olmayan artmış değerlerde saptandı ( $p = 0.202$ ). Benzer durum tüm hastalar tedavi gördükleri diyaliz modalitesine göre gruplara ayrılarak bakılan MDA değerlerinde de SAPD hastalarında daha iyi olmakla birlikte, istatistiksel anlamlılık saptanmadı ( $p = 0.224$ ).

Plazma GSH-px, eritrositler dışında esas olarak renal proksimal tubulus hücrelerinde sekrete edilir. Antioksidan etkili bir enzim olan GSH-Px, plazma antioksidan savunma sisteminde kilit rol oynamaktadır (109). Kronik böbrek etmezliği hastalarında böbrek fonksiyonlarının yetersizliği nedeniyle GSH-px sentezinin azaldığı gösterilmiştir (110). Çalışmamızda kontrol grubuna göre diyaliz hastalarında ( $p = 0.456$ ), SAPD hastalarına göre HD hastalarında ( $p=0.425$ ) istatistiksel olarak anlamlı olmayan GSH-px düzeylerinde azalma tespit edildi. Bu konudaki veriler çelişkili olmakla birlikte çoğu çalışma çalışmamızın bulgularını destekler niteliktedir (21,83,111,112).

Olgularımızın kontrol grupları ile kıyasladığımızda; antioksidan savunma sistemi parametrelerinden eritrosit SOD değerleri diyaliz hastalarında anlamlı olarak düşük bulundu ( $p < 0.001$ ). Aynı istatistiksel anlamlılık HD ve SAPD hasta grupları arasında mevcut idi SAPD grubunda eritrosit SOD düzeyleri anlamlı olarak yüksek bulundu ( $p = 0.039$ ). Çalışmamızda literatürde genellikle SOD ile paralellik gösteren diğer bir antioksidan enzim olan GSH-px hem kontrol grubu ile hasta grubu arasında hem de HD ve SAPD arasında anlamlılık göstermemekteydi. Benzer veriler bazı çalışmalarda da gözlenmiştir (113).

Yapılan çalışmalarda HD hastalarında biyoyumlu membran kullanımının hem inflamatuvar hem de oksidatif stres parametrelerinin oluşumunu inhibe ettiği gösterilmiştir (114). Biasioli S ve ark yaptıkları çalışmada diyaliz hastalarında OS'in arttığını ve Cuprofan membranın bunu daha da arttırdığını göstermişlerdir (115). Ayrıca oksidatif stres ile ilişkili klinik sorunların etkin bir şekilde tedavi edilmeleri (aneminin rHuEpo ve demir ile tedavisi, sekonder hiperparatiroidinin önlenmesi ve tedavi edilmesi, malnütrisyonun önlenmesi gibi) ile etkin ve yeterli diyalizin sağlanmış olması da bu süreçte katkıda bulunmaktadır (116). HD olgularımızın verilerine baktığımızda diyaliz yeterliliğinin olması ( $Kt/V = 1.68$ ), anemi, sekonder hiperparatiroidi ve albumin, kolesterol gibi beslenme parametrelerinin kabuledilebilir sınırlarda olması ve biyoyumlu membran kullanmamız olasılıkla bu sonuçları elde etmemizi sağlamıştır. Nitekim literatürde benzer veriler elde edilen çalışmalarda mevcuttur (86,117).

Periton diyalizi uygulanan hastalarda antioksidan sistemlerin HD'ye göre daha az etkilendiği bildirilmekle birlikte bu hasta popülasyonunda da oksidatif stres artmıştır (21,75). Bunun nedeni daha az anemi görülmesi ve daha ılımlı lipid peroksidasyonu olduğu iddia edilmiştir (118). Benzer şekilde çalışmamızda SOD enzim düzeyleri hasta gruplarında kontrol grubuna göre anlamlı olarak düşük iken SAPD grubunda HD grubuna göre anlamlı olarak yüksek bulundu. Pawlak ve ark da (119) yaptıkları çalışmada Cu/Zn SOD değerlerini ve okside LDL düzeylerini HD hastalarında daha yüksek saptamışlardır. Bizim olgularımızda muhtemelen HD işlemindeki ekstrakorporeal dolaşımdan ve immün sistemin SAPD'ye nazaran daha fazla aktive olmasından kaynaklanmasına bağlı olarak antioksidan parametrelerin SAPD grubunda daha iyi olduğunu saptadık. Ayrıca HD'de olduğu gibi SAPD hastalarımızda da diyaliz yeterliliği ve diğer ilişkili parametrelerin iyi olması buna katkıda bulunabilir. Bu verilerimiz, literatürdeki çoğu çalışma ile uyumlu olarak oksidatif stresin her ne kadar HD için daha yüksek potansiyel risk taşıyorsa da SAPD hastalarında da artmış olması, üremik hastalarda tedaviden bağımsız olarak arttığını ortaya koymaktadır (95, 110-119).

Çalışmamızda SOD ile biyokimyasal parametrelerden P, iPTH, CRP, fibrinojen ve total kolesterol arasında olumsuz; hemoglobin ( $r = 0.414$ ,  $p < 0.001$ ) ve albumin ( $r = 0.367$ ,  $p < 0.001$ ) arasında olumlu bir korelasyon tespit edildi. Oksidatif stres parametreleri ile gerek inflamasyon belirteci olan CRP ve gerekse sekonder hiperparatiroidi, nutrisyonel faktörler arasındaki ilişki bu hasta populasyonunda sadece pro-oksidanların artışının değil eş zamanlı olarak anti-oksidan savunma mekanizmalarının yetersizliğinin de etkisi olduğunu açıkça göstermektedir. Literatürde bu alanda yeterli veri mevcuttur (120).

KBH, gerek hastalığın etyolojisinde rol oynayan diabetes mellitus ve kronik glomerulonefrit, polikistik böbrek hastalığı gibi hastalıkların hipertansiyon ile yüksek oranlarda birlikteliği veya hipertansiyonun bizzat kendisinin sol ventrikül hipertrofisine (LVH) neden olması; gerekse hipervolemi, anemi, sekonder hiperparatiroidi, renin-angiotensin-aldosteron sistemi aktivasyonu gibi nedenler dolayısıyla sık görülmektedir (15). LVH'nin inme, akut koroner sendromlar, kalp yetmezliği ve ani ölüm riskinde artışla ilişkisi, birçok çalışma ile ortaya konmuştur. Sol ventrikül hipertrofisi, kardiyovasküler hastalık insidansında artışın yanısıra, erkeklerde ve kadınlarda kardiyak ve tüm nedenlere bağlı mortalite ve koroner arter hastalığı, kalp yetmezliği ve inme riskinde artış açısından güçlü bağımsız bir risk faktörüdür. Sol ventrikül kütlelerinin nisbi duvar kalınlığı ile olan ilişkisine göre LVH modeli tanımlanmıştır ve bunları değerlendirmede ekokardiyografi en yaygın kullanılan tanı metodudur. Hipertansiyonu olan hastalarda, sol ventrikül kütlelerinde artış kardiyak komplikasyonların tespitinde daha iyi bir belirteç olup prediktif değere sahiptir (121,122). Yapılan çalışmalarda artmış oksidatif stresin kronik böbrek hastalığının erken ve geç safhalarında kardiyovasküler hasarla ilişki olabileceği hem erişkin hem de pediatrik yaş gruplarında ortaya konulmuştur (16,119). Çalışmamızda oksidatif stres parametreleri ile ekokardiyografik indeksler karşılaştırıldığında serum GSH-px ve SOD seviyeleri açısından anlamlı istatistiksel bir fark saptanmamasına rağmen MDA ile EF arasında olumsuz bir ilişki ( $r = -0.380$ ,  $p < 0.001$ ) ve SOD ile sistolik ve diastolik kan basıncı negatif korelasyonunun varlığı oksidatif stresin kısmen de olsa sol ventrikül kütleindeki artışa katkıda bulunabileceğini düşündürmektedir. Ayrıca; lineer regresyon analizinde; MDA ile tüm kardiyak parametreler birlikte değerlendirildiğinde; bağımlı değişken olarak MDA bağımsız değişken olarak ekokardiyografik indekslerden EF, LAd, IVSd ve LVPWd ile pozitif yönde etkileşmesi ( $r = 0.189$  ve  $p = 0.007$ ) de bu düşüncemizi destekler niteliktedir. Ancak hastalarımızın 6 aydan daha fazla bir süreçten beridir diyaliz programında olmaları, hipervolemi, anemi, inflamasyon, nutrisyonel durum, Ca – P metabolizması, dislipidemi ve

hipertansiyon gibi parametrelerin kontrol altında tutulmuş olması sonuçların olumlu kabuledilebilecek düzeylerde ortaya çıkmasına neden olabileceğini düşünmekteyiz.

Sonuç olarak; HD ve SAPD tedavisi alan SDBY hastalarında normal popülasyona kıyasla OS parametrelerinden SOD'un hemodiyalizde daha belirgin olmak üzere azalarak OS yol açabileceği, MDA seviyesinin bağımsız olarak yaş, erkek cinsiyet, ve EF ile birliktelik gösterdiği; buna karşılık SOD kan basıncı, P, iPTH, CRP ve fibrinojen ile negatif; hemoglobin ve albumin ile pozitif korelasyon gösterdiği bulundu.

## 7. KAYNAKLAR

1. Erek E, Süleymanlar G, Serdengeçti K. TND – Registry of the Nephrology, Dialysis and Transplantation in Turkey, Registry 2006. Publications of the Turkish Society of Nephrology (TSN), Istanbul, 2007.
2. Locatelli F, Marcelli D, Conte F et al. Cardiovascular disease in chronic renal failure: the challenge continues. *Nephrol Dial Transplant* 2000; 15 [Suppl 5]:S69–S80.
3. Levey AS, Beto JA, Coronado BE et al. Controlling the epidemic of cardiovascular disease in chronic renal disease: what do we know? What do we need to learn? Where do we go from here? *Am J Kidney Dis.* 1998; 32:853–906.
4. Brunner FP, Selwood NH on behalf of the EDTA Registry Committee. Profile of patients on RRT in Europe and death rates due to major causes of death groups. *Kidney Int* 1992; 42 [Suppl 38]:S4–S15.
5. Sit D, Kadiroglu AK, Kayabasi H, et al. The evaluation incidence and risk factors of mortality among patients with end stage renal disease in Southeast Turkey. *Renal Failure.* 2008; 30(1):37-44.
6. Locatelli F, Manzoni C, Del Vecchio L, Di Filippo S. Changes in the clinical condition of haemodialysis patients. *J Nephrol* 1999; 12 [Suppl 2]:S82–S91.
7. Zoccali C. Cardiovascular risk in uraemic patients—is it fully explained by classical risk factors? *Nephrol Dial Transplant* 2000; 15:454–7.
8. Derici U, El Nahas AM. Vascular calcifications in uremia: Old concepts and new insights. *Seminars in Dialysis*, 2006; 19: 60-8.
9. Ronco C, La Greca G. Vitamin E bonded membrane, a further step in dialysis optimization. *Contrib Nephrol* 1999;127:1-31.
10. Sies H. Oxidants and antioxidants. *Exp Physiol* 1997; 82:291–5.
11. Nguyen-Khoa T, Massy ZA, De Bandt JP, et al. Oxidative stress and hemodialysis: role of inflammation and duration of dialysis treatment. *Nephrol Dial Transplant*, 2001; 16:335-40.
12. Boaz M, Matas Z, Biro A, et al. Serum malondialdehyde and prevalent cardiovascular disease in hemodialysis. *Kidney Int*, 1999; 56:1078-83.
13. Girelli D, Lupo A, Trevisan MT. Red blood cell susceptibility to lipid peroxidation, membrane lipid composition and antioxidant enzymes in continuous ambulatory peritoneal dialysis patients. *Perit Dial Int* 1992; 12:205-210.
14. Lefter DJ, Granger DN. Oxidative stress and cardiac disease. *Am J Med* 2000; 109: 315-23.
15. Scott B, Deman A, Peeters P, et al. Cardiac troponin T and malondialdehyde modified plasma lipids in haemodialysis patients. *Nephrol Dial Transplant.* 2003;18(4):737-42.
16. Liao Y Cooper RS, McGee DL, Mensah G, Ghali JK. The relative effects of left ventricular hypertrophy, coronary artery disease, and ventricular dysfunction on survival among black adults *JAMA* 1995; 273:1529-.7.

17. K/DOQI clinical practice guidelines for cardiovascular disease in dialysis patients. *Am J Kidney Dis.* 2005; 45(4 Suppl 3):S1-153.
18. K/DOQI clinical practice guidelines for chronic kidney disease: evaluation, classification, and stratification. *Kidney Disease Outcome Quality Initiative. Am J Kidney Dis* 2002; 39(suppl 2):S1-246
19. Schieppati A, Pisoni R, Remuzzi G. Pathophysiology and management of chronic kidney disease. *Primer on Kidney Diseases*. 4th ed. Greenberg A (ed). Elsevier Saunders. Philadelphia, 2005, p:444-54.
20. Kalantar-Zadeh K, Kalantar-Zadeh K, Lee GH. The fascinating but deceptive ferritin: to measure it or not to measure it in chronic kidney disease? *Clin J Am Soc Nephrol.* 2006 Sep;1 Suppl 1:S9-18.
21. Çeliker H, Elkıran B, İlhan N, Günal Aİ, Doğukan A. Hemodiyaliz ve periton diyalizinin oksidatif stres parametreleri üzerine etkisi. *Türk Nefroloji Diyaliz ve Transplantasyon dergisi* 2001; 10(2):88-92.
22. Winearls CG. Clinical evaluation and manifestations of Chronic Renal Failure. *Comprehensive Clinical Nephrology*. 2nd ed. Jhonson RJ, Feehally J, (eds). Mosby. Edinburgh, 2003, p:857-72.
23. Gokal R, Hutchison AJ. Peritoneal Dialysis. *Primer on Kidney Diseases*. 4th ed. Greenberg A (ed). Elsevier Saunders. Philadelphia, 2005, p:477-88.
24. Jaques L, Goy J, Rozensztajn L. et al: Lipid peroxidation and protective enzymes during myocardial infarction. *Chim Acta.* 1989; 196:119-26.
25. Rice-Evans CA, Diplock AT. Current status of antioxidant therapy. *Free Radic Biol Med.* 1993; 15:77-96.
26. Kavas G. Serbest radikaller ve organizma üzerine etkileri. *Türkiye Klinikleri Fizyoloji* 1989; 9: 1-8.
27. Suzuki YJ, Forman HJ, Sevanian A. Oxidants as stimulator of signal transduction. *Free Radic Biol Med.* 1997; 22:269-85.
28. Dypbukt JM, Ankarcrona M, Burkitt M, Sjöholm A, Strom K, Orrenius S, Nicotera P. Different prooxidant levels stimulate growth, trigger apoptosis or produce necrosis of insulin secreting RINm5F cells. *J Biol Chem.* 1994; 269:30553-60.
29. Saugstad O. Neonatal oxygen radical disease. *Rec Adv Ped.* 1992; 6:173-87.
30. Diplock AT, Chaleux JL, Crozier-Willi G, Kok FS, Rice-Evans C, Roberfroid M, Stahl W, Wina-Ribes J. Functional food sciences and defenses against reactive oxygen species. *Br J Nutr.* 1998; 80:77-112.
31. Halliwell B, Gutteridge JMC. Free radicals in biology and medicine. *Free Rad Res.* 1998; 28:672-78.

32. Menache P, Piwnica A. Free radicals and myocardial protection: A surgical viewpoint, *Ann Thorac Surgery*. 1989;47:939-45.
33. Meister A. Glutathione Ascorbate and cell cycle regulation *FEBS letters*. 1994: 1–4.
34. Moore K, Roberts LJ. Measurement of lipid peroxidation. *Free Radic Res*.1998; 28:659-71.
35. Brent JA, Rumack HH. Role of Free Radicals in Toxic Hepatic Injury I. *Free Radical Chemistry. J. Clinical Toxicology*. 1993; 49(4): 481– 93.
36. Dizdaroğlu M. Mechanisms of Oxidative DNA Damage; Lesion and Their Measurement. *Kluwer Academic/Plenum Publishers*. 1999; 302: 67–87.
37. Dizdaroğlu M. Chemical Determination of Free Radical-Induced Damage to DNA. *J Free Radical Biology & Medicine*. 1993; 61(3): 225–42.
38. Wetberg AB, Weitzman SA, Clark EP. Effects on antioxidants on antioxidant induce: sister chromatid Exchange formation. *J. Clin. Invest*. 1985; 75(3):35 – 7.
39. Slater TF. Free radical mechanism in tissue injury. *J. Biochem*. 1984; 222: 1–15.
40. Tappel AL, Dillard JC. In vivo lipid peroxidation measurement via exhaled pentane and protection by vitamin E. *J. Federation proceedings* 1981; 40(3):174– 8.
41. Gutteridge JMC. Lipid peroxidation and antioxidants as biomarkers of tissue damage. *J. Clin Chem*.1995; 42(6):18–19.
42. Chiu D, Kuypers F, Lubin B. Lipid peroxidation in human red cells. *Semin Hematol*. 1989; 26:257-76.
43. Moncada S, Palmer RMJ, Higgs EA. Nitric oxide. Physiology, pathophysiology, and pharmacology. *J. Pharmacol Review* 1991; 43(29): 109–37.
44. Knowles RG, Moncada S. Nitric oxide synthase in mammals. *J. Biochem*. 1994; 298(12):249–58.
45. Marletta MA. Nitric oxide synthase structure and mechanism. *J. Biol. Chem*. 1993; 268(7):123–5.
46. Myatt L, Rosenfield RB, Eis ALW. Nitrotyrosine residues in placenta: Evidence of peroxynitrite formation and action. *J. Hypertension* 1996; 28(21): 488-93.
47. Halliwell B. Oxygen is poisonous: The nature and medical importance of oxygen radicals. *J. Med Lab Sci*. 1984; 41(3):157-62.
48. Sies H, De Groot H. Role of Reactive Oxygen Species in Toxicity. *J. Toxicology*. 1992; 64 (65): 547–51.
49. Halliwell B. Reactive Oxygen Species in Living Systems: Source, Biochemistry and Role in Human Disease. *J. The American Journal of Medicine*. 1991; 91(3C): 14–22.
50. Mead J. Free radical mechanisms in lipid peroxidation and prostaglandins. Free radical in molecular biology. *J. Aging and disease*. 1984; 65(24): 53–66.

51. Reubset FAG, Veerkamp JH, Tirjbels JMF, Monnens LA. Total and peroxisomal oxidation of various saturated and unsaturated fatty acids in rat liver, heart. *J. M. Quadri ceps. Lipids.* 1992; 24(7):11–16.
52. Arıcıoğlu A. Serbest oksijen radikalleri ve hücre hasarı. 1994; 2(3): 139–242.
53. Niki E. Antioxidants in relation to lipid peroxidation chemistry and physics of lipids. 1987; 44(6): 227–53.
54. Braughler M, Chose L, Pregenter F. Oxidation of ferrous iron during peroxidation of lipid substrates. *J. Biochemica and Biohysica Acta.* 1987; 921(21): 457–64.
55. Ripine JE, Bast A, Lankharst. Lipids I, and The Oxidative Stress Study Group: Oxidative stresses in chronic obstructive pulmonary disease. *J. Respir Crit Care Med.* 1997; 156(26): 341–7.
56. Reznick AZ, Cross CE, Hu ML, Suzuki YJ, Khwaja S, Safadi A. Modification of plasma proteins by cigarette smoke as measured by protein carbonyl formation. *J. Biochem* 1992; 286(35): 607–11.
57. Mccord JM. Human disease, free radicals and the oxidant/antioxidant balance. *Clin Biochem* 1993; 26(4): 351–7.
58. Dizdaroglu M. DNA and Free Radicals. Ellis Horwood, Chichester 1993; 19-39.
59. Halliwell B, Dizdaroglu M. Free radicals and the oxidant/antioxidant balance *J. Free Radical Res.* 1992; 16: 75–87.
60. Aruoma OI, Halliwell B. DNA and Free Radicals: Techniques Mechanisms and Applications. OICA International 1998; 3–26.
61. Dizdaroglu M. Oxidative damage to DNA in mammalian chromatin. *J. Mutat. Res.* 1992; 275(35): 331–342.
62. Seven A, İnci F, Civelek S, ve ark. Larenks Kanserli Olgularda Lipid Peroksidasyon ve Antioksidan Statü Göstergelerinin Dokuda İncelenmesi. *Türk ORL Arşivi* 1998; 36: 33–6.
63. Ceballos L, Triver JM, Nicole A. Age correlated modifications of copper-zinc superoxide dismutase and glutathione-related enzyme activities in human erythrocytes. *J. Clin. Chem.* 1992; 36(1) : 66–70.
64. Valko M, Leibfritz D, Moncol J, Cronin MT, Mazur M, Telser J. Free radicals and antioxidants in normal physiological functions and human disease. *Int J Biochem Cell Biol.* 2007; 39(1):44-84.
65. Stamler JS, Slivka A. Biological chemistry of thiols in the vasculature and in vascular-related diseases. *Nutr Rev.* 1996; 54:1-30.
66. Steinberg D. Antioxidants and atherosclerosis. *Circulation* 1991; 84:1420-25.
67. Burton G, Traber M. Vitamin E: antioxidant activity biokinetics and bioavailability. *J. Annu. Rev. Nutr.* 1990; J. 10: 357–82.

68. Nakamura M, Tomita A, Nakatani H, Matsuda T, Nadano D. Antioxidant and antibacterial genes are upregulated in early involution of the mouse mammary gland: sharp increase of ceruloplasmin and lactoferrin in accumulating breast milk. *DNA Cell Biol.* 2006; 25(9):491-500.
69. Ichikawa I, Kiyama S, Yoshioka T. Renal antioxidant enzymes: their regulation and function. *Kidney Int.*1994; 45(1):1-9.
70. Kawamura T, Yoshioka T, Bills T, et al. Glucocorticoid activates glomerular antioxidant enzymes and protects glomerul from oxidant injuries. *Kidney Int.* 1991; 40:229-301.
71. Gwinner W, Landmesser U, Brandes RP, et al. Reactive oxygen species and antioxidant defense in puromycin aminonucleoside glomerulopathy. *J Am Soc Nephrol.* 1997; 8(11):1722-31.
72. Vanorden HE, Hagemann TM. Deferasirox-an oral agent for chronic iron overload. *Ann Pharmacother.* 2006; 40(6):1110-7.
73. Oberley TD, Oberley LW, Slattery AF, et al. Immunohistochemical localization of antioxidant enzymes in adult syrian hamster tissue and during kidney development. *Am J Pathol* 1990; 137:199-214.
74. Köken T, Kahraman A, Serteser M, Gökçe Ç. Hemodiyaliz ve Oksidatif Stres. *Kocatepe Tıp Dergisi* 5 (2004) Ek Sayı 9-13.
75. Matteucci E, Cupisti A, Caprioli R, et al. Erythrocyte transmembrane electron transfer in haemodialysis patients. *Nutr Metab Cardiovasc Dis.* 2007; 17(4):288-93.
76. Miguel A, Miguel AI, Linares M et al. Evidence of an increased susceptibility to lipid peroxidation in red blood cells of chronic renal failure. *Nephron* 50:64-5, 1988.
77. Koçak N, Toker A, Yalçın S. Erythrocyte lipid peroxidation and glutathione peroxidase activities in patients with chronic renal failure. *Med Bull İstanbul*, 19:69-74, 1986.
78. Seth RK, Saini AS, Aggarwal SK. Glutathione peroxidase activity and reduced glutathione content in erythrocytes of patients with chronic renal failure. *Scand J Haematol* 1985; 35:201-4.
79. Huysmans K, Lins RL, Daelemans R, Zacheé P, De Broe ME. Hypertension and accelerated atherosclerosis in end-stage renal diseases. *J Nephrol* 1998; 11:185-95.
80. Bonomini M, Sirolli V, Stuard S, Settefrati N. Interactions between platelets and leukocytes during hemodialysis. *Artif Organs* 1999; 23:23-8.
81. Sanaka T, Higuci C, Shinobe T, Nishimura H. Lipid peroxidation as an indicator of biocompatibility in haemodialysis. *Nephrol Dial Transplant* 1995; 10: 34-8.
82. Galli F, Rovidati S, Chiarantini L, Kulurianu H, Canestrari F, Bouncristiani U. Bioreactivity and biocompatibility of a Vitamin E modified multi-layer hemodialysis filter. *Kidney Int.* 1998; 54:580-89.

83. Köse K, Doğan P, Gündüz S, Düşünsel R, Utaş C. Oxidative stress in hemodialysis patients and long term effects of dialyzer reuse practice. *Chlin Biochem.* 1997; 30:601-06.
84. Epperlein MM, Naurooz-Zadeh J, Jayasena SD, Hothersall JS, Noronha-Dutra A, Neild GH. Nature and biological significance of free radicals generated during bicarbonate hemodialysis. *J Am Soc Nephrol.* 1998; 9:457-63.
85. Bouncristiani U, Galli F, Rovidati S, Albertini MC, Covarelli C, Carobi C, Dipaolo N, Canestrari F. Bicarbonate versus lactate buffer in peritoneal dialysis solutions: The beneficial effect on RBC metabolism. *Perit Dial Int* 1996; 16:511-18.
86. Cristol JP, Bose JY, Badiou S, Leblanc M, Lorrho R, Descomps B, Canaud B. Erythropoietin and oxidative stress in hemodialysis. Beneficial effects of vitamin E supplementation. *Nephrol Dial Transplant.* 1997; 12:2312-17.
87. Shurtz-Swirski R, Mashiach E, Kristaal B, Shkolnik T, Shasha SM. Antioxidant enzymes activity in polymorphonuclear leukocytes in chronic renal failure. *Nephron* 1995; 71: 176-9.
88. Singal PK, Khaper N, Palace V, Kumar D. The role of oxidative stress in the genesis of heart disease. *Cardiovasc Res* 1998;40:426-32.
89. Flora SJ. Role of free radicals and antioxidants in health and disease. *Cell Mol Biol (Noisy-le-grand).* 2007;53(1):1-2.
90. Sezgin N, Sezgin AT, Karabulut A, Topal E, Barutçu İ, Gözükara EM. Miyokard Disfonksiyonu Olan Hastalarda Disfonksiyonun Derecesi ile Antioksidan Enzim Düzeylerinin Karşılaştırılması. *Anadolu Kardiyol Derg* 2004; 4: 130-4.
91. Harma M, Harma M, Kocyigit A, Erel O. Increased DNA damage in patients with complete hydatiform mole. *J. Mutation Research.* 2005; 583:49-54.
92. Conti M, Morand PC, Levillain P, Lemonnier A. Improved fluorimetric determination of malondialdehyde, *Clin. Chem.* 1991; 37(7): 1273-5.
93. McCord JM, Fridovich I. Superoxide Dismutase. An enzymatic function for erythrocyte (hemocuprein). *J Biol Chem.* 1969; 244: 6049-55.
94. Paglia DE, Valentina WN: Glutathione Peroxi-dase. *J.Lab. Clin.Med.* 1967; 70:158.
95. Levin A. Clinical epidemiology of cardiovascular disease in chronic kidney disease prior to dialysis. *Semin Dial.* 2003; 16(2):101-5.
96. Drueke T, Witko-Sarsat V, Massy Z, et al. Iron therapy, advanced oxidation protein products, and carotid artery intima-media thickness in end-stage renal disease. *Circulation,* 2002; 106:2212-7.
97. Roberts MA, Hare DL, Ratnaik S, Ierino FL. Cardiovascular biomarkers in CKD: pathophysiology and implications for clinical management of cardiac disease. *Am J Kidney Dis.* 2006; 48(3):341-60.

98. Kaysen GA, Eiserich JP. The role of oxidative stress-altered lipoprotein structure and function and microinflammation on cardiovascular risk in patients with minor renal dysfunction. *J Am Soc Nephrol*. 2004; 15(3):538-48.
99. Locatelli F, Canaud B, Eckardt KU, Stenvinkel P, Wanner C, Zoccali C. Oxidative stress in end-stage renal disease: an emerging threat to patient outcome, Consensus Paper. *Nephrol Dial Transplant*. 2003; 18: 1272-80.
100. Himmelfarb J. Linking oxidative stress and inflammation in kidney disease: which is the chicken and which is the egg? *Semin Dial*. 2004 Nov-Dec;17(6):449-54.
101. Descamps-Latscha B, Drüeke T, Witko-Sarsat V. Dialysis-induced oxidative stress: biological aspects, clinical consequences, and therapy. *Semin Dial* 2001; 14:193–9.
102. Tsirpanlis G. Cellular senescence, cardiovascular risk, and CKD: a review of established and hypothetical interconnections. *Am J Kidney Dis*. 2008; 51(1):131-44.
103. Levy Y, Bartha P, Ben-Amotz A, Brook JG, Dankner G, Lin S, Hammerman H. Plasma antioxidants and lipid peroxidation in acute myocardial infarction and thrombolysis. *J Am Coll Nutr*. 1998; 17(4):337-41.
104. Bagchi D, Bagchi M, Stohs SJ, et al. Free radicals and grape seed proanthocyanidin extract: importance in human health and disease prevention. *Toxicology*. 2000; 148(2-3):187-97.
105. Oster O, Prellwitz W, Meinertz T. Congestive cardiomyopathy and the selenium content of serum. *Clin Chim Acta*, 1983; 128:125-132.
106. Wilson RA, Norman DJ, Barry JM, Bennett WM. Noninvasive cardiac testing in the end-stage renal disease patient. *Blood Purif*. 1994; 12(1):78-83.
107. Ward R, Mcleish K. Polymorphonuclear leukocyte oxidative burst is enhanced in patients with chronic renal insufficiency. *J Am Soc Nephrol*. 1994; 5:1967-1702.
108. Chen MF, Chang CL, Liou SY. Increase in resting levels of superoxide anion in the whole blood of uremic patients on chronic hemodialysis. *Blood Purif*. 1998; 16: 290-300.
109. Ozden M, Maral H, Akaydin D, Cetinalp P, Kalender B. Erythrocyte glutathione peroxidase activity, plasma malondialdehyde and erythrocyte glutathione levels in hemodialysis and CAPD patients. *Clin Biochem*. 2002; 35(4):269-73.
110. Avissar N, Ornt BA, Yagil Y, Horowitz S. Human kidney proximal tubules are the main source of plasma glutathione peroxidase. *Am J Physiol* 1994; 266: 367-75.
111. Wu CC, Chen JS, Wu WM, et al. Myeloperoxidase serves as a marker of oxidative stress during single haemodialysis session using two different biocompatible dialysis membranes. *Nephrol Dial Transplant*. 2005; 20(6):1134-9.
112. İlgen C, Bulucu F, Yamanel L, ve ark. Hemodiyaliz hastalarında polimorfonükleer lökositlerin oksidatif stresi üzerine farklı diyalizör membranlarının etkileri. *Türk Nefroloji Diyaliz ve Transplantasyon dergisi*. 2007; 16(2):63-7.

113. Johnson DW, Armstrong K, Campbell SB, Mudge DW, Hawley CM, Coombes JS, Prins JB, Isbel NM. Metabolic syndrome in severe chronic kidney disease: Prevalence, predictors, prognostic significance and effects of risk factor modification. *Nephrology (Carlton)*. 2007; 12(4):391-8.
114. Rysz J, Stolarek RA, Pedzik A, et al. Increased exhaled H<sub>2</sub>O<sub>2</sub> and impaired lung function in patients undergoing bioincompatible hemodialysis. *Int J Artif Organs*. 2007; 30(10):879-88.
115. Biasioli S, Schiavon R, Petrosino L, Cavallini L, Zambello A, De Fanti E, Giavarina D. Free radicals and oxidative stress challenge dialysis patients: effects of two different membranes. *ASAIO J*. 1997; 43(5):M766-72.
116. Al-Hashimi AF, Mohammed FH, Al-Khazragi AS. Oxidative stress in chronic renal failure patients treated by peritoneal dialysis. *Saudi Med J*. 2004; 25(9):1186-92.
117. Yano S. Parathyroid and bone. Mineral and bone disorder and parathyroid function in chronic kidney disease. *Clin Calcium*. 2007; 17(12):1870-8.
118. Lucchi L, Bergamini S, Iannone A, et al. Erythrocyte susceptibility to oxidative stress in chronic renal failure patients under different substitutive treatments. *Artif Organs*. 2005; 29(1):67-72.
119. Pawlak K, Pawlak D, Mysliwiec M. Method of dialysis therapy and selected markers of oxidative stress and endothelial injury in patients with chronic renal failure. *Pol Arch Med Wewn*. 2005 Jan;113(1):21-6.
120. Yilmaz MI, Carrero JJ, Axelsson J, Lindholm B, Stenvinkel P. Low-grade inflammation in chronic kidney disease patients before the start of renal replacement therapy: sources and consequences. *Clin Nephrol*. 2007; 68(1):1-9.
121. Ece A, Gürkan F, Kervancıoğlu M, et al. Oxidative stress, inflammation and early cardiovascular damage in children with chronic renal failure. *Pediatr Nephrol*. 2006; 21(4):545-52.
122. Gugliucci A, Mehlhaff K, Kinugasa E, et al. Paraoxonase-1 concentrations in end-stage renal disease patients increase after hemodialysis: correlation with low molecular AGE adduct clearance. *Clin Chim Acta*. 2007;377(1-2):213-20.

## ÖZGEÇMİŞ

Ardahan, 03.04.1969 doğumluyum. İlkokul eğitimini Ardahan Çağlayık Köyü ilkokulu'nda, ortaokul eğitimini Ardahan Merkez Ortaokulu'nda, lise eğitimini İstanbul Kabataş Erkek Lisesi'nde tamamladım.

İstanbul Üniversitesi İstanbul Tıp Fakültesi'ni 1990 yılında bitirdim. Zorunlu devlet hizmetini Niğde – Çiftlik Sağlık Ocağı'nda yaptım. 1992 yılında Dicle Üniversitesi Tıp Fakültesi İç Hastalıkları Anabilim Dalı'nda başladığım İç Hastalıkları uzmanlığı eğitimini 1996 yılında tamamlayarak İç Hastalıkları uzmanı oldum. 1996 – 1997 yılında Bitlis Devlet Hastanesi'nde ve 1997 – 2004 yılları arasında Muş Devlet Hastanesi'nde İç Hastalıkları uzmanı olarak görev yaptım.

Askerlik görevimi kısa dönem olarak Ardahan Askeri Hastanesinde ifa ettim.

Dicle Üniversitesi Tıp Fakültesi İç Hastalıkları Anabilim Dalı öğretim üyeliğine Yardımcı Doçent Doktor olarak Şubat 2004 başladım. Akabinde aynı anabilim dalına bağlı Nefroloji Bilim Dalı'nda yandal uzmanlık eğitimine başladım. Halen aynı birimde öğretim üyesi olarak görev yapmaktayım.

Türk Nefroloji Derneği (TND), European Renal Association – European Dialysis Transplantation Association (ERA – EDTA) ve International Society of Nephrology (ISN) üyesiyim.

Çoğunluğu Nefroloji bilim alanında olmak üzere yurt içi ve yurt dışı birçok makale, bildiri gibi bilimsel aktivitelerim bulunmaktadır.

1990 yılında evlendim. Üç kız, bir erkek çocuk babasıyım.