

KRONİK BÖBREK YETMEZLİĞİ OLAN
HASTALARDA TÜMÖR MARKER
DÜZEYLERİNİN DEĞERLENDİRİLMESİ

Mustafa ÇİLO

Yüksek Lisans Tezi

Biyoloji Anabilim Dalı

Ocak - 2013

KRONİK BÖBREK YETMEZLİĞİ OLAN HASTALARDA TÜRÖR MARKER
DÜZEYLERİNİN DEĞERLENDİRİLMESİ

Mustafa ÇİLO

Dumlupınar Üniversitesi
Fen Bilimleri Enstitüsü
Lisansüstü Eğitim Öğretim ve Sınav Yönetmeliğı Uyarınca
Biyoloji Anabilim Dalında
YÜKSEK LİSANS TEZİ
Olarak Hazırlanmıştır

Danışman: Yrd. Doç. Dr. Mustafa YÖNTEM

Ocak - 2013

KABUL ve ONAY SAYFASI

Mustafa ÇİLO'nun YÜKSEK LİSANS tezi olarak hazırladığı "KRONİK BÖBREK YETMEZLİĞİ OLAN HASTALARDA TÜMÖR MARKER DÜZEYLERİNİN DEĞERLENDİRİLMESİ" başlıklı bu çalışma, jürimizce Dumlupınar Üniversitesi Lisansüstü Eğitim Öğretim ve Sınav Yönetmeliğinin ilgili maddeleri uyarınca değerlendirilerek kabul edilmiştir.

..... / /2013

Üye : Doç. Dr. Azmi YERLİKAYA

Üye : Doç. Dr. Süleyman KALELİ

Üye : Yrd. Doç. Dr. Mustafa YÖNTEM

Fen Bilimleri Enstitüsünün Yönetim Kurulu'nun ... / ... / gün ve sayılı kararıyla onaylanmıştır.

Prof. Dr. Hasan GÖÇMEZ
Fen Bilimleri Enstitüsü Müdürü

KRONİK BÖBREK YETMEZLİĞİ OLAN HASTALARDA TÜMÖR MARKER DÜZEYLERİNİN DEĞERLENDİRİLMESİ

Mustafa ÇİLO

Biyoloji Bölümü, Yüksek Lisans Tezi, 2013

Tez Danışmanı: Yrd. Doç. Dr. Mustafa YÖNTEM

ÖZET

Kronik böbrek yetmezliği (KBY), pek çok nedeni olan patofizyolojik bir süreç olup renal fonksiyonun geri dönüşümsüz kaybı ile karakterize ve üremiye neden olan hastalıktır. Hayati tehlikeyi önlemek için diyaliz ya da transplantasyon gibi renal replasman tedavilerinin uygulanması zorunludur. Hemodiyaliz halen dünyada kronik böbrek yetmezliği için kullanılan en yaygın yöntemlerden biridir. Bu çalışmada ileri böbrek yetmezliği olan, hemodiyalize giren ve malignitesi olmayan hastalarda bazı tümör markerlerinde artış olup olmadığını araştırmak amaçlandı. Hemodiyaliz tedavisi gören 24 KBY hastası ile 24 sağlıklı kontrol grubunda; tümör markerleri olan karsinoembriyjenik antijen (CEA), karbonhidrat antijen 15-3 (CA 15-3), karbonhidrat antijen 125 (CA125) ve α fetoprotein (AFP) serum düzeyleri ölçüldü. Kronik böbrek yetmezliği olan hasta grubunda CEA ($p < 0,002$) ve CA 15-3 ($p < 0,04$) düzeylerinin, kontrol grubuna göre önemli oranda arttığı görülürken, AFP ve CA 125 düzeylerinde ise, KBY hastaları ile kontrol grubu arasında önemli fark gözlenmedi ($p > 0,5$). Yapmış olduğumuz korelasyon analizinde ise, üre ve kreatinin arasında pozitif bir korelasyon tespit edilirken, üre ve kreatinin ile diğer parametreler arasında istatistikî açıdan bir önemlilik tespit edilmedi. Sonuç olarak Hemodiyaliz (HD) hastalarında CEA, AFP, CA 125, CA 15-3 gibi tümör markerlerinde artış görülmesine rağmen, böbrek hastalarında kanser taraması açısından bu artışların tanısallık öneme sahip olmadığı düşünüldü.

Anahtar Kelimeler: Hemodiyaliz, Kronik böbrek yetmezliği, CEA, AFP, CA 125, CA 15-3.

EVALUATION OF TUMOR MARKER LEVELS IN PATIENTS WITH CHRONIC RENAL FAILURE

Mustafa ÇİLO

Biology Department, M. S. Thesis, 2013

Thesis Supervisor: Asst. Prof. Mustafa YÖNTEM

SUMMARY

Chronic renal failure which has many causes are pathophysiological process that is characterized by irreversible loss of renal function and cause to uremia. In order to prevent life-threatening, renal replacement therapies such as dialysis or transplantation required to be applied. Hemodialysis is still one of the most common method used for treatment of chronic renal failure in the world. In this study, we aimed to investigate whether increase in some tumor markers in hemodialysis patients with renal failure without malignancy. Serum levels of carcinoembryonic antigen (CEA), carbohydrate antigen 15-3 (CA 15-3), carbohydrate antigen 125 (CA 125) and α -fetoprotein (AFP) were measured in 24 hemodialysis patients with renal failure and 24 individuals of healthy control group. According to our results, levels of CEA ($p < 0,002$) and CA 15-3 ($p < 0,04$) significantly increased in group of patients with renal failure in comparison with control group but there was no significant difference between patients with renal failure and the control group ($p > 0.5$). Although we detected a positive correlation between results of ure and creatinine, there was no statistically significance between ure, creatinin and the other parameters in correlation analysis. Consequently, we considered that some tumor markers such as CEA, AFP, CA 125, CA 15-3 may increase in hemodialysis patients but this increasing is not diagnostically important for malignancy screening in patients with renal failure.

Keywords: Hemodialysis, Chronic renal failure, CEA, AFP, CA 125, CA 15-3.

TEŞEKKÜR

En başta tezimin her aŐamasında ki yardımı, emeği iÇin Sayın hocam Yrd. DoÇ. Dr. Mustafa Yöntem'e, Kütahya Emet Devlet hastanesi Diyaliz bölümü hemŐirelerine, deneysel ŐalıŐmalarımızda yardım ve desteklerini esirgemeyen Kütahya Emet Devlet Hastanesi Biyokimya Laboratuvarı ŐalıŐanlarına; ayrıca tez hazırlığımın her aŐamasında yanımda olan anne ve babama teŐekkürü bir borŐ bilirim.

İÇİNDEKİLER

	<u>Sayfa</u>
ÖZET	iv
SUMMARY	v
TEŞEKKÜR.....	vi
ŞEKİLLER DİZİNİ.....	ix
ÇİZELGELER DİZİNİ	x
SİMGELER VE KISALTMALAR DİZİNİ.....	xi
1. GİRİŞ	1
2. GENEL BİLGİLER	2
2.1 Böbrek Anatomisi	2
2.1.1 Böbreğin genel yapısı	3
2.2 Böbreğin Histolojik Yapısı	4
2.2.1 Nefronlar	4
2.2.2 Proksimal kıvrımlı tübüller	5
2.2.3 Henle kulpu.....	5
2.2.4 Distal kıvrımlı tübül.....	5
2.2.5 Toplayıcı tübüller ve kanallar	6
2.2.6 Jukstaglomerüler aparat	6
2.3 Böbreğin Fizyolojisi.....	6
2.4 Böbrek Yetmezliği	8
2.4.1 Akut böbrek yetmezliği (ABY)	8
2.4.1.1 Akut böbrek yetmezliğinin laboratuvar incelemeleri	10
2.4.1.2 Akut böbrek yetmezliğinde tedavi.....	11
2.4.2 Kronik böbrek yetmezliği (KBY)	11
2.4.2.1 Kronik böbrek yetmezliği (KBY) laboratuvar bulguları	12
2.4.2.2 Kronik böbrek yetmezliği epidemiyolojisi	13
2.4.2.3 Kronik böbrek yetmezliği tedavisi.....	14
2.5 Diyaliz.....	14
2.5.1 Periton diyalizi.....	15
2.5.2 Hemodiyaliz.....	15
2.5.2.1 Hemodiyaliz sırasında oluşan komplikasyonlar	17
2.6 Tümörler	17
2.6.1 Tümör hücrelerinde görülen biyokimyasal değişiklikler	21
2.6.2 Tümörlerin adlandırılması	22
2.6.3 Tümör belirteçleri	22
2.6.3.1 Karsinoembriyjenik antijen (CEA).....	26
2.6.3.2 Karbonhidrat antijen 15-3 (CA 15-3)	27
2.6.3.3 Karbonhidrat antijen 125 (CA 125):.....	27
2.6.3.4 α fetoprotein (AFP).....	28

İÇİNDEKİLER (devam)

	<u>Sayfa</u>
3. MATERYAL VE METOD	30
3.1 Materyal	30
3.1.1 Kullanılan cihazlar	30
3.2 Metot	30
3.3 İstatistiki Analiz	30
4. BULGULAR	31
5. TARTIŞMA VE SONUÇ	39
KAYNAKLAR DİZİNİ	43
EKLER	
1. Hemodiyalize Giren Gruba Ait Toplu Sonuçlarımız	
2. Kontrol Gurubumuza Ait Toplu Sonuçlarımız	

ŞEKİLLER DİZİNİ

<u>Sekil</u>	<u>Sayfa</u>
2.1. Böbreğin komşulukları.....	2
2.2. Böbreğin anatomik yapısı.	3
4.1. Kontrol ve diyalize giren grubun üre seviyelerini gösteren diyagram.	32
4.2. Kontrol ve diyalize giren grubun kreatinin seviyelerini gösteren diyagram.	33
4.3. Kontrol ve diyalize giren grubun CEA seviyelerini gösteren diyagram.	33
4.4. Kontrol ve diyalize giren grubun CA 15-3 seviyelerini gösteren diyagram.	34
4.5. Kontrol ve diyalize giren grubun CA 125 seviyelerini gösteren diyagram.....	34
4.6. Kontrol ve diyalize giren grubun AFP seviyelerini gösteren diyagram.	35
4.7. Üre- kreatinin arasındaki serpiştirme diyagramı.	36
4.8. Üre- CEA arasındaki serpiştirme diyagramı.	36
4.9. Üre- CA 15-3 arasındaki serpiştirme diyagramı.	37
4.10. Üre- CA 125 arasındaki serpiştirme diyagramı.....	37
4.11. Üre- AFP arasındaki serpiştirme diyagramı.....	38

ÇİZELGELER DİZİNİ

<u>Çizelge</u>	<u>Sayfa</u>
2.1. Prerenal akut böbrek yetmezliği ile intrinsik renal akut böbrek yetmezliği ayırımında kullanılan kan ve idrar testleri.	9
2.2. Akut böbrek yetmezliğinde idrar bulguları.	10
2.3. Akut Böbrek yetmezliğinin laboratuvar sonuçlarına göre muhtemel nedenleri.....	11
2.4. Kronik böbrek yetmezliğinin klinik bulguları.....	13
2.5. Periton diyaliz ile hemodiyalizin karşılaştırılması.	16
2.6. Malign ve benign tümörün karşılaştırılması.....	19
2.7. Yıllara göre tümör belirteçlerinin gelişimi.	23
2.8. Kanserlerin tanı ve takibinde kullanılan bazı tümör markerleri.....	25
4.1. Çalışmamıza aldığımız vakalarımızın yaş, cinsiyet, kaç yıldır diyalize girdiği ve haftada kaç kez diyalize girdiğine göre dağılımı.	31
4.2. Üre, Kreatinin, CEA, CA 15-3, CA 125 ve AFP parametrelerinin diyalize giren ve kontrol grubunun istatistiki yönden değerleri.	31
4.3. Bazı parametrelerimizin korelasyon sonuçları.	35

SİMGELER VE KISALTMALAR DİZİNİ

<u>Kısaltmalar</u>	<u>Açıklama</u>
ABY	Akut Böbrek Yetmezliği
ACE	Anjiotensin Konverting Enzimi
ADH	Antidiüretik Hormon
AFP	α fetoprotein
ALP	Alkalem Fosfataz
ANA	Anti-nükleer Antikor
APD	Aletli Periton Diyalizi
ASCO	American Society of Clinical Onkology
ASO	Anti Streptolizin- O
BUN	Kan Üre Azotu
CA 125	Karbonhidrat antijen 125
CA 15-3	Karbonhidrat antijen 15-3
CEA	Karsinoembriyogenik Antijen
CRP	C Reaktif Protein
ELISA	Enzim-linked İmmunosorbent Assay
FENa	Fraksiyonel Sodyum Ekskresyonu
GFR	Glomerüler Filtrasyon Hızı
GİS	Gastrointestinal Sistem
HCG	Human Chorionic Gonadotropin
HD	Hemodiyaliz
HPL	Human Plasental Laktojen
HUS	Hemolitik Üremik Sendrom
KBY	Kronik Böbrek Yetmezliği
KOAH	Kronik Obstrüktif Akciğer Hastalığı
LDH	Laktat Dehidrogenaz
NIH	National Institute of Health
NSAID	Nonsteroid Antiinflamatuvar İlaçlar
PAS	Peryodik Asit Schiff
PLAP	Plasental Alkalem Fosfataz
PSA	Prostat Spesifik Antijen
PTH	Paratiroid Hormon

SİMGELER VE KISALTMALAR DİZİNİ (devam)

<u>Kısaltmalar</u>	<u>Açıklama</u>
SAPD	Sürekli Ayaktan Periton Diyalizi
SDBY	Son Dönem Böbrek Yetmezliği
SLE	Sistemik Lupus Eritematoz
TAA	Tümör Eşlenik Antijen
TB	Tümör Belirteçleri
TMUGS	Tümör Marker Utility System
TPA	Doku Polipeptit Antijen
TTP	Trombotik Trombositopenik Purpura

1. GİRİŞ

Böbrekler, vücut sıvı elektrolit dengesini düzenlenmesini, asit-baz dengesinin ayarlanmasını, üre içeren atıkların boşaltımını, ilaçların vücuttan atılımını, vitamin D, prostaglandin, renin, eritropoietin gibi hormon ve enzimlerin salgılanması ya da metabolize edilmelerini sağlayan bir organdır.

Böbrek yetmezliği akut ve kronik olarak ikiye ayrılır. Akut böbrek yetmezliği, glomerüler filtrasyon hızında (GFR) gelişen azalma ve bunun sonucunda kan üre azotu, kreatinin ve diğer üremik toksinlerin vücutta birikimini ifade eden bir durumdur. Kronik böbrek yetmezliği (KBY), glomerül filtrasyon hızının (GFR) böbrek fonksiyonlarında tespit edilebilir düzeyde değişikliklere neden olacak kadar, kalıcı bir şekilde azaldığı durum olarak tanımlanabilir. Bunun sonucunda idrarla atılan üre, kreatinin gibi azotlu maddeler ve diğer metabolizma artıkları atılamayarak kanda birikir. Glomeruler filtrasyon değeri 5-10 ml/dk'ya inince son dönem böbrek yetmezliğinden bahsedilir ve hastalar diyaliz, renal transplantasyon gibi renal replasman tedavisine ihtiyaç duyarlar.

Diyaliz; vücutta birikmiş üre, kreatinin gibi zararlı maddelerin ve aşırı suyun bir membran aracılığıyla vücuttan uzaklaştırılması işlemidir. İlerlemiş böbrek yetmezliği tedavisinde kullanılır. Diyaliz tedavisi, bozulmuş böbrek işlevlerinin bir kısmını düzenleyerek yaşamın devam etmesini, kalitesinin artmasını sağlar. Diyaliz; hemodiyaliz ve peritondiyaliz olmak üzere ikiye ayrılır.

Kanserin indüksiyon fazına tespit edilmesi idealdir ancak bu fazda hastalık belirti vermeden ilerlediği için bilimsel olarak tespiti mümkün değildir. İnsitu fazda ise malign hücreler bazı enzim sistemlerini kaybetmiş olduklarından veya bunların baskı altında bulunmasından dolayı normal hücreler gibi çevresel değişikliklere uyum sağlayamaz ve kendilerindeki metabolik eksikliğe uygun olarak davranırlar. Embriyo ve fetüse özgü bir takım maddeleri tekrar yapmaya başlarlar. Ortaya çıkmaları bir tümörün varlığını da gösterdiği için, bu maddelere tümör belirteçleri denir. 1847 yılında multipl myelomalı bir hastanın idrarında, Sir Henry Bence Jones'un kendi adı ile anılan proteini gözlemlemiş olması tümör belirleyicilerinin klinik kullanımında ilk adımdır (Kahn, and Dear 1991).

Kronik böbrek yetmezliği olan hastaların diyalize girmeleri ve diyaliz sonucu oluşan komplikasyonlardan yola çıkarak, bu komplikasyonlar arasına tümör oluşumunu tetikleyici bir etkinin olabileceği düşüncesi ile Kütahya Emet Devlet Hastanesinde KBY olan ve diyalize giren 24 hasta ile 24 sağlıklı bireylerin serumunda tümör marker seviyeleri tespit edildi.

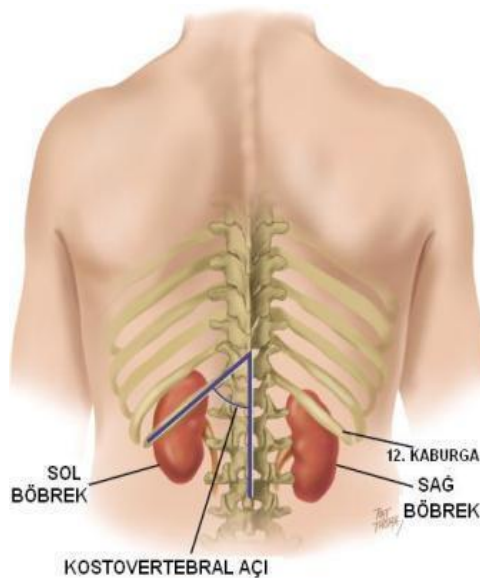
2. GENEL BİLGİLER

2.1 Böbrek Anatomisi

Böbrekler karın arka duvarında retroperitoneal olarak yerleşmişlerdir. Üst uçları 12. torakal vertebra üst seviyesine, alt uçları 2. Lomber vertebra alt seviyesine kadar uzanır. Karaciğer nedeni ile sağ böbrek sola göre aşağıdadır. Böbrekler mobil organlardır, solunumla ve pozisyonla yaklaşık 4 cm. kadar yer değiştirebilirler (Dere, 1989).

Her bir böbrek yaklaşık 11,5 cm uzunluğunda, 5-7 cm genişliğinde ve 2,5 cm kalınlığındadır. Ortalama ağırlığı 140-170 gramdır. Böbrekler fasulye şeklinde olup, ön ve arka olmak üzere iki yüzü, orta ve yan olmak üzere iki kenarı, üst ve alt olmak üzere iki de ucu vardır. Böbreği içten dışa doğru kapsula fibrosa (böbreği dıştan saran, ince fakat sağlam fibröz kılıf) kapsula adiposa (kapsula fibrosa'yı dıştan saran yağ tabakası) ve fascia renalis (karın duvarındaki fascia subserosa'nın kapsula adiposa'yı dıştan saran bölüm) olmak üzere 3 kılıf sarar. Böbrekler karın arka duvarına korpus pararenalis adı verilen yağ dokusu aracılığı ile oturmuşlardır. Gerota fasiyası böbrek kaynaklı patolojik durumları sınırlayan çok önemli bir anatomik bariyerdir (Odar, 1986).

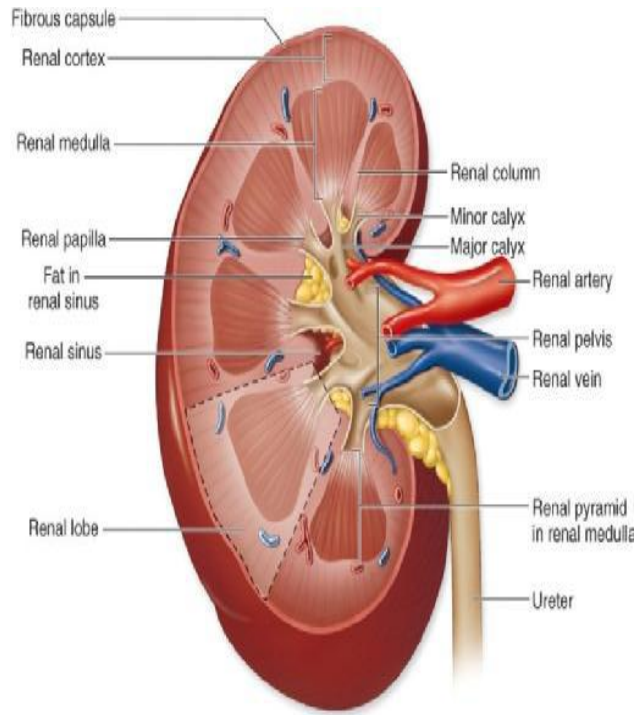
Ayrıca böbrekleri her yönden perinefrik yağ dokusu sarar. Böbrek kısmen renal fasiya tarafından tutulur. Fakat böbreği yerinde tutan asıl faktör komşu vissera'nın apposition durumunun baskısıdır. Böbreğin komşulukları şekil 2.1'de gösterilmiştir.



Şekil 2.1 Böbreğin komşulukları (Hasbay, 2010).

2.1.1 Böbreğin genel yapısı

Böbrek kapsula fibrosa ile sarılmıştır. Bu kapsül bol fibröz lifler, daha az sarı elastik lifler ve çok az da düz kas lifleri içerir. Böbreğin iç tarafında, böbreğe giren ve çıkan damarlardan ve pelvisden meydana gelen topluluğa hilus denir. Böbreğin anatomik yapısı şekil 2.2’de gösterilmiştir.



Şekil 2.2 Böbreğin anatomik yapısı (Hasbay, 2010).

Sinus Renalis; Hilus’un merkezi girintisidir. Buraya papilla renalisler açılır. Sinus içinde pelvis renalis 2-3 adet kaliks majoris’lere ayrılır. Bunlarda 7-13 tane kaliks minoris’lere ayrılırlar. Bunların her birine bir veya üç papilla renalis açılır. Papillaların çevresindeki kaliks duvarı böbrek kapsülüne yapışıkır. Böbrek içte medulla, dışta korteks’den oluşmuştur (Hasbay, 2010; Erek, 2005).

Medulla; Böbreğin iç kısmıdır. Koni, piramit şeklinde çok sayıda uzantılardan oluşur. Konilerin tabanı kortekse, tepesi hilusa bakar. Koniler birbirlerinden korteksin uzantısı kolumna renalisler ile ayrılır. Sadece tübulusları içerir. 8-18 tane piramidlerden meydana gelmiştir. Her bir piramit kendini saran korteks bölümü ile birlikte bir böbrek lobunu oluşturur (Hasbay, 2010; Erek, 2005).

Korteks; Piramid'ler arasına kolumna renalis'ler girer. İki piramid basis'i arasında kalan, iki kolumna'yı birleştiren korteks bölümüne, kapsülü ile birlikte lobusü kortikalis denir. Nefron böbreğin fonksiyonel ünitesidir. Her bir nefron renal korpuskül + tubulus renalislerden oluşmuştur. Tubulus renalis =tubulus proksimalis + henle kulpu + tubulus distalis'den oluşmaktadır (Hasbay, 2010; Erek, 2005).

2.2 Böbreğin Histolojik Yapısı

Üriner sistem bir çift böbrek ve bir çift üreter ile tek bir mesane ve üretradan oluşur. Bu sistem, içinde çeşitli metabolik artık ürünlerin bulunduğu idrarı üreterek homeostazın devam etmesine yardımcı olur. Böbreklerden üretilen idrar üreterler aracılığı ile mesaneye geçerek burada geçici olarak depolanır ve daha sonra üretradan dışarı atılır. Böbrekler vücudun sıvı ve elektrolit dengesini de ayarlar, aynı zamanda renin ve eritropoetinin üretildiği yerdir. Renin kan basıncının düzenlenmesinde görev alırken eritropoietin kırmızı kan hücrelerinin üretimini sağlar (Carlos, vd., 1998; Hasbay, 2010; Ausellio, 2006; Kaya, 2006; Anafarta ve Müftüoğlu, 2005; Erek, 2005).

Her bir böbreğin iç bükey bir medial kenarı vardır ve burası hilus adını alır. Hilus sinirlerin, kan ve lenf damarlarının girip çıktığı ve üreterin çıktığı yerdir. Böbreğin lateral kenarı ise dış bükeydir. Üreterin genişlemiş üst kısmı olan renal pelvis iki ya da üç major kalikse bölünmüştür. Her major kaliksten minör kaliksler dallanır (Carlos, vd., 1998).

Böbrek dışta korteks ve içte medulla olmak üzere iki bölüme ayrılabilir. İnsanda renal medulla 10-18 adet konik yada piramidal şekilli yapılardan oluşur. Bunlar medüller piramitler adını alır. Her bir medüller piramidin tabanından kortekse uzanan birbirine paralel tübül demetleri, medüller ışınlar çıkar. Her medüller ışın böbreğin fonksiyon gören birimleri olan birkaç nefron grubunun düz kısımları ile birlikte bir yada daha çok sayıda toplayıcı kanaldan oluşur (Carlos, vd., 1998).

2.2.1 Nefronlar

Mikroskopik olarak böbreğin en küçük anatomik ve fonksiyonel ünitesi nefrondur. Bir nefron yaklaşık 50 µm uzunluğundadır ve her iki böbrekte yaklaşık 2,4 milyon kadar bulunur. İki çeşittir:

- Kortikal nefronlar: Henle kulplarıyla beraber kortekste olup %85'ini içerir.
- Jukstamedüller nefronlar: Uzun henle kulplarıyla beraber korteks-medulla kavşağında olup %15'ini oluşturur.

Her nefron genişlemiş bir bölüm olan renal cisimcik, proksimal kıvrımlı tübül, henle kanalının ince ve kalın uzantıları ve distal kıvrımlı tübülden oluşmaktadır. Her renal cisimciğin çapı yaklaşık olarak 200 µm'dir ve kapiller bir yumak olan glomerülden oluşmuştur. Bu yumak bowman kapsülü olarak adlandırılan iki tabakalı epitelyal bir kapsülle sarılmış durumdadır. Bowman kapsülünün iki tabakası arasında, kapiller duvarından ve viseral tabakadan süzülen sıvının toplandığı idrar boşluğu bulunmaktadır (Carlos, vd., 1998).

Bowman kapsülünün pariyetal tabakası ince bir retiküler lif tabakası ve bazal lamina ile desteklenen tek katlı yassı epitelden oluşur. İdrar kutbunda epitel, proksimal tübül için karakteristik olan tek katlı prizmatik epitele dönüşür. Glomerül kapillerlerinin endotel hücreleri ince bir sitoplazmaya sahiptir. Organellerin çoğu sitoplazmanın çekirdek çevresinde kalınlaştığı kısımda yoğunlaşmıştır (Carlos, vd., 1998; Hasbay, 2010; Ausellio, 2006; Kaya, 2006; Anafarta ve Müftüoğlu, 2005; Erek, 2005).

2.2.2 Proksimal kıvrımlı tübüller

Renal cisimciğin idrar kutbunda, bowman kapsülünün pariyetal yaprağının tek katlı yassı epiteli, proksimal kıvrımlı tübüllerde prizmatik epitelyum şeklinde devam eder. Bu kısım distal kıvrımlı tübüllerden daha uzundur. Proksimal kıvrımlı tübüller tek katlı kübik ya da prizmatik epitelle döşelidir. Hücre apeksinde fırçamsı kenarı oluşturan yaklaşık 1 µm uzunluğunda çok sayıda mikrovilluslar bulunur. Mikrovillusların tabanları arasında çok sayıda kanalikül bulunur, bu kanaliküller proksimal tübül hücrelerinin makromolekülleri emme kapasitesinde etkin rol oynarlar (Carlos, vd., 1998; Hasbay, 2010).

2.2.3 Henle kulpu

Henle kanalı proksimal kıvrımlı tübüllere yapıca çok benzeyen bir kalın inen kol, bir ince kol, bir çıkan kol ve yapıca distal kıvrımlı tübüllerle aynı olan U şeklinde bir yapıdır. Bütün nefronların yaklaşık 1/7'si kortikomedüller sınırın yakınında bulunur, bu yüzden jukstamedüller nefronlar adını alırlar. Diğer nefronlara ise kortikal nefronlar denir. Jukstamedüller nefronların henle kanalı çok uzundur ve bunlar medullanın derinliklerine kadar inerler (Carlos, vd., 1998; Hasbay, 2010).

2.2.4 Distal kıvrımlı tübül

Henle kanalının çıkan kalın kolu kortekse girdiğinde histolojik yapısını korur ancak bükülerek nefronun son kısmı olan distal kıvrımlı tübüllerini oluşturur. Bu tübül tek katlı kübik epitelle döşelidir. Proksimal tübüldeki hücreler distal tübülde bulunan hücrelerden daha büyük ve fırçamsı kenarlıdır. Fırçamsı kenarlar distal tübül hücrelerinde bulunmaz. Proksimal

tübüllerde bulunanlar asidofiliktir. Distal tübüllerin lümenleri daha geniştir ve buradaki hücreler proksimal tübüllerde bulunan hücrelerden daha yassı ve küçük olduğu için aynı kesitte distal tübül duvarlarında daha çok sayıda nükleus ve hücre bulunur. Distal tübüllerde apikal kanalikül ve veziküller bulunmaz (Carlos, vd., 1998; Hasbay, 2010).

2.2.5 Toplayıcı tübüller ve kanallar

Distal kıvrımlı tübüllerden geçen idrar birbirlerine bağlanarak daha büyük, düz toplayıcı kanalları oluşturan toplayıcı tübüllere boşalır. Bu kanallar papiller kanalları adını alır ve piramidlerin uçlarına doğru giderek genişler. Küçük toplayıcı tübüller, kübik epitelle döşelidir ve ortalama çapı 40 µm'dir. Bu tübüller medullanın derinliklerine doğru indikçe hücrelerin boyu uzar ve prizmatik olur. Işık mikroskobu ile bakıldığında toplayıcı tübül ve kanal hücrelerinin hücreler arası sınırları net olarak seçilebilir, çünkü bitişik hücreler arasında lateral kenetlenmeler bulunmamaktadır. Medullada gerçekleştirilen idrar yoğunlaştırma işleminde en önemli rolü toplayıcı kanallar oynar (Carlos, vd., 1998; Hasbay, 2010).

2.2.6 Jukstaglomerüler aparat

Renal cisimciğin hemen bitişiğinde afferent arteriyolün tunika mediasında modifiye düz kas hücreleri bulunmaktadır. Bu hücrelere jukstaglomerüler hücreler adı verilir. Bu hücrelerin çekirdekleri elips biçimindedir ve sitoplazmaları PAS tekniği ile boyanan granüllerle doludur. Jukstaglomerüler hücrelerin salgısı kan basıncının sağlanmasında rol oynamaktadır. Jukstaglomerüler hücreler anjiotensinojen deneni plazma proteinini anjiotensin 1 olarak adlandırılan inaktif dipeptide dönüştürecek olan renin hormonu üretirler (Carlos, vd., 1998; Hasbay, 2010).

2.3 Böbreğin Fizyolojisi

İki böbrekte yaklaşık 2.400.000 nefron vardır ve her bir nefron kendi başına idrar yapma yeteneğine sahiptir. Bir nefron temel olarak sıvının filtre edildiği glomerül ile filtre edilen sıvının böbrek pelvisine akarken idrar niteliklerini kazandığı uzun bir tübulusdan oluşmuştur. Kan afferent arteriolla glomerüle girer ve efferent arteriolla ondan ayrılır. Glomerül 50 kadar paralel dala ayrılıp anastomozlar yapan kapillerden oluşmuştur. Epitel hücreleri ile döşeli olan kapiller yumak bowman kapsülü içinde yer alır. Glomerüldeki kan basıncı bowman kapsülü içine sıvının süzülmesini sağlar. Sıvı buradan da korteksde glomerüllerin yanında yer alan proksimal tübüllere akar. Proksimal tübüllerden sıvı, böbrek kitlesi içine bazen böbrek medullasının dibine kadar uzanan henle kıvrımına geçer. Her bir kıvrım inen kol ve çıkan kol olmak üzere iki kısımdan oluşur. Sıvı henle kıvrımından geçtikten

sonra proksimal tübül gibi böbrek korteksinde yer alan distal tübüle girer. Korteks düzeyinde sekiz kadar tübül birleşerek toplayıcı tübülü oluşturur. Bu tübülün ucu dönerek, tekrar korteksten medullaya doğru aşağıya inip orada toplayıcı kanala dönüşür. Daha sonra toplayıcı kanal böbrek papillasının ucundan böbrek pelvisine açılır. Bu papillalar, medullanın böbrek kaliksleri içine doğru yaptıkları çıkıntılardan ibarettir. Böbrek pelvisinin girintileri bu kaliksleri oluşturur. Her bir böbrekte bulunan 250 kadar çok geniş toplayıcı kanalın her biri yaklaşık 4000 kadar nefrondan gelen idrarı iletir (Hasbay, 2010; Ausellio, 2006).

Glomerüler filtrat tübüllerden akarken suyun %99'u ve içindeki maddelerin değişik miktarları tekrar absorbe olur ve bazı maddelerde tübüllerde sekresyona uğrar. Tübüllerden gelen su ve içindeki erimiş olan maddelerde idrarı oluşturur. Nefronun temel görevi, kan plazmasını böbrekten geçerken istenmeyen maddelerden temizlemek ya da arındırmaktır. Arındırılması gerekli maddeler özellikle üre, kreatinin, ürik asit, üratlar gibi metabolizma artıklarıdır. Ayrıca nefronun plazmayı sodyum, potasyum, klorür, hidrojen iyonları gibi vücutta birikme eğilimi gösteren maddelerden arındırma görevi de vardır (Hasbay, 2010).

Böbrekler filtrasyon, aktif emilim, pasif emilim ve salgılama işlevlerini kapsayan karmaşık bir dizi işlem aracılığı ile iç ortamın kimyasal bileşimini düzenler. Filtrasyon, kan plazması ultrafiltratının olduğu glomerülde gerçekleşir. Nefronun tübül kısımları özellikle proksimal kıvrımlı tübüller, filtrat içindeki vücut metabolizmasına yararlı olan maddeleri emer bu şekilde iç ortamdaki homeostazın devamını sağlar. Tübüller aynı zamanda idrarla atılan belli zararlı maddeleri, kandan tübül lümenine aktarır. Toplayıcı kanallar, belli koşullarda suya geçirgen hale geçerek kan plazmasından daha hipertonic olan idrarın konsantrasyonunu artırır. İki böbrek dakikada 125 ml filtrat üretir; bu miktarın 124 ml'si emilir ve yalnız 1 ml'si idrar olarak kalikslere salınır. Her 24 saatte ortalama 1500 ml idrar oluşmaktadır. Erişkin bir kişide her iki böbreğe gelen kan dakikada 1,2-1,3 litre yi bulur. Bu durum vücutta dolaşan bütün kanın her 4-5 dakikada bir böbrekten geçmesi anlamını taşır. Kanın hidrostatik basıncına yanıt olarak glomerüler filtrat oluşur. Glomerül filtratın kimyasal bileşimi kan plazmasına benzer ancak makromoleküller glomerül duvarını geçemediği için hemen hiç protein içermez. Glomerül kapillerlerinin endotel hücreleri pencere lidir; (70-90 nm çapında) çok sayıda açıklık bulunurken diyafram içermezler, bu sayede endotel geçirgenliği artar. Proksimal kıvrımlı tübüller filtrattaki glukoz ve aminoasitlerin tümünü, suyun ve sodyum klorürün %85'ini ve ayrıca fosfat ve kalsiyumu emer. Bütün bunlara ek olarak proksimal kıvrımlı tübüller kreatinin gibi maddeleri ve paraaminohippurik asit, penisilin ve iodopyracet (kontrast madde) gibi vücutta yabancı olan maddeleri idrara salgılar. Bu maddelerin sekresyon hızının belirlenmesi böbrek işlevlerinin klinik açıdan değerlendirilmesinde yardımcıdır. Henle kanalı su tutma işleminde rol

oyunur. Burada toplayıcı kanallardan geçen idrarın konsantrasyonunu etkileyen medüller interstisyumdaki hipertonic gradyanı oluşturur. Distal kıvrımlı tübüllerde iyon değişimi gerçekleşmektedir. Aldosteron konsantrasyonu yeterince yüksek olduğunda distal kıvrımlı tübüllerde sodyumun emildiği, potasyum iyonlarının dışarı verildiği bir iyon değişim bölgesi bulunur. Burası vücuttaki total su ve tuzları kontrol eden düzeneğin bulunduğu bölgedir. Distal tübül aynı zamanda tübüldeki idrara hidrojen ve amonyum iyonlarını sağlar. Bu etkinlik kandaki asit- baz dengesinin korunmasında çok önemlidir. Toplayıcı kanalların epiteli arka hipofizden salgılanan antidiüretik hormona duyarlıdır. Su alımı azaldığında ADH salgılanır ve toplayıcı kanalların epiteli suya geçirgen hale geçer (Carlos, vd., 1998; Hasbay, 2010).

2.4 Böbrek Yetmezliği

Böbrek yetmezliği akut ve kronik böbrek yetmezliği olmak üzere ikiye ayrılır.

2.4.1 Akut böbrek yetmezliği (ABY)

Akut böbrek yetmezliği (ABY) glomerüler filtrasyon hızında (GFR) gelişen azalma ve bunun sonucunda kan üre azotu, kreatinin ve diğer üremik toksinlerin vücutta birikimini ifade eden bir durumdur. GFR'deki düşüşün aylar hatta yıllar içerisinde geliştiği kronik böbrek yetmezliğinin aksine, akut böbrek yetmezliğindeki GFR düşüşü daha hızlıdır ve günler ile haftalar içerisinde gelişir (Abernethy and Lieberthal, 2002; Horoz ve Özgür 2004).

ABY'nde idrar miktarı değişkendir. Sıklıkla oligüri (günde 400 ml'den daha az idrar) ve anüri (günde 100 ml'den daha az idrar) ile birlikte, ancak nadiren de olsa idrar miktarında azalma olmayabilmektedir (nonoligürik ABY). Total anüri nadirdir ve bu durumda akut kortikal nekrozdan şüphelenilmelidir. ABY nadiren toplumsal kökenli bir hastalık olup, genellikle hastanede yatmakta olan bireylerde gelişir. Hastanede yatmakta olan bireylerin yaklaşık olarak %5'inde ABY mevcut hastalığı komplike edebilmekte ve bunların yaklaşık olarak %0.05'inde diyaliz gereksinimi olabilmektedir. Ciddi hastalığı olan bireylerde, hastaneye yatış sırasında bu oran çok daha yüksek olup, %20'lere ulaşabilmektedir (Abernethy ve Lieberthal, 2002; Hou, vd., 1983; Brady ve Singer, 1995; Liano, vd., 1998; Horoz ve Özgür 2004).

Son 40 yılı aşkın bir süredir akut böbrek yetmezliği gelişen hastaların sağ kalım oranlarında anlamlı iyileşmeler sağlanabilmiş değildir. Bunun başlıca nedeninin ABY'nin çoğunlukla yaşlı popülasyonda görülmesi ve ABY ile ilişkili hastalıkların ciddi bir morbidite ve mortaliteye sahip olmasından kaynaklandığı iddia edilmektedir. Enfeksiyöz hadiseler akut böbrek yetmezliğinde görülen ölümlerin yaklaşık %75'inden sorumlu iken, kardiy-respiratuvar hadiseler de ikinci en sık ölüm nedenini oluşturmaktadır. Böbrek yetmezliğinin şiddetine bağlı

olarak, mortalite oranı %7'den %80'lere kadar ulaşabilmektedir (Horoz ve Özgür 2004; Thadhani, vd., 1996; Feest, vd., 1993; Finn, 1993). ABY prerenal, intrinsik renal, postrenal olmak üzere 3 ayrı kategoride inceleyebilir. Bunlar:

a) Prerenal akut böbrek yetmezliği: ABY gelişen olguların yaklaşık olarak %60-70'inde prerenal azotemi görülür. Buradaki temel sorun böbrek kan akımında renal parankim hasarı oluşturmayacak düzeydeki bozulmadır. Böbrek kan akımındaki bozulma gerçek bir intravasküler volüm kaybı, dolasan efektif volümdeki azalma veya böbrek kan akımını bozan ajanlara bağlı olarak gelişebilmektedir. Böbrek perfüzyonunun normalleştirilmesi ile renal fonksiyonlar geri kazanılır. Prerenal akut böbrek yetmezliği ile intrinsik renal akut böbrek yetmezliği ayırımında kullanılan kan idrar testleri Çizelge 2.1'de gösterilmiştir.

Çizelge 2.1 Prerenal akut böbrek yetmezliği ile intrinsik renal akut böbrek yetmezliği ayırımında kullanılan kan ve idrar testleri (Thadhani, vd., 1996).

Böbrek Yetmezliği Tipi	BUN/kreatinin Değerleri	İdrar Ozmolaritesi	Fraksiyonel Sodyum Ekskresyonu
Prerenal akut böbrek yetmezliği	> 20:1	> 500 mOsm	< %1
Intrinsik renal akut böbrek yetmezliği	< 20:1	250- 300 mOsm	> %3

BUN = Kan üre azotu (mg dL).
Fraksiyonel sodyum ekskresyonu (FENa): $100 \times (\text{idrar sodyumu/serum sodyumu}) \div (\text{idrar kreatinini/serum kreatinin})$, formülünden hesaplanmaktadır.

Prerenal ABY'de böbrek su reabsorbsiyonunu arttırıp normovolemiyi devam ettirebilmek için fazla miktarda sodyum tutar. Bundan dolayıdır ki, intrinsik renal ABY'den ayırımında önemli bir tanı indeksi olan fraksiyonel sodyum ekskresyonu (FENa) <%1'in altındadır. Ancak kontrast nefropatisi ve pigment nefropatisi gibi intrinsik renal ABY yapan ve (FENa)'nun %1'in altında olduğu durumların akılda tutulması gereklidir. Aynı şekilde, diüretik kullanımına bağlı gelişen perenal azotemilerde ve böbreğin sodyum reabsorbsiyonun bozulduğu kronik böbrek hastalığı zemininde gelişen prerenal ABY'lerinde (FENa)'nun %1'in üzerinde olabileceği de bilinmelidir.

Azalmış böbrek kan akımına bağlı gelişen iskeminin uzun sürmesi ve şiddetli olması akut tübüler nekroza neden olabilmektedir. Dolayısıyla, böbrek kan akımının mümkün olduğunca çabuk düzeltilmesi böbreğin iskemik kaldığı süreyi azaltacak ve parankim hasarının önlenmesine neden olacaktır. Prerenal ABY'de böbrek kan akımının normalleştirilmesi ile

24-48 saat içerisinde böbrek fonksiyonlarında düzelme başlamaktadır (Thadhani, vd., 1996). Akut böbrek yetmezliğinde idrar bulguları çizelge 2.2’de gösterilmiştir.

Çizelge 2.2 Akut böbrek yetmezliğinde idrar bulguları (Thadhani, vd., 1996).

ABY Tipi	İdrar Bulguları
Prerenal ABY	Nadir hiyalin silendirler
Postrenal ABY	Nadir hiyalin silendirler ve eritrositler
Akut tubüler nekroz	Epitelyel hücreler, granüler silendirler, lökosit, düşük düzeyde proteinüri
Alerjik interstisyel nefrit	Lökositler, eritrositler, epitelyal hücreler, eozinofil, lökosit silendirleri, Hafif veya orta düzeyde proteinüri
Glomerulonefrit	Normal veya dismorfik eritrositler, orta veya ileri düzeyde proteinüri

b) intrinsik renal akut böbrek yetmezliği: İntrinsik renal ABY’nin prerenal ABY’den önemli farkı böbrek parankiminde hasar oluşmasıdır. Parankimde oluşan bu hasara bağlı olarak (FENa) %1’in üzerinde ve idrar ozmolaritesinin izotoniktir (250-300). İntrinsik renal ABY başlıca tubüler hastalıklar, glomerüler hastalıklar, vasküler hastalıklar ve interstisyel hastalıklar olmak üzere 4 ayrı kategoride incelenmektedir (Horoz ve Özgür 2004).

c) postrenal akut böbrek yetmezliği: Postrenal ABY her iki böbreğin veya tek böbreği olan bireylerde bu böbreğin idrar akımının bozulmasıyla oluşur. Alt üriner sistemde gelişen tıkanıklık postrenal ABY’nin en sık nedenidir. Şiddetli oligüri veya anüri olan hastalarda postrenal ABY’nin olması daha olası olmakla birlikte, bu bireylerin tamamında oligüri olmayabileceği akılda tutulması gereken önemli bir noktadır. Ultrasonografik incelemede saptanan hidronefroz tıkanıklığın başlıca bulgusudur ve tıkanıklığın tespit edilmesinde ultrasonografinin sensitivitesi %90 olup, spesifitesi %100’lere varmaktadır. Ancak tıkanıklığın erken dönemlerinde ve retroperitoneal fibrozis varlığında yanlış negatif sonuçlar alınabilmektedir (Horoz ve Özgür 2004; Faber, vd., 1993; Martinez and Kumjian, 1990).

2.4.1.1 Akut böbrek yetmezliğinin laboratuvar incelemeleri

Serum kreatinin düzeylerinin sık aralıklarla ölçümü oldukça önemli ve yol göstericidir. Renal iskemi ateroemboli ve radyokontrast madde ile yapılan girişimlerden sonra gelişen ABY de serum kreatinin düzeyi bir iki gün içinde hızla yükselir. Hiperkalsemi, hiperfosfatemi, hipokalsemi, ürikasit ve kreatin kinaz yüksekliği rabdomiyolizi düşündürür. Hiperkalsemi hiperfosfatemi LDH yüksekliği yüksek değerlerde ürik asit düzeyleri akut urat nefropatisini

düşündürür. Hemoraji olmaksızın gelişen derin anemi, hemoliz, miyelom trombotik mikroanjiyopati durumlarını akla getirir (Tanrıverdi ve Karadağ, 2010; Better and Stein, 1990).

2.4.1.2 Akut böbrek yetmezliğinde tedavi

Yüksek riskli durumlarda hipovoleminin önlenmesi ve nefrotoksik ajanlardan kaçınılması ABY'ye gidişi önleyebilir. Hipovolemide efektif arteriyel kan volümünün azaldığı durumlarda ve renovasküler hastalıklarda, diüretik, siklooksijenaz ve ACE inhibitörleri ve diğer vazodilatör ajanlar çok dikkatli ve kontrollü kullanılmalıdır. Diürezin artırılması ve idrarın alkalizasyonu ürik asit, birtakım kemoteropatik ajanların kullanımı ve rabdomiyolize bağlı böbrek hasarını azaltabilir. Son yıllarda en asetil sistein kullanmının renal iskemiye önlemekte faydalı olduğu gösterilmiştir Akut böbrek yetmezliğinin laboratuvar sonuçlarına göre muhtemel nedenleri çizelge 2.3'de gösterilmiştir (Tanrıverdi, ve Karadağ, 2010; Humes, 1988; Zagler, vd., 2006; Tepel, vd., 2000; Kay, vd., 2003).

Çizelge 2.3 Akut Böbrek yetmezliğinin laboratuvar sonuçlarına göre muhtemel nedenleri.

Laboratuvar Bulgusu	Muhtemel Tanı
Yüksek ürik asit düzeyi	Tümör lizis sendromu, malignensiler
Yüksek kreatinin kinaz veya miyogloblin düzeyi	Rabdomiyoliz
Yüksek PSA	Prostat kanseri
Anormal serum elektroforezi	Multipl myelom
Glomerüler bazal membran antikor pozitifliği	Goodpasture sendromu
Düşük albümin düzeyi	Nefrotik sendrom veya karaciğer hastalığı
ASO, streptokinaz, hiyaluronidaz pozitifliği	Poststreptokokal glomerülo nefrit
ANA veya anti ds-DNA pozitifliği	SLE
ANCA Pozitifliği	Küçük damar vaskülitleri (Wegener granulomatosis veya poli arteritis nodosa).
Düşük kompliman düzeyleri	SLE, postinfeksiyöz glomerülo nefrit, subakut bakteriyel endokardit.
Perifer yaymasında şistositler, düşük haptoglobülin düzeyi, LDH veya serum bilirübin yüksekliği	HÜS veya TTP

2.4.2 Kronik böbrek yetmezliği (KBY)

Kronik böbrek yetmezliği, glomerül filtrasyon hızının (GFR) böbrek fonksiyonlarında tespit edilebilir düzeyde değişikliklere neden olacak kadar, kalıcı bir şekilde azaldığı durum olarak tanımlanabilir. Bu durum genellikle GFR 25 ml/dk'nın altına indiğinde ortaya çıkar. Glomerül filtrasyon hızı normalin %75'i kadar azaldığında buna sebep olan hasar ortadan

kaldırılrsa bile böbrek fonksiyonlarındaki bozulma kaçınılmaz olarak devam eder. Kronik böbrek yetmezliğine gidiş beş aşamada gerçekleşir. Bunlar:

Böbrek fonksiyonlarında azalma: GFR 50-80 ml/dak kadardır. Klinik belirti görülmez.

Hafif derecede böbrek yetmezliği: GFR 30-50 ml/dk arasındadır. Hipertansiyon ve sekonder hiperparatiroidizm görülür

Orta derecede böbrek yetmezliği: GFR 10-29 ml/dk arasındadır. Hafif derecede böbrek yetmezliğindeki bulgulara anemi eklenir.

Ciddi böbrek yetmezliği: GFR 10 ml/dk'nın altında seyredir. Orta derecede böbrek yetmezliğinde görülen belirtilere belirgin su ve tuz tutulumu, iştahsızlık, kusma ve üst düzey mental fonksiyonlarda azalma eklenir.

Son dönem böbrek yetmezliği: GFR 5 ml/dk'nın altında seyredir. Pulmoner ödem, koma, konvülsiyon, dekompanse asidoz, hiperkalemi ve ölüm eşlik edebilir (Winearls and Christopher, 2000; Selamet, 2005).

KBY'li hastaların çoğunda böbrek boyutlarında önemli derecede küçülme meydana gelmiştir. Biyopside primer nedene bağlı olmaksızın glomerüloskleroz görülür. Belirli bir süre geçtikten sonra, primer neden ortadan kaldırılrsa bile hastalığın seyri durdurulamayıp KBY gelişir (Tanrıverdi ve Karadağ, 2010).

2.4.2.1 Kronik böbrek yetmezliği (KBY) laboratuvar bulguları

Üremik sendrom ciddi renal yetmezliğin klinik belirtisidir. Birçok sistemi etkileyen sistemik intoksikasyona benzeyen bir durumdur. Bu sebeple, üremik sendroma yol açan üremik bir toksinin ortaya konulmasına yönelik birçok araştırma yapılmış; fakat klinik gidişata sebep olan tek bir etken yerine patojenezde etkili bir çok faktörün var olduğu görüşünde birleşilmiştir. Üremik toksisiteden diyalizle temizlenebilen orta molekül ağırlıklı toksinler ile küçük molekül ağırlıklı olup orta molekül ağırlıklı gibi davranış gösteren toksinler sorumlu tutulmuştur (Pisoni, and Remuzzi, 2001; Selamet, 2005; Akoğlu ve Süleymanlar, 1996).

Böbrek yetmezliğinin erken evrelerinden itibaren anemi görülür. Anemi genellikle normokrom normositerdir. Alüminyum intoksikasyonunda veya gastrointestinal kanamaya bağlı demir eksikliğinde mikrositik; hiperparatiroidizime bağlı kemik iliği fibrozu veya diyet kısıtlaması sonucunda gelişen folat eksikliğinde de makrositik anemi görülür. Anemi çoğunlukla hasarlı böbreklerden eritropoietin üretiminde azalmaya; daha az sıklıkla

dolaşımdaki eritropoez inhibitörlerine ve kısalmış eritrosit ömrüne bağlı olarak gelişir. Kronik böbrek yetmezliğinin klinik bulguları çizelge 2.4’de gösterilmiştir (Tanrıverdi ve Karadağ, 2010; Selamet, 2005).

Çizelge 2.4 Kronik böbrek yetmezliğinin klinik bulguları.

Sistem	Bulgu
Sıvı-Elektrolit Bozuklukları	Hipovolemi, hipervolemi, hipernatremi, hiponatremi, hipokalsemi, hiperpotasemi, hipopotasemi, hiperfosfatemi, metabolik asidoz, hipermagnezemi
Sinir Sistemi	Stupor, koma, konuşma bozuklukları, uyku bozuklukları, demans, konvülsiyon, polinöropati, baş ağrısı, sersemlik, irritabilite, kramp, konsantrasyon bozuklukları, yorgunluk, meningism, huzursuz bacak (restlessleg) sendromu, tik, tremor, myoklonus, ter fonksiyonlarında bozulma, ruhsal bozukluklar.
Gastro intestinal Sistem (GİS)	Hıçkırık, parotit, gastrit, iştahsızlık, stomatit, pankreatit, ülser, bulantı, kusma, gastrointestinal kanama, kronik hepatit, motilite bozuklukları, özafajit (kandida, herpes), intestinal obstrüksiyon, perforasyon, asit
Hematoloji-İmmünoloji	Normokrom normositer anemi, eritrosit fragilitesinde artma, kanama, lenfopeni, infeksiyonlara yatkınlık, immün hastalıkların yatışması, kanser, mikrositik anemi (alüminyuma bağlı), aşılama cevapta azalma, tüberkülin gibi tanısal testlerde bozulma
Kardiyovasküler Sistem	Perikardit, ödem, hipertansiyon, kardiyomyopati, hızlanmış ateroskleroz, aritmi, kapak hastalığı
Pulmoner Sistem	Plevral sıvı, üremik akciğer, pulmoner ödem
Cilt	Kaşınıtı, gecikmiş yara iyileşmesi, solukluk, tırnak atrofisi, hiperpigmentasyon, üremik döküntü, ülserasyon, nekroz
Metabolik-Endokrin Sistem	Glukoz intoleransı, hiperlipidemi, hiperparatiroidi, büyüme geriliği, hipogonadizm, impotans, libido azalması, hiperürisemi, malnütrisyon, hiperprolaktinemi
Kemik	Üremik kemik hastalığı, hiperparatiroidi, amiloidoz (β_2 -mikroglobülin), D vitamini metabolizması bozuklukları, artrit
Diğer	Susuzluk, kilo kaybı, hipotermi, üremik ağız kokusu, miyopati, yumuşak doku kalsifikasyonu, akkiz renal kistik hastalık, karpal tünel sendromu, noktüri

2.4.2.2 Kronik böbrek yetmezliği epidemiyolojisi

KBY görülme sıklığı hakkında kesin verilere ulaşmak zor olmasına rağmen, ülkemizde son zamanlarda yapılan çalışmalar ile birlikte verilerin güvenilirliğinin arttığı söylenebilir. Türk Nefroloji Derneğinin yaptığı çalışmalar sayesinde verilerin güvenilirliği artmıştır. Bu verilere göre Ülkemizde 2010 yılında Türkiye’de renal replasman tedavisi gerektiren son dönem kronik böbrek yetmezliği nokta prevalansı çocuk hastalar da dahil olmak üzere milyon nüfus başına 853 olarak saptanmıştır. Son dönem böbrek yetmezliği olan hastalarda tedavi yöntemleri

hemodiyaliz, sürekli ayaktan periton diyalizi (sürekli ayaktan periton diyalizi, SAPD) ve renal transplantasyondur (Tanrıverdi ve Karadağ, 2010; Türk Nefroloji Derneği, 1997-2009).

2.4.2.3 Kronik böbrek yetmezliği tedavisi

Son dönem böbrek yetmezliği olan hastalarda diyaliz ve renal transplantasyon yapılması gerekir. Bunun yanında koruyucu önlemlerin alınması gerekmektedir. Koruyucu önlemleri sıralayacak olursak:

Predispozan nedenlerin saptanması ortadan kaldırılması: Fiziki muayene, laboratuvar ve görüntüleme (akut veya kronik tüm vakalara ultrason yapılmalıdır). Predispozan değerlerin başında nefrotoksik ilaçlar; başta NSAID, aminoglikozitler, ACE inhibitörleri, diüretikler, kemoterapötikler ve anestezi ilaçları gelir. Ayrıca su-elektrolit dengesizliği, hipotansiyon, hipertansiyon, enfeksiyon, anemi, üriner sistem taşları, prostat hipertrofisi, kalp yetersizliği de önde gelen nedenlerdir.

Son döneme gidişin yavaşlatılması: Diyet tedavisi, sistemik ve intraglomeruler hipertansiyon tedavisi, proteinürinin azaltılması ve hiperfosfateminin tedavisi olarak sıralayabiliriz.

Üremik bulguların tedavisi: Cilt bulguları ön planda ise parathormon düzeyine bakılmalı, 2-4 kat yükseklik istenir ancak daha fazla yüksek ise mutlaka düşürücü tedavi uygulanmalıdır. Üremik perikardit mutlak diyaliz endikasyonudur. Üremik anemi gelişenlerde hedef hematokrit düzeyi %30'dur ve anemi yapan diğer nedenler ekarte edildikten sonra eritropoetin kullanılır (Bilge, 2010).

2.5 Diyaliz

Diyaliz; vücutta birikmiş üre, kreatinin gibi zararlı maddelerin ve aşırı suyun bir membran aracılığıyla vücuttan uzaklaştırılması işlemidir. İlerlemiş böbrek yetmezliği tedavisinde kullanılır. Diyaliz tedavisi, bozulmuş böbrek işlevlerinin bir kısmını düzenleyerek yaşamın devam etmesini sağlar (Kaya, 2006; Koça, 1997; Mahsereci, 2004; Çeliker, vd., 2001).

Diyalizin, difüzyon ve ultrafiltrasyon olarak iki temel prensibi vardır. Difüzyon; membranın iki yanındaki konsantrasyona bağlı olarak solütlerin, membranın diğer yanına geçmesidir. Ultrafiltrasyon ise, hidrostatik veya osmotik basınç ile birlikte solütlerin membranın öbür tarafına hareketidir. Başka bir ifadeyle diyaliz, yarı geçirgen bir membran aracılığı ile hastanın kanı ve uygun diyaliz solüsyonu arasında sıvı-solüt değişimini temel alan bir tedavi şeklidir. Semipermeabl zar görüşünü ilk kez ortaya atarak biyolojik ve kimyasal

sıvıların diyalizle ayrılmasını, osmotik güçleri tarif eden. Graham, 1805 ile 1869 yılları arasında yaşamış modern diyalizin babası kabul edilen bilim adamıdır. Bu bilim adamından yaklaşık 50 yıl sonra, canlı hayvanların kanından bazı maddelerin difüzyon ile uzaklaştırabileceğini J. Abel, L. Rowntree ve B.Turner göstermişlerdir. İnsanda ilk hemodiyaliz ise G. Hass tarafından 1925'te yapılmış olup 15 dakika sürmüş ve diyalizden beklenen etki sağlanamamıştır. G. Hass 18 Şubat 1925'te, 2. kez insanda hemodiyalizi uygulamıştır. J. Kolff ise suni böbrek cihazı ile üremik hastaları tedavide en önemli katkıları olan kişi olarak kabul edilmektedir (Kaya, 2006; Bilge, 2010; Gottschalk ve Feliner, 1997; Abel, vd., 1990). Ülkemizde ise ilk kez 1961'de uygulanan diyaliz sayesinde hastalarda yaşam süresinin artmasını sağlamıştır (Kaya, 2006; Bilge, 2010; Mahsereci, 2004). Diyaliz hemodiyaliz ve periton diyaliz olmak üzere ikiye ayrılır. Bunlar:

2.5.1 Periton diyalizi

Periton diyalizinde, karın boşluğuna yerleştirilen kateterler aracılığıyla steril diyaliz solüsyonunun periton boşluğuna verilmesi sonrasında konsantrasyon farkı ile toksinlerin plazmadan diyaliz sıvısına geçmesi sağlanır. Periton diyalizinin sürekli ayaktan periton diyalizi (SAPD) ve aletli periton diyalizi (APD) olmak üzere iki tipi vardır. SAPD ilk uygulandığı 1978 yılından bu yana giderek artan sıklıkla kullanılan bir tedavi yöntemidir. SAPD tedavisi, kan basıncı ve sıvı elektrolit dengesinin daha iyi kontrol edilebilmesi, hastaneye bağımlılığının olmaması, yaşam kalitesinin artması, eritropoietin gereksiniminin azalması ve maliyetin hemodiyalizden daha düşük olması gibi nedenlerle tercih edilmektedir. APD ise makine aracılığıyla uygulanan periton diyalizi işlemine denir. Bu tedavi şeklinde hasta, yatmadan önce set ve solüsyon torbalarını periton diyaliz makinesine yerleştirir. Kişi uyurken gece boyunca (8-10 saat) makine karın boşluğuna diyaliz sıvısını verir, bekletir ve boşaltır (Yaman, vd., 1990).

2.5.2 Hemodiyaliz

Hemodiyaliz, hastadan alınan kanın sıvı ve solut içeriğinin bir membran aracılığıyla ve bir makine yardımıyla temizlenmesi ve hastaya geri verilmesi işlemidir. KBY hastalarında transplantasyon asıl tedavi, hemodiyaliz ise transplantasyonu bekleme sürecindeki destek tedavisi olmasına rağmen, ülkemizde artan hasta sayısına karşın aynı oranda artırılamayan donör havuzu nedeniyle hemodiyaliz, hastaların çoğunda hayatları boyunca uygulanan tek tedavi şekli olmaktadır (Kaya, 2006; Bilge, 2010; Koça, 1997; Yaman, vd., 1990).

Hemodiyaliz işleminin gerçekleşmesi için yeterli kan akımının sağlanması gerekir. Hemodiyaliz son dönem böbrek yetmezliğini tedavi etmek için kullanılan en yaygın yöntemdir.

İlk kez 1944 yılında Hollandalı bir hekim olan Kolff tarafından yapılmıştır. Bu işlem vücutta birikmiş olan toksik maddelerin vücuttan uzaklaştırılmasını sağlar (Kaya, 2006; Bilge, 2010; Yaman, vd., 1990; Halıcı, vd, 2004).

Hemodiyaliz hastalarında oral alım yetersizliğine, gastrointestinal sistem kanamalarına, hemodiyaliz esnasındaki kayıplara ve tetkikler için alınan kanlara bağlı olarak demir eksikliği görülebilmektedir. Hemodiyaliz hastalarının majör mortalite sebebinin kardiyovasküler hastalıklar olduğu bilinmektedir (Köken, vd., 2002; Yetkin ve Gürbüz, 2003).

Hemodiyaliz tedavisi hastanın böbrek yetmezliğinin şiddetine, yaptığı idrar miktarına bağlı olmak üzere haftada 2-3 kez 4-6 saat süre ile uygulanmaktadır. Yetersiz hemodiyaliz tedavisi hastada hasara ve ölümlere yol açabilir. Hemodiyaliz tedavisi genellikle hastanede ve bir hemodiyaliz ünitesinde uygulanır (Yetkin ve Gürbüz, 2003). Çizelge 2.5’de hemodiyaliz ve periton diyalizini karşılaştırılması görülmektedir.

Çizelge 2.5 Periton diyaliz ile hemodiyalizin karşılaştırılması.

Hemodiyaliz	Periton Diyalizi
Özel oda ve sağlık ekibi gereklidir.	Özel ekibe ihtiyaç yoktur. Daha basit bir uygulamadır
Arterio-venöz şant gereklidir.	Kateterle peritona girilir.
Kan akım hızı; 200 ml/dk’dır.	Kan akım hızı; 60 ml/dk’dır.
Üre temizleme oranı: %50 (6 saatte)	Üre temizleme oranı: %40 (24 saatte)
Başlama zaman alır.	Çok çabuk başlanabilir.
Özel cihaza ihtiyaç vardır.	Basit bir kateter ve transfer setine ihtiyaç vardır.
Renal bir merkezde yapılacağından hasta bağımlıdır	Bir merkeze ihtiyaç yoktur, seyahat özgürlüğü vardır
Diyaliz sırasında protein kaybı azdır (5-10 gr)	Protein kaybı çoktur.(15-20gr)
Haftada 12 saat makineye ihtiyaç vardır.	Her gün evde kendi kendine veya makineyle yapılabilir
Şant tıkanabilir.	Peritonit görülebilir.
Diyaliz solusyonu akım hızı 300-500 ml/dk	Diyaliz solusyonu akım hızı 35-70 ml/dk
Akciğer komplikasyonu azdır.	Akciğer komplikasyonu çoktur
Kreatinin klirensi 110 ml/dk ‘dır	Kreatinin klirensi: 115 ml/dk ‘dır.
Üre klirensi: 50-250 ml/dk’dır.	Diyabetlilerde özellikle SAPD tercih edilir.
İnülin klirensi: 5 ml/ dk’dır.	İnülin klirensi: 5ml/dk’dır.
Diyabetlilerde komplikasyonu çoktur.	15-20 saatte tedavisi sağlanır.
Hipervoleminin 4 saatte tedavisi sağlanır.	Üre klirensi: 20ml/dk ‘dır.
HBV, HCV enfeksiyonu görülme olasılığı fazladır.	HBV, HCV enfeksiyonu görülme olasılığı azdır.

2.5.2.1 Hemodiyaliz sırasında oluşan komplikasyonlar

Hemodiyaliz sırasında en çok görülen komplikasyonlar şunlardır: Hipotansiyon, kramplar, kusma bulantı, baş ağrısı, göğüs ağrısı, sırt ağrısı, kaşıntı, titreme ve ateştir. Bunların yanında hemodiyaliz için damara ulaşım yolları ile ilgili komplikasyonlar son derece önemlidir. Fistülün kullanılmasına bağlı geç dönemde en sık rastlanan komplikasyon anevrizma gelişimidir. Hemodiyalize gereksinim duyan, böbrek yetmezliği olan hastaların tedavisine geçici hemodiyaliz kateterleri önemli rol oynamaktadır. Hastanın en kısa zamanda diyalize girebilmesi için büyük fayda sağlayan bu kateterlerin kullanımında bazı kısıtlamalar mevcuttur. Kateterle ilişkili komplikasyonlar bu kısıtlamalardan en önemlileridir. Arter ponksiyonu, hava embolisi, hematoma, tromboz, pnömotoraks, hemotoraks, aritmiler başlıca akut komplikasyonlar arasındadır. Erken veya geç dönemde ortaya çıkabilen bu komplikasyonlar hastalarda morbidite ve mortaliteyi artırabilmektedir. Geçici hemodiyaliz kateterlerinin 3-4 haftadan daha uzun süre kalması komplikasyonların oranında artışı da beraberinde getirmektedir. Bu nedenle hastalara en kısa sürede kalıcı vasküler yolun oluşturulması gerekmektedir. Diyaliz yetersizliği sonucu aşağıdaki bozukluklar görülür (Bilge, 2010; Mahsereci, 2004; Çeliker, vd., 2001; Nisenson ve Fine, 2004; Yaman, vd., 1990; Halıcı, vd, 2004; Köken, vd., 2002; Yetkin ve Gürbüz, 2003).

- Kardiyovasküler sorunlar; kalp yetmezliği, perikardit, hipertansiyon.
- Respiratuar sistem sorunları; üremik akciğer.
- Gastrointestinal sistem sorunları; bulantı, kusma.
- Hematolojik sorunlar; anemi, kanama bozuklukları, trombositopeni ve hemoliz

2.6 Tümörler

Kanser yüzyıllar öncesinde de olduğu gibi aramızda varlığını sürdürmekte ve hâlâ toplumun gözünde korkulması bir hastalık olmaya devam etmektedir. Kansere dair ilk bulgulara Mısır papirüslerinde, Babil çivi yazısı tabletlerinde ve eski Hint yazılarında rastlanmaktadır. Ebers papirüsünde (M.Ö 15 yy) tümörün tedavisinin öldürücü olabileceği belirtilmektedir. Antik dönemlere ait Yunan tıbbi kayıtlarında ve Galen'in çalışmalarında ise birçok kanser olgusuna rastlanmakla birlikte, bunların ne tür tümörler olduğuna karar vermek çoğu kez olanaksızdır.

Kanser ismi ilk defa Hipokrat tarafından (M.Ö 460-377) organizmada iyileşmeyen yeni oluşumlar için kullanılmıştır. Hipokrat vücut yüzeyinde büyüyen, kırmızı, ağrılı, sıcak, diğer yapılardan farklı, genellikle ülser olan yapılara "karsinoz" ya da "karkinoma" demiştir. Galen ise (M.Ö 2 yy) yengece benzediğini düşünerek bu oluşumlara "kanser" adını verdi. Diğer bir

yoruma göre kanser hastalığı sırasında oluşan ağrıların yengeç ısırması sonucunda oluşan ağrılara benzemesi dolayısı ile Galen'in hastalığa bu ismi verdiği düşünülür. Yunan tıbbında ise anormal patojenik büyümelere "praeter naturam" denilerek tümörün tanımı yapılmıştır. Galen'e göre tümörler: doğaya uyan (gebelik durumunda uterusun gelişimi), doğayı aşan (hipertrofi) ve doğaya karşı (malign tümörler) olmak üzere üçe ayrılır (Karataş, 2010).

Hipokrat'ın temellerini attığı ve Galenin devam ettirdiği humoral patoloji teorisi doğrultusunda tümöre sebep alan maddenin kara safra olduğuna karar verildi ve tedavi olarak diyetin yanında ülser tedavisinde kullanılan metalik tuzların kullanılmasının hastayı iyileştireceği düşünüldü. Kanser tedavisinde diyetin kullanılması 18. yy kadar geçerliliğini korumuştur (Karataş, 2010; Atıcı, 2007).

Kanser yapan sebepleri kanserojen denir. Epitelyal habis tümörleri oluşturanlara "karsinojen" denir. Tümör yapanlara tümörijen denir. Ancak "karsinojen" kelimesi genel bir tabir olarak kullanılır (karsinojen ve tümörijenler için). Tümör yapan sebepler, organizmanın dışından ya da içinden kaynaklanabilir. Böylece, karsinojen etkenler ekzojen ve endojen olmak üzere iki gruba ayrılmaktadır. Ekzojen karsinojen etkenler çok önemlidir. Bunların bilinmesiyle, korunma çarelerinin aranması ve etkilerinden kaçınılması mümkündür. Bu konudaki ilk gözlemler, İngiltere'de baca temizleyicilerde testis torbası yani skrotum kanserinin sık görülmesiyle başlamıştır. Percival Pott 1775'de çocuk yaşında baca temizleyiciliğine başlayan kimselerde, skrotum kanserinin sık görüldüğünü gözlemiştir. Pott, kişinin kendi temizliğine dikkat ettiği ölçüde, bu tehlikeden kendisini korumuş olacağını bildirmiştir. Burada is ve kurumun etkisi ile skrotum kanseri'nin oluşabileceği düşünülerek katranla çalışmalar yapılmıştır. 1917'de Yamagiva ve Ishikowa tavşanların kulaklarına katran sürerek, hayvanların çoğunda 100 günde papillomların, daha sonra karsinomların oluştuğunu gözlemişlerdir. Deneyler değişik türde hayvanlar üzerinde tekrarlanmış ve selim tümörle, habis tümörlerin oluşma zamanlarında farklılıklar görülmüş. Bundan sonra etkili maddenin uygulanmaya başladığı zaman ile tümörün ortaya çıkmasına kadar geçen ve latent dönem olarak adlandırılan zamanın kısaltılması yönünde çalışmalar yapılmıştır. Yamagima ve İshikawa'nın bulgularından sonra ortaya çıkan ikinci çalışma alanı katran içindeki madde ya da maddelerin bulunması olmuştur. Tavşanın kulağına katran sürülen bölgeye Deelman tarafından travma uygulanmış ve tümoral gelişmenin daha çabuk oluştuğu tespit edilmiştir. Deelman olayı denilen bu hadise başka maddelerle de araştırılmış ve benzer sonuçlar elde edilmiştir. Kennaway, katrandaki karsinojen maddenin 1,2 di benzantrasen olduğunu bulmuştur. Kennaway, kuvvetli kanserojen bir madde olan 1, 2, 5, 6, dibenzantransen'i sentetik olarak elde edebilmiştir. Bu alanda yapılan deneysel çalışmalar, karsinojen maddelerin şu özelliklerini ortaya çıkarmıştır (Yöntem, 2012).

- 1- Karsinojen madde organizmaya girer-girmez, hemen tümör oluşturmaz. Aradan uzun yılların geçmesi gerekir. Bu süreye latent periyod denir.
- 2- Karsinojen maddeler her organizmada etkili olmaz. Değişik tür canlılarda etkisi değişiktir. Farelerde karsinojenler kolaylıkla tümör oluştururken maymunlar ise karsinojenlere karşı dirençlidir. Ayrıca, aynı türden olan canlıların hepsinde aynı madde aynı derecede karsinojen etki göstermez.
- 3- Tümör oluştuğu zaman etkili madde organizmada yoktur.

Karsinojen maddelerden bir bölümü primer olarak etkili olmuştur. Bazıları ise yardımcı faktör olarak katılmışlardır. Bu yardımcı faktör gibi etki gösterenlere ko-karsinojen'ler denir.

Hücrelerin şekillerinde bir bozukluk oluşması sonucunda aralarındaki bağlantılar kopar ya da, gevşer bu da birlikte çalışan hücrelerde organizasyonel bozukluklara yani displaziye neden olur. Eğer hücre tamamen başka bir dokuya dönüşmüşse buna metaplazi denir. Hiperplazi hücre sayısında artış, hipertrofi ise hücre hacmindeki artıştır. Hücreler düzensiz şekillerde ve hızlı çoğalıyorsa birden çok çekirdekli olmaları olası bir durumdur ve buna anaplazi denir. Anaplazi gözlemlendiği durumlar genelde malign tümörlerdir.

Tümörler patolojilerine göre ikiye ayrılırlar:

1. **Malign(Habis) tümör:** Tümör hücreleri atipiktir. Malign neoplazmalar komşu doku ve organlara metastaz yaparlar. Büyüme hızları hızlıdır.
2. **Benign(Selim) tümör:** Benign tümör hücreleri atipik değildirler. Büyüme hızları (doubling time) yavaştır. Benign neoplazmalar komşu doku ve organlara invazyon yapmazlar. Sadece komşu dokulara baskı yapmakla sorun oluşturabilirler. Malign ve benign tümörlerin karşılaştırılması Çizelge 2.6'da gösterilmiştir.

Çizelge 2.6 Malign ve benign tümörün karşılaştırılması (Karataş, 2010).

Özellikler	Benign tümör	Malign tümör
Gelişme hızı	Yavaş	Hızlı
Kapsül	Var	Yok
Lokal büyüme	Ekspansif	İnfiltratif
Damar invazyonu	Yok	Sık
Doku yıkımı	Az	Fazla
Farklılaşma	Yok	Var
Mitoz sayısı	Az	Çok
Metastaz	Yok	Sık

Habis tümör hücreleri çıktıkları hücreler gibi organizmanın ihtiyacına göre fonksiyon görmezler. Müsin salgılayan mukozalardan çıkan tümörler çok miktarda müsin salgılar ve müsinöz karsinom oluşur. Karaciğer hücrelerinden çıkan tümörlerde hücreler safra yapabilir ve tümör makroskopik olarak yer yer yeşil renkte görülebilir. Endokrin organ hücrelerinden çıkan tümörler bir ya da fazla miktarda hormon yapabilir ve belirli hastalık tabloları gelişebilir.

Mesela salgı yapan hipofiz ön lob tümörlerinde eğer tümör, gelişme hormonu salgılıyorsa çocuklarda gigantizm, yetişkinlerde ise akromegali görülür. Diğer salgı bezleri tümörlerinde de kendilerine has klinik tablolar meydana gelir.

Karsinoid tümörlerinde hücreler 5-hidroksi triptamin üretir ve hastalarda karsinoid sendrom denilen çizelge oluşur. Bu sendromda diareler, polisitemi, deride yer yer kırmızılıklar ve sağ kalpte değişiklikler görülür. Karsinoid tümörleri GİS'deki enterokromaffin hücrelerden çıkar. Epidermden çıkan, habislik derecesi yüksek olan karsinom keratin maddesini oluşturamaz. Bazı tümörler salgı bezlerinden çıkmadıkları halde hormon salgırlar (Yöntem, 2012).

1914 yılında Bovari, hücre genomundaki değişikliklerin karsinogeneziste rol aldığını ileriye sürmüştür. Buna göre:

- 1- Kanser veya kanser riski kalıtsaldır.
- 2- Kanser in etyolojisinde mutajenler ve virüsler sorumludur.
- 3- Ortaya çıkışları monoklonaldır.
- 4- Ortaya çıkmasında spesifik gen veya genler sorumludur.

Karsinogeneziste rol alan genler 4 gruba ayrılır. Bunlar:

1. Onkojenler: Anormal gen ürünleri hücrelerin transformasyonuna neden olmaktadır (tümör oluşumuna neden olan onkojen virüsler).

2. Tümör supressör genler: Onkogenlerin aksine hücrelerin kanser hücreğine dönüşmesini engelleyen bazı koruyucu genler de vardır. Bunlara tümör süpressor genleri adı verilir. Bunların en önemlisi p53 genidir.

3. DNA tamir genleri: DNA tamir genlerindeki bozukluklar hücrenin genomik yapısının bozulmasına neden olarak kansere sebep olmaktadır.

4. Diğer genler: Özellikle vasküler sistemde yer alan faktörleri ve proteinleri kodlayan genlerdeki değişiklikler kanser oluşumunda önemlidir.

Enfekte ettikleri hücreyi transformasyona sokan viral genlere onkojen, bu genlerin omurgalılarda homologisi olan genlere ise protoonkojen= hücreyel onkojenler denir. Bunların temel fonksiyonu hücre bölünmesi ve farklılaşmasını kontrol etmektir (Yöntem, 2012).

2.6.1 Tümör hücrelerinde görülen biyokimyasal değişiklikler

- Ribonükleotid redüktaz aktivitesinin artması.
- Kanserleşen hücre üreme kontrolünü kaybetmiştir. Normal hücrelerde gereksiz çoğalmayı önleyen inhibisyon mekanizması kanser hücresi üzerinde etkisiz kalmaktadır.
- Kanserleşen hücrenin antijenik özelliği değişmiştir.
- Kanserleşen hücrenin morfolojisi değişmiştir.
- RNA ve DNA sentezinin artması.
- Pirimidin katabolizmasının artması.
- Aerobik ve anaerobik glikoliz artması Kanser hücrelerinde, anaerobik glikoliz arttığından laktik asit üretimi artmıştır. Kanser hücrelerinin önemli bir özelliği de oksijenli ortamda bile anaerobik glikoliz yapabilmeleridir. Buna Warburg Etkisi denir.
- Glukoneogenezin artması Kanserleşen hücrenin metabolizması değişmiştir. Genellikle şeker alımını artmış ve anaerobik solunum oranı yükselmiştir. Kanser hücrelerinde anaerobik glikoliz arttığından laktat üretimi de artmıştır. Oksijen tüketimi ise azalmıştır. Oksijenli ortamda bile anaerobik glikoliz yaparlar. Glukoneogenez artmıştır. Glukoneogenezde harcanan enerji glikolizdeki enerji üretiminden fazla olduğundan kanser hücresi normal hücrelerin ürettiği enerjiyi de kullanmak durumundadır. Bu yüzden kanser hücresine asalak adı da verilir.
- İzozim profilinde fetal yapıya benzer değişiklikler.
- Kanserleşen hücre dokuya özgüllüğünü kaybetmiştir. Kökeni ne olursa olsun artık tamamen farklı özelliklere sahiptir ve herhangi bir dokuya kan ve lenf yoluyla giderek yerleşebilir.
- Kanserleşen hücrede farklılaşma (diferansiyasyon) gerilemiştir. Çeşitli kanserlerde hücrelerin embriyonal hücre özellikleri gösterdikleri belirlenmektedir.
- Özel fonksiyonlu bazı proteinlerin sentezlenememesi.
- Bazı kanserler parathormona benzer bir büyüme faktörü sentezlerler. Bu da hiperkalsemiye ve sonuçta ölüme sebep olur.

- Tümör hücreleri porfirinleri normal dokulardan daha fazla tutarlar. Bundan faydalanılarak kanserli dokulara fototerapi uygulanır. Şöyle ki kanserli kişiye porfirinli bileşikler verilir. Bunlar kanserli dokuda birikirler. Daha sonra kanserli doku porfirinleri etkileyen organ laserine maruz bırakılarak sitotoksik etki oluştururlar (Yöntem, 2012).

2.6.2 Tümörlerin adlandırılması

Tümörler çıktıkları hücre ve doku adının sonuna OMA ya da OM eki konularak adlandırılır. OM eki bazen tümöral olmayan lezyonlar için de kullanılır. Bez epitelinden çıkan selim tümöre adenom, çok katlı yassı epitelten çıkan selim tümöre ise papillom, kist oluşturan selim tümöre kistadenom, kist oluşturan habis tümöre ise kistadeno karsinom denir. Habis tümörler için genel bir ad olarak kanser denir. Kanserler çıktıkları dokuya göre yine iki büyük gruba ayrılır. Epitel dokusundan çıkan tümörlere epiteloma ya da karsinoma, epitel dışındaki dokulardan çıkan tümörlere ise sarkom denir. Karsinom ve sarkom çeşitlerini belirtmek için bu kelimelerin öncesine hücre veya doku adını gösteren uygun kelimeler konur. Tümör adlandırmada blastoma ya da blastom ekleri de kullanılır. Bazen tümörler özel adlarla anlatılır. Grawitz Tümörü böbrek kanserlerine, Wilms tümörü nefroma embriyonal'e verilen adlardır (Yöntem, 2012).

2.6.3 Tümör belirteçleri

1847 yılında multipl myelomalı bir hastanın idrarında, Sir Henry Bence Jones'un kendi adı ile anılan proteini gözlemlemiş olması tümör belirleyicilerinin klinik kullanımında ilk adımdır (Kahn, and Dear 1991).

Kanser hücreleri çok değişik biyokimyasal moleküller de sentezlerler. Bunların bir kısmı hücrede, hücre yüzeyi, sitoplazma veya diğer vücut boşluğu sıvılarına verilirler. İşte kanser hücreleri tarafından sentezlenip salgılanan bu tip maddelere Tümör: Kanser Marker'ları (Belirleyicileri) adı verilir. Tümör markerlarının bir kısmı da vücudun kanserli dokuya cevap olarak ürettiği maddelerdir. Tümör markerları: tespit ve tarama, onaylama, sınıflandırma, evrelendirme ve izleme gibi amaçlar için kullanılır (Yöntem, 2012).

1960'lı yıllarda immuno-assay yönteminin bulunmasıyla birlikte, tümör belirteçleri daha yaygın olarak kullanılmaya başlamıştır. Yapılan çalışmalar ile kansere uygun ve spesifitesi yüksek olan tümör belirteçlerini belirlemek için çalışmalar devam etmektedir. Yıllara göre tümör belirteçlerinin gelişimi çizelge 2.7'de gösterilmiştir.

Çizelge 2.7 Yıllara göre tümör belirteçlerinin gelişimi (Karataş, 2010).

Yıllar	Bilim Adanı	Belirteç
1847	H. Bence Jones	Bence-jones proteini
1928	W.H. Brown	Ektopik hormon
1930	B.Zondek	hCG
1932	H.Cushing	ACTH
1949	K.Oh-Uti	Kan grubu antijeni ile ilişkili olanlar
1959	C.Markurt	İzoenzimler
1963	G.I Abeku	AFP
1965	P.Gold ve S.Freeman	CEA
1969	R.Heubner ve G.Todaro	Onkogenler
1975	H.Kohler ve G.Milstein	Monoklonal Antikorlar
1980	G.Cooper , R.Weinberg ve M.Bishop	Onkogen Propları
1985	H.Harris, R.Sager ve A.Krudnon	Suprasör Genler

Tümör belirteçleri kan veya dokuda bulunan kanserin varlığı hakkında bilgi veren (onkofetal proteinler, hormonlar, enzimler, immünoglobülinler, tümörle ilgili antijenler) moleküllerdir. Biyo belirteçler habis dokuyu normal dokudan veya bir maligniteyi diğerinden ayıran, ya da bir tümör tipi içerisindeki farklı davranış paternleri gibi çeşitli özelliklerden kaynaklanırlar. Tümör belirteçleri DNA, RNA, protein, hücre veya doku düzeyinde tayin edilebilir. Son yıllarda giderek popüler hale gelen mikroRNA'lar (miRNA) gibi. RNA- bazlı belirteçler ise bir mesajın aşırı veya baskılanmış ekspresyonunu tespit edebilir. Kanser için ideal belirteç pozitifliği sadece kanser hastasında saptanan, dolayısıyla kanserin evresi ve tedavi yanıtı ile ilişkili olabilecek moleküle işaret eder. Ancak şu ana kadar bu tanıma uygun bir tümör belirteci saptanmamıştır (Kılıç ve Aykan, 2011).

Tüm marker proteinler normal hücrelerin de ürünleridirler ve normal kişilerin serumlarında da düşük düzeyde saptanabilirler. Örneğin, onkofetal proteinler (CEA, alfa-fetoprotein gibi) fetus dokularında normalde bulunan ve doğumdan önce veya doğumdan sonra tamamen kaybolan veya miktarları oldukça azalan maddelerdir. Bazı markerler ise selim tümörlerde, non-neoplastik ve inflamatuvar hastalıklarda da artabilirler. Örneğin, sirozlularda, KOAH'lılarda ve sigara içenlerde yüksek CEA düzeylerine rastlanabilir. İdeal bir tümör markerinin, tüm diğer tanısal testler için geçerli olduğu gibi, spesifikliğı ve sensitifliğı yüksek olmalıdır. Spesifiklik, genel olarak kanser veya belirli bir tip kanser için söz konusu olabilir. Bir tümör markerinin belirli bir tümör için spesifik olduğunu söyleyebilmek için, diğer organların tümörlerine bağlı yanlış pozitiflik ihtimalleri saptanmalıdır. Marker düzeyi

yüksekliği, çeşitli yaşlardaki sağlıklı kişilerde, çeşitli selim hastalıklarda ve özellikle de kanserin kaynaklandığı organın başka hastalıklarında da araştırılmalıdır. Tümör markerleri; Kanda, tümör tarafından yapılan veya tümörle birlikte bulunan vücut sıvılarında ve tümör dokusunda, ölçülebilir. İntakt hücrelerin veya doku kesitlerinin immunofloresansla incelenebilmesi yanında, fikse ve boyanmış doku kesitlerinde ışık mikroskopisi ile de markerler araştırılabilir. Bu, immunoperoksidaz yöntemlerinin geliştirilmesiyle mümkün olmuştur. Bu teknikle hem tümörde markerin varlığı gösterilebilir ve hem de markerin tümördeki çeşitli hücre tiplerindeki lokalizasyonu belirlenebilir (Kılıç ve Aykan, 2011).

Tümör markerleri ölçüm yöntemleri şunlardır:

- a) Radioimmunoassay; Ölçülecek maddeye karşı bir antikor ve ortamda radioaktif bir işaretleyici kullanılmasına dayanan analiz yöntemidir.
- b) İmmunoradiometric assay; Ölçülecek maddeye karşı bir antikor ve ortamda enzim bir işaretleyici kullanılmasına dayanan analiz yöntemidir.
- c) Enzyme-linked immunosorbent assay; Ölçülecek maddeye karşı bir antikor ve ortamda luminesan bir işaretleyici kullanılmasına dayanan analiz yöntemidir.

Bu yöntemler, antijen-antikor oluşumu esasına dayanan, aynı prensibin çeşitli variantlarıdır. Piko ve nanogram mertebesinde ölçümler yapmak mümkündür (Küçükusta, 1992). Kanserlerin tanısında kullanılan bazı tümör markerlerinin sınıflandırılması çizelge 2.8'de gösterilmiştir.

Çizelge 2.8 Kanserlerin tanı ve takibinde kullanılan bazı tümör markerleri (Yöntem, 2012).

Belirteç (Marker)	İlişkili Tümör
Onkofetal Proteinler	
AFP CEA	KC (Hepatoma, germ hücreli tümörler Kolorektal, AC, Meme, pankreas, mide)
Hormonlar	
ADH Eritropoietin Gastrin, Glukagon, İnsülin, Somatostatin Growth hormon Kalsitonin Katekolaminler Kortizol Östradiol PTH Prolaktin Serotonin	Akciğerin küçük hücrelikanseri Böbrek Pankreas, endokrin AC, mide Medüller tiroid kanseri Nöroblastom, feokromositom Böbrek üstü tümörleri Over Paratiroid, AC, Epidermoid hücreli CA Hipofiz Karsinoid tümör
Plasental Antijenler	
β HCG HPL (Human plasental laktojen) Plasental alkalin fosfataz	Koryokarsinom, testis, germ hücreli tümörler Trofoblastik tümörler Uterus ve ovaryum, AC, meme CA
Tümör Antijenleri	
CA 15.3 CA 19.9 CA 50 CA 72.4 CA 125 CA 195 CA 242 CA 549 Cyfra 21.1 Du-Pan 2 M 29 MCA PSA (Prostat spesifik antijen) TAA (Tümöre eşlenik antijen) TPA (Doku polipeptit antijen)	Meme Pankreas, mide, kolorektal Sindirim kanalı Sindirim kanalı, AC, meme, over Trofoblastik tümörler, over Sindirim kanalı Meme Meme AC'in skuamöz hücreli CA, serviks Pankreas, mide, KC, safra yolları Meme Meme Prostat Skuamöz hücreli CA Çoğu kanserde
Enzimler	
ALP CPK (CK-BB) Galaktozil transferaz LDH Lizozim Nörona spesifik enolaz 5' nükleotidaz PAP (Prostatik asit fosfataz) Renin Tdt (Terminal deoksiribonükleotidil transferaz)	Kemik metastazları Prostat kanseri Kolon, over Lösemi, lenfoma, testis Lösemi AC küçük hücre, troid medüller, nöroblastom KC metastazı, safra kese ve kanalları Prostat kanseri Böbrek, AC'in küçük hücreli kanseri Akut lenfositler lösemi
Diğerleri	
B ₂ Mikroglobulin Bombesin (GH-RF) Ferritin, neopterin, poliaminler Hidroksiprolin İmmünoglobulinler Nörofizin	Multiple myelom AC'in küçük hücreli kanseri Çeşitli tümörler Kemik metastazları Multiple myeloma AC'in küçük hücreli kanseri

1996 yılında yapılan American Society of Clinical Oncology (ASCO) toplantısında tümör belirleyici çalışmaları için Tumor Marker Utility Grading System (TMUGS) adı altında bir çerçeve çizilmiştir. Bu çerçeve dahilinde tümör belirleyicileri belirli kategorilere ayırmışlardır.

Tanıda kullanılan tümör belirleyiciler: Bu belirleyicilerin malign hastalara özgü olması, dokuya spesifik olması gerekliliğini kabul etmişlerdir. Bu tip belirleyicilerin selim hastalıklarda ve başka organlarda belirlenmesi mümkün olmamalıdır.

Ayrıca sensitivitesi (duyarlılık) ve spesifitesi (özgüllük) yüksek olmalıdır. Bu özelliklere sahip olan tümör belirleyici tanı ve tedavi kararında büyük önem taşımaktadır.

Prognostik belirleyiciler: Bu gruptaki belirleyiciler klinisyene erken nüks riskini veya yaşam süresini gösterebilmeli; klinisyen bunların sonuçlarına göre hastayı cerrahiye gönderebilmeli veya adjuvant tedavi verebilmelidir.

Prediktif tümör belirleyiciler: Hastanın tedaviye verdiği cevabı gösterebilen tümör belirleyiciler olmalıdır.

Takipte kullanılan belirleyiciler: Remisyon veya nüksün belirlenebilmesi için tedavi boyunca ve tedaviden sonra hastanın takibi süresince kullanılan belirleyicilerdir (Oğuz ve Yasasever, 2004; Chan, and Schwartz, 2002).

2.6.3.1 Karsinoembriyjenik antijen (CEA)

CEA immunoglobulin super ailesinden, yüksek molekül Ağırlıklı bir glikoproteindir. Karboksi ucundaki hidrofobik bölge yardımıyla hücre membranına bağlanır. Hücre adezyonunda, immünitede ve apoptozda rol alan bir moleküldür. Homofilik ve heterofilik adezyon yeteneğinden dolayı metastaz oluşumunda da rol oynadığı bilinmektedir (Hammarström, 1999).

Sağlıklı ve sigara içmeyenlerin %97'sinde CEA değeri < 2,5 ng/ml'dir. Aşırı sigara içenlerin %19'unda ve eskiden sigara içenlerin %7'sinde CEA düzeyi > 5 ng/ml ise kanser olgusunda anlamlı olarak kabul edilir. 20 ng/ml'den yüksek değerler genellikle metastatik hastalığı ya da kanser tiplerinin bazısını (kolon ve pankreas kanseri gibi) gösterir. Bununla birlikte 20 ng/ml altındaki değerlerde de metastaz görülebilir (Karataş, 2010; Özkan ve Sümer, 1992).

Kolon dışı karsinomlardan, CEA seviyesinde artış görülen tümörlerin çoğunluğunu pankreas (%65-90) ve akciğer (%52-77) karsinomları oluşturmaktadır. CEA değerleri: kolon,

rektum, akciğer, meme, karaciğer, pankreas, prostat, mide ve over kanserlerinde, benign karaciğer hastalıkları, ülseratif kolit ve polipozis gibi bazı benign gastrik ve intestinal durumlarda, Benign meme hastalıkları, pulmoner enfeksiyonlar, amfizem ve böbrek yetmezliğinde, sigara içenlerde, siroz ve peptik ülserde yüksek çıkabilir. Histopatolojik olarak kanser teşhisi konmuş hastalarda tedavi öncesi değeri tespiti edilmelidir. Bu değer referans alınarak hastalığın prognozu değerlendirilebilir. Preoperatif değerinin yüksek olması prognozun kötüye gittiğini gösterir. Ameliyat sonrası hastalarda, 3 yıl süreyle 2-3 ayda bir, CEA değerlerinin izlenmesi ile postoperatif nüksün saptanmasında ve kanser hastalarında lenf nodülü metastazlarının fark edilmesinde de önemlidir (Karataş, 2010; Erişen, vd., 2003; Erbil, 2007; Robertson, vd., 1999; Türkçapar ve Özden, 2005).

2.6.3.2 Karbonhidrat antijen 15-3 (CA 15-3)

Yüksek molekül ağırlıklı müsin bir glikoproteindir. Karaciğer ve meme kanseri metastazlarında izole edilebilen bir belirteçtir. İnsan sütü yağ globulinine karşı geliştirilmiş monoklonal antikolarla karakterizedir. Müsin tipi meme kanseri belirteçleri CA 15.3, BR 27.29, CA 549, MCA, CA-M26 ve CA-M29'dur. Ancak bunlardan sadece CA 15.3 ve CA 27.29 FDA (Food and Drug Administration) tarafından metastatik meme kanserinde klinik çizelge takibinde onay almıştır (Türkçapar ve Özden, 2005).

Önceleri metastatik meme kanserlerinin takibinde CEA kullanılırken, daha sonra birçok çalışmada CA15.3'ün daha üstün olduğu gösterilmiştir. Metastatik meme kanserli hastaların %60-80'inde CA15.3 seviyeleri yükselmiştir ve bu seviyeler klinik durum ve tümör tedavi yanıtındaki değişikliklerle de paraleldir. Seri marker ölçümleri özellikle karaciğer ve kemik metastazlarının belirlenmesinde duyarlıdır. CA15.3 serumdan bakılmaktadır (Türkçapar ve Özden, 2005 ; Duffy, vd., 2003; Cheung, vd., 2000).

CA 15.3 düzeyleri; özellikle metastatik meme kanserlerinin %80'inde, ayrıca diğer bazı malignitelere (pankreas, akciğer, over, kolon, karaciğer), hepatit, siroz, sarkoidoz, tüberküloz ve Sistemik Lupus Eritematozus (SLE) hastalıklarında artabilir (Erbil, 2007).

2.6.3.3 Karbonhidrat antijen 125 (CA 125):

CA 125 yüksek moleküler ağırlıklı bir glikoproteindir. CA 125 tüm insanlarda ve mezotelyal hücrelerde plevra, perikardium, peritoneum ve mülleryan epitelyal derivelere; tubal, endometriyal ve endoservikal hücrelerde bulunmaktadır (Alanbay, vd., 2011).

CA 125 overyan karsinomada en güvenilir belirteçtir. Malignite taramasındaki rolü tartışmalı olmakla beraber, serum CA 125 seviyeleri özellikle postme-nopozal dönemdeki

ovaryan kitlelerin ayırıcı tanısı, kemoterapiye cevabın monitorizasyonu ve izlem için çok faydalı bir belirteçtir. CA 125'in taramada kullanımının en önemli dezavantajı; erken evre (I/II) hastaların sadece %50'sinde yükselmesidir. Bu da CA 125'in spesifitesinin düşük olması nedeniyle taramada kullanılmasını kısıtlamaktadır. CA 125 seviyelerinin erken evre ovaryan kanserlerin %50'sinde (FIGO evre I), evre II' de %90, evre III' te %92 ve evre IV' te %94 artmış olduğu tespit edilmiştir (Alanbay, vd., 2011; Gadducci, vd., 1995; Aggarwal ve Kehoe, 2010; Woolas, vd., 1993; Edgell, vd., 2010).

CA 125'in popülasyon bazlı taramaları önerilmemekle beraber National Institute of Health (NIH) konsensus kararlarında, her 6 ay aralarla transvaginal muayene ve ultrasonografik tetkikle birlikte CA 125 ölçümü yer almaktadır. Küratif cerrahi ve sitotoksik kemoterapiyi takiben iki yıl her 3 ayda bir ölçülmesi gerekir. CA 125 seviyesinde 35U/mL'nin üzerindeki artış veya bazal değerin iki katına çıkması, nüks açısından ileri araştırmayı ve laparoskopiyi gerektirir (Türkçapar ve Özden, 2005).

CA 125 düzeyleri: Seröz, endometrial, şeffaf hücreli ve undiferansiye over karsinomları, pankreas, meme, kolon, akciğer kanserleri ve endometrium ya da follop tüplerinin adenokarsinomları ile bazı non-jinekolojik malignitelerde artabilir. Yine bazı benign durumlarında (hamilelik, menstrüasyon, peritoneal veya plevral inflamasyon, over kistleri, endometriozis) durumlarında da artabilir (Erbil, 2007).

2.6.3.4 α fetoprotein (AFP)

AFP, ilk kez 1963 yılında hepatomalı fare serumunda gösterilmiş onkofetal bir proteindir. Molekül ağırlığı yaklaşık 70 000 dalton ağırlığında olup tek polipeptit zincirlidir ve %4 gibi küçük bir bölümü karbonhidrattan oluşur. AFP radyoimmünoassay ile ölçüldüğünde 5 nanogram/mL kadar, agar-gel difüzyon ile daha büyük 3 000 nanogram/mL 'ye kadar hassastır. Yetişkinlerde normalde AFP seviyesi 1-25 nanogram/mL arasındadır. AFP'nin dolaşım yarılanma ömrü 3.5-6 gündür. Germ hücreli tümörler nadir görülmelerine rağmen 15-35 yaş arası erkeklerde en sık görülen kanserlerdendir. AFP, human chorionic gonadotropin (HCG) ve/veya onun alt grubu β -HCG, laktat dehidrogenaz (LDH) ve plasental alkalın fosfataz (PLAP), germ hücreli tümörlerin takibinde kullanılan tümör markırlarıdır. AFP üretimi, endodermal sinüs tümörü ve embriyonal karsinomla sınırlıdır. Sigara içenlerde içmeyenlere göre PLAP 10 kat artabileceğinden, sigara içenlerde ölçümü önerilmemektedir (Türkçapar ve Özden, 2005).

AFP normal olarak f3tal gelişim sırasında karaciğer, yolk sak ve gastrointestinal epitelyum tarafından üretilmektedir. AFP fetüste esas serum proteindir ve gebeliğin 12-15. haftalarında en yüksek değerlerine ulaşır. Yetişkinlerde malign hastalık olmaksızın, gebeliğin 2. ve 3. trimesterinde ve benign hepatik hastalıklarda serum AFP seviyelerinde yükselmeler olabilir. AFP yüksekliği özellikle siroz, akut ve kronik hepatit ve hepatik nekroz gibi hepatosellüler hastalığı bulunanlarda yaygınken kolestatik hastalığı bulunanlarda ise bunların aksinedir. Akut viral hepatitli hastaların 2/3'de hepatosellüler rejenerasyonun iyileşme fazında serum AFP seviyelerinin arttığı gösterilmiştir. AFP değeri tanısal açıdan etkinliği sınırlıdır, ancak tedavi sürecinin izlenmesinde, nükslerin ve metastazların saptanmasında çok önemli değere sahiptir (Türkçapar ve Özden, 2005; Johnson, 2001; Tang, vd., 1993; Yuen, vd., 2003; Üstüner, vd., 2004; Koçar, 2006; Beck, vd., 2004).

AFP düzeyleri; primer hepatosellüler karsinom (Hepatoma), germ hücreli kanser, yolk sak tümörü, testisin embriyonel hücreli veya germ hücreli tümörü, pankreas, mide, kolon, akciğer kanserleri, lenfoma, siroz, hepatit ve alkolik karaciğer hastalıklarında artabilir. Nöral tüp defekti, abdominal duvar defektleri, multipl gebelik, düşük riski durumlarında artarken trisomi 21 (down sendromu), fetal distress veya konjenital anomaliler, fetal ölüm durumlarında ise azalabilir (Erbil, 2007).

3. MATERYAL VE METOD

3.1 Materyal

Bu çalışma Kütahya Emet Devlet Hastanesinde tedavi görmekte olan, böbrek fonksiyonları bozulmuş 39-87 yaşları arasında (66.3 ± 14.82) 13 erkek hasta ile 11 kadın (52.36 ± 13.38) hastaya ait kan örneklerinde gerçekleştirildi. 12 sağlıklı erkek ile 12 (50.35 ± 14.27) sağlıklı kadın vakamız (46.35 ± 10.7) kontrol grubu olarak oluşturuldu.

Hastalardan diyaliz sonrası kan örnekleri alındı. Bütün vakalarımızdan kan örnekleri düz tüplere 4'er ml olacak şekilde bir seferde staz ve hemoliz oluşturulmamasına özen gösterilerek alındı. Düz tüplere aldığımız kan örneklerinin pıhtılaşması beklendikten sonra dikkatli bir şekilde serumları ayrıldı. Bütün analizlerimiz Kütahya Emet Devlet Hastanesi Biyokimya laboratuvarında gerçekleştirildi.

3.1.1 Kullanılan cihazlar

- Santrifüj (Nüve NF-800 Türk malı)
- Otoanalizör (Mindray Perfect Plus 400, Almanya)
- Elisa Cihazı (Beckman Coulter Access 2, Amerika Birleşik Devletleri)
- Otomatik pipetler (Brand, Almanya)
- 16x100 vakumlu deney tüpleri (Türk malı)

3.2 Metot

Jelli düz deney tüplere 4 ml venöz kan alındı. 3000 rpm de 10 dakika santrifüj edilip serumu ayrıldı. Ayrılan serumdan bütün analizlerimiz Beckman Coulter firmasından temin edilen kitler kullanılarak Enzyme-linked immunosorbent assay (ELISA) metodu ile gerçekleştirildi.

3.3 İstatistiki Analiz

Bulgularımıza ait sonuçlarımız "GraphPad Prizm 3.03", "Microsoft Excel" ve "KaleidaGraph 4.03" programları kullanılarak bilgisayar ortamında t testi ve korelasyon değerleri hesaplanarak grafikleri çizildi.

4. BULGULAR

Yaşları 39-87 arasında değişen 13 erkek ile (66.30±14.82) yaşları 29-73 arasında bulunan 11 kadın hastanın (52.36±13.38) hemodiyalize giren ve 12 sağlıklı erkek (50.35±14.27) ve 12 sağlıklı kadından (46.35±10.70) kan örnekleri alınarak çalışma gerçekleştirildi. Hasta grubumuza ait toplu sonuçlar Ek 1’de kontrol grubumuza ait toplu sonuçlar ise Ek 2’de çalışmamıza alınan vakaların dağılımı çizelge 4.1’de, analizlerimizin istatistiki sonuçları ise Çizelge 4.2’de görülmektedir.

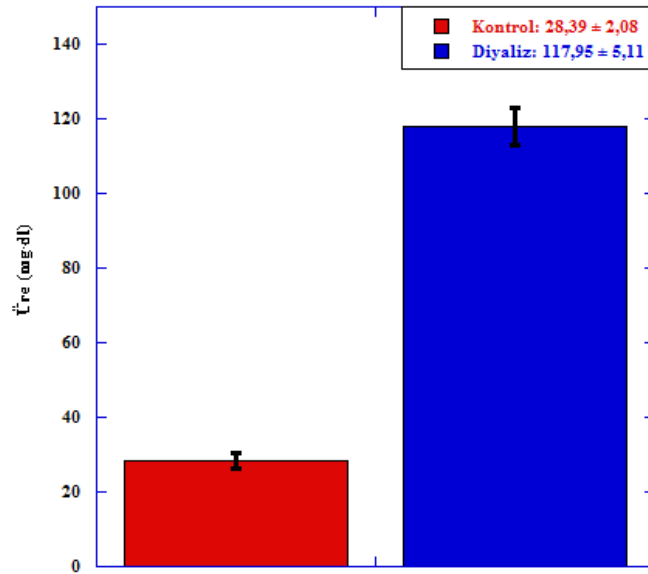
Çizelge 4.1 Çalışmamıza aldığımız vakalarımızın yaş, cinsiyet, kaç yıldır diyalize girdiği ve haftada kaç kez diyalize girdiğine göre dağılımı.

	HASTA GRUBU		SAĞLIKLI GRUP	
	ERKEK	KADIN	ERKEK	KADIN
N	13	11	12	12
Yaş ortalaması	66.3 ± 14.82	52.36 ± 13.38	50.35 ± 14.27	46.35 ± 10.70
Kaç yıldır diyalize giriyor	5.19 ± 3.07	4.82 ± 2.11		
Haftada kaç kez diyalize giriyor	3	3		
Σ n	24		24	
Σ Yaş ortalaması	59.91 ± 15.58		48.34 ± 12.51	
Σ Kaç yıldır diyalize giriyor	7.74 ± 2.71			

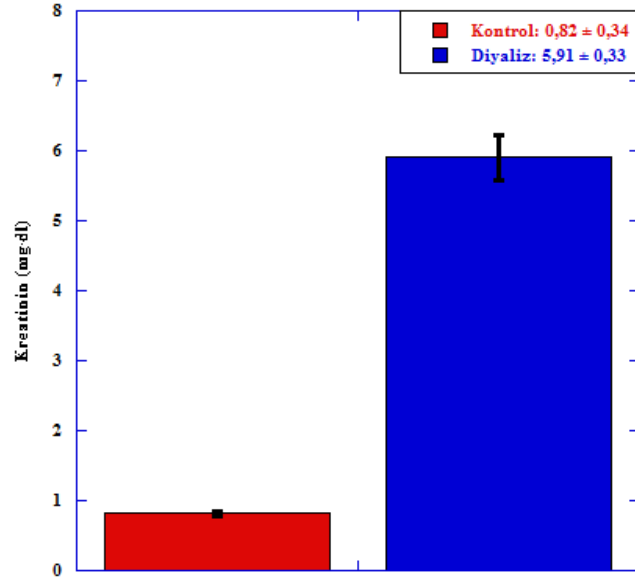
Çizelge 4.2 Üre, Kreatinin, CEA, CA 15-3, CA 125 ve AFP parametrelerinin diyalize giren ve kontrol grubunun istatistiki yönden değerleri.

Parametre	N	Grup	\bar{x}	SD	SH	t	P
Üre (mg / dl)	24	Kontrol	28,39	10,19	2,08	16,24	p < 0,0001
	24	Hasta	117,95	25,03	5,11		
Kreatinin (mg / dl)	24	Kontrol	0,82	0,17	0,03	15,52	p < 0,0001
	24	Hasta	5,91	1,60	0,33		
CEA (mg / dl)	24	Kontrol	1,04	1,32	0,27	3,21	p < 0,002
	24	Hasta	2,65	2,09	0,43		
AFP (mg / dl)	24	Kontrol	2,63	1,08	0,22	0,29	p > 0,5
	24	Hasta	2,51	1,67	0,34		
CA 125 (mg / dl)	24	Kontrol	2,97	5,38	1,10	1,35	p > 0,5
	24	Hasta	5,78	8,71	1,78		
CA 15-3 (mg / dl)	24	Kontrol	6,81	8,37	1,71	2,09	p < 0,04
	24	Hasta	12,39	10,08	2,06		

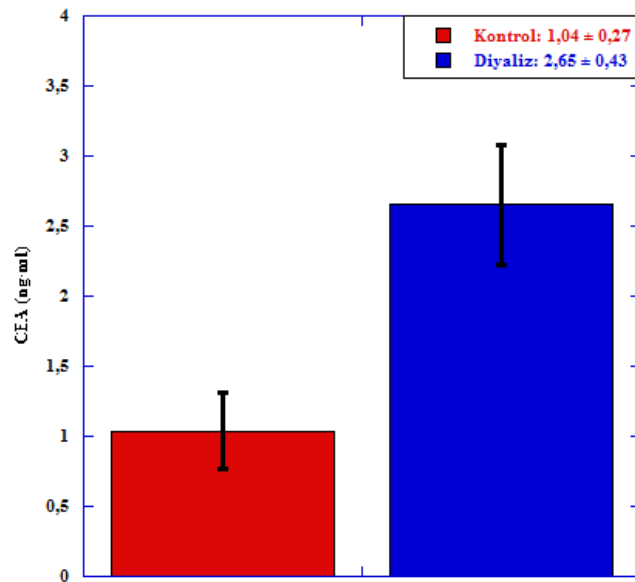
Her iki grubumuza ait istatistiki analizlerimiz sonucunda elde ettiğimiz üre seviyelerini gösteren diyagram Şekil 4.1’de, kreatinin seviyelerini gösteren diyagram Şekil 4.2’de, CEA seviyelerini gösteren diyagram Şekil 4.3’de, CA 15-3 seviyelerini gösteren diyagram Şekil 4.4’te, CA 125 seviyelerini gösteren diyagram Şekil 4.5’de ve AFP seviyelerini gösteren diyagram Şekil 4.6’da görülmektedir.



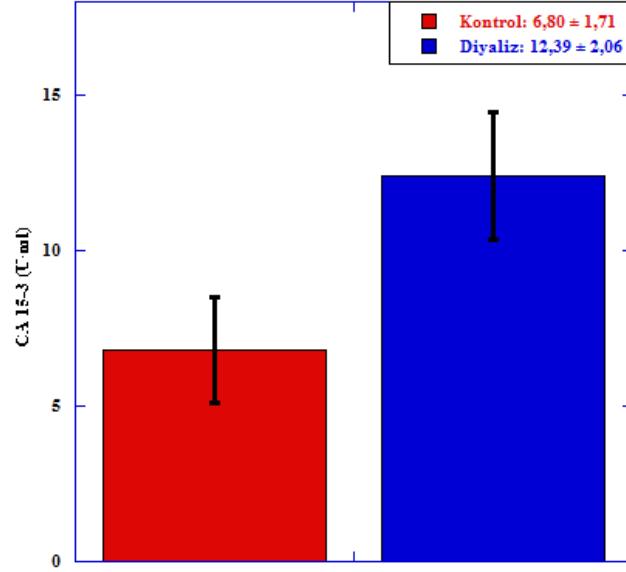
Şekil 4.1 Kontrol ve diyalize giren grubun üre seviyelerini gösteren diyagram.



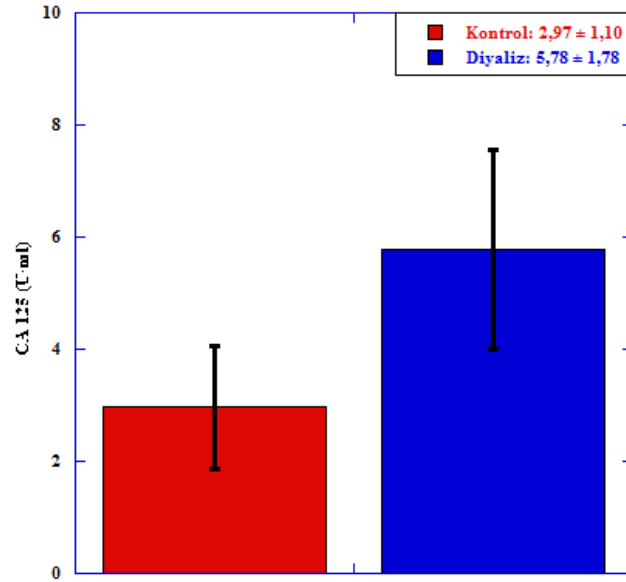
Şekil 4.2 Kontrol ve diyalize giren grubun kreatinin seviyelerini gösteren diyagram.



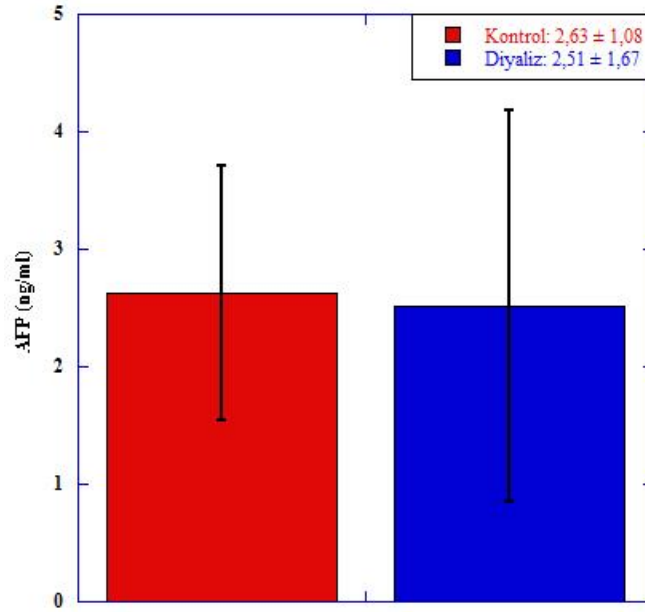
Şekil 4.3 Kontrol ve diyalize giren grubun CEA seviyelerini gösteren diyagram.



Şekil 4.4 Kontrol ve diyalize giren grubun CA 15-3 seviyelerini gösteren diyagram.



Şekil 4.5 Kontrol ve diyalize giren grubun CA 125 seviyelerini gösteren diyagram.

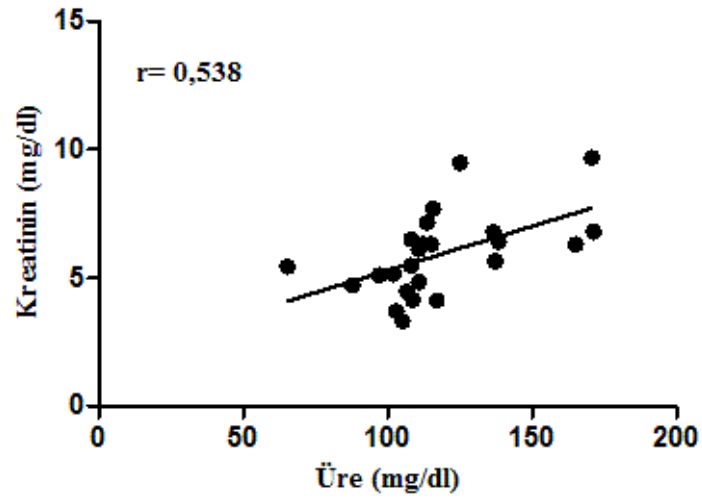


Şekil 4.6 Kontrol ve diyalize giren grubun AFP seviyelerini gösteren diyagram.

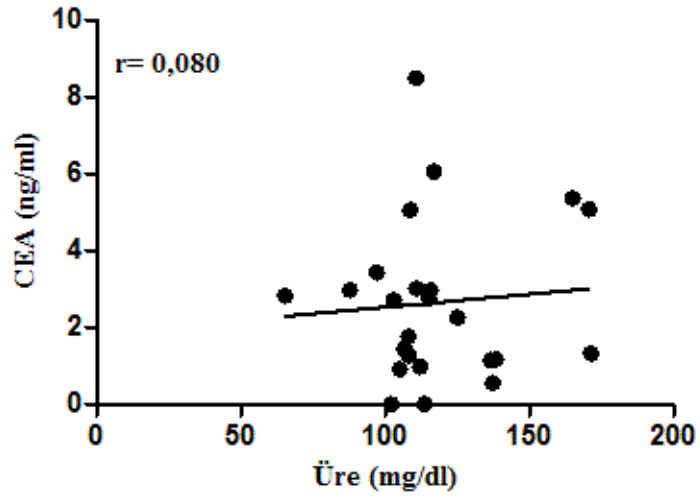
Diyalize giren hastalarımıza ait üre ile diğer parametrelerimiz arasında yapmış olduğumuz korelasyon testinde Çizelge 4.3'den de görüldüğü gibi sadece üre-kreatinin değerleri arasında pozitif bir korelasyon diğer parametrelerimiz arasında ise istatistiki açıdan bir önemlilik tespit edilememiştir. Üre-kreatinin arasındaki serpiştirme diyagramı Şekil 4.7'de, Üre-CEA arasındaki serpiştirme diyagramı Şekil 4.8'de, Üre-CA 15-3 arasındaki serpiştirme diyagramı Şekil 4.9'da, Üre-CA-125 arasındaki serpiştirme diyagramı Şekil 4.10'da, Üre-AFP arasındaki serpiştirme diyagramı Şekil 4.11'de gösterilmiştir.

Çizelge 4.3 Bazı parametrelerimizin korelasyon sonuçları.

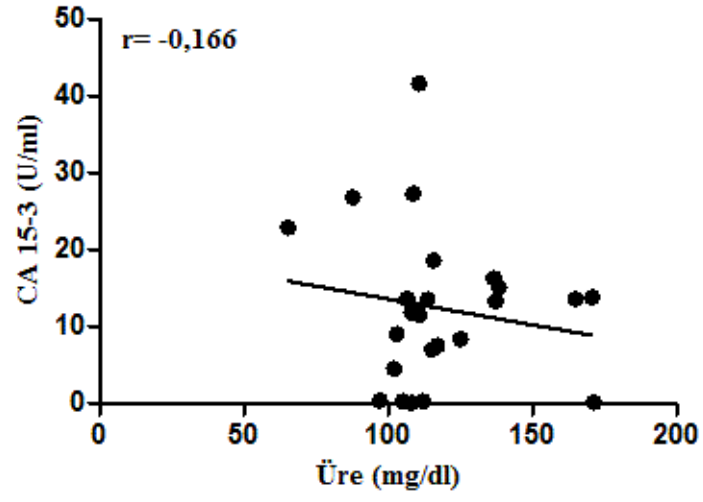
Parametrelerimiz	r	p
Üre-Kreatinin	0.5384	$p < 0,01$
Üre-CEA	0.08013	$p > 0,5$
Üre-CA 15-3	-0.1662	$p > 0,5$
Üre-CA 125	0.1089	$p > 0,5$
Üre-AFP	-0.06776	$p > 0,5$

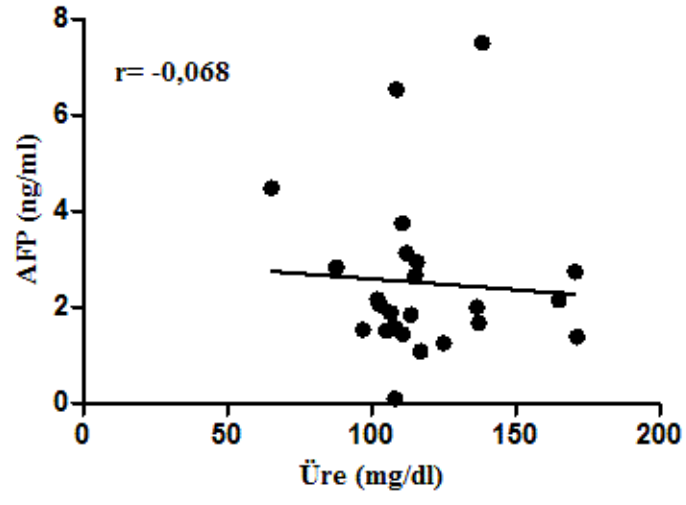


Şekil 4.7 Üre- kreatinin arasındaki serpiştirme diyagramı.



Şekil 4.8 Üre- CEA arasındaki serpiştirme diyagramı.





5. TARTIŞMA VE SONUÇ

Kronik böbrek yetmezliğinde sıvı-elektrolit dengesinin ayarlanamaması, metabolik ve endokrin fonksiyonların yerine getirilememesi vücuttaki her sistemi etkileyerek bir dizi klinik sonuçlara yol açar. Bunlar arasında yorgunluk, uyku bozukluğu, depresyon, sıkıntı, psikoz, mide-barsak rahatsızlıkları, periferik noröpati, göz, kardiyovasküler sistem, hematolojik ve nörolojik bozukluklar sayılabilir. Hemodiyaliz, hastaları kurtarıp yaşama devam etmelerini sağlayan bir teknik olmakla beraber, hasta açısından kronik hastalığın verdiği sıkıntıların yanında yoğun bedensel, ruhsal, toplumsal ve ekonomik sorunlara neden olduğu da bir gerçektir. Bu sorunlarla büyüyen duygusal baskılar, hastanın ruhsal dengesini bozarak onların tedaviye uyumlarını zorlaştırmaktadır. Kronik böbrek yetmezlikli hastalara verilen eğitim ve destek, hastanın sosyal hayata uyumunu artırmaktadır. Bu nedenle HD tedavisine karar verilen hastanın, işlem öncesi ekiple ve hastalarla tanıştırlarak işlem hakkında bilgilendirilmesi tedaviye uyumu kolaylaştırabilir (Ayköse, 2006; Alagözlü, vd., 2000; Meydani, vd., 1990; Ovayolu, vd., 2007).

KBY hastalarında tümör belirleyicilerinin sensitivite ve spesifitesi yeterli düzeyde bilinmemektedir. Bazı tümör belirleyicilerinin serum seviyeleri malignite olmamasına rağmen, metabolizmasının bozulmasına bağlı olarak yüksek olabilmektedir. Malign hastalıklarda çok sayıda hatalı gen ortaya çıkmakta ve bu genler tümör hücrelerinden hormon, enzim, immunoglobulin ve çeşitli protein yapısında madde salınımına neden olmaktadır. Bu maddelerin salınımı, metabolik yıkımından daha yüksek olduğunda serumda gösterilebilmektedir. Bu nedenle bazı tümör belirleyicilerinin yüksek bulunması bu belirleyicilerin tanı ve takipte kullanılamayacağı, bazılarının ise normal olduğu ve tanı için yararlı olabileceği bildirilmiştir. Ayrıca diyaliz hastalarında diyaliz öncesi bazı tümör belirleyicilerinin düzeyleri yüksek bulunurken diyaliz sonrası düşük olabileceği bildirilmiştir (Alagözlü, vd., 2000; Er, 2001; Marple ve MacDougall, 1993; Ponticelli, 1998; Üstün, vd., 2003).

Tümör belirleyicileri klinik pratikte; kitle taramaları, şüpheli hastalarda erken tümör tanısı, tümör yayılımı, prognozun belirlenmesi, tedaviye cevabın izlenmesi ve erken relapsın (hastalık belirtilerinin tekrar ortaya çıkması) tespit edilmesi gibi amaçlarla kullanılır. Özellikle benign hastalıklarda da yükselebilmeleri TB'nin spesifitesini azaltmakta ve klinik kullanımını kısıtlamaktadır. TB'nin yükseldiği benign hastalıkların bilinmesi sonuçların değerlendirilmesinde klinisyene yardımcı olacaktır. Normal hücreler tarafından sentezlenen düşük miktardaki TB, karaciğer ve böbrek hastalıklarında muhtemelen metabolizma ve itrahının

bozulmasına bağılı olarak normal değerlerinin üstünde tespit edilebilmektedir (Alagözölü, vd., 2000).

Son dönem böbrek yetmezliği (SDBY) hastalığında daha uzun ve kaliteli yaşam sağlanmasıyla diyaliz uygulanan hasta populasyon prevalansı artmıştır. Bu populasyonda kanser gelişme riskinin yüksek olduğuna dair çalışmalar söz konusudur. SDBY hastalarında kanser riski üzerine yapılan 15 çalışmanın incelendiği bir metaanalizde; 72484 SDBY hastasını kapsayan 10 çalışmada kanser gözlenme riski ortalama 7.6 iken 35407 SDBY hastasını kapsayan 5 çalışmada ise ortalama risk 0.98 belirtilmektedir (Er, 2001; Marple ve MacDougall, 1993; Ponticelli, 1998). Üstün ve ark.'nın yapmış oldukları çalışmalarda tüm kanser tiplerinden ziyade belli kanser tiplerinde artış olduğu özellikle KBY olan hastalarda başta böbrek kanseri olmak üzere korpus uteri, multipl myeloma ve prostat kanseri riskinin arttığı bildirilmiştir. Bu nedenle KBY hastalarına yılda bir kez böbrek ultrasonografisi, endometriyum probe küretajı, üriner sitoloji, rektal muayene ve gaitada gizli kan bakılmasının hasta sağlığı açısından önemli olduğu belirtilmektedir. Ayrıca analjezik nefropatili hastalarda böbrek pelvisinin değişici epitelyal hücreli tümörlerinin, glomerulonefritli hastalarda non-Hodking lenfoma, transplant hastalarında beyin tümörü, Kaposi sarkom ile lenfoma riskinin arttığı bildirilmektedir (Üstün, vd., 2003).

Bazı araştırmacılar, diyaliz tedavisi gören geniş bir grup hastada kanser riskini uluslararası işbirliği çalışmasında incelemişlerdir. ABD, Avrupa, Avustralya ve Yeni Zelanda'da SDBY nedeniyle diyaliz tedavisi gören 831804 hastada kanser sıklığı genel populasyonla karşılaştırıldığında risk SDBY hastalarında arttığı iddia edilmektedir. Böbrek, mesane, tiroid ve diğer endokrin organ kanserlerinde de yüksek risk olduğu söylenmektedir. Virüslerin neden olabileceği düşünölen organ kanserlerinde artış saptanırken, akciğer, kolorektal, prostat, meme ve mide kanserlerinde ise artma olmadığı iddia edilmektedir (Maisonneuve, vd., 1999).

Port ve ark.'nın (1989) yaptığı bir çalışmada 4161 SDBY hastasında renal kanser riskinde 4 kat artış olduğu, diyalize giren hastaların prostat, böbrek ve uterus olmak üzere en az üç farklı tümör tipi için risk taşıdııkları belirtilmiştir. Ishikawa ve ark.'nın (1993) yapmış oldukları başka bir çalışmada ise devamlı hemodiyaliz uygulanan 88534 hastada 41 kat artışın olduğu bildirilmiştir. Diyaliz öncesi hastaların %8'inde ve hemodiyaliz veya peritoneal diyaliz uygulanan hastaların süreye bağılı olarak %10-90'ında görölen edinilmiş kistik böbrek hastalığı ile renal kanser gelişimi arasındaki ilişki tanımlanmıştır. Bu hastalarda gelişen tümörler sıklıkla multifokal olup %6-27'si diğer organlara metastaz yapabilir. Proksimal tüböl hücrelerinin

proliferasyonu ve renal iskemi bu durumda malign transformasyona katkıda bulunan faktörler olabilir. Polikistik böbrek hastalığı ve at nalı böbrek de renal kanser riskinin yüksek olduğu durumlardır (Er, 2001; Wagner, vd., 1994; Noronha, vd., 1989).

Çalışmamızda hemodiyaliz tedavisi gören gruba ait CEA düzeyi kontrol grubuna göre yüksekti ve istatistiki olarak anlamlı fark ($p < 0,002$) bulunurken CEA serum düzeyi normal sınırlar içerisindeydi. Bizim bu bulgularımız Docci ve ark. (1984) ile Üstün ve ark.'nın (2003) bulguları ile uyum içerisinde. Yapılan çalışmalarda CEA düzeyinin KBY hastalarında %5-90 oranında normal değer üzerinde olabileceğini ve bunun da eliminasyonun bozulmasından kaynaklandığını belirtirken Alagözlü ve ark. (2000) ile Arık ve ark. (1996) bizim çalışmamızın aksine HD hastalarında CEA düzeylerinin sağlıklı kontrollerden farklı olmadığını belirtmişlerdir. Bizim çalışmamızda CEA düzeyinin kontrol grubuna göre yüksek bulunmasının nedeninin araştırmacıların da belirttiği gibi CEA'nın diyaliz membranlarından yeterince eliminasyona uğramaması ve CEA'nın metabolizasyon defektine uğrayarak artabileceği kanaatine varıldı (Alagözlü, vd., 2000; Üstün, vd., 2003).

Çalışmamızda hemodiyaliz tedavisi gören gruba ait AFP düzeyi kontrol grubuna göre istatistiki açıdan önemlilik tespit ($p > 0,5$) edilemedi. Yapılan birçok çalışmada AFP'nin KBY hastalarında değişmediği (Alagözlü, vd., 2000; Üstün, vd., 2003; Arık, vd., 1996; Pelanakoviç, vd., 1989; Tzitzikos, vd., 2010) ancak Walz ve ark. (1988) yaptıkları çalışmada ise AFP düzeyinin kontrol grubuna göre % 6.5 oranında yüksek bulduklarını belirtmişlerdir. Zeferos ve ark.'nın (1991) yaptıkları başka bir çalışmada ise bizim bulgularımızın tersine AFP düzeyinin yüksek olduğu bildirilmiştir.

Çalışmamızda hemodiyaliz tedavisi gören gruba ait CA 125 düzeyi kontrol grubuna göre yüksek olmakla birlikte istatistiki açıdan bir önemlilik ($p > 0,5$) tespit edilemedi. Bizim bulgularımızın tersine Alagözlü ve ark. (2000) ile Üstün ark. (2003) yaptıkları çalışmalarda CA 125 düzeylerinin hemodiyalize giren hastalarda sağlıklı bireylerden yüksek bulduklarını belirtmişlerdir. Araştırmacılar bu durumun sebebi olarak KBY hastalarında tuz ve su atılımının kısıtlı olması nedeniyle hipervolemi durumunun ortaya çıkması özellikle plevra, periton ve perikard gibi yerlerde sıvı toplanmasına ve CA 125 antijenin sekresyonuna yol açabileceğini ayrıca diyaliz membranlarının tümör belirleyici proteinleri uzaklaştırmak için yetersiz olduğunu ileriye sürmüşlerdir (Alagözlü, vd., 2000; Odagiri, vd., 1991).

Çalışmamızda CA 15-3 düzeyinin kontrol grubumuza göre istatistiki açıdan önemli olduğu ($p < 0,04$) görüldü. Üstün ve ark. (2003) ile Cases ve ark. (1991) bizim çalışmamızın tersine HD hastalarında CA 15-3 düzeylerinin sağlıklı kontrollerden farklı olmadığını

belirtirlerken Alagözlü ve ark.'nın (2000) bulguları ise bizim bulgularımız ile uyumludur. CA 15-3 bir meme kanseri antijeni olup büyük oranda karaciğerde metabolize olur. HD hastalarında hepatit virüslerine bağlı gelişen kronik karaciğer hastalıklarında, CA 15-3 eliminasyona uğramaması nedeniyle serum düzeylerinin yükselebileceği söylenmektedir (Odagiri, vd., 1991; Cases, vd., 1991).

Sonuç olarak;

- Tümör belirteçlerinin hemodiyaliz tedavisi gören hastalarda kanser olmaksızın artabileceği,
- Yüksek yanlış bir pozitifliğin kanser tanısı koyabilmek için spesifik olamayacağı,
- KBY olan hastalarda sadece tümör markerlerine bakılmak suretiyle kanser teşhisinin yapılmasının güvenilir olamayacağı,
- Sadece malignitesi olan hastaları takip etmek için tümör markerlerine bakılmasının daha doğru olacağı kanaatine varıldı.

KAYNAKLAR DİZİNİ

- [1] Abel, J., Rowntree, L. and Turner, B., 1990, On the removal of diffusable substances from the circulating blood by means of dialysis. Transactions of the Association of American Physicians, 1913, Transfus Sci., 11, 2, 164-165 p.
- [2] Abernethy, V.E. and Lieberthal, W., 2002, Acute renal failure in the critically ill patient, Crit Care Clin, 18, 203-222 p.
- [3] Aggarwal, P. and Kehoe, S., 2010, Serum tumour markers in gynaecological cancers, Maturitas, 67,46, 5.
- [4] Akoğlu, E. ve Süleymanlar, G., 1996, Kronik böbrek yetmezliği, Temel İç Hastalıkları, 1, 769-777 s.
- [5] Alagöz, H., Gültekin, F., Erselcan, T., Candan, F., Özbay, S. ve Sezer, H., 2000, Son dönem böbrek yetmezliğinde tümör belirleyicileri, C.Ü. Tıp Fakültesi Dergisi, 22, 4, 211-214 s.
- [6] Alanbay, İ., Çoksüer, H. ve Ercan, C.M., 2011, Tumor Markers in gynecologic oncology: A literature review, Kocatepe Tıp Dergisi, The Medical Journal of Kocatepe, 12, 157-163 s.
- [7] Anafarta, K. ve Müftüoğlu, Y., 2005, Temel üroloji, Güneş Kitap Evi, 2-7 s.
- [8] Arık, N., Adam, B., Akpolat, T., Haşıl, K. ve Tabak, S., 1996, Serum tumor markers in renal failure, International Urology and Nephrology, 28, 4, 601-604.
- [9] Atıcı, E., 2007, Tıp tarihinde kanser ve lösemi, Türk Onkoloji Dergisi, 22, 4, 197-204 s.
- [10] Ausellio, G., 2006, Cecil textbook medicine (Çev. S.Ünal), Cilt I, Güneş Kitabevi, 662-669 s.
- [11] Ayköse, M.G., 2006, Kronik böbrek yetmezliği nedeni ile hemodiyaliz tedavisi gören cinsel disfonksiyonlu erkeklerde Gonadal fonksiyonların ve testosteron replasman tedavisinin değerlendirilmesi, Uzmanlık Tezi, Dr. Lütfi Kırdar Eğitim ve Araştırma Hastanesi Üroloji Kliniği, 1-3 s.
- [12] Beck, S.D.W., Patel, M.I. and Sheinfeld, J., 2004, Tumor marker levels in post-chemotherapy cystic masses: Clinical implications for patients with germ cell tumors, The Journal of Urology, 171, 168-171 p.
- [13] Better, O.S. and Stein, J.H., 1990, Current concepts: Early management of shock and prophylaxis of acute renal failure in traumatic rhabdomyolysis, New England J of Med, 825-829 p.
- [14] Bilge, M., 2010, Hemodiyaliz hastalarında serbest radikallerin organizmaya ve antioksidan savunma sistemleri üzerine etkileri, Yüksek Lisans Tezi, Dumlupınar Üniversitesi 1-17 s.
- [15] Brady, H.R. and Singer, G.G., 1995, Acute renal failure, Lancet, 346, 1533-1540 p.
- [16] Carlos, L., Junquera Jose Carneiro Robert O., Kelley., 1998, Temel histoloji 359-373 s.
- [17] Cases, A., Filella, X., Molino, R., Ballesta, A.M., Lopez-Pedret, J. and Revert, L., 1991, Tümör markers in chronic renal failure and hemodialysis patients, Nephron, 57, 2, 183-186 p.

KAYNAKLAR LİSTESİ (devam)

- [18] Chan, D.W. and Schwartz, M., 2002, Tumor markers: Introduction and general principles. In tumor markers: Physiology, pathobiology, technology and clinical applications (Diamandis, E.P., Fritsche, H. Jr., Lilja, H., Chan, D., Schwartz, M., eds), AACC Press, Washington DC, 9-18 s.
- [19] Cheung, K., Graves, C.R., Robertson, J.F., 2000, Tumor marker measurements in the diagnosis and monitoring of breast cancer, *Cancer Treat Rev*, 26, 91-102 p.
- [20] Çeliker, H., Elkıran, B., İlhan, U., Günal, A., ve Doğukan, A., 2001, Hemodiyaliz ve periton diyalizinin oksidatif stres parametreleri üzerine etkisi, *Türk Nefroloji Diyaliz ve Transplantasyon Dergisi*, 10, 2, 88-92 s.
- [21] Dere, F., 1989, Anatomi ders kitabı, I. Baskı, Okullar Pazarı Kitapevi, Adana, 655-668 s.
- [22] Docci, D., Turci, F. and Pistocchi, E., 1984, High levels of carcinoembryonic antigen (CEA) in the serum of uremit patients under hemodialysis treatment. *Quad Sclavo Diagn*, 20, 4, 435-439 p.
- [23] Duffy, M.J., van Dalen, A. and Haglund, C., 2003, Clinical utility of biochemical markers in colorectal cancer: European Group on Tumor Markers (EGTM) guidelines, *Eur J Cancer*, 39, 718-727 p.
- [24] Edgell, T., Martin-Roussety, G., Barker, G., Autelitano, D.J., Allen, D., Grant, P. and Rice, G.E., 2010, Phase II biomarker trial of a multimarker diagnostic for ovarian cancer, *J Cancer Res Clin Oncol*, 136, 7, 1079-1088 p.
- [25] Er, Ö., 2001, Son dönem böbrek yetmezliğinde kanser, *Türk Nefroloji Diyaliz ve Transplantasyon Dergisi*, 10, 1-3 s.
- [26] Erbil, M.K., 2007, Laboratuvar testleri ve klinik kullanımı, GATA Komutanlığı Basımevi, 10, 370-410 s.
- [27] Erek, E., 2005, Erek nefroloji, Nobel Tıp Kitabevi, 11-341 s.
- [28] Erişen, L., Paralı, E., İlçöl, Y., Coşkun, H. ve Basut, O., 2003, Baş-boyun yassı epitel hücreli karsinomlarında kan dolaşımındaki tümör belirleyiciler, *T Klin J E N T*, 3, 16- 22 s.
- [29] Faber, M.D., Kupin, W.L., Krishna, G.G. and Narins, R.G., 1993, The differential diagnosis of acute renal failure. In: Lazarus JM, Brenner BM, eds. *Acute renal failure*. 3d ed. New York: Churchill Livingstone, 133-192 p.
- [30] Feest, T.G., Round, A. and Hamad, S., 1993, Incidence of severe acute renal failure in adults: results of a community based study, *BMJ*, 306, 481-483 p.
- [31] Finn, W.F., 1993, Recovery from acute renal failure. In: Lazarus, J.M., Brenner, B.M., eds. *Acute renal failure*. 3d ed. New York: Churchill Livingstone, 553-596 p.
- [32] Gadducci, A., Zola, P., Landoni, F., et al., 1995, Serum halflife of CA 125 during early chemotherapy as an independent prognostic variable for patients with advanced epithelial ovarian cancer: results of a multicentric Italian study, *Gynecol Oncol*, 58, 42-47 p.
- [33] Gottschalk, C.W. and Feliner, S.K., 1997, History of the science of dialysis, *Am J Nephrol*, 17, 3-4, 289-298 p.

KAYNAKLAR LİSTESİ (devam)

- [34] Halıcı, Ü., Duran, E. ve Canbaz, S. (Der.), 2004, Hemodiyaliz kateterleri ve kateterizasyon teknikleri, *Gülhane Tıp Dergisi*, 21, 1-3, 23-30 s.
- [35] Hammarström, S., 1999, The carcinoembryonic antigen (CEA) family: Structure, suggested functions and expression in normal and malignant tissue, *Sem Cancer Biol*, 9, 67-81 p.
- [36] Hasbay, B.B., 2010, Renal hücreli karsinomlarda claudin ekspresyonunun tanısal ve prognostik önemi, *Uzmanlık Tezi, Çukurova Üniversitesi Tıp Fakültesi Tıbbi Patoloji Ana Bilim Dalı*, 1-10 s.
- [37] Horoz, E. ve Özgür Ö., 2004, Akut böbrek yetmezliği, *Çukurova Üniversitesi Tıp Fakültesi, Çocuk Sağlığı ve Hastalıkları A.D. Harran Tıp Fak Dergisi*, 1(3) 1-3 s.
- [38] Hou, S.H., Bushinsky, D.A., Wish, J.B., Cohen, J.J. and Harrington, J.T., 1983, Hospitalacquired renal insufficiency: A prospecti ve study. *Am J Med*, 74, 243-248 p.
- [39] Humes, D., 1988, Aminoglycoside nephrotoxicity, *Kidney Int*, 33, 900-911 p.
- [40] Ishikawa, I., 1993, Renal cell carcinoma in chronic hemodialysis patients-A 1990 questionnaire study in Japan, *Kidney Int*, 41, 167-169 p.
- [41] Johnson, P.J., 2001, The role of serum alpha-fetoprotein estimation in diagnosis and management of hepatocellular carcinoma, *Clin Liver Dis*, 5, 59-145 s.
- [42] Kahn, N. and Dear Dr., 1991, [Bence] Jones, *clin chem*, 37, 9, 1557-1558 p.
- [43] Karataş, E., 2010, Tümör belirteçleri, *Bitirme Projesi, İstanbul Üniversitesi Eczacılık Fakültesi Biyokimya Anabilim Dalı*, 1-30 s.
- [44] Kay, J., Chow, W.H., Chan, T.M., et al., 2003, Acetylcysteine for prevention of acute deterioration of renal function following elective coronary angiography and intervention: a randomized controlled trial, *JAMA*, 289, 553-558 p.
- [45] Kaya, E., 2006, Sigara içen ve içmeyen hemodiyaliz hastalarında eritrositlerin invitrooksidasyonuna duyarlılığı, *Yüksek Lisans Tezi, Yüzüncü Yıl Üniversitesi Sağlık Birimleri Enstitüsü*, 1-8 s.
- [46] Kılıç, F. ve Aykan, F., 2011, Onkoloji ve tümör belirteçleri, *İstanbul Üniversitesi Onkoloji Enstitüsü Tıbbi Onkoloji Bilim Dalı*, 24, 1-3 s.
- [47] Koça, Ş., 1997, Böbrek yetmezliğinde diyaliz öncesi ve diyaliz sonrası siyalik asit düzeylerinin incelenmesi, *Yüksek Lisans Tezi, Osman Gazi Üniversitesi Sağlık Bilimleri Enstitüsü Biyokimya Ana Bilim Dalı*, 11-28 s.
- [48] Koçar, B., 2006, Küçük hücre dışı akciğer kanserli olguların serum VEGF ve CEA değerleri ve mediastinal lenfadenopati pozitifliği (mediastinoskopik ile) arasındaki korelasyon, *Uzmanlık Tezi, Yedikule Göğüs Hastalıkları ve Göğüs Cerrahisi Eğitim ve Araştırma Hastanesi* 1-15 s.
- [49] Köken, T., Serteser, M., Kahraman, A. ve Çetinkaya, A., 2002, Sigaranın hemodiyaliz hastalarında oksidatif stres üzerine etkisi, *Türk Nefroloji Diyaliz ve Transplantasyon Dergisi*, 11, 2, 121-124 s.

KAYNAKLAR LİSTESİ (devam)

- [50] Küçükusta, A.R., 1992, Tümör markerleri, İstanbul Üniversitesi Cerrahpaşa Tıp Fakültesi Göğüs Hastalıkları Anabilim Dalı Endoskopi Dergisi, 1, 50-52 s.
- [51] Liano, F., Junco, E., Pascual, J., Madero, R. and Verde, E., 1998, The spectrum of acute renal failure in the intensive care unit compared with that seen in other settings. The Madrid Acute Renal Failure Study Group, *Kidney Int Suppl*, 66, 16-24 p.
- [52] Mahsereci, E., 2004, Sürekli ayaktan periton diyalizi ve hemodiyaliz hastaları ile böbrek nakli yapılmış hastalarda mononükleer hücrelerde sitozolik serbest magnezyumun değerlendirilmesi, *Uzmanlık Tezi*, Akdeniz Üniversitesi Tıp Fakültesi İç Hastalıklar Ana Bilim Dalı, 23-28 s.
- [53] Maisonneuve, P., Agodoa, L., Gellert, R., et al., 1999, Cancer in patients on dialysis for end-stage renal disease:an international collaborative study, *Lancet*, 354, 9173, 93-99 p.
- [54] Marple, J.T. and MacDougall, M., 1993, Development of malignancy in the end-stage renal disease, *Patient Semin Nephrol*, 13, 3, 306-314 p.
- [55] Martinez-Maldonado, M. and Kumjian, D.A., 1990, Acute renal failure due to urinary tract obstruction, *Med Clin North Am*, 74, 919-932 p.
- [56] Meydani, M., Natiello, F., Goldin, B., Free, N., Woods, M., Schaefer, E., Blumberg, J.B. and Gorbach, S.L., 1990, Effect of long-term fish oil supplementation on vitamin E status and lipid peroxidation in women, *American Institute of Nutrition*, 484-491 p.
- [57] Nisenson, A. ve Fine, R., 2004, Diyaliz tedavisi, (Çev. Süleymanlar, G., Ereğ, E.), Güneş Kitabevi, 1-173 s.
- [58] Noronha, I.L., Ritz, E., Waldhcr, R., Stein, G. and Fassbinder, W., 1989, Renal cell carcinoma in dialysis patients with acquired renal cysts, *Nephrology Dialysis Transplantation*, 4, 763-769 p.
- [59] Odagiri, E., Jibiki, K., Takeda, M., Sugimura, H. and Iwachika, C., 1991, Effect of hemodialysis on the concentration of the seven tumor markers carcinoembryonic antigen, alpha-fetoprotein, squamous cell carcinoma-related antigen, neuron-specific enolase, CA 125, CA19-9 and CA 15-3 in uremic patients, *Am J Nephrol*, 11, 363-368 p.
- [60] Odar, İ.V., 1986, *Anatomi ders kitabı*, 7. Baskı, Hacettepe Taş Kitapçılık Ltd. Şti., Ankara, 230-277 s.
- [61] Oğuz, H. ve Yasasever, V., 2004, Moleküler tıpta tümör belirleyiciler, *Türk Onkoloji Dergisi*, 19, 1, 1-3 s.
- [62] Ovayolu, N., Uçan, Ö., Pehlivan, S. ve Yıldızgördü, E., 2007, Hemodiyaliz hastalarının tedaviye ve diyetle uyumları ile bazı kan değerleri arasındaki ilişki, *Fırat Sağlık Hizmetleri Dergisi*, 2, 4, 95-99 s.
- [63] Özkan, H. ve Sümer, N., 1992, Pankreas kanseri tanısında tümör belirleyiciler ve önemi, *Türk Klinik Tıp Bilim*, 12, 295-301 s.
- [64] Pelanakoviç, M., ,Sikole, A., Dzikova, S., Pelanakoviç, B. and Gelev, S., 1989, Acquired renal cystic disease and tumor markers in chronic hemodialysis patients, *Int J Artif Organs*, 20, 96, 1-4 p.

KAYNAKLAR LİSTESİ (devam)

- [65] Pisoni, R. and Remuzzi G., 2001, Pathophysiology and management of progressive chronic renal failure. Primer on Kidney Diseases, 3rd edition., NKF, 58, 385-396 p.
- [66] Ponticelli, C., 1998, Oncology and the kidney, In Oxford Textbook of Clinical Nephrology, Davison, A.M., Cameron, J.S., Grünfeld, J.P., Kerr, D.N.S., Ritz, E., Winearls, E.G., (eds), Oxford, 2745-2752 p.
- [67] Port, F.K., Ragheb, N.E., Schwartz, A.G. and Hawthorne, V.M., 1989, Neoplasms in dialysis patients: A population based study, Am J Kidney Dis, 14, 2, 119-123 p.
- [68] Robertson, J.F.R., Jaeger, W., Syzmendera, J.J., Selby, C., Coleman, R., Howell, A., Winstanley, J., Jonssen, P.E., Bombardieri, E., Sainsburg, J.R.C., Gronberg, H., Kumpulain, E. and Blamey, R.W., 1999, The objective measurement of remission and progression in metastatic breast cancer by use of serum tumour markers, European Journal of Cancer, 35, 1, 47-53 p.
- [69] Selamet, U., 2005, Üremik hastalarda görsel uyarılmış potansiyeller ve elektroretinogram değişiklikleri, Uzmanlık Tezi, Haydar Paşa Numune Eğitim ve Araştırma Hastanesi, 1-5 s.
- [70] Tang, Z.Y., Yu, Y.Q., Zhou, X.D., et al., 1993, Subclinical hepatocellular carcinom: An analysis of 391 patients, J Surg Oncol Suppl, 3, 8-55 p.
- [71] Tanrıverdi, M.H. ve Karadağ, F., 2010, Akut böbrek yetersizliği, Konuralp Tıp Dergisi, 2, 1, 46-52 s.
- [72] Tepel, M., van der Giet, M., Schwarzfeld, C., Laufer, U., Liermann, D. and Zidek, W., 2000, Prevention of radiographiccontrast-agent-induced reductions in renal function by acetylcysteine, N Engl J Med, 343, 180-184 p.
- [73] Thadhani, R., Pascual, M. and Bonventre, J.V., 1996, Acute renal failure. N Engl J Med, 334, 1448-1460 p.
- [74] Türk Nefroloji Derneği kayıtları, 1997-2000.
- [75] Türkçapar, N. ve Özden, A., 2005, Tümör markırları ve klinik önemi, Ankara Üniversitesi, Sağlık Kültür ve Spor Dairesi, İç Hastalıkları ve Romatoloji Bölümü 1, Gastroenteroloji Anabilim Dalı, Ankara, 2-6 s.
- [76] Tzitzikos, G., Saridi, M., Filippopoulou, T., Makri, A., Goulioti, A., Stavropoulos, T. and, Stamatiou, K., 2010, Measurement of tumor markers in chronic hemodialysis patients, Saudi J Kidney Dis Transpl, 21, 1, 50-53 p.
- [77] Üstün, H., Borazan, A., Çefle, A. ve Yılmaz, A., 2003, Kronik böbrek yetmezliği olan hastalarda tümör belirleyicilerinin değerlendirilmesi, İstanbul Tıp Fakültesi Mecmuası, 66, 1, 1-4 s.
- [78] Üstüner, I., Kahraman, K., Sönmezer, M. ve Tezcan, S., 2004, Over tümörlerinde tümör belirteçleri ve klinik önemi, Ankara Üniversitesi Tıp Fakültesi Mecmuası, 57, 4, 239-248 s.
- [79] Wagner, H., Altwein, J.E. and Possinger, K., 1994, Nierenzellkarzinome, In: Willmanns, W., Huhn, D., Wilms, K., (eds), Thieme, 484-489 p.
- [80] Walz, G., Kunzendorf, U., Keller, F. and Fitzner, R., 1988, Offermannû elevated tümör markers in hemodialysis patients, Am Nephrol, 8, 3, 187-189 p.

KAYNAKLAR LİSTESİ (devam)

- [81] Winearls, G. and Christopher. 2000, Clinical evaluation and manifestations of chronic renal failure. *Comprehensive Clinical Nephrology*, 14, 1-68 p.
- [82] Woolas, R.P, Xu, F.J., Jacobs, I.J., Yu, Y.H., Daly, L., Berchuck, A., et al., 1993, Elevation of multiple serum markers in patients with stage I ovarian cancer, *J Natl Cancer Inst*, 85, 1748-1751 p.
- [83] Yaman, S., Göğüs, O., Müftüoğlu, Y. ve Anafarta, K., 1990, *Üroloji*, Güneş Kitapevi, 453-461 s.
- [84] Yetkin, U. ve Gürbüz, A., 2003, Dev anevrizma komplikasyonu gösteren hemodiyaliz amaçlı arteriovenöz fistül olgusu, *Türk Nefroloji Diyaliz ve Transplantasyon Dergisi* 12, 4, 239-242 s.
- [85] Yöntem, M., 2012, *Pratik Biyokimya ders kitabı*, 297-310 s.
- [86] Yuen, M.F., Cheng, C.C., Lauder, I.J., et al., 2003, Early detection of hepatocellular carcinoma increases the chance of treatment: Hong Kong experience, *Hepatology*, 31, 5-330 p.
- [87] Zagler, A., Azadpour, M., Mercado, C. and Hennekens, C.H., 2006, N-acetylcysteine and contrast-induced nephropathy: Ameta-analysis of 13 randomized trials, *Am Heart J*, 151, 1, 140-145 p.
- [88] Zeferos, N., Digenis, G.E., Christophoraki, M., Alexopoulos, I., Kostakis, A., Gyftaki, H. and Mouloupoulos, S., 1991, Tumor markers in patients undergoing hemodialysis and kidney transplantation, *Nephron*, 59, 4, 618-620 p.

EKLER

Ek-1 Hemodiyalize Giren Gruba Ait Toplu Sonuçlarımız

ADI	YAŞ	D.S (AY)	ÜRE (mg/dl)	KREATİNİN (mg/dl)	CEA (ng/ml)	AFP (ng/ml)	CA 15-3 (Ü/ml)	CA- 125 (Ü/ml)
G.K	42	70	137.3	5.66	0.56	1.68	13.3	1
O.D	43	15	165.1	6.31	5.36	2.15	13.6	1.2
N.Ş	44	87	87.7	4.72	2.98	2.84	26.8	1.8
A.K	45	77	106.6	4.46	1.46	1.89	13.6	1.9
H.Ö	29	48	113.6	7.15	0.01	1.84	13.5	2
N.B	59	22	115.2	6.32	2.75	2.66	7	1.5
G.K	59	85	110.7	6.12	8.49	3.75	41.6	4.6
İ.D	75	39	102.1	5.15	0.01	2.16	4.5	1.4
Ş.Ç	87	30	65.3	5.45	2.83	4.48	22.9	1.5
H.Y	60	126	170.7	9.68	5.08	2.74	13.8	2.6
S.D	64	61	138.4	6.4	1.18	7.5	15.1	2.9
İ.N	62	87	115.7	7.7	2.97	2.95	18.6	2.3
H.O	68	78	108.2	6.5	1.28	0.1	11.8	0.5
H.O	71	37	105	3.32	0.92	1.52	0.3	1
E.T	59	38	108	5.48	1.77	1.58	0.1	0.3
A.K	53	38	110.8	4.85	3.02	1.44	11.5	7.9
R.E	73	54	116.9	4.12	6.05	1.08	7.5	1.3
H.K	73	55	136.6	6.79	1.15	2	16.3	27.9
F.E	84	77	102.9	3.7	2.72	2.06	9	0.3
H.D	84	26	112	6.32	0.99	3.13	0.3	24.7
H.C	67	10	97	5.11	3.44	1.54	0.4	27.2
H.K	42	90	171.4	6.81	1.33	1.39	0.2	15.7
V.A	39	64	125	9.48	2.26	1.26	8.4	0.6
İ.T	56	22	108.6	4.15	5.06	6.53	27.3	6.6

Ek-2 Kontrol Gurubumuza Ait Toplu Sonuçlarımız

ADI	YAŞ	ÜRE (mg/dl)	KREATİNİN (mg/dl)	CEA (ng/ml)	AFP (ng/ml)	CA 15-3 (Ü/ml)	CA-125 (Ü/ml)
G.Ç	37	14.4	0.76	0.09	2.33	0.10	0.09
P.D	52	19	0.58	1.24	1.89	8.1	1.24
A.O	46	34.3	0.81	0.11	1.27	11.1	0.11
H.C	40	27.3	0.73	0.29	2.3	13.7	0.29
L.C	39	41.4	0.8	0.85	3.9	21.5	0.85
A.D	60	38.8	1.05	3.13	3.11	0.1	3.13
H.O	55	14.1	0.7	0.73	1.48	5.4	0.73
H.P	55	37.9	1	3.64	2.83	0.9	3.64
F.D	57	26	0.73	0.07	3.11	0.5	0.07
V.I	65	36.1	0.8	0.17	2.41	0.3	0.17
İ.K	68	35.4	0.93	0.51	1.34	0.3	0.51
O.K	43	34.8	0.92	0.01	2.22	0.1	0.01
A.T	74	37.7	1	0.26	4.4	0.4	0.26
A.G	67	29.6	0.85	0.01	3.68	0.6	0.01
H.V	49	25.8	0.89	0.1	1.79	0.8	0.1
K.A	36	45.2	1	0.08	1.86	0.2	0.08
İ.K	40	36.7	1.18	0.01	2.14	0.2	0.01
A.A	42	34.3	0.99	0.08	2.23	0.5	0.08
S.Y	30	16.1	0.55	1.74	1.34	13	1.74
H.G	50	31.7	0.82	3.1	3.06	27.9	3.1
S.G	40	15.1	0.56	0.97	5.26	9.9	0.97
E.B	32	9.9	0.66	0.8	1.75	11.1	0.8
M.S	53	24	0.63	4.28	2.95	21	4.28
İ.V	30	15.7	0.74	2.64	4.5	15.6	2.64