

T.C.
AFYONKARAHİSAR KOCATEPE ÜNİVERSİTESİ
SAĞLIK BİLİMLERİ ENSTİTÜSÜ

**HEMODİYALİZ SÜRESİNİN KAN ESER ELEMENT DÜZEYLERİ
ÜZERİNE ETKİSİ**

Bio. Tülay AKAN

**BİYOKİMYA ANABİLİM DALI
YÜKSEK LİSANS TEZİ**

**DANIŞMAN
Doç. Dr. Tülay KÖKEN**

Tez No: 2007-020

2007-AFYONKARAHİSAR

KABUL VE ONAY

Afyon Kocatepe Üniversitesi Sağlık Bilimleri Enstitüsü

Biyokimya Anabilim Dalı

Çerçevesinde yürütülmüş olan bu çalışma, aşağıdaki jüri tarafından

Yüksek Lisans Tezi olarak kabul edilmiştir.

Tez Savunma Tarihi: 08 / 06 / 2007



Doç. Dr. Tülay KÖKEN

ÜYE



Yrd. Doç. Dr. Ahmet KAHRAMAN

ÜYE

Yrd. Doç. Dr. Temir Ali DEMİR

ÜYE



Biyokimya Anabilim Dalı yüksek lisans öğrencisi Tülay AKAN'ın "Hemodiyaliz Süresinin Kan Eser Element Düzeyleri Üzerine Etkisi" başlıklı tezi 08./06./2007 günlü saat ...19:00.....'da lisansüstü eğitim ve öğretim sınav yönetmeliğinin ilgili maddeleri uyarınca değerlendirilerek kabul edilmiştir.



Doç. Dr. Yavuz DEMİR

Enstitü Müdürü

ÖNSÖZ

Tez konusunun belirlenmesinde, çalışmaların planlanması ve yürütülmesi esnasında çok kıymetli destek ve yardımlarını gördüğüm, kendisinden çok şey öğrendiğim değerli tez danışmanım ve sevgili hocam Sayın Doç.Dr. Tülay Köken'e, eğitimim süresince bilgi ve tecrübeleriyle yardımlarını esirgemeyen, yetişmemde değerli katkıları olan, kıymetli hocalarım Sayın Yrd.Doç.Dr. Ahmet Kahraman ve Sayın Doç.Dr. Mustafa Serteser'e teşekkürlerimi sunarım.

Tüm hayatım boyunca olduğu gibi eğitimim süresince de maddi ve manevi desteklerini esirgemeyen ve bugünlere gelmemde çok büyük emekleri olan sevgili aileme; sevecen ve tonton babama, sevgi dolu ve dünyalar güzeli anneme ve üzerimden ilgisini hiç eksik etmeyen yakışıklı abime teşekkürlerimi bir borç bilirim.

Numunelerin toplanmasında ve hasta takiplerinde yardımcı olan Afyon Özel Diyaliz Merkezi çalışanlarına ve yetkililerine, klinik bilgilerini ve yardımlarını esirgemeyen Dahiliye A.D. öğretim üyeleri, Sayın Doç.Dr. Serap Demir'e ve Sayın Yrd.Doç.Dr. Şeref Yüksel'e, tezin deney aşaması ile biyokimyasal analizlerin çalışılması sırasında yanımda olan değerli arkadaşlarım Bio. Funda Karabağ ve Dr. Sema Akgün'e, tezin eser element analizi çalışmaları için laboratuvarlarını bana açan ve her türlü yardımı sağlayan Eskişehir Osmangazi Üniversitesi Kimya Bölümü Biyokimya A.B.D.'da görevli Sayın Yrd.Doç.Dr. Temir Ali Demir, Öğr.Gör. Asiye Berber ve doktora öğrencisi Zerrin Kaynak'a, istatistiksel analizlerin yapılmasında yardımlarını esirgemeyen Sayın Yrd.Doç.Dr. Reha Demirel'e ve Rektörlük Ahmet Necdet Sezer Uygulama ve Araştırma Hastanesi Biyokimya Laboratuvarı çalışanlarına teşekkür ederim.

Sevgili kardeşim Oğuzhan Koca'ya bilgisiyle ve tüm iyi niyetiyle her başım sıkıştığında yardımına yetiştiği için teşekkürlerimi borç bilirim.

Özellikle de, yüksek lisansa başlarken tanıştığım ve bu yola birlikte baş koyduğum, yüksek lisans eğitimimin ve tezin her aşamasında yardımları ve desteğiyle hep yanımda olan sevgili nişanlım Arş.Gör. Halit Buğra Koca'ya her şey için çok teşekkür ederim.

İÇİNDEKİLER

KABUL VE ONAY	II
ÖNSÖZ	III
İÇİNDEKİLER	IV
SİMGELER VE KISALTMALAR	VII
ŞEKİLLER DİZİNİ	X
TABLolar DİZİNİ	XI
ÖZET	XII
SUMMARY	XIII
1. GİRİŞ	1
2. GENEL BİLGİLER	3
2.1. Böbrek Yetmezliği	3
2.1.1.Kronik Böbrek Yetmezliği	4
2.1.2. Kronik Böbrek Yetmezliğinde Tedavi	8
2.1.2.1. Hemodiyaliz	8
2.1.2.2. Uygulamada Hemodiyaliz Prensipleri	9
2.2. Eser Elementler	11
2.2.1. Eser Element Düzeyini Etkileyen Faktörler	12
2.2.1.1. Eser Element Fonksiyonlarının Karakteristik Özellikleri	12
2.2.1.1.1 Etkinin Arttırılması	12
2.2.1.1.2.Özgüllük	12
2.2.1.1.3.Homeostaz	13
2.2.1.1.4.Etkileşimler	14
2.2.2. Çinko	14
2.2.2.1. Çinko Biyokimyası	15
2.2.2.2. Çinko ve Antioksidan Sistemik Etkiler	18
2.2.2.3. Metabolizması	18
2.2.2.4. Çinkonun Klinik Önemi	19
2.2.2.5. Plazma veya Serum Çinko Düzeyleri	23
2.2.2.6. Saçta Çinko Miktarı	23

2.2.2.7. İdrarda Çinko Düzeyi	24
2.2.2.8. Lökosit Çinko Düzeyi	24
2.2.3. Bakır	24
2.2.3.1. Biyokimyası	24
2.2.3.2. Bakır ve Oksidatif Etkileri	25
2.2.3.3. Metabolizması	25
2.2.3.4. Klinik Önemi	26
2.2.3.5. Serum ve Plazma Bakır Konsantrasyonları	28
2.2.3.6. Seruloplazmin	29
2.2.3.7. Süperoksit Dismutaz ve Sitokrom c Oksidaz Aktiviteleri	29
2.2.4. Magnezyum	29
2.2.4.1. Biyokimyası	29
2.2.4.2. Metabolizması	30
2.2.4.3. Klinik Önemi	31
2.2.5. KBY ve Eser Elementler	31
2.3. Oksidatif Stres	36
2.3.1. Serbest Radikaller	36
2.3.1.1. Biyolojik Sistemlerde ROS' un Oluşumu	37
2.3.1.2. Serbest Radikallerin Lipidler Üzerine Etkileri	37
2.3.1.3. Serbest Radikallerin Proteinler Üzerine Etkileri	38
2.3.2. Antioksidanlar	39
2.3.3. Kronik Böbrek Yetmezliği ve Oksidatif Stres	42
3. MATERYAL VE METOD	46
3.1. Biyokimyasal Analiz	46
3.1.1. Plazma MDA Düzeylerinin Ölçümü	46
3.1.2. Plazma Protein Karbonil Grupları Tayini	47
3.1.3. Plazma Total Protein –SH Grupları Tayini	48
3.1.4. Eritrosit SOD aktivitesi tayini	49
3.1.5. Plazma eser element tayini	51
3.2. İstatistiksel Analiz	52
4. BULGULAR	53
4.1. Plazma MDA Düzeyleri	53

4.2. Plazma Karbonil Düzeyleri	54
4.3. Plazma –SH Düzeyleri	55
4.4. Eritrosit SOD Aktivitesi	56
4.5. Plazma Eser Element Düzeyleri	57
4.6. Hasta Grupları HD Öncesi Serum BUN, Kreatinin, Albumin Değerleri	60
5.TARTIŞMA	61
6. SONUÇ	70
KAYNAKLAR	71

SİMGELER ve KISALTMALAR DİZİNİ

Al	: Alüminyum
AGE	: İleri Glikasyon Son Ürünleri
ALE	: İleri Lipid Peroksidasyon Ürünleri
AOPP	: İleri Protein Oksidasyon Ürünleri
BUN	: Kan Üre Azotu
CAT	: Katalaz
Cd	: Kadmiyum
Co	: Kobalt
Cu	: Bakır
Cu-Zn SOD	: Bakır-Çinko Süperoksit Dismutaz
dk	: Dakika
DNA	: Deoksiribonükleik asit
DNP	: 2,4-Dinitrofenil hidrazin
DTNB	: 5,5'-dithiobis-2-nitrobenzoik asit
EC-SOD	: Ekstraselluler Süperoksit Dismutaz
EDTA	: Etilendiamintetraasetik asit
F2IsoPs	: F2 İzoprostanlar
Fe	: Demir
g	: Gram
GFR	: Glomerüler Filtrasyon Hızı
GPx	: Glutasyon Peroksidaz
GSH	: Glutasyon
HD	: Hemodiyaliz
H ₂ O ₂	: Hidrojen Peroksit
OH [·]	: Hidroksil Radikali
HOCl	: Hipoklorik Asit
4-HNE	: 4-Hidroksinonenal
IL-1	: İnterlökin-1

IL-2	: İnterlökin-2
KCN	: Potasyum Siyanür
KBY	: Kronik Böbrek Yetmezliği
L	: Litre
La	: Lantanyum
μ	: Mikro
ml	: Mililitre
mM	: Milimolar
M	: Molar
MDA	: Malondialdehit
Mg	: Magnezyum
Mn-SOD	: Mangan-Süperoksit Dismutaz
Mo	: Molibden
mRNA	: Mesajcı Ribonükleik asit
MPO	: Miyeloperoksidaz
MT	: Metalloprotein
MT-I	: Metalloprotein-I
MT-II	: Metalloprotein-II
MT-III	: Metalloprotein-III
MT-IV	: Metalloprotein-IV
NADPH	: Nikotinamin Adenin Dinükleotit Fosfat
Na-K-ATPaz	: Sodyum-Potasyum Adenozin Trifosfat
NaHCO ₃	: Sodyum Bikarbonat
NaCN	: Sodyum Siyanür
NaOH	: Sodyum Hidroksit
NBT	: Nitro Blue Tetrazolium Klorid
NF- κ B	: Nükleer Faktör Kappa B
NH ₃	: Amonyak
Ni	: Nikel
nm	: Nanometre
NO	: Nitrik Oksit
NO \cdot	: Nitrik Oksit Radikali

NOS	: Nitrik Oksit Sentaz
3-NT	: 3-Nitrozin
NT	: Nitrozin
O ₂	: Moleküler Oksijen
O ₂ ⁻	: Süperoksit Anyon Radikali
ox-LDL	: Okside Düşük Dansiteli Lipoprotein
PCC	: Protein Karbonil Bileşikleri
PMNL	: Polimorfonükleer Lenfositler
P-SH	: Protein Tiyol
Rb	:Rubidyum
RCOs	: Reaktif Karbonil Bileşikleri
RNA	: Ribonükleikasit
ROI	: Reaktif Oksijen Ara Ürünleri
ROO [·]	: Peroksil Radikali
ROS	: Reaktif Oksijen Ürünleri
(-S [·])	: Tiil Radikali
(-SH)	: Sülfhidril, Tiyol
SAPD	: Sürekli Ayaktan Periton Diyalizi
SDBY	: Son Dönem Böbrek Yetmezliği
Se	: Selenyum
SOD	:Süperoksit Dismutaz
SOR	: Serbest Oksijen Radikalleri
Sr	: Stronyum
TAK	: Total Antioksidan Kapasite
TBA	: Thiobarbitürik Asit
TCA	: Trikloroasetikasit
TF-III A	: Transkripsiyon Faktör III A
TNF-alfa	: Tümör Nekroz Faktör Alfa
U	: Unite
Zn	: Çinko

ŞEKİLLER DİZİNİ

Şekil 4.1.1.	Plazma MDA Düzeyleri	53
Şekil 4.2.1.	Plazma Karbonil Düzeyleri	54
Şekil 4.3.1.	Plazma –SH Düzeyleri	55
Şekil 4.4.1.	Eritrosit SOD aktivitesi	56
Şekil 4.5.1.	Plazma Cu Düzeyleri	57
Şekil 4.5.2.	Plazma Zn Düzeyleri	58
Şekil 4.5.3.	Plazma Mg Düzeyleri	59

TABLULAR DİZİNİ

Tablo 2.1.	Böbreğin Temel Fonksiyonları	3
Tablo 2.1.1.	Ülkemizde 1995 yılı ve 2004 yılı saptanan yeni kronik böbrek yetmezliği olgularının nedenleri	5
Tablo 3.1.5.	Hitachi Polarized Zeeman Effect, 180/170 Flame Atomik Absorbsiyon Spektrofotometrisinde Zn, Cu, Mg için çalışma şartları	51
Tablo 4.1.1.	Plazma MDA Düzeyleri	53
Tablo 4.2.1.	Plazma Karbonil Düzeyleri	54
Tablo 4.3.1.	Plazma –SH Düzeyleri	55
Tablo 4.4.1.	Eritrosit SOD aktivitesi	56
Tablo 4.5.1.	Plazma Cu Düzeyleri	57
Tablo 4.5.2.	Plazma Zn Düzeyleri	58
Tablo 4.5.3.	Plazma Mg Düzeyleri	59
Tablo 4.6.1.	Hasta Grupları HD Öncesi Serum BUN, Kreatinin, Albumin Değerleri	60

ÖZET**Hemodiyaliz Süresinin Kan Eser Element Düzeyleri Üzerine Etkisi**

Kronik böbrek yetmezliğinin (KBY) bir tedavi şekli olan hemodiyaliz (HD) işlemi zamanla eser elementlerin de dahil olduğu inorganik bileşiklerin konsantrasyonunda değişimlere neden olmaktadır. Böbrek fonksiyonlarındaki azalmaya aynı zamanda serbest oksijen radikalleri (SOR) üretiminde artış ve/veya antioksidan sistemlerdeki yetersizliklerin de eşlik ettiği gösterilmiştir.

Bu çalışmamızda KBY' li hastaların HD tedavi sürelerinin eser element düzeyleri ve oksidatif stres markırları üzerine etkilerini incelemeyi amaçladık.

Bu amaçla çalışmaya, haftada üç seans hemodiyaliz tedavisi alan, 51'i kadın, 60'ı erkek, 111 KBY' li hasta alındı. Kontrol grubu 14'ü kadın 10'u erkek, 24 sağlıklı kişiden oluşturuldu. Hastalar HD sürelerine göre dört gruba ayrıldı. I. grup 0-2 yıldır HD tedavisi alanlardan, II. grup 3-5 yıldır HD tedavisi alanlardan, III. grup 6-8 yıldır HD tedavisi alanlardan ve IV. grup 9-11 yıldır HD tedavisi alanlardan oluşturuldu. Hastalardan HD tedavisi öncesi alınan kandan plazma malondialdehid (MDA), protein karbonil ve protein -SH (sülhidril) düzeyleri, çinko (Zn), bakır (Cu) ve magnezyum (Mg) düzeyleri, eritrosit süperoksid dismutaz (SOD) aktivitesi ölçüldü.

Yaptığımız çalışmada, kontrol grubu ile kıyaslandığında SH düzeyleri ve SOD aktiviteleri tüm hasta gruplarında anlamlı olarak düşük (tüm gruplarda $p<0.001$) MDA düzeyleri anlamlı olarak yüksek bulundu ($p<0.001$). Gruplar arasında SH düzeyleri ve SOD aktiviteleri anlamlı bir fark oluşturmaz iken, MDA düzeyinin HD tedavisi uzadıkça daha fazla arttığı gözlemlendi. Grup III ve grup IV hastalarının MDA düzeyleri hem grup I hastalarından ($p<0.05$, $p<0.001$) hem de grup II hastalarında anlamlı olarak yüksek bulundu ($p<0.001$). Grupların plazma Zn, Cu ve Mg düzeyleri ve protein karbonil düzeyleri kontrol grubu ile ve kendi aralarında kıyaslandığında anlamlı bir fark bulunamadı.

Sonuç olarak HD tedavi süresinin uzaması oksidatif hasarın artmasına yol açarken, eser elementlerin konsantrasyonunu etkilememiştir.

Anahtar Sözcükler: Antioksidanlar, eser elementler, hemodiyaliz, oksidatif stres

SUMMARY**The Effects of Hemodialysis Period on the Levels of Blood Trace Elements**

As a treatment method of chronic renal failure (CRF), hemodialysis (HD) causes altering of inorganic components containing trace elements. It was shown that decrease of renal function also accompanies with insufficiency of antioxidant systems and/or increase of free oxygen radicals.

In this study, we aimed to investigate the effects of HD process onto trace element levels and oxidative stress markers.

We included 111 CRF patients who take HD treatment three times a week (60 male, 51 female). There were 14 female and 10 male, total 24 healthy people in our control group. Patients were divided into four groups according to HD duration. First group were getting 0-2 years of HD, second were 3-5 years, third group were getting 6-8 years of HD treatment, the last group were getting 9-11 years of HD. Plasma malondialdehyde (MDA), protein carbonyls and total SH levels, zinc (Zn), copper (Cu) and magnesium (Mg) levels and erythrocyte superoxide dismutase (SOD) activity were measured from blood taken from patients before HD.

In our study, SH levels and SOD activities of all groups were significantly lower than those of control group ($p < 0.001$). All groups had significantly higher plasma MDA levels than control ($p < 0.001$). While there was no significant difference of SH levels and SOD activities between groups, increasing periods of HD were associated with increases in MDA. MDA levels of third and fourth groups were significantly higher than both first and second group patients ($p < 0.05$, $p < 0.001$). There was no significant difference of Zn, Cu and Mg levels and protein carbonyl levels in and between all groups.

As a result, prolonged exposure to HD can cause increase of oxidative damage but take no effect on trace element concentration.

Keywords: Antioxidants, hemodialysis, oxidative stress, trace elements

1.GİRİŞ

Kronik böbrek yetmezliği (KBY) primer veya sekonder olarak böbrekleri etkileyen patolojiler sonucu oluşan, tüm organ ve sistemleri etkileyen bir klinik tablodur. Başlangıçta ilaç, diyet ve koruyucu tedaviler yeterli olurken; ileri dönemlerde diyaliz ve transplantasyona gereksinim duyulmaktadır (1).

Herhangi bir sistemde geleneksel analiz yöntemleri ile ölçülemeyecek kadar az ölçüde bulunan elementler olarak tanımlanan eser elementlerin Kronik renal yetmezliği olan ve hemodiyalize (HD) giren hastalarda inbalanslarının gelişme riski vardır. Eser elementlerin dağılımı ilaçla tedaviler, üremik durum, diyaliz prosesi ve diyalizde kullanılan suyun kalitesinden etkilenebilmekte ve klinik anormalliklere neden olabilmektedir. Bugüne dek yapılan çalışmalar diyaliz ekipmanlarının kontaminasyonu sonucu eser elementlerde artışa sebep olduğunu ileri sürmüşlerdir. Yapılan çalışmalar hemodiyalizin kadmiyum (Cd), kobalt (Co), bakır (Cu), lantanyum (La), stronyum (Sr) ve çinko (Zn) düzeylerini arttırarak, magnezyum (Mg), molibden (Mo) ve rubidyum (Rb) eser elementlerinin düzeylerini düşürerek inbalansa yol açtığını göstermiştir (2,3).

Eser elementlerin; artmış kanser hassasiyeti, değişmiş kardiovasküler morbidite/mortalite, anemi, renal yetmezlik ve kemik hastalıklarında rolü olduğu belirtilmiştir. Eser element birikmesini etkileyen çeşitli faktörler arasında en önemlileri; renal yetmezliğin düzeyi ve diyalizin tipidir. Sağlıklı bireylerde eser element davranışlarının küçük bir kısmı anlaşılmışken üremik hastalarda eser elementlerin karışıklığı hakkında çok daha az şey bilinmektedir (4).

Son yıllarda, oksidatif süreçlerin hastalıklarla birlikteliği hakkında önemli kanıtlar elde edilmiştir ve oksidatif stresin ateroskleroz, diabet, iskemi-reperfüzyon zedelenmesi, böbrek yetmezliği, kanser ve nörodejeneratif hastalıklar gibi birçok önemli insan patolojisinin patogeneğinde önemli bir faktör olduğu görülmektedir.

Oksidan stres, yaşayan hücre içinde, okside edici türlerin hücrel antioksidan savunmaya üstün gelmesi sonucu hücrel protein, lipid ve nükleik asitlerde oksidatif hasarla sonuçlanabilen bir durum şeklinde genişçe tanımlanabilir. İnflamatuar

cevaplar sonucu oluşan oksidatif süreçlerin direkt ya da indirekt olarak oluşumuna katkıda bulunduğu durumlardan biri de üremi, KBY ve HD tedavisidir. Diyaliz aparatında bulunan komponentlerin biyouyumsuzluğu ve de bunun inflamatuvar hücreler tarafından reaktif oksijen türlerinin üretimine yol açması ile birlikte diyaliz seansları boyunca difüzyonla hidrofilik antioksidanların kaybı sonucu antioksidan savunmanın zayıflaması HD hastalarında oksidatif reaksiyonların oluşmasına katkıda bulunur (5).

KBY ve HD tedavisi alan hastalarda, oksidatif stres yükünü azaltmak için yetmezliğin erken safhalarında ve diyaliz tedavisi başladıktan sonra antioksidanların fonksiyonunu yerine koyan çeşitli yöntemler geliştirmek için klinik çalışmalar devam etmektedir.

Bu çalışmanın amacı KBY olan HD hastalarında, HD süresinin plazma eser element düzeylerinde ve oksidatif stres parametreleri üzerinde oluşturabileceği değişiklikleri incelemektir. Bu amaçla hasta ve kontrol grubu plazmalarından çinko, bakır ve magnezyum eser elementleri çalışıldı. Plazma örneklerinden ayrıca, lipid peroksidasyonu göstergesi olarak malondialdehit (MDA), protein oksidasyonu göstergesi olarak protein karbonil düzeyleri, antioksidan kapasitenin bir göstergesi olarak protein sülfidril (-SH) grupları düzeyleri ve eritrosit süperoksit dismutaz (SOD) enzimi aktivitesi belirlendi.

2. GENEL BİLGİLER

2.1. Böbrek Yetmezliği

Her iki böbrekte yaklaşık 2.000.000 nefron vardır ve bir nefron temel olarak glomerül ve tübülü olmak üzere iki kısımdan oluşur. Nefronda, glomerüler filtrasyon, tübüler reabsorpsiyon (geri emilim) ve tübüler sekresyon (salgılama) sonucu idrar oluşur. Böbreğin idrar oluşumu dışında da birçok fonksiyonu vardır (Tablo 2.1.).

<p>1.VÜCUT SIVI VE ELEKTROLİT DENGESİNİN KORUNMASI: Su, sodyum, potasyum, hidrojen, bikarbonat, kalsiyum, fosfor, magnezyum.....</p> <p>2.METABOLİK ARTIK ÜRÜNLERİN ATILIMI: Üre, ürik asit, kreatinin...</p> <p>3.İLAÇLAR, TOKSİNLER VE METABOLİTLERİNİN DETOKSİFİKASYONU VE ATILIMI</p> <p>4.EKSTRASELLÜLER SIVI HACMİ VE KAN BASINCININ HORMONAL DÜZENLENMESİ: Renin-anjiyotensin sistemi, Renal prostaglandinler, Renal kallikrein-kinin sistemi</p> <p>5.HORMON ÜRETİMİ VE METABOLİZMASINA KATKI: Eritropoietin, D vitamini...</p> <p>6.PEPTİT HORMONLARIN YIKIMI: İnsülin, glukagon, parathormon, kalsitonin, büyüme hormonu...</p> <p>7.KÜÇÜK MOLEKÜL AĞIRLIKLIL PROTEİNLERİN YIKIMI: Hafif zincirler, beta2- mikroglobülin...</p> <p>8.METABOLİK ETKİ: Glukoneogenez, lipid metabolizması...</p>
--

Tablo 2.1. Böbreğin Temel Fonksiyonları

Böbrek yetmezliğinde, böbreğin bu temel fonksiyonlarında bozulmalar olur ve değişik adaptif sistemler devreye girer. Böbrek yetmezliği akut veya kronik olabilir. Böbrek yetmezliğinin derecesinin belirlenmesinde kullanılan en objektif parametre glomerüler filtrasyon hızının (GFR) ölçülmesidir (6).

2.1.1.Kronik Böbrek Yetmezliği

Kronik böbrek yetmezliği, glomeruler filtrasyon değerinde azalma sonucu böbreğin sıvı-solüt dengesini ayarlama ve metabolik-endokrin fonksiyonlarında kronik ve ilerleyici bozulma hali olarak tanımlanabilir. Üremik sendrom; kronik böbrek yetmezliğinin neden olduğu tüm klinik (kardiyovasküler, gastrointestinal, hemopoetik sistem, sinir sistemi, endokrin ve immün sisteme toksik etkileri) ve biyokimyasal anormallikler içeren bir deyimdir (7).

Kronik böbrek yetmezliği, kanda üre ve kreatininin aşık ve devamlı olarak yüksek bulunduğu “üremik sendrom” dan önceki ve sonraki devre olarak ikiye ayrılabilir (GFR’ ye göre):

1. Preüremik devre: GFR 30-125 ml/dak/1.73 m²

2. Üremik devre: GFR < 30 ml/dak (üremik sendrom)

Üremik sendromdan önceki yetmezlik devrinde; böbrek fonksiyonları ve özellikle glomerular filtrasyon hızı genellikle 25-30 ml/dak’ın üzerindedir ve kanda üre, kreatinin, eritrosit ve diğer biyoşimik bulgularda az miktarda sapmalar vardır. Kanda üre ve kreatininin yükselmesi, anemi, fosfor ve parathormon değerlerinde yükselme, GFR değerleri 30 ml/dak’dan aşağıya inmeye başladığında görülür. Sonuçta üre ve kreatinin değerleri giderek yükselmekle kalmayıp, bunların ve diğer biriken toksik maddelerin yol açtığı sistemik bulgularla karakterize üremik sendrom devri ortaya çıkmaktadır. Üremik sendrom devrinde artık böbrekler tam bir işe yaramazlık, yetersizlik ve iflas halindedir (8).

Her türlü kronik böbrek hastalığı kronik yetersizlikle sonuçlanmaktadır. Kronik hastalıklar içinde de en sıklıkla kronik glomerulonefrit daha sonra da ülkelere göre değişmek üzere kronik pyelonefrit, Diabetes mellitus, hipertansiyon bu sendroma yol açmaktadırlar. Ülkemizde 1995-2004 yıllarında saptanan KBY nedenleri Tablo 2.1.1 de görölmektedir.

ETİYOLOJİ	1995 %	2004 %
Kronik glomerülonefrit	21	13.4
Diyabetik nefropati	16	25.3
Hipertansiyon, nefroskleroz	16	17.2
Ürolojik (Taş, obstrüksiyon, VUR...)	8	5.8
Kronik interstisiyel nefrit	7	4
Kistik böbrek hastalıkları	5	3.9
Diğerleri (nedeni belli)	6	6.8
Belirsiz	22	23.6

Tablo 2.1.1. Ülkemizde 1995 yılı ve 2004 yılı saptanan yeni kronik böbrek yetmezliği olgularının nedenleri

Böbrek fonksiyonlarının düşmesini hızlandıran bazı etkenleri; hipertansiyon, dehidratasyon, infeksiyonlar, konjestif kalp yetmezliği, nefrotoksik ajanlar, obstrüksiyon, anemi, dislipidemi, sempatik sistemin fazla aktivitesi, beslenme yetersizliği, sigara, obezite olarak sayabiliriz (8).

Kronik böbrek yetmezliğinde klinik ve laboratuvar bulgularını şu şekilde sıralayabiliriz:

1. Susuzluk hissi, noktüri, halsizlik, bitkinlik.
2. Serum üre ve kreatininde yükselme.
3. Kreatinin klirensi düşmesi.
4. Anemi (normositik, normokromik): Böbrekte eritropoetin hormonunun yapılamamasına bağlı kemik iliğinde eritrosit yapılmasındaki azalma esas sebeptir.
5. Hemorajik diatez (purpura, kanlı daire, kanlı kusma vs.): Trombositopeni, trombosit adezyon kusuru, sirküle eden plazma koagülasyon faktörleri inhibasyonu, trombosit faktör III eksikliği, kapiller geçirgenliğin artması gibi faktörler hemorajik diatezin ortaya çıkmasında rol oynarlar.
6. Kaşınma (prutis): Genellikle üre yüksekliği ile ilişkilidir. Buna rağmen bazen yüksek ürede kaşıntı olmadığı halde düşük üre seviyelerinde olabilir. Serum vitamin A'nın yüksekliği, hiperparatiroidizm, divalent katyonların ciltte birikmesi, histamin

etkisi, kaşıntının sebepleri arasındadır. Ciltte kalsiyum ve üre çökmesi ve tebeşir tozu gibi birikintiler birikmesi diyalizle bazen hafifler.

7. Periferik nöropati: Motor ve sensitif nöropati üremide er geç görülür. Patella refleksi kaybı, ağrı, yanma hissi, uyuşukluk vardır. Sensitif nöropati diyalizle, motor nöropati transplantasyonla kaybolur.
8. Myopati: proksimal ve distal adalelerde erime ile kendini gösterir. Kramp, adale çekilmeleri ve nöromuskuler irritabilite sık görülür.
9. Böbreklerin küçülmesi: Ultrasonografide böbrek küçülmüş, korteks daralmış veya kaybolmuş, ekojenite artmıştır.
10. İdrar dansitesi 1010 (izostenüri) veya daha düşüktür: Hasta susuz bırakılsa bile daha fazla konsantre edemez.
11. Hipertansiyon: Kronik böbrek yetersizliğinde hipertansiyon şu faktörlerle ilişkilidir; esas neden ekstrasellüler sıvı volümü artmasıdır. Primer böbrek hastalığına bağlı renal medullada meydana gelen hipotansif madde (prostaglandin) yapımının azalması ve nitrik oksit üretiminin üremik toksik etkisiyle azalması. Sempatik sinir sistemi aktivitesinin artması (kalp hızı, kalp kontraktilitesi, periferik direnç). Primer hastalığa bağlı olarak renin anjiyotensin de artabilir.
12. Poliüri: Kompansatuar ozmotik poliüri olabilir. Buna hem yüksek kan üresi sebep olur, hem de böbrek medullası hipertansiyonunun azalması rol oynar.
13. Hiperürisemi: Renal atılım azaldığı için kanda ürik asit yüksektir. Barsaktan atılım ise artar. Hipereürisemi böbrek hastalığının şiddeti ile ilgili değildir.
14. Akciğer grafisinde her iki hiler bölgede özel tip akciğer ödemi görülebilir.
15. Sodyum dengesi: Sodyumun tutulması veya atılması bozulmuştur. Hiponatremi daha sıktır. Genellikle 20-40 mEq bazen 100-200 mEq sodyum idrarla kaybolur. Hastalarda tuz kaybeden nefrit meydana gelebilir. Natriüretik hormon artmıştır. Ekstrasellüler sıvı volümü, sodyum kaybı fazla ise azalmıştır. Bunun azlığı GFR'nin azlığına yol açar. Sonuçta ürenin yükselmesi daha da hızlanır.

- 16. Su dengesi:** kronik üremide de suyun atılması ve seyrek olarak tutulması bozulmuştur. Su dengesine şu faktörler etkilidir:
1. Sağlam kalmış nefronlara fazla ürenin yüklenmesi ve bunun ozmotik diürece yol açması.
 2. Tubuler konsantrasyon kabiliyetinin bozulması.
- 17. Potasyum dengesi:** Kronik renal yetmezlikte hiperpotasemi yavaş gelişir. Bulantı, kusma, daire, uzun diüretik kullanma ise hipopotasemiye yol açar.
- 18. Metabolik asidoz:** genel anlamda hidrojen iyonu itrahi azalması ile oluşur. Ayrıca amonyak (NH_3) yapımı azalması, idrarda titratable asid düşmesi, bikarbonat reabsorpsiyonu azalması vardır. Ağır asidoz da serum bikarbonat 15 mEq/L'den küçükse, asidozu tedaviye ihtiyaç vardır. Diyaliz gereklidir.
- 19. Hiperfosfatemi ve hipokalsemi:** Fosforun kanda yükselmesi ($\text{GFR}<25$), barsaktan kalsiyum emiliminin azalması, hiperfosfatemi ve hipokalsemi üremik osteotrofiyi başlatır.
- 20. Glukoz metabolizma bozukluğu:** İnsüline hücre seviyesinde direnç görülmesi, insülinin böbrekte parçalanmasının azalmasından daha fazla rol oynadığı için üremide glukoz intoleransı daha sık görülür. Diabetik nefropatide ise kronik böbrek yetmezliği nedeniyle insülinin böbrekteki inaktivasyonu azalacağından kandaki insülin seviyeleri artar ve hastada insülin ihtiyacı azalır.
- 21. Ateroskleroz:** normal kişilere göre renal yetmezlikte ateroskleroz buna bağlı kalp, damar ve boyun komplikasyonlarının 3-5 misli daha fazla olduğu görülmektedir. Diabetik üremiklerde bu artış daha fazladır. Bunda kanda homosistein ve lipoproteinlerin artışı, hipertansiyon ve inflamasyon önemli rol oynar (8).

2.1.2. Kronik Böbrek Yetmezliğinde Tedavi

Böbreklerin ağır yetersizlik durumlarında onun görevini yerine getirecek tedavi türleri diyaliz (yapay böbrek) ve böbrek nakli (renal transplantasyon) olarak iki bölümde inceler. Devrim niteliğindeki bu iki tedavi tarzına renal replasman tedavisi de denilmektedir.

Bugün yeryüzünde 1 milyona yakın böbrek hastası renal replasman tedavisinden yararlanarak hayatını sürdürmektedirler. Yaklaşık olarak Amerika'da 400 000, Japonya'da 200 000, Avrupa'da 300 000, Türkiye'de 30 000'e yakın kişi renal replasman tedavisinden yararlanmaktadır. Yıllık yeni hasta oranları ise Amerika'da milyon nüfus başına 336, Japonya'da 225, Avrupa'da 120, Türkiye'de 52'dir (8).

2.1.2.1. Hemodiyaliz

HD, diyalizle birlikte toksinlerin ve atık ürünlerin uzaklaştırılmasını içerir. Solütler büyük ölçüde kimyasal bir gradyan boyunca difüzyonla uzaklaştırılır ve ultrafiltrasyon, hidrostatik basınç gradyanına bağlı olarak gerçekleşir. HD, ilk olarak, 1940'larda akut böbrek yetmezliğinin tedavisinde kullanılmıştır. Günümüzde de dünya genelinde en çok kullanılan renal replasman tedavisi şeklidir. Halen diyalitik tedavinin herhangi bir şeklinin uygulandığı 300 000'den fazla hasta vardır (9).

Diyaliz, bir A solüsyonunun solüt (çözünmüş madde) içeriğini, bu solüsyonu yarı geçirgen bir membran vasıtasıyla bir B solüsyonu ile karşılaştırarak değiştiren bir işlemdir. Yarı geçirgen membran, porları ya da delikleri olan bir kağıda benzetilebilir. Her iki solüsyonda bulunan su molekülleri ile düşük molekül ağırlıklı solütler, yarı geçirgen membranın porlarından geçerek birbirine karışırken, büyük solütler (proteinler gibi) membrandan geçemedikleri için, membranın her iki yanında başlangıçtaki konsantrasyonlarında kalırlar.

Membranın porlarından geçebilen solütler, iki farklı mekanizma ile taşınırlar: difüzyon ve ultrafiltrasyon (konveksiyon).

Difüzyon ile solütlerin hareketi, rastgele molekül hareketinin bir sonucudur. Solütler yarı geçirgen bir membrandan düşük konsantrasyonlu alana doğru diffüze olurlar. Bu durumda konsantrasyon farkı önemlidir.

Ultrafiltrasyon, su ve çözülmüş solütlerin basınç gradienti altında konveksiyon akımıdır. Basınç gradienti osmotik ya da hidrositatik güçlerden sağlanabilir (10).

HD'in hedefleri, üremik semptomların tedavisi, asideminin düzeltilmesi, hiperkalemi ve yaşamı tehdit eden elektrolit bozukluklarının engellenmesi, solüt dengesinin yerine konması ve hacim durumunun korunmasıdır. Kronik HD ile tedavi edilen son dönem böbrek yetmezliği (SDBY) hastaları için uzun vadeli hedefler, yaşam kalitesini korumak, nutrisyonel stabliteyi idame ettirmek ve mortalite ve morbiteteyi azaltmaktadır (11,12).

2.1.2.2. Uygulamada Hemodiyaliz Prensipleri

Hemodiyaliz bir ekstrakorporal (vücut dışında gerçekleştirilen) tedavi şeklidir. Standart hemodiyaliz hastası haftada 3 kez, dörder saat süre ile diyalize tabi tutulur. Bu işlemde vücut dışına alınan kan özel şekilde dizayn edilmiş filtrelerden (diyalizör) geçirilerek temizlenir. Diyalizörlerde kan ve dengeli bir elektrolit solüsyonu olan diyalizat ayrı ayrı kompartmanlarda birbirine ters yönde akar; bu aşamada diyalizörün temel yapısını oluşturan yarı geçirgen zarlar vasıtası ile difüzyon olayı gerçekleşir. Böylece filtrenin bir ucundan giren kirli kan temizlenirken, diğer ucundan temiz giren diyalizat kirlenir; toksik maddeler pasif şekilde vücuttan uzaklaştırılır. Diyalizat, şehir suyunun arıtılması ve daha sonra konsantre elektrolit solüsyonu ile uygun oranlarda karıştırılması sonucunda elde edilen dengeli bir elektrolit solüsyonudur. Diyalizatların temiz olmasına özen gösterilir; ancak steril olması gerekmez. Diyalizör membranları diyaliz işleminin odak noktasını oluşturup, selülozik, substitüye selüloz, selüsentetik ve sentetik membranlar olarak dörde ayrılır. Temel madde olan selüloz pamuktan elde edilir. Bir kronik diyaliz hastasının kanı bir yıl içinde ortalama 400 m² membran materyali ile karşı karşıya gelir; o nedenle membranların vücutta reaksiyon oluşturmayacak (biyouyumlu) şekilde seçilmeleri büyük önem taşır. Sentetik membranların hem biyouyumluluğu fazladır, hem de vücuttan su çekmede (ultrafiltrasyon) ve diyaliz etkinliğini sağlamada üstünlükleri vardır. Diyalizin etkin olabilmesi için dakikada 200-400 ml kanın özel filtrelerden geçirilmesi lazımdır. Söz konusu kan akımı iki yöntemle elde edilir: **1) Büyük venalara özel kataterler takılır, 2) Üst ekstremitelerde**

bir arter ile venanın ağızlaştırılması ile fistüller oluşturulur; bu şekilde fazla miktarda kan vücut dışına alınır. Kanın diyalizörden geçirilmesi aşamasında küçük lifler içinde pıhtılaşmayı önleyebilmek amacıyla hastaya antikoagülasyon yapılır; bu amaçla konvansiyonel veya düşük molekül ağırlıklı heparin kullanılabilir. Üremik hastalarda hemen tüm organ ve sistemlerde gözlenen problemler hemodiyaliz uygulaması sırasında akut komplikasyonların sık olmasına yol açar. Bu komplikasyonlardan başlıcaları hipotansiyon, kas krampları, diyaliz dengesizlik (disekuilibrium) sendromu, membran reaksiyonları, kanama, kardiyak aritmiler, kalp tamponadı, ateş, konvülziyonlar, hipoksemi, hava embolisi, kardiyak arrest ve diğer non spesifik problemlerdir. Diyalize giren böbrek yetmezlikli hastaların vücut yapıları, metabolik dengeleri, beslenme durumları ve reziduel böbrek fonksiyonları, diğer bir deyimle her bir hasta için vücuttan temizlenmesi gereken toksik madde miktarı, ya da bu temizlenmeyi sağlamak için uygulanması gereken diyaliz miktarı çok farklıdır. O sebeple, diyalizi doze etmek veya her hastaya “yeterli diyaliz” uygulamak şarttır. Diyalizi objektif olarak kantite edebilmek için çok sayıda parametre kullanılır; bunlar içinde en gözde olanı fraksiyone üre klerensidir. Araştırmalara göre diyaliz sırasında ürenin temizlenmesi 3 ana parametreye bağlı olarak değişir. Bunlar: **1)** Diyalizörün üre klirensi (veya “K”), **2)** Diyaliz tedavisinin dakika cinsinden süresi (veya “t”) ve **3)** Ürenin vücutta dağılım volümü (veya “V”) dir. Bu parametrelerin **Kt/V** şeklinde formüle edilmesi ile uygulanan diyaliz miktarı hesap edilir. Haftada 3 kez hemodiyalize giren bir hastada Kt/V değerinin en azından 1,2 olması morbidite ve mortaliteyi önemli ölçüde azaltabilir. Tüm gelişmelere rağmen, diyaliz uygulamalarında böbreğin ekskresyon fonksiyonları ancak kısmen yerine getirilir (10,13).

2.2. Eser Elementler

'Eser elementler' terimi 19. yy'ın başlarından kalma bir terimdir. Bu terim bu elementlerin o yıllarda vücutta tam olarak saptanabilme sınırının altında olduğundan verilmiştir. Son zamanlardaki gelişmiş analitik tekniklerle bu elementlerin tam olarak doğru ölçümü yapılabiliyorsa da halen bu elementler için 'eser elementler' tabiri kullanılmaktadır (4).

Eser elementler yaşam için esansiyel inorganik moleküllerdir. İnsan ve hayvan dokularında kilogram başına miligram veya daha az bulunurlar. İnsanlar için eser element gereksinimi günde miligramlar olarak rapor edilmiştir.

Eksik alındığı zaman işlev bozukluğu oluşturan ve sadece fizyolojik dozlarda bu bozukluğu önleyen veya iyileştiren element esansiyel olarak kabul edilir. Sonuç olarak elementin esansiyel işlevinin biyokimyasal temeli gösterilmelidir. Esansiyel elementin etkisi başka bir element tarafından düzeltilemez. Eser elementler için temel alınan unsur, sıklıkla bir enzimin parçası veya aktivatörü olarak metal içeren metalloenzim olmasıdır.

Hem belirli kimyasal işlevler hem insanlarda eksiklik belirtileri yalnız yedi eser element için bilinir. Bunlar demir, çinko, bakır, kobalt, iyot, molibden ve selenyumdur. İnsanlarda krom ve borun etkinliği tanımlanmış fakat bunların kimyasal işlevleri bütünüyle açıklanmamıştır. Manganezin esansiyel fonksiyonları tanımlanmıştır. Buna karşın, insanlarda bu elementin eksikliğinin belirtileri açıklanamamıştır. Diğer eser elementler, nikel, silikon, vanadyum, arsenik, brom, kadmiyum, kurşun, stronsyum, ve kalay da insanlar için esansiyeldir. Lityum ve flor da yararlı farmakolojik özellikleri olan iki eser elementtir (14). Magnezyum ise vücutta en bol bulunan dördüncü katyon, hücrede potasyumdan sonra en bol bulunan ikinci katyon olduğundan teknik olarak bir eser element değildir. Fakat bununla beraber magnezyum teknik olarak bir eser element olarak kabul edilir. Hücre içi konsantrasyonu, hücre dışı konsantrasyonunun yaklaşık on katı kadardır (14).

Eser elementler vücutta çok düşük konsantrasyonlarda olduklarından örnek toplamasında, hazırlanmasında ve ölçümünde çok dikkat edilmeli ve

kontaminasyonu engellemek için özen gösterilmelidir. Alev atomik absorpsiyon, elektron mikroprobe analizi, induktive coupled plazma emisyon spektrometri, induktive coupled kütle spektrometri, nötron aktivasyon analizi ve X-ray floresans yöntemi gibi çeşitli analitik teknikler normal ve patolojik hallerde eser elementlerin farklı konsantrasyonlarını ölçmek için elverişli ve kullanılan yöntemlerdir. Her bir analitik tekniğin spesifik avantajları ve dezavantajları vardır. Alev atomik absorpsiyon spektrometresi tek element analizi için en çok kullanılan sistemdir (4).

2.2.1. Eser Element Düzeyini Etkileyen Faktörler

1. Elementin emilimini, retansiyonunu veya atılımını etkileyen kalıtsal metabolizma bozuklukları
2. Malnutrisyon, hastalık, yaralanma veya strese bağlı olarak element metabolizmasının bozulması
3. Uzun süre boyunca sentetik formüllü sıvılarla beslenmede veya total parenteral beslenmede bir elementin yokluğu
4. Diğer element veya ilaçlarla antagonistik etkileşimlerle indüklenen eksiklikler
5. Diyaliz tedavisi (15)

2.2.1.1. Eser Element Fonksiyonlarının Karakteristik Özellikleri

2.2.1.1.1 Etkinin Arttırılması

Tüm organizmanın optimal performansı için bir eser elementin çok az miktarının etkisi gereklidir. Örneğin, demir gibi az miktardaki eser elementin yokluğu element kaybının miktarı ile orantısız olarak görülen klinik anormallikle (anemi) sonuçlanabilir. Bu artışın biyokimyasal substratların büyük miktarlarının metabolizmasını düzenleyen enzimler ve hormonların yapısında bulunan veya etkileştiği eser elementlerin sonucu olduğu düşünülür (14).

2.2.1.1.2. Özgüllük

Esansiyel eser elementler in vivo işlevler için özgüldürler; bunların yerine kimyasal olarak benzer elementler geçemez. Esansiyel eser element, nitrojen, sülfür ve oksijen gibi elektron veren atomlarla etkileşir; etkileşimin tipi konfigürasyon durumuna ve bağ tipine bağlıdır. Belli eser elementler (örneğin, demir, bakır, molibden) biyolojik

oksidasyon, redüksiyon sağlayacak şekilde, bir değerlikli durumda daha kararlıdır, oysa diğerleri (örneğin Zn^{+2} , Ni^{+2}) bir konformasyon veya substrat bağlama rolünün fazlasını sağlayacak şekilde tek bir durumda daha kararlıdır (14).

Fe, Cu, Co gibi d elektron orbitalleri kısmen dolu olan geçiş metalleri bir çok elektron vericisi atomla koordinasyona eğilim gösterirler. Geçiş metali d orbital elektronlarının sayısına ve valans durumuna bağlı olarak spesifik bir geometrik konfigürasyonda koordinasyona eğilimlidir (15).

Selenyum ve iyot gibi nonmetaller ve silikon ve bor gibi metalloidler karbon ve oksijen ile güçlü kovalent bağ oluşturma eğilimindedir ve yapısal bir protein veya enzimin organik matriksinin bir kısmını oluşturabilir (örneğin, selenosisteinde selenyum ve destek dokuda silikon). Flor, magnezyum ve lityum gibi eser elementler doğada iyoniktirler. Bunlar esas olarak serbest iyonlar olarak bulunur ve proteinlere ve substratlara göreceli olarak zayıf bir şekilde bağlanır ve sıklıkla enzim aktivitesini regüle veya modifiye ederler (14).

2.2.1.1.3. Homeostaz

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

Çoğu eser element için temel atılım yolu feçesdir. Fekal atılım; diyet ile alımı ve gastrointestinal emilim ve barsağa endojen metal sekresyonu gibi homeostatik regülatuvar mekanizmaları yansıtır. Göreceli olarak az miktar eser element idrarla atılır, fakat iyodür ve flor gibi halojenürler, selenyum, krom ve bor etkin olarak idrarla atılır. Saç, tırnak, deri hücre soyulması ve ter yoluyla eser element kaybı diğer yollara göre göreceli olarak azdır. Özellikle Zn, selenyum (Se) ve demir (Fe) gibi bazı eser elementlerin vücut yüzeyinden kaybı sıcak iklimlerde ve bazı stresli

durumlarda önemli olabilir. Menstrual Fe kaybı ve seminal Zn kaybı azdır, fakat bazı olgularda önemli olabilir (14).

2.2.1.1.4. Etkileşimler

Bir eser elementin aşırı miktarda bulunması normal veya marjinal konsantrasyonlarda bulunan diğer bir elementin metabolik kullanımını etkileyebilir. Alternatif olarak, toksik bir eser elementin etkisi diğer koruyucu eser element tarafından giderilebilir. Bir diyetle bol miktarda Zn eklenmesi, Cu alımı yeterli olsa bile intestinal Cu emilimini bozarak Cu eksikliğine yol açabilir. Bunu için Zn'nun Cu emilimini antagonize ettiği söylenir. Cu eksikliğinin, Fe eksikliği ve anemisini provoke ettiği bilinir.

Kimyasal olarak benzer olan tungsten bol miktarda verildiğinde, Mo eksikliğini hayvanlarda oluşturmak kolaydır. Toksik elementlerle ilgili etkileşimlere, Fe eksikliği ile ilişkili Cd ve kurşun retansiyonunda artış olması ve Cd ve Zn toksisitesine karşı selenyumun koruyucu etkisi de örnek verilebilir (14).

2.2.2. Çinko

Çinko bitki ve hayvanların büyümesi ve sağlığı için esansiyeldir. Vücutta demirden sonra en bol bulunan eser elementtir. 70 kg ağırlığındaki erişkinde 1,4-2,3 g kadar bulunur. Biyolojik sistemlerde +2 değerlikli olarak yer alır. Canlılarda hücrelerin proliferasyon, replikasyon ve farklılaşması için aminoasitler, glukoz, yağ asitleri ve vitaminler yanında minerallere de ihtiyaç vardır. Çinko, optimal sağlık için her gün belirli bir miktar alınması gereken biyolojik bir eser elementtir (16). Tüm organlar, dokular ve vücut sıvılarında yer alır. Önemli proteinlerin yapısına girer. Enzimlerin aktif bölgelerine bağlanır, katalitik bölgelerinde anahtar rol oynar. İntraselüler bir düzenleyici olup, moleküler etkileşimlerde proteinler için yapısal destek sağlar. Biyolojik membranların ve iyon kanallarının stabilitesini ve bütünlüğünü korur. Nükleik asit veya diğer gen düzenleyici proteinlerde yapısal element olarak rol oynar. Redoks aktivitesinin olmaması nedeniyle bağlandığı proteini dayanıklı hale getirir. Karbohidrat, protein, lipid, nükleik asit, hem sentezi, gen ekspresyonu, üreme ve embriyogenezde de görevleri vardır (16,17).

2.2.2.1. Çinko Biyokimyası

Çinko farklı türlerde yaklaşık 300 enzimin gerekli bir bileşenidir. İnsanlarda inko içeren önemli metalloenzimler karbonik anhidraz, alkalen fosfataz, ribonkleikasit (RNA) ve deoksiribonkleikasit (DNA) polimerazlar, timidin kinaz, karboksipeptidazlar ve alkol dehidrogenazdır. Çinko atomları metalloprotein molekülünün bağlı kısmına sıkı bir şekilde bağlıdır ve sıklıkla aktif merkezle ilişkilidir; bunlar aynı zamanda birçok metalloenzimin yapısal kararlılığına ve konformasyonuna katkıda da bulunurlar.

Çinko azalması ile çinko metalloenzim aktivitesinin kaybı çinko içeren enzime göre değişir. Aktivite kaybı doku, enzim dönüşüm/kullanım hızı ve enzimin çinkoya ilgisine bağlıdır. Pankreatik karboksipeptidaz A, timidin kinaz ve alkalen fosfataz aktiviteleri çinko azalması ile önemli ölçüde azalır, halbuki bazı dehidrogenazlar hemen etkilenmezler. Karbonik anhidraz aktivitesi de, çinkosu eksik hayvanların kan, mide ve barsaklarında ve eritrositlerinde çinko içeriği azalmış olan orak hücre anemili bireylerin kanlarında da düşüktür (14).

Çinko protein sentezinde önemli rol oynar ve gen ekspresyonunda önemli işleve sahiptir; gen ekspresyonu ile ilişkisi hem yapısal hem enzimatik olarak rol oynamasıyladır. DNA ve RNA tarafından metal bağlanma replikasyon ve protein sentezi ile ilişkili olabilen yollarda makromoleküllerin fiziksel ve kimyasal özelliklerini etkiler. Timidin kinaz ve çeşitli RNA ve DNA polimerazların aktiviteleri için çinko gereklidir. Çinko parmak proteinler DNA'nın spesifik bir bölgesine bağlanırlar. Bu proteinler konformasyonları ve DNA'ya bağlanma yetenekleri için çinkoya gerek duyarlar (14).

Kataliz ve gen ekspresyonundaki rolleri dışında çinko proteinlerin ve nükleik asitlerin yapılarını stabilize eder, subsellüler organellerin bütünlüğünü korur, transport işlemlerine katılır, viral ve immün olaylarda önemli rol oynar.

Çinko yara iyileşmesinin önemli bir elementidir. Birkaç çalışma bağ dokusunun biyosentez ve bütünlüğünde gerekli bir faktör olarak çinkoyu göstermiştir. Bu nedenle, yeterli çinko besini özellikle cerrahi sonrası hastalarda önemlidir.

Son yıllarda çinko metabolizmasında sorumlu olduğu düşünülen bazı insan genleri saptanmıştır. Bu genler metallothioneinler, ZNT4 (SLC30A4), ZIP gen ailesi ve çinko parmak proteindir (16, 18-19).

Metallothioneinler, sisteinden zengin, düşük molekül ağırlıklı, metal bağlayıcı proteinlerdir. Kadmiyum, civa, çinko gibi ağır metaller, oksidatif stres, interlökin-1 (IL-1), interferon, iyonize radyasyon, hormonlar (glukokortikoidler), organik çözücüler (etanol, hekzan) ve antikanser ajanlar gibi uyarılarla ekspresyonları artar (18,20). Radyasyon, lipid peroksidasyonu, antikanser ajanların neden olduğu oksidatif stres ve hiperoksi durumları gibi değişik formlardaki oksidatif hasara karşı dokuları korurlar. MT-1, MT-2, MT-3 ve MT-4 olmak üzere dört metallothionein vardır.

Metallothioneinlere bağlı haldeki çinko; kadmiyum, bakır ve civa gibi ağır metallere bağlı toksisiteyi azaltır. İntraselüler metal homeostazı sağlar, oksidatif stresten korur, apoptozisi önler. Çinko konsantrasyonu metallothionein indüksiyonu ile artar (18).

Çinko parmak protein, transkripsiyonda görevli olan TF-III A (transkripsiyon faktör III A)'da çinkonun yerleştiği bölgedir. DNA çift heliksinin büyük oluğuna yerleşir ve DNA bazları ile temasa geçer. Nükleik asitler ve diğer regülatör proteinlerde yapısal olarak görev alır. Transisyon metalleri ile gen regülasyonu arasında köprü görevi yapar. Nükleik asit polimeraz ve SOD'un yapısında yer alır. DNA'da özgün bağlanma bölgesine bağlanarak gen regülasyonunda görev alır (16).

SLC30A4=ZNT4, çinkonun hücre sel transportunda görevlidir. Bu proteinin geni 15q15- q21'de lokalizedir. Akrodermatitis enteropatikalı 10 ailede insan SLC30A4 geninin mutasyonel analizi gerçekleştirilmiştir. Bu geni taşıyan bireylerin akrodermatitis enteropatikaya aday bireyler olabileceği öngörülmüştür (21).

Ortadoğu' lu çocuklarda akrodermatitis enteropatikaya aday bölge olduğu düşünülen 8q24 üzerindeki 3,5-CM bölgesinde SLC39A4 (=hZIP4) geni tespit edilmiştir. Bu gen histidinden zengin, çinko alım proteini olarak görev yapan, transmembran protein ailesinin üyesi olan ve hZIP4 olarak adlandırılan bir proteini kodlamaktadır. Bu genin fare enterositlerinin apikal membranında eksprese olduğu gösterilmiştir. hZIP4, çinkonun intestinal emiliminden sorumlu bir proteindir.

Akrodermatitis enteropatikali 8 ailede insan SLC39A4 geninde mutasyon gösterilmiş ve bu hastalığın patogeneğinde rol oynadığı düşünülmüştür (22,23).

Çinko hücrelerin içine veya dışına bir seri taşıyıcı protein aracılığıyla hareket eder. Bu taşıyıcı proteinler ortamdan çinkoyu bağlarlar, hücreleri çinko toksisitesinden korurlar ve metabolik işlevler için yeterli miktarda çinko elde edilmesini sağlarlar. Bilinen iki çinko taşıyıcı protein vardır:

- 1) **ZIP ailesi:** Çinkoyu hücre içine alma görevleri vardır. İnsanda 12 adet ZIP kodlayan gen gösterilmiştir.
- 2) **ZnT4 ailesi:** Çinkoyu hücre dışına serbest bırakma veya internal olarak sekresyonda görevlidirler (19).

DNA sentezi için hücre siklusunun G1 II. fazında çinkoya gereksinim vardır. DNA sentezinde rolü olan bazı enzimlerin sentezi için çinko gerekmektedir. DNA sentezi için majör enzim olan DNA polimerazın aktivitesi için çinko esansiyeldir. Çinko eksikliği gösteren rat embriyolarında DNA polimeraz aktivitesi kontrollere göre düşük bulunmuştur. Diğer bir enzim, timidin kinaz ise DNA sentez yolunda bir DNA prekürsörü olarak görev yapar. Çinko eksikliği gösteren ratlarda timidin kinaz aktivitesinin azaldığı ve ancak çinko verildikten sonra düzeldiği görülmüştür (16). Diyetle bağlı çinko eksikliğinin DNA sentezini bozarak gelişme geriliğine neden olduğu çok iyi bilinmektedir. Defektif DNA sentezinin, maternal çinko eksikliğinde görülen konjenital malformasyonlardan sorumlu olabileceği düşünülmektedir (16).

RNA sentezinde, RNA polimeraz, intrinsek çinko varlığında RNA içindeki dört ribonükleozidin de polimerizasyon reaksiyonunu katalize eder. Çinko eksikliği hücrelerin total RNA içeriğini değiştirmez fakat mesajcı ribonükleik asit (mRNA) sentezinin kompozisyonunu değiştirir (16).

Bir dokunun büyüklüğü hücre çoğalması ve ölümü arasındaki dengeye bağlıdır. Birçok hücre kendi ölümünü programlanmış hücre ölümü veya apoptozis denilen genetik bir işlemle kontrol eder. Çinko fazlalığının apoptozisi inhibe ettiği, çinko eksikliğinin ise uyardığı gözlenmiştir (24).

Çinkonun apoptozisten koruma mekanizmaları;

- 1) Programlanmış hücre ölümünde önemli bir mekanizma olan oksidatif strese korur.

- 2) Demir veya diğerk toksik metallerin sisteine bağlanmasını ve protein veya DNA bağlayan elementleri okside etmelerini önler. Böylece nükleer faktörleri oksidasyondan korur. Okside olarak inaktive olan P53 tümör süpresör geninin oksidasyonunu engeller. Apoptozisin geç fazında görevli olup DNA'nın nükleozomlara bölünmesinden sorumlu olan Ca-Mg bağımlı endonükleazı inhibe eder (24).

2.2.2.2. Çinko ve Antioksidan Sistemik Etkiler

Çinkonun serbest radikal oluşumu ve oksidatif stresten koruyucu rolü vardır. Oksidatif hasarın neden olduğu kütanöz ve romatolojik inflamatuvar hastalıklar, alkolizm, karaciğer sirozu ve kardiyovasküler hastalıkların patogeneğinde rol oynar. Çinko antioksidan etkilerini 2 mekanizma ile sağlar:

- 1) Redoks stabil olan çinko, kritik selüler ve ekstraselüler bölgelerde demir ve bakır gibi redoks reaktif olan metallerin yerine geçer.
- 2) Serbest radikallerden koruyan, sülfidriden zengin proteinler olan metalloiyoneinlerin sentezini indükler.

Çinko antioksidan etkili bir enzim olan süperoksit dismutazın ve dokuları serbest radikallerin zararlı etkilerinden koruyan metalloiyoneinlerin yapısında yer alır (17).

2.2.2.3. Metabolizması

Diyetle alınan çinkonun yaklaşık %20-30'u emilir. Çinko emilimi çoğunlukla duodenum ve proksimal jejunumdan olur. Emilim işlevi aktif, enerjiye bağımlı ve spesifik transport ligandları yoluyladır. Kanıtlar çinko emilim mekanizmasının homeostatik mekanizmada önemli rol oynadığını göstermektedir. Çinko emilimi değışkendir ve çeşitli faktörlere bağımlıdır.

Çinko plazmada çoğunlukla albumine (%60-70) bağımlı ve α -2 makroglobuline (%30-40) bağılı olarak taşınır, az miktar transferrin ve serbest albuminle ilişkilidir. En büyük çinko atılım yolu feçes yoludur. Pankreatik sekresyonlar toplam atılımın %25'ini oluşturur. Biliyer kayıp azdır. 12 mg/gün tüketen erişkinde çinkonun üriner kaybı 0.6 mg/gün'dür ve çinko durumu ve alınmasıyla direkt ilişkili olduğu görölmektedir. Terle kayıp idrarla olana benzerdir,

fakat tropikal iklimlerde yaşayanlarda veya fiziksel stres altında yaşayanlarda dikkate değer ölçülerde olabilir. Erkeklerde ejakulat başına 0.4-0.6 mg olan semenle kayıp yalnızca çok düşük çinko alımında önemlidir (14).

2.2.2.4. Çinkonun Klinik Önemi

İnsanlarda besinsel çinko eksikliği dünya çapında oldukça yaygındır. Klinik özellikler büyüme ve iskelet olgunlaşmasının gecikmesi, testiküler atrofi ve hepatosplenomegalidir. Yetersiz büyüme, tat almada azalma ve genç erişkinlerde hipogonadizm çinko eksikliği için tanımlanmıştır. İleri yaş, gebelik, laktasyon ve alkolizm de kötü çinko beslenmesi insidansında artışla ilgilidir.

Çinko eksikliği ilerledikçe klinik belirtiler bir spektrum gösterir. Deneysel olarak hafif çinko eksikliği oluşturulan bireylerde oligospermi, ağırlık kaybı, hiperamonemi ve düşük etanol toleransı gözlenmiştir. Orta derece çinko eksikliği çocuklarda ve adolesanlarda büyüme gecikmesi, erkeklerde hipogonadizm, hafif dermatit, iştah kaybı, gecikmiş yara iyileşmesi, anormal karanlık adaptasyonu, mental letarji ve immun yanıt bozukluğu ile karakterizedir. Şiddetli çinko eksikliğin belirtiileri büllöz-pistüler dermatit, alopesi, ağırlık kaybı, diyare, nöropsikiyatrik bozukluklar, yineleyen enfeksiyon ve sonuçta eksiklik tedavi edilmezse, ölümü içerir (14).

İnsanda çinko eksikliğin azalmış diyetel alımından başka nedenleri de vardır. Besinsel faktörlerin yanında, birçok hastalık ve tıbbi tedavi çinko eksikliği oluşturabilir. Hepatik sirozlu bireylerde çinko eksikliği düşük serum ve hepatic çinko konsantrasyonu ve artmış üriner çinko atılımı ile karakterizedir. Düşük serum çinko konsantrasyonu ve artmış üriner çinko atılımı sirozu olmayan alkoliklerde de görülür. Düşük çinko durumu ülserler, ülseratif kolit, Chorn hastalığı, sprue, intestinal bypass, gluten sensitif enteropati ve regional enterit gibi gastrointestinal bozukluğu olan bireylerde de rapor edilmiştir. Renal hastalığı olan bireylerde çinko eksikliğin oluşumu proteinüride protein-çinko komplekslerinin kaybına veya çinkonun azalmış tübüler geri emilimine atfedilmektedir. Yanıklı hastalarda eksuda da çinko kaybı ve iyileşme için çinko gereksinimi gözlenen çinko eksikliğin olası nedenlerindedir. Çinko sülfat verilmesi pilonidal sinus lezyonları, yatak yaraları ve bacak ülserleri iyileşmesinde etkili olabilir, bununla birlikte bulgular uyumsuzdur.

Çinko eksikliğinin terapötik nedenleri glukokortikoidler ve penisilamin gibi anabolik ve metal-şelatlayıcı ilaçlar, ve sentetik diyet tedavileridir. Sentetik oral diyetler ve total parenteral beslenme sıvılarında sıklıkla eser element eksiktir ve uzun süreli tedavi alan hastalarda çinko ve diğer eser elementlerin eksikliği gösterilmiştir (14).

Antijen uyarısına humoral yanıtta azalma, timus, lenf bezleri ve dalak hipoplazisi çinko eksikliğinde ortaya çıkan immün sistem defektleridir (25). Çinko eksikliğinde lenfopeni, T lenfosit ve doğal öldürücü hücre aktivitesinde, interlökin-2 (IL-2) ve tümör nekroz faktör-alfa (TNF-alfa) üretiminde azalma tespit edilmiştir (16).

Neoplastik ve inflamatuvar hastalıkları (artrit, lupus eritematozis) olan bireylerde çinko eksiklikleri anoreksi, starvasyon katabolize dokudan çinko kaybı ve IL-1 ile mobilizasyonu izleyen çinkonun artmış üriner atılımına bağlanmaktadır. Granülositlerden salınan bu polipeptid sitokin, akut faz reaksiyonu sırasında vücut çinkosunun yeniden dağılımını sağlar, hepatik çinko yıkılımı ve idrarla çinko atılımı artar. Kronik infeksiyon veya zedelenme olgularında IL-1'in uzun süreli etkileri idrarla çinko atılımı yoluyla vücut çinko kaybının artışı doğrultusundadır. Bazı parazitik infeksiyonlar da çinkonun intestinal kan ile kaybının sonucu olarak çinko eksikliğine katkıda bulunur.

Çinko, normal fetal büyüme ve gelişim için esansiyeldir. İkiyüzden fazla enzim, protein, hormon ve nöropeptidin yapısında yer alır. Transkripsiyonu artırır, hücre bölünmesi, büyüme ve farklılaşma için gereklidir (26). Ağır çinko eksikliği embriyotoksik ve teratojendir, anormal fetal gelişime neden olur. Yapılan fare deneylerinde gebe farelerde metallothionein-I (MT-I) ve metallothionein-II (MT-II) gen ekspresyonunun reproduktif başarıyı artırdığı gösterilmiştir (27).

Gebe kadınlar, fetus ve ilişkili dokular daha fazla çinko aldıkları için, daha yüksek kazanılmış çinko eksikliği riskine sahiptirler. Normal fetus gelişimi için çinko gereklidir ve gebeliğin gidişatını etkiler. Gebelik sırasında sıklıkla karşılaşılan fazla demir ve folik asit verilmesi çinko emilimini ve kullanımını bozabilir ve sınırlı çinko alımının etkilerini artırır (28). Ek olarak, oral kontraseptif kullanımı plazma çinkosunda bir azalma ve eritrosit çinkosunda artış oluşturur (14).

Nöral tüp defektleri Türkiye’de her 1000 canlı doğumdan 4-5’inde ortaya çıkmakta, çocukluk çağı morbiditesi ile fetal ve infant mortalitesini artırmaktadır (29). Birçok nöral tüp defektinin sebebi bilinmemekle birlikte, düşük maternal sosyoekonomik düzey, yetersiz folat ve metiyonin alımı, artmış beden kitle indeksi ve yetersiz çinko alımı gibi maternal nütrisyonel faktörler suçlanmaktadır. Kısa bir süre için bile olsa yetersiz maternal çinko alımı, dolaşımdaki çinko düzeylerinde azalmaya ve gelişen fetüste nöral tüp gelişimi aşamasında bu eser elementin kullanılmasının azalmasına neden olmaktadır. Hem hayvanlarda hem de insanlarda yetersiz çinko alımı nöral tüp defekti ile ilişkili bulunmuştur (26).

Nestin, nöral kök hücreler ve genç nöronlarda yer alan ara filamentöz bir proteindir. Maternal çinko eksikliğinin, fetal fare beyinlerindeki nestin düzeylerini azaltarak nöroanatomik ve davranışsal anomalilere neden olduğu gösterilmiştir (30). Çinko eksikliği olan farelerde oksidatif strese rağmen beyin MT-I ve metallothionein-III (MT-III) mRNA ekspresyonunun artmadığı görülmüştür (31).

Çinko hem sentezinde görevli olan delta-aminolevülinik asit dehidrataz enzim aktivitesinde katalitik rol oynar (16). Ayrıca Gfi-1B çinko parmak protein normal eritropoez için gerekli bir proteindir.

Üroguanilin natriüretik bir peptid hormondur. Kistik fibroziste transmembran iletim regülatörünü aktive eden, barsaklardaki sıvı dengesini değiştiren ve sekretuar ishale neden olan guanilat siklaz C için endojen bir ligandır. Çinko eksikliği olan farelerin incebarsaklarında preproüroguanilin mRNA’nın 2,5 kat artmış olduğu tespit edilmiştir. *Escherichia coli*’nin (E.coli) ısıya dirençli enterotoksini de aynı guanilat siklaz C’yi bağlayarak sekretuar ishale neden olur. Bu da çinko eksikliğinin barsaktaki üroguanilin seviyesini artırarak ishale neden olduğunu veya mevcut olan ishali artırdığını düşündürmektedir (32).

Çinko retinol bağlayıcı protein transkript düzeylerinde artışa ve plazma retinol düzeyinde azalmaya neden olur. Konjuktivit, blefarit, kornea ödem, keratomalazi çinko eksikliğinde görülen oküler anomalilerdir.

Metallothioneinler, gözde esas olarak retinal pigment epitel hücrelerinde ve retinanın fotoreseptör tabakasında lokalize olmakta ve antioksidan olarak görev yapmaktadırlar. Retinal pigment epitel hücre sitoplazmalarında düşük çinko düzeyi ile yaşla ilişkili maküler dejeneresans arasında korelasyon saptanmıştır. İnsan

donörlerden elde edilen hücrelerde yaş ilerledikçe metallothionein ve katalaz (CAT) düzeylerinde azalma olduğu gösterilmiştir (33).

Deri ve ekleri çinkodan zengindir. Yaklaşık olarak tüm vücut çinkosunun %20'si deride yer alır. Çinko deride epidermis tabakasında dermise göre 5-6 kat daha fazla bulunur (17). Büllöz püstüler dermatit, alopesi, parakeratoz ve yara iyileşmesinde gecikme çinko eksikliğinde gözlenen deri bulgularıdır (16). Antioksidanlar deri sağlığında kritik bir rol oynarlar. E ve C vitamininin derideki antioksidan etkileri iyi bilinmektedir. Çinkonun derideki antioksidan etkileri ile ilgili çalışmalar yeni gündeme gelmiştir. Divalan çinko iyonları şeklindeki topikal çinko preparatlarının iyi bir fotoprotektif antioksidan etki sağladığı bildirilmiştir. Çinko UV radyasyondan korur, yara iyileşmesini hızlandırır (17). Metallothionein-IV'de (MT-IV), deri epitelyal hücrelerinde spesifik olarak eksprese olan bir metallothioneindir (20).

Çinko, endotelyal bütünlüğün sağlanmasında kritik ve koruyucu bir elementtir. Endotel hücre fonksiyonunda oksidatif strese yanıt olarak ortaya çıkan olayları inhibe ettiği ve kısmen antiaterojenik etki gösterdiği düşünülmektedir. Çinko eksikliği olan fare epitelyal hücrelerinde oksidatif strese duyarlı transkripsiyon faktörü kappa B'nin oldukça arttığı gözlenmiştir (34). Bazı çalışmalarda çinkodan fakir diyet ve düşük serum çinko düzeyleri ile koroner arter hastalığı ve diyabet prevalansı arasında pozitif korelasyon saptanmıştır (17).

Ektodermal orjinli tümörlerde MT ekspresyonu kötü prognoza işaret eder. İnsan oral yassı hücreli karsinomunda MT'nin normalden fazla eksprese olduğu ve kötü prognozla ilişkili olduğu görülmüştür (35). İnsan prostat bezi glandüler epitelyal hücreleri, vücutta çinkoyu en iyi depolama fonksiyonu olan hücrelerdir. Bu depolanma prolaktin ve testosteron tarafından regüle edilir. Yapılan genetik çalışmalar prostat kanseri malign hücrelerinin hızlı çinko alımını, plazma membranlarında taşıdıkları bir ZIP taşıyıcı protein ailesi tarafından sağladıklarını göstermiştir (36). Çinko antionkogenik ve apoptotik bir gen olan P53'ün okside olarak inaktive olmasını engeller. MT-I ve II tek başlarına veya diğer faktörlerle birlikte bir büyüme inhibitörü olarak görev yaparlar. Eksprese olamamaları halinde tümör gelişimi hızlanacaktır (37). İnsan mesane kanserinde yüksek grade, yüksek evre ve nonpapiller gelişim gösteren tümörlerde MT ekspresyonunun belirgin olarak

artmış olduğu saptanmış ve prognostik bir değişken olarak kullanılabilceği düşünölmüştür (38).

Çinko metabolizmasının en açık tanımlanan genetik bozukluğu akrodermatitis enteropatika' dır. Hastalığın belirtileri, çinko eksikliği gözlenen büyüme gecikmesi, hipogonadizm, dermatolojik ve oftalmik lezyonlar ve gastrointestinal bozukluklara benzer. Etkilenen bireylerin plazma çinko düzeyleri düşüktür. Çinko sülfat verilmesi ile semptomlar tamamen iyileşir. Çinko eksikliği sıklıkla orak hücreli anemi ile de ilişkilidir; çinko verilmesi orak hücreli bazı bireylerin semptomlarının ve krizlerinin azalmasına yardımda yararlı olabilir (14).

2.2.2.5. Plazma veya Serum Çinko Düzeyleri

Dolaşımdaki, plazma ve serum çinko düzeyleri sıklıkla insan çinko durumunu göstermesine karşın, her zaman tüm vücut çinko durumunu doğru olarak yansıtmaz. Dolaşımdaki çinko konsantrasyonları en büyük taşıyıcısı olan albumin ile yakından ilişkilidir. Bunun için hepatik siröz ve malnütrisyon gibi hipoalbuminemik durumlarda düşük plazma konsantrasyonları gözlenir; bu, çinkonun plazmada bağlanmasının azaldığını yansıtabilir. Birçok steroid formu dolaşımdaki çinko konsantrasyonlarını baskılayabilir (örneğin, ekzojen kortikal steroidler, oral kontraseptiflerdeki şekliyle ekzojen gonadal steroidler ve gebelik süresince endojen gonadal steroidler). Azalmış plazma çinkosu infeksiyon ve inflamasyonla ilişkilidir. Ayrıca, plazma çinkosu diüurnal değişim gösterir; öğünlerden sonra önemli ölçüde azalır ve kısa süreli açlıkla plazma konsantrasyonları artar. Eritrosit çinko konsantrasyonları serumdan 10 kat daha yüksek olduğundan, örnek alımı ve işlenmesi sırasında ki hemoliz dolaşımdaki çinko ölçümünü geçersiz kılabilir (14).

2.2.2.6. Saçta Çinko Miktarı

Çinko eksikliği olan Mısırlı cücelerde, marjinal eksikliği olan ABD'li yenidoğanlar ve çocuklarda, ve akrodermatitis entopatika, orak hücreli anemi ve çölyak hastalığı gibi çinko eksikliği ile ilgili durumlarda düşük saç çinko konsantrasyonları bildirilmiştir. Buna karşılık, bazı şiddetli çinko eksikliği olgularında, saç çinko konsantrasyonlarındaki normalin üzerindeki eksiklik sonucunda büyümesi kısıtlanan saçta çinko birikimine bağlanmıştır. Saça çevresel bulaş da yüksek çinko

konsantrasyonlarına yol açabilir. Saç çinkosu ve kan ve doku çinkosu arasındaki ilişkiler genellikle zayıftır (14).

2.2.2.7. İdrarda Çinko Düzeyi

Azalmış üriner çinko atılımı genellikle insanda çinko eksikliğine eşlik eder. Buna karşın, hepatik siroz, fazla alkol alımı, viral hepatit, orak hücreli anemi, cerrahi sonrası periyot ve total parenteral beslenme gibi çinko eksikliği ile ilişkili belli durumlar sıklıkla artmış üriner çinko atılımı ile sonuçlanır. Çinko durumunun ölçümü için üriner çinko ölçümü ekzojen çinko bulaşı olmaksızın 24 saatlik idrar toplamının güçlüğü ile kısıtlanmıştır (14).

2.2.2.8. Lökosit Çinko Düzeyi

Çalışmalar deneysel çinko azlığı ve diğer çinko azlığı ile ilgili durumları olan bireylerde, periferal kan lökositlerinin çinko içeriğinde belirgin azalma göstermiştir. Ancak, gebe kadında ve karaciğer hastalığı olan bireylerde kuru ağırlığı temelinde kan lökosit çinko konsantrasyonu ve kas çinko konsantrasyonu arasında ilişki rapor edilmiştir. Buna karşılık, farklı hücre ayırma teknikleri kullanan diğer araştırmacılar kan trombositlerinin belirgin bulaşı nedeniyle bu bulguları doğrulayamadılar (14).

2.2.3. Bakır

Bakır vazgeçilmez bir eser elementtir. Çeşitli enzimlerin metal kofaktörü olması nedeniyle diyetinde varlığı gerekir. Plazma düzeyi erkekte 70-140 mg/dl, kadında 80-155 mg/dl kadardır. Biyolojik sistemlerde bakır hem Cu^{1+} hem Cu^{2+} değerlikli durumlarda bulunur. Bakır elektron almakta ve vermekte olup dismutasyon, hidroksilasyon ve oksijenasyon içeren tepkimelere öte yandan bakır fazlası, protein ve lipidleri oksitleyebilmesi, nükleik asitlere bağlanması ve serbest radikal üretimini artırması nedeniyle sorunlara neden olabilir (39).

2.2.3.1. Biyokimyası

Bakır metalloproteinlerin en büyük işlevleri oksidasyon-redüksiyon reaksiyonları ile ilişkilidir; en bilinen bakır içeren enzimler moleküler oksijeni direkt bağlarlar ve reaksiyona girerler. Bakır seruloplazmin, sitokrom c oksidaz, SOD ve dopamin- β -

hidroksilaz, askorbat oksidaz, lizil oksidaz ve tirozinaz gibi bir çok metalloenzimin birleşenidir.

Çok sayıda patolojik durum bakır içeren enzim aktivitesinde kayba bağlanmıştır. Deri pigmentasyonunda yetersizlik melanin sentezinin ilk basamağında gerekli tirozinaz aktivitesinin depresyonuna bağlıdır. Çeşitli destek doku bağlanma defektinin aminoasit oksidaz, özellikle lizil oksidaz aktivitesi kaybının neden olduğuna inanılmaktadır. Ataksi, motor nöronlarında sitokrom c oksidaz aktivitesinde azalma sonucu olabilir. Azalmış dopamin- β -hidroksilaz aktivitesi katekolaminlerin birbirine çevrimlerinde anormallikle sonuçlanabilir.

Bakır demir metabolizmasında önemli bir rol oynar. Bakır eksikliği demir emilimini bozar ve şiddetli bakır eksikliğine anemi eşlik eder. Plazmada bakır içeren en büyük protein olan seruloplazmin, plazma transferine bağlanmadan önce ferro demiri ferrik duruma okside eden ferooksidaz aktivitesine sahiptir (14).

2.2.3.2. Bakır ve Oksidatif Etkileri

Bakır iyonları serbest radikal hasarının ortaya çıkmasında katalizör rolü oynayabilirler. Redoks aktive edici bir metal olduğu için oksidatif stres üzerine etkisi söz konusudur (40,41). Bakırın indüklediği oksidatif hasar genellikle yüksek derecede reaktif olan hidroksil radikalinin (OH^{\cdot}) oluşumu ile gerçekleşir. OH^{\cdot} oluşumu dokularda hasara neden olan lipid peroksidasyonunu başlatabilir (42,43).

2.2.3.3. Metabolizması

Bakır emilimi midede başlasa da düodenumda maksimumdur; her ikisi de aktif ve pasif bileşenlerle emilir. İntestinal mukozal hücrelerde bakır, merkoptopeptid oluşumu yoluyla bakırı bağlayan, sülfidril grubundan zengin bir protein olan metallothionein ile reaksiyona girebilir. Metallothioneinin normal emilim sürecinde rol alıp almadığı ve bakır alımı yüksek olduğunda aşırı emilimi önleyip önleyemediği açık değildir. Diğer metal iyonları, özellikle çinko ve kadmiyum sülfidril bağlayan bölgeler için bakırla yarışır ve bu durum bu metallerin bakır emilimine antagonizmalarını açıklar (14).

Oral olarak alınan bakırın barsakta emilimi alınan bakırın % 50-80'idir. Bakır emilimini etkileyen faktörler cinsiyet (kadınlarda emilim yüzdesi erkeklerden

büyükdür), alınan miktar, kimyasal form ve belli diyetel içeriklerdir. Sonuncusu diğer eser elementleri, sülfat, çeşitli aminoasitler, lifler ve bitkileri içerir. Bakır emilimi sprue, lenfosarkoma ve skleroderma gibi ince barsağı etkileyen diffüz hastalıkları olan bireylerde yetersiz olabilir (14).

Emilen bakır; bakır-albümin veya bakır-histidin kompleksleri hızla karaciğere taşınırlar, burada genelde metalotiyoneinin benzeri bakırlı protein olarak depolanır. Bakır karaciğerden çok işlevli bir bakırlı protein olan ve plazmadaki toplam bakırın % 95'inden sorumlu olan seruloplazmin olarak salınır. Bakır, bakır içeren enzimlere girmek için hücre içine, seruloplazmin, transkuprein bakır-albümin ve bakır-aminoasit komplekslerini içeren birkaç belirli taşıma mekanizması ile taşınabilir. Kanıtlar bakırın hücre içinde hareketi ve bakır içeren proteince girmesinin glutasyon (GSH) ve metalotiyonein ile düzenlendiğini ileri sürmektedir (14). Erişkin insan vücudu 80-150 mg bakır içerir. Doku konsantrasyon aralığı 1.5-2.5 µg/gkuru dokudur. Karaciğer bakırın esas depo yeridir ve bakır içeriği 30-50 µg/gkuru doku ağırlığıdır. Göreceli olarak yüksek miktarlar kalp, beyin ve böbreklerde de bulunur. Kas ve kemik bakır konsantrasyonları düşüktür, fakat büyük kütleleri nedeniyle toplam vücut bakırının % 50'sini oluştururlar.

Bakır primer olarak feçesle atılır, bu bakır, barsaklarda emilmeyen formu ve biliyer ve gastrointestinal sekresyonlardan doğan bakır içerir. Biliyer bakır atılımı 0.5-1.3 mg/gün'dür. Gastrointestinal kaynaklar gastrik sıvıdan ve soyulan mukozal hücrelerden gelen bakır içerir. Diyetle alınan % 3'den az miktardaki bakır idrar ve terle kaybolur. Bakırın menstural kaybı azdır – döngü başına 0.1-0.8 mg.

Karaciğer bakır regülasyonunda anahtar organdır. Burada bakır depolanır, inkorpore olur ve kan düzeylerini sürdürmek için seruloplazmin olarak salınır. İntestinal emilim mekanizması ve biliyer atılımın da bakır homeostazının düzenlenmesinde önemli rol oynadığı görülmektedir (14).

2.2.3.4. Klinik Önemi

Yenidoğanda bakır eksikliği prematüre, malnütrisyon, malabsorpsiyon, kronik diyare, hiperalimentasyon ve uzun süreli düşük bakırlı sütlü diyetlerle uzun süre beslenme durumlarında gözlenmiştir. Prematür yeni doğanların bakır eksikliğine duyarlılıkları onların karaciğer ve dalak bakır depoları (gebeliğin son trimesteri

süresince hızla biriken) ve bütünüyle sütlü formüllerin uzun süreli kullanımı olasılığıyla ilişkilidir. Protein beslenmesinde bir eksiklik, bakır taşınma ve depolanmasında yetersizliğin nedensel bir faktörü olabilir (14).

Bakır eksikliğinin belirtileri **1)** erken evrelerde nötropeni ve hipokromik anemi, her ikisinden demir değil oral bakır sorumludur; **2)** osteoporoz ve çeşitli kemik ve eklem anormallikleri, bu kemik kollejen ve bağ dokusunun bakıra bağımlı çapraz bağlanmasındaki eksikliği yansıtır; **3)** melanin sentezi için gerekli tirozine bağlanan deri pigmentasyonunda azalma ve genel solukluk; **4)** daha geç evrelerde, olasılıkla sitokrom c oksidazın neden olduğu nörolojik anormallikleri (hipotoni, apne, psikomotor retartasyon) içerir. Yenidoğanlarda bakır eksikliğinin belirtileri genellikle bakır verilmesiyle tersine döndürülür. Plazma bakır ve seruloplazmin konsantrasyonları bakır eksikliği ve düzelleme durumlarının derecesini yansıtır.

Eser minarelerden eksik infüzyon sıvılarıyla uzun süreli hiperalbuminasyonun hem yenidoğanda hem erişkinde bakır eksikliği oluşturduğu gösterilmiştir. Gözlenen belirtiler genellikle düşük plazma bakır ve seruloplazminini içeren bakır eksikliği ile ilişkili anemi, nötropeni, lökopeni ve hiposellüler kemik iliğidir. Parenteral infüzyon sıvıları sıklıkla az bakır içerir veya hiç içermez. Günlük 0.5-1.5 mg bakır verilmesi önerilir (46). Bakır eksikliği aynı zamanda orak hücreli anemi için çinko tedavisi ve penisilamin gibi bakır bağlayan ajanlarla tedavi ile de ilişkili olabilir.

Bakır azalmasının kalp ritmi düzensizliği ve hiperlipidemi yoluyla koroner kalp hastalığı riskini arttırdığı düşünülür. Bakır eksik diyetle beslenen deney hayvanları ve bakır marjinal olduğuna inanılan diyetle beslenen insanlarda koroner kalp hastalığı ile yakından ilgili belirtiler gösterebilirler. Bunlar anormal elektrokardiyogramlar, hiperkolestrolemi, glukoz intoleransı ve hipertansiyonu içerir. Bakır beslenmesi ile ilgili olduğu bilinen hastalıklar Menkes Sendromu, Wilson hastalığı ve diğerlerini içerir.

Bakır eksikliğinin uç bir şekli, bakır taşınması ve depolanmasında X'e bağlı genetik bir defekt olarak Menkes'in çelik saç sendromunda görülür. Klinik belirtiler yaşamın erken evrelerinde görülür ve karmaşık ve döngüsel yapışık saç (çeliksi), saçın ve derinin depigmentasyonu, hipertermi, nöbetler, serebral dejenerasyon ve vasküler defekti içerir. Çeliksi saçın oluşumu bakırın katalizlediği disülfid bağının kaybına bağlıdır. Etkilenen yenidoğanlarda bakır eksikliğinin düşük serum, hepatik

ve serebral bakır konsantrasyonları ile düşük seruloplazmin ve sinir dokusunda sitokrom c oksidaz aktivitesinin az ya da yok olması ile birlikte olduğu gösterilmiştir. Semptomlar genellikle 3 aylıkken görülür, 5 yaşlarında ölürlür.

Wilson hastalığı (hepatolentriküler dejenerasyon) genellikle 6-40 yaşlarda görülen genetik olarak belirlenmiş bakır birikim hastalığıdır. Hastalık belirtileri nörolojik bozuklukları, karaciğer sirozu ve bakır birikimine bağlı korneada Kayser-Fleisher halkalarını (yeşil kahverengi renk değişimi) içerir. Bakır karaciğer, beyin, böbrek ve korneada birikir (14).

Östrojenler olasılıkla hepatik serüloplazmin sentezini arttırarak serum bakır konsantrasyonlarını arttırırlar. Serum bakırı normalde kadınlarda erkeklerden daha yüksektir. Serum bakırı gebelik süresince son trimesterde normal konsantrasyonun iki üç katı artar. Testosteron ve progesteron uygulamalarının da plazma bakırını arttırdığı rapor edilmiştir.

İnfeksiyonlar ve inflamatuvar stres sırasında IL-1 akut faz etkisi nedeniyle serum bakır konsantrasyonları artar. IL-1 etkisi serum bakırında artışa ve miyokard infarktüsünün akut fazı sırasında mevcut serum çinko konsantrasyonunun azalmasına neden olabilir. Romatoid artritli bireylerin serum ve sinovyal sıvılarında da seruloplazmin artışları gözlenmiştir.

Karaciğer bakır depolama ve homeostatik düzenlemede önemli bir organ olduğu için, karaciğer hastalığı olan bireylerde anormal bakır metabolizması görülür. Portal siroz, safra yolu hastalığı ve hepatitte safrayla atılamadığından, dolaşımda biriken fazla bakır serum bakır konsantrasyonunu arttırır. Hipoküpremi hemolitik sarılık, hemokromatozis ve hasarlı karaciğerin seruloplazmin sentezleme yetersizliği nedeniyle bazı hepatik siroz tiplerinde görülmüştür (14).

2.2.3.5. Serum ve Plazma Bakır Konsantrasyonları

Serum ve plazma bakırı, bakır beslenmesinin klinik değerlendirilmesi için göreceli olarak kolay rutin bir test sağlar; düşük konsantrasyonlar şiddetle boşalmış bakır depolarını gösterebilir. Fakat plazma bakır düzeyi ancak depolar çok boşalmışsa düşer (44). Çinko gibi, dolaşımdaki bakır konsantrasyonları bakır beslenmesiyle direkt ilişkili olmayan faktörlere duyarlıdır. Plazma bakır konsantrasyonunun diürenal bir değişimi vardır, sabahleyin pik değerler bulunur. Gebelik, doğum kontrol hapları,

östrojen tedavisi ve enfeksiyonlar veya inflamatuvar durumlar plazma veya serum bakırını arttırmalar, kortikosteroidler ve adrenokortikotropik hormonu ise serum bakırını düşürme eğilimindedir. Serum bakırını arttıran bu durumlar bakır durumundaki değişiklikleri karmaşıktırabilir (14).

2.2.3.6. Seruloplazmin

Seruloplazmin plazmada bulunan bakırın %95'inden fazlasından sorumlu bakır içeren bir proteindir. Plazma bakırını etkileyen aynı faktörlere duyarlıdır ve immunokimyasal olarak veya onun oksidaz aktivitesi ile ölçülebilir. Bakır boşalmış aseruloplazmin olasılıkla normal serumda ve bakır eksik serumda bulunur (14).

2.2.3.7. Süperoksit Dismutaz ve Sitokrom c Oksidaz Aktiviteleri

Kuproenzimler eritrosit süperoksit dismutaz ve trombosit ve lökositte sitokrom c oksidaz aktivitelerinde ölçümü bakır durumunun değerlendirilmesinde yararlı bilgi sağlayabilir (45). Her iki enzim aktivitesi şiddetli bakır eksikliği olan hayvanlarda önemli ölçüde azalmış ve düşük bakırlı diyetle beslenen bazı insanlarda daha da azaldığı gözlenmiştir (14).

2.2.4. Magnezyum

Magnezyum teknik olarak bir eser element değildir; vücutta bulunan dördüncü çok bulunan katyondur ve hücre içinde potasyumdan sonra ikincidir. Buna karşın magnezyum sıklıkla bir eser element olarak ele alınır. Erişkin insan vücudu (70 kg) 21-28 g magnezyum içerir. Bunun yaklaşık % 60'ı kemikte, % 20'si iskelet kasında, % 19'u diğer hücrelerde ve % 1'i ekstrasellüler sıvıdadır (14).

2.2.4.1. Biyokimyası

Geçiş metallere farklı kimyasal özelliklere sahip olan ve kimyasal bileşiklerde kuvvetli elektostatik bağlı yapılar oluşturan magnezyum, oksijen atomlarını tercih etmektedir.

Proteinler ve membranlar üzerindeki bağlanma bölgeleri için kalsiyum ile yarışan magnezyum, ATP başta olmak üzere hücre içindeki önemli anyonik ligandlarla şelat oluşturmaktadır.

Magnezyum çok sayıda enzimin aktivasyonunda görev yapmaktadır. Oksidatif fosforilasyon, glikoliz, kalsiyum ve sodyum gibi diğer katyonların membrandan taşınmasında önemli bir kofaktördür. Membranların geçirgenliği ve elektriksel özellikleri magnezyum tarafından etkilenmektedir (47).

Magnezyum eksikliğinin en iyi tanınmış belirtisi nöromusküler işlev bozukluğudur; örneğin hiperirritabilite, tetani, konvülsiyonlar ve elektrokardiyografik değişiklikler.

Azalmış serum magnezyumunun (hipomagnezemi) gösterdiği magnezyum eksikliği normal veya azalmış serum kalsiyum konsantrasyonları ile oluşur. Hipomagnezemi hipokalsemik veya kalsiyum eksik tetanili bireylerde sekonder bir etki olabilir. Tek başına magnezyum ile tedavi edilebilecek bir hipomagnezemi-normokalsemik tetani yeni tanımlanmıştır. Tetani sırasında normal serum kalsiyum ve pH'ta serum magnezyum konsantrasyonları 0,15-0,50 mmol/L olarak rapor edilmiştir. Hipokalsemi ve hipomagnezeminin birlikte olduğu tetanilerde tek başına kalsiyum verilmesinin optimal tedaviyi sağlamayabileceğine ilişkin kanıtlar vardır. Azalmış potasyum konsantrasyonları da (hipokalemi) magnezyum azalması ile birlikte bulunmuştur. Başka türlü açıklanamayan hipokalemi veya hipokalsemi varlığı magnezyum eksikliğini düşündürür (13).

2.2.4.2. Metabolizması

Çok değişiklik göstermesine rağmen diyetle alınan magnezyumun yaklaşık %20-30 kadarı gastrointestinal sistemden emilmektedir. İnce barsaktan emilim yüzdesi magnezyum alımıyla ters orantılıdır. Magnezyum emilim malabsorpsiyon sendromlarından etkilenmektedir. Barsaktan geçiş süresi, kalsiyum, fosfat, protein, laktoz veya alkol alımı gibi faktörler magnezyum emiliminde etkili olmaktadır. Başlıca atılımı idrarla olan magnezyumun plazma konsantrasyonlarının belirli düzeyde sürdürülmesinde ve magnezyum homeostazında böbrekler görev yapmaktadır. Böbrekten filtre edilen miktarın sadece %3-6 kadarı idrarla atılmaktadır. Magnezyumun yaklaşık %25 kadarı proksimal tübülüslerden, %50-60 kadarı Henle kulbunun çıkan kısmından geri emilmektedir. Distal tübülüslerde ise geri emilim magnezyum yüküne bağlıdır. Magnezyumun böbrek klirensi ve plazma

konsantrasyonu kalsiyum, fosfat, sodyum ve potasyum ile ilişkilidir. Magnezyum konsantrasyonu, potasyumunkine benzer bir hormonal düzenleme ile kontrol edilir.

Plazmada magnezyumun yaklaşık %61-67 kadarı serbest iyon olarak, %5,5-14 kadarı bazı iyonlarla çeşitli diffüze olabilen kompleksler şeklinde, %19-34 kadarı ise proteine bağlı olarak bulunmaktadır (47).

2.2.4.3. Klinik Önemi

Magnezyum eksikliği kardiyovasküler hastalıklar ile ilişkilidir, epidemiyolojik çalışmalar düşük magnezyum alımının **1)** özellikle yumuşak sulu bölgelerde, sudan magnezyum kaynağı düşük olduğundan yüksek kardiyak ölüm insidansı ve **2)** sert sulu bölgelerde, magnezyum alımı daha yüksek olduğundan düşük kardiyak ölüm insidansı ile ilişkili bulunmuştur. Hipertansiyon, miyokart infarktüsü ve prematüre ateroskleroz da magnezyum eksikliği ile bağlantılıdır.

Hipomagnezemi ile ilişkili diğer durumlar kronik alkolizm, çocuklukta malnütrisyon, laktasyon, malabsorpsiyon, akut pankreatit, hipotiroidizm, kronik glomerulonefrit, aldosteroidizm, dijital intoksikasyonu ve uzun süreli intravenöz beslenmedir. Magnezyum eksikliği magnezyumun normal renal tutulumunun bozulması ile oluşur (örneğin, renal tübüler reabsorpsiyon defektlerinde ve konjestif kalp yetmezliği için klortiyazid, amonyum klorür ve civali diüretik alan bireyler).

Artmış serum magnezyum konsantrasyonları dehidrasyon, şiddetli diyabetik asidoz ve Addison hastalığı olan bireylerde ve miyokard infarktüsünden hemen sonra gözlenir. Glomeruler filtrasyonu bozan durumlar (örneğin, üremi) magnezyum birikimine ve bundan dolayı serum konsantrasyonunda artışa neden olur. Hipermağnezemi elektrokardiyogramda atriioventriküler ileti zamanının artmasına yol açar (13).

2.2.5. KBY ve Eser Elementler

KBY, böbreğin vücuttan organik eriyikleri geri alma kapasitesinin azalması sonucu ortaya çıkan fonksiyonel ve biyokimyasal karışıklık olarak karakterize edilir. KBY hakkında yapılan çoğu araştırma bu organik bileşiklerin taşınması üzerine odaklanmıştır. Bununla birlikte eser elementlerin de dahil olduğu inorganik

bileşiklerin konsantrasyonundaki güç fark edilen değişimler fonksiyonel veya biyokimyasal karışıklıklara neden olabilir.

Üremi araştırmalarında eser elementlerin kantitatif tayini kritik önem taşımaktadır. Eser elementler vücutta çok düşük konsantrasyonlarda olduklarından örnek toplamasında, hazırlanmasında ve ölçümünde çok dikkat edilmeli ve kontaminasyonu engellemek için özen gösterilmelidir (48).

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

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

Konsantrasyon azalması genellikle beslenmeyle, barsaktan atılımla ve dağılımın değişmesiyle ilgilidir. İlaveten, protein bağılı eser elementler proteinüri durumunda daha kolay kaybedilebilir. Eser element konsantrasyonlarındaki azalma, SDBY ve diyaliz hastalarında daha sık meydana gelmekle beraber, en büyük patofizyolojik etki bu bireylerde eser elementlerin birikmesi sonucu ortaya çıkar (48).

Renal yetmezlik derecesi eser elementlerin miktarında değişime neden olmakla beraber grup karşılaştırmalarında veriler bazen tutarsızdır. Çeşitli kaynaklarda tam kan, serum, plazma, paket hücreleri veya eritrositleri için çelişkililer değerler rapor edilmiştir. İlaveten eser elementlerin çoğu çeşitli dokularda ve kan veya plazmada farklı konsantrasyonlara sahiptir. Final olarak konsantrasyonlar organdan organa farklılık göstermektedir (4).

Diyaliz ekipmanlarının da eser element kontaminasyonuna neden olduğu saptanmıştır. Örnek olarak nikel (Ni) akut intoksikasyona neden olur. Alüminyumun

(Al) saptanması dikkatleri diyaliz sıvısının hazırlanmasında kullanılan su ve tuzların eser elementlerin kontaminasyonu için diğer potansiyel kaynaklar olabileceği üzerine çekmiştir. Bu kontaminasyon cihazdan kaynaklanabildiği gibi şebeke suyuna karışmayla da olabilmektedir. Nehir sularına endüstriyel atıklarla veya coğrafik nedenlerden dolayı alüminyumun kontaminasyonu gerçekleşmektedir (48).

Üremi hastalarında kardiyovasküler morbidite ve mortalite artmış ve hızlanmıştır (48). Çeşitli çalışmalar, kardiyovasküler hastalıklarda çeşitli eser elementlerin artan veya azalan seviyeleri ile bağlantılıdır. Renal hastalığı olmayan bireylerde, yüksek kan kurşun ve plazma alüminyum seviyeleri başlıca hipertansiyonla birlikte düşünülmüştür (49). Oksidatif mekanizmalar arsenik, kadmiyum ve bakır tarafından etkilenmektedir. Ratlarda yapılan çalışmalar, arseniğin karaciğer, böbrek ve kalpte lipid peroksidasyonuna, kadmiyumun ise karaciğer, kalp ve dalakta lipid peroksidasyonunun artmasına neden olduğunu ortaya koymuştur (50,51). Çalışmalar fazla miktardaki demirle lipid oksidasyonunun, artmış atherogenesisin ve artmış akut myokardial infarktüs riskinin ilişkili olduğunu göstermiştir (52). Diğer taraftan bakır yetersizliği kardiyovasküler hastalıkla birlikte düşünülmüştür (53). Ratlarda yapılan in-vitro deneyler sodyum-potasyum-adenozin 5'-trifosfatazın (Na-K-ATPaz) civa, kurşun ve kadmiyum ile inhibe olduğunu, uzun süreli vanadyuma maruz bırakılmanın da sistolik ve diastolik kan basıncında artışa neden olduğunu göstermiştir (54,55). Richard ve ark.nın 6 kronik diyaliz hastası üzerinde yaptığı çalışma, selenyum ve plazma glutatyon peroksidaz arasında kuvvetli bir korelasyonun olduğunu ortaya koymuş ve bu ilişkinin negatif olduğunu göstermiştir (56).

Üremik hastalarda eritropoetin bulunmasına rağmen anemi süregelen bir problemdir. Arsenik, alüminyum ve vanadyum artışı, bakır eksikliği gibi anemi ile ilişkilendirilmektedir. Arsenikle demirin transferrine transportta yarışması; renal anemiye yol açabildiği düşünülen kemik iliği arsenik konsantrasyonlarında artışa yol açabilir (57-59). Kronik renal yetmezliği olan ve diyaliz tedavisi almayan hastalarda yapılan küçük bir çalışma kan hemoglobini ile kemik iliğindeki yükselmiş arsenik seviyesi arasında negatif korelasyonun olduğunu göstermiştir. Arsenik seviyesi değer aralığı 36-89 ng/g olan hastalarda hemoglobin seviyesi 69-105 g/L, arsenik seviyesi

19 ng/g olan kontrol grubunda hemoglobin seviyesi 142 g/L bulunmuştur. Bu sonuç arseniğin, eritropoez'i inhibe edebileceğini göstermektedir (59).

Bir hipoteze göre alüminyumun eritropoezi inhibe etmesi, demir biyokullanımının alüminyum ile engellenmesiyle gerçekleşmektedir. Fonksiyonel demir eksikliği nedeniyle eritropoetin tedavisi alan hastalarda alüminyumun rolünün araştırıldığı bir çalışmada, alüminyumun inhibitör etkisinin alüminyum şelatör terapisi ile zıt etki yaptığını göstermiştir (60). Ayrıca yapılan bir çalışmada hemodiyaliz hastalarında alüminyum aşırı yüklenmesinin kırmızı kan hücrelerinde lipid peroksit ürünleri ve lipofuksin birikimi ile ilişkisi gösterilmiştir. Veriler alüminyumun aşırı yüklenmesinin membran peroksidasyonunda artışa ve kırmızı kan hücrelerinde azalışa neden olduğunu göstermiştir (61).

Üremik durum genellikle artmış bakır konsantrasyonuna neden olmakla beraber bu metalin eksikliği kemik iliği hücrelerinin büyümesini azaltmaktadır ve pansitopeniye neden olmaktadır (62,63). 80 kronik hemodiyaliz hastası üzerinde yapılan bir çalışmada serum vanadyum ile kırmızı hücre sayısı ve hemoglobin arasında ters bir korelasyonun olduğunu belirtilmektedir (64).

Renal osteodistrofi spektrumu iki temel tip kemik hastalığını kapsar: osteomalazi ile karakterize edilen düşük turnover'lı ve dinamik kemik hastalığı, ve osteitis fibrosa veya ılımlı sekonder hiperparatiroidizm gibi yüksek turnover'lı hastalık. Karışık kemik hastalığı, düşük ve yüksek turnover lezyonları gibi histolojik özellik taşıyabilir. Alüminyum, kadmiyum, demir ve stronsiyum gibi çeşitli eser elementler renal osteodistrofi ile ilişkilendirilmişlerdir (65).

Kronik renal yetmezliği olan diyaliz öncesi hastalarında hafif duyuşal bulanıklık nöbetlerinden komaya kadar değişik saptamalar gelişebilir. Diyaliz terapisinin uygulanmasından sonra bazı hastalarda devam eden üremik ensefalopati ve koma muhtemelen akut eser element intoksikasyonu sonucu meydana gelmektedir (66).

SDBY'de immün deprasyon aşırı demir birikmesinde olduğu gibi çinko ve selenyum eksikliği ile de ilişkilendirilmiştir. Üremide enzim disfonksiyonu eser elementlerle ilişkilendirilmiştir (67-70). Yapılan bir çalışmada hemodiyalizli hastalarda yüksek bakır- eritrosit süperoksit dismutaz aktivitesi bulunmuş ve sürekli ayaktan periton diyalizi (SAPD) hastalarında yüksek seviyesine karşın anlamlı

olmayan bir eğilimin olduğu gösterilmiştir (71). Kronik renal yetmezliği olan hastalarla yapılan diğer bir çalışmada azalmış plazma çinko ve selenyum'un eritrosit SOD'la korele olduğu belirlenmiştir. Selenyum ve plazma glutatyon peroksidaz (GPx) arasında da güçlü bir korelasyon gözlenmiştir (72).

Tübülointersitisyel nefrit yükselmiş üriner arsenik konsantrasyonu ile birleştirilmiştir. Arsenik kaynaklarının ortadan kaldırılmasından sonra renal fonksiyonun stabilizasyonu, abdominal radyografinin normalizasyonu ve semptomatik gelişme gibi sonuçlar bu eser elementlerin tübülointersitisyel nefrite neden olduğunu belirtmektedir (73). Yapılan bir çalışma raporuna göre kadmiyum, bakır, kurşun ve civanın böbrek dokuda tercihi birikmesi Fankoni sendromuna eşdeğer tübüler transport defektine yol açabilir (74).

Kurşun ve germanyum birikmesi böbrek yetmezliğinde özellikle anlamlıdır. Rastgele seçilen 965 erkek ve 1016 kadın üzerinde yapılan bir çalışmada kreatinin klerens hızının, kan kurşun ve çinko protoporfirin değerleri ile ters korelasyon gösterdiği bulunmuştur. Bunun yanında kan kurşun konsantrasyonundaki 10 kat artış, kreatinin klerensinde 10-13 ml/dk azalmaya neden olmuştur (75).

Sağlıklı bireylerde eser element davranışlarının küçük bir kısmı anlaşılmışken üremik hastalarda eser elementlerin karışıklığı hakkında çok daha az şey bilinmektedir. Araştırmalar eser elementlerin total konsantrasyonları üzerine odaklanmalarına rağmen inorganik ve organik türevlerindeki değişimlerin de ayrı ayrı dikkate alınmaları gerekmektedir (4).

2.3. Oksidatif Stres

Oksidatif stres, reaktif oksijen ara ürünlerinin (ROI) ve reaktif oksijen türlerinin, karbonhidratlar, proteinler, nükleik asitler ve lipidler gibi hücrel ve matriks makromoleküllerinin oksidasyonuna neden olabileceği patolojik bir durumdur (76).

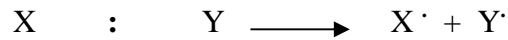
Fizyolojik şartlarda insan vücudunda oluşan reaktif oksijen ürünleri (ROS) ile antioksidan defans bir denge halindedir. Yoğun ROS üretimi ya da antioksidan defansın azalması, biyomoleküllerde yapısal ve fonksiyonel modifikasyonlara yol açarak oksidatif strese neden olur (77).

2.3.1. Serbest Radikaller

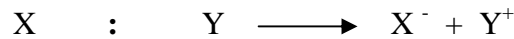
Serbest radikaller için birçok tanım yapılmasına rağmen otoritelerin üzerinde birleştiği tanım; bir serbest radikalın moleküler ya da atomik yörüngesinde bulunan ve genelde çok reaktif olan çiftleşmemiş elektron bulunduran bir kimyasal ürün olduğu şeklindedir (78). Atomlardaki elektronlar yörünge olarak bilinen boşluklarda hareket ederler. Her yörüngede birbirine zıt yönde hareket eden en fazla iki elektron bulunur.

Bir serbest radikal 3 yolla ortaya çıkabilir (79):

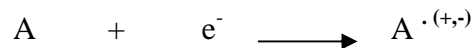
1. Kovalent bağ taşıyan normal bir molekülün homolitik yıkımı sonucu oluşurlar (Bölünme sonrası her bir parçada ortak elektronlardan biri kalır).



2. Normal bir molekülden tek bir elektronun kaybı ya da bir molekülün heterolitik olarak bölünmesi ile oluşurlar. Heterolitik bölünmede kovalent bağı oluşturan her iki elektron, atomlardan birisinde kalır.



3. Normal bir moleküle tek bir elektronun eklenmesi ile oluşurlar.



Serbest radikaller, pozitif yüklü, negatif yüklü ya da nötral olabilirler. Biyolojik sistemlerde en fazla elektron transferi ile oluşurlar (78).

Serbest radikaller hücrelerin lipid, protein, DNA, karbohidratlar gibi tüm önemli bileşiklerine etki ederler ve de yapılarının bozulmalarına neden olurlar. Biyolojik sistemlerdeki ROS, süperoksit anyonu ($O_2^{\cdot-}$), hidroksil radikali (OH^{\cdot}), nitrik oksit (NO^{\cdot}), peroksil radikali (ROO^{\cdot}), ve radikal olmayan hidrojen peroksit (H_2O_2) gibi serbest radikaller oksidatif stresin en önemli nedenlerinden birini oluştururlar (80).

2.3.1.1. Biyolojik Sistemlerde ROS' un Oluşumu

Biyolojik sistemlerin en önemli serbest radikalleri oksijen kaynaklı olanlarıdır. Daha az olarak karbon ve kükürt merkezli olanları da vardır. ROS canlılığın varlığı için belli oranlarda gereklidir.

Mikrozomal ve mitokondriyal elektron transport zincirinden elektronların diffüze olması esnasında, nükleotid metabolizmasında hipoksantin ve ksantin basamaklarında, fagositik hücrelerde solunum patlaması esnasında, araşidonik asit metabolizması esnasında ve argininden nitrik oksit (NO) sentezi esnasında ROS üretilmektedir (81).

Biyolojik sistemlerde, hücreler, moleküler oksijeni (O_2) suya indirgeyerek ATP oluşturmak üzere aerobik olarak enerji üretirler. Sitokrom-c oksidazın katalizlediği reaksiyonlar, oksijene dört elektronun transferini içerir; oksijenin mitokondriyal düzeyde tüketilmesi, oksijen ara ürünlerinin tüketimi ile ilişkilidir. Total oksijen üretiminin %1-2'si, aslında süperoksit anyon radikaline ($O_2^{\cdot-}$) dönüşebilir. Süperoksit radikalinin oluşumu, diğer ROS'ların kaskadına yol açar.

2.3.1.2.Serbest Radikallerin Lipidler Üzerine Etkileri

Hücrelerin reaktif oksijen ürünlerine karşı en hassas komponentleri lipidlerdir. Plazmada ve hücre membranlarında, çoklu doymamış yağ asitlerinin, H_2O_2 ve hipoklorik asit (HOCl) ile nonenzimatik oksidasyonu, lipid hidroperoksitlerin ve reaktif aldehitlerin oluşumu ile sonuçlanır (82,83). Bu lipid hidroperoksitler ve reaktif aldehitler anstabil ve MDA, 4-hidroksinonenal (4-HNE), glioksal ve akrolein, izoprostanlar ile etan ve pentan gibi alkanlar meydana gelir (83)

Lipid peroksidasyonu, organizmada oluşan kuvvetli oksidleyici bir radikalın membran yapısında bulunan poliansature yağ asidi zincirindeki metilen gruplarından

bir hidrojen atomu uzaklaştırması ile başlamaktadır. Lipid peroksidasyonunu başlatan başlıca radikal, hidroksil radikalidir. Lipid peroksidasyonu membran yapı ve bütünlüğünün bozulması, oluşan serbest radikallerin, çeşitli hücre bileşenleri üzerine etkisi ve son ürünlerin sitotoksik etkileri gibi farklı yollarla hücre hasarına neden olmaktadır (84).

2.3.1.3. Serbest Radikallerin Proteinler Üzerine Etkileri

Proteinler serbest radikallere karşı lipidlerden daha az hassastır. Etkilenme dereceleri aminoasit oksidasyonuna bağlıdır. Doymamış bağ ve sülfür içeren aminoasitlerden meydana gelmiş proteinler serbest radikallerden kolaylıkla etkilenir. Karbon merkezli radikaller ve sülfür radikalleri meydana gelir (85).

Protein oksidasyonu, hipoklorik asit, hidroperoksi, peroksinitrit, hidroksi ve peroksi gibi serbest oksijen radikalleri (SOR) türevleri varlığında, direkt ve indirekt birçok yolla gerçekleşebilir (86,87). Protein oksidasyon ürünleri arasında, protein karbonil bileşikleri (PCC); 3-nitrotirozin (3-NT), klorotirozin gibi yan zincir oksidasyon ürünleri; ditirozin ve protein ileri oksidasyon ürünleri (advanced oxidation protein products; AOPP) gibi çapraz bağlanma ürünleri sayılabilir. Bunların içerisinde, PCC ve AOPP, daha büyük protein fraksiyonlarını etkileyen global modifikasyon örnekleridir (86,88).

Protein karbonil türevlerinin oluşumuna yol açan primer modifikasyon reaksiyonları amino asitlerin α - karbon atomlarının veya R yan zincirlerinin oksidatif modifikasyonlarından ve bu modifikasyonları takiben meydana gelen reaktif oksijen aracılı peptit ayrılması reaksiyonundan oluşmaktadır. Reaktif oksijen türevlerinin proteinlerle etkileşimi sonucunda, histidin, prolin, arjinin ve lizin gibi çok sayıda amino asit bakiyesinde ve/veya proteinlerin peptit omurgasında oluşan oksidatif hasara bağlı olarak protein karbonil ürünleri meydana gelir. Protein karbonil düzeylerinin saptanması protein oksidasyonunu belirlemede duyarlı ve genel olarak kabul görmüş bir yöntemdir (89-91).

Proteinlerde yapısal değişikliğe yol açan başlıca moleküler mekanizmalar Protein karbonil oluşumu ile karakterize edilen metal katalizli protein oksidasyonu, protein tiyol (P-SH) gruplarının kaybı, nitrotirozin (NT) ve AOPP oluşumu olarak sıralanabilir (92).

Reaktif türevlerin doğrudan proteinler (primer modifikasyon reaksiyonları), şekerler ve lipitlerle reaksiyona girmesi sonucunda oluşan ürünler, tekrar proteinler ile reaksiyona girerek proteinlerin sekonder modifikasyon reaksiyonlarına yol açmaktadır. Reaktif türevler ya peptit bağları ile yada amino asit yan zincirleri ile reaksiyona girer. Bu reaksiyonlar, redoks reaksiyonlarına giren Fe ve Zn gibi metal katyonlardan etkilenir. Oksidatif modifikasyona uğramış proteinler ya düşük molekül ağırlıklı ürünlere ayrılır ya da çapraz bağlı yüksek molekül ağırlıklı ürünleri oluşturur (89).

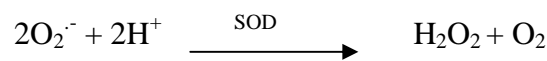
Serbest radikallerin proteinlerdeki -SH gruplarının oksidasyonuna da yol açtığı gösterilmiştir. Sisteinin -SH grubu oksidatif atağa oldukça yatkındır ve -SH gruplarından değişik mekanizmalarla oluşan tiil radikali (-S[·]) proteinlerdeki disülfid bağlarının oluşumuna öncülük eder. -SH gruplarının disüfitle ve oksiasitler gibi diğer oksitlenmiş türevlere dönüşümü, radikal aracılı protein oksidasyonunun en erken gözlenebilen belirtisidir (92).

2.3.2. Antioksidanlar

ROS'ların oluşumunu ve bunların meydana getirdiği hasarı önlemek için vücutta bazı savunma mekanizmaları geliştirilmiştir. Bunlar “antioksidan savunma sistemleri” olarak bilinirler.

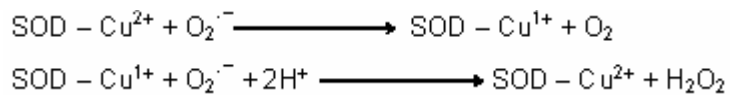
Antioksidan moleküller endojen ve eksojen kaynaklı yapılar olup, oluşan oksidan moleküllerin neden olduğu hasarı hem hücre içi hem de hücre dışı savunma ile etkisiz hale getirilirler. Hücre dışı savunma, albümin, bilirubin, transferin, seruloplazmin, ürik asit gibi çeşitli molekülleri içermektedir. Hücre içi serbest radikal toplayıcı enzimler asıl antioksidan savunmayı sağlamaktadır. Bu enzimler SOD, glutatyon-S-transferaz, GPx, glutatyon redüktaz, CAT ve sitokrom oksidazdır. Cu, Zn ve Se gibi eser elementler ise bu enzimlerin fonksiyonları için gereklidir (93).

Antioksidan savunmanın ilk basamağını O₂^{·-}'in H₂O₂'e dismutasyonunu katalizleyen SOD enzimi oluşturur.



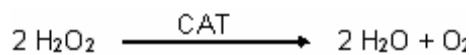
SOD enzimi, ilk kez 1960 yılında McCord ve Fridovich tarafından memeli dokularında gösterilmiştir (78,94). Memeli hücrelerinde SOD'ın üç tipi bulunmaktadır. Bunlardan ilki sitozolde ve mitokondrial membranın iç bölümünde bulunan dimerik yapıdaki sitozolik bakır-çinko süperoksit dismutaz (Cu-Zn SOD) enzimidir. Moleküler ağırlığı 33.000 Da olup 2 bakır ve 2 çinko atomuna sahiptir. İkinci izomer ise mitokondrial matrikste ve kısmen stoplazmada fonksiyon gösteren mitokondrial mangan süperoksit dismutazdır (Mn-SOD). Memeli Mn-SOD'ı 80.000 Da moleküler ağırlığa sahip olup tetramerik yapıdadır. 2 veya 4 Mn atomu içerir. Sitozolik Cu-Zn SOD siyanidle inhibe edilirken, mitokondrial Mn-SOD inhibe olmaz. Her iki SOD'ın katalizlediği reaksiyon da aynıdır. Süperoksitin enzimatik dismutasyonu spontan olanından yaklaşık 4.000 kat daha hızlıdır. Ayrıca 1982 yılında glikoprotein yapısında olan ekstraselluler SOD (EC-SOD) tanımlanmıştır. Moleküler ağırlığı 135.000 Da'dır. Dört eşit subüniti vardır. 4 Cu ve muhtemelen 4 Zn atomu taşır. EC-SOD ve Cu-Zn SOD'ın prostetik metalleri benzemesine rağmen amino asit dizilişi, antijenik özellikleri ve kromozomal yerleşimleri farklıdır (78,95).

$O_2^{\cdot-}$ SOD'ın Cu^{2+} ve arginin rezidüsünün guadino grubuna bağlanır. Bu bağlanma sonucunda $O_2^{\cdot-}$ 'ten bir elektron Cu^{2+} 'ye transfer olurken Cu^{1+} ve moleküler oksijen (O_2) meydana gelir. İkinci bir $O_2^{\cdot-}$, Cu^{1+} 'den bir elektron, bağlanma ortağında ise iki proton alarak H_2O_2 oluşturur. Sonuçta enzim tekrar reaksiyonun başındaki formuna (Cu^{2+} formu) dönmüş olur.



Hem spontan olarak hem de dismutasyonla oluşan H_2O_2 , CAT ve GPx enzimleri tarafından suya dönüştürülerek detoksifiye edilir (78).

CAT enzimi ise, hepatositlerin mitokondrisinde ve eritrositlerin sitoplazmasında bulunurken, diğer hücrelerin peroksizomlarında yer alır ve H_2O_2 'i su ve oksijene çevirerek etkisiz hale getirir. Etkisi H_2O_2 ve metil, etil hidroperoksitleri gibi küçük moleküllere karşı gösterir. Büyük moleküllü lipid hidroperoksitlerine ise etki etmez (78).



GPx, antioksidan enzimlerin en etkin olanıdır. Hücre içi hidroperoksitlerin yok edilmesinden sorumludur. H_2O_2 'i suya çevirerek methemoglobin oluşumunu engeller ve membran lipidlerini peroksit anyonuna karşı koruyarak hücre membranının bütünlüğünü korur. E vitamini ile sinerjik etkileşimi söz konusudur. GPx, ayrıca büyüme, gelişme ve üreme için gerekli bir eser element olan selenyumu yapısında bulundurur. Selenyum eksikliğinin, bu enzimin aktivitesini azalttığı bilinmektedir (78,96).

GSH ise enzimatik olmayan, önemli bir intraselüler antioksidandır. Okside edilmiş şekli, serbest radikallerinin inhibisyonunda indirgenmiş sülfidril gruplarının stabilizasyonunda ve tokoferol ile askorbatın rejenerasyonunda görevlidir. Ayrıca GPx' in kofaktörü olarak da görev yapar.

Hemoglobin katabolizma ürünü ve safra pigmenti olan bilirubin hücre dışı savunma elemanıdır. Düşük yoğunluklarda peroksil gruplarının uzaklaştırılması ve singlet oksijen grubunun yıkılmasında etkili olduğu bilinmektedir (78,97,98).

Sistein ve GSH içerdiği serbest -SH gruplarında, plazmanın başlıca antioksidanları arasında yer alır. Tiyollerin plazmada yüksek düzeyde olması; glutatyonun yanı sıra başta albumin olmak üzere, plazma proteinlerinde bulunan sistein ve metiyonine bağlıdır. Tiyol bileşiklerinin selektif olarak HOCl ve kloraminleri yakaladığı bilinmektedir. Normal plazmada, in vitro tiyol seviyelerinin H_2O_2 ile %30 ve HOCl ile %97 oranında azaldığı gösterilmiştir. Bu nedenle plazmada HOCl yi yakalayan en önemli antioksidanın tiyol olduğu söylenebilir (99).

Spesifik metal-bağlayıcı proteinler, H_2O_2 ve OH^- oluşumunda etkili olan metalleri bağlayarak serbest radikal oluşumunu önlerler. Bunlara örnek verecek olursak; transferrin plazmadaki serbest Fe'i bağlayarak, ferrokسيدaz aktivitesi olan seruloplazmin ise, iki değerlikli Fe iyonlarını daha az reaktif olan üç değerlikli Fe iyonlarına dönüştürerek serbest radikal oluşumunu dolayısıyla lipid peroksidasyonunu önler. Albumin ise, antioksidan etkisini yapısındaki sülfidril grubu aracılığıyla Cu iyonlarını sıkıca bağlayıp, OH^- oluşumunu engelleyerek yapar (100).

2.3.3. Kronik Böbrek Yetmezliği ve Oksidatif Stres

Böbrek fonksiyonlarında bozulma sonucu oluşan birçok patolojik mekanizma yanında SOR üretiminde artış ve/veya antioksidan sistemlerdeki yetersizlikler de KBY'nin patojenezine ek katkıda bulunur (101). KBY hastalarında SOR düzeylerinde artış ve antioksidan sistem aktivitelerinde azalma olduğu bildirilmiştir (102,103).

SDBY hastalarında, oksidatif dengenin bozulduğuna dair görüşler giderek önem kazanmakta (105,106); hatta diyaliz oksidatif stres için bir model olarak düşünülmektedir (107). KBY'de SOR üreten başlıca oksidatif yollar yıllardır araştırılmaktadır. Böbrekte, glomerüler hücreler (endotel, mezangial, epitel), infiltran nötrofiller, monosit/makrofajlar ve trombositler tarafından SOR oluşturulduğu gösterilmiştir (104). Son yıllarda miyeloperoksidaz (MPO) ile katalizlenen oksidatif olaylar, üremi ve HD'de, oksidatif stresin başlıca kaynağı olarak kabul edilmekte (105,108,110) ve bu oksidatif reaksiyonlar, doğrudan inflamasyonla ilişkili görünmektedir (110).

Hastalıkların patogenezinde ve/veya ilerlemesinde oksidatif stresin rolünü araştırmak için, uygun biyomarkırların kullanılması gerekir. SOR kaynaklı oksidatif hasar en çok protein, lipid ve nükleik asit gibi biyomolekülleri etkilediğinden; oksidatif stresin gösterilmesinde, genellikle bu biyomoleküllerin oksidatif ürünlerine yönelik testler kullanılmaktadır (111).

Günümüzde KBY'nin bir prooksidan durum olduğunu gösteren birçok oksidatif stres markırı olmasına rağmen; popülasyon çalışmalarının eksikliği nedeniyle, hem bu testlerin diyagnostik gücü belirlenememekte (112); hem de üremik şartların önemine karşılık, renal replasman tedavisinin rolü henüz açıklanamamaktadır (106). Çünkü hiperhomosisteinemi, inflamasyon gibi üremi ile ilişkili metabolik anormallikler; membran biyoyumsuzluğu ve/veya endotoksinle kontamine diyalizat kullanımı gibi diyalize bağlı faktörler ve hatta tedavide kullanılan eritropoietin gibi ilaçların da oksidatif strese katkıda bulunabilecekleri düşünülmektedir. Ayrıca, numune eldesi ve saklanması, seçilen metotların sensitivitesi ve spesifisitesi, ölçülen parametrenin in vivo kinetiği, in vitro şartlarda gerçekleştirilen oksidasyonun tam olarak in vivo oksidatif stresi yansıtamaması gibi

faktörler de, biyomarkır seçimini etkileyebilecek nedenler arasında sayılabilir (111,112).

Oksidatif stresi belirlemede, lipid oksidasyonunu yansıtan MDA ölçümleri, sıklıkla yapılsa da; KBY hastalarında hem lipid peroksidasyonunu ve hem de intra-ve ekstraselüler antioksidan potansiyeli değerlendiren çalışmalar, uyumsuz sonuçlar vermektedir (112,113). MDA'nın yarı ömrünün kısıllığı, stabil olmayışı ve spesifik/sensitif olmayan yöntemlerin kullanılması, sonuçların güvenilirliğini etkilemekte ve MDA seviyeleri, tüm KBY hastalarında değil, ancak bir kısmında, plazma ve eritrositlerde yükselmiş görünmektedir (112). Bu nedenle, günümüzde marker olarak, lipid türevleri yerine, daha stabil ve uzun ömürlü protein oksidasyon ürünlerinin kullanımı giderek yaygınlaşmaktadır (111,114).

Üremik hastalarda PCC'nin renal yetmezliğin derecesine bağlı olarak giderek yükseldiğini ve plazma kreatinin seviyeleriyle pozitif ilişkili olduğunu gösteren Mimic-Oka ve arkadaşları, KBY'nin protein hasarına yol açan bir "*karbonil stres*" durumu olduğunu vurgulamışlardır (110). Himmelfarb ve arkadaşları da, kreatinin ve PCC arasındaki benzer ilişkiye dayanarak, PCC oluşum hızının hastalığın aktivitesine paralel olarak artabileceğini öne sürmüşlerdir (115). Mimic-Oka ve arkadaşları, yetmezliğin derecesinden bağımsız olarak, tüm KBY hastalarında, plazma tiyol seviyelerini düşük bulmuşlardır (110). Himmelfarb ve arkadaşları tüm SDBY hastalarında, plazma tiyol seviyelerinin azaldığını belirleyerek, bu durumu "*tiyol stres*" olarak değerlendirmişlerdir (115). Ayrıca, düşük plazma -SH seviyeleri; antioksidanlarla ilgili çelişkili bulgulara rağmen, üremiklerde prooksidanlara karşı antioksidan sistemin yetersiz kaldığını, hatta plazmanın total antioksidan kapasitesinin (TAK) azaldığını da gösterebilir.

HD'de, kan-membran etkileşimi nedeniyle, immün hücrelerin tekrarlayan aktivasyonu, prooksidan durumun daha da kötüleşmesine neden olmaktadır. Her seansta artan oksidatif stres; hem karbonil stresi artıran başlıca faktörlerden biri, hem de hastalardaki yüksek morbidite/mortalite oranının ve kronik komplikasyonların sorumlusu olarak düşünülmektedir (106). Diğer bir görüş ise, oksidatif stresle ilişkili en önemli faktörün, HD işleminden çok, inflamasyonun derecesi ve tedavinin süresi olduğunu öne sürmektedir (116).

HD tedavisi üremik toksinleri uzaklaştırırken eser elementlerin ve hidrofobik yapıda, proteine bağlı olmayan düşük moleküler ağırlığa sahip yapıların da diyalizör sıvısına geçerek, serum düzeyinin azalmasına yol açmaktadır. Se bu eser elementlerden birisi olup antioksidan enzimlerden GPx için esansiyeldir (117). Ayrıca HD'e bağlı kardiomyopatinin de Se eksikliğine bağlı olabileceği düşünülmektedir (118). Antioksidan vitaminlerden olan vitamin C ve vitamin E de diyalizat sıvısına geçerek oksidan hasarın artışına yol açmaktadırlar (119,120).

Erken ateroskleroz oluşumu SDBY hastalarının en önemli morbitide ve mortalite sebebidir. Oksidatif stresin bu erken ateroskleroz oluşumunda etkili olduğu ileri sürülmektedir ve ateroskleroz gelişen HD hastalarında AOPP ve okside LDL (ox-LDL) düzeyleri artmaktadır (121).

HD tedavisinin önemli komplikasyonlarından birisi de anemi olup Fe ve eritropoetin tedavisi gerektirmektedir. Tedavi dozu demirin serbest formunda artışa yol açtığı fenton reaksiyonu yolu ile hidrojen peroksit ile reaksiyona girerek güçlü bir oksidan olan hidroksil radikaline dönüşerek oksidatif hasara yol açmaktadır (122).

Hepatit B, hepatit C gibi HD hastalarında sık rastlanan kronik inflamatuvar hastalıklar oksidatif stresi artırıcı etki göstermektedirler.

Üremik hastalarda HD'ye bağlı oksidatif stres kaynaklarının yanısıra normal popülasyonda da oksidatif strese yol açan diyabet, yaşlanma, hipertansiyon, dislipidemi ve sigara gibi etkenler, HD hastalarının oksidatif stres hasarının daha da artmasına yol açmaktadır (123).

HD'in diğer önemli komplikasyonlarından birisi de amiloidozdur (124). HD hastalarında patogenezi tam olarak açıklığa kavuşmamış olmakla birlikte amiloidozda biriken amiloid fibrillerinin en önemli komponentinin ileri glikasyon son ürünleri (AGE) ile modifiye olmuş β 2 mikroglobulinler olduğu gösterilmiştir (125). Uzayan HD tedavisi sürecinde oluşan yapının klirensindeki azalmaya bağlı olarak dokularda birikerek amiloidoza yol açtığı ileri sürülmektedir. Oluşan AGE-modifiye- β 2m monositlerdeki AGE reseptörlerine bağlanarak monositleri aktive ederler ve dolayısı ile sitokinlerin salınımına yol açarak ROS oluşumuna neden olurlar (126). Diyaliz hastalarında oluşan inflamatuvar artropatinin de bu mekanizma ile oluştuğu ve kemik-eklem destrüksiyonları ile sonlandığı gösterilmiştir (127).

HD tedavisinin oksidatif stres ile beraber seyrettiğinin anlaşılması ve oksidatif stres kaynaklarının belirlenmesinden sonra oksidatif stresi azaltma çabaları başlamıştır. En önemli ROS kaynaklarından biri olan diyaliz membranları ele alınarak daha az nötrofil aktivasyonuna yol açan “biyouyumlu” membranlar kullanılmaya başlanmıştır. Diğer bir oksidatif stres kaynağı olan diyalizör sıvıları da daha az ROS oluşturan “ultrapure” adı verilen şekle getirilmiştir. Antioksidan tedavinin koruyucu etkilerinin görülmesi ile vitamin E ve C de tedavi protokollerine eklenmeye başlanmıştır. Oral verilen bu vitaminlerin yanı sıra E vitamini kaplı membranların kullanımı da gittikçe yaygınlaşmaktadır. Demir tedavisinin dozu oksidan-antioksidan dengenin korunması açısından oldukça önem taşıdığından tedavi protokollerinin tekrar gözden geçirilmesinde etkili olmuştur.

3. MATERYAL VE METOD

Çalışma kapsamına Afyon Özel Diyaliz Merkezi'nde hemodiyaliz tedavisi alan 51 kadın (yaş ort. 55,74), 60 erkek (yaş ort. 50,51) 111 kronik böbrek yetmezliği hastası alındı. Kontrol grubunu çalışılan parametreleri etkileyecek sistemik bir hastalığı olmayan, rutin biyokimyasal tetkikleri normal sınırlarda bulunan; 14'ü kadın (yaş ort. 50,28), 10'u erkek (yaş ort. 45,5) 24 kişi oluşturdu, gruptan 8 kişi sigara kullanmaktaydı.

Hastalar haftada üç seans hemodiyaliz tedavisi almaktaydılar. Hastalara HD sırasında diyaliz solüsyonu olarak bikarbonatlı diyalizat ve polisülfon membran kullanılmaktaydı.

Hastaların venöz kanları sabah aç karnına HD den önce kontrol grubu venöz kanları sabah aç karnına EDTA içeren iki tüpe alındı. Alınan kan örneklerinden hazırlanan plazma ve eritrosit paketleri testler çalışılincaya kadar -20 °C de saklandı. Hastalar HD sürelerine göre dört gruba ayrıldı.

I. grup 0-2 yıldır HD tedavisi alanlardan (n=31), **II. grup** 3-5 yıldır HD tedavisi alanlardan (n=40), **III. grup** 6-8 yıldır HD tedavisi alanlardan (n=27) ve **IV. grup** 9-11 yıldır HD tedavisi alanlardan (n=13) oluşturuldu.

3.1. Biyokimyasal Analiz

3.1.1. Plazma MDA Düzeylerinin Ölçümü

Plazma MDA düzeyleri Ohkawa ve ark. yöntemine göre ölçüldü (128).

Prensip:

MDA'nın asidik ortamda thio barbitürik asitle (TBA) oluşturduğu rengin 532 nm dalga boyunda absorbansının ölçülmesi prensibine dayanarak yapıldı.

Reaktifler:

- Potasyum fosfat tamponu 0,1 M pH 7,4
- Sodyum dodesil sülfat % 8,1

- | | |
|-----------------------|-------------|
| ➤ Asetik asit | % 20 pH 3,5 |
| ➤ Thiobarbütirik asit | % 0,8 |

Prosedür:

Plazma MDA düzeyinin ölçümü için, 200 µl numune üzerine, 100 µl sodyum dodesil sülfat, 750 µl asetik asit, 750 µl TBA solüsyonu ve 300 µl distile su eklenerek 95⁰C de 60 dk kaynatıldı. Soğutulduktan sonra 500 µl distile su ve 1500 µl n-bütanol eklendi ve karıştırılıp, 10 dk 4000 rpm de santrifüj edildi. Üst tabakadaki rengin absorbansı reaktif körüne karşı 523 nm dalga boyunda okutuldu.

Standart olarak 1,1,3,3-tetraetoksipropan' nın 4,173 µmol/l 'lik çözeltisi kullanıldı. MDA düzeyleri µmol/L olarak verildi ve aşağıdaki formüle göre hesaplandı.

$$C_N = (A_N/A_S) \times C_S$$

C_N : Numunenin konsantrasyonu

A_N : Numunenin absorbansı

A_S : Standartın absorbansı

C_S : Standartın konsantrasyonu

3.1.2. Plazma Protein Karbonil Grupları Tayini

Plazma protein karbonil grupları Levine ve ark. modifiye spektrofotometrik metoduna göre çalışıldı (129).

Prensip:

2,4-dinitrofenilhidrazin (DNP) karbonil grupları ile birleştiğinde renkli bir hidrozon oluşmakta ve oluşan bu hidrazonun absorbansı 360 nm dalga boyunda okutulur.

Reaktifler:

- | | |
|--------|------------|
| ➤ DNP | 10 mM |
| ➤ HCl | 2 N |
| ➤ TCA | % 10, % 20 |
| ➤ NaOH | 1 M |

Prosedür:

500 µl numune %20 trikloroasetikasit (TCA) ile karıştırıldı. 4000 rpm'de 15 sn kadar santrifüj edilip süpernatant döküldü. Pelet, 500 µl DNP ile karıştırılıp, 1 saat karanlıkta, oda ısısında bekletildi. Her 10 dk da bir vortelenerek peletin DNP ile muamelesi sağlandı. Daha sonra 500 µl %20'lik TCA ile karıştırılıp 2-3 dk oda ısısında bekletildi. 4000 rpm'de 3 dk santrifüj edildikten sonra süpernatant döküldü ve aynı işlem % 10'luk TCA ile üç kez tekrarlandı. Presipitat 2 ml 1 M NaOH içinde 37⁰C de 30 dk bekletilerek çözüldü. Numunenin absorbansı NaOH körüne karşı 360 nm dalga boyunda Shimadzu UV-1601 spektrofotometresinde okutuldu.

$$\varepsilon_{\max} = 22000 \text{ M}^{-1} \cdot \text{cm}^{-1} \text{ kullanılarak sonuçlar } \mu\text{mol/L} \text{ olarak verildi.}$$

3.1.3. Plazma Total Protein –SH Grupları Tayini

Plazma –SH grupları Koster ve ark. spektrofotometrik metoduna göre belirlendi (130).

Prensip:

Protein –SH grupları, 5,5'-dithiobis-2-nitrobenzoik asit (DTNB) tarafından indirgenir ve disülfit bağı oluşturularak bir kromofor (5-merkapto-2-nitrobenzoik asit) açığa çıkarılır. Oluşan kromoforun absorbansı 412 nm dalga boyunda okunmaktadır.

Reaktifler:

- | | |
|---------------------------|--------------|
| ➤ DTNB | 2 mM |
| ➤ Potasyum fosfat tamponu | 0,1 M pH 7,4 |
| ➤ Sodyum sitrat | % 1 |

Prosedür:

10 µl numune üzerine 150 µl numune fosfat tamponu eklendi, 40 µl DTNP (%1 sodyum sitrat içinde) ilave edildikten sonra 5 dk 37⁰C'de bekletildi. Numunenin absorbansı 412 nm dalga boyunda reaktif körüne karşı ELISA okuyucusunda okundu.

Konsantrasyon glutasyon kullanılarak elde edilen kalibrasyon eğrisine göre hesaplandı.

3.1.4. Eritrosit SOD aktivitesi tayini

Eritrosit SOD aktiviteleri Winterbourn ve ark. spektrofotometrik metoduna göre çalışıldı (131).

Prensip:

Yöntemin esasını oksijen ve fotoredüksiyonla indirgenen riboflavinin reaksiyonu sonucu oluşan O_2^- ile nitro blue tetrazolium kloridin (NBT) redüksiyonunu enzimin inhibe etme yeteneği oluşturur.

SOD Analizi için Eritrosit Hemolizatının Hazırlanması

EDTA' lı tüplere toplanan kan 3000 rpm'de 10 dakika santrifüj edildi. Santrifüj sonrası üstte kalan plazma ve beyaz küre tabakası aspire edildi. Ardından eritrosit % 0.9'luk NaCl solüsyonu ile 3 defa yıkandı. Her yıkama sonrası 3000 rpm'de 10'ar dakika santrifüj edildi. Her santrifüj sonrası süpernatant aspire edilerek atıldı. Hazırlanan eritrosit paketleri çalışma yapılıncaya kadar $-20^{\circ}C$ 'de saklandı. Çalışmada eritrosit paketinden 50 μ l alınıp bir başka tüpe aktarıldı. Yıkanan eritrositler soğuk distile su ile 2 ml'ye tamamlandı. Vorteksle iyice karıştırıldıktan sonra $+4^{\circ}C$ 'de 15 dakika bekletildi.

SOD analizi için gerekli reaktifler:

- | | |
|--|---------------|
| ➤ EDTA+NaCN
(0,1 M 100 ml EDTA içine 1,5 mg NaCN eklenir) | 0,1 M |
| ➤ NBT | 12,3 mg/10 ml |
| ➤ Sodyum fosfat tamponu | 1/15 M pH 7,8 |
| ➤ Riboflavin | 0,12 mM |
| ➤ SOD standartı | 5,3 U/ml |
| ➤ Soğuk distile su | 1000 ml |
| ➤ Absolu etanol | 200 ml |
| ➤ Kloroform | 100 ml |

Prosedür:

Hazırlanan hemolizattan 0,5 ml tüpe alındı. Üzerine 3,5 ml soğuk distile su eklendi ve iyice çalkalandı. Bütün tüplere 1 ml absolu etanol kondu ve vortexlendi. Bu işlemden sonra tüm tüplere 0,6 ml kloroform eklendi ve tüplerin ağzı parafilm ile kapatılıp 5-6 dk vortexlendi. Örnekler 3000 rpm de 15 dk santifüj edildi. Üstte kalan süpernettandan 50 µl alınarak başka tüplere aktarıldı. Bir tüpe 50 µl standart solüsyonundan alındı. Örnek tüplerine, standart tüpü üzerine ve kör tüpüne 0,2 ml EDTA+NaCN, 0,1 ml NBT, 2,6 ml fosfat tamponu ve 50 µl riboflavin eklendi. Tüm tüpler 15 dk florasan ışığı altında kapalı bir kutuda bekletildi ve daha sonra 560 nm'de havaya karşı okundu. % İnhibisyon ile enzim aktivitesi hesaplandı.

$$\% \text{ İnhibisyon} = 100 \times (A_K - A_N) / A_K$$

A_K : Kör absorbansı A_N : Numune absorbansı

Hemolizat hemoglobin tayini:**Prensip:**

Drapkin çözeltisinde bulunan ferrisiyanür Hb'deki +2 değerlikli demiri (ferro= Fe^{+2}) +3 değerlikli demir (Ferrik= Fe^{+3})'e çevirerek methemoglobine dönüştürür. Sonra potasyum siyanür ile birleşerek stabil bir molekül olan siyanmethemoglobin meydana gelir. Siyanmethemoglobinin 540 nm'de ölçülen absorbansı hemoglobin ile doğru orantılıdır (132).

Drapkin Reaktifi:

➤ Sodyum Bikarbonat ($NaHCO_3$)	2 g
➤ Potasyum Ferrisiyanür ($K_3Fe(CN)_6$)	0,4 g
➤ Potasyum Siyanür (KCN)	0,10 g
➤ Distile Su	200 ml
➤ Buzlu su	1000 ml

Prosedür:

Hazırlanan hemolizattan 10 µl alınarak tüpe alındı, üzerine drapkin reaktifinden 3 ml eklendi ve tüpler iyice çalkalanıp 15 dk oda ısısında bekletildi. Standart olarak kontrol kanı, kör olarak drapkin çözeltisi kullanılarak tüm örnekler 540 nm dalga boyunda ölçüldü.

3.1.5. Plazma eser element tayini

Örnekler analiz aşamasına kadar - 20°C’de muhafaza edildi. Örnekler saf su ile 1/10 oranında seyreltildi. Hitachi Polarized Zeeman Effect, 180/170 Flame Atomik Absorbsiyon Spektrofotometrisinde Zn, Cu, Mg analizleri yapıldı. Kör ve hazırlanan çalışma standart çözeltileri verilerek cihaz kalibre edildi ve kalibrasyondan sonra örnekler cihaza 3 kez verildi sonuçların ortalaması yazıcıdan alındı. Her on örnekte cihaz kalibrasyonu kontrol edildi

Çinko Analizi için Standartların Hazırlanması:

Merck’ in Zn standart çözeltilerinden (Merck katalog no: 9953) hazırlanan 200, 400, 1000 µg/L lik Zn çalışma standart çözeltilerine % 2(v/v)’lik asit çözeltisi ilave edilerek hazırlandı.

Bakır Analizi için Standartların Hazırlanması:

Merck’ in Cu standart çözeltilerinden (Merck katalog no: 9987), 200, 400, 1000 µg/L lik Cu çalışması standart çözeltileri hazırlandı.

Magnezyum Analizi için Standartların Hazırlanması:

Merck’in Mg standart çözeltilerinden (Merck katalog no: 9949), 200, 400, 1000 µg/L lik Mg çalışma standart çözeltileri hazırlandı.

	Cu	Zn	Mg
Lamba Akımı (mA)	7,5	10	7,5
Dalga Boyu (nm)	324,8	213,8	285,2
Slit (nm)	1,3	1,3	2,6
Alev Başlığı Çeşidi	standart type	standart type	standart type
Alev Yüksekliği	7,5	7,5	7,5
Oksidant hava	1,60 kg/cm ² <9,4 /min	1,60 kg/cm ² <9,4 /min	1,60 kg/cm ² <9,4 /min
Fuel	0,32 kg/cm ² <2,3 l/min	0,20 kg/cm ² <2,0 l/min	0,20 kg/cm ² <2,0 l/min

Tablo 3.1.5. Hitachi Polarized Zeeman Effect, 180/170 Flame Atomik Absorbsiyon Spektrofotometrisinde Zn, Cu, Mg için çalışma şartları

3.2. İstatistiksel Analiz

Sonuçların istatistiksel analizi SPSS paket programı kullanılarak yapıldı. Sonuçlar ortalama \pm standart deviasyon (SD) olarak verildi. Gruplar arası karşılaştırmalarda Oneway-ANOVA testi, grup içi karşılaştırmalarda, varyansları homojen olan olgularda Tukey, varyansları homojen olmayan gruplarda Tamhane testleri kullanıldı. Anlamlılık seviyesi $p < 0,05$ kabul edildi.

4. BULGULAR

4.1. Plazma MDA Düzeyleri

Plazma MDA düzeyleri Tablo 4.1.1 ve Şekil 4.1.1'de gösterilmiştir. Bu bulgulara göre plazma MDA düzeyleri tüm gruplarda kontrol grubuna ($p<0,001$), 6-8 yıl grubunda 0-2 yıl grubuna ($p<0,05$), 9-11 yıl grubunda 0-2 yıl grubuna ($p<0,001$) ve 6-8 yıl ve 9-11 yıl gruplarında 3-5 yıl grubuna göre anlamlı olarak yüksek bulunmuştur.

Tablo 4.1.1. Plazma MDA Düzeyleri

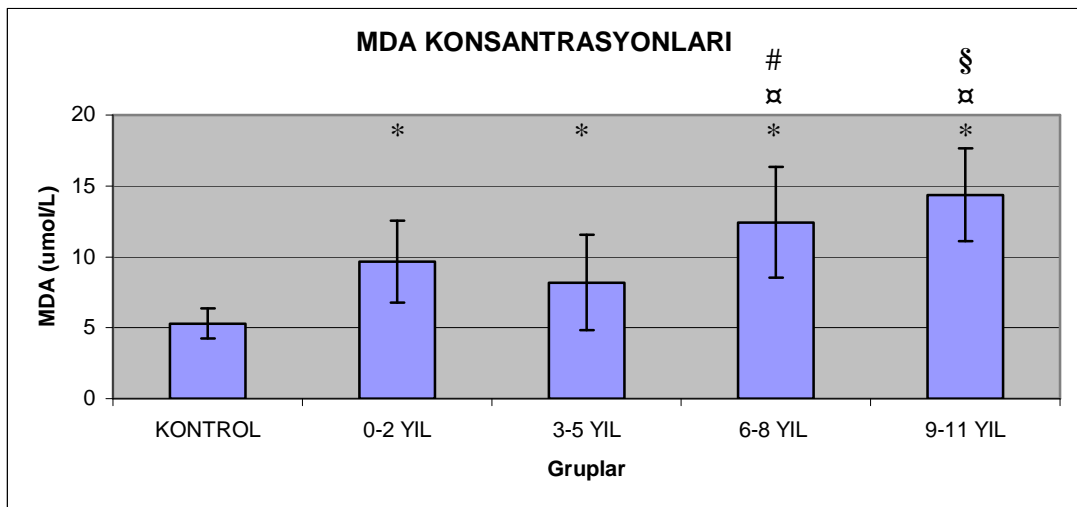
Gruplar	$\mu\text{mol/L}$
Kontrol (n=24)	5,30 \pm 1,05
0-2 yıl (n=31)	9,67 \pm 2,90*
3-5 yıl (n=40)	8,18 \pm 3,36*
6-8 yıl (n=27)	12,43 \pm 3,91*# α
9-11 yıl (n=13)	14,37 \pm 3,26* β α

* $p<0.001$ kontrol grubuna göre

$p<0.05$ 0-2 yıl grubuna göre

β $p<0.001$ 0-2 yıl grubuna göre

α $p<0.001$ 3-5 yıl grubuna göre



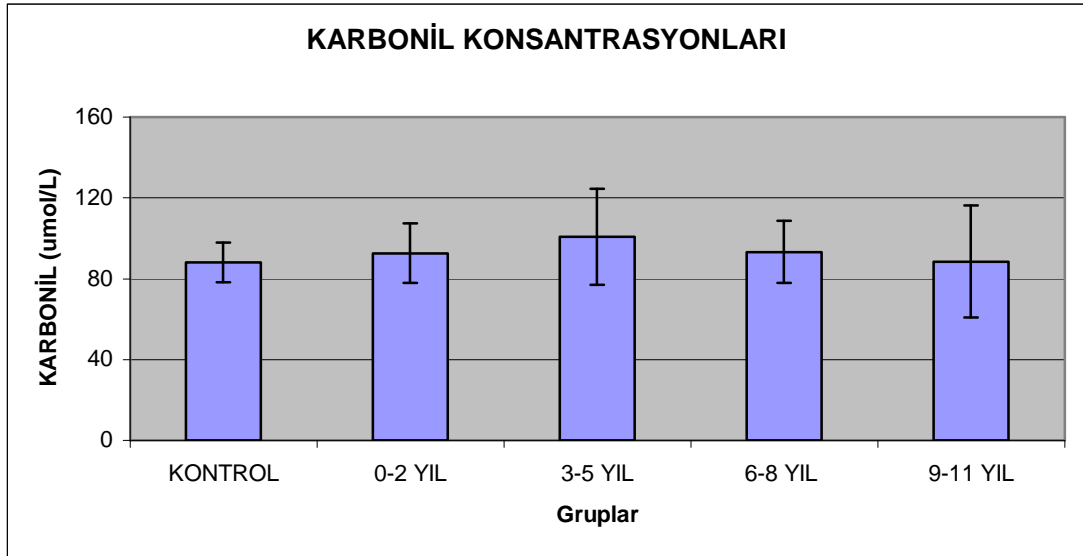
Şekil 4.1.1. Plazma MDA Düzeyleri

4.2. Plazma Karbonil Düzeyleri

Plazma karbonil düzeyleri Tablo 4.2.1 ve Şekil 4.2.1’de gösterilmiştir. Bu bulgulara göre gruplar arasında ve grup içinde istatistiksel bir anlamlılık bulunamamıştır.

Tablo 4.2.1. Plazma Karbonil Düzeyleri

Gruplar	$\mu\text{mol/L}$
Kontrol (n=24)	88±9
0-2 yıl (n=31)	92±14
3-5 yıl (n=40)	100±23
6-8 yıl (n=27)	93±15
9-11 yıl (n=13)	88±27



Şekil 4.2.1. Plazma Karbonil Düzeyleri

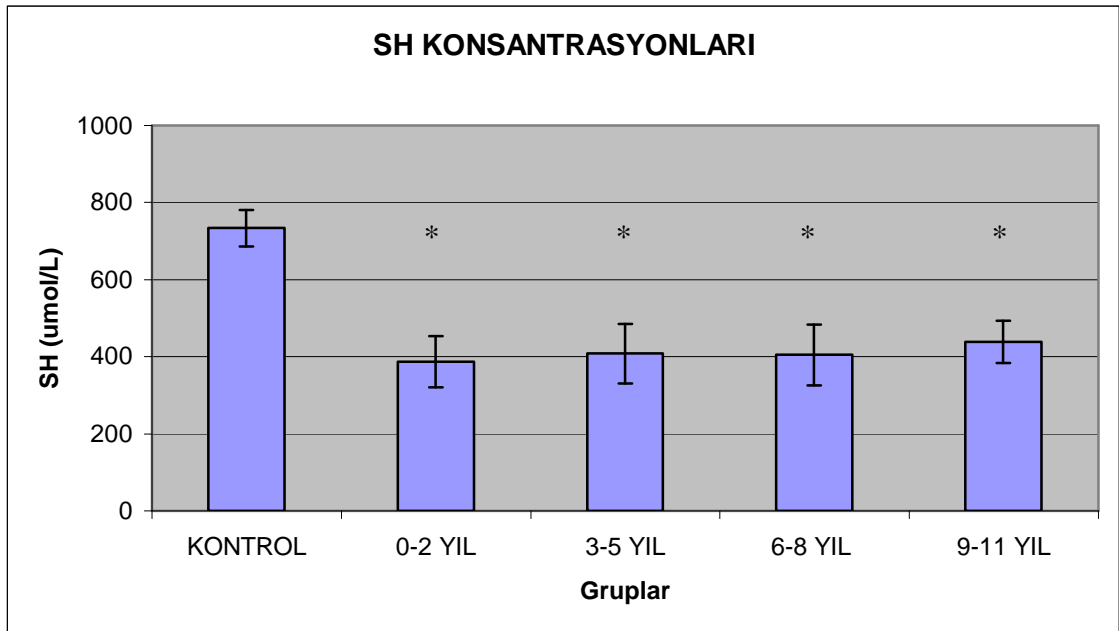
4.3. Plazma –SH Düzeyleri

Plazma –SH düzeyleri Tablo 4.3.1. ve Şekil 4.3.1.' de gösterilmiştir. Bu bulgulara göre kontrol grubu ile kıyaslandığında –SH tüm hasta gruplarında anlamlı olarak düşük (tüm gruplarda $p<0,001$) bulunmuştur. Gruplar arasında –SH düzeyleri anlamlı bir fark oluşturmamıştır.

Tablo 4.3.1. Plazma –SH Düzeyleri

Gruplar	$\mu\text{mol/L}$
Kontrol (n=24)	733 \pm 46
0-2 yıl (n=31)	386 \pm 66*
3-5 yıl (n=40)	408 \pm 77*
6-8 yıl (n=27)	405 \pm 79*
9-11 yıl (n=13)	438 \pm 54*

* $p<0.001$ kontrol değerine göre



Şekil 4.3.1. Plazma –SH Düzeyleri

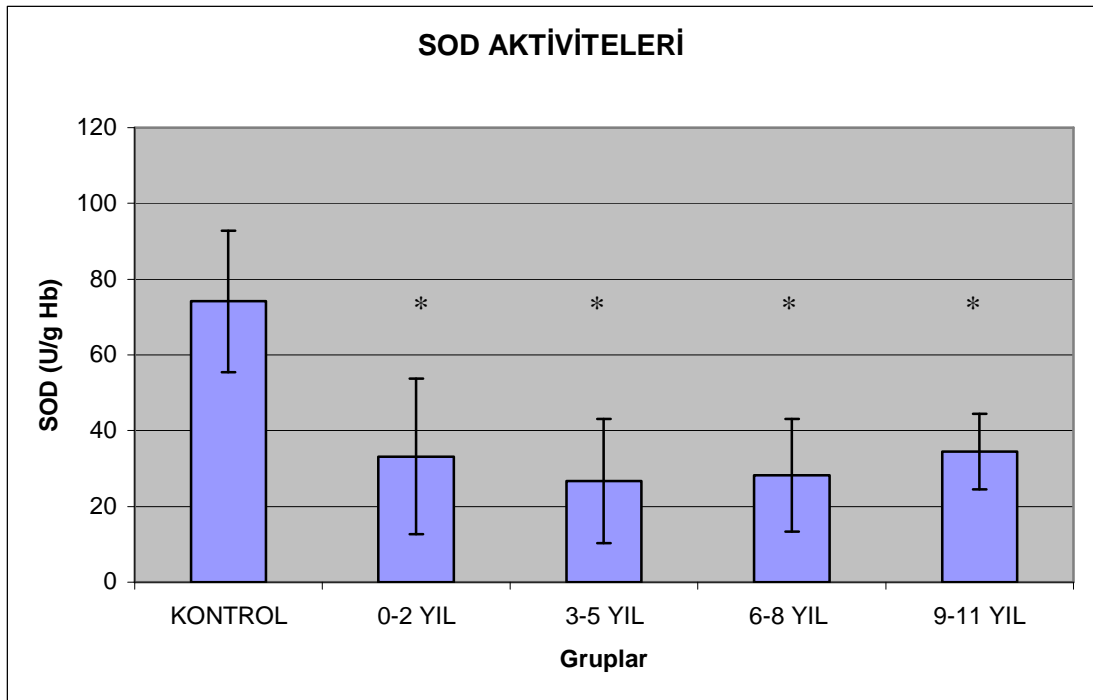
4.4. Eritrosit SOD Aktivitesi

Eritrosit SOD aktivitesi Tablo 4.4.1. ve Şekil 4.4.1.'de gösterilmiştir. Bu bulgulara göre kontrol grubu ile kıyaslandığında SOD aktiviteleri tüm hasta gruplarında anlamlı olarak düşük (tüm gruplarda $p<0,001$) bulunmuştur. Gruplar arasında SOD aktiviteleri anlamlı bir fark oluşturmamıştır.

Tablo 4.4.1. Eritrosit SOD aktivitesi

Gruplar	U/g Hb
Kontrol (n=24)	74±18
0-2 yıl (n=31)	33±20*
3-5 yıl (n=40)	26±16*
6-8 yıl (n=27)	28±14*
9-11 yıl (n=13)	34±9*

* $p<0.001$ kontrol değerine göre



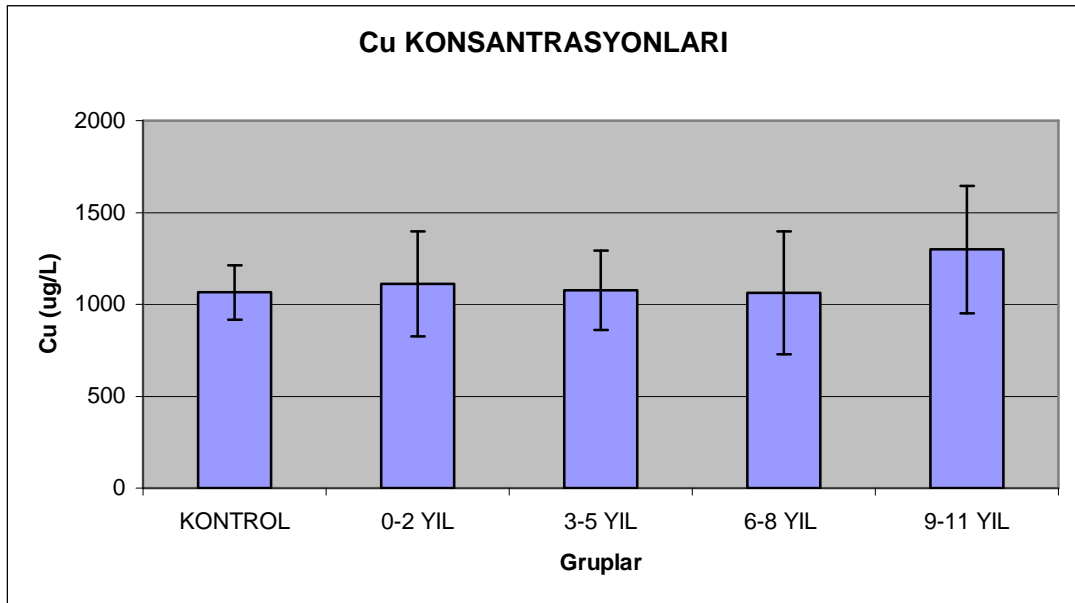
Şekil 4.4.1. Eritrosit SOD aktivitesi

4.5. Plazma Eser Element Düzeyleri

Plazma eser element düzeyleri Cu düzeyleri Tablo 4.5.1 ve Şekil 4.5.1’de, Zn düzeyleri Tablo 4.5.2 ve Şekil 4.5.2’de ve Mg düzeyleri Tablo 4.5.3 ve Şekil 4.5.3’de gösterilmiştir. Bu bulgulara göre gruplar arasında ve grup içinde istatistiksel bir anlamlılık bulunamamıştır.

Tablo 4.5.1. Plazma Cu Düzeyleri

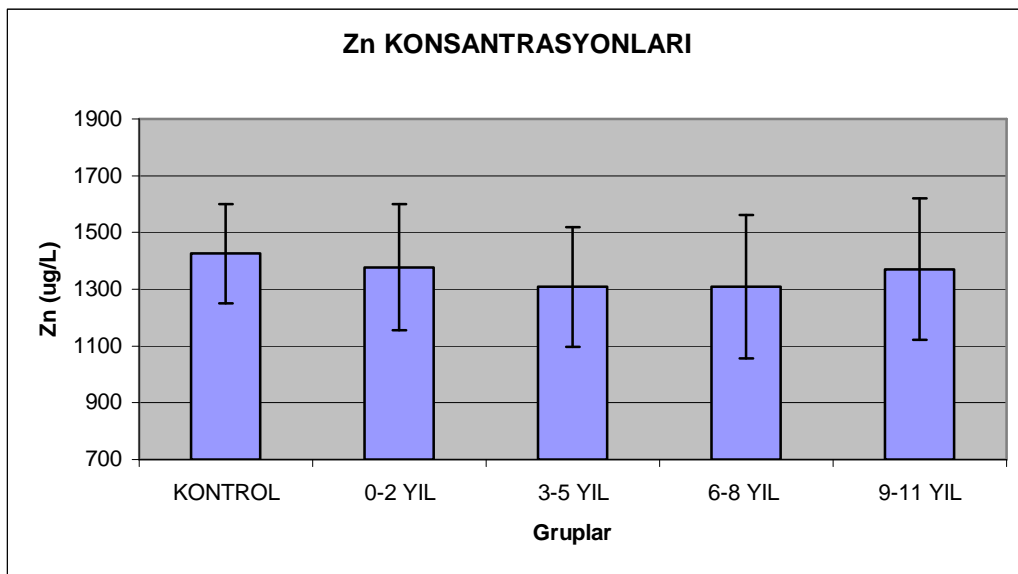
Gruplar	$\mu\text{g/L}$
Kontrol (n=24)	1064 \pm 148
0-2 yıl (n=31)	1111 \pm 286
3-5 yıl (n=40)	1076 \pm 214
6-8 yıl (n=27)	1061 \pm 333
9-11 yıl (n=13)	1298 \pm 347



Şekil 4.5.1. Plazma Cu Düzeyleri

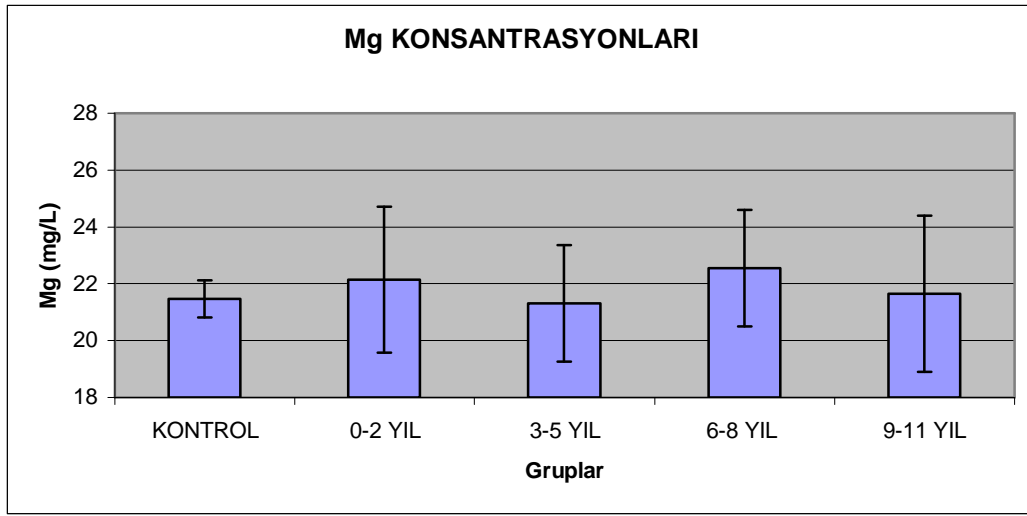
Tablo 4.5.2. Plazma Zn Düzeyleri

Gruplar	$\mu\text{g/L}$
Kontrol (n=24)	1425 \pm 174
0-2 yıl (n=31)	1377 \pm 222
3-5 yıl (n=40)	1308 \pm 211
6-8 yıl (n=27)	1309 \pm 252
9-11 yıl (n=13)	1370 \pm 249

**Şekil 4.5.2.** Plazma Zn Düzeyleri

Tablo 4.5.3. Plazma Mg Düzeyleri

Gruplar	mg/L
Kontrol (n=24)	21±1
0-2 yıl (n=31)	22±2
3-5 yıl (n=40)	21±2
6-8 yıl (n=27)	22±2
9-11 yıl (n=13)	21±2

**Şekil 4.5.3.** Plazma Mg Düzeyleri

4.6. Hasta Grupları HD Öncesi Serum BUN, Kreatinin, Albumin Değerleri

Hastaların HD öncesi alınan kan örneklerinden çalışılan, serum BUN (kan üre azotu), kreatinin ve albumin düzeyleri Tablo 4.6.1’de gösterilmiştir.

	0-2 Yıl (n=31)	3-5 Yıl (n=40)	6-8 Yıl (n=27)	9-11 Yıl (n=13)
BUN	69,29±17,99	71,55±16,50	76,30±16,23	73,08±19,80
Kreatinin (mg/dl)	7,49±2,15	7,83±2,21	9,18±2,59	8,91±3,04
Albumin (g/dl)	3,97±0,43	4,07±0,33	4,02±0,39	4,05±0,42

Tablo 4.6.1. Hasta Grupları HD Öncesi Serum BUN, Kreatinin, Albumin Değerleri

5.TARTIŞMA

KBY, ilerleyici nefron kaybı sonucunda böbrek fonksiyonlarının giderek bozulması ile ortaya çıkan bir tablodur. KBY geliştikten sonra, renal hasarı başlatan sebep ne olursa olsun, yavaş ve ilerleyici böbrek hasarı sonucu SDBY gelişmektedir. KBY'de ve diyaliz tedavisinde eser element düzeylerinde anormallikler tanımlanmıştır. Eser elementlerin dağılımı diyetle yetersiz alım, gastrointestinal absorpsiyonda azalma, diyalizat ile kayıp, diyalizde kullanılan suyun kalitesi, diyaliz prosesi, ilaçla tedavi ve üremik durumdan etkilenebilmekte ve diyalize girmiş üremik hastalarda klinik bozukluklara neden olabilmektedir (133).

Kronik renal yetmezliği olan ve HD'e giren hastalarda çeşitli eser element inbalanslarının oluşumu ve sonuçları (Al hariç) üzerinde 1970'lere kadar durulmuyordu. 1970'lerde diyaliz sonrası serum Al'un konsantrasyonunda önemli miktarda artış olduğu bulundu (134).

Üremik hastalarda eser element konsantrasyonunu etkileyen en önemli faktörler renal yetmezliğin derecesi ve renal yenileme tedavisinin şeklidir. Renal yetmezlikte arsenik, kobalt, sezyum, krom, civa, molibden, silikon ve stronsiyum gibi elementler artma eğilimindedirler. Brom, rubidyum, Se ve Zn gibi diğer elementler ise azalma eğilimindedirler. Bununla birlikte farklı çalışmalardaki veriler birbirleriyle tümüyle tutarlı değildir.

Çeşitli eser elementlerin renal fonksiyonlardaki azalmayla ilişkili olduğu gösterilmiştir. Sağlıklı bireylerde normal fonksiyonlara sahip böbrekler eser elementleri vücuttan elimine ederler. Bununla birlikte üremi, renal fonksiyonların kötüleşmesine neden olabilecek potansiyel nefrotoksik eser elementlerin birikmesine neden olur (4).

Hipermagnezeminin en sık nedeni akut renal yetmezliktir. Kronik böbrek yetmezlikli hastalarda serum total Mg düzeylerinin arttığı gösterilmiştir. Bu hastaların serum Mg düzeylerinin normalize edilmesinde diyalizin etkili bir yöntem olduğu bilinmektedir (135,136).

KBY olan ve HD tedavisi gören hastalar üzerinde eser element değişimini gösteren pek çok çalışma yapılmıştır. HD hastalarında bazı komplikasyonları önlemek için eser element seviyelerinin regülasyonu önemlidir. Bu konuda yapılan çalışmalar farklı sonuçlar göstermektedir. HD tedavisiyle çeşitli eser element inbalansları oluşmaktadır.

Bizim çalışmamızda HD sürelerine göre gruplara ayrılmış KBY'li hastalarda plazma Zn, Cu ve Mg eser elementlerinin düzeyleri kontrol grubu ile karşılaştırıldı. Gruplar arasında ve kontrol grubuna göre istatistiksel olarak anlamlı bir sonuç bulunamadı. Buna rağmen bizim sonuçlarımızla paralellik gösteren bulgularda mevcuttur.

Yılmaz ve ark. HD sürelerine göre 9 aydan daha kısa ve daha uzun süre HD'e girenler olarak gruplara ayırdıkları KBY hastalarının serum Zn ve Cu düzeylerini ölçtükleri çalışmalarında sürenin Zn ve Cu düzeyini etkilediği konusunda istatistiksel olarak anlamlı bir sonuç bulamamışlardır (2).

Bu konuda Kaminska ve ark. (137) yaptıkları bir çalışmada, 53 HD hastasını diyaliz sürelerine göre üç gruba ayırıp her grubun serum Zn ve Cu değerlerini ayrı ayrı tespit etmişler. Her üç grubu birbirleri ile ayrı ayrı karşılaştırmışlar ve sonuçta serum Zn ve Cu düzeylerinin, kısa ve uzun süreli HD hastalarında aynı olduğunu, arada fark olmadığını tespit etmişlerdir. Bizim sonuçlarımız bu çalışmaların sonuçları ile uyumludur.

Ongajooth ve ark. (138) 54 KBY hastasını serum kreatinin değerlerine göre dört gruba ayırarak yaptıkları çalışmada, hastaların plazma Zn düzeylerini, kontrollerle kıyaslandıklarında KBY'nin erken evrelerinde hastaların plazma Zn değerlerini belirgin olarak düşük bulunmuşlar, Cu düzeylerini ise normal sınırlarda saptamışlardır.

Genellikle HD hastalarında serum Mg konsantrasyonunun arttığı rapor edilmiştir. Çünkü böbrekten Mg atılımı azalmaktadır. Miura ve ark. (139) 24 saatlik Ccr (serum kreatinin) azalması ile idrar Mg atılımının azalması arasında anlamlı bir korelasyon bulmuşlardır. Miura ve ark. (140) bir başka çalışmalarında KBY ve HD hastaları ile sağlıklı kontrol grubunun serum eser element değişimlerini PIXE analizi ile incelemişler ve HD hastalarının örneklerini HD öncesi almışlardır. HD hastalarının serum Mg ve Cu değerleri kontrol grubu ile kıyaslandığında istatistiksel

fark bulamamışlardır. Zn değerlerini ise HD hastalarında kontrol grubuna göre daha düşük bulmuşlardır.

Krachler ve ark. (3) tarafından yapılan, başlangıçta ve 6 ay süre sonunda plazma elemental kompozisyonundaki değişimlerin incelendiği çalışmada, başlangıç ve 6 aylık periyot süresince Mg ortalamasında bir azalma gözlenmiş. Yine aynı çalışmada plazma Cu değerlerinde diyaliz öncesi ve sonrası arasında anlamlı bir artış elde edilmiştir. Aynı artış 6 hastanın 6 ay sonundaki verilerinde de gözlenmiştir. 6 ay sonraki artmış plazma Cu konsantrasyonu bu elementin plazmada biriktiğini göstermektedir. Bununla birlikte bütün plazma Cu konsantrasyonları normal referans aralığında (600-1,370 µg/L) kalmıştır. HD süresince plazma Zn miktarında anlamlı bir artış bulunmuş.

HD hastalarında anormal eser element kaynakları (Al hariç) bilinmemektedir, çevresel faktörler, diyet ve yaşlanma bu hastalardaki eser element düzeyine katkıda bulunabilir (141).

Bizim HD grubumuzla kontrol grubumuzun plazma eser element düzeyleri arasında istatistiksel bir anlamlılık olamamasını benzer bölgesel değişimlere ve diyet alışkanlıklarına sahip hasta ve kontrol grubu oluşturmamıza bağlayabiliriz. Ayrıca toprak ve suyun çevresel kontaminasyonu da eser element düzeylerini etkilenmektedir.

Fizyolojik şartlarda insan vücudunda oluşan ROS ile antioksidan defans bir denge halindedir. Yoğun ROS üretimi ya da antioksidan defansın azalması, biyomoleküllerde yapısal ve fonksiyonel modifikasyonlara yol açarak oksidatif strese neden olur. Kronik böbrek yetmezliği de sebep-sonuç ilişkisi bilinmeyen oksidatif stres ile seyreden klinik tablolardan birisidir. SDBY hastalarının kaçınılmaz tedavilerinden birisi olan HD de oksidatif stresi arttırıcı etki göstermektedir (77,142). HD esnasında ortaya çıkan serbest oksijen radikallerinin en önemli kaynağı kullanılan membranlar ve diyalizat sıvılarının aktive ettiği polimorfonükleer lenfositlerdir (PMNL) (143,144). PMNL'in aktive olması ile ortaya çıkan solunum patlamasında rol alan nikotinamid adenin dinükleotid fosfat-oksidad (NADPH oksidad), SOD, nitrik okit sentaz (NOS) ve MPO gibi enzimler $O_2^{\cdot-}$, H_2O_2 , NO ve HOCl gibi reaktif ürünlerin ortaya çıkmasına yol açar. Fagositlerden kaynaklanan bu oksidanların yanı sıra, kullanılan membran ve diyalizat sıvıları alternatif komplemen

yolunun aktivasyonu sağlayarak hücre hasarının ilerlemesine yol açmaktadır (145,146). Diyaliz esnasında kullanılan biyoinkompatibl membranlar ve kontamine diyalizat sıvıları interlökin IL-1, IL-6 ve TNF- α gibi proinflamatuvar sitokinlerin salınmasına yol açmaktadır (147,148). Sitokinlerin uyarısı ile aktive olan PMNL'den kaynaklanan ROS, sitokinlerin transkripsiyon faktörü olan nükleer faktör kappa B'yi (NF- κ B) aktive ederek, sitokinler ve ROS arasında kısır bir döngünün oluşmasına yol açar (149).

KBY hastalarında, fizyolojik antioksidanlarda kalitatif ve kantitatif değişiklikler nedeni ile oksidan strese maruz kalım riski yüksektir. Bu durum, ROS'un üretiminde artış veya uzaklaştırılmasında azalma ile daha da komplike olur. Bu olay dizileri, ROS ve son ürünlerinden kaynaklanan aşırı doku hasarı ile sonuçlanır.

Bizim çalışmamızda HD sürelerine göre gruplara ayrılmış KBY hastalarında plazma MDA, karbonil, SH düzeyleri ve eritrosit SOD enzim aktivitesi kontrol grupları ile karşılaştırıldı.

Oksidatif stresi belirlemede, lipid oksidasyonunu yansıtan MDA ölçümleri, sıklıkla yapılmaktadır. Literatürde HD tedavisi alan KBY hastalarında plazma MDA seviyelerinin yükseldiği bildirilmektedir (151,152). Bu çalışmada da HD hastalarında plazma MDA değerleri, literatürle uyumlu olacak şekilde yüksek bulunmuştur.

Çalışmamızda, plazma MDA düzeylerinin HD tedavi süresi uzadıkça daha fazla arttığı gözlemlendi. Grup III ve grup IV hastalarının MDA düzeyleri hem grup I hastalarından hem de grup II hastalarında anlamlı olarak artmış ve kontrol grubu ile kıyaslandığında tüm hasta gruplarının MDA düzeyleri anlamlı olarak yüksek bulunmuştur.

HD tedavisi ile artan ROS, lipid yapıların oksidasyonuna yol açarak, son ürünlerinden olan MDA ve 4-HNE plazma düzeyinin artmasına neden olur. Bu aldehid yapılar proteinler için oldukça reaktif olup ileri lipid peroksidasyon ürünleri (ALE), MDA-lizin ve HNE-protein ürünlerinin oluşumuna neden olurlar (77). Araşidonik asidin peroksidasyonu sonucu ise F2 izoprostanlar (F2IsoPs) adı verilen prostaglandin F2 benzeri bileşikler oluşur. Yapılan çalışmalar kronik HD tedavisi alan hastaların plazma F2IsoPs düzeylerinin sağlıklı kişilerden 2-4 kat daha yüksek olduğunu ortaya koymuştur (150,153).

Lipid peroksidasyonunun ana reaksiyon ürünü MDA'in serum konsantrasyonunun ve eritrosit MDA içeriğinin artması (154,155), üremik serumun antioksidatif aktivitesinin azalması (156), vitamin E uygulananı ile intradiyalitik hemolizin azalması (103) kronik HD hastalarında antioksidatif homeostazis değişikliklerini gösteren bulgulardır.

MDA membran komponentlerinin çapraz bağlanma ve polimerizasyonuna neden olur. Bu da defermasyon, iyon transportu, enzim aktivitesi ve hücre yüzey bileşenlerinin agregasyonu gibi intrinsik membran özelliklerini değiştirebilir. Bu etkiler MDA'nın niçin mutajenik, genotoksik ve karsijonik olduğunu açıklar. Ayrıca MDA, MDA-Asetaldehid ve MDA-protein yapılarına karşı oluşan antikorlar otoimmün bir hasara neden olabilirler (157)

Diaz ve ark. (158), plazma MDA ölçümünün, plazma ve eritrositlerde lipid peroksidasyonunun kümülatif son ürünün indirek bir markırı olduğunu ileri sürmüşlerdir. Toberek ve ark. (159), her HD seansından sonra yüksek düzeyde lipid peroksidasyonu ve düşük SOD düzeyleri göstermişlerdir. Zima ve ark. (160) HD'in, lipid peroksidasyonunun yoğunlaşması ile ilişkili olduğunu saptamışlardır.

Menevşe ve ark. (161) HD hastaları üzerinde yaptıkları çalışmada HD öncesi hastalarında serum MDA düzeyini kontrol grubuna göre anlamlı olarak yüksek bulmuşlardır. Chugh ve ark. (162) KBY olan HD hastalarında HD öncesi ve sonrası oksidatif stres gelişimini araştırmışlar ve onlarda HD işleminin plazma MDA düzeyini arttırdığını göstermişlerdir. Köken ve ark. (163) yaptıkları bir çalışmada HD tedavi süresinin artışına paralel olarak oksidan stresin arttığı, antioksidan kapasitenin azaldığını göstermişlerdir. HD sürelerine göre 6 gruba ayırdıkları hastaların MDA düzeylerinin HD süresi ile basamak basamak arttığını gözlemlemişlerdir.

Sonuç olarak HD membranında nötrofil ve kompleman sisteminin aktivasyonu, antikoagulasyon için kullanılan heparinin lipoprotein lipaz enzimini aktive etmesi ve serbest yağ asitlerini arttırması lipid peroksidasyonuna ve oksidan strese yol açar. Aynı zamanda eser elementlerin diyaliz sıvısındaki konsantrasyon farklılıkları nedeniyle kaybedilmesi, diyalizatla vücut ısısı arasındaki ısı farklılığı sonucu oluşan termal hasar ve diyalizatta bulunan kloraminin sitotoksik etkisiyle de lipid peroksidasyonu ve göstergesi olan MDA artabilir (72).

Artan oksidatif stres lipid ve karbohidrat yapıların yanı sıra protein yapılarında da oksidasyona sebep olmaktadır. Yapılan son çalışmalar oksidatif stresin nonenzimatik olarak geri dönüşümsüz protein modifikasyonlarına yol açtığını göstermiştir (164). Bunun yanı sıra karbohidrat ve lipid yapıların oksidasyonu sonucu ortaya çıkan reaktif karbonil bileşikleri (RCOs) de protein modifikasyonlarına yol açmaktadır (77). Protein karbonil içeriği, protein oksidasyonunun bir ürünü olup üremik hastalarda arttığı gösterilmiştir.

Protein oksidasyonu, proteinlerin reaktif oksijen türevleri veya oksidatif stres ürünleri ile kovalent modifikasyonu sonucu meydana gelir (166). Protein oksidasyonunun biyokimyasal sonuçları enzim aktivitesindeki azalma, protein fonksiyonlarının kaybı, proteaz inhibitör aktivitenin kaybı, protein agregasyonu, proteolize artmış/azalmış yatkınlık, reseptör aracılı endositozun bozulması, gen transkripsiyonundaki değişimler, immünojen aktivitedeki artış olarak sıralanabilir (141,142). Reaktif türevler tarafından proteinlerin oksidatif modifikasyonu, bir dizi bozukluk ve hastalığın etyolojisi ile ilerlemesinde rol oynar (169).

Çalışmamızda değerlendirdiğimiz bir diğer parametre plazma protein karbonil düzeyleridir. Protein karbonil düzeyleri, HD ve KBY'nin oksidatif stres oluşumuna sebep oluşturması nedeniyle yüksek bulunması beklenirken kontrol grubuna göre hasta grupları değerleri arasında istatistiksel bir anlamlılık bulunamamıştır.

Köken ve ark. (170) HD hastaları üzerinde yaptıkları çalışmada, protein oksidasyonunun bir göstergesi olan karbonillerin hemodiyaliz ile atılmadığı ve HD süresiyle paralel olarak arttığını gözlenmiştir (163). Araştırmaların büyük bir çoğunluğu HD hastalarında artan protein oksidasyon ürünlerinin kötü etkilerinden bahsederken Schwedler ve ark. (171) protein oksidasyon ürünleri ile mortalite arasında negatif bir korelasyon göstererek yararlı etkisi olabileceğini ileri sürmüştür. Artmış protein karbonil içeriğinin mekanizması Miyata ve ark. (113) tarafından iki şekilde açıklanmaktadır: Birincisi oksidatif strese bağlı olarak RCO'nin oluşumunun artması ikincisi ise RCO'ın detoksifikasyonunun azalmasıdır. HD sonrası protein karbonil içeriğinin değişmediğini gösteren çalışmalar da mevcuttur. Bu da bize hemodiyaliz ile karbonillerin plazmadan uzaklaştırılmadığını ve hemodiyaliz işleminin protein oksidasyonuna yol açmadığını göstermektedir. Zoccali ve ark. (172) uzun süre diyalize giren üremik hastaların geç komplikasyonlarından olan

amiloidozun ve kardiyovasküler hastalıkların muhtemel oluşum mekanizması olarak bu oksidasyon ürünlerinin birikmesini öne sürmektedirler.

Dursun ve ark. (173) HD hastalarında ve prediyalitik üremik hastalarda protein karbonil gruplarının konsantrasyonunu kontrol grubuna göre anlamlı olarak yüksek bulmuşlardır.

Himmelfarb ve ark. (115) in vitro deneylerinde plazma tiyol gruplarının HOCl oksidasyonunu ve artmış plazma karbonil oluşumunu göstermişlerdir. İn vivo olarak plazma serbest tiyol grupları ve karbonil düzeylerinde sağlıklı gönüllülerle KBY ve HD hastaları arasında anlamlı farklılıklar bulmuşlardır. Protein karbonil düzeylerinin HD hastalarında en yüksek değere sahip olduğunu gözlemlemişlerdir.

Büyük bir kısmını enzimlerin oluşturduğu intraselüler antioksidanlardan farklı olarak, plazma gibi ekstraselüler ortamlarda bulunan başlıca antioksidanlar, ürik asit, proteinler, tiyoller ve vitaminlerdir (174,84). Bu nedenle proteinlerin yanı sıra, sistein ve glutatyon gibi serbest tiyol grubu içeren bileşikler de, üremi ve hemodiyalizin prooksidan etki gösterdiği başlıca hedefler arasında kabul edilmektedir. Literatürde HD hastalarında plazma tiyol düzeylerinin HD öncesi azaldığı bildirilmektedir (152, 115).

Bizim çalışmamızda kontrol grubu ile kıyaslandığında SH düzeyleri tüm hasta gruplarında anlamlı olarak düşük (tüm gruplarda $p < 0.001$) bulunmuştur. Gruplar arasında SH düzeyleri istatistiksel olarak anlamlı bir fark oluşturmamıştır. Bulgularımız literatür ile uyum göstermektedir.

Mimic-Oka ve ark. (152), renal yetmezlik derecesine göre hafif, orta ve ileri KBY olarak gruplandırılan tüm hastalarda, renal yetmezliğin derecesinden bağımsız olarak, total plazma tiyol seviyelerini normalden düşük bulmuşlar ve bu düşüşü lipid peroksid radikallerinin ve MDA gibi yıkım ürünlerinin birikimi sonucu proteinlerin oksidasyonuna bağlamışlardır. Hatta Himmelfarb ve ark. (115), bu durumu “tiyol stres” olarak adlandırmışlardır. Ayrıca HD tedavisi alan ve almayan KBY hastalarında, proteine bağlı olmayan tiyol seviyeleri (175) ve HD hastalarında redükte/okside sistein oranı (176) da düşük bulunmuştur.

Sunulan çalışmada da, literatür bulgularını destekler şekilde HD hastalarında kontrol grubuna göre, plazma total tiyol seviyeleri daha düşük bulunmuştur. Total

tiyol seviyelerindeki azalma, oksidatif stresle ilişkili üremi şartlarında üretilen oksidanlara karşı, tiyolün tüketiliyor olmasına bağlanabilir.

Normal kişilerde antioksidan savunma sistemi serbest radikallerin düşük steady-state konsantrasyonlarında kalmalarını sağlar. Bu savunma sistemi organizmada oksidan stresin arttığı bazı klinik durumlarda da aktivitesini artırarak koruyucu etkinliğini sürdürmeye çalışır. Genel olarak SOD enzim sistemi, antagonist olmaktan çok, organizmayı serbest radikal hasarına karşı koruyucu bir sistemdir. (177). Metabolik değişiklikler nedeniyle oluşan antioksidan savunma zaafı bütün sistemi etkileyecektir. Bunun sonucu olarak da özellikle poliansatüre yağ asidlerine zengin biyolojik sistemlerin peroksidasyonu kaçınılmaz olacaktır (178). Hemodiyaliz sırasında bakır, çinko, selenyum gibi eser elementlerin kaybı ve üremik toksinlerin enzim inhibisyonu yapması neticesinde SOD ve GPx enzim aktivitelerinin azalabileceği, bunun tersine üremik toksinlerin HD sırasında glikoz-6-fosfat dehidrogenaz gibi antioksidan enzimlerin aktivitelerini artabileceği bildirilmektedir (179,180). HD hastalarında bazı antioksidanların normal veya hatta normalden yüksek bulunmasına rağmen, lipid peroksidasyonun artmış olmasının, sağlıklı kişilere göre antioksidan tüketiminin HD hastalarında fazla olmasına bağlı olabileceği bildirilmektedir (181).

HD' in antioksidan sisteme ait enzimler üzerine etkili olduğunu gösteren pek çok çalışma bulunmaktadır. Ancak, oksidasyonun doğası ve önemi tartışmalıdır. Yapılan çalışmalarda üremik hastaların antioksidan rezervinin, sağlıklı insanlarınkinden önemli miktarda düşük olduğu ileri sürülmektedir (182). SAPD ve HD hastalarında yapılan bir çalışmada SOD, GPx ve CAT aktiviteleri kontrol grubuna göre daha düşük bulunmuştur. Çeşitli çalışmalar KBY'li hastaların eritrositlerinde enzimatik antioksidan savunma mekanizmalarının baskılanmış olduğunu düşündürmektedir (77, 183, 184). Eritrositlerin antioksidan savunma mekanizmalarındaki azalma, eritrositin membran lipid yapısında peroksidasyona neden olan en önemli mekanizmalardan biridir. Bu durum, hemolize yol açar ve KBY'li hastalardaki aneminin sebeplerinden biridir (185).

Yaptığımız çalışmada eritrosit SOD enzim aktivitesini kontrol grubu ile kıyaslandığında tüm hasta gruplarında anlamlı olarak düşük bulduk, fakat grup içi SOD aktiviteleri anlamlı bir fark oluşturmadı.

Kaya ve ark. (186) HD'e giren KBY hastaları üzerinde yaptıkları bir çalışma HD öncesi eritrosit SOD aktivitesini kontrol grubuna göre anlamlı olarak düşük bulmuşlardır. Matkovics ve ark (187), SOD ve CAT aktivitesinin diyaliz öncesi düşük iken diyaliz sonrası normale döndüğünü gözlemlemişlerdir. Shainkin-Kestenbaum ve ark (188), HD hastalarında eritrosit SOD aktivitesinin normal kontrollere göre düşük olduğunu göstermişlerdir. SOD aktivitesi Cu ve Zn'ya bağımlıdır. Kronik HD hastalarında her iki iyonun konsantrasyonlarında azalmanın, enzim aktivitesini etkileyebileceği bildirilmiştir (72).

Richard ve ark. (72) tarafından yapılan çalışmada düşük plazma çinko ve bakır seviyesi ile eritrosit SOD aktiviteleri arasında da korelasyon saptanmıştır. HD sürecinde antioksidan aktivitenin azalması peroksidatif zararın artmasına neden olabilir. Al artışının da SOD'un aktivitesini inhibe ettiği gösterilmiştir (189).

KBY'li hastaların eritrositlerinde enzim aktivitesinin niçin düşük olduğu henüz açıklık kazanmamıştır. Bundan sorumlu pek çok faktör olabilir. Diyaliz esnasında oluşan biyoaktif ürünler, birçok üremik metabolit, heksozaminofosfat yolunun inhibisyonuna bağlı oksidatif stres ve oksidatif stres nedeniyle azalmış ATP/ADP oranı gibi durumların hepsi, eritrositlerde artmış radikal üretimine neden olabilir. Aynı şekilde üre ve bazı ilaçların metabolitleri, diyaliz esnasında Al ve Si gibi bir takım toksik eser elementlere maruz kalma veya Se ve Zn gibi antioksidan enzimlerin aktivasyonunda rol alan bazı eser elementlerin eksikliği, henüz bilinmeyen bir takım başka faktörlerle beraber, KBY'li hastaların eritrositlerinde SOD, GPx ve CAT enzim aktivitesinin azalmasına sebebiyet verebilmektedir. Tüm bu değişiklikler, O_2^- , H_2O_2 ve OH^- radikallerinin birikmesi nedeniyle hücresel yapı üzerine zararlı etkiler yapabilmektedir (190).

Çalışmamızda elde ettiğimiz sonuçlara göre HD tedavisi antioksidan gücü azaltırken oksidatif hasarı da arttırmıştır. Bu nedenle oksidatif stres kaynaklarını en aza indirmek ve diğer yandan da antioksidan kapasiteyi arttırmak yararlı olabilir. Ayrıca HD hastalarının plazma eser element değişimleri her zaman klinik bir anormalite göstermese de HD hastalarında bazı komplikasyonları engellemek için eser elementlerin seviyelerinin regülasyonu önem kazanmalıdır.

6. SONUÇ

Sonuç olarak, KBY olan HD tedavisi alan hastalarda HD sürelerine göre lipid peroksidasyonu belirgin bir şekilde artmış, protein oksidasyonu göstergesi olan karbonil düzeyleri değişmemiştir. HD tedavisi antioksidan bir belirteç olan SOD'un aktivitesinde düşüşe yol açarak oksidatif hasarın artmasına katkıda bulunmuştur. Plazmanın önemli antioksidanı olan –SH düzeyleri HD tedavisi ile düşmekle birlikte HD sürelerine göre değişiklik göstermemiştir. KBY ve HD serbest radikal oluşumunu tetikleyip antioksidan defans sisteminde hasara yol açarak oksidan-antioksidan dengeyi etkilemektedir. KBY hastalarında HD tedavisine, kullanılan ilaçlara ve diyet kısıtlamalarına bağlı olarak çeşitli eser element değişimleri görülebilmektedir. Fakat çalışmamızda HD süresince kullanılan suyun kalitesi ile direkt ilişkili olan eser elementlerden Cu, Mg ve Zn düzeyleri HD tedavisi ile değişiklik göstermemiştir

Bu bulgular, HD tedavi süresinin uzamasının oksidatif hasarın artmasına yol açarken, eser elementlerin konsantrasyonunu etkilemediğini göstermektedir.

KAYNAKLAR

1. Steiner M., Appen von K., Klinkmann H., Ernst B. (1992) Superoxide dismutase activity and lipid peroxidation products in patients with chronic renal failure on maintenance haemodialysis. *Nephrol Dial Transplant.* **7**, 368-369.
2. Yılmaz E., Kiraz M., Kara İ.H. (2000) Hemodiyaliz hastalarında serum çinko ve bakır düzeylerinin incelenmesi. *Türk Nef. Diy. ve Tranplant. Der.* 79-83
3. Krachler M., Wirnsberger G. H., (2000) Long-term changes of plasma trace element concentrations in chronic hemodialysis patients. *Blood Purif.* **18**, 138-143
4. Vanholder R., Cornelis R., Dhondt A., Lamerie N. (2002) The role of trace elements in ureamic toxicity. *Nephrol. Dial. Transplant.* **17** [Suppl 2], 2-8
5. Gerardi G., Usberti M., Martini G., Albertini A., (2002) Sugherini L., Pompella A., Di LD., Plasma total antioxidant capacity in hemodialyzed patients and its relationships to other biomarkers of oxidative stress and lipid peroxidation. *Clin Chem Lab Med.* **40(2)**,104-110
6. United States Renal Data System Annual Data Report. (1996) *American Journal of Kidney Diseases*; **28** (Suppl 2): S1-165.
7. Posthuma N, Ter Wee PM, Donker AJM, et al. (2000) Assessment of the effectiveness, and biocompatibility of icodextrin in automated peritoneal dialysis. *Perit Dial Int* **20**, 20 (suppl.2):106-113.
8. Ereğ E. (Ed) (2005) *Ereğ Nefroloji. (1. baskı)*, Nobel Tıp Kitabevi, İstanbul
9. U.S. Renal Data System. USRDS 2001 Annual Data Report. (2001) The National Institutes of Health, National Institutes of Diabetes and Digestive and Kidney Diseases. *Bethesda, MD:2001*.
10. Levy J., Morgan J., Brown E. (2002) Oxford diyaliz el kitabı. Nobel Tıp Kitapevleri 74-76.
11. Bloembergen W.E., Stannard D.C., Port F.K. et al. (1996) Relationship of dose of Hemodialysis and cause-specific mortality. *Kidney Int* **50**, 557-565

12. Escbach J.W., Egrie J.C., Downing M.R., Browne J.K., Adamson J.W. (1987) Correction of anemia of end-stage renal disease with recombinant human erythropoietin. *N Engl J Med* **316**, 73-78
13. Daugirdas T.J., Todd S. (Eds) *Diyaliz El Kitabı (2. Baskı)* İstanbul, Nobel Tıp Kitapevi
14. Milne B. D. (Ed) (2005) Eser Elementler (1. baskı). In: Burtis C.A., Ashwood E.R. (Eds) *Tietz Klinik Kimyada Temel İlkeler* Palme Yayıncılık, Ankara.
15. Underwood E.J. (Ed) (1971) *Trace Element in Human and Animal Nutrition.* (3rd), Academic Pres., New York
16. Arcasoy A. (2002) Çinko ve çinko eksikliği. *Ankara Talasemi Derneği Yayınları* 2. Baskı,1-23.
17. Rostan E.F., DeBuys H.V., Madey D.L., et al. (2002) Evidence supporting zinc as an important antioxidant for skin. *Int J of Dermatol* **4**, 606-11.
18. Onosaka S., Tetsuchikawahara N., Mın K., (2002) Paradigm Shift in Zinc: Metal Pathology. *Tohoku J Exp Med* **196**, 1-7.
19. Harris E.D. (2002) Cellular transporters for zinc. *Nutr Rev* **60**, 121-24.
20. Sato M., Kondoh M., (2002) Recent Studies on Metallothionein: Protection Against Toxicity of Heavy Metals and Oxygen Free Radicals. *Tohoku J Exp Med* **96**, 9-22.
21. Kury S., Devilder M-C., Herve A-L., et al. (2001) Expression pattern, genomic structure and evaluation of the human SLC30A4 gene as a candidate for acrodermatitis enteropathica. *Hum Genet* **109**, 178-85.
22. Kury S., Dreno B., Bezieau S., et al. (2002) Identification of SLC39A4, a gene involved in acrodermatitis enteropathica. *Nat Gene* **31**, 239-40.
23. Wang K., Zhou B., Kuo Y.M., et al. (2002) A novel member of a zinc transporter family is defective in acrodermatitis enteropathica. *Am J Hum Genet* **71**, 66-73.
24. Favier A. Is zinc a cellular mediator in the regulation of apoptosis? In: Ph.Collery, P.Brätter, V.Negretti de Brälter, L.Khassanova, J.C.Etienne, John Libbey eds. (1998) *Metal Ions in Biology and Medicine* **5**, 164-167.
25. Saner G. (Ed) (2002) *Mikroelementler (Çinko) (1. Cilt, 3. Baskı)* . Neyzi O., Ertuğrul T. (Eds), Pediatri, Nobel Tıp Kitabevleri, İstanbul, 174-75.

26. Velie E.M., Block G.S., Gary M.S., et al. (1999) Maternal Supplemental and Dietary Zinc Intake and the Occurrence of Neural Tube Defects in California. *Am J Epidemiol* **150**, 605-16.
27. Cole A.C., (2002) Zinc deficient rats are insensitive to glucoprivation caused by 2-deoxy-D-glucose. *Nutr Neurosci* **5**, 59-64.
28. Simmer K., Iles C.A., James C. Et al. (1987) Are iron-folate supplements harmful? *Am J Clin Nutr*, **45**, 122-125.
29. Akar N., Çavdar A.O., Arcasoy A., (1988) High incidence of neural tube defects in Bursa, Turkey. *Pediatric Perinatal Epidemiology* **2**, 89-92.
30. Wang F.D., (2001) Maternal zinc deficiency impairs brain β -etsin expression in prenatal and postnatal mice. *Cells Res* **11**, 135-41
31. Giralt M., Molinero A., Carrasco J., et al. (2000) Effect of dietary zinc deficiency on brain methallothionein-I and III mRNA levels during stres and inflammation. *Neurochem Int* **36**, 555-62.
32. Blanchard R.K., (2000) Regulation of intestinal gene expression by dietary zinc:induction of uroguanylin in mRNA by zinc deficiency. *J Nutr May* **130** (5S), 1393-98.
33. Tate D.J., Miceli Jr M.V., Newsome D.A., (2002) Expression of metallothionein isoforms in human chorioretinal complex. *Curr Eye Res* **24**, 12-25.
34. Hennig B., (1999) Antioxidant-like properties of zinc in activated endothelial cells. *J Am Coll Nutr* **18**, 152-58.
35. Cardoso S.V., Barbosa H.M., Candellori I.M., et al. (2002) Prognostic impact of metallothionein on oral squamous cell carcinoma. *Virchows Arch* **441**, 174-78.
36. Costello L.C., Liu Y., Zou J., et al. (1999) Evidence for a zinc uptake transporter in human prostate cancer cells which is regulated by prolactin and testosterone. *J Biol Chem* **274**, 17499-504.
37. Jacob S.T., Majumder S., Ghoshal K., (2002) Supression of metallothionein-I/II expression and its probable molecular mechanisms. *Environ Health Perspect* **110**, (5S): 827-30.

38. Saga Y., Hashimoto H., Yachiku S., et al. (2002) Immunohistochemical expression of metallothionein in human bladder cancer: correlation with histopathological parameters and patient survival. *J Urol* **168**, 2227-31.
39. Murray K.R., Granner K.D., Mayes A.P., Rodwell W.V. (Eds) (1996) *Harper'in Biyokimyası* (24. Baskı) İstanbul, Barış Kitapevi
40. Halliwell B., Gutteridge J.M.C., (1984) Oxygen toxicity oxygen radicals transition metals and disease. *Biochem J.* **219**, 1-14.
41. Hochstein P, Kumar KS, Forman SJ. (1980) Lipid Peroxidation and the cytotoxicity of copper. *Ann NY Acad Sci.* **355**: 240-248.
42. Britton R.S., (1996) Metal induced hepatotoxicity. *Semin Liver Dis.* **16**, 3-12.
43. Gaetke L.M., Chow C.K., (2003) Copper toxicity, oxidative stress and antioxidant nutrients. *Toxicology.* **189**, 147- 163.
44. Neve J., Leclercq N. (1991) Factors affecting determinations of manganese in serum by atomic absorption spectrometry. *Clin Chem* **37**, 723-728.
45. Milne D.B. (1994) Assessment of copper nutritional status. *Clin Chem* **40**, 1479-1484.
46. American Medical Association (1979) Guidelines for essential trace element preparations for parenteral use. *JAMA*, **241**, 2051-2054
47. Onat T., Emerk K., Sözmén E., (Eds) (2002) *İnsan Biyokimyası (1. baskı)*, Palme Yayıncılık, Ankara
48. Vanholder R., Cornelis R., Dhondt A., Ringoir S., (1996) Trace element metabolism in renal disease. In: Kopple J., Massry S.G., (Eds). *Nutritional Management of Renal Disease*, Williams and Wilkins, Baltimore
49. Granodillo V.A., Tahan J.E., Salgado O., et al. (1995) The influence of the blood levels of lead, aluminum and vanadium upon the arterial hypertension. *Clin. Chim. Acta.* **233**, 47-89
50. Ramos O., Carrizales L., Yanez L., et al (1995) Arsenic increased lipid peroxidation in rat tissues by a mechanism independent of glutathione levels. *Environ Health Perspect* **103**, (Suppl 1), 85-88
51. Yiin S.J., Chern C.L., Sheu J.Y., Lin T.H., (2000) Cadmium-induced liver, heart and spleen lipid peroxidation in rats and protection by selenium. *Bio. Trace Elem. Res.* **78**, 219-230

52. Salonen J.T., Nyyssonen K., Korpela H., Tuomilehto J., Sepponen R., Salonen R., (1992) High stored iron levels are associated with excess risk of myocardial infarction in eastern Finnish men. *Circulation* **86**, 803-811
53. Klevay L.M., (2000) Cardiovascular disease from copper deficiency: a history. *J. Nutr.* **130**, 489-492
54. Kramer H.J., Gonick H.C., Lu E., (1986) In vitro inhibition of Na-K-ATPase by trace metals: relation to renal and cardiovascular damage. *Nephron* **44**, 329-336
55. Boscolo P., Carmignani M., Volpe A.R., et al (1994) Renal toxicity and arterial hypertension in rats chronically exposed to vanadate. *Occup Environ Med* **51**, 500-503
56. Richard M.J., Ducros V., Foret M., et al (1993) Reversal of selenium and zinc deficiencies in chronic hemodialysis patients by intravenous sodium selenite and zinc gluconate supplementation. Time-course lipid peroxidation decrease. *Biol. Trace Elem. Res.* **39**, 149-159
57. Bucher M., Sandner P., Wolf K., Kurtz A., (1996) Cobalt but not hypoxia stimulates PDGF gene expression in rats. *Am. J. Physiol* **271**, 451-457
58. Pershagen S.K., Lins L.E., (1983) The role of trace elements in uremic heart failure. *Nephron* **34**, 93-98
59. Pershagen G., Hast R., Lins L.F., Pehrsson K., (1982) Increased arsenic concentration in the bone marrow in chronic failure—a contributor to anemia? *Nephron* **30**, 250-252
60. Donnelly S.M., Smith E.K., (1990) The role of aluminum in the functional iron deficiency of patients treated with erythropoietin: case report of clinical characteristics and response to treatment. *Am. J. Kidney Dis.* **16**, 487-490
61. Jain S.K., Abreo K., Duett J., Sella M.L., (1995) Lipofuscin products, lipid peroxides and aluminum accumulation in red blood cells of hemodialyzed patients. *Am. J. Nephrol* **15**, 306-311
62. Tamura H., Hirose S., Watanabe O., et al (1994) Anemia and neutropenia due to copper deficiency in enteral nutrition. *J. Parenter. Enteral Nutr.* **18**, 185-189

63. Wasa M., Satani M., Tanano H., Nezu R., Takagi Y., Okada A., (1994) Copper deficiency with pancytopenia during total parenteral nutrition. *J. Parenter. Enteral Nutr.* **18**, 190-192
64. Hosokawa S., Yoshida O., (1993) Serum vanadium levels in chronic hemodialysis patients. *Nephron* **64**, 388-394
65. D'Haese P.C., Scrhooten I., Goodman W.G., et al (2000) Increased bone strontium levels in hemodialysis patients with osteomalacia. *Kidney Int.* **57**, 1107-1114
66. Mahoney C.A., Arieff A.I., (1982) Uremic encephalopathies: clinical, biochemical and experimental features. *Am J Kidney Dis.* **2**, 324-336
67. Holtkamp W., Brodersen H.P., Stollberg T., Thiery J., Falkner C., (1993) Zinc supplementation stimulates tetanus antibody formation and soluble interleukin- 2 receptor levels in chronic hemodialysis patients. *Clin. Invest.* **71**, 537-541
68. Bonomini M., Albertazzi A., (1995) Selenium in uremia. *Artif. Organs.* **19**, 443-448
69. Boelaert J.R., Daneels R.F., Schurgers M.L., Matthys E.G., Gords B.Z., Van Landuyt H.W., (1990) Iron overload in haemodialysis patients increases the risk of bacteraemia: a prospective study. *Nephrol Dial Transplant* **5**, 130-134
70. Boelaert J.R., Cantinieaux B.F., Haniga C.F., Fondu P.G., (1990) Recombinant erythropoietin reverse polymorphonuclear granulocyte dysfunction in iron overloaded dialysis patients. *Nephrol Dial Transplant* **5**, 504-517
71. Emenaker N.J., Disilvestro R.A., Nahman M.S., Percival S., (1996) Copper-related blood indexes in kidney dialysis patients. *Am. J. Clin. Nutr.* **64**, 757-760
72. Richard M., Arnaud J., Jurkovitz C. Et al. (1991) Trace elements and lipid peroxidation abnormalities in patients with chronic renal failure. *Nephron* **57**, 10-15.
73. Prasad G.V., Rossi N.F., (1995) Arsenic intoxication associated with tubulointerstitial nephritis. *Am J. Kidney Dis* **26**, 373-376

74. Fowler W. A. (1993) Mechanisms of kidney cell injury from metals. *Environ Health Perspect* **100**, 57-63
75. Staessen J.A., Lauwerys R.R., Buchet J.P., et al (1996) Impairment of renal function with increasing blood lead concentrations in general population. The Cadmibel Study Group. *N. Engl. J. Med* **327**, 151-156
76. Halliwell B., et al. (1992) Free radicals, antioxidants, and human disease: where are we now? *J Lab Clin Med* **119**, 598-620
77. Loughrey C.M., Young I.S., Lightbody J.H., et al. (1994) Oxidative stress in haemodialysis. *Q J Med*, **87**, 679-683.
78. Akkuş İ. (1995) Serbest Radikaller ve Fizyopatolojik Etkileri, 1. Baskı, Mimoza Yayınları, Konya.
79. Halliwell B., Gutteridge J.M.C. (2001) Free Radicals in Biology and Medicine, Third Edition, *Oxford Science Publications*, 22-24.
80. Babior B.M. (2000) Phagocytes and oxidative stress. *The American Journal of Medicine* **109(1)**, 33-44.
81. Bast A., Haenen R.M., Doelman J.A. (1991) Oxidant and antioxidant: state of the art. *Am J Med* **91**, 3-13
82. Stocker R., (1994) Lipoprotein oxidation: mechanistic aspects, methodological approaches and clinical relevance. *Curr Opin Lipidol* 1994;5:422-433
83. Esterbauer H., et al. (1991) Chemistry and biochemistry of 4-hydroxynonenal, malonaldehyde and related aldehydes. *Free Radic Biol Med* **11**, 81-128
84. Halliwell B., Gutteridge J.M.C., (1990) The antioxidants of human extracellular fluids. *Arch Biochem Biophys* **280**, 1-8
85. Stadtman E.R., (1993) Oxidation of Free Aminoacids Residues in Protein by Radiolysis and Metal Catalyzed Reactions. *Annu Biochem* **62**, 797-821
86. Castegna A., Aksenov M., Aksenova M., Thongboonkerd V., Klein J.B., Pierce W.M., Booze R., Markesbery W.R., Butterfield D.A., (2002) Proteomic identification of oxidatively modified proteins in Alzheimer's disease brain. Part I. Creatine kinase BB, glutamine synthase, and ubiquitin carboxy-terminal hydrolase L-1. *Free Radic Biol Med* **33**, 562-571.

87. Castegna A., Aksenov M., Thongboonkerd V., Klein J.B., Pierce W.M., Booze R., Markesbery W.R., Butterfield D.A., (2002) Proteomic identification of oxidatively modified proteins in Alzheimer's disease brain. Part II. Dihydropyrimidinase- related protein 2, alpha-enolase and heat shock cognate 71. *J Neurochem* **82**, 1524-1532.
88. Stadtman E.R., (1998) Protein modification in aging. *J Gerontol* **43**, 112-120.
89. Stadtman E.R., Levine R.L., (2003) Free radical-mediated oxidation of free amino acids and amino acid residues in proteins. *Amino Acids*, **25**, 207-218.
90. Berlett B.S., Stadtman E.R., (1997) Protein oxidation in aging, disease, and oxidative stress. *J Biol Chem* **272**, 20313-20316.
91. Dalle-Donne I., Rossi R., Giustarini D., Milzani A., Colombo R., (2003) Protein carbonyl groups as biomarkers of oxidative stress. *Clin Chim Acta* **329**, 23-38.
92. Shacter E. (2000) Protein oxidative damage. *Methods Enzymol* **319**, 428-436.
93. Halliwell B. (1995) Antioxidant characterization. Methodology and mechanism. *Biochemical Pharmacology* **49(10)**, 1341-1348.
94. Fridovich I. (1975) Superoxide dismutase. *Annu Rev Biochem* **44**, 147-159.
95. Marklund S.L. (1984) Properties of extracellular superoxide dismutase from human lung. *Biochem J* **220**, 269-272.
96. Emri T., Posci I., Szentirmai A. (1997) Glutathione metabolism and protection against oxidative stress caused by peroxides in penicillium chrysogenum. *Free Rad Biol Med* **23**, 809-814.
97. İnal E.M., Bor M.N. (1979) Redükte glutatyon ve glutatyon redüktazın klinik önemi. *Doğa Tr J Med Sci* **4**, 24-32.
98. Kaplowitz N., Okhetens M., (1985) The regulation of hepatic glutathione. *Ann Rev Pharmacol Toxicol* **25**, 715-744.
99. Hu M.L., Locie S., Cross C.E., Motchnik P., Halliwell B. (1993) Antioxidant protection against hypochlorous acid in human plasma. *J Lab Clin Med* **121**, 257-262.

100. Sies H. (1997) Oxidative stress: Oxidants and antioxidants. *Exp Physiol* **82**, 291-295.
101. Kavas G. (1989) Serbest radikaller ve organizma üzerine etkileri. *Türkiye Klinikleri Fizyoloji* **9**,1-8.
102. Hussain S.A., Hassan M.Q., Zeki M.A. (1995) Antioxidant profile of human erythrocytes after kidney transplantation. *Clinical Biochemistry* **28**, 607-610.
103. Schmidtman S., Miller M., vonBaehr R. et al. (1992) Changes of antioxidative homeostasis in patients on chronic haemodialysis. *Nephrol Dial Transplant* **3** (Suppl.): 71-4.
104. Heinzelmann M., Mercer-Jones M.A., Passmore J.C. (1999). Neutrophils and renal failure. *Am J Kidney Dis* **34**, 384-399.
105. Witko-Sarsat V., Friedlander M., Capeillère-Blandin C., et al. (1996) Advanced oxidation protein products as a novel marker of oxidative stress in uremia. *Kidney Int* **49**, 1304-1313.
106. Amore A., Coppo R. (2002) Immunological basis of inflammation in dialysis. *Nephrol Dial Transplant* **17** (Suppl 8), S16-S24.
107. Descamps-Latscha B., Drüeke T., Witko-Sarsat V. (2001) Dialysis-induced oxidative stress: Biological aspects, clinical consequences, and therapy. *Semin Dial* **14**, 193-199.
108. Sarpkaya S. (2003) Kronik Böbrek Yetmezliğinde Protein Oksidasyonu. Yüksek Lisans Tezi, Erciyes Üniversitesi Sağlık Bilimleri Enstitüsü, Kayseri
109. Himmelfarb J., McMenamin M.E., Loseto G., Heinecke J.W. (2001) Myeloperoxidase-catalyzed 3-chlorotyrosine formation in dialysis patients. *Free Radic Biol Med* **3**, 1163-1169.
110. Mimic-Oka J., Simic T., Pljesa M., Stupar N., Turkovic S. (2001) Oxidative modifications of plasma proteins in different stages of chronic renal failure. *Med Biol* **8**, 1-5. 0,43:334-344.)
111. Dalle-Donne I., Rossi R., Giustarini D., Milzani A., Colombo R. (2003) Protein carbonyl groups as biomarkers of oxidative stress. *Clin Chim Acta* **329**, 23-38.
112. Massy Z.A., Nguyen-Khoa T., Beauvais C.H. (2002) Oxidative stress and chronic renal failure: markers and management. *J Nephrol* **15**, 336-341.

113. Miyata T., Sugiyama S., Saito A., Kurokawa K. (2001) Reactive carbonyl compounds related uremic toxicity (“carbonyl stress”). *Kidney Int* **59**, 25-31.
114. Davies M.J., Fu S., Wang H., Dean R.T. (1999) Stable markers of oxidant damage to proteins and their application in the study of human disease. *Free Radic Biol Med* **27**, 1151-1163.
115. Himmelfarb J., McMonagle E., McMennamin E. (2000) Plasma protein thiol oxidation and carbonyl formation in chronic renal failure. *Kidney Int* **58**, 2571-2578.
116. Nguyen-Khoa T., Massy Z.A., De Bandt P.J., Kebede M., Salama L. (2001) Oxidative stress and hemodialysis: role of inflammation and duration of dialysis treatment. *Nephrol Dial Transplant* **16**, 335-340.
117. Saint-Georges M.D., Bonnefont D.J., Bourelly B.A. (1989) et al. Correction of selenium deficiency in hemodialyzed patients. *Kidney Int.* **36**, 274-277.
118. Oster O., Prellwitz W., Meinertz T. (1983) Congestive cardiomyopathy and the selenium content of serum. *Clin Chim Act.* **128**, 125-132.
119. Clermont G., Lecour S., Lahet F. et al. (2000) Alteration of plasma antioxidant capacities in chronic renal failure and hemodialysis patients: a possible explanation for the increased cardiovascular risk in these patients. *Cardiovasc Res.* **47**, 618-623.
120. Chao J.C., Yuan M.D., Chen P.Y. et al. (2002) Vitamin C and E supplements improve the impaired antioxidant status and decrease plasma lipid peroxides in hemodialysis patients. *J Nutr Biochem* **1**, 653-663
121. Drueke T., Witko-Sarsat V., Massy Z., et al. (2002) Iron therapy, advanced oxidation protein products, and carotid artery intima-media thickness in end-stage renal disease. *Circulation*, **106**, 2212-2217.
122. Delmas-Beauvieux M.C., Combe C., Peuchant E., et al. (1995) Evaluation of red blood cell lipoperoxidation in hemodialysis patients during erythropoietin therapy supplemented or not with iron. *Nephron.* **69**, 404-410.
123. Koken T., Serteser M., Kahraman A. ve ark. (2003) Sigaranın hemodiyaliz hastalarında oksidatif stres üzerine etkisi. *Türk Nefroloji, Diyaliz ve Transplantasyon Dergisi*, **11(2)**, 121-124.
124. Koch K.M. (1992) Dialysis-related amyloidosis. *Kidney Int.* **41**, 1516-1429.

125. Miyata T., Inagi R., Wada Y., et al. (1994) Glycation of human β_2 m in patients with hemodialysis-associated amyloidosis: Identification of the glycosylated sites. *Biochemistry*. **33**, 12215-12221.
126. Miyata T., Hori O., Zhang J., et al. (1996) The receptor of advanced glycation end products (RAGE) is a central mediator of the interaction of AGE-beta microglobulin with human mononuclear phagocytes via an oxidant-sensitive pathway. *J Clin Invest*. **98**, 1088-1094.
127. Miyata T., Oda O., Inagi R. et al. (1993) β_2 -Microglobulin modified with advanced glycation end product is a major component of hemodialysis-associated amyloidosis. *J Clin Invest*. **92**, 1243-1252.
128. Okhawa H. et al. (2001) Assay for lipid peroxidase in animal tissues by thiobarbituric acid reaction. *Anal Biochem*, 1979; **95**: 351–358. *Nephrology* **10(2)**, 88-92
129. Levine R.L., Garland D., Oliver C.N. (1990) Determination of Carbonyl Content in Oxidatively Modified Proteins. *Method Enzymol* **186**, 464-478
130. Koster J.F., Biemond P., Swaak A.J. et al. (1986) Intracellular and extracellular sulfhydryl levels in rheumatoid arthritis. *Ann Rheum Dis*. **45**, 44-46.
131. Wintembourn C.C., Hawkins R.E., Brian M., Carrell R.W. (1975) The estimation of red cell superoxide dismutase activity. *J Lab Clin Med* **85**, 337-341.
132. Fairbanks V.F., Klee G.G., Biochemical aspects of hematology. In: Tietz N.W., (ed) *Textbook of clinical chemistry*. PA: WB Saunders, Philadelphia.
133. Arık N. (Ed). (1997) *Kronik Böbrek Yetmezliği. Nefroloji Seminerleri-4. Sanofi Yayınları*, 1-118
134. Muirhead N., (1992) Mitton R. Use of bone char as an adsorbent in preparation of water for dialysis. *ASAIO Trans* **38**, 334–337.
135. Huijgen H.J., Sanders R., van Olden R.W., Klous M.G., Gaffar F.R., Sanders G.T.B. (1998) Intracellular and extracellular blood magnesium fractions in hemodialysis patients; is the ionized fraction a measure of magnesium excess? *Clin Chem*. **44**, 639-648.

136. Saha H., Harmoinen A., Pietila K., Mörsky P., Pasternack A. (1996) Measurement of serum ionized versus total levels of magnesium and calcium in hemodialysis patients. *Clin Nephrol.* **46**, 326-331.
137. Kaminska-Galwa B., Grzeszczak W., Jedryczko A., Pachelski J. (1994) Influence of long term hemodialysis on serum trace elements concentration in patients with chronic renal failure. *Przegl-Lek* **51**, 9-14.
138. Ongajooth L., Ongajooth S., Likidlilid A. et al. (1996) Role of lipid peroxidation, trace elements and antioxidant enzymes in chronic renal disease patients. *J Med Asssoc Thai* **79**, 791-800
139. Miura Y., Nakai K., Sera K., Sato M. (2002) Trace elements in renal disease and hemodialysis. *Nucl. Instr. and Meth. in Phys. Res. B* **189**, 443-449
140. Miura Y., Nakai K., Sera K., Sato M. (1999) Trace elements in sera from patients with renal disease. *Nucl. Instr. and Meth. in Phys. Res. B* **150**, 218-221
141. Lee S.H., Huang J.W., Hung K.Y., Leu L.J., Kan Y.T., Yang C.S. et al. (2000) Trace Metals' abnormalities in hemodialysis patients: relationship with medications. *Artif Organs.* **24(11)**, 841-4.
142. Canaud B., Cristol J.P., Morena M., et al. (1999) Imbalance of oxidants and antioksidants in haemodialysis patients. *Blood Purif*, **17**, 99-106.
143. Ward R., Mcleish K. (1994) Polymorphonuclear leukocyte oxidative burst is enhanced in patients with chronic renal insufficiency. *J Am Soc Nephrol*, **5**, 1967- 1702.
144. Chen M.F., Chang C.L., Liou S.Y. (1998) Increase in resting levels of superoxide anion in the whole blood of uremic patients on chronic hemodialysis. *Blood Purif*, **16**, 290- 300
145. Stroncek D.F., Keshaviah P., Craddock P.R., et al. (1984) Effect of dialyzer reuse on complement activation and neutropenia in hemodialysis. *J Lab Clin Med*, **104**, 304-311.
146. Craddock P.R., (1984) Hammerschmidt DE. Complementmediated granulocyte activation and down-regulation during hemodialysis. *ASAIO J*, **7**, 50-56.

147. Herbelin A., Nguyen A.T., Zingraff J., et al. (1990) Influence of uremia and hemodialysis on circulation interleukin-1 and tumor necrosis factor. *Kidney Int*, **37**, 116- 125.
148. Luger A., Kovarik J., Stummvoll H.K., et al. (1987) Bloodmembran interaction in hemodialysis leads to increased cytokin production. *Kidney Int*, **32**, 84-88.
149. Lander H. (1997) An essential role for free radicals and derived species in signal transduction. *FASEB J* **11**, 118- 124
150. Handelman G.J., Walter M.F., Adhikarla R., et al. (2001) Elevated plasma F2-isoprostanes in patients on long-term hemodialysis. *Kidney Int*, **51**, 1960-1966.
151. Köse K., Doğan P., Gündüz Z., Düşünsel R., Utaş C. (1997) Oxidative stress in hemodialyzed patients and the long-term effects of dialyzer reuse practice. *Clin Biochem*. **30**, 601-606.
152. Mimic-Oka J., Simic T., Djukanovic L., Reljic Z., Davicevic Z. (1999) Alteration in plasma antioxidant capacity in various degrees of chronic renal failure. *Clin Nephrol* **51**, 233-241.
153. Ikizler T.A., Morrow J.D., Roberts L.J., et al. (2002) Plasma F2isoprostane levels are elevated in chronic hemodialysis patients. *Clin Nephrol*, **58**, 190-197.
154. Paul J.L., Sail N.D., Soni T. et al. (1993) Lipid peroxidation abnormalities in hemodialyzed patients. *Nephron* **64**, 106-9.
155. Maher E.R., Wickens D.G., Griffin J.F.A. et al. (1988) Neutropenia and plasma free radical reaction products during haemodialysis. *Nephrol Dial Transplant* **3**, 277- 283.
156. Kurodo M., Asaka S., Tofuku Y. et al. (1985) Serum antioxidant activity in uremic patients. *Nephron* **41**, 293-8.
157. Tuma D.J. (2002) Role of Malondialdehit- Asetaldehit adducts in liver injury. *Free Radical Biology & Medicine* **32**, 303-308
158. Diaz J. (1998) Referans intervals for four biochemistry analytes in plasma for evaluating oxidative stress and lipid peroxidation in human plasma. *Clin. Chem*. **44**, 2215-2217

159. Toborek M. (1992) Effect of hemodialysis on lipid peroxidation and antioxidant system in patients with chronic renal failure. *Metabolism* 41, 1229-1232
160. Zima T. (1993) Lipid peroxidation on dialysis membranes. *Biochem. Mol. Biol. Int.* **29**, 531-537
161. Menevşe E., Sivrikaya A., Karagözoğlu E., Tiftik A.M., Türk S. (2006) Study of Elements, Antioxidants and Lipid Peroxidation in Hemodialysis Patients. *Turk J Med Sci* **36 (5)**, 279-284
162. Chugh S.N., Jain S., Agrawal N., Sharma A. (2000) Evaluation of oxidative stress before and after haemodialysis in chronic renal failure. *J Assoc Physicians India.* **48**, 981-984.
163. Koken T, Serteser M, Kahraman A, et al. (2002) Changes in serum markers of oxidative stress with varying periods of hemodialysis. *Nephrol Dial Transplantation*, **17(Sup:1)**, 47
164. Stadman E.R., Oliver C.N. (1991) Metal catalyzed oxidation of proteins: Physiological consequences. *J Biol Chem* **266**, 2005-2008.
165. Bonnefont-Rousselot D., Jaudon M.C., Issad B. et al. (1997) Antioxidant status of elderly chronic renal patients treated by continuous ambulatory peritoneal dialysis. *Nephrol Dial Transplant* **12**, 1399-1405.
166. Shacter E. (2000) Protein oxidative damage. *Methods Enzymol* **319**, 428-436.
167. Shacter E. (2000) Quantification and significance of protein oxidation in biological samples. *Drug Metab Rev* **32**, 307-326.
168. Davies M.J., Fu S., Wang H., Dean R.T. (1999) Stable markers of oxidant damage to proteins and their application in the study of human disease. *Free Radic Biol Med* **27**, 1151-1163.
169. Dalle-Donne I, Giustarini D, Colombo R, Rossi R, Milzani A. Protein carbonylation in human diseases. *Trends Mol Med* 2003; 9: 169-176.
170. Koken T., Kahraman A., Serteser M. ve ark. (2001) Hemodiyaliz protein karbonil içeriği ve sülfidril grupları üzerine etkisi. *Türk Nefroloji, Diyaliz ve Transplant Der* **10 (2)**, 64-66.
171. Schwedlwr S.B., Metzger T., Schinzel R., et al. (2002) Advance glycation end products and mortality in hemodialysis patients. *Kidney Int*, **62**, 301-310.

172. Zoccali C., Mallamaci F., Tripepi G. (2000) AGEs and carbonyl stress: potential pathogenetic factors of long-term uraemic complications. *Nephrol Dial Transplant* **15(Suppl2)**, 7-11.
173. Dursun E., Dursun B., Süleymanlar G., Ozben T. (2005) Carbonyl stress in chronic renal failure: the effect of haemodialysis. *Ann Clin Biochem.* **42**, (Pt 1), 64-6.
174. Wayner D.D.M., Burton G.W., Ingold K.U., Barclay L.R.C., Locke S.J. (1987) The relative contributions of vitamin E, urate, ascorbate and proteins to the total peroxy radical trapping antioxidant activity of human blood plasma. *Biochim Biophys Acta* **924**, 408-419.
175. Wlodek P.J., Kurcharczyk J., Sokolovska M.M., et al. (2003) Alteration in plasma levels of nonprotein sulphhydryl compounds and S-nitrosothiols in chronic renal failure patients. *Clin Chim Acta* **327**, 87-94.
176. Wlodek P.J., Iciek M.B., Milkowski A., Smolenski O.B. (2001) Various forms of plasma cysteine and its metabolites in patients undergoing hemodialysis. *Clin Chim Acta* **304**, 9-18.
177. Erden M. (1992) Serbest radikaller. *T Klin Tip Bilimleri* **12**, 201-207.
178. Taccone-Gallucci M., Giardini O., Lubrano R. and et al. (1987) Red blood cell lipid peroxidation in predialysis chronic renal failure. *Clin Nephrol* **27**, 238-241.
179. Çavdar C., Camsari T., Semin L., and et al. (1997) Lipid peroxidation and antioxidant activity in chronic haemodialysis patients treated with recombinant human erythropoietin. *Scand J Urol Nephrol* **31**, 371-375.
180. Anderton J.G., Thomas T.H., Wilkinson R. (1996) Increased susceptibility to membrane lipid peroxidation in renal failure. *Nephron* **74**, 373-377.
181. Boaz M., Matas Z., Biro A. and et al. (1999) Comparison of hemostatic factors and serum malondialdehyde as predictive factors for cardiovascular disease in hemodialysis patients. *Am J Kidney Dis* **34**, 438-444.
182. Westhuyzen J., Adams C.E., Fleming S.J. (1995) Evidence for oxidative stress during in vitro dialysis. *Nephron*, **70**, 49-54.

183. Mohora M., Mircescu G., Cirjan C., Mihaliescu I., Girneata L., Ursea N., Dinu V. (1995) Effect of hemodialysis on lipid peroxidation and antioxidant system in patients with chronic renal failure. *Rom J Intern Med* **33**, 237- 242.
184. Usberti M., Lima G., Arisi M., Bufano G., D.Avanzo L., Gazzotti R.M. (1997) Effect of exogenous reduced glutathione on the survival of red blood cells in hemodialysed patients. *J Nephrol* **10**, 261-265.
185. Durak I., Akyol Ö., Başeşme E., Canbolat O., Kavutçu M. (1994) Reduced erythrocyte defense mechanisms against free radical toxicity in patients with chronic renal failure. *Nephron*, **66**, 76-80.
186. Kaya H., Polat F., Odabaş A.R., Çetinkaya R., Kiki İ. (2000) Kronik HD hastalarında lipid peroksidasyonu. *Türk. Nef. ve Trans. Der.* **2**, 90-94
187. Matkovics B., Laszio A., Varga S.Z.I. (1998) et al. Changes and correlations of antioxidant enzymes, lipid peroxidation and serum neutral lipids due to haemodialysis treatment in chronic uraemic patients. *Int Urol Nephrol* **20** (5), 559-564.
188. Shinkain-Kestenbaum R., Caruso C., Berlyne G.M. (1990) Reduced superoxide dismutase activity in erythrocytes of dialysis patients: A possible factor in the etiology of uremic anemia. *Nephron* **55**, 251-3.
189. Paul J.L., Sail N.D., Soni T et al. (1993) Lipid peroxidation abnormalities in hemodialyzed patients. *Nephron* **64**, 106-9.
190. Westhuyzen J., Adams C.E., Fleming S.J. (1995) Evidence for oxidative stress during in vitro dialysis. *Nephron*, **70**, 49-54.