

**HEMODİYALİZ TEDAVİSİ GÖREN HASTALARIN KORONER
ARTER HASTALIĞINA YAKALANMA RİSKLERİNİN ASİMETRİK
DİMETİLARJİNİN VE NEOPTERİN SEVİYELERİ İLE
DEĞERLENDİRİLMESİ**

Emre AVCI

**YÜKSEK LİSANS TEZİ
BİYOLOJİ**

**GAZİ ÜNİVERSİTESİ
FEN BİLİMLERİ ENSTİTÜSÜ**

**HAZİRAN 2008
ANKARA**

Emre AVCI tarafından hazırlanan HEMODİYALİZ TEDAVİSİ GÖREN HASTALARIN KORONER ARTER HASTALIĞINA YAKALANMA RİSKLERİNİN ASİMETRİK DİMETİLARJİNİN VE NEOPTERİN SEVİYELERİ İLE DEĞERLENDİRİLMESİ adlı bu tezin Yüksek Lisans tezi olarak uygun olduğunu onaylarım.

Doç. Dr. Şule COŞKUN

Tez Danışmanı, Biyoloji Anabilim Dalı

Bu çalışma, jürimiz tarafından oy birliği ile Biyoloji Anabilim Dalında Yüksek Lisans tezi olarak kabul edilmiştir.

Prof.Dr. Cumhuri BİLGİ

.....

Biyokimya ve Klinik Biyokimya, G.A.T.A.

Doç. Dr. Şule COŞKUN

.....

Biyoloji, Gazi Üniversitesi

Doç.Dr. Nesrin ÖZSOY

.....

Biyoloji, Ankara Üniversitesi

Doç.Dr. Çiğdem ÖZER

.....

Fizyoloji, Gazi Üniversitesi

Yrd.Doç.Dr. Barbaros BALABANLI

.....

Biyoloji, Gazi Üniversitesi

Tarih: 09/06/2008

Bu tez ile G.Ü. Fen Bilimleri Enstitüsü Yönetim Kurulu Yüksek Lisans derecesini onamıştır.

Prof. Dr. Nermin ERTAN

.....

Fen Bilimleri Enstitüsü Müdürü

TEZ BİLDİRİMİ

Tez içindeki bütün bilgilerin etik davranış ve akademik kurallar çerçevesinde elde edilerek sunulduğunu, ayrıca tez yazım kurallarına uygun olarak hazırlanan bu çalışmada orijinal olmayan her türlü kaynağa eksiksiz atıf yapıldığını bildiririm.

Emre AVCI

**HEMODİYALİZ TEDAVİSİ GÖREN HASTALARIN KORONER ARTER
HASTALIĞINA YAKALANMA RİSKLERİNİN ASİMETRİK
DİMETİLARJİNİN VE NEOPTERİN SEVİYELERİ İLE
DEĞERLENDİRİLMESİ
(Yüksek Lisans Tezi)**

Emre AVCI

**GAZİ ÜNİVERSİTESİ
FEN BİLİMLERİ ENSTİTÜSÜ
Haziran 2008**

ÖZET

Bu çalışmanın amacı, böbrek yetmezliği olan hastalarda asimetrik dimetilarjinin (ADMA) ve neopterin (NP) düzeyleri arasındaki ilişkinin kardiyovasküler hastalıklar açısından değerlendirilmesidir. Hemodiyaliz tedavisi gören hastalarda, kardiyovasküler hastalıklar en önemli ölüm nedenlerinden birisidir. Nitrik oksit sentazın (NOS) kompetatif bir inhibitörü olan ADMA, kardiyovasküler ve böbrek hastalıklarının bir biyomarkırı olarak tanımlanmaktadır. Neopterin, insan monosit ve makrofajlarından interferon- γ aracılığı ile salınan, biyolojik fonksiyonu tam olarak anlaşılamamasına rağmen, uyarılmış hücrel immün yanıtın özgül olmayan bir biyokimyasal belirteci olarak bilinmektedir. Bu çalışmada hemodiyaliz öncesi ve sonrasında böbrek yetmezliği olan 33 hastanın ADMA ve NP düzeyleri, sağlıklı bireylerin oluşturduğu kontrol grubu ile karşılaştırıldı. Serum ADMA ve NP seviyeleri yüksek performanslı sıvı kromatografisi (HPLC) kullanılarak belirlendi. Serum ADMA ve NP düzeyleri diyaliz öncesinde kontrol grubu ile kıyaslandığında artmış bulundu. Bununla birlikte, serum ADMA ve NP seviyelerinde diyaliz sonrasında kontrol grubuna göre anlamlı ve belirgin bir düşme bulunmuştur. Diyaliz öncesinde ADMA ve NP seviyeleri arasında anlamlı ve pozitif bir korelasyon görünmezken, diyaliz sonrasında anlamlı ve pozitif bir korelasyon

bulunmuştur. Böbrek yetmezliği olan hastalarda hem ADMA hem de NP düzeylerinin yüksek olması koroner kalp hastalıkları için potansiyel risk faktörleridir. Bu mevcut çalışmada, hem ADMA hem de NP düzeyleri bağımsız risk faktörleri olarak gözükmemektedir. Hemodiyaliz bu iki risk faktörünün elimine edilmesinde yeterli gelememektedir. Hemodiyaliz sonrası NP ve ADMA düzeyleri arasındaki korelasyon diyaliz etkinliği açısından değerlendirilebilir.

Bilim Kodu	: 203.1.020
Anahtar Kelimeler	: ADMA, Neopterin, Hemodiyaliz, Böbrek yetmezliği Koroner arter hastalığı
Sayfa Adedi	: 75
Tez Yöneticisi	: Doç. Dr. Şule COŞKUN

**THE EVALUATION WITH ASYMETRIC DIMETHYLARGININE (ADMA)
AND NEOPTERIN LEVELS HAVE RISKS TO CORONARY ARTERS
DISEASES OF PATIENTS UNDERGOING HEMODIALYSIS
(M.Sc. Thesis)**

Emre AVCI

**GAZI UNIVERSITY
INSTITUTE OF SCIENCE AND TECHNOLOGY**

June 2008

ABSTRACT

The goal of this study was to examine the relationship between asymmetric dimethylarginine (ADMA) and neopterin (NP) levels for cardiovascular diseases in patients with renal failure disease. The most important mortality cause is cardiovascular disease with hemodialysis treatment patients. ADMA, an endogenous inhibitor of NOS, is increasingly recognized as a putative biomarker in cardiovascular and renal diseases. Neopterin, derives from monocyte and macrophages via interferon- γ , its known to be a non-intrinsic biochemical marker of stimulated cellular immune response although its biological function has still not been well understood. In this study, serum ADMA and NP levels of 33 patients with renal failure at before and after hemodialysis were compared with healthy control subjects. Serum ADMA and NP levels were determined by using high performance liquid chromatography (HPLC). Serum ADMA and NP levels were found increased when compared to controls at before dialysis. Moreover serum ADMA and NP levels were found statistically decreased when compared to control at after dialysis. Although there wasn't any positive correlation between ADMA and NP levels at before dialysis. We found positive correlation between ADMA and NP levels at after dialysis. High concentrations both ADMA and NP levels in renal failure are potential risk factors for the cardiovascular diseases. In this present study, it

seems that both ADMA and NP levels are independent risk factors for renal failure disease. Hemodialysis did not hold out to eliminate these two risk factors in the serum. The correlation between ADMA and NP levels may be consider in terms of effective dialysis at after dialysis.

Science Code : 203.1.020
Key words : ADMA, Neopterin, Hemodialysis, Renal failure,
Coroner arteria disease
Page Number : 75
Adviser : Assoc. Prof. Şule COŞKUN

TEŞEKKÜR

Çalışmalarım boyunca değerli yardım ve katkılarıyla beni yönlendiren sayın hocam Doç. Dr. Şule COŞKUN' a yine kıymetli tecrübelerinden faydalandığım hocam Prof. Dr. Cumhur BİLGİ ve Doç. Dr. Erdiç ÇAKIR' a ve manevi destekleriyle beni hiçbir zaman yalnız bırakmayan değerli aileme teşekkür ederim.

İÇİNDEKİLER

	Sayfa
ÖZET	iv
ABSTRACT	vi
TEŞEKKÜR.....	viii
İÇİNDEKİLER.....	ix
ÇİZELGELERİN LİSTESİ.....	xi
ŞEKİLLERİN LİSTESİ.....	xii
SİMGELER VE KISALTMALAR.....	xiii
1. GİRİŞ	1
2. GENEL BİLGİLER	2
2.1. Böbrek Yetmezliği	2
2.1.1. Akut böbrek yetmezliği	2
2.1.2. Kronik böbrek yetmezliği	7
2.2. Hemodiyaliz.....	10
2.3. Böbrek Yetmezliği ve Koroner Arter Hastalığı	11
2.4. Asimetrik Dimetilarginin (ADMA)	13
2.4.1. ADMA' nın biyolojik etkisi	15
2.4.2. ADMA' nın sentezi.....	15
2.4.3. ADMA ve hastalıklarla ilişkisi.....	17
2.4.4. Endotel disfonksiyonu	20
2.4.5. Nitrik oksit	21
2.4.6. ADMA ve NO arasındaki ilişki.....	27
2.5. Neopterin	29

	Sayfa
2.5.1. Pteridinlerin yapısı.....	29
2.5.2. Neopterinin kimyasal özellikleri	29
2.5.3. Neopterin biyosentezi	30
2.5.4. Neopterinin fizyolojik rolü.....	31
2.5.5. Neopterin biyoritmi	32
2.5.6. Neopterinin immünolojik rolü.....	33
2.5.7. Vücut sıvılarında neopterin	37
2.5.8. Neopterin ve hastalıklarla ilişkisi	37
2.6. ADMA ve NP Ölçüm Metodu	38
3. MATERYAL VE METOT.....	40
3.1. Materyal.....	40
3.1.1. Materyal örnekleri	40
3.1.2. Kullanılan cihaz ve malzemeler	40
3.2. Metot.....	43
3.2.1. Örneklerin muhafazası	43
3.2.2. Araştırmada kullanılan çözeltiler	43
3.2.3. İstatistik analizleri.....	46
4. BULGULAR	47
4.1. ADMA Sonuçlarının Değerlendirilmesi.....	47
4.2. NP Sonuçlarının Değerlendirilmesi	49
4.3. ADMA ve NP Arasındaki İlişki.....	51
5. TARTIŞMA.....	53
KAYNAKLAR.....	61

ÇİZELGELERİN LİSTESİ

Çizelge	Sayfa
Çizelge 2.1. Kronik böbrek yetmezliği	8
Çizelge 2.2. Kronik böbrek yetmezliğinin klinik özellikleri.....	9
Çizelge 2.3. İnsan ve primatlarda neopterin tayin edildiği sıvılar	30
Çizelge 2.4. Artmış NP düzeyleriyle ilgili olduğu ileri sürülen hastalıklar	35
Çizelge 3.1. ADMA çalışması için kullanılan HPLC sistemine ait çalışma koşulları ve sistem parametreleri.....	41
Çizelge 3.2. NP çalışması için kullanılan HPLC sistemine ait çalışma koşulları ve sistem parametreleri.....	42
Çizelge 4.1. Hemodiyaliz tedavisi gören hastalarda serum ADMA düzeyleri	47
Çizelge 4.2. Hemodiyaliz tedavisi gören hastalarda serum NP düzeyleri	49

ŞEKİLLERİN LİSTESİ

Şekil	Sayfa
Şekil 2.1. Böbrek yetmezliği ve kardiyovasküler hastalıklar ile ilişkisi.....	13
Şekil 2.2. ADMA' nın moleküler yapısı	14
Şekil 2.3. L-arjinin ve metillenlen arjininlerin kimyasal yapısı	14
Şekil 2.4. Nitrik oksit sentazın inhibitörü ADMA.....	15
Şekil 2.5. ADMA' nın metabolizması	17
Şekil 2.6. Kardiyovasküler hastalıklarla birlikte ya da yalnız diyaliz hastalarındaki ADMA seviyeleri.....	18
Şekil 2.7. ADMA ve hastalıklarla ilişkisi	20
Şekil 2.8. Endotel disfonksiyonu	21
Şekil 2.9. L-arjininin kimyasal yapısı	22
Şekil 2.10. Nitrik oksit sentezi	23
Şekil 2.11. Damar duvarında NO' nun oluşumu ve etki mekanizması.....	24
Şekil 2.12. nNOS' un NMDA ile ilişkisi ve sinir sistemindeki etkileri.....	25
Şekil 2.13. iNOS' un makrofajlardaki indüksiyonu ve ürettiği NO' nun etkileri	26
Şekil 2.14. Nitrik oksitin fonksiyonları.....	27
Şekil 2.15. ADMA ve L-arjinin seviyelerinin oranlarına bağlı olarak vasküler fonksiyonlarda NOS' un aktivitesi	28
Şekil 2.16. Pteridin ve pterinin kimyasal yapısı	29
Şekil 2.17. Neopterinin kimyasal yapısı	30
Şekil 2.18. GTP' den oluşan bazı pteridinlerin biyosentezi	33
Şekil 2.19. Makrofajlar tarafından neopterin üretiminin uyarılması	34
Şekil 2.20. Neopterinin biyolojik fonksiyonları	36

Şekil**Sayfa**

Şekil 4.1. Kontrol grubu ile birlikte hemodiyaliz öncesi ve sonrası serum ADMA seviyeleri.....	48
Şekil 4.2. Hemodiyaliz öncesi ve sonrası serum ADMA seviyeleri.....	48
Şekil 4.3. Kontrol grubu ile birlikte hemodiyaliz öncesi ve sonrası serum NP seviyeleri.....	50
Şekil 4.4. Hemodiyaliz öncesi ve sonrası serum NP seviyeleri	50
Şekil 4.5. Kontrol grubu çalışmasında ADMA ve NP seviyeleri arasındaki pozitif korelasyon	51
Şekil 4.2. Hemodiyaliz tedavisi gören hastalarda ADMA ve NO seviyeleri arasındaki pozitif korelasyon	52

SİMGELER VE KISALTMALAR

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

Simgeler	Açıklama
NO	Nitrik oksit
μmol	Mikromol
L	Litre
Kısaltmalar	Açıklama
BY	Böbrek Yetmezliği
ABY	Akut Böbrek Yetmezliği
KBY	Kronik Böbrek Yetmezliği
SDBY	Son Dönem Böbrek Yetmezliği
HD	Hemodiyaliz
NO	Nitrik Oksit
NOS	Nitrik Oksit Sentaz
ADMA	Asimetrik dimetilarjinin
SDMA	Simetrik dimetilarjinin
NP	Neopterin
KVH	Kardiyovasküler Hastalıklar
TDN	Türk Nefroloji Derneği
IL-1	İnterlökin-1
HPLC	Yüksek Basıncılı Sıvı Kromatografisi
L-NMMA	N ^G -monometil-L-arjinin
DDAH	Dimetilarjinin dimetilaminohidrolaz
iNOS	İndüklenebilir Nitrik Oksit Sentaz
eNOS	Endotelyal Nitrik Oksit Sentaz
nNOS	Nöronal Nitrik Oksit Sentaz
GFH	Glomerüler Filtrasyon Hızı

1. GİRİŞ

Hemodiyaliz, böbrek yetmezliği hastalığı sebebiyle böbrek fonksiyonlarını kaybeden hastaların hayatlarını devam ettirebilmeleri için vücutta oluşan zehirli madde ve sıvıların vücuttan atılmalarını sağlayan bir tedavi yöntemidir. Hemodiyaliz, günümüzde kronik ve akut böbrek yetmezliği tedavisinde en sık kullanılan ve tercih edilen yöntemdir [1].

Böbrek yetmezliği (BY) görülen hastalarda kardiyovasküler hastalıkların ortaya çıkma oranı oldukça yüksektir. Özellikle kronik böbrek yetmezliği (KBY) nedeniyle hemodiyaliz uygulanan hastalarda mortalitenin çok yüksek olduğu ve ölümlerin yarısından fazlasının kardiyovasküler sorunlara bağlı olduğu bilinmektedir [1, 2] Bu hastalarda yaş, cinsiyet, şeker hastalığı varlığı gibi değişkenler sabitlendiğinde bile kardiyovasküler mortalite normal popülasyona göre 10-20 kat daha fazladır. Bu artmış riske zemin hazırlayan mekanizmalar böbreklerde fonksiyon kaybının erken dönemlerinde başlar ve çoğu kronik böbrek hastası son dönem böbrek yetmezliğine ulaşmadan kardiyovasküler nedenlerle kaybedilirler [3, 4].

Kardiyovasküler hastalıkların gelişiminde önemli rolü olan asimetrik dimetilarjinin (ADMA) ve neopterin (NP) seviyelerinin, böbrek yetmezliği olan hastalarda artış gösterdiği bilinmektedir [5].

ADMA, endotelial hücrelerden sentezlenen, idrar, plazma ve dokularda bulunan, L-arginin aminoasidinin guanido analogudur. Nitrik oksit sentazın (NOS) endojen kompetatif inhibitörüdür. ADMA yüksekliği nedeniyle inhibe olan NOS, nitrik oksit (NO) sentezinin azalmasına neden olmaktadır. Azalan NO' ya bağımlı vazodilatasyon, aterosklerotik hastalıklarda erken indikatör olarak kabul edilmektedir [6]. İnsanlarda ADMA yüksekliği, ilk kez böbrek yetmezliği olan bireylerde saptanmıştır. Bugün, pek çok hastalık durumunda ADMA seviyesinin yükseldiği bilinmektedir [7].

ADMA seviyeleri diyaliz öncesinde ve sonrasında Arese (1995) tarafından yapılan çalışmada kıyaslanmıştır. Bu çalışmada ADMA seviyesinin diyaliz öncesinde, diyaliz sonrasına göre oldukça yüksek bulunmuştur [8]. MacAllister ve ark. (1996) tarafından yapılan çalışmada ise, üremik hastalarda ADMA seviyesi HPLC yöntemiyle belirlenmiştir. Bu çalışmada elde edilen verilere göre üremik hastalarda ADMA seviyesi sağlıklı bireylerden oluşan kontrol grubunun ADMA seviyelerine göre oldukça yüksek bulunmuştur [9]. 2000' li yıllara gelindiğinde ADMA ile ilgili yapılan çalışmalarda çok yönlü araştırmalar ortaya konmaya başlanmıştır. Soveri ve ark. (2007) yaptıkları çalışmada, hemodiyaliz tedavisi gören hastalarda ADMA seviyesindeki artışın kardiyovasküler hastalıklarla ilişkisini araştırmış ve hemodiyaliz tedavisi gören kişilerde kardiyovasküler hastalıklara bağlı olarak meydana gelen mortalitenin, sağlıklı kişilere göre 10-20 kat yüksek olduğunu vurgulamışlardır [10]. Panichi (2008), kronik böbrek yetmezliği (KBY) görülen hastalarda yaptığı araştırmada, serum ADMA seviyesinin sağlıklı gruba göre oldukça yüksek bulunmuştur. Bu çalışmada aynı zamanda kreatinin, HDL kolesterol ve trigliserit seviyesinde de ADMA' ya paralel olarak yükselme görülmüştür [11]. Tüm bu çalışmalar göstermiştir ki, ADMA' nın sadece koroner arter hastalığını değil, aynı zamanda seviyesinde meydana gelen yükselmeler ile diğer hastalıkları da tetiklemektedir. Bu hastalıkların başında koroner arter ve diğer kalp hastalıkları, hipertansiyon, diyabet ve hiperkolesterolemi gelmektedir [12, 13].

Neopterin (NP), insan monosit ve makrofajlarının interferon- γ ile uyarılması sonucu salınan bir pteridindir. Neopterinin biyolojik fonksiyonu tam olarak bilinmemesine rağmen, uyarılmış hücrel immün yanıtın özgül olmayan bir biyokimyasal belirteci olduğu kabul edilmektedir [14]. Serumda neopterin seviyelerinin belirlenmesi in vivo hücrel immünitinin aktivasyonunun derecesi hakkında fikir vermektedir.

NP, insanlarda ilk kez bilim adamları tarafından 1967' de, idrardan elde edilmiştir [15]. Daha sonra sepsis, HIV, hepatit C, tüberkülozis ve böbrek yetmezliği gibi çeşitli enfeksiyonlarda neopterin seviyesinde farklı oranlarda artış bulunmuştur [16]. Gelişen çağımızla birlikte tüm araştırmalara gün geçtikçe yeni bakış açıları

getirilmektedir. Schumacher (1997) tarafından akut ve kronik koroner sendromlu hastalarda NP seviyeleri araştırılmış ve oldukça yüksek seviyede bulunmuştur [17]. 2006' da Lhee ve ark. tarafından yapılan benzer bir çalışmada ise çeşitli böbrek hastalıkları olan bireylerde NP değerlerinin yüksek olması klinik açıdan araştırılmıştır [18]. Pacileo ve ark.'nın (2007) yaptığı bir çalışmada elde edilen verilere göre kardiyovasküler hastalıkların bir belirteci olarak, NP seviyelerinin ölçülmesi klinik açıdan önemli bulunmuş ve koroner arter hastalıklarının belirlenmesinde öncü madde olabileceği bildirilmiştir [19].

Geçmiş yıllarda yapılan çalışmalar göz önüne alındığında diyalize giren hastalarda ADMA ve NP parametreleri incelenerek, hastaların koroner arter gibi bazı kalp hastalıklarına yakalanma riskinin azaltılabileceği düşünülmektedir. Çalışmamızın amacı, son yıllarda böbrek yetmezliği görülen hastalarda hemodiyaliz öncesinde ve sonrasında serum ADMA ve NP düzeylerindeki değişikliklerin araştırılmasıdır. Araştırmada elde edilen sonuçlar dahilinde hemodiyaliz tedavisi gören bireylerin, sağlıklı bireylerden oluşan kontrol grubuna kıyasla koroner arter hastalığına yakalanma risklerinin belirlenmesi amaçlanmıştır. Ayrıca geçmiş yıllarda böbrek yetmezliği sebebiyle hemodiyaliz tedavisi gören hastalarda ADMA ve NP parametreleri birlikte değerlendirilmemiştir. Yaptığımız çalışmada bu iki parametrenin birlikte değerlendirilmiş olması, çalışmamızın önemini ortaya çıkarmaktadır.

2. GENEL BİLGİLER

2.1. Böbrek Yetmezliği (BY)

Böbreğin, vücutta sıvı ve elektrolit dengesinin korunması, metabolik artık ürünlerin atılımı, ilaçlar, toksinler ve metabolitlerinin detoksifikasyonu, atılımı, ekstrasellüler sıvı hacmi ve kan basıncının hormonal düzenlenmesi, hormon üretimi, peptit hormonlarının ve küçük molekül ağırlıklı proteinlerin yıkımı gibi bazı temel fonksiyonları vardır. Böbreklerin bu fonksiyonları yerine getirememesi böbrek yetmezliği (BY) olarak bilinmektedir. BY, akut veya kronik seyirli olmak üzere iki şekilde gelişebilir [20].

2.1.1. Akut böbrek yetmezliği (ABY)

Akut böbrek yetmezliği (ABY) glomerüler filtrasyon hızında (GFH) gelişen azalma ve bunun sonucunda kan üre azotu, kreatinin ve diğer üremik toksinlerin vücutta birikimini ifade eden bir durumdur. GFH’ deki düşüşün aylar hatta yıllar içerisinde geliştiği KBY’ nin aksine, ABY’ deki GFH düşüşü daha hızlıdır ve günler ile haftalar içerisinde gelişir [21].

ABY nadiren toplumsal kökenli bir hastalık olup, genellikle hastanede yatmakta olan bireylerde gelişir. Hastanede yatmakta olan bireylerin yaklaşık olarak % 5’ inde ABY mevcut hastalığı komplike edebilmekte ve bunların yaklaşık olarak % 0.05’ inde diyaliz gereksinimi olabilmektedir [22-24]. Ciddi hastalığı olan bireylerde, hastaneye yatış sırasında bu oran çok daha yüksek olup, % 20’ lere ulaşabilmektedir [23, 25].

Son 40 yılı aşkın bir süredir ABY gelişen hastaların sağ kalım oranlarında anlamlı iyileşmeler sağlanabilmiş değildir. Bunun başlıca nedeni ABY’ nin çoğunlukla yaşlı popülasyonlar da görülmesi ve ABY ile ilişkili hastalıkların ciddi bir morbidite ve mortaliteye sahip olmasından kaynaklanmaktadır [26]. Enfeksiyöz hadiseler ABY’ nde görülen ölümlerin yaklaşık % 75’ inden sorumlu iken, kardiyο-respiratuvar

hadiseler de ikinci en sık ölüm nedenini oluşturmaktadır [24]. Böbrek yetmezliğinin şiddetine bağlı olarak, mortalite oranı % 7' den % 80' lere kadar ulaşabilmektedir [27, 28].

Akut Böbrek Yetmezliğinin Etiyolojisi

A) Pre-renal Nedenler: Böbreğin kanlanması engellenmiştir. Böbreklere yeterince kan gelmeyince GFH düşer. GFH' yi düşüren nedenler arasında;

- Hipovolemiye neden olan kusma
- Tuz kaybına neden olan renal boşluklar
- Fazla diüretik kullanımı
- Glukozüri
- Kanama
- Geniş yanıklar
- Peritonit, akut pankreatit
- Vazodilasyona neden olan ilaçlar
- Kardiyovasküler yetersizlik (ağır kalp yetmezliğini takip eden)
- Hipotansiyon, Gram (-) sepsisler (Doğumlar, düşükler)
- Kanın pompalama gücünün yetersiz olması nedeniyle yoğunluk artışı
- Ciddi nefrotik sendrom gibi durumlar sıvının yer değiştirmesine neden olur ve GFH azalır [24].

B) Renal nedenler: Nefrotoksik maddeler (civa, arsenik, kurşun) veya böbrek hastalıkları nedeniyle böbrek dokusunda harabiyet meydana gelebilir. Sorun, akut tübüler nekroz ya da aşağı nefron nekrozudur. Renal hasara yol açan oluşumlar aşağıda sıralanmıştır;

— Glomerulonefrit

— Ateroskleroz

— Travma

— Skleroderma

— Böbreğin küçük ve büyük damarlarının iltihaplanması

— Tümör ve böbrek damarlarının uzun süren spazmı

— Nefrotoksinler, ağır metaller (civa, kadmiyum), CCl₄, etilen glikol, propilenglikol, antibiyotikler, anestezikler, radyografiye bağlı (anjiyografi, I-V ürografi)

— Pigmentlerin obstrüksiyonu sonucu; hemoliz, ağır travmalar, crush sendromu, rabdomyolizis

— Cerrahi girişimler ve jinekolojik obstetrik hastalıklarla ilgili olarak: Büyük ameliyatlardan özellikle yaşlılarda büyük karın ameliyatlarından sonra klinik olarak şok görülmesi de aort cerrahisi, kalp kapak ameliyatları,

— Ağır ve geri dönmeyen prenenal faktörlerden herhangi birinin renal parankimal bozukluğun gelişmesine neden olması

— İnterstiyal nefritler; ilaçlar, infeksiyon, hiperkalsemi, myelom

— Renal vasküler hastalıklar; Malign hipertansiyon, renal arter trombozu ve emboli, renal ven trombozu [24].

C) Post-renal nedenler:

- Üreteral obstrüksiyon; Prostat hipertrofisi, üretra ağzını tıkayan mesane tümörü, mesane boynu darlığı
- Üreteral obstrüksiyon; Bilateral böbrek ve üreter taşları, ameliyat sırasında üreterlerin kesilme ya da bağlanması retroperitoneal fibrozis
- Tubülüslerden meatusa kadar olan sistemin herhangi bir yerinin tıkanması; Tümörün yayılması, pıhtı, taş, üreterlerin yanlışlıkla bağlanması [24].

2.1.2. Kronik böbrek yetmezliği (KBY)

KBY, çeşitli organ ve sistemlere ait bozukluklarla seyreden bir tablodur. Çeşitli hastalıklara bağlı olarak nefronların progresif ve geri dönüşümsüz kaybı ile karakterize bir sendromdur. KB glomerüler filtrasyon değerinde azalma sonucu böbreğin sıvı-solüt dengesini ayarlayamama ve metabolik-endokrin fonksiyonlarında kronik ve ilerleyici bozulma hali olarak tanımlanır. GFH' ndaki azalmanın süresi 3–6 aydan daha uzundur [29]. Glomerüler filtrasyon değeri 5–10 ml/dakikaya inince son dönem böbrek yetmezliğinden bahsedilir ve hastalar diyaliz, böbrek transplantasyonu gibi renal replasman tedavilerine ihtiyaç duyarlar [30]. GFH, genellikle yıllar içinde giderek azalır ve bu azalma, altta yatan nedene göre büyük değişiklik gösterir. Böbrek yetersizliği olan bir olguda; üç aydan uzun süren azotemi, uzun süreli üremik belirti ve bulgular, renal osteodistrofi belirti ve bulguları, anemi, hiperfosfatemi, hipokalsemi, idrar sedimentinde geniş silindirler ve radyolojik incelemelerde bilateral küçük böbrekler kronik hastalık göstergeleridir. Bu özellikler KBY' yi ABY' nden ayırır [30].

Klinik açıdan KBY, asemptomatik böbrek fonksiyonu azalmasından üremik sendroma kadar uzanan değişen bir spektrum gösterir. Aslında böbrek yetersizliğinin evreleri birbirinin içine girmiş olup kesin sınırlarla ayrılması mümkün değildir. Ancak, fonksiyonel değişiklik derecesine göre evreleme klinik ve tedavi planlanması açısından faydalıdır (Çizelge 2.1) [29].

Çizelge 2.1. Kronik böbrek yetmezliğinin evreleri [29].

Kronik Böbrek Yetersizliği Evreleri		GFH(ml/dk)
ERKEN	Böbrek rezervinin azalması	50-80
ORTA	Böbrek yetersizliği	25-50
İLERİ	Böbrek yetmezliği	5-25
SON	Üremi	<5

Kronik Böbrek Yetmezliği İnsidans ve Epidemiyoloji

KBY birçok nedenle gelişebilir. Bu nedenlerin sıklığı ülkelere göre değişmektedir. Genel olarak en sık görülen nedenler arasında kronik glomerülonefrit, diyabet, hipertansiyon, polikistik böbrek hastalığı, obstrüktif üropati ve interstisiyel nefritler vardır. Hastaların önemli bir kısmı hekime ileri üremik tablo içinde başvurduğu için temelde yatan hastalığın bulunması mümkün olmayabilir [30, 31]. KBY' nin klinik özellikleri Çizelge 2.2' de özetlenmektedir.

Günümüzde KBY, görülme sıklığı hızla artmakta olan bir hastalıktır. KBY, hem dünyada hem de ülkemizde oldukça fazla görülen bir sağlık sorunudur. Dünyada çeşitli ülkelerde 1997 verilerine göre KBY' nin yıllık insidansı milyon nüfus başına Almanya' da 163, İngiltere' de 87, Amerika Birleşik Devletleri' nde (ABD) 262 ve Japonya' da 210' dur. Türk Nefroloji Derneği' nin (TND) 2003 yılı verilerine göre, ülkemizde KBY insidansı milyon nüfus başına 118,5 hasta olup, toplam KBY hastalarının sayısı 19,015' dir. Ülkemizde yılda ortalama 15,000 hastaya son dönem böbrek yetmezliği (SDBY) hastalığı tanısı konmaktadır ve milyon nüfus başına 390 son SDBY hastasının bulunduğu belirlenmiştir. Türk Nefroloji Derneği kayıtlarına göre Türkiye' de 29,000' in üzerinde hasta diyaliz tedavisi ile yaşamını sürdürmektedir. Son dönem böbrek yetmezliği prevalansı, 60–75 yaş grubunda böbrek hastalığı insidansının artması mortalite oranlarının hemen hemen sabit kalmasına bağlı olarak geçen on yılda yaklaşık % 8 artmıştır [33].

Çizelge 2.2. Kronik böbrek yetmezliğinin klinik özellikleri [32].

SIVI-ELEKTROLİT DENGESİ BOZUKLUKLARI
Hipovolemi, hipervolemi, hipernatremi, hiponatremi, hipokalsemi, hiperpotasemi, hipopotasemi, hiperfosfatemi, metabolik asidoz, hipermagnezemi
SİNİR SİSTEMİ
Stupor, koma, konuşma bozuklukları, uyku bozuklukları, demans, konvülsiyon, polinöropati, başağrısı, sersemlik, irritabilite, kramp, konsantrasyon bozuklukları, yorgunluk, meningism, huzursuz bacak (restless leg) sendromu, tik, tremor, myoklonus, ter fonksiyonlarında bozulma, ruhsal bozukluklar
GASTROİNTESTİNAL SİSTEM
Hıçkırık, parotit, gastrit, iştahsızlık, stomatit, pankreatit, ülser, bulantı, kusma, gastrointestinal kanama, kronik hepatit, motilite bozuklukları, özafajit (kandida, herpes...), intestinal obstrüksiyon, perforasyon, asit
HEMATOLOJİ-İMMÜNOLOJİ
Normokrom normositer anemi, eritrosit fragilitesinde artış, kanama, lenfopeni, enfeksiyonlara yatkınlık, immün hastalıkların yatışması, kanser, mikrositik anemi (alüminyuma bağlı), aşıyla sağlanan immünitede azalma, tüberkülin gibi tanısallarda bozulma
KARDİYOVASKÜLER SİSTEM
Perikardit, hipertansiyon, kardiyomyopati, hızlanmış ateroskleroz, aritmi
PULMONER SİSTEM
Plevral sıvı, üremik akciğer, pulmoner ödem
CİLT
Kaşıntı, gecikmiş yara iyileşmesi, solukluk, tırnak atrofisi, hiperpigmentasyon, üremik döküntü, ülserasyon, nekroz
METABOLİK-ENDOKRİN SİSTEM
Glukoz intoleransı, hiperlipidemi, hiperparatiroidi, büyüme geriliği, hipogonadizm, impotans, libido azalması, hiperürisemi, malnütrisyon, hiperprolaktinemi
KEMİK
Üremik kemik hastalığı, hiperparatiroidi, amiloidoz (beta2-mikroglobülin), D vitamini metabolizması bozuklukları, artrit
DİĞER
Susuzluk, kilo kaybı, hipotermi, üremik ağız kokusu, miyopati, yumuşak doku kalsifikasyonu, akkiz renal kistik hastalık, karpal tünel sendromu, noktüri

KBY' de en çok tercih edilen yöntem hemodiyalizdir. TND' ye göre 2000 yılında ülkemizde 6594 yeni hasta hemodiyaliz tedavisine başlamıştır. Sağlık Bakanlığı 2001 yılı verilerine göre ise hemodiyaliz programında olan toplam hasta sayısı 12,196' dır [33].

2.2. Hemodiyaliz

Hemodiyaliz tedavisinin başlangıcı, Dünya Savaşı yıllarında Almanya' nın Hollanda' yı işgal ettiği dönemlere dayanmaktadır. 1943 yılında Wilhelm J. Kollf, ilk pratik yapay diyaliz makinesini geliştirmiştir [34]. ABY tablosunda olan bir hastaya 12 seans hemodiyaliz tedavisi uygulanmış ama hasta kaybedilmiştir. Yalnız bu hemodiyaliz seansları esnasında da hastanın azotemisinde belirgin oranda azalma olduğu saptanmıştır. Diyaliz makinesinin kullanılmaya başlandığı ilk dönemlerde damarların direkt kanülasyonu ile tedaviler yapılmıştır. Hastaya her diyaliz esnasında bir arter ve ven üzerinden cut down yöntemiyle kanülasyon yapılmıştır. Uygulanan her diyaliz için bir cerrahi müdahale ve bu müdahale için de bir arter ve ven bağlanması gerekmiştir. Böbrek yetmezliği olan hastaların ölümcül durumlarında girişim yapılabilecek uygun bir damar bulunamayacak hale gelmiştir. Bu dönemlerde, hemodiyaliz tedavisinin sürdürülmesi yeterince başarılı olamamıştır. Vasküler sisteme bağlı problemlerden dolayı ilk hemodiyaliz tedavileri yalnızca ABY görülen hastalara uygulanabilmiştir. 1943 yılındaki diyaliz makinesinin bulunuşu, vasküler sistem cerrahisinde yeni arayışların ve bu konudaki gelişmelerin de tetikleyicisi olmuştur [35, 36, 37].

Hemodiyalizin avantajları

- Atık maddeler vücuttan hızla ve başarı ile uzaklaştırılır,
- Diyaliz ortamı hastanın diğer hastalar ile ilişki kurmasını sağlar,
- Her gün değil, haftada iki veya üç kez uygulanır,
- Malnutrisyon ile daha az karşılaşılır,
- Hastaneye yatma gereksinimi daha az olur,

- Karına ait komplikasyonlarla karşılaşılmaz.

Hemodiyalizinin dezavantajları

Üremili hastalarda temel aterosklerotik risk faktörleri sıklıkla gözlenmektedir. Ayrıca, bu kişilerde aterosklerotik kalp hastalığının hızlı gelişimine neden olabilecek birçok etken görülebilir. Bunların en önemlileri, üremik toksinler, pıhtılaşmaya eğilim, plazma homosistein yüksekliği, insülin direnci, azalmış fibrinolitik aktivite, trombosit fonksiyon bozukluğu, hiperparatiroidizm (kalsiyum-fosfor düzensizlikleri, kalsifikasyon) ve nefrotik sendrom gibi altta yatan hastalıklardır [38, 39].

2.3. Böbrek Yetmezliği (BY) ve Koroner Arter Hastalığı (KAH)

Böbrek yetmezliği (BY) yaşamı tehdit eden, önemli ölçüde iş gücü kaybına ve çeşitli komplikasyonlara yol açan, hemen hemen her yaş grubunu en çok da genç erişkinleri etkileyen bir hastalıktır [40, 41]. BY nedeniyle hemodiyaliz uygulanan hastalarda mortalitenin çok yüksek olduğu ve ölümlerin yarısından fazlasının kardiyovasküler sorunlara bağlı olduğu bildirilmiştir [2]. Bunlar içinde en sık rastlanan nedenler, KAH ve kalp yetmezliğidir [3, 4]. Bununla birlikte son dönem renal yetmezliklerde ölüm nedenlerinin yaklaşık % 45' i kardiyovasküler kökenlidir [42].

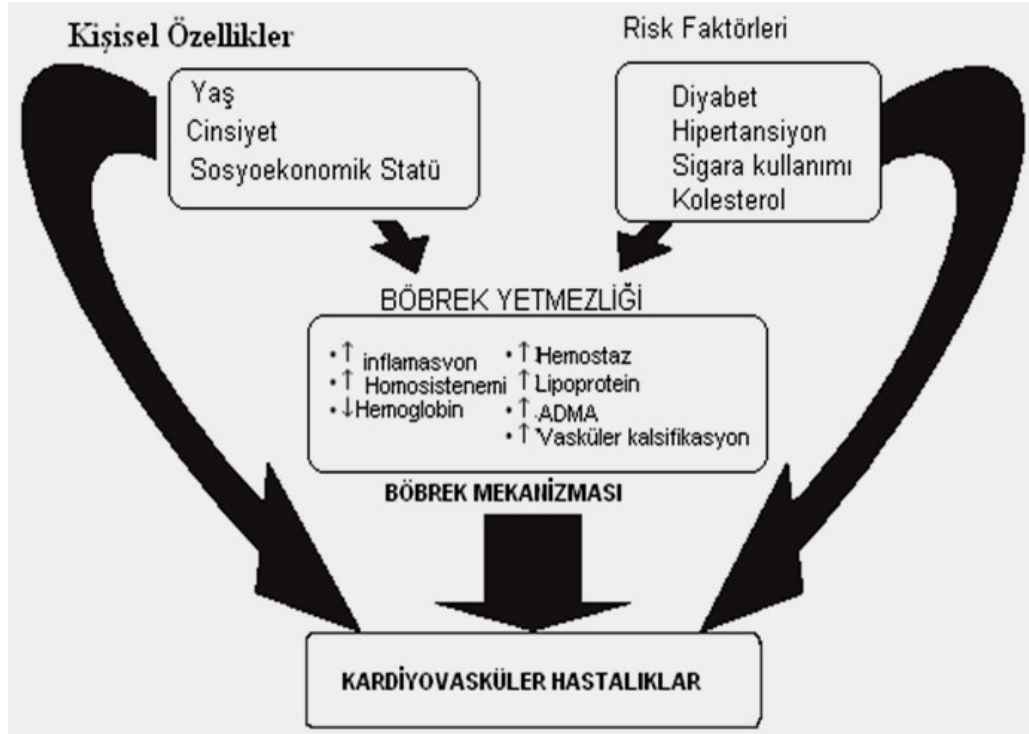
KAH üremik hastalarda, normal kişilere göre 5-20 kat fazla görülür; yaygın tutulum gösteren karmaşık lezyonlar içerir ve klinik olarak daha hızlı ilerler [43]. KBY olan olgularda iskemik kalp hastalığının görülme sıklığı % 25–60 arasındadır [44, 45]. Son dönemlerdeki diyaliz teknolojisindeki gelişmelere paralel olarak KBY görülen hastaların yaşam süresi uzamakta, bunun sonucu olarak da kardiyovasküler cerrahi kliniklerine koroner şikâyetlerle başvuran hasta sayısı giderek artmaktadır [46].

Hemodiyalize giren populasyonda kardiyovasküler hastalık prevalansı özellikle hipertansiyon ve diyabet gibi ateroskleroz için genel risk faktörlerinin artmış sıklığına paralel olarak yükselmektedir. Üremi ile ilişkili olan hipertrigliseridemi, hiperparatiroidizm, vasküler kalsifikasyon, kalsiyum, fosfor metabolizması,

muhtemelen artmış serum ürat ve oksalat düzeyleri de patogeneizde rol oynayabilmektedir. Kuzey Amerika ve Avrupa diyaliz kayıtları, kardiyovasküler olayların hemodializ hastaları için en önemli ölüm nedeni olduğunu ortaya koymaktadır [3].

Uzun süreli hemodiyaliz uygulanan hastalarda ölüm nedenlerinin arasında en önemli yeri kardiyovasküler hastalıklar tutmaktadır. Francis ve arkadaşları (1980) uzun süreli hemodiyaliz uygulanan hastalarda ölümlerin % 20,5' inde nedenin aterosklerotik kalp hastalığı olduğunu belirtmektedirler [47]. Hemodiyaliz programında olup da kalp hastalığı saptanan hastalarda ise ölümlerin % 50-65' inin kardiyak nedenlere bağlı olduğu bildirilmiştir. KBY' li hastalarda uygulanan by-pass prosedürlerinin uzun dönemli takiplerinde ölümlerin ön planda kardiyak nedeni olduğu ortaya konmuştur [48, 49].

Kronik böbrek hastalarında çeşitli nedenlerle immün bozukluklar gözlenmektedir. Hemodiyaliz uygulanan hastalarda TNF- α (Tümör nekroz faktör-alfa) ve IL-1 (Interlökin-1) gibi immünitenin aktive olduğunu gösteren sitokinler artmaktadır. Hem üreminin kendisi hem de hemodiyaliz esnasında kullanılan membranlara ve membrandan geçebilen endotoksinlere bağlı olduğu düşünülen kronik bir inflamasyon söz konusudur [50]. Guanozin trifosfattan derive edilen, 253 dalton moleküler ağırlığında, bir pyrimidine-pyrimidine bileşiği olan neopterin, gamma interferon tarafından stimüle olan makrofajlar tarafından üretilir. Gama interferon ise aktive olmuş T lenfositlerinden salınmaktadır. Kısaca neopterin, T lenfosit – makrofaj etkileşiminin hassas bir göstergesi olarak görülür [51, 52]. Ayrıca, BY görülen kişilerde L-arjininden nitrik oksit oluşumunu sağlayan NOS enzimini inhibe eden bir endojen molekül olan asimetrik dimetilarjinin birikmesi görülür [53]. Bu yolla vazodilatör olan nitrik oksit oluşumu engellenir. ADMA düzeylerinin artmasının, koroner kalp hastalığı riskinde rol oynayabileceği düşünülen endotel disfonksiyonu ile ilişkili olduğu bulunmuştur. Dolayısıyla, KBY, koroner arter hastalıkları için büyük bir risk oluşturmaktadır [54].

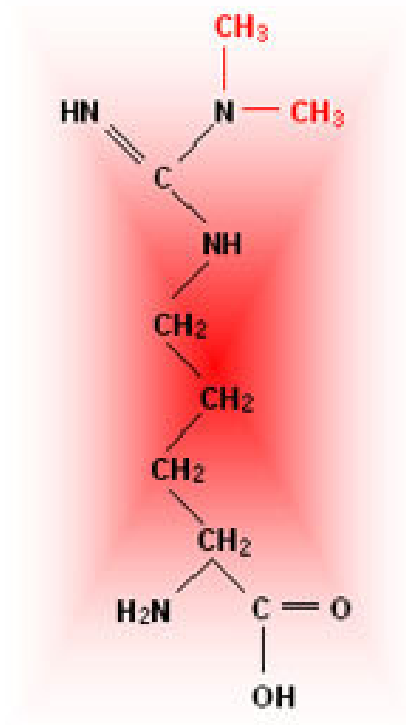


Şekil 2.1. Böbrek yetmezliği ve kardiyovasküler hastalıklarla ilişkisi [55].

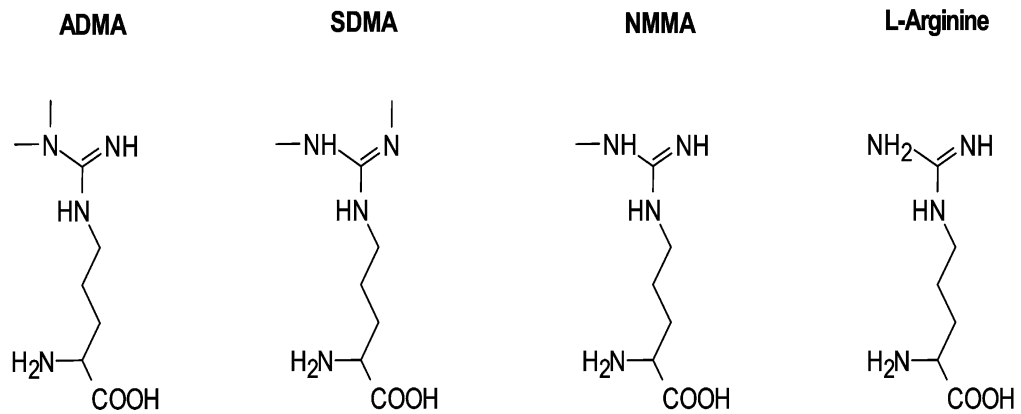
2.4. Asimetrik Dimetiltarjinin (ADMA)

Asimetrik dimetiltarjinin (ADMA), asimetrik metillenlen proteinin ürünüdür. Enzimle proteinlerdeki argininlerin metillenmesi suretiyle oluşurlar. İnsan kan ve idrarında bulunan bir endojen moleküldür [56]. İnsanlarda ADMA yüksekliği, ilk kez böbrek yetmezliği olan bireylerde saptanmıştır (üremik toksin). Bugün, pek çok hastalık durumunda ADMA düzeyi yüksekliği bilinmektedir. NO üretimindeki anormallikler septik şok, hipertansiyon, multiple skleroz, hiperkolesterolemi ve renal yetmezlik gibi birçok hastalıkta görülmektedir [61].

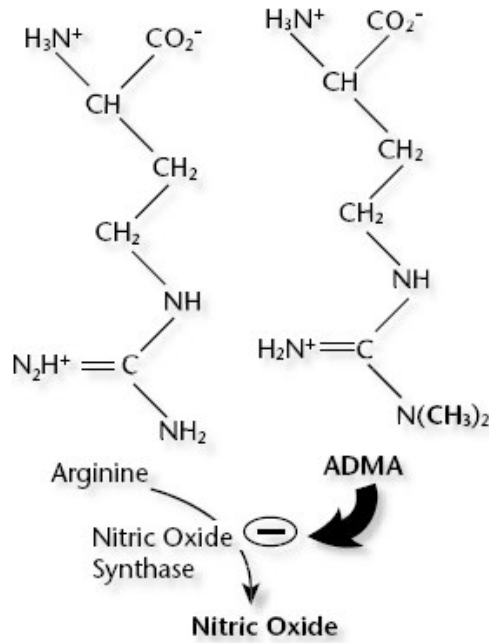
ADMA, L-arjinin amino asidi ile yapıcı homoloji gösterir ve NOS kompetatif inhibitörü ve protein turnover ürünüdür [58]. İnsan endotelial hücreleri tarafından sentezlenir ve metabolize edilir. ADMA' nın izomeri olan simetrik dimetiltarjinin (SDMA) ise NO üretiminde etkisizdir [59].



Şekil 2.2. ADMA' nın moleküler yapısı [57].



Şekil 2.3. L-arjinin ve metillenlen arjininlerin kimyasal yapısı [65].



Şekil 2.4. Nitrik oksit sentazın inhibitörü ADMA [60].

2.4.1. ADMA' nın biyolojik etkisi

Metillenen arjininlerin üç tipi mevcuttur. Bunlar asimetrik dimetilarjinin (ADMA), N^G-monometil-L-arjinin (L-NMMA) ve ADMA' nın inaktif stereoizomeri simetrik dimetilarjinin (SDMA). Metillenen arjininin etkisi ilk olarak Hibbs ve ark. (1992) tarafından belirlenmiştir. Çalışmalarında L-NMMA' nın in vitro makrofaj aktivasyonunu inhibe ettiği rapor edilmiştir [62]. Bundan başka, Vallance ve ark. tarafından 1992 yılında NOS' ın rekabetçi endojen inhibitörleri olarak ADMA ve L-NMMA' nın insanda plazma ve ürinde bulunduğu bildirilmiştir [63]. Ueda ve ark.' nın (2007) yaptıkları çalışmada ise, SDMA' nın NOS üzerinde inhibitör etkisinin olmadığını belirtmişlerdir [12].

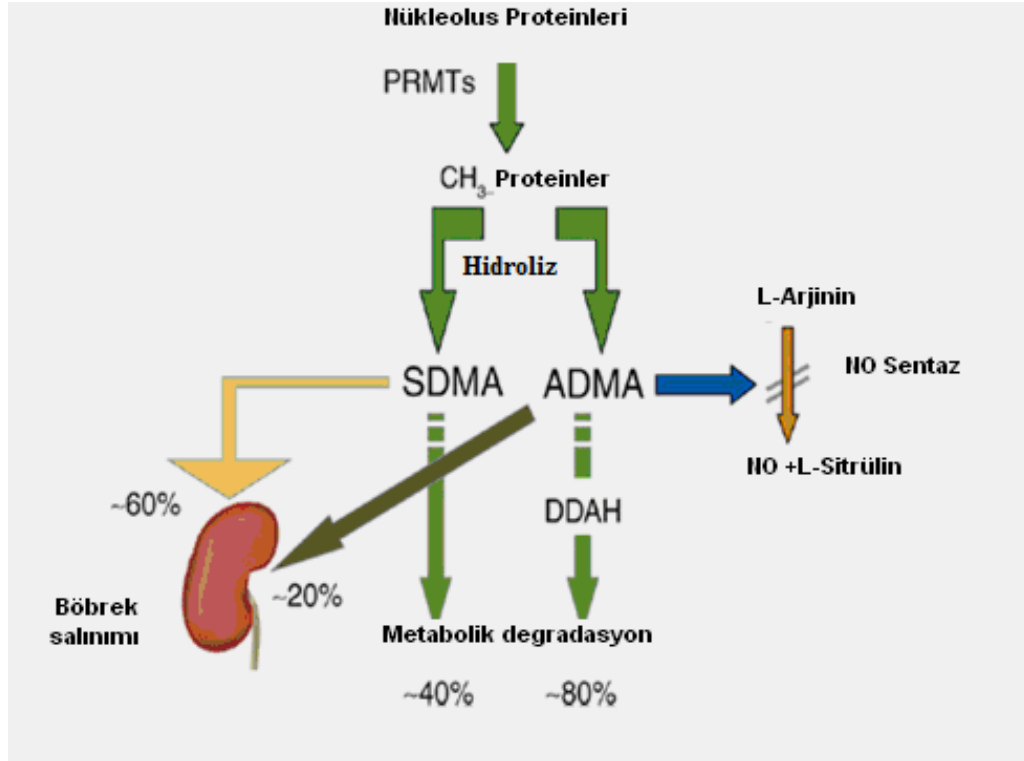
2.4.2. ADMA' nın sentezi

Protein arjinin metiltransferaz tip 1 (PRMAT-1) etkisiyle günde 300 µmol ADMA üretimi olmaktadır. 250 µmol/gün DDAH ile karaciğerden metabolize olur. Geri

kalan miktar böbreklerden atılır. Çeşitli hücre tiplerinde ADMA, L-NMMA ve SDMA üretimi gerçekleşmektedir. Bu dimetilarjininler, iki farklı enzimle proteinlerdeki argininlerin metillenmesi suretiyle oluşurlar. ADMA, protein arginin metiltransferaz tip 1 (PRMT-1) etkisiyle oluşur. SDMA, protein arginin metiltransferaz tip 2 (PRMT-2) etkisiyle oluşur [59, 64].

ADMA düzeyindeki artışın, endotel disfonksiyonunun derecesi ile korelasyon gösterdiği bildirilmiştir ve ADMA' nın endotel disfonksiyonunun yeni bir belirteci olabileceği ileri sürülmektedir [66]. ADMA, çoğunlukla endotel hücrelerde ve böbrekte bulunan dimetilarjinin dimetilaminohidrolaz (DDAH) enzimi tarafından L-sitrüline ve dimetilamine metabolize olur [67]. ADMA düzeyinin artmasının önemli bir nedeni DDAH fonksiyon yetersizliğidir [68, 69].

Doku kültüründe ve hayvan deneylerinde ekzojen ADMA verilmesi NO $\cdot$ oluşumunu inhibe eder. Ön kolda intraarteriel ADMA infüzyonu, endotel bağımlı vazodilatasyonu inhibe eder. İnsanlarda ADMA infüzyonu, kardiyak output' u azaltır, sistemik vasküler direnci artırır. Plazma ADMA seviyeleri, endotelial disfonksiyon ve /veya azalmış NO üretimi ile ilişkili hastalıklarda artar. Endotel fonksiyonun devamında en önemli yolak, NOS aracılığı ile üretilen NO varlığı olarak düşünüldüğünde, bu yolak üzerinde en etkin molekül ADMA' dır [70].



Şekil 2.5. ADMA' nın metabolizması [75].

2.4.3. ADMA ve hastalıklarla ilişkisi

ADMA' nın BY, kalp yetmezliği ve koroner arter, hipertansiyon, hiperkolesterolemi, hiperhomosisteinemi ve diyabet gibi hastalıklarda serum seviyelerinde, artış meydana gelmektedir [72].

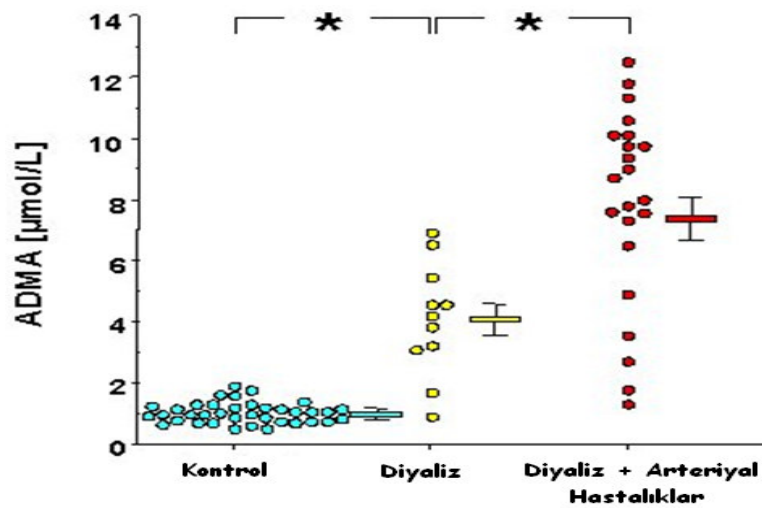
ADMA ve böbrek yetmezliği

Sağlıklı bireylerde BY başladığı andan itibaren ADMA vücutta birikme gösterir. Serum ADMA seviyeleri öncelikle 1- 3 μ mol/L arasında değişen oranlarda artış göstermektedir. ADMA seviyelerindeki bu değişen artış değişken böbrek DDAH aktivitesinden dolayı meydana geldiği düşünülmektedir. Diyalize giren hastalarda ADMA vücuttan uzaklaştırılmaktadır. Ancak, ADMA seviyesindeki büyük artış

patofizyolojik bir olgu meydana getirdiğinden toksik fonksiyonu devam etmektedir [73].

ADMA ve kalp hastalıkları

Hemodiyaliz tedavisi gören hastalarda endotel disfonksiyonu ve serum ADMA seviyeleri arasında bir ilişki olduğu düşünülmektedir [74]. Endotelyal disfonksiyonu ya fiziksel travma veya daha hafif hücresel zedelenme olarak bilinir ve aterogenezisi başlatan temel olaydır. NOS inhibisyonu endotel disfonksiyonuna yol açarak, koroner spazma, miyokard infarktüsüne, hipertansiyona neden olur. Endotelyal disfonksiyonu NO' in lokal olarak azlığına eşlik edebilir. Bu, endotelde NO üretiminin azalmasıyla veya süperoksit anyonlarının aşırı üretimiyle alakalı olabilir. NO lokal bir vazodilatördür ve aynı zamanda trombosit adezyonunu, agregasyonunu, düz kas hücre çoğalmasını ve endotel ile lökosit etkileşimlerini inhibe ettiği için, ADMA aracılığıyla baskılanmış veya azalmış NO aktivitesi aterogenezin başlamasına ve ilerlemesine katkıda bulunabilir [74]. Yapılan çalışmalarda, ADMA seviyeleri gelişecek olan kardiyovasküler olaylar ve mortalitenin habercisi olarak görülmektedir [73].



Şekil 2.6. Kardiyovasküler hastalıklarla birlikte ya da yalnız diyalizli hastalarda ADMA seviyeleri [64].

ADMA ve hiperkolesterolemi

ADMA, NO sentazın endojen yarışmalı bir inhibitörüdür. Hiperkolesterolemiklerde, karotis arterlerinde ateroskleoruzu olan ve endotele bağlı vazodilatasyonu bozulmuş olan hastalarda serum asimetrik dimetilarjinin (ADMA) seviyeleri yüksek bulunmuştur [75]. Risk faktörleri ve aterosklerozdaki ADMA yüksekliğinin nedeni bilinmemekle birlikte, özellikle hiperkolesterolemisi olanlarda ADMA parçalayıcı enzim aktivitesinde azalma sorumlu tutulmaktadır [76].

ADMA ve hiperhomosisteinemi

Hiperhomosisteinemi, koroner arter hastalıkları için bir risk faktörü olarak kabul edilmektedir. Total homosistein, ADMA metabolizması için gerekli olan dimetilarjinin dimetilaminohidrolaz (DDAH) enziminin aktivitesinin inhibisyonu aracılığıyla ADMA' nın endotelyal hücre yenilenmesinde artışla görülmektedir [77].

ADMA ve sigara

Çeşitli çalışmalarda kronik sigara içiminin endotel fonksiyonu üzerine olumsuz etkisi ve koroner arter hastalığı ilerlemesini hızlandığı gösterilmiştir [75]. Sigara dumanında bulunan birçok kimyasal madde arasında bulunan serbest radikallerin ve aromatik hidrokarbonların sigara içimine bağlı endotel disfonksiyonunun oluşmasında ana rol oynadıkları düşünülmektedir. Sigara içenlerde endotel fonksiyonlarının düzeltilmesi için uygulanan L-arjinin ve tetrahidrobiyopterin tedavilerinin etkinliği NO sentezinde de bozukluk olabileceği yönünde yorumlanmıştır [78].

ADMA ve diyabet

Diyabetli hastalardaki endotel disfonksiyonunun ana mekanizması dislipoproteinemi ve reaktif oksijen radikallerindeki artmadır [79]. İlave olarak glikozun enzimatik

olmayan yollarla oksidasyonu sonucu oluşan glikolizasyon son ürünleri de LDL oksidasyonunu artırır ve sonuçta endotel disfonksiyonuna yol açar [73].



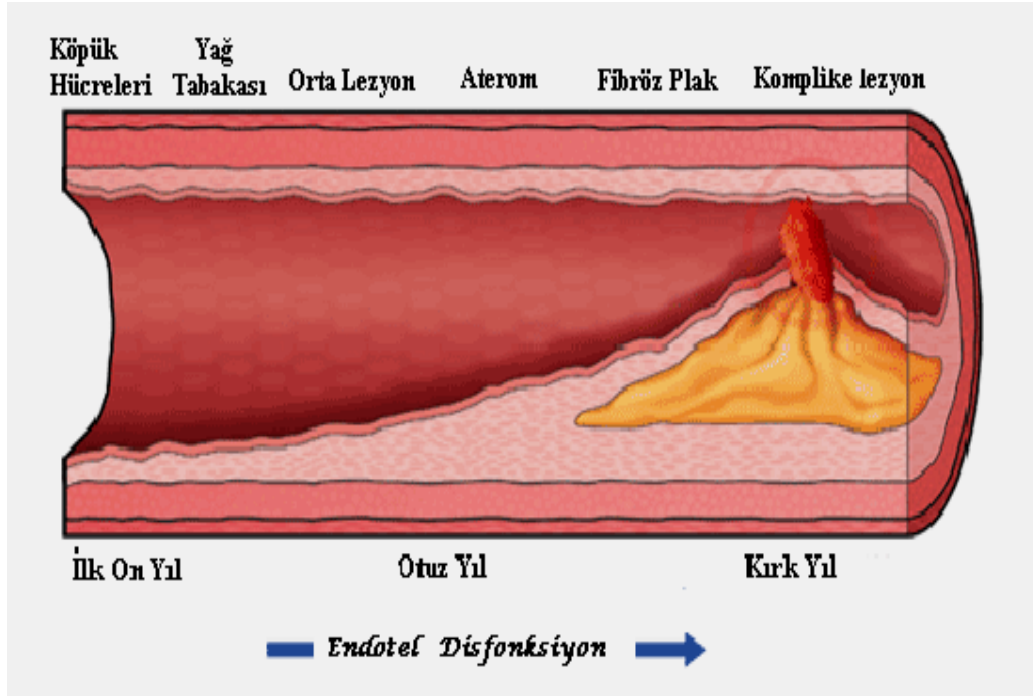
Şekil 2. 7. ADMA ve hastalıklarla ilişkisi [72].

2.4.4. Endotel disfonksiyonu

Endotel, vasküler fonksiyonların normal bir şekilde yürüyebilmesinde son derece önemli görevlere sahiptir. Endotelden salıverilen NO, vasküler düz kasın gevşemesi, trombosit aktivasyonu, adezyon ve agregasyonun inhibisyonu, vasküler düz kas proliferasyonunun önlenmesi, lökosit adezyonunun inhibisyonu gibi olaylara sebep olur [80]. Endotel disfonksiyonu, NO salıverilmesindeki azalma veya yıkımının artması sonucu endotele bağımlı vazodilatasyonun bozulması olarak tanımlanabilir. Ayrıca endotel disfonksiyonunda, hücresel adezyon moleküllerinin ekspresyonu artmakta ve anti-koagülan özellik de kaybolmaktadır [81].

Endotel disfonksiyonu ilk kez 1990 yılında, hipertansiyon hastalarında yapılan çalışmalarda keşfedilmiştir. Daha sonraki yıllarda yapılan çeşitli araştırmalarda BY'nde, KAH'nda, kalp yetmezliklerinde ve tip 1 ile tip 2 diyabette tespit edilmiştir [82].

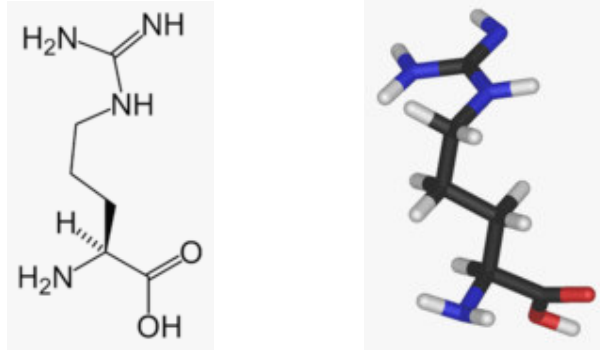
Endotel fonksiyonlarının düzenlenmesinde en önemli aracı moleküllerden biri NO' tir. NO eksikliği endotel disfonksiyonuna yol açarak, kardiyovasküler sistemi hedef alan birçok hastalığa zemin hazırlayabilir [83].



Şekil 2.8 Endotel disfonksiyonu [84].

2.4.5. Nitrik oksit (NO)

Renksiz ve son derece toksik bir gaz olan NO serbest radikal yapısında olmasından dolayı yarı ömrü çok kısadır. NO lipofilik özellikte olup, oksijensiz ortamda oldukça stabildir ve suda erir [56, 85]. Düşük konsantrasyonlarda iken, ortamda oksijen varlığında dahi stabilitesini koruyabilen NO, bilinen en düşük molekül ağırlıklı, reaktif (biyoaktif) memeli hücresi sekresyon ürünüdür [86]. Düşük konsantrasyonlarda iken NO toksik değildir ve çok önemli fizyolojik işlevlerin gerçekleşmesinde rol alır.



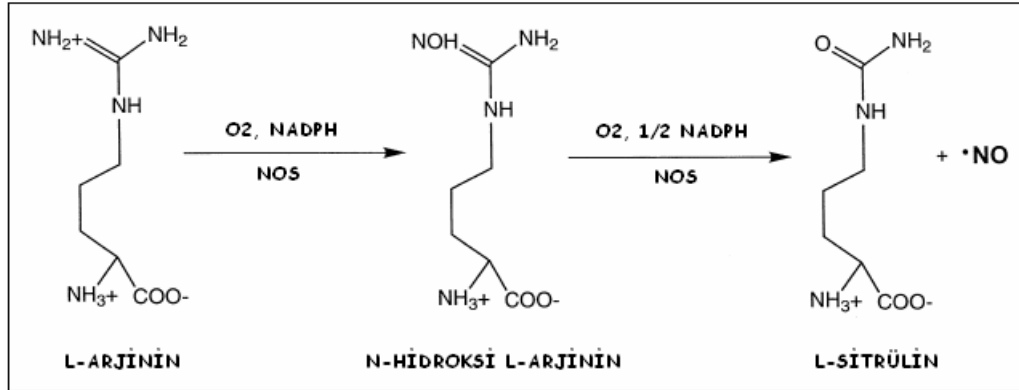
Şekil 2.9. L-arjinin kimyasal yapısı [87].

Nitrik oksitin biyosentezi

NO' nun sentezi için kullanılan öncül biyomolekül arjinin aminoasitidir. Memelilerde arjinin ya yarı zorunlu ya da koşullara bağlı olarak bulunan zorunlu aminoasitler olmak üzere sınıflandırılır [88].

NO, L-argininden sentez edilerek endotelden salınan, suda çözünebilen, çeşitli renal ve ekstrarenal etkileri bulunan, vasküler düz kas tonusunu azaltarak vazodilatasyona yol açan bir maddedir. NO, membranları kolayca geçebilme özelliği olan, oldukça lipofilik bir moleküldür. NO sentezleyen enzimlerin (NOS) katalize ettiği bir dizi reaksiyon sonucunda L-arginin, L-sitrullin ve NO' ya dönüşür. Tepkimenin ilk basamağında N-Hidroksi Arjinin (N-OH-Arjinin) oluşur. Bu ara ürün oldukça stabildir ve istenirse tepkime ortamından izole edilebilir. Enzime sıkı bağlı olan ara ürün ikinci aşamada sitrulin ve nitrik oksite çevrilir [89-91].

Arjininden NO sentezi sadece insanlara özgül bir olay değildir. İnsan dışında, bütün memeliler dahil olmak üzere çok çeşitli canlı türleri NO sentezlemekte ve çeşitli biyolojik etkileri için kullanılmaktadır. Arjininden kaynak alan NO sentezi kuşlar, balıklar, omurgasızlar, hatta bitkiler ve bakterilerde de gösterilmiştir [92].



Şekil 2.10. Nitrik oksitin sentezi [90].

Nitrik oksit sentaz (NOS) enzimleri

Nitrik oksit sentezini katalizleyen NOS enzimlerinin konstitütif (cNOS) ve indüklenebilir (iNOS) olmak üzere iki temel izoformu bulunur. Konstitütif enzimin ayrıca iki izoformu vardır. Bunlardan biri endotelyal NOS (eNOS) olup, ağırlıklı zarsal bir enzimdir ve endotel kaynaklı gevşeme faktörünün sentezinden sorumludur. Konstitütif enziminin ikinci formu ise merkezi sinir sistemi ve nöronlarda haberci molekül olarak kullanılan NO' nun üretiminden sorumlu olup, nöronal NOS (nNOS) olarak adlandırılır [92].

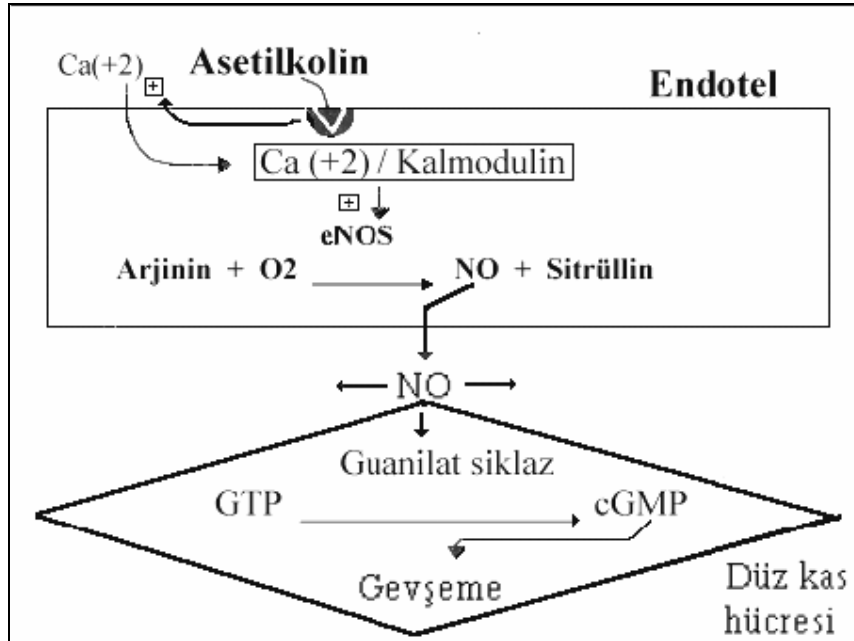
Konstitütif enzimlerin aktiviteleri mutlak olarak Ca^{++} /kalmodilin bağımlıdır. Kısa süreli NOS enzimini katalizlerler. Aktiviteleri düşüktür. Enzimlerin aktiviteleri glikokortikoidlerden etkilenmez. Endotelyal tipi mast hücreleri, plateletler, pankreasın beta adacıklarında, vasküler düz kas hücrelerinde bulunur. Nöronal tipi, sinir sistemi, adrenal bez (medulla ve korteks) ve astrositlerde bulunur. NOS enziminin indüklenebilir olan izoformu (iNOS) ise alt birim olarak kalmodiline ihtiyaç duyar. Aktivitesi için hücre içi kalsiyum derişiminin artması gerekli değildir. iNOS sitoplazmik bir enzimdir. Uzun süreli NO sentezini katalizlerler. Enzim aktivitesi yüksektir. Bu izoform ilk olarak makrofajlardan saflaştırılmıştır. iNOS enziminin sentezini lipopolisakkaritler gibi çeşitli bakteriyel ürünler ile inflamatuvar sitokinler (interferon gama, IL-1, IL-2, TNF- α gibi) indüklerler. iNOS sadece

fagositik lökositlere özgü olmayıp, uygun indüksiyon sağlandığında bütün çekirdekli hücreler bu enzimi sentezleme yeteneğine sahiptir [92].

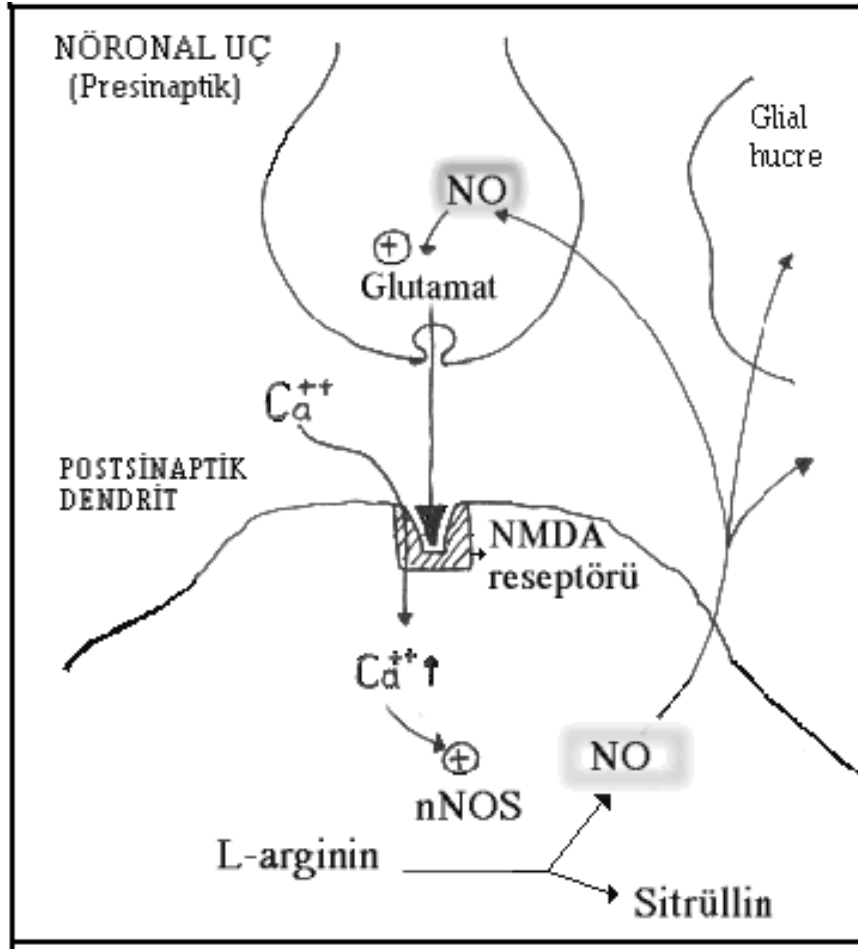
Nitrik oksit sentazın uyarılması

Bu enzim iki şekilde uyarılmaktadır.

1. *Yapısal tipe özgü olarak:* Asetilkolin gibi bir haberci, endotel hücresi üzerindeki reseptörüne yapışır ve bu impulsla Ca^{++} iyon kanalları açılarak, hücre içi Ca^{++} düzeyi yükselir. Ardından Ca^{+2} 'un kalmoduline bağlanmasıyla oluşan kompleks, yapısal bir enzim olan eNOS' ı uyarır ve L-argininden, $\text{NO}\bullet$ ile sitrüllin oluşur. Oluşan $\text{NO}\bullet$, endotelden çıkarak komşu düz kas hücrelerine girer. Düz kas hücrelerinin sitozolindeki guanilat siklaz hem grubundaki demire bağlanır, onu aktifleştirir ve GTP' den cGMP oluşumunun artmasına neden olur. Artan cGMP ise düz kasların gevşemesine ve damarlarda vazodilatasyona neden olur (Şekil 2.11). Ayrıca diğer bir yapısal enzim olan nNOS da aynı mekanizma ile uyarılmaktadır (Şekil 2.12) [93, 94].

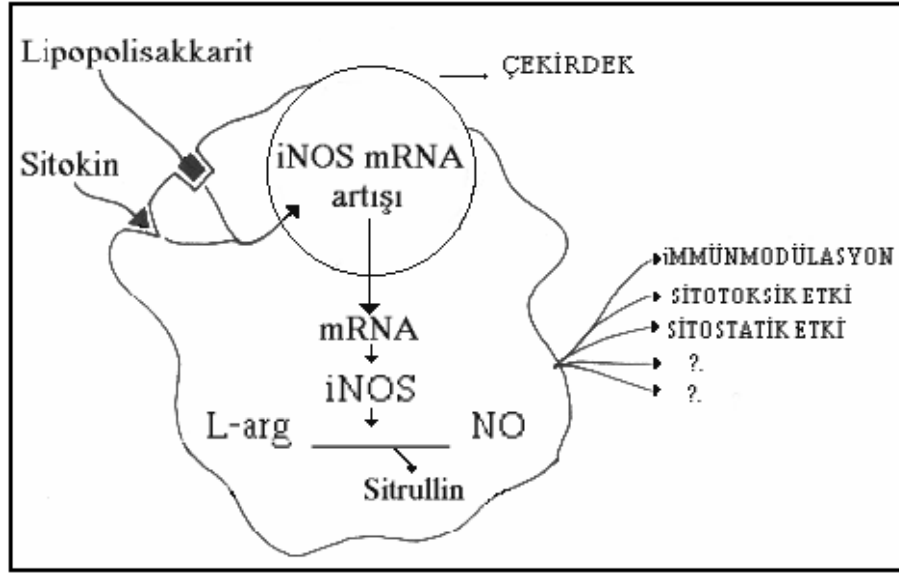


Şekil 2.11. Damar duvarında NO' nun oluşumu ve etki mekanizması [93].



Şekil 2.12. nNOS' un NMDA ile ilişkisi ve sinir sistemindeki etkileri [94].

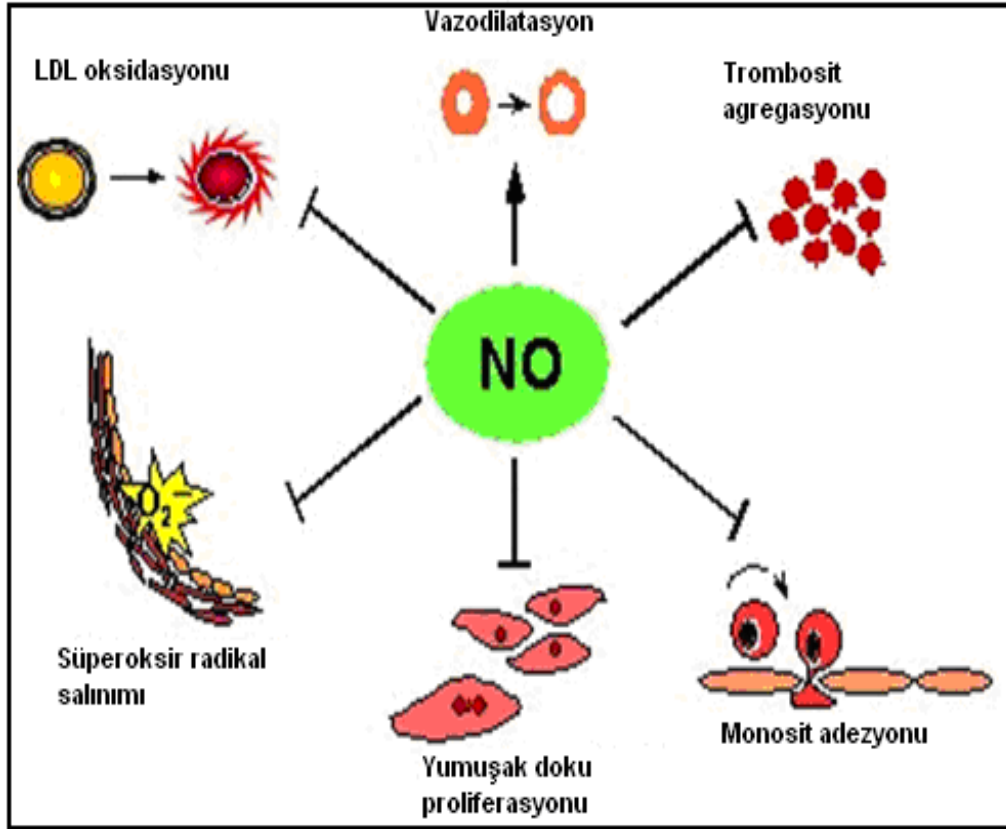
2. *Uyarılabilir tipe özgü olarak:* Burada lipopolisakkaritler ve sitokinler gibi ajanların Ca^{+2} ye bağımlı olmadan NOS' ı indüklemeleri söz konusudur. İlgili hücrede önceden NOS yoktur veya çok azdır. Uyarıcılar tarafından transkripsiyonel olarak (mRNA artışıyla) enzim indüklenir ve sonuçta oluşan $NO\bullet$ amaca uygun işlevini gerçekleştirir. Bu sistem özellikle makrofajlarda görülür, bu tip enzim indüklenabilir NOS olarak adlandırılır (Şekil 2.13) [95, 96].



Şekil 2.13. iNOS' un makrofajlardaki indüksiyonu ve ürettiği NO' nun etkileri [95].

Nitrik oksitin fonksiyonları

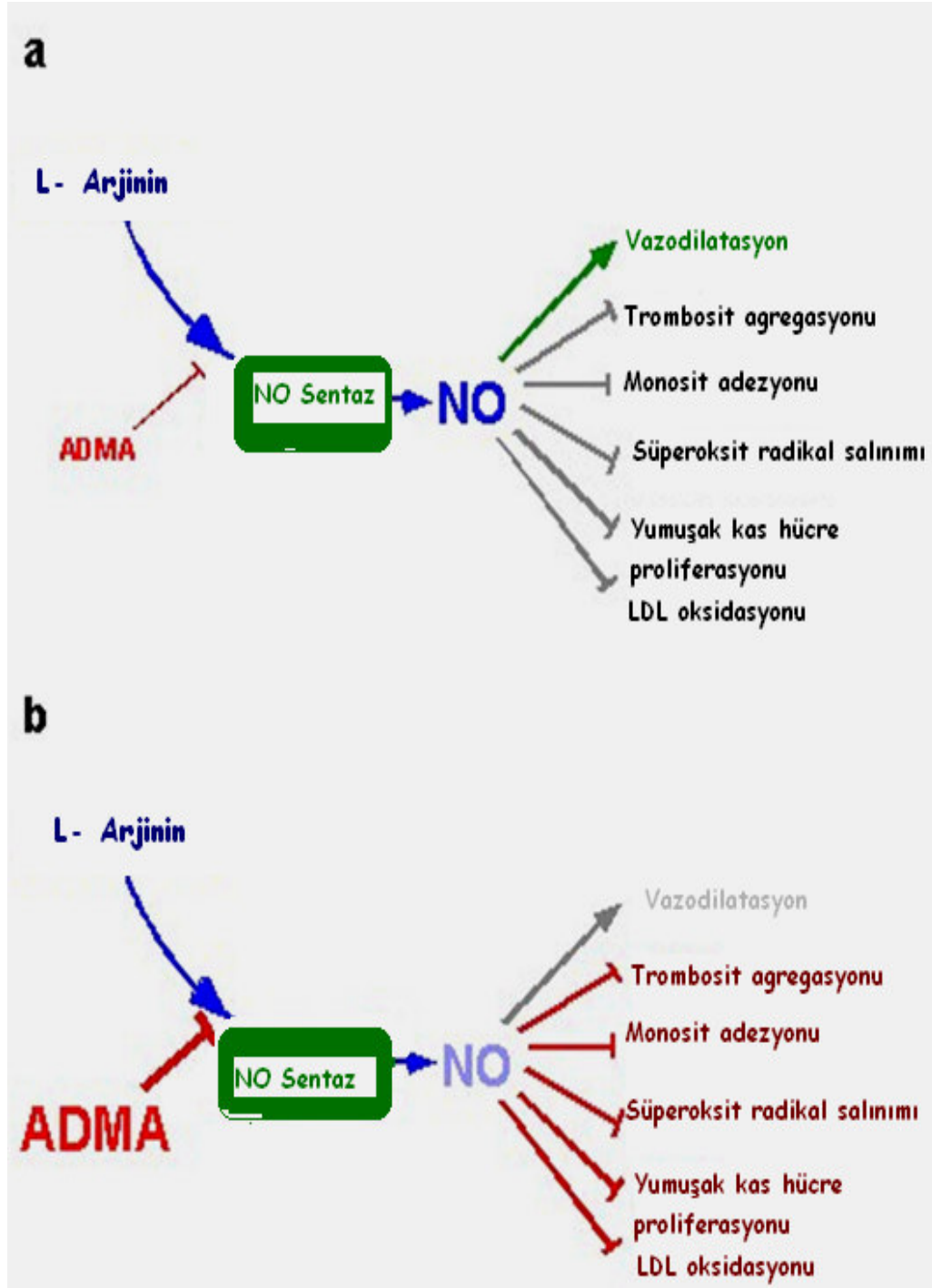
1. Trombositlerin agregasyonunu, adezyonunu ve aktivasyonunu inhibe etmesinin yanı sıra, pıhtı oluşumunun erken fazının düzenlenmesinde görev almaktadır [196].
2. Vasküler ya da vasküler olmayan düz kasların gevşemesini sağlar. Böylece sistemik kan basıncının ve kan akışının düzenlenmesinde rol oynar [97]
3. Peroksit radikali ($RO_2^{\cdot}$)' ni yakalayabilmesi nedeniyle güçlü bir lipid peroksidasyonu inhibitörüdür [98]
4. Lökositlerin endotel hücrelerine adezyonunu ve migrasyonunu önler. Lenfosit aktivasyonunu indirgeyerek, kronik ve akut inflamatuvar reaksiyonları düzenler [99]



Şekil 2.14. Nitrik oksitin fonksiyonları [100].

2.4.6. ADMA ve NO arasındaki ilişki

NO sentezini gerçekleştiren NOS, endojen metilargininler tarafından inhibe edilebilir. ADMA, bu endojen NOS inhibitörlerinin en önemlisi olarak görünmektedir. NO'nun azalması sonucunda ortaya çıkan endotelial disfonksiyonun (ED), aterosklerotik vasküler hastalık sürecinde merkezi bir rol oynadığı günümüzde yaygın olarak kabul görmektedir. L-arjinin/NO yolağındaki yetersizlik, ateroskleroz ile ilişkili kardiyovasküler komplikasyonların bağımsız olarak ortaya çıktığını gösterebilir [101, 102].

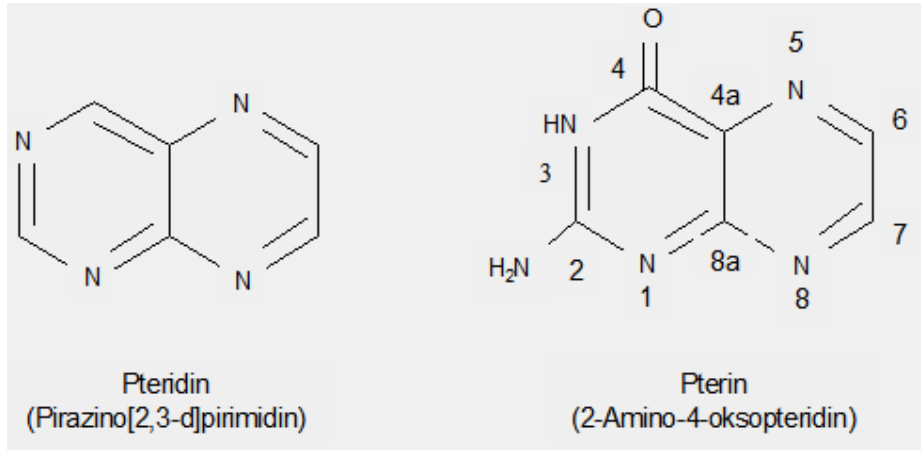


Şekil 2.15. ADMA ve L- arjinin seviyelerinin oranlarına bağlı olarak vasküler fonksiyonlarda NOS' un aktivitesi [103-106].

2.5. Neopterin (NP)

2.5.1. Pteridinlerin yapısı

Pterinler, pteridin olarak bilinen bileşiklerin bir grubudur. Pteridinler, pirazino [2,3-d] pirimidin yapısına sahiptirler. Pteridin halkasının ikinci konumunda amino, dördüncü konumunda da okso grubu bulunduğu yapı pterin adını almaktadır [106]. Pteridin ve pterin'in kimyasal yapıları Şekil 2.16' da gösterilmektedir [107].

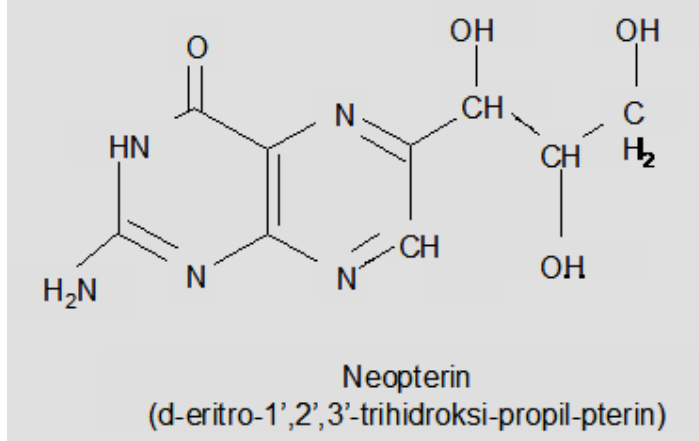


Şekil 2.16. Pteridin ve pterin' in kimyasal yapısı [107].

2.5.2. Neopterinin kimyasal özellikleri

NP 2-amino-4-okso-6-(1',2',3'-trihidroksi-propil pteridin) yapısındadır. Kapalı formülü $C_9H_{11}N_5O_4$ tür. Molekül ağırlığı 253 dalton olup, kimyasal yapısı Şekil-2.17' de görülmektedir [107, 108]. Biyolojik olarak guanozin trifosfattan sentezlenmektedir. NP' nin D-eritro, L-eritro, D-treo, L-treo izomerleri bulunmaktadır. Nötral veya alkali çözeltileri güçlü mavi fluoresans, asidik çözeltileri ise zayıf fluoresans vermektedir [109]. Biyopterin gibi NP de vücutta dihidroneopterin ve tetrahidroneopterin şeklinde bulunur. NP' nin d-izomeri olan türevleri insan metabolizmasında önemlidir ve sadece insan ve primatlarda

bulunmuştur. Sıçan, kobay ve hamsterlarda ise neopterin rastlanmamıştır [109, 110].



Şekil 2.17. Neopterinin kimyasal yapısı [108].

Çizelge 2.3. İnsan ve primatlarda neopterinin tayin edilebildiği sıvılar [109].

Bulunulan yer	Neopterin seviyeleri (nmol/L)		
	Beyin omurilik Sıvısı	Plazma	Eritrositler
İnsan	3,30±0,24	3,00± 0,21	2,71±0,15
Maymun	2,71± 0,91	7,73±0,62	11,5±0,90

2.5.3. Neopterinin biyosentezi

NP, in vivo olarak guanozin trifosfattan, guanozin trifosfat siklohidrolaz I enzimi aracılığıyla sentezlenmektedir. NP, konjuge olmayan pterinlerin sentez yolağında bir ara ürün olan 7,8-dihidroneopterin trifosfatın fosfatazlar tarafından hidrolizini takiben dihidroneopterin veya neopterin olarak atılmaktadır. NP' nin biyosentezi Şekil 2.18' de gösterilmiştir. NP' ler yalnızca aktive olmuş makrofajlarda sentezlenmektedir. Makrofajlarda neopterinden biyopterin sentezi için gerekli enzimler bulunmamaktadır. NP makrofajlarda sentezini takiben plazmaya geçmektedir. Hücrel immun cevap boyunca T-lenfositlerin antijenik uyarımı ve

ilgili hücrelerin antijenleriyle etkileşmenin yanı sıra hücreler arası haberleşmede iç değişikliğe uğramaktadır. Stimüle edilmiş T-lenfositlerden salınan γ -interferon ilk sinyallerdendir. γ -interferonun insanda periferik kan monosit/makrofajlarına neopterin salınmasının etkin bir indükleyicisi olduğu gösterilmiştir. Saflaştırılmış insan mononükleer hücreleriyle yapılan in vitro çalışmalarda, aktive edilmiş T-lenfositlerden oluşan kültür süpernatantlarının ortama neopterin salıvermek üzere makrofajı indüklediği gösterilmiştir. Ayrıca saflaştırılmış γ -interferonun ilavesiyle de neopterin salınımı mümkün olmuştur. Monosit/makrofajların yalnızca γ -interferon ve çok yüksek konsantrasyonlarda ki α -interferon ile invitro olarak kostimüle edilebildiği saptanmıştır. Bununla birlikte başka bir çalışmada endotoksinin de neopterin biyosentezini arttırdığı ileri sürülmüştür. Aynı çalışmada γ -interferonun endotoksinle ko-stimüle edilebilme yeteneğinin de bulunduğu belirtilmiştir. Stimulasyonu takiben hem guanozin trifosfatın hem de guanozin trifosfat siklohidrolaz I' in hücre içi düzeylerinde artış olduğu saptanmıştır ve böylece neopterin salınmaktadır [110, 111].

2.5.4. Neopterinin fizyolojik rolü

7,8- Dihidroneopterin trifosfat (NH_2P_3), L-5,6,7,8-tetrahidrobiyopterin prekürsörüdür. Tetrahidrobiyopterin, çeşitli monooksijenazlar için kofaktör rolü oynayarak katekolamin ve serotonin sentezinde, bir grup membran lipitinin oksidasyonunda görev almaktadır. 7,8-Dihidroneopterin mikroorganizmalarda folatların prekürsörüdür [111].

Fizyolojik dönemlerde NP düzeyleri

Hamilelik boyunca neopterin düzeyleri: NP' nin hamileliğin son üç ayında, anne serumunda yükseldiği, neopterin ve biyopterin düzeylerinin amniyotik sıvıda yüksek olduğu, bununla birlikte doğuma yakın dönemlerde, maternal serum düzeylerinden daha yüksek olduğu saptanmıştır. Amniyotik sıvıda pteridin konsantrasyonunun yüksek oluşu fetusta pterin metabolizmasının maturasyonunu yansıtabileceği öne sürülmüştür [111].

Menstrüel döneme göre neopterin düzeyleri: Altı sağlıklı kadında yapılan bir çalışmada, tam bir menstrüel dönem boyunca serum NP düzeylerinin normal sınırlar içinde kaldığı gösterilmiştir [111].

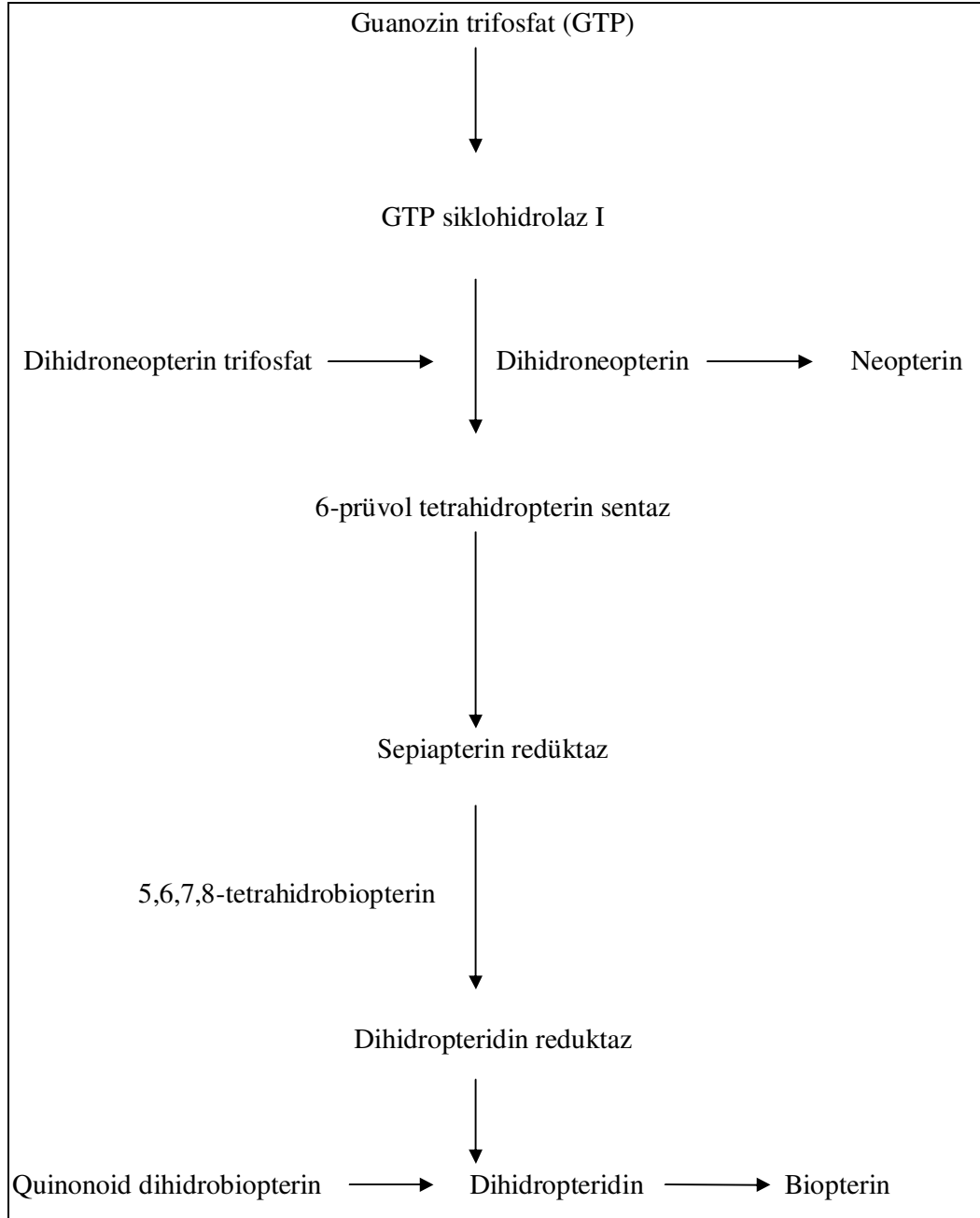
Yaşa göre neopterin düzeylerinin değişimi: 18–75 yaş arası bireylerin serum neopterin düzeylerinin önemli ölçüde farklılık göstermediği bildirilmiştir. Ancak 18 yaşından küçük ve 75 yaşından büyük bireylerde serum neopterin düzeyleri yüksek bulunmuştur [111].

En yüksek idrar NP düzeyleri yeni doğanda gözlenmiştir. Çocuklarda, yaş artışına bağlı olarak seviye azalmaktadır. En düşük NP düzeylerinin erkeklerde 26–45, kadınlarda ise 18–35 yaşları arasında bulunduğu belirlenmiştir. NP düzeyleri daha yaşlı gruplarda, erkeklerde kadınlara kıyasla daha düşük oranda olmak üzere, biraz artmaktadır [111].

2.5.5. Neopterin biyoritmi

Neopterin düzeylerinin gün içi değişimi: 24 saatlik süre içinde NP sabit oranda idrarla atılmaktadır. NP düzeylerinin sabah erken saatlerde hafif arttığı bildirilmiştir. Bu nedenle 24 saatlik idrar örneğinde değil, her zaman aynı saatte, özellikle sabah ilk alınan idrar örneğinde NP düzeyinin belirlenmesinin yeterli olacağı belirtilmiştir [111].

Neopterin düzeylerinin yıl içi değişimi: NP düzeylerinin herhangi bir hücrel immünite aktivasyonu söz konusu değilse bile, bir yıl boyunca çok az değişme göstermekte, genellikle normal düzey sınırlarında kalmaktadır [111].



Şekil 2.18. GTP’ den oluşan bazı pterindinlerin biyosentezi [111].

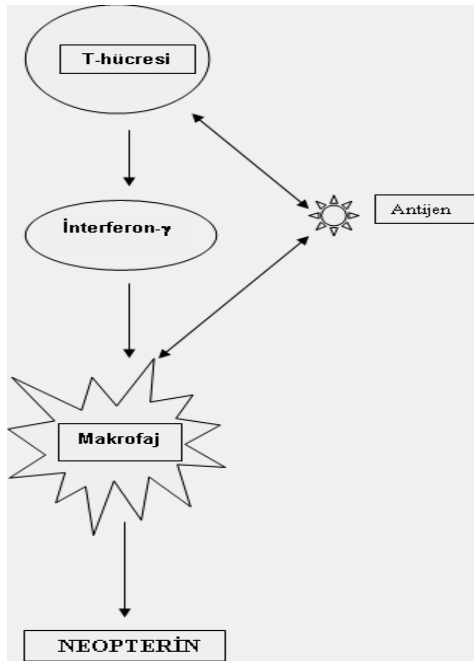
2.5.6. Neopterinin immünolojik rolü

NP düzeyleri, hücresel immün sistemin aktivasyonunu saptamak için kullanılabilir. Hücresel immün sistem, özellikle viral enfeksiyonlar, otoimmün hastalıklar, diğer inflamatuvar hastalıklar, doku reddi ve kanser gibi yaygın bir hastalık türünün sebebi

ve gelişiminde merkezi bir faktördür. Son çalışma bulguları, redoks-duyarlı metabolik yollarda neopterin türevlerinin muhtemel bir etkisini göstermiştir. Bu nedenle neopterin miktarlarında, hücrel immün cevap sırasında artış görülür. NP, oksidatif stresin faydalı bir belirteçidir [112].

NP seviyesi, immünolojik uyarıya hızla yanıt verir. İnflamatuvar hastalığa sahip kişilerde, eritrosit sedimentasyon hızından veya çözünür sitokin reseptör konsantrasyonlarından daha hızlı saptanabilir [112].

Bugün idrar ve serumda artmış NP düzeylerinin hücrel immünitenin aktivasyonu ile ilişkili olduğu açıklık kazanmıştır. Yüksek NP düzeyli hastalarda, in vitro olarak aktive edilmiş T-lenfositlerden hazırlanan süpernatantlarla veya γ -interferon ile monosit/makrofajların aktive edilmesiyle neopterin salıverilmesinin ilişkisi bulunmuştur [113].

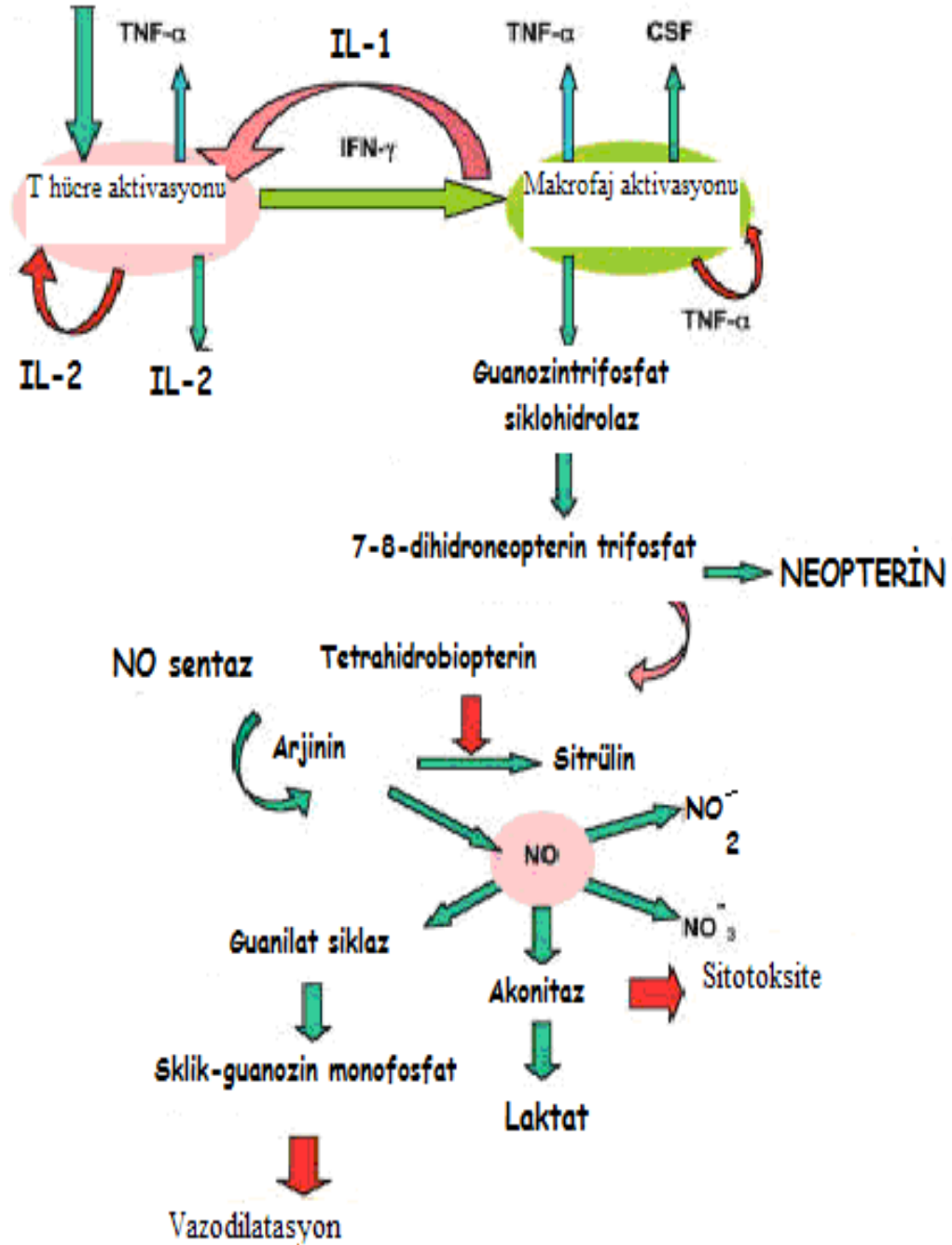


Şekil 2.19. Hücrel immün yanıt sırasında aktive T-lenfositler tarafından interferon- γ salınımı ve bunun etkisine bağlı olarak makrofajlar tarafından NP üretiminin uyarılması [114].

Çizelge 2.4. Artmış NP düzeyleriyle ilgili olduğu ileri sürülen hastalıklar [112-115].

- Atipik fenilketonuride pterin metabolizmasının kalıtsal bozukluğu
- Allograft rejeksiyonlar/graft-versus-host hastalığı
- Endojen interferonların arttığı inflamatuvar hastalıklar
 - Viral enfeksiyonlar (örneğin HIV, CMV)
 - İntrasellüler patojenler
 - Diğer inflamatuvar hastalıklar
 - Sarkoidozis
 - Çölyak hastalığı
 - Multipl skleroz ve aseptik meningoensefalit
 - Otoimmun hastalıklar
 - Romatoid artrit
 - Crohn hastalığı
 - Sistemik lupus eritematozus
 - Diyabetes mellitus tip 1
 - Ülseratif kolitis
 - Akut anterior üveit
 - Otoimmun tiroidit
- Malign hastalıklar
 - Genital tümörler
 - Genitoüriner kanal tümörleri
 - Akciğer kanseri
 - Gastrointestinal karsinoma
 - Pankreatik karsinoma
 - Hematolojik neoplazmlar

Antijenik Uyarım



Şekil 2.20. NP' nin biyolojik fonksiyonları [116].

2.5.7. Vücut sıvılarında NP

NP, vücut sıvılarında stabildir. Bu nedenle rutin laboratuvar testlerinde neopterin seviyelerini ölçmek çoğunlukla zor değildir.

NP analizi için toplanan klinik örnekler; idrar, plazma veya serum, beyin omurilik sıvısı (BOS)'dır. Alınan venöz kan örneklerinden serum ve plazmanın ayrımı sırasında neopterin kaybı olmadığı tahmin edilmektedir. Serum ve plazma neopterin içerikleri, oda ısısında üç güne kadar stabildir. Eğer örnekler toplandığı gün test edilmeyecekler ise üç güne kadar karanlık bir yerde 4-8 °C'de saklanmalıdırlar. Eğer daha uzun süre (üç aya kadar) saklanacak ise dondurularak (-20 °C' de) saklanmalıdır. Tekrar dondurma ve çözmelerden sakınılmalıdır ki, bu durum neopterin içeriğini azaltabilir [106].

NP düşük moleküler ağırlığından dolayı böbrekler tarafından atılır. Serum neopterin seviyelerindeki değişiklikler, idrar NP seviyelerinde paralel bir değişikliğe yol açar [111].

Sağlıklı erişkin bireylerde serum NP konsantrasyonları $5,3 \pm 2,7$ nmol/L'dir. Sağlıklı insanlarda serum neopterin düzeylerinin yaşa göre değişiklik gösterdiği fakat cinsiyete bağlı olmadığı gösterilmiştir [115].

2.5.8. Neopterin (NP) ve hastalıklarla ilişkisi

NP ve enfeksiyöz hastalıklar

Artmış NP seviyeleri HIV, Hepatit-B ve Hepatit-C gibi virüslerin yol açtığı enfeksiyonlarda da görülebilir [117-119]. Ancak en yüksek NP seviyeleri septik şokta saptanmıştır [120, 121].

NP ve malign hastalıklar

Yüksek serum NP seviyeleri akciğer kanserinde, over kanserinde, uterin serviks karsinomunda, meme kanserinde, tiroid bezi karsinomunda, pankreas adenokarsinomunda, kolon adenokarsinomunda tespit edilmiştir [122-125].

NP ve kardiyoloji

Ateroskleroz kronik inflamatuvar bir süreçtir. Akut klinik semptomlar ateromatöz plak rüptürü sonucu meydana gelir. Erişkinlerde serum NP konsantrasyonları ile karotid ateroskleroz arasında bir korelasyon vardır [126, 127]. Schumacher ve arkadaşlarının yaptığı bir çalışmada da akut miyokard enfarktüsünde yükselmiş serum NP düzeyleri gösterilmiştir [17].

NP ve böbrek hastalıkları

Artmış serum NP seviyeleri böbrek yetmezliği, diabetik nefropati, glomerulonefrit ve renal transplant reddinde saptanmıştır [128]. Böbrek hastalıklarında iki mekanizma artmış NP seviyelerinden sorumludur; 1. NP itrahında bozukluk, 2. inflamasyona bağlı olarak NP üretiminde artış. Hemodiyalize giren hastalarda serum NP düzeyleri düşmektedir [129]. Steroid bağımlı hastalarda ise, idrarda NP düzeyleri belirgin olarak düşüktür [130].

2.6. ADMA ve NP Ölçüm Metodu

Günümüz klinik laboratuvarlarında ADMA ve NP' nin kromatografik analizi hemen hemen tamamıyla yüksek basınçlı sıvı kromatografi (HPLC) tekniklerine dayanmakta ve çalışmaların pek çoğu çeşitli hastalıklarda ADMA ve NP' nin ölçülmesini gerekli kılmaktadır [130]. Aynı zamanda ELISA (enzyme-linked immunosorbent assay) ve RAST (radioimmunoassay) yöntemiyle de ölçüm yapılabilmektedir [131]. Son zamanlarda enzim immunassay de uygulamada kullanılmaktadır. Çalışmalar standart Elisa plate okuyucularında gerçekleştirilmektedir [65]. Floresans, elektrokimyasal ve

floresansla bağlantılı olarak elektrokimyasal deteksiyon ile bu pterinler katyon-değişimi, ters-faz ve ters-fazlı iyon çifti kromatografisi ile ayrıştırılmaktadır [108].

3. MATERYAL VE METOT

Çalışmalar, Gazi Üniversitesi Fen-Edebiyat Fakültesi Fizyoloji-Biyokimya Araştırma Laboratuvarı ve Gülhane Askeri Tıp Akademisi (GATA) Biyokimya Anabilim Dalı'nda yapılmıştır. Tüm hastalardan olur yazısı alınmış olup, çalışma için Gazi Üniversitesi Tıp Fakültesi Etik Kurul' u tarafından çalışmanın etik açıdan uygunluk raporu alınmıştır.

3.1. Materyal

3.1.1. Materyal örnekleri

Araştırmada Gazi Üniversitesi Tıp Fakültesi Hemodiyaliz Ünitesi'nde tedavi gören ve bu çalışmaya gönüllü olarak katılmak isteyen hastaların serumları kullanılmıştır. Çalışma grubu olarak, 3 parametre oluşturulmuştur. Birinci grup sağlıklı hastalardan alınan serumlar, ikinci grup hemodiyaliz tedavisi gören hastaların hemodiyaliz öncesinde alınan serumları, üçüncü grup ise hemodiyaliz tedavisi gören hastaların hemodiyaliz sonrası alınan serumlarından oluşmaktadır.

3.1.2. Kullanılan cihazlar ve malzemeler

1. Yüksek Basıncılı Sıvı Kromatografisi (HPLC) Hewlett Packard-1050 (A.B.D.)

- Floresans detektör
- Otomatik örnekleme sistemi
- Pompa
- Mikroişlemci
- Kromatografi programı (HP ChemStation for LC)
- Printer (HP Deskjet 660C)

2. ADMA çalışması için kullanılan kolonlar;

- Analitik Kolon (Analytical Collumn): Phemenex Hypersil marka, C18 ODS–2, 4,6 x 150 mm boyutlarında 5 µm partikül büyüklüğünde kolon kullanıldı.
- Koruyucu Kolon (Guard Column): Analitik kolon ile enjektör modülü arasına koruyucu olarak; Phenomenex C18 ODS–2 olan partikül büyüklüğü 5 µm olan kartriji kullanıldı.

Çizelge 3.1. ADMA çalışması için kullanılan HPLC sistemine ait çalışma koşulları ve sistem parametreleri

Çalışma koşulu	Sistem Parametreleri
<i>HPLC Modeli</i>	HEWLETT PACKARD 1050
<i>Dedektör</i>	Flouresans Dedektör
<i>Mobil Faz</i>	6,8 pH 50mM sodium asetat tampon
<i>Analitik Kolon</i>	4,6 x 150 mm, Phemenex Hypersil ODS–2, C ₁₈ 5 µm kolon
<i>Koruyucu Kolon</i>	Phenomenex ODS–2, C ₁₈ 5 µm faz kartrij
<i>Dalga boyu</i>	338 nm eksitasyon ve 425nm emisyon
<i>Akım Hızı</i>	1 mL/dakika
<i>Örnek Hacmi</i>	10 µL
<i>Çalışma Süresi</i>	35 dakika
<i>Kolon ısısı</i>	37°C
<i>Kalibrasyon</i>	Eksternal standart kullanıldı
<i>Ayırım (Elution)</i>	Ters (reverse) faz iyon değişimi (ion exchange)

3. Neopterin çalışması için kullanılan kolonlar;

- Analitik Kolon (Analytical Collumn): C18 hidrokarbon zincirine bağlı silika içeren, partikül büyüklüğü 5µm olan, 4,6 x 250 mm boyutlarındaki Allsphere ODS–2 reverse-Phase kolonu (Alltech, Deerfield, IL, USA)
- Koruyucu Kolon (Guard Column): Analitik kolon ile enjektör modülü arasına koruyucu olarak; C18 hidrokarbon zincirine bağlı silika içeren, partikül büyüklüğü 5µm olan, Spherisorb ODS–2 cartridge (Alltech, Deerfield, USA)

Çizelge 3.2. NP çalışmasında kullanılan HPLC sistemine ait çalışma koşulları ve sistem parametreleri

Çalışma koşulu	Sistem Parametreleri
<i>HPLC Modeli</i>	HEWLETT PACKARD 1050
<i>Dedektör</i>	Flouresans Dedektör
<i>Mobil Faz</i>	6,4 pH 0.015 mol/L fosfat tampon
<i>Analitik Kolon</i>	4,6 x 250 mm, Allsphere ODS–2, C ₁₈ 5 µm reverse-phase kolon
<i>Koruyucu Kolon</i>	Spherisorb ODS-2, C ₁₈ 5 µm reverse-phase cartridge
<i>Dalga boyu</i>	353 nm eksitasyon ve 438 nm emisyon
<i>Akım Hızı</i>	0,8 mL/dakika
<i>Örnek Hacmi</i>	20 µL
<i>Çalışma Süresi</i>	20 dakika
<i>Ayırım (Elution)</i>	Ters (reverse) faz iyon değişimi (ion exchange)

4. Ultrasonik karıştırıcı (degaser) (Branson 3200, Almanya)

5. Vorteks (Heidolph)

6. Santrifüjler

- Soğutmalı santrifüj (Eppendorf 5420, Almanya)

- Normal santrifüj (Labofuge 200)
- 7. Milli-Q su arıtma cihazı (Elga, Almanya)
- 8. Millex-HV örnek süzme filtresi (selüloz asetat 0,2 ve 0,45 µm)
- 9. Pipetler
 - Otomatik pipetler (Socorex, A.B.D.)
 - Cam pipetler
- 10. pH metre (Nel elektronik)
- 11. Teraziler
 - Hassas terazi (Mettler H20)
 - Tek kefeli (Mark Bel)
- 12. Derin dondurucu

3.2. Metot

3.2.1. Örneklerin muhafazası

Serum örnekleri ışıktan korunarak alındı ve çalışma yapılincaya kadar – 80 °C’ de saklandı [132].

3.2.2. Araştırmada kullanılan çözeltiler

ADMA çalışması için kullanılan çözeltiler:

Mobil faz için kullanılan sodyum asetat tampon

Mobil Faz A: 50mM Sodyum asetat tamponu pH 6,8

Metanol (Merck)

Tetrahidrofur (THF) 82: 17: 1, (v/v)

Mobil Faz B: 50mM Sodyum asetat tamponu pH 6,8

Metanol

Tetrahidrofuran (THF) 22: 77: 1, (v/v)

ADMA standardı stok çözeltisi (0,5mM)

Her bir bileşik için standart solüsyon 0,5mM olacak şekilde 0,1M HCl ile hazırlandı. Çalışma yapılana kadar buzdolabında muhafaza edildi.

ADMA standart çözeltileri (50µM)

Her bir bileşik için standart stok solüsyonu 0,1M HCl ile stok solüsyonu ile dilüsyonlar yapılarak standart solüsyonu (50µM) hazırlandı.

ADMA çalışması için örneklerin hazırlanması

Deproteinizasyon için toz 5-sülfo salisilik asit kullanıldı. Plazma ADMA ölçümü için 25mg toz 5-sülfo salisilik asit tartılarak tüplere koyuldu. Her toz 5-sülfosalisilik asit içeren tüpe 1 mL plazma eklendi. İyice vorteksenerek 10 dakika buzlukta bekletildi. 10 dakika süreyle 2000 devirde 4 °C' de santrifüj edildi. Süpernatantlar enjektörle alınarak ve 0,2 µm por çapındaki filtrelerden süzüldü. 10 mL süzülmüş örneğe, 100 mL OPA reaktifi eklendi ve nazikçe karışmaları sağlandı. Karışım 3 dakika bekletildikten sonra HPLC sistemine enjekte edildi.

ADMA ölçümü için Chen (1997) tarafından kullanılan metod modifiye edilerek uygulandı [133].

Neopterin (NP) çalışması için kullanılan çözeltiler:

Mobil faz için kullanılan fosfat tampon stok çözeltisi (1 mol/L)

102,1 gr KH_2PO_4 ve 43,6 gr K_2HPO_4 tartılarak bir miktar distile suda çözüldükten sonra 1000 mL' ye tamamlandı ve çalışılncaya kadar 4°C' de buzdolabında saklandı.

Mobil faz için kullanılan fosfat tampon çalışma çözeltisi (0,015 mol/L)

Stok çözeltinin 30 mL'sine 1,9 L distile su ilave edildi. pH'ı 6,4'e konsantre H_3PO_4 ile ayarladıktan sonra distile su ile 2 L' ye tamamlandı. 0,20 μm ' lik mikrofiltreden süzüldü ve ultrasonik banyoda 15 dakika hava kabarcıkları uzaklaştırıldı (Degazer işlemi). Çalışma çözeltisi her gün taze olarak hazırlandı.

Örnek için dilüsyon çözeltisi

Serum örneklerini dilüe etmek için, hazırlanılan çalışma çözeltisinin 1L'sine 2 gr Na_2EDTA ilave edilerek dilüsyon çözeltisi hazırlandı.

Neopterin standardı stok çözeltisi (0,039 mmol/L)

10 mg NP 1000 mL degaze edilmiş distile suda, ışıktan koruyarak çözüldü. Çalışma yapılana kadar -80 °C' de muhafaza edildi.

Neopterin standart çözeltileri (494 $\mu\text{mol/L}$)

NP stok çözeltisinden 12,5 mL alındı ve 1000 mL' ye distile suyla tamamlandı. Bu çözeltiden seri dilüsyonlar yapılarak 247; 123,5; 61,75; 30,87 ve 15,43 nmol/L' lük NP standart çözeltileri ışıktan korunarak hazırlandı. Alüminyum kâğıda sarılan örnekler çalışma yapılana kadar buzdolabında saklandı.

Neopterin çalışması için örneklerin hazırlanması

Çalışma sırasında deproteinize etmek için 500 µL örnek üzerine 100 µL 2 mol/L TCA ilave edilerek vortekslendi ve 10,000 devirde 10 dakika santrifüj edildi. Elde edilen süpernatantlar ölçüm için kullanıldı.

NP seviyelerinin değerlendirilmesi için seri olarak hazırlanmış olan standartlar ile yapılan çalışma sonucunda elde edilen pik alanları hesaplandı. Çizilen kalibrasyon eğrisi ve elde edilen regresyon denklemi ile bilinmeyen örneklerle ait pik alanlardan örnek konsantrasyonları hesaplandı.

Neopterin ölçümü için Al-Rashed (2002) tarafından kullanılan metod modifiye edilerek uygulandı [134].

3.3. İstatistik Analizleri

Çalışmada elde edilen sonuçların veri analizleri SPSS Inc. Software (13.0 versiyonu; SPSS Inc., Chicago, IL) kullanılarak gerçekleştirilmiştir. Bulguların değerlendirilmesinde Mann-Whitney U testi kullanıldı. Tüm değerler aritmetik ortalama $\pm$ standart sapma olarak verildi ve $p < 0,05$ değeri istatistiksel olarak anlamlı kabul edildi.

4. BULGULAR

Toplam 33 hastanın hemodiyaliz öncesi (HDÖ) ve hemodiyaliz sonrası (HDS) serum ADMA ve NP seviyeleri ile kontrol grubunu oluşturan hastaların ADMA ve NP seviyeleri HPLC cihazı ile eş zamanlı olarak ölçüldü.

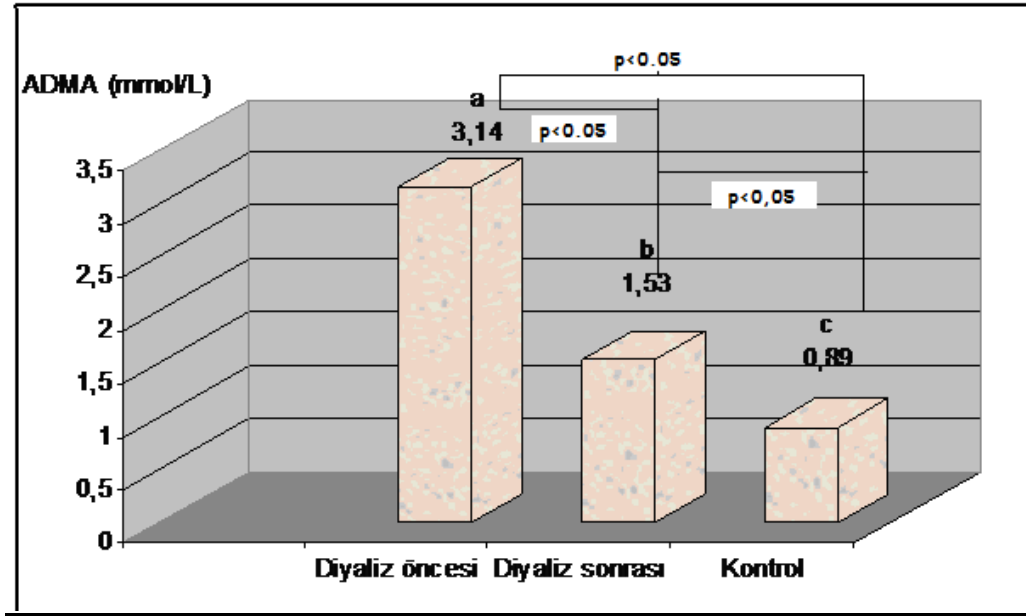
4.1. ADMA Sonuçlarının Değerlendirilmesi

Çalışmaya dahil edilen tüm hastalardan alınan serum örnekleri aynı işlemlerden geçirildi. Elde edilen ortalama sonuçlar Çizelge 4.1’ de verildi. Sonuçlar sağlıklı hasta grubundan oluşan kontrol grubu ile kıyaslandığında, kontrol grubuna göre anlamlı ve belirgin şekilde yüksek bulundu ($p<0,05$). Bununla birlikte, hemodiyaliz öncesinde serum ADMA seviyesinin kontrol grubuna göre oldukça fazla miktarda artmış olduğu belirlenmiş olup, hemodiyaliz sonrasında serum ADMA seviyelerinde anlamlı ve belirgin bir düşme gözlemlendi (sırasıyla, $3,14\pm2,50$; $1,53\pm1,18$ $\mu\text{mol/L}$).

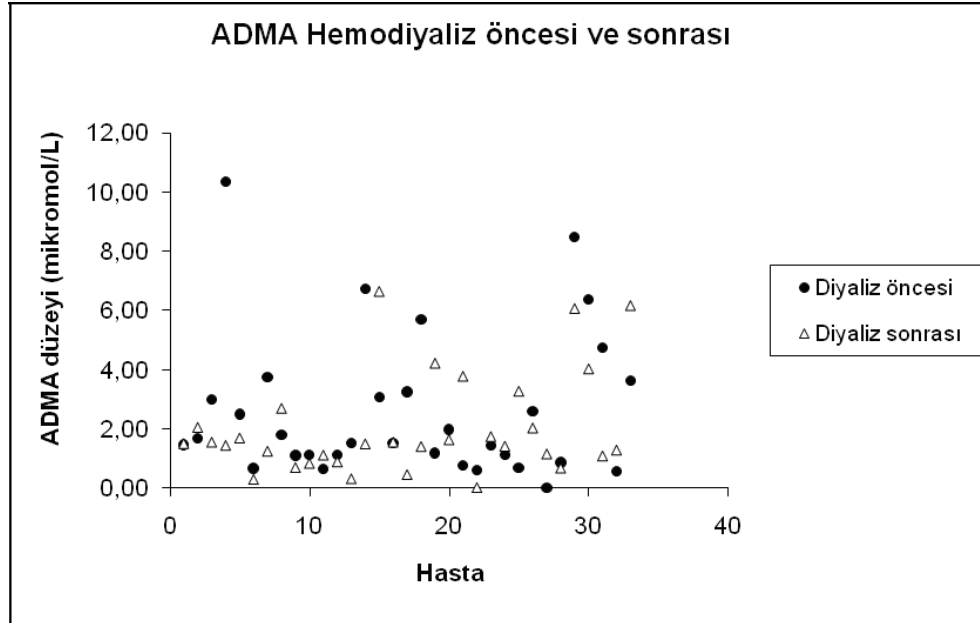
Çizelge 4.1. Hemodiyaliz tedavisi gören hastalarda serum ADMA düzeyleri

Parametreler (n: 33)	ADMA ($\mu\text{mol/L}$)
Kontrol	$0,89 \pm 0,26^a$
Diyaliz öncesi	$3,14 \pm 2,50^b$
Diyaliz sonrası	$1,53 \pm 1,18^c$

a-b; a-c; b-c; $p<0,05$



Şekil 4.1. Kontrol grubu ile birlikte hemodiyaliz öncesi ve sonrası serum ADMA seviyeleri (a-b; $p<0,05$; a-c; $p<0,05$; b-c; $p<0,05$)



Şekil 4.2. Hemodiyaliz öncesi ve sonrası serum ADMA seviyeleri

4.2. NP Sonuçlarının Değerlendirilmesi

Çalışmaya katılan tüm bireylerden alınan serumlarla yapılan çalışmalar sonucunda elde edilen veriler hemodiyalizli hastalarda NP seviyelerinin değişken olduğunu göstermektedir. Elde edilen ortalama sonuçlar Çizelge 4.2’ de verildi.

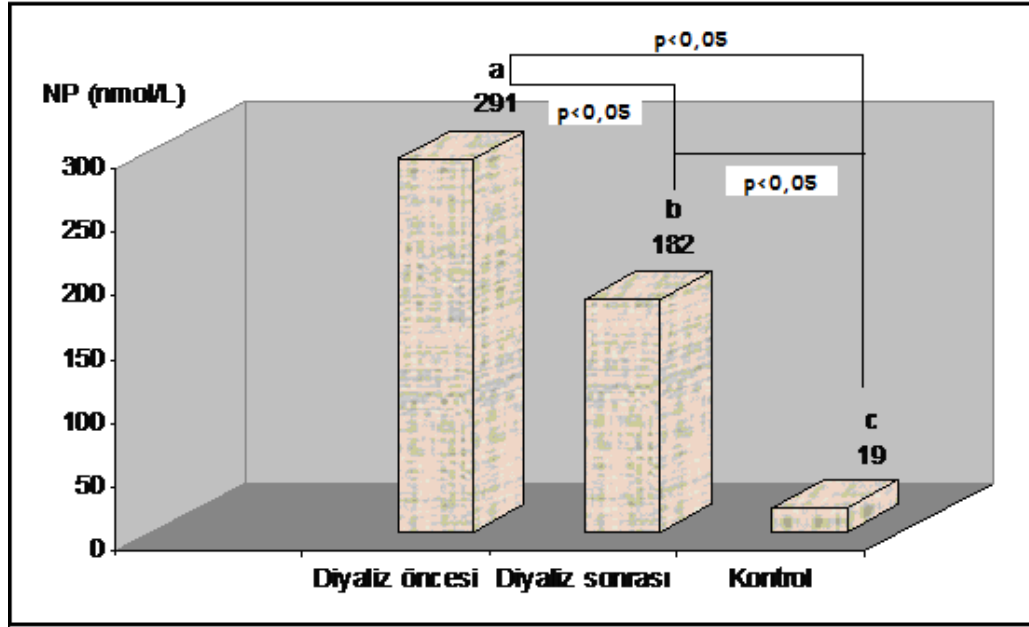
Hemodiyaliz hastalarında diyaliz öncesi ortalama NP seviyeleri 291 ± 135 nmol/L düzeylerinde bulunurken, kontrol grubunda 19 ± 7 nmol/L düzeylerinde gözlemlendi ($p < 0,05$). Hemodiyaliz öncesi 291 ± 135 nmol/L düzeylerinde bulunan NP düzeylerinin, hemodiyaliz sonrası 182 ± 98 nmol/L düzeylerine indiği tespit edildi ($p < 0,05$). Hemodiyaliz sonrası NP düzeyleri ile kontrol grubu değerleri arasında da istatistiksel olarak anlamlı farklılık ($p < 0,05$) olduğu saptandı.

Çalışmalar sonucunda, NP değerleri, sağlıklı hasta grubundan oluşan kontrol grubu ile kıyaslandığında, kontrol grubuna göre anlamlı ve belirgin şekilde yüksek bulundu ($p < 0,05$). Bununla birlikte, hemodiyaliz sonrasında NP seviyeleri hemodiyaliz öncesi serum NP seviyeleri ile kıyaslandığında anlamlı ve belirgin bir düşme gözlemlendi.

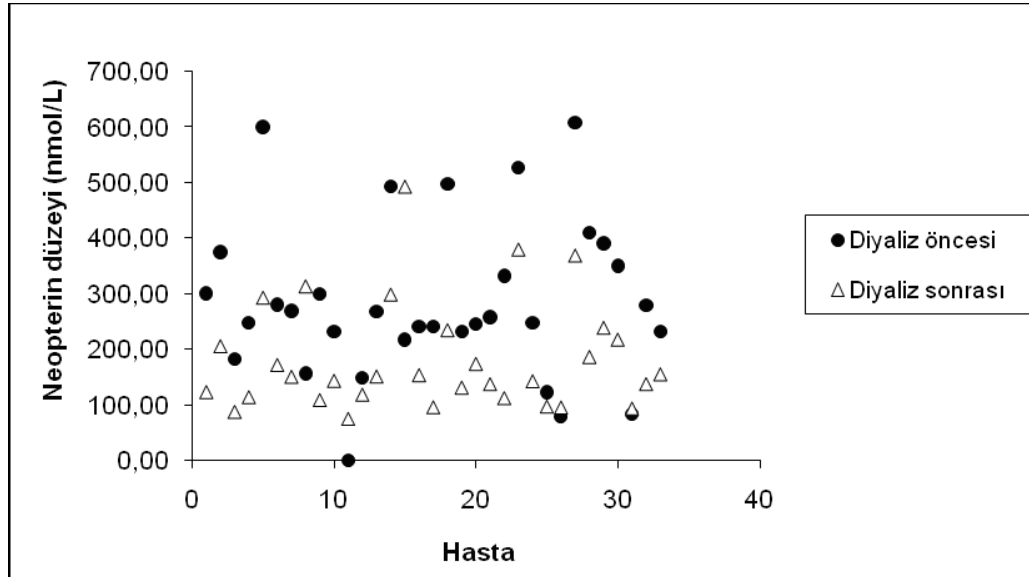
Çizelge 4.2. Hemodiyaliz tedavisi gören hastalarda serum NP düzeyleri

Parametreler (n: 33)	NP (nmol/L)
Kontrol	19 ± 7^a
Diyaliz öncesi	291 ± 135^b
Diyaliz sonrası	182 ± 98^c

a-b; a-c; b-c; $p < 0,05$



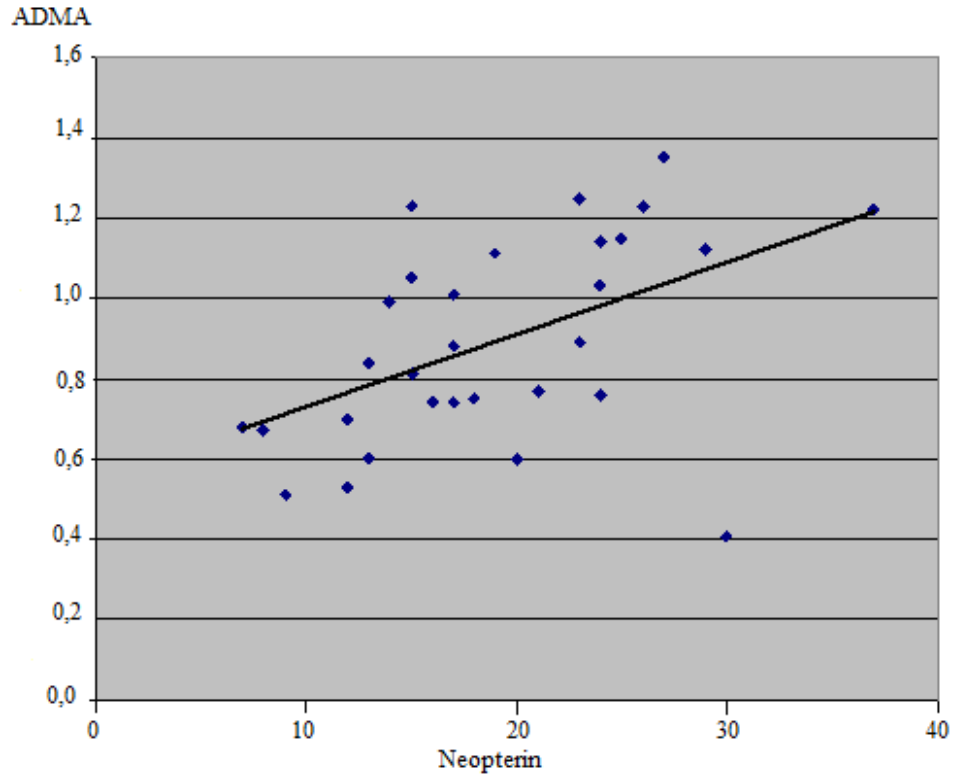
Şekil 4.3. Kontrol grubu ile birlikte hemodiyaliz öncesi ve sonrası serum NP seviyeleri (a-b; $p<0,05$; a-c; $p<0,05$; b-c; $p<0,05$)



Şekil 4.4. Hemodiyaliz öncesi ve sonrası serum NP seviyeleri

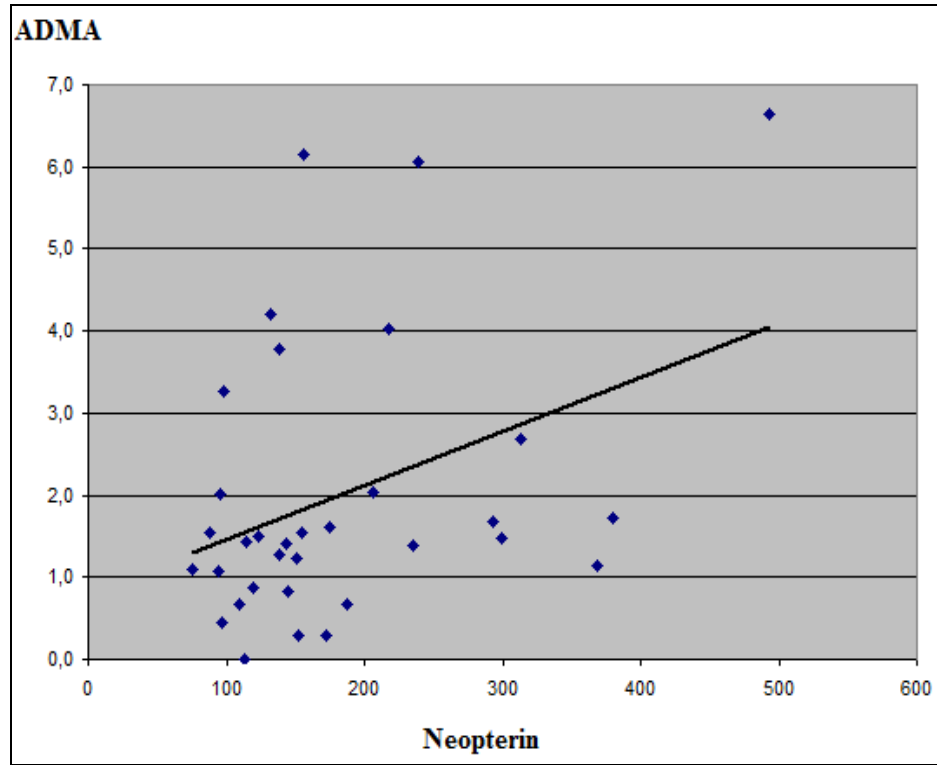
4.3. ADMA ve NP Arasındaki İlişki

Böbrek yetmezliği görülen hastaların ADMA ve NP seviyeleri, kontrol grubunu oluşturan sağlıklı bireylerin ADMA ve NP seviyelerine göre oldukça yüksek bulunmuştur.



Şekil 4.5. Kontrol grubu çalışmasında ADMA ve NP seviyeleri arasındaki pozitif korelasyon ($n=30$), ($r=0,381$, $P<0,05$)

Hemodiyaliz öncesi NP ve ADMA değerleri arasında bir korelasyon mevcut değilken, hemodiyaliz sonrası NP ve ADMA düzeyleri arasında anlamlı ve pozitif bir korelasyon bulunmuştur ($r=0,497$, $p=0,036$) (Şekil 4.6).



Şekil 4.6. Hemodiyaliz tedavisi gören hastalarda ADMA ve NP seviyeleri arasındaki pozitif korelasyon. ($n=33$), ($r=0,497$, $P<0,05$)

5. TARTIŞMA

Hemodiyalize giren popülasyonda kardiyovasküler hastalık prevalansı özellikle koroner arter için genel risk faktörlerinin artmış sıklığına paralel olarak yükselmektedir. Kuzey Amerika ve Avrupa diyaliz kayıtları, kardiyovasküler olayların hemodiyaliz hastaları için en önemli ölüm nedeni olduğunu ortaya koymaktadır [135].

Böbrek yetmezliği olan hastalarda ADMA ve NP değerlerine dair birçok çalışma mevcuttur. Ancak, böbrek yetmezliği görülen hastalarda bu iki molekülün birlikte çalışıldığı herhangi bir araştırma mevcut değildir. Bizim yapmış olduğumuz bu çalışmada, hemodiyaliz tedavisi gören hastalarda ADMA ve NP değerleri birlikte bakılmış olup aralarında bir ilişki olup olmadığı araştırılmıştır.

Geçmiş yıllarda yapılan çalışmalarda, hem ADMA' nın hem de NP' in kardiyovasküler hastalıklar açısından bir risk faktörü olduğuna dair kuvvetli kanıtlar bulunmaktadır. Francis ve ark.' nın 1980 yılında yaptıkları çalışmada uzun süreli hemodiyaliz uygulanan hastalarda görülen ölümlerin % 20,5' inde nedenin koroner arter hastalığı olduğunu belirtmektedirler. Hemodiyaliz programında olup da kalp hastalığı saptanan hastalarda ise ölümlerin % 50–65' inin kardiyak nedenlere bağlı olduğu bildirilmiştir [47].

İnsan vücudunda sentezlenen ve yine böbrekler tarafından süzülen ADMA, NOS' ın endojen bir inhibitörüdür. Ancak böbreklerdeki işlev kaybı ADMA' nın vücutta birikmesine yol açmaktadır [136].

Yaptığımız çalışmada, diğer çalışmalara benzer sonuçlar elde edilmiştir. Çalışmamızın verilerine göre, serum ADMA seviyeleri hemodiyaliz öncesinde kontrol grubunu oluşturan sağlıklı bireylerin ADMA seviyeleri ile kıyaslandığında oldukça yüksek bulunmuştur. Hemodiyaliz sonrasında ise, değerlerde düşme gözlenmekle birlikte ADMA değerleri yeterli seviyeye inmemiştir. Bu veriler göz önüne alındığında diyalizle ulaşılan sonuçlar doğrultusunda, diyaliz sonrasında

meydana gelen düşme, kontrol grubuna kıyasla yine de çok yüksek olup yeteri kadar verim elde edilememiştir. Bu sonuçlar dahilinde, hemodiyaliz tedavisi gören bireylerde ADMA seviyesinin normal sınırın çok üzerinde olması NO sentezini gerçekleştiren NOS'un inhibisyonunu meydana getirecektir. Bu durum bize, azalan NO sentezine bağımlı olarak, arterlerdeki vasküler dokudaki düz kasların etkilenmesiyle koroner arter hastalıklarının tetiklenebileceğini düşündürmektedir.

Birçok çalışmada, böbrek yetmezliği olan hastalarda uygulanan hemodiyaliz yöntemi ile ADMA seviyesinde düşme gözlenmektedir. Ancak, elde edilen bu düşme sağlıklı bireylerdeki seviyeye ulaşamamaktadır. ADMA seviyesindeki yükselmeye birlikte inhibe olan NO'nun vasküler dokudaki işlevlerini yerine getirememesi ve vasküler düz kasların gevşeyememesi nedeni ile böylece koroner arterde yapısal bozulmaların oluşmaya başlaması kardiyovasküler hastalıkları tetiklenmektedir [11]. Vallance ve ark.'nın (1992) hipotezine göre, böbrek yetmezliği görülen hastalarda ADMA'nın artışı vasküler NO oluşumu üzerinde inhibisyon etkisi gösterir. Bu inhibitör etki ise koroner arter ve ateroskleroz gibi kardiyovasküler hastalıklar için tetikleyici rol oynamaktadır [63].

Yaptığımız çalışmaya benzer şekilde, Vallance (1992) ve Anderstam (1997) tarafından yapılan farklı çalışmalarda da hemodiyaliz tedavisi gören hastalarda serum ADMA seviyelerinin, sağlıklı bireylere oranla hemodiyaliz öncesinde yaklaşık olarak % 40' lık bir artış gösterdiği belirlenmiştir [63, 137]. MacAllister ve ark. (1996) tarafından yapılan bir çalışmada yine benzer sonuçlar gözlenmiş olup, ADMA seviyesinde hemodiyaliz öncesinde yaklaşık olarak % 20 gibi bir artış saptanmıştır [138].

Kari ve ark. (1997) ise böbrek yetmezliği görülen hastalarda NO' e bağımlı vazodilatasyon meydana gelmediğini belirtmişlerdir [139]. Hand ve ark. (1998) son dönem böbrek yetmezliği olan hastalarda hemodiyaliz öncesi ve sonrasında endotelyuma bağlı vazodilatasyonda kayıp olduğunu göstermişlerdir [140].

Birçok klinik çalışmada, hemodiyaliz hastalarında karşılaşılan kalp hastalıkları riskleri araştırılmıştır. Joannides ve ark. (1997) yaptıkları çalışmada hemodiyaliz hastalarında, NO sentezinin bir şekilde engellendiğini göstermişler ve bunun da endotel disfonksiyonuna neden olması ve kalp hastalıklarının meydana gelişi ile ilişkilendirmişlerdir [141].

Kielstein (1999) ve Schmidt (1999) hemodiyaliz hastalarında ADMA seviyelerini HPLC cihazı ile belirlemişlerdir. Yaptıkları çalışmada, hemodiyaliz hastalarının serumlarındaki ADMA seviyesini, kontrol grubu serumlarındaki ADMA seviyesine göre 4-6 katı kadar yükselmiş olarak tespit etmişlerdir [142, 143]. Yaptığımız çalışmada da, HD öncesi ADMA seviyesi, kontrol grubunun ADMA seviyesinin yaklaşık olarak üç katı yükseklikte bulundu.

Tsikas (2000) ve Pannier (2000) tarafından yapılan çalışmalarda ADMA' nın seviyesindeki artış ile NOS' ın potansiyel bir inhibitörü olduğunu vurgulamış ve böylece son dönem böbrek yetmezliği görülen hastalarda endotelyuma bağımlı vazorelaksasyonun azaldığını bildirilmiştir. Aynı zamanda, büyük arteriyel damarların normal elastikiyetinin NO bağımlı olduğu ve bu hastalarda endotel disfonksiyonuyla ilişkili olarak kardiyovasküler mortaliteyle sonuçlandığı gösterilmiştir [144, 145].

Zoccali (2001) tarafından yapılan çalışmada, son dönem böbrek yetmezliği görülen hastalarda ADMA ve kardiyovasküler mortalite arasındaki ilişki araştırılmıştır. Bu çalışmanın bulgularına göre, KBY görülen hastalarda ADMA seviyesi kardiyovasküler olaylar sonucunda oluşabilecek mortalitenin güçlü bir belirteci olarak bildirilmiştir [146].

Bergamini (2004) ve Martens-Lobenhoffer (2004) hemodiyaliz tedavisi gören hastalarda, hemodiyaliz ve ADMA arasındaki ilişkinin belirlenmesi amacıyla yaptıkları çalışmada, ADMA seviyesini hemodiyaliz tedavisi gören hastalarda sağlıklı bireylere göre oldukça yüksek bulmuşlardır. Bu çalışmalarda da, bizim çalışmamıza benzer şekilde, diyaliz öncesi ve sonrası arasındaki ADMA farkı da

tespit edilmiştir. Yapılan tüm çalışmalarda böbrek yetmezliği hastalarında, yükselen ADMA seviyesinin diyaliz sonrasında düştüğü görülmektedir. Ancak, çalışmalarda elde edilen verilerde farklılıklar gözlenmektedir. Yapılan literatür araştırmalarına göre bu farkın diyaliz esnasında kullanılan membran özelliğine, Çalışma prensiplerine ve diyaliz tedavisi gören kişinin hastalık seyri ile kişisel özelliklerine bağlı olabileceği düşünülmektedir [132, 147].

Wang ve ark. (2006) tarafından koroner arter için risk faktörü olarak görülen ADMA üzerine yapılan bir çalışmada, böbrek yetmezliği görülen 145 hastada ADMA, SDMA ve GFH araştırılmıştır. Böbrek fonksiyonlarının bozulması GFH' daki anormallik sonucu belirlenmiş olup, buna bağlı olarak ADMA ve SDMA süzülümünde azalma gözlenmiştir. Bu azalmaya bağlı olarak da ADMA ve SDMA' nın seviyelerinde yükselme meydana gelmektedir. Yükselen ADMA' nın NOS üzerindeki inhibisyonu ile vasküler dokularda hasar oluşmakta ve bu hasar, koroner arterin tetikleyicisi olarak bildirilmiştir. Bu çalışmada aynı zamanda SDMA' nın NO sentezi üzerinde herhangi bir etkisinin olmadığı da gözlenmiştir [54].

Busch ve ark. (2006) tarafından KBY görülen hastalarda kardiyovasküler hastalıklar açısından potansiyel risk faktörleri olarak görülen ADMA ve SDMA seviyeleri araştırılmıştır. HD hastalarında görülen ADMA ve SDMA seviyelerinin yüksekliği, koroner arter hastalarında da benzer yükseklikte bulunmuştur. [136].

2008 yılında Csiky tarafından yapılan araştırmada, son dönem böbrek yetmezliği görülen hastalarda hemodiyaliz tedavisine ADMA' nın verdiği tepki araştırılmıştır. Elde edilen bulgulara göre, son dönem böbrek yetmezliği görülen hastalarda, hemodiyaliz sırasında ADMA seviyesinde önemli ölçüde azalma belirlenmiştir. Ancak diyaliz sonrası veriler ile karşılaştırıldığında ADMA seviyesinde diyaliz öncesine göre az olmakla birlikte yine de yüksek bir sonuç elde edilmiştir [148].

Kronik böbrek hastalarında çeşitli nedenlerle immün bozukluklar gözlenmektedir. Birçok çalışmada, kronik hemodiyaliz hastalarında NP seviyeleri yüksek

bulunmuştur. Bu durum bazı çalışmalarda böbrekten atılımının azalmasından çok bu hastalardaki tipik immün sistem bozukluğuna bağlanmıştır [104, 140]. NP yaklaşık 20 yıldır çalışılmakta olup, hücre aracılıklı immünitinin bir markırı olarak kabul edilmektedir. Ayrıca, son yıllarda yapılan çalışmalar çeşitli klinik durumlarda vücut sıvılarında anormal NP düzeyleri olduğunu göstermiştir. Bunlar enfeksiyonlar, otoimmün hastalıklar, maligniteler, kalp ve böbrek yetmezliği, koroner arter hastalığı, miyokard enfarktüsüdür [149, 150].

Yaptığımız çalışmada elde ettiğimiz NP bulgularına göre, hemodiyaliz tedavisi gören bireylerin NP seviyeleri ve sağlıklı bireylerin NP seviyeleri kıyaslandığında, sağlıklı bireylerde 19- 20 nmol/L civarındaki seviye, böbrek yetmezliği belirlenen hastalarda 291 nmol/L seviyesine kadar çıkabilmektedir. Diyalizle birlikte düşürülen NP seviyeleri yine de sağlıklı bireylerin NP seviyelerinin yaklaşık olarak 9 katı kadar bir seviyede kalmaktadır. Bu sonuçlar bize diyalizin, NP üzerine yeteri kadar etkin olmadığını göstermektedir. Benzer şekilde yapılan bir başka çalışmada, hemodiyaliz uygulanan 47 kronik böbrek yetmezliği hastasında plazma NP seviyeleri 149 ± 4 nmol/L olarak saptanırken, HD uygulanmayan sağlıklı bireylerin NP seviyeleri 32 ± 4 nmol/L olarak saptanmıştır [151].

Murr ve ark. (2001) tarafından yapılan bir çalışmada, serum NP' ninin, anemi, kilo kaybı, malign tümörler ve kronik hastalıklarda immün savunma mekanizmasının aktivasyonu, interferon ve tümör nekroz faktörü ile ilişkili olduğunu rapor edilmiştir. Aynı zamanda bu çalışmada, artan NP seviyeleri hastalıkların başlangıcında monosit ve makrofajları aktive eder. Böylece, hücresel immünite ile ilgili bilgi sağlanmış olur. Bu etki sadece inflamatuvar başlangıcında bir belirteç olmayıp aynı zamanda hastalıkların ilerlediğini gösteren bir belirteçtir [152].

Benzer bir çalışma Doğukan ve ark. tarafından 2002 yılında yapılmış olup, bizim sonuçlarımıza paralel sonuçlar elde edilmiştir. Yapılan çalışmada, HD hastalarında NP seviyeleri kontrol grubuna göre daha yüksek ($53,9 \pm 17,8 - 12,3 \pm 3,8$ nmol/L; $p < 0,0001$) bulunmuştur. HD öncesindeki NP seviyeleri, HD' den sonrasında kontrol

grubuna göre yine yüksek olmakla birlikte ($p<0,0001$) anlamlı düşme olduğu ($53,9\pm17,8$ - $40,0\pm15,6$ nmol/L, $p<0,001$) gözlenmiştir [153].

Witko-Sarsat ve ark. (1996) tarafından kronik hemodiyaliz hastaları ile yapılan diğer bir çalışmada da NP seviyeleri, hemodiyaliz hastalarında $159\pm6,05$ nmol/L iken, sağlıklı kişilerde $7,5\pm3,5$ nmol/L olarak bulunmuştur. Bu sonuçlar dahilinde, hemodiyaliz sırasında endotoksinin, diyaliz sıvısının geri filtrasyonu sırasında membranın karşı tarafına geçebileceği ve monositi aktive edebileceği belirtilmiştir. Ayrıca diyaliz membranının monositleri direkt olarak aktive edebileceği de vurgulanmıştır [154].

NP' nin normal üst sınırının 10 nmol/L olarak belirtilmesine rağmen, her çalışmacının kendi laboratuvarının üst sınırını kendisinin belirlemesi gerektiği de belirtilmiştir [51]. Bizim çalışmamızda da normal NP seviyesinin üst sınırı 20nmol/L olarak belirlenmiştir.

Pecoits-Filho (2003) tarafından yapılan bir araştırmada, NP seviyesi böbrek fonksiyonlarında inflamasyon etkisi olan veya üremik oluşumu artan böbrek eliminasyonu zayıflayan ve glomeruler filtrasyon oranı düşük olan hastalarda önemli derecede yüksek bulunmuştur [155]. Bizim çalışmamızda da elde edilen verilere göre, diyaliz kullanılarak hastanın NP seviyelerinde düşme meydana getirilebilmektedir. Fakat diyaliz sonrasında ulaşılan değer sağlıklı insanların NP değerlerinden yaklaşık olarak on kat fazla olarak görülmektedir. Bu fark dikkate alındığında, HD hastalarında NP seviyeleri diyaliz öncesi ve sonrası normalin üstündedir ve bu bulgular HD hastalarında kronik bir inflamasyon olduğunu desteklemektedir.

Lhee ve ark. (2006) böbrek yetmezliği görülen hastalarda serum ve üriner NP seviyelerinin klinik açıdan önemi belirtilmiştir. Bu çalışmada, bizim sonuçlarımıza benzer veriler elde edilmiş olup kontrol grubu serum NP seviyesi 14.1 nmol/L olarak belirlenmiştir [18].

Benzer şekilde, Kosciow (2007) tarafından yapılan çalışmada, kronik böbrek yetmezliği olan hastalarda NP ve kardiyovasküler mortalite araştırılmıştır. KBY görülen hastalar arasında kontrol grubuna göre 10–20 kat daha yüksek bir mortalite gözlenmiştir [156].

Pacileo ve ark. (2007) tarafından yapılan bir çalışmada, kardiyovasküler hastalıklarda neopterinin rolü araştırılmıştır. İmmün sistem aktivasyonunun ve inflamasyonun belirleyicisi olarak tanımlanan NP, kardiyak hastalarının klinik gelişim seyri açısından oldukça önemli bir belirteç olduğu tespit edilmiştir [19].

Çalışmamızda ADMA ve NP parametreleri eş zamanlı olarak böbrek yetmezliği görülen hastalarda hem diyaliz öncesi hem de diyaliz sonrasında analiz edilmiştir. Sonuç olarak, böbrek yetmezliği görülen hastalarda hemodiyaliz öncesinde ADMA ve NP birikmesi olduğu tespit edilmiştir. Elde edilen verilere göre, KBY görülen hastalarda hem ADMA hem de NP düzeylerinin yüksekliği kardiyovasküler hastalıklar açısından belirgin bir risk oluşturmakta ve birbirlerinden ilişkisiz iki ayrı risk faktörü gibi durmaktadır. Ancak çalışmamızın ve literatür araştırmalarımız sonucunda, bu iki parametrenin de böbrek yetmezliğinde ve koroner artere bağlı mortalitede görülmesinden dolayı ortak bir noktada kesişmektedir. Elde edilen sonuçlar göz önünde tutulduğunda, hemodiyalizin bu iki risk faktörünü tam olarak elimine edemediği belirlenmiştir. Bununla birlikte, diyaliz sonrası ADMA ve NP seviyeleri arasındaki korelasyon diyaliz etkinliği açısından değerlendirilebilir.

Tüm bu çalışmaların sonuçları ve bizim bulgularımız incelendiğinde, beslenme, coğrafi dağılım, ırk, genetik özellikler vs. çevresel etmenlere bağlı olan farklılıklar dışında benzer sonuçlar gözlenmiştir. Ancak yapılan araştırmalar sırasında bizim bulgularımızın yurt dışında yapılan çalışmalarla daha yakın sonuçlar elde edildiği belirlenmiştir. Bu benzer sonuçlar, çalışma standartlarımızın diğer gelişmiş ülkelerle eş olduğunu göstermektedir.

Bizim bulgularımız ve daha önceki yıllarda yapılan çalışmalar dikkate alındığında, son dönem böbrek yetmezliği hastalığında ve KBY’ deki ADMA ve NP seviyeleri,

kardiyovasküler hastalıklar için mortalite artışına sebep olmaktadır. Bu araştırmaların ışığında BY olan hastalarda önceden ADMA ve NP seviyelerinin araştırılması mortalite artışına engel teşkil edebilir. Yaptığımız bu çalışma hemodiyaliz tedavisi gören hastaların KAH' na yakalanma risklerinin bilinerek önceden belirlenmesi açısından önem kazanmaktadır. Ayrıca bu çalışmayla birlikte ADMA ve NP parametreleri ilk defa birlikte çalışılmış ve bu iki parametrenin de mortalite ve hastalığın klinik seyri açısından önemi vurgulanmıştır. Bu çalışma ileride hemodiyalizin etkinliği ve koroner arter risk faktörleri çalışmaları açısından ileride yapılacak olan çalışmalara kaynak oluşturacaktır.

Neopterin seviyeleri, inflamasyon göstergesi olması nedeniyle birçok hastalıkta çalışılmıştır. Ancak böbrek yetmezliği görülen hastalarda yeni yeni çalışmalar başlamıştır. Bu nedenle çalışmamızın gelecek çalışmalara veri oluşturacağı düşünülmektedir.

KAYNAKLAR

1. Bozbaş, H., Küçük, M.A., Yıldırım, A., Ulus, T., Eldem, H.O., Atar, İ., Aydınalp, A., Özin, B., Müderrisoğlu, H., “The prevalence of coronary artery disease, distribution of lesions, and associated risk factors in patients with chronic renal failure”, *Türk Kardiyol. Dern. Arş.*, 33:90-95 (2005).
2. Brown, J.H., Hunt, L.P., Vites, N.P., Short, C.D., Gokal, R., Mallick, N.P., “Comparative mortality from cardiovascular disease in patients with chronic renal failure”, *Nephrol. Dial. Transplant.*, 9:1136-42 (1994).
3. Leiper, C.V., Boudolulas, H., “Renal disorders and heart disease”, In: Braunwald, E., Zipes, D.P., Libby, P., Heart disease, 5th ed., **W. B. Saunders**, Philadelphia, 1914-38 (1997).
4. Morrison, G., Michelson, E.L., Brown, S., Morganroth, J., “Mechanism and prevention of cardiac arrhythmias in chronic hemodialysis patients”, *Kidney Int.*, 17: 811-9 (1980).
5. Bilgi, C., Avcı, E., Çakır, E., Coşkun, Ş., Akgül, E. Ö., Kurt, Y.G., Balabanlı, B., Yaman, H., Erbil, M.K., “Kronik renal yetmezlikli hastalarda neopterin ve asimetrik Dimetilargininin konsantrasyonları ve aralarındaki ilişki”, *Türk Klinik Biyokimya Derneği VII. Ulusal Biyokimya Kongresi*, Antalya, 109 (2007).
6. Dusting, G.J., Fennessy, P., Yin, Z.L., Gurevich, V., “Nitric oxide in atherosclerosis: Vascular protector or villain?”, *Clinical And Experimental Pharmacology And Physiology*, 25: 34-41 (1998).
7. Boger, R.H., Bode-Boger, S.M., “Asymmetric dimethylarginine, derangements of the endothelial nitric oxide synthase pathway, and cardiovascular diseases”, *Semin. Thromb. Hemost.*, 26(5): 539-45 (2000).
8. Arese, M., Strasly, M., Ruva, C., Costamagna, C., Ghigo, D., MacAllister, R., Verzetti, G., Tetta, C., Bosia, A., Bussolino, F., “Regulation of nitric oxide synthesis in uraemia”, *Nephrol. Dial. Transplant.*, 10 (8):1386-97 (1995).
9. MacAllister, R.J., Whitley, G.S.T., Vallance, P., “Effects of guanidino and uraemic compounds on nitric oxide pathways”, *Kidney Int.*, 45:737-42 (1994).
10. Soveri, I., Lind, L., Wikström, B., Zilmer M., Zilmer, K., Fellström, B., “Improvement in central arterial pressure waveform during hemodialysis is related to a reduction in asymmetric dimethylarginine (ADMA) levels” *Nephron. Clin. Pract.*, 106: 180-186 (2007).

11. Panichi, V., Mantuano, E., Paoletti, S., Santi, S., Rizza, G.M., Cutrupi, S., Pizzini, P., Spoto, B., Tripepi, G., Zoccali, C., "Effect of simvastatin on plasma asymmetric dimethylarginine concentration in patients with chronic kidney disease", *J. Nephrol.*, 21: 38-44 (2008).
12. Ueda, S., Yamagishi, S., Kaida, Y., Okuda, S., "Asymmetric dimethylarginine may be a missing link between cardiovascular disease and chronic kidney disease", *Nephrology.*, 12: 582-590 (2007).
13. Jacobi, J., Tsao, P.S., "Asymmetrical dimethylarginine in renal disease: Limits of variation or variation limits?", *Am. J. Nephrol.*, 28: 224-237 (2008).
14. Wachter, H., Weiss, G., Fuchs, D., "Neopterin, biochemistry and clinical use as a marker for cellular immune reactions", *Int. Arch. Allergy Immunol.*, 101:1-6 (1993).
15. Sakurai, A., Goto, M., "Neopterin: isolation from human urine", *J. Biochem.*, 61 (1): 142-145 (1967).
16. Beigel, J., "Editorial The emerging utility of neopterin?," *Clinical Immunology.*, 116: 1-2 (2005).
17. Schumacher, M., Halwachs, G., Tatzber, F., Fruhwald, FM., Zweiker, R., Watzinger, N., Eber, B., Wilders-Truschnig, M., Esterbauer, H., Klein, W., "Increased neopterin in patients with chronic and acute coronary syndromes", *J. Am. Coll. Cardiol.*, 30 (3):703-7 (1997).
18. Lhee, H.Y., Kim, H., Joo, K.J., Jung, S.S., Lee, K.B., "The clinical significance of serum and urinary neopterin levels in several renal Diseases", *J. Korean Med. Sci.*, 21: 678-82 (2006).
19. Pacileo, M., Cirillo, P., De Rosa, S., Ucci, G., Petrillo, G., D'Amore S.M., Sasso, L., Maietta, P., Spagnuolo, R., Chiariello, M., "The role of neopterin in cardiovascular disease", *Monaldi Arch. Chest. Dis.*, 68(2): 68-73 (2007).
20. Llach, F., Bover, J., "Renal osteodystrophy", The Kidney Brenner B.M. (ed). 5th ed., *W.B. Saunders Company*, Philadelphia, 2187-2274 (1996).
21. Abernethy, V.E., Lieberthal, W., "Acute renal failure in the critically ill patient", *Crit. Care Clin.*, 18, 203-222 (2002).
22. Albright R.C. Jr., "Acute renal failure: a practical update", *Mayo Clin. Pro.*, 76:67-74 (2001).

23. Hou, S.H., Bushinsky, D.A., Wish, J.B., Cohen, J.J., Harrington, J.T., “Hospital-acquired renal insufficiency: A prospective study”, *Am. J. Med.*, 74: 243–248 (1983).
24. Brady, H.R., Singer, G.G., “Acute renal failure”, *Lancet.*, 346:1533–1540 (1995).
25. Liano, F., Junco, E., Pascual, J., Madero, R., Verde, E., “The madrid acute renal failure study group: The spectrum of acute renal failure in the intensive care unit compared to that seen in other settings”, *Kidney Int.*, 53(66): 16-24 (1998).
26. Feest, T.G., Round, A., Hamad, S., “Incidence of severe acute renal failure in adults: Results of a community based study”, *B.M.J.*, 306: 481–483 (1993).
27. Thadhani, R., Pascual, M., Bonventre, J.V., “Acute renal failure”, *N Engl J Med.*, 334:1448-60 (1996).
28. Finn, W.F., “Recovery from acute renal failure”, Acute renal failure. 3 ed., In: Lazarus JM, Brenner BM, eds. *Churchill Livingstone*, New York: 553-96 (1993).
29. Akoğlu, E., Süleymanlar, G., “Kronik böbrek yetersizliği”, Temel İç Hastalıkları, *Güneş Kitabevi*, 769- 776 (1996).
30. Akpolat, T., Utaş, C., Hemodiyaliz Hekimi El Kitabı, Türk Nefroloji Derneği Yayın Organı İkinci Baskı, *Anadolu Yayıncılık*, Kayseri, 33-34 (2001).
31. Hishida, A., “Diagnosis and treatment of kidney failure”, *Nippon Naika Gakkai Zasshi.*, 91:127-31 (2002)
32. Jacobson, H.R., “Chronic renal failure pathophysiology”, *Lancet.*, 338:419-423 (1991).
33. Erek, E., Süleymanlar, G., Serdengeçti, K., “Türkiye 2003 yılı Ulusal Hemodiyaliz”, *Transplantasyon ve Nefroloji Kayıt Sistemi Raporu*, 26-27 (2003)
34. Kollf, W.J., Berk, H.T., “The artificial kidney: A dialyzer with a great area”, *Acta. Med. Scand.*, 117:121 (1944).
35. Rooijens, P.P., Burgmans, J.P., Yo, T.I., Hop, W.C., De Smet, A.A., Van Den Dorpel, M.A., Fritschy, W.M., De Groot, H.G., Burger, H., Tordoir, J.H. “Autogenous radial-cephalic or prosthetic brachial-antecubital forearm loop AVF in patients with compromised vessels? A randomized,

- multicenter study of the patency of primary hemodialysis access'', *J. Vasc. Surg.*, 42(3): 481-487 (2005).
36. Schanzer, H., Skladany, M., "Vascular access for dialysis", Haimovici, H., (Ed). Haimovici's Vascular Surgery Principles And Techniques, 4 ed., *New York*, 1028-1041 (1996).
 37. Telis, V.A., Veith, F.J., "Vascular access'', Haimovici, H., (Ed). Haimovici's Vascular Surgery Principles and Techniques, 2 ed., *New York*, 855-874 (1984).
 38. Wheeler, D.C., "Ischaemic heart disease after renal transplantation: how to assess and minimize the risk'', *Nephrol. Dial. Transplant.*, 14:1075-7 (1999).
 39. Horl, W.H., Riegel, W., "Cardiac depressant factors in renal disease'', *Circulation.*, 87(5) :77-82 (1993).
 40. Arık, N., Bilge, A., "Hemşire eğitim kitapçıkları, 3. Baskı'', *Sanal Matbaacılık*, İstanbul 45-49 (2002).
 41. Üstün, M.E., Karadeniz, G., "Hemodiyaliz tedavisi gören hastaların yaşam kalitesi ve bilgilendirici hemşirelik yaklaşımının önemi'', *Fırat Sağlık Hizmetleri Dergisi*, 1(1): 33-43 (2006).
 42. Paston, S.O., Mitch, W.E., "The heart and kidney disease'', In; R. Wayner Alexander, Robert C. Shlant, Valentin Fuster. Eds. Hurst's The Heart. *Mc Graw Hill*, New York, 2413-23, (1998).
 43. Gradaus, F., Ivens, K., Peters, A.J., Heering, P., Schoebel, F.C., Grabense, B., Strauer, B.E., "Angiographic progression of coronary artery disease in patients with end-stage renal disease'' *Nephrol. Dial. Transplant.*, 16 (6): 1198-202 (2001).
 44. Manske, C.L., Wilson, R.F., Wang, Y., Thomas, W., "Atherosclerotic vascular complications in diabetic transplant candidates'', *Am. J. Kidney Dis.*, 29: 601-7 (1997).
 45. Koch, M., Gradaus, F., Schoebel, F.C., Leschke, M., Grabense, B., "Relevance of conventional cardiovascular risk factors for the prediction of coronary artery disease in diabetic patients on renal replacement therapy'', *Nephrol. Dial. Transplant.*, 12:1187-91 (1997).
 46. Haberal, C., Kele, C., Erdoğan, H.B., Elevly, G., Dağlar, B., Yakut, C., "Hemodiyalize giren son dönem böbrek yetmezlikli hastalarda koroner kalp cerrahisi. Coronary artery surgery in patients with end stage renal

- disease receiving hemodialysis treatment'', *Turkish J. Thorac. and Cardiovasc. Surg.*, 8: 655-7 (2000).
47. Francis, G.S., Sharma, B., Collins, A.L., Helseth, H.K., Comty, C.M., "Coronary artery surgery in patients with end stage renal disease'', *Ann. Intern. Med.*, 92 (4): 499-503 (1980).
 48. Owen, C.H., Cummings, R.G., Sell, T.L., Schwab, S.J., Jones, R.H., Glower, D.D., "Coronary artery bypass grafting in patients with dialysis dependent renal failure'' *Ann. Thorac. Surg.*, 58 (6):1729-33 (1994).
 49. Bhattacharyya, N., Cheung, A.H., Dang, C.R., Wong, L.L., Myers, S.A., Ng, R.C., McNamara, J.J., "Open heart surgery in patients with end-stage renal disease'' *Am. J. Nephrol.*, 17 (5): 435-9 (1997).
 50. Hakim, R.M., "Clinical implications of hemodialysis membrane biocompatibility'', *Kidney Int.*, 44: 484- 494 (1993).
 51. Hamerlinck, F.F.V., "Neopterin: a review'', *Exp. Dermatol.*, 8: 167-176 (1999).
 52. Godal, K., Uemasu, J., Kawasaki, H., "Clinical significance of serum and urinary neopterins in patients with chronic renal disease'', *Clin. Nephrol.*, 3: 141-146 (1991).
 53. Morse, S.A., Dang, A., Thakur, V., Zhang, R., Reisin, E., "Hypertension in chronic dialysis patients: pathophysiology, monitoring, and treatment'' *Am. J. Med. Sci.*, 325:194-201 (2003).
 54. Wang, J., Sim, A.S., Wang, X.L., Salonikas, C., Naidoo, D., Wilcken D.E.E., "Relation between plasma asymmetric dimethylarginine (ADMA) and risk factors for coronary disease'', *Atherosc.*, 184: 383-388 (2006).
 55. Gorenflo, M., Zheng, C., Werle, E., Fiehn, W., Ulmer HE., "Plasma levels of asymmetrical dimethyl-L-arginine in patients with congenital heart disease and pulmonary hypertension'', *J. Cardiovasc. Pharmacol.*, 37: 489-92 (2001).
 56. Moncada, S., Palmer, R.M.J., Higgs, E.A., "Biosynthesis of nitric oxide from L-arginine: A pathway for the regulation of cell function and communication'', *Biochem. Pharmacol.*, 38:1709-15 (1989).
 57. Pettersson, A., Hedner, T., Milsom, I., "Increased circulating concentrations of asymmetric dimethylarginine (ADMA), an endogenous inhibitor of nitric oxide synthesis, in preeclampsia''. *Acta Obstet. Gynecol. Scand.*, 77: 808-813 (1998).

58. Yılmaz, M.I., Sönmez, A., Sağlam, M., Qureshi, A.R., Carrero, J.J., Çağlar, K., Eyileten, T., Çakir, E., Oğuz, Y., Vural, A., Yenicesu, M., Lindholm, B., Stenvinkel, P., Axelsson, J., “ADMA levels correlate with proteinuria, secondary amyloidosis, and endothelial dysfunction”, *J. Am. Soc. Nephrol.*, 19 (2): 388–95 (2008).
59. Fliser, D., Kielstein, J.T., Haller, H., Böger, S.M.B., “Asymmetric dimethylarginine: A cardiovascular risk factor in renal disease?”, *Kidney Inter.*, 63: 84, 37-40 (2003).
60. Maeda, T., Yoshimura, T., Okamura, H., “Asymmetric dimethylarginine, an endogenous inhibitor of nitric oxide synthase, in maternal and fetal circulation”, *J. Soc. Gynecol. Investig.*, 10(1): 2-4 (2003).
61. Wahbi, N., Dalton, R. N., Turner, C., Denton, M., Abbs, I., Swaminathan, R., “Dimethylarginines in chronic renal failure”, *J. Clin. Pathol.*, 54: 470-473 (2001).
62. Hibbs, J.B., Jr., Westenfelder, C., Taintor, R., Vavrin, Z., Kablitz, C., Baranowski, R.L., Ward, J.H., Menlove, R.L., McMurry, M.P., Kushner, J.P., “Evidence for cytokine-inducible nitric oxide synthesis from L-arginine in patients receiving interleukin-2 therapy”, *J. Clin. Invest.*, 89 (3): 867-77 (1992).
63. Vallance, P., Leone, A., Calver, A., Collier, J., Moncada, S., “Accumulation of an endogenous inhibitor of nitric oxide synthesis in chronic renal failure”, *Lancet*, 339: 572–575, (1992).
64. Böger, R.H., Zoccali, C., “A novel risk factor that explains excess cardiovascular event rate in the patient with end stage renal disease”, *Atheroscl. Suppl.*, 4: 23-28 (2003).
65. Schulze, F., Wesemann, R., Schwedhelm, E., Sydow, K., Albsmeier, J., Cooke, J.P., and Böger, R.H., “Determination of asymmetric dimethylarginine (ADMA) using a novel ELISA assay”, *Clin. Chem. Lab. Med.*, 42 (12): 1377–1383 (2004).
66. Faraci, F.M., Brian J.E., Heistad, D.D., “Response of cerebral blood vessels to an endogenous inhibitor of nitric oxide synthase”, *Am. J. Physiol.*, 269: 1522–1527 (1995).
67. Goonasekera, G.C., Rees, D.D., Woolard, P., Friend, A., Shah, V., Dillon, M.J., “Nitric oxide synthase inhibitors and hypertension in children and adolescents”, *J. Hypertens.*, 15: 901–909 (1997).
68. Granger, D.L., Taintor, R.R., Boockvar, K.S., Hibbs, J.B., “Measurement of nitrate and nitrite in biological samples using nitrate reductase and Griess reaction”, *Methods Enzymol.*, 268: 142–151 (1996).

69. Grisham, M.B., Johnson, G.G., Lancaster, Jr. J.R., “Quantitation of nitric oxide”, *Methods Enzymol.*, 268: 237–246 (1996).
70. Nijveldt, R.J., Siroen, M.P.C., Teerlink, T., Leeuwen, P.A.M., “Elimination of asymmetric dimethylarginine by the kidney and the liver: A link to the development of multiple organ failure?”, *Am. Soc. Nutr. Sci.*, 42: 2848-2852 (2004).
71. Zoccali, C., “Asymmetric dimethylarginine in end-stage renal disease patients: a biomarker modifiable by calcium blockade and angiotensin II antagonism”, *Kidney Int.*, 70: 2053–2055 (2006).
72. Çakir, E., Özcan, O., Yaman, H., Akgul, E.O., Bilgi, C., Erbil, M.E., Yesilova, Z., “Elevated Plasma Concentration of Asymmetric Dimethylarginine That Is Reduced by Single Dose Testosterone Administration in Idiopathic Hypogonadotropic Hypogonadism Patients”, *J. Clinical Endocrinology & Metabolism*, 90 (3):1651–1654 (2004).
73. Böger, R.H., Bode-Böger, S.M., Szuba, A., Tangphao, O., Tsao, P.S., Chan, J.R., Blaschke, T.F., Cooke, J.P., “Asymmetric dimethylarginine: a novel risk factor for endothelial dysfunction. Its role in hypercholesterolemia”, *Circulation.*, 98: 1842–1847 (1998).
74. Ito, A., Tsao, P.S., Adimoolam, S., Kimoto, M., Ogawa, T., Cooke, J.P., “Novel mechanism for endothelial dysfunction. Dysregulation of dimethylarginin dimethylaminohydrolase”, *Circulation*, 99(24): 3092–5 (1999).
75. Zeiher, A.M., Schachinger, V., Minners, J., “Long term cigarette smoking impairs endothelium dependent coronary arterial vasodilator function”, *Circulation.*, 92: 1094-100 (1995).
76. Campisi, R., Czernin, J., Schöder, H., Sayre, J.W., Schelbert, H.R., “L-arginine normalizes coronary vasomotion in long term smokers”, *Circulation.*, 99 (4): 491-7 (1999).
77. Bucala, R., Makita, Z., Koschinsky, T., Cerami, A., Vlassara, H., “Lipid advanced glycosylation: pathway for lipid oxidation in vivo”, *Proc. Natl. Acad. Sci.*, 90 (14): 6434-8 (1993).
78. Watts, G.F., Playford, D.A., “Dyslipoproteinemia and hyperoxidative stress in the pathogenesis of endothelial dysfunction in non-insulin dependent diabetes mellitus: an hypothesis”, *Atheroscl.*, 141: 17-30 (1998).
79. Böger, R.H., Bode-Böger, S.M., Thiele, W., Junker, W., Alexander, K., Frölich, J.C., “Biochemical evidence for impaired nitric oxide synthesis in patients with peripheral arterial occlusive disease” *Circulation.*, 95: 2068-2074 (1997).

80. Zoccali, C., "The endothelium as a target in renal disease", *J. Nephrol.*, 20 (12): 39-44 (2007).
81. Endemann, D.H., Schiffrin, E.L., "Endothelial dysfunction", *J. Am. Soc. Nephro.*, 15:1983-1982 (2004).
82. Panza, J.A., Quyyumi, A.A., Brush, J.E. Jr., Epstein, S.E., "Abnormal endothelium-dependent vascular relaxation in patients with essential hypertension", *N. Engl. J. Med.*, 323: 22-27 (1990).
83. Milstien, S., Katusic, Z., "Oxidation of tetrahydrobiopterin by peroxynitrite: Implications for vascular endothelial function", *Biochem. Biophys. Res. Commun.* 263: 681-684 (1999).
84. Michael, E.W., Noyan, G., Keaney, J.F., and Joseph, A.V., "The clinical implications of endothelial dysfunction", *J. Am. Coll. Cardiol.*, 42: 1149-1160 (2003).
85. Grisham, M.B., "Reactive metabolites of oxygen and nitrogen in biology and medicine", *Biochem. Biophys. Res. Commun.*, 169: 70-5 (1997).
86. Sidney, M., Morris, Jr., "Enzymes of Arginine Metabolism", *Am. Soc. Nutr. Sci. J. Nut.*, 134:2743 -2747 (2004).
87. Ogawa, T., Kimoto, M., Sasaoka, K., "Occurrence of a new enzyme catalysing the direct conversion of NG, NG-dimethyl-L-arginine to L-citrulline in rats", *Biochem. Biophys. Res. Commun.* 148: 671-677 (1987).
88. Moncada, S., Higgs, A., "The L-Arginine-Nitric Oxide Pathway", *N. Engl. J. Med.*, 329:2002-11 (1993).
89. Özkan, M., Dweik, R., "Nitric Oxide and Airway Reactivity", *Clin. Pulm. Med.*, 8: 199-206 (2001).
90. Eiserich, J.P., Patel, R.P., O'Donnell, V.B., "Pathophysiology of nitric oxide and related species: free radical reactions and modification of biomolecules", *Mol. Aspects Med.*, 19 (4-5): 221-357 (1998).
91. Kılınç, A., Kılınç, K., "Nitrik oksitin fonksiyonları ve toksik etkileri", *Palme Yayınevi*, Ankara, 1-56 (2003).
92. Marletta, M.A., "Nitric oxide synthase structure and mechanism" *The J. Biol. Chem.*, 268 (17): 12231-4 (1993).
93. Moncada, S., Palmer, R.M.J., Higgs, A., "Nitric oxide: Physiology, pathophysiology and pharmacology", *Pharm. Rev.*, 43: 109-41 (1991).

94. Richard, K., "Nitric oxide synthases", *The Biochemist*, 16(5): 3-6 (1994).
95. Knowles, R.G., Moncada, S., "Nitric oxide synthases in mammals", *Biochem. J.*, 298: 249-58 (1994).
96. Herce-Pagliai, C., Kotecha, S., Shuker, D.E., "Analytical methods for 3-nitrotyrosine as a marker of exposure to reactive nitrogen species: a review", *Nitric Oxide*, 2 (5): 324-336 (1998).
97. Wink, D.A., Mitchell, J.B., "Chemical biology of nitric oxide: insights into regulatory, cytotoxic, and cytoprotective mechanisms of nitric oxide", *Free Radic. Biol. Med.*, 25 (4-5): 434-456 (1998).
98. Halliwell, B., Zhao, K., Whiteman, M., "Nitric oxide and peroxynitrite. The ugly, the uglier and the not so good: a personal view of recent controversies", *Free Radic. Res.*, 31 (6): 651-669 (1999).
99. Garcia, X., Stein, F., "Nitric oxide", *Semin. Pediatr. Infect. Dis.*, 17 (2): 55- 57 (2006).
100. Böger, R.H., "The emerging role of asymmetric dimethylarginine as a novel cardiovascular risk factor ", *Cardiovasc. Res.*, 34: 14781-14787 (2003).
101. Cooke, JP., "Does ADMA cause endothelial dysfunction?", *Arterioscl. Thromb. Vasc. Biol.*, 20: 2032.-2037 (2000).
102. Suwaidi, JA., Hamasaki, S., Higano, S.T., "Long-term follow-up of patients with mild coronary artery disease and endothelial dysfunction", *Circulation*, 101: 948-954 (2000).
103. Kielstein, J.T., Bode-Böger, S.M., Frölich, J.C., Haller, H.H., Böger, R.H., "Relationship of ADMA to dialysis treatment and atherosclerotic disease" *Kidney Int.*, 59 (78): 9-13 (2001).
104. Böger, R.H., Bode-Böger, SM., Thiele, W., Junker, W., Alezander, K., Frölich, J.C., "Biochemical evidence for impaired nitric oxide synthesis in patients with peripheral arterial occlusive disease" , *Circulation*, 95: 2068-2074 (1997).
105. Watcher, H., Fuchs, D., Hausen, A., Reibnegger, G., Werner, E.R. "Neopterines as marker for activation of cellular immunity . immuologic basis and clinical Application", *Adv. Clin. Chem.*, 27: 81-141 (1989).
106. Palmer, R.M.J., Moncada, S., "A novel citrulline-forming enzyme implicated in the formation of nitric oxide by vascular endothelial cells", *Biochem. Biophys. Res. Commun.*, 158: 348-52 (1989).

107. Hyland, K., Howells, D.W., “Analysis and clinical significance of pterins”, *J. Chromatography*, 429:95-121 (1988).
108. Al-Rashed, M., “Serum ve  rin neopterin düzeylerinin HPLC’ de  l  lmesi”, Doktora Tezi , *Gülhane Askeri Tıp Akademisi Askeri Tıp Fakültesi Biyokimya Ve Klinik Biyokimya Anabilim Dalı Başkanlığı*, Ankara, 21-46, (2001)
109. Budavari, S., O’Neil, M. J., Smith, A., Heckelman, P. E., “In The Merck Index, 11th ed.”, *Merck & Co.*, Rahway, NJ, 6136 (1989).
110. Duch, D.S., Bowers, S.W., Woolf, J.H., Nichol, C.A., “Biopterin Cofactor Biosynthesis: GTP Cyslohydrolase, Neopterin and Biopterin in Tissues and Body Fluids of Mamalian Species” *Life Sci.*, 35: 1895-1901 (1984).
111. Rao, G.N., Cotlier, E., “Biosynthesis of neopterin, sepiapterin, and biopterin in rat and human ocular tissues”, *Invest Ophthalmol. Vis. Sci.*, 26 (5): 768–70 (1985).
112. Altındağ, Z.Z.,  ahin, G.,  nancı, F., Halis elik, Z., “Urinary neopterin xcretion and dihydropteridine reductase activity in rheumatid arthritis”, *Rheumatol Int.* 18: 107–111 (1998).
113. Nichol, C.A., Smith, G.K., Duch, D.S., “Biosynthesis and Metabolism of Tetrahydrobiopterin and Molybdopterin”, *Ann. Rev. Biach.*, 54: 729-764 (1985).
114. Fuchs, D., Hausen, A., Reibnegger, G., Werner, E.R., Dierich, M.P., Wachter, H., “Neopterin as a marker for activated cell-mediated immunity: application in HIV infection”, *Immunol.*, 9:150–155 (1988).
115. Murr, C., Widner, B., Wirleitner, B., Fuchs, D., “Neopterin as a marker for immune system activation”, *Curr. Drug. Metabol.*, 3:175–87 (2002).
116. Huber, C., J. R., Batchelor, D., Fuchs, A., Hausen, A., Lang, D., Niederwieser, G., Reibnegger, P., Swelty, P., Troppmair, J., Wachter, H., “Immune response-associated production of neopterin. Release from macrophages primarily under control of interferon gamma”. *J. Exp. Med.* 160: 310–316 (1984).
117. Putzki, H., Aschern, F., Henkel, E., “Neopterin–a Tumor Marker in Colorectal Carcinoma?”, *Dis. Colon Rectum*, 30: 879 –883 (1987).

118. Grüngreiff, K., Reinhold, D., Ansorge, S., “Serum concentrations of sIL-2R, IL-6, TGF- β 1, neopterin and zinc in chronic hepatitis C patients treated with interferon-alpha”, *Cytokine*, 11: 1076–1080 (1999).
119. Aziz, N., Nishanian, P., Taylor, J.M., Mitsuyasu, R.T., Jacobson, J.M., Dezube, B.J., Lederman, M.M., Detels, R., Fahey, J.L., “Stability of plasma levels of cytokines and soluble activation markers in patients with human immunodeficiency virus infection”, *Journal of Infectious Diseases*, 179 (4): 843-8 (1999).
120. Gisslen, M., Hagberg, L., Fuchs, D., Norkrans, G., Svennerholm, B., “Cerebrospinal fluid viral load in HIV-1-infected patients without antiretroviral treatment”, *Journal of Acquired Immune Deficiency Syndromes and human Retrovirology*, 17: 291–295 (1998).
121. Muller, M.M., Curtius, H.C., Herold, M., Huber, C.H. “Neopterin in clinical practice”, *Clin. Chem. Acta.*, 201:1-16 (1991).
122. Murr, C.H., Bergant, A., Widschwendter, M., Heim, K., Schröcksnadel, H., Fuchs, D., “Neopterin is an independent prognostic variable in females with breast cancer”, *Clinical Chemistry*, 45: 1998-2004 (1999).
123. Manes, G., Spada, O.A., Rabitti, P.G., Feola, B., Misso, S., Minerva, A., Uomo, G., “Neopterin serum levels in pancreatic adenocarcinoma”, *International Journal of Pancreatology*, 25 (1): 31-7 (1999).
124. Zeimet, A.G., Widschwendter, M., Knabbe, C., Fuchs, D., Herold, M., Müller-Holzner, E., Daxenbichler, G., Offner, F.A., Dapunt, O., Marth, C., “Ascitic interleukin-12 is an independent prognostic factor in ovarian cancer”, *Journal of Clinical Oncology*, 16 (5): 1861-8 (1998).
125. Reibnegger, G.J., Bichler, A.H., Dapunt, O., Fuchs, D.N., Fuith, L.C., Hausen, A., Hetzel, H.M., Lutz, H., Werner, E.R., Wachter, H., “Neopterin as a prognostic indicator in patients with carcinoma of the uterine cervix”, *Cancer research*, 46 (2): 950-5 (1986).
126. Tracy, R.P., “Inflammation markers and coronary heart disease”, *Current Opinion in Lipidology*, 10: 435-441 (1999).
127. Weiss, G., Willeit, J., Kiechl, S., Fuchs, D., Jarosch, E., Oberhollenzer, F., Reibnegger, G., Tilz, G.P., Gerstenbrand, F., Wachter, H., “Increased concentrations of neopterin in carotid atherosclerosis”, *Atherosclerosis*, 106 (2): 263-71 (1994).
128. Godai, K., Uemasu, J., Kawasaki, H., “Clinical significance of serum neopterins in patients with chronic renal disease”, *Clinical Nephrology*, 36: 141- 146 (1991).

129. Oda, K., Arai, T., Nagase, M., “Increased serum and urinary neopterin in nephrotic syndrome indicate cell-mediated immune dysfunction”, *American Journal of Kidney Diseases*, 34: 611-617 (1999).
130. Weiss, M.F., Rodby, R.A., Justice, A.C., Hricik, D.E., “Free pentosidine and neopterin as marker of progression rate in diabetic nephropathy”, *Kidney International*, 54: 193-202 (1998).
131. Millner, M.M., Frantal, W., Thalhammer, G.H., Berghold, A., Aigner, R.M., Füger, G.F., Reibnegger, G., “Neopterin concentrations in cerebrospinal fluid and serum as an aid in differentiating central nervous system and peripheral infections in children” *Clinical Chemistry*, 44 (1):161-7 (1998).
132. Martens-Lobenhoffer, J., Krug, O., Bode-Boger, S.M., “Determination of arginine and asymmetric dimethylarginine (ADMA) in human plasma by liquid chromatography/mass spectrometry with the isotope dilution technique”, *J. Mass. Spectrom.*, 39: 1287–1294 (2004).
133. Chen, B.M., Xia, L.W., Zhao, R.Q., “Determination of NG,NG - dimethylarginine in human plasma by high-performance liquid chromatography”, *Journal of Chromatography B*, 2: 467–471 (1997).
134. Alrashed, M., Abougoush, M., Akgül, E.Ö., Erbil, M.K., Boyunaga, H., Almarafi, A., Akman, Ş., Kutluay, T., “Detection method of serum and urine neopterin levels by high performance liquid chromatography”, *Gülhane Medical Journal*, 44 (3): 273-277 (2002).
135. Fliser, D., Kronenberg, F., Kielstein, J.T., Morath, C., Bode-Böger, S.M., Haller, H., Ritz, E., “Asymmetric dimethylarginine and progression of chronic kidney disease: The mild to moderate kidney disease study”, *J. Am. Soc. Nephrol.*, 16: 2456–2461 (2005).
136. Busch, M., Fleck, C., Wolf, G., Stein, G., “Asymmetrical (ADMA) and symmetrical dimethylarginine (SDMA) as potential risk factors for cardiovascular and renal outcome in chronic kidney disease- possible candidates for paradoxical epidemiology?”, *Amino Acid.*, 30: 225-232 (2006).
137. Anderstam, B., Katzarski, K., Bergstrom, J., “Serum levels of NG, NG dimethyl- L-arginine, a potential endogenous nitric oxide inhibitor in dialysis patients”, *J. Am. Soc. Nephrol.*, 8: 1437–1442 (1997).
138. MacAllister, R.J., Rambašek, M.H., Vallance, P., Williams, D., Hoffmann, K.H., Ritz, E., “Concentration of dimethyl-L-arginine in the plasma of patients with end- stage renal failure”, *Nephrol. Dial. Transplant.*, 11: 2449–2452 (1996).

139. Kari, J.A., Donald, A.E., Vallance, D.T., Bruckdorfer, K.R., Leone, A., Mullen, M.J., Bunce, T., Dorado, B., Deanfield, J.E., Rees, L., “Physiology and biochemistry of endothelial function in children with chronic renal failure”, *Kidney Int.*, 52: 468–472 (1997).
140. Hand, M.F., Haynes, W.G., Webb, D.J., “Hemodialysis and L-arginine, but not D-arginine, correct renal failure-associated endothelial dysfunction”, *Kidney Int* 53: 1068–1077 (1998).
141. Joannides, R., Bakkali, E.H., Le, R.F., Rivault, O., Godin, M., Moore, N., Fillastre, J.P., Thuillez, C., “Altered flow-dependent vasodilatation of conduit arteries in maintenance haemodialysis”, *Nephrol Dial Transplant.*, 12: 2623–2628 (1997).
142. Kielstein, J.T., Boger, R.H., Bode-Boger, S.M., Schaffer, J., Barbey, M., Koch, K.M., Frolich, J.C., “Asymmetric dimethylarginine plasma concentrations differ in patients with end-stage renal disease: relationship to treatment method and atherosclerotic disease”, *J. Am .Soc. nephrol.*, 10: 594-600 (1999).
143. Schmidt, R.J., Domico, J., Samsell, L.S., Yokota, S., Tracy, T.S., Sorkin, M.I., Engels, K., Baylis, C., “Indices of activity of the nitric oxide system in hemodialysis patients”, *Am. J. Kidney Dis.*, 34: 228-234 (1999).
144. Tsikas, D., Boger, R., Sandmann, J., Bode-Boger, S., Frolich, J.C., “Endogenous nitric oxide synthase inhibitors are responsible for the L-arginine paradox”, *FEBS Lett.*, 478: 1–3 (2000).
145. Pannier, B., Guerin, A.P., Marchais, S.J., Metivier, F., Safar, M.E., London, G.M., “ Postischemic vasodilation, endothelial activation, and cardiovascular remodeling in end-stage renal disease”, *Kidney Int.*, 57: 1091–1099 (2000).
146. Zoccali, C., Bode-Böger, S., Mallamaci, F., Benedetto, F., Tripepi, G., Malatino, L., Cataliotti, A., Bellanuova, I., Fermo, I., Frölich, J., Böger, R., “Plasma concentration of asymmetrical dimethylarginine and mortality in patients with end-stage renal disease: A prospective study”, *Lancet.*, 358 (9299): 2113-7 (2001).
147. Bergamini, S., Vandelli, L., Bellei, E., Rota C., Manfredini P., Tomasi, A., Albertazzi, A., Iannone, A., “Relationship Of Asymetric Dimetilarginine To Haemodialysis Hypotension”, *Nitrix Oxide*, 11: 273-278 (2004).
148. Csiky, B., Sulyok, E., Lakatos, O., Wittmann, I., Martens- Lobenhoffer, J., Bode-Boger, S.M., “Response of asymmetric dimetil arginine to hemodialysis –associated hypotension in end stage renal disease patients”, *Nephron. Clin. Pract.*, 108(2): 127-34 (2008)

149. Airaghi, L., Garofalo, L., Cutuli, G.M., “Plasma concentrations of α -melanocyte-stimulating hormone are elevated in patients on chronic haemodialysis”, *Nephrol. Dial. Transplant.*, 15(8): 1212-1216 (2000).
150. Fuchs, D., Weiss, G., Wachter, H., “Neopterin, biochemistry and clinical use as a marker for cellular immune reactions”, *International Archives of Allergy and Immunology*, 101: 1-6 (1993).
151. Batiuk, T.D., Kurz, S.B., Oh, J.K., “Coronary artery bypass operation in dialysis patients”, *Mayo Clin. Proc.*, 66: 45-53 (1991).
152. Murr, G., Neurauter, G., Wirleitner, B., Fuchs, D., “Neopterin to predict prognosis of infection and neoplasia”, *International Eurogin-east conference*, Vilnius, 19–22 (2001).
153. Doğukan, A., Akbulut, H.H., Bulut, V., “Kronik hemodiyaliz hastalarında neopterin seviyeleri”, *Türk Nefroloji Diyaliz ve Transplantasyon Dergisi*, 11(1): 8-21 (2002).
154. Witko-Sarsat, V., Friedlander, M., Capeillère-Blandin, C., Nguyen-Khoa, T., Nguyen, A.T., Zingraff, J., Jungers, P., Descamps-Latscha, B., “Advanced oxidation protein products as a novel marker of oxidative stress in uremia”, *Kidney Int.*, 49 (5): 1304-13 (1996).
155. Pecoits-Filho, R., Heimbürger, O., Barany, P., Suliman, M., Fehrman-Ekholm, I., Lindholm, B., Stenvinkel, P., “Associations between circulating inflammatory markers and residual renal function in CRF patients”, *Am. J. Kidney Dis.*, 41: 1212-8 (2003).
156. Kosciow K., Malecki R., Adamiec R., “Cytokines, Metalloproteinases, Neopterin And Cardiovascular Mortality Among Patients With Chronic Renal Failure”, *Pol. Merkur. Lekarski*, 22(127): 54-7 (2007).

ÖZGEÇMİŞ

Kişisel Bilgiler

Soyadı, adı : AVCI, Emre
 Uyrugu : T.C.
 Dogum tarihi ve yeri : 31.10.1984 ANKARA
 Medeni hali : Bekar
 Telefon : 0 (312) 341 79 64
 e-mail : 84emre@gmail.com

Eğitim

Derece	Eğitim Birimi	Mezuniyet Tarihi
Yüksek Lisans (Tezsiz)	Gazi Üniversitesi	
	Eğitim Bilimleri Enstitüsü	2007
Lisans	Gazi Üniversitesi/Biyoloji Bölümü	2005
Lise	Ankara Cumhuriyet Lisesi	2001

Yabancı Dil

İngilizce

Yayınlar

1. Avcı, E., Coskun, S, Cakir, E., Kurt, Y., Akgul, E.O., and Bilgi, C., ‘‘Relations between concentrations of asymmetric dimethylarginine and neopterin as potential risk factors for cardiovascular diseases in hemodialysis treatment patients’’, *Renal Failure*, Volume 30, Issue 8, September 2008 (Basımda).
2. Bilgi, C., Avcı, E., Çakır, E., Coşkun, Ş., Akgül, E. Ö., Kurt, Y.G., Balabanlı, B., Yaman, H., Erbil, M.K., ‘‘ Kronik renal yetmezlikli hastalarda neopterin ve asimetrik dimetil arjinin konsantrasyonları ve aralarındaki ilişki’’, Türk Klinik Biyokimya Derneği VII. Ulusal Biyokimya Kongresi. S 109.