

**KRONİK BÖBREK YETMEZLİĞİ NEDENİYLE HEMODİYALİZ
TEDAVİSİ UYGULANAN DİYABETİK NEFROPATİLİ VE NON-
DİYABETİK HASTALARDA OKSİDATİF STRES VE HÜCRESEL
İMMÜNİTENİN BELİRLENMESİ**

Emre AVCI

**DOKTORA TEZİ
BİYOLOJİ**

**GAZİ ÜNİVERSİTESİ
FEN BİLİMLERİ ENSTİTÜSÜ**

**AĞUSTOS 2011
ANKARA**

Emre AVCI tarafından hazırlanan “KRONİK BÖBREK YETMEZLİĞİ NEDENİYLE HEMODİYALİZ TEDAVİSİ UYGULANAN DİYABETİK NEFROPATİLİ VE NON-DİYABETİK HASTALARDA OKSİDATİF STRES VE HÜCRESEL İMMÜNİTENİN BELİRLENMESİ” adlı bu tezin Doktora tezi olarak uygun olduğunu onaylarım.

Doç. Dr. Şule COŞKUN CEVHER

Tez Danışmanı, Biyoloji Anabilim Dalı, Gazi Üniversitesi

Doç. Dr. Erdiñ ÇAKIR

İkinci Tez Danışman, Klinik Biyokimya Anabilim Dalı, GATA

Bu çalışma, jürimiz tarafından oy birliğı ile Biyoloji Anabilim Dalında Doktora tezi olarak kabul edilmiştir.

Prof. Dr. Nesrin ÖZSOY

.....

Biyoloji Anabilim Dalı, Ankara Üniversitesi

Doç. Dr. Şule COŞKUN CEVHER

.....

Biyoloji Anabilim Dalı, Gazi Üniversitesi

Doç Dr. Barbaros BALABANLI

.....

Biyoloji Anabilim Dalı, Gazi Üniversitesi

Doç Dr. Deniz YÜZBAŞIOĞLU

.....

Biyoloji Anabilim Dalı, Gazi Üniversitesi

Doç. Dr. Halil YAMAN

.....

Klinik Biyokimya Anabilim Dalı, GATA

Tarih: 01/08/2011

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

Prof. Dr. Bilal TOKLU

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 bana ait olmayan her türlü ifade ve bilginin kaynağına eksiksiz atıf yapıldığını bildiririm.

Emre AVCI

**KRONİK BÖBREK YETMEZLİĞİ NEDENİYLE HEMODİYALİZ
TEDAVİSİ UYGULANAN DİYABETİK NEFROPATİLİ VE NON-
DİYABETİK HASTALARDA OKSİDATİF STRES VE HÜCRESEL
İMMÜNİTENİN BELİRLENMESİ**
(Doktora Tezi)

Emre AVCI

**GAZİ ÜNİVERSİTESİ
FEN BİLİMLERİ ENSTİTÜSÜ
Ağustos 2011**

ÖZET

Kronik böbrek yetmezliği (KBY) birçok nedenle gelişebilir ve en önemli nedenlerinden biri diyabetes mellitustur. Diyabetes mellitus gelişimi sonucunda akut ve/veya kronik komplikasyonlar görülmektedir. Kronik komplikasyonlardan da makrovasküler ve mikrovasküler komplikasyonlar gelişmektedir. Mikrovasküler komplikasyonlardan biri diyabetik nefropatidir. Bu hastalarda ilerleyici fonksiyon kaybını açıklamak üzere öne sürülen mekanizmalardan biri de oksidatif strestir. Ayrıca bu hastalarda çeşitli nedenlerle immün bozukluklar görülmektedir. Bu nedenle çalışmada, KBY nedeniyle hemodiyaliz tedavisi uygulanan diyabetik nefropatili ve non-diyabetik hastalarda oksidatif stres [8-hidroksideoksiguanozin (8-OHdG), malondialdehit (MDA)], endotel hasarı [asimetrikdimetilarjinin (ADMA)] ve hücresel immünite belirteçlerinin [interlökin-6 (IL-6), tümör nekroz faktör- α (TNF- α), neopterin (NP) ve yüksek duyarlılık (hsCRP)] değerlendirilmesi amaçlanmıştır. 8-OHdG seviyelerinin belirlenmesinde Enzim immün assay yöntemi kullanıldı. Serum MDA, ADMA ve NP seviyeleri yüksek performanslı sıvı kromatografisi kullanılarak belirlendi. IL-6 ve TNF- α ELISA yöntemiyle ve hs-CRP değerleri nefelometrik yöntemle ölçüldü. Serum 8-OHdG ve MDA düzeyleri diyaliz

sonrasında hasta gruplarında kontrol grubu ile kıyaslandığında artmış bulundu. Serum ADMA ve NP düzeyleri diyaliz sonrasında kontrol grubu ile kıyaslandığında artmış bulundu. Serum IL-6 ve TNF- α düzeyleri diyaliz öncesinde hasta gruplarında kontrol grubu ile kıyaslandığında artmış bulundu. Sonuç olarak, KBY nedeniyle hemodiyaliz tedavisi uygulanan diyabetik nefropatili hastalarda oksidatif stresin non-diyabetik hastalara göre daha yüksek olduğu belirlenmiştir. Buna karşın, non-diyabetik hastalarda oluşan inflamasyonun diyabetik nefropatili hastalara göre daha yüksek olduğu tespit edilmiştir.

Bilim Kodu : 203.1.020
Anahtar Kelimeler : Kronik böbrek yetmezliği, Hemodiyaliz, Diyabetik nefropati, Oksidatif stres, Hücrel immünite
Sayfa Adedi : 117
Tez Yöneticisi : Doç. Dr. Şule COSKUN CEVHER

**DETERMINATION OF OXIDATIVE STRESS AND CELLULAR
IMMUNITY IN PATIENTS WITH DIABETIC NEPHROPATHY AND NON-
DIABETIC WHICH HEMODIALYSIS IN TREATMENT DUE TO CHRONIC
RENAL FAILURE
(PhD. Thesis)**

Emre AVCI

GAZİ UNIVERSITY

INSTITUTE OF SCIENCE AND TECHNOLOGY

August, 2011

ABSTRACT

Chronic renal failure (CRF) may occur for many reasons and diabetes mellitus is one of the most important causes. Acute and/or chronic complications were seen in result of diabetes mellitus developing. Macrovascular and microvascular complications are develop from chronic complications. Diabetic nephropathy is one of microvascular complications. In these patients, the oxidative stress is one of the mechanisms proposed to explain the loss of progressive function. In addition, in these patients, the immune disorders due to various reasons observed. In this study aimed to evaluate of oxidative stress [8-hydroxydeoxyguanosine (8-OHdG), malondialdehyde (MDA)], endothelial damage [asymmetric dimethylarginine (ADMA)] and markers of cellular immunity [interlokine-6 (IL-6), tumor necrosis factor- α (TNF- α), neopterin (NP) and high sensitive C reactive protein (hsCRP)] in patients with diabetic nephropathy and non-diabetic treated with hemodialysis because of chronic renal failure. Determination of 8-OHdG levels used by Enzyme immun assay (EIA) method. MDA, ADMA and NP levels were determined by using high performance liquid chromatography. IL-6 and TNF-alfa levels were

determined by ELISA method and Hs-CRP values were measured with nephelometric method. 8-OHdG and MDA levels were observed statistically increased when compared to control in both patients groups after dialysis. ADMA and NP levels were observed statistically decreased when compared to control in both patients groups after dialysis. IL-6 and TNF- α levels were found increased when compared to controls in all patients groups before dialysis. As a result, oxidative stress in patients with diabetic nephropathy treated with hemodialysis due to CRF was higher than stress in non-diabetic patients treated with hemodialysis due to CRF. In contrast, inflammation in patients with non-diabetic patients was found to be higher than in patients with diabetic nephropathy.

Science Code : 203.1.020

Key Words : Chronic renal failure, Hemodialysis, Diabetic nephropathy, Oxidative stress, Cellular immunity

Page Number: 117

Adviser : Assoc. Prof. Sule COSKUN CEVHER

TEŞEKKÜR

Çalışmalarım boyunca değerli katkıları ve bilgileriyle beni yönlendiren danışman hocalarım sayın Doç. Dr. Şule COŞKUN CEVHER'e ve Doç. Dr. Erdiñ ÇAKIR'a bana verdikleri destek ve duydukları güven için çok teşekkür ederim. Aynı zamanda tüm çalışmalarım esnasında desteğini esirgemeyen sayın Prof. Dr. Cumhuri BİLGİ'ye teşekkürlerimi sunarım. Çalışma örneklerinin toplanmasında katkılarından dolayı Prof. Dr. Musa BALI'ye teşekkür ederim. Tüm laboratuvar çalışmalarında bilgisi ve yardımlarıyla beni yalnız bırakmayan Doç. Dr. Halil YAMAN'a ve tüm çalışmaların değerlendirilmesindeki yardımlarından ve desteğinden dolayı Doç. Dr. Barbaros BALABANLI'ya çok teşekkür ederim. Ayrıca çalışmaların istatistiksel hesaplamalarını yapan Doç. Dr. Seçil ÖZKAN'a teşekkürlerimi sunarım.

Desteklerini esirgemeyen ve beni hiçbir zaman yalnız bırakmayan sevgili eşime ve aileme teşekkür ederim.

İÇİNDEKİLER

Sayfa

ÖZET	iv
ABSTRACT	vi
TEŞEKKÜR	vii
İÇİNDEKİLER	viii
ÇİZELGELERİN LİSTESİ	xi
ŞEKİLLERİN LİSTESİ	xii
SİMGELER VE KISALTMALAR	xiv
1. GİRİŞ	1
2. GENEL BİLGİLER	5
2.1. Böbrek Yetmezliği.....	5
2.1.1. Akut böbrek yetmezliği.....	5
2.1.2. Kronik böbrek yetmezliği	7
2.2. Diyabetes Mellitus (DM).....	14
2.2.1. Diyabetes mellitusun tanımı.....	14
2.2.2. Diyabetes mellitusun tipleri	15
2.2.3. Diyabetes mellitus epidemiyolojisi	17
2.2.4. Diyabetes mellitusun risk faktörleri.....	18
2.2.5. Diyabetes mellitusun komplikasyonları.....	20
2.3. Diyabetes Mellitusun Makrokomplikasyonu: Kardiyovasküler Hastalıklar	22
2.3.1. Asimetrik dimetilarjinin (ADMA).....	23
2.3.2. Endotel disfonksiyonu	26

2.3.3. Nitrik oksit (NO)	28
2.4. Diyabetes Mellitusun Mikrokomplikasyonu: Diyabetik Nefropati (DN)	31
2.4.1. Diyabetik nefropatinin tanımı	31
2.4.2. Diyabetik nefropatinin evreleri	31
2.4.3. Diyabetik nefropati patogenezi	33
2.4.4. Diyabetik nefropati epidemiyolojisi	38
2.4.5. Diyabetik nefropati risk faktörleri	38
2.5. Oksidatif Stres.....	41
2.5.1. Diyabette oksidatif stresin rolü.....	41
2.5.2. Biyomoleküllerin oksidatif hasarı	43
2.5.3. Hücrel immünite belirteçleri	48
3. MATERYAL VE METOT.....	54
3.1. Materyal.....	54
3.1.1. Materyal örnekleri	54
3.1.2. Kullanılan cihaz ve malzemeler	55
3.2. Metot.....	57
3.2.1. Örneklerin muhafazası.....	57
3.2.2. Biyokimyasal parametrelerin değerlendirilmesi	57
3.2.3. Oksidatif hasara yol açan biyomoleküllerin belirlenmesi.....	57
3.2.4. Hücrel immünite belirteçlerinin belirlenmesi	63
3.3. İstatistiksel Analizler	67
4. BULGULAR	69
4.1. Oksidatif hasara yol açan biyomoleküllerin değerlendirilmesi	72

	Sayfa
4.2. Hücresel immünite belirteçlerinin değerlendirilmesi	80
5. TARTIŞMA.....	88
6. SONUÇ	96
KAYNAKLAR.....	98
ÖZGEÇMİŞ.....	117

ÇİZELGELERİN LİSTESİ

Çizelge	Sayfa
Çizelge 2.1. Kronik böbrek yetmezliği evreleri	8
Çizelge 2.2. ABD’de görülen kronik böbrek yetmezliğinin nedenleri ve insidansı	10
Çizelge 2.3. Türkiye’de görülen kronik böbrek yetmezliğinin nedenleri ve insidansı	10
Çizelge 3.1. MDA çalışmasında kullanılan HPLC sistemine ait çalışma koşulları ve sistem parametreleri.....	59
Çizelge 3.2. ADMA çalışması için kullanılan HPLC sistemine ait çalışma koşulları ve sistem parametreleri.....	63
Çizelge 3.3. Neopterin çalışmasında kullanılan HPLC sistemine ait çalışma koşulları ve sistem parametreleri.....	67
Çizelge 4.1. Tüm hastaların cinsiyet ve yaş verileri.....	69
Çizelge 4.2. Hemodiyaliz hastalarına ait veriler.....	69
Çizelge 4.3. Çalışma gruplarının biyokimyasal parametrelerine ait veriler.....	71
Çizelge 4.4. Hemodiyaliz giriş değerlerinde istatistiksel olarak fark gözlenen çalışma gruplarının diyaliz öncesi ve sonrası bazı rutin biyokimya parametreleri.....	72
Çizelge 4.5. Tüm çalışma gruplarında 8-OH-dG seviyeleri.....	73
Çizelge 4.6. Tüm çalışma gruplarında MDA seviyeleri	75
Çizelge 4.7. Tüm çalışma gruplarında ADMA seviyeleri.....	78
Çizelge 4.8. Tüm hasta gruplarında hücresel immünite belirteçlerinden sitokin seviyeleri.....	82
Çizelge 4.9. Tüm hasta gruplarında hücresel immünite belirteçlerinden neopterin seviyeleri.....	84
Çizelge 4.10. Tüm hasta gruplarında hücresel immünite belirteçlerinden HsCRP seviyeleri	86

ŞEKİLLERİN LİSTESİ

Şekil	Sayfa
Şekil 2.1. ADMA'nın nitrik oksit sentaz üzerindeki inhibisyon etkisi.....	23
Şekil 2.2. ADMA ve hastalıklarla olan ilişkisi.....	24
Şekil 2.3. Endotel disfonksiyonu	27
Şekil 2.4. Kardiyovasküler risk faktörleri ve oksidatif stres	28
Şekil 2.5. L-arjinin kimyasal yapısı	28
Şekil 2.6. Nitrik oksitin sentezi	29
Şekil 2.7. ADMA ve L- arjinin konsantrasyonlarının oranlarına bağlı olarak vasküler fonksiyonlarda NOS'ın aktivitesi	30
Şekil 2.8. Non-enzimatik glikozilasyon şeması	34
Şekil 2.9. AGE'lerin diyabetik nefropati patogeneziindeki rolü	35
Şekil 2.10. Poliol yolu.....	35
Şekil 2. 11. Diyabetik nefropati gelişimi moleküler mekanizması.....	37
Şekil 2.12. Oksijen radikalleriyle 8-OHdG oluşumu.....	44
Şekil 2.13. Lipit peroksidasyonunda çeşitli yollar.....	47
Şekil 2.14. Neopterin biyolojik fonksiyonları	51
Şekil 3.1. 8-Hidroksi-2-deoksi guanozin standartlarının hazırlanması.....	58
Şekil 3.2. MDA kalibratörü	60
Şekil 3.3. ADMA standart eğrisi	62
Şekil 3.4. Neopterin standart grafiği	66
Şekil 3.5. Neopterin kalibrasyon eğrisi ve tablosu	66
Şekil 4.1. Tüm hasta gruplarında 8-Hidroksi-2-deoksiguanozin değerleri	73
Şekil 4.2. Tüm hasta gruplarında MDA değerleri	75

Şekil	Sayfa
Şekil 4.3. Diyabetik nefropatisi olan bir hastanın hemodiyaliz giriş ve çıkış serum MDA kromatogram örnekleri	76
Şekil 4.4. Bir hastaya ait plazma ADMA kromatogramı	77
Şekil 4.5. Tüm hasta gruplarında ADMA değerleri	78
Şekil 4.6. Tüm çalışma gruplarında 8-OH-dG, MDA ve ADMA değerleri	79
Şekil 4.7. Tüm hasta gruplarında IL-6 değerleri	80
Şekil 4.8. Tüm hasta gruplarında TNF- α değerleri.....	81
Şekil 4.9. Diyabetik nefropatisi olan bir hastaya ait neopterin pikleri	83
Şekil 4.10. Tüm hasta gruplarında neopterin değerleri.....	84
Şekil 4.11. Tüm hasta gruplarında IL-6, TNF- α ve neopterin değerleri	85
Şekil 4.12. Tüm hasta gruplarında hsCPR değerleri.....	86

SİMGELER VE KISALTMALAR

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

Simgeler	Açıklama
%	Yüzde
dl	Desilitre
g	Gram
L	Litre
Mg	Miligram
mmol	Milimol
μmol	Mikromol
nmol	Nanomol
pg	Pikogram
U	Unit
Kısaltmalar	Açıklama
ABD	Amerika Birleşik Devletleri
ABY	Akut böbrek yetmezliği
ADMA	Asimetrik dimetilarjinin
AGE	İlerlemiş glikozilasyon son ürünleri
BGT	Bozulmuş glukoz toleransı
BPA	Böbrek plazma akımı
BY	Böbrek yetmezliği
CCl ₄	Karbon tetraklorür
CRP	C-reaktif proteini
DDAH	Dimetilarjinin dimetilaminohidrolaz
DM	Diyabetes mellitus
DN	Diyabetik nefropati
DNA	Deoksiribonükleik asit

Kısaltmalar

ED

ELISA

GFR

GC-MS

HLA

HPLC

hsCRP

HT

IAAs

ICAS

IL-6

KBY

KVH

LDL

MDA

MODY

NO

NOS

NP

RAS

ROS

PAI

SDBY

SDMA

SOR

TNF- α

TND

TURDEP

WHO

8-OHdG

Açıklama

Endotel disfonksiyonu

Enzim-Bağılı-İmmün Assay

Glomerüler filtrasyon hızı

Gaz kromatografisi-kütle spektrometresi

İnsan lökosit antijeni

Yüksek Performans Sıvı Kromatografisi

Yüksek duyarlılıklı C reaktif protein

Hipotansiyon

İnsülin antikorları

Adacık hücresi antikoru

İnterlökin-6

Kronik böbrek yetmezliği

Kardiyovasküler hastalık

Düşük dansiteli lipoprotein

Malondialdehit

Gençlerde görülen olgunluk-başlangıçlı diyabet

Nitrik oksit

Nitrik oksit sentaz

Neopterin

Renin-anjiyotensin sistemi

Reaktif oksijen türleri

Plazminojen aktivatör inhibitörü

Son dönem böbrek yetmezliği

Simetrik dimetilarjinin

Serbest oksijen türleri

Tümör nekroz faktörü-alfa

Türk Nefroloji Derneği

Türkiye Diyabet Epidemiyoloji

Dünya Sağlık Örgütü

8-hidroksi-2'-deoksiganizin

1. GİRİŞ

Böbrek yetmezliği, böbreklerin metabolik artıkları atma ve sıvı-elektrolit dengesini devam ettirme fonksiyonlarını yerine getirememesidir. Akut ve kronik olmak üzere ikiye ayrılır [Akyol, 2000]. Akut böbrek yetmezliği (ABY), böbrek fonksiyonlarında saatler veya birkaç gün içinde bozulma sebebiyle üre ve kreatinin gibi nitrojen artık ürünlerinin birikmesi olarak tanımlanabilir. Geri dönüşümü olabilen bir durum olmasına rağmen etkin tedavi ve bakım yapılmaz, kontrol altına alınamazsa kronik böbrek yetmezliğine gidebilir [Akyol, 2000]. Kronik böbrek yetmezliği (KBY), giderek azalan glomerüler filtrasyon hızı (GFR) ile yansıtıldığı gibi, nefron kaybına bağlı olarak böbrek fonksiyonlarının yıllar içerisinde ilerleyici ve geri dönüşsüz olarak kaybedilmesidir [Akpolat, 2001]. Farklı temellere dayanan ve son dönem böbrek yetmezliği (SDBY) ile sonuçlanan çok sayıda böbrek hastalığının varlığı; KBY etiyolojisini açıklamak üzere, birbirinden farklı birçok mekanizmanın öne sürülmesine neden olmaktadır. Glomerüler hücreler, nötrofil, monosit/makrofajlar, trombositler, kompleman ve koagülasyon sistemi, sitokinler ve büyüme faktörleri, anjiotensin II, endotelin, nitrik oksit (NO) ve serbest oksijen radikalleri (SOR) gibi birçok mediyatörün, renal hasar oluşumunda rol oynayabileceği düşünülmektedir [England, 1995].

Kronik böbrek yetmezliği (KBY) birçok nedenle gelişebilir. Bu nedenlerin sıklığı ülkelere göre değişmektedir, ancak Türkiye ve Amerika Birleşik Devletleri (ABD)'nde kronik böbrek yetmezliğinin en önemli nedenlerinden biri diyabetes mellitustur [Türk nefroloji derneği, 2004; US Renal Data System, 2005]. Diyabetes mellitus, insülin hormon sekresyonunun ve/veya insülin etkisinin mutlak veya göreceli azlığı sonucu karbonhidrat, protein ve yağ metabolizmasında bozukluklara yol açan kronik hiperglisemik bir metabolizma hastalığıdır [Avcı, 2008]. Diyabetes mellitus gelişimi sonucunda akut ve/veya kronik komplikasyonlar görülmektedir. Kronik (dejeneratif) komplikasyonlarda da makrovasküler ve mikrovasküler komplikasyonlar gelişmektedir [Yenigün, 1995]. Mikrovasküler komplikasyonlardan biri diyabetik nefropatidir. Diyabetik nefropati; sürekli proteinüri, hipertansiyon,

glomerüler fonksiyonda azalma ve kardiyovasküler morbitide ile karakterize bir hastalıktır [Borch-Johnsen, 1987]. Diyabetik nefropati, özellikle tip 1 ve tip 2 diyabet olgularda morbidite ve mortalitenin önemli nedeni olup, son dönem böbrek yetmezliğinin önde gelen nedenlerinden biridir [Wiwanitkit, 2009]. Makrovasküler komplikasyonlardan en önemlisi ise kardiyovasküler hastalıklardır [Erdoğan, 1997]. Endotel fonksiyonlarının düzenlenmesinde en önemli aracı moleküllerden biri nitrik oksittir (NO) [Milstien, 1999]. NO sentezini gerçekleştiren nitrik oksit sentaz (NOS), endojen metilarjininler tarafından inhibe edilebilir. Asimetrik dimetilarjinin (ADMA), bu endojen NOS inhibitörlerinin en önemlisi olarak görünmektedir. Yapılan çalışmalar göstermiştir ki, ADMA'nın sadece böbrek fonksiyonlarını değil aynı zamanda seviyesinde meydana gelen yükselmeler ile diğer hastalıkları da tetiklediği gözlenmiştir. Bu hastalıkların başında koroner arter ve diğer kalp hastalıkları, diyabet, hipertansiyon ve hiperkolesterolemi gelmektedir [Ueda, 2007; Jacobi, 2008].

Kronik böbrek yetmezliğinde (KBY) ilerleyici fonksiyon kaybını açıklamak üzere öne sürülen mekanizmalardan biri de oksidatif streştir. Son dönem böbrek yetmezliği (SDBY) hastalarında, serbest radikallerin aşırı üretimi ya da yetersiz antioksidan savunma sistemi nedeniyle, oksidatif dengenin bozulduğuna dair görüşler giderek önem kazanmakta, hatta diyaliz ortamı oksidatif stres için bir model olarak düşünülmektedir [Yokuş, 2002]. Oksidatif stresin; lipidler, proteinler ve DNA gibi biyolojik makromoleküller ve endotel üzerinde değişiklikler oluşturarak, hücre hasarına neden olduğu bilinmektedir [Teoule, 1987; Dizdaroğlu, 1999]. DNA'da reaktif oksijen türleri (ROS) tarafından oluşan oksidatif hasar, yaşlanma, kanser, kardiyovasküler hastalıklar, immün sistem hastalıkları, diyabet ve dejeneratif hastalıklar gibi doku fonksiyonlarının bozulması ile ortaya çıkan hastalıkların başlıca nedeni ve göstergesi olarak görülmektedir [Yokuş, 2002]. Serbest radikaller, savunma sisteminin yeterli kalamayacağı şekilde artarsa lipidler, proteinler ve DNA gibi biyolojik makromoleküller üzerine saldırıp bu hücresel bileşenler üzerinde değişiklikler oluşturarak hücre hasarına neden olurlar. ROS'un DNA'da yaptığı yaklaşık 23 tane baz hasar ürününden en önemlisi ve en iyi bilineni ise 8-hidroksi-2-deoksiguanizin (8-OHdG)'dir. Son yıllarda oksidatif stresin neden olduğu DNA

hasarının belirlenmesi için işaretleyici olarak 8-OHdG kullanılmaktadır [Şentürkler, 1990; Dizdaroğlu, 1999; Yoshikawa; 2000]. Lipid peroksidlerin yıkım ürünü olan malondialdehit (MDA) de DNA veya proteinlerle reaksiyona girebilir ve mutajeniktirler. MDA lipid peroksidasyonunun şiddetiyle orantılı olarak artar, ancak spesifik değildir [Young, 2001; Niki, 2005; Masella, 2005]. MDA aynı zamanda, oksidatif stresin neden olduğu lipid hasarının belirlenmesi için kullanılmaktadır.

Kronik böbrek hastalarında çeşitli nedenlerle immün bozukluklar görülmektedir. Son zamanlarda yapılan birçok çalışma, diyabetik nefropati ile proinflamatuvar sitokinler arasındaki ilişkiyi desteklemektedir. Yüksek duyarlılıklı C reaktif protein (hsCRP), interlökin-6 (IL-6), tümör nekroz faktörü-alfa (TNF- α), fibrinojen, albümin, lökosit sayısı ve hiyaluronan gibi pek çok inflamasyon biyomarkırının diyaliz hastalarındaki mortalitenin etkili birer göstergesi olduğu gösterilmiştir [Aşcı, 2008]. IL-6, akut faz cevabın asıl oluşturunusudur ve bunu hsCRP, kompleman bileşenleri, haptogloblin, fibrinojen, proteaz inhibitörleri gibi akut faz proteinleri sentez edecek olan hepatositleri aktive ederek sağlar [Pepys, 1995; Burtis, 1999]. C-reaktif protein (CRP) enfeksiyon, inflamasyon, malignite ve otoimmün hastalıklar gibi birçok durumda serum seviyesi yükselen, polimerik yapıda, plazma yarılanma ömrü 19 saat kadar olan bir akut faz proteinidir. Karaciğerde IL-6'nın kontrolü altında sentezlenir ve normalde serumda çok düşük seviyelerde bulunur [Pepys, 1995]. TNF- α ise önemli renal hasara neden olabilen epitelyal, mezengial ve glomerüler hücrelere toksik olan bir sitokindir [Ortiz, 1995]. TNF- α ; diyabetik nefropatinin başlangıcı boyunca meydana gelen önemli renal değişiklikler, renal hipertrofi ve sodyum retansiyonuna katkıda bulunduğu ileri sürülmektedir [Dipetrillo, 2003]. Sitokinlerin yanı sıra neopterinin de uyarılmış hücrel immün yanıtın özgül olmayan bir biyokimyasal belirteci olduğu kabul edilmektedir Neopterin, insan monosit ve makrofajlarının interferon- γ ile uyarılması sonucu salınan bir pteridindir. Neopterin serum değerlerinin ölçülmesi in vivo hücrel immüitenin aktivasyonunun derecesi hakkında fikir vermektedir [Wachter, 1993].

Çalışmamızda, KBY nedeniyle hemodiyaliz tedavisi uygulanan diyabetik nefropatili ve non-diyabetik hastalarda oksidatif stres (8-OHdG, MDA), endotel hasarı (ADMA)

ve hücresel immünite belirteçlerinin (IL-6, TNF- α , neopterin ve hsCRP) değerlendirilmesi amaçlanmıştır.

2. GENEL BİLGİLER

2.1. Böbrek Yetmezliği

Böbreğin, vücut sıvı ve elektrolit dengesinin korunması, metabolik artık ürünlerin atılımı, ilaçlar, toksinler ve metabolitlerinin detoksifikasyonu ve atılımı, ekstrasellüler sıvı hacmi ve kan basıncının hormonal düzenlenmesi, hormon üretimi, peptit hormonlarının yıkımı ve küçük molekül ağırlıklı proteinlerin yıkımı gibi bazı temel fonksiyonları vardır. Böbreklerin bu fonksiyonları yerine getirememesine böbrek yetmezliği denir. Böbrek yetmezliği akut (ani) veya kronik (sinsi) seyirli olmak üzere iki şekilde gelişebilir [Akyol, 2000 Avcı, 2008].

2.1.1. Akut böbrek yetmezliği

Akut böbrek yetmezliği (ABY), GFR’de gelişen azalma ve bunun sonucunda kan üre azotu, kreatinin ve diğer üremik toksinlerin vücutta birikimini ifade eden bir durumdur. GFR’deki düşüşün aylar hatta yıllar içerisinde geliştiği KBY’nin aksine, ABY’ndeki GFR düşüşü daha hızlıdır ve günler ile haftalar içerisinde gelişir [Avcı, 2008].

Akut böbrek yetmezliği insidansı ve epidemiyolojisi

Akut böbrek yetmezliği (ABY), nadiren toplumsal kökenli bir hastalık olup, genellikle hastanede yatmakta olan bireylerde gelişir. Hastanede yatmakta olan bireylerin yaklaşık olarak %5’inde ABY mevcut hastalığı komplike edebilmekte ve bunların yaklaşık olarak %0,05’inde diyaliz gereksinimi olabilmektedir. Ciddi hastalığı olan bireylerde, hastaneye yatış sırasında bu oran çok daha yüksek olup, %20’lere ulaşabilmektedir [Avcı, 2008].

Son 40 yılı aşkın bir süredir ABY gelişen hastaların sağkalım oranlarında anlamlı iyileşmeler sağlanabilmiş değildir. Bunun başlıca ABY’nin çoğunlukla yaşlı

popülasyonda görülmesi ve ABY ile ilişkili hastalıkların ciddi bir morbidite ve mortaliteye sahip olmasından kaynaklanmaktadır [Avcı, 2008].

Akut böbrek yetmezliği etiyolojisi

Akut böbrek yetmezliği (ABY) 3 ayrı kategoride incelebilir; prerenal, intrinsik (renal) ve postrenal.

Pre-renal Nedenler: Böbreğin kanlanması engellenmiştir. Böbreklere yeterince kan gelmeyince GFR düşer. GFR'yi düşüren nedenler arasında; hipovolemiye neden olan kusma, tuz kaybına neden olan renal boşluklar, fazla diüretik kullanımı, glukozüri, kanama, geniş yanıklar, peritonit, akut pankreatit, vazodilatasyona 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 GFR azalır [Avcı, 2008].

Renal nedenler: Nefrotoksik maddeler (civa, arsenik, kurşun) veya böbrek hastalıkları nedeniyle böbrek dokusunun harabiyetidir. Sorun; akut tübüler nekroz ya da aşağı nefron nekrozudur. Renal hasara yol açan oluşumlar; glomerulonefrit, ateroskleroz, travma, skleroderma, böbreğin küçük ve büyük damarlarının iltihaplanması, tümör ve böbrek damarlarının uzun süren spazmı, nefrotoksinler, ağır metaller (civa, kadmiyum), karbon tetraklorür (CCl₄), etilen glikol, propilenglikol, antibiyotikler, anestezipler, radyografiye bağlı (anjiyografi, I-V ürografi), pigmentlerin obstrüksiyonu sonucu; hemoliz, 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 prerenal faktörlerden herhangi birinin renal parankimal bozukluğun gelişmesine neden olması, interstiyal nefritler; ilaçlar, enfeksiyon, hiperkalsemi, myelom, renal vasküler hastalıklar: malign hipertansiyon, renal arter trombozu ve emboli, renal ven trombozu olarak sıralanabilir [Avcı, 2008].

Post-renal nedenler:

- Üretral obstrüksiyon; Prostat hipertrofisi, üretra ağzını tıkayan mesane tümörü, mesane boynu darlığı
- Üretral obstrüksiyon; Bilateral böbrek ve üreter taşları, ameliyat sırasında üreterlerin kesilme ya da bağlanması, retroperitoneal fibrozis
- Tubuluslardan meatusa kadar olan sistemin herhangi bir yerinin tıkanması; Tümörün yayılması, pıhtı, taş, üreterlerin yanlışlıkla bağlanması [Avcı, 2008].

2.1.2. Kronik böbrek yetmezliği (KBY)

Kronik böbrek yetmezliği (KBY) çeşitli organ ve sistemlere ait bozukluklarla seyreden bir tablodur. Çeşitli hastalıklara bağlı olarak nefronların progresif ve geri dönüşümsüz kaybı ile karakterize bir sendromdur. KBY glomerüler filtrasyon değerinde azalmanın sonucu böbreğin sıvı-solüt dengesini ayarlama ve metabolik-endokrin fonksiyonlarında kronik ve ilerleyici bozulma hali olarak tanımlanır. GFR'deki azalmanın süresi 3–6 aydan daha uzundur [Akoğlu, 1996]. GFR 5–10 ml/dakikaya inince SDBY'den bahsedilir ve hastalar diyaliz, böbrek transplantasyonu gibi renal replasman tedavilerine ihtiyaç duyarlar [Akpolat, 2001]. GFR, genellikle yıllar içinde giderek azalır ve bu azalma, altta yatan nedene göre büyük değişiklik gösterir. Böbrek yetmezliği 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 silendirler ve radyolojik incelemelerde bilateral küçük böbrekler kronik hastalık göstergeleridir. Bu özellikler KBY'ni ABY'den ayırır [Akpolat, 2001].

Klinik açıdan KBY, asemptomatik böbrek fonksiyonu azalmasından üremik sendroma kadar uzanan değişen bir spektrum gösterir [Akoğlu, 1996].

Çizelge 2.1. Kronik böbrek yetmezliği evreleri [Akoğlu, 1996].

Kronik Böbrek Yetersizliği Evreleri		GFR(ml/dk)
Erken	Böbrek rezervinin azalması	50–80
Orta	Böbrek yetersizliği	25–50
İleri	Böbrek yetmezliği	5–25
Son	Üremi	<5

Kronik böbrek yetmezliği insidansı ve epidemiyolojisi

Kronik böbrek yetmezliği birçok nedenle gelişebilir. Bu nedenlerin sıklığı ülkelere göre değişmektedir. Genel olarak en sık görülen nedenler arasında kronik glomerülonefrit, diyabet, hipertansiyon, polikistik böbrek hastalığı, obstüriktif üropati ve interstisiyel nefritler vardır. Hastaların önemli bir kısmı hekime ileri üremik tablo içinde başvurduğu için temelde yatan hastalığın bulunması mümkün olmayabilir [Akpolat, 2001; Hishida, 2002].

Kronik böbrek yetmezliği günümüzde 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, ABD'de 262 ve Japonya'da 210'dur. Türk Nefroloji Derneği'nin (TND) 2000 yılı verilerine göre, ülkemizde KBY insidansı milyon nüfus başına 118,5 hasta olup, toplam KBY hastalarının sayısı 19 015'dir.

Ülkemizde yılda ortalama 15000 hastaya SDBY tanısı konmaktadır ve milyon nüfus başına 390 SDBY hastasının bulunduğu belirlenmiştir. TND kayıtlarına göre Türkiye'de 25 000'in üzerinde hasta diyaliz tedavisi ile yaşamını sürdürmektedir. SDBY prevalansı, 60–75 yaş grubunda böbrek hastalığı insidansının artması mortalite oranlarının hemen hemen sabit kalmasına bağlı olarak geçen on yılda yaklaşık % 8 artmıştır [Türk Nefroloji Derneği, 2003].

Kronik böbrek yetmezliğinde (KBY) 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 12196'dır [Erek, 2001].

Kronik böbrek yetmezliğinin nedenleri

Kronik böbrek yetmezliği (KBY) birçok nedenle gelişebilir. Bu nedenlerin sıklığı ülkelere göre değişmektedir. ABD'de KBY'nin %40,3'ünü diyabetes mellitus, %27,1'sini hipertansiyon ve %12'sini glomerülonefrit oluşturmaktadır [US Renal Data System, 2005]. ABD'de görülen KBY'nin nedenleri ve insidansı Çizelge 2. 2' de özetlenmektedir.

Türkiye'de KBY nedenleri ile ilgili en sağlıklı veriler TND tarafından elde edilmiştir. TND-2004 Registry raporuna göre 2004 yılı içinde KBY saptanan olguların etiyolojik dağılımı Çizelge 2. 3'de belirtilmektedir. Ülkemizde KBY saptanan olgularda KBY'ne götüren ilk üç neden diyabet, glomerulonefrit ve hipertansiyon olarak bulunmuştur [Türk Nefroloji Derneği, 2004].

Özellikle son yirmi yılda KBY'nin etiyolojisinde rölatif bir değişme olmuştur. Hâlbuki geçmişte KBY'ye götüren en sık sebep, glomerülonefrit iken günümüzde ise sıklıkla altta yatan etiyolojiler diyabetik ve hipertansif nefropatilerdir. Glomerülonefritlerden korunma ve etkin tedavi, özellikle diyabetik ve hipertansiyonlu kişilerde azalmış mortalite, etiyolojideki değişimin anahtar noktalarıdır.

Çizelge 2.2. ABD’de görülen kronik böbrek yetmezliğinin nedenleri ve insidansı [US Renal Data System, 2005].

Hastalık	İnsidansı (%)
Diyabet	40,3
Hipertansiyon	27,1
Glomerülonefrit	12,9
İnterstisyel nefrit	4,2
Kistik/herediter/konjenital	3,4
Tümör	1,7
Diğer nedenler	2,9
Etiyolojisi belirsiz	7,5

Çizelge 2.3. Türkiye’de görülen kronik böbrek yetmezliğinin nedenleri ve insidansı [Türk Nefroloji Derneği, 2004].

Hastalık	İnsidansı (%)
Diyabet	22,8
Hipertansiyon	18,1
Glomerülonefrit	14,2
Polikistik böbrek hastalığı	4,9
Kronik interstisyel nefrit	4,5
Ürolojik hastalıklar (taş, obstrüksiyon vb.)	6
Renal amiloidoz (Primer veya sekonder)	2,1
Bilinen diğer nedenler	5,5
Nedeni bilinmeyen	22

Kronik böbrek yetmezliğinde tedavi yöntemleri

Kronik böbrek yetmezliği olan hastalarda renal replasman tedavileri; hemodiyaliz, periton diyalizi ya da renal transplantasyondur [Akoğlu, 1996].

Diyaliz, yarı geçirgen bir membran aracılığı ile hastanın kanı ve uygun diyaliz solüsyonu arasında sıvı-solüt değişimi esasına dayalı bir tedavi şeklidir [Akpolat, 2001]. Sıvı ve solütler konsantrasyonunun düşük olduğu alana yani genellikle hastanın kanından diyalizata doğru hareket ederler [Levy, 2002]. Su ve küçük molekül ağırlıklı maddeler membranın deliklerinden kolayca geçerken, proteinler gibi büyük molekül ağırlıklı maddeler geçemez. Bu nedenle proteine bağlı solütler de uzaklaştırılmaz. Membranın porlarından geçebilen sıvı ve solüt değişiminin difüzyon ve ultrafiltrasyon olmak üzere iki temel prensibi vardır [Akçiçek, 1996]. Difüzyon, membranın iki yanındaki konsantrasyon farkı nedeni ile solütün konsantrasyonu yüksek olan taraftan düşük olan tarafa hareketidir. Konsantrasyon farkı, molekül büyüklüğü ve membran direnci difüzyonu etkileyen başlıca parametrelerdir [Akçiçek, 1996]. Ultrafiltrasyon ise uygulanan basınç nedeni ile membranın bir yanından diğer yanına sıvı transferidir. Sıvı transferi ile birlikte porlardan geçebilen solütler de taşınır [Akpolat, 2001].

Diyaliz iki membran aracılığı ile uygulanabilir. Bunlar; sentetik bir membran aracılığıyla hemodiyaliz ve periton aracılığıyla diyalizdir. Diyaliz tedavisinin uygulanması gerektiği durumlar; ABY, KBY, hiperpotasemi, metabolik asidoz, hiperkalsemi, hipervolemi, hiperürisemi, hiperfosfatemi, metabolik alkaloz, hiponatremi ve yüksek doz ilaç alımı ve diğer zehirlenmeler olarak sıralanabilir [Akçiçek, 1996; Akpolat, 1996].

Hemodiyaliz

İlk hemodiyaliz uygulaması 1946 yılında Willem Koff tarafından ABY'nin tedavisinde, 1960'lardan itibaren de SDBY bulunan hastalarda uygulanmaya başlandı [Daugirdas, 2003]. Hemodiyaliz, hastadan alınan kanın bir membran aracılığı ve bir

makine yardımı ile sıvı ve solüt içeriğinin yeniden düzenlenmesidir [Akpolat, 2001]. Diyalizat saf su, Na, K, Mg, Ca, Cl, dekstroz ve bikarbonat veya asetat içeren bir solüsyondur. Kan ve diyalizat, diyaliz tankı içinde yarı geçirgen bir membran aracılığıyla ayrı tutulur. Diyalizat üre, kreatinin gibi metabolizmanın artık ürünlerini içermediği için bu ürünler kandan diyalizata difüzyon yoluyla geçerler [Levy, 2002].

Hemodiyalizin avantajları;

- Artık 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.

Hemodiyalizin 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 vb. gibi altta yatan hastalıklardır [Horl; 1993; Wheeler, 1999].

- Tedavi seansları arasında sıvı-elektrolit ve metabolik değişime bağlı olarak diyaliz sonrası hastanın kendini iyi hissetmesi, ancak sonraki seansa kadar yavaş yavaş tekrar kötüleşmesi sonucu oluşan rahatsızlık hissedilmektedir,
- Tedavi sırasında iğneler kullanılmaktadır,
- Çeşitli sıvı ve gıdaların alınmasında kısıtlanmalar vardır,
- Fistül için minör cerrahi bir girişim gerekmektedir.

Periton diyalizi

Kronik böbrek yetmezlikli hastalarda böbrek fonksiyonlarının kesintisiz olarak, doğal bir membranla herhangi bir kuvvete veya alete gerek duyulmadan yerine koyma işlemi periton diyaliz ile gerçekleştirilir. Periton boşluğundaki solüt ve su absorpsiyonu periton zarındaki kapiller dolaşım ve lenfatikler yardımıyla olur. Periton zarı toksik maddeleri filtre eden yarı geçirgen zar vazifesi görür [Daugirdas, 2003]. Periton diyalizinde vücut ısısına kadar ısıtılmış genelde 2 litre diyaliz solüsyonu periton boşluğuna yerleştirilmiş olan katater vasıtasıyla 10 dakika gibi bir sürede periton boşluğuna verilir. Periton diyaliz tipine göre, değişen periyotlarda bu solüsyonlar periton boşluğunda bekletilir. Bekleme sürecinden yaklaşık 20 dakika içerisinde diyalizat periton boşluğundan geri alınır ve yeni bir diyalizat tekrar periton boşluğuna verilir [William, 1999].

Periton diyalizinin avantajları;

- Kolay uygulanabilirlik ve taşınabilirlik,
- Kardiyovasküler problemi olanlarda daha iyi kan basıncı ve sıvı kontrolü sağlanması,
- Rezidüel renal fonksiyonun daha iyi korunması,
- Sürekli antikoagülasyona ihtiyaç duyulmaması,
- Aneminin görülme sıklığı ve derinliğinin daha az olması,
- Kan biyokimyasının yavaş ama etkili düzelmesi,
- Çocuklar, yaşlılar, diyabetik hastalar gibi damar problemi bulunan hastalarda kolay uygulanabilmesi,
- Hepatit bulaşma riskinin az olması,
- Daha serbest diyet ve sıvı alımı

Periton Diyalizinin Dezavantajları;

- Artmış enfeksiyon riski (özellikle peritonit),
- Yetersiz diyaliz riski,
- Potansiyel protein kaybı ve malnutrisyon oluşması,
- Katater yerleştirilmesine bağlı psikolojik problemler,
- Hipertrigliseridemi,
- Artmış adinamik kemik hastalığı riski,
- Özellikle yaşlı hastalarda ve çocuklarda sürekli uygulamaya bağlı bıkkınlık

Renal transplantasyon

Transplantasyon, KBY'nin seçkin tedavi şeklidir. Çünkü transplantasyon ile diyaliz tedavilerinde olduğu gibi böbrek fonksiyonlarından bazıları değil tamamı yerine getirilir. Ayrıca diyaliz işleminin oluşturduğu fiziksel ve psikolojik zorluklar ortadan kalktığından yaşam kalitesi daha iyidir. Fakat transplantasyon yapılabilmesi için alıcının hayatı tehdit eden ekstrarenal komplikasyonlarının olmaması gerekir. Primer oksalozis, tedavi edilemeyen psikoz, immünsupresif tedavi ile progresyon gösterebilecek bir hastalığın olması transplantasyona engeldir. Diffüz damar harabiyeti olmadığı sürece diyabetes mellitus kesin kontraendikasyon değildir [Akoğlu, 1996; Levy, 2002].

2.2. Diyabetes Mellitus (DM)

2.2.1. Diyabetes mellitusun tanımı

Diyabetes Mellitus (DM), insülin hormon sekresyonunun ve/veya insülin etkisinin mutlak veya göreceli azlığı sonucu gelişmektedir [Altuntaş, 2001]. İnsülin eksikliğinin yanı sıra insüline karşı gelişen direnç DM gelişiminde rol oynamakta ve karbonhidrat, protein ve yağ metabolizmasında bozukluklara yol açan kronik hiperglisemik bir grup metabolizma hastalığıdır [Halifeoğlu, 2005].

Diyabet, kronik böbrek hastalığına bağlı gelişen SDBY'nin önemli nedenlerinden biridir ve kardiyovasküler mortalite için bağımsız bir risk faktörüdür [Ha, 2008].

2.2.2. Diyabetes mellitusun tipleri

Diyabetin çeşitli formları vardır. DM'nin bütün tipleri ya dolaşımdaki insülin konsantrasyonlarının azalmasından (insülin yetersizliği) ya da hedef dokuların insüline yanıt verebilirliğinin azalmasından (insülin rezistansı) kaynaklanmaktadır.

Dünyada en çok kabul gören DM sınıflaması Dünya Sağlık Örgütü (WHO) tarafından önerilen ve DM üç ana başlık altında toplayan sınıflamadır. Bu sınıflamaya göre:

I. Tip-1 Diyabetes Mellitus: İnsülin Bağımlı Tip

II. Tip-2 Diyabetes Mellitus: İnsülin Bağımsız Tip

III. Gebelik diyabeti (Gestasyonel diyabet) [Shuman, 1998; Huysal, 1999].

Tip 1 Diyabetes Mellitus

Tip 1 diyabette primer bozukluk pankreas beta hücrelerinden insülin sekresyonunun azalmasıdır [Samreen, 2009]. Pankreas beta hücre kitlesinin hasarlanması ve % 80-90 kaybı ile insülin sekresyon kapasitesi yetersiz hale geçmekte ve hepatik glukoz üretimi regüle edilememektedir. Klinik semptomatik hipergliseminin başlangıcında dolaşımdaki insülin seviyesi düşüktür. Bu dönemde yüksek doz ekzojen insülin tedavisi gereklidir. Çünkü bu hastalarda sadece insülin eksikliği değil insülin direnci de vardır [Gürbüz, 2005]. Tip 1 DM'un iki formu vardır. Birinci formu, adacık hücresi antikoru (ICAS), insülin antikorları (IAAs) ve glutamik asit dekarboksilaz için otoantikorlar gibi otoimmün markırlar ile ilişkili immün aracılı bir hastalıktır. Açlık kan şekeri yüksek olan hastaların %85-90'ında bu markırların bir ya da daha fazlası pozitifdir. Aynı zamanda insan lökosit antijeni (HLA) ile de güçlü ilişkisi vardır. Tip 1 DM' un ikinci formu, günümüzde idiyopatik diyabet olarak adlandırılmakta ve sebebi bilinmemektedir. Çoğunlukla Asya ve Afrika kökenli

bireyleri içeren sadece küçük bir grup hastada oluşmuştur. İdiyopatik diyabet kuvvetle kalıtsaldır, ancak otoimmün markırlarında eksiklik vardır ve HLA ile ilişkisi yoktur [American Diabetes Association, 2007].

Tip 2 Diyabetes Mellitus

Diyabetes mellitusun dünya çapında yaygın olan tipidir ve prevalansı gittikçe artmaktadır [Fagot, 2000]. Tip 2 diyabet genellikle aşırı kilo ve insülin direnci içeren heterojen bir hastalıktır [Samreen, 2009]. Karaciğer, kas ve adipoz dokuda insülin duyarlılığının azalması ve beta hücre fonksiyon bozukluğu ile karakterizedir [Gürbüz, 2005]. Tip 2 diyabetin doğal seyrinde 3 faz vardır. Başlangıçta birinci fazda insülin direncinin olmasına rağmen henüz plazma glukoza normaldir. Bu dönemde hiperinsülinemi vardır. İkinci fazda insülin direnci daha da ilerlemiştir. Üçüncü fazda ise insülin direncinde değişiklik olmamasına rağmen insülin sekresyonu azalmaktadır ve açlık hiperglisemisi ile DM meydana gelmektedir [Samreen, 2009].

Tip 2 DM Uluslararası Diyabet Federasyonu göre, gelişmiş ülkeler olguların %85–95 ve gelişmekte olan ülkelerde ise daha da yüksek bir oranda görülmektedir. Bu hastalığın gelişimi yıllar/on yıl gibi bir süreç alabilir. Tip 2 DM yetişkin diyabeti ve insülin bağımsız diyabet olarak adlandırılan diyabet tipidir [Samreen, 2009].

Gestasyonel Diyabet

Önceden diyabeti olmayan bazı kadınlarda gebeliğin özellikle 3. trimester döneminde gelişebilen geçici bir metabolik hastalıktır. Hormonal değişiklikleri aşırı kilo ve ailede varolan diyabet öyküsü bu hastalığa katkıda bulunur. Amerikan Diyabet Derneğine göre, gebe kadınların yaklaşık %4'ünde gestasyonel diyabet gelişir. Gestasyonel diyabet, anne ve bebek için preeklampsi, erken doğum, makrozomi (büyük boy bebek), bebekte sarılık ve solunum güçlüğü gibi sorunlara neden olabilir [Samreen, 2009].

İkincil diyabetler

İkincil diyabetler diğer başka koşullardan kaynaklanmaktadır. Pankreatitis, kistik fibrosis, down sendromu ve hemokromatozis gibi hastalıkların tıbbi tedaviler için kullanılan kortikosteroidler, diğer immün sistem baskılayıcıları ve diüretikler dâhil olmak üzere ikincil diyabetin potansiyel kaynağıdır [Samreen, 2009].

Gençlerde görülen olgunluk-başlangıçlı diyabet (maturity-onset diabetes of the young, MODY), bir ebeveynden gelen genetik bir bozukluk sonucu gelişen nadir görülen bir hastalıktır. MODY glukokinaz eksikliği ile ilişkili olup, MODY 1 kromozom 20 ile MODY 2 kromozom 7 ve MODY 3 ise kromozom 12 ile bağlantılıdır. Genellikle normal kilolu kişilerde 25 yaş öncesi teşhis edilir. MODY bazen tip 2 DM'nin bir formu ya da ikincil diyabet olarak sınıflandırılır, ancak sıklıkla ayrı bir durum olarak kabul edilmektedir [Samreen, 2009].

Diyabet ile ilişkili nadir görülen diğer sendromlar ise;

Wolfram sendromu; İnsüline bağımlı diyabet, görme problemleri, sağırılık ve diyabetes insipidus kapsayan bir genetik bozukluktur.

Otoimmün poliglandüler sendrom (Autoimmune polyglandular syndrome, APS); otoimmün endokrin hastalıkların grubudur. Aynı zamanda kararsız diyabet olarak da bilinmektedir.

Bu sendromların tümü DM'yi (şeker diyabeti) içerir. Diyabetes insipidus (şeker diyabeti), endokrin sistem hastalığı ile ilişkisi olmayan, böbreklerden çok fazla su salınımına bağlı bir hastalıktır [Frank, 2004; Jawa, 2004].

2.2.3. Diyabetes mellitus epidemiyolojisi

Diyabetes mellitus, günümüzün en önemli sağlık problemlerinden biridir [Finch, 1988]. Dünya üzerinde en yüksek diyabet oranı 1970'de yapılan bir çalışmada %55

ile ABD Pima Kızılderilileri'nde saptanmıştır [İliçin, 2003]. ABD'de yapılan bir çalışmada 20–74 yaş grubunda toplumda diyabet prevalansı %6,6 bulunmuş ve bilinmeyen diyabet olgularının %50 civarında olduğu bildirilmiştir [King, 1993]. Ülkemizde diyabet sıklığını belirlemeye yönelik ilk çalışmalar 1940'lı yıllarda başlatılmış olmasına rağmen, yakın zamana kadar diyabet epidemiyolojisi alanında toplum genelini yansıtacak şekilde planlanmış ve uluslararası standartlarda gerçekleştirilmiş araştırma bulunmamaktaydı. Onat ve arkadaşları tarafından 1990 yılında gerçekleştirilen Türk Erişkinlerinde Kalp Hastalığı ve Risk Faktörleri (TEKHARF) çalışmasında toplumumuzda diyabet prevalansı erkeklerde %8,1, kadınlarda %8,9 bulunmuştur. Çalışmanın 2001'deki güncelleştirmesinde ise DM prevalansının geçen 10 yıl içinde her yıl ortalama %6,7 oranında arttığı anlaşılmıştır [Onat, 2001]. 1997–1998 yıllarında ülke genelinde 270 köy ve 270 mahalle merkezinde gerçekleştirilen ve randomize olarak seçilmiş 20 yaş üzerinde 24788 kişiyi kapsayan Türkiye Diyabet Epidemiyoloji (TURDEP) çalışmasının sonuçlarına göre ülkemizde tip 2 diyabet prevalansı %7,2, bozulmuş glukoz toleransı (BGT) prevalansı ise %6,7 bulunmuştur [Satman, 2002]. Kuzey Kıbrıs Türk Cumhuriyeti'nde aynı yöntemin kullanıldığı çalışmada ise diyabet sıklığı %11,3, BGT %13,5 saptanmıştır [Satman 1997].

2.2.4. Diabetes mellitusun risk faktörleri

Diabetes mellitusun nedenleri karmaşıktır ve kısmen anlaşılabilmiştir. Bu hastalık, genellikle birkaç predispozan koşulları ve risk faktörlerini içeren çok faktörlü olarak kabul edilir. Bir kişinin diyabetine genetik, alışkanlıklar ve çevre gibi birçok durum katkıda bulunabilir.

Genetik ve aile öyküsü: Bazı genlerin MODY ve Wolfram sendromuna neden olduğu bilinmektedir. Genler aynı zamanda, tip 1 ve tip 2 DM gibi diğer diyabet formlarına da katkıda bulunur.

Aile öyküsü de çeşitli derecelerde etkili olmaktadır. Örneğin, Amerikan Diyabet Derneğine göre, ebeveynlerinde tip 1 DM'ü olan bireylerin bu hastalığa yakalanma

riski %10–25 iken, ebeveynlerinde tip 2 DM’u olanlarda bu hastalığa yakalanma riski % 50’dir.

Kilo ve vücut tipi: Fazla kilo ve obezite, tip 2 DM’de ve gestasyonel diyabette öncü faktörlerdir. Özellikle karın çevresinde aşırı yağlanma, insülin direncini ve metabolik sendromu teşvik etmektedir.

Cinsiyet: Ulusal Sağlık Enstitüsüne göre, ABD’de erişkin nüfusun %49’dan daha azı erkek olup, bu erişkin bireylerinde %53’ünün diyabet hastalığını taşıdığı belirlenmiştir. ABD-Hastalık Kontrol ve Önleme (CDC) Merkezleri tarafından yayınlanan istatistiklerin bir analize göre Amerikalı erkek ve kadınlarda diyabet sıklığı 1999 yılına kadar benzerdi fakat büyüyen bir farklılık başlamıştır. Bu farklılığı açıklamak için yok denecek kadar az araştırma yapılmıştır. Bilim adamları son yıllarda insülin direncine bağlı olan düşük testosteron düzeylerindeki (erkek hipogonadizm), artışın bir faktör olabileceğini bildirmişlerdir.

Fiziksel aktivite düzeyi: Düzenli egzersizin eksikliği, obezite ve diyabet artışının çok büyük bir kısmından sorumlu tutulmaktadır.

Diyet: Diyabetin gelişiminde beslenmenin etkisi tartışmalıdır. Bazı çalışmalarda metabolik diyabet riski meşrubat ve diğer basit karbonhidratların fazla tüketimi ile bağlantılıdır ve tam tahıllar gibi glisemik indeksi düşük besinler bu riski azaltmaktadır.

Diğer hastalıklar: Yüksek tansiyon, hiperlipidemi (kolesterolün sağlıklı seviyeleri), polikistik over sendromu, astım ve uyku apnesi gibi tıbbi durumlar tip 2 DM ile ilişkilidir. Çölyak hastalığı (gluten intoleransı) ve diğer otoimmün hastalıklar ise tip 1 DM ile ilişkilidir. Birçok koşul hipertroidizm, cushing hastalığı ve akromegali gibi endokrin hastalıklar, kistik fibrozis, down sendromu ve müsküler distrofi bazı formlarını içeren genetik hastalıklar, pankreatit, hemokromatozis, diyabetik ayak ve idrar yolu enfeksiyonu ikincil diyabete sebep olmaktadır [Lipsky, 2004; Mokabberi ve Ravakhah, 2007].

Hormonlar: Bu kimyasal haberciler çeşitli şekillerde diyabete katkıda bulunabilir. Örneğin, kortizol gibi stres hormonları ve tip 2 DM'deki glukoz düzeyleri arasında bağlantı vardır ve hamilelik sırasında kadınlarda stres hormonları çocukta tip 1 DM riski ile bağlantılıdır. Ergenlik döneminde büyüme ve cinsiyet hormonlarının salınımı bazı gençlerin diyabete duyarlılığını daha fazla arttırabilir. Kortikosteroidler ve prostat kanseri için androjen baskılayıcı tedavi, enjekte kontraseptifler, östrojen, büyüme hormonu ve anabolik steroidler de dâhil olmak üzere çok çeşitli hormon tedavileri ikincil diyabet ile ilişkili bulunmuştur.

Virüsler: Bazı insanlarda viral bir enfeksiyon sonrası tip 1 DM görülür. Kabakulak, kızamıkçık ve coxsackie virüs (polio ve hepatit ile ilişkili virüsler)'lerin tip 1 DM ile ilişkili olduğu düşünülmektedir.

Sigara: Sigara kullanımı özellikle tip 2 DM için ve muhtemelen diğer diyabet formları için de bir risk faktörüdür.

Alkol: Aşırı alkol kullanımı diyabet için bir risk faktörüdür. Örneğin, pankreatite neden olabilir. [Samreen, 2009]

2.2.5. Diabetes mellitusun komplikasyonları

Diyabetes mellituslu hastalarda doku ve organlarda biyokimyasal, morfolojik ve fonksiyonel bir takım değişiklikler meydana gelir. DM'nin komplikasyonları, akut ve kronik komplikasyonlar olmak üzere iki gruba ayrılmaktadır. Akut dönemde oluşan metabolik komplikasyonlar yaşamı tehdit edecek düzeyde olabilir. Diyabetin kronik komplikasyonları ise tutulan sisteme göre değişmektedir [Yenigün, 1995].

Akut (metabolik) komplikasyonlar:

- Diyabetik ketoasidoz
- Non ketotik hiperosmolar koma
- Laktik asidoz

— Hipoglisemi

Kronik (dejeneratif) komplikasyonlar:

Kronik (dejeneratif) komplikasyonlar da kendi içinde makrovasküler ve mikrovasküler komplikasyonlar olmak üzere ikiye ayrılır.

A. Makrovasküler komplikasyonlar:

- Kardiyovasküler hastalıklar
- Serebrovasküler hastalıklar
- Periferik damar hastalığı

B. Mikrovasküler komplikasyonlar:

- Diyabetik nefropati
- Diyabetik retinopati
- Diyabetik nöropati

Makrovasküler Komplikasyonlar

Diyabetli hastalarda makrovasküler komplikasyonlar daha erken, daha yaygın gelişir ve hızlı bir ilerleme gösterir. Bu dönemde mikrovasküler komplikasyonlar gelişmemekle birlikte koroner kalp hastalığı için önemli risk faktörleri olan hipertansiyon, hipertrigliseridemi ve HDL-kolesterol düzeyinin düşük olması sık görülmekte ve bu nedenle makrovasküler komplikasyonlar gelişebilmektedir [Erdoğan, 1997].

Diyabetli hastalarda kardiyovasküler hastalık en önde gelen mortalite nedenidir. Ölümünün büyük bir çoğunluğu koroner kalp hastalığına bağlıdır ve yaşa göre eşleştirilmiş diyabeti olmayan kişilere göre, özellikle kadınlar başta olmak üzere, risk 2–4 kat daha fazladır [American Diabetes Association Consensus, 1998].

Mikrovasküler Komplikasyonlar

Gelişmiş ülkelerde 20–74 yaş arası en önemli körlük nedeni diyabetik retinopatidir. Tip 1 DM’lu hastalarda %20, insülin kullanan Tip 2 DM’lu hastalarda %25, insülin kullanmayan hastalarda %14 oranında gözlenmektedir [Pickup, 1994]. Diyabetik nöropati ise diyabetin süresi ile ilişkili, hem periferik hem de otonom sinir sistemini tutan mikroanjiyopatik bir komplikasyondur [Kochner, 1993, Pfeifer1995]. Önemli bir morbidite nedenidir. Diyabetik nefropati de diyabetes mellitusun mikrovasküler komplikasyonlarından biridir. Tip 1 DM’da diyabet yasına bağlı olarak %30–40 oranında diyabetik nefropatiye rastlanır. Tip 2 DM’da diyabetik nefropati prevalansının %5–10 arasında olduğu bildirilmiştir. Ancak Tip 2 DM’un sıklığı gelişmiş ülkelerde Tip 1 DM’a göre 10–15 kat fazla olduğundan diyabetik nefropatili hastaların önemli bir bölümünü Tip 2 DM’lu hastalar oluşturmaktadır [Efe, 1997].

2.3. Diyabetes Mellitusun Makrokomplikasyonu: Kardiyovasküler Hastalıklar

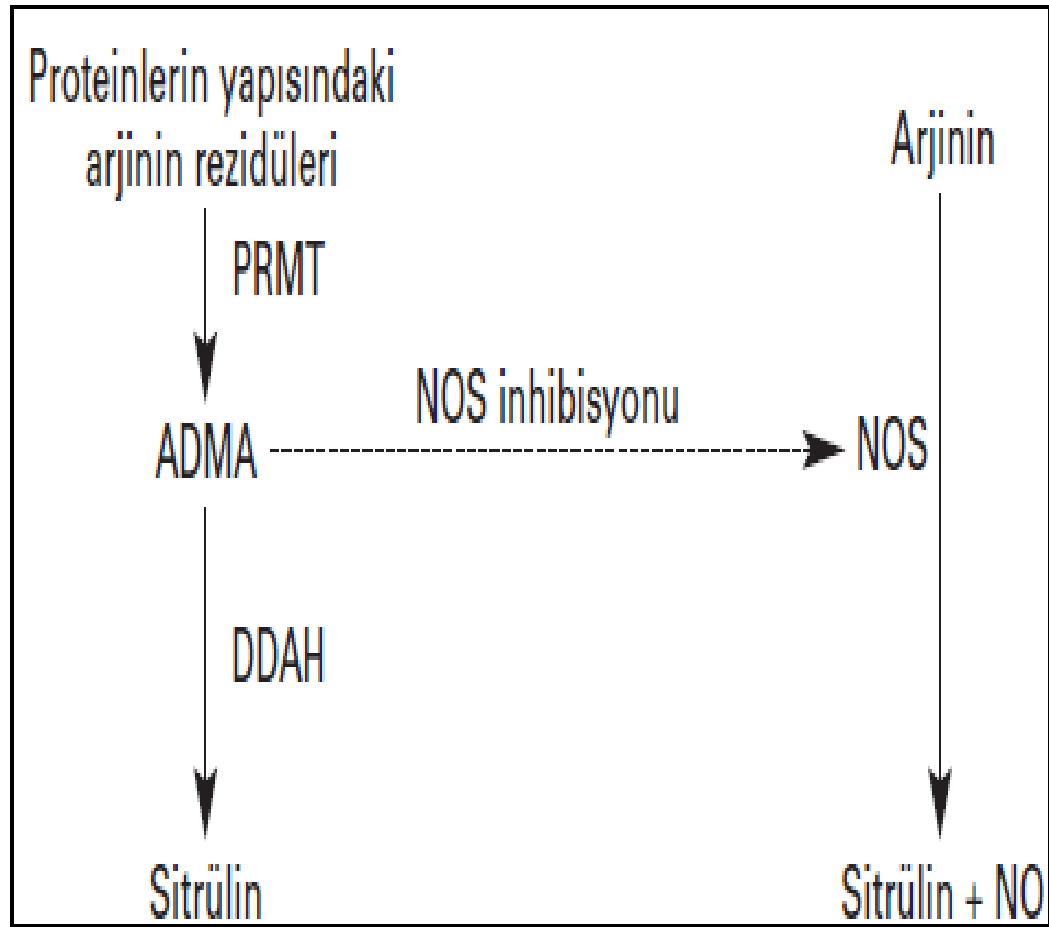
Kardiyovasküler hastalıklar diyabetin makrovasküler komplikasyonlardan en önemlisidir [Erdoğan, 1997]. Böbrek yetmezliği görülen kişilerde L-arjininden NO oluşumunu sağlayan NOS enzimini inhibe eden bir endojen molekül olan ADMA’nın birikmesi görülür [Morse, 2003]. Bu yolla vazodilatör olan nitrik oksit oluşumu engellenir. ADMA düzeylerinin artması, koroner kalp hastalığı riski arasındaki bağlantıda rol oynayabileceği düşünülen endotel disfonksiyonu ile ilişkili bulunmuştur. Dolayısıyla, diyabet gibi risk faktörlerinin de etkisi ile KBY koroner arter hastalıkları için büyük bir risk oluşturmaktadır [Wang, 2006].

2.3.1. Asimetrik dimetilarjinin (ADMA)

Asimetrik dimetilarjinin (ADMA), asimetrik metillenen proteinin ürünüdür. Enzimle proteinlerdeki arjininlerin metillenmesi suretiyle oluşurlar. İnsan kan ve idrarında bulunan bir endojen moleküldür [Moncada, 1989].

Asimetrik dimetilarjinin (ADMA), L-arjinin amino asidi ile yapıca homoloji gösterir ve NOS'un kompetatif inhibitörü ve protein turnover ürünüdür [Yılmaz, 2008]. İnsan endotelial hücreleri tarafından sentezlenir ve metabolize edilir. ADMA'nın izomeri olan simetrik dimetilarjinin (SDMA) ise NO üretiminde etkisizdir [Fliser, 2003].

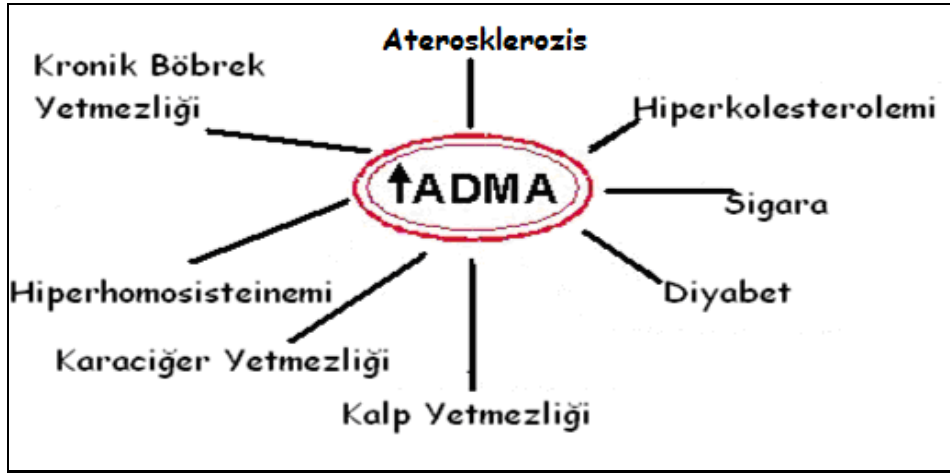
İnsanlarda ADMA yüksekliği, ilk kez böbrek yetmezliği olan bireylerde saptanmıştır (üremik toksin). Bugün, pek çok hastalık durumunda ADMA düzeyi yüksekliği bilinmektedir. NO üretimindeki anormallikler septik şok, hipertansiyon, multiple skleroz, hiperkolesterolemi ve renal yetmezlik gibi birçok hastalıkta görülmektedir [Wahbi, 2001].



Şekil 2.1. ADMA'nın nitrik oksit sentaz üzerindeki inhibisyon etkisi [Wilcken, 2007].

ADMA ve hastalıklarla ilişkisi

ADMA'nın serum seviyelerinde, böbrek yetmezliği, kalp yetmezliği ve koroner arter, DM, hipertansiyon, hiperkolesterolemi ve hiperhomosisteinemi gibi hastalıklarda artış meydana gelmektedir [Çakır, 2004].



Şekil 2.2. ADMA ve hastalıklarla olan ilişkisi [Avcı, 2008].

ADMA ve böbrek yetmezliği

ADMA böbrek yetmezliklerinde artmaktadır; yapısında guanidino grubu bulundurmaktadır; protein metabolizmasının ürünüdür; etkisini NOS'lar üzerinden göstermektedir ve renal yetmezlikli hastalarda kardiyovasküler sistem, kemik metabolizması ve immün sistem biyolojisini bozmaktadır. ADMA sayılan bütün bu özelliklerinden dolayı üremik toksin özelliği taşımaktadır [Vallance 1992; Vallance, 2004].

Sağlıklı bireylerde böbrek yetmezliği başladığı andan itibaren ADMA vücutta birikme gösterir. Serum ADMA konsantrasyonu öncelikle 1- 3µmol/L arasında değişen oranlarda artış göstermektedir. ADMA konsantrasyonundaki bu değişen artış değişken renal DDAH aktivitesinden dolayı meydana geldiği düşünülmektedir. Hemodiyaliz hastalarında ADMA yükselmektedir ve hemodiyalizden sonra miktarı azalmaktadır. Diyalize giren hastalarda ADMA vücuttan uzaklaştırılmaktadır ancak,

ADMA seviyesindeki büyük artış patofizyolojik bir olgu meydana getirdiğinden toksik fonksiyonu devam etmektedir [Böger, 1998].

ADMA ve diyabet

Diyabetli hastalardaki endotel disfonksiyonunun ana mekanizması dislipoproteinemi ve ROS'lardaki artmadır [Böger, 1997]. İlave olarak glukozun enzimatik olmayan yollarla oksidasyonu sonucu oluşan glikolizasyon son ürünleri de düşük dansiteli lipoprotein (LDL) oksidasyonunu arttırır ve sonuçta endotel disfonksiyonuna yol açar [Böger, 1998].

ADMA ve kalp hastalıkları

Hemodiyaliz tedavisi gören hastalarda endotel disfonksiyonu ve serum ADMA seviyeleri arasında bir ilişki mevcuttur [Ito, 1999]. Endotelyal disfonksiyonu ya fiziksel travma veya daha hafif hücresel zedelenme olarak bilinir, aterogenezisi başlatan temel olaydır. NOS inhibisyonu endotel disfonksiyonuna yol açarak, koroner spazma, miyokard enfarktüsüne, hipertansiyona eğilime yol açar. 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 [Ito, 1999]. ADMA seviyeleri gelişecek olan kardiyovasküler olaylar ve mortalitenin habercisi olarak görülmektedir [Böger, 1998].

ADMA ve hiperkolesterolemi

ADMA, NOS'un endojen yarışmalı bir inhibitörüdür. Hiperkolesterolemiklerde, karotis arterlerinde ateroskleoruzu olan ve endotele bağlı vazodilatasyonu bozulmuş olan hastalarda serum ADMA seviyeleri yüksek bulunmuştur [Zeiher, 1995]. Risk

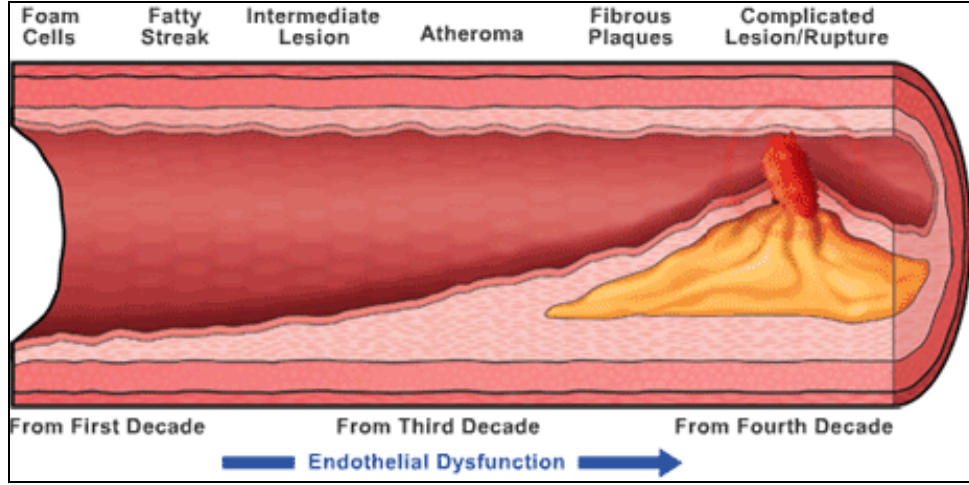
faktörleri ve aterosklerozdaki ADMA yüksekliğinin nedeni bilinmemekle birlikte, özellikle hiperkolesterolemisi olanlarda ADMA parçalayıcı enzim aktivitesinde azalma sorumlu tutulmaktadır [Campisi, 1999].

ADMA ve hiperhomosisteinemi

Hiperhomosisteinemi, koroner arter hastalıkları için bir risk faktörü olarak kabul edilir. Total homosistein, ADMA metabolizması için gerekli olan dimetilarjinin dimetilaminohidrolaz (DDAH) enziminin aktivitesinin inhibisyonu aracılığıyla ADMA'nın endotel hücre yenilenmesinde artışla görülür [Bucala, 1993].

2.3.2. Endotel disfonksiyonu

Endotel, vasküler fonksiyonların normal bir şekilde yürüyebilmesinde son derece önemli görevlere sahiptir. Endotel fonksiyonlarının düzenlenmesinde en önemli aracı moleküllerden biri NO'dur [Milstien, 1999]. 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 [Zoccali, 2007]. 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 [Endemann, 2004].



Şekil 2.3. Endotel disfonksiyonu [Fernandez, 1997]

ADMA'nın endotel hasarıyla ilişkisi

Damar düz kasları tarafından salgılanan faktörler daha çok vazokonstrüksiyona sebep olurken, endotel tabakasının salgıladığı faktörler ise daha çok vazodilatasyonda rol alır. Endotel tarafından salgılanan NO'nun damar yapısını ve fonksiyonlarını koruyucu etkileri bulunmaktadır. Düz kas proliferasyonunu engellemesi, lökosit adezyonunu ve trombosit agregasyonunu önlemesi bu etkiler arasında sayılabilir. Endotelde meydana gelen bir harabiyet NO düzeylerinde azalma meydana getirmekte, bu da damar fonksiyonlarının bozulmasına yol açmaktadır. NO eksikliğinde damar düz kaslarında proliferasyon izlenmekte, damar duvarının esnekliği azalmakta ve bunların sonucu olarak akışa bağımlı vazodilatasyon kaybı ortaya çıkmaktadır [Cooke, 2005].

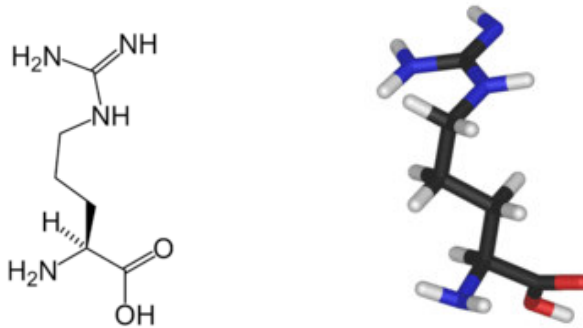
NO'nun yarılanma ömrü oksidatif stres altında azalmaktadır. NO süperoksit anyonlarıyla birleşmekte, peroksinitrit meydana gelmekte ve meydana gelen bu ürün lipid peroksidasyonuna yol açmaktadır [Rubanyi, 1986; Beckman, 1996]. ADMA, NOS aktivitesini inhibe ettiğinden NO düzeylerinde bir azalmaya yol açmakta, bunun sonucu olarak da endotel fonksiyon bozuklukları gelişmektedir.



Şekil 2.4. Kardiyovasküler risk faktörleri ve oksidatif stres [Keaney, 1995].

2.3.3. Nitrik oksit (NO)

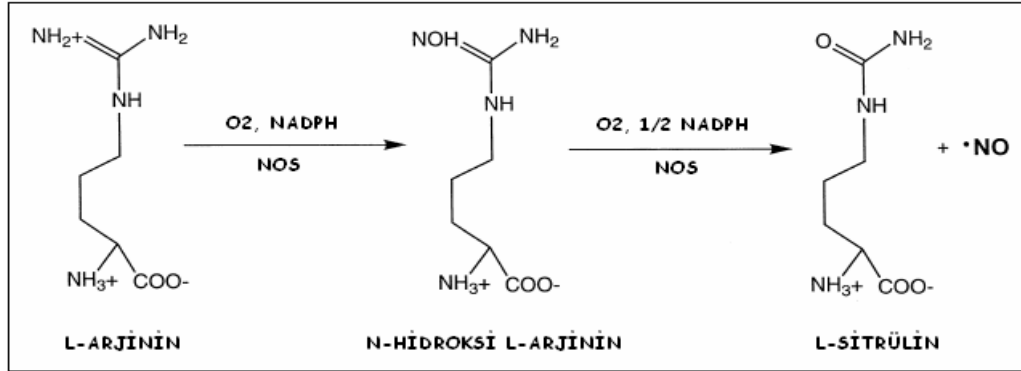
Renksiz ve son derece toksik bir gaz olan NO• serbest radikal yapısında olmasından dolayı yarı ömrü çok kısadır [Moncada, 1989]. Düşük konsantrasyonlarda iken NO• toksik değildir ve çok önemli fizyolojik işlevlerin gerçekleşmesinde rol alır.



Şekil 2.5. L-arjinin kimyasal yapısı [Avcı, 2008].

Nitrik oksitin biyosentezi

Nitrik oksitin sentezi için kullanılan öncül biyomolekül arjinin aminoasitidir. [Moncada, 1993]. NO, L-arjininden 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 katalize ettiği bir dizi reaksiyon sonucunda L-arjinin, L-sitrullin ve NO'ya dönüşür. [Eiserich, 1998; Özkan, 2001; Kılınç, 2003]. NO sentezini gerçekleştiren NOS, endojen metilarjininler tarafından inhibe edilebilir. ADMA, bu endojen NOS inhibitörlerinin en önemlisi olarak görünmektedir [Marletta, 1993].

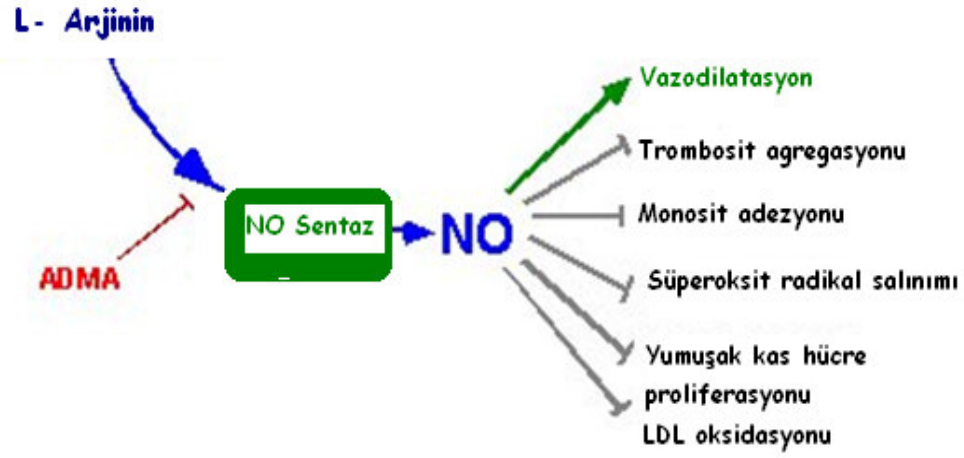


Şekil 2.6. Nitrik oksitin sentezi [Kılınç, 2003].

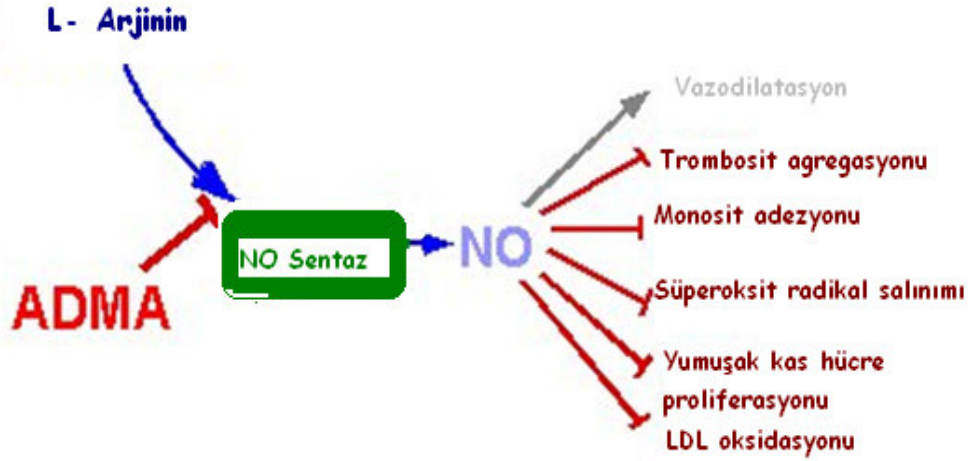
ADMA ve NO arasındaki ilişki

NO sentezini gerçekleştiren NOS, endojen metilarjininler 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 şimdi yaygın olarak kabul görmektedir. L-arjinin/NO yolağındaki yetersizlik, ateroskleroz ile ilişkili kardiyovasküler komplikasyonları bağımsız olarak predikte etmiştir [Avcı, 2008].

a



b



Şekil 2.7. ADMA ve L- arjinin konsantrasyonlarının oranlarına bağlı olarak vasküler fonksiyonlarda NOS'ın aktivitesi (a. Sağlıklı bireylerde; b. ADMA seviyesi yükselmiş hastalarda, ADMA aracılığıyla nitrik oksit sentazın inhibisyonu ve hücre- hücre etkileşiminde NO' nun çeşitli inhibitör etkileri ve vazodilatasyon, hücre proliferasyonu) [Palmer, 1989].

2.4. Diyabetes Mellitusun Mikrokomplkasyonu: Diyabetik Nefropati (DN)

Diyabetik nefropati (DN), hem tip 1 DM'nin hem de tip 2 DM'nin rölatif olarak en sık görülen mikrovasküler komplikasyonudur. Özellikle tip 1 ve tip 2 DM olgularda morbidite ve mortalitenin önemli nedeni olup, SDBY'nin önde gelen nedenlerinden biridir [Wiwanitkit, 2009]. Tip 1 ve tip 2 DM olan hastaların yaklaşık %30-35'inde DN gelişmektedir [Zelmanovitz, 2009].

2.4.1. Diyabetik nefropatinin tanımı

Diyabetik nefropati renal replasman tedavisine başlanan hastalarda kronik böbrek hastalığının önde gelen nedenidir ve kardiyovasküler mortalitede artışla ilişkilidir. DN klasik olarak proteinüri (>0,5 g/24 saat) varlığı seklinde tanımlanır [Chaturvedi, 2001].

Diyabetik nefropati dünyada ve lkemizde SDBY nedenleri arasında birinci sırada yer almaktadır. Tanım olarak DN, diğer böbrek hastalıkları olmadan, diyabetli bir hastada sürekli idrar albümin çubuğunun pozitif olması veya günde 300 mg'dan fazla albümin ekskresyonudur [Kurt, 2004]. DN, diyabetin geç bir bulgusu gibi görünmekle beraber, DN'den önce fizyolojik, patolojik ve klinik belirtiler olur [Mogensen, 1983].

2.4.2. Diyabetik nefropati evreleri

Tip 1 ve tip 2 DM'ye bağlı diyabetik nefropatilerin gelişimi ve klinik seyrinde bazı önemli noktalarda önemli farklılıklar görülmektedir. Tip 1 DN; Mogensen ve Christensen tarafından Tip 1 DM'lu hastalarda böbrek hastalığının ortaya çıkış ve ilerlemesini 5 evrede tanımlamıştır.

Evre 1 (Hipertrofi-Hiperfiltrasyon Dönemi): Böbrek plazma akımı (BPA) ve GFR artmış olarak bulunur. İdrar protein atılımı GFR ne paralel olarak artmıştır, ancak mikroalbuminüri düzeyinde değildir. Bu dönemde böbrek hacmi ile hiperfiltrasyon arasında yakın ilişki vardır.

Evre 2 (Sessiz Dönem): GFR değerlerindeki artış devam etmekte, idrarda albuminüri normal sınırlarda bulunmaktadır. Klinik olarak birinci evreden ayrılmayan bu dönemde böbrekte önemli patolojik değişiklikler bulunur.

Evre 3 (Mikroalbuminüri-Başlangıç Dönemi): Bu dönemde GFR yüksek veya normal sınırlara inmiş olarak saptanabilir. İdrarda albumin miktarı 20–200 mg/dk (30–300 mg/24 saat) arasındadır. Bu dönemde önemli histolojik değişiklikler görülür. Bazal membran kalınlaşması, mezengium hacminde artış, filtrasyon yüzeyinde kalınlaşma izlenir. GFR’deki azalma bazal membran kalınlaşması ve interstisyum hacmi artışı ile doğru orantılıdır.

Evre 4 (Aşıkâr Nefropati Dönemi): Bu dönemde 500 mg/gün (>300 mg/gün albuminüri) ve daha fazla süregelen proteinüri bulunur. GFR’de azalma kan basıncı ne kadar kontrolsüzse GFR azalışı o kadar hızlı gelişir.

Evre 5 (Son Dönem Böbrek Yetmezliği): Bu dönemde son dönem böbrek yetmezliği gelişmiştir.

Tip 2 diyabetik nefropatide ise; Tip 2 diyabetik nefropatinin doğal seyri, Tip 1 diyabetik nefropatinin seyrine paralellik gösterir. Yeni tanı konmuş Tip 2 DM’ların da ancak %30-40’ında filtrasyon artışı bulunur. Bu artış hastanın o andaki kan basıncı, önceki kan şekeri ayarı ve lipid düzeyinden bağımsızdır. Glomerüllerde ise hipertrofiye ait bulgu görülmez. Hastaların %5–20 sinde tanı konulduğu zaman çoğu kez tedavi ile geriye dönebilen mikroalbuminüri saptanır. Tip 2 DM’li hastalardaki nefropatilerde GFR’deki azalma hastalara göre değişiklik gösterir. Üzerine eklenen diğer hastalıklarla bu azalma daha hızlı ortaya çıkabilir. Özellikle sistolik kan basıncı

yüksekliği GFR azalmasını önemli ölçüde etkiler. Bu hastaların %5–15 inde SDBY gelişir [Başaran, 2008].

2.4.3. Diyabetik nefropati patogenezi

Tip 1 ve Tip 2 DM’de böbrek lezyonlarının patolojisi benzer olmakla birlikte Tip 1 DM’de nefropatinin gelişmesinde ve ilerlemesinde hipergliseminin payı büyüktür ve genellikle hipertansiyon (HT) ve kardiyovasküler hastalıklar (KVH), nefropati geliştikten sonra oluşur [Parving, 1996b]. Tip 1 DM’li hastalarda kan glukozu başarılı bir pankreas transplantasyonu sonrasında normal seviyeye getirildikten 10–15 yıl sonra nefropatinin gerilediği görülmüştür [Fioretto, 1998]. Tip 2 DM’de ise hipergliseminin yanında HT, hiperkolesterolemi, plazminojen aktivatör inhibitörü (PAI)’nın artması önemlidir [Fioretto, 2000].

Diyabetik nefropati patogenezinde glisemi yanında hemodinamik faktörlerin de rolü vardır. Glomerüler hiperfiltrasyon ve renin-anjiyotensin sisteminin (RAS) anormal aktivasyonu da glomerüler ve tübülointerstisyel değişikliklerin gelişmesinden sorumludur. RAS inhibisyonu ile fonksiyonel ve yapısal değişikliklerin gerilemesi de patogeneze ilişkin ipuçları sağlamaktadır [Wells, 2007].

Diyabetik nefropatinin patogenezinde nonenzimatik glikolizasyon, poliol yolu aktivitesi, protein kinaz C aktivasyonunun artması, glukotoksisite, ekstrasellüler matriksin biyokimyasal bozukluğu ve genetik faktörler rol oynar [Tuğrul 2002].

1. Hiperglisemi

- Nonenzimatik glikolizasyon.
- Poliol yolu aktivasyonu.
- Protein kinaz C aktivasyonunun artması
- Glukotoksisite.

2. ekstrasellüler matriksin biyokimyasal bozuklukları

3. Hemodinamik faktörler

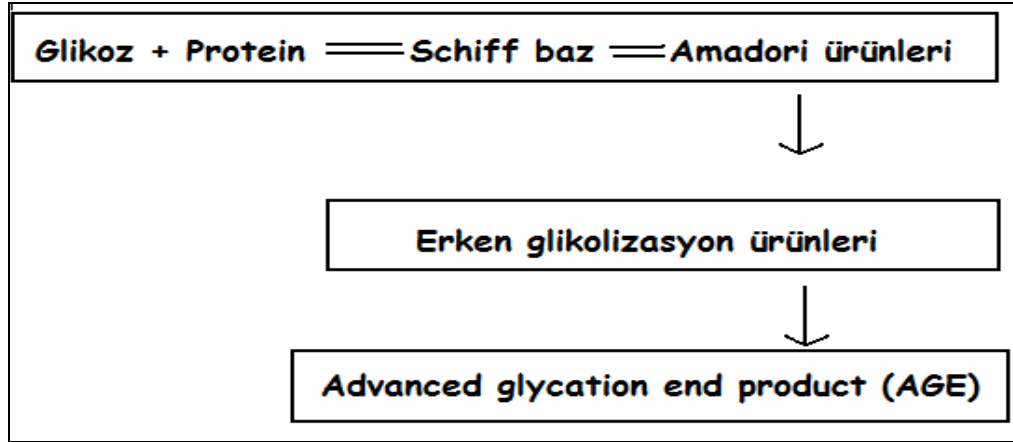
4. Ailesel ve genetik faktörler

❖ *Hiperglisemi;*

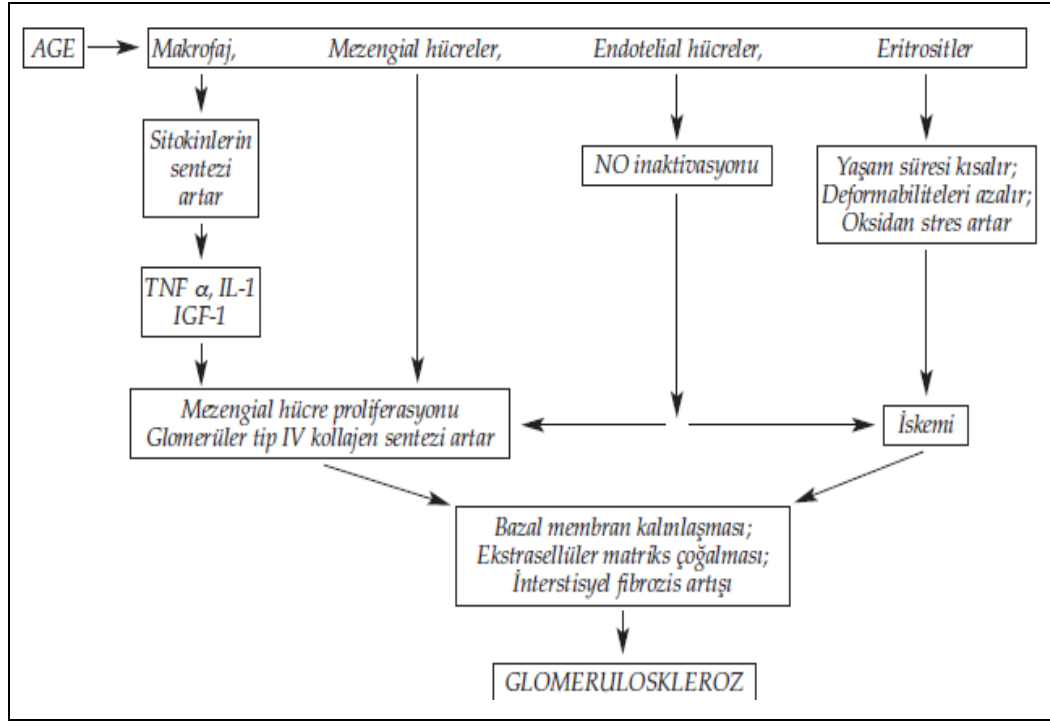
Gliseminin kötü kontrolü mikroalbüminüriyi artırarak erken dönemde DNF'nin ilerlemesine neden olmakta, geç dönemde hipertansiyonun ortaya çıkmasıyla nefropati ağırlaşmaktadır. Gerek tip 1 diyabette, gerekse tip 2 diyabette hiperglisemi ile nefropati sıklığı arasında güçlü bir ilişki saptanmıştır. Hipergliseminin tetiklediği mekanizmalar DNF gelişiminde önemli rol oynamaktadır [Tuğrul 2002].

— *Nonenzimatik glikolizasyon:*

Glukoz ile dolaşımdaki ve dokuların yapısındaki proteinler arasında gelişen bir reaksiyondur; sonuçta ileri glukozilasyon ürünleri (AGE) ortaya çıkar. Bu reaksiyon, diyabetlilerde normal kişilere göre en az iki kat fazladır ve bu son ürün AGE'ler doku hasarına neden olur [Tuğrul 2002].



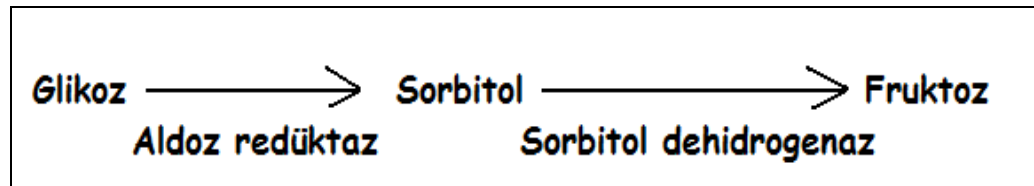
Şekil 2.8. Non-enzimatik glukozilasyon şeması.



Şekil 2.9. AGE'lerin diyabetik nefropati patogeneziindeki rolü

— *Poliol yolu aktivitesi:*

Renal glomerüler ve tübüler hücrelerde sorbitol artışı, miyoinozitolu ve Na-K-ATPaz aktivitesini azaltarak osmoregülasyonun bozulması ile hücre şişmesine ve non-enzimatik glukozillenmeye daha uygun olan fruktozun artmasına yol açarak, doku hasarına neden olur. Ayrıca sorbitolün artması ile NADPH azalır ve glutatyon metabolizması bozularak, serbest oksijen radikalleri artar. Bu da vasküler hasarı artırır ve NO vazodilatör yanıtını azaltır; doku hipoksisi artar [Tuğrul 2002].



Şekil 2.10. Poliöl yolu

— *Protein kinaz C aktivasyonunun artması:*

Protein kinazlar, çeşitli hücrelerde uygun uyarının ardından sitozolden plazma membranına yer değiştirir ve aktive edilirler. Hücrelerin uyarılara yanıtını, gelişme hızını, DNA sentezini, hormonlara cAMP yanıtını artırırılar. Diaçil gliserol ve inositol fosfat düzeyi ile regüle edilirler. Diyabette, hipergliseminin bu mekanizmanın fazla çalışmasına neden olması sonucunda mezengial matriks artışı, bazal membran kalınlaşması, kollajen sentezi artışı, vasküler geçirgenlikte artış gelişir [Tuğrul 2002].

— *Glukotoksisite:*

Glukoz, hücrelere doğrudan toksik etkide bulunur. Hücre çoğalmasına, böbrekte ekstrasellüler matriksin artmasını gösteren kollajenfibronektin-laminin artışına yol açar. Mezengial hücreler daha az heparan sülfat sentezler, bazal membrandaki negatif elektrik yükünün azalmasına ve albüminürinin artmasına neden olur [Tuğrul 2002].

❖ *Ekstrasellüler matriksin biyokimyasal bozukluğu:*

Hücre dışı matriks ve glomerül bazal membran yapı elemanlarından biri de kollajendir. Diyabette kollajen artışı vardır ve bu artış, insülin ile önlenabilir. Ayrıca, glomerül bazal membran yapısında yer alan glukozaminoglikan heparan sülfatın azaldığı saptanmıştır. Heparan sülfat, sialik asit ile birlikte glomerüler kapiller duvarının negatif elektrik yükünü sağlar. Diyabette saptanan heparan sülfat ve sialik asit azalmaları ile glomerül kapiller duvarının negatif yükü azalır ve erken dönem nefropati patogenezinde ve filtrasyon bariyerinin zedelenmesinde rol oynar. Proteinler tübülüslere ve mezengiuma geçer, fibrozis artışına yol açar [Tuğrul 2002].

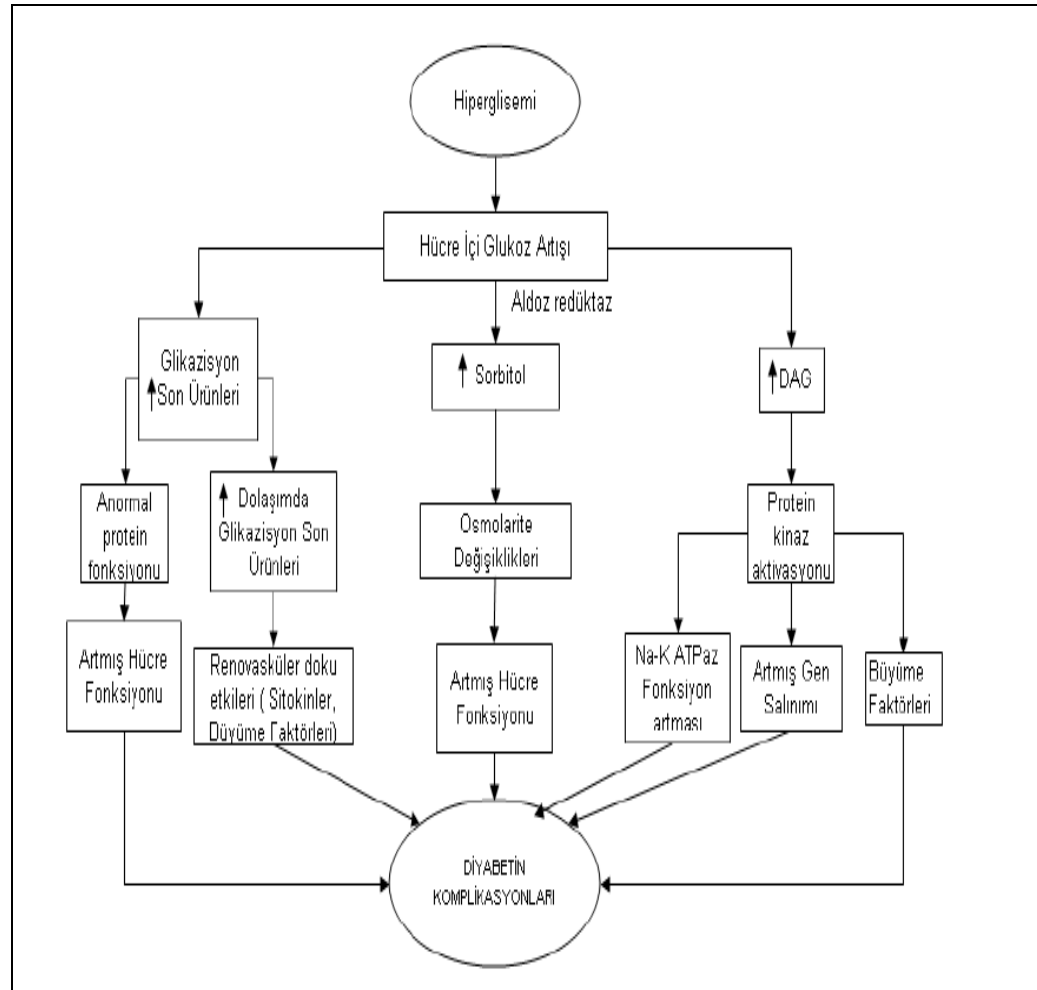
❖ *Hemodinamik faktörler*

Diyabetin erken evrelerinde renal kan akımında ve glomerüler hidrostatik basınçta artma olduğu saptanmıştır. Bu durum, harap edici bazı proteinlerin ve

makromoleküllerin kan damar duvarına ve mezengiuma filtrasyonuna yol acar. Ayrıca, mezengial ve bazal membran komponentlerinin sentezini uyarır. Daha sonra kapiller zayıflık başlar, fibrosis artar ve glomerüloskleroz gelişir [Tuğrul 2002].

❖ *Ailesel ve genetik faktörler*

Hiperglisemi, nefropati gelişiminde en önemli risk faktörüdür. Ancak, uzun süreli iyi kontrole rağmen nefropati gelişmesi nedeniyle, genetik faktörlerin de önemli olabileceği ve hipertansiyona genetik predispozisyon ile ilişkili olabileceği belirtilmiştir [Caramori, 1999].



Şekil 2. 11. Diyabetik nefropati gelişimi moleküler mekanizması [Agodoa, 2000]

2.4.4. Diyabetik nefropati epidemiyolojisi

İlk defa 1936'da Kimmelsteil ve Wilson tarafından tanımlanan diyabetik nefropati, diyabetin en önemli ve yaşam kalitesini bozan komplikasyonlarından birisidir [Çil 2005, Kutlu 2007]. SDBY'ne yol açan en önemli neden de DN'dir.

Diyabetik nefropati Tip 1 hastaların %30 ve Tip 2 hastaların %50'sinde gözlenir. Etnik faktörler Tip 2 DM'li hastalar arasındaki diyabetik nefropati insidansını etkiler. Örneğin Meksikalı veya Afrikalı Amerikalılar da ve Pima yerlilerinde insidans % 40-60 iken Beyaz ırkta %10- 20 dir. Bunda genetik yatkınlık, diyet ve hipertansiyonun rol oynaması muhtemeldir [Shaw, 2002; Williams, 2005]. Diyabetli hastaların yaklaşık %75- 95'i Tip 2 DM iken diyabetik nefropatili hastaların çoğunluğu da Tip 2 DM dur. Son iki dekatta DM hastalar arasında SDBY'ne gidiş insidansı artarken bu hastaların çoğunun Tip2 DM oluşu dikkat çekicidir. Bunun nedenleri olarak DM'nin ve özellikle Tip 2'nin prevelansındaki artış ve kardiyovasküler mortalitede azalmayla birlikte Tip 2 hastalarının yaşam süresindeki uzama gösterilir [Shaw, 2002]. Amerika Birleşik Devletlerinde SDBY nedeniyle renal replasman tedavisi başlanan hastalarda diyabetik nefropati sıklığı 1976 yılında yaklaşık %3 iken 1994 yılında bu rakam %18'lere ulaşmıştır. TND Ulusal Kayıt Sistemine göre 1991 yılında hemodiyalize giren hastaların yaklaşık %4,7'si diyabete bağlı böbrek yetmezliği iken bu oran 1999 yılında %16,5 ve 2004'te ise %21,3'e çıkmıştır [Altınparmak, 2001]. Yaşam kalitesini, mortalite ve morbiditeyi etkileyen bu rahatsızlık aynı zamanda gittikçe büyüyen bir ekonomik problemdir [Shaw, 2002; Williams, 2005].

2.4.5. Diyabetik nefropati risk faktörleri

Hiperglisemi ve hipertansiyon, diyabetik nefropati için iki temel risk faktörüdür. Ancak, hiperglisemi ve kan basıncı uzun süre yüksek olsa bile, hastaların sadece yaklaşık% 40'ında diyabetik nefropati gelişir [Krolewski, 2001]. Risk oluşturan bu durum bazı duyarlılık faktörlerine bağlanmıştır. Diyabetik nefropatiye duyarlılığın yanı sıra, tartışmasız diğer bir risk faktörü "glisemik kontrol derecesi"dir. Ayrıca genetik faktörler, özellikle ailesel yatkınlık, diyabetik nefropati gelişiminde önemli

role sahiptir [Wells, 2007]. Yapılan aile çalışmalarında hem tip 1 hem de tip 2 DM’de diyabetik nefropatinin gelişimi için genetik bir katkı olduğu doğrulanmıştır [Krolewski, 2001].

Diyabetik Nefropati Risk Faktörleri;

- * Genetik yatkınlık
- * Yüksek tansiyon
- * Yüksek kan şekeri
- * Glomerüler filtrasyon oranı
- * Proteinüri
- * Dislipidemi

Genetik yatkınlık;

Genetik yatkınlığın DN gelişiminde oldukça önemli rol aldığı düşünülmektedir [Parving, 1996a]. Genetik yatkınlıkla, hemodinamik ve metabolik faktörler arasındaki karmaşık etkileşim, DN gelişimini kolaylaştırmaktadır [Cooper, 1998].

Yüksek tansiyon

Hipertansiyon DN gelişimi için ana risk faktörüdür ve ilerlemesi ile ilgili muhtemelen en iyi bilinen faktördür [Ravid, 1998]. İngiltere Prospektif Diyabet Çalışma grubunun analizi, sistolik kan basıncında her 10 mmHg azalmanın sistolik kan basıncı <120 mmHg olan hastalar arasındaki en az riski ile ve mikrovasküler komplikasyon riskinde% 13 azalma ile ilişkili olduğunu göstermiştir [Adler, 2000].

Yüksek kan şekeri

Hiperglisemi tip 1 hem de tip 2 DM, mikroalbüminüri gelişimi için önemli bir risk faktörüdür. Mikro ve makroalbüminüri varlığında metabolik kontrolün rolü daha azdır ve bazı çalışmalar GFR’de yüksek glukoz düzeylerinin zararlı etkisini

göstermektedir. Son zamanlarda mikrovasküler komplikasyonları azaltmak için DM’da yoğun tedavinin önemi üzerinde durulmaktadır [Patel, 2008].

Glomerüler filtrasyon oranı;

Diyabetik nefropati gelişiminde pek çok faktörün rol oynadığı bilinmektedir. Özellikle nefropatinin başlangıç döneminde, GFR ve efektif renal plazma akımının arttığı ve bu değişimlerin normoalbuminürik dönemde başladığı gösterilmiştir [Vora, 1992]. Beş yıldan daha az süreli tip 1 diyabeti olan hastaların yaklaşık yarısında GFR normalin %25–50 gibi yüksek bir orandadır. Glomerüler hiperfiltrasyonu olan hastalarda diyabetik böbrek hastalığı için yüksek risk görülmektedir. Özellikle başlangıç GFR 150 mL/dk’nin üzerinde ise nefropati gelişimi için aşıkârdır. Ancak, hiperfiltrasyon daha az derecede etkilenen ve mikroalbuminüri için gelişmiş risk altında olan hastalarda nefropati daha yavaş bir seyir gösterebilir [Lurbe, 2002].

Proteinüri;

Proteinürinin kendisi diyabetik nefropatinin ilerlemesine neden olabilir. 2 g/24 sa. proteinüri SDBY yüksek riski ile ilişkilidir. Albümin artan kaçak inflamatuvar kaskadların aktivasyonu yoluyla muhtemel glomerüler hasara neden olabilir. Bu DN tedavisinde idrarda albümin atılımının azalması hedef için bir neden olacaktır [Caramori, 1999].

Dislipidemi

Tip 2 DM’de, serum kolesterol seviyesindeki artış diyabetik nefropati gelişimi için bir risk faktörüdür [Gall, 1997]. Tip 1 diyabetes mellituslu hastaların da serum trigliserit, total ve LDL-kolesterol artışı mikro ve makroalbuminüri ile ilişkili bulunmuştur. Yüksek serum kolesterolü aynı zamanda makroalbuminürik tip 1 diyabetik bireylerde GFR kaybı için bir risk faktörü olarak gözükmektedir [Chaturvedi, 2001].

2.5. Oksidatif Stres

Vücutta doğal metabolik yollarla oluşan serbest radikaller normalde radikal parçalayan antioksidan sistemlerle ortadan kaldırılmaktadır. Ancak, çeşitli nedenlerle ROS'un artması ve antioksidan mekanizmaların yetersiz kalması sonucu oksidatif stres adı verilen bir dizi patolojik olay meydana gelmektedir [Cooke, 2003]. Oksidatif stres; herhangi bir nedenle oksidan üretiminde artış ve antioksidan savunma mekanizmasında yetersizlik nedeniyle aradaki dengenin antioksidan aktivite aleyhine bozulması sonucunda oluşan doku hasarı olarak tanımlanmaktadır [Sies, 1997].

Oksidatif stres, organizmada birçok lokal ve sistemik hastalığın meydana gelmesinde, ilerlemesinde ve komplikasyonlarının ortaya çıkmasına neden olduğu gösterilmiştir. Oksijen, serbest radikallerin ana kaynaklarından birisi olup serbest radikallerin oksidan özelliğinin yapısındaki oksijenden kaynaklanmaktadır [Ronco, 1999]. Normal biyolojik fonksiyonlar sürdürülürken oksijen radikalleri meydana gelir ve her zaman oksidan aktivite göstermezler [Gokal, 2005].

Oksidatif stres; lipidler, proteinler ve DNA gibi biyolojik makromoleküller üzerinde değişiklikler oluşturarak, hücrelerde yapısal ve fonksiyonel hasara neden olabilir [Rice-Evans, 1993].

2.5.1. Diyabette oksidatif stresin rolü

Oksidatif stres, diyabet ve diyabetin daha sonraki komplikasyonlarının patogeneğinde önemli görev alır. Enzimatik olmayan glukozilasyon, otooksidatif glukozilasyon, sorbitol yolu aktivitesi, antioksidan savunma sistemindeki çeşitli değişiklikler, hipoksi gibi nedenler diyabette oksidatif stresi artıran mekanizmalardır [Akkuş, 1995].

Diyabetik kişilerin plazma ve dokularında lipid peroksidasyon ürünlerinde artış meydana gelmektedir [Akkuş, 1995]. Diyabette serbest radikal oluşumunun arttığı ve

radikal bağlayıcı sistemlerde azalma olduğu ileri sürülerek, diyabetiklerin antioksidanlara daha çok ihtiyaç gösterebileceği savunulmuştur [Langenstroer, 1992; Cheesman, 1993]. Serbest radikallerin diyabette etkin olduğunun belirtilmesi indirekt olarak bu hastalığın oluşumunu önleme ve tedavisinde radikal oluşumunu önleyici antioksidan vitaminlerin kullanılabileceği düşüncesinin oluşmasına sebep olmuştur [Akgül, 1999; Cengiz, 2000]. Diyabette, proteinlere enzimatik olmayan yollarla glukoz bağlanması (glukozilizasyon) ve bunun diyabette artmış olması, glukozillenen proteinlerin oksidasyonu sonucu serbest radikaller meydana gelmektedir [Cengiz, 2000].

Metabolik stres sonucunda diyabetin komplikasyonları oluşmakta ve bu metabolik stres oksidatif olayların artmasına neden olmaktadır. Bu durum diyabet komplikasyonlarının gelişimini kolaylaştıran yapısal ve fonksiyonel hasarı oluşturmaktadır. Normalde çok düşük olan HbA1C düzeyinin kan konsantrasyonu, yüksek kan glukozu ile seyreden kişilerde total hemoglobinin %12 kadarına veya daha üzerine çıkabilmektedir. Ortalama eritrosit ömrü 120 gün olduğundan HbA1C düzeyleri son iki-üç aylık süreyi kapsayacak şekilde dolaşımdaki kan şekeri düzeyi için iyi bir gösterge olmaktadır [Akgül, 1996; Davidson, 2000].

Reaktif oksijen türevlerinin vücutta meydana getirdiği hasarları önlemek üzere vücutta görev yapan savunma sistemlerine antioksidan savunma sistemleri adı verilir. Antioksidanlar, peroksidasyon zincir reaksiyonunu engelleyerek ve/veya reaktif oksijen türlerini toplayarak lipid peroksidasyonunu inhibe ederler. Antioksidanlar doğal (endojen) ve ekzojen kaynaklı antioksidanlar veya enzimatik olan ve enzimatik olmayan antioksidanlar olmak üzere iki ana gruba ayrılırlar [Akkuş, 1995]. Diyabette serbest radikal oluşumunun arttığı ve radikal bağlayıcı sistemlerde azalma olduğu ileri sürülerek, diyabetiklerin antioksidanlara daha çok ihtiyaç gösterebileceği savunulmuştur [Langenstroer, 1992; Cheesman, 1993].

2.5.2. Biyomoleküllerin oksidatif hasarı

Oksidatif stresin; lipidler, proteinler ve DNA gibi biyolojik makromoleküller üzerinde değişiklikler oluşturarak, hücre hasarına neden olduğu bilinmektedir. Serbest radikaller, savunma sisteminin yeterli kalamayacağı şekilde artarsa lipidler, proteinler ve DNA gibi biyolojik makromoleküller üzerine saldırıp bu hücrenel bileşenler üzerinde değişiklikler oluşturarak hücre hasarına neden olurlar [Yokuş, 2002].

DNA hasarı

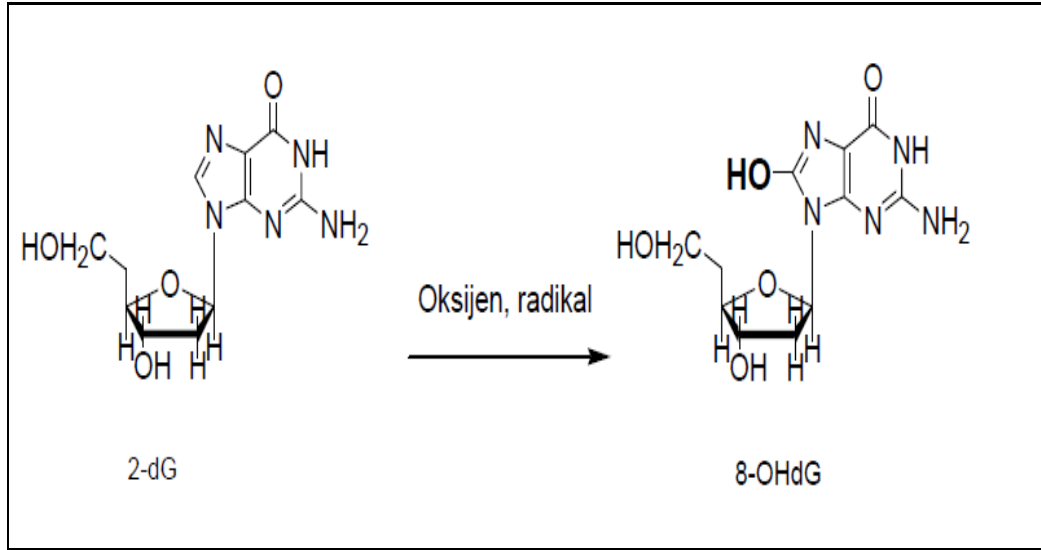
DNA hasarı, hücrenin yaşamı boyunca yaygın olarak görülen ve mutasyon, kanser, yaşlanma ve sonuçta hücre ölümüne yol açabilen bir olaydır. DNA, yaşam boyunca hücrenel metabolitler (ROS) ve oksijen ajanlar tarafından sürekli olarak değişimlere maruz kalır. Bu değişimler sonuçta tek hücreli organizmalarda hücrenel ölüme veya çok hücreli organizmalarda dejenerasyon ve yaşlanmaya sebep olabilir [Sancar ve ark., 2004; Rupp, 2005].

Reaktif Oksijen Türleri (ROS), DNA'da farklı mekanizmalar ile baz ve şekerde lezyonlara, tek ve çift zincir kırıklarına, abazik bölgelere, DNA-protein çapraz bağlanması gibi bir takım modifikasyonlara neden olur. DNA'da ROS tarafından oluşan oksidatif hasar, yaşlanma, kanser, kardiyovasküler hastalıklar, immün sistem hastalıkları, DM ve dejeneratif hastalıklar gibi doku fonksiyonlarının bozulması ile ortaya çıkan hastalıkların başlıca nedeni ve göstergesi olarak görülmektedir [Yokuş, 2002].

Reaktif oksijen türleri DNA'da 20'den fazla oksidatif baz hasar ürününün oluşmasına yol açar [Dizdaroğlu, 1999]. Bu hasara uğrayan bazlar arasında 8-OHdG oldukça duyarlı ve en sık karşılaşılan oksidatif DNA hasarı belirticidir [De Martinis ve De Lourdes Pires Bianchi, 2002]. Son yıllarda oksidatif stresin neden olduğu DNA hasarının belirlenmesi için işaretleyici olarak 8-OHdG kullanılmaktadır.

8-Hidroksi-2'-deoksiganizin (8-OHdG)

2'-Deoksiganizin (2-dG), DNA'nın bileşenlerinden biridir ve oksijenle yükseltgendiğinde 8-OHdG'ne dönüşür (Şekil 2.12). 8-OHdG ilk defa 1984 yılında Kasai ve Nishimura tarafından oksidatif DNA hasarının bir belirteci olarak tespit edilmiştir. Bu madde ROS'un DNA'da yaptığı yaklaşık 23 tane baz hasar ürününden en önemlisi ve biyolojik sistemlerdeki oksidatif DNA hasarında mutajenitesi en iyi bilinenidir [Yokuş, 2002].



Şekil 2.12. Oksijen radikalleriyle 8-OHdG oluşumu

8-OHdG, 8-Hidroksiganin (8-OHG)'in deoksiriboza bağlanmış hali olan bir modifiye nükleosit olup, ekzonükleazlar olarak adlandırılan enzimlerin oksidatif hasara uğramış DNA'yı onardıklarında ekstrakte edilen bir baz modifikasyonudur. 8-OHdG normal oksidatif metabolizma sırasında üretilen ve ROS'lardan kaynaklanan, DNA'da şekillenen bir mutajendir [Yokuş, 2002].

ROS üretiminin artmasına sebep olan tüm etkenler, 8-OHdG oluşumuna yani oksidatif DNA hasarına katkıda bulunur. Oksijen radikali üreten ajanlar; (sigara dumanı, x-ışınları, okside olmuş doymamış yağ asitleri), gama ışını, sigara

dumanındaki polifenoller, dietilbütilesterol, benzen, furocoumarin hydroperoxide, H_2O_2 + UV ve Ni bileşikleri gibi maddeler tarafından, deoksiguanozinden (dG) 8-OHdG oluşumu in vitro olarak gösterilmiştir. Ayrıca kanserojen maddelerin verilmesinden sonra hayvan dokularında 8-OHdG düzeyinin arttığına dair birçok araştırma mevcuttur. Metabolik aktiviteye bağlı artan oksijen tüketimi sonucu artmış OH üretimi, vücut moleküllerinde oksidasyona neden olur. Dokuların oksijen tüketimi ile 8-OHdG bazal düzeyi arasında doğrusal bir oran vardır. Oksidatif hasar ürünü olarak kabul edilen ‘Deoxyguanosine-Malondialdehid’in idrardaki miktarı ile kg canlı ağırlık başına tüketilen oksijen miktarı arasında doğrusal bir ilişki bulunması ve böbreklerde diğer organlara göre daha yüksek düzeyde 8-OHdG tespit edilmiş olması bu fikri desteklemektedir [Yokuş, 2002]. Loft adlı bir araştırmacı tarafından sağlıklı kişilerde yapılan bir çalışmada, vücut kütle indeksi arttıkça idrar 8-OHdG ekstraksiyon düzeyinin azaldığı tespit edilmiştir. Erkeklerde (%29 fazla) ve zayıflarda 8-OHdG ekstraksiyon oranının yüksek çıkmasının olası nedeni olarak, metabolizmaya bağlı ROS üretimindeki artış sorumlu tutulmuştur [Martinis, 2002; Loft, 1992]. Yapılan araştırmaların ağırlıklı olarak desteklediği başka bir nokta, yaşlanma ile oksidatif DNA hasarı arasında doğrusal bir ilişki olduğudur. Yaşa bağlı olarak DNA’da 8-OHdG birikiminin, mutasyon sıklığının artmasında, organ fonksiyonlarının azalmasında, dejeneratif hastalıkların ortaya çıkmasında ve tümör oluşum ihtimalinin artmasında en önemli neden olduğu belirtilmiştir [Abu-Qare, 2000; Yokuş, 2002].

Çeşitli vücut sıvılarından 8-OHdG izolasyonu için genellikle C18/OH SPE kolonlar kullanılmaktadır [Germandig, 1997; Park, 2001; Samcova, 2004]. 8-OHdG miktar tayini için ise son zamanlarda birçok analitik metot geliştirilmiştir. Bunlar kapiller elektroforez (CE), HPLC, gaz kromatografisi-kütle spektrometresi (GC-MS), immünoafinite kromatografi-monoklonal antikor temelli ELISA kitleridir [Yin, 1995; Dizdaroğlu, 2001; Samcova, 2004; Arnett, 2005].

Lipid peroksidasyonu

Serbest radikallere bağlı hücre hasarındaki en önemli mekanizmalardan biri membranlardaki lipid peroksidasyonudur. Membranda bulunan yağ asitleri ve kolesterolün doymamış bağları serbest radikallerle reaksiyona girip peroksidasyona neden olabilir. İlk önce yağ asidi hidrojen ve kendi üzerinde birer elektron kalacak şekilde parçalanır ve lipid radikalini oluşturur [Young, 2001]. Lipid radikali de oksijenle reaksiyona girerek lipid peroksil radikalini oluşturur. Lipid peroksil radikali de diğer doymamış yağ asitleriyle reaksiyona girer. Böylece zincirleme bir reaksiyon başlamış olur. Ayrıca lipid peroksiller ortamdaki hidrojen atomları ile de reaksiyona girerek lipid hidroperoksidleri de oluştururlar [Şekeroğlu, 2000; Young, 2001; Niki, 2005]. Lipid peroksidler daha sonra malondialdehit (MDA) ve 4-hidroksi-2-nonenal gibi yıkım ürünlerine dönüşürler. Bu yıkım ürünleri de DNA veya proteinlerle reaksiyona girebilir ve mutajeniktirler.

Malondialdehit (MDA)

Üç veya daha fazla çift bağa sahip yağ asitlerinin peroksidasyonu sonucu MDA oluşmaktadır. Bu da tiyobarbütirik asit reaktif maddeler olarak ölçülmektedir. MDA lipid peroksidasyonunun şiddetiyle orantılı olarak artar, ancak spesifik değildir [Young, 2001; Niki, 2005; Masella, 2005]. Ayrıca oksidatif stresin neden olduğu lipid hasarının belirlenmesi için kullanılmaktadır.

Pek çok çalışma diyabetik komplikasyonlar ve lipid peroksidasyonu arasındaki ilişkiyi ortaya koymuştur [Young, 2001; Masella, 2005]. Bu yüzden lipid peroksidasyonunun kontrolü çok önemlidir [Niki, 2005].

pek çok farklı tipi olduğundan, protein oksidasyonu için tek evrensel belirteç yoktur [Shacter, 2000]. Ancak, protein karbonil grupları oksidatif indüklü hücresel hasarın en genel belirteci olarak kabul edilmekte ve yaygın olarak kullanılmaktadır [Berlett, 1997; Shacter, 2000; Beal, 2002].

2.5.3. Hücresel immünite belirteçleri

Kronik böbrek hastalarında çeşitli nedenlerle immün bozukluklar görülmektedir. Uzun süre hemodiyaliz uygulanan hastalarda Tümör nekroz faktör- α (TNF- α) ve İnterlökin-1 (IL-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 [Hakim, 1993]. Son zamanlarda yapılan çalışmalarda C reaktif protein (CRP), IL-6, TNF- α , fibrinojen, albümin, lökosit sayımı ve hiyaluronan gibi pek çok inflamasyon biyomarkörünün diyaliz hastalarındaki mortalitenin etkili birer göstergesi olduğu gösterilmiştir [Aşcı, 2008].

Sitokinler

Sitokinler hücreler arası iletişimde önemli rol oynayan hormon benzeri protein ve ya glikoproteinlerdir. Hem doğal, hem de spesifik inflamatuvar yanıtta immün sistem hücrelerinin birbirleriyle olan ilişkilerini düzenleyen, hematopoesis ve yara iyileşmesi gibi birçok biyolojik olayda önemli görevler üstlenen moleküllerdir ve 100'ün üzerinde sitokin tanımlanmıştır [Senatorski, 2002].

Son 10 yıl içinde, özellikle moleküler biyolojideki büyük gelişmeler sitokinlerin, kronik böbrek yetmezliğinin patogeneziindeki rollerinin daha iyi anlaşılmasına olanak sağlamıştır. Son dönemde çok sayıda çalışma, başta IL-1, IL-6 ve TNF- α olmak üzere sitokinlerin özellikle immün aracılı glomerülonefrit ve interstisyel hasarda çok önemli bir rol oynadığını göstermiştir [Parlak, 2002].

IL-6 ve TNF- α 'nın santral inflamatuvar sitokinler olduğu ve diyabetik hastalarda miktarlarının artan komplikasyonlarla ilişkili olduğu belirtilmiştir [Senatorski, 2002]. Diyabetik nefropati üzerine sitokinlerin etkisi henüz kesin olarak ortaya konulmuş olmayıp yapılan bazı deneysel çalışmalarda önemli etkilerinin olduğuna yönelik veriler vardır. Senatorski ve arkadaşları diyabetik nefropatili olgularda üriner TGF-beta ve IL-6 düzeyinin diyabetik nefropati gelişimiyle belirgin olarak arttığını ve nefropatinin saptanmasında iyi bir prognostik faktör oldukları yorumunu yapmışlardır [Senatorski, 2002; Douglas, 2003].

İnterlökin-6 (IL-6)

İnterlökin-6 (IL-6) immün sistem dışı çoğu hücrede ve immünregülasyonda anahtar rol oynayan pleotropik bir sitokindir. IL-6; immün sistemin çoğu hücresinde, endotelial hücreler, iskelet ve düz kas hücreleri, yağ hücreleri, beta adacık hücreleri, hepatositler, mikrogial hücreler, astrositler başta olmak üzere birçok hücrede üretilmektedir [Hirano, 1992]. Bazı çalışmalarda IL-6'nın tip 2 DM'de artmış oranlarda bulunmuştur ve hipofiz bezinden ACTH üretiminin stimülasyonu gibi diyabetojenik role sahiptir. Ek olarak insülin direnci sendromunun özellikleri olan hastalarda IL-6'nın artmış olduğu görülmüştür [John, 2000].

Tümör nekroz faktör-alfa (TNF- α)

Tümör nekroz faktör-alfa (TNF- α) immün, metabolik ve inflamatuvar olaylara neden olan bir sitokindir. TNF- α 157 aminoasitten oluşan bir polipeptid molekülüdür. Hem membrana bağlı, hem de salınmış iki formu vardır ve her ikisi de aktiftir. TNF- α 'nın iki tip reseptörü vardır: tip 1 (TNFR1) ve tip 2 (TNFR2). TNF sistemi insülin direnci sendromunun birkaç parçasının patogenezin de baskın bir rol alan TNFR2'nin neden olduğu farklı hücrel mekanizmalarla etki eder. Son çalışmalar göstermiştir ki, TNFR2 geninde ki mutasyonlar tip 2 DM patogenezinde önemli bir rol oynamaktadır [Vendrell, 2005]. Tip2 DM ve onun mikrovasküler komplikasyonlarında; TNF- α 'nın büyümeyi uyarma, sitotoksiste ve anjiyogenez gibi önemli fonksiyonları vardır. IL-1 ve IL-6 aktivasyonu ile immün yanıtı yönetir.

TNF- α 'nın kardiyak fonksiyon üzerine etkisi salınım miktarına ve süresine bağlıdır. İnsülinin indüklediği glukoz utilizasyonunu glukoz transportörü olan GLUT 4 sentezini inhibe ederek azaltır. Kanseri, endotoksemi, travma veya TNF'nin arttığı herhangi bir durumda periferik insülin rezistansı görülür. Karaciğerde lipogenezi ve VLDL yapımını artırır ve hipertrigliseridemiye neden olur [Bristow, 1998; Vendrell, 2005].

Neopterin

Sitokinlerin yanı sıra neopterin de uyarılmış hücrel immün yanıtın özgül olmayan bir biyokimyasal belirteci olduğu kabul edilmektedir. Neopterin, insan monosit ve makrofajlarının interferon- γ ile uyarılması sonucu salınan bir pteridindir. Neopterin serum değerlerinin ölçülmesi in vivo hücrel immünitenin aktivasyonunun derecesi hakkında fikir vermektedir [Wachter, 1993].

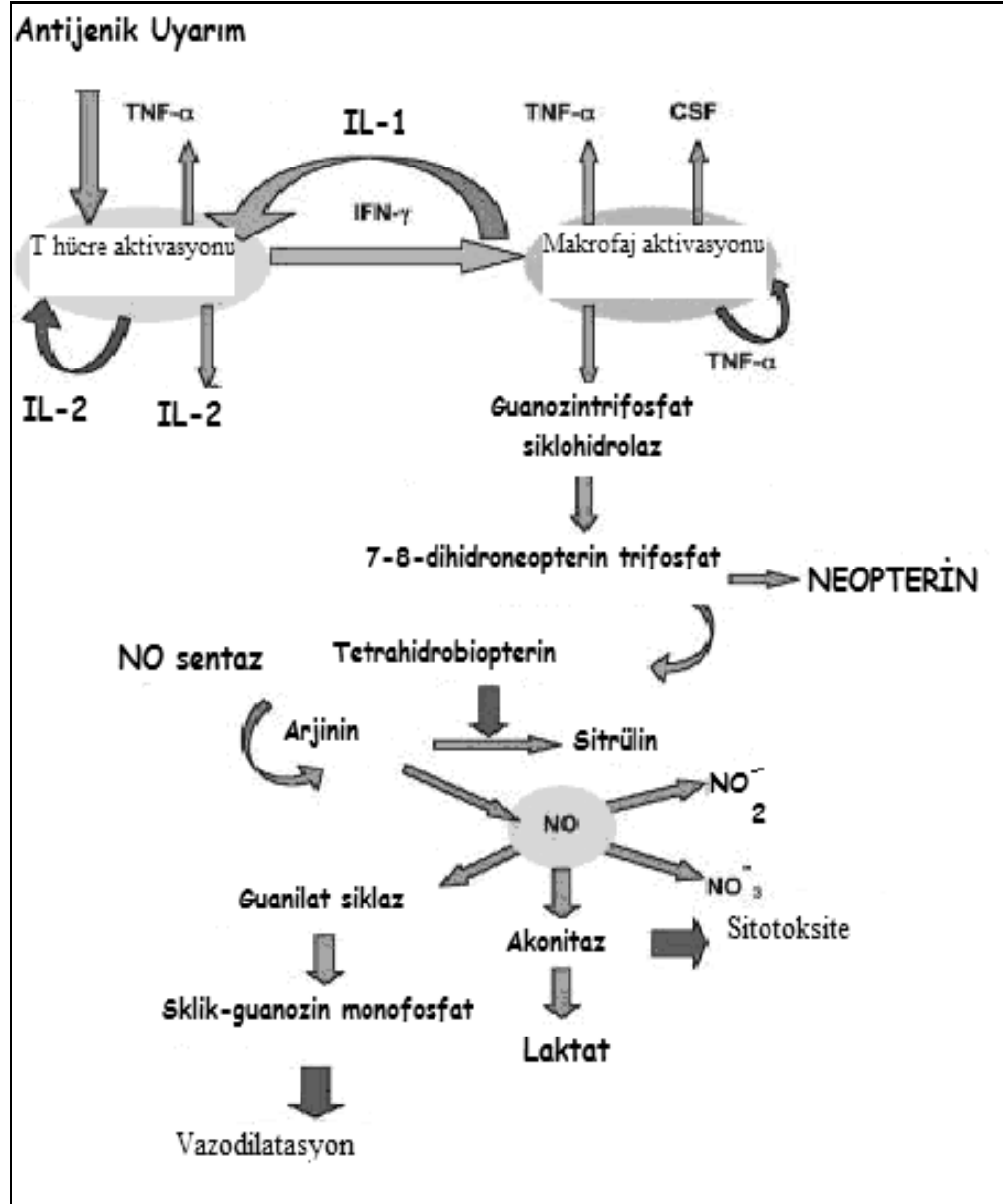
Neopterinin immünolojik rolü

Neopterin konsantrasyonu, hücrel immün sistemin aktivasyonunu saptamak için kullanılabilir. Hücrel immün sistem, özellikle viral enfeksiyonlar, otoimmün hastalıklar, diğer inflamatuvar hastalıklar, transplant 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. Neopterin, oksidatif stresin faydalı bir belirtecidir [Altındağ, 1998].

Neopterin seviyesi, immünolojik uyarıya hızla yanıt verir. İnflamatuvar hastalığa sahip kişilerde, eritrosit sedimentasyon hızından veya çözünür sitokin reseptör konsantrasyonlarından daha hızlı saptanabilir [Altındağ, 1998].

Bugün idrar ve serumda artmış neopterin düzeylerinin hücrel immünitenin aktivasyonu ile ilişkili olduğu açıklık kazanmıştır. Yüksek neopterin düzeyli hastalarda, in vitro olarak aktive edilmiş T-lenfositlerden hazırlanan süpernatantlarla

veya γ -interferon ile monosit/makrofajların aktive edilmesiyle neopterin salıverilmesinin ilişkisi bulunmuştur [Nichol, 1985].



Şekil 2.14. Neopterinin biyolojik fonksiyonları [Murr, 2002].

Neopterin ve Hastalıklarla İlişkisi

Neopterin ve Renal Hastalıklar

Artmış serum NP konsantrasyonları böbrek yetmezliği, diyabetik nefropati, glomerulonefrit ve renal transplant reddinde saptanmıştır [Weiss, 1994; Tracy, 1999]. Böbrek hastalıklarında iki mekanizma artmış NP konsantrasyonlarından sorumludur: 1.NP itrahında bozukluk, 2. inflamasyona bağlı olarak NP üretiminde artış. Hemodiyalize giren hastalarda serum NP düzeyleri düşer [Oda, 1999]. Steroid bağımlı hastalarda idrar düzeyleri belirgin olarak düşüktür [Godai, 1991].

Neopterin ve Enfeksiyöz Hastalıklar

Artmış NP seviyeleri HIV, hepatit-B ve hepatit-C gibi virüslerin yol açtığı enfeksiyonlarda da görülebilir [Putzki, 1987; Grüngreiff, 1999]. Ancak en yüksek NP konsantrasyonları septik şokta saptanır [Aziz, 1999].

Neopterin 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 [Muller, 1991; Manes, 1999].

Neopterin 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 [Zeimet, 1998]. Schumacher ve arkadaşlarının yaptığı bir çalışmada da akut miyokard enfarktüsünde yükselmiş serum NP düzeyleri gösterilmiştir [Schumacher, 1997].

Yüksek duyarlıklı C-reaktif protein (hsCRP)

C-reaktif proteinin (CRP), 120 kDA ağırlığında, 5 polipeptid zincir içeren, pentamerik, birçok inflamatuvar durumda artan bir akut faz proteinidir. Karaciğerde IL-6'nın denetimi altında hepatositlerde sentezlenir ve akut faz yanıtının önemli mediyatörlerinden birisidir. Yaklaşık 50 saat gibi bir sürede en yüksek plazma seviyesine ulaşır ve 6–7 gün sonra normale döner. hsCRP inflamasyonun nonspesifik bir göstergesi olmasının yanı sıra enfeksiyon, malignite ve otoimmün hastalıklar gibi birçok durum bu proteinin düzeylerinde artışa yol açabilir [Pepys, 1983].

İnflamasyona sebep olan durumlarda sitokin veya sitokinlerin etkisiyle karaciğerde bazı inflamasyon belirteçlerinin sentezi artar. Eritrosit sedimentasyon hızı, hsCRP ve fibrinojen bunlardan bazılarıdır [Szmítko, 2003]. Sitokinler, hsCRP yapımını uyarırlar ve sitokin düzeyleri ile miyokard enfarktüsü ve koroner arter hastalıklarından ölümler arasında ilişkisi bulunmuştur. hsCRP'nin DM hastalarında, gizli myokardiyal iskeminin varlığına bakılmaksızın, majör klinik bulgular açısından iyi bir ön belirleyici olarak kullanılabileceği düşünülmüştür [Visser, 1999; Hak, 1999; Torremocha, 2001].

3. MATERYAL VE METOT

Çalışmalar, Gazi Üniversitesi Fen-Edebiyat Fakültesi Fizyoloji-Biyokimya Araştırma Laboratuvarı ve Gülhane Askeri Tıp Akademisi (GATA) Biyokimya Anabilim Dalı Laboratuvarlarında yapılmıştır.

3.1. Materyal

3.1.1. Materyal örnekleri

Araştırmaya Gazi Üniversitesi Tıp Fakültesi ve Gülhane Askeri Tıp Akademisi Hastaneleri Nefroloji polikliniklerinde takip edilen eski ve yeni tanı almış, oral antidiyabetik ve insülin tedavisi almakta olan hastalar dahil edilmiştir. Çalışmaya dahil edilen hastalar ve sağlıklı bireyler arasında aşağıdaki şekilde bir gruplandırma uygulanmıştır.

- Grup I: Hemodiyaliz tedavisi gören diyabetik nefropatili 30 hasta
Diyaliz öncesi; 30 hasta serumu
Diyaliz sonrası; 30 hasta serumu
- Grup II: Hemodiyaliz uygulanan fakat diyabetik nefropati görülmeyen 30 hasta
Diyaliz öncesi; 30 hasta serumu
Diyaliz sonrası; 30 hasta serumu
- Grup III: Kontrol Grubu 30 sağlıklı birey

Diyaliz uygulanan hastalar diyaliz öncesi ve sonrası olmak üzere iki gruba ayrılmıştır. Toplam 150 örnek çalışmaya dâhil edildi.

3.1.2. Kullanılan cihazlar ve malzemeler

1. Yüksek Basıncılı Sıvı Kromatografisi (HPLC) (Agilent Technologies 1200 Series, Santa Clara, CA, USA)

- Dörtlü pompa
- Degazır
- Otomatik örnekleme sistemi
- Kolon fırını
- Floresan dedektör
- Mikroişlemci CLASS VP V 6.14 SP1
- Yazıcı (HP Laserjet 1020)

2. ADMA çalışması için kullanılan kolonlar;

- Analitik kolon: C18 hidrokarbon zincirine bağlı silika içeren, partikül büyüklüğü 5 µm olan 4,6 x 150 mm boyutlarındaki ODS-2 ters faz kolon (Phemomenex Hypersil, USA).
- Koruyucu kolon: Analitik kolon ile enjektör modülü arasına koruyucu olarak; C18 hidrokarbon zincirine bağlı silika içeren, partikül büyüklüğü 5 µm olan, ODS-2 faz kartrij (Phemomenex, USA).

3. Neopterin çalışması için kullanılan kolonlar;

- Analitik Kolon (Analytical Column): C18 hidrokarbon zincirine bağlı silika içeren, partikül büyüklüğü 5µm olan, 4.6 x 250 mm boyutlarındaki Allsphere ODS-2 ters faz kolonu (Alltech, Deerfield, IL, USA)

- Koruyucu Kolon (Guard Column): Analitik kolon ile enjektör modülü arasında koruyucu olarak; C18 hidrokarbon zincirine bağlı silika içeren, partikül büyüklüğü 5µm olan, Spherisorb ODS-2 kartrij (Alltech, Deerfield, USA)

4. MDA çalışması için kullanılan kolon materyali;

- Bischoff Prontosil Eurobond, 5 µm;125mm X 4mm

5. Ultrasonik banyo (Bandelin Sonorex RK 100, Almanya)

6. Manyetik Karıştırıcı (Kottermann, Almanya)

7. NANOpureUV Saf Su Cihazı (Barnstead, USA)

8. pH-metre (Mettler Toledo MP 220, İsviçre)

9. Santrifüjler

- Soğutmalı santrifüj (Eppendorf 5043, Netheler-Hinz GmbH, Almanya)
- Soğutmasız santrifüj (NF1215, Nüve, Türkiye)
- Mikro santrifüj (Hettich, Micro 120, Almanya)

10. Hassas Terazî (Precisa, İsviçre)

11. Solvent Süzme Aparatı (Schott Duran, Almanya)

12. Pipetler;

- Otomatik Pipetler (Eppendorf, Almanya)
- Dispensör pipet
- Cam pipetler
- Pastör pipeti

13. Membran filtre 47 mm, 0,2 µ (Alltech, A.B.D)

14. Numune Süzme Filtresi

- PTFE, por büyüklüğü: 0,2 µm, çapı: 13 mm (Alldrich, A.B.D)

15. Su banyosu (Julabo TWB5, Almanya)
16. Derin dondurucu -86°C (Sanyo, Japonya)
17. Nefelometre (Dade Behring, Almanya)
18. Eliza okuyucu (Synergy HT Multi-Mode Microplate Reader, Biotek, US)
19. Eliza yıkayıcı (Sanafi LP 35 Pasteur Microplate Washer, Fransa)

3.2. Metot

3.2.1. Örneklerin muhafazası

Serum örnekleri ışıktan korunarak alındı ve çalışma yapılncaya kadar -80°C'de saklandı [Martens-Lobenhoffer, 2004].

3.2.2. Biyokimyasal parametrelerin değerlendirilmesi

Glikolize hemoglobin (HbA1C) düzeyi Olympus 2700 otoanalizörü (Japonya) ile hemolize tam kanın türbidimetrik immunassay esasına göre tayin edildi.

Tam kan sayımları da tam kan sayım cihazında (Bechman Coulter, İngiltere) yapılmıştır.

Glisemik kontrolü ve nefropati derecesini değerlendirmek için 12 saatlik açlık ardından alınan kan örneklerinde açlık plazma glukozu ve kreatinin seviyelerine Olympus 2700 otoanalizörü (Japonya) ile bakılmıştır.

3.2.3. Oksidatif hasara yol açan biyomoleküllerin belirlenmesi

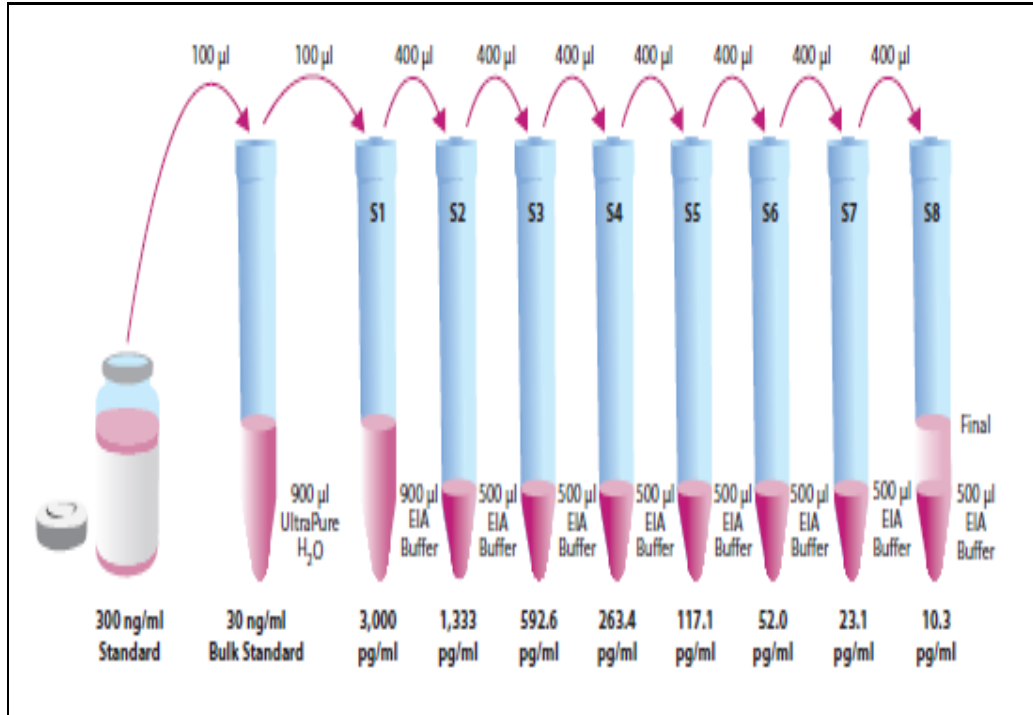
DNA hasarı göstergesi: 8-Hidroksi-2-deoksi guanozin çalışma yöntemi

Diyaliz öncesi ve sonrası hastalardan alınan serumlar ve kontrol grubuna ait serumlarda DNA hasar göstergesi olan 8-Hidroksi-2-deoksi guanozin seviyelerinin

belirlenmesinde Enzim Immün Assay (EIA) (Cayman, katalog no:589320-USA) yöntemi kullanıldı.

8-Hidroksi-2-deoksi guanozin standardının hazırlanması;

8-Hidroksi-2-deoksi guanozin seviyelerinin belirlenmesi için falkon tüpleri içinde 8 ayrı standart hazırlandı. İlk tüpe 900 µl ultra saf su üzerine 300ng/ml standart solüsyonun 100 µl eklenerek son konsantrasyonu 30ng/ml olan stok solüsyon hazırlandı. 1'den 8'e kadar olan tüplere ise 1. tüpe 900 µl diğer tüplere ise 500 µl EIA buffer koyuldu. Daha sonra hazırlanan stok solüsyondan 1. tüpe 100 µl eklenip hafifçe karıştırıldıktan sonra seri bir şekilde 1. tüpten 2. tüpe, 2. tüpten 3. tüpe, 3. tüpten 4. tüpe, 5. tüpten 6. tüpe, 6. tüpten 7. tüpe, 7. tüpten 8. tüpe dilüsyonlar yapılarak 8 adet standart elde edildi (Şekil 3.1.)



Şekil 3.1. 8-Hidroksi-2-deoksi guanozin standartlarının hazırlanması.

Daha sonra standartlar, kontroller ve hasta serumları kullanılarak ELISA yöntemi uygulandı. Örneklerin ölçümünde 405- 420 nm dalga boyları arası kullanıldı.

Lipid hasarı göstergesi: Malondialdehit çalışma yöntemi

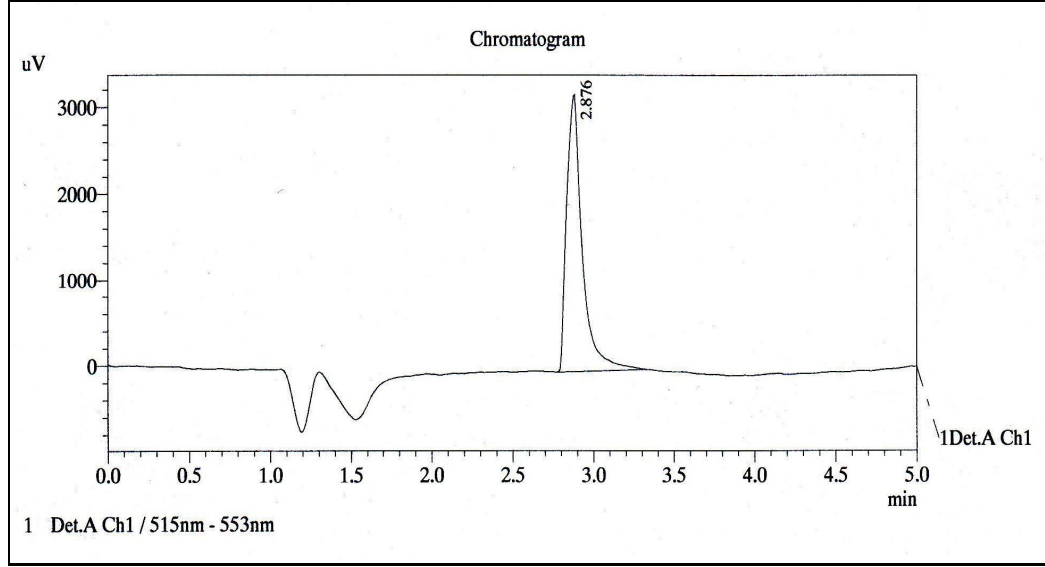
Diyaliz öncesi ve sonrası hastalardan alınan serumlar ve kontrol grubuna ait serumlarda lipid peroksidasyon göstergesi olan malondialdehit seviyelerinin belirlenmesinde HPLC sisteminde Immuchrom kiti (Almanya) kullanıldı.

1,5 ml'lik reaksiyon tüpü içine;

1. 20 µl örnek/ CAL (kalibratör)/ CTRL (kontrol)/ blank üzerine 1 ml türevlendirme solüsyonu eklenip 15 dakika vortekslendi.
2. Sonra 95°C de karıştırıcı veya su banyosunda 60 dakika inkübe edildi.
3. İnkübasyon sonrası 2–8 °C'ye kadar soğutuldu ve sonra 10,000 g'de 5 dakika santrifüj edildi.
4. Süpernatantın 500 µl'si ile 500 µl reaksiyon solüsyonu karıştırıldı.
5. Karışımın 20 µl'si HPLC kolonuna yerleştirilir.

Çizelge 3.1. MDA çalışmasında kullanılan HPLC sistemine ait çalışma koşulları ve sistem parametreleri.

Çalışma koşulu	Sistem Parametreleri
HPLC Modeli	Agilent Technologies 1200 Series
Dedektör	Flouresans Dedektör
Kolon Materyali	Bischoff Prontosil Eurobond, 5 µm;125mm X 4mm
Dalga boyu	515 nm eksitasyon ve 553 nm emisyon
Akım Hızı	0,8-1,0 mL/dakika
Örnek Hacmi	20 µL
Çalışma Süresi	4 dakika
Sıcaklık	30°C



Şekil 3.2. MDA standardına ait kromotogram.

Sonuçlarının hesaplanması; $\frac{\text{Hastanın pik yüksekliği} \times \text{Kalibratör konsantrasyonu}}{\text{Kalibratörün pik yüksekliği}}$

Endotel hasarı göstergesi: ADMA çalışma yöntemi

ADMA seviyelerinin belirlenmesi için kullanılan HPLC yöntemi, Chen (1997) ve Çakır (2004) tarafından kullanılan HPLC yöntemi modifiye edilerek uygulanmıştır.

ADMA çalışması için kullanılan çözeltiler;

a) Mobil Faz İçin Kullanılan Sodyum asetat Tampon

Mobil Faz A (82: 17: 1):

50 mM Sodyum asetat tamponu pH 6,8 (Hacim olarak %82)

Metanol (Hacim olarak %17)

Tetrahidrofur (THF) (Hacim olarak %1)

Mobil Faz B (22: 77: 1):

50 mM Sodyum asetat tamponu pH 6,8 (Hacim olarak %22)

Metanol (Hacim olarak %77)

Tetrahidrofuran (THF) (Hacim olarak %1)

Derivatize Edici Ajan (Opa Çözeltisi)

10 mg o-Fital dialdehit (OPA) tartıldı, üzerine 500 µL metanol, 2 mL 0,4 M Borat Tampon ve 30 µL Merkaptoetanol eklenerek hazırlandı.

b) ADMA Standardı Stok Çözeltisi (0.5mM):

Her bir bileşik için standart solüsyon 0.5mM olacak şekilde 0.1M HCl ile hazırlandı. Çalışma yapılına kadar buzdolabında muhafaza edildi.

c) ADMA Standart Çözeltileri (50µM):

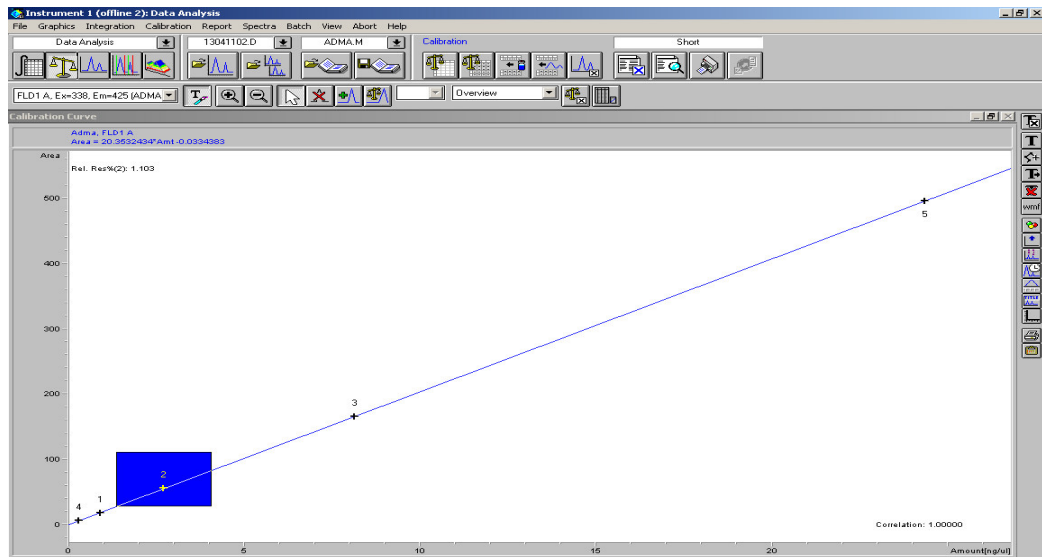
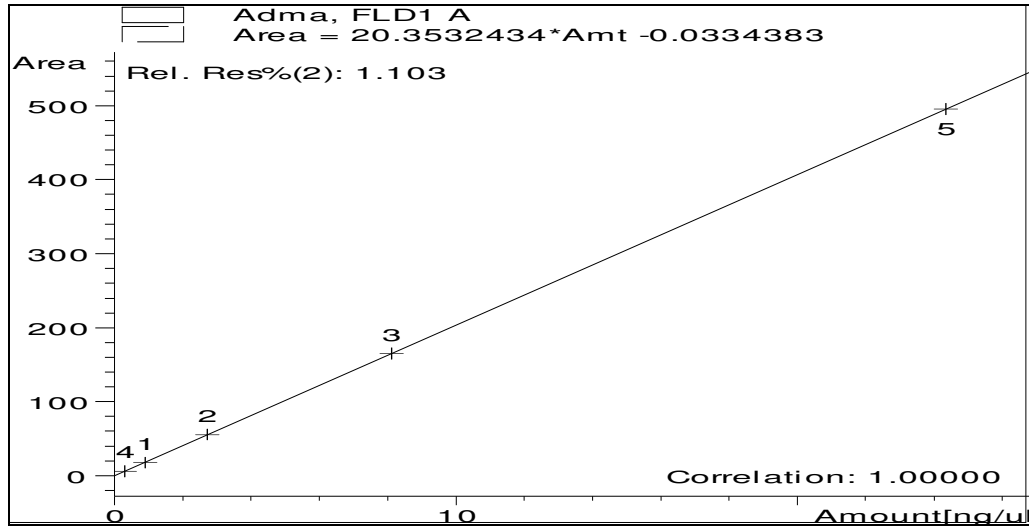
Her bir bileşik için standart stok solüsyonu 0.1M HCl ile stok solüsyonu ile dilüsyonlar yapılarak standart solüsyonu (50µM) hazırlandı.

d) ADMA çalışması için örneklerin hazırlanması:

Deproteinizasyon için toz 5-sülfo salisilik asit kullanıldı. Plazma ADMA ölçümü için 20 mg toz 5-sülfo salisilik asit tartılarak tüplere koyuldu. Her toz 5-sülfosalisilik asit içeren tüpe 1 mL serum eklendi. İyice vorteksenerek 10 dakika buzlukta bekletildi. 10 dakika süreyle 2000 g'de 4°C' de santrifüj edildi. Süpernatantlar enjektörle alınarak ve 0,2 µm por çapındaki filtrelerden süzüldü. 10 µL süzölmüş örneğe, 100 µL OPA reaktifi eklendi ve nazikçe karışmaları sağlandı. Karışım 3 dakika bekletildikten sonra HPLC sistemine enjekte edildi.

ADMA Standart Çözeltisi ile Kalibrasyon

0,1 N HCl içinde hazırlanan 0,81; 1,63; 3,125; 6,25; 12,5; 25; 50 ve 100 µmol/L konsantrasyonlarındaki ADMA standartları HPLC ile çalışıldı. Elde edilen pik alanları esas alınarak regresyon analizi yapıldı ve ADMA standart eğrisi çizildi (Şekil 3.3.). Elde edilen formül kullanılarak örneklerdeki ADMA'ya ait pik alanlarından konsantrasyon hesaplaması yapıldı.



Şekil 3.3. ADMA standart eğrisi.

Çizelge 3.2. ADMA çalışması için kullanılan HPLC sistemine ait çalışma koşulları ve sistem parametreleri.

Çalışma koşulu	Sistem Parametreleri
HPLC Modeli	Agilent Technologies 1200 Series
Dedektör	Flouresans Dedektör
Mobil Faz	6.8 pH 50mM sodyum asetat tampon
Analitik Kolon	4.6 x 150 mm, Phenomenex Hypersil ODS-2, C ₁₈ 5 µm kolon
Koruyucu Kolon	Phenomenex ODS-2, C ₁₈ 5 µm faz kartrij
Dalga boyu	338 nm eksitasyon ve 425 nm emisyon
Akım Hızı	1 mL/dakika
Örnek Hacmi	10 µL
Çalışma Süresi	35 dakika
Kolon ısısı	37°C
Kalibrasyon	Eksternal standart kullanıldı
Ayırım (Elution)	Ters (reverse) faz iyon değişimi (ion exchange)

3.2.4. Hücresel immünite belirteçlerinin belirlenmesi

Sitokinlerin belirlenmesi;

IL-6 çalışma yöntemi

Diyaliz öncesi ve sonrası hastalardan alınan serumlar ve kontrol grubuna ait serumlarda immün hücresel immünite belirteci olan IL-6 seviyelerinin belirlenmesinde, yüksek duyarlılıklı IL-6 ELISA (Bendermed System Diagnostic, eBioscience, Austria, kit no: BMS213HS) kiti kullanıldı. (Ölçüm dalga boyu: 450 nm; referans dalga boyu:620 nm).

TNF- α çalışma yöntemi

Diyaliz öncesi ve sonrası hastalardan alınan serumlar ve kontrol grubuna ait serumlarda immün hücresel immünite belirteci olan TNF- α seviyelerinin belirlenmesinde, TNF- α instant ELISA (Bendermed System Diagnostic/eBioscience, Austria, kit no: BMS223HS) kiti kullanıldı. (Ölçüm dalga boyu: 450 nm; referans dalga boyu: 620 nm).

Neopterin çalışma yöntemi:

Neopterin (NP) çalışması için kullanılan çözeltiler;

Neopterin ölçümü için Al-Rashed (2002) ve Çakır (2010) tarafından kullanılan metot modifiye edilerek uygulanmıştır.

a) Mobil Faz İçin Kullanılan Fosfat Tampon Stok Çözeltisi (1 mol/L):

102.1 g KH_2PO_4 ve 43.6 g K_2HPO_4 tartılarak bir miktar distile suda çözüldükten sonra 1000 mL' ye tamamlandı ve çalışılncaya kadar 4°C' de buzdolabında saklandı.

b) Mobil Faz için Kullanılan Fosfat Tampon Çalışma Çözeltisi (0,015 mol/L):

Stok çözeltinin 15 mL'sine 950 mL distile su ilave edildi. pH'ı 6.4'e konsantre H_3PO_4 ile ayarladıktan sonra distile su ile son hacim 1 L'ye tamamlandı. 0,20 μm 'lik mikrofiltreden süzüldü ve ultrasonik banyoda 15 dakika hava kabarcıkları uzaklaştırıldı. Çalışma çözeltisi her gün taze olarak hazırlandı.

c) Örnek İçin Dilüsyon Çözeltisi:

Serum örneklerini dilüe etmek için, hazırlanılan çalışma çözeltisinin 1L'sine 2 g Na₂ EDTA ilave edilerek dilüsyon çözeltisi hazırlandı.

d) Neopterin Standardı Stok Çözeltisi (0.039 mmol/L):

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

e) Neopterin Standart Çözeltileri (500 µmol/L):

Neopterin stok çözeltisinden seri dilüsyonlar yapılarak 500; 250; 125; 62,5; 31,125; 15,56 nmol/L'lük neopterin standart çözeltileri ışıktan korunarak hazırlandı. Kahverengi ependorf tüplere konulan örnekler çalışma yapılana kadar -20 °C saklandı.

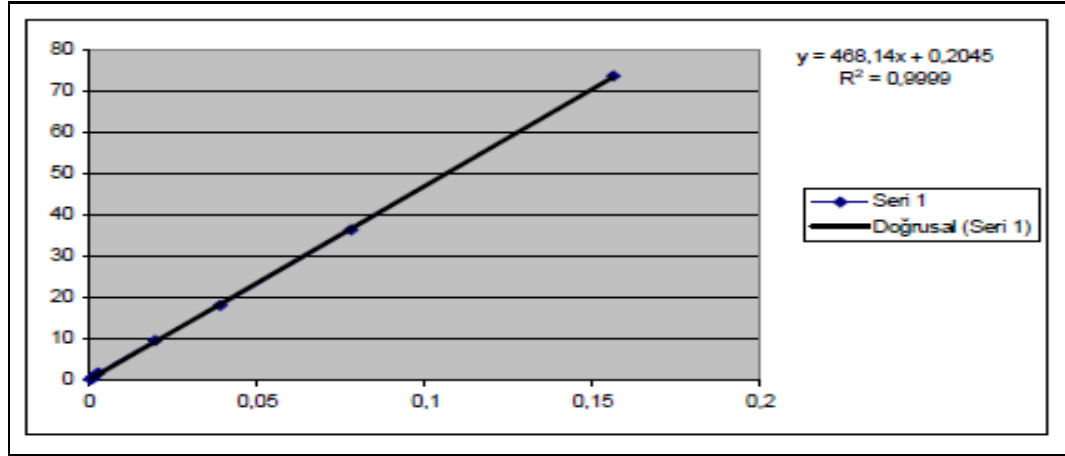
f) Neopterin çalışması için örneklerin hazırlanması:

Çalışma sırasında deproteinize etmek için 400 µL örnek üzerine 100 µL 2 M trikloroasetik asit (TCA) ilave edilerek 10 dakika buzda bekletildi. Presipite olan protein 2000 g'de 10 dakika santrifüj edilerek ayrıldı. Elde edilen süpernatantların 20 µL'si 0,2 µm por çapındaki filtrelerden süzüldü ve sonra HPLC sistemine enjekte edildi.

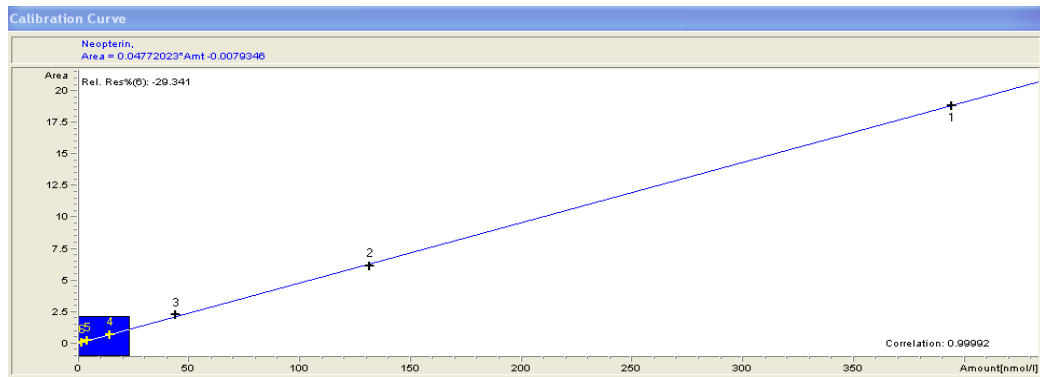
Neopterin konsantrasyonlarının değerlendirilmesi için seri olarak hazırlanmış olan standartlar ile yapılan çalışma sonucunda elde edilen pik alanları hesaplandı. Çizilen kalibrasyon eğrisi ve elde edilen regresyon denklemi ile bilinmeyen örneklerle ait pik alanlardan örnek konsantrasyonları hesaplandı.

Değişik konsantrasyonda hazırlanan NP standartlarıyla yapılan ölçümlerde elde edilen standart grafiği ve denklemi Şekil 3.4'de gösterilmiştir. Regresyon grafiğinde

de görüldüğü gibi konsantrasyon ile pik alanı arasında yüksek derecede korelasyon saptanmıştır.



Şekil 3.4. Neopterin standart grafiği



Calibration Table										
Enter Delete Insert... Print OK Help										
#	RT	Signal	Compound	Lvl	Amt[nm/l]	Area	Rsp.Factor	Ref	ISTD	#
1	3.087	FLD1 A	Neopterin	6	1.620	6.9647e-2	23.260	No	No	
				5	4.870	2.2801e-1	21.359			
				4	14.600	6.8839e-1	21.209			
				3	43.800	2.138	20.488			
				2	131.600	6.908	19.050			
				1	394.100	20.563	19.166			

Şekil 3.5. Neopterin kalibrasyon eğrisi ve tablosu

Çizelge 3.3. Neopterin çalışmasında kullanılan HPLC sistemine ait çalışma koşulları ve sistem parametreleri.

Çalışma koşulu	Sistem Parametreleri
HPLC Modeli	Agilent Technologies 1200 Series
Dedektör	Flouresans Dedektör
Mobil Faz	6.4 pH 0.015 mol/L fosfat tampon
Analitik Kolon	4.6 x 250 mm, Allsphere ODS-2, C ₁₈ 5 µm reverse-phase kolon
Koruyucu Kolon	Spherisorb ODS-2, C ₁₈ 5 µm reverse-phase cartridge
Dalga boyu	353 nm eksitasyon ve 438 nm emisyon
Akım Hızı	0.8 mL/dakika
Örnek Hacmi	20 µL
Çalışma Süresi	20 dakika
Ayrım (Elution)	Ters (reverse) faz iyon değişimi (ion exchange)

Yüksek duyarlıklı C-reaktif protein (hsCRP) çalışma yöntemi

İnflamatuvar cevabın değerlendirilmesi için serum örneklerinde yüksek duyarlıklı C-reaktif protein (hs-CRP, mg/L) düzeyleri BN ProSpec® Sistemi (Siemens Healthcare Diagnostics IL, USA) ile nefelometrik yöntemle CardioPhase* hsCRP kiti kullanılarak ölçüldü.

3.3. İstatistiksel Analizler

Verilerin istatistiksel hesaplamasında, gruplara ait demografik verilerin değerlendirilmesinde sayı, yüzde ve ortalamalar kullanılmıştır. Sayım değişkenlerinin gruplararası karşılaştırmalarında ki-kare testi, biyokimyasal parametrelerin değerlendirilmesinde, normal dağılıma uygunluk testi yapılmış ve normal dağılıma uyduğu için parametrik testler kullanılmıştır. Hemodiyaliz girişleri

ile kontrol gruplarının kıyaslanmasında ve giriş-çıkış farklarının değerlendirilmesinde ANOVA-Post Hoc Test, hemodiyaliz çıkışlarının kıyaslanmasında T test-Levene's testi kullanılmıştır.

4. BULGULAR

Hemodiyaliz tedavisi gören diyabetik nefropatili 30 hastanın diyaliz öncesi ve sonrası serumları (Grup I), hemodiyaliz tedavisi uygulanan fakat diyabetik nefropati görülmeyen 30 hastanın diyaliz öncesi ve sonrası serumları (Grup II) ve 30 adet sağlıklı hastanın serumları (Grup III) olmak üzere toplam 150 hastanın dâhil edildiği 3 çalışma grubu oluşturulmuştur.

Tüm hastaların cinsiyet, yaş ve diyaliz sürelerine ait veriler Çizelge 4.1 ve Çizelge 4.2’de verilmiştir.

Çizelge 4.1. Tüm hastaların cinsiyet ve yaş verileri.

	Kontrol ^a (n:30)	Diyabetik Nefropati ^b (n:30)	Non Diyabetik ^c (n:30)
Cinsiyet (Erkek/ Kadın)	16/14	22/8	22/8
Ortalama Yaş	54,1±6,4	61,7±11,3	59,8±10,5

Çizelge 4.2. Hemodiyaliz hastalarına ait veriler.

	Diyabetik Nefropati (n:30)	Non Diyabetik (n:30)
Diyaliz Süresi (yıl)		
1-3	17	16
4-6	8	14
7-9	2	-
10 ve üzeri	3	-
Oral anti-diyabetik ilaç kullanan hasta sayısı	16	-
İnsülin kullanan hasta sayısı	14	-

Çalışmaya alınan tüm hastaların rutin biyokimyasal tetkikleri yapılmış, glisemik kontrolü ve nefropati derecesini değerlendirmek için 12 saatlik açlık ardından alınan kan örneklerinde açlık kan şekeri (AKŞ), Bun, kreatinin, total protein, albümin, ALT, kalsiyum, fosfor, potasyum, sodyum, trigliserit, HDL-kolesterol, LDL-kolesterol, total kolesterol, hemoglobin ve glikolize hemoglobin (HbA1c) düzeyleri belirlenmiştir (Çizelge 4.3).

Kontrol grubu ile diyabetik nefropatisi olan ve non-diyabetik hasta gruplarının hemodiyalize giriş esnasındaki biyokimyasal parametreleri istatistiksel olarak incelendiğinde, AKŞ, Bun, kreatinin, potasyum, sodyum, trigliserit, LDL-kolesterol, total kolesterol ve HbA1c düzeylerinde gruplar arasında istatistiksel olarak fark belirlenmiştir ($p<0,05$). Ancak, total protein, albümin, ALT, kalsiyum, fosfor, HDL-kolesterol ve hemoglobin değerleri gruplar arasında istatistiksel bir fark göstermemiştir ($p>0,05$) (Çizelge 4.3).

Diyabetik nefropatisi olan ve non-diyabetik hasta gruplarının hemodiyalize giriş esnasındaki biyokimyasal parametrelerinden gruplar arasında istatistiksel olarak fark gösteren parametreler için ayrıca hemodiyaliz giriş ve çıkış verileri istatistiksel olarak değerlendirilmiştir. Değerlendirmeye alınan parametrelerden sadece potasyum parametresinde istatistiksel olarak fark gözlenmemiş olup ($p>0,05$) diğer parametrelerde hemodiyaliz giriş-çıkış verilerinde de fark gözlenmiştir ($p<0,05$) (Çizelge 4.4).

Çizelge 4.3.Çalışma gruplarının biyokimyasal parametrelerine ait veriler.

Parametreler	Kontrol (n:30)	Diyabetik Nefropati (n:30)	Non Diyabetik (n:30)	p*
AKŞ (mg/dl)	84,77 ± 7,33	190,6 ±94,2	88,2 ±20,7	0,017
Bun (mg/dl)	9,8 ± 3,1	60,8 ±18,8	72,6 ±15,07	0,025
Kreatinin (mg/dl)	0,7 ±0,1	5,65 ±2,6	12,47 ±2,19	0,032
Total protein (g/dl)	7,1 ± 0,41	6,9 ±0,66	6,12 ± 0,45	0,112
albümin (mg/dl)	4,01 ±1,32	3,7 ±0,58	3,6 ±0,47	0,230
ALT (U/L)	18,1 ± 9,6	15,9 ±9,3	11,6 ±5,4	0,345
Kalsiyum (mg/dl)	8,9 ±2,3	8,6 ±0,34	7,8 ±0,68	0,416
Fosfor (mg/dl)	3,11 ±1,1	3,89 ±0,94	5,6 ±0,87	0,254
Potasyum (mmol/L)	3,9 ± 0,41	4,50±0,7	5,3±0,58	0,021
Sodyum (mmol/L)	139±21,1	136,5±6,09	136,8±3,7	0,023
Trigliserit (mg/dl)	131,6±61,2	176,9±99	182±94	0,017
HDL(mg/dl)	49,2±8,6	32,8±8,4	50,4±11,1	0,276
LDL (mg/dl)	131±43,4	173,7±28,9	175,6±35,1	0,035
Total kolesterol (mg/dl)	121,4±17,1	228,0±33,7	234,0±36,1	0,012
Hemoglobin (g/dl)	13,7±2,2	10,1±1,34	11,7±2,3	0,242
HbA1c (%)	4,6± 1,1	8,15±1,24	5,24±1,02	0,018

*Gruplar istatistiksel olarak kendi aralarında değerlendirilmiştir. p<0,05 ise gruplar arasında anlamlı fark tespit edilmiştir. p>0,05 ise gruplar arasında anlamlı fark tespit edilmemiştir.

Çizelge 4.4. Hemodiyaliz giriş değerlerinde istatistiksel olarak fark gözlenen çalışma gruplarının diyaliz öncesi ve sonrası bazı rutin biyokimya parametreleri

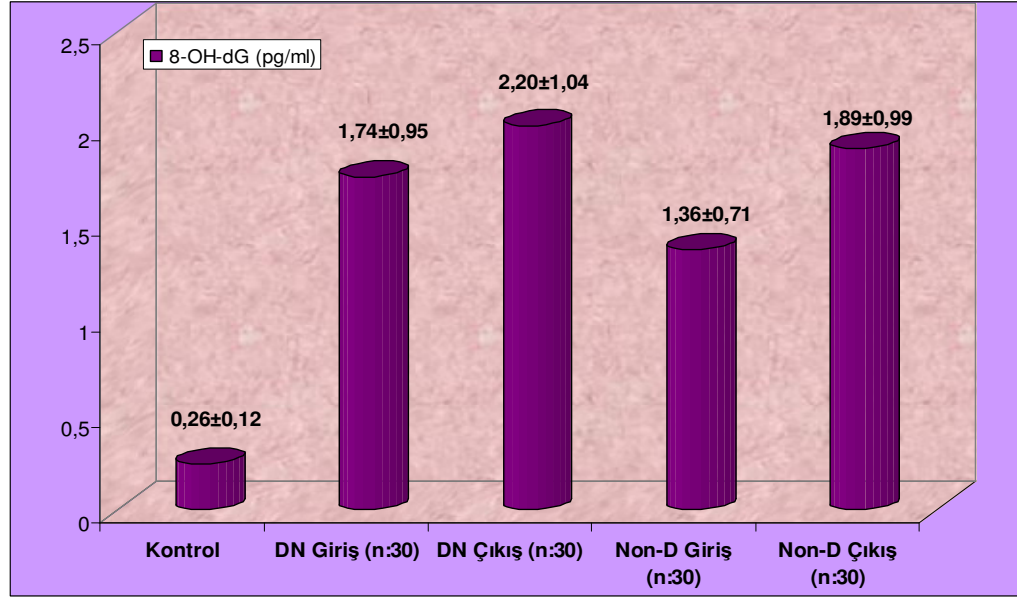
Parametreler	Kontrol (n:30)	Hemodiyaliz				p*
		Diyabetik Nefropati		Non Diyabetik		
		Giriş (n:30)	Çıkış (n:30)	Giriş (n:30)	Çıkış (n:30)	
Bun (mg/dl)	9,8± 3,1	60,8 ±18,8	18,2 ±5,8	72,6 ±15,0	22,6 ±6,0	0,011
Kreatinin (mg/dl)	0,7±0,1	5,6 ±2,6	2,4 ±0,9	12,4 ±2,1	4,8 ±1,6	0,052
Potasyum (mmol/L)	3,9±0,4	4,5±0,7	3,4±0,3	5,3±0,5	3,5 ± 0,5	0,121
Sodyum (mmol/L)	139±21,1	136,5±6,0	136,8±7,9	136,8±3,7	135,2±6,5	0,033
Trigliserit (mg/dl)	131,6±61,2	176,9±99	179,2±52	182,0±94	186,8±38	0,012
LDL (mg/dl)	131±43,4	173,7±28,9	172,5±11,4	175,6±35,1	175,2±28	0,023
Total kolesterol (mg/dl)	121,4±17,1	228,0±33,7	225,6±39,7	234,0±36,1	231,4±37,4	0,014
HbA1c (%)	4,6± 1,1	8,15±1,24	3,9± 0,7	5,24±1,02	4,1 ± 0,6	0,045

*Gruplar istatistiksel olarak kendi aralarında değerlendirilmiştir. $p<0,05$ ise gruplar arasında anlamlı fark tespit edilmiştir. $p>0,05$ ise gruplar arasında anlamlı fark tespit edilmemiştir.

4.1. Oksidatif hasara yol açan biyomoleküllerin değerlendirilmesi

DNA hasarı göstergesi: 8-Hidroksi-2-deoksi guanozin;

Hemodiyaliz tedavisi alan diyabetik nefropatili hastalar ile non-diyabetik hastaların 8-hidroksi-2-deoksi guanozin seviyeleri kontrol grubuna ($0,26\pm0,12$ pg/ml) göre daha yüksek bulunmuştur. Her iki hasta grubunda da hemodiyaliz giriş ve çıkışı değerlendirildiğinde ise DN hastalarında daha yüksek görülmekle birlikte giriş değerlerinin çıkışa göre daha düşük olduğu belirlenmiştir (Şekil 4.1, Çizelge 4.5).



Şekil 4.1. Tüm hasta gruplarında 8-Hidroksi-2-deoksiguanozin değerleri. (DN: Diyabetik nefropati, Non-D: Non diyabetik).

Çizelge 4.5. Tüm çalışma gruplarında 8-OH-dG seviyeleri.

Oksidatif Streste Biyomoleküller	Kontrol ^a (n:30)	Hemodiyaliz			
		Diyabetik Nefropati		Non Diyabetik	
		Giriş ^b	Çıkış ^c	Giriş ^d	Çıkış ^e
		(n:30)	(n:30)	(n:30)	(n:30)
DNA hasarı göstergesi 8-OH-dG (pg/ml)	0,26±0,12	1,74±0,95	2,20±1,04	1,36±0,71	1,89±0,99

a*b*d; p=0,001

c*e; p=0,250 / Levene's test; 0,497

Grup içi; c-b*e-d; p=0,825

Gruplar arası; a*c-b; p= 0,129

a*e-d; p=0,021

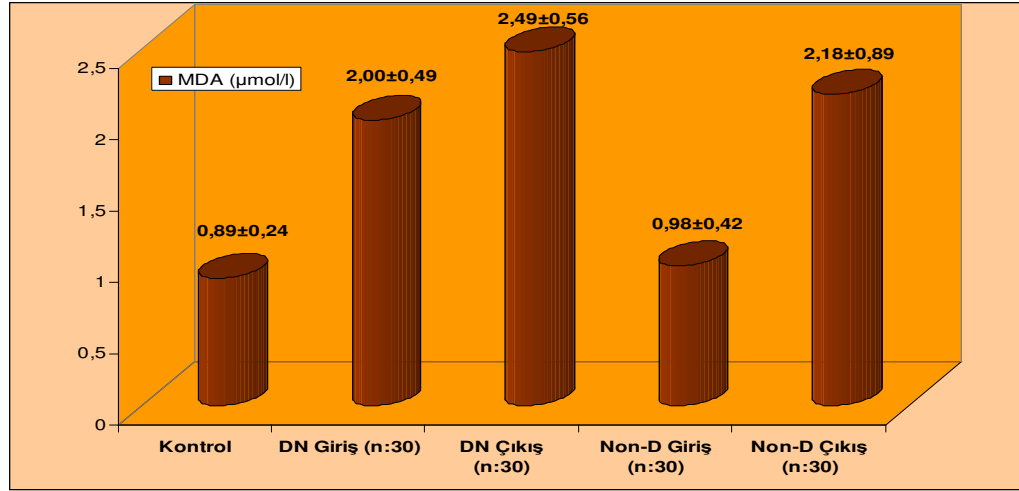
Diyabetik nefropatisi olan ve non-diyabetik hastaların hemodiyaliz girişleri ile kontrol grubunda yer alan bireylerin 8-OH-dG değerleri istatistiksel olarak incelendiğinde, gruplar arasında istatistiksel olarak fark gözlenmiştir (p<0,05; p=0,001). Oluşan bu fark hasta gruplarında yer alan bireylerin 8-OH-dG değerlerinin kontrol grubuna göre oldukça yüksek olmasından kaynaklanmaktadır. Tüm gruplar

açısından istatistiksel olarak en yüksek hasarı ise diyabetik nefropatisi olan hastalar göstermektedir.

Diyabetik nefropatisi olan ve non-diyabetik hastaların hemodiyaliz çıkışlarında 8-OH-dG değerleri istatistiksel olarak incelendiğinde, gruplar arasında istatistiksel olarak fark gözlenmemiştir ($p>0,05$; $p=0,250$). Hasta gruplarında her bir grup için hemodiyaliz giriş ve çıkışlarında 8-OH-dG farkları istatistiksel olarak T testi ile değerlendirildiğinde, gruplar arasında fark olmadığı belirlenmiştir ($p>0,05$; $p=0,825$). Hasta gruplarında gruplar arası hemodiyaliz giriş ve çıkışlarında 8-OH-dG farklarına bakıldığında ise kontrol grubu ile diyabetik nefropatisi olan hasta grubu arasında fark gözlenmezken ($p>0,05$; $p=0,129$), kontrol grubu ile non-diyabetik hasta grubu arasında istatistiksel olarak fark gözlenmiştir ($p<0,05$; $p=0,021$).

Lipid hasarı göstergesi: Malondialdehit:

Tüm hastaların MDA düzeyleri HPLC kullanılarak belirlenmiştir. Tüm hasta gruplarında MDA seviyeleri kontrol grubuna ($0,89\pm0,24$ $\mu\text{mol/l}$) göre daha yüksek bulunmuştur. Diyabetik nefropatili hastalar ile non-diyabetik hastaların MDA seviyeleri kıyaslandığında, nefropatisi olan hastaların MDA değerlerinin non-diyabetik hastalara göre daha yüksek olduğu belirlenmiştir. Ayrıca, her iki grupta da diyaliz çıkış değerlerinin girişe göre daha yüksek olduğu tespit edilmiştir (Şekil 4.2, Çizelge 4.6).



Şekil 4.2. Tüm hasta gruplarında MDA değerleri. (DN: Diyabetik nefropati, Non-D: Non diyabetik).

Çizelge 4.6. Tüm çalışma gruplarında MDA seviyeleri

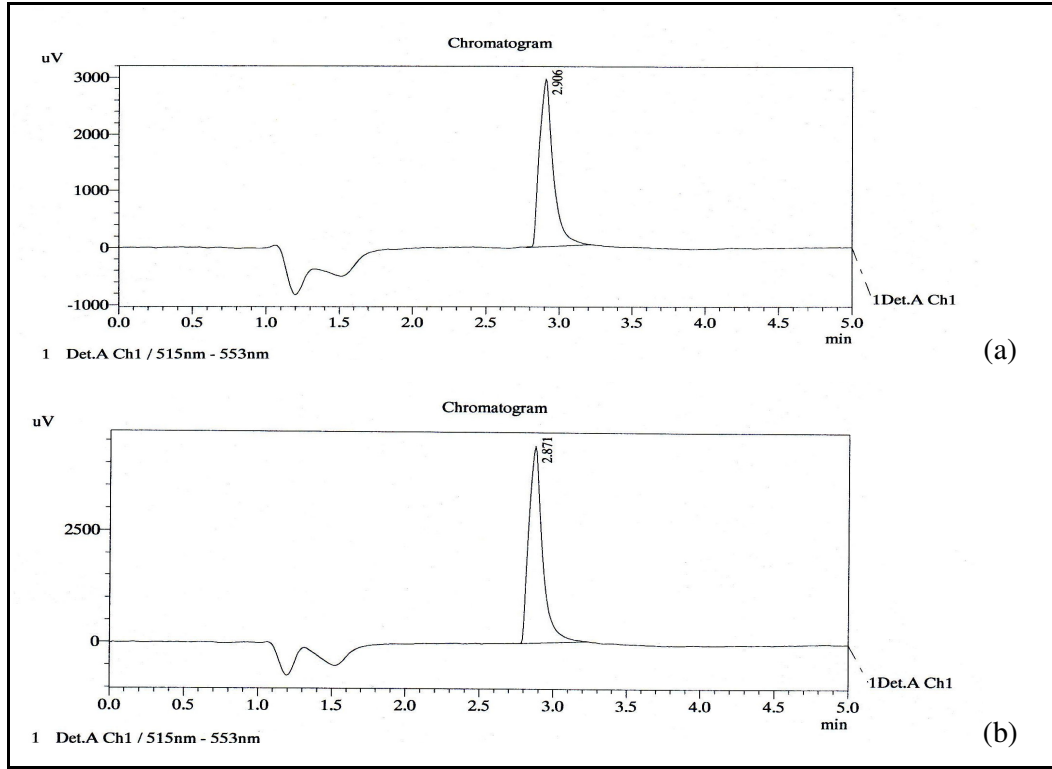
Oksidatif Streste Biyomoleküller	Kontrol ^a (n:30)	Hemodiyaliz			
		Diyabetik Nefropati		Non Diyabetik	
		Giriş ^b (n:30)	Çıkış ^c (n:30)	Giriş ^d (n:30)	Çıkış ^e (n:30)
Lipid hasarı göstergesi MDA (μmol/l)	0,89±0,24	2,00±0,49	2,49±0,56	0,98±0,42	2,18±0,89

a*b; p=0,001 / a*d; p=0,163
c*e; p=0,123 / Levene's test; 0,025
Grup içi; c-b*e-d; p=0,001
Gruplar arası; a*c-b; p= 0,001
a*e-d; p= 0,001

Diyabetik nefropatisi olan ve non-diyabetik hastaların hemodiyaliz girişleri ile kontrol grubunda yer alan bireylerin MDA değerleri istatistiksel olarak incelendiğinde, kontrol grubu ile diyabetik nefropatisi olan hasta grubu arasında istatistiksel olarak fark gözlenmiştir (p<0,05; p=0,001). Oluşan bu fark kontrol grubundaki bireylerin MDA değerlerinin diyabetik nefropatisi olan hasta grubunun hemodiyaliz giriş değerlerine göre oldukça düşük olmasından kaynaklanmaktadır. Ayrıca, kontrol grubu ile non-diyabetik hasta grubu arasında istatistiksel olarak fark

tespit edilmemiştir ($p>0,05$; $p=0,163$). Tüm gruplar açısından istatistiksel olarak en yüksek hasarı diyabetik nefropatisi olan hastalar göstermektedir.

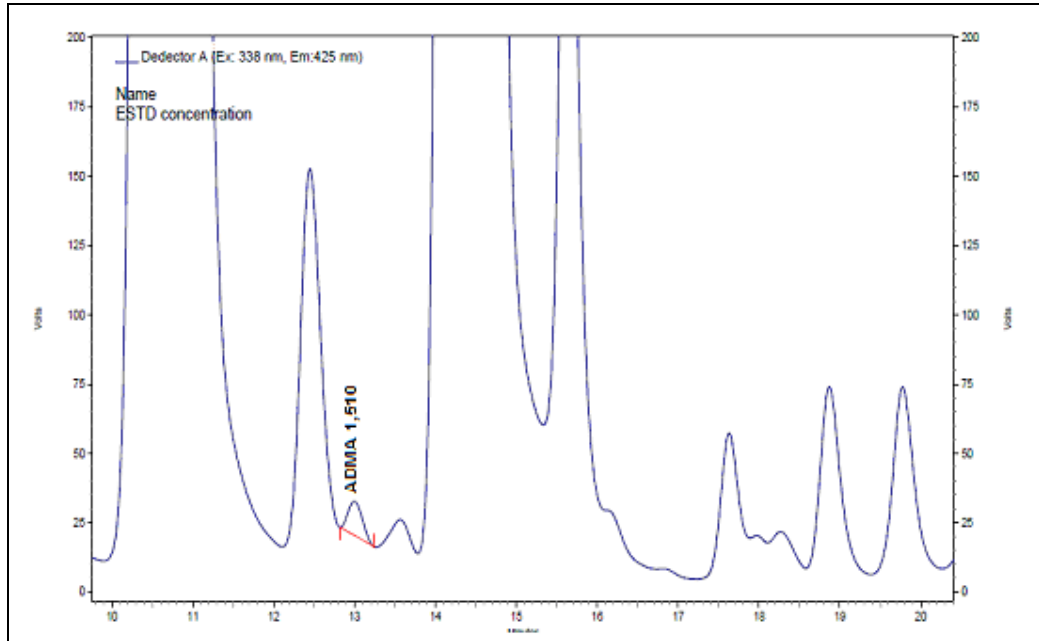
Diyabetik nefropatisi olan ve non-diyabetik hastaların hemodiyaliz çıkışlarında MDA değerlerine bakıldığında, gruplar arasında istatistiksel olarak fark gözlenmemiştir ($p>0,05$; $p=0,123$). Hasta gruplarında her bir grup için hemodiyaliz giriş ve çıkışlarında MDA değer farkları istatistiksel olarak T testi ile değerlendirildiğinde, gruplar arasında fark olduğu belirlenmiştir ($p<0,05$; $p=0,001$). Tüm gruplarda gruplar arası hemodiyaliz giriş ve çıkışlarında MDA değer farklarına bakıldığında ise kontrol grubu ile diyabetik nefropatisi olan hasta grubu arasında ve kontrol grubu ile non-diyabetik hasta grubu arasında istatistiksel olarak fark gözlenmiştir ($p<0,05$; $p=0,001$). Diyabetik nefropatisi olan bir hastaya ait MDA kromatogramları Şekil 4.3’de verilmiştir.



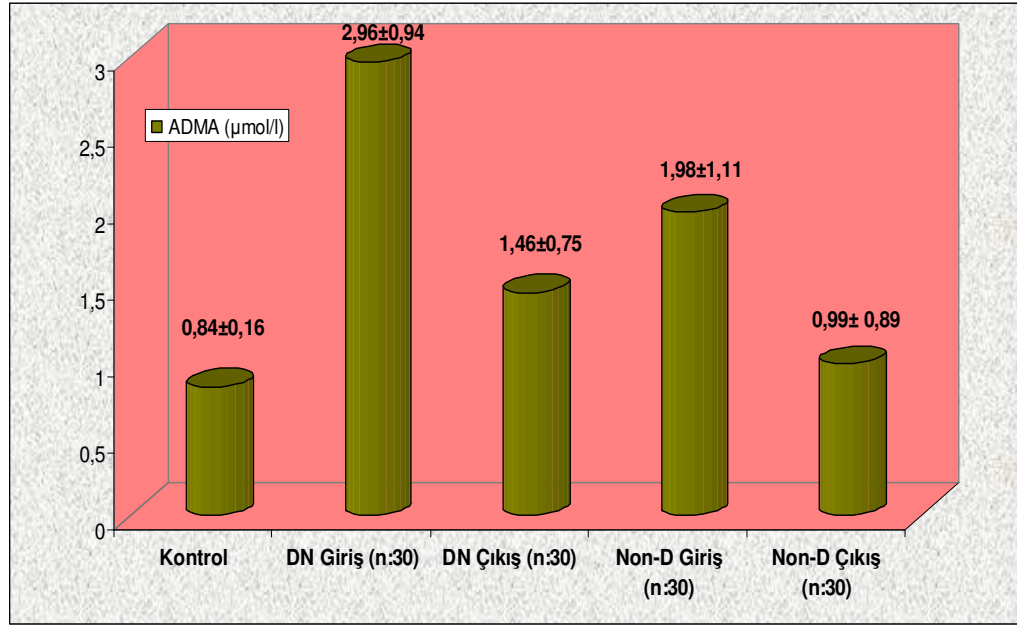
Şekil 4.3. Diyabetik nefropatisi olan bir hastanın hemodiyaliz giriş (a) ve çıkış (b) serum MDA kromatogram örnekleri.

Endotel hasarı göstergesi: ADMA;

Hem diyabetik nefropatisi olan hastaların hem de non-diyabetik hastaların ADMA sonuçları sağlıklı bireylerden oluşan kontrol grubu ($0,84 \pm 0,16 \mu\text{mol/l}$) ile kıyaslandığında, kontrol grubuna göre anlamlı ve belirgin şekilde yüksek bulunmuştur. Bir hastaya ait ADMA kromatogram örneği Şekil 4.4’de verilmiştir. Bununla birlikte, iki grupta da 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 gözlenmiştir (Şekil 4.5, Çizelge 4.7).



Şekil 4.4. Bir hastaya ait plazma ADMA kromatogramı. Bu örnekte ADMA konsantrasyonu $1,510 \mu\text{M}$ 'dır.



Şekil 4.5. Tüm hasta gruplarında ADMA değerleri (DN: Diyabetik nefropati, Non-D: Non diyabetik).

Çizelge 4.7. Tüm çalışma gruplarında ADMA seviyeleri

Oksidatif Streste Biyomoleküller	Kontrol ^a (n:30)	Hemodiyaliz			
		Diyabetik Nefropati		Non Diyabetik	
		Giriş ^b (n:30)	Çıkış ^c (n:30)	Giriş ^d (n:30)	Çıkış ^e (n:30)
Endotel hasarı göstergesi ADMA (μmol/l)	0,84±0,16	2,96±0,94	1,46 ±0,75	1,98 ±1,11	0,99±0,89

a*b*d; p=0,027

c*e; p=0,027 / Levene's test; 0,607

Grup içi; c-b*e-d; p=0,001

Gruplar arası; a*c-e; p= 0,001

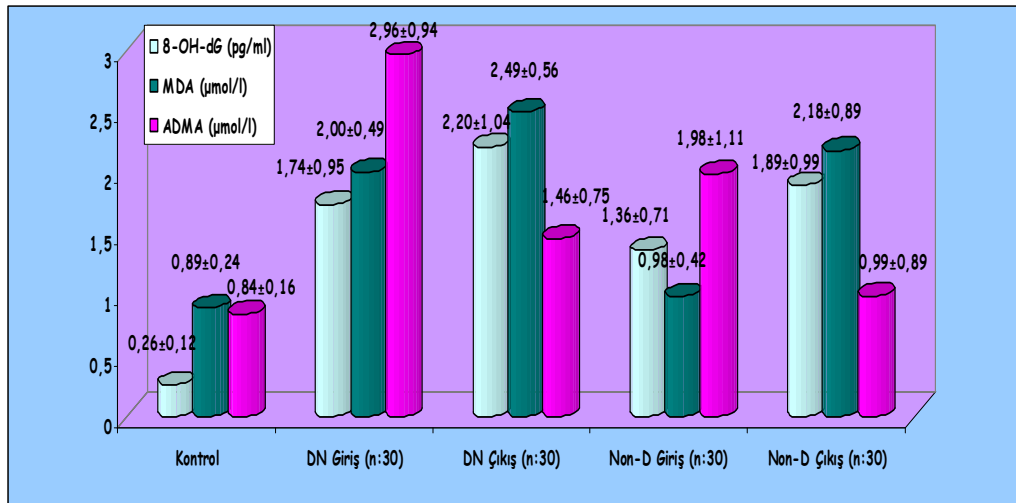
a*b-d; p= 0,001

Diyabetik nefropatisi olan ve non-diyabetik hastaların hemodiyaliz girişleri ile kontrol grubunda yer alan bireylerin ADMA değerleri istatistiksel olarak incelendiğinde, gruplar arasında istatistiksel olarak fark gözlenmiştir (p<0,05; p=0,027). Oluşan bu fark hasta gruplarındaki bireylerin ADMA değerlerinin kontrol grubunda yer alan bireylere göre yüksek olarak belirlenmesinden kaynaklanmaktadır.

Tüm gruplar açısından istatistiksel olarak en yüksek hasarı diyabetik nefropatisi olan hastalar göstermektedir.

Diyabetik nefropatisi olan ve non-diyabetik hastaların hemodiyaliz çıkışlarında ADMA değerleri istatistiksel olarak incelendiğinde, gruplar arasında istatistiksel olarak fark gözlenmiştir ($p<0,05$; $p=0,027$). Hasta gruplarında her bir grup için hemodiyaliz giriş ve çıkışlarında ADMA değer farkları istatistiksel olarak T testi ile değerlendirildiğinde, gruplar arasında fark olmadığı belirlenmiştir ($p>0,05$; $p=0,001$). Tüm gruplarda gruplar arası hemodiyaliz giriş ve çıkışlarında ADMA değer farklarına bakıldığında ise kontrol grubu ile diyabetik nefropatisi olan hasta grubu arasında ve kontrol grubu ile non-diyabetik hasta grubu arasında istatistiksel olarak fark gözlenmiştir ($p<0,05$; $p=0,001$).

Oksidatif hasara yol açan biyomoleküller birlikte değerlendirildiğinde, diyabetik nefropatisi olan ve non-diyabetik hasta gruplarında biyomoleküllerin kontrol grubuna kıyasla yükseldiği belirlenmiştir. Diyabetik nefropatili ve non-diyabetik hasta gruplarında hemodiyaliz sonrası 8-OH-dG ve MDA seviyelerinde artış meydana gelirken, ADMA seviyelerinde azalma tespit edilmiştir (Şekil 4.6).



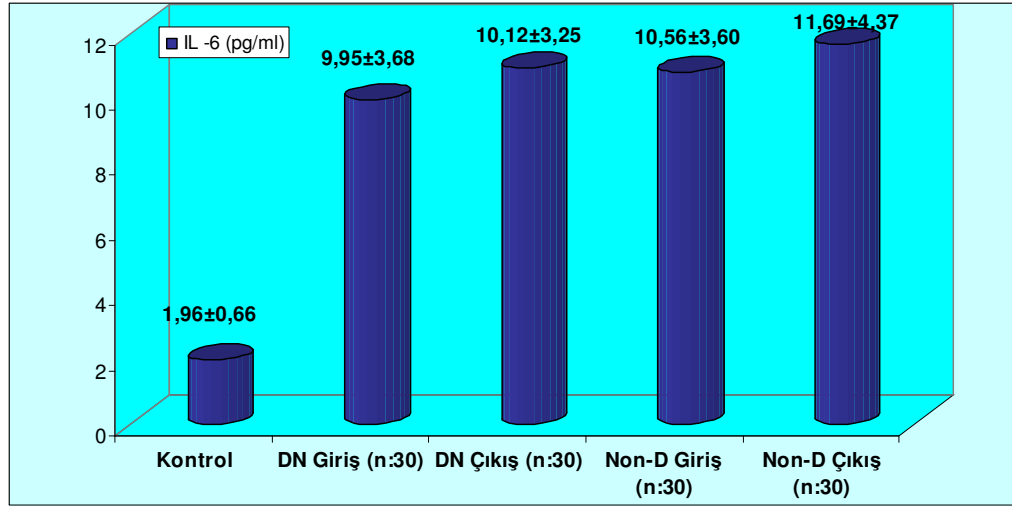
Şekil 4.6. Tüm çalışma gruplarında 8-OH-dG, MDA ve ADMA değerleri (DN: Diyabetik nefropati, Non-D: Non diyabetik).

4.2. Hücresel immünite belirteçlerinin değerlendirilmesi

Sitokinlerin belirlenmesi:

İnterlökin-6 (IL-6);

Çalışma verilerine göre, her iki diyaliz grubundan elde edilen IL-6 değerleri kontrol grubuna ($1,96 \pm 0,66$ pg/ml) göre yüksek bulunmuştur. İnflamasyon belirteci olan IL-6, hemodiyaliz sonrasında hemodiyaliz öncesine göre yüksek bulunmakla birlikte non-diyabetik hastalarda diyabetik nefropatisi olan hastalara göre daha yüksek değerlere çıktığı tespit edilmiştir (Şekil 4.7, Çizelge 4.8).



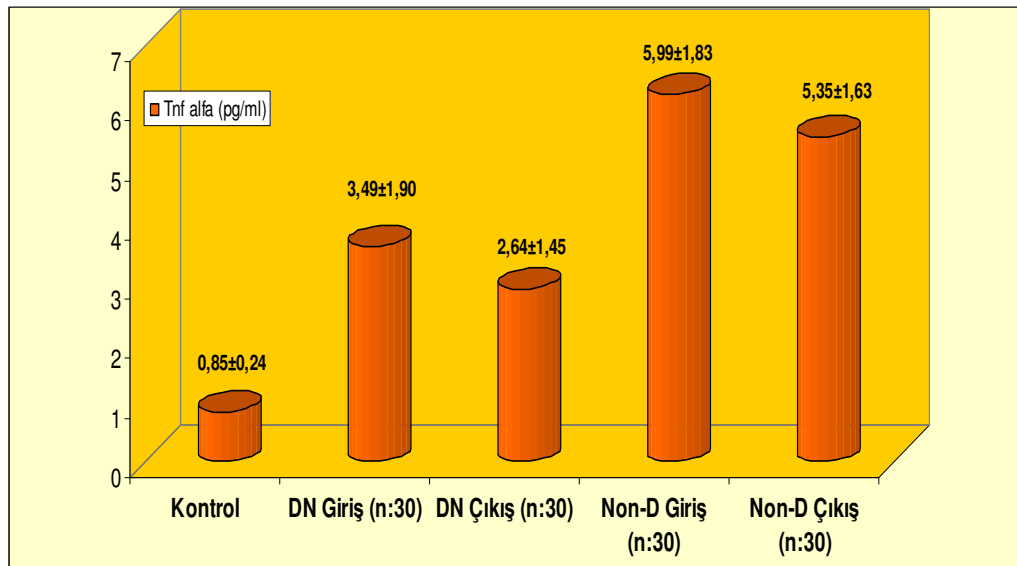
Şekil 4.7. Tüm hasta gruplarında IL-6 değerleri (DN: Diyabetik nefropati, Non-D: Non diyabetik).

Diyabetik nefropatisi olan ve non-diyabetik hastaların hemodiyaliz girişleri ile kontrol grubunda yer alan bireylerin IL-6 değerleri istatistiksel olarak incelendiğinde, gruplar arasında istatistiksel olarak fark gözlenmiştir ($p < 0,05$; $p = 0,001$). Oluşan bu fark kontrol grubundaki bireylerin IL-6 değerlerinin diğer gruplara göre oldukça düşük olmasından kaynaklanmaktadır (Çizelge 4.8).

Diyabetik nefropatisi olan ve non-diyabetik hastaların hemodiyaliz çıkışlarında IL-6 değerleri istatistiksel olarak incelendiğinde, gruplar arasında istatistiksel olarak fark gözlenmemiştir ($p>0,05$; $p=0,121$). Hasta gruplarında her bir grup için hemodiyaliz giriş ve çıkışlarında IL-6 değer farkları istatistiksel olarak T testi ile değerlendirildiğinde, gruplar arasında fark olmadığı belirlenmiştir ($p>0,05$; $p=0,343$). Tüm gruplarda gruplar arası hemodiyaliz giriş ve çıkışlarında IL-6 değer farklarına bakıldığında ise kontrol grubu ile diyabetik nefropatisi olan hasta grubu arasında ve kontrol grubu ile non-diyabetik hasta grubu arasında istatistiksel olarak fark gözlenmiştir ($p<0,05$; $p=0,001$) (Çizelge 4.8).

Tümör nekroz faktörü-alfa (TNF- α);

Sağlıklı bireylerden oluşturulan kontrol grubunda $0,85\pm0,24$ pg/ml olarak belirlenen TNF- α 'nın diyabetik nefropatisi olan hastalarda ve non-diyabetik hastalarda yükseldiği tespit edilmiştir. Ayrıca, her iki grupta da hemodiyaliz öncesi yüksek olan TNF- α seviyelerinin hemodiyaliz sonrasında azaldığı görülmüştür (Şekil 4.8, Çizelge 4.8).



Şekil 4.8. Tüm hasta gruplarında TNF- α değerleri (DN: Diyabetik nefropati, Non-D: Non diyabetik).

Çizelge 4.8. Tüm hasta gruplarında hücrel immünite belirteçlerinden sitokin seviyeleri.

Hücrel immünitenin belirteçlerinin	Kontrol ^a (n:30)	Hemodiyaliz			
		Diyabetik Nefropati		Non Diyabetik	
		Giriş ^b (n:30)	Çıkış ^c (n:30)	Giriş ^d (n:30)	Çıkış ^e (n:30)
Sitokinler					
IL-6 (pg/ml)	1,96±0,65	9,95±3,68	10,12±3,25	10,56±3,60	11,69±4,37
TNF-alfa (pg/ml)	0,85±0,24	3,49± 1,90	2,64±1,45	5,99±1,83	5,35±1,63

IL-6; a*b*d; p=0,001
c*e; p=0,121
Grup içi; c-b*e-d; p=0,343
Gruplar arası; a*c-e; p= 0,001
a*b-d; p= 0,001

TNF-α; a*b*d; p=0,001
c*e; p=0,001
Grup içi; c-b*e-d; p=0,657
Gruplar arası; a*c-e; p= 0,001
a*b-d; p= 0,001

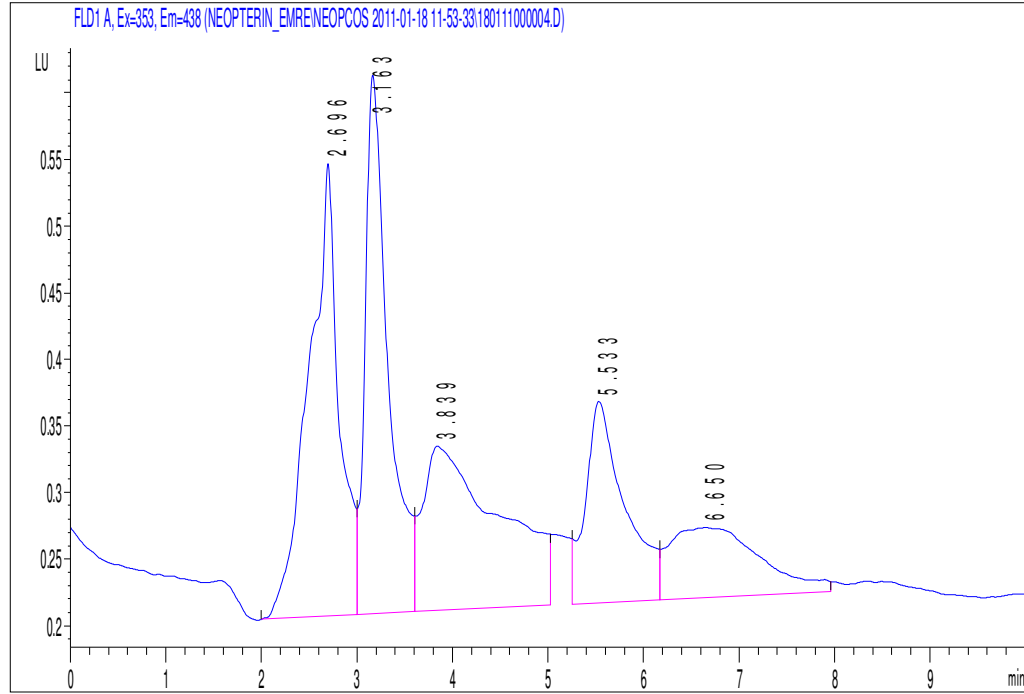
Diyabetik nefropatisi olan ve non-diyabetik hastaların hemodiyaliz girişleri ile kontrol grubunda yer alan bireylerin TNF-α değerleri istatistiksel olarak incelendiğinde, gruplar arasında istatistiksel olarak fark gözlenmiştir (p<0,05; p=0,001). Oluşan bu fark kontrol grubundaki bireylerin TNF-α değerlerinin diğer gruplara göre oldukça düşük olmasından kaynaklanmaktadır (Çizelge 4.8).

Diyabetik nefropatisi olan ve non-diyabetik hastaların hemodiyaliz çıkışlarında TNF-α değerleri istatistiksel olarak incelendiğinde, gruplar arasında istatistiksel olarak fark gözlenmiştir (p<0,05; p=0,001). Hasta gruplarında her bir grup için hemodiyaliz giriş ve çıkışlarında TNF-α değer farkları istatistiksel olarak T testi ile değerlendirildiğinde, gruplar arasında fark olmadığı belirlenmiştir (p>0,05; p=0,657). Tüm gruplarda gruplar arası hemodiyaliz giriş ve çıkışlarında TNF-α değer farklarına bakıldığında ise kontrol grubu ile diyabetik nefropatisi olan hasta grubu arasında ve kontrol grubu ile non-diyabetik hasta grubu arasında istatistiksel olarak fark gözlenmiştir (p<0,05; p=0,001) (Çizelge 4.8).

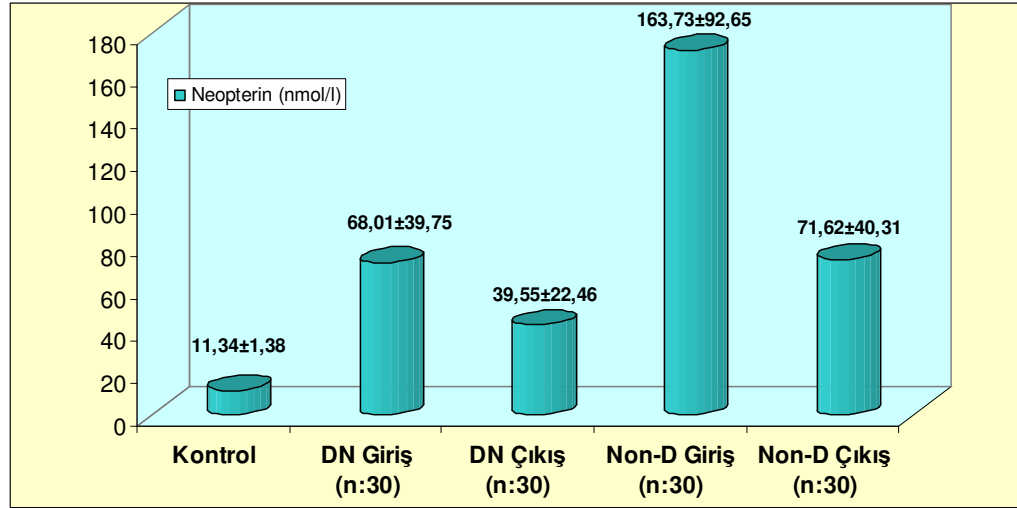
Neopterin:

Diyabetik nefropatisi olan hastalarda hemodiyaliz öncesi ortalama neopterin seviyeleri $68,01 \pm 39,75$ nmol/l düzeylerinde bulunurken, kontrol grubunda $11,34 \pm 1,38$ nmol/l düzeylerinde gözlemlendi. Bu hasta grubunda hemodiyaliz sonrası neopterinin ise $39,55 \pm 22,46$ nmol/l düzeylerine indiği tespit edildi.

Non-diyabetik hastalarda ise hemodiyaliz öncesi ortalama neopterin seviyeleri $163,73 \pm 92,65$ nmol/l düzeylerinde bulunurken, kontrol grubunda $11,34 \pm 1,38$ nmol/l düzeylerinde gözlemlendi. Bu hasta grubunda hemodiyaliz sonrası neopterinin ise $71,62 \pm 40,31$ nmol/l düzeylerine indiği tespit edildi (Şekil 4.10, Çizelge 4.9).



Şekil 4.9. Diyabetik nefropatisi olan bir hastaya ait neopterin pikleri.



Şekil 4.10. Tüm hasta gruplarında neopterin değerleri (DN: Diyabetik nefropati, Non-D: Non diyabetik).

Çizelge 4.9. Tüm hasta gruplarında hücrel immünite belirteçlerinden neopterin seviyeleri.

	Kontrol ^a (n:30)	Hemodiyaliz			
		Diyabetik Nefropati		Non Diyabetik	
		Giriş ^b (n:30)	Çıkış ^c (n:30)	Giriş ^d (n:30)	Çıkış ^e (n:30)
Neopterin (nmol/l)	11,34±1,38	68,01±39,75	39,55±22,46	163,73±92,65	71,62±40,31

a*b*d; p=0,001

c*e; p=0,001

Grup içi; c-b*e-d; p=0,001

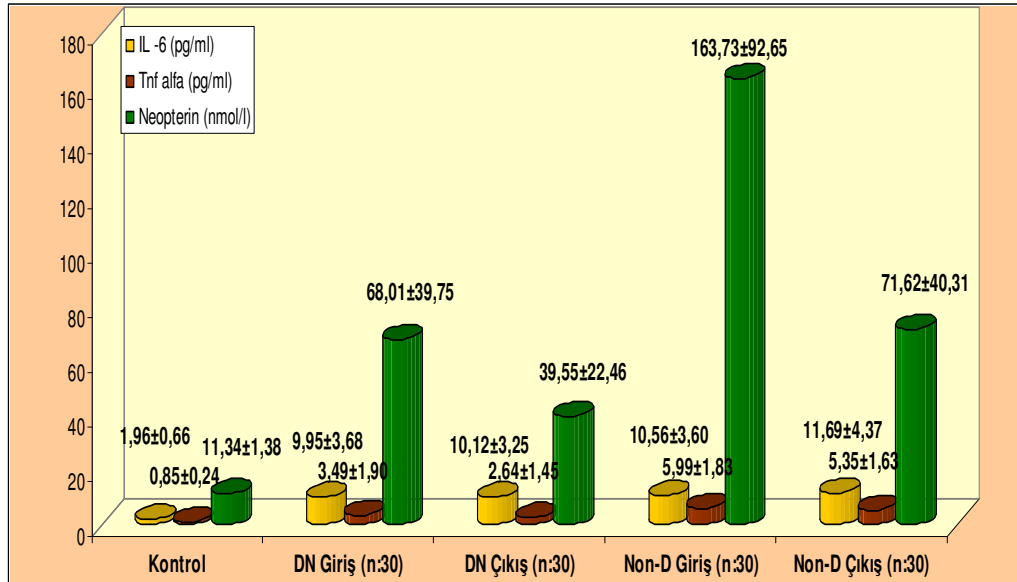
Gruplar arası; a*c-e; p= 0,001

a*b-d; p= 0,001

Diyabetik nefropatisi olan ve non-diyabetik hastaların hemodiyaliz girişleri ile kontrol grubunda yer alan bireylerin neopterin değerleri istatistiksel olarak incelendiğinde, gruplar arasında istatistiksel olarak fark gözlenmiştir ($p<0,05$; $p=0,001$). Oluşan bu fark kontrol grubundaki bireylerin neopterin değerlerinin diğer gruplara göre oldukça düşük olmasından kaynaklanmaktadır. Tüm gruplar açısından istatistiksel olarak non-diyabetik hastalarda hücrel immünite belirteçlerinin yüksek olduğu görülmektedir (Çizelge 4.9).

Diyabetik nefropatisi olan ve non-diyabetik hastaların hemodiyaliz çıkışlarında neopterin değerleri istatistiksel olarak incelendiğinde, gruplar arasında istatistiksel olarak fark gözlenmiştir ($p<0,05$; $p=0,001$). Hasta gruplarında her bir grup için hemodiyaliz giriş ve çıkışlarında neopterin değer farkları istatistiksel olarak T testi ile değerlendirildiğinde, gruplar arasında da fark olduğu belirlenmiştir ($p<0,05$; $p=0,001$). Tüm gruplarda gruplar arası hemodiyaliz giriş ve çıkışlarında neopterin değer farklarına bakıldığında ise kontrol grubu ile diyabetik nefropatisi olan hasta grubu arasında ve kontrol grubu ile non-diyabetik hasta grubu arasında istatistiksel olarak fark gözlenmiştir ($p<0,05$; $p=0,001$) (Çizelge 4.9).

Hücrel immünite belirteci olan IL-6, TNF- α ve neopterin birlikte değerlendirildiğinde, diyabetik nefropatisi olan ve non-diyabetik hasta gruplarında bu parametrelerin kontrol grubuna kıyasla yükseldiği belirlenmiştir. Diyabetik nefropatili ve non-diyabetik hasta gruplarında hemodiyaliz sonrası TNF- α ve neopterin seviyelerinde azalma meydana gelirken, IL-6 seviyelerinde artış tespit edilmiştir (Şekil 4.11).



Şekil 4.11. Tüm hasta gruplarında IL-6, TNF- α ve neopterin değerleri (DN: Diyabetik nefropati, Non-D: Non diyabetik).

Yüksek duyarlıklı C-reaktif protein (hsCRP);

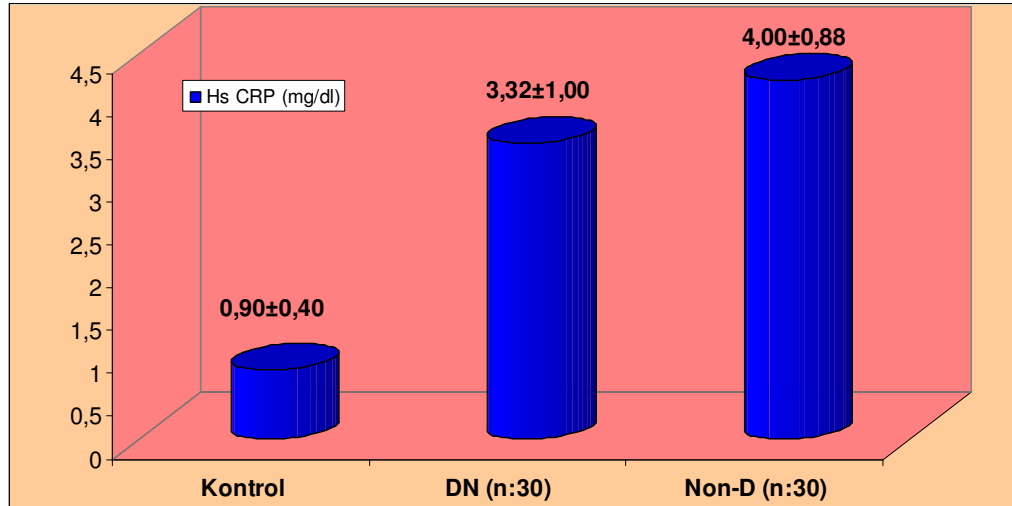
Kontrol grubunda $0,90 \pm 0,40$ mg/dl olarak belirlenen hsCRP'nin diyabetik nefropatisi olan hastalarda ve non-diyabetik hastalarda yükseldiği tespit edilmiştir. Ayrıca, her iki grup birbiri ile kıyaslandığında non-diyabetik hastalarda ($4,00 \pm 0,88$ mg/dl) hsCRP seviyesinin diyabetik nefropatisi olan hastalara ($3,32 \pm 1,00$ mg/dl) göre daha yüksek olduğu belirlenmiştir (Şekil 4.12, Çizelge 4.10).

Çizelge 4.10. Tüm hasta gruplarında hücresel immünite belirteçlerinden hsCRP seviyeleri.

	Kontrol ^a (n:30)	Hemodiyaliz	
		Diyabetik Nefropati ^b (n:30)	Non Diyabetik ^c (n:30)
Hs CRP (mg/dl)	$0,90 \pm 0,40$	$3,32 \pm 1,00$	$4,00 \pm 0,88$

a*b*c; p=0,001

Gruplar arası; b*d; p= 0,001



Şekil 4.12. Tüm hasta gruplarında hsCRP değerleri (DN: Diyabetik nefropati, Non-D: Non diyabetik).

Kontrol grubu ile diyabetik nefropatisi olan ve non-diyabetik hastaların hsCRP değerleri istatistiksel olarak incelendiğinde, gruplar arasında istatistiksel olarak fark

gözlenmiştir ($p<0,05$; $p=0,001$). Oluşan bu fark hsCRP değerlerinin hasta gruplarında yüksek olmasından kaynaklanmaktadır.

Hasta grupları arasında hsCRP değerleri incelendiğinde tüm hasta grupları arasında istatistiksel olarak fark gözlenmiştir ($p<0,05$; $p=0,001$).

5. TARTIŞMA

Çalışmamızda, KBY nedeniyle hemodiyaliz tedavisi uygulanan diyabetik nefropatili ve non-diyabetik hastalarda oksidatif stres ve hücrel immünite belirteçleri değerlendirilmiştir.

Kronik böbrek yetmezliğinde sıvı-elektrolit dengesinin ayarlanamaması, metabolik ve endokrin fonksiyonların yerine getirilememesi vücuttaki her sistemi etkileyerek bir dizi klinik sonuçlara yol açar. KBY birçok nedenle gelişebilir. DM, hipertansiyon ve glomerülonefrit bunlardan bazılarıdır [US Renal Data System, 2005]. KBY tedavisinde en sık kullanılan yöntem olan hemodiyaliz, tedavi edici etkisinin yanında çeşitli komplikasyonları da geliştirmektedir [Akgün, 2007]. Hemodiyaliz hem oksidatif stresi hem de hücrel inflamasyonu etkilemektedir.

Diyabette ROS'nin rolü 1980'li yıllardan beri geniş çapta tartışılan bir konu olmuştur. DM ve komplikasyonlarının ROS ile olan ilişkisini gösteren çalışmalarda, nonenzimatik glikasyon, enerji metabolizmasındaki değişikliklerden kaynaklanan metabolik stres, sorbitol yol aktivitesi, hipoksi ve iskemi-reperfüzyon sonucu oluşan doku hasarının serbest radikal üretimini arttırdığı ve antioksidan savunma sistemini değiştirdiği vurgulanmaktadır [Altan, 2006].

Oksidatif stres, oksidanlar ile antioksidanlar arasındaki dengenin oksidanlar lehine bozulması şeklinde tanımlanır. KBY hastalarında oksidatif stresin arttığı [Eliselt, 2001; Draı, 2001; Büyükbaş, 2007] ve antioksidan savunmasının azalması [Zachara, 2001; Dursun, 2002; Büyükbaş, 2007] çeşitli çalışmalarla gösterilmiştir. Ayrıca bazı çalışmalarda KBY hastalarında oksidatif stresin arttığı ve hemodiyaliz uygulamasının bu artışa katkı sağladığı da ortaya konuldu [Mimic-Oka, 1999]. Hemodiyaliz hastalarında bu dengenin bozulması sonucunda plazma lipid, protein ve karbonhidrat yapılarının oksidasyonu ile bir dizi patolojik olay ortaya çıkar. Bunlar nötrofil uyarımında artış, antioksidan sistemde zayıflama, endotel disfonksiyonu ve artmış protein modifikasyonu şeklinde sıralanabilir [Akgün, 2007]. Bu nedenle KBY ve oksidatif stres ile ilgili çalışmalar araştırmacıların dikkatini çekmektedir.

Oksidatif stresin kanser, DM, alzheimer, parkinson, down sendromu gibi önemli hastalıklara neden olduğu çeşitli çalışmalarda ortaya konulmuştur. Bu yüzden özellikle DNA'nın oksidatif zararının tanısı ve izlenmesi önemlidir. Son yıllarda oksidatif stresin belirlenmesi için işaretleyici olarak 8-OHdG kullanılmaktadır [Loft, 1992]. ROS'un artan üretimi diyabetik vasküler komplikasyonlara neden olabilir. Dandona adlı araştırmacı tarafından DM'li hastalarda yapılan bir çalışmada, hastalarda kontrol grubuna göre daha yüksek oksidatif DNA hasarı gözlenmiştir. Bunun diyabette aterogenezis ve hastalığın mikroanjiyopatik komplikasyonlarının artmasına katkıda bulunabileceği belirtilmiştir [Dandona, 1996]. Hinokio adlı araştırmacı ise, komplikasyonlu insuline bağımlı olmayan DM hastalarında, idrar ve lökosit 8-OHdG seviyesinin, komplikasyonsuz hastalardan daha yüksek olduğunu belirtmiştir. Hiperglisemi ile indüklenen artmış oksidatif stresin, diyabetik komplikasyonların oluşumunda rol oynadığını belirtmiştir [Hinokio, 1999]. Yapılan başka bir çalışmada 8-OHdG'in mikrovasküler komplikasyon gelişimine katkıda bulunabileceği ve diyabetik komplikasyonların önlenmesinde antioksidan tedavinin potansiyelinin araştırılması gerektiği belirtilmiştir [Chan, 2001]. Bizim çalışmamızda da, 8-OHdG'in seviyesi nefropatili ve non-diyabetik hastalarda incelenmiştir. Diyabetik nefropatili olan ve non-diyabetik hastaların hemodiyaliz girişleri ile kontrol grubunda yer alan bireylerin 8-OH-dG değerleri istatistiksel olarak incelendiğinde, gruplar arasında istatistiksel olarak fark gözlenmiştir. Oluşan bu fark hasta gruplarında yer alan bireylerin 8-OH-dG değerlerinin kontrol grubuna göre oldukça yüksek olmasından kaynaklanmaktadır. Diyabetin mikrokompikasyonlarından biri olan diyabetik nefropatili hastalarda 8-OHdG'in non-diyabetik hastalara göre daha yüksek olduğu belirlenmiştir. Aynı zamanda her iki grupta da diyaliz sonrasında 8-OHdG seviyesinde yükselme tespit edilmiştir. Elde edilen veriler bize mikrokompikasyonların DNA hasarında etkili olduğunu göstermektedir.

Oksidatif stresin diğer bir göstergesi olan MDA, lipid peroksidasyonunun bir ürünüdür. Serbest oksijen radikallerinin sebep olduğu oksidatif stres ve bunun biyokimyasal parametrelerinden biri olarak kabul edilen MDA düzeyinin belirlenmesi ile organizmada oluşabilecek oksidatif stres hasarı kısmen de olsa

belirlenebilmektedir. Çalışmamızda elde ettiğimiz MDA sonuçları hem diyabetik nefropati hem de non-diyabetik hasta gruplarında kontrol grubumuza göre önemli oranda yükselme belirlenmiştir. Ayrıca her iki grupta da hemodiyaliz sonrası MDA seviyelerinde hemodiyaliz öncesine göre bir yükselme tespit edilmiştir. Bizim bu bulgularımız diğer birçok araştırmacıların bulguları ile uyum içerisindedir [Kaya, 2000; Sen, 2004; Alhamdani, 2005; Silva, 2007]. Maher ve arkadaşları (1987), hemodiyalize başladıktan 30 dakika sonra lipid peroksidasyonunun arttığını göstermişlerdir. Bu artışın kompleman aktivasyonu ve heparin kullanımına bağlı serbest yağ asitlerinin artışına bağlı olabileceğini belirtmişlerdir. Westhuyzen ve arkadaşları (1995) da plazma MDA düzeyindeki artışın daha çok diyaliz işlemi ile ilgili olduğunu ileri sürmüşlerdir. Akgün ve arkadaşları ise (2007) yaptıkları çalışmada hemodiyaliz tedavisi uygulanan hastalarda MDA seviyesini kontrol grubuna göre yüksek olarak tespit etmişlerdir.

Diyabetes mellituslu hastalarda, diyabetik olmayanlara göre kardiyovasküler hastalık morbidite ve mortalite hızı artmıştır. Bu artış arteriyel hipertansiyon, dislipidemi, obezite, sigara içimi gibi klasik risk faktörleriyle kesin olarak açıklanamamıştır [Yenigün, 1995]. Bu durum araştırmacıları diyabete bağlı gelişen komplikasyonların oluşumunu engellemek için homosistein ve ADMA gibi yeni risk faktörlerini saptamaya yönelik prospektif çalışmaları yapmaya yönlendirmiştir. İnsan vücudunda sentezlenen ve böbrekler tarafından süzülen endotel hasar belirteci olan ADMA, NOS'ın endojen bir inhibitörüdür. Ancak böbreklerdeki işlev kaybı ADMA'nın vücutta birikmesine yol açmaktadır. Birçok çalışmada, böbrek yetmezliği olan hastalarda uygulanan hemodiyaliz yöntemi ile ADMA seviyesinde düşme gözlenmektedir. Ancak elde edilen düşme sağlıklı bireylerdeki seviyeye ulaşmamaktadır [Avcı, 2008]. Yaptığımız çalışmada, diğer çalışmalara benzer sonuçlar elde edilmiştir. Çalışmamızın verilerine göre, diyabetik nefropatisi olan ve non-diyabetik hastaların hemodiyaliz girişleri ile kontrol grubunda yer alan bireylerin ADMA değerleri istatistiksel olarak incelendiğinde, gruplar arasında istatistiksel olarak fark gözlenmiştir. Oluşan bu fark hasta gruplarındaki bireylerin ADMA değerlerinin kontrol grubunda yer alan bireylere göre yüksek olarak belirlenmesinden kaynaklanmaktadır. 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 edilememektedir. Bu sonuçlar d hiline, hemodiyaliz tedavisi gören bireylerde ADMA seviyesinin normal sınırın çok üzerinde olması NO sentezini gerçekleştiren NOS' inhibisyonu meydana getirecektir. Bu durum bize, azalan NO sentezine bağımlı olarak, arterlerdeki vasküler dokudaki düz kasların gevşememesiyle koroner arter hastalıklarının tetiklenebileceğini düşündürmektedir. Yapılan pek çok çalışma, endotel disfonksiyonunda artmış ADMA konsantrasyonunun, plazmadaki ROS'nin üretiminde artışla ilişkili olduğunu göstermiştir [Böger, 2000; Lin, 2002]. Ayrıca koroner ve periferik damar hastalıklarındaki endotel disfonksiyonunun artmış plazma ADMA konsantrasyonuna bağlı olduğu gösterilmiştir [Takiuchi, 2004]. Yaptığımız çalışmaya benzer şekilde, Vallance (1992) ve Anderstam (1997) tarafından yapılan farklı çalışmalarda da hemodiyaliz tedavisi gören hastalarda serum ADMA konsantrasyonunun, sağlıklı bireylere oranla hemodiyaliz öncesinde yaklaşık olarak % 40'lık bir artış gösterdiği belirlenmiştir. MacAllister ve arkadaşları (1996) tarafından yapılan bir çalışmada yine benzer sonuçlar gözlenmiş olup, ADMA seviyesinde hemodiyaliz öncesinde yaklaşık olarak % 20 gibi bir artış saptanmıştır. Kielstein (1999) ve Schmidt (1999) hemodiyaliz hastalarında ADMA konsantrasyonlarını HPLC cihazı ile belirlemişlerdir. Yaptıkları çalışmada, hemodiyaliz hastalarının serumlarındaki ADMA seviyesi, kontrol grubu serumlarındaki ADMA seviyesinin 4- 6 katı kadar yüksek olarak tespit edilmiştir. Bergamini (2004) ve Martens-Lobenhoffer (2004) hemodiyaliz tedavisi gören hastalarda, hemodiyaliz ve ADMA arasındaki ilişkinin belirlenmesi amacıyla yapılan çalışmada, ADMA seviyesi hemodiyaliz tedavisi gören hastalarda sağlıklı bireylere göre oldukça yüksek bulunmuştur. 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 yapılan 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 seyrine ve kişisel özelliklerine bağlı olabileceği düşünülmektedir.

Kronik böbrek yetmezliği hastalarında çeşitli nedenlerle immün bozukluklar gözlenmektedir. Özellikle hemodiyaliz hastalarında diyaliz esnasında kanın, diyaliz membranı ile teması akut inflamatuvar cevap oluşmasına neden olmaktadır [Akgün, 2007]. Mononükleer hücreler ve kompleman aktivasyonu sitokinleri de içeren çeşitli inflamatuvar medyatörler, ROS ve NO salınımına yol açarak hemostatik sistemleri etkileyerek akut ve kronik etkiler oluşturur. Hemodiyaliz tedavisinin kronik inflamasyona yol açtığını ve bu inflamasyonun diyaliz membranlarının proinflamatuvar sitokin oluşumuna neden olarak gerçekleştiğini ve aynı zamanda inflamasyon ile sitokin oluşumu arasında bir ilişkinin olduğunu gösteren pek çok çalışma mevcuttur [Pertosa, 2000; Horl, 2002; Akgün, 2007]. Bizim çalışmamızda da, hemodiyaliz tedavisi ile ortaya çıkan sitokin seviyelerindeki değişiklikleri incelemek amacıyla IL-6 ve TNF- α seviyelerine bakılmıştır. Kontrol grubu ile hemodiyaliz tedavisi alan gruplar kıyaslandığında, hemodiyaliz tedavisi alan her iki grupta da IL-6 ve TNF- α seviyelerinde artış tespit edilmiştir. Diyabetik nefropatisi olan ve non-diyabetik hastaların hemodiyaliz girişleri ile kontrol grubunda yer alan bireylerin IL-6 ve TNF- α değerleri istatistiksel olarak incelendiğinde, gruplar arasında istatistiksel olarak fark gözlenmiştir. Ayrıca diyabetik nefropatili ve non-diyabetik hastalar birbiri ile kıyaslandığında her iki sitokininde diyabetik nefropatili hastalarda daha düşük bir seviyede olduğu tespit edilmiştir. Bununla birlikte, diyabetik nefropatili ve non-diyabetik hastalarda hemodiyaliz öncesi ve sonrası kıyaslandığında ise, IL-6 seviyesi hem nefropatili hastalarda hem de non-diyabetik hastalarda hemodiyaliz sonrasında yükselme görülmüştür. Literatürlerde farklı diyalizör cinsleri ile diyaliz yapılan hastaların TNF- α seviyeleri kıyaslandığında çelişkili sonuçlar elde edilmektedir. Rostaing ve arkadaşları yaptıkları çalışmada, TNF- α ekspresyonunun, polisülfon kullanılan hastalarla sağlıklı gönüllülerde, karşılaştırılabilir düzeyde olduğunu, öte yandan kuprafon ve poliakronitritle kullanılan hastalarda ise %30 oranında arttığını göstermişlerdir [Rostaing, 1998]. Giovanni ve arkadaşları ise yaptıkları çalışmada, sentetik yüksek akımlı

membranlarla tedavi edilen diyaliz hastalarında, TNF- α 'nın yer aldığı sitokin üretiminde azalma olduğunu tespit etmişlerdir [Giovanni, 2000]. Bizim çalışmamızda da diyabetik nefropatili ve non-diyabetik hastalarda hemodiyaliz öncesi ve sonrası kıyaslandığında, TNF- α seviyesinde her iki grupta da hemodiyaliz sonrasında azalma belirlenmiştir. TNF- α seviyesindeki bu azalma kullanılan membran farkından kaynaklanmaktadır.

Birçok çalışmada, kronik hemodiyaliz hastalarında neopterin seviyeleri yüksek bulunmuştur. Bu durum bazı çalışmalarda böbrekten atılımının azalmasından çok bu hastalardaki tipik immün sistem bozukluğuna bağlanmıştır [Duch, 1984; Böger, 1997]. NP yaklaşık 20 yıldır çalışılmaktadır ve hücre aracılıklı immünitinin bir belirleyicisi olarak kabul edilmektedir. Ayrıca, son yıllarda yapılan çalışmalar, çeşitli klinik durumlarda vücut sıvılarında anormal NP konsantrasyonları olduğunu göstermiştir. Bunlar enfeksiyonlar, otoimmün hastalıklar, maligniteler, kalp ve böbrek yetmezlikleri, koroner arter hastalığı ve miyokard enfarktüsüdür [Fuchs, 1993; Airaghi, 2000]. Yaptığımız çalışmada elde ettiğimiz NP bulgularına göre, hemodiyaliz tedavisi gören bireylerin NP seviyeleri ve sağlıklı bireylerin NP seviyeleri kıyaslandığında, sağlıklı bireylerde 8- 12 nmol/L civarındaki seviye, böbrek yetmezliği belirlenen hastalarda 409 nmol/L seviyesine kadar çıkabilmektedir. Diyalizle birlikte düşürülen NP seviyeleri yine de sağlıklı bireylerin NP seviyelerinin birkaç katı kadar bir seviyede kalmaktadır. Bu sonuçlar bize diyalizin, NP üzerine yeteri kadar etkin olmadığını göstermektedir. Benzer şekilde yapılan bir çalışmada, hemodiyaliz uygulanan 47 kronik böbrek hastasında plazma NP düzeyleri 149 ± 4 nmol/L olarak saptanırken, hemodiyaliz uygulanmayan kronik böbrek hastalarında NP düzeyleri 32 ± 4 nmol/L olarak saptanmıştır [Batiuk, 1991]. Murr ve arkadaşları (2001) tarafından yapılan bir çalışmada, serum NP'nin anemi, kilo kaybı, malign tümörler ve kronik hastalıklarda immün savunma mekanizmasının aktivasyonu ile yakından ilişkili olduğunu ve aynı zamanda interferon ve tümör nekroz faktörü ile ilişkili olduğunu rapor etmişlerdir. Ayrıca 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 [Murr, 2001] Benzer bir çalışma Doğukan ve arkadaşları tarafından 2002 yılında yapılmış olup, bizim sonuçlarımıza paralel sonuçlar elde edilmiştir. Yapılan çalışmada, hemodiyaliz hastalarında NP seviyeleri kontrol grubuna göre daha yüksek ($53,9 \pm 17,8 - 12,3 \pm 3,8$ nmol/l; $p < 0,0001$) bulunmuştur. Hemodiyalizden sonra da elde edilen NP seviyesi kontrol grubuna göre yine yüksek olmakla birlikte ($p < 0,0001$) anlamlı bir düşme olduğunu ($53,9 \pm 17,8 - 40,0 \pm 15,6$ nmol/l, $p < 0,001$) gözlemlemişlerdir [Doğukan, 2002]. Witko-Sarsat ve arkadaşları tarafından kronik hemodiyaliz hastaları ile yapılan diğer bir çalışmadaki NP seviyeleri ise hemodiyaliz hastalarında $159 \pm 6,05$ nmol/L iken, sağlıklı kişilerde $7,5 \pm 3,5$ nmol/L olarak bulunmuştur. Bu sonuçlarla, 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 [Witko-Sarsat, 1996]. Hemodiyaliz uygulanan kronik böbrek hastalarında neopterin seviyelerinin hemodiyalizden sonra azalmakla birlikte normal düzeylerin üstünde seyrettiği gözlenmiştir. Bu durum hemodiyaliz hastalarında devamlı bir kronik inflamasyon olduğunu göstermektedir. Pecoits-Filho ve arkadaşları tarafından yapılan bir araştırmada da, NP seviyeleri böbrek fonksiyonlarında inflamasyon etkisi olan veya üremik oluşumu artan böbrek eliminasyonu zayıflayan ve glomerüler filtrasyon oranı düşük olan hastalarda önemli derecede yüksek bulunmuştur [Pecoits-Filho, 2003]. Bizim çalışmamızda da diyabetik nefropatisi olan ve non-diyabetik hastaların hemodiyaliz girişleri ile kontrol grubunda yer alan bireylerin neopterin değerleri istatistiksel olarak incelendiğinde, gruplar arasında istatistiksel olarak fark gözlenmiştir. Ayrıca elde edilen verilere göre, hem diyabetik nefropatili hem de non-diyabetik hastalarda diyaliz kullanılarak hastanın NP seviyelerinde düşme meydana getirilebilmektedir. Fakat diyaliz sonrasında ulaşılan değer sağlıklı insanların NP değerlerinden birkaç kat fazla olarak görülmektedir. Bu fark dikkate alındığında, her iki grupta da NP seviyeleri hemodiyaliz öncesi ve hemodiyaliz sonrası normalin üstündedir ve bu bulgular hemodiyaliz hastalarında kronik bir inflamasyon olduğunu desteklemektedir.

Yüksek duyarlıklı C-reaktif protein (hsCRP), inflamasyonun nonspesifik bir göstergesi olarak bilinmektedir. Aynı zamanda birçok hastalık birçok durumunda hsCRP düzeylerinde artış görülmektedir [Pepys, 1983]. Bizim çalışmamızda diyabetik nefropatisi olan ve non-diyabetik hastaların hemodiyaliz girişleri ile kontrol grubunda yer alan bireylerin hsCRP değerleri istatistiksel olarak incelendiğinde, gruplar arasında istatistiksel olarak fark gözlenmiştir. Oluşan bu fark hasta gruplarındaki bireylerin hsCRP değerlerinin kontrol grubuna göre oldukça yüksek olmasından kaynaklanmaktadır. Yapılan çeşitli çalışmalarda inflamasyon belirteçlerinden birisi olan CRP düzeylerinin DM hastalarında kardiyovasküler olay riski ile ilişkili olduğu gösterilmiştir [Schulze, 2004; Linnemann, 2006; Soinio, 2006]. Ayrıca Krzyzanowska ve arkadaşları ADMA'nın DM hastalarında yeni bir kardiyovasküler risk belirteci olduğunu ve bilinen risk faktörlerinden bağımsız olarak CRP'nin kardiyovasküler hastalığa yönelik tanısal değerini belirgin olarak artırdığını göstermişlerdir [Krzyzanowska, 2007].

6. SONUÇ

Çalışmamızda KBY nedeniyle tedavi edilen diyabetik nefropatisi olan ve non-diyabetik hastalarda oksidatif stres, endotel hasarı ve hücrel immünite belirteçleri değerlendirilmiştir.

Oksidatif hasara yol açan biyomoleküller incelendiğinde, KBY nedeniyle hemodiyaliz tedavisi uygulanan hastalarda DNA ve lipit hasarının sağlıklı bireylere göre oldukça yüksek olduğu belirlenmiştir. Ayrıca uygulanan hemodiyaliz tedavisi oluşan bu hasarları indirgeyememektedir. Benzer şekilde endotel hasar göstergesi olarak bilinen ADMA değerleri de sağlıklı bireylere göre çok daha yüksek olduğu belirlenmiştir. Ancak, hemodiyaliz tedavisinin bu hastalarda ADMA seviyesini indirdiği buna karşın, sağlıklı bireylerin değerlerine düşüremediği görülmüştür. Çalışmadan elde edilen veriler dikkate alındığında diyabetik nefropatisi olan hastalarda oksidatif stresin (DNA, lipit ve endotel hasarının) non-diyabetik hastalara göre çok daha yüksek olduğu tespit edilmiştir.

Kronik böbrek yetmezliği nedeniyle hemodiyaliz tedavisi uygulanan hastalarda hücrel immünite belirteçlerinin değerlendirildiği çalışmalarda ise sitokinler (IL-6 ve TNF- α), NP ve hsCRP incelenmiştir. Çalışılan tüm immünite belirteçlerinin sağlıklı bireylere göre oldukça yüksek olması bu hastalarda devamlı bir inflamasyon olduğunu göstermektedir. Ayrıca, tüm gruplar açısından istatistiksel olarak non-diyabetik hastalarda hücrel immünite belirteçlerinin diyabetik nefropatisi olan hastalara göre daha yüksek olduğu belirlenmiştir.

Sonuç olarak, KBY nedeniyle hemodiyaliz tedavisi uygulanan diyabetik nefropatili hastalarda oksidatif stresin non-diyabetik hastalar göre daha yüksek olduğu, buna karşın, hücrel inflamasyonun diyabetik nefropatili hastalarda non-diyabetik hastalara göre daha düşük olduğu tespit edilmiştir. Ayrıca yaptığımız bu çalışma ile KBY nedeniyle hemodiyaliz tedavisi uygulanan hem diyabetik nefropatili hem de non-diyabetik hastalarda diyaliz öncesi ve sonrası oksidatif stresin ve hücrel

immüitenin birlikte değeriendirilmesine olanak sağlanarak gelecekte yapılması planlanan çalışmalara da yön verebileceğı düşünölmektedir.

KAYNAKLAR

Abernethy, V.E., Lieberthal, W., “Acute renal failure in the critically ill patient”, *Crit. Care Clin.*, 18; 203-222 (2002).

Abu-Qare, A., Abou-Donia, M. “Increased 8-Hydroxy-2'-deoxyguanosine, a biomarker of oxidative DNA damage in rat urine following a single dermal dose of DEET (N, N-diethyl-*m*-toluamide), and permethrin, alone and in combination”, *Toxicology Letters*, 117; 151-160 (2000).

Adler, A.I., Stratton, I.M., Neil, H.A., Yudkin, J.S., Matthews, D.R., Cull, C.A., Wright, A.D., Turner, R.C., Holman, R.R., “Association of systolic blood pressure with macrovascular and microvascular complications of type 2 diabetes (UKPDS 36): prospective observational study”. *BMJ.*, 321; 412-419 (2000).

Agodoa, L., “United States Renal Data System (USRDS)”, *Nefrologia*, 20 (5): 13-6, (2000).

Airaghi, L., Garofalo, L., Cutuli, G.M., Delgado, R., Carlin, A., Demitri, M.T., Badalamenti, S., Graziani, G., Lipton, J.M., Catania, A., “Plasma concentrations of oc-melanocyte-stimulating hormone are elevated in patients on chronic haemodialysis”. *Nephrol. Dial. Transplant.*, 15(8); 1212-1216 (2000).

Akçiçek, F., Ok, E., Duman, S., Kürsad, S., Unsal, A., Alev, M., Atabay, G., Başçi, A. “Lipid-lowering effects of simvastatin and gemfibrozil in CAPD patients: a prospective cross-over study”, *Adv. Perit. Dial.*, 12; 261-265 (1996).

Akgül, E., “Tip II diabetes mellituslu hastalarda oksidan ve antioksidan mekanizmaların incelenmesi”, Uzmanlık Tezi, *Fırat Üniversitesi Tıp Fakültesi*, Elazığ, 10-15 (1996)

Akgül, E., İlhan, N., İlhan, N., Halifeoğlu, İ., “Tip II Diabetes mellitusta lipid peroksidasyonu ve eritrosit antioksidan enzim aktiviteleri” *Türk Biyokimya Dergisi*, 3; 28-33 (1999).

Akgün, H., Buğra, K., Ahmet, K., Köken, T. “*Hemodiyaliz hastalarının sitokin düzeyleri ve oksidatif stres ile ilişkisi*”, Türk nefroloji, dializ ve transplantasyon dergisi, 16(3), 129-134 (2007).

Akkuş, İ., “Serbest radikaller ve fizyopatolojik etkileri”, *Mimosa yayınları*, Konya, 80-87 (1995).

Akoğlu, E., Süleymanlar, G., “Kronik Böbrek Yetersizliği, Temel İç Hastalıkları”, *Güneş Kitapevi*, 769- 776 (1996).

Akpolat, T., Utaş, C., “Hemodiyaliz Hekimi El Kitabı”, *Anadolu Yayıncılık*, Kayseri, 15-26 (2001).

Akyol, A. “Diyabet ve Diyabetik Nefropati”, *Çınar Dergisi*, 20 (6); 28-29 (2000).

Albright, R.C., “Acute renal failure: a practical update”, *Mayo Clin. Proc.*, 76; 67-74 (2001).

Alhamdani, M.S.S., “Impairment of glutathione biosynthetic pathway in uraemia and dialysis”, *Nephrol. Dial. Transplant.*, 20; 124-128 (2005).

Al-Rashed, M. “Serum ve Ürin Neopterin Düzeylerinin HPLC’de Ölçülmesi”, Doktora Tezi, *Gülhane Askeri Tıp Akademisi Askeri Tıp Fakültesi*, Ankara, 21-46 (2001).

Altan, N., Dinçel, A., Koca, C., “Diabetes Mellitus ve Oksidatif stres” *Türk Biyokimya Dergisi*, 31 (2); 51-56 (2006).

Altındağ, Z.Z., Şahin, G., İnancı, F., Halisçelik, Z., “Urinary neopterin excretion and dihydropteridine reductase activity in rheumatid arthritis”, *Rheumatol. Int.*, 18; 107-111 (1998).

Altınparmak, M.R., Apaydın, S., “Diyabetik nefropati”. İn: Yenigün M, Altuntaş Y, editörler. Her yönüyle diabetes mellitus. 2inci baskı. *Nobel tıp kitabevi*, İstanbul, 337-402 (2001).

Altuntaş Y. “Diabetes mellitus’un tanımı, tanısı ve sınıflaması”. İn: YenigünM, Altuntaş Y, editörler. Her yönüyle diabetes mellitus. 2inci baskı. *Nobel tıp kitabevi*, İstanbul, 51-58 (2001).

American Diabetes Association, “Consensus Development Conference on the diagnosis of coronary heart disease in people with diabetes”, *Diabetes Care*, 21; 1553-1559 (1998).

American Diabetes Association, “Standards of medical care in diabetes—2007”, *Diabetes Care*, 32(1); 13-61 (2009).

Anderstam, B., Katzarski, K., Bergstrom, J. “Serum levels of NG,NGdimethyl- L- arginine, a potential endogenous nitric oxide inhibitor in dialysis patients”, *J. Am. Soc. Nephrol.*, 8: 1437–1442 (1997).

Arnett, SD., Osbourn, DM, Moore, KD, Vandaveer, SS., Lunte, CE. “Determination of 8-oxoguanine and 8-hydroxy-2'-deoxyguanosine in the rat cerebral cortex using microdialysis sampling and capillary electrophoresis with electrochemical detection”, *Journal of Chromatography* 827; 16-25 (2005).

Aşcı, A., “Hemodiyaliz Hastalarında Neopterin Düzeylerinin Toksikolojik Açıdan Değerlendirilmesi”, *Atatürk Üniversitesi Sağlık Bilimleri Enstitüsü*, Erzurum, 12-26 (2008).

Avcı, E., Coşkun, Ş., Çakır, E., Kurt, Y., Akgül E.Ö., Bilgi, C., “Relations Between Concentrations Of Asymmetric Dimethylarginine And Neopterin As Potential Risk Factors For Cardiovascular Diseases In Haemodialysis-Treated Patients”, *Ren. Fail.*, 30(8); 784-790 (2008).

Aziz, N., Nishanian, P., Taylor, J.M.G, 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, 843-848 (1999).

Başaran, N.A., “Diyabetik ve nondiyabetik böbrek yetmezliği olan hastalarda sistatin c düzeyleri”, Uzmanlık Tezi, *Sağlık Bakanlığı İstanbul Göztepe Eğitim ve Araştırma Hastanesi*, İstanbul, 42-66 (2008).

Batiuk, T.D., Kurz, S.B., Orszulak, J.K., “Coronary artery bypass operation in dialysis patients”, *Mayo Clin. Proc.*, 66; 45-53 (1991).

Beal, M.F., “Oxidatively modified proteins in aging and disease”, *Free Radic. Biol. Med.*, 32; 797-803 (2002).

Beckman, J.S., Koppenol, W.H., “Nitric oxide, superoxide and peroxynitrite: the good, the bad and the ugly”, *Am. J. Physiol.*, 271; 1424-37 (1996).

Bergamini, S., Vandelli, L., Bellei, E., Rota, C., Manfredini, P., Tomasi, A., Albertazzi, A., Iannone, A. “Relationship of asymmetric dimethylarginine to haemodialysis hypotension”, *Nitric Oxide.*, 11(3): 273-278 (2004).

Berlett, B.S., Stadtman, E.R., “Protein oxidation in aging, disease, and oxidative stress” *J. Biol. Chem.*, 272; 20313-20316 (1997).

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*. 109 (2008).

Brady, H.R., Singer, G.G., “Acute renal failure”. *Lancet*, 346; 1533–1540 (1995).

Bralley, A.J., Lord, R.S., David, R.M., Bongiovanni, B., “Asymmetric dimethylarginine: A modifiable risk factor for cardiovascular disease”, *Metamatrix clinical laboratory.*, 12; 21-25(2003).

Bristow, M.R., “Tumor necrosis factor-alpha and cardiomyopathy”. *Circulation*, 97; 1340-1341 (1998).

Borch-Johnsen, K., Kreiner, S.. “Proteinuria: value as predictor of cardiovascular mortality in insulin dependent diabetes mellitus”, *British Medical Journal*, 294; 1651–1654 (1987).

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).

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).

Böger, R.H., Sydow, K., Borlak, J., Thum, T., Lenzen, H., Schubert, B., Tsikas, D., Bode-Böger, S.M., “LDL cholesterol upregulates synthesis of asymmetrical dimethylarginine in human endothelial cells: involvement of S-adenosylmethionine-dependent methyltransferases”, *Circ. Res.*, 87; 99-105 (2000).

Bucala, R., Makita, Z., Koschinsky, T., Cerami A, Vlassara H. “Lipid advanced glycosylation: pathway for lipid oxidation in vivo”, *Proc. Natl. Acad. Sci.*, USA, 90; 6434-6438 (1993).

Burtis, C.A., Ashwood, E.R., “Tietz textbook of clinical chemistry”, Third edition. *W. B. Saunders Company*, Philadelphia, 56- 68, (1999).

Büyükbaş, S., İnal, A., Atalay, H., “Hemodiyaliz hastalarında oksidatif aktivitenin değerlendirilmesi”, *Tıp Araştırmaları Dergisi*, 5(3); 105-110 (2007).

Cakir, E., Ozcan, 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”, *The Journal of Clinical Endocrinology & Metabolism*, 90(3); 1651–1654 (2004).

Cakir, E., Akgul, OE., Aydin, I., Cayci, T., Kurt, YG., Onguru, O., Aydin, FN., Agilli, M., Yaman, H., Ersoz, N., Bilgic, S., Guven, A., Turker, T., Bilgi, C., Erbil, KM. “The association between neopterin and acetaminophen-induced nephrotoxicity”, *Ren. Fail.*, 32(6): 740-746 (2010).

Campisi, R., Czernin, J., Schröder, H., Sayre, J.W., Schelbert H.R., “L-arginine normalizes coronary vasomotion in long term smokers”, *Circulation*, 99; 491-497 (1999).

Caramori, M.L., Gross, J.L., Pecis, M., de Azevedo, M.J. “Glomerular filtration rate, urinary albumin excretion rate, and blood pressure changes in normoalbuminuric normotensive type 1 diabetic patients: an 8-year follow-up study”, *Diabetes Care*, 22; 1512-1516 (1999).

Cengiz, M., Cengiz, S., “Tip 2 diyabetli hastalarda C vitamini uygulamasının eritrosit glutatyon ve HbA1C düzeyleri üzerine etkisi”, *Cerrahpaşa Tıp Dergisi*, 31; 211-215 (2000).

Chan, S.S., Moon, B.S., Park, K.S., Park, S.J., Chung, M.H., Lee, H.Y., “Serum 8-hydroxy-guanine levels are increased in Diabetic patients”, *Diabetes Care*, 24(4); 733-737 (2001).

Chaturvedi, N., Bandinelli, S., Mangili, R., Penno, G., Rottiers, R.E., Fuller, J.H., “Microalbuminuria in type 1 diabetes: rates, risk factors and glycemic threshold”, *Kidney Int.*, 60; 219–227 (2001).

Chaturvedi, N., Fuller, J.H., Taskinen, M.R., “Differing associations of lipid and lipoprotein disturbances with the macrovascular and microvascular complications of type 1 diabetes”, *Diabetes Care*, 24; 2071–2077 (2001).

Cheesman, K.H., Slater, T.F., “An introduction to free radical biochemistry”, *Br. Med. Bull.*, 49; 481-493 (1993).

Chen, B.M., Xia, L.W., Zhao, R.Q. “Determination of N(G),N(G)-dimethylarginine in human plasma by high-performance liquid chromatography”, *J. Chromatogr. Biomed. Sci. Appl.*, 692 (2): 467-471 (1997).

Cooke, M.S., Evans, M.D., Dizdaroglu, M., Lunec, J., “Oxidative DNA damage: Mechanism, mutation and disease”, *Faseb J.*, 17(10); 1195- 214 (2003).

Cooke, J.P., “ADMA: its role in vascular disease”, *Vasc. Med.*, 10; 11-17 (2005).

Cooper, M.E., “Pathogenesis, prevention, and treatment of diabetic nephropathy”, *Lancet*, 352; 213-219 (1998).

Çil, E., “Diyabetik Nefropati’de Risk Faktörleri Yönetiminin Morbidite Üzerine Etkisi”, Uzmanlık Tezi, *İstanbul Okmeydanı Eğitim ve Araştırma Hastanesi*, İstanbul, 15-38 (2005).

Dalla, V.M., Mussap, M., Gallina, P., Bruseghin, M., Cernigoi, A.M., Saller, A., Plebani, M., Fioretto, P., “Acute-phase markers of inflammation and glomerular structure in patients with type 2 diabetes”, *J. Am. Soc. Nephrol.*, 16; 78–82 (2005).

Dandona, P., Thusu, K., Cook, S., Snyder, B., Makowski, J., Armstrong, D., Nicotera, T., “Oxidative damage to DNA in diabetes mellitus”, *Lancet*, 347; 444-445 (1996).

Daugirdas, J., Blake, P., Ing, T., “Diyaliz El Kitabı”, *Güneş Kitapevi*, 12-16 (2003).

Davidson, V.L., Sittman, D.B., “Biyokimya”, 1.Baskı, Güner G., *Nobel*, İstanbul, 18-22 (2000).

De Martinis, B.S., de Lourdes, P., Bianchi, M. "Methodology for urinary 8-hydroxy-2'-deoxyguanosine analysis by HPLC with electrochemical detection", *Pharmacol Res.*, 46 (2): 129-131 (2002).

Dipetrillo, K., Coutermarsh, B., Gesek, F.A., "Urinary tumor necrosis factor contributes to sodium retention and renal hypertrophy during diabetes", *Am. J. Physiol. Renal Physiol.*, 284; 113–121 (2003).

Dizdaroglu, M., Karakaya, A.E. "Advances in DNA damage and repair", *Kluwer Academic/Plenium Publishers*, Newyork. 67-87 (1999).

Doğukan, A., Akbulut, H.H., Bulut, V., "Kronik hemodiyaliz hastalarında neopterin seviyeleri", *Türk Nefroloji Diyaliz ve Transplantasyon Dergisi*, 11 (1); 18-21 (2002).

Daugirdas, J.T., "Second generation logarithmetic estimates of single pool volume Kt/V: an analysis of error", *J. Am. Soc. Nephrol.*, 4; 1205-1213 (1993).

Douglas, D., "Inflammatory Cytokines Tied to Risk of Type 2", *Diabetes*, 52; 812-817 (2003).

Drai, J., Bannier, E., Chazot, C., Hurot, J.M., Goedert, G., Jean, G., Charra, B., Laurent, G., Baltassat, P., Revol, A., "Oxidants and antioxidants in long-term haemodialysis patients", *Farmaco*, 56 (5-7); 463-465 (2001).

Duch, D.S., Bowers, S.W., Woolf, J.H., Nichol, C.A., "Biopterin Cofactor Biosynthesis: GTP Cyclohydrolase, Neopterin and Biopterin in Tissues and Body Fluids of Mamalian Species", *Life Sci.*, 35; 1895-1901 (1984).

Dursun, E., Özben, T., Süleymanlar, G., Dursun, B., Yakupoğlu, G., "Effect of hemodialysis on the oxidative stress and antioxidants", *Clinical Chemistry Lab. Med.*, 40 (10); 1009-1013 (2002).

Efe, B., "Diyabetik nefropati", *Galenos Aylık Sağlık Dergisi*, 1; 34-38 (1997).

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).

Eliselt, J., Racek, J., Trefil, L., Opatrny, K., "Effects of a vitamin E-modified dialysis membrane and vitamin C infusion on oxidative stress in hemodialysis patients", *Artif Organs*, 25(6); 430-436 (2001).

Endemann, D.H., and Schiffrin, E.L., "Endothelial Dysfunction", *J. Am. Soc. Nephrol.*, 15; 1983-1982 (2004).

England, B.K., Mitch, W.E., "Mechanisms of progression of renal insufficiency", In: Massery SG, Glasscock RJ, (eds), *Textbook of Nephrology*. Williams and Wilkins, Baltimore, 1261-1269 (1995).

Erek, E., Süleymanlar, G., Serdengeçti, K., "Türkiye' de Nefroloji, Diyaliz ve Transplantasyon, Registry", *Tayf Offset*, İstanbul, 32-46 (2001)

Erdoğan, G., "Diabetes Mellitusun tedavisi" 1.baskı, *Bilimsel tıp yayınevi*, Ankara, 12-18 (1997).

Fagot-Campagna, A., Pettitt, D.J., Engelgau, M.M., Burrows, N.R., Geiss, L.S., Valdez, R., Beckles, G.L., Saaddine, J., Gregg, E.W., Williamson, D.F., Narayan, K.M., "Type 2 diabetes among North American children and adolescents: An epidemiologic review and a public health perspective", *J. Pediatr.*, 136 (5); 664-672 (2000).

Fernández, I., Castellano, G., Domingo, M.J., Fuertes, A., Colina. F., Canga, F., de la Cruz, F.J., de la Cámara, A.G., Solís, J.A., "Influence of viral genotype and level of viremia on the severity of liver injury and the response to interferon therapy in Spanish patients with chronic C infection", *Scand. J. Gastroenterol.*, 32 (1); 70-6 (1997).

First, M.R., "Renal function", In Kaplan LA, Pesce AJ eds. Clinical Chemistry Theory, Analysis, Correlation. St. Louis, Missouri. *Mosby-Year Book*, 84-504 (1996).

Fliser, D., Kielstein, J.T., Haller, H., and Böger, S.M.B., "Asymetric dimethylarginine: A cardiovascular risk factor in renal disease?", *Kidney International.*, 63 (84); 37-40 (2003).

Finch, Z.F., Zimmet, P.Z., "Mortality from diabetes", *The Diabetes Annual/4 Amsterdam Elsevier*, 1-6 (1988).

Fioretto, P., Steffes, M.W., Sutherland, D.E.R., Goetz, F.C., Mauer, M., "Reversal of lesions of diabetic nephropathy after pancreas transplantation", *N. Engl. J. Med.*, 339; 69-75 (1998).

Fioretto, P., Vestra, M.D., Saller, A., Mauer, M., "Renal structure in type 2 diabetic patients with microalbuminuria", 5th ed. Norwell, In: Mogensen CE (ed). The Kidney and Hypertension in Diabetes Mellitus, *Kluwer Academic Publishers*, 225-236 (2000).

Frank, R.N., "Diabetic retinopathy", *N. Engl. J Med.*, 350(1); 48-58 (2004).

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).

Gall, M.A., Hougaard, P., Borch-Johnsen, K., Parving, H.H., "Risk factors for development of incipient and overt diabetic nephropathy in patients with non-insulin dependent diabetes mellitus: prospective, observational study", **BMJ**, 314; 783-788 (1997).

Germadnig, D., Pilger, A., Rüdiger, HW. "Assay for the determination of urinary 8-Hydroxy-2'-deoxyguanosine by high-performance liquid chromatography with electrochemical detection", **Journal of Chromatography**, 689; 399-403 (1997).

Giovanni, P., Guiseppe, G., Loreto, G., "Clinical revelance of cytokine production in hemodialysis", **Kidney Int.**, 58 (76); 104-111 (2000).

Godai, K., Uemasu, J., Kawasaki, H., "Clinical significance of serum neopterins in patients with chronic renal disease", **Clinical Nephrology**, 36; 141- 146 (1991).

Gokal, R., Hutchison, A.J., "Peritoneal Dialysis, Primer on Kidney Diseases", 4th ed. Greenberg A (ed). **Elsevier Saunders**. Philadelphia, 477-488 (2005).

Grüngreiff, K., Reinhold, D., Ansorge, S., "Serum concentrations of sIL-2R, IL- 6, TGF- β 1, neopterin and zinc in cronic hepatitis C patients treated with interferon-alpha", **Cytokine**, 11; 1076-1080 (1999).

Gürbüz, E., Kologlu S., "Endokrinoloji Temel ve Klinik" 2. baskı, **MN Medikal&Nobel**, Ankara, 729-748 (2005).

Ha, H., Hwang, IA., Park, JH., Lee, HB. "Role of reactive oxygen species in the pathogenesis of diabetic nephropathy", **Diabetes Res. Clin. Pract.**, 13(1); 42-45 (2008).

Hak, A.E., Stehouwer, C.D., Bots, M.L., Polderman, K.H., Schalkwijk, C.G., Westendorp, I.C., Hofman, A., Witteman, J.C., "Associations of C-reactive protein with measures of obesity, insulin resistance and subclinical atherosclerosis in healthy, middle-aged women", **Arterioscler. Thromb. Vasc. Biol.**, 19(8); 1986-1991 (1999).

Hakim, R.M., "Clinical implications of hemodialysis membrane biocompatibility", **Kidney Int.**, 44; 484-494 (1993).

Halifeoğlu, İ., Karataş, F., Çolak, R., Canatan, H., Telo, S. "Tip 2 Diyabetik Hastalarda Tedavi Öncesi ve Tedavi Sonrası Oksidan ve Antioksidan Durum", **Fırat Tıp Dergisi**, 10(3); 117-122 (2005).

Hamerlinck, F.F.V., "Neopterin: a review", **Exp. Dermatol.**, 8; 167-176 (1999).

Hinokio, Y., Suziki, S., Chiba, M., Hirai, M., Toyota, T., "Oxidative DNA damage in diabetes mellitus: its association with diabetic complications", **Diabetologia**, 42(8); 995-998 (1999).

- Hirano, T., "The biology of interleukin-6", *Chem. Immunol*, 51; 153-180 (1992).
- Hishida, A., "Diagnosis and treatment of kidney failure", *Nippon Naika Gakkai Zasshi*, 91; 127-31 (2002).
- Horl, W.H., Riegel, W., "Cardiac depressant factors in renal disease", *Circulation*, 87(5); 77-82 (1993).
- 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).
- Hörl, W.H. "ACE inhibitors in hemodialysis patients: does survival improve?", *Am. J. Kidney Dis.*, 40(5): 1100-1102 (2002).
- Huysal, K., "Tip II Diyabetlilerde eritrosit glutatyon redüktaz, glutatyon peroksidaz, süperoksit dismutaz, katalaz aktiviteleri, hemoglobin glukozilasyonu ve lipid peroksidasyonunun incelenmesi", Uzmanlık Tezi, *Atatürk Üniversitesi*, Erzurum, 16-32 (1999).
- İliçin, G., Biberoğlu, K., Süleymanlar, G., Ünal, S., "Temel İç Hastalıkları", 2.Cilt, *Güneş Kitabevi*, Ankara, 2279-2331 (2003).
- Ito, A., Tsao, P.S., Adimoolam, S., Kimoto, M., Ogawa, T., Cooke, J.P., "Novel mechanism for endothelial dysfunction. Dysregulation of dimethylarginine dimethylaminohydrolase", *Circulation*, 99; 3092-3095 (1999).
- Jacobi, J., Tsao, P.S., "Asymmetrical Dimethylarginine in Renal Disease: Limits of Variation or Variation Limits?" *Am. J. Nephrol.*, 28; 224-237 (2008).
- Jawa, A., Kcomt, J., Fonseca, V.A., "Diabetic nephropathy and retinopathy", *Med. Clin. North Am.* 88(4): 1001-1036 (2004).
- John, C., Pickup, A., Gary, D., Chusney, S., Stephen, M., "Plasma interleukin-6, tumour necrosis factor α and blood cytokine production in type 2", *Diabetes*, 67; 291-300 (2000).
- Joshi, R., Travert, F., "Intensive blood glucose control and vascular outcomes in patients with type 2 diabetes", *N. Engl. J. Med.*, 358; 2560-2572 (2008).
- Kaya, H., Polat, F., Odabaş, A.R., Çetinkaya, R., Kiki, Ş., "Kronik hemodiyaliz hastalarında lipid peroksidasyonu", *Türk Nefroloji Diyaliz ve Transplantasyon Dergisi*, 2: 90-94 (2000).
- Keaney, J.F., Jr, Vita, J.A., "Atherosclerosis, oxidative stress, and antioxidant protection in endothelium-derived relaxing factor action", *Prog. Cardiovasc. Dis.*, 38(2); 129-154 (1995).

Kılınç, A., Kılınç, K., “Nitrik Oksit Biyolojik Fonksiyonları ve Toksik Etkileri”, *Palme Yayıncılık*, Ankara, 12-16 (2003).

Kielstein, JT., Boger, RH., Bode-Boger, SM., Schaffer, J., Barbey, M., Koch, KM., Frolinck, JC. “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).

King, H., Rewers, M., WHO Diabetes Reportinggroup, “Global estimates forprevalence of diabetes mellitus and impaired glucose tolerance in adults”, *Diabetes care*, 16; 157-177 (1993).

Kochner, E.M., “Diabetic retinopatı”, *BMJ.*, 307; 1195-1199 (1993).

Krolewski, A.S., Neg, D.P., Canani, L.H., Warram, J.H., “Genetics of diabetic nephropathy: how far are we from finding susceptibility genes?” *Adv. Nephrol. Necker. Hosp.* 31; 295-315 (2001).

Krzyzanowska, K., Mittermayer, F., Wolzt, M., Scherthaner, G., “Asymmetric dimethylarginine predicts cardiovascular events in patients with type 2 diabetes”, *Diabetes Care*, 30; 1834-1839 (2007).

Kurt, M., Atmaca, A., Gürlek, A., “Diyabetik nefropati”, *Hacettepe Tıp Dergisi*, 35; 12-17 (2004).

Kutlu, Ç., “Diyabetik Nefropatısı Olan Hastalarda Proteinüri Seviyeleri ile Karotis İntima Media Kalınlıkları Arasındaki İlişkinin İncelenmesi”, Uzmanlık Tezi. *Haseki Eğitim ve Araştırma Hastanesi*, İstanbul, 24-33 (2007).

Langenstroer, P., Pieper, G.M., “Regulation of spontaneous EDRF rebase in diabetic rat aorta by oxygen free radical”, *Am. J. Physiol.*, 263; 257-265 (1992).

Llach, F., Bover, J., “Renal osteodystrophy, The Kidney”, 5. edition, Brenner, B.M., (ed), *W.B. Saunders Company*, Philadephia, 2187-2274 (1996).

Levy, J., Morgan, J., Brown, E. “Son dönem böbrek yetmezliğinin sebepleri”. In: Uslan I., Oxford Diyaliz el kitabı, *Nobel tıp kitapevi* , 6-8 (2002).

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).

Lin, K.Y., Ito, A., Asagami, T., Tsao PS, Adimoolam S, Kimoto M, Tsuji H, Reaven GM, Cooke JP., “Impaired nitric oxide synhase pathway in diabetes mellitus: role of asymmetric dimethylarginine and dimethylarginine dimethylaminohydrolase”, *Circulation*, 106; 987-992 (2002).

Linnemann, B., Woigt, W., Nobel, W., Janka, H.U., "C-reactive protein is a strong independent predictor of death in type 2 diabetes: association with multiple facets of the metabolic syndrome", *Exp. Clin. Endocrinol. Diabetes.*, 114; 127-134 (2006).

Lipsky, B.A., Berendt, A.R., Deery, H.G., Embil, J.M., Joseph, W.S., Karchmer, A.W., "Diagnosis and treatment of diabetic foot infections", *Clin. Infect. Dis.*, 39 (7); 885-910 (2004).

Loft, S., Vistisen, K., Ewertz, M., Tjønneland, A., Overvad, K., Poulsen, H.E., "Oxidative DNA damage estimated by 8-hydroxydeoxyguanosine excretion in humans: influence of smoking, gender and body mass index", *Carcinogenesis*, 13; 2241-2247 (1992).

Loon, N.R., "Diabetic kidney disease: preventing dialysis and transplantation", *Clinical Diabetes*, 21; 55-62 (2003).

Lurbe, E., Redon, J., Kesani, A., Pascual, J.M., Tacon, J., Alvarez, V., Battle, D., "Increase in nocturnal blood pressure and progression to microalbuminuria in type 1 diabetes", *N. Engl. J. Med.*, 347; 795-797 (2002).

MacAllister, R.J., Whitley, G.S.T., Vallance, P. "Effects of guanidino and uraemic compounds on nitric oxide pathways", *Kidney Int.*, 45: 737-742 (1994).

Maher, E.R., Wickens, D.G., Griffin, J.F., Kyle, P., Curtis, J.R., Dormandy, T.L., "Increased free-radical activity during haemodialysis?" *Nephrol. Dial. Transplant*, 2; 169-171 (1987).

Manes, G., Spada, O.A., Rabitti, P.G., Feola, B., Misso, S., Minerva, A., Uomo, G. "Neopterin serum levels in pancreatic adenocarcinoma", *Int. J. Pancreatol.*, 25(1): 31-37 (1999).

Marletta, M.A., "Nitric oxide synthase structure and mechanism", *The J. Biol. Chem.*, 268 (17); 12231-12234 (1993).

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).

Masella, R., Benedetto, R.D., Vari, R., Filesi, C., Giovannini, C., "Novel mechanisms of natural antioxidant compounds in biological systems: involvement of glutathione and glutathione-related enzymes" *Nutr. J. Biochem.*, 16; 577-586 (2005).

Milstien, S., Katusic, Z., "Oxidation of tetrahydrobiopterin by peroxynitrite: Implications for vascular endothelial function", *Biochem. Biophys. Res. Commun.*, 263; 681-684 (1999).

Mimic-Oka, J., Simic, T., Djukanovic, L., Reljic, Z., Davicevic, Z., "Alteration in plasma antioxidant capacity in various degrees of chronic renal failure", *Clin. Nephrol.*, 51(4); 233-241 (1999).

Mogensen, C.E., Christensen, C.K., Vittinghus, E., "The stages in diabetic renal disease. With emphasis on the stage of incipient diabetic nephropathy", *Diabetes*, 32 (2); 64-78 (1983).

Mokabberi, R., Ravakhah, K., "Emphysematous urinary tract infections: diagnosis, treatment and survival (case review series)", *Am. J. Med. Sci.*, 333(2); 111-116 (2007).

Moncada, S., Palmer, R.M.J., Higgs, E.A., "Biosynthesis of nitric oxide from L-arginin: A pathway for the regulation of cell function and communication", *Biochem. Pharmacol.*, 38; 1709-1715 (1989).

Moncada, S., Higgs, A., "The L-Arginine-Nitric Oxide Pathway", *N. Engl. J. Med.*, 329; 2002-2011 (1993).

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).

Muller, M.M., Curtius, H.C., Herold, M., Huber, C.H., "Neopterin in Clinical Practica", *Clin. Chem. Acta.*, 201; 1-16 (1991).

Murr, G., Neurauter, G., Wirleitner, B., Fuchs, D., "Neopterin to predict prognosis of infection and neoplasia", *International Eurogin-east conference*, Vilnius, 171-172 (2001).

Murr, C., Widner, B., Wirleitner, B., Fuchs, D., "Neopterin as a marker for immune system activation", *Curr. Drug Metabol.*, 3; 175-87 (2002).

Nichol, C.A., Smith, G.K., Duch, D.S., "Biosynthesis and Metabolism of Tetrahydrobiopterin and Molybdopterin", *Ann. Rev. Biach.*, 54; 729-764 (1985).

Niki, E., Yoshida, Y., Saito, Y., Noguchi, N., "Lipid peroxidation: Mechanisms, inhibition, and biological effects", *Biochem. Biophys. Res. Commun.*, 338; 668-676 (2005).

Oda, K., Arai, T., Nagase, M., "Increased serum and urinary neopterin in nephrotic syndrome indicate cell-mediated immune dysfunction", *Am. J. Kidney Dis.*, 34; 611-617 (1999).

Onat, A., Yıldırım, B., Ceyhan, K., "Halkımızda diyabet ve glukoz intoleransı: koroner mortalite ve morbiditeye prospektif etkisi, prevalansında artma", *Türk Kardiyol. Dern. Arş. V.*, 5; 29-32 (2001).

Ortiz, A., Gonzalez-Cuadrado, S., Bustos, C., “Tumor necrosis factor as a mediator of glomerular damage”, *J. Nephrol.*, 8; 27–34 (1995).

Ozkan, M., Dweik, R., “Nitric Oxide and Airway Reactivity”, *Clin. Pulm. Med.*, 8; 199-206 (2001).

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; 348-352 (1989).

Park, K.S., Kim, J.H., Kim, M.S., Kim, J.M., Kim, S.K., Choi, J.Y., Chung, M.H., “Effects of insulin and antioxidant on plasma 8-Hydroxyguanine and tissue 8-Hydroxydeoxyguanosine in streptozotocin-induced diabetic rats”, *Diabetes*, 50; 2837-2841 (2001).

Parlak, E., Çobanoğlu, M., Tekçe, M., Sargın, H., Koç, Y., Yayla, A., “Prediyaliz dönemi ve hemodiyalize alınan kronik böbrek yetmezliği olgularında plazma tümör nekrozis faktör-alfa (TNF- α) düzeyleri”, *Kartal Eğitim ve Araştırma hastanesi Tıp Dergisi*, Cilt XIII; 1 (2002).

Parving, H.H., Tarnow, L., Rossing, P., “Genetics of diabetic nephropathy”, *J. Am. Soc. Nephrol.*, 7; 2509-2517 (1996a).

Parving, H.H., Ostorby, R., Anderson, P.W., Hsuoh, W.A., “Diabetic nephropathy”, 5th ed., In: Brenner BM (ed). The Kidney. *WB Saunders Company*, Philadelphia, 1864-1892 (1996b)

Patel, A., MacMahon, S., Chalmers, J., Neal, B., Billot, L., Woodward, M., Marre, M., Cooper, M., Glasziou, P., Grobbee, D., Hamet, P., Harrap, S., Heler, S., Liu, L., Mancia, G., Mogensen, C.E., Pan, C., Poulter, N., Rodgers, A., Williams, B., Bompoint, S., de Galan, B.E., Joshi, R., Travert, F., “Intensive blood glucose control and vascular outcomes in patients with type 2 diabetes”, *N. Engl. J. Med.*, 358 (24) ; 2560-2572 (2008).

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; 1212-1218 (2003).

Pepys, M.B., Baltz, M.C., “Acute phase proteins with special reference to C-reactive protein and related proteins (pentaxins) and serum amyloid A protein”, *Adv. Immunol.* 34; 141-212 (1983).

- Pepys, M.B., "The acute phase response and C-Reactive Protein", Weatherall, D.J., 3rd edition, Oxford textbook of medicine, *Oxford University press*, 1527-1533 (1995).
- Pertosa, G., Grandaliano, G., Gesualdo, L., Schena, FP. "Clinical relevance of cytokine production in hemodialysis", *Kidney Int Suppl.*, 76; 104-111 (2000).
- Pfeifer, M., Schumer, M.P., "Clinical trials of diabetic neuropathy", *Diabetes*, 44; 1355-1360 (1995).
- Pickup, J.C., Williams, G., "Chronic complication of diabetes", *Blackwell scientific Publication*, 45-98 (1994).
- Pickup, JC., Chusney, GD., Thomas, SM., Burt, D. "Plasma interleukin-6, tumour necrosis factor alpha and blood cytokine production in type 2 diabetes", *Life Sci.* 8; 67(3): 291-300 (2000).
- Putzki, H., Aschern, F., Henkel, E., "Neopterin – a Tumor Marker in Colorectal Carcinoma?", *Dis. Colon. Rectum.*, 30; 879–883 (1987).
- Ravid, M., Brosh, D., Ravid-Safran, D., Levy, Z., Rachmani, R., "Main risk factors for nephropathy in type 2 diabetes mellitus are plasma cholesterol levels, mean blood pressure, and hyperglycemia", *Arch. Intern. Med.*, 158; 998-1004 (1998).
- Rice-Evans, C.A., Diplock, A.T., "Current status of antioxidant therapy", *Free Radic. Biol. Med.*, 15; 77-96 (1993).
- Ronco, C., La Greca, G., "Vitamin E bonded membrane, a further step in dialysis optimization", *Contrib. Nephrol.* 127; 1-31 (1999).
- Rostaing, L., Peres, C., Tkaczuk, J., "Intracytoplasmic expression of IL-2, IL-6, INF- and TNF- in monocytes and Tlympocytes in CHPD", *Am. J. Nephrol.*, 20 (1); 18-26 (1998).
- Royall, J.A., Berkow, R.L., Beckman, J.S., Cunningham, M.K., Matalon, S., Freeman, B.A., "Tumor necrosis factor and interleukin 1 increase vascular endothelial permeability", *Am. J. Physiol.*, 257; 339–334 (1989).
- Rubanyi, G.M., Vanhoutte, P.M., "Superoxide anions and hyperoxia inactivate endothelium-derived relaxing factor", *Am. J. Physiol.*, 250; 822-827 (1986).
- Rupp, RA., Becker, PB. "Gene regulation by histone H1: new links to DNA methylation", *Cell.*, 123(7); 1178-1179 (2005).
- Samcovw, E., Marhol, P., Opekar, F., Langmaier, J. "Determination of urinary 8-hydroxy-2'-deoxyguanosine in obese patients by HPLC with electrochemical detection", *Analytica. Chimica. Acta.*, 516; 107-110 (2004).

Samreen, R. "Diabetes mellitus", *Scientific Research and Essay.*, 4(5); 367-373 (2009).

Sancar, A., Lindsey-Boltz, L.A., Unsal-Kaçmaz, K., Linn, S. "Molecular mechanisms of mammalian DNA repair and the DNA damage checkpoints", *Annu. Rev. Biochem.*, 73; 39-85 (2004).

Satman, I., Yılmaz, M.T., TURDEP group, "Population-based study of diabetes and risk characteristics in Turkey: Results of the Turkish diabetes epidemiology study (TURDEP)", *Diabetes Care*, 25; 1551-1556 (2002).

Satman, I., Dinççağ, N., Yılmaz, M.T., Şengül, A.M., Yıllar, G., Salman, S., Salman, F., Tütüncü, Y., Gedik, S., Karşıdağ, K., Karadeniz, Ş., Taşyürek, A., Sav, H., "Northern Cyprus: Another high prevalence area of diabetes and impaired glucose tolerance in the Mediterranean", *Diabetologia*, 40 (1); 723-725 (1997).

Schrier, R.W., "Manual of nephrology", Tercüme Süleymanlar G. Nefroloji El Kitabı, Ankara, *Günes Kitabevi*, 133-167 (2000).

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).

Schulze, M.B., Rimm, E.B., Li, T., Rifai, N., Stampfer, M.J., Hu, F.B., "C-reactive protein and incident cardiovascular events among men with diabetes", *Diabetes Care*, 27; 889-894 (2004).

Schumacher, M., Halwachs, G., Tatzber, F., Fruhwald FM, Zweiker R, Watzinger N., "Increased neopterin in patients with chronic and acute coronary syndromes", *J. Am. Coll. Cardiol.*, 30; 703-707 (1997).

Sen, S., Davies, N.A., Mookerjee, R.P., Cheshire, L.M., Hodges, S.J., Williams, R., Jalan, R., "Pathophysiological Effects of Albumin Dialysis in Acute-on-Chronic Liver Failure: A Randomized Controlled Study", *Liver Transplantation*, 10 (9); 1109-1119 (2004).

Senatorski, G., Paczec, L., Kropiewnicka, E., Bartłomiejczyk, I., "Cytokines in noninvasive diagnostics of diabetic nephropathy progression", *Pol. Mercuriusz Lek.*, 13(1); 28-32 (2002).

Shacter, E., "Quantification and significance of protein oxidation in biological samples", *Drug Metab. Rev.*, 32; 307-326 (2000).

Shaw, J., Zimmet, P., "Epidemiology of type 2 diabetes. an increasing problem, also in dialysis units". In: Mogensen CE editor. Diabetic nephropathy in type 2 diabetes. *London: Science Press*, 21- 30 (2002).

Shuman, CR., "Diabetes mellitus: Definition, Clasification and Diagosis". In: Galowa JA, Patwin JH, Shuman CR, eds. Diabetes Mellitus. Ninth Edition, *Eli Lilly and Company*, 36-44 (1998).

Sies, H., "Oxidants and antioxidants", *Exp. Physiol.*, 82; 291-295 (1997).

Silva da, A., Rocha, J.B.T., Morsch, A.L.B., Zanin, R.F., Kaizer, R., Maldonado, P.A., Arantes, L.C., Silva, L.A., Morsch, V.M., Schetinger, M.R.C., "Oxidative stress and δ -ALA-D activity in chronic renal failure patients", *Biomedicine and Pharmacotherapy*, 61; 180-185 (2007).

Soinio, M., Marniemi, J., Laakso, M., Lehto, S., Ronnema, T., "High-sensitivity Creactive protein and coronary heart disease mortality in patients with type 2 diabetes: a 7-year follow-up study", *Diabetes Care*, 29; 329-333 (2006).

Stadtman, E.R., Levine, R.L., "Free radical-mediated oxidation of free amino acids and amino acid residues in proteins", *Amino Acids*, 25; 207-218 (2003).

Stenvinkel, P., Axelsson, J., "ADMA levels correlate with proteinuria, secondary amyloidosis, and endothelial dysfunction", *J. Am. Soc. Nephrol.*, 19 (2); 388-395 (2008).

Szmitko, P.E., Wang, C.H., Weisel, R.D., Jeffries, G.A., Anderson, T.J., Verma, S., "Biomarkers of vascular disease linking inflammation to endothelial activation", *Circulation*, 108; 2041-2048 (2003).

Şekeroğlu, M.R., Şahin, H., Dülger, H., Algün, E., "The effect of dietary treatment on erythrocyte lipid peroxidation, superoxide dismutase, glutathione peroxidase, and serum lipid peroxidation in patients with type 2 diabetes mellitus", *Clin. Biochem.*, 33; 669-674 (2000).

Şentürkler, S., Dizdaroğlu, M., "The effect of experimental conditions on the levels of oxidatively modified bases in DNA as measured by GC/MS: How many modified bases are involved? Purification or not?", *Free Radic. Biol. & Med.* 27; 3 370-380 (1990).

Takiuchi, S., Fujii, H., Kamide, K., Horio, T., Nakatani, S., Hiuge, A., Rakugi, H., Ogihara, T., Kawano, Y., "Plasma asymmetric dimethylarginine and coronary and peripheral endothelial dysfunction in hypertensive patients", *Am. J. Hypertens.*, 17 (9); 802-808 (2004).

Teoule, R., "Radiation-induced DNA damage and its repair", *Int. J. Rad. Biol.*, 51; 573-589 (1987).

Torremocha, F., Hadjadj, S., Carrie, F., Rosenberg, T., Herpin, D., Marechaud, R., "Prediction of major coronary events by coronary risk profile and silent myocardial

ischemia: prospective follow-up study of primary prevention in 72 diabetic patients”, *Diabetes Metab.*, 27 (1); 49-57 (2001).

Tracy, R.P., “Inflammation markers and coronary heart disease”, *Current Opinion in Lipidology*, 10; 435-441 (1999).

Tugrul, A., “Diyabetik Nefropati”, *Trakya Üniversitesi Tıp Fakültesi Dergisi* 19 (2); 113-121 (2002).

Merkezden Gelen Bilgiler, *Türk Nefroloji Derneği*, 4-12 (2003).

Registry of The Nephrology, Dialysis And Transplantation in Turkey, *Türk Nefroloji Derneği*, 6-10 (2004).

Türkiyede Nefroloji-Diyaliz ve Transplantasyon, *Türk Nefroloji Derneği*, 12-28 (2003).

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).

“U.S. Renal Data System”, USRDS 2005 Annual Data Report (<http://www.usrds.org/>) (2007).

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).

Vallance, P., Leiper, J. “Cardiovascular biology of the asymmetric dimethylarginine: dimethylarginine dimethylaminohydrolase pathway”, *Arterioscler. Thromb. Vasc. Biol.*, 24; 1023-1030 (2004).

Vendrell, J., Broch, M., Fernandez-Real, J.M., Gutierrez, C., Simon, I., Megia, A., Gallart, L., Ricart, W., Ricart, C., “Tumour necrosis factor receptors (TNFRs) in Type 2 diabetes. Analysis of soluble plasma fractions and genetic variations of TNFR2 gene in a case-control study”, *Diabet. Med.* 22; 387–392 (2005).

Visser, M., Bouter, M., McQuillan, G.M., et al. “Elevated C-reactive protein levels in overweight and obese adults”, *JAMA*, 282; 2131-2135 (1999).

Vora, J.P., Dolben, J., Dean, J.D., Thomas, D., Williams, J.D., Owens, D.R., Peters, J.R., “Renal hemodynamics in newly presenting non-insulin dependent diabetes mellitus”, *Kidney Int.*, 41; 829-835 (1992).

Watcher, H., Fuchs, D., Hausen, A., Reibnegger, G., Werner, E.R., “Neopterin as marker for activation of cellular immunity, immunologic basis and clinical application”, *Adv. Clin. Chem.*, 27; 81-141 (1989).

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).

Wahbi, N., Dalton, R.N., Turner, C., Denton, M., Abbs, I., Swaminathan, R., "Dimethylarginines in chronic renal failure". *Journal of Clin. Pathol.*, 54; 470-473 (2001).

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", *Atherosclerosis*, 184; 383-388 (2006).

Weiss, G., Willeit, J., Kiechl, S., et al. "Increased concentrations of neopterin in carotid atherosclerosis". *Atherosclerosis*, 106; 263-271 (1994).

Wells, B.G., Schwinghammer, T.L., Malone, P.M., Koleser, J.M., Rotschafer, J.C., Dipiro, J.T., "Diabetic nephropathy" *Pharmacotherapy principles & practise*, 501-511 (2007).

Westhuyzen, J., Adams, C.E., Fleming, S.J. "Evidence for oxidative stress during in vitro dialysis", *Nephron*, 70(1): 49-54 (1995).

Wheeler, D.C., "Ischaemic heart disease after renal transplantation: how to assess and minimize the risk", *Nephrol. Dial. Transplant.*, 14; 1075-1077 (1999).

Wilcken, D.E., Sim, A.S., Wang, J., Wang, X.L., "Asymmetric dimethyl arginine (ADMA) in vascular, renal and hepatic disease and the regulatory role of L-arginine on its metabolism", *Mol. Genet. Metab.*, 91; 309-317 (2007).

William, L., Henrich, M.D., "Principles And Practice Of Dialysis", 2th Edt., *Wolter Kluwer Company*, Philadelphia, London, Tokyo, 180-234 (1999).

Williams, M.E., Stanton, R.C., "Management of diabetic kidney disease", In: Kahn CR, Weir GC, King GL, Jacobson AM, Moses AC, Smith RJ, editors. *Joslin's diabetes mellitus*. 14th Ed. Boston: *Lippincott William & Wilkins*, 925-950 (2005).

Wiwanitkit, Viroj. "Diabetic nephropathy without hyperglycemia", *Diabetes and Metabolic Syndrome: Clinical Research and Reviews*, 3 (2); 118-119 (2009).

Witko-Sarsat V, Friedlander M, Capeillere-Blandin C, et al. Advanced oxidation protein products as a novel marker of oxidative stress in uremia. *Kidney Int.*, 161 (5): 1304-1313 (1996).

World Health Organization (WHO). "Diabetes Mellitus". Erisim: <http://www.who.int/mediacentre/factsheets/fs312/en/index> (2011).

Yenigun, M., "Diabetes Mellitusun ge komplikasyonları. Her Yönuyle Diyabetes Mellitus", *Nobel tıp kitabevi*, 546-584 (1995).

Yılmaz, M.I., Sönmez, A., Sağlam, M., Qureshi, A.R., Carrero, J.J., Çağlar, K., Eyileten, T., Cakir, E., Oğuz, Y., Vural, A., Yenicesu, M., Lindholm, B.,

Yin, B., Whyatt, R.M., Perera, F.P., Randall, M.C., Cooper, T.B., Santella, R.M. "Determination of 8-hydroxydeoxyguanosine by an immunoaffinity chromatography-monoclonal antibody-based ELISA", *Free Radical Biology and Medicine*, 18 (6); 1023-1032 (1995).

Yokuş, B., Çakır, D., "Biomarker of InVivo Oxidative DNA Damage; 8-Hydroxy-2'-Deoxyguanosine", *T. Klin. J. Med. Sci.*, 22; 535-543 (2002).

Yoshikawa, T., Toyokuni, S., Yamamoto, Y., Naito, Y., "Oxidative DNA damage: Mechanisms of product formation and repair by base-excision pathway", Free Radicals In Chemistry Biology And Medicine. London U.K., *Oica International Limited*, 58-76 (2000).

Young, I.S., Woodside, J.V., "Antioxidants in health and disease", *J. Clin. Pathol.*, 54; 176-186 (2001).

Zachara, B.A., Adamowicz, A., Trafikowska, U., Trafikowska, A., Manitius, J., Nartowicz, E., "Selenium and glutathione levels, and glutathione peroxidase activities in blood components of uremic patients on hemodialysis supplemented with selenium and treated with erythropoietin", *J. Trace Elem. Med. Biol.*, 15(4); 201-208 (2001).

Zeher, A.M., Schachinger, V., Minners, J., "Long term cigarette smoking impairs endothelium dependent coronary arterial vasodilator function". *Circulation.*, 92; 1094-1100 (1995).

Zeimet, A.G., Widschwendter, M., Knabbe, C., et al. "Ascitic interleukin-12 is an independent prognostic factor in ovarian cancer", *J. Clin. Oncol.*, 16; 1861-1868 (1998).

Zoccali, C., "The endothelium as a target in renal disease", *J. Nephrol.*, 20 (12); 39-44 (2007).

ÖZGEÇMİŞ

Kişisel Bilgiler

Soyadı, Adı : AVCI, Emre
Uyruğu : T.C.
Doğum tarihi ve yeri : ANKARA
Medeni hali : Evli
Telefon : 0(312) 341 79 64
e-mail : avci.emre@yahoo.com

Eğitim

Derece	Eğitim Birimi	Mezuniyet tarihi
Yüksek Lisans (Tezli)	Gazi Üniversitesi/ Fen Bilimleri Enstitüsü	2008
Yüksek Lisans (Tezsiz)	Gazi Üniversitesi/ Eğitim Bilimleri Enstitüsü	2007
Lisans	Gazi Üniversitesi/ Biyoloji Bölümü	2005
Lise	Ankara Cumhuriyet Lisesi	2001

Yabancı Dil

İngilizce