

**T.C.
HİTİT ÜNİVERSİTESİ
FEN BİLİMLERİ ENSTİTÜSÜ**

**HEPATİT B VE C TANISI ALMIŞ KRONİK BÖBREK
YETMEZLİĞİ NEDENİYLE HEMODİYALİZ TEDAVİSİ
UYGULANAN HASTALARDA 3-NITROTOZİN,
TWEAK VE HSP70 SEVİYELERİNİN
DEĞERLENDİRİLMESİ**

Merve GELDİ

**YÜKSEK LİSANS TEZİ
BİYOLOJİ ANABİLİM DALI**

**DANIŞMAN
Yrd. Doç. Dr. Emre AVCI**

MART 2016

ÇORUM

Merve GELDİ tarafından hazırlanan 'Hepatit B ve C Tanısı Almış Kronik Böbrek Yetmezliği Nedeniyle Hemodiyaliz Tedavisi Uygulanan Hastalarda 3- Nitrotozin, Tweak ve Hsp70 Seviyelerinin Belirlenmesi' adlı tez çalışması ..16/03/2016.....tarihinde aşağıdaki jüri üyeleri tarafından oy birliği / ~~oy~~ ~~çokluğu~~ ile Hitit Üniversitesi Fen Bilimleri Enstitüsü Biyoloji Anabilim Dalı'nda Yüksek Lisans tezi olarak kabul edilmiştir.

Prof.Dr. Nursel GÜL



Yrd. Doç. Dr. Emre AVCI



Yrd. Doç. Dr. Gülçin ALP AVCI



Hitit Üniversitesi Fen Bilimleri Enstitüsü Yönetim Kurulu'nun ..31.03.2016..... tarih ve ..2016/53..... sayılı kararı ile ..Merve.....GELDİ.....'in Biyoloji Anabilim Dalı'nda Yüksek Lisans derecesi alması onanmıştır.

Prof. Dr. Ali KILIÇARSLAN



Fen Bilimleri Enstitüsü Müdürü Vekili

TEZ BEYANI

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 beyan ederim.

Merve GELDI



**HEPATİT B VE C TANISI ALMIŞ KRONİK BÖBREK YETMEZLİĞİ
NEDENİYLE HEMODİYALİZ TEDAVİSİ UYGULANAN HASTALARDA
3- NİTROTROZİN, TWEAK VE HSP70 SEVİYELERİNİN
DEĞERLENDİRİLMESİ**

Merve GELDİ

HİTİT ÜNİVERSİTESİ
FEN BİLİMLERİ ENSTİTÜSÜ

Mart 2016

ÖZET

Kronik böbrek yetmezliği çeşitli hastalıklara bağlı olarak nefronların progresif ve geri dönüşümsüz kaybı ile karakterize bir sendromdur. Kronik böbrek yetmezliği hastalarında birçok nedenle immün bozukluklar gözlenmektedir. Hemodiyaliz hastalarının özellikle geç döneminde immün sistemdeki bozulmaların artması ve tedavi sırasındaki aksaklıklar nedeniyle enfeksiyon hastalıklardan Hepatit B ve C'nin görülme oranı hastalığın derecesiyle doğru orantılı olarak artmaktadır. Hemodiyaliz tedavisi gören hastalarda yaygın görülen kronik inflamatuvar hastalıklar olan Hepatit B ve C virüsleri bu hastalardaki oksidatif stresi arttırıcı yönde etki etmektedir. Çalışmamızda, hemodiyaliz tedavisi uygulanan kronik böbrek yetmezliği hasta gruplarında immün sistemin zayıflaması ve tedavi sürecinde viral hastalıkların bulaş riskinin yüksek olması sebeplerine dayanarak, hepatit B ve C tanısı almış olan hemodiyaliz tedavisi uygulanan kronik böbrek yetmezliği hastalarında oluşan oksidatif stresin, çeşitli parametreler aracılığıyla detaylı bir şekilde incelenmesi amaçlanmıştır. Bu amaçla hastalarda ve sağlıklı bireylerde protein oksidasyonuna göstergesi olan 3- Nitrotirozin, inflamasyon ve hücre büyümesini indükleyici olarak ön plana çıkan TWEAK ve stres altında proteinleri koruyan ısı şok proteini 70 (HSP70) seviyelerinin belirlenmesi amaçlanmıştır. Sonuç olarak, elde edilen veriler dikkate alındığında viral hastalıkların inflamasyonu tetiklediği ve bu hastalarda

sağlıklı bireylere göre oksidatif stresin yüksek olduğu gözlenmiştir. Çalışmamıza dahil ettiğimiz kronik böbrek yetmezliği hastalarında hemodiyaliz tedavisine ilave olarak hepatit B ve C virüslerine de yakalanmış olmalarının da meydana getirdiği oksidatif stresin hastalığın prognozunu nasıl etkileyebileceğini ortaya koyulmuştur. Bu yönüyle çalışmamız ilerde bu hasta gruplarındaki yapılacak çalışmalara yön vermesi açısından oldukça önemlidir.

Anahtar Kelimeler: Hemodiyaliz, 3- nitrotirozin, TWEAK, HSP70, Kronik böbrek yetmezliği

**HEPATİTİS B AND C, CHRONİC RENAL FAILURE RECEİVİNG
HEMODİALYİS AL DIAGNOSİS TREATMENT OF PATİENT
EVALUATION OF LEVEL S 3- NİTROTYROSİNE, TWEAK AND HSP70**

Merve GELDİ

HİTİT UNIVERSITY

GRADUATE SCHOOL OF NATURAL AND APPLIED SCIENCES

March 2016

ABSTRACT

Chronic kidney failure is a syndrome characterized by progressive and irreversible loss of nephrons due to a miscellany of other diseases. In patients with chronic kidney failure, immune system disorders have been observed, arising from a variety of causes. Prevalence of infections Hepatitis B and C increase in direct proportion to the stage of the disease in hemodialysis patients due to increased immune system disorders in late stages and problems that occur during the treatment. Viruses of Hepatitis B and C, common inflammatory diseases observed in hemodialysis patients, display a function that increases oxidative stress in these patients. The objective of our study was to evaluate in detail using various parameters the oxidative stress developing in patients with chronic kidney failure who receive hemodialysis treatment and are diagnosed with Hepatitis B and C, based on the weakening of the immune system in chronic kidney failure patient groups who receive hemodialysis and the high infection risk of viral diseases during the treatment period. On the basis of this objective, we aimed to determine the levels of 3-Nitrotyrosine inflammation indicator of protein oxidation and TWEAK brought forth as a cell growth inductor and heat shock protein 70 (HSP70) in both ill and healthy patients. As a result, that viral diseases trigger inflammation and that these patients have higher oxidative stress compared to healthy individuals were observed in the light of the gathered data. In our study: Caused partially by hepatitis B and C in addition to hemodialysis treatment in included patients with chronic kidney failure,

the effect of oxidative stress on the prognosis of the disease has been demonstrated. Our study bears great significance in its capacity to guide further studies on the same patient groups.

Keywords: Hemodialysis, 3- nitrotyrosine, TWEAK, HSP70, chronic renal failure

TEŞEKKÜR

Uzmanlık eğitimimde ve bu tezin her aşamasında bilgi ve deneyimleriyle büyük yardımını gördüğüm değerli hocalarım Yrd. Doç.Dr. Emre AVCI'ya ve Yrd. Doç. Dr. Gülçin ALP AVCI'ya, tez dönemi boyunca laboratuvar çalışmalarımındaki yardımlarından ve manevi desteğinden dolayı değerli çalışma arkadaşım Sevil UZELİ'ye ve eğitim hayatım boyunca maddi, manevi desteklerini hiçbir zaman esirgemeyen sevgili aileme teşekkür ederim.

İÇİNDEKİLER

	Sayfa
ÖZET	iv
ABSTRACT	vi
TEŞEKKÜR.....	viii
İÇİNDEKİLER	ix
ÇİZELGELER DİZİNİ	xi
ŞEKİLLERİN LİSTESİ	xii
SİMGELER VE KISALTMALAR.....	xiii
1. GİRİŞ	1
2. BÖBREK YETMEZLİĞİ	4
2.1. Akut Böbrek Yetmezliği	4
2.1.1 Akut böbrek yetmezliğinin nedenleri	4
2.1.2. Akut böbrek yetmezliğinin komplikasyonları	5
2.2. Kronik Böbrek Yetmezliği (KBY).....	6
2.2.1. Kronik böbrek hastalığının evreleri.....	6
2.2.2. Kronik böbrek yetmezliği patogenezi	8
2.2.3. Kronik böbrek yetmezliğinde tedavi	9
3. HEPATİT B	19
3.1. Patogenez	19
3.2. Kronik HBV Enfeksiyonunun Doğal Seyri.....	20
3.3. Klinik Sendromlar	21
3.4. Bulaşma Yolları.....	24
3.5. Epidemiyoloji	25
4. HEPATİT C	27
4.1. Patogenez	27
4.2. Hepatit C Enfeksiyonunun Doğal Seyri	28
4.3. Klinik Sendromlar	29
4.4. Bulaşma Yolları.....	30

4.5. Epidemiyoloji	31
5. KRONİK BÖBREK YETMEZLİĞİNDE HEMODİYALİZ VE HEPATİT B/C PREVELANSI	33
6. OKSİDATİF STRES.....	35
6.1. Reaktif Oksijen Türleri ve Serbest Radikaller	35
6.2. Reaktif Oksijen ve Nitrojen Türlerinin Makromoleküller Üzerindeki Etkileri.....	39
6.3. Serbest Radikallere Karşı Hücrel Savunma Sistemleri.....	43
6.4. 3-Nitrotirozin (3-NT)	49
6.5. Kronik Böbrek Yetmezliğinde Oksidatif Stres Ve Antioksidanlar	52
6.6. Oksidatif Stres ve İnflamasyon İlişkisi	54
7. TWEAK(Tumor Necrosis factor- Like Weak Inducer of Apoptosis).....	57
8. ISI ŞOK PROTEİNİ: HSP70	59
9. MATERYAL VE METOT	61
9.1. Materyal	61
9.2. Metot	63
10. BULGULAR.....	68
10.1. 3-Nitrotirozin Sonuçlarının Değerlendirilmesi	69
10.2. Tweak Sonuçlarının Değerlendirilmesi.....	71
10.3. Hsp70 Sonuçlarının Değerlendirilmesi	73
11. TARTIŞMA	75
12. SONUÇ	80
KAYNAKLAR	82
ÖZGEÇMİŞ	98

ÇİZELGELER DİZİNİ

Çizelge	Sayfa
Çizelge 2.1. K/DOQI'ye göre KBH'nın evreleri.....	7
Çizelge 6.1. Reaktif Oksijen Türleri.....	36
Çizelge 6.2. Non-enzimatik Antioksidanlar ve etki mekanizmaları.....	47
Çizelge 10.1. Kontrol (Sağlıklı) ve Hasta gruplarında, hemodiyaliz öncesi ve sonrasında 3-NT seviyeleri.....	69
Çizelge 10.2. Kontrol (Sağlıklı) ve Hasta gruplarında, hemodiyaliz öncesi ve sonrasında TWEAK seviyeleri.....	71
Çizelge 10.3. Kontrol (Sağlıklı) ve Hasta gruplarında, hemodiyaliz öncesi ve sonrasında HSP70 seviyeleri.....	73

ŞEKİLLERİN LİSTESİ

Şekil	Sayfa
Şekil 6.1. Lipit Peroksidasyon yolları.....	40
Şekil 6.2. Guaninin hidroksillenmesi.....	42
Şekil 6.3. Nitrik oksit (NO) Sentezi.....	49
Şekil 6.4. Peroksinitritin hücrel fonksiyonları.....	50
Şekil 6.5. 3-Nitrotirozinin oluşum reaksiyonu.....	51
Şekil 6.6. Tirozin nitrasyon yolları.....	52
Şekil 10.1. Tüm hasta gruplarında ve sağlıklı bireylerde 3-NT seviyeleri.....	70
Şekil 10.2. Tüm hasta gruplarında ve sağlıklı bireylerde TWEAK seviyeleri.....	72
Şekil 10.3. Tüm hasta gruplarında ve sağlıklı bireylerde HSP70 seviyeleri.....	74

SİMGELER VE KISALTMALAR

Simgeler

%	Yüzde
g	Gram
L	Litre
Mg	Miligram
mmol	Milimol
µmol	Mikromol
nmol	Nanomol
pg	Pikogram
U	Unit

Kısaltmalar

3-NT	3- Nitrotirozin
ABD	Amerika Birleşik Devletleri
ABY	Akut böbrek yetmezliği
AVF	Arteriyovenöz fistül
AVG	Arteriyovenöz greft
BY	Böbrek yetmezliği
CRP	C-reaktif proteini
DNA	Deoksiribonükleik asit
ELISA	Enzim-Bağlı-İmmün Assay
ETZ	Elektron transport zinciri
GFR	Glomerüler filtrasyon hızı
GSH-P _x	Glutatyon Peroksidaz
HBV	Hepatit B virüs
HCV	Hepatit B virüs
HD	Hemodiyaliz
HPLC	Yüksek Performans Sıvı Kromatografisi
HSP 70	Isı Şok Proteini

IL-6	İnterlökin-6
KBH	Kronik Böbrek Hastalığı
KBY	Kronik Böbrek Yetmezliği
MDA	Malondialdehit
NO	Nitrik oksit
NOS	Nitrik oksit sentaz
ONOO-	Peroksinitrit
OS	Oksidatif Stres
PD	Periton Diyalizi
ROS	Reaktif oksijen türleri
SDBY	Son dönem böbrek yetmezligi
SOD	Süper oksit Dismutaz
SOR	Serbest oksijen türleri
TND	Türk Nefroloji Derneği
TWEAK	Tumor Necrosis factor- Like Weak Inducer of Apoptosis
WHO	Dünya Sağlık Örgütü

1. GİRİŞ

Böbrek yetmezliği (BY), böbreklerin vücuttaki metabolik artıkları atma ve sıvı-elektrolit dengesini koruma işlevlerini gerçekleştirememesidir. Aynı zamanda birçok komplikasyona neden olan, her yaş grubundan görülen, en fazla da genç yetişkinlerin iş gücü kaybına yol açan bir hastalıktır (Arık, 2002; Üstün, 2006). Böbrek yetmezliği akut ve kronik böbrek yetmezliği olarak iki ana başlıkta incelenmektedir (Akyol, 2000; Avcı, 2011). Akut böbrek yetmezliği (ABY), böbrek işlevlerinin birkaç gün hatta saatler içinde bozulmasıyla nitrojen artıklarının birikmesine denir. Akut böbrek yetmezliğinin geri dönüşümü etkin tedavi ve bakım ile mümkündür fakat tedaviyle kontrol altında tutulmaz ise kronik böbrek yetmezliğine dönüşebilir (Avcı, 2011). Kronik böbrek yetmezliği (KBY), glomerüler filtrasyon hızının (GFR) giderek azalması, nefron kaybına bağlı olarak yıllar içinde ilerleyici ve geri dönüşümü mümkün olmayan böbreklerdeki fonksiyon kaybıdır (Akpolat, 2001).

Kronik böbrek yetmezliği hastalarında birçok nedenle immün bozukluklar ortaya çıkmaktadır (Avcı, 2008) Hem üreminin hem de hemodiyaliz sırasında kullanılan membranlara ve membrandan geçebilen endotoksinlere bağlı olarak kronik bir inflamasyon görülmektedir (Hakim, 1993, Avcı, 2008). Özellikle hemodiyaliz hastaları, immün sistemin zayıf olması ve parenteral girişimin sık olması nedeniyle virüslerle daha sık karşılaşmaktadır (Huang, 1997; Pereira, 1999). Alınan yoğun önlemler ve rutin aşılama sayesinde parenteral yoldan viral hepatitlerin bulaş oranı geçmiş yıllara göre belirgin olarak azalmıştır (Kaygusuz, 2004; Tokars, 2004). Hemodiyaliz (HD) olgularında hepatit B ve hepatit C pozitifliği çoğunlukla inaktif taşıyıcılık şeklindedir (Gane, 2002; Tokars, 2004).

Hepatit B virüsü (HBV) ve hepatit C virüsü (HCV) enfeksiyonları dünyada yaygındır, bu hastalıkların görülme ve ölüm oranı yüksek olması nedeniyle önemli sağlık sorunları arasındadır (Kantarçeken, 2009).

Hepatit B virüsü (HBV) periyodik aşılama yöntemi ve birçok önlem alınmasına karşın hemodiyaliz ünitelerinde karşılaşılan önemli bir sorundur (Minuk, 2004). Hemodiyaliz hastalarındaki HBV geçişinin devamlılığı; hastaların aşıya yanıtının

yetersiz olması ve diyaliz merkezlerinde önlemlerin yetersiz olması HBsAg'nin negatif ancak HBV-DNA'nın pozitif yani gizli HBV enfeksiyonların görülmesine neden olmaktadır (Minuk, 2004).

Hepatit C virüsü (HCV), diyaliz hastalarında görülme oranı diğer popülasyona göre önemli oranda fazladır ve bu hastalardaki karaciğer hastalığının önemli sebepleri arasındadır, ayrıca HCV prevalansı, gelişmiş ülkelerde gelişmekte olan ülkelere göre düşüktür (Koksal, 2006). HCV enfeksiyonu hem diyaliz hastalarında hem de diğer popülasyonlarda uzun süre herhangi bir belirti ve bulgu olmadan gelişir, fakat diyaliz hastalarında olumsuz durumların fazlalığı daha yüksek ölüm ve hastalık oranına neden olur (Nakayama, 2000; Fabrizi, 2004).

Kronik böbrek yetmezliği neden-sonuç ilişkisi belli olmayan ve oksidatif stres varlığında seyreden kronik hastalıklardandır. Diyaliz hastalarında, diyalizin etkisiyle serbest oksijen radikallerinin (SOR) oluşumunda artış ve majör antioksidan sistemlerde düşüş gözlenmektedir (Özşahin ve ark., 2004).

Organizmalarda serbest oksijen radikallerinin (SOR) çok fazla üretildiği buna karşılık antioksidan mekanizmaların ise yetersiz kaldığı ve dengenin bozulduğu durum oksidatif strestir. Son yıllarda yapılan çalışmalar, serbest oksijen radikallerinin ve lipid peroksidasyonunda görülen artışın birçok hastalığın patogenezi için sebep olduğunu göstermektedir (Engin ve ark., 2000; Noyan ve ark., 2005; Avcı, 2007). Normalde insan vücudundaki reaktif oksijen ürünleri ile antioksidan savunma bir dengededir. Yoğun SOR üretimi veya antioksidan savunmanın azalması, biyomoleküllerde yapısal ve işlevsel değişimlere neden olarak oksidatif stres oluşturur (Altan ve ark., 2006; Avcı, 2007).

Son dönem kronik böbrek yetmezliği (SDBY) hastalarında uygulanan tedavilerden hemodiyaliz oksidatif stresin artmasına neden olur (Loughrey, 1994; Canaud, 1999; Güler, 2006). Hemodiyaliz esnasında meydana gelen serbest oksijen radikallerinin en önemli sebebi, tedavide diyalizat sıvılarının aktive ettiği polimorfonükleer lökositler ve kullanılan membranlardır (Ward, 1994; Chen, 1998; Güler, 2006).

3-Nitrotirozin oluşumu protein oksidasyonuna neden olan moleküler mekanizmadır. Peroksinitrit (ONOO-), nitrik oksidin (NO), O₂- ile canlıdaki reaksiyonu sonucunda meydana gelen sitosidal bir türedir. Nitrotirozinin oluşturduğu protein hasarı organizmada oksidatif strese neden olmaktadır (Kayalı, 2004).

Yeni tanımlanan ve bir tümör nekroz faktör (TNF) ailesi üyesi olan TNF benzeri zayıf apoptoz indükleyici (TWEAK)'nin biyolojik olarak TNF- α benzeri birçok fonksiyonu bulunmaktadır. Bu sitokin ailesi içerisinde TWEAK'i ön plana çıkaran durum, inflamasyonu ve hücre büyümesini kuvvetli şekilde indüklemesi, diğer yandan da apoptozu stimüle etmesidir.

Stres altında ısı şok proteini (HSP) miktarındaki artışı hücre kültürleri ve hayvan dokularının korunmasını sağlamaktadır (Bozkale, 2010). Isı şok proteini70 (HSP70) proteinlerin hücre içerisinde transportuna yardım eder, hücre içinde sentezlenen proteinlerin katlamasında, kararsız proteinlerin yıkımında görevlidir, protein kümeleşmesinin engellenmesinde rol alır, proteinlerin katlanmaları bozuk olduğunda yeniden katlanmasına ve apoptozise yardım etmektedir (Pulur, 2011).

Bu çalışmada, hemodiyaliz tedavisi uygulanan KBY hasta gruplarında immün sistemin zayıflaması ve tedavi sürecinde viral hastalıkların bulaş riskinin yüksek olması sebeplerine dayanarak, HBV ve HCV tanısı almış olan hemodiyaliz tedavisi uygulanan KBY hastalarında oluşan oksidatif stresin, çeşitli parametreler aracılığıyla detaylı bir şekilde incelenmesi amaçlanmıştır. Bu amaçla hasta grupları ve kontrol grubunda plazmadaki oksidatif stres durumu; protein oksidasyonu belirteci olan 3-nitrotirozin (3-NT), inflamasyon ve hücre büyümesini indükleyici olarak ön plana çıkan TWEAK, ısı şok proteini olan HSP70 seviyeleri belirlenip ve sonuçlar istatistiksel olarak değerlendirilmiştir.

2. BÖBREK YETMEZLİĞİ

Böbrek yetmezliği; böbreğin iş görme yetisini kaybetmesidir. Böbrek işlevlerini kaybettiğinde fazla, gereksiz maddeler ve su vücuttan atılamaz. Bu maddeler zehirli etkiye sebep olur. Böbrek yetmezliği, böbreğin sıvı-solüt dengesini ayarlama yeteneğinin aniden ve kronik-ilerleyici kaybolması sebeplerine dayanarak akut ve kronik böbrek yetmezliği olmak üzere ikiye ayrılır (Şirin, 2006; Bilge, 2010).

2.1. Akut Böbrek Yetmezliği

Akut böbrek yetmezliği (ABY), böbrek fonksiyonlarının bir kaç gün hatta saatler içinde bozulmasıdır. Son bir gündeki idrar miktarının 400 ml'nin altına düşmesi ve kanda nitrojen artıklarının (üre, nitrojen ve kreatinin gibi) birikimi ile glomerüler filtrasyon hızında ani düşme ve sıvı elektrolit homeostasisindeki anormalliklerin görülmesidir (Şirin, 2006; Bilge,2010). Akut böbrek yetmezliğinin diğer bir tanımı da, böbreğin sıvı-çözünen dengesini ayarlama kabiliyetinin aniden yitirilmesidir (Yaman, 1990; Horoz, 2004; Şirin, 2006; Erbil, 2009; Yöntem, 2009; Bilge, 2010; Tanrıverdi, 2010).

Akut böbrek yetmezliğindeki glomerüler filtrasyon hızının düşüşü hızlıdır; haftalar hatta günler içerisinde meydana gelir (Yaman, 1990; Set, 2003; Horoz, 2004; Tanrıverdi, 2010).

2.1.1 Akut böbrek yetmezliğinin nedenleri

1.Prerenal nedenler

Prerenal azotemi (böbrek perfüzyonunun azalması sonucu glomerüler filtrasyon hızı düşmesi) tanısı için; kan üre nitrojen testi ve serum kreatininde akut bir yükselme, renal hipoperfüzyon, idrar sedimentinin özellik taşınamaması, hipoperfüzyon durumunun düzeltilmesinden sonra 1-2 gün içinde renal fonksiyonun normale

dönmesi olaylarının gözlenmesi gerekmektedir (Akpolat, 1999; Erek, 2005; Odabaş, 2009; Bilge, 2010).

2. Renal nedenler

Böbrekler için zararlı ya da zehirli olabilen maddeler (civa, kurşun vb.) veya böbrekte meydana gelen çeşitli hastalıklar nedeniyle böbrek dokusunun parçalanmasıdır (Avcı, 2011). Hasar, intrinsik renal nedenlere bağlı renal tübüler, vasküler yapı, glomerüller, interstisyum olarak meydana gelebilir. Renal tübüler hasar, iskemik veya toksik kaynaklı oluşabilir. İskemik tübüler nekroz ise, prerenal azoteminin ardından gelişir ve geçicidir. Prerenal azotemide kan akımı tübüler hücreler ölmüş ise tübüler nekroz görülür (Altıntepe, 2002; Schrier, 2005; Odabaş, 2009; Bilge, 2010).

3. Post Renal Nedenler

Post renal nedenler; akut böbrek yetmezliklerinin yaklaşık % 3-5'idir ve yani tek taraflı tıkanıklık durumunda ya da üriner toplayıcı sistemde çift taraflı tıkanmalarda oluşmaktadır (Erek, 2005; Odabaş, 2009; Bilge, 2010).

Üreterde tıkanmanın nedenleri; ürik asit, taş, pıhtı, üreterin tümörle dışarıdan tıkanması bazen de pelvik cerrahide yanlışlıkla bağlanmasıdır (Akpolat, 1999; Arık, 2001; Altıntepe, 2002; Desai, 2004; Erek, 2005; Clarkson, 2007; Odabaş, 2009; Bilge, 2010).

2.1.2. Akut böbrek yetmezliğinin komplikasyonları

Akut böbrek yetmezliğinde genellikle damar içi volüm artışı, hiponatremi, hiperkalemi, hiperfosfatemi, hipokalsemi ve metabolik asidoz görülmektedir. Hastanın katabolik durumunu ve böbrek yetmezliğinin derecesini bu komplikasyonların gelişim hızı ve ciddiyeti yansıtır (Akpolat, 1999; Clarkson, 2007; Bilge, 2010). Akut böbrek yetmezliğinin en sık görülen sonucu damar içi sıvı yüklenmesidir. Klinik belirtilerden bazıları ise hafif hipertansiyon, plevral sıvı veya

asit, kilo artışı ve hayatı tehdit eden ödemdir (Akpolat, 1999; Altıntepe, 2002; Clarkson, 2007; Bilge, 2010).

2.2. Kronik Böbrek Yetmezliği (KBY)

Kronik böbrek yetmezliği, çeşitli organ ve sistemlere ait bozukluklarla seyrederek bunların ancak bir kısmı hemodiyaliz tedavisiyle belli oranda düzeltilebilmektedir (Odabaş, 2009; Bilge, 2010).

Nefronların % 80'in üzerinde, uzun sürede, ilerleyici (progresif) ve geri dönüşümsüz (irreversibl) olarak harabiyetiyle glomerüler filtrasyon değeri dakikada 80 ml altına düşer. Bunun sonucu olarak böbreğin sıvı-çözünen dengesini düzenlemede ve metabolik, iç salgı işlevlerinde kronik olarak ilerleyici bozulmaya **kronik böbrek yetmezliği** denir ve bu bozulmayla idrarla atılan üre, kreatinin gibi azotlu maddeler ve diğer metabolizma artıkları atılamaz ve kanda birikir (Şahin 2004; Odabaş, 2009).

Kronik böbrek yetmezliği değişik birçok nedenle oluşmasına karşın bu hastalığın ortak sonucu ilerleyici nefron kaybıdır. Glomerüler filtrasyon hızı (GFR)'ndaki azalma 3 hatta 6 aydan daha uzun sürer, çoğunlukla seneler içinde azalma gözlenir. Bu azalmanın süresi, temelinde mevcut olan sebebe göre de farklılık göstermektedir (Bilge, 2010).

Kronik böbrek yetmezliğinde böbrek boyutlarında küçülme; hem intrarenal arterlerdeki kalınlaşmanın hem de nefronlardaki atrofinin işaretidir. Histopatolojik anlamda ise nefronlarda, interstiyel dokularda ve vasküler yapılarda bozukluklar görülmektedir (Şahin, 2004; Odabaş, 2009).

2.2.1. Kronik böbrek hastalığının evreleri

Glomerüler filtrasyon hızındaki azalmanın süresi; renal lezyonun tipine, sistemik hipertansiyonun olmasına ve şiddetine, diyetle ilgili bazı durumlara ve başka hastalıklara göre de değişiklik gösterir (Hsu, 2000). Kronik böbrek hastalığının evresi böbrek fonksiyon kaybının düzeyine bakılarak belirlenmektedir (Hsu, 2000).

Tek başına serum kreatinin düzeyi, azalmış böbrek fonksiyonunun belirlenmesinde yetersizdir ve gruplama; saptanan eşik değerler klinik gözlemlerden yola çıkarak belirlendiğinden yakın zamana kadar kronik böbrek hastalığının gerçek sıklığı anlaşılammıştır (Coresh, 2003).

Sadece serum kreatinine göre renal fonksiyon bozukluğunun düzeyini belirlemek yerine daha doğru bir sonuç elde etmek için Cockcroft ve Gault tarafından bir formül ile hesaplanan GFH geliştirilmiştir (Cockcroft, 1976). Kronik böbrek hastalığı için ortak bir evreleme sistemi 2002 yılına kadar yoktu. Bu tarihte K/DOQI (Ulusal Böbrek Vakfı Böbrek Hastalıkları Kalite Girişimi Sonuçları) çalışma grubu, evreleme ile ilgili net kriterler belirlenmiştir. Her ne kadar bu grup tarafından belirlenen eşik değerler, glomerüler filtrasyon hızının deneye dayalı olarak gruplandırılarak belirlenirken, hastalarda tedavinin düzenlenmesi açısından kolaylık sağlar (K/DOQI, 2002).

Birinci ve ikinci evredeki hastalarda GFH'deki azalma belirgin değildir. Kronik böbrek hastalığının tanımlanabilmesi ve yaşla ortaya çıkan fizyolojik GFH azalmasından ayırabilmek için, bu hastalarda böbrek hasarının gösterilmesi (proteinüri, böbrek boyutlarında küçülme gibi) gerekir. Üç aydan fazla GFH değeri 60 mL/dk/1.73m²'den düşük seyrenden kişiler, böbrek hasarı gözlenmese de, kronik böbrek hastalığı olarak kabul edilir; çünkü bu düzeyde bir azalma, erişkin bir kişide, böbrek fonksiyonunun en az %50'sinin kaybı anlamına gelmektedir.

Çizelge 2.1. K/DOQI'ye göre KBH'nın evreleri (K/DOQI, 2002)

Evre	Tanım	GFR (ml/dk/1.73 m²)
1	Böbrek hasarı + uygun veya yükselmiş GFH	≥90
2	Böbrek hasarı + GFH'da az miktarda düşüş	60-89
3	GFH'da orta derecede düşüş	30-59
4	GFR'da fazla miktarda düşüş	15-29
5	Böbrek yetmezliği	<15

2.2.2. Kronik böbrek yetmezliği patogenezi

Klinik yönden KBY, her hangi bir belirti göstermeden seyreden, böbrek işlevi azalmasından üremi ile ilgili bütün belirtilere kadar uzanan değişken bir spektruma sahiptir. Böbrek yetmezliği evreleri arasında keskin çizilmiş sınırlar bulunmaz. Yine de böbrek fonksiyonlarındaki değişikliğin derecesine bakılarak yapılan sınıflandırma klinik olarak faydalı olacaktır (Köse, 2009).

Kronik böbrek yetmezliğinin *erken aşamasında* yalnızca böbreğin işlevsel ihtiyatında düşüş gözlenir. Böbreğin salgı, biyosentetik ve düzenleyici fonksiyonlarında bir sorun olmadığından bununla ilgili herhangi bir bulguya da rastlanmaz.

Orta aşamada bakıldığında böbrek yetmezliği nedeniyle azotemi oluşmuştur ve anemi gibi klinik bulgular olsa da hastalarda genel olarak belirti gözlenmez. Akut strese neden olan faktörler (enfeksiyon, üriner sistemde meydana gelen bir tıkanıklık, nefrotoksik ilaç kullanımı) hastayı üremiye yönlendirmektedir. Bazı dönüşümü sağlanabilen etkenlerle hasta genelde dengeli bir böbrek yetmezliği yaşayan birey olarak hayatına devam edebilir.

İleri aşamada böbrek yetmezliği yaşayan hastalarda GFR değeri 20- 25 ml/ dk/ 1.73m²'den daha azdır. Böbreğin salgı, sentez ve düzenleme görevlerinin yapılamaması sonucu hastada sürekli halsizlik, gece idrar çıkma, kemik ağrıları gibi bulgular ortaya çıkar.

Son dönem böbrek yetmezliğinde (SDBY) ise böbrek yetmezliğinin en ileri safhasıdır. Böbreklerde hasar ilerlemiş ve işlevini tamamen kaybetmiştir. SDBY'de kanda üre vb. azotlu bileşiklerin aşırı miktarda artışı giderek belirginleşir ve diğer sistemlerde de bulgular görülmeye başlar. Son olarak ortaya teşhisi kolaylaştıran bulguya da *üremi* denir.

Böbrek hasarının sebebi olan birincil faktör ortadan kaldırılrsa bile böbrek hasarı ilerlemeye devam edecektir. Bu hasarın başlıca nedenleri ise hiperfiltrasyon hemodinamiği, sürekli idrarda protein bulunması, hipertansiyon, kanda fosfat ve yağın aşırı yükselmesidir (Stein, 2002; İliçin, 2003).

2.2.3. Kronik böbrek yetmezliğinde tedavi

Kronik böbrek yetmezliğinin tedavisinde ana ilkeler;

1. Böbreklerin fonksiyonel ihtiyatının doğru hesaplanması
2. Böbrek yetmezliğine neden olan hastalığın tedavisi
3. Böbrek yetmezliğinin seviyesini artıran nedenlerin kontrolü ile seviyenin artışının yavaşlatılması
4. Böbrek işlevlerinin azalma sebeplerini önlemek
5. Son dönem böbrek yetmezliği olan hastalarda böbrek işlevinin tedavi ile yerine koyulması

Tedavinin amacı böbrek fonksiyonlarını ve homeostazisini mümkün olduğu kadar sürdürmektir. Uygulanan bütün tedavi yöntemlerinin asıl amacı; hastaların yaşam sürelerinin uzatılmasıyla birlikte yaşam kalitesinin de en üst düzeyde tutulmasıdır (Karabulutlu; 2005). Kronik böbrek yetmezliğinde tedavinin tipi hastalığın ilerlemesini geciktirme yollarına ve belirtilerin şiddetine bağlıdır. Hafif ve orta derecede böbrek hastalığı olanlarda tedavi beslenmenin düzenlenmesi, ilaç tedavisi ve fiziksel aktiviteye önem verilmesidir (Şahan, 2004). Son dönem böbrek yetmezliği tedavisinde ise hemodiyaliz, periton diyalizi ve böbrek transplantasyonu uygulanmaktadır (Karabulutlu; 2005) Transplantasyon en iyi tedavidir, fakat hastalar transplantasyonu beklerken genellikle tercih edilen ilk tedavi yöntemi diyalizdir (Şahan 2010).

a. Diyaliz

- Hemodiyaliz (HD)
- Periton Diyaliz (PD)

b. Böbrek transplantasyonu (Akpolat, 2007; Utaş, 2005)

Diyaliz

Yarı geçirgen bir membran yardımıyla hasta kanı ile uygun diyalizat arasında sıvı-elektrolit değişimine diyaliz denir. Sıvı ve elektrolit yönü çoğunlukla hastanın kanından diyalizata doğrudur, hastanın sıvı ve elektrolit dengesizliğinin normal değerlere ulaşması amaçlanmaktadır (Akpolat, 2007).

Ultrafiltrasyon ve difüzyon olarak iki farklı yolla yapılır. Difüzyon, konsantrasyon farkı ile solusyonun yüksek konsantrasyonlu taraftan düşük olan tarafa doğru hareket etmesidir, ultrafiltrasyon ise büyük molekül içeren çözülden, çözücü ve küçük moleküllerin yarı geçirgen bir zar aracılığıyla basınç uygulanarak zar dışına itildiği ve bu biçimde büyük molekülün konsantre edilmesinde geliştirilmiş bir yoldur (Utaş, 2005). Difüzyonun hızını ve izlediği yolu yani yönünü etkileyen en önemli üç etmen (Zwada, 2003);

1. Membranın iki tarafındaki derişim farkı
2. Porlardan geçen maddelerin moleküllerin ağırlığı ve hızı
3. Membran geçirgenlik derecesidir.

Kronik böbrek yetmezliği tedavisinde uygulanan bu yöntemler hemodiyaliz, periton diyalizi, hemodiyafiltrasyondur. Bunlar arasında en yaygın olanları hemodiyaliz ve preiton diyalizidir. Özellikle akut durumlarda hemodiyaliz tedavisi tercih edilir (Selçuk, 2004).

Diyaliz teknolojisindeki gelişmelerle hastaların öncelikle yaşam süresini uzatmak, daha sonra ise yaşam kalitesinin artırmak hedeflenmiştir (Akpolat, 2001). Diyaliz kullanım alanları akut ve kronik diyaliz olarak ikiye ayrılmaktadır:

Akut diyaliz: Diyaliz nedenleri arasında önceliği hem idrar azalması, hem de akut böbrek yetmezliği alır. Yine de bu durumlar gözlendiğinde hemen diyaliz tedavisine başlamak doğru olmayabilir (Akoğlu, 1997). Öncelikle hastanın durumu incelenerek renal bozukluğun nedeni ve tedavi edilebilir olup olmadığı belirlenmelidir. Fakat

potasyum yüksekliği gibi hastanın hayatını tehdit eden durumlar mevcut ise diyaliz geciktirilmeden uygulanmalıdır.

Kronik Diyaliz: Kronik böbrek yetmezliğinde diyaliz tedavisi uygulanacak olan hastaların ilk olarak damar giriş yerinin hazırlanmalıdır. Çoğunlukla KBY olan hastaların kreatinin arınma miktarı belli bir düzeyden düşük olduğunda veya üremik bir problem mevcut iken bu yöntem uygulanır (Akoğlu 1997).

Hemodiyaliz, hastalardan alınan kanın bir zar ve makine aracılığı ile sıvı ve elektrolit içeriğinin yeniden hazırlanmasıdır (Utaş, 2005). Kronik diyaliz tedavi yöntemi belirlenirken hastanın tıbbi bulgularına, yaşam şartları, psikososyal durumuna bakılmalı ve göz önünde bulundurulmalıdır. Yaygın olarak uygulamada olan ve böbrek fonksiyonlarının yerine koyulması amacıyla kullanılan yöntem hemodiyaliz tedavisidir (Erek, 2005)

Diyaliz Yöntemleri

Hemodiyaliz

Hemodiyalizin uygulamaya geçmesine birçok bilim adamı katkıda bulunmuştur. Thomas Graham 1854'te osmotik gücü tanımlamış, ayrıca etkin diyaliz sistemlerinin gelişmesinde önemli adımlardan birisi de John Jacop Abel'in hirudin adlı kanın pıhtılaşması engel olan ilaç (antikoagölan) yardımı ile atık maddelerin vücut dışında difüzyonuna izin veren aletleri ilk olarak tanımlamasıdır (Arık, 2008).

Amerika Birleşik Devletleri'nde hemodiyaliz hastalardaki yıllık mortalite % 20-22 oranlarında olup, birçok Avrupa ülkesi ve Japonya'dan bildirilen değerlerden % 25-50 daha yüksek görülmesi ülkedeki diyaliz hizmetinin sorgulanmasına neden olmaktadır. Ülkemizde ise Türk Nefroloji Derneği (TND) nin 2005 yılı verilerine bakıldığında 28,507 hemodiyaliz hastası olmakla beraber bu hastalarda ölüm oranı % 10,7'dir (Erkoç, 2003; Selçuk, 2004).

Hemodiyaliz, uygun bir damar yolu aracılığı ile hastadan alınan kanın (300-450ml/dak) pıhtılaşmasına engel olan ilaç ile vücut dışında bir cihaz yardımıyla yarı geçirgen bir membrandan (diyalizör) geçirilip, daha sonra sıvı ve solüt içeriğinin yeniden düzenlenerek hastaya geri verilir (Arık, 2009). Yarı geçirgen zarın porlarından su ve mikromoleküller geçebilirken, yağlar gibi makromoleküller geçemez (Arık, 2009). Hemodiyaliz işlemi için gerekli yüksek kan akımını sağlamak için kullanılan yöntemler geçici veya kalıcı olabilir. Geçici damar giriş yolu için; çift boru şeklindeki boşluklu bir kateterin kalça kemiği, internal şahdamarı veya subklavyen toplardamara yerleştirilmesi kullanılan en yaygın yöntemdir. Kalıcı damar giriş yolları ise;

1. Arteriyovenöz greft (AVG)
2. Arteriyovenöz fistül (AVF) dür.

Arteriyovenöz fistül, atardamar ile toplardamar arasında bir pencere açılmasıdır, genelde en uç kısımdan başlayarak el bileği, ön kol ve üst kol kullanılmaktadır. Açılan kanalın olgunlaşarak kullanıma elverişli hale gelmesi yaklaşık 2-3 hafta sürmektedir (Akpolat, 2007).

Arteriyovenöz greft (AVG) damar yolunun atardamar ile toplardamar arasında yapay damar kullanılarak yapılmasıdır. Her iki kriz uygulaması da cerrahidir ve genelde AVF, AVG'e göre daha yaygındır. Bunun nedeni; AVF hem uzun süre kullanılabilir, hem de enfeksiyon ve pıhtılaşma çok az görülmektedir (Utaş, 2005; Schrier, 2007; Arık, 2008).

Hemodiyalizde diyaliz tekniği selüloz ya da sentetik materyalden imal edilmiş, fibril yapılardan meydana gelen yarı geçirgen membrandan hastanın kanı geçirilir ve artırılmış su ile yapılmış bir elektrolit karışımına karşı ozmotik ilkelere dayalı olarak toksik maddelerden temizlenir. Fazla sıvı, sürekli olarak yenilenen diyaliz solüsyonuna karışarak vücuttan uzaklaştırılmış olur (Utaş, 2005).

Hemodiyaliz tedavisinde hastada mevcut olan böbrek işlevlerine ve diyetle aldığı proteine bağlı olarak haftanın 2-3 günü ve 4-6 saat olmak üzere diyaliz tedavisi

uygulanması gerekmektedir. Yetersiz diyaliz bu hastalarda hastalık düzeyinin ve ölümün artmasına neden olmaktadır (Akpolat 2007).

Hemodiyalizin Avantajları

- Hasta diyaliz tedavisine haftanın 2 ya da 3 günü, 4-6 saat zaman ayırır ve kalan zamanlarda serbesttir.
- Diyaliz ortamı hastanın diğer hastalar ile ilişki kurması sağlar.
- Atık maddeler vücuttan hızlı bir şekilde uzaklaştırılır.
- Metabolik dengeyi daha az etkilemektedir.
- Uzman bir ekip (doktor ve hemşire) tarafından uygulanması güvenilirliğini artırır.
- Kötü beslenme (malnütrisyon) ile daha az karşılaşılır.
- Hastanın sürekli hastaneye yatması gerekmez.
- Karın bölgesi ile ilgili yan etkilerle karşılaşılmaz (Zawada, 1994; Aydın, 2004; Lewis, 2007).

Hemodiyalizin Dezavantajları

- Tedavi seansları diyaliz sonrasında kendini iyi hisseden hastanın, bir sonraki seansa kadar tekrar kötüleşmesi,
- Tedavi esnasında damara giriş amacıyla her seferinde fistül iğnelerinin kullanılması ve bunun için küçük bir cerrahi operasyonun uygulanması,
- Çeşitli sıvı ve gıdaların alınmasında sınırlama olması,
- Heparinizasyon, fazla araç gereksinimi olması,
- Artan kan kaybının anemiye neden olması,
- Özel yetişmiş personele ihtiyaç duyulmasıdır (Zawada, 1994; Aydın, 2004; Lewis, 2007).

Hemodiyalizin Komplikasyonları

Genel olarak güvenilir kabul edilen bir yöntem olmasına karşın bazen de komplikasyonlar ortaya çıkabilmektedir (Erkoç, 2003; Arık, 2008; Arık, 2009).

A. Hemodiyalizde Akut Olarak Komplikasyonlar:

1. Hemodiyalizde hayatı tehdit etmeyen ve sık gözlenen komplikasyonlar: Yüksek tansiyon, bulantı, kas krampları, göğüs ağrıları, baş ağrıları, ateş ve titreme (Arık, 2008).

2. Hemodiyalizde hayati tehlike oluşturabilen fakat daha az görülen komplikasyonlar: Aşırı duyarlılık reaksiyonları, aritmiler, disekilibrium sendromu, kalp tamponatı, konvülziyonlar, hemoliz, hava embolisi, kardiyopulmoner arrest (Arık, 2008).

B. Hemodiyalizde Kronik Olarak Komplikasyonlar:

Hemodiyalizin Kronik Komplikasyonları: Üremi, asetat birikimi, alüminyum zehirlenmesi, yetersiz diyaliz ve yetersiz beslenme sonucunda görülmektedir (Erkoç, 2003; Arık, 2008; Arık, 2009).

Periton Diyalizi

İlk periton diyalizini 1923 yılında Ganter uygulamıştır. Periton, periton boşluğu sınırlarını belirleyen serum içeren zardır ve ortalama vücut yüzey alanına eşit olmaktadır (Şen, 2004). İki bölümden oluşur:

1. Bağırsakları ve diğer iç organları örten iç organlara ait periton.
2. Karın boşluğunun duvarını örten dış kısma yakın olan periton (Şen, 2004).

Diyaliz peritonun asıl fonksiyonu değildir fakat periton membranı diyaliz için son derece uygundur (Arık, 2009). Son dönem böbrek yetmezliği hastalarında böbrek işlevlerinin sürekli, doğal bir membranla başka kuvvet veya alet olmadan yerine koyulması amacıyla periton diyalizi geliştirilmiştir. Periton diyalizi, ülkemizde bulunan SDBY nedeniyle tedavi gören hastaların yaklaşık %11'i tarafından tercih edilmektedir ve giderek yaygınlaşmaktadır (Arık, 2008). Tedavi prensibi plastik torbalardaki 2-2,5 litrelik bir elektrolit+glukoz solüsyonu bir katater yardımıyla

periton boşluğuna aktarılıp bekletilir ve ozmotik olarak eşitlenince geri alınarak atılır. Bu işlem 6-8 saat ara vererek 4-5 kez tekrar edilmektedir (Arık, 2009).

Periton Diyalizinin Avantajları

- Kolay uygulanabilir, taşınır, bu nedenle seyahatlerde rahatlık sağlamaktadır.
- Mevcut olan böbrek işlevleri daha iyi korunur.
- Sürekli olarak pıhtılaşmanın önlenmene gerek duyulmaz.
- Anemi derecesi düşük, görülme oranı daha azdır.
- Kan biyokimyasının zaman alarak fakat etkin şekilde düzelir.
- Kalp ve damar sistemine yüklenme çok azdır, bu nedenle çocuk, yaşlı, diyabetik hastalarda tercih sebebi olmaktadır.
- Diyabetik hastalarda periton içi insülin yoluyla daha iyi kan şekeri kontrolü yapılabilmektedir.
- Hepatit bulaşma riskinin azdır.
- Tedavinin hastanın kendisi kendine uygulayabilmesi ve böylelikle kendini daha iyi hisseder.
- Hasta daha bağımsız, serbest diyet ve sıvı alabilir.
- Maliyeti düşük, makine, elektrik, su ve teknik ekip gerektirmez.
- Hasta diyaliz merkezine bağımlı değildir (Türkmen, 2002; Aydın, 2004).

Periton Diyalizinin Dezavantajları

- Artmış enfeksiyon ve yetersiz diyaliz riski vardır.
- Potansiyel protein kaybı oluşur.
- Katater çıkış yeri veya tünel enfeksiyonu oluşabilir.
- Katater yerleştirilmesine bağılı psikolojik problemler.
- Kan şekeri yüksekliği, yağ yüksekliği görülebilir.
- Çoklu abdominal cerrahi veya travma olan hastalarda sakıncalıdır.
- Periton geçirgenliğinin zaman içinde azalır.
- Ultrafiltrasyon yetersiz kalabilir (Türkmen, 2002; Aydın, 2004).

Periton Diyalizinin Komplikasyonları

- Periton diyalizinin patojen komplikasyonları; sonda çıkış yeri ve tünel enfeksiyonu ve periton iltihabıdır.
- Metabolik komplikasyonları; hiperlipidemi ve obezite, hipopotasemi, protein malnutrisyonudur.
- Karın içi basınç artışına bağlı komplikasyonlar; sızıntı, herni, abdominal ödem, solunum sorunları, genital ödem, hidrotoraks, sırt ağrısı, karın ağrısıdır. Ayrıca gastro-özofageal reflü, konstipasyon, hemoroid gibi gastrointestinal sorunlarda görülür (Türkmen, 2002; Aydın, 2004; Arık, 2008; Arık, 2009).

Böbrek Transplantasyonu

Son dönem böbrek yetmezliğindeki hastaların tedavisi amacıyla hayatta ve sağlıklı bireylerden ya da kadavradan alınan böbreğin üremik hastaya nakledilmesidir (Akpolat, 2007).

Son zamanlarda bağışıklık sisteminin baskılanması tedavisinde, enfeksiyonların kontrolünde ve cerrahlıkla ilgili gelişmeler sonucu böbrek transplantasyonu, son dönem böbrek yetmezliği olan hastalarda, diğer yöntemlere göre öncelik sırasına sahip ve en başarılı tedavi metodu olmuştur. Bununla birlikte komplikasyonlar sık görüldüğü için oldukça risklidir (Utaş, 2005).

Son dönem böbrek yetmezliğinde görülen renal replasman tedavisi gereken KBY hastaları için koşullar uygun ise gerek hasta olma oranı, ölüm oranı gerekse yaşam kalitesi bakımından en üstün yöntem böbrek naklidir (Akpolat, 2007). Hem canlı vericiden hem de kadavradan yapılan başarılı böbrek nakillerinde böbrek işlevleri diyaliz tedavilerindeki gibi kısmen değil tamamen yerine gelmektedir (Akpolat, 2007).

Doku uygunluk antijenlerinde tam uyum olan vericilerden yapılan böbrek naklinde başarılı sonuçlar alınmaktadır. Böbrek nakli verici durumuna göre ikiye

ayrılmaktadır; Birincisi canlı vericili, diğeri de kadavra vericilidir. Canlı vericilerden yapılan nakillerden sonra 10 yıllık yaşam oranı yaklaşık olarak %64, kadavra kaynaklı vericilerden yapılan nakillerde % 47'dir (Akpolat, 2007).

Nakil sonrası erken dönemde en önemli komplikasyon değişik türdeki atıklardır ve atıkları önlemek amacıyla immüsupresif ilaçlar değişik kombinasyonlar halinde kullanılır. Böbrek naklinde geç dönemde de komplikasyonlar görülebilmektedir. (Utaş, 2005).

Böbrek Transplantasyonunun Avantajları

- Sağlıklı bir insan olarak yaşam devam etmektedir.
- Beslenme kısıtlamalarının neredeyse hiç yoktur.
- Yaşam kalitesi eskiye göre oldukça artmıştır (Türkmen, 2002; Arık, 2009).

Böbrek Transplantasyonunun Dezavantajları

- İstendiği zaman verici kısa sürede bulunamayabilir.
- Büyük ve önemli bir ameliyattır.
- Böbrek vücut tarafından kabul edilmeyebilir.
- Ömür boyu kullanmak zorunda olunan ilaçların ağır yan etkileri görülmektedir.
- Maliyeti yüksek ve uzman bir ekibe ihtiyaç duyulmaktadır (Türkmen, 2002; Arık, 2009).

Böbrek Transplantasyonunun Kontrendikasyonları

Tanımlanan bir çok hasta günümüzde çoklu organ nakli adaydır (Türkmen, 2002). Kan grubu ve doku nakli uygun olması böbrek naklinin kesinlikle yapılabileceği anlamına gelmez. Bunlar;

- Yoğun enfeksiyon geçirenler,
- AIDS olanlar,
- Tedavi edilemeyen yayılmış kanseri olanlar,

- Yoğun geçirilen böbrek dışı hastalığı (kalp, karaciğer gibi) olanlar,
- Damar sistemi hastalığı olanlar,
- Kalıcı pıhtılaşma hastalığı olanlar,
- Obez olanlar,
- Düzeltilemeyen alt idrar yolları hastalığı olanlar (Türkmen, 2002; Akpolat, 2007; Arık, 2009).

Transplantasyona hasta hazırlama prensibi, renal transplantasyonda görülen kesin kontrendikasyonlar haricinde her hastaya canlı donörü varsa nakile hazır hale getirme veya kadavra donör beklenmekte ise, kadavra olduğunda alıcı adayın seçilme şansın artırmaya yöneliktir (Türkmen, 2002).

Diyaliz teknolojisindeki gelişmeler son dönem böbrek yetmezliği olan hastalarda yaşam süresi ve kalitesini olumlu etkilemektedir. Fakat bu gelişmelerin yanında hemodiyaliz hastalarında görülen enfeksiyöz problemler, bu enfeksiyonların önlenmesi ve tedavisi ile ilişkili kavramların önemini ortaya koymaktadır (Aygen, 2006). Hemodiyaliz hastalarında enfeksiyon riskinin yüksek olmasının nedenleri; hemodiyalizin vasküler girişim, hastaların aynı ortamda diyaliz alması sonucu direkt veya indirekt yollarla (kontamine alet, ekipman, çevresel yüzey ve personelin elleri aracılığı ile geçiş gibi) enfeksiyon ajanlarının bulaşı için uygun ortamın var olmasıdır. Ayrıca hastalardaki immünsüpresyonun enfeksiyonlara duyarlılığı artırması, sık hastaneye yatış ve cerrahi girişim gereksinimi gibi faktörlerin nozokomiyal enfeksiyon etkenleriyle karşılaşma şansını artırmaktadır (Klevens, 2005; Aygen, 2006). Hemodiyaliz hastaları kan yoluyla bulaşan hepatit B virüsü (HBV), hepatit C virüsü (HCV) gibi viral etkenlerin bulaşı açısından risk taşımaktadır. Bu nedenle hemodiyaliz tedavisi gören hastalarda hepatit B ve hepatit C görülme sıklığı sağlıklı bireylere kıyasla daha fazladır (Alter, 2004; Klevens, 2005, Aygen, 2006).

3. HEPATİT B

Hepatit B Virüsü (HBV)

Hepadnavirüslerin başlıca üyesidir. Bu ailenin diğer üyeleri arasında dağ sıçanı, sincap ve ördek hepatit virüsleri yer alır. Bu virüslerin doku tropizmi ve konakçıları kısıtlıdır. HBV yalnızca insanlarda ve şempanzelerde karaciğeri ve daha düşük oranda da böbrek ve pankreası enfekte eder (Murrey, 2010).

3.1. Patogenez

Virüs vücuda alındıktan sonra 3 gün içinde karaciğerde çoğalmaya başlar. Ancak enfeksiyöz doza, enfeksiyon yoluna ve kişiye bağlı olarak belirtiler 45 gün hatta daha fazla süreyle görülmeyebilir (Lunn, 2000; Murrey, 2010). Virüs hepatositlerde minimal sitopatik etki oluşturarak çoğalır. Enfeksiyon uzun süre karaciğer hasarı (karaciğer enzimlerinde artma) ya da belirti oluşturmadan devam eder. Bu süreçte HBV genom kopyaları hepatosit kromatinine entegre olur ve latent kalır. Hücresel bağışıklık ve yangı, enfekte hepatositleri ortadan kaldırarak semptomlara ve HBV enfeksiyonunun rezolüsyonuna yol açar. HBs antijenindeki epitoplara başlıca T-hücre antijenleridir (Lunn, 2000; Murrey, 2010). Enfeksiyona karşı yetersiz T-hücre yanıtı genellikle daha ılımlı olmasına, enfeksiyonun ortadan kaldırılamamasına ve kronik hepatit gelişimine neden olmaktadır. Antikorlar virüsün karaciğere ulaşmasını engelleyerek ilk enfeksiyona karşı koruyucu olabilir (Lunn, 2000). Fakat enfeksiyonun sonraki aşamalarında, serumdaki yüksek HBsAg miktarları nötralizan antikorlara bağlanarak ve etkilerini bloke ederek antikorların enfeksiyonu önleme kapasitesini sınırlar. HBsAg ve anti-HBs arasında oluşan immün kompleksler aşırı duyarlılık tepkimelerine neden olarak vaskülit, artralji, döküntü ve böbrek hasarı gibi sorunlara yol açar (Lunn, 2000; Murrey, 2010).

Bebek ve küçük çocuklar gelişmemiş hücresel bağışık yanıtı sahip olup enfeksiyonu ortadan kaldırmada daha az başarılıdır. Ancak doku hasarı daha azdır ve daha ılımlı belirtiler göstermektedirler. Perinatal olarak enfekte olan bebeklerin % 90

kadarı kronik taşıyıcı olur, bu kişilerde viral replikasyon uzun dönem sürmektedir (Lunn, 2000; Murrey, 2010). Enfeksiyonun akut fazı boyunca karaciğer parankiması, özellikle hepatik lobulün santral veni etrafındaki hepatositlerde hücresel şişme ve nekrozdan oluşan dejeneratif değişiklikler gösterir. Enflamatuvar hücre infiltratı başlıca lenfositlerden oluşur. Enfeksiyonun rezolüsyonu, parankimanın rejenere olmasına olanak sağlar (Lunn, 2000; Murrey, 2010).

3.2. Kronik HBV Enfeksiyonunun Doğal Seyri

Kronik HBV enfeksiyonu dört dönemden oluşur ve bu dönemler ardı ardına gerçekleşir;

A- İmmun Tolerans Dönemi

Hastalığın doğum esnasında bulaştığı hastalarda bu evre belirgin bir şekilde gözlenmektedir. Organizmanın hepatit B virüsüne gösterdiği immün tolerans virüsün çoğalmasına ve hastadaki virüs değerlerinin yüksek miktarlarda olmasına izin vermektedir. Bu duruma karşın immün yanıt mekanizması üzerinden meydana gelecek karaciğer hasarı olmadığı için hastalığa ait biyokimyasal (ALT, AST vb.) ve karaciğer doku alımı sonuçları normal değerlerin sınırları içerisinde olmaktadır.

B- İmmun Temizlik (Yanıt) Dönemi

İlk evreden yıllar hatta on yıllar geçtikten sonra, virüse karşı gösterilen tolerans kırılma dönemine girmeye başlar. Virüs çoğalma hızı ve hastada bulunan viral yük ilk dönemle kıyaslandığında azalmakta olduğu gözlenmektedir. Karaciğerde başlayan hücre hasarı ve bu durumla alakalı olarak biyokimyasal bulgular (aminotransferazların normal değerlere göre yüksekliği) ve karaciğer doku alımı sonuçlarında aktif inflamasyon immün yanıt sonucu meydana gelmektedir. Sonuçlar göz önüne alındığında klinik olarak kronik B hepatit olarak adlandırılır ve sonraki aşamada karaciğerdeki karaciğer hasarı artarak devam ettiğinde hastalığın karaciğer sirozuna kadar ilerlediği görülmektedir.

C- İnaktif Dönem

Hastaların inaktif döneme girdiği yani immün yanıtın sona erdiği dönemi kapsamaktadır ve hepatit B virüsü negatif ya da çok düşük seviyelerde pozitif olarak gözlenmektedir. Bu dönemin ardından enfeksiyon tekrar aktifleşmez ve eğer önceki evrelerde geri dönüşümü mümkün olmayan karaciğer hasarı oluşmuşsa virüslerin inaktif hale geçmesinin ardından dokularda düzelme ve ALT değerlerinin normal sınırlar içinde görülmesiyle birey bu döneme tamamen dahil edilebilir.

D-Reaktivasyon Dönemi

İnaktif döneme geçtikten sonra hastaların çoğunluğu hayatının sonuna kadar inaktif taşıyıcı olurken, bir kısmında ise virüs aktivasyonu tekrar gözlenebilir, kronik hepatit B başlayabilir. HBV DNA seviyeleri genel olarak önceki iki dönemden daha düşük, bazı hastalarda ise HBeAg (+) kronik B hepatitinden HBeAg (-) kronik hepatite geçiş meydana gelebilir ve sonrasında HBeAg (-) karaciğer sirozları oluşur ve dönemin en belirgin özelliği alanin aminotransferaz seviyelerinin değişkenlik göstermesidir (Özdemir, 2004).

3.3. Klinik Sendromlar

a. Akut HBV Enfeksiyonu

I. İnkübasyon Dönemi: Etkenle temas ile sarılığın ortaya çıktığı ilk gün arasındaki 30–180 gündür.

II. Pre ikterik Dönem: Yorgunluk, iştahsızlık, bulantı, karnın sağ üst kısmında ağrı, bazı vakalarda grip enfeksiyonuna benzeyen bulgular ve ateşin gözleendiği ortalama 3–10 günlük süreyi kapsamaktadır.

III. İkterik Dönem: Sarılık, açık renkli idrar, koyu renkli gayta, deride kaşıntının gibi belirtilerin olduğu dönemdir. Genelde ateş düşer, baş ağrısı ve eklem ağrıları azalır ya da görülmez. Fizik muayenesi sırasında % 70 karaciğer büyümesi ve % 20 dalak büyümesi gözlenmektedir.

IV. İyileşme Dönemi: Bu dönemde sarılık ve diğer belirtiler yok olur, hasta birkaç hafta içinde kendisini iyi hissetmektedir (Sonsuz, 2007).

b. Kronik HBV Enfeksiyonu

Kronik HBV enfeksiyonu olarak tanımlanabilmesi için altı aydan uzun süre devam etmesi gerekmektedir.

c. İnaktif HBsAg Taşıyıcılığı

Hepatit B virüsünü taşır, aynı zamanda da karaciğerde hücre ya da doku ölümü ve inflamasyonunun olmadığı, virüs artışının sona erdiği veya belirli seviyenin altına düştüğü hastalar inaktif taşıyıcılardır. Bunun için gerekenler;

- HBsAg (+) olmalı, ayrıca 6 aydan uzun sürmelidir.
- HBV DNA < 2000 IU/ ml (104 kopya/ml) olmalıdır.
- Aminotransferaz seviyelerinin ölçüm sonuçları devamlı olarak normal sınırlarda olmalıdır.

• Karaciğer parça alımı sonucunda hepatite özgü bulgulara rastlanmamış olmalıdır. İnaktif taşıyıcılık kusursuz bir klinik ilerleyiş gösterir, bu kişilerin bazılarında zamanla hastalık aktifleşebilir. Bazılarında ise zaman içinde HBsAg de kaybolur enfeksiyon sonlanır.

d. Kronik Hepatit

Aktif viral artışının gözlenmesi (HBeAg ve / veya HBV DNA pozitifliği) ile beraber karaciğerde net bir şekilde inflamatuvar aktivitenin meydana geldiği olgulardır. Kronik hepatitin, İki farklı HBeAg formu ayrılması pozitif veya negatif oluşuna bakılarak belirlenmiştir.

1- HBeAg (+) Kronik Hepatit Bulguları

- HBsAg (+) olmalı ve 6 aydan uzun sürmelidir.
- HBeAg (+) olmalıdır.
- HBV DNA > 20 000 IU/ml (105 kopya/ml) olmalıdır.
- ALT / AST yüksekliği kalıcı ve sürekli gözlenmelidir.
- Karaciğer parça alımı: Belirgin inflamatuvar aktivite olduğu belirlenmelidir.

2- HBeAg (-) Kronik Hepatit Bulguları

- HBsAg (+), 6 aydan uzun süreli olmalıdır.
- HBeAg (-)/ Anti HBe (+) gözlenmelidir.
- HBV DNA > 2 000 IU/ml (104 kopya/ml) olmalıdır.
- ALT / AST yüksekliği kalıcı ve de aralıklı gözlenmelidir.
- Karaciğer Biyopsisi: Belirgin inflamatuvar aktivite olduğu belirlenmelidir.

e. Kronik Hepatitin Akut Alevlenmesi

Daha önceye göre alanin aminotransferaz seviyesinin en az iki kat yükselmesi ve normal değerlerinden 10 kat fazla olmasıdır.

f. Reaktivasyon

İnaktif HBsAg taşıyıcısı ya da iyileşmiş hepatitli bireylerde karaciğerdeki sona ermiş olan inflamasyonun tekrar başlamasıdır.

g. HBeAg Serokonversiyonu

Hepatit B görülen hastaların HBeAg değerlerinin negatifleşip, anti HBe nin ise artması durumudur. Yalnızca HBeAg negatifleşmesi serokonversiyon için yeterli değildir. Anti HBe'nin de oluşması yani özgül antikorlara rastlanması gerekmektedir.

h. Gizli Hepatit B Enfeksiyonu

HBsAg (-) bir hastada HBV DNA değerinin pozitif olmasıdır ve bu olguların bazılarında anti HBs ve anti HBc'nin birlikte pozitifliği ya da sadece anti HBc pozitifliği de meydana gelebilmektedir.

3.4. Bulaşma Yolları

Hepatit B enfeksiyonunun bulaşması yatay ya da dikey olabilir. HBV'nin bulaşma tarzı ve epidemiyolojisi ülkedeki endemisiteye ve yaşam kültürüne bağlıdır. Dikey bulaşma anne karnında plasenta içinden, doğum sırasında veya sonrasında olabilir. Genel olarak doğum sırasında ve enfekte kanın, amnion sıvısının yutulmasına, anneden fetüse kan aktarımına bağlı gerçekleşmektedir (Kara, 2008). Dikey bulaşıcılık çocuk yaş grubunda özellikle endemik bölgelerde önemlidir. Yatay bulaşıcılık ise temas ile olan bulaşma şeklidir. HBsAg, idrar, gaita, safra, tükürük, anne sütü, semen ve vajina salgısında bulunmaktadır (Kara, 2008).

Cinsel Yol: Enfeksiyonu taşıyıcı olan kişilerin cinsel salgılarında HBV bulunur ve cinsel eşlerinin mukozal girişlerinden bulaşır, enfeksiyona sebep olur (Altuğlu, 1998).

Sindirim Dışında Başka Bir Yol: En önemli bulaşma yoludur; kan verme veya kan ürünlerinin nakli sırasında, uyuşturucu kullananlarda, enjektörün birden fazla kişide kullanımı nedeniyle ve diğer ortak kullanılan kesici araçlardan kaynaklanabilir (Vyas, 1999; Sırmatel, 2007; Kara, 2008).

Doğum Sırasındaki Bulaş Yolu: Plasenta içerisinden, doğum sırasında veya sonrasında, anne sütü ile bulaşma olabilir. Rahim içi bulaşma oranı %10-15'dir. En sık görülen bulaşma ise doğum sırasındaki enfekte kan ve salgılardan kaynaklanmaktadır (Hollinger, 1996).

Yatay Yol: Özellikle Ortadoğu, Afrika ve Hindistan gibi endemisitesi yüksek bölgelerde aynı evde yaşayanlar arasında geçişler olduğu görülmüş ve virüsün tükürük ve idrar yoluyla bulaştığı tespit edilmiştir (Wasmuth, 2009).

Nozokomiyal Yol: Hastane ortamında HBV ile enfekte ekipmanların kullanımı, enfekte alanların uygun şekilde dezenfeksiyonunun yapılmaması, koruyucu önlemlere uyulmadan çalışma (özellikle hemodiyaliz ünitelerinde HBV ile enfekte

kişilerin cihaz ve odalarının ayrılmaması) gibi nedenlerle de bulaş olabileceği düşünülmektedir (Wasmuth, 2009).

3.5. Epidemiyoloji

Dünya Sağlık Örgütü(WHO) hepatit B taşıyıcılığının tüm dünyada 400 milyona ulaşacağını bildirmektedir. ABD’de yıllık HBV enfeksiyonu bulaşma sayısı 300 bin civarında olup 5 bin kişi hayatını kaybetmektedir. Dünyanın farklı bölgelerinde HBV enfeksiyonunun görülme sıklığı ve hangi yolla daha fazla bulaştığı değişiklik göstermektedir. Bu değişikliğe göre dünya ülkeleri 3 bölüme ayrılmıştır (Mahoney, 1999):

1. Yüksek Endemisite Bölgeleri

HBsAg pozitif olma oranı % 8’in üstünde olup, dünya nüfusunun % 45’i bu gruba girmektedir. Bunlar; Japonya ve Hindistan dışındaki çoğu Asya ülkesi, , Pasifik adaları, Amazon bölgesi Avustralya ve Yeni Zelanda yerlileridir. Bu ülkelerde insanlar hayatları süresinde % 60’tan fazla HBV virüsü karşılaşma riskiyle yaşamaktadırlar. Çoğu enfeksiyon, kronikleşme riski yüksek olan yenidoğan ve erken çocuklukta bulaşmaktadır. Bütün hastalar içinde, doğum sırasındaki bulaşma annelerin HBsAg pozitiflik oranıyla doğru orantılıdır (Mahoney, 1999).

2. Orta Endemisite Bölgeleri

HBsAg pozitifliği % 2-7 arasındadır ve dünya nüfusunun % 43’ü bu gruba dahildir. Bu ülkelerde insanlar hayatları süresinde % 20-60 arasında bir oranla HBV virüsü karşılaşma riskiyle yaşar ve enfeksiyona tüm yaş gruplarında rastlanır. Kronik enfeksiyonların içinde doğum sırasında enfeksiyon daha az görülür. Kuzey Afrika ve Ortadoğu ülkeleri, Akdeniz havzası (Türkiye dahil), Doğu Avrupa ve Rusya bu grupta yer alan ülkelerdir (Mahoney, 1999).

3. Düşük Endemisite Bölgeleri

HBsAg pozitifliği % 2'den azdır ve dünya nüfusunun % 12'si bu grupta yer almaktadır. Batı Kuzey Avrupa ülkeleri, Avustralya ve ABD, düşük endemisiteye sahip ülkeleridir. Yetişkinlerde ve risk gruplarında daha fazla görülmektedir (Mahoney, 1999). Bu grupta enfeksiyon genellikle yatay yolla bulaşmaktadır.

Ülkemizde dikey ve yatay bulaşma görülmektedir. Aile içi fazla temas sonucu çocuklarda yatay bulaşmaya daha çok rastlanır (Çullu, 2002). Bulaş yollarının ve sık görülen yaş gruplarının bilinmesi HBV'ye karşı yapılması gereken aşı uygulama zamanının daha net belirlenmesine yardımcı olur (Çullu, 2002).

4. HEPATİT C

1989 yılında, NANBH (ne- A, ne- B hepatit) bireyin kanıyla hastalık bulaşmış olan bir şempanzeden viral RNA'nın izolasyonu ile hepatit C virüsü tanımlanmıştır. Kandan elde edilen viral RNA, DNA'ya çevrilmiş, proteinleri tanımlanmış ve NANBH'lı bireylerde saptanan antikorlar da sonraki dönemde viral proteinleri tespitinde kullanılmıştır. Bu konuda önceden yapılan çalışmalar günümüzde hücre kültüründe üretilmeyen bu virüsü belirlemede kullanılan; Elisa'nın, genomik yöntemlerin ve diğer testlerin gelişimine yol açmıştır (Murrey, 2010). HCV, NANBH virüs enfeksiyonlarının başlıca nedenidir. Kanların HCV açısından rutin taranmasından önce ise transfüzyona bağlı hepatitlerin ana etkeniydi. Dünyada 170 milyondan, Birleşik devletlerde 4 milyondan fazla HCV taşıyıcısı bulunmaktadır (Murrey, 2010).

4.1. Patogenez

Hepatit C virüsünün hücre içinde kalma yeteneği ve enfekte olduğu hücrenin ölümüne engel olması enfeksiyonun daimi olmasına neden olur. Karaciğer hastalığı yaşamın sonraki dönemlerinde meydana gelir. Hücresel immün cevap, enfeksiyonun ortadan kaldırılmasından ve doku hasarından da sorumludur. Karaciğer biyopsilerindeki lenfosit infiltrasyonu, inflamasyon, portal ve periportal fibroz ve lobüler nekrozun boyutu hastalığın ciddiyetini derecelendirmek için kullanılabilir (Reherman, 2000). HCV'ye karşı oluşan antikorlar koruyucu değildir ve şempanzelerde deneysel olarak oluşturulan enfeksiyonlardan elde edilen bulgular, HCV'ye karşı bağışıklığın yaşam boyu olmayabileceğini göstermektedir (Murrey, 2010). HCV'ye spesifik antikorlar, çoğunlukla enfeksiyonun 7. hafta ile 31. haftalarında tespit edilebilmektedir. HCV enfeksiyonu geçirmiş hastalar başka HCV suşlarıyla karşılaştığında bunlarla enfekte olabilecekleri ortaya koyulmuştur. İnsanlarda HCV enfeksiyonlarının büyük çoğunluğunun kronikleşmesi de immün cevabın yeterli olmadığını göstermektedir (Reherman, 2000).

4.2. Hepatit C Enfeksiyonunun Doğal Seyri

HCV enfeksiyonu yavaş seyirli sinsi bir hastalıktır. HCV ile oluşan akut ve kronik enfeksiyonlarda karaciğer hasarından sorumlu mekanizma tam anlamıyla anlaşılammış, hastalığın doğal seyri de çözülememiştir. Konağın savunmasıyla HCV arasında ilk bir hafta içindeki etkileşimin enfeksiyonun daha sonrasındaki seyrinde önemlidir (Bertoletti, 2013). Doğal bağışıklık sistemi enfeksiyonun başlangıç evresindeki kontrolü ve izleyecek olan adaptif immün yanıtın aktivasyonu ile yakından ilişkilidir. Viral iyileşme, yaygın hücrel immün yanıtla ilişkilidir. HCV enfeksiyonundaki yüksek kronikleşme oranı HCV'nin hızlı mutasyona eğilimi nedeniyle oluşan genetik çeşitlilik sonucu, virüsün immün sistemden kaçmasıyla açıklanmaktadır (Farci, 2000). HCV enfeksiyonunun doğal seyrini, konağa ve virüse ait birçok değişken (erkek cinsiyet, artmış viral yük, HCV genotip 1b enfeksiyonu, ve karaciğerin demir içeriğinin yüksek olması gibi) etkilemektedir (Alberti, 2005). Kan transfüzyonuyla HCV bulaşanlarda siroz, madde bağımlılarına göre daha sık görülmektedir. Enfeksiyon erken yaşlarda alındığında (<25 yaş) kronik enfeksiyon gelişmesi ve siroza ilerleme olasılığı, ileri yaşlarda enfekte olanlara göre daha düşüktür (Bellantani, 2001; Chen, 2006). Alkol alımı veya karaciğer yağlanması da siroza ilerlemeye yol açan nedenlerdendir (Monto, 2002; Lieber, 2003).

Akut hepatit C geçirenlerin ortalama %15-25'inde iyileşme olup kronik karaciğer hastalığı oluşmaz. Hastaların %25'inde karaciğerdeki harabiyet hafif düzeyde kalır ve ciddi bir ilerleme göstermez. Hastaların yarısında ise ilerleyici bir seyir görülmektedir. Bu hastalarda serum ALT düzeyi ya sürekli yüksek, ya da bazen yükselip bazen de normal sınırlarda kalmaktadır (Loomba, 2011). Bazı hastalarda ise serum ALT düzeyi kalıcı olarak normal sınırlar içerisinde olsa da histolojik olarak progresyon görülmektedir. Enfeksiyonun 3-12 haftalık bir inkübasyon periyodu vardır (Thimme, 2001). Akut hepatit C'li hastaların sadece %10-30 kadarı semptomatik seyirlidir. Hastalarda belirtiler; halsizlik, iştahsızlık, bulantı, sağ üst kadranda ağrısı, idrarda koyulaşma ve ardından sarılık şeklinde görülebilmektedir. ALT düzeyleri ise semptomlardan bağımsız olarak değişkenlik göstermektedir fakat HCV

RNA seviyeleri genelde aynı kalmaktadır. Temastan sonra 1-2 haftada plazmada HCV RNA belirlenebilir ve 1-4 hafta sonra da karaciğer enzim düzeyleri yükselmektedir. Viremi enfeksiyonun 8-12. haftalarında en yüksek düzeye ulaşır; daha sonraları daha düşük düzeylere geriler. Bazı hastalarda plazma HCV RNA düzeyi ilk birkaç ayda belirlenemeyecek kadar düşerken, hastaların %75-85'inde viremi ortadan kalkmaz. Altı aydan daha fazla vireminin devam etmesi HCV enfeksiyonunun kronikleşmesi olarak tanımlanmaktadır. Semptomatik seyreden, özellikle sarılık görülen hastalarda enfeksiyonun kronikleşmesi daha nadirdir ve bu durum daha şiddetli bir immün yanıtla ilişkilidir (Farci 2000). Hızlı kötüleşen seyir ise çok az sayıda gözlenmektedir.

Kronik hepatit C enfeksiyonu birçok hepatit dışı bulgularla seyredebilir. HCV ile enfekte hastaların %40-74'ünde hastalığın seyri sırasında en az bir ekstrahepatik bulgu gelişmektedir (Galossi, 2007).

4.3. Klinik Sendromlar

a. Akut Hepatit

Akut HAV ve HBV enfeksiyonlarına benzer, fakat inflamatuvar yanıt daha düşük oranda ve belirtiler daha ılımlıdır. ALT yükselmeleri genelde 4. haftadan sonra görülür. Başlangıçta hastalık çoğunlukla asemptomatiktir (> %70); fakat kronik persistan hastalığın gelişimine neden olur (Chu, 1999; Şentürk 2002). Predominant semptom kronik yorgunluktur. Olguların % 15'inde ise enfeksiyonun ortadan kalkması ve iyileşmeye giden bir yol izler. Sarılık % 20'den az olguda görülür. Serum transaminazlar değerlerinde dengesiz artış ya da inişler gösterir ve olguların % 40'ında normal değerlere sahiptir; bu değerler virüstan olgunun temizlendiğini göstermez. Tam olarak iyileşebilen hasta oranı %20'dir (Chu, 1999; Şentürk 2002). Olayın akut hepatit evresinde teşhis edilmesihastalığın tedavisi için büyük önem taşımaktadır çünkü akut hepatit aşamasındaki tedavinin başarı oranı %80'den fazladır. Akut enfeksiyondan sonra genellikle hızlı gelişen bir hepatit görülmez.

Ancak kronik hepatit B enfeksiyonları gelişen akut hepatit C'nin hızlı gelişen hepatit için yüksek risk oluşturur (Chu, 1999; Bisceglie, 2000; Şentürk 2002; Murrey, 2010).

b. Kronik Persistan Hepatit

Enfekte kişilerin % 70'inde görülür. Kronik kalıcı, sürekli devam eden hastalık, 10-15 yıl içinde genellikle kronik aktif hepatite dönüşmektedir. 20 yıl sonrasında ise siroz ve siroz hastalarının bir kısmında ise karaciğer yetmezliğine kadar ilerlemektedir. Kronik hepatit C'de Serum bilirubin ve alkalen fosfataz düzeyleri ise genellikle normal seviyelerde seyretmekte, genellikle transaminaz düzeyleri ise genelde normal seviyesinden 3 katına kadar yükselir (Matsumara, 2000).

c. Ağır Karaciğer Hasarı

Hepatit C'nin neden olduğu karaciğer hasarı alkol, bazı ilaçlar ve sirozu kolaylaştıran diğer hepatit virüsleri ile şiddetlenebilir. HCV kronik enfekte hastaların % 5'e kadar varan bir kısmında 30 yıl sonra hepatosellüler karsinom gelişimine yol açar (Murrey, 2010).

4.4. Bulaşma Yolları

Hepatit C'nin en sık bulaşma şekli sindirim yolu dışında başka bir yol olan parenteral yoldur ve hastaların yarısından çoğu bu yolla enfeksiyona maruz kalmaktadırlar. Non parenteral yol ile gerçekleşen bulaşma nedenleri belirlenirken % 30'unun nasıl bulaştığı bulunamamıştır (Pereira, 1995; Ankerman, 2000).

Parenteral Bulaşma

Damar içi yani kan ve kan ürünleriyle, kas içi veya deri altı yolla enfekte en iyi açıklanan bulaşma biçimidir. Anti-HCV taramalarından önce en önemli enfekte bu yolken, günümüzdeki risk ise her kan aktarımında yaklaşık 1/100.000 gibi düşük değerlere kadar düşmüştür (Pereira, 1995; Ankerman,2000). Toplardamar içi antikor

preparatlarıyla bulaşma arasında kurulan ilişki kas içi antikor preparatlarıyla bulaşmada yapılamamıştır. Hemodiyaliz tedavisi gören hastalar anti-HCV yüksek derecede yaygınlık göstermektedir. Damar içi uyuşturucu bağımlılarında HCV enfeksiyonu 80/100'lere kadar yükselmiştir, dünyada da bu nedenle HCV olan birey oranı oldukça yüksektir. Türkiye de bağımlılara bakıldığında %50'sinden fazlası anti- HCV pozitif tespit edilmiştir (Pereira, 1995; Ankerman, 2000).

Nonparenteral Bulaşma

Parenteral olma ihtimallerini taşımayan nadiren veya toplumdan kazanılmış HCV enfeksiyonlu hastalardaki bulaşmadır. Elde edilen veriler HCV'nin cinsel yolla bulaşabileceğini göstermiştir. Fakat bu şekilde bulaşma zannedildiği kadar yaygın değildir (Cerny, 1999).

4.5. Epidemiyoloji

Dünyada genel olarak HCV enfeksiyonu prevalansının yaklaşık % 2-3 civarında olduğu düşünülmektedir (Lavanchy, 2009). Yaygınlık oranının en düşük olduğu yer Kuzey Avrupa'dır ve burada HCV prevalansı %1'den daha azdır. Yaygınlık oranın yüksek gözlendiği ülkeler ise Asya ve Afrika'dadır. Araştırmalar hastalığın en az görüldüğü, en düşük prevalansa sahip olan yerleri; İngiltere ve İskandinav, en yüksek prevalansa sahip ülke ise Mısır olarak belirlenmiştir (Alter, 2007). Nüfusları fazla fakat hastalığın düşük yaygınlık oranı gözlenen gelişmiş ülkelerde; Almanya'da % 0,6, Kanada'da % 0,8, Fransa'da % 1,1'dir. Bu ülkelere daha yüksek yaygınlık oranına sahip ülkeler de ise oranlar; Japonya: %1,5- 2,3 Amerika Birleşik Devletleri : % 1,8 ve İtalya : % 2,2 olarak belirlenmiştir. Türkiye ise hastalığın yaygınlık oranı %1-1,9 değerleri arasındadır (Shepard, 2005). Gelişmekte olan ülkelerin hastalığın yaygınlık oranına bakıldığında önemli derecede farklılıklar görülmektedir. Kalabalık olan ülkelere Çin'de yaygınlık oranı % 3,2, Hindistan'da ise % 0,9, Mısır'da ise yaygınlık oranı % 15- 20 arasında gözlenmektedir (Shepard, 2005).

Türkiye’de son yıllarda farklı bölgelerdeki verici taramalarından elde edilen anti-HCV pozitiflik oranı yaklaşık % 0,54’tür ve genel populasyona yönelik yapılan araştırmalarda ise anti-HCV pozitiflik dercesinin daha yüksek olduğu gözlenmiştir. (Mıstık, 2007; Yıldırım 2009). HCV enfeksiyonu bulunduğu bölgeye ve zamana göre değişkenlik göstermektedir. ABD, Japonya, İtalya ve Avustralya ve Türkiye gibi bazı ülkelerde ortalama HCV yaygınlık oranı bakımından benzerlik gösterse de enfeksiyonun görüldüğü yaş aralığı yönünden farklılık göstermektedir (Alter, 2007).

Türkiye, İspanya, Çin ve Japonya gibi ülkelerde ise hastalığın yaşa göre yaygınlık oranının yaş ilerledikçe giderek arttığı gözlenmektedir. Anti-HCV pozitif olan bireylerin büyük çoğunluğu 50 yaş ve üzeridir ve bu da uzak geçmişte HCV enfeksiyonuna yakalanma olasılığının yüksek olduğunu göstermektedir (Di Stefano, 2002; Okayama, 2002). Ülkemizde yaşa özgü yaygınlık oranının araştırıldığı çalışmalarda 50 yaş üstünde hastalık yaygınlığının arttığı bulunmuştur (Mıstık, 2007).

Dünyadaki en yüksek HCV prevalansının görüldüğü yer Mısır’dır ve burada yaygınlık oranı yaşla doğru orantılı şekilde artar, fakat populasyonun genelinde enfeksiyon yüksek oranlar gözlenmektedir. Bulgulara bakıldığında; bölgeler arasında ortalama HCV yaygınlık oranı değişkenlik gözlenmesi, uzak geçmişteki yüksek HCV görülme olasılığının günümüzde de devam ettiği sonucuna varılır (Alter, 2007). Ülkemizdeki genel HCV seroprevalansı % 1,0-1,8 arasındadır ve bu oranın kan vericilerinde % 0,5 oranı civarında olduğu bildirilmiştir. Kan vericilerinden daha yüksek anti- HCV seroprevalansın sahip olanlar ise sağlık çalışanlarıdır. HCV’nin enfekte hastadan sağlık çalışanına bulaşma yolu, özellikle hastalığın yaygın olduğu bölgelerde sağlık çalışanları için önemli bir risktir (Suzuki, 1994).

5. KRONİK BÖBREK YETMEZLİĞİNDE HEMODİYALİZ VE HEPATİT B/C PREVELANSI

Hepatit B virüsü (HBV) ve hepatit C virüsü (HCV) enfeksiyonlarının dünyada görülme ve ölüm oranı yüksektir. Bu nedenle önemli sağlık sorunları arasındadır. Dünyada 350- 400 milyon kişinin HBV ile, 170 milyon kişinin HCV ile enfekte olduğu düşünülmektedir (Kantarçeken, 2009).

Endemik hastalığın yaygın görüldüğü bölgelerdeki insanlar, kronik hepatit virüslü annelerin bebekleri, damar içi uyuşturucu kullananlar, birden fazla homoseksüel ve heteroseksüel cinsel ilişki partneri olan insanlar, kan ve kan ürünleri tedavisi alan hemofili hastaları ve diğer hastalar, kan ile teması olan sağlık personeli, zihinsel özürülerin bulunduğu yerlerdeki kişiler ve personel, hemodiyaliz hastaları ile kan ve organ alıcıları viral hepatitler açısından yüksek riskli gruplardır (Murrey, 2010).

HBV ve HCV çevresel kontaminasyonla da bulaşabilmektedir. Buna ilişkin en önemli kanıt, sürekli hemodiyaliz tedavisi görenlerde yüksek HCV ve HBV görülme oranıdır (Kidney Disease, 2008). Hemodiyaliz hastaları immün sistemlerinin zayıf olması ve parenteral girişimin sık olmasına bağlı olarak HBV ve HCV ile sık karşılaşır (Huang, 1997; Pereira,1999). Enfeksiyon oranları hemodiyaliz tedavisine devam eden hastalar ve sürekli ayaktan periton diyalizi daha yüksek oranlarda görülür. Hastalar arasında nozokomiyal bulaşı destekleyen bulgulara rağmen diyaliz ünitelerindeki HCV bulaşının kesin yolu bilinmemektedir (McLaughlin, 1997; Iwasaki, 2000). Hemodiyaliz olgularında HBsAg ve anti-HCV pozitifliği çoğunlukla inaktif taşıyıcılık şeklindedir (Tokars, 2004). Kronik asemptomatik enfeksiyonların yüksek insidansı virüsün toplumda yayılımını kolaylaştırır (Murrey, 2010).

Kronik hepatitin ortaya çıkma süresi dolmadan hastaların çoğu kaybedilmektedir. Transplantasyon öncesi ve sonrası immün-süpresif tedavi alan hemodiyaliz hastalarında inaktif olan HBV ve HCV aktifleşmekte ve hastalarda fulminant tablo izlenebilmektedir (Gane, 2002).

Hemodiyaliz hastalarında diyalize girme süresi uzadıkça HBV ve HCV prevalansının anlamlı olarak arttığı gözlenmiştir (Sırmatel, 2008). Diyalize girme süresi 5 yıldan daha az olan hastalarda HCV prevalansı ortalama % 12 iken, diyaliz süresi 5 yılı geçtiğinde % 37'ye çıkmıştır (Parlar, 2008; Evirgen, 2010). Centers for Disease Control (CDC) tüm hemodiyaliz hastalarına hepatit B aşısı yapılmasını önermektedir. Rekombinant hepatit B aşısı; 0, 1, 2, 6 ncı aylarda çift doz yapılmalıdır (40mcg/ 2ml). Anti- HBs titresi en az 10 IU/ L olmalıdır. Yeterli titre oluşmamışsa 1 veya 2 doz daha yapılmalıdır (CDC, 2001).

Türkiye'de hemodiyaliz hastası nokta prevalansı 2009 yılı verilerine göre; milyon başına 819 olarak saptanmıştır. HBsAg pozitifliği % 4,4, anti- HCV pozitifliği % 9,8 oranlarındadır. Bu oranlar 2004 yılı verilerinde ise; HBsAg için % 4,9, HCV için %19,4'tür. Yıllar içerisinde hemodiyaliz ünitelerindeki seropozitifliğin azaldığı görülmüştür. Bunun nedeni, hasta bakımı ile ilgilenen personelin koruyucu önlemlerle ilgili olarak eğitimler alması, enfeksiyona sahip olan hasta alanlarının diğerlerinden ayrılması, ve diyaliz merkezlerinde seronegatif olgularda dahil bütün hastalara hepatit aşısının uygulanmasıdır (Arabacı, 2009).

Hepatit B, hepatit C gibi hemodiyaliz tedavisi gören hastalarda yaygın görülen kronik inflamatuvar hastalıklar oksidatif stresi arttırıcı yönde etki etmektedirler. (Koken, 2002). Hemodiyaliz esnasında ortaya çıkan serbest oksijen radikallerinin en önemli kaynağı kullanılan membranlar ve diyalizat sıvılarının aktive ettiği polimorfonukleer lenfositlerdir (PMNL) (Ward, 1994; Chen, 1998). Son dönem böbrek yetmezliği (SDBY) hastalarında serbest radikallerin aşırı üretimi ya da yetersiz antioksidan savunma sistemi nedeniyle oksidatif dengenin bozulduğunu gösteren çalışmalar giderek artmakta, diyaliz ortamı oksidatif stres için bir model olarak gösterilmekte ve oksidatif stresi arttırdığı öne sürülmektedir (Loughrey, 1994; Canaud, 1999).

6. OKSİDATİF STRES

Oksidatif denge, organizmada serbest radikallerin meydana gelme hızıyla yok edilme hızının dengeli olması şeklinde tanımlanır. Organizmalar serbest radikallerden etkilenmemesi bu dengenin korunmasına bağlıdır (Halliwell, 1987). Oksidatif stres ise, serbest radikallerin oluşum hızının artması ya da ortadan kaldırılma hızının azalması ile oksidatif dengenin bozulmasıyla ortaya çıkan duruma denir (Halliwell, 1987; Sies, 1997; Hwang, 2007).

6.1. Reaktif Oksijen Türleri ve Serbest Radikaller

Reaktif oksijen türleri (ROT) veya serbest radikaller; dış orbitallerinde eşleşmemiş elektron (e-) bulunan ve bu yüzden reaktif özellik taşıyan moleküllerdir. Bu geniş tanım; hidrojen atomunu, geçiş elementlerinin çoğunu ve oksijen molekülünü içine almaktadır (Halliwell, 1987; Devlin, 2002).

Serbest radikaller molekülleri, negatif (-) yüklü elektronların çekirdekdeki pozitif(+) yüklü proton sayısı ile eşit olmadığından dayanıksızdırlar, elektron yapılandırılması pozitif yük ile dengelenmesi gerektiğinden çok reaktiftirler ve kendi orbitallerini tamamlayabilmek amacıyla başka moleküllerden elektron koparıp zincir reaksiyonlar başlatabilirler (Halliwell, 1984; Halliwell, 1987; Devlin, 2002).

Serbest radikallerin esas kaynağı moleküler oksijen (O_2) dir. Aerobik organizmalarda mitokondriler oksijenin kullanımında birçok serbest radikal meydana getirmektedir. Hücredeki oksidatif süreçler çoğu zaman ara ürün salımı olmadan elektronların O_2 'ye transferiyle sonuçlanır (Halliwell, 1984). Elektron transfer reaksiyonlarındaki sızıntılar sebebiyle çok az da olsa oksijen radikali oluşur. Oksijen radikallerinin hücre içindeki başlıca kaynağı mitokondriyal elektron transport zinciridir (ETZ). Bu zincirde kompleks I ve II tarafından ubikinonun indirgenmesi sonucu oluşan stabil semikinon molekülünden bir elektron O_2 'ye transfer olarak süperoksit anyonu oluşmaktadır. Süperoksit, aynı zamanda FMN gibi bir flavinden bir elektronun transfer edilmesiyle de oluşabilmektedir. Mitokondrilerdeki solunum zincirinde, elektronların oksijene transfer basamaklarında öncelikle süperoksit anyonu (O_2^-),

daha sonra hidrojen peroksit (H_2O_2) ve son olarak da hidroksil radikali (OH.) oluşur (Devlin, 2002).

Reaktif oksijen türleri peroksizomlarda da oluşabilmektedir. Uzun zincirli yağ asitleri ve diğer bileşikler $FADH_2$ 'den iki elektronun O_2 'e transferiyle okside olur ve sonuç olarak H_2O_2 meydana gelmektedir. Oluşan H_2O_2 hızlı bir şekilde hidroksil radikaline (OH.) dönüştürülür (Devlin, 2002).

Oksijen radikalleri, belirli hücrelerde bakteriyel enfeksiyon sonucu oluşan inflamasyon sırasında da üretilmektedirler ve hücre çevresini olumsuz etkiler (Devlin, 2002).

Prostaglandinler lökotrienler, gibi mediyatörler; *Staphylococcus aureus* gibi patojenler; nötrofil, eosinofil ve makrofajları aktive ederek ve membrana bağlı NADPH oksidaz enzimi yoluyla reaktif oksijen türlerinin salınmasına neden olurlar (Ward, 1999; Dalle- Done, 2006).

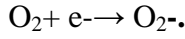
Reaktif oksijen türleri, hücrelerde tersinir veya tersinmez modifikasyonlarla hücre, doku ve/ veya organ hasarına sebep olabilir (Ward, 1995; Gilbert, 1999). Radikal yapısında olan ve radikal yapısında olmayan reaktif oksijen türleri aşağıda yer alan Çizelge 6.1'de sıralanmıştır (Gilbert, 1999).

6.1. Reaktif Oksijen Türleri (Gilbert, 1999)

Reaktif oksijen türleri	
Radikal yapısında olanlar	Radikal yapısında olmayanlar
Süper oksit radikali	Hidrojen peroksit
Hidroksil radikali	Lipit hidroperoksit
Peroksit radikali	Hipohalöz asit
Alkoksil radikali	N-Halojenli aminler
Semikinon radikali	Singlet oksijen
Hemoproteine bağlı serbest radikaller	Ozon
	Azot dioksit

Süperoksit Radikali (O₂⁻)

Moleküler oksijenin bir elektron alıp indirgenmesiyle oluşur. Hemen hemen tüm aerobik hücrelerde süper oksit radikali oluşur (Antolini, 2004).



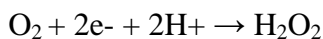
Hücrelerde, O₂⁻ üretilen başlıca mekanizmalar şunlardır; (Halliwell, 1984; Samouilidou, 2003)

- a) Mitokondrideki enerji metabolizması sırasında ETZ'de meydana gelen elektron kaçışları,
- b) İndirgeyici özellikteki moleküllerin (hidrokinonlar, katekolaminler, flavinler ferrodoksinler, indirgenmiş nükleotit ve geçiş metalleri) aerobik ortamda oksidasyonu,
- c) Dehidrogenaz ve oksidaz enzimleri başta olmak üzere, çok sayıda enzimin katalitik etkisi,
- d) Aktive edilen fagositik lökositlerde gerçekleşen 'solunum patlaması'dır.

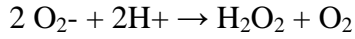
Süperoksit radikali doğrudan moleküler hasara neden olamaz fakat organizmadaki öneminin sebebi hidrojen peroksit (H₂O₂) kaynağı olmasıdır. Ayrıca nitrik oksit radikalini peroksinitrite (ONOO⁻) dönüştürmesi ve geçiş metallerini indirgeyebilmesiyle oksidatif hasar oluşumuna sebep olmaktadır (Halliwell, 1984; Samouilidou, 2003).

Hidrojen Peroksit

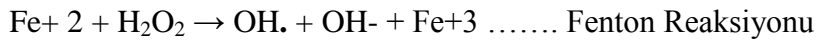
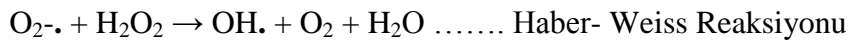
Oksijenin iki elektron alması veya süperoksit radikalinin etrafındaki moleküllerden bir elektron almasıyla meydana gelmektedir (Halliwell, 1984; Gilbert, 1999; Samouilidou, 2003).



Biyolojik sistemlerde hidrojen peroksit genellikle süper oksidin kendiliğinden ya da süperoksit dismutaz enzimi (SOD) katalizörlüğünde dismutasyonu sonucu oluşur (Halliwell, 1984).



Hidrojen peroksit, O_2^- gibi, reaksiyon ortamına göre hem oksidan hem de redüktan gibi davranabilir. H_2O_2 bir serbest radikal olmamasına rağmen süperoksit radikalinin varlığında Haber-Weiss reaksiyonuyla veya Fe^{+2} diğer geçiş metallerinin varlığında da Fenton reaksiyonuyla ve en reaktif serbest oksijen radikali olan hidroksil radikalini ($HO\cdot$) oluşturabilir (Halliwell, 1984; Gilbert, 1999; Samouilidou, 2003).



Hidroksil Radikali

Hidroksil radikali ($HO\cdot$); geçiş metalleri bulunduğu ortamda, Fenton Reaksiyonu ile süperoksit radikali varlığında ise Haber-Weiss Reaksiyonu ile hidrojen peroksitten, bundan başka suyun yüksek enerjili iyonlaşmış radyasyonla aynı ortamda bulunmasıyla meydana gelir (Sies, 1997; Gilbert, 1999). Hidroksil radikalinin bilinen en güçlü reaktif oksijen türüdür ve yarılanma ömrü çok kısadır (Halliwell, 1984; Samouilidou, 2003).

Singlet Oksijen

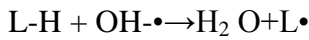
Moleküler oksijenin orbitalini değiştirmesi ya da elektronlarından birisinin enerji olarak kendi spininin tersi yönünde dönmesiyle oluşur. Singlet oksijen, ortaklanmamış elektron değildir, bu yüzden radikal olmayan bir reaktif oksijen molekülüdür. Hem serbest radikal reaksiyonunun başlamasına neden olabilir hem de serbest radikal reaksiyonu sonucu gelişebilir (Halliwell, 1984; Gilbert, 1999; Samouilidou, 2003).

6.2. Reaktif Oksijen ve Nitrojen Türlerinin Makromoleküller Üzerindeki Etkileri

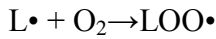
Lipidler Üzerindeki Etkileri

Lipidler, radikallere karşı hücrede oldukça duyarlılık gösteren makromoleküllerdir. Hücre sitozolünde ve hücre zarlarında bulunan fosfolipidlerin doymamış çoklu yağ asidi zincirleri önemli derecede oksidasyona açık moleküller olup reaksiyon sonunda peroksidasyon ürünü oluşturma özelliğine sahiptirler (Aleynik, 1997). Lipid peroksidasyonu zarda yer alan fosfolipid, glikolipid, gliserid ve sterol yapısındaki doymamış yağ asitlerinin serbest oksijen radikalleriyle yıkılmasıdır. Lipid peroksitlerin yıkımıyla meydana gelen ve aktif halde bulunan aldehitler hücre düzeyinde kullanılabilir hale getirilirler. Üç ya da üçten fazla doymamış yağ asitlerinin yükseltgenerek bozulmasıyla tiyobarbitürik asitle ölçülebilen malondialdehit (MDA) oluşmaktadır. MDA yağ asiti oksidasyonunun özgül ya da nicel göstergesi değildir ama lipid peroksidasyonunun derecesiyle doğru orantılı bir ilişkisi vardır. Lipid peroksidasyonu, biyolojik zarlarda önemli hücre hasarlarına neden olacak değişiklikler yaparak hastalık gelişimine etki eder (Aleynik, 1997).

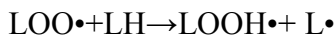
Lipid peroksidasyonu genellikle OH-•'ın yağ asitlerine etki ederek hidrojen atomunu çıkarması ve bu şekilde yağ asidi zincirinin lipid radikali özelliği kazanması ile başlar:



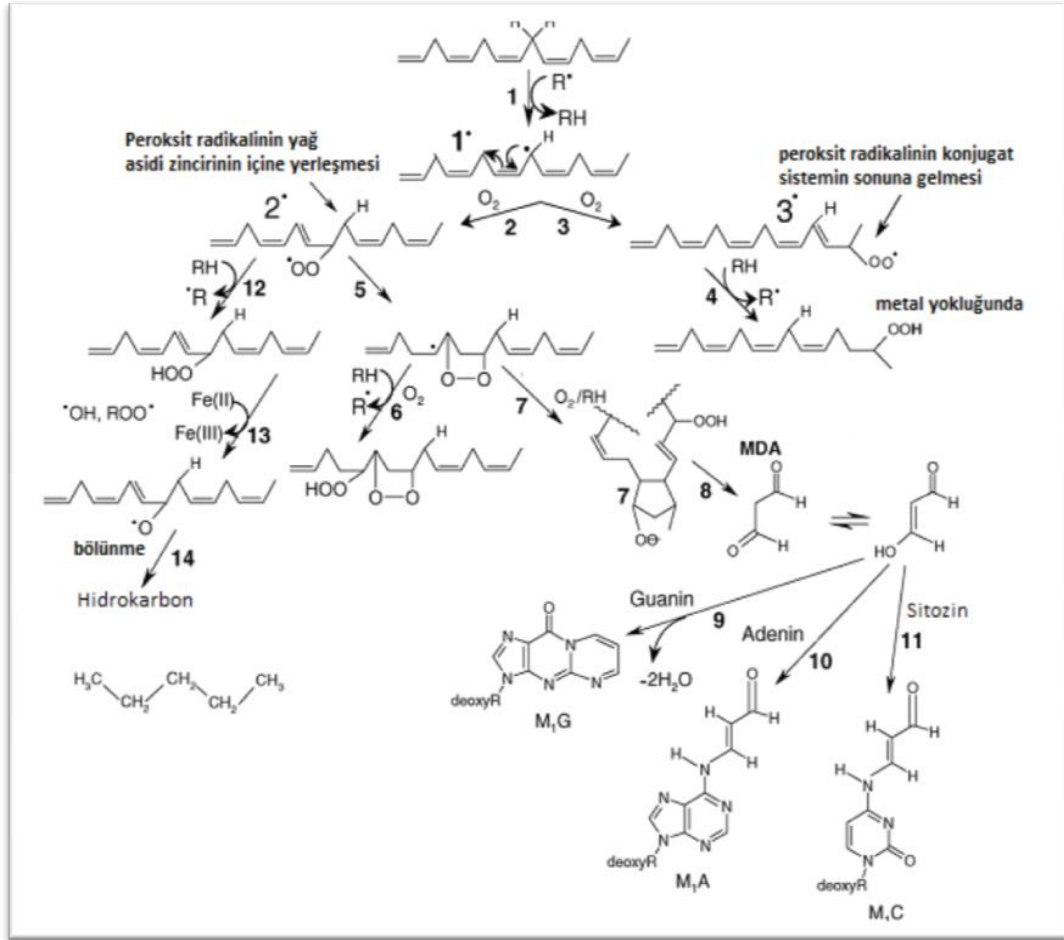
Oluşan lipid radikali kararsızdır. Bu kararsız lipid radikali moleküler oksijenle reaksiyona girer:



Oluşan LOO• hücre membranındaki diğer yağ asitleriyle etkileşir ve LOOH• (lipid peroksit) oluşur:



Bu reaksiyonlar bir döngü şeklinde devam eder (Valko, 2006). Lipid peroksidasyonu hücrede membran akışkanlığını azaltır, membran geçirgenliğini artırır. (Halliwell, 1999) Membran geçirgenliğini artırması ve hücre zarlarına zarar vermesi hücre homeostazisine olumsuz etki yaparak hücreye zarar verir.



Şekil 6.1. Lipit Peroksidasyon yolları (Halliwell, 1999)

Bu şema tirozin nitrasyonunu içeren iki temel nitrasyon yolağını (yolunu) temsil etmektedir. ONOO⁻'nin biyolojik sıvı içerisinde yüksek konsantrasyonda bulunan CO₂ ile reaksiyonu, tirozin radikalinin bir elektron alarak yükseltgenmesine neden olur (Halliwell, 1999).

İlk aşama 3-NO₂-Tyr yolu üzerinde olmaktadır. MPO'nun katalitik döngüsü süresince oluşan MPO'nun bir bileşeni (bileşen 1) de tirozini oksitleyerek (yükseltgeyerek) tirozin radikalinin oluşmasına neden olur (1. Asama)

(Tyr → Tyr•). Hem ONOO⁻'nin homolizisi hem de NO₂ - nin C-1 katalizörlü oksidasyonu sonrasında oluşan •NO₂, hızlı bir şekilde radikal-radikal sonlanma reaksiyonuyla tirozin radikaline (Tyr•) eklenir ve ürün olarak 3-NO₂-Tyr oluşur (2.aşama).

Merkezi C radikalleri moleküler oksijenle peroksit radikallerini şekillendirmek için reaksiyona girer (Reaksiyon 2 ve 3).

Eğer peroksit radikali çift bağılılardan birinin sonuna yerleştirilirse metallerin yokluğuna bağlı olarak sabit olan hidroksiperoksit azaltılır (Reaksiyon 4).

Yağ asidi zincirinin içine yerleştirilmiş peroksi radikali merkezi karbon radikaliyle tepkimeye girer (Reaksiyon 5).

Bu sonra ya hidroperoksit oluşumunu azaltır (Reaksiyon 6) ya da endoperoksit benzer moleküller üretir (Reaksiyon 7).

Bu oluşan bileşen MDA üretimi için ara üründür. MDA, DNA bazları guanin, adenin, sitozin ile tepkimeye girer (Reaksiyon 9-10-11).

Yağ asitleri, döngü reaksiyonunun yanında hidrojenini vererek lipid hidroperoksidaz oluşturur (Reaksiyon 12).

Redoks metallerle bölünmeden sonra meydana gelebilecek reaktif alkol radikallerini oluşturmak için tepkimeye girerler (Reaksiyon 13).

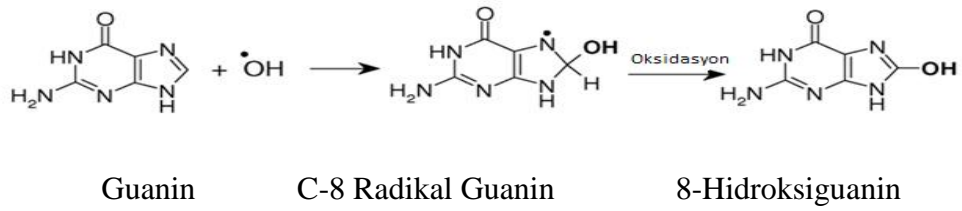
Pentan gazı lipid peroksidasyonunun belirteçidir. Hem ONOO-'nın hem de H₂O₂'nin faal nitrasyon yollarının olmasına rağmen, O₂ •- ve •NO' un genellikle her iki oksidant için öncül olduğunu vurgulamak önemlidir. Bundan başka •NO ya da ONOO-nun ayrışması sonucunda da NO₂ – oluşmaktadır (Halliwell, 1999).

Nükleik Asitler Üzerindeki Etkileri

Serbest radikaller DNA'daki pürin ve pirimidin bazları ile deoksiriboz şekerine zarar verir. Ayrıca oksidatif hasar genel olarak DNA lezyonları oluşturur. En iyi bilinen DNA lezyonu 8-(8-oxoGua)'dir. Bu lezyonların araştırılması DNA kanser

etiolojisinin araştırılması ve soruların cevaplanmasında önem taşır.46 (Tudek, 2010) Ayrıca yapılan araştırmalarda oksidatif DNA hasarının akciğer kanseriyle de ilişkili olabileceği belirtilmiştir (Caporaso, 2003).

Oksidatif hasardan kaynaklanan bu durumlar hücre döngüsünü, yaşlanmayı ve mutasyonu başlatıcı etki eder. Aslında çeşitli kanser dokularında serbest radikaller DNA yıkımını oluşturur. ROT, DNA hasarı transkripsiyon hasarı, replikasyon hatası ve genomik dayanıksızlık olarak hücre döngüsünde kendini gösterir.



Şekil 6.2. Guaninin hidroksillenmesi (Halliwell, 1999)

Proteinler üzerindeki etkileri

Proteinler serbest radikallere karşı doymamış yağ asitleri kadar hassas değildir. Proteinlerin serbest radikal harabiyetinden etkilenme derecesi amino asit birleşme şekline bağlıdır. Fenilalanin, tirozin, doymamış bağ ve kükürt içeren triptofan, sistein gibi amino asitler bulunduran proteinler serbest radikallerden çabuk etkilenirler (Mayne, 2003). Bu etkilenmeyle karbon merkezli organik radikaller, sülfür radikalleri oluşmaktadır. Serbest radikallerin etkileri sonunda çok sayıda disülfid bağına sahip olan immünoglobülin G ve albümin gibi proteinlerin tersiyer yapılarının bozulmasıyla normal fonksiyonlarını yerine getiremezler.

Oksihemoglobinin $\text{O}_2\cdot^-$ veya H_2O_2 ile reaksiyonu mavi hemoglobin meydana gelmesine sebep olmaktadır. Biyolojik göstergelerin verdiği oksidatif protein hasarının ayrıntıları hala çalışılmaya devam edilmektedir. Protein oksidasyonu Alzheimer hastalığı, Parkinson hastalığı, eklem iltihabı, amyotrophic lateral skleroz gibi hastalıklara sebep olabilir (Mayne, 2003).

Proteinlerde yapısal değişikliğe neden olan başlıca moleküler sistemler: protein karbonil (PCO) oluşumu ile ayırıcı özelliği ortaya koyulan metal katalizli protein oksidasyonu, 3-Nitrotirozin (3-NT), protein tiyol gruplarının kaybı, ditirozin oluşumudur (Çakatay, 2004). 3-NT'nin ONOO-'dan oluştuğunu kabul edersek 3-NT'nin dokularda veya serumda tespiti protein oksidasyonunun en önemli göstergelerinden biri olarak karşımıza çıkmaktadır (Çakatay, 2004).

Karbonhidratlar Üzerindeki Etkileri

Serbest radikallerin karbonhidratlara etkisi glikozaminglikan gibi mukopolisakkaritlerin yıkımı şeklinde kendini gösterir. Monosakkaritlerin otooksidasyonu ile hidrojen peroksit, peroksitler ve okzoaldehidler oluşmaktadır (Akkuş, 1995).

Diyabet, kalp-damar hastalığı, yüksek tansiyon, eklem romatizması, göz ve cilt hastalıkları, kanser gibi hastalıklarda ve yaşlılıkta serbest radikal üretiminin artmasıyla antioksidan savunma mekanizmalarının yetersiz kaldığını göstermektedir (Akkuş,1995).

6.3. Serbest Radikallere Karşı Hücrel Savunma Sistemleri

Oksidatif stresi, organizmadaki pro-oksidan anti-oksidan dengenin bozulması olarak tanımlayabiliriz. Antioksidanlar ise hedef moleküle verilen oksidatif hasarı geciktiren veya inhibe eden maddeler olarak tanımlanabilir (Akkuş, 1995). Antioksidanlar hedef molekülü korumak için çeşitli yollara başvurabilmektedirler. Bu yollar şu şekildedir (Guemouri, 1991):

- (1) Enzimler kullanarak veya direkt kimyasal reaksiyonla oksijen türevi serbest radikallerin temizlenmesi.
- (2) Oksijen türevi serbest radikallerin üretiminin en aza indirilmesi.
- (3) Zayıf olan reaktif türleri ($O_2\cdot$ – veya H_2O_2 gibi) daha tehlikeli bir türe (OH gibi) dönüştürmek için gerekli olan metal iyonlarının bağlanması.
- (4) Hedef moleküldeki hasarın tamir edilmesi.

(5) Ağır hasarlı hedef molekülün yıkılması ve yenileriyle değiştirilmesi.

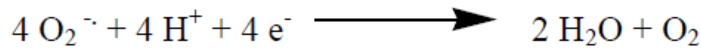
Hücrelerin, oksijen radikallerinin üretilmesi veya yok edilmesi arasındaki dengeyi kontrol edebilmesi için antioksidan sistemleri mevcuttur. Hücrelerdeki antioksidan savunmanın ilk basamağı enzimlerce sağlanmaktadır. Genellikle hücresel antioksidan enzimler; katalaz, süperoksit dismutaz(SOD), glutatyon peroksidaz (GSH-Px) ve glutatyon S-transferaz'dır. Süperoksit dismutaz süperoksit anyonunu, katalaz ise hidrojen peroksiti azaltmaktadır. Glutatyon peroksidaz ise glutatyonu kullanarak hidrojen peroksiti şiddetini azaltmaktadır (Guemouri, 1991). Glutatyon S-transferaz glutatyon ile ksenobiyotik konjugasyonu sağlar ve bu ksenobiyotikler için genel metabolik mekanizmadır. Enzimatik olmayan antioksidanlar ise glutatyon, vitamin A, vitamin C, vitamin E, β-karoten, ubikinol, ürikasit, albümin, hemoglobin, miyogloblin, transferin, melatonin, sistein ve bilirubindir.

Antioksidan moleküller endojen ve eksojen kaynaklı olarak ikiye ayrılır.

Endojen Antioksidanlar

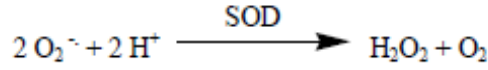
Enzim Yapısındaki Endojen Antioksidanlar

a. Mitokondriyal sitokrom oksidaz sistemi: Süperoksit radikalini solunum zincirinin son enzimi olan sitokrom oksidaz aşağıdaki reaksiyonla daha az zehirli bileşiklere çevrilir (Çavdar, 1997; Sies, 1997):



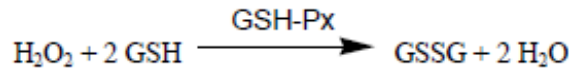
Bu reaksiyon sürekli tekrarlanarak yakıt maddeleri oksidasyonu tamamlanır ve fazla enerji üretimi sağlanmaktadır. Süperoksit üretimi genelde bu enzimin kapasitesini aşar, diğer antioksidanlar devreye girmektedir (Çavdar, 1997).

b. Süperoksit Dismutaz(SOD): Süperoksidin, hidrojen peroksit ve moleküler oksijene dönüşümünü katalize eden enzimdir (Çavdar, 1997; De Zwarti, 1999).

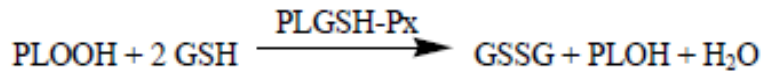
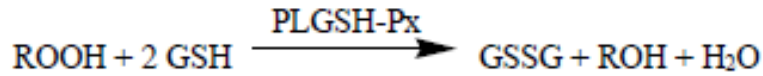
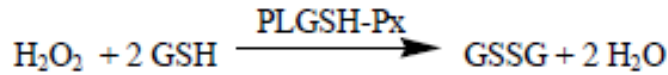


Oksijeni metabolize eden hücreleri $\text{O}_2^{\cdot -}$ 'nin zarar verici etkilerine karşı korumak enzimin fizyolojik fonksiyonudur. SOD aktivitesi en fazla olduğu yerler yüksek oksijen tüketimi olan dokular, özellikle eritrositlerdir. Normal metabolizma sırasında süperoksit üretimi fazla olsa da SOD sayesinde intrasellüler süperoksit düzeyi düşük tutulabilmektedir (De Zwarti, 1999).

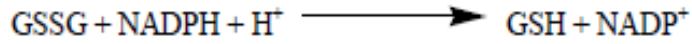
c. Glutasyon Peroksidaz: Glutasyon peroksidaz (GSH- Px, EC 1.11.19) hidrojen peroksidin indirgenmesinden sorumlu enzimdir (Çavdar, 1997; Sies, 1997).



Glutasyon peroksidaz (GSH-Px); dört selenyum atomu içeren sitozolik, tetramerik bir enzimdir. Bir GSH- Px türevi olan fosfolipit hidroperoksit glutasyon peroksidaz enzimi (PLGSHPx) membranlarda oluşan fosfolipid hidroperoksitlerini alkollere indirger (Çavdar, 1997; Sies, 1997).

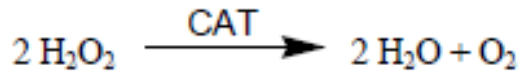


Vitamin E; membrana bağlı en önemli antioksidandır ve eksikliğinde; PLGSHPx membranı peroksidasyona karşı korumaktadır.. Hidroperoksitlerin redükte olmasıyla oluşan GSSG, glutasyon redüktazın katalizlediği reaksiyonla tekrar GSH'a dönüşmektedir (Sies, 1997).

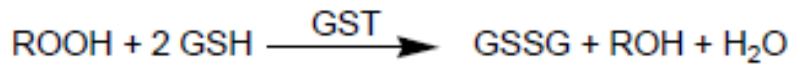


Glutatyon peroksidaz (GSH-Px) eritrositlerde oksidatif strese karşı antioksidan olarak görev yapmaktadır. Solunum hızlanması ile serbest radikal peroksidasyonu nedeniyle fagositik hücrelerin zarar görmesi önlemiş olur. GSH-Px aktivitesinin azalması şiddetli hücre hasarına ve hidrojen peroksitin artmasına neden olur (Sies, 1997).

d. Katalaz: Katalaz enzimi dört hem grubu bulunan bir hemoprotein olup hidrojen peroksitin; oksijen ve suya parçalamasını katalizlemektedir. Katalaz aktivitesinin büyük çoğunluğu eritrositlerde gerçekleşir (Çavdar, 1997; Sies, 1997; De Zwarti, 1999).



e. Glutatyon-S-transferaz: Glutatyon-S-transferaz enzimi (GST), selenyumdan bağımsız olan GSH-Px aktivitesi ile linoleat hidroperoksitleri ve arasidonik asit başta olmak üzere lipid peroksitlerine karşı bir savunma mekanizması oluşmaktadır (Sies, 1997).



Non- Enzimatik Endojen Antioksidanlar

Organizmada yer alan başlıca non- enzimatik endojen antioksidan moleküller ve etki mekanizmaları Çizelge 6.2’te verilmiştir (Çavdar, 1997).

Çizelge 6.2. Non-enzimatik Antioksidanlar ve etki mekanizmaları (Çavdar, 1997)

Antioksidan Savunma Mekanizmasındaki Etkinliği

<i>Melatonin</i>	Hidroksil serbest radikalini (OH.) ortadan kaldırır.
<i>Seruloplazmin</i>	Ferro demiri, ferri demire yükseltger ve fenton reaksiyonunu, böylece hidroksil radikali oluşmasını engeller. Cu ₂₊ bağlayıcı bileşiktir.
<i>Transferin</i>	Dolaşımdaki serbest demiri bağlamakla görevlidir.
<i>Haptoglobülin</i>	Hemoglobini bağlar.
<i>Ferritin</i>	Dokulardaki demiri bağlar.
<i>Bilirubin</i>	Süperoksit ve hidroksil radikali toplayıcısıdır.
<i>Glutasyon</i>	Serbest radikaller ve peroksitlerle reaksiyona girerler ve hücreleri oksidatif strese karşı korur.
<i>Sistein</i>	Süperoksit ve hidroksil radikali toplayıcısıdır.
<i>Ürik Asit</i>	Süperoksit, hidroksil, peroksit radikalleri ve singlet oksijeni temizler.

Eksojen Antioksidanlar

Eksojen antioksidanlar; A, C, E vitaminleri, antioksidan özelliğe sahip çeşitli ilaçlar ve gıda antioksidanları olarak sınıflandırma yapılabilir (Çavdar, 1997). Antioksidanlar etki mekanizmalarına göre ise dört ana başlıkta incelenmektedir (Sies, 1997; Gilbert, 1999).

a) Toplayıcı etkili antioksidanlar; Etkinliklerini ROT'ları daha zayıf yapılara dönüştürerek ya da ROT ile etkileşerek gösterirler. Antioksidan enzim ve küçük moleküller bu mekanizma ile savunma yaparlar (Gilbert, 1999).

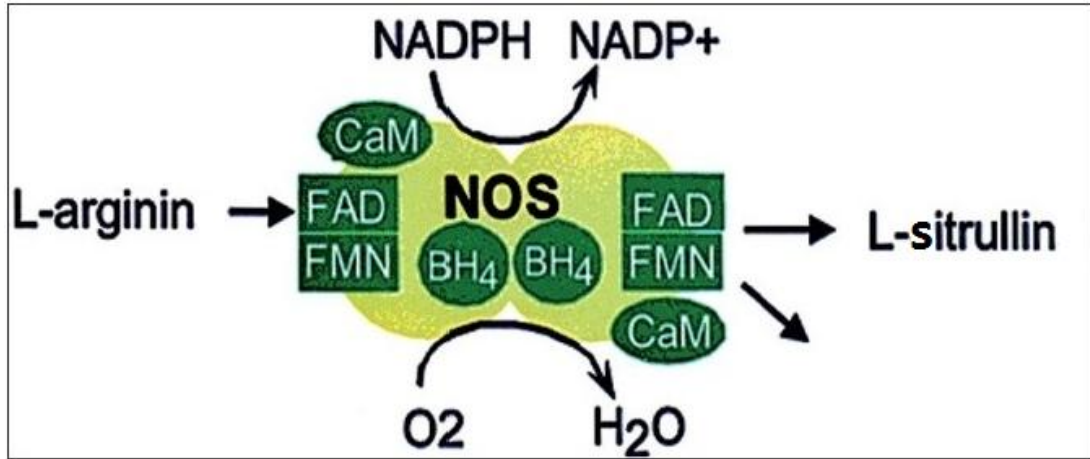
b) Bastırıcı etkili antioksidanlar; ROT ile reaksiyona girip ve bir H⁺ atomunu ROT'a aktarırlar. Hidrojenlenen reaktif oksijen türlerinin aktivitesi ya azalır ya da tamamen kaybolur, böylece inaktif hale dönüşmüş olurlar (Çavdar, 1997; Gilbert, 1999).

c) Zincir kırıcı antioksidanlar: Reaktif oksijen türlerine bağlandıktan sonra, reaktif zincir yapısını kıran antioksidanlar bu grupta bulunurlar. ROT modifikasyona uğrayarak fonksiyonunu kaybeder (Sies 1997; Gilbert 1999)

d) Onarıcı etkiye sahip antioksidanlar: Bu gruptaki antioksidanlar ROT tarafından oluşturulan hasarı ortadan kaldırmaktadır (Çavdar, 1997; Sies, 1997; Gilbert, 1999).

Nitrik Oksit

Nitrik oksit (NO) gaz formunda bir molekül olup hücre membranlarından kolayca geçebilme özelliğine sahiptir. Nitrik oksit aynı zamanda endotel kaynaklı relaksan faktör (endothelium derived relaxing factor-EDRF) olarak da bilinir (Nathan, 1992). Nitrik oksit üretimi birçok hastalığın patogenezinde önemli rol oynamaktadır. Nitrik oksit, nitrik oksit sentaz (NOS) enzimi tarafından L-arginin aminoasitinden sentezlenir. Bu sentez reaksiyonunun ara ürünü L-sitrullindir. Reaksiyonda moleküler oksijen kullanılır ve ortamda kofaktörlerin olması lazımdır. Bu kofaktörler NADPH, FAD, FMN, tetrahidrobiopterin (BH₄) ve kalmodulindir (Rao, 1992).



Şekil 6.3. Nitrik oksit (NO) Sentezi (Masri, 2010)

Nitrik oksit sentezinden NOS enzimi sorumludur. Nitrik oksit sentaz (NOS) enzimi dimerik bir enzim olup iki farklı etki gösteren monomerleri vardır. Bunlar NH₂-terminal oksijenaz etki ve COOH-terminal redüktaz etkidir (Altınışik, 2000).

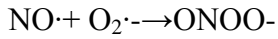
Nitrik oksit sentaz enziminin 3 farklı izoformu vardır. Bunlar iNOS, eNOS ve nNOS'tur. nNOS (NOS1), salınımı sürekli olan, nöron hücrelerinden salınan izoformdur. Aktivasyonu kalsiyuma bağımlıdır. Sinir hücreleri, testis, ovaryum, epitelyum hücrelerinde, böbrek ve pankreasta bulunur (Nathan, 1992).

Nitrik oksit sentaz1(NOS1)'i sentezleyen genler 12. kromozom üzerinde bulunur. iNOS (NOS₂), uyarıldığında etkinleşebilen bir enzimdir. Bu izoform, kalsiyuma bağlı değildir, sebebi kalmoduline çok sıkı bağlanmış olmasıdır. Karaciğer hücrelerinde, makrofajlarda, damar epitelinde, silli silindirik epitelde rastlanılmıştır (Nathan, 1992). NOS₂'yi sentezleyen genler 17. kromozom üzerinde bulunur. eNOS (NOS₃) izoformunun da aktivasyonu kalsiyuma bağımlıdır. Düz kas, çizgili kas, kalp kası, pankreatik hücreler ve bağırsak hücrelerinde üretilir. NOS₃'ü sentezleyen genler 7. kromozom üzerinde bulunur (Marsden, 1992).

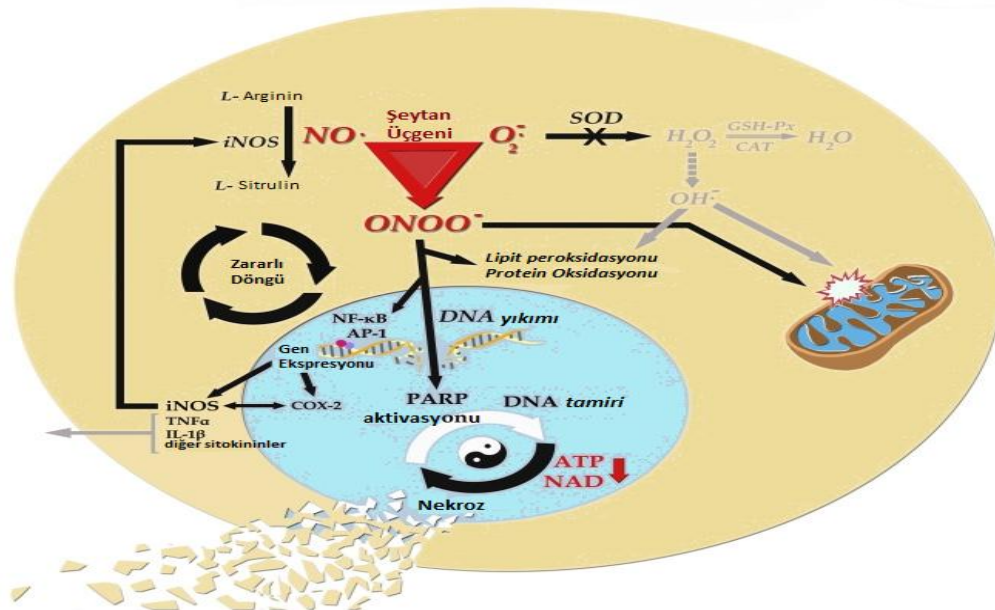
6.4. 3-Nitrotirozin (3-NT)

Oksidatif stres, birçok kanserin ve önemli kronik hastalıkların anlaşılabilmesinin anahtar olayıdır. Eğer canlı UV ışınları, sigara kullanmak, hiperglisemi, kimyasal

toksik maddelerin etkisi altında kalırsa, bu canlıda nitrosatif - oksidatif stres riski ortaya çıkar. iNOS (NOS₂) enzimi NO'dan ONOO⁻ bileşenini yani peroksinitriti oluşturur. Burada NO ile reaksiyona giren O₂⁻'dir. Bu reaksiyon şu şekildedir (Korkmaz, 2009):



Peroksinitrit (ONOO⁻), proteinler, lipidler ve DNA gibi moleküllere zarar verir. Genellikle proteinlere verdiği zarar oksidasyon şeklinde, lipidlere verdiği zarar peroksidasyon şeklinde, DNA'ya verdiği zarar ise heliks yapısının bozunumu şeklinde olmaktadır. ONOO⁻, sülfidril gruplarıyla, çinko-tiyolat molekülleriyle, demir-sülfür merkezleriyle ve tirozin fosfatın sülfidril tarafıyla kendini reaksiyona sokarak güçlü oksidan özellik gösterebilir. Reaksiyonlardaki denge sabiti 10³-10⁶ M⁻¹s⁻¹dir. ONOO⁻'nin kararlı solusyonunun oksitleme potansiyeli izomer nitrattan 36 kcal/mol daha fazladır (Pacher, 2007).

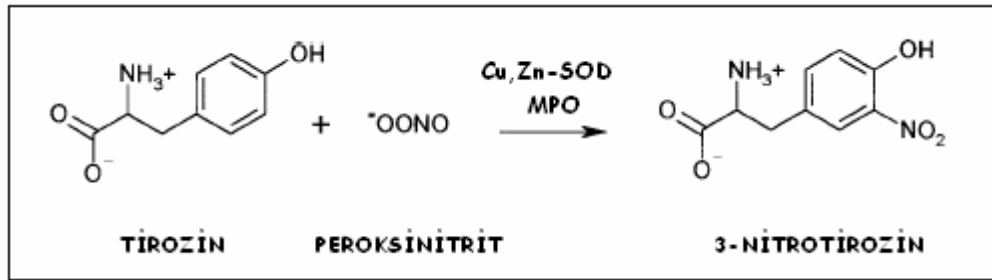


Şekil 6.4. Peroksinitritin hücresel fonksiyonları (Korkmaz, 2009)

Peroksinitrit (ONOO⁻) hücre içerisindeki proteinlerin içindeki ya da serbest haldeki tirozindeki fenolik halkaya nitro grubu eklenir ve 3-nitrotirozin meydana gelir. Bu reaksiyon kendiliğinden meydana gelebileceği gibi geçiş metalleri, SOD, CO₂ ve MPO enzimiyle de katalize edilebilir (Demiryürek, 2004).

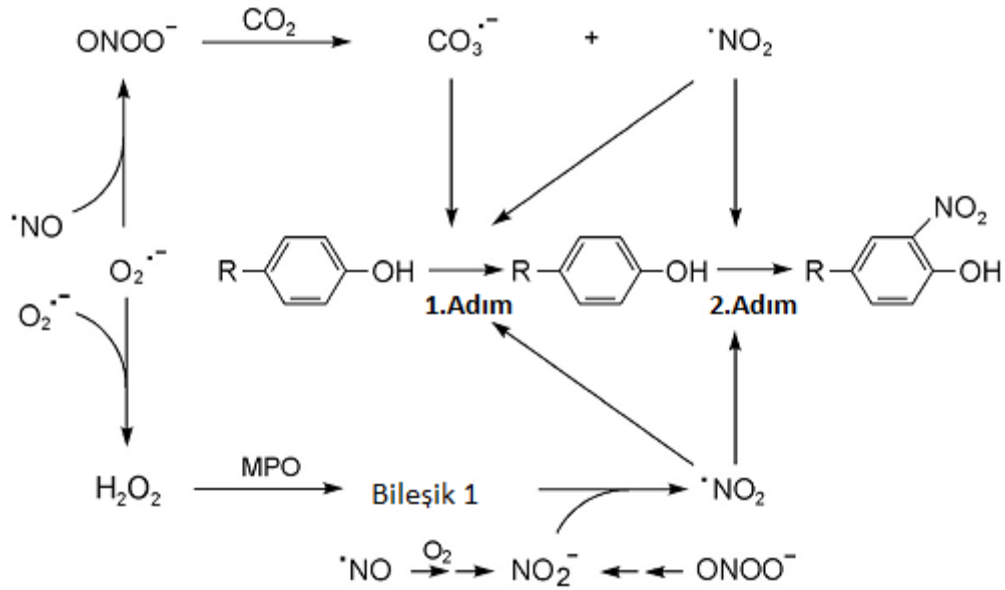
Reaktif oksijen türü olan peroksinitrit, lipidlere, proteinlere ve DNA'ya önemli ölçüde zarara verme potansiyeline sahip bir oksidandır. Bu makromoleküllerin oksidatif strese maruz kaldığını belirli markerlarla anlarız. Örneğin malondialdehit lipidlerin, methemoglobin proteinlerin, 8-oxo-guanin ise DNA'nın oksidatif hasar markerlarıdır. Bu markerların üretildiği prensip aynı zamanda tirozin ile peroksinitritin reaksiyonu sonucu oluşan 3-NT oluşumuna yol açar (Therond, 2006). Peroksinitritin tirozini orto pozisyonunda nitrolaması ve fenolik halkanın ortamdaki ayrılmasıyla tirozinin stabil formu olan 3-Nitrotirozin oluşumu gerçekleşir. Plazmada 3-NT varlığı organizmada çeşitli hasarların olduğu kuşkusunu aklımıza getirir (Kooy, 1996).

Organizmadaki en yüksek ölçülen 3-NT değeri yaklaşık 120 pM'dir. Bu değer kronik böbrek hastalarının septik şoklarında gözlenmiştir (Fukuyama, 1997).



Şekil 6.5. 3-Nitrotirozinin oluşum reaksiyonu (Therond, 2006)

Yapılan çalışmalardan elde edilen bulgulara göre nörolojik ve kardiyovasküler hastalıkların patogenezinde nitrotirozinin önemli bir rol oynadığı saptanmıştır. Çeşitli dokularda ölçülen nitrotirozin düzeyi, dokularda reaktif nitrojen varlığını ve çeşitli hastalıkların yaşanabilme ihtimalinin varlığını bize göstermektedir (Nuriel, 2008).



Şekil 6.6. Tirozin nitrasyon yolları (Peluffo, 2007)

Bu şema tirozin nitrasyonunu kapsayan iki temel nitrasyon yolunu temsil etmektedir. (Peluffo, 2007)

6.5. Kronik Böbrek Yetmezliğinde Oksidatif Stres ve Antioksidanlar

Kronik böbrek yetmezliği oluşum süreci tam olarak bilinmeyen OS ile seyreden hastalıklardandır. KBY'li hastalarda, oksidan ve antioksidan kapasite arasındaki denge bozulmuş, vücutta oksidatif stres oluşmuştur. OS belirteçlerinden olan tiobarbiturik asit-reaktif maddelerinde artma ve artmış lipid peroksidasyon belirleyicisi olan malondialdehidin (MDA) trombosit, periferik mononükleer hücrelerde, eritrosit ve plazmada konsantrasyonunda artış gözlenmiştir (Annuk, 2001). KBY'li hastalarda, lipid hidroperoksit ve indirgenmiş glutasyon (GSSG) düzeylerinin artması, GSSG/GSH oranının artması ve LDL'nin oksidasyonuna karşı direncin azalması görülmektedir. Bu belirleyiciler, KBY'li hastalarda, vücutta sistemik ve hücrel olarak oksidatif stresin ortaya çıktığını ve antioksidan savunma sisteminin yetersiz kaldığını ortaya koymaktadır (Annuk, 2001, 2003).

Kronik böbrek yetmezliği hastalarında antioksidan savunma sisteminin yetersizliği ile ilgili bir takım çalışmalar bulunmaktadır; hiperkalemiyi önlemek için taze sebze ve meyve tüketiminin azaltılması ve serum vitamin A düzeylerinde bir artış gözlenmesine karşın diyaliz esnasında kayıpla meydana gelen vitamin C eksikliği, hücre içi vitamin E düzeylerinde azalma, selenyum miktarında azalma ve glutatyon temizleme sisteminde yetersizlik oluşumu sayılabilir (Canaud, 1999; Descamps-Latscha, 2001). Eritrositlerdeki indirgenmiş glutatyonda artış olsa da, plazma ve eritrosit SOD, KAT ve GSH-Px aktivitelerinde azalma olduğu gözlenmiştir (Durak, 1994). Plazma ve eritrositlerdeki lipit peroksit düzeylerindeki artış toplam oksidatif stresin genel olarak artışının bir göstergesidir (Canaud, 1999).

Kronik böbrek yetmezliğinde prooksidan aktivite artmaktadır. Prooksidan faktörlerin oluşum nedenleri arasında; ileri yaş, diabetes mellitus, üreminin, kronik inflamasyon ve böbrek hastalığı tedavisine ikincil gelişen faktörler söylenebilir. KBY'li hastalarının tedavilerinden biri olan hemodiyaliz de oksidatif stresi artırmaktadır (Loughrey, 1994; Canaud, 1999).

Hemodiyalizde kontamine diyalizat sıvıları ve biyolojik olarak uyumsuz membranların kullanılması, IL-6 ve tümör nekroz faktör alfa (TNF- α) gibi proinflamatuvar sitokinlerin salınmasına yol açar ve oksidatif stresin sürekli ortaya çıkmasına ve artmasına neden olmaktadır (Luger, 1987; Herbelin, 1990; Lander, 1997).

Oksidatif stres artışının bir sebebi de lipit peroksitlerdir. Lipit peroksitlerin hemodiyaliz ile klirensi gösterilmesine rağmen, diyaliz sıklığının artması üretiminin artmasından değil, atılımındaki bozukluğa bağlıdır (Daschner, 1996).

Pro-oksidan ve oksidanlar arasındaki bu değişiklikler KBY' nin erken dönemlerinde de görülür fakat, diyaliz hastalarında bu durum daha yoğundur. Bu bilgilerden yola çıkarak; düzenli olarak diyaliz tedavisinin hastalığı iyileştirdiği ya da daha da kötüleştirdiği hakkında kesin bir şey söylemek mümkün değildir. Ancak KBY'li hastalarda OS belirteçlerinin değerlerinde artış gözleendiği yorumu yapılabilir

(Nguyen, 1985). Hemodiyaliz sırasında ROT'nin kan seviyelerinde artış gösterilmiştir (Nguyen, 1985). Üremik hastaların nötrofillerinin uyarı oluşturmasının bir sonucu olarak yüksek oranda ROT çıkardığı gözlenmiştir.

Kronik böbrek yetersizliğinde oksidatif stres artışının sonuçları

Oksidatif stres, hastalardaki morbidite ve mortaliteden sorumlu olduğu bilinmektedir. En önemli etkisi de endotel fonksiyonlarında bozukluğa ve ateroskleroza yol açıp kardiyovasküler komplikasyonlarmeydana getirmesidir (Locatelli, 2003). Hemodiyaliz hastalarındaki LDL nitelik olarak bazı değişiklikler ortaya çıkmasıyla, ok-LDL seviyelerinde ve antioksidize LDL antikolarlarının titresinde yükselme gözlenebilir. Hemodiyalize bağlı amiloidoz da oksidatif stresle ilişkili bulunmuştur. Araştırmalar sonucu OS'in öncül belirteçleriyle ilişkili olduğu bulunmuştur (Locatelli, 2003). Hemodiyaliz hastalarında yapılan çalışmalarda OS'in bir belirteci olan MDA ile ateroskleroz arasında bir ilişkinin var olduğu bulunmuştur (Boaz, 1999).

6.6. Oksidatif Stres ve İnflamasyon İlişkisi

Kronik böbrek yetmezliği olan hastalarda oksidatif strete artış ve inflamasyon birlikte gözlenmektedir. Her iki durum arasında bir ilişki olduğu yönünde görüşler vardır. Bazı araştırmalar ise bu olayların endotelyal bozuklukla da ilişkili olduğunu savunmaktadır (Stenvinkel, 1999).

İnflamasyon, KBY'li hastalarda sık görülmektedir. Çalışmalar sonucunda diyaliz öncesi dönemde, hemodiyaliz ve periton diyalizi uygulanan hastaların %30-50'sinde inflamatuvar cevabın arttığı bulunmuştur. Kronik böbrek yetmezliği hastalarında kronik inflamasyona bağlı olarak akut faz proteinlerinde (CRP gibi) ve sitokinlerde (IL-6 gibi) yükselme olduğu tespit edilmiştir (Docci, 1990; Herbelin, 1991). Yapılan birçok çalışma kronik HD hastasının CRP düzeylerinin, kardiyovasküler morbidite ve mortalite ile ilişkili olduğu sonucuna ulaşılmıştır (Stenvinkel, 1999; Zimmermann, 1999; Yeun, 2000).

Bununla birlikte diyaliz hastalarında üremik semptomların ve kullanılan diyaliz membranlarının sitokinlerin stimülasyonu ile ilişkili olduğu düşüncesi savunulmaktadır. Hemodiyaliz hastalarında dolaşımdaki sitokin düzeylerinin değişiklikleri mortalite riski ile ilişkili olarak bulunmuş olup proinflamatuvar sitokinlerden IL-1 ve TNF- α gibi sitokinlerin hemodiyaliz hastalarında mortalite ile ilişkili olduğu ortaya konmuştur (Vilcek, 1994).

Diyaliz öncesi dönemde de CRP'nin yüksek olarak seyretmesi; yaş, ırk, renal fonksiyon derecesi ve cinsiyet gibi diyalizden bağımsız birçok faktör tarafından etkilendiğini ortaya koymaktadır (Stenvinkel, 2001).

Ayrıca CRP ve IL-6 gibi sık kullanılan inflamasyon belirteçlerinin büyük oranda farklı dağılımı hastalara özgün durumların varlığının olduğunun göstergesidir (Stenvinkel, 2002). SDBY olanlarda potansiyel inflamasyon sebepleri; (Stenvinkel, 2002)

- Sitokinlerin böbrek klirensinin azalması
- Greft ve fistül enfeksiyonları
- İleri glikasyon son ürünlerinin birikimi Biyouyumsuz diyaliz membranları
- Kronik kalp yetersizliği
- Aterosklerozun kendisi
- Farklı inflamatuvar hastalıklar
- Endotoksinlere maruz kalma ve kontamine diyalizattan sitokinlere bağlı oluşan maddeler olarak sıralanabilir.

Oksidatif stres ile inflamasyonun birbiriyle ilişkili olduğu yönünde çalışmalar da bulunmaktadır. Mezzano ve ark. (2001) KBY'li 64 hastada yaptıkları çalışma sonucunda akut faz proteinleriyle oksidatif stres belirteçleri arasında pozitif bir ilişki olduğunu bulmuşlardır (Mezzano, 2001). İleri protein son ürünlerinin monosit solunumsal yanmasında ve oksidatif streste mediyatör olarak rol oynamaktadır. SDBY'de monositler hem hedef hem de immün bozuklukla ilişkili durumdadır (Witko-Sarsat, 1998). Myeloperoksidaz salınımındaki artışın, nitrik okside bağlı düz

kas gevşemesini etkileyip endotelial bozukluk meydana getirmekte, kardiyovasküler hastalıkların oluşumuna neden olmasıdır (Aby-Soud, 2001).

Son dönem böbrek yetmezliği olgularında hem polimorf nüvelilerin aktivasyonu hem de myeloperoksidazların salınımı ile inflamasyon, endotelial bozukluk ve oksidatif stres arasında önemli bir ilişki olabileceğini destekleyen bir çalışmada; böbrek hastalığı olmayan olgularda koroner arter hastalığı, yüksek lökosit ve myeloperoksidaz düzeyleri ile ilişkili bulunmuştur (Zhang, 2001).

İnflamasyon, KBY'li olgularda oksidatif stresin oluşmasında önemli bir faktördür.

7. Tumor Necrosis factor- Like Weak Inducer of Apoptosis (TWEAK)

TWEAK, 18 kilodalton Tip 2 transmembran glikoprotein olur TNF süper ailesine dahildir (Wiley, 2003). TWEAK geni 17.kromozom geninde yer alır. Plazmada çözünebilir formu bulunur, insanın sentezlendiği birçok dokusu bulunur; kalp, beyin, akciğer, yumurtalık, karaciğer ve böbrek sentezlendiği yerlerin en önemlileridir (Gao, 2009). TWEAK'ın reseptörü Fn 14'dir ve buna bağlanıp vücudun birçok yerinde farklı görevler yerinde getirir, TWEAK-Fn14 kompleksi hücrel büyüme, çoğalma, göç, kan damarlarının oluşumunda ve apoptosiste gibi olaylarda rol almaktadır (Burkly, 2007). TWEAK NF-kB aktivasyon ile de adezyon molekülleri ve proinflamatuvar sitokinlerin salınımını çoğaltabilmektedir. Son yıllarda yapılan çalışmalar CD163'ün, Fn14 yokluğunda TWEAK'e reseptör olduğunu desteklemektedir (Moreno, 2009).

Tumor Necrosis factor- Like Weak Inducer of Apoptosis (TWEAK) ilk kez 1997 yılında Chicportiche tarafından kolon kanserinin interferonla deneysel tedavisi sırasında bulundu (64,67).Yine aynı çalışmada TWEAK'in pro-apopitotik etkisi saptandı. Sonraki çalışmalarda hücre ölümünü tetiklediği için 'ölüm reseptörü' tanımı yapıldı. TWEAK mRNA'sı pek çok dokuda ve karaciğerde saptandı. Günümüze kadar yapılan çalışmalarda TWEAK'in etki yelpazesinin çok geniş olduğu gösterilmiştir. Hücre sağ kalımı, proliferasyon, migrasyon, proinflamatuvar sitokinlerin salınımında çeşitli aşamalarda katkısı olduğu bilinmektedir (64,67,68).

Akut ve kronik inflamasyon olgularında dokularda ve peritoneal makrofajlarda TWEAK mRNA seviyelerinin düştüğü görülmüştür (Chicheportiche, 2002). Damar sertliği oluşmuş atardamarlardaki TWEAK düzeyinin normal atardamarlarda göre az olduğu ve düşük TWEAK seviyelerinin klinik belirti vermeyen damar sertliği ile bağlantılı olduğu bulunmuştur. Deneysel otoimmün ensefalit (beyin yangısı) gibi bazı inflamasyonlarda ise TWEAK düzeylerinin yüksek olduğu gösterilmiştir (Saas, 2000).

Yapılan çalışmalarda TWEAK düzeylerinin düşüklüğü aterokleroz ve endotel disfonksiyonu, yüksekliği ise kalp yetmezliği ve mortalite ilişkili bulunmuş ve bu molekülün dual etkili olduğu düşünülmüştür.

Son zamanlarda gerek renal gerekse non-renal popülasyonda TWEAK' in aterokleroz, endotel disfonksiyonu ve mortalite ile de ilişkili olduğu gösterilmiştir. Ancak alınan sonuçlar birbiriyle çelişmektedir. Artmış TWEAK'in inflamatuvar olayların ön planda olduğu klinik durumlarda gözlenmesi, ateroklerozda ise azalması olayın reseptör düzeyindeki etkileşime göre farklı, yani dual etkili olabileceğini düşündürmektedir.

Yapılan çalışmalar akut böbrek hastalığında TWEAK ve Fn14'ün etkisinin olduğunu gösterir. Böbreklerdeki TWEAK'in gizil kaynağı monosit ve T lenfosit süzülmesi ve epitel hücrelerdir (Justo,2006). TWEAK'in glomeruler hasara neden olduğu, apoptozisin böbrek hücre ölümüne de yol açtığı belirlenmiştir (Nakayama, 2000).

8. ISI ŞOK PROTEİNİ70 (HSP70)

Hücrel Stres ve HSP

Strese altında Hsp miktarındaki artışı hücreler ve hayvan dokuları için korumayı sağlamaktadır. Stresin uyardığı, indüklenebilir Hsp birikimiyle ilgili ilk fizyolojik işlev olan kazanılmış termotolerans; hücre ya da organizmanın ısı stresinden sonra, öldürücü ısıya maruz bırakılmadan öncesindeki direnç geliştirme yeteneğidir (Bozkale, 2010). Bu proteinlerin yalnızca ısı şokuna değil hücreye yönelik stres oluşturan farklı durumlar karşısında da miktarının artması *stres proteinleri* olarak isimlendirilmesine sebep olmuştur (Baykal ve ark., 2000).

Isı şok proteinleri (HSP), protein katlanması ve translokasyonuna yardım eden moleküler şaperonlardır (Milani ve ark., 2002). Moleküler şaperon terimi; stres proteinlerinin, selüler proteinlere onların transportuna yardım etmek için bağlanma yeteneği olarak tanımlanır (Ostberg ve ark., 2002; Bozkale; 2010). Selüler stres altında proteinler bozulur ve yığılmalar meydana gelebilir, ardından gelen sonuç hücre ölümü olacaktır. Hsp'ler hücre stresi esnasında selüler proteinlere bağlanarak yığılmalardan korur, bozulmuş ve kötü katlanmış aminoasit zincirlerine bağlanmasıyla tahribe uğramış hücrelerin iyileşmesine yardımcı olur (Milani ve ark., 2002; Rylander ve ark., 2005). Isı şok proteini70 (HSP70) arada katlanmamış durumda olan proteinlerin prematürken bağlanmasını engeller (Ellis, 1991).

Isı şoku proteini 70 (Hsp70)

Isı Şok Proteinleri (Hsp); 1962'de Ritossa tarafından keşfedilmiştir, ilk kez yüksek ısıyla karşı karşıya bırakılan *Drosophila* (sirke sineği)'nin tükrük bezi hücrelerinde bulunan kromozomal yapılarda tanımlanmıştır (Rylander ve ark., 2005). Sonraki yıllardayapılan çalışmalarda ısı şok proteinlerinin prokaryotlar, mayalardan, ökaryotlara kadar bütün organizmalarda bulunduğu belirlenmiştir (Milani ve ark., 2002). Daha sonra ağır metaller, serbest oksijen radikalleri, kan akımının azalması, etanol, inflamasyon, hormonlar, antibiyotikler, sitokinler ve enfeksiyonu içeren stresin yoğunluğunu Hsp seviyelerinin artmasını tetiklediği sonucu varılmıştır

(Rylander ve ark., 2002). Hsp seviyesindeki artış normal fizyolojik durumlarından (gelişim, farklılaşma vb.) da kaynaklanabilir (Rylander ve ark., 1999).

HSP70'in 3 major işlevsel bölgesi şunlardır (Schmid, 1994; Ataymen, 2007):

1-N-terminal ATPaz: Yaklaşık 45 kDa'dur ve ATP'yi bağlar ve ADP'ye hidroliz olarak iki bölgedeki konformasyonel değişikliklere sebep olmaktadır.

2-Substrat bağlayan kısım: 15 kDa, yapısında nötral ve suyu seven aminoasit kalıntılarını bulunmaktadır. Uzunluğu yedi peptid kalıntısıyla etkileşime girecek kadardır.

3-C-terminal: 10 kDa'dur, Zengin α -helikal yapısı vardır ve substrat bağlayan domain için kapak görevi yapmaktadır.

Hsp 70'in görevleri arasında; stres altında proteinleri korumak, katlanmamış proteinlerin toplanmasını engellemek, aralarındaki dengeyi sağlamak, aminoasit zincirlerini birbirine bağlamak, ısı şok proteinlerin transkripsiyonunu kontrol etmek sayılabilir. ATP'ye bağlanarak ATPaz aktivitesi göstermektedir (Pockley, 2001; Bozkale, 2010). Hsp70 proteinlerinin ısı şoku koruması, proteinlerin bazılarının organellere iletilmesi, sitoplazma sıvısında proteinlerin katlanmasına yardımcı olmak gibi biyokimyasal işlevleri de mevcuttur (Jones, 2003).

9. MATERYAL VE METOT

9.1. Materyal

Araştırmaya Çorum ilindeki bazı özel diyaliz merkezlerinde takip edilen eski ve yeni tanı almış, oral antidiyabetik ve insülin tedavisi almakta olan hastalar dahil edilmiştir. Çalışmalar, Hitit Üniversitesi Fen-Edebiyat Fakültesi Fizyoloji-Biyokimya Araştırma Laboratuvarı ve Gülhane Askeri Tıp Akademisi (GATA) Biyokimya Anabilim Dalı'nda yapılmıştır.

Kronik böbrek yetmezliği nedeniyle diyaliz uygulanan hastalar diyaliz öncesi ve sonrası olmak üzere iki gruba ayrılmıştır. Çalışma öncesi Power analizi yapılarak uygun sayı belirlenmiştir.

Çalışmaya dahil edilen hastalar ve sağlıklı bireyler arasında aşağıdaki şekilde bir gruplandırma uygulanacaktır.

Grup I: Hepatit B tanısı almış kronik böbrek yetmezliği nedeniyle hemodiyaliz tedavisi gören 25 hastanın diyaliz öncesi ve sonrası alınan serum örnekleri;

- Diyaliz öncesi; 25 hasta serumu
- Diyaliz sonrası; 25 hasta serumu

Grup II: Hepatit C tanısı almış kronik böbrek yetmezliği nedeniyle hemodiyaliz tedavisi gören 22 hastanın diyaliz öncesi ve sonrası alınan serum örnekleri;

- Diyaliz öncesi; 22 hasta serumu
- Diyaliz sonrası; 22 hasta serumu

Grup III: Non- hepatitli kronik böbrek yetmezliği nedeniyle hemodiyaliz tedavisi gören 25 hastanın diyaliz öncesi ve sonrası alınan serum örnekleri;

- Diyaliz öncesi; 25 hasta serumu
- Diyaliz sonrası; 25 hasta serumu

Grup IV: Kontrol grubu 25 sağlıklı bireylerden alınan serum örnekleri

Etik Kurul Onayı

Tüm hastalardan olur yazısı alınmış olup, çalışma için Samsun Ondokuz Mayıs Üniversitesi Tıp Fakültesi Etik Kurul'u tarafından 2012/107 kararı ile çalışmanın etik açıdan uygunluk raporu alınmıştır.

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. 3-NT için kullanılan kolonlar:

ODS2 /ODS18

3.Tweak elisa kiti (eBioscience- BMS2006INST)

4.Hsp70 elisa kiti (Aviscera Bioscience- SK00712-01)

5.Saf Su Cihazı

6.Mikro pipetler

7.Derin dondurucu -86°C (Wise Cryo –WUF 00300)

8.Elisa okuyucu (Anthos,2020)

9.Elisa yıkayıcı (Rayto, RT3100)

10.Ependorf tupları

11.Jelli biyokımya tupu

12.Mikrosantrifuj markası (Eppendorf)

9.2. Metot

Örneklerin muhafazası

Serum örnekleri ışıktan korunarak alındı ve çalışma yapılincaya kadar -86°C 'de saklandı (Martens-Lobenhoffer, 2004).

Hepatit B ve C seviyelerini belirlenmesi :

Diyaliz öncesi ve sonrası hastalardan alınan ve atılmak üzere arta kalan serumlar ve kontrol grubuna ait serumlarda ilgili markırların seviyelerin belirlenmesinde, yüksek duyarlılıklı ELISA (Abbott HBvAg HCV) kitleri kullanılarak Elisa reader aracılığıyla belirlenmiştir. (Ölçüm dalga boyu: 450 nm; referans dalga boyu: 620 nm).

Protein Hasarı Göstergesi:

3-Nitrotirozin seviyelerinin belirlenmesi

Çalışmaya dahil edilen hasta ve sağlıklı bireylere ait serumlarda protein hasarı göstergesi olan 3- NT seviyelerinin belirlenmesi HPLC (High-Performance Liquid Chromatography) sisteminde Immuchrom HPLC (Almanya) kiti kullanılarak belirlenmiştir.

Alınan bir örnek, reaktif çöktürücü ve bir indirgeyici madde ilave edildikten sonra örnek test tüpüne aktarılır ve HPLC içine enjekte edilir.

Kurtarma:	100%
Minimum konsantrasyon :	10 ug / L
Dinamik Aralığı:	10-10,000 mikrogram / L
Referans Değerler:	10-1000 mikrogram / L

Reaktif A -	İç Standardına deproteinizasyon Çözelti, 1 x 30 ml
Reaktif B -	İndirgeme solüsyonu, 1 x 25 ml
Reaktif C -	Test solüsyonu, 1 x 10 ml
Reaktif M -	Mobil faz, 3 x 500 ml

Gerekli malzemeler:

- 50 ul döngü ile izokratik HPLC Sistemi
- Spektrofotometrik Dedektör UV / VIS $\lambda = 232$ nm
- Kromatogramlar Kaydedici

Opsiyonel Ekipmanlar:

- Otomatik Örnekleyici
- Operasyonel Bilgisayar

Kan Toplama İşlemi:

- Bir antioksidan, tercihen BHT 4mm örnek ekle (1:10).

Pre-analitik Faz: Analiz işlemi hemen yapılmıyacaksa örnekler -20°C 'de 1 ay, $2-8^{\circ}\text{C}$ 'de hafta saklanabilir.

TWEAK

Çalışmaya dahil edilen hasta ve sağlıklı bireylere ait serumlarda TNF süper ailesine dahil olan sitokin TWEAK seviyelerinin belirlenmesinde Enzyme Linked İmmüno Sorbent Assay (ELISA) yönteminden faydalanıldı. TWEAK seviyelerinin belirlenirken için yüksek duyarlılıklı ELISA kiti (Bendermed System Diagnostic, eBioscience, Austria, BMS2006) kullanıldı. (Ölçüm dalga boyu: 450 nm; referans dalga boyu: 620 nm)

Test Protokolü

Gerekli malzemeler

- ✓ 5 ml, 10 ml pipetler
- ✓ Tek kullanımlık uçları 1000 ul ayarlanabilir tek kanallı mikropipetler için ; 5 ul
- ✓ Tek kullanımlık uçları olan (50 ul ve 500 ul arasındaki miktarlar için) ayarlanabilir kanallı mikropipetler
- ✓ Reaktiflerin hazırlanması için gerekli – Bardak , şişeler , silindirler
- ✓ yıkama solüsyonu teslim (çok kanallı yıkama şişesi veya otomatik yıkama sistemi) için Aygıt
- ✓ 450 nm (opsiyonel referans dalga boyu olarak 620 nm) olarak okuma yeteneğine Microwell şerit okuyucu

- ✓ distile veya deiyonize su

Reaktifler ve Örneklerin hazırlanması

Konsantre tampon oda sıcaklığına getirildi ve çalışmaya başlamadan önce seyreltildi. Tampon konsantresi oluşan kristal varsa kristaller tamamen eriyene kadar yavaşça ısıtıldı.

Yıkama Tamponu (1x):

Temiz bir 500 ml içine Yıkama Tamponu Konsantre (20x) tüm içeriğini (25 ml) dö küp, damıtılmış ya da deiyonize su ile 500 ml'ye tamamlandı. Köpüklenmeyi önlemek amacıyla yavaşça karıştırıldı. 20°- 25°C'de bir temiz yıkama şişesi ve saklamak için aktarıldı.

Test Prosedürü

- Standart şeritleri belirtilen şekilde; tüm standart ve boş kuyulara, iki sıra halinde, distile su ekleyin.
- Örnek kuyularına 100 uL distile su ilave edildi.
- Belirlenmiş oyuklara 50 uL örnek eklendi.
- Kapak mikro şeritler ve 400 rpm'de bir mikro-plaka karıştırıcısı üzerinde mevcut oda sıcaklığında 3 saat (25 ° C ila 18 °) halinde inkübe edildi.
- Boş ve dolu kuyular 400 ul'de Elisa washer ile 6 kez yıkandı.
- Boş kuyular da dahil olmak üzere tüm kuyulara 100 ul TMB substrat çözeltisi eklendi.
- Oda sıcaklığında yaklaşık 10 dakika boyunca (25 ° C ila 18 °) mikro şeritleri inkübe edildi.
- Boş kuyular da dahil olmak üzere tüm kuyulara 100 ul stop solution eklendi ve 450 nm'de okundu.

HSP70

Tüm çalışma gruplarındaki HSP70 seviyelerinin belirlenmesinde Enzyme Linked İmmüno Sorbent Assay (ELISA) yönteminden faydalanıldı. TWEAK seviyelerinin belirlenirken için yüksek duyarlılıklı ELISA kiti (Avicera, eBioscience Inc, kit no: SK00712-01) kullanıldı. (Ölçüm dalga boyu: 450 nm; referans dalga boyu: 620 nm).

Test Protokolü

Wash buffer: Oda sıcaklığına getirildi. Varsa kristaller tamamen eriyene kadar hafifçe karıştırıldı. 50 ml Wash buffer, 500 ml hazırlamak için deiyonize ya da damıtılmış su (450 ml) içinde seyreltildi.

Detection antibody: Detection antibody 100 kat stock solution elde etmek için 105 µl dilution buffer ile sulandırıldı. 15 ml lik santrifüj tüpüne, dilution buffer uygun bir pipetle 10,395 ml ve 100 - kat konsantre stock solution 105 µl eklenir.

Streptavidin- HRP konjugat: 15 ml lik santrifüj tüpüne pipetle 11.94 ml dilution buffer ile 60 µl Streptavidin- HRP konjugat eklenip, 200 kat seyreltilerek stock solution hazırlanır..

Positive control: Positive control çözeltisi yapmak için 0.5 ml dilution solutionu ile seyreltildi.

Test prosedürü

- Reaktifleri, örnekleri ve standartları hazırlanır
- Her bir kuyuya 100 µl standart numune, pozitif kontrol eklendi. Oda sıcaklığında plaka karıştırıcısı üzerinde 2 saat inkübe edildi.
- Elisa washerda aspire edildi ve 4 kez yıkandı.
- Her bir kuyuya 100 µl detection antibody(algılama antikoru) çözeltisi eklendi . Oda sıcaklığında plaka karıştırıcısı üzerinde 2 saat inkübe edildi.
- Elisa washerda aspire edildi ve 4 kez yıkandı.

- Her kuyuya 100 µl Streptavidin HRP konjugat ekleyin. Oda sıcaklığında plaka karıştırıcısı üzerinde ışıktan korunarak 1 saat inkübe edildi.
- Her kuyuya 100 µl substrate solution ekleyin. Plaka çalkalayıcı üzerinde ışıktan koruyarak 18-22 dakika inkübe edin.
- Elisa washerda aspire edildi ve 4 kez yıkandı.
- Her kuyuya 100µl stop solution eklendi ve 15 dakika içinde 450Nm elisa reader ile okundu.

İstatistik Analizleri

Çalışmada elde edilen sonuçların veri analizleri IBM SPSS Inc. Software (22.0 versiyonu; SPSS Inc.,Chicago,IL) kullanılarak gerçekleştirilmiştir. Bulguların değerlendirilmesinde Mann-Whitney U testi kullanıldı. Tüm değerler aritmetik ortalama ± standart sapma olarak verildi ve $p < 0,05$ değeri istatistiksel olarak anlamlı kabul edildi.

10. BULGULAR

Araştırmaya Çorum ilindeki bazı özel diyaliz merkezlerinde hemodiyaliz tedavisi uygulanan hasta örnekleri dahil edilmiştir. Çalışma öncesi yapılan power analize göre hemodiyaliz tedavisi uygulanan en az 25 hasta çalışmaya dahil edilmesi gerekmektedir. Bu nedenle çalışmamızın gerçek sonuçlara daha yakın olması açısından elde edilen toplam 22 adet HCV pozitif örnek ve HBV örneklerinden 25'i çalışmaya dahil edildi. Ayrıca kıyaslama yapılabilmesi için 25 sağlıklı birey de çalışmaya dahil edildi.

Hepatit B ve Hepatit C belirlenmesi

Örneklerin toplandığı tarihler arasındaki dönemde alınan anamnez raporlarına ve kronik böbrek yetmezliği görülen hastaların ELISA sonuçlarına göre HBV oranı %22,5 (53/235) HCV oranı % 9,4 (22/235) olarak tespit edilmiş olup, çalışmamıza 25 HBV ve 22 HCV hastasının diyaliz öncesi ve sonrası alınan serum örnekleri dahil edildi.

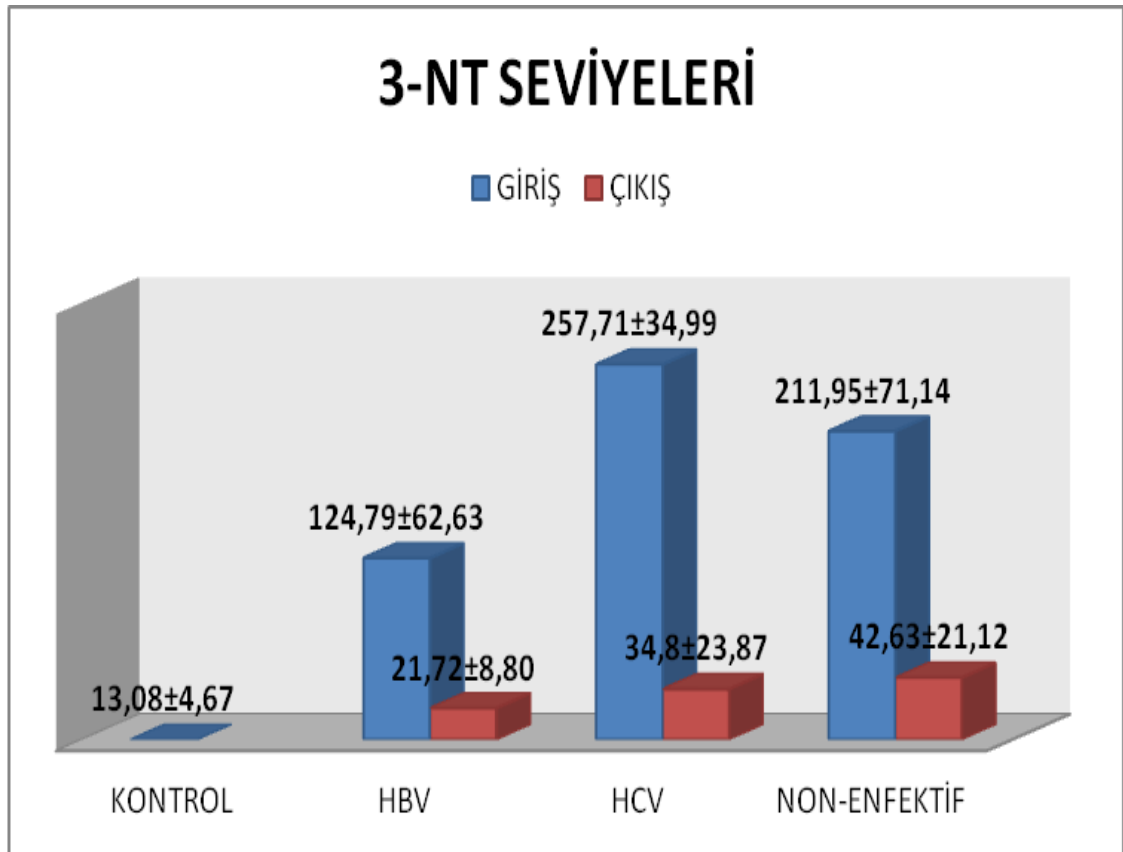
Hemodiyaliz öncesi (HDÖ) ve hemodiyaliz sonrası (HDS) serum 3-Nitrotirozin, Tweak ve HSP70 seviyeleri ile kontrol grubunu oluşturan hastaların serum 3-Nitrotirozin, Tweak ve HSP70 seviyeleri HPLC cihazı ve ELISA yöntemleri ile eş zamanlı ölçülmüştür.

10.1. 3-Nitrotirozin Sonuçlarının Değerlendirilmesi

Çalışmaya dahil edilen tüm hasta ve sağlıklı (kontrol) bireylerden alınan serum örnekleri aynı işlemlerden geçirildi. Protein hasarı göstergesi olan 3-Nitrotirozin seviyesi hemodiyaliz tedavisi uygulanan non- hepatit hastalarda, hepatit B ve hepatit C hastalarında kontrol grubuna göre yüksek çıkmıştır. Diyaliz öncesi değerler ile diyaliz sonrası değerler kıyaslandığında, anlamlı bir düşüş görülse bile değerlerin hala kontrol grubunun üstünde seyrettiği Çizelge 10.1’de belirtildiği şekilde görülmektedir.

Çizelge 10.1. Kontrol (Sağlıklı) ve Hasta gruplarında, hemodiyaliz öncesi ve sonrasında 3-NT seviyeleri

Hemodiyaliz							
		HBV		HCV		Non-ENFEKTİF	
	Kontrol (n:25)	Giriş (n:25)	Çıkış (n:25)	Giriş (n:22)	Çıkış (n:22)	Giriş (n:25)	Çıkış (n:25)
3-NT (µg/L)	13,08±4,67	124,79± 62,63	21,72± 8,80	257,71± 34,99	34,80 ± 23,87	211,95± 71,14	42,63± 21,12
p*		0,016		0,001		0,028	



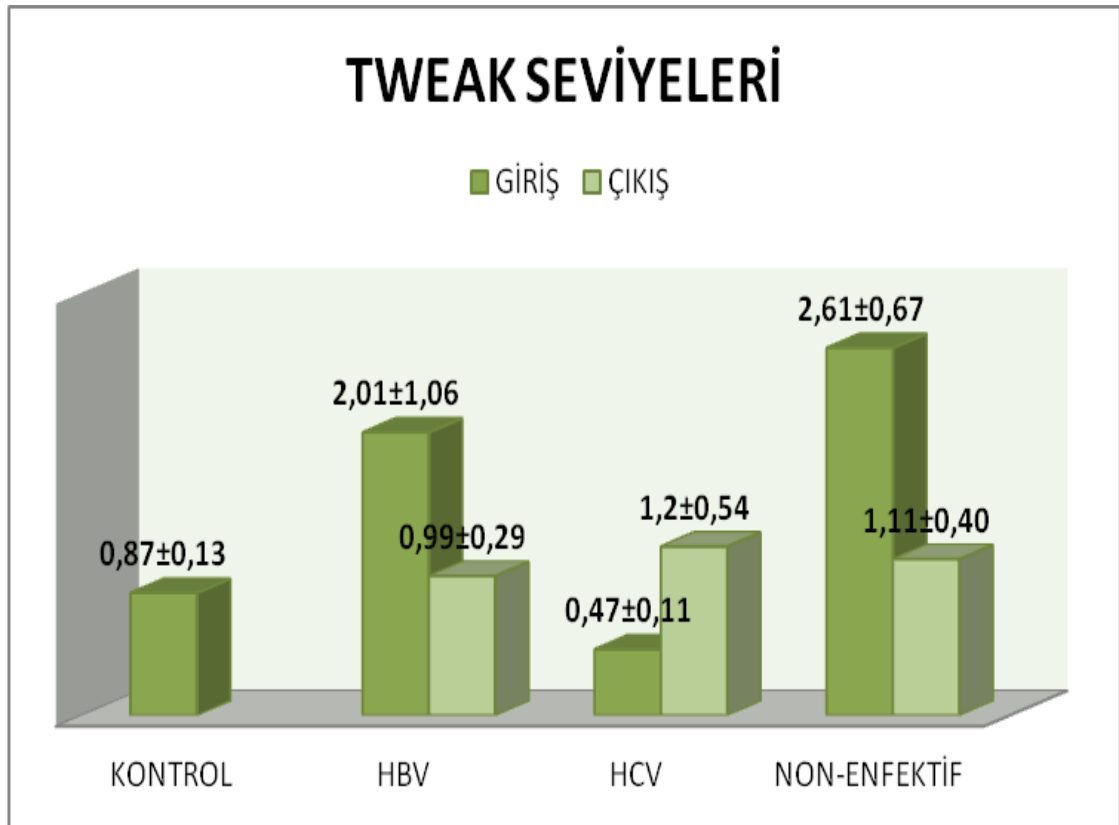
Şekil 10.1. Tüm hasta gruplarında ve sağlıklı bireylerde 3-NT seviyeleri

10.2. TWEAK Sonuçlarının Değerlendirilmesi

Çalışmaya dahil edilen tüm hasta ve sağlıklı (kontrol) bireylerden alınan serum örnekleri aynı işlemlerden geçirildi. Tweak seviyesi hemodiyaliz tedavisi uygulanan non- hepatit hastalarda, hepatit B hastalarında kontrol grubuna göre yüksektir. Diyaliz öncesi değerler ile diyaliz sonrası değerler kıyaslandığında, HBV ve non-hepatit hasta gruplarında bir düşüş görülse bile değerlerin hala kontrol grubunun üstünde seyrettiği görülmektedir. HCV hastalarında ise diyaliz öncesi değerler diyaliz sonrasında diğer hasta gruplarının aksine yükselmiştir. Bu grupta diyaliz sonrası değerlerinin kontrol grubu değerlerinin üstünde olduğu Çizelge 10.2’de belirtildiği şekilde görülmektedir.

Çizelge 10.2. Kontrol (Sağlıklı) ve Hasta gruplarında, hemodiyaliz öncesi ve sonrasında TWEAK seviyeleri

	Hemodiyaliz						
	Kontrol (n:25)	HBV		HCV		Non-ENFEKTİF	
		Giriş (n:25)	Çıkış (n:25)	Giriş (n:22)	Çıkış (n:22)	Giriş (n:25)	Çıkış (n:25)
TWEAK (µg/L)	0,87±0,13	2,01±1,06	0,99±0,29	0,47±0,11	1,20±0,54	2,61±0,67	1,11±0,40
p*		0,005		0,008		0,042	



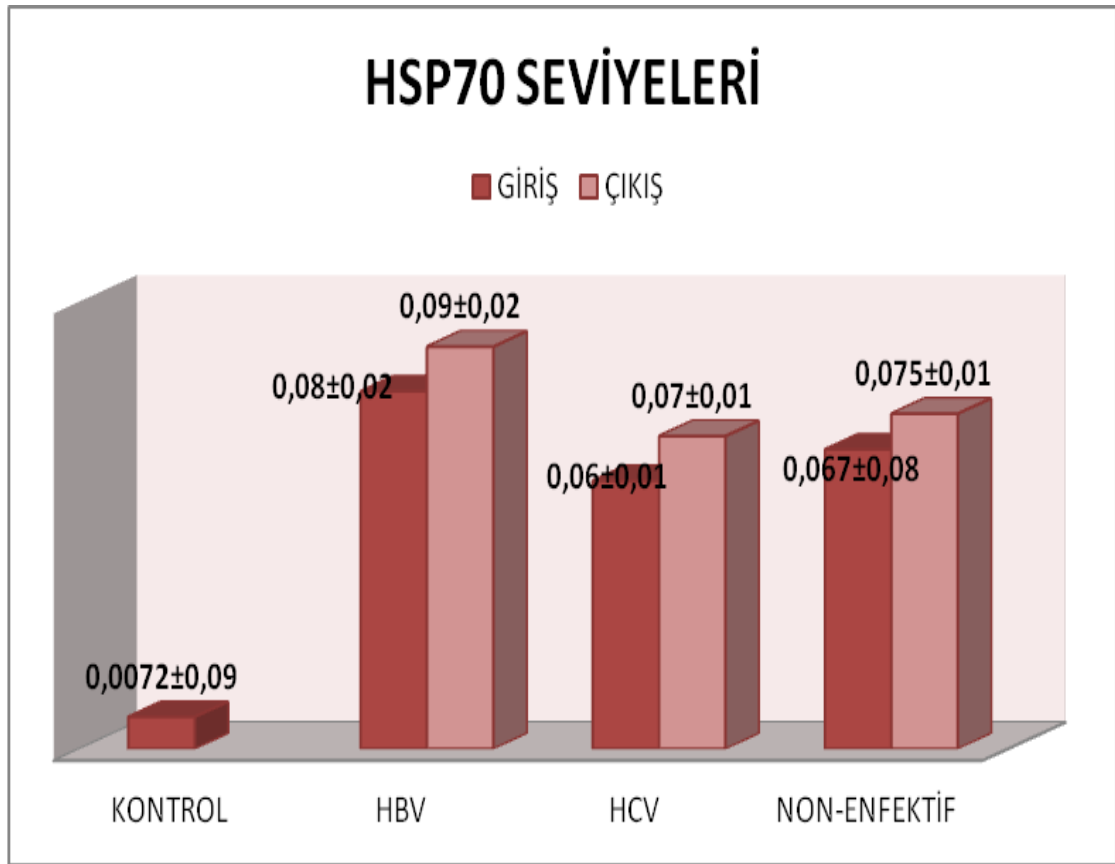
Şekil 10.2. Tüm hasta gruplarında ve sağlıklı bireylerde TWEAK seviyeleri

10.3. Hsp70 Sonuçlarının Değerlendirilmesi

Çalışmaya dahil edilen tüm hasta ve sağlıklı (kontrol) bireylerden alınan serum örnekleri aynı işlemlerden geçirildi. Isı şok proteini olan HSP70 seviyesi hemodiyaliz tedavisi uygulanan non- hepatit, HBV ve HCV hastalarında kontrol grubuna göre yüksektir. Diyaliz öncesi değerler ile diyaliz sonrası değerler kıyaslandığında, HBV, HCV ve non-hepatit hasta gruplarında diyaliz sonrasında öncesine göre yükseliş göstermiştir. Hasta gruplarında diyaliz öncesi değerler diyaliz sonrasına göre düşük olmasına rağmen kontrol grubu ile kıyaslandığında oldukça yüksek olduğu görülmektedir.

Çizelge 10.3. Kontrol (Sağlıklı) ve Hasta gruplarında, hemodiyaliz öncesi ve sonrasında HSP70 seviyeleri

	Hemodiyaliz						
	Kontrol	HBV		HCV		Non-ENFEKTİF	
	(n:25)	Giriş	Çıkış	Giriş	Çıkış	Giriş	Çıkış
	(n:25)	(n:25)	(n:22)	(n:22)	(n:25)	(n:25)	
HSP70							
(µg/L)	0,0072±0,09	0,08±0,02	0,09±0,02	0,06±0,01	0,07±0,01	0,067±0,08	0,075± 0,01
p *		0,806		0,060		0,0152	



Şekil 10.3. Tüm hasta gruplarında ve sağlıklı bireylerde HSP70 seviyeleri

11. TARTIŞMA

Çalışmamızda hemodiyaliz tedavisi uygulanan KBY hasta gruplarında immün sistemin zayıflaması ve tedavi sürecinde viral hastalıkların bulaş riskinin yüksek olması sebeplerine dayanarak, HBV ve HCV tanısı almış olan hemodiyaliz tedavisi uygulanan KBY hastalarında oluşan oksidatif stresin, çeşitli parametreler aracılığıyla detaylı bir şekilde incelenmesi amaçlanmıştır. Bu amaçla hasta grupları ve kontrol grubunda plazmadaki oksidatif stres durumu; protein oksidasyonu belirteci olan 3-nitrotirozin (3-NT), inflamasyon ve hücre büyümesini indükleyici olarak ön plana çıkan TWEAK, ısı şok proteini olan HSP70 seviyeleri belirlenip ve sonuçlar istatistiksel olarak değerlendirilmiş ve daha önce yapılan çalışmalarla kıyaslanmıştır.

Son dönem böbrek yetersizliği (SDBY) gelişen hastalarda vasküler kalsifikasyon (VK) ve oksidatif stres yaygın olarak gözlenmektedir. SDBY'li hastalarda oksidatif stres belirteci olan nitrotirozin düzeyinin yüksek olduğu tespit edilmiştir (Erdur, 2015). Erdur ve arkadaşları yaptıkları çalışmada amacı periton diyaliz (PD) ve hemodiyaliz hastalarında koroner arter kalsifikasyonu ile oksidatif stres arasındaki ilişkiyi incelemişlerdir. Hastalarda serumda nitrotirozin düzeyleri ölçülmüştür. Periton diyalizi hastalarıyla kıyaslandığında, hemodiyaliz hastalarının nitrotirozin düzeyi anlamlı olarak yüksek olduğu rapor edilmiştir (Erdur, 2015). Koleganova ve arkadaşları (2009) yaptıkları otopsi çalışmasında SDBY hastalarından ve kontrol grubundan aldıkları aortlarında immünohistokimyasal olarak TNF-a ve nitrotirozin seviyelerini belirlenmişlerdir. SDBY hastalarının TNF-a ve nitrotirozin düzeyleri kontrol grubundan anlamlı derecede yüksek bulunmuştur. Namiduru ve arkadaşları (2009) yaptıkları çalışmada; oksidatif/nitrozatif stres, uzun hemodiyaliz hastalarında ortaya konduğunu, ayrıca ateroskleroz ve kardiyovasküler bozukluklar ile ilgili olarak çok sayıda komplikasyonlar ile ilişkili olduğu belirtmişlerdir. Çalışmalarında hemodiyaliz hastalarında ve sağlıklı bireylerde serum miyeloperoksidaz ve nitrotirosin seviyelerini araştırmışlardır. Köse ve arkadaşları (2011) yaptıkları çalışmada; hemodiyaliz ve periton diyalizi tedavilerinin oksidatif ve nitrozatif stres belirteçleri üzerine etkilerini belirlemeyi amaçlamışlardır. Çalışma sonucunda HD öncesi ve HD sonrası plazma 3-NT düzeylerinin yüksek bulunması bu hastaların nitrosatif doku hasarı için riskin önemli derecede arttığını göstermektedir. Fakat

kontrol ve PD gruplarındaki benzer 3-NT düzeyleri nitrozatif doku hasarının açısından PD tedavisinin daha avantajlı olduğunu öne sürülmüştür (Köse, 2011). Proddi ve arkadaşları (2011) KBY ve SDBY hastalarında 3-NT düzeylerini sağlıklı kontrollere göre anlamlı derecede yüksek bulmuşlardır. Qian ve arkadaşlarının (2013) yaptığı çalışmada böbrek hasarı nedeniyle tedavi gören hastalarda protein hasarı göstergesi 3-NT seviyelerinin mortalite ile ilişkisi araştırılmıştır. Bunun için böbrek hasarı tedavisi gören hastaların 90 gün boyunca mortaliteleri ve 3-NT düzeyleri kaydedilerek karşılaştırılmıştır. Böbrek hasarı hastaların sağlıklı kontrol bireyelerine göre 3-NT düzeyleri anlamlı derecede yüksek bulunmuştur. 3-NT düzeyleri yüksek olan hastalarda mortalitenin de doğru orantılı olduğu saptanmıştır (Qian, 2013). Oksidatif stres, kronik viral patogenezinde potansiyel biyokimyasal mekanizmalardan biridir. Namiduru ve arkadaşları(2012)'nin yaptığı çalışmanın amacı, kronik viral büyük bir grup oksidatif stres düzeylerini belirlemek amacıyla Hepatit B ve C hastaları ile sağlıklı bireylerde malondialdehid, miyeloperoksidaz ve nitrotirosin düzeyleri ölçülmüştür. Miyeloperoksidaz düzeyi anlamlı derecede düşük bulunmuş, malondialdehit düzeyleri, kontrol grubuna göre hepatitli hastalarda anlamlı derecede yüksek bulunmuştur. Nitrotirozin düzeylerinde ise hepatitli hastalarla kontrol grubu arasında istatistiksel olarak anlamlı bir fark görülmemiştir. Bu çalışmadan elde edilen veriler kronik viral hastalarda oksidatif denge bozukluğu olduğunu göstermiştir fakat bu dengesizliğin karaciğerin viral yük, necro-inflamatuar aktivite veya fibrozis ile ilişkili olmadığı görülmüştür (Namiduru, 2012). Türközkan ve arkadaşları (2005); E.coli enjekte ettikleri karaciğer dokusunda; E.coli indüklü lipid peroksidasyonu ve 3-NT oluşumuna karşı vitamin A'nın koruyucu etkisini araştırmışlardır. Vitamin A uyguladıkları grupta 3-NT oluşumu gözlememişlerdir. E.coli enjekte edilen grupta ise 3-NT oluşumunu UV dedektörlü HPLC sistemi ile göstermişlerdir. Çalışmalara paralel biçimde bizim çalışmamızın hasta gruplarında da 3-NT düzeyleri oldukça yüksek bulunmuştur. Diyaliz bu seviyeyi önemli ölçüde düşürmektedir. Fakat yine de sağlıklı bireylerdeki 3-NT seviyesine ulaşamadığı belirlenmiştir.

TWEAK, TNF süper ailesinde bulunan bir glikoproteindir. TWEAK, reseptörü olan Fn 14'e bağlanıp hücrel büyüme, proliferasyon, migrasyon, osteoklastogenezis, anjiogenezis ve apoptoziste rol almaktadır. Ayrıca TWEAK NF-kB aktivasyonu

proinflatuar sitokinlerin salınımını arttırabilmektedir. TWEAK'in insan vücudunda farklı olaylarda farklı roller üstlenebileceği düşünülmektedir.

Son yıllarda hem renal hem de non-renal olgularda TWEAK'in ateroskleroz, endotel işlev bozukluğu ve ölümle de ilgili olduğu görülmekle birlikte fakat alınan sonuçlar birbiriyle çelişmektedir. İnflatuar olayların neden olduğu klinik durumlarda TWEAK seviyesinin artmış gözlenmesi, aterosklerozda ise TWEAK'in azalması olayın reseptör düzeyindeki etkileşime göre farklı olabileceğini göstermektedir (Blanco-Colio, 2007). Kralish ve arkadaşlarının (2008) çalışmasında; kontrol (sağlıklı) grubu, hemodiyaliz hastaları, hemodiyaliz+diyabet olan hastalarda TWEAK seviyeleri belirlenmiş ve diyabetik+diyaliz grubunda TWEAK seviyesinin anlamlı düştüğü gözlenmiş ve TWEAK'in ateroskleroz için risk faktörü olabileceğini öne sürmüşlerdir. Yılmaz ve arkadaşları (2009) TWEAK seviyesinin non-diyabetik kronik böbrek yetmezliği (KBY) olan hastaların farklı evrelerde ne yönde değiştiğini incelenmişler ve TWEAK düzeyi ile endotelial fonksiyon bozukluğu arasında ilişki olup olmadığını araştırmışlardır. Kronik böbrek yetmezliği evresi arttıkça TWEAK seviyesi azalmasına karşılık endotel disfonksiyonu ise artmıştır ve TWEAK'in endotel disfonksiyondan bağımsız olduğu sonucuna varılmıştır (Yılmaz, 2009). Ruiz-Ortega ve arkadaşları (2011) TWEAK'in deney hayvanlarında böbrek hasarı ile bağlantısı ve böbrek hastalığında biyomarker olarak potansiyeli olup olmadığını incelemişlerdir. TWEAK seviyesi arttıkça immün ve immün olmayan böbrek hasarından kaynaklanan böbrek fibrosizini azaldığını tespit etmişlerdir. TWEAK'in immün ve immün olmayan böbrek hasarından klinik bir potansiyele sahip olduğu sonucuna varılmıştır (Ruiz, 2014). Fernandez-Laso ve arkadaşları (2016) ise kronik böbrek yetmezliği hastalarında TWEAK seviyesiyle kardiyovasküler hastalıklar arasındaki ilişkiyi incelemişlerdir. Yapılan çalışmada kronik böbrek yetmezliğinin evresi ilerledikçe TWEAK seviyesinde düşüş gözlenmiştir. Düşük TWEAK seviyeleri kardiyovasküler morbidite ve mortalite riski ile ilişkili bulunmuştur (Fernandez-Laso, 2016). Bizim çalışmamızda da HBV ve non-enfektif hasta gruplarında diyaliz öncesi yüksek olan TWEAK değerleri diyaliz düştüğü gözlenmiş fakat bu düşüşün yeterli miktarda olmadığı saptanmıştır.

Oksidatif stres ile de ilişkilendirilen HSP70; doku, hücre veya serum seviyeleri kardiyovasküler hastalık, diyabet, hiperlipidemi ve obezite gibi hastalıklarda da tespit edilmektedir (Ataymen, 2007). Abe ve ark. (1994), kadmiyum ve hidrojen peroksitin amniyotik hücrelerde HSP70 sentezini indüklediğini ve HSP70 mRNA seviyelerini üç-dört kat artırdığını göstermişlerdir. Yabunaka ve ark. (1995) diyabetik hastaların mononükleer hücrelerinde Western blot yöntemiyle ölçtükleri HSP70 seviyelerini sağlıklı kontrollerden yüksek bulmuşlar fakat, HbA1c ve açlık kan glukozuyla ilgisinin olmadığını belirtmişlerdir. Madamanchi ve ark. (2001) hidrojen peroksit uygulanan rat vasküler düz kas hücrelerinde 24 saat sonra HSP70 düzeylerinin yükseldiğini ve hidrojen peroksit JAK/STAT yolunu aktive edip ısı şok proteinlerin ekspresyonunu artırdığını ortaya koymaktadır. Reus ve ark. (2003), oksidatif stres oluşumunu indükleyen civa klorür vererek akut karaciğer hasarı meydana getirdikleri ratların karaciğer dokusunda HSP70 seviyelerinin yükseldiğini bulmuşlardır. Antunes-Neto ve ark. (2006) ratlarda yoğun egzersiz ile meydana getirdikleri oksidatif stresten üç saat sonra lökositlerde HSP70 seviyelerinin ölçmüşler ve yükseliş olduğunu gözlemlemişler. Bu çalışmalar intrasellüler hücre koruyucu şaperonlar olarak ısı şok proteinlerinin etkisine dikkat çekmektedir.

Asıl görevi hücreyi korumak olan HSP'ler bu görevini hücre içinde DNA kırılmalarının engellenmesi, proteinlerin taşınması, reaktif oksijen metabolitlerinin ortadan kaldırılması yolları ile gerçekleştirmektedir. Fakat kimi zaman HSP hücre yüzeyinde eksprese olmaktadır ve yüzeyde eksprese edilmeye başlayınca da ciddi bir immün yanıtın başlamasına neden olmaktadır. Işı şok proteinlerinin lipidlere bağlanma yeteneği sayesinde, hücrenin strese maruz kaldığı durumlarda hasar görmesi halinde, hücre içi pH değişikliği olması nedeniyle, hücre membran lipidlerine bağlanmanın arttığı ve bu yolla yüzeye transfer oldukları düşünülmektedir (Terzioğlu, 1999; Pulur 2011).

Literatürde aynı hastalığa sahip gruplarının bulunduğu çalışma olmamasına karşın çeşitli hastalıklarda HSP70 seviyesi belirlenmiş ve oksidatif stres varlığında yüksek olduğu bulunmuştur. Biz de çalışmamızda tüm hasta gruplarında diyaliz öncesi HSP70 seviyelerini sağlıklı bireylere göre anlamlı derecede yüksek bulundu. Ayrıca

diyaliz sonrası bu seviye bir miktar daha yükselmiştir, bu da bize diyaliz etkinliğinin hastalarda stresi artırdığını göstermektedir.

12. SONUÇ

Kronik böbrek yetmezliği görülen hastalarda hastalığın ilerleyen evrelerinde hemodiyaliz tedavisi yaygın olarak kullanan yöntemdir. Hemodiyaliz tedavisinde amaç hastanın yaşam kalitesini artırmak ve yaşam süresini uzatmaktır. Fakat hemodiyaliz hastalarında diyalize girme süresi uzadıkça HBV ve HCV prevalansının da anlamlı olarak arttığı görülmektedir. Bu artışla birlikte yetersiz immun yanıt oluşur ve kronikleşme riskinde de artış meydana gelir. Ayrıca HBV, HCV gibi hemodiyaliz tedavisi gören hastalarda yaygın görülen kronik inflamatuvar hastalıklar oksidatif stresi artırıcı yönde etki etmektedirler. Bu nedenle kronik hepatitler açısından hemodiyaliz hastaları iyi değerlendirilmeli ve transplantasyona hazırlanacak olgular tedavi açısından yeniden ele alınmalıdır.

Çalışmamızda Hepatit B ve C tanısı almış ve non-enfektif hemodiyaliz tedavisi gören hastalarda diyaliz öncesi ve sonrasında 3-NT, TWEAK ve HSP70 seviyeleri belirlenmiştir. Aynı zamanda bu parametreler sağlıklı kontrol bireylerinde de belirlenmiş ve tüm hasta gruplarıyla karşılaştırılmıştır. Bu çalışmayla enfeksiyöz problemler nedeniyle bu hastalarda oluşan oksidatif stres seviyeleri ve tedavinin bu seviyelere olumlu ya da olumsuz etkileri de belirlenmiştir.

Yapılan çalışmalar kronik böbrek yetmezliği görülen hastalarda diyabet, hipertansiyon, kardiyovasküler hastalıklar [koroner kalp yetmezliği, beyin kanaması ve damar tıkanıklığı, çevresel (periferik) atardamar hastalıkları) gibi hastalıkların görülme oranı daha yüksektir. Bu hasta grubunun böbrek yetmezliği yanında viral hastalıklara da yakalanması sarılık, karaciğer harbiyeti ve siroz gibi birçok hastalıkla karşı karşıya kalmalarına da neden olacaktır.

Sonuç olarak, Hepatit B ve C tanısı almış hemodiyaliz tedavisi uygulanan KBY hastalarında oksidatif stresin non-enfektif hastalara göre daha yüksek olduğu tespit edilmiştir. Bu da kronik böbrek yetmezliği hastalarında enfeksiyon hastalıklarının inflamasyonu tetikleyici rolünün olabileceğini göstermektedir. Diyaliz etkinliği açısından değerlendirildiğinde ise diyaliz sonrasında oksidatif stresin düştüğü fakat

bu düşünün yeterli olmadığı sonucuna ulaşılmıştır. Bu çalışmada yer alan parametrelerin (3-NT, TWEAK veHSP70) birçok hastalığıdaki seviyeleri daha önce çeşitli çalışmalardan belirlenmiştir. Fakat çalışmamıza dahil ettiğimiz hasta gruplarının hem hepatit hem de kronik böbrek yetmezliği hastası olması nedeniyle ileride yapılacak çalışmalara yön vermesi açısından önemlidir.

KAYNAKLAR

- Abe, T., Konishi, T., Katoh, T., 1994. Induction of heat shock 70 mRNA by cadmium is mediated by glutathione suppressive and non-suppressive triggers. *Biochimica et Biophysica Acta*, 1201, 29-36.
- Aby-Soud, H.M., Khassawneh, M.Y., Sohn, J.T., Murray, P., Haxhiu, M.A., Hazen, S.L., 2001. Peroxidases inhibit nitric oxide(NO)-dependent broncodilation: development of a model describing NO-peroxidase interactions. *Biochemistry*, 40, 11866–11875.
- Ackerman, Z., 2000. Intrafamilial transmission of Hepatitis C virüs a systamatic review. *Journal of Viral Hepatitis*, 7, 93-103.
- Akkuş, İ., 1995. Serbest Oksijen Radikalleri ve Fizyopatolojik Etkileri. Mimoza Basım Yayın ve Dağıtım, Konya, 1-15.
- Akoğl, E.. 1997. Hemodiyaliz Tedavi İlkeleri, TC Sağlık Bakanlığı Tedavi Hizmetleri Genel Müdürlüğü, Mayıs, Ankara, 17-21.
- Akpolat T., Utaş C., Süleymanlar, G., 2007. Nefroloji El Kitabı. 4. Baskı, Nobel Tıp Kitabevleri, İstanbul, 1-21, 283-363.
- Akpolat, T., Utaş, C., 2001. Hemodiyaliz Hemşiresi El Kitabı. 3. Baskı, Anadolu Yayıncılık, Kayseri, 11-20.
- Akpolat, T., Utaş, C., Süleymanlar, G., 1999. Nefroloji El Kitabı. Güzel Sanatlar Matbaası, İstanbul, 5-300.
- Alberti, A., Vario A., Ferrari A., Pistis R., 2005. Review article: chronic hepatitis C- natural history and cofactors. *Aliment Pharmacol Therapeutics*, 22(2), 74-78.
- Aleynik, S.I., Leo, M.A., Ma, X., Aleynik, M.K., Lieber, C.S., 1997. Polyenylphosphatidylcholine prevents carbon tetrachloride-induced lipid peroxidation while it attenuates liver fibrosis. *Journal of Hepatology*, 27(3), 554-561.
- Altan, N., Dinçel, A.S., Koca, C., 2006. Diabetes mellitus ve oksidatif stres. *Turkish Journal of Biochemistry*, 31(2), 51–56.
- Alter, J., Tokars J.I., Arduina M.J., Favero M.S., 2004. *Hospital Epidemiology and Infection Control*. Editörler: C.G. Mayhall. Philadelphia: Lippincott Williams & Wilkins, 1139-1160.
- Alter, M.J., 2007. Epidemiology of Hepatitis C virüs infection. *World Journal of Gastroenterology*, 13(17), 2436-2441.

- Altınışık, M., 2000. Serbest oksijen radikalleri ve antioksidanlar. Aydın: Tıp Fak Biyokimya Ders Notları, www.mustafaaltinişik.org/pdfs (04.04.2011).
- Altıntepe, L., 2002. 1996-2002 Yılları Arasında Nefroloji Kliniğinde Takip ve Tedavi Edilen AKUT Böbrek Yetmezlikli Hastaların Değerlendirilmesi. Yan Dal Uzmanlık Tezi, Selçuk Üniversitesi Meram Tıp Fakültesi İç Hastalıklar Ana Bilim Dalı Nefroloji Dalı, Konya.
- Altuğlu, I., Sayiner, A.A., Erensoy, S., Zeytinoğlu, A., Bilgiç, A., 1998. Diagnosis of human immunodeficiency virus type 1 and 2 in a turkish blood donor population. *International Journal of Infectious Diseases*, 2, 202-204.
- Annik, M., Zilmer, M., Fellsröm, B., 2003. Endothelium-dependent vasodilation and oxidative stres in chronic renal failure: Impact on cardiovascular disease. *Kidney International*, 63 (84), 50-53.
- Annik, M., Zilmer, M., Lind, L., Linde, T., Fellstrom B., 2001. Oxidative stres and endothelial function in chronic renal failure. *Journal of the American Society of Nephrology*, 12, 2747-2752.
- Anonim, 1998. CDC. Recommendations for prevention and control of Hepatitis C virüs (HCV) infection and HCV-related chronic disease. *Morbidity and Mortality Weekly Report*, 47, 19-21.
- Anonim, 2001, CDC. Recommendations for preventing transmission of infection among chronic haemodialysis patients. *Morbidity and Mortality Weekly Report*, 50, 1-43.
- Anonim, 2002. K/DOQI, Clinical Practice Guidelines for Chronic Kidney Disease, Evaluation, Classification, and Stratification. *American Journal of Kidney Diseases*, 39, 1-246.
- Anonim, 2008. Kidney Disease. Improving Global Outcomes, Kdigo-Clinical Practice Guidelines Fort He Prevention, Diagnosis, Evaluation and Treatment Of Hepatitis C İn Chronic Kidney Disease. *Kidney International*, 73, 1-99.
- Antunes-Neto, J.M., Toyama, M.H., Carneiro, E.M., 2006. Circulating leukocyte heat shock protein 70 (HSP70) and oxidative st res markers in rats af ter about of exhaustive exercise stres. *Stress: The International Journal on the Biology of Stress*, 9(2), 107-115.
- Arabacı, F., Oldaçay, M., 2009. Çanakkale ilinde farklı diyaliz merkezlerinde tedavi gören hastalarda Hepatit B, C seroprevalansı ve hepatit kronikleşme oranları. *Türk Hijyen ve Deneysel Biyoloji Dergisi*, 66(4), 161-167.
- Arık, N., 2001. Nefroloji. Deniz Matbaacılık, İstanbul, 155-299.
- Arık, N., Bilge, A., 2002. Hemşire eğitim kitapçıkları. Sanal Matbaacılık, İstanbul, 45-49.

- Arık N., Dilek M., 2008. Nefroloji. Karakter Color Kitabevi, İstanbul.
- Arık, N., Ateş, K., Süleymanlar, G., Tonbul Z., Türk S., Yıldız A., 2009. Hekimler İçin Hemodiyaliz El Kitabı. Güneş Tıp Kitapevleri, Ankara.
- Ataymen, M., 2007. Metabolik Sendromlu Hastalarda Oksidatif Hasar Belirteçlerinin ve Isı Sok Protein 70'in Değerlendirilmesi. Tıpta Uzmanlık Tezi, Karaelmas Üniversitesi Tıp Fakültesi Biyokimya Anabilim Dalı, Zonguldak.
- Ausellio, G., 2006. Cecil Textbook Medicine. Çev. S. Ünal, Cilt I, Güneş Kitabevi, 662-669.
- Avcı, E., 2011. Kronik Böbrek Yetmezliği Nedeniyle Hemodiyaliz Tedavisi Uygulanan Diyabeti Nefropatili ve Non- Diyabetik Hastalarda Oksidatif Stres ve Hücrel İmmüitenin Belirlenmesi. Doktora Tezi, Gazi Üniversitesi Fen Bilimleri Enstitüsü, Ankara.
- Aydın, Z., 2004. Renal replasman tedavi seçenekleri. Nefroloji Hemşireliği Dergisi, Ağustos-Kasım, 16-20.
- Aygen, B., 2006. Hemodiyaliz Ünitelerinde Hastane Enfeksiyonu Kontrolü. Erciyes Üniversitesi Tıp Fakültesi, İnfeksiyon Hastalıkları ve Klinik Mikrobiyoloji Anabilim Dalı, Kayseri.
- Babacan, A., 1985. Diyabetik Hastalarda Böbrek Fonksiyonlarının Araştırılması. Yüksek Lisans Tezi, Anadolu Üniversitesi Sağlık Bilimleri Enstitüsü, Eskişehir.
- Baykal, Y., Gök, F., Kocabalkan, F., 2000. Isı Şok Proteinleri ve Hastalıklardaki Rolü. Türkiye Klinikleri Tıp Bilimleri, 20(3), 187-194.
- Beasley, RP., Hwang, LY., Lee, GC., 1983. Prevention of perinatally transmitted hepatitis b virüs infections with Hepatitis B virüs infections with hepatitis b immüne globulin and Hepatitis B vaccine. Lancet, 2(8359), 1099-1102.
- Bellentani, S., Tiribelli C., 2001. The spectrum of liver disease in the general population: lesson from the Dionysos study. Journal of Hepatology, 35(4), 531-537.
- Bertoletti, A., Ferrari C., 2013. Kinetics of the immune response during HBV and HCV infection. Hepatology, 38(1), 4-13.
- Bilge, M., 2010. Hemodiyaliz Hastalarında Serbest Radikallerin Organizmaya ve Antioksidan Savunma Sistemleri Üzerine Etkileri. Yüksek Lisans Tezi, Dumlupınar Üniversitesi, Kütahya.

- Blanco-Colio, L.M., Martín-Ventura, J.L., Munoz-Garcia, B., Moreno, J.A., Boaz, M., Matas, Z., Biro, A., Katzir, Z., Green, M., Fainaru, M., Smetana, S., 1999. Serum malondialdehyde and prevalent cardiovascular disease in hemodialysis. *Kidney International*, 56, 1978–1983.
- Bozkale, Ş., 2010 . Değişik Stres Kaynaklarına Maruz Bırakılan Sivas Kangal Balıklı Kaplıca'daki (Cyprinidae) Balıklardan Hsp 70 Saflaştırılması. Yüksek Lisans Tezi, Cumhuriyet Üniversitesi Fen Bilimleri Enstitüsü, Kimya Anabilim Dalı, Sivas.
- Burkly, L.C., Michaelson, J.S., Hahm, K., Jakubowski, A., 2007. TWEAKing tissue remodeling by a multifunctional cytokine: role of TWEAK/Fn14 pathway in health and disease. *Cytokine*, 40, 1-16.
- Canaud, B., Cristol, J.P., Morena, M., 1999. Imbalance of oxidants and antioxidants in haemodialysis patients. *Blood Purification Journal Contact*, 17, 99-106.
- Caporaso, N., 2003. The molecular epidemiology of oxidative damage to DNA and cancer. *Journal of the National Cancer Institute*, 95(17), 1263-1265.
- Cerny, A., Chisari, F.V., 1999. Pathogenesis of chronic hepatitis c: immunological features of hepatic injury and viral persistence. *Journal of Hepatology*, 30, 595-601.
- Chen, M.F., Chang, C.L., Liou, S.Y., 1998. Increase in resting levels of superoxide anion in the whole blood of uremic patients on chronic hemodialysis, *Blood Purification Journal Contact*, 16, 290-300.
- Chen, S.L., Morgan, T.R., 2006. The natural history of hepatitis C virus (HCV) infection. *International Journal of Medical Sciences*, 3(2), 47-52.
- Chicheportiche, Y., Chicheportiche, R., Sizing, I., Thompson, J., 2002. Proinflammatory activity of TWEAK on human dermal fibroblasts and synoviocytes: blocking and enhancing effects of anti-TWEAK monoclonal antibodies. *Arthritis Research*, 4, 126-133.
- Chu, C.M., 1999. Fulminant hepatic failure in acute Hepatitis C: Increased risk in chronic carriers of HB. *Gut*, 45, 481-482.
- Clarkson, M., Barry, B., 2007. *The Kidney*. Editörler: M. Koç ve G. Süleymanlar, Güneş Tıp Kitabevi, Ankara, 153-471.
- Cockcroft, D. W., Gault, M. H., 1976. Prediction of creatinine clearance from serum creatinine. *Nephron Journal*, 16(1), 31-41.
- Coresh, J., 2003. Prevalence of chronic kidney disease and decreased kidney function in the adult US population, Third national health and nutrition examination survey. *American Journal of Kidney Diseases*, 41(1), 1-12.

- Çakatay, U., Kayalı, R., 2004. The clinical importance of protein oxidation. *Cerrahpaşa Journal of Medicine*, 35, 140-149.
- Çavdar, C., Sifil, A., Çamsarı, T., 1997. Reaktif oksijen partikülleri ve antioksidan savunma. *Türk Nefroloji Diyaliz Ve Transplantasyon Dergisi*, 3- 4, 92-95.
- Çullu, F., 2002. Çocukluk Çağında A, B, C, Hepatitleri. *Viral Hepatit Kitabı*, Editörler: I. Balık ve E. Tekeli, Viral Hepatitle Savaşım Derneği Yayını, Ankara.
- Daschner, M., Lenhartz, H., Botticher, D., Schaefer, F., Wollsclager, M., Mehls, O., Leischenring, M., 1996. Influence of dialysis on plasma lipid peroxidation products and antioxidant level. *Kidney International*, 50, 1268-1272.
- De Zwart, L. L., Meerman, J. H. N., Commandeur J. N. M., Vermeulen, N. P. E., 1999. Biomarkers of free radical damage applications in experimental animals and in humans. *Free Radical Biology & Medicine*, 26, 202- 226.
- Demiryürek, Ş., Turan, N., Demiryürek, A.T., 2004. Peroksinitritin akciğerdeki etkileri ve akciğer hastalıklarındaki rolü. *Genel Tıp Dergisi*, 14, 163-169.
- Desai, S., İsa, S., 2004. *Klinisyenler İçin Laboratuvar Tıbbi Rehberi*, Editör: E.Ulukaya, Nobel-Güneş Kitabevi, Ankara, 489-537.
- Descamps-Latscha, B., Drüeke, T., Witko-Sarsat, V., 2001. Dialysis-induced oxidative stress: biological aspects, clinical consequences and therapy. *Semin Dialysis*, 14, 193-199.
- Di Bisceglie, AM., 2000. Natural history of Hepatitis C. its impact on clinical, management, *Journal of Hepatology*, 31, 1014-1018.
- Di Stefano, R., Stroffolini, T., Ferraro, D., 2002. Endemic Hepatitis C virüs infection in a sicilian town: further evidence for iatrogenic transmission. *Journal of Medical Virology*, 67, 339-344.
- Docci, D., Bilancioni, R., Buscaroli, A., Baldrati, L., Capponcini, C., Mengozzi, S., Turci, F., Feletti, C., 1990. Elevated serum levels of C-reactive protein in hemodialysis patients. *Nephron Journal*, 56, 364-367.
- Ellis, R.J., Van Der Vies, S.M., 1991. Molecular Chaperones. *Annual Review of Biochemistry*, 60, 321- 347.
- Engin, A., Altan, N., 2000. Effects of obstructive jaundice on the antioxidative capacity of human red blood cells. *Turkish Journal of Hematology*, 30, 91-96.
- Erbil, B.G., 2009. Hemodiyaliz hastalarında tiroid fonksiyon testleri ve bazı biyokimyasal parametrelerin değerlendirilmesi. Yüksek Lisans Tezi Dumlupınar Üniversitesi Fen Bilimleri Enstitüsü, Kütahya.

- Erdur, F.M., Türkmen, K., Kayıkçıoğlu, H., Özçiçek, F., Toker, A., Özbek, O., Türk, S., Tonbul, H., 2015. The Relationship Between Oxidative Stress and Coronary Artery Calcification İn Patients Undergoing Peritoneal Dialysis Or Hemodialysis. *Medical Hypotheses* 84 (3), 273-275.
- Erek, E., 2005. Erek Nefroloji. Nobel Tıp Kitabevi, 11-341.
- Erkoç, R., 2003. Diyaliz El Kitabı. Hemodiyaliz Sırasında Oluşan Komplikasyonlar. Editör: S. Bozfakıoğlu. Güneş Kitabevi, Ankara, 148-168.
- Evirgen, Ö., Mahsereci, E., İnci, M., 2010. Hatay ili hemodiyaliz hastalarında HBV, HCV seroprevalansı ve Hepatit B aşılmasıyla oluşan antikor cevabının değerlendirilmesi. *Viral Hepatit Dergisi*, 16, 57-63.
- Fabrizi, F., Martin P., Bunnaparadist S., 2004. Treatment of chronic viral hepatitis in patients with renal disease. *Gastroenterology Clinics of North America*, 33, 655-670.
- Farci, P., Shimoda, A., Coiana, A., 2000. The outcome of acute hepatitis C predicted by the evolution of the viral quasispecies. *Science*, 288(5464), 339-344.
- Fernández-Laso, V., Sastre, C., Valdivielso, J.M., Betriu, A., Fernández, E., Egido, J., Martín-Ventura, J.L., Blanco-Colio, L.M., 2016. Soluble TWEAK and major adverse cardiovascular events in patients with ckd. *Clinical Journal of the American Society of Nephrology*, 10, 2215.
- Fukuyama, N., Takebayashi, Y., Hida, M., Ishida, H., Ichimori, K., Nakazawa, H., 1997. Clinical evidence of peroxynitrite formation in chronic renal failure patients with septic shock, *Free Radical Biology & Medicine*, 22(5), 771-774.
- Gane, E., Pilmore, H., 2002. Management of Chronic Viral Hepatitis Before and After Renal Transplantation. *Transplantation*, 74, 427-437.
- Gao, H.X., Campbell, S.R., Burkly, L.C., Jakubowski, A., 2009. TNF-like weak inducer of apoptosis (TWEAK) induces inflammatory and proliferative effects in human kidney cells. *Cytokine*, 46, 24-35.
- Gilbert, D. L., Colton, C., 1999. Reactive Oxygen Species in Biological Systems, Chapter 8, Kluwer Academic/Plenum Pub., New York, haemodialysis patients. *Blood Purification Journal Contact*, 17, 99-106.
- Guemouri, L., Artur, Y., Herbeth, B., Jeandel, C., Cuny, G., Siest, G., 1991. Biological variability of superoxide dismutase, glutathione peroxidase, and catalase in blood. *Clinical Chemistry*, 37, 1932-1937.

- Güler, M., 2006. Kronik Hemodiyaliz Olgularında Sıkı Volüm Kontrolünün Bilişsel Fonksiyonlar, Oksidatif Stres ve İnflamasyon Belirteçlerine Olan Etkileri. Tıpta Uzmanlık Tezi, Fırat Üniversitesi, Tıp Fakültesi, İç Hastalıkları Anabilim Dalı, Elazığ.
- Hakim, R.M., 1993. Clinical implications of hemodialysis membrane biocompatibility. *Kidney International*, 44, 484- 494.
- Halliwell, B., 1987. Oxidant and human disease: some new concepts. *Federation of American Societies for Experimental Biology*, 1(5), 358-364.
- Halliwell, B., Aeschbach, R., Löliger, J., Aruoma, O.I., 1995. The characterization of antioxidants. *Food and Chemical Toxicology*, 33, 601-617.
- Halliwell, B., Gutteridge, J.M.C., 1999. *Free Radicals in Biology and Medicine*. Third edition. Oxford University Pres, New York, 936.
- Herbelin, A., Urena, P., Nguyen, A.T., Zingraff, J., Descamps Latscha, B., 1991. Elevated circulating levels of interleukin-6 in patients with chronic renal failure. *Kidney International*, 39, 954-960.
- Herbelin, A, Nguyen, AT, Zingraff, J, Descamps-Latscha, B., 1999. Influence of uremia and hemodialysis on circulation interleukin-1 and tumor necrosis factor. *Kidney International*, 37, 116-125.
- Hollinger, F.B., 1996. Comprehensive control (or elimination) of Hepatitis B virüs transmission in the united states. *Gut Dergisi*, 38, 24-30.
- Horoz, M., Özgür, Ö., 2004. Akut böbrek yetmezliği. *Harran Üniversitesi Tıp Fakültesi Dergisi*, 1, 48-51.
- Hsu, C.Y., Chertow, G.M., 2000., Chronic renal confusion: Insufficiency, failure, dysfunction, or disease. *American Journal of Kidney Diseases*, 36, 415-418.
- Huang, C.C., 1997. Hepatitis inpatients with end-stage renal disease, *Journal of Gastroenterology and Hepatology*, 12, 236-241.
- Iwasaki, Y., Esumi, N., Hosokowa, N., Yanai, M., 2000. Ossasional infection of Hepatitis C virüs occuring in haemodialysis units identified by sorial monitoring of the virüs infection, *Journal of Hospital Infection*, 45, 54-61.
- İliçin, G., Biberoglu, K., Süleymanlar, G., Ünal S., 2003. İç Hastalıkları. Güneş Yayınevi, Ankara.
- Jones, G.W., Masison DC., 2003. *Saccharomyces cerevisiae* Hsp70 mutations affect [PSI+] prion propagation and cell growth differently and implicate Hsp40 and tetratricopeptide repeat cochaperones in impairment of [PSI+]. *Genetics*, 163(2), 495-506.

- Justo, P., Sanz, A.B., Sanchez-Nino, M.D., Winkles, J.A., 2006. Cytokine cooperation in renal tubular cell injury: the role of TWEAK. *Kidney International*, 70, 1750-1758.
- Kantarçeken, B., 2009. Kronik Hepatit B doğal seyir. *Viral Hepatit Dergisi*, 1-22.
- Kara, İ.H., 2008. Acute viral Hepatitis B, *Türk Aile Hekimliği Dergisi*, 12(1), 39-43.
- Karabulutlu, E., 2005. Sürekli ayaktan periton diyalizi hastalarında yaşam kalitesi ve öz bakım gücünün değerlendirilmesi, *Atatürk Üniversitesi Hemşirelik Yüksekokulu Dergisi*, 8 (2).
- Kayalı, R., Çakatay, U., 2004. Protein oksidasyonunun ana mekanizmaları. *Cerrahpaşa Tıp Dergisi, İstanbul*, 35 (2), 83-89
- Kaygusuz, S., 2004. Kronik böbrek yetmezliği ve viral hepatitler. *KLİMİK Dergisi*, 17, 72-81.
- Klevens, R.M., Tokars, J.I., Andrus, M., 2005. Electronic reporting of infections associated with hemodialysis. *Nephrology News & Issues*, 19, 37-43.
- Koken, T., Serteser, M., Kahraman, A., 2002. Oxidative stress markers in hepatitis C infected hemodialysis patients. *Journal of Nephrology*, 15, 302-307.
- Koksal, I., 2006. Pegylated interferon for treatment in hemodialysis patients with chronic hepatitis C. *Journal of Gastroenterology and Hepatology*, 21, 575-580.
- Koleganova, N., Piecha, G., Ritz, E., 2009. Arterial calcification in patients with chronic kidney disease. *Nephrology Dialysis Transplantation*, 24, 2488-2496.
- Kooy, N.W., Lewis, S.J., 1996. Nitrotyrosine attenuates the hemodynamic effects of adrenoceptor agonists in vivo: relevance to the pathophysiology of peroxynitrite. *European Journal of Pharmacology*, 310(2-3), 155.
- Korkmaz, A., Oter, S., Seyrek, M., Topal, T., 2009. Molecular, genetic and epigenetic pathways of peroxynitrite-induced cellular toxicity. *Interdisciplinary Toxicology*, 2(4), 219-228.
- Köse E., 2009. Hemodiyaliz Hastalarında Beslenme Durumları ve Uyku Kalitesi Arasındaki İlişki. Yüksek Lisans Tezi, Harran Üniversitesi Sağlık Bilimleri Enstitüsü İç Hastalıkları Anabilim Dalı, Şanlıurfa.
- Köse, F.A., Seziş, M., Akçiçek, F., Pabuççuoğlu, A., 2011. Oxidative and nitrosative stress markers in patients on hemodialysis and peritoneal dialysis. *Blood Purification Journal Contact*, 32, 202-208.

- Kralisch, S., Ziegelmeier, M., Bachmann, A., Seeger, J., 2008. Serum levels of the atherosclerosis biomarker sTWEAK are decreased in type 2 diabetes and end-stage renal disease. *Atherosclerosis Journal*, 199, 440-444.
- Lander, H., 1997. An essential role for free radicals and derived species in signal transduction. *The Federation of American Societies for Experimental Biology Journal*, 11, 118-124.
- Lavanchy, D., 2009. The global burden of Hepatitis C. *Liver International*, 29, 74-81.
- Lewis, S.M., Collier, I.C., Heitkemper, M.M., 2007. Nursing assessment and management medical surgical nursing assessment and management of clinical problems. Mosby, General Chemistry Fourty Edition, 1392-1401.
- Lieber, C.S., 2003. Hepatitis C and alcohol. *Journal of Clinical Gastroenterology*, 36(2), 100-102.
- Locatelli, F., Canaud, B., Eckard, K.U., Stenvinkel, P., Wanner, C., Zocalli, C., 2003. Oxidative stress in end-stage renal disease: an emerging threat to patient outcome. *Nephrology Dialysis Transplantation*, 18, 1272-1280.
- Loomba, R., Rivera, M.M., McBurney, R., 2011. The natural history of acute hepatitis C: clinical presentation, laboratory findings and treatment outcomes. *Aliment Pharmacol Therapeutics*, 33(5) 559-565.
- Loughrey, C.M., Young, I.S., Lightbody, J.H., McMaster, D., McNamee, P.T., Trimble, E.R., 1994. Oxidative stress in haemodialysis. *International Journal of Medicine*, 27, 679-683.
- Luger, A., Kovarik, J., Stummvoll, H.K., Urbanska, A., Luger, T.A., 1987. Blood membrane interaction in hemodialysis leads to increased cytokin production. *Kidney International*, 32, 84-88.
- Lunn, ER., Hoggarth, BJ., Cook, WJ., 2000. Prolonged Hepatitis B surface antigenemia after vaccination. *Journal of Pediatrics*, 105, E81.
- Madamanchi, N.R., Li, S., Patterson, C., 2001. Reactive oxygen species regulate heat-shock protein 70 via the JAK/STAT pathway. *Arteriosclerosis, Thrombosis and Vascular Biology*, 21, 321-326.
- Mahoney, F.J., 1999. Update on diagnosis, management, and prevention of Hepatitis B infection. *Clinical Microbiology Reviews*, 12, 351-66.
- Marsden, P.A., Heng, H.H., Scherer, S.W., Stewart, R.J., Hall, A.V., Shi, X.M., Tsui, L.C., 1993. Schappert KT. Structure and chromosomal localization of the human constitutive endothelial nitric oxide synthase gene. *The Journal of Biological Chemistry*, 268(23), 17478-17488.

- Masri, F., 2010. Role of nitric oxide and its metabolites as potential markers in lung cancer. *Annals of Thoracic Medicine*, 5(3), 123-127.
- Matsumara, H., 2000. Natural Course of progression of liver fibrosis in japanese patients with chronic liver disease type c a study of 527 patients at one establishment. *Journal of Viral Hepatitis*, 7, 268-275.
- Mayne, ST., 2003. Antioxidant nutrients and chronic disease: use of biomarkers of exposure and oxidative stress status in epidemiologic research. *Journal of Nutrition*, 133(3), 933-940.
- McLaughlin, KJ., Cameron, SO., Good, T., McCrudden, E., Ferguson, JC., 1997. Nosokomial transmission of Hepatitis C virüs within a british dialysis center. *Nephrology Dialysis Transplantation*, 12, 304-309.
- Mezzano, D., Pais, E.O., Aranda, E., Panes, O., Downey, P., Ortiz, M., Tagle, R., Gonzalez F., 2001. Inflammation, not hyperhomocysteinemia, is related to oxidative stress and hemostatic and endothelial dysfunction in uremia. *Kidney International*, 60, 1844-1850.
- Mistik, R., 2007. Türkiyede viral Hepatit epidemiyolojisi yayınlarının irdelenmesi, *Viral Hepatit Dergisi*, 1, 8-53.
- Milani, V., Noessner, E., Ghose, S., Kuppner, M., Ahrens, B., Scharner, A., Gastpar, R., 2002. Heat Shock Protein 70: Role in antigen presentation and immune stimulation. *International Journal of Hyperthermia*, 18(6), 563-565.
- Minuk, G.Y., Sun, D.F., Greenberg, R., 2004. Occult hepatitis B virüs infection in a North American adult hemodialysis patient population. *Journal of Hepatology*, 40, 1072-1077.
- Monto, A., Alonzo, J., Watson, J.J., Grunfeld, C., Wright, T.L., 2002. Steatosis in chronic hepatitis C: relative contributions of obesity, diabetes mellitus, and alcohol. *Hepatology*, 36(3), 729-736.
- Moreno, J.A., Muñoz-García, B., Martín-Ventura, J.L., Madrigal-Matute, J., 2009. The CD163-expressing macrophages recognize and internalize TWEAK: potential consequences in atherosclerosis. *Atherosclerosis Journal*, 207, 103-110.
- Murrey, P.R., Rosenthal, K.S., Pfaller, M.A., 2010. Hepatit Virüsleri. Editör: A. Başustaoğlu. *Tıbbi Mikrobiyoloji, Atlas Kitapçılık, Ankara*. 6, 645-659.
- Nakayama, E., Akiba, T., Marumo, F., 2000. Prognosis of anti-hepatitis C virüs antibody-positive patients on regular hemodialysis therapy. *Journal of the American Society of Nephrology*, 11, 1896-1902.

- Namiduru, E.S., Tarakçıoğlu, M., Tiryaki, O., Usalan, C., 2010. Evaluation of oxidative and nitrosative stress in hemodialysis patients. *Minerva Medica*, 101 (5), 305-310.
- Namiduru, E.S., Namiduru, M., Tarakçıoğlu, M., Tanrıverdi, M., 2012. Kronik viral hastalarında (Hepatit B ve C) malondialdehit, miyeloperoksidaz ve nitro tirozin düzeyleri. *Advances in Clinical and Experimental Medicine*, 21(1), 47-53.
- Nathan, C., 1992. Nitric oxide as a secretory product of mammalian cells. *The Federation of American Societies for Experimental Biology Journal*, 6(12), 3051-3064.
- Nguyen, A., Lethias, C., Zingraff, J., Herbelin, A., Naret, C., Descamps-Latscha B., 1985. Hemodialysis membrane-induced activation of phagocyte oxidative metabolism detected in vivo and in vitro within microamounts of whole blood. *Kidney International*, 28, 158-167.
- Nuriel, T., Deeb, R.S., Hajjar, D.P., Gross, S.S., 2008. Protein 3-nitrotyrosine in complex biological samples: quantification by high-pressure liquid chromatography/electrochemical detection and emergence of proteomic approaches for unbiased identification of modification sites. *Methods in Enzymology*, 441, 1-17.
- Odabaş, G., Yöntem, M., 2009. Kütahya Bölgesinde Bulunan Hemodiyaliz Hastalarının Bazı Biyokimyasal Parametrelerinin Değerlendirilmesi. Yüksek Lisans Tezi, Dumlupınar Üniversitesi Fen Bilimleri Enstitüsü, Kütahya.
- Okayama, A., Stuver, S.O., Tabor, E., 2002. Incident Hepatitis C virüs infection in a community-based population in japan. *Journal Viral Hepatology*, 9(1), 43-51.
- Ostberg, J.R., Kaplan, K.C., Repasky, E.A., 2002. Innduction of stres proteins in a panel of mouse tissues by fever-range whole body hyperthermia. *International Journal of Hyperthermia*, 18(6), 552-562.
- Özdemir, S., 2004.. Hepatit B ve D. İstanbul Üniversitesi Cerrahpaşa Tıp Fakültesi Sürekli Tıp Eğitimi Etkinlikleri, Gastroenterolojide Klinik Yaklaşım Sempozyum Dizisi, Mart, 38, 143-149.
- Pacher P., Beckman, J.S., Liaudet, L., 2007. Nitric oxide and peroxynitrite in health and disease. *Physiological Reviews*, 87(1), 315-424.
- Parlar, E., 2008. Diyaliz hastalarının nozokomiyal enfeksiyon kontrolü. İstanbul Üniversitesi Cerrahpaşa Tıp Fakültesi Sürekli Tıp Eğitimi Etkinlikleri, Hastane Enfeksiyonları: Korunma ve Kontrol Sempozyum Dizisi, Ocak, 60, 121-129.

- Peluffo, G., Radi, R., 2007. Biochemistry of protein tyrosine nitration in cardiovascular pathology. *Cardiovascular Research*, 75(2), 291-302.
- Pereira, BG.. 1995. A controlled study of Hepatitis C transmission by organ transplantation. *The Lancet*, 345, 484-487.
- Pereira, BG., 1999. Hepatitis C infection in dialysis, acontinuing problem. *Artificial Organs*, 23, 51-60.
- Piroddi, M., Palmese, A., Pilolli, F., Amoresano, A., Pucci, P., Ronco, C., Galli, F., 2011. Plasma nitroproteome of kidney disease patients. *Amino Acids*, 40(2), 653-667.
- Pockley, A., 2001. Heat Shock Proteins in Health and Disease: Therapeutic Targets or Therapeutic Agents?. *Expert Reviews in Molecular Medicine*. <http://www-ermm.cbcu.cam.ac.uk>.
- Pulur A., 2011. Preeklampitik Gebelerde Isı Şok Protein 70 (Heat Shock Protein 70) Düzeylerinin İncelenmesi. *Tıpta Uzmanlık Tezi, Atatürk Üniversitesi Kadın Hastalıkları ve Doğum Anabilim Dalı, Erzurum*.
- Qian, J., You, H., Zhu, Q., Ma, S., Zhou, Y., Zheng, Y., Liu, J., Kuang, D., Gu, Y., Hao, C., Ding, F., 2013. Nitrotyrosine level was associated with mortality in patients with acute kidney injury. *Plos One*, 8(11), 79962.
- Rao, M, Smith, B.C., Marletta, M.A., 2015. Nitric oxide mediates biofilm formation and symbiosis in *Silicibacter* sp. Strain TrichCH4B. *mBio*, 6(3), 206-215.
- Reherman, B., 2000. Interaction between the Hepatitis C virüs and the immün system. *Seminars in Liver Disease*, 20, 127-141.
- Reus, IS., Bando, I., Andres, D., Cascales, M., 2003. Relationship between expression of HSP70 and metallothionein and oxidative stress during mercury chloride induced acute liver injury in rats. *Journal of Biochemical and Molecular Toxicology*, 17, 161-168.
- Ruiz-Ortega, M., Ortiz, A., Ramos, A.M., 2014. Tumor necrosis factor-like weak inducer of apoptosis (TWEAK) and kidney disease. *Current Opinion in Nephrology and Hypertension*, 23(1), 93-100.
- Rylander, M.N., Feng, Y., Bass, J., Diller, K.R., 2005. Thermally induced injury heat shock protein expression in cells and tissues. *Annals of the New York Academy of Sciences*, 1066, 222-242.
- Saas, P., Boucraut, J., Walker, P.R., Quiquerez, A.L., 2000. TWEAK stimulation of astrocytes and the proinflammatory consequences. *Glia*, 32(1), 102-107.

- Samouilidou, E, Grapsa, E., 2003. Effect of dialysis on plazma total antioxidant capacity and lipid peroxidation products in patients with end-stage renal failure. *Blood Purification Journal Contact*, 21, 209–212.
- Schmid, DA. , Baici, H., Gehring, P., 1994. Kinetics of molecular chaperone action. *Science*, 263(5149), 971-973.
- Schrier, RW., 2007. *Nefroloji El Kitabı*. Editörü: G. Süleymanlar, Güneş Kitabevi, Ankara, 187-195.
- Selçuk, Y., 2004. Diyaliz Tipi ve Hasta Seçimi. *Türkiyede Hemodiyaliz ve Kalite II. Sempozyumu, Trabzon 1-3 Temmuz*.
- Set, T., Şahin, E.M., 2003. Birinci basamak hekimi için böbrek fonksiyon testleri. *Sürekli Tıp Eğitimi Dergisi Sted*, 12, 9, 344-348.
- Shepard, CW., Finelli, L., Alter, MJ., 2005. Global epidemiology of Hepatitis C virüs infection, *The Lancet Infectious Diseases*, 9, 558-567.
- Sırmatel, F., 2007. Viral hepatitler ve korunma. *Bilimsel ve Güncel Tıp Dergisi* 3(2), 6-9.
- Sies, H., 1997. Oxidative Stres: Oxidants and antioxidants. *Experimental Physiology*, 82, 291- 295.
- Sonsuz, A., 2007 . Kronik hepatit B ve C. İstanbul Üniversitesi, Cerrahpaşa Tıp Fakültesi Sürekli Tıp Eğitimi Etkinlikleri Sempozyum Dizisi, Kasım, İstanbul, 58(1), 79-90.
- Stein, A., Wild, J., 2002. *Kidney Failure Explained*. Class Publishing, London, UK.
- Stenvinkel, P., 2001. Inflammatory and atherosclerotic interactions in the depleted uremic patient. *Blood Purification*, 19, 1953-1961.
- Stenvinkel, P., Alverstand, A., 2002. Inflammation in end stage renal disease: sources, consequences and therapy. *Seminars in Dialysis - All Issues - Wiley Online Library*, 15(5), 329-337.
- Suzuki, K., Mizokami, M., Lau, S., 1994. Confirmation of Hepatitis C Virüs transmission through needlestick accident by moleculer evolutionary analysis. *International Journal of Infectious Diseases*, 170, 1575-1578.
- Şahan E., 2010. Kronik Böbrek Yetmezliği Tanısı İle İzlenen Adölesanlarda Yaşam Kalitesi ve Özbakım Gücü. Yüksek Lisans Tezi. Başkent Üniversitesi, Sağlık Bilimleri Enstitüsü, Hemşirelik Anabilim Dalı, Ankara.
- Şen, A., Sever, A., Karako, A., 2004. Periton Diyalizi Uygulamaları. *Eczacıbaşı-Baxter*.

- Şentürk, H., 2002. Hepatit C. İstanbul Üniversitesi, Cerrahpaşa Tıp Fakültesi Sürekli Tıp Eğitimi Etkinlikleri, Hepato-Bilier Sistem ve Pankreas Hastalıkları Sempozyum Dizisi, Ocak, 28, 79-85.
- Şirin, B., 2006. 16 Hafta Süreyle Uygulanan Eritropoetin (R-Huepo) Tedavisinin Hemodiyaliz Hastalarında Yaşam Kalitesini Belirleyen Hematolojik ve Biyokimyasal Parametreler Üzerine Etkileri. Yüksek Lisans Tezi, Onsekiz Mart Üniversitesi Fen Bilimleri Enstitüsü, Çanakkale.
- Tanrıverdi, M. H., Karadağ, F., 2010. Akut böbrek yetersizliği. Konuralp Tıp Dergisi, 2, 46-52.
- Terzioğlu, E., 1999.. Isı şoku proteinleri. Klinik Romatoloji. Editörler: G. Gümüşdiş ve E. Doğanavşargil. Deniz Yayınevi, İstanbul, 51-53.
- Therond, P., 2006. Oxidative stress and damages to biomolecules (lipids, proteins, DNA). Annales Pharmaceutiques Françaises, 64(6), 383-389.
- Thimme, R., Oldach, D., Chang, K.M., Steiger, C., Ray, S.C., Chisari, F.V., 2001. Determinants of viral clearance and persistence during acute hepatitis C virus infection. The Journal of Experimental Medicine, 194(10), 1395-1406.
- Tokars, JI., Miriam, LF., Mathew, JA., Arduino, J., 2004. National surveillance of dialysis-associated diseases in the states 2001. Seminars in Dialysis, 17, 310-319.
- Tudek, B., Winczura, A., Janik, J., Siomek, A., Foksinski, M., Oliński, R., 2010. Involvement of oxidatively damaged DNA and repair in cancer development and aging. American Journal of Translational Research, 2(3), 254-284.
- Türkmen, F., 2002. Hemodiyaliz Seminerleri. Deniz Ofset Matbaacılık, İstanbul, 20-23, 52-67, 323-336.
- Türközkan, N., Seven, I., Erdamar, H., Çimen, B., 2005. Effect of vitamin A pretreatment on Escherichia coli-induced lipid peroxidation and level of 3-nitrotyrosine in kidney of guinea pig. Molecular and Cellular Biochemistry, 278, 33-37.
- Utaş, C., 2005. Dahili tıp bilimleri kronik böbrek yetmezliğinde özel sayısı, Türkiye klinikleri. International Journal of Medical Sciences, 1(21), 9-10, 18-20, 21-23, 82-87.
- Üstün, M.E., Karadeniz, G., 2006. Hemodiyaliz tedavisi gören hastaların yaşam kalitesi ve bilgilendirici hemşirelik yaklaşımının önemi. Fırat Sağlık Hizmetleri Dergisi, 1(1), 33-43.

- Valko, M., Rhodes, C.J., Moncol, J., Izakovic, M., Mazur, M., 2006. Free radicals, metals and antioxidants in oxidative stress-induced cancer. *Chemico-Biological Interactions*, 160(1), 1-40.
- Vilcek, J., Le, J., 1994. İmmünology of cytokines: an introduction, in *The cytokine Handbook* (2nd ed). Editör: A. Thomson, Academic Press, 1-19.
- Vyas, G.N., Yen, T.S.B., 1999. Hepatitis B virüs-biology, pathogenesis, epidemiology, clinical description and diagnosis. Editör: S. Specter. *Viral Hepatitis-Diagnosis, therapy and prevention*. New Jersey: Humana Press, 35.
- Ward, R., Mcleish, K., 1994. Polymorphonuclear leukocyte oxidative burst is enhanced in patients with chronic renal insufficiency. *Journal of the American Society of Nephrology*, 5, 1967-1702.
- Wasmuth., 2009. Hepatitis B epidemiology, transmission and natural history. *Journal of Hepatology*, 50(2), 227-242.
- Wiley, S.R., 2003. Winkles JA. TWEAK, a member of the TNF superfamily, is a multifunctional cytokine that binds the TWEAKR/Fn14 receptor. *Cytokine & Growth Factor Reviews*, 14, 241-249.
- Witko-Sarsat, V., Friedlander, M, Khoa, TN., 1998. Advanced oxidation protein products as novel mediators of inflammation and monocyte activation in chronic renal failure. *The Journal of İmmünology*, 161, 2524-2532.
- Yabunaka, N., Ohtsuka, Y., Watanabe, İ., 1995. Elevated levels of heat-shock protein 70 (HSP70) in the mononuclear cells of patients with non-insulin-dependent diabetes mellitus. *Diabetes Research and Clinical Practise*, 30, 143-147.
- Yaman, S., Göğüs, O., Müftüoğlu, Y., Küpeli, S., Anafarta., Şafak, M., Beduk, Y., Arıkan, N., 1990. Böbrek Yetmezliği, Diyaliz ve Transplantasyon. Güneş, Kitabevi, Ankara, 475.
- Yeun, J.Y., Levine, R.A., Mantadilok, V., Kaysen, G.A., 2000. C-Reactive protein predicts all-cause and cardiovascular mortality in hemodialysis patients. *American Journal of Kidney Diseases*, 35, 469-476.
- Yıldırım, B., Barut, S., Bulut, Y., 2009. Seroprevalence of Hepatitis B and C virüses in the province of Tokat in the black sea region of Turkey: a population-based study, *The Turkish Journal of Gastroenterology*, 20(1), 27-30.
- Yilmaz, M.I., Carrero, J.J., Ortiz, A., Martín-Ventura, J.L., 2009. Soluble TWEAK plasma levels as a novel biomarker of endothelial function in patients with chronic kidney disease. *Clinical Journal of the American Society of Nephrology*, 4, 1716-1723.

- Yöntem, M., Odabaş, G., 2009. Kütahya bölgesinde bulunan hemodiyaliz hastalarının bazı biyokimyasal parametrelerinin değerlendirilmesi. Dumlupınar Üniversitesi Fen Bilimleri Dergisi, 18, 7-14.
- Zawada, E.T., 1994. Handbook for Dialysis. Indications for Dialysis. Editörler: J.T. Daugirdas, T.S. Ing, Little Brown and Company, Boston, 3-9.
- Zhang, R., Brennan, M.L., Fu, X., Aviles, R.J., Pearce, G.L., Penn, M.S., Topol, E.J., Sprecher, D.L., 2001. Association between myeloperoxidase levels and risk of coronary artery disease. The Journal of the American Medical Association, 286, 2136–2142.
- Zimmermann, J., Herrlinger, S., Pruy, A., Metzger, T., Wanner, C., 1999. Inflammation enhances cardiovascular risk and mortality in hemodialysis. Kidney International 55, 648-658.

ÖZGEÇMİŞ

Kişisel Bilgiler

Soyadı, Adı : GELDİ, Merve
Uyruğu : T.C.
Doğum tarihi ve yeri: 1987 /Çorum
Medeni hali : Bekar
E-mail : mervegeldi87@gmail.com

Eğitim

Derece / Eğitim Birimi/ Mezuniyet tarihi

*Yüksek Lisans (Tezsiz)/ Ondokuz Mayıs Üniversitesi/ 2011

Eğitim Fakültesi

*Lisans/ Ondokuz Mayıs Üniversitesi/ 2011

Ortaöğretim Biyoloji Öğretmenliği

*Lise /Adana Menemencioğlu YDA lisesi/ 2005