



T.C.
MERSİN ÜNİVERSİTESİ
TIP FAKÜLTESİ

İÇ HASTALIKLARI ANABİLİM DALI NEFROLOJİ BİLİM DALI

HEMODİYALİZ MEMBRAN GEÇİRGENLİĞİNİN SERUM
PARAOXONASE-1 VE OXİDATİF STRES PARAMETRELERİ
ÜZERİNE ETKİSİ

Dr. Mehmet HOROZ
YAN DAL UZMANLIK TEZİ

DANIŞMAN
Doç. Dr. Ahmet A. KIYKIM

Mersin-2010



T.C.
MERSİN ÜNİVERSİTESİ
TIP FAKÜLTESİ

İÇ HASTALIKLARI ANABİLİM DALI NEFROLOJİ BİLİM DALI

HEMODİYALİZ MEMBRAN GEÇİRGENLİĞİNİN SERUM
PARAOXONASE-1 VE OXİDATİF STRES PARAMETRELERİ
ÜZERİNE ETKİSİ

Dr. Mehmet HOROZ
YAN DAL UZMANLIK TEZİ

DANIŞMAN
Doç. Dr. Ahmet A. KIYKIM

Mersin-2010

TEŐEKKÜR

Yan dal uzmanlık eğitimim süresince her türlü desteğini esirgemeyen ve deneyimlerinden çok yararlandığım sayın hocam Doç. Dr. Ahmet A. Kıykım'a; tez çalışmalarıım süresince özellikle verilerin toplanması aşamasında yardımcı olan Uzm. Dr. Abdullah Erdem'e; Kan örneklerinin çalışılmasında yardımcı olan Doç. Dr. Burak Çimen'e; ve tez çalışmasında kullanılan kitlerin temin edilmesini sağlayan Pfizer İlaçları Ltd. Şti.'ne sonsuz teşekkürlerimi sunarım.

İÇİNDEKİLER

	Sayfa No.
ÖZET	5
İNGİLİZCE ÖZET	6
GİRİŞ VE AMAÇ	7
GENEL BİLGİLER	9
HEMODİYALİZ	9
HEMODİYALİZ VE KARDİOVASKÜLER HASTALIK	17
OKSİDATİF STRES	19
PARAOKSONAZ	24
GEREÇ VE YÖNTEMLER	28
Hasta Seçimi	28
Çalışma Düzeni	28
Total Oksidan Seviye Ölçümü	29
Total Antioksidan Seviye Ölçümü	30
Oksidatif Stres İndeksi	30
Paraoksonaz Aktivitesinin Ölçümü	30
Ariesteraz Aktivitesinin Ölçümü	31
Diğer Parametreler	32
İstatistiksel Analiz	32
BULGULAR	33
TARTIŞMA	43
SONUÇ VE ÖNERİLER	49
KAYNAKLAR	50
SİMGELER VE KISALTMALAR DİZİNİ	61
ŞEKİLLER VE RESİMLER DİZİNİ	62
TABLolar DİZİNİ	63

ÖZET

Artmış oksidatif stres hemodiyaliz hastaları için kardiyovasküler hastalık risk faktörleri arasındadır. Paraoksonaz-1 de ateroskleroz gelişimine karşı koruyucu bir rol oynamaktadır. Bu çalışmada, hemodiyaliz hastalarında oksidatif stres parametreleri ile paraoksonaz-1 enzim aktivitelerini ölçmeyi ve bu parametrelerin hemodiyalizde kullanılan membranların geçirgenlik düzeyinden ne şekilde etkilendiklerini araştırmayı amaçladık.

Kırk yedi hemodiyaliz hastası ve 24 sağlıklı kontrol çalışmaya dahil edildi. Hastalara ilk olarak “düşük geçirgenlikli” membran ile 4 hafta, sonrasında da “yüksek geçirgenlikli” membran ile yine 4 hafta süre ile hemodiyaliz uygulandı. Her bir membran ile yapılan hemodiyaliz sonrasında kan örnekleri alındı. Hasta ve kontrol grubundan alınan kan örneklerinde total oksidan seviye (TOS), total antioksidan seviye (TAS) ve paraoksonaz ve arilesteraz enzim aktiviteleri çalışıldı. Total oksidan seviye TAS’a oranlanarak oksidatif stres indeksi (OSİ) hesaplandı.

Her 2 membrana ait TOS ve OSİ kontrol grubuna daha yüksek idi (tümü için $p<0.05$). Buna karşın, kontrol grubuna ait TAS ile paraoksonaz ve arilesteraz enzim aktivite düzeyleri her iki membrana ait değerlerden daha yüksek idi (tümü için $p<0.05$). “Düşük” ve “yüksek” geçirgenlikli membrana ait serum paraoksonaz (sırasıyla, $p<0.05$, $r=-0.437$ ve $p<0.05$, $r=-0.453$) ve arilesteraz (sırasıyla, $p<0.05$, $r=-0.333$ ve $p<0.05$, $r=-0.371$) enzim aktiviteleri OSİ ile negatif korelasyon gösterdi. Oksidatif stres parametreleri ile paraoksonaz-1 enzim aktiviteleri açısından “düşük geçirgenlikli” ile “yüksek geçirgenlikli” hemodiyaliz membranları arasında anlamlı bir farklılık tespit edilemedi (tümü için $p>0.05$).

Hemodiyaliz hastalarında artmış oksidatif stres ve bununla korele olarak azalmış serum paraoksonaz-1 enzim aktiviteleri mevcut olup, “yüksek geçirgenlikli hemodiyaliz membranı kullanımı bu parametrelerde iyileşmeye neden olamamaktadır.

Anahtar Kelimeler: Hemodiyaliz, Membran, Oksidatif stres, Paraoksonaz-1.

ABSTRACT

The Effect of Hemodialysis Membrane Permeability on Serum Paraoxonase-1 and Oxidative Stress Parameters

Increased oxidative stress has been suggested as one of the cardiovascular risk factors among hemodialysis patients. Paraoxonase-1 plays a role against the development of atherosclerosis. In the present study, we aimed to measure oxidative stress parameters and paraoxonase-1 enzyme activities in chronic hemodialysis patients and to investigate whether hemodialysis membrane permeability has any influence on those measures.

Forty-seven hemodialysis patients and 24 controls were enrolled. At the first step of the study, all hemodialysis patients had undergone to hemodialysis treatment via “low flux” membranes for 4 weeks. At the second step of the study, the membranes were switched to “high flux” membranes and hemodialysis treatments were also performed via “high flux” membranes for 4 weeks. Blood samples were withdrawn after completion of 4 weeks treatment for each membrane. Total oxidant status (TOS), total antioxidant status (TAS), paraoxonase and arylesterase activities were measured in blood samples of the patients and the controls. The ratio of total oxidant status to total antioxidant status was regarded as oxidative stress index (OSI).

Total oxidant status and OSI of both membranes were higher than controls (all, $p < 0.05$), while TAS, and paraoxonase and arylesterase activities were lower (all, $p < 0.05$). Paraoxonase ($p < 0.05$, $r = -0.437$ and $p < 0.05$, $r = -0.453$, respectively) and arylesteras ($p < 0.05$, $r = -0.333$ and $p < 0.05$, $r = -0.371$, respectively) activities of “low” and “high” flux membranes were inversely correlated with OSI. There were no significant differences between “low” and “high” flux membranes in regard to oxidative stress parameters or paraoxonase-1 enzyme activities (all, $p > 0.05$).

Hemodialysis patients have increased oxidative stress and decreased serum paraoxonase-1 activities inversely correlated with oxidative stress. Membrane permeability seems to have no influence on oxidative stress parameters and paraoxonase-1 enzyme activities.

Key words: Hemodialysis, Membrane, Oxidative stress, Paraoxonase-1

GİRİŞ VE AMAÇ

Hemodiyaliz alanındaki tüm gelişmelere rağmen, kronik hemodiyaliz uygulanan hastaların genel popülasyona oranla yaşam süreleri daha kısadır ve bu hasta grubundaki artmış mortaliteden çoğunlukla kardiyovasküler nedenler sorumludur¹. Hemodiyaliz hastalarında, bilinen geleneksel risk faktörleri ve son dönem böbrek yetmezliği ile ilişkili olan risk faktörlerine ek olarak oksidatif stres artışı da kardiyovasküler hastalık (KVH) gelişiminden sorumlu risk faktörleri arasında (lipoproteinlerin oksidasyonu, aterogenez) sayılmaktadır². Gerçekten de, yapılmış birçok çalışmada, lipit ve proteinlerin oksidatif modifikasyon belirteçlerinin kronik böbrek hastalarında artmış olduğu gösterilmiştir^{3, 4, 5}.

Paraoksonaz-1 (PON-1) HDL-kolesterol (high density lipoprotein-cholesterol; yüksek yoğunluklu lipoprotein-kolesterol) ilişkili bir enzimdir ve bu enzimin HDL-kolesterolün apolipoprotein-A1 ve apolipoprotein-J (Clustrein) alt birimlerine bağlanarak ateroskleroz gelişiminde önemli bir aşama olan serum lipoproteinlerinin oksidatif modifikasyonunda önleyici ve ateroskleroz gelişimine karşı koruyucu bir role sahip olduğu düşünülmektedir⁶. Hemodiyaliz hastalarında PON-1 enzim aktivitesindeki azalma iyi bilinmesine rağmen⁷, enzim aktivitesindeki bu azalmanın nedeni tam olarak ortaya konulabilmiş değildir.

Hemodiyaliz membranları por boyutlarına göre “düşük geçirgenlikli” ve yüksek geçirgenlikli olarak kategorize edilir. Beta-2-mikroglobülin gibi bazı büyük moleküllerin “yüksek geçirgenlikli” hemodiyaliz membranları ile daha iyi uzaklaştırıldığı iddia edilmekte olup⁸, son zamanlarda, “yüksek geçirgenlikli” membran kullanımı yönünde bir eğilim söz konusudur. Hemodiyaliz tedavisinde kullanılan membranların geçirgenlik düzeyinin hemodiyaliz hastalarındaki morbidite ve mortalite üzerine etkileri ile ilgili çelişkili sonuçların elde edildiği çok sayıda çalışma yapılmıştır⁹⁻¹⁴. Tüm çalışmalar desteklemese de^{11, 12}, “tüm nedenlere bağlı mortalite” açısından çelişkili sonuçlar elde edilen bazı çalışmalarda, ortak bir bulgu olarak, “yüksek geçirgenlikli” membran kullanımının “düşük geçirgenlikli” membranlara kıyasla daha az oranda kardiyovasküler mortaliteye neden olduğu bildirilmiştir^{10, 13, 14}.

Hemodiyaliz hastalarında KVH risk faktörleri arasında sayılan oksidatif stres üzerine hemodiyaliz membran geçirgenlik düzeyinin etkileri ile ilgili birkaç çalışma yapılmıştır, ancak bu çalışmalarda çelişkili sonuçlar elde edilmiştir^{15, 16, 17}. Buna karşın, ateroskleroz ve dolayısı ile KVH gelişimi üzerine koruyucu etkileri olduğu ileri

sürülen ve hemodiyaliz hastalarında aktivitesinin azaldığı iyi bilinen PON-1 enzim aktivitesinin membran geçirgenlik düzeyinden nasıl etkilendiği ile ilgili, bildiğimiz kadarı ile, literatürde bir veri mevcut değildir.

Tüm bu verilere dayanarak, biz bu çalışmada, kronik hemodiyaliz tedavisi almakta olan hastalarda oksidatif stres parametrelerinden total oksidan seviye (TOS) ve total antioksidan seviyeyi (TAS) ölçerek ve bu 2 parametre arasındaki redoksu gösteren oksidatif stres indeksini (OSİ) hesaplayarak oksidatif durumu değerlendirmeyi; serum paraksonaz ve arilesteraz enzim aktivitelerini ölçerek aynı hasta grubundaki PON-1 enzim aktivitesini değerlendirmeyi; ve çapraz prospektif bir çalışma düzeni uygulayarak, “düşük geçirgenlikli” ve “yüksek geçirgenlikli” hemodiyaliz membranlarının serum oksidatif stres parametreleri ve plazma PON-1 enzim aktiviteleri üzerine olan etkilerini karşılaştırmayı amaçladık.

GENEL BİLGİLER

Hemodiyaliz

Hemodiyalizin Tanımı ve Temel Prensipleri

Hemodiyaliz renal replasman tedavilerinden (RRT) birisi olup, uygun bir damar yolu aracılığı ile hastadan alınan kanın vücut dışında bir cihaz yardımıyla yarı geçirgen bir membrandan geçirilerek sıvı ve solüt içeriğinin yeniden düzenlenmesi ve hastaya geri verilmesi esasına dayanır. Yarı geçirgen membranın porları su ve küçük moleküllerin geçişine izin verirken, proteinler ve kan hücreleri gibi daha büyük yapıların geçişine izin vermez. Hemodiyaliz uygulamasında 2 devre söz konusudur. Bunlar kan ve diyalizat devreleridir. Kan devresi hasta, damar yolu, diyaliz seti, diyaliz membranı ve hemodiyaliz cihazından oluşurken, diyalizat devresi hemodiyaliz cihazı içinde işlenmiş su ile karışan konsantre diyalizattan oluşur.

Hemodiyalizde zıt yönlü akım prensibi uygulanmaktadır. Bunun anlamı vücut dışında kan akımı ile diyalizat akımının birbirine aksi yönde gerçekleşmesidir. Diyaliz sırasında diyaliz membranı içerisinde kan 300-500 mL/dk ve diyalizat 500-800 mL/dk hızla zıt yönlü olarak hareket eder. Zıt yönlü akım konsantrasyon gradyentinin maksimumda tutulmasını ve diyaliz etkinliğinin arttırılmasını sağlar. Hemodiyaliz esnasında solütler difüzyon ile uzaklaştırılırken, sıvı transferi ultrafiltrasyon ile gerçekleştirilir. Ultrafiltrasyon hemodiyaliz cihazı tarafından oluşturulan transmembran basınç tarafından sağlanır. Böylece sıvı yüksek basınçlı bölgeden (kandan), düşük basınçlı bölgeye (diyalizat) doğru yer değiştirir. Sıvı transferine solüt transferi de eşlik ettiğinden (konveksiyon) ultrafiltrasyon solüt değişimine de katkıda bulunur.

Tarihçe

Dünyada diyalizle ilgili ilk çalışmalar ve görüşler 1854'te ortaya çıkmaya başlamıştır. İlk olarak 1854 yılında Thomas Graham yarı geçirgen bir membran aracılığı ile solüt transferinin esaslarını ortaya koymuştur. Suni böbrek ile ilgili ilk çalışmalar ise 1912 yılında Abel, Rowtree ve Turnel tarafından yapılmıştır. İnsanlarda ilk hemodiyaliz Haas tarafından 1924-1928 yılları arasında 4 son dönem böbrek hastasında gerçekleştirilmiştir. Ancak, teknik ve antikoagülasyon alanındaki yetersizlikler nedeni ile bu hastalar kaybedilmiştir. Klinik olarak kullanılabilen ilk hemodiyaliz cihazı Kolff tarafından 1943-1945 yıllarında geliştirilmiştir¹⁸. Ancak, 1960'lara kadar kronik vakalarda kullanılmayan bu cihaz, bu tarihte kapalı kanülün (shunt) geliştirilmesi ile kronik böbrek yetmezliği vakalarında da kullanılmaya

başlanmıştır¹⁹. Fakat asıl çözüm Brescia ve arkadaşlarının 1966 yılında arteriyovenöz fistül teknolojisini geliştirmesi ile elde edilmiştir²⁰. Daha sonraki süreçte, hemodiyaliz alanında hızlı gelişmeler elde edilmiş ve hemodiyaliz merkezlerinin kurulması ile hemodiyaliz rutin tedaviler arasına girmiştir.

Diyaliz Membranları

Diyaliz membranı hemodiyaliz esnasında kanın filtre edilmesini sağlayan parçadır. Diyaliz membranları bir poliüretan silindir ve içinde yer alan “hollow fiber” (içi boş kılcal fiberler) ya da “parallel plates” (paralel tabakalar) halindeki liflerin toplamıdır. Diyaliz membranları membran tipine, kan volüm kapasitesine, yüzey alanına, ultrafiltrasyon katsayısına, klerens kapasitesine, yeniden kullanım özelliği olup olmamasına ve sterilizasyon tekniğine göre sınıflandırılabilirler.

“Hollow fiber” diyaliz membranları günümüzde en çok kullanılan membranlardır. Poliüretan bir silindir içerisine, insan kapiller damarlarında olduğu gibi, binlerce dikey lif yerleştirilmiştir. “Parallel plate” diyaliz membranlarının günümüzde kullanımı hemen hemen kalmamıştır.

İçerdikleri materyale göre diyaliz membranları şu şekilde sınıflandırılabilir:

1- Modifiye edilmemiş selüloz membranlar: Sıkıştırılmış pamuktan yapılırlar. Birçok serbest hidroksil grubu içerirler. Bu membran tipine örnek olarak kuprofan (cuprophane) membran verilebilir.

2- Modifiye edilmiş selüloz membranlar: Selüloz polimerlerin yüzeyindeki serbest hidroksil grupları bağlanmaya çalışılmıştır. Bu membran tipine örnek olarak selüloz asetat membranlar verilebilir.

3- Selülo-sentetik membranlar: Üretim sırasında selüloz yapıya sentetik materyal eklenmiştir. Bu membran tipine örnek olarak hemofan (hemophan) membranlar verilebilir.

4- Sentetik membranlar: Sentetik olan membranlar poliakrinonitril (polyacrylonitrile-PAN), polisülfon (polysulfone), polikarbonat (polycarbonate), poliamid (polyamide) ve polimetilakrilat (polymethylmethacrylate-PMMA) membranlardır²¹.

Hemodiyaliz Membranı Biyouyumluluğu

Diyaliz membranının kan ile etkileşiminin inflamatuvar cevabı tetikleme potansiyeli vardır ve bu durum, uzun vadede, kısmen membranın biyouyumluluk derecesi ile belirlenen klinik sonuçlara neden olmaktadır. Biyouyumlu membran tanımı “kullanıldığında hastada en az inflamatuvar yanıt oluşturan membran” şeklinde yapılmaktadır²². Bununla birlikte, biyouyumluluk ölçümünde kullanılan standart bir teknik yoktur ve biyouyumluluk düzeyi üretici firmalar tarafından yapılan” lökotrienlerin oluşumu” ve “kompleman aktivasyon derecesi” gibi testlerle belirlenmektedir.

Selüloz diyaliz membranlarının üzerindeki serbest hidroksil grupları komplemanın alternatif yolunu aktive etmekte ve bu da nötrofilleri aktive ederek pulmoner dolaşımında sekestre olmalarına ve diğer organlarda infiltre olmalarına neden olmaktadır. Dolayısı ile, modifiye edilmemiş selüloz membranlar genel olarak düşük membran geçirgenliğine sahiptirler ve biyo-uyumsuz olarak kabul edilirler. Ancak, beyazlatma (bleach) işleminin kullanılmadığı reuse (yeniden kullanım) teknikleri, plazma proteinlerinin membran üzerinde yapışmasına olanak sağladıklarından, bu tür membranların biyouyumluluk derecesini oldukça arttırabilmektedir²³.

Modifiye edilmiş selüloz ve selülo-sentetik membranlar yüksek veya düşük geçirgenlikli olabilmektedir ve rölatif olarak biyo-uyumsuzdan (selüloz asetatta olduğu gibi), oldukça biyo-uyumluya kadar değişen (selüloz triasetatta olduğu gibi) geniş bir yelpazede incelenebilmektedirler. Modifiye edilmemiş selüloz membranlarda olduğu gibi, beyazlatma işleminin uygulanmadığı reuse teknikleri ile bu türdeki membranların da biyo-uyumluluk düzeyinde iyileşmeler sağlanabilmektedir.

Sentetik membranlar yüksek geçirgenlik düzeyine sahiptir ve selüloz membranlara kıyasla çok daha biyouyumludurlar. Modifiye selüloz membranların üzerindeki “yan grup” modifiye edilmiş olduğundan ve sentetik membranların da yüksek adsorptif kapasiteleri bulunduğundan, bu tür membranlarda kan-membran etkileşimi daha az yoğunlukta olmaktadır. Örnek olarak, poliakrilonitril membranlar kompleman sistemini kuvvetli bir şekilde aktive edebilirler, ancak bu membranların aynı zamanda yüksek bir kompleman adsorbe etme kapasiteleri de vardır. Bu durum sistemik dolaşıma ulaşan kompleman sistemi aktivasyon ürünlerinin düşük düzeyde kalmaları ile sonuçlanmaktadır²¹.

Membran Biyouyumsuzluğuna Bağlı Yan Etkiler

Akut Reaksiyonlar

Membran reaksiyonları kan bileşenleri ile hemodiyaliz membranının etkileşiminden doğan tüm anormal sonuçları tanımlamak için kullanılır. Başlıca 2 tip akut reaksiyon söz konusudur: tip A ve tip B. Bu reaksiyonlar çoğunlukla membranların ilk kullanımlarında geliştikleri için, geçmişte bu reaksiyonlar “ilk kullanım sendromu” terimi altında gruplandırılmışlardır²⁴.

Tip A Reaksiyon

Tip A reaksiyon hemodiyaliz tedavisinde yaklaşık olarak 4/100.000 oranında görülebilmektedir. Genellikle diyaliz tedavisinin başlanmasından hemen sonra, kanın hastaya geri verilmeye başlandığı sırada, oluşmaktadır. Reaksiyonun başlaması nadiren tedavinin ilk 30. dakikasına kadar gecikebilmektedir. Semptomlar hafiften çok şiddetliye kadar değişim gösterebilmektedir. Hafif olgularda kaşıntı, iğne giriş yerinde yanma hissi, ürtiker, öksürük, yüzde kızarma, aksırma, hırıltılı solunum, abdominal kramplar, diyare, baş ağrısı, sırt ve göğüs ağrısı, bulantı, kusma, ateş ve titreme görülebilmektedir. Daha şiddetli olgularda dispne, ölüm korkusu, ve kalp krizi ve ölümlerle sonuçlanabilen hipotansiyon oluşabilmektedir. Alerjik diyatezi ve eozinofilisi bulunan hastalar bu tip bir reaksiyona yatkın görünmektedirler²⁴.

Tip B Reaksiyon

Tip B reaksiyon daha sık görülmekte ancak tip A'ya göre oldukça hafif seyretilmektedir. Bu reaksiyon ilk kez kullanılan selüloz membranlarda %3-5 oranında gelişmektedir. En sık görülen semptomlar göğüs ve sırt ağrısı, dispne, bulantı, kusma ve hipotansiyondur. Anafilaksi oldukça nadirdir. Semptomlardaki farklılıklara ilave olarak tip B'yi tip A'dan ayıran 2 önemli özelliği daha mevcuttur. Bunlardan birincisi semptomların tip A'ya göre daha geç gelişmesi (tip B'de semptomlar diyaliz tedavisinin ilk 15.-30. dakikalarında, ancak nadiren daha da geç gelişir), diğeri ise diyaliz tedavisine devam edilse bile semptomların genellikle düzelmesidir.

Diğer Reaksiyonlar

Tip A ve tip B reaksiyonlarının yanı sıra, bir merkezde eskimiş selüloz asetat membran kullanımına bağlı olarak, diyaliz tedavisinden sonraki 7 ile 24 saat arasında 7 hastada görme ve duyma kaybı, konjüktivit, baş ağrısı, konfüzyon, korneal opasifikasyon ve kardiyak arrest gibi akut reaksiyonların geliştiği bildirilmiştir²⁵. Birleşik Devletler'deki Hastalık Kontrol ve Önleme Merkezi (Centers for Disease Control and Prevention) ve Gıda ve İlaç Kurumu (Food and Drug Administration) tarafından bu merkezden bildirilen bu yan etkilerin nedenleri araştırılmış ve bu tür yan

etkilerin eskimiş olan (11.5 yıl) selüloz asetat membranlarına ait yıkım ürünlerinden kaynaklandığı sonucuna varılmıştır.

Membran Biyouyumsuzluğuna Bağlı Klinik Sonuçlar

Akut Böbrek Yetmezliği

Deney hayvanlarında akut böbrek yetmezliği oluşturularak yapılan çalışmalarda, kuprofan membran ile yapılan hemodiyaliz sonrasında böbrek ve diğer dokularda nötrofilik infiltrasyon geliştiği ve akut böbrek yetmezliğinin daha geç toparladığı görülmüştür^{26, 27}. Tüm çalışmalar desteklemese de^{28, 29}, özellikle kritik durumdaki akut böbrek yetmezlikli hastalarda, hemodiyaliz tedavisi sırasında biyouyumlu membran kullanımının insanlarda da daha yüksek sağ kalım oranlarına ve böbrek yetmezliğinin daha erken toparlanmasına neden olduğunu gösteren prospektif çalışmalar mevcuttur^{30, 31, 32}.

Kronik Böbrek Yetmezliği

Biyouyumlu membran kullanımının biyouyumsuz membranlara kıyasla devamlı hemodiyaliz tedavisi uygulanan hastalarda daha düşük morbidite ve mortaliteye neden olduğunu ileri süren herhangi bir prospektif randomize çalışma mevcut değildir. Ancak, bu olasılığı destekleyen birkaç çalışma ve post hoc analizi mevcuttur^{22, 33}.

Protein Katabolizması

Kısmen albümin düzeyi ile belirlenebilen malnütrisyon, kronik hemodiyaliz hastalarında düşük sağ kalım oranı ile ilişkilidir. Hemodiyaliz hastalarının nütrisyonel durumlarının membran biyouyumundan etkilenebileceğini ortaya koyan bazı veriler mevcuttur. Özellikle de, biyouyumsuz membran ile temas sonrası aktif hale gelen hücrelerden salınan sitokinlerin, artmış protein katabolizmasından sorumlu olabileceği ileri sürülmektedir^{34, 35}.

İnfeksiyonlara Yatkınlık

Nötrofiller vasküler endotele bağlanma, infeksiyon bölgesine endotel aracılığı ile migrasyon, bakterinin injeksiyonu ve reaktif oksijen türlerinin oluşturulması ve salınımı ile bakterinin öldürülmesini içeren bir dizi olay aracılığı ile bakterilerin eliminasyonunda görev alırlar³⁶. Üremik hastaların, kısmen, bozulmuş nötrofil fonksiyonlarına bağlı olarak, infeksiyon gelişimine yatkınlıkları söz konusudur³⁷. Hemodiyaliz hastalarında infeksiyona olan yatkınlıkta kullanılan hemodiyaliz membranlarının da rolü olabilir. Biyoyumsuz membran ile hemodiyaliz uygulanan hastalarda nötrofil fonksiyon bozukluklarına ek olarak lenfopeni ve natural killer hücrelerinde fonksiyon bozukluğu olduğu ve biyoyumlu membranla hemodiyaliz yapılması sonrasında bunların düzeldiği de tespit edilmiştir^{38, 39}. Nitekim, bu bulguları destekler nitelikte, yapılan bir çok çalışmada, biyoyumsuz membran kullanımının biyoyumlu membranlara kıyasla infeksiyon gelişim sıklığı, infeksiyon nedeni ile hospitalizasyon ve infeksiyona bağlı ölüm oranlarında anlamlı artışlara neden olduğu gösterilmiştir^{27, 40}.

Genel İnflamasyon

Kronik böbrek yetmezlikli hastalarda üremik ortam, dolaşımda artmış düzeylerde bulunan proinflamatuvar sitokinler, oksidatif stres, karbonil stres, artmış infeksiyon sıklığı gibi nedenlere bağlı olarak tekrarlayıcı ve kronik bir inflamatuvar süreç söz konusudur⁴¹. Bu sayılan nedenlere ek olarak, diyaliz seti ve özellikle de kuprofan gibi biyoyumluluk derecesi düşük olan membranlarla olan etkileşim de inflamasyonun gelişmesi ve devamında rol oynayabilmektedir⁴².

Rezidüel Renal Fonksiyon Kaybı

Son dönem böbrek yetmezlikli hastalarda glomerüler filtrasyon hızı çok düşük olsa da, idrar çıkışı oligürik düzeyde, normal düzeyde ve hatta normalden fazla olabilmektedir. Bu durum günlük idrar miktarının yalnızca glomerüler filtrasyon hızı ile değil, aynı zamanda glomerüler filtrasyon hızı ve tübüler reabsorpsiyon oranı arasındaki farkla da belirleniyor olmasından kaynaklanmaktadır. Son dönem böbrek yetmezlikli hastalarda rezidüel renal fonksiyon kaybının volüm kontrolü ve hasta sağ kalımı üzerine olumsuz etkileri olmaktadır⁴³. Hemodiyaliz tedavisinin başlatılması periton diyalizine oranla yaklaşık olarak 2 kat hızla rezidüel renal fonksiyon kaybına neden olmaktadır. Ancak, biyoyumlu membran ile hemodiyaliz tedavisi yapmanın, biyoyumsuz membranla yapılan hemodiyaliz tedavisine kıyasla, rezidüel renal fonksiyonları daha iyi koruduğu doğruluğu ortaya konulmuş bir konu değildir^{44, 45}.

Pulmoner Değişiklikler

Selüloz membranlarla hemodiyaliz uygulanan hastalarda elastin fragmanlarının konsantrasyonunda büyük bir artış görülmektedir. Selüloz membranlarla uzun süreli hemodiyaliz uygulanan hastalarda, akciğerdeki elastin fibrillerinin yıkımı ve belki de amfizematöz değişikliklerin gelişimine yatkınlık ile sonuçlanacak şekilde, aktive nötrofillerden artmış elastaz salınımının olduğu ileri sürülmektedir⁴⁶. Reaktif oksijen türlerinin varlığında elastazı inhibe eden proteinlerdeki azalma da artmış elastaz aktivitesine katkıda bulunabilmektedir. Bu kronik değişikliklere ek olarak, kuprofan membranla yapılan hemodiyaliz sırasında nötrofillerin akciğerde sekstrasyona uğraması, hemodiyalizin erken döneminde lökopeni ile eş zamanlı olarak görülen hipoksemiden kısmen sorumlu tutulmaktadır⁴⁷.

Biyouyumlu membranların yukarıda sayılan bu olası olumlu etkileri veya en azından zararlı etkilerinin olmaması gibi nedenlerle günümüzde hemodiyaliz tedavisinde modifiye selüloz ve sentetik membranlar tercih edilir hale gelmiştir. Ancak şu da unutulmamalıdır ki, uygulanan diyaliz dozundaki artış, uygulanan diyaliz süresindeki artış ve kan basıncı kontrolündeki iyileşme gibi diyaliz tedavisinin diğer özelliklerinde de eş zamanlı olarak yapılacak iyileştirmeler, selüloz membranlarına karşı gelişebilecek olumsuz etkilerin maskelenmesine veya bunların üstesinden gelinmesine katkı sağlayabilecektir.

Hemodiyaliz Membranı Geçirgenliği

Hemodiyaliz membranları por boyutlarına göre “düşük geçirgenlikli” ve yüksek geçirgenlikli olarak kategorize edilir. Beta-2-mikroglobülin gibi bazı büyük moleküller “düşük geçirgenlikli” hemodiyaliz membranları ile yeterli oranda vücuttan uzaklaştırılamamaktadır. Son zamanlarda, “yüksek geçirgenlikli” membran kullanımı yönünde bir eğilim söz konusudur. Ancak unutulmamalıdır ki, “yüksek geçirgenlikli” membranlar kullanılırken sıvı uzaklaştırma hızını uygun şekilde kontrol edebilmek ve diyaliz solüsyonunda olabilecek kirli materyallerin membran aracılığı ile hastaya geçişini önleyebilmek için yeni hemodiyaliz makineleri ve yüksek kalitede diyaliz solüsyonlarının kullanılması gerekmektedir⁴⁸.

“Yüksek geçirgenlikli” hemodiyaliz membranı kullanımının olumlu klinik sonuçlarının olup olmadığı tartışmalı bir konu olmakla birlikte, bazı önemli çalışmalarda, bu membranların yararlı olduğu iddia edilmektedir. HEMO çalışmasında “yüksek geçirgenlikli” ve “düşük geçirgenlikli” membran kullanacak şekilde randomize edilen hastalarda hospitalizasyon sıklığı ve sağ kalım oranları

karşılaştırılmıştır. Bu çalışmada her iki grup arasındaki “tüm nedenlere bağlı mortalite” oranları arasında fark bulunmamasına rağmen, yüksek geçirgenlikli membran kullanımının özellikle kardiyak sonuçlar açısından olumlu etkileri olabileceği ileri sürülmüştür^{10, 14}. Yakın zamanda yapılan bir Cochran analizinde membran tipi ile klinik sonuçlar arasındaki ilişkinin net olarak ortaya konulmadığı sonucuna varılmıştır⁴⁹. Son olarak, Avrupa’da yayınlanan Membran Permeabilite Sonuçları (MPO—Membrane Permeabilities Outcomes) çalışmasında, hemodiyaliz tedavisine yeni başlanan hastalarda “düşük ve “yüksek” geçirgenlikli membran kullanımının mortalite üzerine olan etkileri karşılaştırılmış ve her iki membran arasında mortalite açısından anlamlı bir fark bulunamamıştır⁵⁰.

“Yüksek geçirgenlikli” hemodiyaliz membranları beta-2-mikroglobülin birikime bağlı komplikasyonları azaltabilmektedir. Beta-2-mikroglobülin 11 600 dalton ağırlığında büyük bir molekül olup, “düşük geçirgenlikli” hemodiyaliz membranları ile tam olarak uzaklaştırılmamaktadır. Hemodiyaliz tedavisinin başlanmasından sonraki birkaç yıl içerisinde (sıklıkla 5-7 yıl), karpal tünel sendromu, kemik kistleri ve eklemler ve diğer dokularda amiloid depozisyonu gibi beta-2- mikroglobülin birikimine bağlı komplikasyonlar gelişmeye başlamaktadır. Beta-2-mikroglobülin amiloidozu spondiloartropati gibi çok ciddi komplikasyonlara neden olabilmekte ve bu da sıklıkla omuz eklemi sorunları ile birliktelik göstermektedir. Avrupa ve Japonya’da yayınlanmış bazı gözlemsel çalışmalarda “yüksek geçirgenlikli” hemodiyaliz membranı kullanımının “düşük geçirgenlikli” membranlara kıyasla beta-2-mikroglobülin birikimine bağlı komplikasyonlara daha az neden olduğu ileri sürülmektedir^{8, 51}.

Hemodiyaliz ve Kardiyovasküler Hastalık

Diyaliz alanındaki tüm gelişmelere rağmen, kronik RRT uygulanan hastalarda genel populasyona kıyasla daha düşük bir ortalama yaşam süresi söz konusudur. Renal replasman tedavisi uygulanan son dönem böbrek yetmezlikli (SDBY) hastalardaki artmış mortalite, çoğunlukla KVH'lara bağlıdır. Gerçekten de, aterosklerotik KVH SDBY hastalarında sağ kalımın en önemli belirleyicisidir ve diyaliz hastalarında görülen kardiyovasküler nedenlere bağlı ölüm oranı normal popülasyondakinden 20 kat daha fazladır¹. Diyaliz hastalarındaki ölümlerin yarısından ve hastaneye yatışların yaklaşık olarak üçte birinden KVH sorumludur. Kronik böbrek yetmezliğinin renal replasman tedavisinin henüz gerekmediği evrelerinde bulunan hastalarda da belirgin olarak artmış bir kardiyovasküler morbidite

ve mortalite söz konusudur⁵². Bu durum KVH gelişiminde rol oynayan mekanizmaların hastalığın erken evrelerinde işlemeye başladığını düşündürmekte ve kardiyovasküler hastalığın gelişimini önlemeye yönelik tedbirlerin mümkün olduğunca erken dönemde başlatılması gerekliliğini ortaya koymaktadır.

Risk Faktörleri

Diyaliz hastalarında KVH seyri b6brek hastalığı bulunmayan bireylere kıyasla farklılık göstermesi kısmen de olsa diyaliz tedavisi başlanan hastaların karakteristikleri ile ilgilidir. “*Choices for Healthy Outcomes in Caring for ESRD (CHOICE study)*” çalışmasında yeni tanılı diyaliz hastalarının büyük bir kısmında kardiyovasküler hastalık geleneksel risk fakt6rlerinin mevcut olduğu g6sterilmiştir. Bunların arasında diyabet (%54), d6şuk serum HDL-kolesterol d6zeyi (%33), hipertansiyon (%96), elektrokardiyografik olarak tespit edilen sol ventrik6l hipertrofisi (%22) ve diyaliz tedavisi başlandığında yaklaşık olarak 60 olan ileri yaş gibi geleneksel risk fakt6rleri yer almıřtır⁵³. Çoğu diyaliz hastası iki veya daha fazla KVH risk fakt6r6ne sahiptir ve bu da KVH riskinin katlanmasına neden olmaktadır. Yapılan bir çalışmada, Amerika Birleşik Devletleri’ndeki 6c y6z bini aşkın diyaliz hastasının %40’a yakınında hem diyabet hem de hipertansiyonun bulunduğu tespit edilmiştir ki, bu durum kalp hastalığı gelişme riskini 5-6 kat arttırmaktadır⁵⁴.

Diyaliz hastaları çok sayıda kardiyovask6ler risk fakt6r6ne maruz kalmaktadır ve buna bağlı olarak da bu hastalardaki kardiyovask6ler hasarın patogenezi genel pop6lasyona oranla çok daha karmaşık bir durum sergilemektedir. Genel pop6lasyon için tanımlanan risk fakt6rleri diyaliz hastalarında oldukça y6ksek oranda g6r6lmekle birlikte, kronik b6brek yetmezliğine spesifik ve diyaliz tedavisi başlanmasından sonra ağırlaşan ve yine diyaliz tedavisinin kendisine 6zg6 risk fakt6rleri de s6z konusudur. Kronik b6brek hastalığı ile ilişkili risk fakt6rleri arasında plazma vol6m6 artışı ve artiyovev6z fist6le bağlı olarak gelişen hemodinamik y6klenme, anemi, kalsiyum-fosfat metabolizması bozuklukları, elektrolit dengesizlikleri, kronik inflamasyon, artmış oksidatif stres, katabolizma artışı ve 6reminin kendisi yer alır². Yanı sıra, azalmış renal klerens, homosistein metabolizması için gerekli olan kofakt6r vitaminlerin d6şuk serum d6zeyleri ve belki de bozulmuş metabolizma sonucu gelişen y6ksek homosistein d6zeylerinin de diyaliz hastalarında KVH için risk teşkil ettiğini ortaya koyan çalışmalar da mevcuttur⁵⁵.

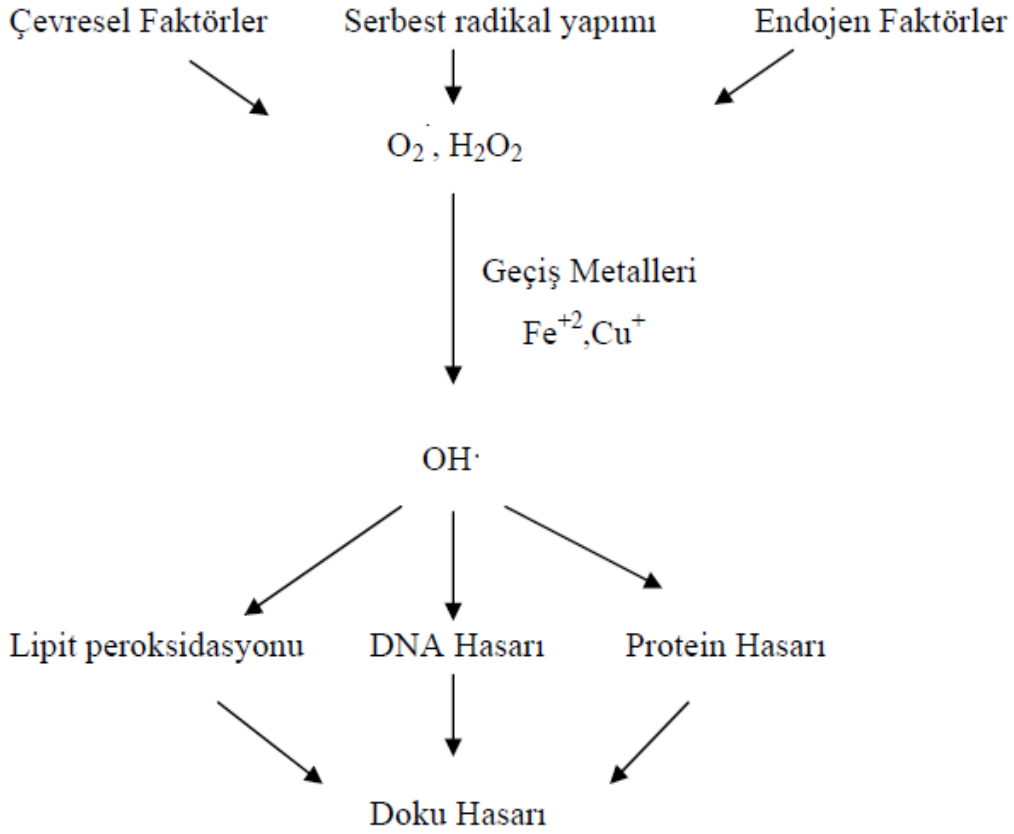
Oksidatif Stres

Serbest Radikaller

Serbest oksijen radikalleri enerji üretim süreçlerinin doğal bir yan ürünü olup yüksek düzeyde reaktif ve potansiyel olarak zararlı maddelerdir. Serbest radikaller için birçok tanım yapılmasına rağmen otoritelerin üzerinde birleştiği tanım “moleküler ya da atomik yörüngesinde genelde çok reaktif olan çiftleşmemiş elektron bulunduran bir kimyasal ürün” şeklindedir. Bu yapılarından dolayı kararsız bir yapı özelliği gösteren serbest radikaller diğer organik ve inorganik moleküllerle reaksiyona girebilme; çiftleşmemiş elektronunu radikal olmayan bir bileşiğe devredip, normalde zararlı etkisi olmayan bir bileşiği zararlı hale dönüştürebilme yeteneğine sahiptirler. Serbest radikaller hidroksil, süperoksit, nitrik oksit ve lipid peroksit radikalleri gibi değişik kimyasal yapılara sahiptir⁵⁶.

Serbest radikaller organizmada normal metabolik reaksiyonlar sırasında veya çevresel faktörlerin organizma üzerine etkisi ile oluşabilirler. Endojen kaynaklar hücrenin tüm fraksiyonlarında oluşabilme özelliğindedirler. Serbest radikal oluşumu hücre tiplerine göre değişiklik göstermesine rağmen, tüm aerobik hücrelerde belirli düzeylerde radikal oluşmaktadır. Endojen serbest radikal oluşum mekanizmaları arasında mitokondri iç membranındaki elektron transport zincirinde, başta süperoksit radikali olmak üzere, hidroksil radikalleri ve hidrojen peroksit oluşumu; endoplazmik retikulum ve nükleus membranında membrana bağlı sitokromların oksidasyonu ile serbest radikal oluşumu; peroksizomlarda D-amino asit oksidaz, ürat oksidaz ve L-a-hidroksiasit oksidaz aracılığı ile hidrojen peroksit açığa çıkması; ksantin oksidazın oksijenin hidrojen peroksit redüksiyonu sırasında süperoksit radikalini oluşturması; çözünebilir özelliği olan ve nötral sıvı ortamda oksidasyon-redüksiyon reaksiyonlarına girebilen tiyoller, hidrokinonlar, katekolaminler, flavinler ve tetrahidroproteinler gibi hücre bileşenlerinin dioksijenin redüksiyonunu sağlarken primer olarak süperoksit radikalleri oluşturması; plazma membranına bağlı lipooksijenaz ve siklooksijenaz gibi enzimler aracılığı ile serbest radikallerin açığa çıkması yer alır⁵⁷.

Organizma üzerinde oluşturdukları etkilerle serbest radikal oluşumuna neden olan ekzojen faktörler arasında parakuat, alloksan, karbon tetraklorür, parasetamol, iyonize ve ultraviyole radyasyon, hava kirliliği yapan fitokimyasal maddeler, sigara dumanı ve solventler, bleomisin, doksorubisin, adriamisin, alkol ve uyuşturucular yer alır⁵⁸. Organizmada serbest radikal oluşumu ve bunlara bağlı hasar gelişimi Şekil 1’de şematize edilmiştir.



Şekil 1. Vücuttaki önemli serbest radikaller ve serbest radikal hasarı sonuçları (H₂O₂, hidrojen peroksit; OH⁻, hidroksil; DNA, deoksiribonükleik asit).

Antioksidanlar

Serbest radikallerin zararlı etkilerinden korunmak için bunları nötralize eden antioksidanlar mevcuttur. Antioksidan sistem hasar öncesi radikal oluşumunu önler, oksidatif hasarı onarır, hasara uğramış molekülleri temizler ve mutasyonları önler. Nötralize olması gereken çeşitli reaktif ara ürünleri ve indirgenmesi gereken okside biyomolekülleri etkileyen pek çok antioksidan mevcuttur. Antioksidanlar yapılarına (enzimatik yapıda olanlar ve olmayanlar), kaynaklarına (endojen veya ekzojen), çözünürlüklerine (lipofilik veya hidrofilik) veya yerleşimlerine göre (hücre içi, plazma veya hücre dışı) gruplandırılabilir⁵⁹.

Antioksidan savunma sisteminin önemli bir kısmını süperoksit dismutaz, katalaz, glutatyon peroksidaz, glutatyon redüktaz ve glukoz-6-fosfat dehidrogenaz gibi enzimatik yapıdaki antioksidanlar oluşturur. Bu enzimlerin temel işlevleri süperoksit ve hidrojen peroksiti temizlemektir. Bilindiği üzere, biyolojik sistemlerdeki en önemli serbest radikaller oksijenden oluşan radikallerdir. Oksijen süperoksit

grubuna bazı demir-kükürt içeren yükseltgenme-indirgenme enzimleri ve flavoproteinlerin etkisiyle indirgenir. Bunun sonucunda son derece etkin olan ve hücre hasarına yol açan süperoksit grubu oluşur. Oluşan bu süperoksit grubu bakırlı bir antioksidan enzim olan süperoksit dismutaz aracılığında hidrojen peroksit ve oksijene çevrilir. Süperoksit grubundan daha zayıf etkili olan hidrojen peroksit, dokularda bulunan antioksidan enzimlerden katalaz, peroksidaz ve glutasyon peroksidaz gibi enzimlerle su ve oksijen gibi daha zayıf etkili ürünlere dönüştürülerek etkisiz kılınır⁶⁰.

Enzimsel savunma dışında düşük molekül ağırlıklı serbest radikal tutucuları lipitte eriyebilir özellikte olanlar ve stoplazmada bulunanlar olmak üzere iki grupta ele alınırlar. E vitamini ve beta-karoten lipitte eriyebilir özellikte antioksidan özellikli vitaminlerdir. Glutasyon ve askorbik asit ise stoplazmik yerleşim gösteren antioksidan etkili maddelerdir⁶¹.

Bu bahsedilen antioksidanlar dışında, çok sayıda endojen molekülün antioksidan etkisi olduğu ileri sürülmüştür. Bu moleküller arasında sistein, histidin gibi amino asitler ile safra asitleri, bilirubin gibi bileşikler ve sitokinler gibi yapıları ve işlevleri çok farklı moleküller yer alır⁶².

Serbest Radikallerin Etkileri

Organizmada serbest radikallerin oluşum hızı ile bunların ortadan kaldırılma hızı bir denge içerisinde ve bu durum "oksidatif denge" olarak adlandırılır. Oksidatif denge sağlandığı sürece organizma, serbest radikallerden etkilenmemektedir. Bu radikallerin oluşum hızında artma ya da ortadan kaldırılma hızında bir düşme bu dengenin bozulmasına neden olur. "Oksidatif stres" olarak adlandırılan bu durum özetle: serbest radikal oluşumu ile antioksidan savunma mekanizması arasındaki ciddi dengesizliği göstermekte olup, sonuçta doku hasarına yol açmaktadır⁶³. Serbest radikallerden etkilenebilecek başlıca vücut kimyasal maddeleri arasında deoksiribonükleik asit ve diğer nükleik asitler, proteinler, karbonhidratlar ve hücre membranlarının başlıca bileşenleri olan yağ asitleri yer alır⁶⁴.

Serbest radikallerin deoksiribonükleik asit ve diğer nükleik asitlerde oluşturdukları etki, büyük oranda, nükleik asit baz modifikasyonlarından kaynaklanan kromozom değişikliklerine veya deoksiribonükleik asitteki diğer değişikliklere bağlıdır. Hidroksil radikali deoksiriboz ve bazlarla kolayca reaksiyona girer. Hidrojen peroksit zarlardan kolayca geçip hücre çekirdeğine ulaşarak deoksiribonükleik asit hasarına, hücrede fonksiyon bozukluğuna ve hatta hücre ölümüne neden olabilir. Oksidatif

hasar sonucu deoksiribonükleik asitte tek ve çift dal kırıkları, abazik alanlar, baz modifikasyonları ve şeker hasarı meydana gelebilir veya deoksiribonükleik asit ile protein arasında çapraz bağlanma olabilir⁶⁵.

Serbest radikallere karşı en fazla hassasiyet gösteren biyomolekül grubu lipitlerdir. Oksijen radikalleri poliansatüre yağ asitlerini etkileyerek lipit peroksidasyonuna yol açarlar. Membrandaki kolesterol ve yağ asitlerinin doymamış bağları serbest radikallerle kolayca reaksiyona girerek peroksidasyona uğrayabilirler. Lipit peroksidasyonu sonucunda oluşan en önemli ürün malondialdehittir. Malondialdehit hücre membranındaki bileşiklerin çapraz bağlanmasına yol açarak iyon geçirgenliğinde ve enzim aktivitesinde değişikliklere neden olur⁶⁶. Malondialdehit deoksiribonükleik asitin nitrojen bazları ile reaksiyona girebilir ve bundan dolayı da mutajenik, genotoksik ve karsinojenik olarak kabul edilir⁶⁵.

Oksidanlara maruz kalan monosakkaritlerden hidrojen peroksit, peroksit ve okzoaldehitler meydana gelir. Açığa çıkan okzoaldehitler proteinlere bağlanabilme özelliklerinden dolayı antimitotik etki gösterirler ve bu etki ile kanser ve yaşlanmaya neden olabilirler⁶¹. Serbest oksijen radikalleri bağ dokunun önemli bir bileşeni olan hiyalüronik asit gibi karbohidratların parçalanmalarına da yol açabilirler⁶⁷.

Proteinler radikallerin etkilerine lipitlere oranla daha az duyarlıdır. Proteinlerin serbest radikal hasarına karşı duyarlılığı amino asit bileşimine, proteinin aktivasyonundan veya yapısının düzenlenmesinden sorumlu amino asitlerin yerleşimine ve hasarlı proteinin onarılabirliğine bağlıdır. Özellikle doymamış bağ ve sülfür içeren moleküllerin serbest radikallerle etkileşimi daha fazladır. Bu nedenle triptofan, tirozin, fenil alanin, histidin, metionin ve sistein gibi amino asitleri içeren proteinler serbest radikallerden daha kolay etkilenirler⁶⁸. Proteinin temel yapısındaki değişme antijenitesindeki değişmeye ve proteolize hassasiyete yol açabilir. Radikaller membran proteinleri ile reaksiyona girebilirler ve enzim, nörotransmitter ve reseptör proteinlerinin fonksiyonlarının bozulmasına neden olabilirler. Serbest radikallerin etkisiyle immünglobülin G ve albümin gibi fazla sayıda disülfid bağı bulunduran proteinlerin üç boyutlu yapıları bozular. Böylece normal fonksiyonlarını yerine getiremezler. Hem proteinleri de serbest radikallerden önemli oranda zarar görürler. Özellikle oksihemoglobinin oksijen veya hidrojen peroksit ile reaksiyonu methemoglobin oluşumuna sebep olur⁵⁶.

Paraoksonaz

Paraoksonaz Gen Ailesi

Paraoksonaz için ilgili insan geni HUMPONA'dır. İnsanda 7. kromozomun uzun kolunda q-21.3 ve q-22.1 arasında tanımlanabilen paraoksonaz gen ailesinin PON-1, PON-2 ve PON-3 şeklinde 3 üyesi vardır. Paraoksonaz enzimleri (PON-1, PON-2, PON-3) aminoasit düzeyinde yaklaşık olarak %65 ve nükleotid düzeyinde yaklaşık olarak %70 oranında benzerlik gösterirler. Paraoksonaz ailesi enzimleri substrata spesifik hidrolazlardır. Paraoksonaz-1 bu ailenin ilk bulunan ve üstünde en çok çalışma yapılan üyesidir. Gelişimsel açıdan bakıldığında, bu enzimler arasında en eski olanı PON-2 olup bunu sırasıyla PON-3 ve PON-1 izlemektedir⁶⁹. İnsanlarda PON-1 mRNA ekspresyonu karaciğerle sınırlıdır. Benzer şekilde, PON-3 mRNA da başlıca karaciğerde eksprese olmakla birlikte böbrekte de eksprese olabilmektedir⁷⁰. Buna karşılık, PON-2 ekspresyonu daha yaygındır ve kalp, böbrek, karaciğer, akciğer, plasenta, ince barsaklar, dalak, mide ve testis gibi çeşitli dokularda bulunmaktadır. Yanı sıra, PON-1 ve PON-3'ten farklı olarak, PON-2 mRNA endotelial hücreler, düz kas hücreleri ve makrofajlar gibi arter duvarına ait hücrelerde de tespit edilmektedir. Ek olarak, PON-1 ve PON-3 dolaşımında HDL-kolesterol ile ilişkili iken, Western blot yöntemi ile PON-2 proteini HDL-kolesterol, LDL-kolesterol (low density lipoprotein-cholesterol; düşük yoğunluklu lipoprotein-kolesterol) veya hücre süpernatantlarında tespit edilememiştir⁷¹.

Paraoksonaz-1

Yapı ve Enzimatik Aktivite

Paraoksonaz-1 354 amino asitten oluşan 43-45 kDa molekül ağırlıklı bir ester hidrolazdır. Paraoksonaz-1'in hem arilesteraz (E.C. 3.1.1.2) hem de paraoksonaz (arildialkil fosfataz; organofosfat hidrolaz; paraokson hidrolaz; E.C.3.1.8.1) aktivitesi bulunmaktadır⁷². Karaciğerde sentezlenen bu enzim kalsiyum bağımlıdır ve buenzmin non-fizyolojik substratları arasında parathion adındaki insektisidin bir metaboliti olan paraoksonun yanısıra diazookson, sarin, soman gibi organofosfat türevleri de yer alır⁷³. Paraoksonaz-1 HDL-kolesterol ilişkili bir enzimdir ve HDL-kolesterolün apolipoprotein-A1 ve apolipoprotein-J (Clustrein) alt birimlerine bağlandığı düşünülmektedir. Paraoksonaz-1 HDL-kolesterol ile ilişkili bir enzim olduğundan, ateroskleroz gelişiminde önemli bir aşama olan serum lipoproteinlerinin oksidatif modifikasyonunu önlediği ve ateroskleroz gelişimine karşı koruyucu bir role sahip olduğu düşünülmektedir⁶. Paraoksonaz-1'in paraoksonaz aktivitesi dışında arilesteraz, laktonaz ve rölatif olarak düşük düzeyde peroksidaz ve fosfolipaz-A2 benzeri aktivitelerinin de bulunduğu rapor edilmiştir. Paraoksonaz-1'in antiaterojenik

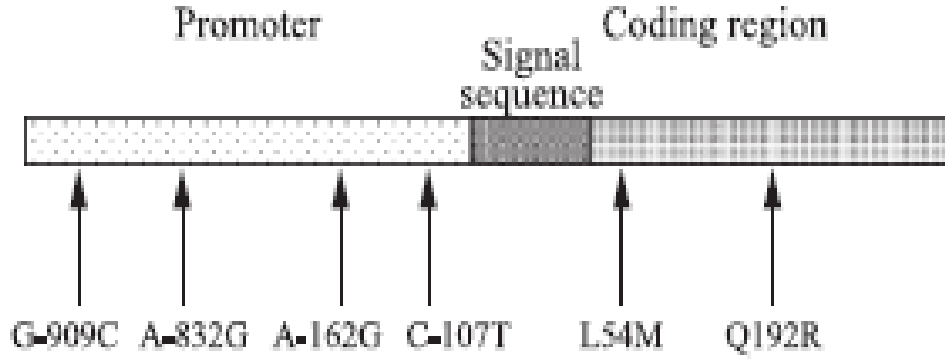
etkisini biyolojik olarak aktif olan oksidize olmuş fosfolipitleri hidrolize ederek ve lipit hidroperoksitleri parçalayarak gerçekleştirdiğine inanılmaktadır^{74, 75, 76}.

Son yıllarda elde edilen kanıtlar PON-2 ve PON-3'ün anlamlı sayılabilecek bir paraoksonaz aktivitesi göstermediklerini ve dolayısı ile PON adlandırmasının doğru olmayabileceğini düşündürmektedir^{70, 71}. Paraoksonaz-1, PON-2 ve PON-3 ortak olarak aromatik ve uzun zincirli alifatik laktonları hidrolize edebilmektedir, ve dolayısı ile paraoksonaz yerine laktonaz teriminin kullanılmasının daha uygun olabileceği ileri sürülmektedir⁶⁹. Bununla birlikte, bu proteinler için olan fizyolojik substratlar henüz tanımlanamamıştır ve bu konu ile ilgili araştırmalar devam etmektedir.

Paraoksonaz-1 Gen Polimorfizmi

Paraoksonaz-1 mRNA yapısındaki iki kodonda sık olarak polimorfizm gösterir (Şekil 2). Bunlardan birisi 55. kodonda lösin (L) yerine metionin (M) gelmesi ile oluşan M/L55 polimorfizmi, diğeri de 192. pozisyonda arjinin yerine glutaminin geldiği Q/R192 polimorfizmdir. mRNA yapısındaki 192. kodonda glutamin bulunması Q (Tip A, PON-1_{192Q}), arginin bulunması ise R (Tip B, PON-1_{192R}) olarak ifade edilir. Paraoksonaz-1 promotor bölgesinde bu polimorfizmlere ek olarak bilinen beş farklı polimorfizm söz konusudur. Ancak üzerinde en çok çalışılanlar M/L55 ve Q/R192 polimorfizmleridir⁷⁷.

Paraoksonaz-1 mRNA yapısındaki 192. kodonda glutamin ile argininin yer değiştirdiği Q/R192 polimorfizmi paraoksonaz aktivitesinde belirgin değişikliklere neden olmaktadır. Arilesteraz aktivitesi PON-1 aktivitesindeki değişikliklerden bağımsızdır ve esas olarak protein konsantrasyonunun göstergesi olarak kabul edilebilir. Paraoksonaz-1_{192R} izoenzimi paraoksonu daha hızlı hidrolize ederken, PON-1_{192Q} sarin, diazokson ve somanı daha hızlı hidrolize etmektedir. Paraoksonaz-1'in 55. pozisyonda lösin (L genotip) yerine metionin (M genotip) gelmesi substratla ilişkiyi değiştirmez. Ancak, bu durum enzimin serum aktivitesi ve konsantrasyonu ile ilişkilidir. Metionin aleli taşıyan bireylerde PON-1 mRNA seviyeleri L aleli taşıyan bireylere oranla daha düşük bulunmuştur. Bu durum PON-1 mRNA'da L aleli bulunmasının enzimi daha stabil ve proteolize daha dayanıklı kılması ile açıklanabilir⁷⁸.



Şekil 2. PON1 geninin polimorfik bölgeleri

Yapılan çalışmalarda PON-1 enzimindeki bazı polimorfizmlerin belli bazı patofizyolojik durumlarla ilişkili olduğu tespit edilmiştir. Bunların arasında M aleli⁷⁹ ve R alelinin⁸⁰ Parkinson hastalığı ile ilişkili olduğu, yine hem L⁸¹ hem de R alelinin^{82, 83} ateroskleroz ve strokla ilişkili olduğunu ileri süren çalışmalar yer almaktadır. Paraoksonaz-1_{192R} veya PON-1_{55L} polimorfizmi olması durumunda, serum paraoksonaz aktivitesindeki artışa bağlı olarak, koroner arter hastalığı gelişim riskinin daha az beklenmesi gerekirken, vaka kontrollü bir çalışma da⁸⁴ dahil olmak üzere birçok çalışmada bunun tersinin ortaya konmuş olması, bu konu ile ilgili ilave çalışmalar yapılması gerekliliğini ortaya koymuştur. Nitekim bu durumu açıklığa kavuşturmak için Mackness ve arkadaşlarının yaptığı bir çalışmada PON-1_{192QQ}-HDL ve PON-1_{55MM}'nin diğer izoenzimlere nazaran LDL'yi oksidatif modifikasyona karşı korunmada daha etkili olduğu ve R ve L aleli taşıyan bireylerin ateroskleroza daha yatkın olmasının bu şekilde açıklanabileceği iddia edilmiştir⁸⁵. Buna karşın, ülkemizde tip 2 diyabetes mellitusu bulunan hastalarla yapılan bir çalışmada, PON-1_{192QQ} ve PON-1_{55MM} izoenzimi bulunan kişilerde oksidatif dengenin oksidanlar lehine bozulduğu ve PON-1_{192RR} ve PON-1_{55LL}'nin oksidatif strese karşı koruyuculuğunun daha fazla olduğu ileri sürülmüştür⁸⁶. Son olarak, 11 212 olgu ve 12 786 kontrolün dahil edilmiş olduğu ve genetik ilişkinin araştırıldığı 43 çalışmanın metaanalizinde koroner arter hastalığı ile PON-1'deki M/L55 poliorfizmi arasında anlamlı bir ilişki olmadığı ve Q/R192 polimorfizmi ile olan zayıf ilişkinin çalışmaların yayınlanması ile ilgili yanlılıktan kaynaklanabileceği belirtilmiştir⁸⁷. Dolayısı ile genetik polimorfizm ve ateroskleroz gelişimi arasındaki ilişki tam olarak açıklığa kavuşturulabilmiş değildir. Bilindiği üzere, PON-1 genotipinden bağımsız olarak, düşük serum PON-1 aktivite

düzeylerinin koroner arter hastalığı⁸⁸, kronik renal yetmezlik, hiperlipidemi⁸⁹, metabolik sendrom⁹⁰, romatoid artrit⁹¹, tiroid disfonksiyonu⁹² ve üremi⁹³ ile ilişkisi birçok çalışmada gösterilmiştir. Gerçekten de, birkaç çalışmada PON-1 fenotipinin (aktivitesinin) genetiğinden daha önemli olduğu belirtilmiştir^{94, 95}. Nitekim, Mackness ve arkadaşlarının 1353 erkekte yaptıkları prospektif bir çalışmada PON-1'in paraoksonun hidrolizine yönelik aktivitesinin koroner arter hastalığı gelişimi açısından daha önceden ortaya konulmuş risk faktörlerinden bağımsız olarak prediktif bir risk faktörü olarak kullanılabileceğini ortaya koymuşlardır⁹⁶.

GEREÇ VE YÖNTEMLER

Hasta Seçimi

Çalışma için Mersin Üniversitesi Tıp Fakültesi Etik Kurulu'na başvuruldu. 17.4.2009 tarih ve 04/2964 nolu karar ile çalışmaya Etik Kurul onayı alındı. Çalışmaya 47 hemodiyaliz hastası ve yaş ve cinsiyet bakımından karşılaştırılabilir durumda olan 24 sağlıklı kontrol dahil edildi. Çalışma çapraz prokpektif çalışma düzeninde gerçekleştirildi. Çalışmaya dahil edilen tüm hasta ve sağlıklı bireyler çalışma protokolü açısından bilgilendirildi ve tüm bireylerden yazılı onaylar alındı. Çalışma protokolü 1989 yılında yeniden düzenlenen Helsinki Deklarasyonu ile uyumlu idi.

Hemodiyaliz hastalarındaki son dönem böbrek yetmezliği nedenleri arasında hipertansiyon (n=15), diyabetes mellitus (n=14), tubülointerstisyel nefrit (n=1), kronik glomerülonefrit (n=1) ve sistemik lupus eritematozus (n=1) yer almakta idi. On beş hemodiyaliz hastasında son dönem böbrek yetmezliği etyolojisi bilinmemekte idi.

Aktif infeksiyon, aşikar inflamasyon, malignite, kalp yetmezliği veya koroner arter hastalığı, akut-kronik karaciğer hastalığı, kronik tıkaçıcı akciğer hastalığı, son bir ayda antioksidan özelliği olan vitamin kullanım öyküsü, hamilelik ve sigara kullanımı öyküsü olan bireyler çalışmaya dahil edilmedi.

Çalışma Düzeni

Haftada 3 kez 4 saatlik kronik hemodiyaliz tedavisi uygulanan 47 hemodiyaliz hastası ile çalışmaya başlandı. Çalışmanın ilk aşamasında hemodiyaliz tedavisi için "düşük geçirgenlikli" sentetik hemodiyaliz membranı (F8, *Fresenius AG*, Bad Homburg, Germany) kullanıldı. Her hastaya 4 hafta süreyle kan akım hızı 250-300 mL/dak. ve diyalizat akım hızı 500 mL/dak. olacak şekilde bikarbonatlı hemodiyaliz tedavisi uygulandı. Ultrafiltrasyon volümü kuru vücut ağırlığına göre ayarlandı. Kuru vücut ağırlığı ödem veya overvolemiminin olmadığı, hipotansif ataklar, kramplar, bulantı ve kusmanın gelişmediği ağırlık olarak tanımlandı. Tüm hastaların her diyaliz seansının sonunda kuru vücut ağırlığına erişmesini sağlayacak şekilde ultrafiltrasyon yapıldı. "Düşük geçirgenlikli" hemodiyaliz membranı ile yapılan 4 haftalık hemodiyaliz tedavisi sonrasında, hafta ortası hemodiyaliz seansından hemen önce, hastalardan kan örnekleri alındı. Çalışmanın ikinci aşamasında "düşük geçirgenlikli" sentetik hemodiyaliz membranı yerine "yüksek geçirgenlikli" sentetik hemodiyaliz membranı (F80, *Fresenius AG*, Bad Homburg, Germany) kullanıldı. Hemodiyaliz tedavisi ile ilgili diğer değişkenler çalışmanın ilk aşaması ile aynı bırakıldı. İlk aşamada olduğu gibi, 4

hafta süre ile hemodiyaliz tedavisi uygulandı. Tedavi sonrasında, hafta ortası hemodiyaliz seansından hemen önce, hastalardan 2. kez kan örnekleri alındı.

Hastalardan alınan kan örnekleri 3500 rpm'de 10 dakika santrifuj edilerek plazmaları ayrıldı. Daha sonra bu örnekler çalışma zamanına dek -80°C 'de saklandı. Alınan örneklerde plazma TOS ve TAS düzeyleri, paraoksonaz/arilesteraz aktiviteleri ve serum total kolesterol (T. Kolesterol), trigliserit, HDL-kolesterol ve LDL-kolesterol düzeyleri ölçüldü.

Total Oksidan Seviye Ölçümü

Total oksidan status Erel⁹⁷ tarafından geliştirilen yeni otomatize bir yöntem kullanılarak ölçüldü.

Yöntemin Prensibi: Örnek içerisindeki oksidanlar ferröz iyon–o-dianisidine kompleksini ferrik iyonla oksitlerler. Ortamda fazla miktarda bulunan gliserol bu oksidasyon reaksiyonunu hızlandırarak yaklaşık üç katına çıkarmaktadır. Ferrik iyonlar asidik ortamda xlenol orange ile renkli bir kompleks oluştururlar. Spektrofotometrik olarak ölçülebilen rengin yoğunluğu, örnek içerisindeki toplam oksidan miktarı ile ilişkilidir. Bu yöntemde kullanılan reaktifler şunlardır:

Reaktif–1: 140 mM'lık NaCl çözeltisi içerisinde 25 mM H_2SO_4 çözülerek ana solüsyon hazırlanır. Ana solüsyonda önce % 10 oranında gliserol çözülüp daha sonra total volümde 250 μM Xlenol orange çözülerek hazırlanır.

Reaktif–2: Ana solüsyon içerisinde önce 10 mM o-Dianisidine dihydrochloride çözülüp sonra 5 mM amonyom ferröz sülfat çözülerek reaktif hazırlanır.

Bu ölçüm yöntemi hidrojen peroksit ile kalibre edilmekte ve ölçüm sonucunda elde edilen değerler her bir litre için mikromolar hidrojen peroksit eşdeğeri (micromolar hydrogen peroxide equivalent per liter— $\mu\text{mol H}_2\text{O}_2$ Equiv./L) şeklinde ifade edilmektedir.

Total Antioksidan Seviye Ölçümü

Total antioksidan seviye Erel⁹⁸ tarafından geliştirilen yeni otomatize bir yöntem kullanılarak ölçüldü.

Yöntemin Prensibi: Bu yöntemde güçlü serbest radikallere karşı vücudun total antioksidan kapasitesi ölçülmektedir. Fe^{2+} –o-dianisidine kompleksi hidrojen peroksit ile Fenton tipi reaksiyon oluşturarak hidroksil radikalini oluşturur. Bu güçlü reaktif oksijen türü indirgen ile renksiz olan o-dianisidine molekülü düşük pH'da reaksiyona girerek sarı-kahverengi dianisidyl radikallerini oluştururlar. Dianisidyl radikalleri ileri oksidasyon reaksiyonlarına katılarak renk oluşumu artmaktadır. Ancak

örneklerdeki antioksidanlar bu oksidasyon reaksiyonlarını bastırarak renk oluşumunu durdurmaktadırlar. Bu reaksiyon otomatik analizörde spektrofotometrik olarak ölçülerek sonuç verilmektedir. Bu yöntemde kullanılan reaktifler şunlardır:

Reaktif-1: 75 mM Clark tamponu (pH=1.8) içerisinde 10 mM o- Dianisidine ve 45 AM Fe(NH₄)² (SO₄)²-6H₂O çözümlere hazırlanmaktadır.

Reaktif-2: 7,5 mM hidrojen peroksit 75 mM Clark tamponu (pH=1.8) içerisinde karıştırılarak hazırlanmaktadır.

Ölçüm sonrasında elde edilen değerler µmol Trolox Equiv./L şeklinde ifade edilmektedir.

Oksidatif Stres İndeksi

TOS / TAS formülü kullanılarak oksidatif stres indeksi hesaplandı. Elde edilen değer Arbitrary Unit (AU) şeklinde ifade edildi⁹⁹.

Paraoksonaz Aktivitesinin Ölçümü

Paraoksonaz enzim aktivitesi Erel¹⁰⁰ tarafından geliştirilen ve Furlong¹⁰¹ ve Mackness' in¹⁰² yöntemlerine dayandırılan yeni otomatize bir yöntem kullanılarak ölçüldü.

Yöntemin Prensipleri: Bu yöntem kullanılarak yapılan ölçümde 5 mM CaCl₂ ve 7 mM paraokson ihtiva eden pH=8 olan 100 mM Tris-HCl tamponu kullanılmakta ve Reaktif 1 (R₁) olarak kabul edilmektedir. Numune hacminden 10 µL ve reaktif 1'den 220 µL alınarak abbott aeroset otoanalizör cihazına tatbik edilerek çalışılmaktadır. Paraoksonaz'ın enzimatik hidrolizi sonucu oluşan p-nitrofenol'ün 412 nm'deki dakikalık absorbans oluşumu kaydedilir. Molar absorpsiyon katsayısı 18290 (ε) alınarak paraoksonazın aktivitesi için 1 ünite 1 mikromol p-nitrofenol/ml serum/dk olacak şekilde aşağıdaki formüle göre hesaplanır.

$$IU / lt (\mu\text{mol} / \text{dk}/L) = \frac{\Delta A/\text{dk} \times T.V (\text{ml}) \times 10^6}{\epsilon \times \text{Işık yolu} \times N.V (\text{ml})} = \frac{\Delta A/\text{dk} \times (T.V \times 10^6)}{\epsilon \times \text{Işık yolu} \times N.V}$$

A: Absorbans

ΔA/dk : Dakikalık absorbans artışı

T.V: Deney tüpündeki toplam sıvı miktarı

10⁶: Sonuçları µmol /dk/L'den U/L'ye çevirme katsayısıdır.

ϵ : Ekstinsiyon katsayısı: Reaksiyon sonunda okunan maddenin molar absorbtivite katsayısı olup sabit bir değerdir.

$\epsilon = A/l \times C$ 'dir [A= çözeltilinin gerçek absorbanı, l= ışık yolu (cm), C= çözeltilinin konsantrasyonu (mol/L)].

Işık yolu: Okuma küvetinin çapı (cm cinsinden)

N.V: Reaksiyona katılan numune hacmi.

Arilesteraz Aktivitesinin Ölçümü

Arilesteraz enzim aktivitesi Erel¹⁰³ tarafından geliştirilen yeni otomatize bir yöntem kullanılarak ölçüldü.

Yöntemin Prensibi: Bu yöntemde arilesteraz aktivitesi ölçümleri için 2 mM CaCl₂ ihtiva eden 100 mM Tris-HCl; pH=8 tamponu kullanılmakta ve substrat olarak paraokson yerine son konsantrasyonu 13 mM olacak şekilde fenilasetat ilave edilmektedir ve arilesteraz'ın enzimatik hidrolizi sonucu oluşan fenol 270 nm de Jasco V-530 UV/VİS spektrofotometresinde dakikalık fenol oluşum absorbanı ölçülmektedir. Molar absorpsiyon katsayısı 1310 (ϵ) alınarak arilesteraz aktivitesi için 1 ünite 1 mikromol fenol/ml serum/dk. olacak şekilde tanımlanmaktadır. Numune volümü 400 kat dilüe edilerek çalışılmaktadır. Sonuçlar yine paroksonazdaki enzim aktivitesi formülüne göre hesaplanmakta ve U/L olarak ifade edilmektedir.

Diğer Parametreler

Kan üre azotu (BUN), serum kreatinin, serum total kolesterol, serum HDL-Kolesterol ve serum trigliserit düzeyleri enzimatik kolorimetrik metodlarla ölçüldü (COBAS Integra 800, Roche, Mannheim-Germany). LDL kolesterol düzeyi Friedwald formülü {LDL = Total kolesterol - [HDL + (Trigliserid/5)] ile hesaplandı.

İstatistiksel Analiz

İstatistiksel analizler SPSS 15.0 for Windows paket programı kullanılarak yapılmıştır. Verilerin dağılımı Kolmogorov-Smirnov testi ile değerlendirildi. Parametrik dağılım gösteren değişkenler ortalama \pm standart sapma, non-parametrik dağılım gösteren değişkenler ortanca (aralık) şeklinde ifade edildi. Kalitatif değişkenler "Chi-square" testi ile değerlendirildi. Parametrik dağılım gösteren hasta grubu ve sağlıklı kontrol grubuna ait verilerin ortalamaları Student t testi ile karşılaştırıldı. Non-parametrik dağılım gösteren hasta grubu ve sağlıklı kontrol grubuna ait verilerin ortalamaları Mann-Whitney U testi ile karşılaştırıldı. Hasta grubuna ait parametrik dağılım gösteren ardışık veriler Paired t testi ile karşılaştırıldı

Hasta grubuna ait non-parametrik dağılım gösteren ardışık veriler Wilcoxon-Rank testi ile karşılaştırıldı. TAS, TOS veya OSI ile paraoksonaz ve arilesteraz arasındaki korelasyon Pearson korelasyon analizi ile değerlendirildi. P değerinin <0,05 olması istatistiksel olarak anlamlı kabul edildi.

BULGULAR

Çalışmaya dahil edilen 47 hastanın tamamı sorunsuz olarak çalışmayı tamamlayabildi. Hemodiyaliz hastaları ve kontrol grubuna ait klinik karakteristikler Tablo 1’de verilmiştir. Yaş ve cinsiyet bakımından hasta grubu ile sağlıklı kontrol grubu arasında anlamlı bir farklılık mevcut değildi (her ikisi için $p>0.05$).

Tablo 1. Hemodiyaliz hastaları ve kontrol grubuna ait klinik karakteristikler.

Çalışma Grupları	Hemodiyaliz Grubu	Sağlıklı Kontrol Grubu
Olgu sayısı (n)	47	24
Yaş (Ay)	49 ± 14	44 ± 15
Cinsiyet (E/K)	27/20	12/12
Diyaliz süresi	11 (3-57)	—

Parametrik dağılım gösteren veriler ortalama ± standart sapma; non-parametrik dağılım gösteren veriler ortanca (aralık) olarak verilmiştir.

E, erkek; K, kadın.

“Düşük geçirgenlikli” hemodiyaliz membranı kullanılarak 4 hafta süreyle yapılan hemodiyaliz tedavisi sonrasında hasta grubundan elde edilen hafta ortası hemodiyaliz öncesi laboratuvar değerleri ile sağlıklı kontrol grubuna ait laboratuvar değerleri Tablo 2’ de verilmiştir. Hemodiyaliz grubunda serum trigliserit, BUN, serum kreatinin, plazma TOS ve OSI değerleri sağlıklı kontrol grubuna göre anlamlı olarak daha yüksek iken (tümü için $p<0.05$), serum HDL-kolesterol, plazma TAS değerleri ve paraoksonaz ve arilesteraz enzim aktiviteleri anlamlı olarak daha düşük idi (tümü için $p<0.05$). Serum T. kolesterol ve LDL-kolesterol değerleri 2 grup arasında anlamlı bir farklılık göstermedi ($p>0.05$). Plazma paraoksonaz ve arilesteraz aktiviteleri serum HDL-kolesterol değerlerine göre düzeltildiğinde de (paraoksonaz/HDL-kolesterol ve arilesteraz/HDL-kolesterol), bu enzim aktivitelerinin hemodiyaliz grubuna göre kontrol grubundaki yükseklikleri devam etmekte idi (her ikisi için $p<0.05$).

Tablo 2. “Düşük geçirgenlikli” membran ile hemodiyaliz sonrasında hasta grubuna ait laboratuvar değerleri ile kontrol grubuna ait laboratuvar değerleri.

Çalışma Grupları	Hemodiyaliz Grubu (n=47)	Kontrol Grubu (n=24)	Par am etri k dağ ılım gös tere n veri ler orta lam a ± sta nda rt sap ma; non -
Trigliserit (mg/dL)	154 (65-763)*	106 (34-143)	
T. kolesterol (mg/dL)	155 ± 40	160 ± 28	
HDL-kolesterol (mg/dL)	31.7 ± 11.3	39.7 ± 7.0**	
LDL-kolesterol (mg/dL)	84 ± 31	95 ± 28	
BUN (mg/dL)	79 ± 34*	13 ± 6	
Kreatinin (mg/dL)	6.9 ± 2*	08 ± 0.2	
TOS (µmol Trolox Equiv./L)	2.9 ± 1.3*	1.9 ± 0.8	
TAS (mmol Trolox eq./L)	1.2±0.2	2.1 ± 0.6**	
OSI (%)	2.5 ± 1.2*	0.9 ± 0.5	
Paraoksonaz (U/L)	78 (30-282)	245 (139-397)**	
Arilesteraz (U/L)	134 (97-253)	237 (193-256)**	
Paraoksonaz/HDL-kolesterol	3.0 (0.8-11.3)	6.2 (3.8-10.1)**	
Arilestera/HDL-kolesterol	4.7 (1.9-15.9)	5.6 (4.4-8.5)**	

parametrik dağılım gösteren veriler ortanca (aralık) olarak verilmiştir.

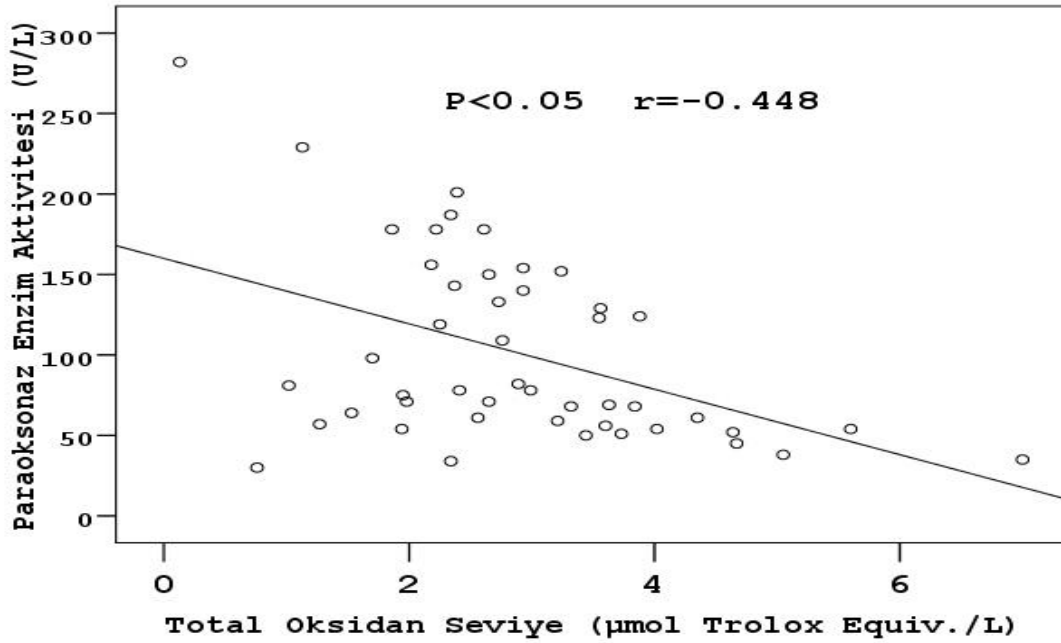
*Kontrol grubuna kıyasla p<0.05.

**Hemodiyaliz grubuna kıyasla p<0.05.

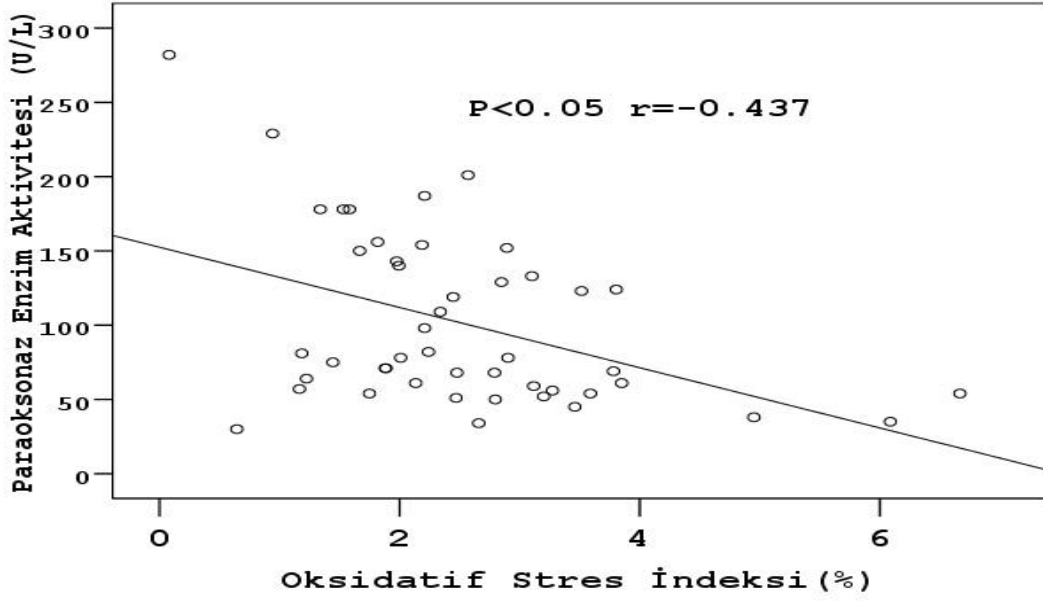
T. kolesterol, total kolesterol; HDL-kolesterol, yüksek yoğunluklu lipoprotein-kolesterol (High density lipoprotein- cholesterol); LDL-kolesterol, düşük yoğunluklu lipoprotein-kolesterol (low density lipoprotein- cholesterol); BUN, kan üre azotu (Blood Urine Nitrogen); TOS, total oksidan seviye; TAS, total antioksidan seviye; OSI, oksidadif stres indeksi.

Pearson korelasyon analizinde “düşük geçirgenlikli” hemodiyaliz membranı kullanımı sonrası hemodiyaliz hastalarından elde edilen plazma paraoksonaz

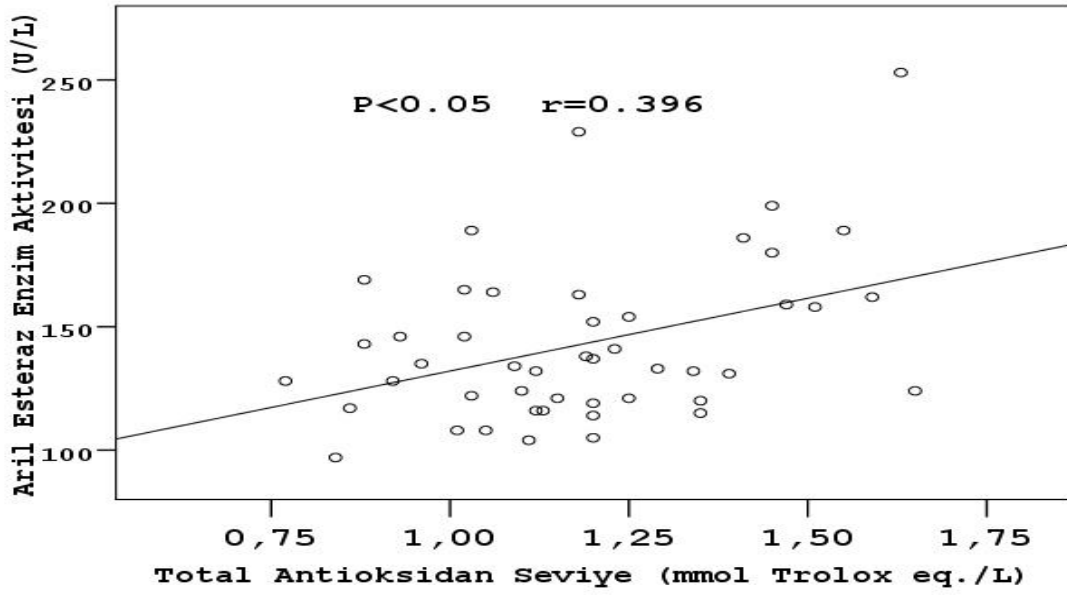
aktivitesi ile TOS ve OSI değerleri arasında negatif korelasyon mevcuttu (sirasıyla, $p < 0.05$, $r = -0.448$ ve $p < 0.05$, $r = -0.437$) (Şekil 3 ve 4). Aynı membran ile yapılan hemodiyaliz sonrası hasta grubuna ait arilesteraz enzim aktivitesi ile OSI arasında negatif korelasyon söz konusu iken ($p < 0.05$, $r = -0.333$) (Şekil 5), TAS ile pozitif korelasyon mevcuttu ($p < 0.05$, $r = 0.396$) (Şekil 6). Aynı membrana ait paraoksonaz enzim aktivitesi ile TAS ve arilesteraz enzim aktivitesi ile TOS arasında anlamlı bir korelasyon mevcut değildi (her ikisi için $p > 0.05$). Aynı şekilde, sağlıklı kontrol grubuna ait paraoksonaz ve arilesteraz enzim aktiviteleri ile TOS, TAS veya OSI arasında herhangi bir korelasyon mevcut değildi (tümü için $p > 0.05$). Yine, paraoksonaz ve arilesteraz enzim aktiviteleri ile trigliserit, T. Kolesterol, HDL-kolesterol ve LDL-kolesterol düzeyleri arasında da anlamlı bir korelasyon mevcut değildi [tümü için $p > 0.05$].



Şekil 3. “Düşük geçirgenlikli” membran ile hemodiyaliz sonrası elde edilen hasta grubuna ait paraoksonaz aktivitesi ile total oksidan seviye arasındaki ilişki.

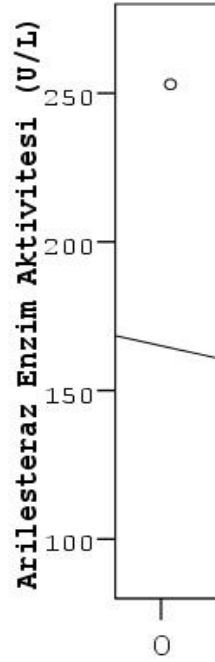


Şekil 4. “Düşük geçirgenlikli” membran ile hemodiyaliz sonrası elde edilen hasta grubuna ait paraoksonaz aktivitesi ile oksidatif stres indeksi arasındaki ilişki.



Şekil 5. “Düşük geçirgenlikli” membran ile hemodiyaliz sonrası elde edilen hasta grubuna ait arilesteraz aktivitesi ile total antioksidan seviye arasındaki ilişki.

Çalışma Grupları	Hemodiyaliz Grubu (n=47)	Kontrol Grubu (n=24)
------------------	-----------------------------	-------------------------



Şekil 6. “Düşük geçirgenlikli” membran ile hemodiyaliz sonrası elde edilen hasta grubuna ait arilesteraz aktivitesi ile oksidatif stres indeksi arasındaki ilişki.

“Yüksek geçirgenlikli” hemodiyaliz membranı kullanılarak 4 hafta süreyle yapılan hemodiyaliz tedavisi sonrasında hasta grubundan elde edilen hafta ortası hemodiyaliz öncesi laboratuvar değerleri ile sağlıklı kontrol grubuna ait laboratuvar değerleri Tablo 3’ te verilmiştir. “Düşük geçirgenlikli” hemodiyaliz membranı ile yapılan 4 haftalık hemodiyaliz tedavisi sonrasında elde edilen sonuçlarda olduğu gibi, serum trigliserit, BUN, serum kreatinin, plazma TOS ve OSI değerleri hemodiyaliz grubunda sağlıklı kontrol grubuna göre anlamlı olarak daha yüksek iken (tümü için $p<0.05$), serum HDL-kolesterol, plazma TAS ve paraoksonaz ve arilesteraz enzim aktiviteleri anlamlı olarak daha düşük tespit edildi (tümü için $p<0.05$). Serum T. kolesterol ve LDL-kolesterol değerleri 2 grup arasında anlamlı bir farklılık göstermedi ($p>0.05$). Aynı şekilde, plazma paraoksonaz ve arilesteraz aktiviteleri serum HDL-kolesterol değerlerine göre düzeltildiğinde de (paraoksonaz/HDL-kolesterol ve arilesteraz/HDL-kolesterol), bu enzim aktivitelerinin hemodiyaliz grubuna göre kontrol grubundaki yükseklikleri devam etmekte idi (her ikisi için $p<0.05$).

Tablo 3. “Yüksek geçirgenlikli” membran ile hemodiyaliz sonrasında hasta grubuna ait laboratuvar değerleri ile kontrol grubuna ait laboratuvar değerleri.

Trigliserit (mg/dL)	134 (66-696)*	106 (34-143)	Par am etri k dağ ılım gös tere n veri ler orta lam a ± sta nda rt sap
T. kolesterol (mg/dL)	160 ± 35	160 ± 28	
HDL-kolesterol (mg/dL)	32.6 ± 11.7	39.7 ± 7.0**	
LDL-kolesterol (mg/dL)	84 ± 31	95 ± 28	
BUN (mg/dL)	65 ± 32*	13 ± 6	
Kreatinin (mg/dL)	2.02 ± 2.25*	08 ± 0.2	
TOS (µmol Trolox Equiv./L)	3.3 ± 1.4*	1.9 ± 0.8	
TAS (mmol Trolox eq./L)	1.2±0.3	2.1 ± 0.6**	
OSI (%)	2.8 ± 1.2*	0.9 ± 0.5	
Paraoksonaz (U/L)	80 (31-287)	245 (139-397)**	
Arilesteraz (U/L)	141 (106-241)	237 (193-256)**	
Paraoksonaz/HDL-kolesterol	2.7 (0.6-8.1)	5.5 (4.4-8.5)**	
Arilestera/HDL-kolesterol	4.9 (1.8-13.1)	6.2 (3.8-10.1)**	

ma; non-parametrik dağılım gösteren veriler ortanca (aralık) olarak verilmiştir.

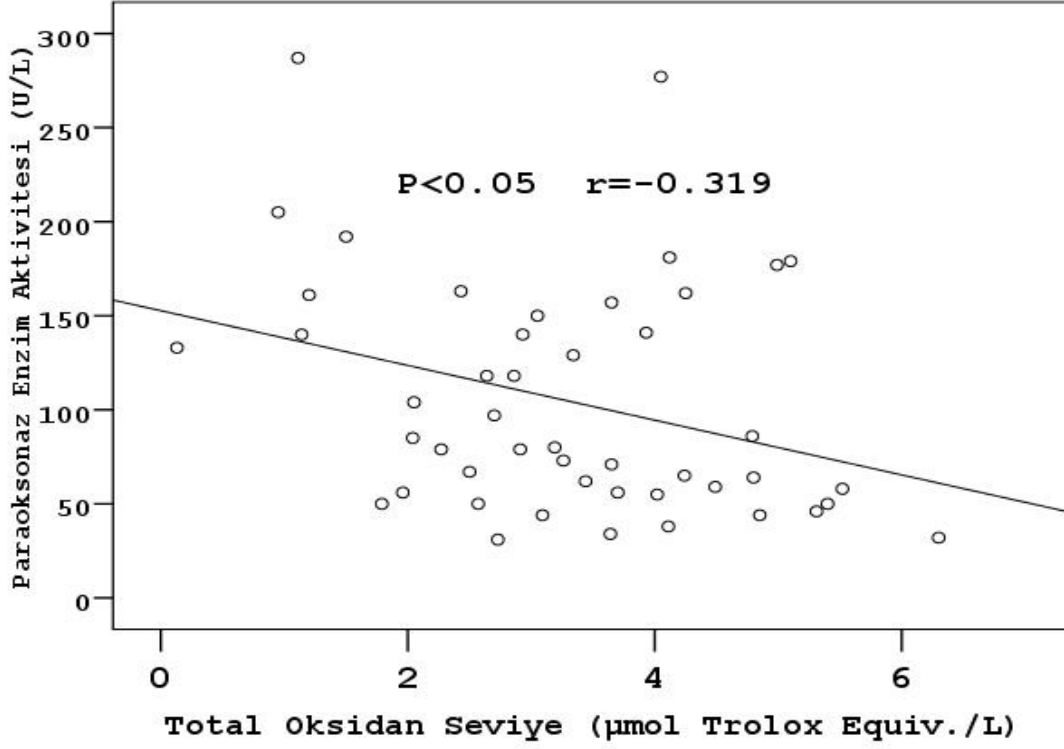
*Kontrol grubuna kıyasla $p < 0.05$.

**Hemodiyaliz grubuna kıyasla $p < 0.05$.

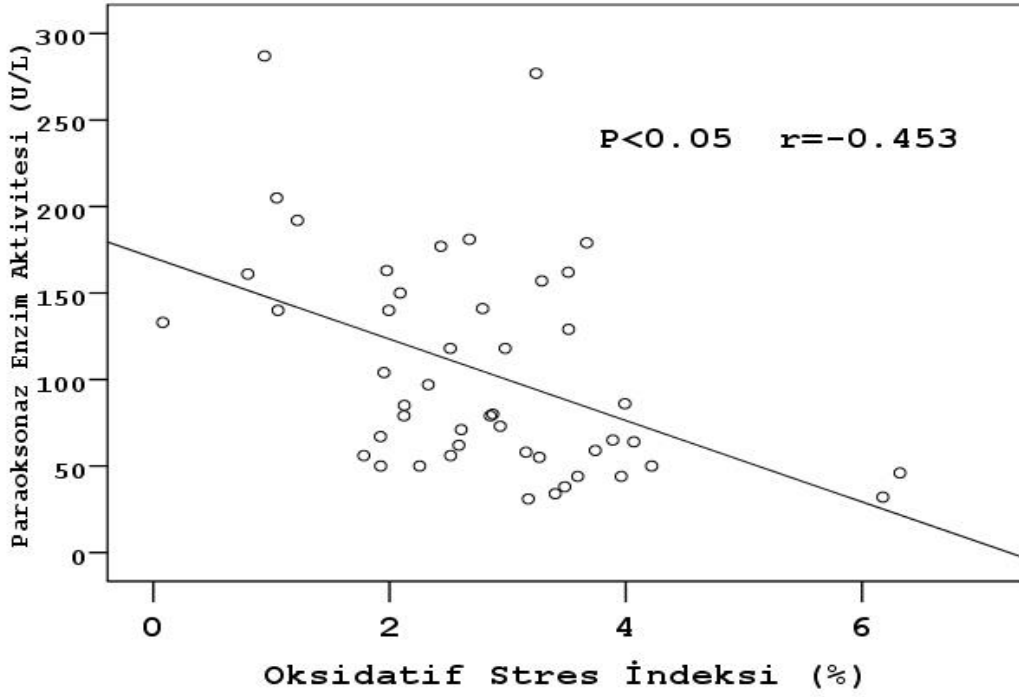
T. kolesterol, total kolesterol; HDL-kolesterol, yüksek yoğunluklu lipoprotein-kolesterol (High density lipoprotein- cholesterol); LDL-kolesterol, düşük yoğunluklu lipoprotein-kolesterol (low density lipoprotein- cholesterol); BUN, kan üre azotu (Blood Urine Nitrogen); TOS, total oksidan seviye; TAS, total antioksidan seviye; OSI, oksidadif stres indeksi.

Pearson korelasyon analizinde “yüksek geçirgenlikli” hemodiyaliz membranı kullanımı sonrası hemodiyaliz hastalarından elde edilen plazma paraoksonaz aktivitesi ile TOS ve OSI değerleri arasında negatif korelasyon mevcuttu (sırasıyla, $p < 0.05$, $r = -0.319$ ve $p < 0.05$, $r = -0.453$) (Şekil 7 ve 8). Aynı şekilde, arilesteraz enzim aktivitesi ile TOS ve OSI değerleri arasında negatif korelasyon söz konusu idi (sırasıyla, $p < 0.05$, $r = -0.350$ ve $p < 0.05$, $r = -0.371$) (Şekil 9 ve 10). Buna karşın, aynı membranla yapılan hemodiyaliz sonrası hasta grubundan elde edilen paraoksonaz

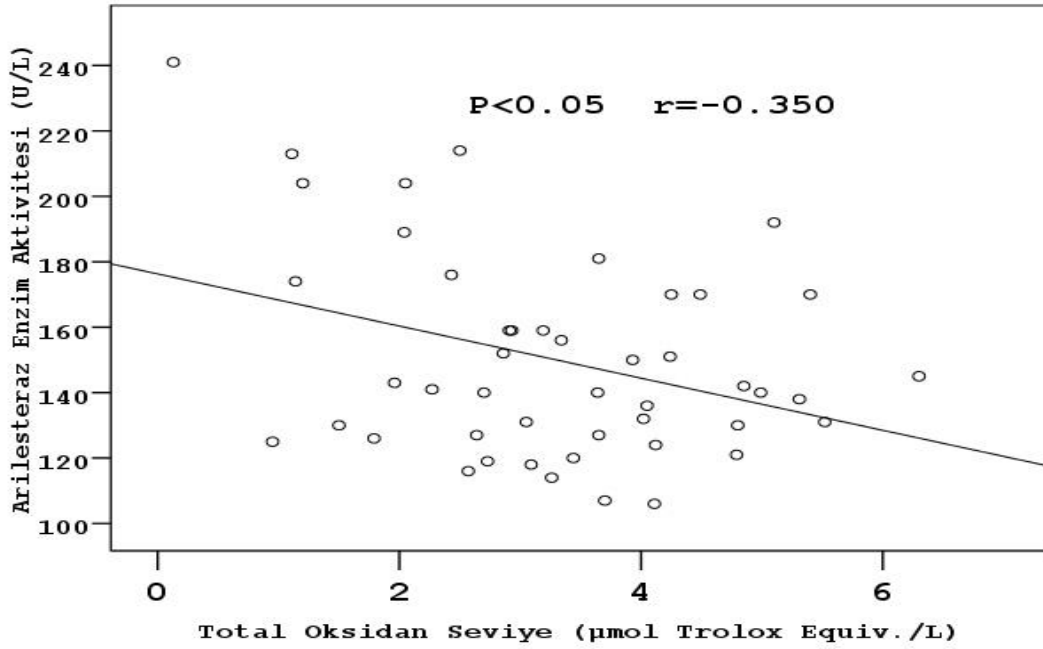
ve arilesteraz enzim aktiviteleri ile TAS değeri arasında anlamlı bir korelasyon tespit edilemedi (her ikisi için $p>0.05$). Aynı şekilde, paraoksonaz ve arilesteraz enzim aktiviteleri ile trigliserit, T. Kolesterol, HDL-kolesterol ve LDL-kolesterol düzeyleri arasında da anlamlı bir korelasyon mevcut değildi [tümü için $p>0.05$].



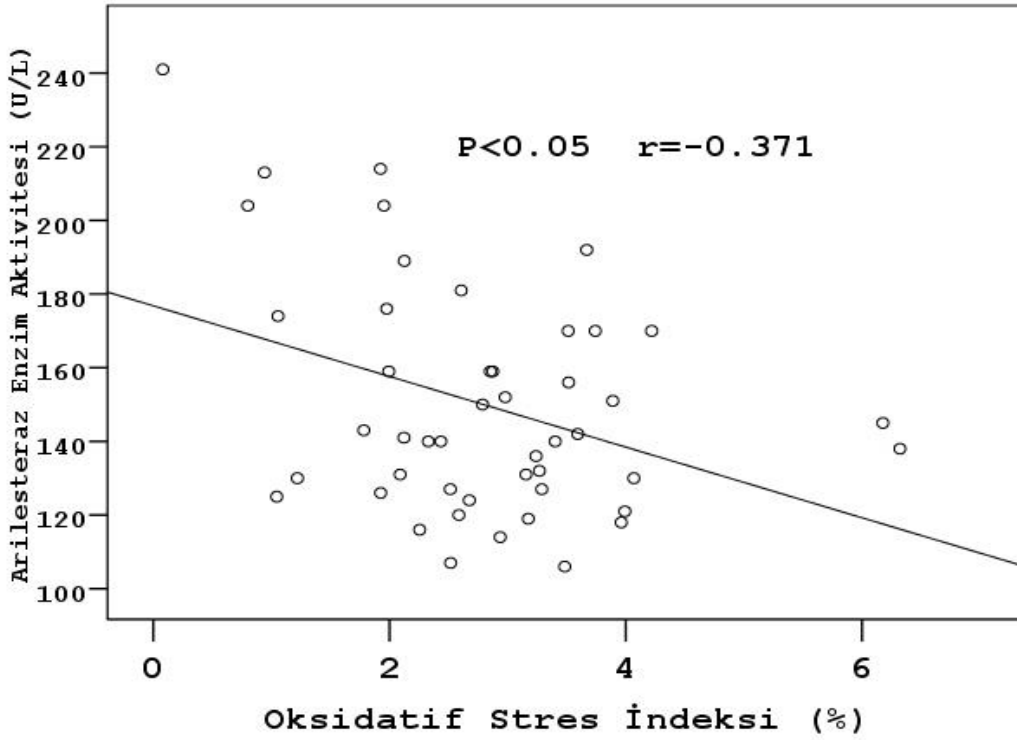
Şekil 7. “Yüksek geçirgenlikli” membran ile hemodiyaliz sonrası elde edilen hasta grubuna ait paraoksonaz aktivitesi ile total oksidan seviye arasındaki ilişki.



Şekil 8. “Yüksek geçirgenlikli” membran ile hemodiyaliz sonrası elde edilen hasta grubuna ait paraoksonaz aktivitesi ile oksidatif stres indeksi arasındaki ilişki.



Şekil 9. “Yüksek geçirgenlikli” membran ile hemodiyaliz sonrası elde edilen hasta grubuna ait arilesteraz aktivitesi ile total oksidan seviye arasındaki ilişki.



Şekil 10. “Yüksek geçirgenlikli” membran ile hemodiyaliz sonrası elde edilen hasta grubuna ait arilesteraz aktivitesi ile oksidatif stres indeksi arasındaki ilişki.

“Düşük” ve “yüksek” geçirgenlikli membranlarla yapılan hemodiyaliz tedavisi sonrasında elde edilen laboratuvar değerleri karşılaştırmalı olarak Tablo 4’te verilmiştir. Her 2 membran için “*single pool Kt/V*” ile belirlenen hemodiyaliz dozları benzer idi. “Düşük” geçirgenlikli hemodiyaliz membranı ile yapılan hemodiyaliz tedavisinde ortalama *single pool Kt/V* değeri 1.58 iken, “yüksek geçirgenlikli” hemodiyaliz membranı ile yapılan hemodiyaliz tedavisindeki ortalama *single pool Kt/V* değeri 1.53 idi ($p>0.05$). Her iki hemodiyaliz membranı ile yapılan hemodiyaliz tedavisi sonrasında elde edilen serum T. Kolesterol, trigliserit, HDL-kolesterol, LDL-kolesterol, keratinin, BUN, plazma TOS ve TAS değerleri ile plazma paraoksonaz ve arilesteraz enzim aktiviteleri arasında anlamlı bir farklılık tespit edilemedi (tümü için $p<0.05$). Serum HDL-kolesterol düzeylerine göre düzeltilen plazma paraoksonaz ve arilesteraz aktiviteleri de her 2 hemodiyaliz membranı için benzer düzeylerde idi ($p>0.05$).

Tablo 4. “Düşük” ve “yüksek” geçirgenlikli hemodiyaliz membranı ile yapılan hemodiyaliz sonrasında hemodiyaliz hastalarından elde edilen laboratuvar değerlerinin karşılaştırılması.

Membran Tipi	Düşük Geçirgenlikli (n=47)	Yüksek Geçirgenlikli (n=47)	P Değeri	Parametri
Trigliserit (mg/dL)	154 (65-763)	134 (66-696)	NS	dağ
T. kolesterol (mg/dL)	155 ± 40	160 ± 35	NS	ılım
HDL-kolesterol (mg/dL)	31.7 ± 11.3	32.6 ± 11.7	NS	gös
LDL-kolesterol (mg/dL)	84 ± 31	84 ± 31	NS	tere
BUN (mg/dL)	79 ± 34	65 ± 32	NS	n
Kreatinin (mg/dL)	6.9 ± 2	2.02 ± 2.25	NS	veri
TOS (µmol Trolox Equiv./L)	2.9 ± 1.3	3.3 ± 1.4	NS	ler
TAS (mmol Trolox eq./L)	1.2±0.2	1.2±0.3	NS	orta
OSI (%)	2.5 ± 1.2	2.8 ± 1.2	NS	lam
Paraoksonaz (U/L)	78 (30-282)	80 (31-287)	NS	a ±
Arilesteraz (U/L)	134 (97-253)	141 (106-241)	NS	sta
Paraoksonaz/HDL-kolesterol	3.0 (0.8-9.8)	2.61 (0.65-12.11)	NS	nda
Arilestera/HDL-kolesterol	4.8 (1.8-9.0)	4.9 (1.8-10.8)	NS	rt

-parametrik dağılım gösteren veriler ortanca (aralık) olarak verilmiştir.

NS, non-significant (anlamlı değil, p>0.05).

T. kolesterol, total kolesterol; HDL-kolesterol, yüksek yoğunluklu lipoprotein-kolesterol (High density lipoprotein- cholesterol); LDL-kolesterol, düşük yoğunluklu lipoprotein-kolesterol (low density lipoprotein- cholesterol); BUN, kan üre azotu (Blood Urine Nitrogen); TOS, total oksidan seviye; TAS, total antioksidan seviye; OSI, oksidadif stres indeksi.

TARTIŞMA

Bu prospektif çapraz çalışmada hemodiyaliz hastalarında oksidatif stresin sağlıklı bireylere kıyasla anlamlı derecede artmış olduğu ve “yüksek” geçirgenlikli hemodiyaliz membranı kullanımının “düşük geçirgenlikli” membran kullanımına kıyasla oksidatif streste anlamlı bir azalmaya neden olmadığı ortaya konuldu. Yine, bu çalışmada, bir çok çalışmada ateroskleroz gelişimi üzerine koruyucu etkisi olduğu ortaya konulmuş olan PON-1 enzim aktivitesinin sağlıklı bireylere kıyasla hemodiyaliz hastalarında anlamlı derecede azalmış olduğu da gösterildi. Bildiğimiz kadarıyla, literatürde membran geçirgenlik düzeyinin PON-1 enzim aktivitesi üzerine olan etkisi ile ilgili herhangi bir veri mevcut değildir ve ilk kez olarak, bu çalışmada “yüksek geçirgenlikli” hemodiyaliz membranı kullanımının, “düşük geçirgenlikli” hemodiyaliz membranı kullanımına kıyasla, PON-1 enzim aktivitesi düzeyinde anlamlı bir artışa neden olmadığı ortaya konulmuştur.

Bilindiği üzere, hemodiyaliz tedavisindeki tüm gelişmelere rağmen, kronik hemodiyaliz uygulanan hastaların genel popülasyona oranla yaşam süreleri daha kısadır ve bu hasta grubundaki artmış mortaliteden çoğunlukla kardiyovasküler nedenler sorumludur¹. Hemodiyaliz hastalarında, bilinen geleneksel risk faktörlerinin yanı sıra, son dönem böbrek yetmezliği ile ilişkili olan plazma volümü artışı, artiyovevöz fistüle bağlı hemodinamik yüklenme, anemi, kalsiyum-fosfat metabolizması bozuklukları, elektrolit dengesizlikleri, kronik inflamasyon, katabolizma artışı, artmış homosistein düzeyleri ve üremi gibi risk faktörleri de söz konusudur^{2, 55}. Tüm bu risk faktörlerine ek olarak, oksidatif stres artışı da hemodiyaliz hastalarındaki artmış kardiyovasküler hastalık gelişimi ile ilgili risk faktörleri arasında (lipoproteinlerin oksidasyonu, aterogenez) sayılmaktadır²

Gerçekten de, yapılmış birçok çalışmada, lipit ve proteinlerin oksidatif modifikasyon belirteçlerinin kronik böbrek yetmezliği bulunan hastalarda artmış olduğu gösterilmiştir^{5, 104, 105}. Kronik böbrek yetmezliğindeki artmış oksidatif stresten birçok mekanizma sorumlu tutulmuştur. Bunlar arasında nötröfillerde serbest radikal üretiminin artması¹⁰⁶ ve artmış “ileri glikasyon son ürünlerine” bağlı olarak antioksidan enzim aktivitelerinde azalma¹⁰⁷ yer almaktadır. Bu bulgular daha sonra yapılan bir çalışmanın verileri ile desteklenmiş olup, bu çalışmada kronik böbrek yetmezliği hastalarındaki artmış oksidatif stresin süperoksit üretiminde rol alan enzim ile nikotinamid-adenin dinükleotid fosfat oksidazın aşırı artışı ve bir antioksidaz enzim olan süperoksit dismutazın azalması ile ilişkili olduğu ortaya konulmuştur. Kronik

böbrek yetmezliği ile indüklenen oksidatif stres, reaktif oksijen türlerinin üretimini kendileri de bağımsız olarak arttıran ve sıklıkla kronik böbrek yetmezliği ile ilişkili olan, kontrolsüz hipertansiyon, diyabetes mellitus ve otoimmün hastalıkların varlığı ile daha da artmaktadır. Bunlara ek olarak, diyaliz tedavisi (kanın özellikle biyouyumsuz hemodiyaliz membranı ve saf olmayan diyalizat sıvısı ile etkileşmesi), akut ve kronik infeksiyonlar ve aşırı parenteral demir uygulanması da kronik böbrek yetmezliği ile ilişkili oksidatif stres artışına neden olmaktadır. Kronik böbrek yetmezliği hastalarındaki artmış oksidatif stresin, kardiyovasküler hastalıkların yanı sıra, hipertansiyon (nitrik oksit ve araşidonik asitin oksidasyonu), nörolojik bozukluklar (beyindeki proteinlerin nitrasyonu ve miyelin kılıfların oksidasyonu), anemi (eritrosit yaşam süresinin kısalması), inflamasyon (nükleer faktör kappa B aktivasyonu, fibrozis), apoptozis ve yaşlanmanın hızlanmasının patogeneğinde rol oynayabileceği ileri sürülmektedir¹⁰⁸.

Daha önceden yayınlanmış çalışmalarla uyumlu olacak şekilde, bizim çalışmamızda da, hemodiyaliz tedavisi almakta olan kronik böbrek yetmezliği hastalarında, hem “düşük geçirgenlikli” hem de “yüksek geçirgenlikli” hemodiyaliz membranı kullanımı sonrasında, oksidatif stresin sağlıklı bireylere kıyasla anlamlı derecede artmış olduğu tespit edildi. Bu çalışmanın hemodiyaliz tedavisi alan hastalarda oksidatif stresin araştırıldığı diğer çalışmalardan bir farkı oksidatif stresin belirlenmesinde oksidasyon belirteçleri ve antioksidan enzim kapasitelerinin tek tek çalışılmasından ziyade TOS ve TAS’ın kullanılmış olmasıdır. Bilindiği üzere, oksidatif stres, yalnızca oksidanların artması değil, aynı zamanda antioksidan kapasitenin azalması sonrasında da gelişebilmektedir. Bundan dolayıdır ki, bireysel oksidan ve antioksidanların tek tek ölçümü her ne kadar oksidatif durum hakkında bilgi sağlasa da, mevcut oksidan durumu tam olarak yansıtamayabilmektedir. Bu bağlamda, TOS ve TAS’ın ölçülerek oksidatif durumun değerlendirilmesi daha çok önem arz etmektedir. Yanı sıra, TOS’un TAS’a oranlanması ile elde edilen OSI de TOS ve TAS arasındaki redoksu göstermesi bakımından önemlidir. Nitekim, son zamanlarda yapılan yayınlarda, oksidatif stresi göstermede OSI’nin başına TOS veya TAS’tan daha değerli olduğu ifade edilmektedir^{109,110}.

Paraoksonaz-1 HDL-kolesterol ilişkili bir enzimdir ve HDL-kolesterolün apolipoprotein-A1 ve apolipoprotein-J (Clustrein) alt birimlerine bağlandığı düşünülmektedir. Paraoksonaz-1 HDL-kolesterol ile ilişkili bir enzim olduğundan, ateroskleroz gelişiminde önemli bir aşama olan serum lipoproteinlerinin oksidatif

modifikasyonunda önleyici ve ateroskleroz gelişimine karşı koruyucu bir role sahiptir⁶. Her ne kadar tüm çalışmalar desteklemese de¹¹¹, HDL-kolesterol ilişkili bu enzim aktivitesinin yüksek HDL-kolesterol düzeyleri ile ilişkili olduğu bildirilmektedir¹¹².

Bizim çalışmamızda, hemodiyaliz tedavisi almakta olan kronik böbrek yetmezliği hastalarında, hem “düşük geçirgenlikli” hem de “yüksek geçirgenlikli” hemodiyaliz membranı kullanımı sonrasında, plazma PON-1 enzim aktivitesinin sağlıklı bireylere kıyasla anlamlı derecede azalmış olduğu tespit edildi. Bu bulgular, daha önceden yapılmış çalışmalarla uyumluluk göstermekte idi^{7, 89, 113}. Hemodiyaliz hastalarında PON-1 enzim aktivitesindeki azalma iyi bilinmesine rağmen, enzim aktivitesindeki bu azalmanın nedeni tam olarak ortaya konulabilmiş değildir. Bu konu ile ilgili ileri sürülen ve değinilmesi gereken 3 durum söz konusudur. Bunlardan birincisi, PON-1 HDL-kolesterol ilişkili bir enzim olduğundan, azalmış enzim aktivitesinin azalmış HDL-kolesterol düzeylerine bağlı olarak gelişmiş olabileceğidir⁷. Gerçekten de, bizim çalışmamızda da, literatürle uyumlu olarak, hemodiyaliz hastalarındaki HDL-kolesterol düzeyleri kontrol grubuna göre anlamlı olarak daha düşük idi. Ancak, HDL-kolesterol düzeyleri ile PON-1 enzim aktiviteleri arasında anlamlı bir korelasyon olmadığı gibi, HDL-kolesterol düzeylerine göre düzeltilen PON-1 enzim aktiviteleri de hemodiyaliz hastalarında kontrol grubuna kıyasla daha düşük düzeylerde idi. Dolayısı ile, en azından bizim hasta grubu için, azalmış PON-1 enzim aktivitesinin azalmış HDL-kolesterol düzeylerine bağlı olarak gelişmiş olmasını olası bir neden olarak görmek doğru olmayacaktır. Paraoksonaz-1 enzim aktivitelerinin hemodiyaliz hastalarında azalmış olması ile ilgili olarak ileri sürülen ikinci neden, artmış oksidasyon düzeyine bağlı olarak, PON-1 enzim aktivitesinin azalma göstermesidir¹¹⁴. Bizim çalışmamızda “düşük geçirgenlikli” membran kullanımı sonrası hemodiyaliz hastalarından elde edilen plazma paraoksonaz enzim aktivitesi ile ve “yüksek geçirgenlikli” membran kullanımı sonrası elde edilen hem plazma paraoksonaz hem de arilesteraz aktiviteleri ile TOS arasında negatif korelasyon mevcut iken, “düşük geçirgenlikli” hemodiyaliz membranı kullanımı sonrası hasta grubuna ait arilesteraz enzim aktivitesi ile TAS arasında pozitif korelasyon mevcuttu. Ancak, hepsinden daha önemlisi, her iki membranla yapılan hemodiyaliz sonrası elde edilen hem paraoksonaz hem de arilesteraz enzim aktiviteleri, TOS ve TAS arasındaki redoksu gösteren ve oksidatif durumu bu iki parametreden daha iyi yansıttığı ileri sürülen OSİ ile negatif korelasyon göstermekteydi. Bu veriler ışığında,

en azından bizim hemodiyaliz hastaları için, PON-1 enzim aktivitelerinin, kısmen de olsa, artmış oksidatif strese bağlı olarak azalmış olabileceği söylenebilir. Paraoksonaz-1 enzim aktivitelerinin hemodiyaliz hastalarında azalmış olması ile ilgili olarak ileri sürülen üçüncü bir neden, PON-1 enzim aktivitesinin üremik ortam nedeni ile inhibe olmasıdır⁷. Bu hipotezi destekleyen bulgular Gugliucci ve arkadaşlarının¹¹⁵ yaptığı bir çalışmada elde edilmiştir. Bu çalışmada hemodiyaliz öncesi ve sonrası PON-1 enzim aktiviteleri karşılaştırılmış ve bir seans hemodiyaliz sonrasında PON-1 enzim aktivitelerinde anlamlı düzeyde artışlar olduğu tespit edilmiş. Bu çalışmada bu hipotezi destekleyen diğer bir bulgu, PON-1 enzim aktivitesi ile serum BUN ve kreatinin değerleri arasında negatif korelasyon tespit edilmiş olmasıdır. Bizim çalışmamızın temel amacı hemodiyalizin etkisinden ziyade, kullanılan hemodiyaliz membranı geçirgenliğinin PON-1 enzim aktiviteleri üzerine olan etkilerini araştırmak idi. Yanısıra, bizim çalışmamızda PON-1 enzim aktiviteleri her 2 tip membran için hemodiyaliz seansının hemen öncesinde alınan kan örneklerinde çalışılmıştır. Dolayısı ile, bizim çalışmamızdaki verilere dayanarak, hemodiyaliz hastalarındaki düşük PON-1 enzim aktiviteleri üzerine üremik ortamın inhibe edici etkisi olup olmadığı konusunda yorum yapmak mümkün değildir.

Hemodiyaliz tedavisinde kullanılan membranların geçirgenlik düzeyinin hemodiyaliz hastalarının morbiditesi ve mortalitesi üzerine olan etkileri tartışmalı bir konudur. Fransa'dan yayınlanmış bir çalışmada, membran geçirgenlik düzeyinin uzun dönemde hemodiyaliz hastalarında sağ kalım üzerine olumlu etkileri olduğu gözlemlenmiştir⁹. Benzer şekilde, Almanya'dan yayınlanmış ve tip 2 diyabet mellitusa bağlı son dönem böbrek yetmezliği gelişmiş hastalarda membran biyoyumluluk ve geçirgenlik düzeyinin sağ kalım üzerine etkilerinin araştırıldığı bir çalışmada, membran biyoyumluluğu ve permeabilitesinin sağ kalım üzerine etkileri olabileceği tespit edilmiştir¹³. Buna karşın, HEMO çalışmasında¹⁰, her ne kadar alt grup analizinde 3.7 yıldan daha uzun süredir hemodiyaliz tedavisi görmekte olan bireylerde "yüksek geçirgenlikli" membran kullanımının sağ kalım avantajı sağlayabileceği tespit edilmişse de, genel olarak her 2 membran tipi için "tüm nedenlere bağlı mortalite" oranları arasında fark bulunamamıştır. Japonya'dan yayınlanmış diğer bir çalışmada da¹², membran biyoyumluluğu ve permeabilite düzeyinin "tüm nedenlere bağlı mortalite" üzerine etkileri olmadığı gösterilmiştir. Aynı şekilde, yine Almanya'dan yayınlanmış bir çalışmada, hemodiyaliz membran biyoyumluluğu ve permeabilite düzeyinin tip 2 diyabet mellitusa bağlı son dönem

böbrek yetmezliği gelişmiş hastalarda mortalite üzerine bir etkisi olmadığı ileri sürülmüştür¹¹. Götz ve arkadaşlarının çalışması¹¹ ile Yokoyama ve arkadaşlarının çalışmasında¹², alt grup analizinde, kardiyak nedenlere bağlı ölümler açısından membran tipleri arasında farklılık tespit edilmemiş olmasına rağmen, ilginç olarak, diğer 3 çalışmada da “yüksek geçirgenlikli” membran kullanımının “düşük geçirgenlikli membranlara kıyasla kardiyak nedenlere bağlı ölümlerde azalmaya neden olduğu gözlemlenmiştir^{10, 13, 14}.

Hemodiyaliz hastaları için KVH gelişimi açısından risk faktörleri arasında kabul edilen oksidatif stresin hemodiyaliz membran geçirgenliğinden nasıl etkilendiği ile ilgili az sayıda çalışma yapılmış olup, bu çalışmalarda da çelişkili sonuçlar elde edilmiştir. Macías Núñez ve arkadaşlarının yaptığı çalışmada¹⁵, “yüksek geçirgenlikli” membran kullanımının “düşük geçirgenlikli” membrana göre oksidatif stres parametrelerinde iyileşmeye neden olduğu tespit edilmişken, Chu ve arkadaşlarının çalışması¹⁶ ile Kerr ve arkadaşlarının yaptığı çalışmada¹⁷ membran geçirgenlik düzeyinin oksidatif stres üzerine anlamlı bir etkisi olmadığı ortaya konulmuştur. Ward ve arkadaşlarının yaptığı bir çalışmada¹⁶ ise, “düşük geçirgenlikli” hemodiyaliz membranı ile karşılaştırma yapılmadan “yüksek geçirgenlikli” hemodiyalizin oksidatif parametreler üzerine iyileştirici etkileri olduğu, ancak bu iyileştirici etkilerin geçici olduğu vurgulanmıştır. Macías Núñez ve arkadaşlarının çalışması çapraz prospektif bir çalışma niteliğinde iken, bunun dışındaki diğer 3 çalışmanın tamamı randomizasyon yöntemi ile yapılmıştır. Yani sıra, bu çalışmaların tamamında bireysel oksidan ve antioksidanlar ölçülmüştür. Bizim yaptığımız çalışma çapraz prospektif bir çalışma niteliğindedir ve yukarıda da vurgulandığı gibi oksidatif durum TOS ve TAS ölçülerek değerlendirilmiştir. Yukarıda TOS ve TAS ölçümünün ve de OSI'nin oksidatif durumu değerlendirmede neden daha önemli olabileceği vurgulanmıştır. Bunun yanı sıra, özellikle de hemodiyalizde kullanılan membran ve diğer materyallere gelişecek reaksiyonlar açısından bireysel farklılıklar göz önüne alındığında, böyle bir çalışmada çapraz bir çalışma düzeni kullanımının önemi daha da iyi anlaşılacaktır. Bu düzende yaptığımız ve yukarıda belirttiğimiz belirteçleri kullanarak membran geçirgenlik düzeyinin oksidatif durum üzerine etkilerini araştırdığımız bu çalışmada, membran geçirgenlik düzeyinin oksidatif stres üzerine anlamlı etkileri olmadığını tespit ettik. Bu bağlamda bulgularımız, Chu ve

arkadaşları¹⁶ ile Kerr ve arkadaşlarının çalışmalarında¹⁷ elde edilen bulgularla uyumluluk göstermekte idi. HDL-kolesterol ile olan ilişkisi nedeni ile ateroskleroza ve de dolayısı ile kardiyovasküler hastalık gelişimine karşı koruyucu etkileri olduğu iddia edilen PON-1 enzim aktivitesinin membran geçirgenliğinden nasıl etkilendiği ile ilgili, bildiğimiz kadarı ile, literatürde bir veri mevcut değildir. Bu konunun ilk kez araştırıldığı bizim çalışmamızda, oksidatif strese olduğu gibi, membran geçirgenlik düzeyinin PON-1 enzim aktivitesi üzerine herhangi bir etkisi olmadığını da tespit ettik. Bu veriler ışığında, “yüksek geçirgenlikli” hemodiyaliz membranı kullanımı daha düşük düzeyde kardiyovasküler hastalık ve buna bağlı olarak daha düşük düzeyde kardiyovasküler mortaliteye neden oluyorsa da, bunun oksidatif stres ve PON-1 enzim aktiviteleri üzerine olabilecek olası bir iyileştirici etki ile olmadığı söylenebilir.

SONUÇ VE ÖNERİLER

1. Hemodiyaliz hastalarında oksidatif stres sağlıklı bireylere kıyasla anlamlı derecede artmıştır.
2. “Yüksek” geçirgenlikli hemodiyaliz membranı kullanımı “düşük geçirgenlikli” membran kullanımına kıyasla oksidatif streste anlamlı bir azalmaya neden olmamaktadır.
3. Hemodiyaliz hastalarında PON-1 enzim aktiviteleri sağlıklı bireylere kıyasla anlamlı derecede azalmıştır.
4. “Yüksek geçirgenlikli” hemodiyaliz membranı kullanımı “düşük geçirgenlikli” hemodiyaliz membranı kullanımına kıyasla, PON-1 enzim aktivitesi düzeyinde anlamlı bir artışa neden olmamaktadır.
5. Bazı çalışmalarda “yüksek geçirgenlikli” hemodiyaliz membranı kullanımı ile sağlanabildiği ileri sürülen kardiyovasküler avantajların olup olmadığı ve eğer varsa da bunun diğer olası nedenleri daha geniş çaplı prospektif çalışmalarla ortaya konulmaya çalışılmalıdır.

KAYNAKLAR

1. Foley RN, Parfrey PS, Sarnak MJ. Clinical epidemiology of cardiovascular disease in chronic renal disease. *Am J Kidney Dis* 1998;32:S112-119.
2. Locatelli F, Canaud B, Eckardt KU, Stenvinkel P, Wanner C, Zoccali C. Oxidative stress in end-stage renal disease: an emerging threat to patient outcome. *Nephrol Dial Transplant* 2003;18:1272-1280
3. Handelman GJ, Walter MF, Adhikarla R et al. Elevated plasma F2-isoprostanes in patients on long-term hemodialysis. *Kidney Int* 2001; 59: 1960–1966.
4. Oberg BP, McMenamin E, Lucas FL et al. Increased prevalence of oxidant stress and inflammation in patients with moderate to severe chronic kidney disease. *Kidney Int* 2004; 65: 1009–16.
5. Miyata T, Sugiyama S, Saito A, Kurokawa K. Reactive carbonyl compounds related uremic toxicity ('carbonyl stress'). *Kidney Int* 2001; 78(Suppl): S25–31.
6. Ng CJ, Shih DM, Hama SY, Villa N, Navab M, Reddy ST. The paraoxonase gene family and atherosclerosis. *Free Radic Biol Med* 2005;38:153–163.
7. Dirican M, Akça R, Sarandol E, Dilek K. Serum paraoxonase activity in uremic predialysis and haemodialysis patients. *J Nephrol* 2004;17:813–818.
8. Kùchle C, Fricke H, Held E, Schiffil H. High-flux hemodialysis postpones clinical manifestation of dialysis-related amyloidosis. *Am J Nephrol* 1996;16:484-488.
9. Chauveau P, Nguyen H, Combe C, et al. Dialyzer membrane permeability and survival in hemodialysis patients. *Am J Kidney Dis* 2005; 45:565-571.
10. Eknoyan G, Beck GJ, Cheung AK, et al. Effect of dialysis dose and membrane flux in maintenance hemodialysis. *N Engl J Med* 2002; 19;347:2010-2019.
11. Götze AK, Böger CA, Popal M, Banas B, Krämer BK. Effect of membrane flux and dialyzer biocompatibility on survival in end-stage diabetic nephropathy. *Nephron Clin Pract* 2008;109:c154-160.
12. Yokoyama H, Kawaguchi T, Wada T, et al. Biocompatibility and permeability of dialyzer membranes do not affect anemia, erythropoietin dosage or mortality in Japanese patients on chronic non-reuse hemodialysis: a prospective cohort study from the J-DOPPS II study. *Nephron Clin Pract* 2008;109:c100-108.

- 13.** Krane V, Krieter DH, Olschewski M, et al. Dialyzer membrane characteristics and outcome of patients with type 2 diabetes on maintenance hemodialysis. *Am J Kidney Dis* 2007;49:267-275.
- 14.** Cheung AK, Levin NW, Greene T, et al. Effects of high-flux hemodialysis on clinical outcomes: results of the HEMO study. *J Am Soc Nephrol* 2003;14:3251-3263.
- 15.** Macías Núñez JF, Ghais Z, Bustamante J, Lopez-Novoa JM. Evaluation of Oxidant-Antioxidant Balance in Patients on Maintenance Haemodialysis: A Comparative Study of Dialyzers Membranes. *Nephron Clin Pract* 2009;114:c67-c73.
- 16.** Chu PL, Chiu YL, Lin JW, Chen SI, Wu KD. Effects of low- and high-flux dialyzers on oxidative stress and insulin resistance. *Blood Purif* 2008;26:213-220.
- 17.** Kerr PG, Sutherland WH, de Jong S, Vaithalingham I, Williams SM, Walker RJ. The impact of standard high-flux polysulfone versus novel high-flux polysulfone dialysis membranes on inflammatory markers: a randomized, single-blinded, controlled clinical trial. *Am J Kidney Dis* 2007;49:533-539.
- 18.** Paskalev DN. Georg Haas (1886–1971): The forgotten Hemodialysis Pioneer. *Dialysis & Transplantation* 2001;30:828-832.
- 19.** Scribner BH, Fergus EB, Boen ST, Thomas ED. Some therapeutic approaches to chronic renal insufficiency. *Annu Rev Med* 1965;16:285-300.
- 20.** Brescia MJ, Cimino JE, Appel K, Hurwich BJ. Chronic hemodialysis using venipuncture and a surgically created arteriovenous fistula. *N Engl J Med* 1966;275:1089-92.
- 21.** Boure T, Vanholder R. Which dialyser membrane to choose?. *Nephrol Dial Transplant* 2004; 19:293-296.
- 22.** Grooteman MP, Nubé MJ. Impact of the type of dialyser on the clinical outcome in chronic haemodialysis patients: does it really matter? *Nephrol Dial Transplant* 2004;19:2965-70.
- 23.** Dumler F. Reuse of hemodialyzers. *Semin Dial* 1994; 7:257-262.
- 24.** Daugirdas JT, Ing TS. First use reactions during hemodialysis. A definition of subtypes. *Kidney Int Suppl* 1988; 24:S37-S43.
- 25.** Hutter JC, Kuehnert MJ, Wallis RR, Lucas AD. Acute onset of decreased vision and hearing traced to hemodialysis treatment with aged dialyzers. *JAMA* 2000; 283:2128-2134.

- 26.** Schulman G, Fogo A, Gung A, Badr K, Hakim R. Complement activation retards resolution of acute ischemic renal failure in the rat. *Kidney Int* 1991; 40:1069-1074.
- 27.** Himmelfarb J, Zaoui P, Hakim RM. Modulation of granulocyte LAM-1 and MAC-1 during dialysis A prospective, randomized controlled trial. *Kidney Int* 1992; 41:388-395.
- 28.** Jorres A, Gahl GM, Dobis C, et al. Haemodialysis-membrane biocompatibility and mortality of patients with dialysis-dependent acute renal failure: a prospective randomised multicentre trial. International Multicentre Study Group. *Lancet* 1999; 354:1337-1341.
- 29.** Teehan GS, Liangos O, Lau J, Levey AS, Pereira BJ, Jaber BL. Dialysis membrane and modality in acute renal failure: understanding discordant meta-analyses. *Semin Dial* 2003; 16:356-360.
- 30.** Hakim RM, Wingard RL, Parker RA. Effect of the dialysis membrane in the treatment of patients with acute renal failure. *N Engl J Med* 1994; 331:1338-1342.
- 31.** Himmelfarb J, Tolkoff Rubin N, Chandran P, Parker RA, Wingard RL, Hakim R. A multicenter comparison of dialysis membranes in the treatment of acute renal failure requiring dialysis. *J Am Soc Nephrol* 1998; 9:257-266.
- 32.** Subramanian S, Venkataraman R, Kellum JA. Influence of dialysis membranes on outcomes in acute renal failure: A meta-analysis. *Kidney Int* 2002; 62:1819-1823.
- 33.** Bloembergen WE, Hakim RM, Stannard DC, et al. Relationship of dialysis membrane and cause-specific mortality. *Am J Kidney Dis* 1999; 33:1-10.
- 34.** Gutierrez A, Alvestrand A, Wahren J, Bergström J. Effect of in vivo contact between blood and dialysis membranes on protein catabolism in humans. *Kidney Int* 1990; 38:487-494.
- 35.** Parker TF 3rd, Wingard RL, Husni L, Ikizler TA, Parker RA, Hakim RM. Effect of membrane biocompatibility on nutritional parameters in chronic hemodialysis patients. *Kidney Int* 1996; 49:551-556.
- 36.** Grooteman MP, Nube MJ. Haemodialysis-related bioincompatibility: Fundamental aspects and clinical relevance. *Neth J Med* 1998; 52:169-178.
- 37.** Vanholder R, Ringoir S. Polymorphonuclear cell function and infection in dialysis. *Kidney Int Suppl* 1992; 38:S91--95.

- 38.** Degiannis D, Czarnecki M, Donati D, et al. Normal T-lymphocyte function in patients with end-stage renal disease hemodialyzed with high-flux polysulfone membranes. *Am J Nephrol* 1990; 10:276-282.
- 39.** Zaoui P, Hakim RM. Natural killer cell function in hemodialysis patients: Effect of the dialysis membrane. *Kidney Int* 1993; 43:1298-1305.
- 40.** Zaoui P, Green W, Hakim RM. Hemodialysis with cuprophane membrane modulates interleukin-2 receptor expression. *Kidney Int* 1991; 39:1020-1026.
- 41.** Kalantar-Zadeh K. Recent advances in understanding the malnutrition-inflammation-cachexia syndrome in chronic kidney disease patients: What is next?. *Semin Dial* 2005; 18:365-369.
- 42.** Schindler R, Boenisch O, Fischer C, Frei U. Effect of the hemodialysis membrane on the inflammatory reaction in vivo. *Clin Nephrol* 2000; 53:452-459.
- 43.** Bargman JM, Golper TA. The importance of residual renal function for patients on dialysis. *Nephrol Dial Transplant* 2005; 20:671-673.
- 44.** Caramelo C, Alcazar R, Gallar P, et al. Choice of dialysis membrane does not influence the outcome of residual renal function in haemodialysis patients. *Nephrol Dial Transplant* 1994; 9:675-677.
- 45.** Lang SM, Bergner A, Töpfer M, Schiffel H. Preservation of residual renal function in dialysis patients: Effects of dialysis-technique-related factors. *Perit Dial Int* 2001; 21:52-57.
- 46.** Hakim RM. Clinical implications of hemodialysis biocompatibility. *Kidney Int* 1993; 44:484-494.
- 47.** Hakim RM, Lowrie EG. The relative effect of leukopenia and dialysate composition on the dialysis-associated hypoxemia. *Proc Clin Dial Transplant Forum* 1980; 10:190-195.
- 48.** Cheung AK, Rocco MV, Yan G, et al. Serum beta-2 microglobulin levels predict mortality in dialysis patients: results of the HEMO study. *J Am Soc Nephrol*. 2006;17:546-555.
- 49.** Macleod AM, Campbell M, Cody JD, et al. Cellulose, modified cellulose and synthetic membranes in the haemodialysis of patients with end-stage renal disease. *Cochrane Database Syst Rev* 2005;(3):CD003234.
- 50.** Locatelli F, Martin-Malo A, Hannedouche T, et al. Effect of membrane permeability on survival of hemodialysis patients. *J Am Soc Nephrol* 2009;20:645-654.

51. Koda Y, Nishi S, Miyazaki S, et al. Switch from conventional to high-flux membrane reduces the risk of carpal tunnel syndrome and mortality of hemodialysis patients. *Kidney Int* 1997;52:1096-1101.
52. Locatelli F, Marcelli D, Conte F, et al. Cardiovascular disease in chronic renal failure: the challenge continues. *Registro Lombardo Dialisi e Trapianto. Nephrol Dial Transplant* 2000;15: 69-80.
53. Longenecker JC, Coresh J, Powe NR, et al. Traditional cardiovascular disease risk factors in dialysis patients compared with the general population: the CHOICE Study. *J Am Soc Nephrol* 2002;13:1918-1927.
54. Xue JL, Frazier ET, Herzog CA, Collins AJ. Association of heart disease with diabetes and hypertension in patients with ESRD. *Am J Kidney Dis* 2005;45:316-323.
55. Mallamaci F, Zoccali C, Tripepi G, et al. Hyperhomocysteinemia predicts cardiovascular outcomes in hemodialysis patients. *Kidney Int* 2002;61:609-614.
56. Nordberg J, Arnér ES. Reactive oxygen species, antioxidants, and the mammalian thioredoxin system. *Free Radic Biol Med* 2001;31:1287-1312.
57. Dormandy TL. An approach to free radicals. *Lancet* 1983;2:1010-1014.
58. Young IS, Woodside JV. Antioxidants in health and disease. *J Clin Pathol* 2001;54:176-186.
59. McCord JM. Human disease, free radicals, and the oxidant/antioxidant balance. *Clin Biochem* 1993;26:351-357.
60. Yeum KJ, Russell RM, Krinsky NI, Aldini G. Biomarkers of antioxidant capacity in the hydrophilic and lipophilic compartments of human plasma. *Arch Biochem Biophys* 2004;430:97-103.
61. Sorg O. Oxidative stress: a theoretical model or a biological reality? *C R Biol* 2004;327:649-662.
62. Rikans LE, Hornbrook KR. Lipid peroxidation, antioxidant protection and aging. *Biochim Biophys Acta* 1997;1362:116-127.
63. Serafini M, Del Rio D. Understanding the association between dietary antioxidants, redox status and disease: is the Total Antioxidant Capacity the right tool? *Redox Rep* 2004;9:145-152.
64. Freeman BA, Crapo JD. Biology of disease: free radicals and tissue injury. *Lab Invest* 1982;47:412-426.
65. Özkan A, Fışkın K. Serbest Oksijen Radikalleri, Karsinogenez ve Antioksidant Enzimler. *Türk Hematoloji Onkoloji Dergisi* 2004;14:52-60.

66. Gutteridge J M C. Lipid peroxidation and antioxidants as biomarkers of tissue damage. *Clin Chemistry* 1995;41:1819-1828.
67. Kurutaş Belge E, İnanç Güler F, Kılınç M. Serbest Radikaller. *Arşiv* 2004; 13:120-13.
68. Meram İ, Aktaran Ş. Serbest Radikallerin Biomoleküller Üzerine Etkileri. *Arşiv* 2002;11:299.
69. Draganov, D I, La Du BN. Pharmacogenetics of paraoxonases: a brief review. *Naunyn Schmiedeberg's Arch Pharmacol* 2004;369:78-88.
70. Reddy ST, Wadleigh DJ, Grijalva V, et al. Human paraoxonase-3 is an HDL-associated enzyme with biological activity similar to paraoxonase-1 protein but is not regulated by oxidized lipids. *Arterioscler Thromb Vasc Biol* 2001;21:542-547.
71. Ng CJ, Wadleigh DJ, Gangopadhyay A, et al. Paraoxonase-2 is a ubiquitously expressed protein with antioxidant properties and is capable of preventing cell-mediated oxidative modification of low density lipoprotein. *J Biol Chem* 2001;276:44444-44449.
72. Mackness B, Durrington PN, Mackness MI. Human serum paraoxonase. *Gen Pharmacol* 1998;31:329-336.
73. Costa LG, Li WF, Richter RJ, Shih DM, Lusic A, Furlong CE. The role of paraoxonase (PON1) in the detoxication of organophosphates and its human polymorphism. *Chem Biol Interact* 1999; 119-120:429-438.
74. Aviram M, Rosenblat M, Bisgaier CL, Newton RS, Primo-Parmo SL, La Du BN. Paraoxonase inhibits high-density lipoprotein oxidation and preserves its functions. A possible peroxidative role for paraoxonase. *J Clin Invest* 1998;101:1581-1590.
75. Rozenberg O, Shih DM, Aviram M. Human serum paraoxonase 1 decreases macrophage cholesterol biosynthesis: possible role for its phospholipase-A2-like activity and lysophosphatidylcholine formation. *Arterioscler Thromb Vasc Biol* 2003;23(3):461-467.
76. Teiber JF, Draganov DI, La Du BN. Lactonase and lactonizing activities of human serum paraoxonase (PON1) and rabbit serum PON3. *Biochem Pharmacol* 2003;66:887-96.
77. Gülcü F, Gürsu F. The standardization of paraoxonase and arylesterase Activity Measurements; *Turkish J Biochem* 2003; 28:45-49.
78. Mackness M, Durrington P, Mackness B. Paraoxonase 1 activity, concentration and genotype in cardiovascular disease. *Curr Opin Lipidol* 2004;15:399-404.

- 79.** Akhmedova SN, Yakimovsky AK, Schwartz EI. Paraoxonase 1 Met--Leu 54 polymorphism is associated with Parkinson's disease. *J Neurol Sci* 2001;184:179-182.
- 80.** Kondo I, Yamamoto M. Genetic polymorphism of paraoxonase 1 (PON1) and susceptibility to Parkinson's disease. *Brain Res* 1998;806:271-273.
- 81.** Schmidt H, Schmidt R, Niederkorn K, et al. Paraoxonase PON1 polymorphism leu-Met54 is associated with carotid atherosclerosis: results of the Austrian Stroke Prevention Study. *Stroke* 1998 ;29:2043-2048.
- 82.** Voetsch B, Benke KS, Damasceno BP, Siqueira LH, Loscalzo J. Paraoxonase 192 Gln-->Arg polymorphism: an independent risk factor for nonfatal arterial ischemic stroke among young adults. *Stroke* 2002;33:1459-1464.
- 83.** Imai Y, Morita H, Kurihara H, et al. Evidence for association between paraoxonase gene polymorphisms and atherosclerotic diseases. *Atherosclerosis* 2000;149:435-442.
- 84.** Garin MC, James RW, Dussoix P, et al. Paraoxonase polymorphism Met-Leu54 is associated with modified serum concentrations of the enzyme. A possible link between the paraoxonase gene and increased risk of cardiovascular disease in diabetes. *J Clin Invest* 1997;99:62-6.
- 85.** Mackness B, Mackness MI, Arrol S, Turkie W, Durrington PN. Effect of the human serum paraoxonase 55 and 192 genetic polymorphisms on the protection by high density lipoprotein against low density lipoprotein oxidative modification. *FEBS Lett* 1998;423:57-60.
- 86.** Agachan B, Yilmaz H, Ergen HA, Karaali ZE, Isbir T. Paraoxonase (PON1) 55 and 192 polymorphism and its effects to oxidant-antioxidant system in turkish patients with type 2 diabetes mellitus. *Cell Biochem Funct* 2007;25:419-422.
- 87.** Wheeler JG, Keavney BD, Watkins H, Collins R, Danesh J. Four paraoxonase gene polymorphisms in 11212 cases of coronary heart disease and 12786 controls: meta-analysis of 43 studies. *Lancet* 2004;363:689–695.
- 88.** Jayakumari N, Thejaseebai G. High prevalence of low serum paraoxonase-1 in subjects with coronary artery disease. *J Clin Biochem Nutr* 2009;45:278-284.
- 89.** Paragh G, Seres I, Balogh Z, et al. The serum paraoxonase activity in patients with chronic renal failure and hyperlipidemia. *Nephron* 1998;80:166-170.
- 90.** Sentí M, Tomás M, Fitó M, et al. Antioxidant paraoxonase 1 activity in the metabolic syndrome. *J Clin Endocrinol Metab* 2003;88:5422-5426.

- 91.** Isik A, Koca SS, Ustundag B, Celik H, Yildirim A. Paraoxonase and arylesterase levels in rheumatoid arthritis. *Clin Rheumatol* 2007;26:342-348.
- 92.** Azizi F, Raiszadeh F, Solati M, Etemadi A, Rahmani M, Arabi M. Serum paraoxonase 1 activity is decreased in thyroid dysfunction. *J Endocrinol Invest* 2003;26:703-709.
- 93.** Biasioli S, Schiavon R, Petrosino L, et al. Paraoxonase activity and paraoxonase 1 gene polymorphism in patients with uremia. *ASAIO J* 2003;49:295-299.
- 94.** Jarvik GP, Hatsukami TS, Carlson C, et al. Paraoxonase activity, but not haplotype utilizing the linkage disequilibrium structure, predicts vascular disease. *Arterioscler Thromb Vasc Biol* 2003;23:1465-1471.
- 95.** Mackness B, Davies G K, Turkie W, et al. Paraoxonase status in coronary heart disease: are activity and concentration more important than genotype? *Arterioscler. Thromb. Vasc. Biol* 2001;21:1451– 1457.
- 96.** Mackness B, Durrington P, McElduff P, et al. Low paraoxonase activity predicts coronary events in the Caerphilly Prospective Study. *Circulation* 2003;107:2775-2779.
- 97.** Erel O. A new automated colorimetric method for measuring total oxidant status. *Clin Biochem* 2005;38:1103–1111.
- 98.** Erel O. A novel automated method to measure total antioxidant response against potent free radical reactions. *Clin Biochem* 2004;37:112–119.
- 99.** Harma M, Harma M, Kocyigit A, Erel O. Increased DNA damage in patients with complete hydatidiform mole. *J. Mutation Research* 2005; 583: 49–54.
- 100.** Aslan M, Kosecik M, Horoz M, Selek S, Celik H, Erel O. Assessment of paraoxonase and arylesterase activities in patients with iron deficiency anemia. *Atherosclerosis* 2007;191:397-402.
- 101.** Furlong CE, Li WF, Brophy VH, Jarvik GP, Richter RJ, Shih DM, Lusis AL, Costa LG. The PON1 gene and detoxication. *Neurotoxicology* 2000; 21:581-587.
- 102.** Mackness MI, Arrol S, Durrington PN. Paraoxonase prevents accumulation of lipoperoxides in low-density lipoprotein. *FEBS Lett* 1991; 286: 152-154.
- 103.** Aslan M, Kosecik M, Horoz M, Selek S, Celik H, Erel O. Assessment of paraoxonase and arylesterase activities in patients with iron deficiency anemia. *Atherosclerosis* 2007;191:397-402.

- 104.** Handelman GJ, Walter MF, Adhikarla R et al. Elevated plasma F2-isoprostanes in patients on long-term hemodialysis. *Kidney Int* 2001; 59: 1960–1966.
- 105.** Oberg BP, McMenemy E, Lucas FL et al. Increased prevalence of oxidant stress and inflammation in patients with moderate to severe chronic kidney disease. *Kidney Int* 2004; 65: 1009–16.
- 106.** Descamps-Latscha B, Goldfarb B, Nguyen AT, et al. Establishing the relationship between complement activation and stimulation of phagocyte oxidative metabolism in hemodialyzed patients: a randomized prospective study. *Nephron* 1991, 59:279-285.
- 107.** Miyata T, Wada Y, Cai Z, et al. Implication of an increased oxidative stress in the formation of advanced glycation end products in patients with end-stage renal failure. *Kidney Int* 1997, 51:1170-1181.
- 108.** Vaziri ND. Oxidative stress in uremia: nature, mechanisms, and potential consequences. *Semin Nephrol* 2004;24:469-673.
- 109.** Harma M, Harma M, Erel O: Increased oxidative stress in patients with hydatidiform mole. *Swiss Med Wkly* 2003;133:563-566.
- 110.** Bolukbas C, Bolukbas FF, Horoz M, Aslan M, Celik H, Erel O. Increased oxidative stress associated with the severity of the liver disease in various forms of hepatitis B virus infection. *BMC Infect Dis* 2005;5:95.
- 111.** Nevin DN, Zambon A, Furlong CE, et al. Paraoxonase genotypes, lipoprotein lipase activity, and HDL. *Arterioscler Thromb Vasc Biol* 1996;16:1243–1249.
- 112.** Obata T, Ito T, Yonemura A, et al. R192Q paraoxonase gene variant is associated with a change in HDL-cholesterol level during dietary caloric restriction in nondiabetic healthy males. *J Atheroscler Thromb* 2003;10:57–62.
- 113.** Juretic D, Tadijanovic M, Rekić B, Simeon-Rudolf V, Reiner E, Baricic M. Serum paraoxonase activities in hemodialyzed uremic patients: cohort study. *Croat Med J* 2001;42:146–150.
- 114.** Aviram M, Rosenblat M, Billecke S, et al. Human serum paraoxonase (PON1) is inactivated by oxidized low density lipoprotein and preserved by antioxidants. *Free Radical Biol Med* 1999;26:892–904.
- 115.** Gugliucci A, Mehlhaff K, Kinugasa E, et al. Paraoxonase-1 concentrations in end-stage renal disease patients increase after hemodialysis: correlation with low molecular AGE adduct clearance. *Clin Chim Acta* 2007;377:213-220.

116. Ward RA, Ouseph R, McLeish KR. Effects of high-flux hemodialysis on oxidant stress. *Kidney Int* 2003;63:353-359.

SİMGELER VE KISALTMALAR DİZİNİ

KVH	: Kardiyovasküler hastalık
PON-1	: Paraoksonaz-1
HDL-kolesterol	: High density lipoprotein-cholesterol (yüksek yoğunluklu lipoprotein-kolesterol)
TOS	: Total oksidan seviye
TAS	: Total antioksidan seviye
OSİ	: Oksidatif stres indeksi
RRT	: Renal replasman tedavisi
SDBY	: Son dönem böbrek yetmezliği
LDL-kolesterol	: Low density lipoprotein-cholesterol (düşük yoğunluklu lipoprotein-kolesterol)
L	: Lösin
M	: Metionin
AU	: Arbitrary Unit
BUN	: Kan üre azotu
T. Kolesterol	: Total kolesterol

ŞEKİLLER VE RESİMLER DİZİNİ

Şekiller	Sayfa No.
Şekil 1 (Vücuttaki önemli serbest radikaller ve serbest radikal hasarı sonuçları)	20
Şekil 2 (PON1 geninin polimorfik bölgeleri)	26
Şekil 3 (“Düşük geçirgenlikli” membran ile hemodiyaliz sonrası elde edilen hasta grubuna ait paraoksonaz aktivitesi ile total oksidan seviye arasındaki ilişki)	35
Şekil 4 (“Düşük geçirgenlikli” membran ile hemodiyaliz sonrası elde edilen hasta grubuna ait paraoksonaz aktivitesi ile oksidatif stres indeksi arasındaki ilişki)	36
Şekil 5 (“Düşük geçirgenlikli” membran ile hemodiyaliz sonrası elde edilen hasta grubuna ait arilesteraz aktivitesi ile total antioksidan seviye arasındaki ilişki)	36
Şekil 6 (“Düşük geçirgenlikli” membran ile hemodiyaliz sonrası elde edilen hasta grubuna ait arilesteraz aktivitesi ile oksidatif stres indeksi arasındaki ilişki)	37
Şekil 7 (“Yüksek geçirgenlikli” membran ile hemodiyaliz sonrası elde edilen hasta grubuna ait paraoksonaz aktivitesi ile total oksidan seviye arasındaki ilişki)	39
Şekil 8 (“Yüksek geçirgenlikli” membran ile hemodiyaliz sonrası elde edilen hasta grubuna ait paraoksonaz aktivitesi ile oksidatif stres indeksi arasındaki ilişki)	40
Şekil 9 (“Yüksek geçirgenlikli” membran ile hemodiyaliz sonrası elde edilen hasta grubuna ait arilesteraz aktivitesi ile total oksidan seviye arasındaki ilişki)	40
Şekil 10. (“Yüksek geçirgenlikli” membran ile hemodiyaliz sonrası elde edilen hasta grubuna ait arilesteraz aktivitesi ile oksidatif stres indeksi arasındaki ilişki).	41

TABLolar DİZİNİ

Tablolar	Sayfa No.
Tablo 1 (Hemodiyaliz hastaları ve kontrol grubuna ait klinik karakteristikler)	33
Tablo 2 (“Düşük geçirgenlikli” membran ile hemodiyaliz sonrasındaki hasta grubuna ait laboratuvar değerleri ile kontrol grubuna ait laboratuvar değerleri)	34
Tablo 3 (“Yüksek geçirgenlikli” membran ile hemodiyaliz sonrasındaki hasta grubuna ait laboratuvar değerleri ile kontrol grubuna ait laboratuvar değerleri)	37
Tablo 4 (“Düşük” ve “yüksek” geçirgenlikli hemodiyaliz membranı ile yapılan hemodiyaliz sonrasında hemodiyaliz hastalarından elde edilen laboratuvar değerlerinin karşılaştırılması)	42