

**T.C.
FIRAT ÜNİVERSİTESİ
TIP FAKÜLTESİ
İÇ HASTALIKLARI ANABİLİM DALI**

**HEMODİYALİZ HASTALARINDA VASKÜLER ERİŞİM
TİPİNİN İNFLAMASYONA ETKİSİ**

**YANDAL UZMANLIK TEZİ
Uzm. Dr. İrem PEMBEGÜL YİĞİT**

**TEZ DANIŞMANI
Prof. Dr. Hüseyin ÇELİKER**

**ELAZIĞ
2011**

DEKANLIK ONAYI

Prof. Dr. İrfan ORHAN

DEKAN

Bu tez Uzmanlık Tezi standartlarına uygun bulunmuştur.

Prof. Dr. Emir DÖNDER

İç Hastalıkları Anabilim Dalı Başkanı

Tez tarafımızdan okunmuş, kapsam ve kalite yönünden Uzmanlık Tezi olarak kabul edilmiştir.

Prof. Dr. Hüseyin ÇELİKER

Danışman

Uzmanlık Sınavı Jüri Üyeleri

..... _____
..... _____
..... _____
..... _____
..... _____

TEŞEKKÜR

Nefroloji eğitimim süresince değerli yardım ve katkılarını unutamayacağım tez danışmanım ve Nefroloji Bilim Dalı Başkanı Prof. Dr. Hüseyin ÇELİKER'e, eğitimime büyük katkıları olan Prof. Dr. Ayhan DOĞUKAN'a, Doç. Dr. Bilge AYGEN'e ve değerli çalışma arakadağım Uzm. Dr. Ramazan ULU'ya teşekkürü bir borç bilirim.

Tezimin çalışma aşamasında emeği geçen Prof. Dr. Necip İLHAN ve Yrd. Doç. Dr. Bekir DURMUŞ'a teşekkür ederim.

Nefroloji servisi, periton diyalizi ve hemodiyaliz ünitesinde çalışan hemőire ve personellere teşekkür ederim.

Bu tez; Fırat Üniversitesi Bilimsel Araştırma Projeleri (FÜBAP) yönetim birimi başkanlığı tarafından 2118 no'lu proje ile desteklenmiştir.

ÖZET

Kronik inflamasyon, Kronik Böbrek Yetmezliği (KBY) hastalarında ve özellikle diyaliz tedavisi uygulananlarda yaygın bir durumdur. Son yıllarda hemodiyaliz hastalarında çeşitli nedenlerle (ileri yaş, yaşam süresinin uzaması, Diyabetes Mellitus varlığı gibi) vasküler erişim tipi olarak santral venöz kalıcı kateter (SVKK) kullanımı artmaktadır. Neutrophil gelatinase-associated lipocalin (NGAL) lipokalin ailesinin bir üyesi olup, nötrofil, böbrek, mide, kolon gibi birçok dokudan salgılanır.

Bu çalışmanın amacı, farklı vasküler erişim tipi ile hemodiyalize giren ve Evre 3-4 kronik böbrek yetmezliği olan hastalarda kronik böbrek yetmezliğinin varlığı ve diyalize giriş yollarının high sensitif-C Reaktif Protein (hs-CRP), İnterlökin-6 (IL-6), Tümör Nekrozis Faktör-Alfa (TNF- α) gibi inflamasyon belirteçleri ve NGAL ile ilişkilerini araştırmaktır.

Çalışmaya 18-70 yaşları arasında kliniğimizde takip edilen SVKK ile hemodiyalize giren 30 hasta (Grup I), Arterio-Venöz Fistül (AVF) ile hemodiyalize giren 30 hasta (Grup II), kronik böbrek yetmezliği olan ancak hemodiyalize girmeyen (Evre 3-4) 30 hasta (Grup III) ve hasta grubu ile yaş ve cinsiyet uyumlu 30 sağlıklı bireyden oluşan kontrol grubu (Grup IV) çalışmaya dahil edildi. Hastalardan hemogram ve biyokimyasal parametreler dışında Ferritin, IL-6, TNF- α , hs-CRP ve NGAL değerleri bakıldı.

SVKK ile hemodiyalize giren hastalarda IL-6, TNF- α , hs-CRP, NGAL ve Ferritin düzeyleri yüksek, albumin düzeyleri düşük bulundu. IL-6, Grup I ile Grup II ve Grup I ile Grup III karşılaştırıldığında fark saptanmadı ($p>0.05$). Aynı gruplarda hsCRP ve TNF- α karşılaştırıldığında anlamlı farklılık saptandı ($p<0.01$). Grup I'deki NGAL düzeyleri kontrol grubunun yaklaşık 5.8 katı idi.

Bu çalışma vasküler erişim tipi ile inflamasyon belirteçleri ve NGAL düzeylerinin karşılaştırıldığı ilk çalışmadır. NGAL, inflamasyon belirteçleri ile anlamlı korelasyon göstermektedir. Hemodiyaliz hastalarında SVKK varlığı ile inflamasyonu artmaktadır. Bundan dolayı vasküler erişim tipi olarak ilk tercih AVF olmalı, SVKK olmamalıdır.

Anahtar Kelimeler: Hemodiyaliz, santral venöz kalıcı kateter, inflamasyon, Neutrophil gelatinase-associated lipocalin

ABSTRACT

EFFECT OF VASCULAR ACCESS TYPES ON INFLAMMATION IN HEMODIALYSIS PATIENTS

Chronic inflammation is a common entity among chronic renal failure patients, especially in patients undergoing dialysis. In recent years various reasons such as advanced age, longer life time and diabetes mellitus, increased the use of central venous permanent catheters as vascular access. Neutrophil gelatinase-associated lipocalin (NGAL) is a member of lipocalin family and released from many tissues like neutrophil, stomach, kidney and colon.

In this study we aimed to investigate the relationship between the different vascular access types used in dialysis patients and with stage 3-4 chronic renal failure patients with inflammation markers such as high sensitive CRP (hs-CRP), Interleukin-6 (IL-6) and Tumor Necrosis Factor-Alpha (TNF- α).

Study population was consisted of total 120 patients in four different groups and age ranged between 18-70 years. Group I 30 patients undergoing dialysis with central venous permanent catheter, Group II 30 patients undergoing dialysis by arterio-venous fistula, Group III 30 patients having chronic renal failure (Stage 3-4) but not on routine dialysis and Group IV 30 healthy age and gender matched volunteers. Hemogram, biochemical assays and also levels of ferritin, IL-6, hs-CRP, TNF- α and NGAL were evaluated in all patients.

IL-6, TNF- α , hs-CRP, NGAL and ferritin levels were high and albumin was low in patients undergoing dialysis via central venous permanent catheter. When compared between groups I, II and III there was no significant difference in IL-6 levels ($p>0,05$), however hs-CRP and TNF- α differed significantly ($p<0,01$). NGAL levels measured in Group I was 5.8 times higher than the control group.

This is the first study investigating the relationship between vascular access way and inflammation markers and NGAL. NGAL was correlated with inflammation markers. The presence of central venous permanent catheter in hemodialysis patients is increasing the inflammation. Therefore, as the first choice of vascular access should be AVF, should not be central venous permanent catheters.

Key words: Hemodialysis, central venous permanent catheter, inflammation, Neutrophil gelatinase-associated lipocalin

İÇİNDEKİLER

TEŞEKKÜR	iii
ÖZET	iv
ABSTRACT	v
TABLO LİSTESİ	vii
ŞEKİL LİSTESİ	viii
KISALTMALAR	ix
1.GİRİŞ	1
1.1. Kronik Böbrek Yetmezliği	1
1.1.1. Tanı, Etiyoloji ve Patofizyolojisi	1
1.1.2.Kronik Böbrek Yetmezliği Kliniği	3
1.1.3. Kronik Böbrek Yetmezliğinde Tedavi	4
1.1.3.1. Hemodiyaliz	5
1.1.3.2. Periton Diyalizi	6
1.1.3.3. Renal Transplantasyon	6
1.1.4. Hemodiyaliz Tedavisi İçin Damara Ulaşım Yolları	7
1.1.4.1. Arteriovenöz Fistül	8
1.1.4.2. Arteriovenöz Greft	9
1.1.4.3. Santral Venöz Kalıcı Kateter	10
1.2. Kronik Böbrek Yetmezliği ve İnflamasyon	11
1.2.1. İnflamasyon Belirteçleri	12
1.2.1.1. Tümör Nekrozis Faktör-Alfa	12
1.2.1.2. İnterlökin-6	12
1.2.1.3 High Sensitive C-Reaktif Protein	13
1.2.2 NGAL (Neutrophil Gelatinase-Associated Lipocalin)	15
2. GEREÇ VE YÖNTEM	16
2.1. Çalışma Protokolü	16
2.2. İstatistiksel Analiz	17
3. BULGULAR	18
4. TARTIŞMA	24
KAYNAKLAR	31
ÖZGEÇMİŞ	40

TABLO LİSTESİ

Tablo 1. Kronik Böbrek Hastalığının Evreleri ve Klinik Yaklaşım	1
Tablo 2. Hemodiyaliz Hastalarının Etyolojik Nedenlere Göre Dağılımı	2
Tablo 3. Uygulanmaya Başladıkları Yıllara Göre Hemodiyaliz Amaçlı Kalıcı Damar Yolları	7
Tablo 4. Arterio-Venöz Fistül bölgeleri	9
Tablo 5. Son Dönem Böbrek Yetmezliği olanlarda olası inflamasyon nedenleri	12
Tablo 6. Çalışma gruplarının demografik özellikleri	18
Tablo 7. Hemodiyalize giren ve Kronik Böbrek Yetmezliği olan hastaların etyolojik nedenleri	19
Tablo 8. Çalışma gruplarının hematolojik ve biyokimyasal parametreleri	20
Tablo 9. NGAL ile ilişkisi olan parametreler	23

ŞEKİL LİSTESİ

Şekil 1. Çalışma gruplarında serum NGAL düzeyi	21
Şekil 2. Çalışma gruplarında hs-CRP düzeyi	22
Şekil 3. Çalışma gruplarında TNF-alfa düzeyi	22
Şekil 4. Çalışma gruplarında IL-6 düzeyi	23

KISALTMALAR

AVF	: Arterio-Venöz Fistül
AVG	: Arterio-Venöz Greft
GFH	: Glomerüler Filtrasyon Hızı
HD	: Hemodiyaliz
hs-CRP	: High Sensitif C Reaktif Protein
IL-6	: İnterlökin-6
INR	: International Normalized Ratio
KBY	: Kronik Böbrek Yetmezliği
KDIGO	: Kidney Disease Improving Global Outcome
MİA	: Malnütrisyon İnflamasyon Ateroskleroz
NGAL	: Neutrophil Gelatinase-Associated Lipocalin
NKF_KDOQI	: National Kidney Foundation-Kidney Disease Outcomes Quality Initiative
PD	: Periton Diyalizi
PTFE	: Politetrafloroetilen
RTx	: Renal Transplantasyon
SDBY	: Son Dönem Böbrek Yetmezliği
SDBY	: Son Dönem Böbrek Yetmezliği
SVKK	: Santral Venöz Kalıcı Kateter
TND	: Türk Nefroloji Derneği
TNF-α	: Tümör Nekrozis Faktör-Alfa
VKİ	: Vücut Kitle İndeksi

1.GİRİŞ

1.1. Kronik Böbrek Yetmezliği

1.1.1. Tanı, Etyoloji ve Patofizyolojisi

Kronik böbrek yetmezliği (KBY), çeşitli hastalıklara bağlı olarak gelişen kronik, ilerleyici ve geri dönüşümsüz nefron kaybı ile karakterize olan bir nefrolojik sendromdur. KBY’de böbreğin boşaltım ile ilgili fonksiyonlarının yanında hematolojik ve endokrin işlevlerinde de bozulma olur. Kronik Böbrek Yetmezliği (KBY), temelinde yatan böbrek hastalığının etyolojisi ne olursa olsun en az 3 ay süren objektif böbrek hasarı ve/veya glomerüler filtrasyon hızının (GFH) 60 ml/dk/1.73 m²’nin altına inmesi durumu olarak tanımlanmaktadır. KBY’nin tanımı ve evrelerine ilişkin kılavuz 2002 yılında Ulusal Böbrek Vakfı-Böbrek Hastalıkları Sonuçları Kalitesi Girişimi (National Kidney Foundation-Kidney Disease Outcomes Quality Initiative NKF-KDOQI) tarafından yayınlanmıştır (1). Daha sonra toplanan Böbrek Hastalıkları Küresel Sonuçlarını Düzeltme (Kidney Disease Improving Global Outcome KDIGO) Konferansında modifiye edilmiştir. KDOQI kılavuzlarına göre KBY’nin evreleri ve bu evrelerdeki klinik yaklaşım Tablo 1’de özetlenmiştir (2).

Tablo 1. Kronik Böbrek Yetmezliği Evreleri ve Klinik Yaklaşım

Evre	Tanım	GFH(ml/dk/1.73m ²)	Klinik Yaklaşım
I	Normal ve yüksek GFH ile birlikte böbrek hasarı	≥90	Tanı ve tedavi ilerlemenin yavaşlatılması Eşlik eden hastalıkların tedavisi
II	Hafif GFH azalması ile birlikte böbrek hasarı	60-89	İlerleme hızının tahmin edilmesi
III	Orta derecede GFH azalması	30-59	Komplikasyonların tanımlanması ve tedavi edilmesi
IV	Ağır derecede GFH azalması	15-29	Renal replasman tedavisi için hazırlık
V	Son dönem böbrek yetmezliği	<15 (veya diyaliz)	Renal replasman tedavisi

Ülkemizde kronik böbrek hastalığının prevalansını belirlemeye yönelik Türkiyedeki Kronik Böbrek Yetmezliği (Chronic Renal Disease in Turkey CREDIT) çalışması sonuçlarına göre 18 yaş üstü normal populasyonun % 5.2 sinde GFH değerinin 60 ml/dk altında olduğu görülmektedir. Erken evreleri de içeren KBY oranının yaklaşık % 12-13 olduğu tahmin edilmektedir (3).

KBY etyolojisinde çeşitli faktörler rol oynamakta ve bu nedenler ülkeden ülkeye, ırk ve cinsiyete göre farklılıklar göstermektedir. Türk Nefroloji Derneğinin (TND) 31 Aralık 2008 sonu itibari ile hemodiyaliz programında izlemde olan hastaların etyolojik nedenlere göre dağılımı Tablo 2’de gösterilmiştir. Bu rapora göre ülkemizde kronik böbrek yetmezliğinin ilk üç nedeni diabet, hipertansiyon ve glomerülonefrit olarak saptanmıştır (4).

Tablo 2. Hemodiyaliz Hastalarının Etiyolojik Nedenlere Göre Dağılımı

	n	%
Diabetes mellitus	10762	27.9
Tip 1 diabetes mellitus	1761	4.6
Tip 2 diabetes mellitus	9001	23.3
Hipertansiyon	10177	26.4
Glomerülonefrit	3343	8.7
Polikistik böbrek hastalıkları	1707	4.4
Pyelonefrit	1616	4.2
Amiloidoz	793	2.1
Renal vasküler hastalık	477	1.2
Diğer	3005	7.8
Etyoloji bilinmiyor	6210	16.1
Bilgi yok	514	1.3
Toplam	38604	100

Birçok sekonder faktör KBY hastalarında böbrek fonksiyonlarının progresif olarak azalmasına neden olur. Bu durum, birçok hastada uyaran faktör ortadan kalkmasına rağmen devam eden böbrek hasarını açıklar. Sistemik ve glomerüler hipertansiyon, proteinüri, hiperlipidemi, diyetle yüksek fosfor ve protein alınması, glomerül içi pıhtılaşma ve interstisyel nefrit durumları KBY ilerlemesine katkı yapan faktörlerdir (5). Böbrek hasarına ait kanıtlar yapısal veya fonksiyonel nitelikte olabilir; bu bulgular idrar, kan testleri, görüntüleme çalışmalarından ve böbrek biyopsisinden elde edilebilir. Böbrek hasarının en sık rastlanan ve kolayca saptanabilen göstergesi proteinürüdür.

Kronik böbrek yetmezliği progresyonu altta yatan nefropatiden bağımsız olarak glomerüllerdeki progresif skleroz ile ilişkilidir. İntraglomerüler ve ekstraglomerüler hücreler glomerülosklerozun başlatılması ve progresyonunda

birlikte rol alırlar. Glomerüloskleroz, endotelial, mezengial veya epitelyal hücrelerden herhangi birisinin hasarlanması ile başlayabilir. Son dönemde histolojik incelemede glomerüler skleroz, ekstraselüler matriks artışı, interstisyel fibrozis ve tübüler atrofi görülmesi primer hastalıktan bağımsız olarak ilerleyici böbrek hasarında ortak mekanizmaların rol oynadığını düşündürmektedir (6). Birçok hayvan modelinde progresif renal hasarda artmış intraglomerüler basınç gösterilmiştir ve indirekt çalışmalar insanlarda da benzer cevapların olduğunu gösterir. Renal hemodinamiklerdeki değişikliklere uzun dönemde en az 3 cevap oluşur:

1- Total GFH'nı sağlamak için nefron kaybına karşı kompensatuar mekanizma oluşması

2- Primer renal vazodilatasyon

3- Glomerüler hastalıklarda glomerüler kapiller duvarın küçük solütlere ve suya geçirgenliğine adaptasyon (7).

Renal kitlede azalma, geriye kalan nefronların fonksiyonlarında artma ve hipertrofiye sebep olur. Bu kompensatris hipertrofi, vazoaktif moleküller, sitokinler ve büyüme faktörleri ile oluşturulur. Bu durum başlangıçta adaptif olarak gelişen hiperfiltrasyon ile ilgilidir. Sonuçta, kısa süreli bu değişiklikler kalan nefron kitlesinde skleroza zemin hazırlayan maladaptif olayları başlatır (8).

Intraglomerüler hipertansiyon ve glomerüler hipertrofinin yanı sıra renal hasarlanmaya katkıda bulunan başka nedenler de vardır (9):

1- İnterstisyel kalsiyum fosfat birikimi ile birlikte fosfat retansiyonu

2- Artmış prostaglandin sentezi

3- Hiperlipidemi

4- Metabolik asidoz

5- Proteinüri

6- Tübülointerstisyel hastalıkları

7- Biriken üremik toksinler

1.1.2. Kronik Böbrek Yetmezliği Kliniği

Böbrek yetmezliği üremik durum denilen birçok bulgu ve semptom ile birlikte dir. Serum üre nitrojeni (BUN) ve plazma kreatinin seviyeleri ile semptom ve bulguların gelişimi arasında kayda değer bir korelasyon yoktur. Klinik tabloların oluşumuna hastalıkların ve kişilerin bireysel özellikleri yanında böbreklerin

hasarlanma varlığında geliştirdikleri uyum mekanizmaları da katkıda bulunur. Böbreğin ilk bozulan fonksiyonlarından birisi, idrarı konsantre etme yeteneğinin azalmasıdır. Hastaların ilk semptomları; halsizlik, noktüri, nefes darlığı, idrar miktarında azalma, hipertansiyon, el, ayak ve göz çevresinde ödemdir. Böbrek yetmezliğinin erken dönemlerinde belirtiler çok belirgin olmayabilir (10). İlerleyen dönemlerde KBY'nin etkilemediği sistem yok gibidir. Bunlar aşağıdaki gibi sıralanmıştır (11).

1- Nörolojik sistem: Depresif ve irritatif bulgular, şahsiyet değişiklikleri, fotofobi, kaşıntı, yanma, ayaklarda parestezi, baş ağrısı

2- Gastrointestinal: İştahsızlık, bulantı, kusma, multiple ülserler, glossit, stomatit

3- Kardiyovasküler ve pulmoner: Perikardit, kardiyomegali, plörit, hipertansiyon, aritmiler, damar kalsifikasyonları, ateroskleroz, üremik akciğer

4- Hematolojik: Anemi, kanama zamanında uzama, anormal trombosit agregasyonu, lenfopeni ve hafif trombositopeni

5- Dermatolojik: Solukluk, kaşıntı, deride kuruluk, döküntü, kutanöz ve subkutanöz kalsifikasyonlar

6- Kas-iskelet sistemi: Kas-iskelet ağrıları ve kuvvetsizlik, proksimal miyopati, kemik ağrıları ve kırıkları, aseptik femur başı nekrozu

7- Üreme sistemi: İmpotans, libidoda azalma, infertilite, jinekomasti, galaktore

8-İmmünolojik bozukluklar: Azalmış T hücre fonksiyonu, fagositoz ve kemotaksiste bozulma, lenfoid sistemde atrofi

9- Diğer: Hipotermi ve pirojenik reaksiyonlarda azalma

1.1.3. Kronik Böbrek Yetmezliğinde Tedavi

Kronik böbrek yetmezliği, altta yatan orjinal böbrek hastalığı ve sekonder faktörlere (sistemik hipertansiyon, intraglomerüler hipertansiyon, kalsiyum-fosfatın intrarenal depozisyonu, hiperlipidemi vs.) bağlı ilerleyici bir süreçtir. Primer hastalık kadar sekonder nedenlerin inhibisyonuna yönelik girişimler de kronik böbrek hastalığı progresyonunun önlenmesine katkıda bulunur. Böbrek yetmezliğinin tedavisindeki amaç atık maddeleri kandan uzaklaştırmak ve bozulmuş dengeleri yerine koymaktır. Renal replasman tedavileri üremik durumun ciddi

komplikeasyonlarını önlemek için yeterince erken başlanmalıdır. Diyalize mümkün olduğu kadar erken başlamanın hasta morbidite ve mortalitesini azalttığı, bunun sanıldığı gibi hasta maliyetlerini yükseltmediği tam tersine hastanede yatış süresini azaltarak maliyetleri düşürdüğü bildirilmiştir (12,13).

Diyalize başlamak için kesin endikasyonlar şunlardır (12,14):

- 1- Üremik serözit (perikardit veya plörit)
- 2- İleri dönem veya progresyon gösteren üremik ensefalopati (konvülsiyonlar, disorientasyon, konfüzyon, myoklonus)
- 3- Basit tedbirlerle tedavi edilemeyen akciğer ödemi ve sıvı yüklenmesi
- 4- Tedaviye iyi cevap vermeyen hipertansiyon
- 5- Üremiye bağlı kanama diyatezinden dolayı klinik kanama bulgularının olması
- 6- İnatçı istahsızlık, bulantı ve kusma
- 7- Akut psikoz
- 8- Malnütrisyon (serum albumini<4g/dL, düşük serum transferrin ve prealbumin seviyeleri, ödemsiz, mutad vücut ağırlığında % 5 veya daha fazla azalma olması)
- 9- Kontrol edilemeyen ciddi hiperkalemi
- 10- Alkali tedavi ile tedavi edilemeyen ciddi metabolik asidoz (pH<7.2)

Renal replasman tedavisi 3 şekilde olabilir. Bunlar;

- Hemodiyaliz (HD)
- Periton diyalizi (PD)
- Renal transplantasyondur (RTx)

1.1.3.1. Hemodiyaliz

Yarı geçirgen bir membran aracılığı ile hastanın kanı ve uygun diyaliz solüsyonu arasında sıvı-solüt değişimini temel alan bir tedavi şekli olarak tanımlanan diyalizle ilgili ilk çalışmalar ve görüşler 1854'ten önce ortaya atılmış ancak 1950'ye kadar pratik tedavi yöntemlerinden biri olamamıştır. HD'nin amacı hastadan alınan kanın diyalizöre aktarılmasıyla üremik toksinler ve sıvıdan temizlenip tekrar hastaya verilmesidir. Dünyada ve ülkemizde en yaygın kullanılan renal destek tedavisi hemodiyalizdir. Hastadan yeterli miktar ve sürede kanın alınarak, temizlendikten sonra geri hastaya verilmesine olanak sağlayan yollar 'vasküler erişim'olarak

adlandırılır. Vasküler erişimin önemini belirtmek için ‘yaşam yolu’, ‘hemodiyaliz olmazsa olmazı’ ve ‘aşıl tendonu’ gibi benzetmeler de yapılmaktadır. Sıvı ve solüt değişiminin difüzyon ve ultrafiltrasyon olmak üzere iki temel prensibi vardır. Difüzyon membranın iki tarafındaki konsantrasyon farkı nedeni ile solütün konsantrasyonu yüksek olan kompartmandan konsantrasyonu düşük olan kompartmana göç etmesidir. Ultrafiltrasyon ise uygulanan basınç nedeni ile membranın bir tarafından diğer tarafına sıvı geçişi olmasıdır. Sıvı geçişi solüt geçişine eşlik eder. Diyaliz için gerekli ana komponentler ekstrakorporeal kan dolaşımı, diyalizör, diyaliz makinesi ve su arıtma sistemidir. Hemodiyaliz, diyaliz ünitelerinde eğitimli sağlık ekibince uygulanır. Hastanın kalan böbrek fonksiyonlarına ve diyetle aldığı protein miktarına bağlı olarak haftada 2-3 kez 4-6 saat süreyle uygulanır (15).

1.1.3.2. Periton Diyalizi

Normal böbreğin bazı işlevlerinin taklit edildiği bir tedavi yöntemidir. Bu sistemde periton boşluğu, periton zarı ve diyalizatlar kullanılır. Periton, karın boşluğunda bulunan organların etrafındaki zardır. Periton zarının insanlardaki yüzey alanı 2 m²'dir. PD karın boşluğuna ince, yumuşak silikondan yapılmış kalıcı bir kateter yerleştirilerek uygulanır. PD; akut (geçici) ve kronik (kalıcı) olarak uygulanabilir. Akut olanda 72 saat süreyle diyaliz uygulanıp kateter çıkarılır. Kronik PD yaşam boyunca devam eder. PD; sürekli ayaktan periton diyalizi, sürekli döngüsel peritoneal diyaliz veya geceleri aralıklı peritoneal diyaliz biçiminde olabilir (16).

1.1.3.3. Renal Transplantasyon

KBY'de HD ve PD'ye alternatif olabilecek seçkin bir tedavi yöntemidir. Transplantasyon yapılan hastaların yaşam süresi diyaliz tedavisinde kalanlara göre daha uzundur. Transplantasyon sadece geri dönüşümsüz böbrek yetersizliğinde yapılmalıdır. Vericiler kadavra ya da gönüllü canlılar olabilir. Kadavra böbreği beklemek zorunda olan hastalar için 3-4 yıllık bir diyaliz süreci gerekmektedir. Canlı gönüllü vericiler fizik muayenede normal olmalı ve aynı major AB0 kan grubu ile uygun HLA doku tiplerine sahip olmalıdırlar. Gerek canlı vericiden gerekse kadavradan yapılan transplantasyonlarda diyalizde olduğu gibi böbrek fonksiyonlarının bir kısmı değil tamamı yerine getirilebilir. Hem tüm böbrek

fonksiyonları yerine getirildiğinden hem de hastalar için diyaliz işlemlerinin oluşturduğu fiziksel ve psikolojik zorluklar ortadan kalktığından yaşam kalitesi daha iyidir. Canlı vericiden yapılan transplantasyonla 5 yıllık hasta yaşamı % 90-95 civarındadır (17).

1.1.4. Hemodiyaliz Tedavisi İçin Damara Ulaşım Yolları

Hastalarda yeterli bir HD tedavisinin sağlanabilmesinin ilk koşulu; yeterli miktarda kanın diyaliz işlemine olanak veren uygun bir damar yolunun bulunmasıdır. Damar yolunun HD hastaları için önemini belirtmek amacı ile “yaşam yolu”, “hemodiyalizin olmazsa olmazı” ve “aşıl tendonu” gibi benzetmeler yapılmaktadır (18).

Günümüzde kullanılan HD amaçlı damar yolları uygulanmaya başladıkları yıllara göre Tablo 3’de belirtilmiştir (19).

Tablo 3. Uygulanmaya Başladıkları Yıllara Göre Hemodiyaliz Amaçlı Kalıcı Damar Yolları

“Cimino-Brescia” arteriovenöz fistül	1966
Santral venöz kateter	1969
Arteriovenöz greft	1976
Tünelli-keçeli kateter	1988
Ciltaltı portlu kateter	2000

Türk Nefroloji Derneğinin 2008 yılı sonu verilerine göre ülkemizde HD tedavisi uygulanan hastaların % 85.4’ünde Arteriovenöz fistül (AVF) , % 7.7’sinde kalıcı kateter, % 4.0’ünde geçici kateter, % 2.9’unda Arteriovenöz greft (AVG) mevcuttur (4). Kadın cinsiyet, ileri yaş, vücut kitle indeksinin yüksek olması, diabetes mellitus ve periferik damar hastalığı olanlarda AVF oranının daha düşük olduğu bulunmuştur (19).

Arteriovenöz fistül; açık kalma süresi, enfeksiyon sıklığı, hastaneye yatış, toplam mortalite oranı ve maliyet yönünden AVG ve kalıcı katetere göre üstündür. AVF’ün bir yıl sonunda açık kalma olasılığı % 68-83 iken, AVG’in bir yıl sonunda açık kalma olasılığı % 49’dur (20,21). ABD’de 1998-2000 yılları arasında HD’ye giriş yoluna göre enfeksiyon görülme sıklığını belirlemeye yönelik yapılan çalışmada toplam enfeksiyon gelişme oranı 1000 diyaliz seansı için AVF’de: 0.9, AVG’de: 2.0, kalıcı kateter için 12.2 olarak saptanmıştır (22). Hemodiyalize giriş yolu trombozu,

enfeksiyonu gibi vasküler yol sorunu gelişme oranı AVF'de 0.52 vaka/yıl, AVG'de 1.37 vaka/yıl, kalıcı kateterde 1.44 vaka/yıl olarak saptanmıştır (23). SDBY hastasında vasküler yol olarak kateter kullanıldığında AVF'ye göre albumin ve hemoglobin düzeyinde anlamlı düşüklük, eritropoetin kullanımında anlamlı artış, tüm nedenlere bağlı ölüm oranında da % 40-70 yükseklik saptanmıştır (24,25). ABD'de 2003 yılında yapılan bir çalışmada AVF yolu ile HD tedavisi uygulanan hasta oranını % 35'den 2005 yılı hedefi olan % 66'ya yükseltilmesi durumunda 840 milyon dolar tasarruf edileceği hesaplanmıştır (26).

KDOQI kılavuzları HD hastasında GFH 25ml/dak/m²'nin altına düştüğünde, kreatinin seviyesi 4mg/dl'yi geçtiğinde ya da bir yıl içerisinde HD tedavisi planlanıyorsa vasküler yolun hazırlanmasını, ilk tercih olarak AVF'yi, eğer hastaya fistül yapılmıyorsa AVG yapılmasını hemodiyaliz kateterinden ise mümkün olduğunca sakınılmasını önermektedir (27).

1.1.4.1. Arteriovenöz Fistül

AVF; uygun bir arter ile ven arasında yapılan anastomozdur. AVF açılmadan önce iyi bir öykü alınmalı, vasküler muayene yapılmalı ve mümkünse üst ekstremitte doppler USG yapılmalıdır. Hastalar venlerin korunması, fistül açılması ve fistülün olgunlaşması konusunda eğitilmelidir. Böbrek hastalarında geçici kateterizasyon için subklavian ven kateterinden kaçınılmalıdır. Subklavian ven kateterizasyonu santral ven stenozu ile ilişkilidir. Subklavian ven stenozu aynı kolda fistül açılımına engel olmaktadır. Santral uzun süreli kateterizasyon aynı zamanda üst ekstremitte trombozu ile ilişkili bulunmuştur. Üst ekstremitte venöz tromboz insidansı % 11 ve % 85 saptanmıştır. Bu da üst ekstremitte fistül kaybına yol açmaktadır (28).

En ideal olanı hastaların hemodiyaliz başlangıcında fonksiyonel kalıcı giriş yoluna sahip olmalarıdır. Giriş yolunun özelliği sadece yeterince kanı diyaliz için dağıtmakla kalmamalı aynı zamanda rahat kanüle edilebilmelidir. Genelde giriş yolu kan akımı yaklaşık olarak 600 ml/dk, derinliği cilt yüzeyinden 0.6 cm'den daha altta olmalı, en küçük çapı 0.6 cm olmalı, kanülasyon için iyi lokalize edilmeli, tekrarlayan kanülasyon için iyi palpe edilmelidir. Olgunlaşması yaklaşık 6-8 hafta sürmektedir. Fistülün hem büyüklüğü hem de anatomik kalitesi, venöz arteryel komponentlerin matürasyonunu etkiler. Hasta HD'e girmeden önce fistül açılırsa fistülün

olgunlaşması için zaman olur, gerekirse başka giriş yolları denenebilir, böylece HD başladığında geçici giriş yollarından da kaçınılır.

En sık kullanılan el bileği seviyesinde radial arter ile sefalik ven arasında yapılan radiosefalik arteriovenöz fistüldür. İlk kez 1966 yılında Brescia ve ark. (29) tarafından tanımlanmıştır. Ön kol damarları radiosefalik AVF için yeterli bulunmayan olgularda antekübital bölgede brakial arter ile sefalik ven arasında yapılan brakiosefalik AVF ya da brakial arter ile bazilik ven arasında yapılan brakiobazilik AVF önerilmektedir. Brakiosefalik fistül brakiobazal fistüle göre daha yüksek olgunlaşma oranı görülmesi bakımından üstünken, uzun dönemde tromboz riski daha yüksektir. AVF bölgeleri Tablo 4.'de belirtilmiştir.

Tablo 4. Arterio-Venöz Fistül bölgeleri

Üst ekstremité:	Radyo-sefalik
	Ulna-bazilik
	Brakio-sefalik
	Brakio-bazilik(ters akımlı)
	Sefan venin loop tarzında interpozisyonu
Alt ekstremité:	Safeno-femoral(loop)
	Safeno-popliteal(düz)

Hemodiyaliz tedavisinin ilk şartı fonksiyon gören bir damar yolu olmasıdır. Yeterli kan akımı sağlanamayan bir AVF diyaliz tedavisinin süresini uzatacağı gibi morbidite ve mortaliteyi de artıracaktır (30). AVF de görülen en sık komplikasyon fistül trombozudur. AVF'de tromboz gelişmeden önce darlık saptanır ve uygun şekilde tedavi edilirse tromboz gelişme riskinde, hastanede kalış süresi ile kateter kullanımında azalma saptanmıştır. Hastada fonksiyonel olarak anlamlı darlık saptanırsa venografi ya da fistülografi yapılmalı % 50'nin üzerinde darlık varsa uygun cerrahi girişim yapılmalıdır (31).

1.1.4.2. Arteriovenöz Greft

Genellikle birkaç defa fistül açılmış ve başarılı olmamış ya da zaman içinde durmuş olan hastalarda AV fistül için uygun bir ven bulunmayabilir ve sentetik/biyolojik greftler kullanılabilir. Kronik böbrek yetmezliği olan hastaların yaşam sürelerinin uzaması ve obesitenin artması ile daha güç damar yolu problemleri ile karşılaşmakta ve greftlere olan ihtiyaç artmaktadır. AVF olgunlaşması için

yeterli zaman olmadığı durumlarda da AVG kullanılabilir. Günümüzde enfeksiyon ve tromboz riski daha az, açıklık oranı daha fazla doku reaktivitesi daha az olması nedeni ile en çok tercih edilen materyal politetrafloroetilen (PTFE) dir. PTFE üst ve alt ekstremitede kullanılabilir. Üst ekstremitede önkol ya da üst kolda, düz ya da loop tarzında, uygun arter ve ven arasına yerleştirilir. Önkolda radial arter ya da ulnar arter ile antekübital fossada uygun bir ven arasına düz bir köprü grefti konabileceği gibi yine önkolda antekübital fossada brakial arter ya da bifürkasyon sonrası proksimal radyal arter ile yandaş bir ven arasına loop tarzı bir greft konabilir. Üst kolda ise dirsek düzeyinde brakial arter ile aksiler ven arasına düz bir köprü grefti ya da aksilla seviyesinde aksiler ven ve arter arasına loop tarzı bir greft de yerleştirilebilir. Genellikle tercih edilen greft boyu loop için 45 cm, düz için 25–30 cm ve greft çapı 6 mm'dir. Loop tarzı konan greftlerde greftin kıvrımını yaptığı yerde bir yüzük bulunması, greftin bu noktada keskin bir açı yaparak tromboza yol açmasını önler. Üst ekstremitede uygun damarları bulunmayan hastalarda alt ekstremitede PTFE greftleri kullanılabilir. Kasık bölgesinde süperfisyal femoral arter ile safen ven arasında loop tarzı ya da popliteal arter ile femoral ven arasına konacak bir köprü grefti en sık uygulanan konfigürasyonlardır. Ancak alt ekstremitede kullanılan PTFE greftlerde enfeksiyon insidansı oldukça yüksektir. Özellikle sık olarak periferik arteriyel yetmezliği olan yaşlı ve diyabetik hastalarda alt ekstremitede greft uygulanması kötü bir seçim olacaktır. Femoral üçgen sepsisi olan hastalarda yüksek bir amputasyon ve mortalite oranı ortaya çıkar. AVG'lerde tromboz, enfeksiyon, yırtılma, yalancı anevrizma, resirkülasyon görülebilmektedir (32).

1.1.4.3. Santral Venöz Kalıcı Kateter

Santral venöz kalıcı kateterler (SVKK), çift lümenli ve tünelli, semirijit kateterlerdir. Poliüretan, polietilen veya PTFE'den olabilir. Kateterler internal juguler, subklavian ya da femoral vene takılabilir. Sağ internal juguler vene kateter yerleştirilmesi, sola göre daha az enfeksiyon ve tromboz oranları ile birlikte dir. Sol internal juguler venede kan akım oranları daha kötüdür. Femoral kateterler de diğer yerlerle karşılaştırıldığında enfeksiyon oranları yüksek olup ipsilateral derin ven trombozu oranı % 25'tir.

Ülkemizde 2008 yılında hemodiyalize başlayan hastaların % 7.7'sinde kalıcı kateter, kalıcı damar yolu olarak tercih edilmiştir. ABD'de bu oran % 27'dir (33).

Son yıllarda bu artışın birkaç sebebi olabilir (50); KBY'li hastaların nefroloğa geç refere edilmesi, nefroloğa refere edilenlerde bile damar yolu yerleştirilmesinin geciktirilmesi, özellikle yaşlı ve obez hastalarda damar yolu yerleştirilmesinin zor olması ve zamanlamanın tam tayin edilememesi, AVF ve AVG maturasyonunun geç olması, AVF ve AVG maturasyon oluşmadan acil diyaliz ihtiyacının olması gibi nedenlerle kalıcı kateter kullanımı son yıllarda artmıştır (34).

Kalıcı kateter kullanmanın avantajları; yerleştirilmesi için seçeneğin çok olması, uygulama kolaylığı, maturasyon gerektirmemesi, kolay yerleştirilmesi ve ucuz olması, hastalarda acil diyaliz ihtiyacı olduğunda kullanılabilmesi, trombotik komplikasyonlarını düzeltmesinin kolay olmasıdır. Kalıcı kateterler, sağ atrium yerleşimli olup, internal lümen çapları daha geniş olduğundan, akut kateterlere oranla daha yüksek kan akımına sahiptir. Ayrıca silastik- silikon yapılarından dolayı daha az trombojeniktirler. Dezavantajları ise; tromboz ve enfeksiyon nedeniyle yüksek morbidite ve mortalite oranları, eksternal yerleştirilmeden dolayı kozmetik dezavantajları, diğer damar yolu tiplerine göre ömrünün kısa olması, düşük kan akım hızı, yerleştirilmesi sırasında hemotoraks, pnömotoraks, hava embolisi, atrial ve ventriküler disritmiler görülebilesidir. Kalıcı kateter uygulanan hastalara genel popülasyondaki kontrendikasyonlara dikkat edilerek profilaktik warfarin veya klopidogrel verilmesi son yıllarda giderek yaygınlaşmaktadır. Kalıcı kateter kullanımında profilaktik antikoagülanlar INR=2–2.5 olacak şekilde verilir. Kalıcı kateterde arka arkaya üç diyalizde kan akım hızı 450 ml/dk altında kalırsa kateterin tıkanma olasılığı çok yüksektir, trombolitik tedavi lokal veya sistemik olarak denenmelidir (35).

1.2. Kronik Böbrek Yetmezliği ve İnflamasyon

Üreminin kendisi ve diyaliz yapılırken kanın ekstrakorporal dolaşımında diyalizata ve diyaliz membranına maruz bırakılması proinflamatuvar sitokinleri stimüle edebilir ve inflamatuvar bir ortam oluşmasına sebep olabilir. İnflamasyon, artmış CRP, fibrinojen ve azalmış albumin ile karakterizedir (36). Kronik inflamasyon, KBY hastalarında ve özellikle diyaliz tedavisi uygulananlarda yaygın bir durumdur. Son Dönem Böbrek Yetmezliği (SDBY) olan ve HD hastalarında, dolaşımdaki nötrofillerde oksidatif metabolizmanın arttığı gösterilmiştir. Diyaliz sırasında, diyalizerlerin alternatif yol ile kompleman aktivasyonuna yol açtığı,

muhtemelen IgG ve kompleman komponentlerin diyaliz membranına bağlanarak, granüositler için biyoaktif bir yüzey oluşturduğu ve membranla temas eden nötrofillerde degranülasyonun ve aktivasyonun indüklendiği bildirilmektedir (37). Bu hastalarda kronik inflamatuvar süreç mortalite ve morbiditenin en önemli nedenleri olup inflamasyonu başlatan ve devam ettiren pek çok neden vardır (38). Bu nedenler Tablo 5’de gösterilmiştir.

Tablo 5. Son Dönem Böbrek Yetmezliği olanlarda olası inflamasyon nedenleri

Böbrek Yetmezliğine Bağlı Nedenler	Hemodiyalizle İlişkili Nedenler
1. Sitokinlerin azalmış renal klirensleri	1. Graft ya da fistül enfeksiyonları
2. AGE’s (advanced glycation end products) birikimi	2. Biyo-uyumsuz diyalizat ve membran kullanımı
3. Kronik kalp yetmezliği (hipervolemi)	3. Kontamine diyalizat kaynaklı endotoksin maruziyeti
4. Aterosklerozis	
5. Değişik inflamatuvar hastalıklar	
6. Tanımlanamayan persistan faktörlerin varlığı	
7. Oksidatif stres	
8. Azalmış antioksidan düzeyi (Vitamin C,E, selenyum, glutatyon)	

1.2.1. İnflamasyon Belirteçleri

Üremik hastalarda inflamasyonun gelişmesine ve prognozuna katkıda bulunan önemli inflamatuvar mediatörler vardır. Bunlardan bazıları Tümör Nekrozis Faktör-Alfa (TNF- α), İnterlökin-6 (IL-6) ve high sensitive-C Reaktif Protein (hs-CRP)’dir.

1.2.1.1. Tümör Nekrozis Faktör-Alfa

TNF- α , aktif makrofajlar, lenfositler, fibroblastlar ve endotel hücreleri tarafından sentez edilen 17 kDa ağırlığında bir homotrimerdir. Vasküler trombüs gelişimine, tümör nekrozuna, inflamasyona, karaciğerden akut faz reaktanların sentezine, kaşeksiye ve ateşe sebep olur (39).

1.2.1.2. İnterlökin-6

IL-6, 21-30 kDa ağırlığında tek bir protein zincirinden oluşan, 212 aminoasitli O ve N- glikolizasyon ve fosforilasyon bölgeleri içeren bir polipeptiddir. İlk olarak proaktivasyon halindeki normal insan lenfositleri ve Ebstein Barr

virüsünce transformasyona uğratılmış B lenfositler tarafından immunglobulin salgılatan bir faktör olarak tanımlanmıştır. Çok yönlü işleve sahip bir sitokin olarak hematopoezi, akut faz reaktanlarını, immun yanıtı düzenler ve konağın savunma mekanizmasında merkezi bir rol oynar. IL-6, 7p21 yerleşimli IL-6 geni tarafından eksprese edilen proinflamatuvar bir sitokindir. İnflamasyon, vücut savunması, doku onarımı, glukoz ve yağ metabolizmasında yer alır. Bakteriyel toksinler ve bakteri orijinli metalloproteinazlar IL-6'nın aktive olmuş nötrofil ve monositlerden salınımını uyarırlar. IL-6, konak savunmasında pek çok fonksiyona aracılık eder. T lenfositleri aktive ederken, B lenfositleri için de bir farklılaşma faktörü olarak rol oynar. Kazanılmış immünyetede B hücrelerinden antikor üretimini uyarır. IL-6 akut faz cevabı için merkezi bir uyarandır, hepatositlerde akut faz cevabın artmasında rol oynar. Bu etkisini CRP, haptoglobin, fibrinojen ve proteaz inhibitörleri gibi akut faz proteinlerinin üretimini arttırarak gerçekleştirir. IL-6, CRP'nin karaciğerde üretiminde primer belirleyicidir. IL-6 endotel hücrelerinde IL-1 ve TNF- α 'ın sekresyonunu arttırırken, IL-1 ve TNF- α ise IL-6 sekresyonunu arttırmaktadır. Bu mekanizmalardan dolayı IL-6 hem doğal hem de adaptif immünyetede yer alan önemli bir mediyatördür (40-42).

1.2.1.3 High Sensitive C-Reaktif Protein

hs-CRP, klasik CRP'den farklı bir analiz izlenimi yaratmasına rağmen gerçekte farklı değildir. Yani normalin üzerinde ancak standart CRP testlerinin duyarlılığından düşük düzeydeki inflamasyonu saptayabilmek için yeni CRP testleri geliştirilmiştir. Serum örneğindeki CRP'yi 0.2 mg/L kadar duyarlılıkla ölçebilen bu testlere hs-CRP testleri denilmektedir (43). CRP karaciğerden sentezlenen bir akut faz reaktanı olup, akut ve kronik inflamasyonun çok duyarlı bir göstergesidir. CRP, 120 kDa ağırlığında, non-kovalent bağlı, beş özdeş polipeptid alt birimden meydana gelen, yarı ömrü 19 saat olan pentraksin ailesinden, bir prototip akut faz proteindir. Akut faz yanıtında hızlıca yükselmesi, 24-48 saat içinde binlerce kat artabilmesi, hızlıca eski seviyelerine inmesi, diüurnal varyasyon göstermemesi, yaş ve cinsiyet farkı göstermemesi, diyetten etkilenmemesi CRP'nin çarpıcı biyolojik özelliklerindedir. İnflamatuvar yanıtta artacak olan ilk akut faz reaktanlarındandır. Karaciğerde interlökin-6 (IL-6)'nın kontrolü altında sentezlenir. İnflamasyon, infeksiyon, malignansi ve otoimmün hastalıklar gibi birçok durum serum CRP

düzeylerinde artışa yol açar. Akut inflamasyonu olan hastalarda CRP düzeyi 1000 katına kadar artabilir (44).

IL-6 ve TNF- α gibi proinflamatuvar sitokinler indirgenmiş LDL kolesterol partiküllerine enzimatik olarak bağlanır, intima-media arasında birikir, kompleman sistemini aktive ederek ateroskleroza neden olur (36). Oberg ve ark. (45) Evre 3-5 KBY olan hastalarda birçok inflamasyon ve oksidatif stres belirteçlerinin sağlıklı hastalara göre yüksek olduğunu göstermişlerdir. Üremik hastalarda yükselmiş olan inflamasyon göstergelerinin (özellikle IL-6 ve CRP) gelişecek olan kardiyovasküler mortalite ve morbidite için bağımsız ve güçlü bir prediktör olduğu birçok çalışmada gösterilmiştir (46-48). CRP ve TNF- α SDBY'li hastalarda sağlıklı toplumdan belirgin yüksek olduğu; hemodiyaliz hastalarında da prediyaliz KBY hastalarından daha yüksek olduğu saptanmıştır (49).

KBY hastalarında persistan inflamatuvar cevabın malnütrisyon ve aterosklerotik kardiyovasküler hastalığa aracılık edebileceği ileri sürülmüş ve bu tablo malnutrisyon-inflamasyon-ateroskleroz (MIA) sendromu olarak adlandırılmıştır (50). MIA sendromunun patogeneğinde proinflamatuvar sitokinler sorumludur. Bu durumda genel popülasyonda kardiyovasküler olay riskini azaltan ya da sağkalım artışını öngören kilo azalması, düşük serum kolesterolü gibi belirleyiciler hemodiyaliz hastalarında kardiyovasküler morbidite ve mortalitedeki artış için paradoksal şekilde güçlü risk faktörleri haline gelmektedir (51-52). Diyaliz hastalarında kardiyovasküler nedenlere bağlı mortalite genel popülasyona göre 30 kat daha fazladır. Yaş, cinsiyet ve diyabetes mellitus varlığına göre düzeltme yapıldığında bile 10-20 kat artmış risk söz konusudur (53).

Genel popülasyon için risk oluşturan ileri yaş, sigara içimi ve hipertansiyonun yanı sıra bu özel hasta grubunda spesifik başka faktörler de kardiyovasküler riski arttırmaktadır. Geleneksel olmayan risk faktörleri olarak tanımlanan bu risk faktörleri arasında şunlar sıralanabilir; vasküler kalsifikasyon, hipervolemi, inflamasyon, artmış kalsiyum fosfor çarpımı, yüksek parathormon düzeyleri, hiperhomosisteinemi, lipid metabolizma bozuklukları, artmış oksidatif stres, artmış serbest radikaller ve düşük antioksidan düzeyleridir (54-56).

1.2.2 NGAL (Neutrophil Gelatinase-Associated Lipocalin)

Neutrophil gelatinase-associated lipocalin (NGAL) 25 kiloDalton (kDa) ağırlığında 178 aminoasitten oluşan lipokalın ailesinin üyesi bir proteindir. NGAL'ın nötrofiller ve uterus, prostat, tükrük bezleri, akciğer, trakea, mide, kolon ve böbrek gibi insan dokularından salgılandığı kanıtlanmıştır (57). Mishra ve ark. önce deneysel sonra klinik araştırmalarda NGAL'in akut böbrek yetmezliği için erken bir belirteç olduğunu ve böbrek iskemik hasarı sonrası böbrek rejenerasyonu ve onarımında önemli bir rolü olduğunu göstermiştir (58-60). Son zamanlardaki çalışmalar ise Henle kulpu ve toplayıcı kanalların böbrekte NGAL sentezi için daha önemli yerler olduğunu saptamıştır (61). Bolignano ve ark. (62) diabetik hastalarda NGAL'in nefropati için erken belirteç olduğunu belirtmişlerdir. Otozomal dominant polikistik böbrek hastalığı olanlarda yapılan bir çalışmada idrar NGAL düzeylerinin serum kreatini, rezidü böbrek fonksiyonu ve kist büyüklüğü ile iyi korele olduğu saptanmıştır (63). Daha sonra yapılan bir çalışmada ise PKD1 mutant farelerde NGAL uygulanmasının kist gelişimini baskıladığı gösterilmiştir (64). NGAL nötrofillerdeki spesifik granüllerde depolanır ve uygun aktivasyonda akut faz reaktanı gibi serbest bırakılır. NGAL sideroforlara bağlandığından dolayı, demir kullanımını için siderofora bağımlı olan bakterilerin artmasını önler. Böylece demirin bloke olması ile bakteriyel ve mikobakteriyel enfeksiyonlara karşı savunmada önemli bir rol alması olası olabilir (65). Daha önce yapılan çalışmalarda inflamasyon veya neoplazi varlığında kolonik hücrelerden NGAL salınımının arttığı gösterilmiştir (66,67).

Bu çalışmanın amacı, AVF veya SVKK ile hemodiyalize giren ve Evre 3-4 KBY olan hastalarda kronik böbrek yetmezliğinin varlığı ve diyalize giriş yollarının hs-CRP, IL-6, TNF- α gibi inflamasyon belirteçleri ve NGAL ile ilişkilerini araştırmaktır.

2. GEREÇ VE YÖNTEM

2.1. Çalışma Protokolü

Çalışmada Fırat Üniversitesi Hastanesi Nefroloji Kliniği ve Hemodiyaliz ünitesinde takip edilen 18-70 yaşları arasında kronik böbrek yetmezliği olan ancak diyaliz tedavisi almayan (Eyre 3-4) 30 hasta, AVF ile hemodiyalize giren 30 hasta ve SVKK ile hemodiyalize giren 30 hasta çalışmaya dahil edildi. Hemodiyaliz hastaları en az son 2 aydır kuru ağırlıkları stabil, ödemsiz ve normotansif idi. Hasta grubu ile aynı yaş ve cinsiyetteki 30 sağlıklı bireylerden oluşan kontrol grubu çalışmaya alındı.

Tüm hastalar ve kontrol grubu çalışma öncesi bilgilendirilerek yazılı onamları alındı. Diyaliz hastalarına ortalama 4 saat boyunca haftada üç kez, 250-300 ml/dk kan akım hızıyla sentetik polisülfon içerikli membranlar kullanılarak bikarbonatlı diyaliz uygulandı. 3 aydan kısa süre hemodiyalize girenler, 3 aydan kısa süredir kalıcı kateteri olanlar, hematokrit değerleri % 33'ün, hemoglobin değerleri 11 g/dl'nin altında olanlar, kanama bozukluğu, enfeksiyon, malign hastalık, aktif vaskülit, aktif karaciğer hastalığı, şiddetli hiperparatiroidizm tablosu olan, anti-inflamatuvar ve antioksidan tedavi alan hastalar çalışma dışı bırakıldı.

Her dört grupta en az 8-12 saatlik açlık sonrası (hemodiyaliz hastalarında diyalizden hemen önceki dönemde) sabah 8⁰⁰ ile 9⁰⁰ arasında antekübital venden 8-10 cc venöz kan örnekleri alındı. Tam kan, açlık kan şekeri, üre, kreatinin, total kolesterol, LDL, trigliserit, albumin, alkalen fosfataz, ferritin, parathormon aynı gün çalışıldı, hs-CRP, IL-6, TNF- α ve NGAL düzeyleri için alınan kanlar yarım saat bekletilip ve 3500 rpm'de 5 dakika santrifüj edilerek serumları ayrıldı ve çalışılmak üzere -20°C'de derin dondurucuda saklandı.

Hastaların Kt/Vüre hesaplamaları Hypertension Dialysis and Clinical Nephrology web sitesinden (www.hdcn.com) on-line olarak hasta, diyaliz tekniği ve test sonuçları girilerek yapıldı.

Prediyaliz hastalarının GFH değerleri Cockcroft-Gault formülü ile hesaplandı:

GFH (ml/dk): $(140 - \text{yaş}) \times \text{ağırlık(kg)} / 72 \times \text{serum kreatinini (mg/dl)}$

Bayan hastalar için çıkan sonuç 0.85 ile çarpıldı.

Tüm hastaların ve sağlıklı kontrollerin vücut kitle indeksleri (VKİ);

[Vücut ağırlığı(kg)/boy²] formülü ile hesaplandı.

Kan örneklerinden; tam kan sayımı Siemens Advia 2120 İ Hematology sistem ile (Siemens Healthcare Diagnostic ING. Tarrytown, NY. 10591-5097 USA), Biyokimyasal parametreler Olympus AU 2700 otoanalizör ile (OLYMPUS Corporation, JAPAN) kendine ait kitler kullanılarak ile analiz edildi.

Ferritin ve Parathormon düzeyleri Siemens marka (Siemens Healthcare Diagnostics ING, USA) uygun kitler kullanılarak tayin edildi.

TNF- α , ELISA yöntemi ile çalışıldı (Tani medical, Turkey. Sensitivity 0.5-5.5 pg/ml) .

IL-6 ve NGAL ELISA yöntemi ile çalışıldı (Boster Biological Technology CO, LTD, USA. IL-6 sensitivity <0.3 pg/ml, NGAL sensitivity <10 pg/ml)

hs-CRP nefelometrik yöntem ile çalışıldı (DIA Source ImmunoAssays SA, Belgium. Sensitivity 10 ng/ml).

2.2. İstatistiksel Analiz

Çalışmada elde edilen veriler ortalama \pm standart sapma olarak gösterildi. İstatistiklerin hazırlanmasında *SPSS 15.00* bilgisayar paket istatistik programı (SPSS Inc., Software Chicago, IL, USA) kullanıldı. Parametreler ANOVA test ile, kategorik incelemeler Chi-square test ile analiz edildi. Pearson korelasyon analizi kullanıldı. Sayısal veriler ortalama+standart sapma olarak, kategorik veriler sayı ve yüzde olarak verildi. $p<0.05$ anlamlı kabul edildi

3. BULGULAR

Çalışmaya dahil edilen hastaların yaş ortalaması Grup I (16 kadın, 14 erkek) 53.1±10.23 yıl, Grup II (14 kadın, 16 erkek) 51.4±13.11 yıl, Grup III (14 kadın, 16 erkek) 48.46±9.93 yıl, Grup IV (13 kadın, 17 erkek) 50.26±9.82 yıl idi ve Grup IV diğer gruplar ile karşılaştırıldığında yaş farklılığı anlamlı değildi (sırasıyla Grup IV vs I p>0.05, Grup IV vs II p>0.05, Grup IV vs III p>0.05). Hasta grupları arasında yaş, VKİ, DM süresi, HD süresi, Kt/V_{üre}, TSAT, BK değerleri arasında fark bulunmadı (p>0.05).

Çalışma gruplarının demografik özellikleri Tablo 6'da verildi. Tüm tablolarda istatistiksel anlamlılık gösterilmedi.

Tablo 6. Çalışma gruplarının demografik özellikleri*

	Grup I (SVKK) n=30	Grup II (AVF) n=30	Grup III (Evre 3-4 KBY) n=30	Grup IV (Kontrol) n=30
Yaş (yıl)	53.10±10.23	51.40±13.11	48.46±9.93	50.26±9.82
Cinsiyet (K/E)	16/14	14/16	14/16	13/17
HD süresi (ay)	28.06±15.33	33.20±18.21	-	-
GFH (ml/dk)	§	§	34.27±10.13	¶
SVKK süresi (ay)	10.33±4.48	-	-	-
Kt/Vüre	1.33±0.08	1.36±0.06	-	-
SKB (mmHg)	120.00±21.50	118.33±18.67	129.00±13.48	112.83±7.84
DKB (mmHg)	73.83±12.50	74.30±15.03	81.93±1.27	76.16±6.52
VKİ (kg/m ²)	21.81±2.72	22.44±2.45	24.19±2.26 ^a	23.40±3.26
Antihipertansif tedavi				
ADEI	2 (% 6.7)	1 (% 3.3)	5 (% 16.7)	0
ARB	1 (% 3.3)	0	11 (% 36.7)	0
Amlodipin	1 (% 3.3)	2 (% 6.7)	0	0
Eritropoetin	11 (% 36.7)	5 (% 6.7)	0	0
Kalsiyum asetat	18 (% 60)	22 (% 73.3)	28 (% 93.3)	0
Sevelamer	9 (% 30)	6 (% 20)	0	0
Kalsitriol	9 (% 30)	12 (% 40)	2 (% 6.7)	0

* Değerler ortalama ± standart sapma ve n (%) olarak verilmiştir

HD: Hemodiyaliz, GFH: Glomerüler Filtrasyon Hızı, SKB: Sistolik Kan Basıncı, DKB: Diyastolik Kan Basıncı, VKİ: Vücut Kitle İndeksi ADEI: Anjiyotensin Dönüştürücü Enzim İnhibitörü, ARB: Anjiyotensin Reseptör Blokörü

§: Hastalar anürik

¶: Hesaplanmadı

Grup I ile karşılaştırıldığında: ^ap<0.01

Tüm grupların VKİ değerleri normal kilolu olmasına rağmen, Grup I'deki düşüklük Grup III ile karşılaştırıldığında anlamlı idi ($p<0.05$). Bununla birlikte Grup I ile Grup II ($p>0.05$) ve Grup I ile Grup IV ($p>0.05$) arasında fark bulunmadı.

Ortalama hemodiyaliz süresi Grup I'de 28.06 ± 15.33 ay, Grup II'de ise 33.20 ± 18.21 ay idi ve fark yoktu ($p>0.05$). Grup I ve Grup II Kt/Vüre değerleri açısından kıyaslandığında anlamlı fark saptanmadı ($p>0.05$).

Tablo 7'de hemodiyalize giren ve kronik böbrek yetmezliği olan hastaların etyolojik nedenleri gösterildi. Tüm hasta gruplarında etyolojik dağılım şöyle idi: Diyabetes Mellitus 35 hasta (% 38.9), Hipertansiyon 30 hasta (% 33.3), Nefrolityazis 6 hasta (% 6.7), Glomerulonefrit 9 hasta (% 10), Polikistik Böbrek Hastalığı 2 (% 2.2) ve nedeni bilinmeyen 2 (% 2.2) hasta.

Tablo 7. Hemodiyalize giren ve Kronik Böbrek Yetmezliği olan hastaların etyolojik nedenleri *

	Grup I (SVKK) n=30 (%)	Grup II (AVF) n=30 (%)	Grup III (Evre 3-4 KBY) n=30 (%)
Diyabetes Mellitus	11 (% 36.7)	14 (% 46.7)	10 (% 33.3)
Hipertansiyon	10 (% 33.3)	10 (% 33.3)	10 (% 33.3)
Nefrolityazis	2 (% 6.7)	2 (% 6.7)	2 (% 6.7)
Glomerulonefrit	4 (% 13.3)	2 (% 6.7)	3 (% 33.3)
Polikistik Böbrek Hastalığı	1 (% 3.3)	0	1 (% 3.3)
Pyelonefrit	1 (% 3.3)	2 (% 6.7)	3 (% 10)
Bilinmeyen	1 (% 3.3)	0	1 (% 3.3)

* Değerler n (%) olarak verilmiştir

Tablo 8. Çalışma gruplarının hematolojik ve biyokimyasal parametreleri*

	Grup I (SVKK) n=30	Grup II (AVF) n=30	Grup III (Evre 3-4 KBY) n=30	Grup IV (Kontrol) n=30
Üre (mg/dl)	144.13±34.71	129.06±35.98	99.03±41.59	37.73±6.67
Kreatinin (mg/dl)	8.86±2.32	9.79±2.29	3.31±0.97	0.77±0.16
Total Protein (g/dl)	7.31±0.56	7.31±0.54	7.41±0.43	7.85±0.15
Albümin (g/dl)	3.70±0.39	4.02±0.34 ^a	4.13±0.27 ^b	4.61±0.28 ^{c,e,g}
CaxP (mg ² /dP)	45.75±12.24	47.66±11.85	43.02±7.89	36.82±2.97
Glukoz (mg/dl)	115.56±47.51	111.20±36.24	102.46±33.87	89.03±7.22
PTH (pg/ml)	233.50±139.75	308.23±126.99	173.02±99.12	35.60±9.13
Hb (g/dl)	11.30±0.84	11.58±0.82	12.51±1.11	13.46±0.64
Htc (%)	33.98±2.69	34.81±3.06	37.15±3.62	40.17±2.08
BK (mm ³)	6741.33±1872.15	6324.00±1560.72	7042.66±1452.08	6019.00±1215.73
Platelet (mm ³)	262433.30±68332.19	216266.70±69925.05	275566.70±85618.92	245266.70±56172.11
Kolesterol (mg/dl)	188.00±44.07	183.06±44.75	189.16±45.46	168.16±18.97
LDL (mg/dl)	105.80±37.18	112.00±34.478	109.86±12.19	111.81±29.57
Trigliserit (mg/dl)	150.06±56.41	153.06±75.70	160.80±71.50	157.56±21.93
Ferritin (ng/ml)	277.00±73.65	233.93±68.66 ^d	197.16±40.92 ^b	100.96±23.47 ^{c,e,g}
ALP (U/l)	100.60±26.62	101.76±26.01	89.76±24.80	65.26±10.50
hs-CRP (ng/ml)	7115.76±782.12	4239.10±888.36 ^a	3464.53±717.41 ^{b,c}	1730.70±627.07 ^{c,e,g}
TNF- α (pg/ml)	4.85±0.59	3.51±0.48 ^a	3.03±0.80 ^{b,e}	1.61±0.24 ^{c,e,g}
IL-6 (pg/ml)	17.70±1.20	15.57±2.17	17.41±6.87	0.84±0.30 ^{c,e,g}
NGAL (pg/ml)	7645.80±924.61	3685.60±481.08 ^a	4131.20±609.871 ^{b,f}	1308,66±371.12 ^{c,e,g}

* Değerler ortalama \pm standart sapma olarak verilmiştir

CaxP: Kalsiyumx Fosfor, PTH: Parathormon, Hb: Hemoglobin, Htc: Hematokrit, BK: Beyaz küre, Plt: Platelet, LDL: Düşük Dansite Lipoprotein, ALP: Alkalen Fosfataz, hs-CRP: high sensitive-C Reaktif Protein, TNF- α : Tümör Nekrozis Faktör-Alfa, IL-6: İnterlökin-6, NGAL: Neutrophil gelatinase-associated lipocalin

Grup I ile karşılaştırıldığında: ^ap<0.01, ^bp<0.01, ^cp<0.01

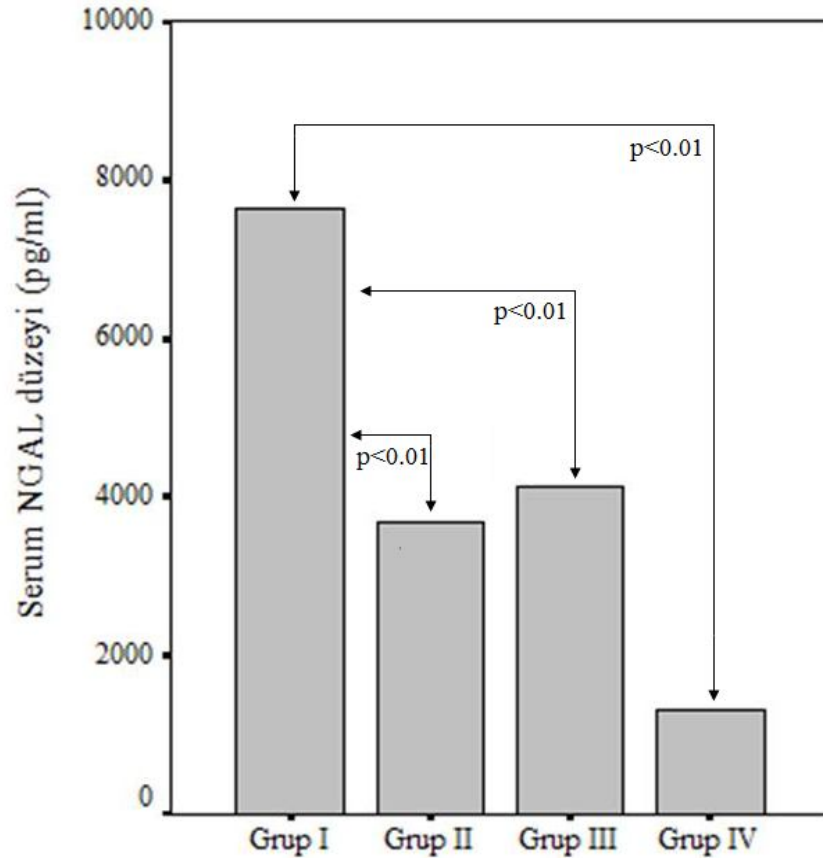
Grup I ile karşılaştırıldığında: ^dp<0.05

Grup II ile karşılaştırıldığında: ^ep<0.01, ^fp<0.05

Grup III ile karşılaştırıldığında: ^gp<0.01

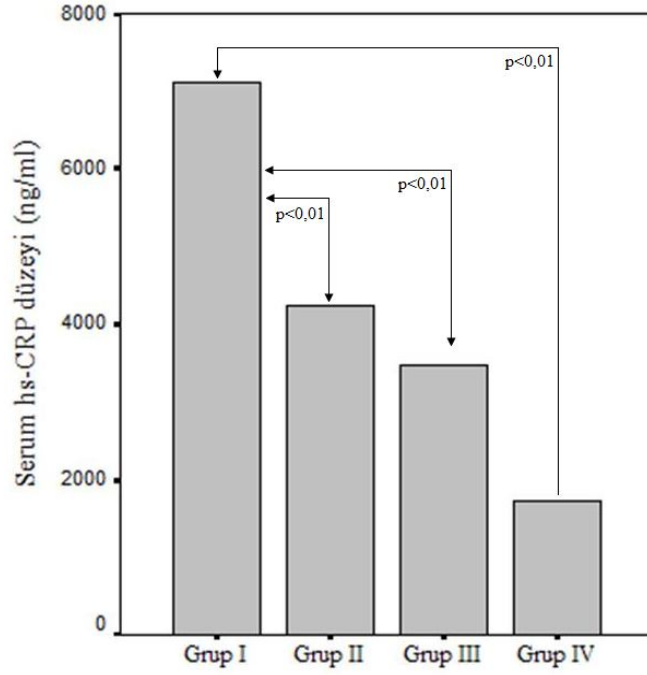
Albumin değerleri tüm gruplarda normal aralıktadır (3.5-5.3g/dl) olduğu halde, Grup I'de daha düşüktü. Grup II ve Grup III arasında fark yokken ($p>0.05$), Grup I, Grup II-Grup III- Grup IV ile karşılaştırıldığında istatistiksel anlamlı farklılık vardı (sırasıyla; $p<0.01$, $p<0.01$, $p<0.01$). Ferritin değerleri Grup IV'de en düşük, Grup I'de en yüksek bulundu ve Grup I ile Grup II arasında ($p<0.05$) ve Grup I ve Grup III arasında ($p<0.01$) anlamlı fark saptanırken, grup II ve III arasında fark saptanmadı ($p>0.05$). Beyaz küre değerlerinde tüm gruplarda fark saptanmadı ($p>0.05$). Çalışma gruplarının hematolojik ve biyokimyasal parametreleri Tablo 8'de gösterildi.

Serum NGAL düzeyleri, Grup I'de en yüksekti (7645.80 ± 924.61 ng/ml) ve kontrol grubunun (1308.66 ± 371.12 pg/ml) yaklaşık 5.8 katı idi. İstatistiksel analiz yapıldığında Grup I ve II arasında ($p<0.01$), Grup II ve III arasında ($p<0.05$), Grup I ve III arasında ($p<0.01$) ve kontrol grubu ile tüm gruplar arasında ($p<0.01$) anlamlı farklılık saptandı (şekil 1).



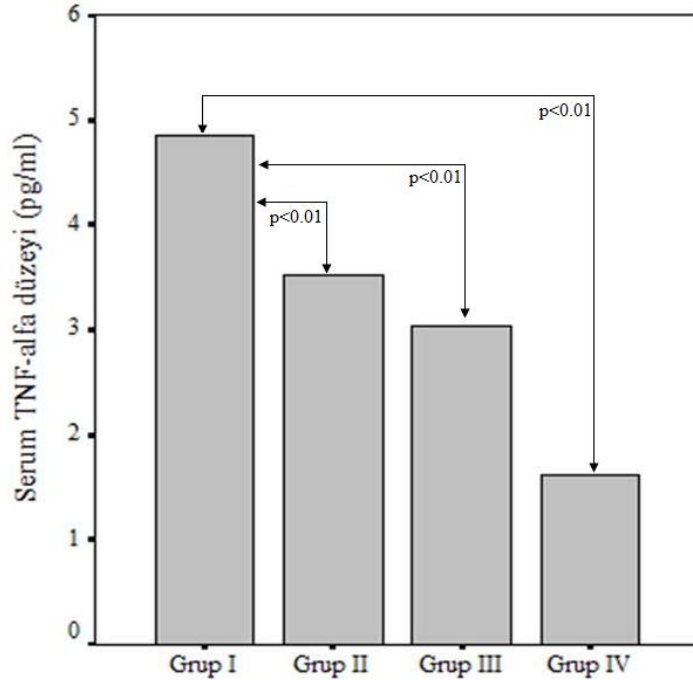
şekil 1. Çalışma gruplarında serum NGAL düzeyi

Grup I'de hs-CRP, TNF- α , IL-6 ve NGAL düzeyleri en yüksekti. hs-CRP, Grup I ile diğer gruplar karşılaştırıldığında ($p<0.01$) anlamlı farklılık bulundu.



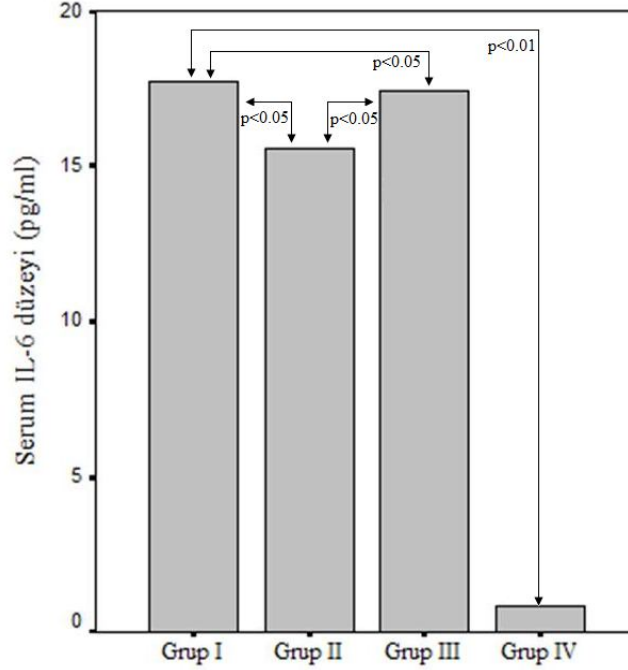
Şekil 2. Çalışma gruplarında hs-CRP düzeyi

TNF- α , Grup I ve II arasında ($p<0.01$), Grup I ve III arasında ($p<0.01$), Grup II ve III arasında ($p<0.01$) anlamlı farklılık saptandı.



Şekil 3. Çalışma gruplarında TNF-alfa düzeyi

IL-6, Grup I'de en yüksekti ancak Grup II ($p>0.05$) ve III ile arasında ($p>0.05$) fark yoktu. Grup II ve III arasında da ($p>0.05$) fark bulunmazken, Grup IV ile I, II, III arasında istatistiksel olarak anlamlı fark vardı ($p<0.01$).



Şekil 4. Çalışma gruplarında IL-6 düzeyi

Korelasyon analizinde NGAL ile Hemodiyaliz süresi ($p<0.01$, $r=0.43$), SVKK süresi ($p<0.01$, $r=0.73$), Kt/V_{üre} ($p<0.01$, $r=0.61$), TNF- α ($p<0.01$, $r=0.85$), hs-CRP ($p<0.01$, $r=0.87$), IL-6 ($p<0.01$, $r=0.69$) ve Ferritin ($p<0.01$, $r=0.68$) arasında pozitif korelasyon izlenirken, albumin ($p<0.01$, $r= -0.64$) ve GFH ($p<0.01$, $r=-0.75$) arasında negatif bir ilişki gözlemlendi. Ancak yaş ($p>0.05$, $r=0.07$) ve beyaz küre ($p>0.05$, $r=0.16$) ile korelasyonu yoktu (Tablo 9).

Tablo 9. NGAL ile ilişkisi olan parametreler

	P	r
Hemodiyaliz süresi	<0.01	0.43
SVKK süresi	<0.01	0.73
Kt/V _{üre}	<0.01	0.61
TNF- α	<0.01	0.85
hs-CRP	<0.01	0.87
IL-6	<0.01	0.69
Ferritin	<0.01	0.68
Albumin	<0.01	-0.64
GFH	<0.01	-0.75

4. TARTIŞMA

Hemodiyaliz hastalarında kronik inflamasyon prevalansı yüksektir. Kronik inflamasyon varlığı malnütrisyonun, kardiyovasküler hastalıkların, aterosklerozun ve bunlara bağlı olarak ciddi morbidite ve mortalitenin ana nedenidir. İnflamasyona son dönem böbrek yetmezliği olan hastalarda proinflamatuvar sitokinlerin azalmış klirensi ve artmış üretimleri, oksidatif stres, AGE birikimi gibi üremi ile ilişkili faktörler ve membran uyumsuzluğu, vasküler giriş enfeksiyonları, endotoksin maruziyeti, kateter ve greft varlığı gibi diyalizle ilişkili faktörler neden olmaktadır (68,69).

Kronik hemodiyaliz hastalarında vasküler erişim tipleri AVF, AVG ve SVKK'lardır. Bu 3 erişim tipi içerisinde daha az komplikasyona (tromboz ve enfeksiyon) sebep olması ve mortalitenin diğer erişim tiplerine göre daha az olması sebebi ile AVF ilk tercih olmalıdır. Bu nedenle AVF'nin vasküler erişim tipi olarak kullanımı arttırılmalıdır. 2008 yılı itibarı ile Türkiye'deki hemodiyaliz hastalarında kalıcı vasküler erişim tipi olarak kullanımı AVF % 85.4, SVKK % 7.7, geçici kateter % 4, AVG % 2.9'dur (4).

Hemodiyaliz hastalarının yaşam sürelerinin uzaması, ileri yaş ve diyabetes mellitusu olan hasta populasyonunda periferik vasküler giriş sorunlarının olması artan sayıda kalıcı kateter kullanılması ile birlikte. Yapılmış bazı çalışmalarda SVKK'ı olan hastalarda AVF'ü olanlara göre hastanede yatış süresi, mortalite hızı ve ölümün rölatif riski anlamlı artış göstermiştir (70-72).

Böbrek yetersizliğinde proinflamatuvar sitokinler artmıştır ve kronik inflamasyona neden olmaktadır ancak inflamasyonun nedeni tam olarak tanımlanamamıştır. İnflamasyon hücrel adezyon moleküllerinin ekspresyonuna neden olur. Lökositlerin endotel hücrelerine yapışması ve sonrasında inflamasyonun olduğu yere transendotelial migrasyonu aterosklerotik lezyonların başlangıcında ve progresyonunda önemli bir basamak olduğu düşünülmektedir. Bu olay özellikle inflamatuvar uyarılara yanıt olarak endotel membranda ortaya çıkan hücrel adezyon molekülleri tarafından düzenlenir (73).

CRP'nin sistemik inflamasyonun göstergesi olması aynı zamanda ateroskleroz riskinde artışa neden olabileceğini de düşündürmektedir. Son zamanlarda aterosklerozun kısmen inflamatuvar bir hastalık olduğu kabul

edilmektedir. CRP selektif olarak LDL ve VLDL'ye bağlanır, aterosklerotik plak içinde depolanır ve kompleman aktivasyonu ile ateroskleroz patogeneğinde rol alır. CRP karaciğer tarafından üretilir ve IL-6, IL-1 ve TNF- α gibi proinflamatuvar sitokinler ile kontrol edilir. CRP gibi akut faz reaktanların artmasıyla karakterize olan kronik inflamasyon SDBY hastalarında kardiyovasküler hastalık ve mortalite göstergesi olabilir (56).

Hipoalbuminemi, hemodiyaliz hastalarında artmış mortalite ve morbidite için bir risk faktörüdür. Serum albumin düzeyini belirleyenler; sentez hızı, ekzojen kayıplar, fraksiyone katabolik hızı, plazma volümü ve interstisyuma redistribüsyondur. Bu hasta grubunda beslenmenin yetersizliği, özellikle de protein alımındaki yetersizlik serum albumin seviyelerindeki düşüklüğü açıklamak için tek başına yeterli değildir. Sistemik inflamatuvar cevap, albuminin ekzojen kaybı ve volüm ekspansiyonu bu hasta grubunda hypoalbumineminin önemli sebepleri arasındadır. Akut faz reaktanı olan albumin düzeyleri ile akut inflamasyon göstergeleri CRP ve IL-6 düzeyleri arasında ters bir ilişki vardır (74). Ayrıca albumin önemli bir doğal antioksidandır. İnflamasyon sırasında açığa çıkan sitokinler, özellikle IL-6, karaciğerde direkt olarak albumin sentezini engellemektedir (75). SDBY hastalarında sürekli bir inflamatuvar sürecin varlığı hem albumin sentezinde azalmaya yol açar hem de albuminin fraksiyone katabolizma hızını artırır, böylece hypoalbuminemi gelişmesine yol açar. Malnütrisyon protein sentezinde azalmaya katkıda bulunarak süreci hızlandırır. İnflamatuvar yanıtta artış iştahsızlığa neden olarak kaşeksiye sebep olabilir. Sonuç olarak hypoalbuminemi kompleks bir süreçtir ve çok sayıda faktör bunda etkilidir.

Diyaliz hastalarında kronik inflamasyon prevalansı yüksektir. Aynı zamanda inflamasyon, ateroskleroz ve malnütrisyon neden olarak üremik hastalarda düzeltilmesi zor bir klinik olan MIA'ya neden olmaktadır. Bu, artmış mortalite riski ile ilişkilidir fakat kronik inflamasyon nedeni olarak birçok faktör suçlansa da kesin sebep tam anlaşılamamıştır.

Malaponte ve ark. (76), 60 hemodiyalize giren hasta, 20 üremik hasta ve 15 sağlıklı kişinin dahil olduğu çalışmada diyaliz sonundaki sitokin konsantrasyonlarının, diyaliz başlangıcına göre arttığı ve serum düzeylerinin diyaliz süresi ile ters orantılı olduğunu göstermiştir. Diyaliz süresi arttıkça bu hastalarda

monositler yapısal olarak aktif olsa bile proinflamatuvar sitokin salgılayıcı yeteneklerinin azaldığına dikkat çekmişlerdir.

Lowrie ve ark. (77), 12.000 HD hastasını 1 yıl takip ederek yapmış olduğu bir çalışmada ileri yaş, beyaz ırk, diyabet dışında serum albumin düzeyinin 4 gr/dl altında olmasının mortalitenin en önemli göstergesi olduğunu göstermiştir.

Tsai ve ark. (78), 181 hemodiyaliz hastasını (97 erkek, 84 kadın, ortalama yaş 56.3 yıl) 3 yıl boyunca takip etmiş, bu süre boyunca 41 hasta enfeksiyon ve kardiyovasküler hastalık nedeni ile ölmüş ve yüksek hsCRP, hipoalbuminemi ve ileri yaşın mortalite ile ciddi ilişkili olduğunu saptamıştır.

Biz çalışmamızda mortaliteyi değerlendirmedik ancak diyalize giren hastalarda, özellikle SVKK'li olanlarda albumin düzeylerini düşük saptadık. AVF ile diyalize girenlerde Evre 3-4 KBY hastalarından düşük olmasına rağmen istatistiksel farklılık bulamadık. Diyalize giren hastaların Kt/V_{üre} değerlerinde fark olmaksızın SVKK grubunda albumin düşüklüğü negatif akut faz reaktanı olarak infalasyonu destekleyebileceğini düşündürdü. Tüm grupların VKİ değerleri normal sınırlarda olmakla birlikte Grup I'de daha düşüktü ve bu grupta albumin değerlerinin de düşük olması malnütrisyonda kateter varlığında arttığını bizlere düşündürdü. Ancak çalışmamızda kantitatif SGA (Subjektif global değerlendirme) yöntemi ya da biyoempedans kullanmadığımız için bunu tam olarak değerlendiremedik. Bununla birlikte, Grup I'de albumin ile hs-CRP arasında negatif korelasyon saptadık ($p < 0.01$, $r = -0.63$).

Yaş, cinsiyet ve toplam adipoz doku kütlesi bakımından eşleştirilen 30 HD hastası, 30 sürekli peritoneal diyaliz (CAPD) hastası ve 30 kişilik kontrol grubunda, diyaliz modalitesinin serum leptin, adiponektin, rezistin, IL-6 ve TNF- α düzeyleri üzerindeki etkisini incelenmiş ve serum rezistin, adiponektin, IL-6, TNF- α ve hsCRP, kontrol grubuyla karşılaştırıldığında diyaliz hastalarında anlamlı derecede arttığı gösterilmiştir (79).

Yakın zamanda yapılan başka bir prospektif çalışmada Evre 4-5 KBY olan hastalara HD için ilk vasküler erişimi oluşturulduktan (AVF 10, SVKK 28 , AVG 10 hasta) 1 hafta ve 1 ay sonra IL-6 ve hs-CRP düzeylerine bakılmış SVKK olan hastalarda 1 hafta sonra hem IL-6 hem de hs-CRP yüksekliği saptanmış ancak 1. ayın

sonunda IL-6 yüksekliği devam ederken hs-CRP düzeylerinin bazal seviyeye döndüğü saptanmıştır (80).

Movilli ve ark. (81) AVF'li 48 hasta, AVG'li 18 hasta ve SVKK olan 13 hasta incelemiş ve AVF'li grupta en düşük CRP değerleri (5 mg/l), SVKK olan grupta en yüksek CRP değerlerini bulmuşlardır (20 mg/l). Her iki grup arasındaki fark istatistiksel olarak anlamlı saptanmıştır. Bu çalışmada gruplar arasında ferritin ve albumin düzeyleri açısından anlamlı fark gösterilememişken multivaryant analiz yapıldığında AVG, SVKK, albumin, diyaliz yaşı ve yaşın CRP düzeylerini etkileyen bağımsız değişken olduğu bulunmuştur.

Biz alışmamızda daha hassas ölçüm yapabilmek için hs-CRP kullandık. SVKK ile hemodiyalize giren hastalarda serum hs-CRP ve TNF- α düzeyleri AVF ile hemodiyalize girenlerden ve Evre 3-4 KBY hastalarından yüksekti ve anlamlı farklılık saptandı. Bu bulgular kateter varlığında inflamasyonun arttığını desteklemekteydi. Proinflamatuvar bir sitokin olan IL-6 alışmamızdaki tüm üremik hastalarda yüksek (kateterli hastalarda diğer gruplardan daha yüksek) olmakla birlikte, gruplar arasında anlamlı istatistiksel farklılık bulunamadı. Bu durum artmış serum IL-6 düzeyleri için kateter varlığının etkisinin olmadığına işaret etti.

Hasarlanmış böbrek tübül hücrelerinden salınan 25 kDa ağırlığındaki bir protein olan NGAL nefrologlar tarafından yakın zamanda keşfedilmiş, akut ve kronik böbrek hastalıklarında umut verici belirteç olabileceği düşünölmüştür. NGAL glomeröllerden serbestçe filtre olan küçük bir molekül olup büyük oranda proksimal tübülden megalin-bağımlı endositoz ile reabsorbe olmaktadır. İdrar ve kandaki NGAL düzeylerindeki artma akut böbrek hasarının göstergesi olup klinisyenlere zamanında ve uygun tedavi imkanı tanımaktadır (82). Diyabetik nefropati, otozomal polikistik böbrek hastalığı ve proteinürik glomerülo nefrit gibi kronik böbrek hastalıklarında NGAL düzeyleri renal hasar şiddeti ile ilişkili olduğu gösterilmiştir (62,63,83). Kronik böbrek yetmezliğinde artmış NGAL düzeyleri büyük olasılıkla GFH'deki azalmaya bağlı olarak NGAL klirensinde azalma ve bunun sonucunda dolaşımda birikmeye bağlıdır.

Bolignano ve ark. (84) eşitli etyolojik nedenlerle KBY olan (GFH>15 ml/dk/1.73 m²) 96 hastada hem serum hem de idrar NGAL düzeylerinin renal hasar

varlığını yansıttığını ve KBY'nin progresyonu için güçlü ve bağımsız bir risk faktörü olduğunu göstermişlerdir.

Malyszko ve ark. (85) yakınlarında yaptığı çapraz-kesitsel bir çalışmada 200 hemodiyaliz ve 17 hemodiyafiltrasyon hastasında serum NGAL düzeyleri böbrek fonksiyonları ve inflamasyon belirteçleri ile değerlendirilmiş. Hemodiyafiltrasyon hastalarında hemodiyaliz hastalarından, rezidü renal fonksiyonu olan hemodiyaliz hastalarında ise anürik hemodiyaliz hastalarında daha düşük serum NGAL düzeyleri saptanmış. Hemodiyaliz hastalarında NGAL'in yaş, rezidüel renal fonksiyon, hsCRP, IL-6, TNF- α , diyaliz süresi, ferritin, TSAT, üre, kreatinin ve Kt/V ile, hemodiyafiltrasyon hastalarında ise hsCRP ve kreatinin ile korele olduğu gösterilmiştir. Bizim çalışmamızda, NGAL ile yaş ve Beyaz Küre değerleri arasında korelasyon bulamazken, HD süresi, kateter süresi, Kt/V_{üre}, TNF- α , hs-CRP, IL-6 ve ferritin arasında pozitif, albumin ve GFH arasında negatif bir korelasyon bulduk. Bu sonuçlar hemodiyaliz hastalarında artmış NGAL düzeyleri ile inflamasyon belirteçleri arasındaki ilişkiyi destekledi.

Yakın zamanda yapılmış başka bir çalışmada, 30 HD hastasında diyaliz öncesi ve sonrası serum NGAL düzeyleri bakılmış, bir HD seansında NGAL düzeylerinin yaklaşık 4 kat azaldığı ve hs-CRP ve Kt/V ile korelasyon olduğu görülmüş (86). Bu bulgular HD hastalarının serum NGAL düzeylerinin kronik olarak yüksek olduğunu işaret etmektedir. Bizim verilerimiz de bunu desteklemektedir. Aynı zamanda SVKK ile diyalize giren hastalarda serum NGAL düzeylerini AVF ile diyalize girenlerden ve Evre 3-4 KBY hastalarından yaklaşık 2 kat, kontrol grubundan yaklaşık 5.8 kat daha yüksek bulduk.

Roudkenar ve ark. (87) soğuk ya da sıcak stres maruziyeti ile fare böbreğinden NGAL salınımının arttığını göstermiş ve NGAL'in klasik bir stres proteini gibi davrandığını ispatlamıştır. Uzamış diyaliz tedavisinin kronik stresin bir formu olduğu dikkate alınırsa hemodiyaliz hastalarında NGAL artışı beklenen bir durumdur.

Daha önce yapılan çalışmalarda ekstrakorporel dolaşımın, immun hücre aktivasyonu aracılığıyla NGAL salınımını direk arttırabileceği gösterilmiştir (88). Ayrıca akut ve kronik HD tedavilerinde nötrofil degranülasyonunun uyarılması

artmış NGAL düzeylerinin bir başka kaynağı olabilir (89), ancak biz hastalarımızda NGAL ile beyaz küre değerleri arasında ilişki saptamadık.

Evre 2-4 kronik böbrek yetmezliği olan 45 çocuk ile yapılan bir çalışmada kronik böbrek hastalığının değerlendirilmesinde, $GFH \geq 30$ ml/dk/1.73m² olanlarda serum NGAL düzeylerinin, sistatin C ve tahmini GFH'nin ölçülen GFH ile anlamlı korelasyon gösterdiği, bununla birlikte $GFH < 30$ ml/dk/1.73m² olanlarda yapılan korelasyon analizi ile NGAL'in sistatin C ve tahmini GFH'den daha iyi performans gösterdiğini saptamışlardır (90). Çalışmamızda Evre 3-4 KBY hastalarında NGAL ile GFH arasında negatif korelasyon saptamadık ($p < 0.01$, $r = -0.20$).

Böbrek tubul hücrelerinin metabolik ve endokrin fonksiyonlarına ek olarak, lökosit aksiyonu ve pro-anti inflamatuvar sitokinlerin dinamik ve kompleks katkıları ile sistemik inflamasyon dengesinde büyük bir olasılıkla önemli bir rol oynadığı görülmektedir. Bu fonksiyonun kaybı son dönem böbrek hastalığında kronik inflamatuvar durum ile bağlantılı olabilir (91,92)

Liu ve ark. (93) aşikar bakteriyel enfeksiyonun olmadığı sistemik hastalıklarda özellikle akut-faz cevabı olarak serum NGAL düzeylerinin arttığını bildirmişlerdir. Bu çalışma ile NGAL'in inflamasyon belirteci olarak kullanılabileceği desteklenmiştir.

Bu çalışmanın bazı önemli sınırlamaları vardı. Birincisi, çalışmamız tek merkezli ve nispeten küçük gruplarla yapıldı. İkincisi, çapraz-kesitsel bir çalışma olduğu için hasta gruplarında ardışık NGAL ölçümleri yapılamadı. Üçüncüsü, hastalar inflamasyona neden olan periferik vasküler hastalık ve ateroskleroz açısından sadece anamnez, fizik muayene ve laboratuvar tetkikleriyle değerlendirildi, hiçbirine vasküler durumu değerlendirmek için görüntüleme yöntemi uygulanmadı. Bunlardan dolayı çok merkezli, prospektif ve vasküler yapının daha iyi değerlendirildiği çalışmalara ihtiyaç vardır.

Literatürü incelediğimizde vasküler erişim tipi ile NGAL ve inflamasyon belirteçlerinin beraber değerlendirildiği başka bir çalışmaya rastlamadık. Hemodiyalize başlanan hastaların son yıllarda ileri yaşta olması ve komorbid durumların varlığı santral venöz kalıcı kateter kullanımında artışa neden olmaktadır. Kateter varlığı tromboz ve enfeksiyona ek olarak mikroinflamatuvar durumu

etkilemektedir. İnflamasyonun organik bir nedeninin olmadığı durumlarda vasküler erişim tipinden her zaman şüphe duyulmalı ve titiz bir şekilde incelenmelidir.

Sonuç olarak, randomize değil ama detaylı seçilmiş hasta grubunda bizim çalışmamız göstermiştir ki akut infeksiyonun klinik ve /veya laboratuvar bulguları yokken üremik hastalarda, hemodiyaliz hastalarında ve özellikle SVKK'i olanlarda AVF'ye göre daha belirgin bir inflamasyon mevcuttur ve NGAL inflamasyonu gösteren kolay uygulanabilir, non invaziv bir belirteç olabilir. HD hastalarında var olan inflamasyonu daha fazla arttırmamak için damar erişiminde AVF ilk tercih olmalı, SVKK kullanımından mümkün olduğunca kaçınılmalıdır.

KAYNAKLAR

1. Lewey AS, Eckard KU, Isukamoto Y, Levin A. Definiation and classification of chronic kidney disease: A position statement from Kidney Disease: Improving Global Outcomes (KDIGO) Kidney Int 2005; 67: 2089-2100.
2. K/DOQI Clinical Practice Guidelines for Chronic Kidney Disease: Evaluation, Classification and Stratification. Am j Kidney Dis 2002; 39: 1-226.
3. Yenicesu M. Kronik Böbrek Hastalığı. Ed. Arık N, Dilek M. Nefroloji 2. Baskı. 2008 Karakter Color 318-335.
4. Ereğ E, Süleymanlar G, Serdengeçti K ve TND Registry grubu, Türk Nefroloji Derneği Kayıt Sistemi Raporları 2008. http://www.tsn.org.tr/folders/file/registry_kitap.pdf
5. El Nahas AM. Mechanism of experimental and clinical renal scarring. Davison AM, Cameron JS, Grunfeld J-P (editors). Oxford Textbook of Clinical Nephrology, 3rd ed. London: Oxford University Press, 2005; 1647-1686.
6. Akpolat T, Yalçın A.U. Kronik böbrek yetmezliği. Akpolat T, Utas C, Süleymanlar G(editörler). Nefroloji El Kitabı. 2.baskı, İstanbul: Nobel Kitapevi, 1999; 273-305.
7. Strutz F, Miller G. On the progression of chronic renal disease. Nephron 1995; 69:371.
8. Harrison T.R. Kronik böbrek yetmezliği. Skorecki K, Gren J, Barry M (editörler). İç Hastalıkları Prensipleri. 15. baskı, İstanbul: Nobel Tıp Kitapevleri, 2004; 1551-1552.
9. Jacobson H, Klahr S. Chronic renal failure, pathophysiology and management. Lancet 1991; 338: 419-423.
10. Mujais S, Sabatini S, Kurtzman N. Pathophysiology of the uremic syndrome. In Brenner B. Rector F Jr (editors). The Kidney. 3rd ed. Philadelphia: Saunders, 1986; 321-327.
11. İliçin G. Kronik böbrek yetmezliği. Akoglu E, Süleymanlar G (editörler). Temel İç Hastalıkları. 2. baskı, İstanbul: Güneş Kitapevi, 1996; 1298-1308.

12. Stone WJ, Hakim RM. Therapeutic options in the management of end-stage renal disease. *The Principles and Practice of Nephrology*. St.Louis-Missouri: Mosby-Year Book, 1995; 652-654.
13. Zawada ET. Indications for dialysis. Daugirdas JT, Ing TS (editors). *Handbook of Dialysis*. Boston: Little-Brown, 1994; 3-5.
14. Lazarus JM, Denker BM, Owen WF. Hemodialysis. Brenner BM (editor). *The Kidney*. Philadelphia-Pennsylvania: WB Saunders Co., 1996; 2426-2427.
15. Pastan S, Bailey J. Dialysis therapy. *N Engl J Med* 1998; 338: 1428-1437.
16. de Fijter C, Nauta J. Clinical efficacy and morbidity associated with continuous cyclic compared with continuous ambulatory peritoneal dialysis. *Ann Intern Med* 1994; 120: 264-271.
17. Danovitch GM. *Handbook of kidney transplantation*, 3rd ed, Boston: Little, Brown and Company, 2001; 225-231.
18. Yenicesu M. Hemodiyalizde Damara Ulaşım. Ed.Arık N, Ateş K, Suleymanlar G. *Hekimler için Hemodiyaliz Kaynak Kitabı 1*. Baskı. Güneş Kitabevi 2009, 81-98.
19. Ethier J, David CM, Stacy JE. Vascular Access use and outcomes: an international perspective from the dialysis outcomes and practice patterns study. *Nephrol Dial Transplant* 2008; 23: 3219-3226.
20. Pisoni RL, Young EW, Dykstra DM, Greenwood RN, Hecking E, Gillespie B et al. Vascular access use in Europe and the United States: results from the DOPPS. *Kidney Int* 2002; 61: 305-316.
21. Huber TS, Carter JW, Carter RL, Seeger JM. Patency of autogenous and polytetrafluoroethylene upper extremity arteriovenous hemodialysis accesses: A systematic review. *J Vasc Surg* 2003; 38: 1005-1011.
22. Stevenson KB, Hannah EL, Lowder CA, Adcox MJ, Davidson RL, Mallea MC, et al: Epidemiology of hemodialysis vascular access infections from longitudinal infection surveillance data: Predicting the impact of NKF-DOQI clinical practice guidelines for vascular access. *Am J Kidney Dis* 39: 549-555, 2002.

23. Kjellstrand CM, Blagg CR, Twardowski ZJ, Bowers J. Blood Access daily hemodialysis: Clinical experience and review of the literature. *ASAIO Journal* 2003; 49: 645-649.
24. Chand DH, Brier M, Strife CF. Comparison of Vascular Access Type in Pediatric Hemodialysis Patients With Respect to Urea Clearance, Anemia Management, and Serum Albumin Concentration. *Am J Kidney Dis* 2005; 2; 303-308.
25. Wasse H. Catheter-Related mortality among ESRD patients. *Semin Dial* 2008; 21: 547-549.
26. Schon D, Blume SW, Niebauer K, Hollenbeak CS, Lissovoy G. Increasing the use of arteriovenous fistula in hemodialysis: economic benefits and economic barriers. *Clin J Am Soc Nephrol* 2007; 2: 268-276.
27. Clinical practice guidelines for vascular Access. *American J. Kidney Disease* 2006; 48: 243-276.
28. Himmelfarb J, Chuang P, Schulman G. Vascular Access. *Brenner and Rector's The Kidney* Brenner B.M. 2008 Saunders Elsevier Inc. 1961-1965.
29. Brescia MJ, Cimino JE, Appel K, Hurwich BJ: Chronic hemodialysis using venipuncture and a surgically recreated arteriovenous fistula. *N Engl J Med* 1966; 275: 1089-1092.
30. Hakim RM, Breyer J, Ismail N, Schulman G: Effects of dose of dialysis on morbidity and mortality. *Am. J Kidney Dis* 1994; 23: 661-669.
31. Tessitore N, Bedogna V, Poli A, Mantovani W, Lipari G, Baggio E et al. Adding Access blood flow surveillance to clinical monitoring reduces thrombosis rates and costs, and improves fistula patency in the short term: a controlled cohort study. *Nephrol Dial Transplant* 2008; 23: 3578-3584.
32. Paulson W.D. Ram J.S. Accuracy of decrease in blood flow in predicting hemodialysis graft thrombosis. *Am J Kidney Dis* 2000; 35: 1089–1095.
33. Toto RD, Vasculer Access for dialysis: recent lessons and new insights. *Curr Opin Nephrol Hypertens* 2009; 18: 116- 121.

34. Lascon E Jr, Lazarus JM, Himmelfarb J, Ikizler TA, Hakim RM. Balancing fistula first with catheters last. *Am J Kidney Dis* 2007; 50: 379-395.
35. Daniş R, Ozmen Ş, Akın D, Yazanel O, Hemodiyaliz kateterlerinin komplikasyonları ve genel yaklaşım. *Turkiye Klinikleri J Med Sxi* 2007; 27: 701-710.
36. Arici M, Walls J: End-stage renal disease, atherosclerosis, and cardiovascular mortality: is C-reactive protein the missing link? *Kidney Int* 2001; 59: 407–414.
37. Paul JL. Influence of uremia on polymorphonuclear leukocytes oxidative metabolism in end-stage renal disease and dialyzed patients. *Nephron* 1991; 57: 428-432
38. Stenvinkel P. The role of inflammation in the anaemia of end-stage renal disease. *Nephrol Dial Transplant* 2001; 16 (Suppl 7): 36-40.
39. Baggiolini M, Dewald B, Moser B. Human chemokines: an update. *Ann Rev Immunol* 1997; 15: 675-700.
40. Kishimoto T, Akira S, Taga T, Narazaki M. Interleukin-6 family of cytokines and gp130. *Blood* 1995; 86: 1243-1254.
41. Naka T, Nishimoto N, Kishimoto T, The paradigm of IL-6: from basic science to medicine. *Arthritis Res* 2002; 4:233-242.
42. Daftarian P M, Kumar A, Kryworuchko M, Diaz-Mitoma F. IL-10 production is enhanced in human T cells by IL-12 and IL-6 and in monocytes by tumor necrosis factor-alpha. *J Immunol* 1996; 157: 12-20.
43. Punzi L, Ramonda R, Oliviero F, Sfriso P, Mussap M, Plebani M, et al. Value of C-reactive protein in the assessment of erosive osteoarthritis of the hand. *Ann Rheum Dis* 2005; 64: 955-957.
44. Pepys MB, Hirschfield GM. C-reactive protein: a critical update. *J Clin Invest* 2003; 111: 1805-1812.
45. Oberg BP, McMenamin E, Lucas FL, McMonagle E, Morrow J, Ikizler TA, Himmelfarb J: Increased prevalence of oxidant stress and inflammation in patients with moderate to severe chronic kidney disease. *Kidney Int* 2004; 65: 1009-1016.

46. Pecoits-Filho R, Bárány P, Lindholm B, Heimbürger O, Stenvinkel P: Interleukin-6 is an independent predictor of mortality in patients starting dialysis treatment. *Nephrol Dial Transplant* 2002; 17: 1684-1688.
47. Kimmel PL, Chawla LS, Amarasinghe A, Peterson RA, Weihs KL, Simmens SJ, et al. Anthropometric measures, cytokines and survival in haemodialysis patients. *Nephrol Dial Transplant* 2003; 18: 326–332.
48. Danielski M, Ikizler TA, McMonagle E, Kane JC, Pupim L, Morrow J, Himmelfarb J: Linkage of hypoalbuminemia, inflammation, and oxidative stress in patients receiving maintenance hemodialysis therapy. *Am J Kidney Dis* 2003; 42: 286-294.
49. Pereira BJG. Plasma levels of IL-1, TNF- α and their specific inhibitors in undialysed chronic renal failure, CAPD and hemodialysis patients. *Kidney Int.* 1994; 45: 890-896.
50. Stenvinkel P, Heimbürger O, Lindholm B, Kaysen GA, Bergstrom J. Are there two types of malnutrition in chronic renal failure? Evidence for relationships between malnutrition, inflammation and atherosclerosis (MIA syndrome). *Nephrol Dial Transplant* 2000; 15: 953-960.
51. 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.
52. Shoji T, Nishizawa Y. Chronic kidney disease as a metabolic syndrome with malnutrition-need for strict control of risk factors. *Inter Med* 2005; 44: 179-187.
53. Foley RN, Parfrey PS, Sarnak MJ. Clinical epidemiology of cardiovascular disease in chronic renal failure. *Am J Kidney Dis* 1998; 32 (Suppl 3): 112-119.
54. Sarnak MJ, Levey AS. Cardiovascular disease and chronic renal disease: a new paradigm. *Am J Kidney Dis* 2000; 35: 117-131.
55. London GM, Drueke TB. Atherosclerosis and arteriosclerosis in chronic renal failure. *Kidney Int* 1997; 51: 1678-95.
56. Stenvinkel P. Inflammatory and atherosclerotic interactions in the depleted uremic patients. *Blood Purif* 2001; 19: 53-61.

57. Cowland JB, Borregaard N. Molecular characterization and pattern of tissue expression of the gene for neutrophil gelatinase-associated lipocalin from humans. *Genomics* 1997; 45: 17-23.
58. Mishra J, Ma Q, Prada A, Mitsnefes M, Zahedi K, Yang J, et al. Identification of neutrophil gelatinase-associated lipocalin as a novel early urinary biomarker for ischemic renal injury. *J Am Soc Nephrol* 2003; 14: 2534-2543.
59. Mishra J, Mori K, Ma Q, Kelly C, Barasch J, Devarajan P. Neutrophil gelatinase-associated lipocalin: a novel early urinary biomarker for cisplatin nephrotoxicity. *Am J Nephrol* 2004; 24: 307-315.
60. Mishra J, Dent C, Tarabishi R, Mitsnefes M, Ma Q, Kelly C, et al. Neutrophil gelatinase-associated lipocalin (NGAL) as a biomarker for acute renal injury after cardiac surgery. *Lancet* 2005; 365: 1231-1238.
61. Schmidt-Ott KM, Mori K, Kalandadze A, Li JY, Paragas N, Nicholas T, et al. Neutrophil gelatinase-associated lipocalin-mediated iron traffic in kidney epithelia. *Curr Opin Nephrol Hypertens* 2006; 15: 442-449.
62. Bolignano D, Lacquaniti A, Coppolino G, Donato V, Fazio MR, Nicocia G, Buemi M. Neutrophil gelatinase-associated lipocalin as an early biomarker of nephropathy in diabetic patients. *Kidney Blood Press Res* 2009; 32: 91-98.
63. Bolignano D, Coppolino G, Campo S, Aloisi C, Nicocia G, Frisina N, Buemi M. Neutrophil gelatinase-associated lipocalin in patients with autosomal-dominant polycystic kidney disease. *Am J Nephrol* 2007; 27: 373-378.
64. Wei F, Karihaloo A, Yu Z, Marlier A, Seth P, Shibasaki S, et al. Neutrophil gelatinase-associated lipocalin suppresses cyst growth by Pkd1 null cells in vitro and in vivo. *Kidney Int* 2008; 74: 1310-1318.
65. Flo TH, Smith KD, Sato S, Rodriguez DJ, Holmes MA, Strong RK et al. Lipocalin 2 mediates an innate immune response to bacterial infection by sequestering iron. *Nature* 2004; 432: 917-921.
66. Nielsen BS, Borregaard N, Bundgaard JR, Timshel S, Sehested M, Kjeldsen L. Induction of NGAL synthesis in epithelial cells of human colorectal neoplasia and inflammatory bowel diseases. *Gut* 1996; 38: 414-420.

67. Carlson M, Raab Y, Seveus L, Xu S, Hallgren R, Venge P. Human neutrophil lipocalin is a unique marker of neutrophil inflammation in ulcerative colitis and proctitis. *Gut* 2002; 50: 501-506.
68. Nascimento MM, Pecoits-Filho R, Qureshi AR, Hayashi SY, Manfro RC, Pachaly MA, et al. The prognostic impact of fluctuating levels of C-reaktif protein in Brazilian haemodialysis patient: A prospective study. *Nephrol Dial Transplant* 2004; 19: 2803-2809.
69. Den Elzen WP, van Manen JG, Boeschoten EW, Krediet RT, Dekker FW. The effect of single and repeatedly high concentrations of C-reactive protein on cardiovascular and non-cardiovascular mortality in patients starting with dialysis. *Nephrol Dial Transplant*. 2006; 21: 1588-1595.
70. Di Iorio BR, Belizzi V, Cillo N, Cirillo, Avella F, Andreucci V, De Santo NG. Vascular access for hemodialysis: The impact on morbidity and mortality. *J Nephrol* 2004; 17: 19-25.
71. Pastan S, Soucie JM, Mc Clellan WM. Vascular access and increased risk of death among hemodialysis patients. *Kidney Int* 2002; 62: 620-626.
72. Dhingra RK, Young EW, Hulbert-Shearon TE, Leavey SF, Port F. Type of vascular Access and mortality in US hemodialysis patients. *Kidney Int* 2001; 60: 1443-1451.
73. Ross R. Atherosclerosis is an inflammatory disease. *Am Heart J* 1999; 138: 419–420.
74. Bologna RM, Levine DM, Parker TS, Cheigh JS, Serur D, Stenzel KH, Rubin AL. Interleukin-6 predicts hypoalbuminemia, hypocholesterolemia, and mortality in hemodialysis patients. *Am J Kidney Dis* 1998; 32: 107–114.
75. Bayes B, Pastor MC, Bonal J, Romero R. New cardiovascular risk factors in patients with chronic kidney disease: Role of folic acide treatment. *Kidney Int* 2005; 67(93): 39-S43.
76. Malaponte G, Bevelacqua V, Fatuzzo P, Rapisarda F, Emmanuele G, Travali S, Mazzarino MC: IL-1beta, TNF-alpha and IL-6 release from monocytes in haemodialysis patients in relation to dialytic age. *Nephrol Dial Transplant* 2002; 17: 1964 – 1970.

77. Lowrie EG, Lew NL. Death risk in hemodialysis patients: The predictive value of commonly measured variables and an evaluation of death rate differences between facilities. *Am J Kidney Dis* 1990; 15:458-82.
78. Tsai YC, Lee CT, Huang TL, Cheng BC, Kuo CC, Su Y, et al. Inflammatory marker but not adipokine predicts mortality among long-term hemodialysis patients. *Mediators Inflamm* 2007; 2007: 19891-19898.
79. Taskapan, MC, Taskapan H, Sahin I, Keskin L, Atmaca H, Ozyalin F. Serum leptin, resistin, and lipid levels in patients with end stage renal failure with regard to dialysis modality. *Ren Fail* 2007; 29: 147-154.
80. Sachdeva M, Kovalchuk O, Bitzer M, Mokrzycki MH. Vascular Access type and changes in inflammatory markers in incident dialysis patients: a pilot study. *J Vasc Access* 2009; 10: 174-179.
81. Movilli E, Brunori G, Camerini C, Vizzardi V, Gaggia P, Cassamali S, et al. The kind of vascular access influences the baseline inflammatory status and epoetin response in chronic hemodialysis patients. *Blood Purif* 2006; 24: 387-393.
82. Bolignano D, Donato V, Coppolino G, Campo S, Buemi A, Lacquaniti A, Buemi M. Neutrophil gelatinase-associated lipocalin (NGAL) as a marker of kidney damage. *Am J Kidney Dis* 2008; 52: 595-605.
83. Bolignano D, Coppolino G, Lacquaniti A, Nicocia G, Buemi M. Pathological and prognostic value of urinary neutrophil gelatinase-associated lipocalin in macroproteinuric patients with worsening renal function. *Kidney Blood Press Res* 2008; 31: 274-279.
84. Bolignano D, Lacquaniti A, Coppolino G, Donato V, Campo S, Fazio MR, et al. Neutrophil gelatinase-associated lipocalin (NGAL) and progression of chronic kidney disease. *Clin J Am Soc Nephrol* 2009; 4: 337-344.
85. Malyszko J, Malyszko JS, Koc-Zorawska E, Kozminski P, Mysliwiec M. Neutrophil gelatinase-associated lipocalin in dialyzed patients is related to residual renal function, type of renal replacement therapy and inflammation. *Kidney Blood Press Res*, 2009; 32: 464-469.

86. Bolignano D, Coppolino G, Romeo A, Lacquaniti A, Buemi M. Neutrophil gelatinase-associated lipocalin levels in chronic haemodialysis patients. *Nephrology* 2010; 15: 23-26.
87. Roudkenar MH, Halabian R, Roushandeh AM, Nourani MR, Masroori N, Ebrahimi M, et al. Lipocalin 2 regulation by thermal stresses: protective role of Lcn2/NGAL against cold and heat stresses. *Exp Cell Res* 2009; 315: 3140-3151.
88. Jonsson P, Stahl ML, Ohlsson K. Extracorporeal circulation causes release of neutrophil gelatinase-associated lipocalin (NGAL). *Mediators Inflamm* 1999; 8: 169-171.
89. Hörl WH. Hemodialysis membranes: Interleukins, biocompatibility, and middle molecules. *J Am Soc Nephrol* 2002; 13: 62-71.
90. Mitsnefes MM, Kathman TS, Mishra J, Kartal J, Khoury PR, Nickolas TL, et al. Serum neutrophil gelatinase-associated lipocalin as a marker of renal function in children with chronic kidney disease. *Pediatr Nephrol*, 2007; 22: 101-108.
91. Arena A, Stassi G, Iannello D, Gazzara D, Calapai M, Bisignano C, et al. Both IL-1 β and TNF- α regulate NGAL expression in polymorphonuclear granulocytes of chronic hemodialysis patients. *Mediators Inflamm* 2010; 2010: 61337-61344.
92. Sutton TA, Mang HE, Campos SB, Sandoval RM, Yoder MC, Molitoris BA. Injury of the renal microvascular endothelium alters barrier function after ischemia. *Am J Physiol Renal Physiol*. 2003; 285: 191-198.
93. Liu Q, Nilsen- Hamilton M: Identification of a new acute phase protein. *J Biol Chem* 1995; 270: 22565-22570.

ÖZGEÇMİŞ

1977 yılı Gaziantep doğumluyum. İlk, orta ve lise eğitimimi Malatya’da tamamladım. 2001 yılında Gazi Üniversitesi’nden mezun oldum. İç Hastalıkları asistanlığımı 2001-2006 tarihleri arasında İnönü Üniversitesi Tıp Fakültesi İç Hastalıkları Anabilim Dalında tamamladım. İç Hastalıkları uzmanı olarak 2006-2008 yıllarında Adilcevaz Devlet Hastanesinde mecburi hizmet görevimi yerine getirdim. Halen 2008 yılında başladığım Fırat Üniversitesi Tıp Fakültesinde İç Hastalıkları Nefroloji yandal eğitimime devam etmekteyim. Evli ve 1 kız annesiyim. Yabancı dilim İngilizcedir.