

T.C.
SELÇUK ÜNİVERSİTESİ
SAĞLIK BİLİMLERİ ENSTİTÜSÜ

**DİABETİK VE NONDİABETİK
KRONİK BÖBREK YETMEZLİKLİ HASTALARDA
İSKEMİ-MODİFİYE ALBUMİN DÜZEYLERİ**

Ayşegül KİRAZ

YÜKSEK LİSANS TEZİ

BİYOKİMYA ANABİLİM DALI

Danışman

Doç. Dr. Mehmet AKÖZ

KONYA-2010

TEŐEKKÜR

Yüksek lisans eğitimim boyunca bilgi ve deneyimlerinden yararlandığım, tez çalışmamda daima bana yol gösteren değerli hocam Anabilim Dalı Başkanımız Prof Dr. İdris MEHMETOĐLU'na ve bölümdeki diğer hocalarıma,

Yüksek lisans sürecimde tez aşamamda bana yardımcı olan hocam Doç. Dr. Mehmet AKÖZ'e,

Beni bugünlere getiren, maddi ve manevi desteklerini esirgemeyen sevgili anneme,

Bir tanecik kızıma ve yüksek lisans eğitimim her aşamasında yanımda olan; hem maddi hem de manevi desteğini hissettiğim değerli eşime

Sonsuz teşekkürlerimi sunarım.

İÇİNDEKİLER

İÇİNDEKİLER	ii
ŞEKİL VE ÇİZELGELER	iv
SİMGELER VE KISALTMALAR	v
1. GİRİŞ	1
1.1. Kronik Böbrek Yetmezliği Tanımı	3
1.1.1. Kronik Böbrek Yetmezliği Prevalansı	4
1.1.2. Kronik Böbrek Yetmezliği Etiyolojisi	5
1.1.3. Kronik Böbrek Yetmezliği Tedavisi	5
1.1.3.1. Hemodiyaliz (HD).....	6
1.1.3.2. Periton diyalizi (PD)	7
1.1.3.3. Transplantasyon	7
1.1.4. Kronik Böbrek Yetmezliği ve Kardiyovasküler Hastalık	8
1.2. Diabetes Mellitus (DM).....	10
1.2.1. Diabetes Mellitus'un Tanımı ve Sınıflandırılması.....	10
1.2.2. Tip 1 Diabetes Mellitus (Tip I DM).....	11
1.2.3. Tip 2 Diabetes Mellitus (Tip II DM).....	11
1.2.4. Diyabetin Komplikasyonları	12
1.2.4.1. Diyabetik Nefropati (DN)	12
1.2.5. Diabetes Mellitus ve Kardiyovasküler Hastalıklar	15
1.3. İskemi-Modifiye Albümin (IMA)	17
1.3.1. İnsan Serum Albümini (HSA: Human Serum Albümin).....	17
1.3.2. Albüminin Fizyolojik Görevleri.....	18
1.3.3. İskemi-Modifiye Albümin (IMA)	19
1.3.4. IMA'nın Zamansal Kinetiği	19
1.3.5. Neden IMA?.....	21
1.3.6. IMA Yükselmesine Sebep Olan Nedenler	21
1.3.7. Albümin Kobalt Bağlanma Testi (ACB)	22
1.3.8. Kronik Böbrek Yetmezliği ve IMA	23
2. GEREÇ VE YÖNTEM.....	25
2.1. Çalışma Şekli	25
2.2. Olgu Seçimi	25
2.3. Örneklerin Toplanması ve Saklanması.....	25
2.4. Biyokimyasal Analizler	26
2.4.1. İskemi-Modifiye Albümin Tayini	26
2.4.2. Albümin Tayini	27
2.4.3. Diğer Biyokimyasal Ölçümler	27
2.4.4. İstatistiksel Analiz.....	27

3. BULGULAR	29
4. TARTIŞMA	32
5. SONUÇ VE ÖNERİLER	37
6. ÖZET	38
7. SUMMARY	39
8. KAYNAKLAR	40
9. ÖZGEÇMİŞ	44

ŞEKİL VE ÇİZELGELER

Çizelge 1.1. Kronik Böbrek Hastalığı Evreleri.....	3
Şekil 1.1. SDBY Prevalansı 2006.....	4
Çizelge 1.2. Ülkemizde 2005 Yılındaki Mevcut KBY'li HD ve PD Hastalarının Etiyolojik Dağılımları	5
Çizelge 1.3. Diyaliz Hastaları ile Genel Populasyonun KVH Mortalitesi Yönünden Karşılaştırılması (%)	9
Çizelge 1.4. 1999 WHO Kriterlerine Göre Diyabet Tanısı	10
Çizelge 1.5. Tip 1 ve Tip 2 DM'li Hastalarda DN Aşamaları.....	12
Şekil 1.2. İnsan Serum Albümin (HSA: Human Serum Albümin)	17
Çizelge 1.6. MI Sonrası Kardiyak Belirteçlerin Zamansal Kinetiği	20
Şekil 1.3. IMA İskemide Erken İşaretleyici (Kalay ve ark. 2006).....	20
Çizelge 3.1. Diyabetik KBY ve Nondiyabetik KBY Hasta Gruplarının Biyokimyasal Analiz Verileri.....	30
Çizelge 3.2. IMA, D-IMA Seviyeleri ile Diğer Parametreler Arasındaki Korelasyon Analiz Sonuçları.....	30
Şekil 3.1. Grupların IMA Düzeyleri.....	31
Şekil 3.2. Grupların D-IMA Düzeyleri.....	31

SİMGELER VE KISALTMALAR

ABSU	: Absorbance Units (Absorbans Üniteleri)
ACB	: Albümin Kobalt Bağlanma Testi
ACS	: Akut Coronary Sendrom (Akut Koroner Sendrom)
ADMA	: Asimetrik Dimetil Arjinin
CAD	: Coronary Artery Disease (Koroner Arter Hastalığı)
CRP	: C-Reaktif Protein
cTnT	: Troponin T
CVD	: Cardiovascular Disease (Kardiyovasküler Hastalık)
D-IMA	: Albümine Göre Düzeltilmiş İskemi Modifiye Albümin
DM	: Diabetes Mellitus
DN	: Diyabetik Nefropati
DSE	: Dobutamin Stres Ekokardiyografi
DTT	: Dithiothreitol
ESRD	: End-Stage Renal Disease (Son Aşamalı Böbrek Hastalığı)
FDA	: Food and Drug Administration (Amerikan Gıda ve İlaç Dairesi)
GFH	: Glomerüler Filtrasyon Hızı
HD	: Hemodiyaliz
HDL	: High Density Lipoprotein (Yüksek Dansiteli Lipoprotein)
HSA	: Human Serum Albumin (İnsan Serum Albümin)
HT	: Hipertansiyon
IMA	: İskemi-Modifiye Albümin
KBY	: Kronik Böbrek Yetmezliği
KVH	: Kardiyovasküler Hastalık
KVS	: Kardiyovasküler Sistem
LDL	: Low Density Lipoprotein (Düşük Dansiteli Lipoprotein)
MI	: Miyokard Enfarktüsü
NCEP	: National Cholesterol Education Program (Ulusal Kolesterol Eğitim Programı)
PD	: Periton Diyaliz
PTCA	: Perkütanöz Translüminal Koroner Anjioplasti
RRT	: Renal Replasman Tedavileri

- SDBY : Son Dönem Böbrek Yetersizliği
TND : Türk Nefroloji Derneği
USRDS : United States Renal Data System (Birleşmiş Devletler Böbrek Veri Sistemi)
VLDL :Very Low Density Lipoprotein(Çok Düşük Dansiteli Lipoprotein)
WHO : World Health Organization (Dünya Sağlık Örgütü)

1. GİRİŞ

Kronik Böbrek Yetmezliği (KBY), glomerüler filtrasyon hızında (GFH) ilerleyici ve genellikle geri dönüşümsüz azalmayla karakterize fonksiyonel bir tanıdır. Etiyolojide (birçok hastalık bulunmakla birlikte) diabetes mellitus, hipertansiyon ve glomerülo nefritler altta yatan temel nedenleri oluşturur. KBY’de sıvı-elektrolit dengesinin ayarlanamaması, metabolik ve endokrin fonksiyonların yerine getirilememesi sonucu vücuttaki her sistem etkilenerek bir dizi klinik sonuçlar ortaya çıkar. Yorgunluk, uyku bozukluğu, depresyon, sıkıntı, psikoz, mide-bağırsak rahatsızlıkları, periferik nöropati, göz, kardiyovasküler, hematolojik ve nörolojik bozukluklar görülebilir. Endokrin olarak da hiperparatiroidizm, infertilite ve seksüel disfonksiyon gibi birçok bozukluğa yol açar (Ayköse 2006).

Kardiyovasküler hastalıklar ve inme diyalize bağımlı son aşama böbrek hastalıklı (ESRD) hastalar için başlıca ölüm sebebidir (Taniwaki ve ark. 2005). Son dönem böbrek yetmezlikli hastalarda kardiyovasküler olay gelişme riskinin genel popülasyona göre 5-30 kat arttığı bilinmektedir (Pernod ve ark 2006, Zannad ve ark 2006).

Diabetes Mellitus, yüksek kan şekeri ile seyreden ve pek çok bozukluğa neden olan, oldukça sık karşılaşılan endokrin metabolik bozukluklardan biridir. Bu hastalık gelişmiş ülkelerdeki genel popülasyonda %5-10 oranında görülür. Mikro ve makro anjiyopatinin neden olduğu geç komplikasyonları sağlık ve ekonomi açısından ciddi yükler getirir. Diyabet, körlük, böbrek yetersizliği, ekstremitte amputasyonu gibi istenmeyen durumların oluşmasında majör etkenlerden biridir (Kutlu 2007).

Diabetes Mellitus, tüm ölümlerin %70’ini içeren kardiyovasküler hastalık riskindeki artış ile birliktelik gösterir (Yokoyama ve ark 2004, Kutlu 2007).

Diğer yandan, diyabetik nefropati son dönem böbrek yetersizliğinin en sık nedeni olarak günümüzde giderek artan bir öneme sahiptir. Amerika’da son dönem böbrek yetersizliği etyolojilerinin %40’ını oluşturmaktadır. Diyabetik nefropati idrarla atılan protein miktarında artış ile ilişkilidir. Proteinürideki artış sadece nefropatinin gelişeceğinin habercisi olmakla kalmayıp aynı zamanda diyabetik hastaların kardiyovasküler hastalık nedeni ile erken dönemde ölme olasılıklarını

güçlü bir biçimde artırır (Kutlu 2007). Aynı zamanda kardiyovasküler hastalıklar tedavi gören son dönem böbrek yetersizliği hastalarının morbidite ve mortalitesinin majör nedeni olarak tanımlanmaktadır. Hatta minimal renal yetersizlikte bile kardiyovasküler risk artmaktadır (Preston ve ark 2005).

İnsan Serum Albümin (HSA: Human Serum Albümin)'deki bir değişikliğin sebep olduğu iskemi, miyokardial iskeminin serum belirteci olarak yakın bir tarihte önerilmiştir. Fizyolojik koşullar altında HSA'nın amino terminal (N-terminal) ucuna kobalt, bakır ve nikel gibi geçiş metalleri bağlanmaktadır. İskemi sırasında HSA'nın amino terminal (N-terminal) ucunda meydana gelen birkaç değişikliğe, oksidatif serbest radikaller sebep olmaktadır ve özellikle kobalt gibi geçiş metallerinin bağlanma kapasitesini azaltmaktadır. Bu yeni, kimyasalı değişmiş albümin, İskemi-Modifiye Albümin (IMA) olarak adlandırılmaktadır (Pantazopoulos ve ark 2009).

İskemi-Modifiye Albumin (IMA) miyokardial iskeminin yeni belirteci olarak kullanılmaktadır (Aparci ve ark 2007). IMA seviyeleri, akut miyokard infarktüsünde akut koroner sendromla bağlantılı olarak artmaktadır (Hacker ve ark 2007).

Bu nedenle biz çalışmamızda diabetik ve nondiabetik kronik böbrek yetmezlikli hastalarda miyokardial iskeminin yeni belirteci olan İskemi-Modifiye Albümin (IMA) düzeylerini değerlendirmeyi amaçladık.

1.1. Kronik Böbrek Yetmezliği Tanımı

Kronik Böbrek Yetmezliği (KBY), çeşitli hastalıklara bağlı olarak nefronların progresif ve geri dönüşümsüz kaybı sonucunda böbreğin sıvı-solüt dengesini ayarlayamama ve metabolik-endokrin fonksiyonlarındaki kronik ilerleyici azalma hali ile karakterize bir sendromdur (Ayköse 2006, Güney 2007, Varol 2007).

Kronik böbrek yetmezliği (KBY), glomerül filtrasyon hızının (GFH) böbrek fonksiyonlarında tespit edilebilir düzeyde değişikliklere neden olacak kadar, kalıcı bir şekilde azaldığı durum olarak tanımlanabilir. Kronik Böbrek Yetmezliği, nefronların süregen zedelenmesi ile karakterizedir ve zedelenme ilerleyici olup, genellikle kaçınılmaz şekilde son dönem böbrek yetersizliğine (SDBY) ilerler.

Kronik böbrek hastalığının evreleri vardır ve en son evresi SDBY olarak adlandırılır (Çizelge 1.1). SDBY hastalarında glomerüler filtrasyon hızı (GFH) 15 ml/dk'nın altındadır. (Akın 2008).

Çizelge 1.1. Kronik Böbrek Hastalığı Evreleri (Akın 2008).

Evre	Tanım	GFH (ml/dk)
1	Normal veya ↑ GFH ile birlikte böbrek hasarı	≥ 90
2	Hafif ↓ GFH ile birlikte böbrek hasarı	60-85
3	Orta derecede ↓ GFH	30-59
4	Ağır derecede ↓ GFH	15-29
5	Böbrek yetmezliği (son dönem)	<15

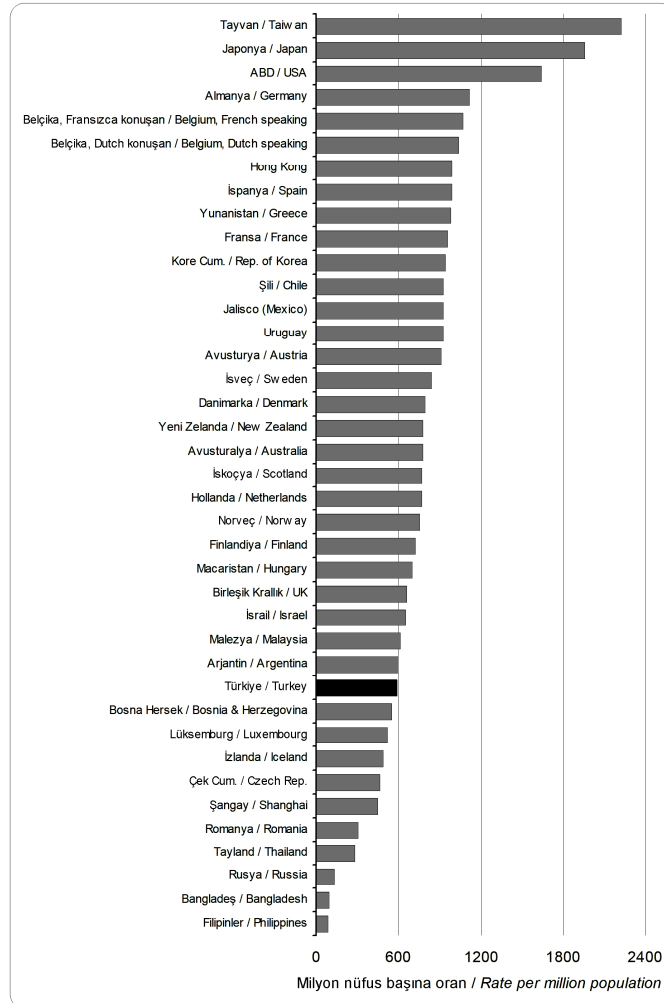
KBY neticede mutlaka nefron sayısı ve nefron fonksiyonlarında azalma ile sonuçlanan ve sıklıkla son dönem böbrek yetmezliklerine (SDBY) götüren (pek çok etyolojik sebebi olan) patofizyolojik bir süreçtir. SDBY ise endojen renal fonksiyonun irreversibl kaybı ile karakterize ve hayatı tehdit eden üremiden korunmak için hastaya devamlı olarak diyaliz veya transplantasyon gibi renal replasman tedavileri (RRT) nin uygulandığı klinik bir tablo oluşturur (Akın 2008).

1.1.1. Kronik Böbrek Yetmezliği Prevalansı

1990 yılından beri Türkiye’de diyaliz ve transplanstasyon kayıtları TND tarafından toplanmakta ve her yıl kitapçık halinde yayınlanmaktadır (Kan 2006). 2007 yılsonu itibariyle düzenli hemodiyaliz tedavisinde olan hasta sayısı 39.267, düzenli periton diyaliz tedavisinde olan hasta sayısı 5.307 ve böbrek transplantasyonu ile yaşayan hasta sayısı 5.647 olarak bildirilmiştir (Türk Nefroloji Derneği registry raporu 2007).

2007 yılında Türkiye’de renal replasman tedavisi gerektiren son dönem kronik böbrek yetmezliği (SDBY) nokta prevalansı milyon nüfus başına 709 olarak saptanmıştır (TND registry raporu 2007). 2006 yılı için SDBY, tüm dünya üzerinde farklı prevalanslar göstermektedir (Şekil 1.1) (United States Renal Data System USDRS 2008).

Şekil 1.1. SDBY Prevalansı, 2006 (USDRS 2008).



1.1.2. Kronik Böbrek Yetmezliği Etiyolojisi

Kronik Böbrek Yetmezliği çok farklı nedenlerle gelişebilmekte ve bu nedenlerin sıklığı ülkeden ülkeye, ırk ve cinsiyete bağlı olarak değişebilmektedir. Ülkemizde KBY'ne götüren ilk üç neden diyabetes mellitus (DM), hipertansiyon (HT) ve kronik glomerulonefrit olarak sıralanmıştır (Şen ve ark 2007, Maden 2008). Ülkemizdeki KBY'li hemodiyaliz (HD) ve periton diyaliz (PD) hasta etiyojileri Çizelge 1.2.'de gösterilmiştir (Maden 2008).

Çizelge 1.1. Ülkemizde 2005 Yılındaki Mevcut KBY'li HD ve PD Hastalarının Etiyolojik Dağılımları (Maden 2008).

Etiyolojisi	HD %	PD %
DM	24,3	21,8
HT	23,7	20,6
Kronik glomerulonefrit	9,8	12,8
Ürolojik nedenler	5,7	6,4
Polikistik böbrek hastalıkları	5,1	4,3
Piyelonefrit	4,5	5,2
Renal vasküler hastalık	1,7	1
Diğer nedenler	4,7	7
Etiyolojisi bilinmeyenler	20,6	21
Toplam	100	100

Ülkemizde 2007 yılı mevcut HD hastalarının etiyojisinde ilk sırayı %26.1'lik dağılımıyla DM almaktadır. Bu dağılımın %21.1'i tip 2 DM, % 5'i tip 1 DM olarak rapor edilmiştir (TND registry 2007).

1.1.3. Kronik Böbrek Yetmezliği Tedavisi

SDBY olan hastalarda renal replasman tedavileri (RRT); hemodiyaliz, periton diyalizi ya da renal transplantasyondur (Akın 2008). Türk Nefroloji Derneği'nin 2007 verilerine göre; Türkiye'de 2007 yılsonu itibariyle mevcut SDBY hastalarının RRT tipleri, %75.7'si HD, %10.2 PD ve %14.0 renal transplantasyon olarak bildirilmiştir (Türk Nefroloji Derneği Registry Raporu, 2007).

Kronik diyaliz tedavisine başlamak için kullanılan en objektif parametre glomeruler fitrasyon değeri olup glomeruler filtrasyon degerinin ölçülmesinde en sık kullanılan yöntem kreatinin klirensidir. Kreatinin klirensi 0.1- 0.15 ml/dk düzeyine inince kronik diyaliz tedavisine başlanmaktadır (Güney 2007).

1.1.3.1. Hemodiyaliz (HD)

Hemodiyaliz, hastadan alınan kanın antikoagulasyonla vücut dışında makine yardımıyla yarı geçirgen bir membrandan geçirilerek, sıvı solut içeriğinin yeniden düzenlenip hastaya geri verilmesi işlemidir. İlk olarak 1946 yılında Willem Koff tarafından akut böbrek yetmezliğinin tedavisinde, 1960'lerden itibaren de giderek KBY bulunan hastaların tedavisinde uygulanmaya başlandı (Ayköse 2006).

Hemodiyaliz yarı geçirgen bir zardan geçen iki yönlü gerçekleşen difüzyondan oluşmaktadır (Akın 2008). Yarı geçirgen bir membranın bir tarafından kan akarken; diğer tarafından suda ozmotik olarak dengeli elektrolitler ve glukoz içeren diyaliz sıvısı akar. Hemodiyaliz işleminin gerçekleşmesi için yeterli kan akımı sağlanmalı ve bir membran ile makine kullanılmalıdır. Yarı geçirgen membranın porları su molekülleri ve küçük molekül ağırlıklı solütlerin diyalizata geçmesine izin verirken, proteinler ve kan hücreleri gibi daha geniş solütler kanda kalır. Membran boyunca solüt geçişi difüzyon veya ultrafiltrasyonla olur. Membran boyunca solütlerin net geçiş oranları kan ve diyalizat arasındaki konsantrasyon gradientinin büyüklük ve yönüne bağlıdır, gradient en büyükken bu geçişte en fazla olur. HD sırasında maksimum konsantrasyon gradientini sağlamak için kan ve diyaliz sıvısı karşıt yönlerde akarlar. Membran boyunca moleküllerin difüzyon oranı onun molekül ağırlığına ve difüzyona karşı membran direncine de bağlıdır, bu oran molekül ağırlığının artması ve membran direncinin artmasıyla azalır. HD sisteminin major komponentleri kan dolaşımı ve diyalizat dolaşımıdır. Kan hastadan vasküler yol kanülü ile arteryel segmentten diyalizöre pompalanır ve sonra diyalizörden hastaya venöz segmente geri döner. Heparinle antikoagulasyon ekstrakorporal kan dolaşımında pıhtılaşmayı önlemek için temeldir (Güney 2002, Toy 2006, Güney 2007).

Hastanın diyaliz tedavisi ile haftada 2-3 kez 4-6 saat ilgilenmesi, diğer zamanlarda serbest olması, metabolik dengeyi daha az etkilediği için şişmanlığın

daha az sorun olması, malnütrisyon ile daha az karşılaşılması, hastaneye yatma gereksiniminin daha az olması, karına ait komplikasyonların görülmemesi hemodiyalizin avantajlarından (Ayköse 2006, Akın 2008).

Tedavi seansları arasında sıvı-elektrolit ve metabolik değişime bağlı olarak diyaliz sonrası hastanın kendini iyi hissetmesi, ancak sonraki seansa kadar yavaş yavaş tekrar kötüleşmesi sonucu oluşan rahatsızlık hissedilmesi, tedavi sırasında iğneler kullanılması, çeşitli sıvı ve gıdaların alınmasında kısıtlanmaların varlığı ve fistul için minor cerrahi bir girişim gerekmesi hemodiyalizin dezavantajlarından (Ayköse 2006).

Hemodiyalizde sık karşılaşılan komplikasyonlar arasında; hipotansiyon, kas krampları, bulantı ve kusma, baş ağrısı, göğüs ve sırt ağrısı, hipoksemi yer alır (Akın 2008).

1.1.3.2.Periton diyalizi (PD)

Periton boşluğundaki solüt ve su absorpsiyonu periton zarındaki kapiller dolaşım ve lenfatikler yardımıyla olur. Periton zarı toksik maddeleri filtre eden yarı geçirgen zar vazifesi görür. Esas olarak sıvı içeren iki kompartmanı ayıran bir membran aracılığıyla su ve solütlerin transportundan ibarettir. Burada diyalizer olarak iş gören periton zarıdır. Periton diyalizi tekniğinde amaç vücuttan ozmotik yolla uzaklaşmasını istediğimiz maddeleri kapsamayan, uzaklaşmasını istemediğimiz maddeleri ise bileşiminde kanda bulunduğu oranda içeren steril bir diyaliz solüsyonunu periton boşluğu içine güvenli bir teknikle doldurmak, ozmotik eşitlemenin sağlanmasına kadar orada tutmak ve daha sonra bu sıvıyı vücuttan uzaklaştırarak bu işlemi gerektiği sürece tekrarlamaktır (Akın 2008).

1.1.3.3. Transplantasyon

Transplantasyon, SDBY'nin seçkin tedavi şeklidir. Çünkü transplantasyon ile, diyaliz tedavilerinde olduğu gibi böbrek fonksiyonlarından bazıları değil tamamı yerine getirilir. Ayrıca diyaliz işleminin oluşturduğu fiziksel ve psikolojik zorluklar ortadan kalktığından yaşam kalitesi daha iyidir. Fakat transplantasyon yapılabilmesi için alıcının hayatı tehdit eden ekstarenal komplikasyonlarının olmaması gerekir. Primer oksalozis, tedavi edilemeyen psikoz, immünespresif tedavi ile progresyon

gösterebilecek bir hastalığın olması transplantasyona engeldir. Diffüz damar harabiyeti olmadığı sürece diabetes mellitus kesin kontraendikasyon değildir (Ayköse 2006, Akın 2008).

1.1.4. Kronik Böbrek Yetmezliği ve Kardiyovasküler Hastalık

Kronik böbrek hastalığı olanlarda kardiyovasküler sistem (KVS) hastalıklarından kaynaklanan morbidite ve mortalite riski çok yüksektir. Bu risk klasik faktörlerden kısmen etkilenirken, özellikle renal yetmezlik ve hemodiyaliz (HD) işleminin kendisinden de oldukça etkilenmektedir (Gulleton ve ark. 1999).

Diyaliz hastaları kardiyovasküler hastalıklar yönünden yüksek risk altındadır. Diyaliz hastalarının yaklaşık yarısında klinik açıdan önemli kardiyovasküler komplikasyonlar görülebilmektedir. Konjestif kalp yetersizliği, iskemik kalp hastalıkları ve aritmiler diyaliz hastalarında en sık görülen kardiyovasküler komplikasyonlardır. Toplumdaki klasik kardiyovasküler risk faktörlerine, böbrek yetmezliği ve diyalize bağlı risk faktörlerinin eklenmesi mortalite ve morbitidenin yüksekliğinden sorumlu tutulmuştur. Risk faktörlerinin ortadan kaldırılması, kalp yetersizliklerinin, aritmilerin ve koroner arter hastalıklarının erken tanısı ve tedavisi diyaliz hastalarında yaşam beklentisini ve kalitesini arttıracaktır (Aydınalp ve ark. 2006).

Diyaliz hastalarının yıllık mortalite oranının %24 olduğu ve bu ölümlerin %44'ünden KVS hastalıklarının sorumlu olduğu ifade edilmektedir. Diyaliz hastalarında miyokard enfarktüsü (MI) sonrası 1, 2 ve 5 yıllık mortalite oranları sırasıyla %59, %73 ve %90 olarak bulunmuştur (Evrenkaya ve ark 2004).

Son dönem böbrek yetersizliği olan hastalarda en önemli ölüm nedeni kardiyovasküler hastalıklardır (Şen ve ark. 2007). Kardiyovasküler hastalık (KVH)'lar, renal replasman tedavisi (RRT) altında olan hastalarda en önemli mortalite ve morbidite nedeni olup tüm ölümlerin yaklaşık %50'sinden ve toplam hastaneye yatışların yaklaşık %20'sinden sorumludur. Ülkemizde TND'nin verilerine göre ölüm nedenleri arasında HD hastalarında %42,1; PD hastalarında %44.3 ile KVH'lar ilk sırada yer almaktayken, hastaneye yatış nedenleri arasında HD hastalarında %20.9; PD hastalarında ise %13.2 ile KVH'lar ikinci sırada yer almaktadır. Hemodiyaliz ve PD hastalarında KVH mortalitesinin yıllık yaklaşık %9

oranında olduğu tahmin edilmektedir. Günümüzde RRT'ndeki gelişmelere rağmen SDBY'li hastalarda, KVH riski genel popülasyonla karşılaştırıldığında yaklaşık 5-25 kat daha fazladır. Çizelge 1.3'te gösterildiği gibi SDBY'li hastalarda KVH mortalitesi de genel popülasyonla karşılaştırıldığında yaklaşık 30 kat daha fazladır (Maden 2008).

Aşağıdaki çizelge 1.3'de diyaliz hastaları ile genel popülasyonun her 1000 hasta için KVH mortalitesi yönünden karşılaştırılması (%) olarak gösterilmiştir (Maden 2008).

Çizelge 1.3. Diyaliz Hastaları ile Genel Popülasyonun KVH Mortalitesi Yönünden Karşılaştırılması (%) (Maden 2008).

	Tümü	Erkek	Kadın	Beyaz	Siyah	DM	Non-DM
Genel popülasyon	0,28	0,28	0,27	0,29	0,23	0,80	0,26
HD	9,12	9,38	8,83	11,18	6,68	11,09	7,78
PD	9,24	11,027	8,14	10,76	6,07	13,22	7,09

Böbrek yetersizliğinde; dislipidemi, hipertansiyon, anemi, malnütrisyon, yetersiz diyaliz, hiperhomosisteinemi, proteinüri, hipoalbuminemi, hipervolemi, homosistein, C-reaktif protein (CRP), asimetrik dimetil arginin (ADMA) ve troponin kardiyovasküler hastalıklar için risk faktörleridir (Maden 2008).

1.2. Diabetes Mellitus (DM)

Çoğu gelişmiş ülkede diyabet son dönem böbrek hastalığı sebepleri arasında birinci sırada gelmektedir. Amerika Birleşik Devletleri'nde yapılan bir araştırmaya göre 1999'da diyaliz tedavisi başlanan son-dönem böbrek hastaları içinde %43'ü diyabet hastasıdır (Öğütmen ve ark 2009).

Ayrıca, diyabetli hemodiyaliz hastalarında glisemik kontrol eksikliği mortaliteyi ve kardiyovasküler olay riskini artıran bir faktör olarak belirlenmiştir (Iglesias ve ark. 2008).

1.2.1. Diabetes Mellitus'un Tanımı ve Sınıflandırılması

Diabetes mellitus, kronik hiperglisemi ile kendini gösteren anormal karbonhidrat metabolizması bozukluğunu ifade eder (Varol 2007). İnsülin sekresyonunda azalma ya da insülin etkisinin yetersiz olması ve bazen de her ikisinin kusurlarından kaynaklanan karbonhidrat, protein ve yağ metabolizması bozuklukları kronik hiperglisemiye yol açar. Diyabete özgü klasik semptomların ve komplikasyonların varlığında tanı kolaylıkla konabilir. Ancak gerçek anlamda ve erken tanı bazı laboratuvar yöntemlerinin doğru bir şekilde kullanılması ve sonuçların değerlendirilmesine dayanmaktadır (Kutlu 2007).

1999 yılında yayınlanan World Health Organization (Dünya Sağlık Örgütü WHO) konsultasyon raporunda diabetes mellitus ve diğer hiperglisemi kategorilerinin tanısında geçerli kriterler Çizelge 1.4'deki şekliyle bildirilmiştir (Orçun ve ark 2003).

Çizelge 1.4. 1999 WHO kriterlerine göre diyabet tanısı (Orçun ve ark 2003)

Tanı	Açlık glukozu	2.saat glukozu
Diabetes Mellitus	> 126 mg/dL veya	> 200 mg/dL
Bozulmuş Glukoz Toleransı	< 126 mg/dL ve	140-200 mg/dL
Bozulmuş Açlık Glisemisi	110-125 mg/dL ve	< 140 mg/dL
Sağlıklı	< 110 mg/dL ve	< 140 mg/dL

1.2.2. Tip 1 Diabetes Mellitus (Tip I DM)

Diyabetik hastaların %10-20'sini oluşturan Tip 1 Diabetes Mellitus, pankreas beta hücrelerinin selektif ve ilerleyici harabiyetine bağlı tüm diyabet hastalarını kapsamaktadır. Tip1 Diabetes Mellitus'un etyolojisinde genetik eğilim ve çevresel faktörler sorumlu tutulmaktadır. Hastalık genellikle çocukluk ve adolesan yaşta başlamaktadır. Vakaların çoğunluğu tanı anında 30 yaşın altında bulunmaktadır.

Tip 1 Diabetes Mellitus'un otoimmün tipinde pankreas beta hücrelerinin çeşitli komponentlerine karşı otoantikolar bulunmaktadır: adacık hücresi otoantikoları, glutamik asit dekarboksilaz antikoları, insülin antikoları, tirozin fosfataz, 38 K ve 52 karboksipeptidaz H antikoları gibi. Bunlar hastaların büyük bir kısmında tanı anında tespit edilirler ve pankreasın harabiyetiyle birlikte ortadan kaybolurlar (Kutlu 2007).

1.2.3. Tip 2 Diabetes Mellitus (Tip II DM)

Tip 2 Diabetes Mellitus, en sık karşılaşılan endokrin metabolik bozukluklardan biridir ve gelişmiş ülkelerdeki çoğu popülasyonda %5-10 oranında görülür. Tüm diyabet hastalarının %80-90 gibi büyük bir kısmını oluştururlar (Kutlu 2007).

Tip 2 Diabetes Mellitus tanısı konmadan önce hem insülin işlevinde azalma hem de insülin sekresyon bozuklukları mevcut olmalıdır. Bu nedenle şiddetli insülin direncinin mevcut olduğu hastalarda eğer insülin sekresyonları yeterli miktarda artırılabilirse glukoz seviyeleri normal seyredebilir (Saltiel 2001, Kutlu 2007).

Tip 2 diyabetin başlangıcı yavaş ve sinsidir. Bu nedenle hasta ya kan şekerinin belli bir değeri geçmesinden sonra ortaya çıkan belirtilerle başvurur ya da akut veya kronik komplikasyonlar başvuru nedeni olur. Diyabetik ketoasidoz tablosu ile başvurma Tip 1 diyabette daha sık olmasına karşın, daha az olmakla birlikte Tip 2 diyabet hastalarında da karşılaşılabılır. Ailede diyabet öyküsü çoğunlukla vardır. Çoğunlukla ortaya çıkış yaşı kırkın üzerindedir. Ancak daha erken yaşlarda ortaya çıkan erişkin diyabet tipleri de vardır (Kutlu 2007).

1.2.4. Diyabetin Komplikasyonları

DM'nin komplikasyonları mikrovasküler ve makrovasküler komplikasyonlar olarak ikiye ayrılır. Mikrovasküler komplikasyonları; retinopati, nefropati ve nöropatidir. Makrovasküler komplikasyonları ise koroner kalp hastalığı, periferik damar hastalığı ve serebrovasküler hastalıklardır (Memişoğulları ve ark. 2003, Kurt ve ark 2004, Çil 2005, Kutlu 2007).

1.2.4.1. Diyabetik Nefropati (DN)

Diabetik nefropati böbrek yetmezliğinin son aşamasının majör nedenidir (Sütken ve ark 2009). Diyabetik nefropati (DN), çok sayıda hastada son dönem böbrek yetmezliği (SDBY)'ne sebep olan, önemli bir sağlık sorunudur. ABD'de yeni gelişen SDBY'nin %40'ını DN oluşturmaktadır. Tanım olarak DN, diğer böbrek hastalıkları olmadan, diyabetli bir hastada sürekli idrar albümin çubuğunun pozitif olması veya günde 300 mg'dan fazla albümin ekskresyonudur (Kurt ve ark 2004, Çil 2005). DN, diyabetin geç bir bulgusu gibi görünmekle beraber, DN'den önce fizyolojik, patolojik ve klinik belirtiler olur. Bu durum bazı araştırmacıların DN'yi aşamalar şeklinde düşünmelerine neden olmuştur (Çizelge 1.5) (Barry ve ark. 2003, Kurt ve ark 2004, Çil 2005, Kutlu 2007).

Çizelge 1.5. Tip 1 ve Tip 2 DM'li Hastalarda DN Aşamaları (Barry ve ark. 2003, Kurt ve ark 2004, Çil 2005, Kutlu 2007)

Aşamının tanımlanması	1 Renal hipertrofi ve hiperfonksiyon	2 Klinik belirti olmadan renal lezyonlar	3 Yeni başlayan nefropati – mikroalbuminüri	4 Diyabetik nefropati	5 Son dönem böbrek yetmezliği
Başlangıç	DM başlangıcında	DM'nin ikinci-üçüncü yılında	Tip 1 DM'nin 7-15.yılında Tip 2 DM'nin tanı anında %20'si	Mikroalbuminüri den 5-15 yıl sonra	DM'nin 20-40. yılında
Fonksiyonel ve yapısal anormallikler	GFH ve böbrek büyüklüğü artar. Glomerüler kapiller basınç artmasıyla ilişkili olarak glomerüler hacim ve kapiller yüzey alanı artar	Glomerüler bazal membran kalınlaşır, matriks proteinlerinin hacminin artması sonucu mezanşimal genişleme olur, kapiller filtrasyon yüzey alanı azalır, glomerüloskleroz başlar.	GFH bu aşamada azalmaya başlar.	Yaygın glomerüloskleroz hiyalin arteriyoller skleroz ve sürekli proteinüri (≥ 300 mg/g) olur, GFH azalır. HT ve retinopati ile ilişkisi olabilir.	GFH azalmaya devam eder, renal replasman tedavisi gereklidir.

İlk defa 1936'da Kimmelsteil ve Wilson tarafından tanımlanan diyabetik nefropati, diyabetin en önemli ve yaşam kalitesini bozan komplikasyonlarından birisidir (Çil 2005, Kutlu 2007). Son dönem böbrek yetersizliğine yol açan en önemli neden de diyabetik nefropatidir. Üç aylık periyod içinde yapılan 3 tetkikin iki veya daha fazlasında persistan albuminüri > 300 mg/24 saat veya > 200 µg/dak ile karakterize klinik sendrom diyabetik nefropati olarak tanımlanmaktadır (Kutlu 2007, Çorakcı 2003).

Nefropati sıklığı diyabet süresi uzadıkça artar. Diyabet süresi 20-40 yıl olan tip 1 olgularda %30-40, 20 yıllık tip 2 diyabetlilerde %50 oranında DN gelişir. Son dönem böbrek yetersizliği (SDBY) ise, proteinüri başladıktan sonraki 8-10 yıl içinde gelişir (Tuğrul 2002).

Önceleri böbrek komplikasyonlarının tip 2 diyabette daha az olduğu düşünülmeye karşın, tip 2 diyabette hasta sayısının daha fazla olması, hipertansiyon ve koroner kalp hastalığı tedavilerinin daha etkin olması nedeniyle yaşlı nüfusun artması, tip 2 diyabette de nefropati oranının yükselmesi sonucunu getirmiştir (Ritz ve ark. 1999). Son dönem böbrek yetersizliği görülen yeni olguların %42'sinin diyabetli olduğu belirlenmiş; bunların da 2/3'unun tip 2 olduğu bildirilmiştir (Golan ve ark. 1999).

Diyabette nefropati gelişiminde bağımsız risk faktörleri, hiperglisemi, hipertansiyon, sigara kullanma, ileri yaş, insülin direnci, cinsiyet (menopoz öncesi kadınlarda risk düşük), siyah ırktan olma, yüksek proteinli beslenme, ailede kardiyovasküler olay öyküsü bulunması ve genetik faktörler olarak sayılabilir (Tuğrul 2002).

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

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

Poliol yolu aktivitesi: Renal glomerüler ve tübüler hücrelerde sorbitol artışı, miyoinozitolu ve Na-K-ATPaze aktivitesini azaltarak osmoregülasyonun bozulması ile hücre şişmesine ve non-enzimatik glikozillenmeye daha uygun olan fruktozun artmasına yol açarak, doku hasarına neden olur. Ayrıca sorbitolun artması ile NADPH azalır ve glutasyon metabolizması bozularak, serbest oksijen radikalleri artar. Bu da vasküler hasarı artırır ve nitrik oksit vasodilatatör yanıtını azaltır; doku hipoksisi artar.

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

Glukotoksisite: Glukoz, hücelere doğrudan toksik etkide bulunur. Hücre çoğalmasına, böbrekte ekstraselüler matriksin artmasını gösteren kollajen-fibronektin-laminin artışına yol açar. Mezengial hücreler daha az heparan sülfat sentez eder ve bazal membrandaki negatif elektrik yükünün azalmasına ve albuminürinin artmasına neden olur.

Ekstraselüler matriksin biyokimyasal bozukluğu: Hücre dışı matriks ve glomerül bazal membran yapı elemanlarından biri de kollajendir. Diyabette kollajen artışı vardır ve bu artış, insülin ile önlenemez. Ayrıca, glomerül bazal membran yapısında yer alan glikozaminoglikan heparan sülfatın azaldığı saptanmıştır. Heparan sülfat, sialik asit ile birlikte glomerüler kapiller duvarının negatif elektrik yükünü sağlar. Diyabette saptanan heparan sülfat ve sialik asit azalmaları ile glomerül kapiller duvarının negatif yükü azalır ve erken dönem nefropati patogeneğinde ve filtrasyon bariyerinin zedelenmesinde rol oynar. Proteinler tübüluslara ve mezengiuma geçer, fibrozis artışına yol açar (Tuğrul 2002).

1.2.5. Diabetes Mellitus ve Kardiyovasküler Hastalıklar

Diyabetes mellitus (DM) önemli bir kardiyovasküler risk faktörüdür. Kardiyovasküler mortalite diyabetik olmayanlara göre diyabetli erkeklerde 2-3 kat, diyabetli kadınlarda 3-5 kat artmıştır. Tüm diyabetik hasta ölümlerinin %70-80'inden kardiyovasküler hastalıklar sorumludur ve bu ölümlerin dörtte üçü koroner arter hastalığına bağlıdır (Işık ve ark 2009).

Koroner arter hastalığının görülme sıklığının diyabetik bireylerde %55 olduğu bildirilmektedir (Gary ve ark 2005). Koroner arter hastalığı (Coronary Artery Disease CAD), inme, periferik damar hastalığı, kardiyomiopati (miyokard hastalığı) ve konjestif kalp yetmezliği, diyabetik olmayanlara göre diyabetiklerde daha yüksek oranlarda görülür (Işık ve ark. 2009).

Diyabetik ölümlerin çoğu koroner arter hastalığından (KAH) kaynaklanır. Diyabet, KAH için en önemli risk faktörlerinden birisidir. Ayrıca eşlik eden kardiyovasküler risk faktörleri (hipertansiyon, dislipidemi, obezite vb.) diyabetik hastalarda diyabetik olmayanlara oranla daha sık görülür. Ek olarak diyabetik hastalarda sessiz iskeminin diğer hastalara göre daha sık görülmesi de zaten artmış kardiyovasküler olayların tanısını zorlaştırarak DM da kardiyovasküler mortaliteye katkıda bulunur (Işık ve ark. 2009).

Koroner arter hastalığının prognozu (süreci), diyabetik hastalarda nondiyabetiklerden daha kötüdür, enfarktüs sonrası ölümler diyabetik grupta ve özellikle diyabetik gruptaki kadınlarda daha fazladır (Malmberg ve ark. 2000). Çoğunlukla, diyabetli hastalar asemptomatik koroner arter hastalığına sahip olabilir. Böyle olaylarda, koroner arter hastalığının ilk işareti, akut miyokard infarktüsü (MI) veya kardiyak ölüm olabilir (Gary ve ark 2005).

Miyokard infarktüsü (MI) gelişme riski diyabetik hastalarda her yaşta artmıştır (Işık ve ark. 2009). Diyabetli hastaların yaklaşık olarak %79'u, MI'yı izleyen kardiyak komplikasyonlardan ölür (Gary ve ark 2005). Bu nedenle 'National Cholesterol Education Program Adult Treatment Panel III' (NCEP, ATP III) diyabeti kardiyovasküler risk faktörleri içerisinde koroner arter hastalığı eşdeğeri kabul etmiştir (National Cholesterol Education Program NCEP 2002). Diyabetes mellitus,

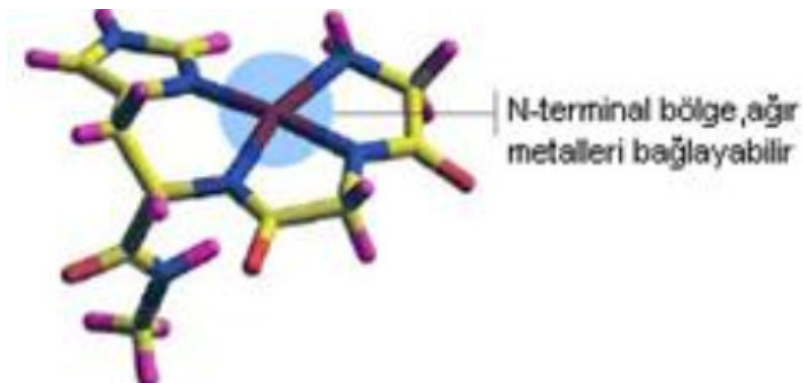
değiştirilemeyen faktörler arasında ateroskleroz açısından en güçlü risk faktörüdür (Işık ve ark. 2009).

CAD riski, müdahale ile değiştirilebilir. Kardiyovasküler hastalığın (CVD: cardiovascular disease) gelişmesinde diyabetes mellitusun etkisinden haberdar olmak bu yüzden önemlidir. Örneğin, asemptomatik hastalarda kardiyovasküler hastalık riskinin teşhisi, erken tedavinin başlatılmasında kullanılabilir ve böylece kardiyak olaylar engellenebilir (Gary ve ark. 2005).

1.3. İskemi-Modifiye Albümin (IMA)

1.3.1. İnsan Serum Albümini (HSA: Human Serum Albümin)

Albümin, insanlarda en bol bulunan plazma proteindir. Plazmada ölçülen proteinlerin % 55-60'ını teşkil eder. Moleküler ağırlığı yaklaşık olarak 66 500 Da olan, 585 amino asitten oluşmuş tek bir polipeptid zincirinden meydana gelir. İnsanlarda albümin sentezi sadece karaciğerde yapılır (Nicholson ve ark 2000). Karaciğerde depo edilmez ve üretilir üretilmez portal dolaşıma verilir. Sağlıklı genç erişkinlerde sentez hızı yaklaşık 12-14 g/gün'dür. Bu miktarın %90'ı, başlıca vasküler endotelyumda olmak üzere ekstrarenal bölgelerde katabolize edilir. Günlük sentez edilen albüminin yaklaşık % 10'u böbreklerde, muhtemelen proksimal tubuluslarda, katabolize edilir (Koşan 2002). Serum albumin konsantrasyonları sentez ve yıkım hızı, intravasküler ve ekstravasküler kompartımanlar arasındaki dağılımına bağlı olarak değişir. Total vücut albümini 3.5-5.0 g/dl dir (sağlıklı 70 kg bir erişkin için, 250-300 g). Bu miktarın % 42'si plazmada, geri kalanı ekstravasküler kompartımanlardadır. Bir kısmı dokulara bağlıdır ve dolaşıma katılamaz. Her gün 120-145 g albümin ekstravasküler mesafeye geçer. Bu miktarın çoğu lenfatik drenajla yeniden sirkülasyona döner. Her gün yaklaşık 1 gr albümin, intestinal traktüsten kaybedilir. Sağlıklı kişilerde idrarla minimal düzeyde albümin kaybı vardır. Böbreklere gelen albüminin sadece birkaç gramı glomeruler membranı geçer. Bunun da neredeyse tamamı reabsorbe edilir ve idrarla kayıp 10-20 mg/gün den fazla değildir (Nicholson ve ark 2000, Koşan 2002).



Şekil 1.2. İnsan Serum Albümin (HSA: Human Serum Albümin) (Kalay ve ark. 2006)

1.3.2. Albüminin Fizyolojik Görevleri

1. Plazma onkotik basıncının sağlanması: İntertisyel alan ile plazma arasındaki sıvı hareketi basınca bağlıdır. Hidrostatik basınç damar kompartmanı duvarına karşı bir güç oluşturur. Kolloid onkotik basınç ise sıvıyı damar kompartmanına çekmeye çalışır. Albumin plazma proteinlerinin yarısından fazlasını oluşturmasına rağmen plazma onkotik basıncının % 75 ve % 80'ini meydana getirir.

2. Birçok molekülün bağlanması ve taşınmasını sağlar.

3. Serbest radikallerin temizlenmesini sağlar

4. Trombosit fonksiyonlarının inhibisyonu ve antitrombotik etki oluşturur.

5. Kapiler membran permeabilitesinin düzenlenmesini sağlar (Çıtak 2007).

Kritik hastalarda hastalığın erken döneminde albümin düzeyi düşer ve hastalık düzelmeye safhasına girene kadar albümin düzeyi yükselmez. Kritik hastalarda alttaki hastalık ne olursa olsun albümin düzeyinin düşük olması kötü prognoz ile ilişkilidir. Hipoalbüminemisi olan kritik hastalarda mortalite ve morbidite yüksek, yoğun bakımda ve hastanede kalış süresi daha uzundur. Hem akut hem de kronik hastalıklarda serum albümin konsantrasyonu ile mortalite arasında ters bir ilişki vardır. Serum albümin düzeyindeki azalma ne kadar fazla ise mortalitedeki artış da o kadar belirgin hale geldiği gösterilmiştir (Çıtak 2007).

Albümin düzeylerindeki düşme hem toplam mortalite, (Nelson ve ark 2000) hem de kardiyovasküler hastalığa bağlı mortalitede artışla ilişkili bulunmuştur (Djousse ve ark 2002). Albümin düzeylerindeki düşme ile kardiyovasküler mortalitede artış arasındaki ilişkinin açıklanmasında birçok mekanizma ileri sürülmüştür. Bunlar arasında, albüminin inflamasyon ve infeksiyon varlığı ile güçlü ilişkisi (Kuller ve ark 1991, Nelson ve ark 2000), fibrinoliz ve hemostaz faktörleriyle ilişkisi (Nelson ve ark 2000), trombosit agregasyonu ile olası ilişkisi (Nelson ve ark 2000), altta yatan hastalıklara bağlı olarak artmış damar geçirgenliğinin bir belirteci oluşu (Kuller ve ark 1991), beslenme durumu ile ilişkisi (Gillum ve ark 1994) ve önemli bir antioksidan oluşu sayılabilir (Işık ve ark 2009).

1.3.3. İskemi-Modifiye Albümin (IMA)

IMA, albüminin, iskemik dokularda üretilen özgür radikaller tarafından değişikliğe uğramış hali olarak tanımlanır (Kösem ve ark 2008).

İnsan serum albüminin N-terminal bölgesini içeren Asp-Ala-His-Lys amino asit sırası, Co, Cu ve Ni gibi geçiş metal iyonlarına kuvvetle bağlanan bir yer meydana getirir (Bar-Or ve ark. 2000, Bar-Or ve ark. 2001, Bhagavan ve ark 2003, Aparci ve ark 2007, Hacker ve ark 2007, Cichota ve ark. 2008). İskemi sırasında üretilen reaktif oksijen türleri, albüminin N-ucuna özgü N-Asp-Ala-His-Lys dizinini değiştirerek IMA oluşumuna yol açar (Bar-Or ve ark 2001, Kösem ve ark 2008).

Endotelial ve ekstraselüler hipoksi, asidoz, serbest radikal hasarı, sodyum ve kalsiyum pompası bozuklukları gibi iskemik olaylar dakikalar içinde albüminin N-terminal bölgesindeki değişiklikleri başlatır (Cichota ve ark 2008, Kösem ve ark 2008). Bu değiştirilen albümin, iskemi-modifiye albümin (IMA) olarak adlandırılır. (Sinha ve ark. 2004, Worster ve ark. 2005, Kalay ve ark 2007). Son çalışmalarda, IMA'nın, miyokardial iskemi için yeni bir belirleyici olabildiği gösterildi (Sinha ve ark. 2004).

Günümüzde iskemi-modifiye albuminin; miyokard iskemisi, iskelet kas iskemisi, mezenterik iskemi, inme ve serebrovasküler kazalar gibi birçok durumda marker olarak önemi gösterilmiştir (Bhagavan ve ark 2003, Renda ve ark 2009).

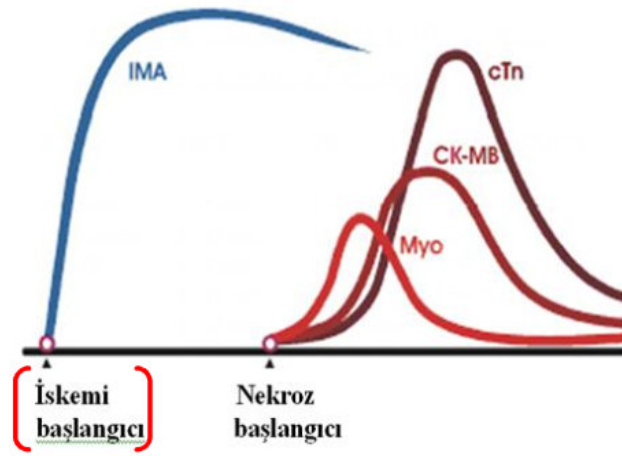
1.3.4. IMA'nın Zamansal Kinetiği

IMA düzeyinin, iskemi sürecinin başlangıcından sadece birkaç dakika sonra arttığı görüldü (Bar-Or ve ark. 2001, Kalay ve ark 2006). IMA, bir atak (ani) iskemi esnasında üretilir ve kolayca bulunabilir konsantrasyonlarda kanda mevcuttur (Bhagavan ve ark. 2003, Kösem ve ark 2008). Kardiyak troponinler, miyokardial hasarın hassas ve özel işaretleyicileridir, fakat dolaşımda algılanan bu belirteçler yaklaşık olarak 4 ile 6 saatte anlaşılır (Sinha ve ark 2004, Aparci ve ark 2007). IMA belirlemesi, klinisyenler için daha değerli bir yardımcı olabilir, çünkü IMA, miyokardial nekrozun gelişmesinden önce iskeminin erkenden belirlenmesini sağlar (Pantazopoulos ve ark 2009).

Çizelge 1.6. MI Sonrası Kardiyak Belirteçlerin Zamansal Kinetiği (Kalay ve ark 2006).

Belirteç	Tespit	Pik	Normale Dönme
Myoglobin	1 – 4 saat	6 – 7 saat	24 saat
CK-MB mass	3 – 12 saat	12 – 18 saat	2 – 3 gün
Total CK	4 – 8 saat	12 – 30 saat	3 – 4 gün
cTnT	4 – 12 saat	12 – 48 saat	5 – 15 gün
cTnl	4 – 12 saat	12 – 24 saat	5 – 10 gün
IMA	dakikalar	2 – 4 saat	6 saat

Yapılan çalışmalarda, IMA'nın, akut koroner sendromlarda miyokardial iskeminin erken bir belirleyicisi olduğu bildirilmiştir (Bhagavan ve ark 2003, Sinha ve ark. 2004, Roy ve ark 2004). IMA miyokardial iskeminin başlangıç dakikaları içinde yükselir ve acil servislerde miyokardial iskemi tanısında kullanılabilir (Kalay ve ark 2006). IMA'nın nekroz öncesi erken bir belirteç olabileceği belirtilmektedir (Bar-Or ve ark 2000, Bar-Or ve ark 2001, Kalay ve ark. 2006, Kösem ve ark 2008).



Şekil 1.3. IMA İskemide Erken İşaretleyici (Kalay ve ark. 2006)

Bar-Or ve arkadaşlarının yaptığı çalışmada, iskeminin başlangıcından daha sonra artan CK-MB, miyoglobin ve cTnT'nin konsantrasyonlarına mukayese ile IMA'nın artan konsantrasyonunun miyokardial iskemide erken bir belirleyici olduğunu bildirmişlerdir (Bar-Or ve ark. 2001).

İskemi modifiye albümin, iskeminin erken belirleyicisidir ve iskeminin şiddetini dahi gösterebilir (Pantazopoulos ve ark 2009).

1.3.5. Neden IMA?

Akut koroner belirtili acil durum hastalarında akut miyokardial iskeminin teşhisi, güvenilir test eksikliği yüzünden zordur. Miyokardial infarksiyonun (damarların tromboz oluşması sonucu tıkanıp beslediği miyokard dokusu bölgesinde nekroz oluşması) teşhisini yapmakta kullanılan elektrokardiyografi (EKG), CKMB, myoglobin ve troponinin, akut miyokardial iskemi bulunmasında güvenilirmez olduğu bildirilmiştir (Bar-Or ve ark 2000).

Akut miyokard infarktüsü tanısında kreatin kinaz (CK) ve bunun izoenzimi olan MB (CK-MB) geleneksel olarak kullanılmaktaysa da miyokard nekrozuna daha spesifik olan kardiyak Troponin I ve T'nin duyarlılığının daha yüksek olması, günümüzde yaygın olarak kullanılmasına yol açmıştır. Ancak bu enzimlerden hiçbiri hastaneye ilk başvuru sırasında akut miyokard infarktüsü ya da hasarını ekarte ettirecek düzeyde erken duyarlılığa sahip değildir. Bu nedenle hastaneye kabulden 12 saat sonra ölçümler tekrarlanmalıdır (Bar-Or ve ark 2000, Çamur 2004).

Çalışmalar, kardiyak testlerin hastaneye yatırılan göğüs ağrılı hastaların yarısından fazlası için, akut miyokardial iskemi teşhisinin kanıtı olmadığını göstermiştir (Bar-Or ve ark 2000). IMA ise yüksek hassasiyetle miyokardial iskeminin başlangıç dakikaları içinde yükselir ve iskeminin erken belirleyicisidir (Bar-Or ve ark 2001, Carrage ve ark 2006).

Akut miyokardial iskeminin varlığını ortaya çıkarabilen hızlı bir kan testi özelliğindeki IMA, hastaların triage (tedavi önceliğinin saptanması için hastaların taranması) sürecini geliştirecek ve hastaların tedavi sürelerini kısaltacaktır. Böylece birçok hastanın uzun süreli gözlem zamanı ortadan kalkacak ve sağlık bakım giderleri azalacaktır (Bar-Or ve ark. 2000). Böylesine ekonomik bir kârdan daha önemlisi, hastalar daha erken bir tedavi ile daha sağlıklı ve daha konforlu bir hayat imkânına kavuşacaklardır.

1.3.6. IMA Yükselmesinde Sebep Olan Nedenler

- Koroner Arter Hastalığı
- Son dönem böbrek hastalığı
- Karaciğer yetmezliği

- Serebrovasküler hastalıklar
- Aşırı travmalar
- Neoplastik hastalıklar
- Ciddi enfeksiyonlar (Kalay ve ark 2006)

1.3.7. Albümin Kobalt Bağlanma Testi (ACB)

Serum numunelerinde IMA'nın dolaylı olarak ortaya çıkarılması ilk olarak, Bar-Or ve arkadaşları tarafından geliştirildi (Bar-Or ve ark 2000, 2001).

Doksanlı yılların sonunda akut koroner sendromlu hastaların serumunda bulunan insan serum albumininin, ekzojen kobaltı (Co) bağlamasında azalma olduğu tespit edilmiş ve ardından iskemi-modifiye albumin (IMA) olarak bilinen bu metabolik varyant, 'Albümin Kobalt Bağlama' (ACB) testi ile ölçülebilir hale getirilmiştir (Bar-Or ve ark 1999, Bar-Or ve ark. 2000, Cichota ve ark 2008, Renda ve ark 2009).

David Bar-Or ve arkadaşları 2000 yılında insan serum albumininin ekzojen kobaltı bağlamasını kalorimetrik olarak ölçen bir test geliştirdiler. Bu testin temeli, insan serum albümini N terminal bölgesinin; hipoksi, asidoz ve serbest radikal oluşumu gibi iskeminin patofizyolojik olayları sonucu bakır, nikel ve kobalt gibi geçiş metalleri için metal bağlama kapasitesinin azalması ve iskemi-modifiye albumin (IMA) olarak bilinen varyant protein oluşumu prensibine dayanmaktadır (Bar-Or ve ark. 2000).

Albümin kobalt bağlayıcı (ACB: Albumin Cobalt Binding) testi, insan albüminin N-terminaline bağlanabilen hücre dışı kobaltı ölçer (Carrage ve ark 2006, Sharma ve ark 2006). IMA, albümin kobalt bağlayıcı (ACB) test ile saptanır. Bu test ile yaklaşık olarak 30 dakikada sonuç elde edilir (Pantozopoulos ve ark 2009).

IMA'nın serbest metalleri bağlama kapasitesi normal albümine göre çok düşüktür. Hastalardan alınan serum örneğine kobalt eklenerek, ortamda bulunan albüminlerin kobalt bağlama kapasitesi ölçülür. Serbest kobalt dithiothreitol (DDT) isimli proteinle boyanarak spektrofotometrik olarak ölçülür. Ortamdaki serbest Co miktarı IMA değeri olarak belirlenir. DDT albümine bağlanmış Co ile reaksiyona giremez (Kalay ve ark 2006).

Albümine kobalt iyonlarını bağlayarak kullanılan test ve metot, dolaylı olarak kolorimetriye bağlıdır. Serumda kobalt solüsyonu eklendiği zaman, kobalt albümine bağlanır ve serbest kobalt konsantrasyonu azalır.

İskemili hastaların kanında, modifiye albumin seviyeleri artar. Kobaltın aynı konsantrasyonu serumda eklendiği zaman, IMA'ya bağlanacak olan kobalt iyonları azalır ve bundan dolayı serumda serbest kobalt iyonlarının konsantrasyonu yükselir. dithiothreitol (DTT), testte renk oluşumu için kullanılır. DTT, serbest kobaltla tepki gösterir ve 470 nmde spektrofotometre tarafından algılanan kahverengi bir renk meydana getirir. Böylece, rengin şiddeti, serumdaki IMA düzeyi ile doğrudan orantılıdır. Bu test, Amerikan Gıda ve İlaç Dairesi (FDA: Food and Drug Administration) tarafından, albumin kobalt-bağlayıcı test (ACB) olarak bildirilmiştir (Kösem ve ark 2008).

1.3.8. Kronik Böbrek Yetmezliği ve IMA

İskemi-modifiye albumin (IMA), son dönem böbrek yetmezlikli hastalarda miyokardial iskemi teşhisi için yeni bir belirteçdir (Sharma ve ark. 2007). IMA düzeyi ESRD'li hastalarda mortaliteyi tahmin eder (Sharma ve ark. 2006). Artan IMA seviyeleri, akut miyokard infarktüsü içinde akut koroner sendromla bağlantılı olarak bulunmaktadır (Hacker ve ark. 2007).

Hemodiyaliz (HD), son aşamalı böbrek hastalığı (ESRD) için en çok uygulanan tedavidir. Hemodiyaliz çoğunlukla, kardiyovasküler olaylarla birlikte, ateroskleroz (damar sertliği), kalp yetmezliği ve hipotansiyonu da kapsamaktadır. HD'nin beyin ve miyokardiyum (kalbin ortak kas tabakası) gibi iç organlarda dahil olmak üzere birçok organda iskemiye sebep olduğu rapor edilmektedir (Carrage ve ark 2006).

Diabetes mellitus (DM), ESRD'nin en önemli nedeni olmuştur. Diyabetli ESRD hasta grubunda ise ölümün en büyük nedeni, kardiyovasküler bozukluklardır. Cheung ve arkadaşları tarafından yapılan bir çalışmada, DM'nin varlığının, (CAD) koroner arter hastalığına sahip olma ihtimalini %65 artırdığı belirtilmiştir. Bu yüzden, diyabetli hastalar gibi, kronik böbrek yetmezlikli hastalar da, CVD (kardiyovasküler hastalık) için "yüksek-risk grubu" olarak düşünülmüştür (Yao ve ark 2004). Diyaliz hastaları arasında diyabetik olanlarda, olmayanlara oranla,

miyokard infarktüsü, konjestif kalp yetersizliği gibi kardiyak hastalıkların ve buna bağlı mortalitenin daha yüksek olduğu gösterilmiştir (USRDS 1998).

Koroner damar hastalığı (CAD), böbrek fonksiyonu bozuklukları ile ilgili konularda sıradandır ve bu hastalarda başlıca mortalite nedenini kardiyovasküler hastalık (CVD) teşkil eder. Öncelikle, kardiyovasküler mortalite genel popülasyona göre hemodiyaliz hastalarında çok daha yüksek oranda ortaya çıkar ve ölümlerin %50'sine neden olur (Montagnana ve ark 2008). Diyabetik hastalarda ise, ölümlerinin %70-80'inden kardiyovasküler hastalıklar sorumludur ve bu ölümlerin dörtte üçü koroner arter hastalığına bağlıdır (Işık ve ark 2009).

Kreatin kinaz izoenzim MB (CK-MB) ve miyoglobin gibi miyokardial nekrozun geleneksel biyomarkerları genellikle kronik böbrek yetmezlikli hastalarda miyokardial iskemi yokluğunda dahi klinik açıdan şüpheyi artırıcı etkide bulunur.

Kardiyak troponinler, toplumda miyokardiyal hasarın hassas ve özel bir işaretleyicisi olmasına rağmen, diyalize giren hastalarda, renal yetersizliği olan fakat diyalize girmeyen hastalara oranla daha yüksek olmaya eğilimlidirler.

Miyokardial nekrozun göreneksel biyomarkerlarının teşhise yönelik kullanımında ekstra bir sakınca, Troponin T (cTnT), CK-MB ve miyoglobin testlerinin diyaliz sürecinden etkilenmesidir.

CK-MB ve miyoglobin'in konsantrasyonu ile kreatinin klerensi ilişkilidir ve bu yüzden böbrek fonksiyonu bozulmuş hastalarda bu işaretleyicilerin potansiyel yükselmelerini yorumlamak zordur (Montagnana ve ark 2008).

İskeminin hassas ve erken bir biyokimyasal belirleyicisi olarak kabul edilen iskemi-modifiye albümin (IMA), atak iskemi esnasında üretilmekte ve kanda kolayca bulunabilir konsantrasyonlarda bulunmaktadır (Apple 2005, Bhagavan ve ark. 2003, Kösem ve ark 2008). IMA miyokardial nekrozun gelişmesinden önce iskeminin belirlenmesini sağladığı için acil servislerde miyokardial iskemi tanısında kullanılabilir (Kalay ve ark 2006). Son zamanlarda IMA'nın, ESRD'li hastalarda artabildiği ve IMA konsantrasyonunun, bu hastaların prognozunun (hastalık gidişi) takibinde yardımcı olabileceği bildirilmiştir (Sharma ve ark 2006, Montagnana ve ark 2008).

2. GEREÇ VE YÖNTEM

2.1. Çalışma Şekli

Çalışmamız; özel bir diyaliz merkezinde hemodiyaliz programına alınan 20 diyabetli kronik böbrek yetmezlikli hasta grubu ile benzer 20 nondiyabetli kronik böbrek yetmezlikli hasta grubunda gerçekleştirildi. Selçuk Üniversitesi Tıp Fakültesi Etik Kurul Komisyonu tarafından 5 Mayıs 2009 tarih ve 611/9749 numaralı kararı ile tez projesi onaylandı. Bu tezde kullanılan kit ve kimyasal malzemeler tarafımızdan satın alındığı için Selçuk Üniversitesi Bilimsel Araştırma ve Projeler Destek Fonu ya da başka bir kurumdan herhangi bir destek alınmamıştır.

2.2. Olgu Seçimi

Özel bir diyaliz merkezinde hemodiyaliz programına alınan 20 diyabetik (13 erkek, 7 kadın) ve 20 nondiyabetik (9 erkek, 11 kadın) kronik böbrek yetmezlikli hasta çalışmaya alındı. Hasta gruplarının yaş ortalamaları benzerdi (diabetiklerde $52,10 \pm 6,88$ ve non diabetiklerde $48,25 \pm 7,62$).

Çalışma hakkında bireylere projenin amacı ve kapsamını açıklayıcı bilgiler verildikten sonra kendilerinden yazılı aydınlatılmış onam belgesi alındı.

Hastalardan özgeçmişlerinde kardiyovasküler olay hikayesi olanlar ile akut ya da kronik enfeksiyonu olanlar, sigara ve alkol kullananlar ve çalışmaya katılmayı kabul etmeyenler dışlama kriterleri olarak belirlendi.

2.3. Örneklerin Toplanması ve Saklanması

Bireylerden hemodiyaliz işleminden önce sabah açlık venöz kan örnekleri; herhangi bir koruyucu ve antikoagülan madde içermeyen tüplere alındı.

Alınan kan örnekleri Hettich marka santrifüj cihazı ile 4000 rpm hızla 10 dakika santrifüj edilerek serumları ayrıldı. Daha sonra çalışılacak biyokimyasal analizler (albümin ve iskemi-modifiye albümin) için yeterli miktarda serum örneği ayrılarak $-80^{\circ} C$ 'de derin dondurucuda analiz süresine kadar saklandı.

2.4. Biyokimyasal Analizler

Cihazlar ve Teknik Araç-Gereçler

Medispec mikropipetler (50-100 µl ve 200-1000 µl ayarlamalı)

Cam tüpler ve balonjojeler (50-100 µl)

Ultra saf su

Hettich Micro 2000 santrifüj

Thomas Scientific vorteks

Spekol 1300 Spektrofotometre

Dade Behring XPAND Model Biyokimya Otoanalizör cihazı

2.4.1. İskemi-Modifiye Albümin Tayini

IMA düzeyleri Bar-Or ve arkadaşlarının geliştirdiği metoda göre kolorimetrik yöntem ile ölçüldü (Bar-Or ve ark 2000). Ölçümler için Spekol 1300 marka spektrofotometre kullanıldı.

Kullanılan Malzemeler

1. Kobalt II Klorür (CoCl_2) Çözeltisi (1g/l)
2. Dithiothreitol (DTT) Çözeltisi (1,5 g/l)
3. İzotonik NaCl Çözeltisi (9.0 g/l)

Çalışma Prosedürü

200 µl hasta serumuna 1 g/l kobalt klorür çözeltisinden 50 µl eklendi, karıştırıldı ve oda sıcaklığında 10 dakika inkube edildi. Daha sonra 1,5 g/l DTT çözeltisinden 50 µl eklendi ve karıştırıldı. Sonra oda sıcaklığında 2 dakika inkübe edildi. 9.0 g/l NaCl çözeltisinden 1 ml eklendi. Numune körleri de benzer şekilde DTT eklenmeden hazırlandı. Test karışımlarının absorbansları 470 nm'de okundu. Sonuçlar, absorbans ünitelerinde rapor edildi (ABSUs).

Hesaplama

IMA sonuçları örneğin (hastanın) albümin değeri ve o grubun (hasta grubunun) median albümin değeri kullanılarak düzeltilir. Çünkü albümin düzeyi düştükçe IMA artar. Bu IMA değerine albümine göre düzeltilmiş ya da uyarlanmış IMA düzeyi (D-IMA) denir. Uyarlanmış IMA (D-IMA), Lippi ve arkadaşlarının önerdiği formüle göre hesaplanır (Lippi ve ark 2007).

$$\text{Uyarlanmış IMA Düzeyi (D-IMA)} = \text{Örneğin IMA Düzeyi} \times \frac{\text{(Örneğin Albümin Konsantrasyonu)}}{\text{Grubun Median Albümin Konsantrasyonu}}$$

2.4.2. Albümin Tayini

Albümin tayininde Dade Behring marka albümin analiz kiti kullanıldı. Albümin, Dade Behring XPAND model biyokimya otoanalizörü cihazında ticari olarak piyasada bulunan reaktif ile (Dade Behring) tayin edildi.

2.4.3. Diğer Biyokimyasal Ölçümler

Üre, kreatinin, glukoz, trigliserid, total kolesterol, HDL-kolesterol konsantrasyonları enzimatik kolorimetrik yöntemlerle Abbott/Architect C8000 analizöründe (Abbott, USA) orijinal Abbott kitleri kullanılarak ölçüldü. LDL-kolesterol düzeyleri Friedewald formülü ile aşağıdaki şekilde hesaplandı.

Total kolesterol (mg/dl) = HDL-kolesterol + VLDL (Trig/5) + LDL-kolesterol.

2.4.4. İstatistiksel Analiz

Bulguların istatistiksel olarak değerlendirilmesinde SPSS 15.0 for Windows istatistik paket programı kullanıldı. Önce diyabetik kronik böbrek yetmezlikli hastalar ve nondiyabetik kronik böbrek yetmezlikli hastaların gruplarına ait analitik verilerin dağılım analizleri Shapiro Wilk dağılım analizi ile yapıldı. Normal dağılım gösteren parametreler (IMA, D-IMA, Kreatin-giriş, T.Kolesterol, LDL) için bağımsız t testi yapıldı. Normal dağılım göstermeyen parametreler (Cinsiyet, Yaş, Üre-giriş, Üre-çıkış, Kreatin-çıkış, Glukoz, Albümin, Trigliserit, HDL) için ise nonparametrik

testlerden Mann Whitney testi kullanıldı. Nonparametrik bulgularımız arasındaki ilişkiler, ikişerli olarak Spearman nonparametrik korelasyon analizi ile, parametrik bulgularımız arasındaki ilişkiler de ikişerli olarak Pearson korelasyon analizi hesaplanarak değerlendirildi. $p < 0.05$ değeri istatistiksel olarak anlamlı kabul edildi.

3. BULGULAR

Diyabetik ve nondiyabetik kronik böbrek yetmezlikli grupların yaş dağılımları benzerdi ($p>0,05$). IMA, D-IMA, glukoz, trigliserit değerleri diyabetik kronik böbrek yetmezlikli hastalarda, nondiyabetik kronik böbrek yetmezlikli hastalara göre anlamlı olarak yüksek bulundu ($p<0,05$) (Çizelge 3-1).

Nondiyabetik kronik böbrek yetmezlikli hastalarda, üre-giriş (diyalize girişte belirlenen üre), kreatinin-giriş (diyalize girişte belirlenen kreatinin) ve albümin seviyelerinin diyabetik kronik böbrek yetmezlikli hasta grubuna göre anlamlı olarak yüksek olduğu gözlemlendi ($p<0,05$) (Çizelge 3-1).

Üre-çıkış (diyalizden çıkışta belirlenen üre), kreatinin-çıkış (diyalizden çıkışta belirlenen kreatinin), total kolesterol, HDL ve LDL-kolesterol düzeyleri diyabetik ve nondiyabetik kronik böbrek yetmezlikli hasta grubunda benzerdi ($p>0,05$) (Çizelge 3-1).

Parametreler arasındaki ilişkiler ikişerli olarak Spearman nonparametrik korelasyon analizi ve Pearson parametrik korelasyon analizi ile değerlendirildi. Bu analiz sonuçlarına göre IMA düzeyleri ile glukoz ($r=0,702$, $p=0,001$), trigliserit ($r=0,406$, $p=0,009$) ve kreatinin-giriş ($r=0,466$, $p=0,002$) düzeyleri arasında pozitif korelasyonlar bulundu. IMA düzeyleri ile albümin ($r=-0,815$, $p=0,001$) düzeyleri arasında ise negatif korelasyon bulundu. Diğer parametrelerle IMA arasında ise anlamlı bir ilişki bulunamadı (Çizelge 3-2).

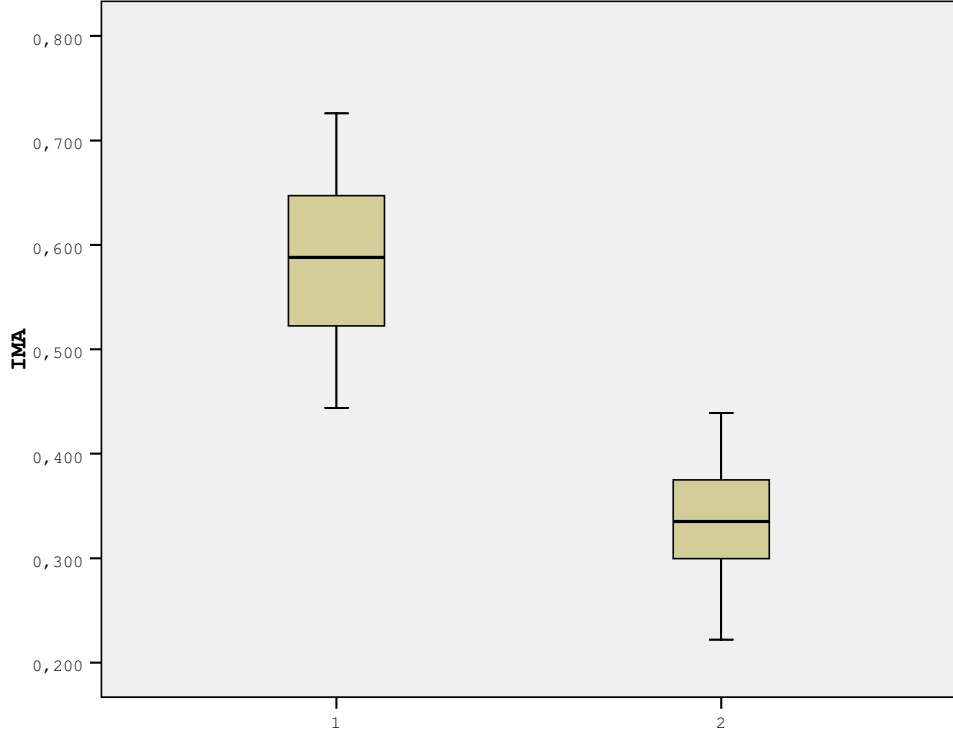
D-IMA düzeyleri ile glukoz ($r=0,514$, $p=0,001$), trigliserit ($r=0,429$, $p=0,006$) ve kreatinin-giriş ($r=0,323$, $p=0,042$) düzeyleri arasında pozitif korelasyonlar bulundu. Yine D-IMA düzeyleri ile albümin ($r=-0,554$, $p=0,001$) ve üre-giriş ($r=-0,316$, $p=0,047$) düzeyleri arasında ise negatif korelasyonlar bulundu. Diğer parametrelerle D-IMA arasında ise anlamlı ilişki bulunamadı (Çizelge 3-2).

Çizelge 3-1: Diyabetik KBY ve Nondiyabetik KBY Hasta Gruplarının Biyokimyasal Analiz Verileri.

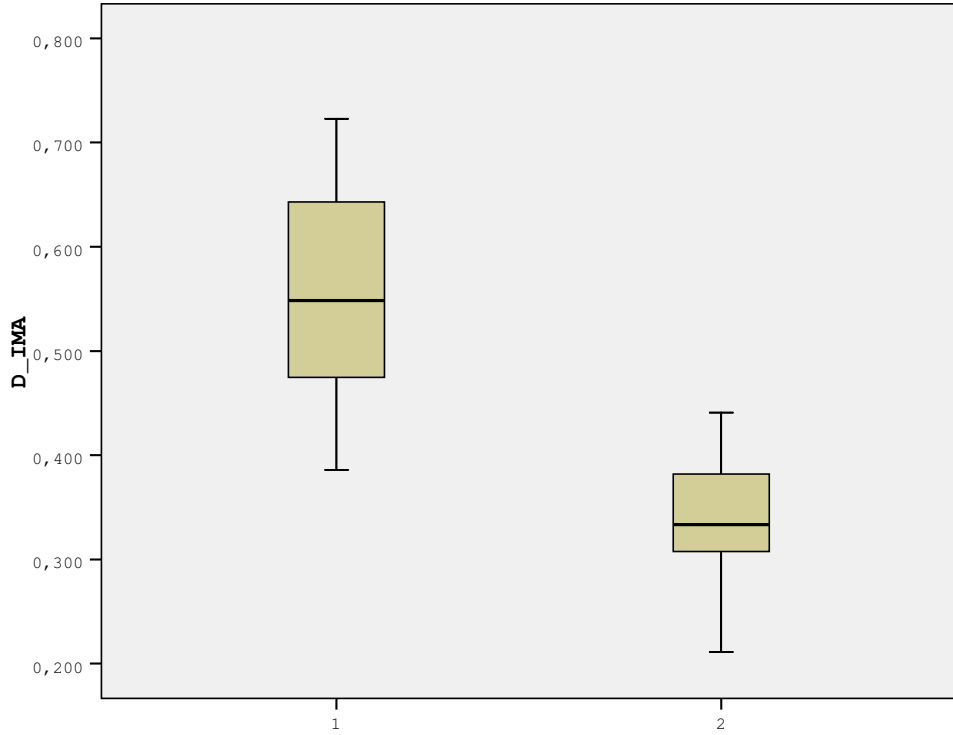
Parametre	Diyabetik KBY	Nondiyabetik KBY	P
N	20	20	
Erkek	13	9	
Kadın	7	11	
Yaş	52,10±6,88	48,25±7,62	p>0,05
İMA (ABSU)	0,589 ±0,08	0,337±0,05	p<0,05
D-İMA (ABSU)	0,556±0,103	0,339±0,058	p<0,05
Üre G (mg/dl)	135.5±29.8	159.83±29.55	p<0,05
Üre Ç (mg/dl)	38±14	39,2±11	p>0,05
Kreatinin G (mg/dl)	7,02±1,58	8,62±1,78	p<0,05
Kreatinin Ç (mg/dl)	2,72±0,53	3,04±0,82	p>0,05
Glukoz (mg/dl)	185,5±911,78	83,65±11,45	p<0,05
Albümin (mg/dl)	2,62±0,45	3,93±0,39	p<0,05
Trigliserit (mg/dl)	207,8±80	153,6±94,9	p<0,05
T-Kolesterol (mg/dl)	185,2±33	183,9±35,2	p>0,05
HDL (mg/dl)	30,65±9,83	35,5±10,14	p>0,05
LDL (mg/dl)	112±30,7	116,5±27,8	p>0,05

Çizelge 3-2: İMA, D-İMA Seviyeleri ile Diğer Parametreler Arasındaki Korelasyon Analiz Sonuçları

Parametre	İMA	D-İMA
Üre G	ilişkısiz	r=-0,316 p<0,05
Üre Ç	ilişkısiz	ilişkısiz
Kreatinin G	r=0,466 p<0,05	r=0,323 p<0,05
Kreatinin Ç	ilişkısiz	ilişkısiz
Glukoz	r=0,702 p<0,05	r=0,514 p<0,05
Albümin	r=-0,815 p<0,05	r=-0,554 p<0,05
Trigliserit	r=0,406 p<0,05	r=0,429 p<0,05
T-Kolesterol	ilişkısiz	ilişkısiz
HDL	ilişkısiz	ilişkısiz
LDL	ilişkısiz	ilişkısiz



Şekil 3-1: Grupların IMA Düzeyleri. (Grup 1: Diyabetik KBY, Grup 2: Nondiyabetik KBY)



Şekil 3-2: Grupların D-IMA Düzeyleri. (Grup 1: Diyabetik KBY, Grup 2: Nondiyabetik KBY)

4. TARTIŞMA

Çalışmamızda, diyabetik kronik böbrek yetmezlikli grupta nondiyabetik kronik böbrek yetmezlikli gruba göre; IMA, D-IMA, glukoz ve trigliserit düzeylerinin anlamlı olarak yüksek olduğu görüldü. Nondiyabetik kronik böbrek yetmezlikli grupta ise diyabetik kronik böbrek yetmezlikli gruba göre; üre-giriş, kreatinin-giriş ve albümin seviyelerinin anlamlı olarak yüksek olduğu gözlemlendi. Her iki gruba ait üre-çıkış, kreatinin-çıkış, total kolesterol, HDL-kolesterol ve LDL-kolesterol konsantrasyonları arasında ise önemli bir fark bulunmadı (Çizelge 3-1).

Diyabetik kronik böbrek yetmezlikli grupta trigliserit düzeylerine benzer olarak total kolesterol düzeylerinin de yüksek çıkması gerekirken çalışmamızda normal çıkmasının sebebi; hastaların düzenli olarak tedavi altında olmaları ve düzenli ilaç kullanmaları olarak düşünülmektedir.

Çalışmamızda miyokardial iskeminin belirteci olarak ölçtüğümüz IMA ve D-IMA düzeylerinin, diyabetik kronik böbrek yetmezlikli grupta nondiyabetik kronik böbrek yetmezlikli gruba göre anlamlı olarak yüksek olduğunu gördük. SDBY'li hastalarda en büyük problem, miyokardial iskeminin erken teşhis edilememesidir. Sharma ve arkadaşları tarafından yapılan bir çalışmada; SDBY'li hastalarda miyokardial iskemi bulunup bulunmadığını kararlaştırmak için DSE (dobutamin stres ekokardiyografi) ve IMA seviyeleri ölçülmüş ve DSE'si pozitif olan grubun IMA seviyesi anlamlı olarak yüksek bulunmuştur. IMA, SDBY'li hastalarda miyokardial iskeminin doğru işaretleyicisi olarak belirtilmiştir (Sharma ve ark 2007).

Sharma ve arkadaşları tarafından 114 böbrek nakli bekleyen hastanın IMA düzeyleri değerlendirilmiştir. Hastaların tamamına koroner anjiyografi ve dobutamin ekokardiyografisi uygulanmıştır. Hastaların takibinde meydana gelen 18 adet ölümün 10 tanesi kalple ilgili olmuştur. Sonuç olarak, artan IMA düzeylerinin SDBY'li hastalarda mortalite habercisi olduğu bildirilmiştir (Sharma ve ark 2006).

Kardiyovasküler mortalite genel popülasyona göre hemodiyaliz hastalarında çok daha yüksek oranda ortaya çıkar (Foley ve ark 1998) ve ölümlerin %50'sine neden olur (Montagnana ve ark 2008). Lee ve arkadaşları tarafından uzun süre diyalize giren hastalarda kardiyovasküler mortalite riski araştırılmıştır. 1347 hasta

(PD'de 258 ve HD'de 1089), 3 ay boyunca takip edilmiştir. Kardiyovasküler hastalıkla ilgili mortalitenin, diyabetik diyaliz hastalarında nondiyabetik diyaliz hastalarına göre önemli şekilde arttığı bildirilmiştir (Lee ve ark 2007). Çalışmamızda, nondiyabetik kronik böbrek yetmezlikli hastaların, diyabetik kronik böbrek yetmezlikli hastalar kadar kardiyovasküler mortalite riski taşımadıkları tespit edilmiştir.

Piwowar ve arkadaşları tarafından tip 2 diyabetli hastalarda iskemi-modifiye albümin düzeyleri değerlendirilmiştir. 76 diyabetik hasta ve 25 sağlıklı kontrollerde IMA düzeyleri, spektrofotometrik Co (II)-albümin bağlama testi ile ölçülmüştür. Diyabetik hastalarla kontrol grubu karşılaştırıldığında, IMA düzeyleri diyabetik hastalarda daha yüksek bulunmuştur (Piwowar ve ark 2008).

Bizim çalışmamızda da, diyabetik kronik böbrek yetmezlikli hastalar grubunda IMA düzeylerinin nondiyabetik kronik böbrek yetmezlikli hastalar grubuna göre daha yüksek çıkması Piwowar ve arkadaşlarının sonuçlarına benzerdir. IMA düzeyleri ile hastaların albümin değerleri arasında negatif korelasyon; hemodiyalize giriş kreatinin, glukoz ve trigliserit değerleri arasında da pozitif korelasyonlar görülmüştür. IMA düzeylerinin diyabetik grupta daha yüksek olması diyabetik kronik böbrek yetmezlikli hastaların hem aterosklerotik risk faktörleri hem de oksidatif stres açısından nondiyabetik gruba göre daha fazla risk altında olduğunu düşündürmektedir.

David Bar ve arkadaşları 2001 yılında yaptıkları çalışmada, perkütanöz translüminal koroner anjioplasti (PTCA) ile geçici iskemi meydana gelen hastaların kanlarında, CK-MB, myoglobin ve troponin I da belirgin yükselme olmasından önce, IMA konsantrasyonlarının arttığını göstermişlerdir (Bar-Or ve ark 2001).

Sinha ve arkadaşları akut göğüs ağrısı ile acil servise başvuran 208 hastada yaptıkları çalışmada IMA'nın miyokard iskemisi teşhisinde yüksek sensitiviteye sahip olduğunu belirtmişlerdir (Sinha ve ark 2004).

Roy ve arkadaşları da tipik göğüs ağrısı olan ancak normal ya da tanısal olmayan EKG ye sahip olan akut koroner sendromlu hastaların tanısında IMA'nın kullanışlı bir biyomarker olabileceğini vurgulamışlardır (Roy ve ark. 2004). Sadece

tanı esnasında değil ayrıca tipik göğüs ağrısı ile acil servise başvuran hastalarda IMA'nın bağımsız bir belirleyici olabileceği belirtilmiştir (Renda ve ark 2009).

Bilinen geleneksel risk faktörlerinin dışında, kardiyovasküler hastalık gelişiminde yeni bir risk faktörü de düşük serum albümin düzeyidir (Yazıcı ve ark 2007). Birçok klinik çalışmada, serum albümininin önemli bir doğal antioksidan oluşu dışında, farklı birkaç mekanizma ile kardiyovasküler hastalık gelişimine karşı koruyucu rol oynadığı belirtilmiştir (Nelson ve ark. 2000). Djousse ve arkadaşlarının çalışmasında, düşük albümin düzeyleri her iki cinsiyette yüksek miyokard infarktüsü riski ile ilişkili bulunmuştur; bu ilişkinin hipertansif bireylerde daha güçlü oluşu, kan basıncındaki artışın da etkili olduğunu düşündürmüştür (Djousse ve ark. 2002).

İnsülin direncinin oksidatif stres ve subklinik kronik inflamasyona aracılık ederek albümin azalmasına neden olabileceği düşünülebilir. Bunu destekler şekilde, bazı çalışmalarda diyabetiklerde ve hiperinsülinemili bireylerde serum albümin düzeylerinin düşük olduğu, bu değişimin prediyabetik dönemde başladığı ve koroner kalp hastalığı gelişimi ile yakın ilişkili olduğu bildirilmiştir (Saito ve ark 2000). İnsülin eksikliğinde albümin sentezinin inhibe olduğu bilinmektedir; dolayısıyla, insülin direncinin de hücreler için insülin eksikliği şeklinde düşünülmesi mümkündür (Yazıcı ve ark 2007). Çalışmamızda, koroner kalp hastalığı riski taşıyan diyabetik kronik böbrek yetmezlikli hastalarda serum albümin düzeylerinin düşük olduğu tespit edilmiştir.

Birçok çalışmada düşük albümin düzeylerinin; hem miyokard infarktüsü ve angina pectoris gibi koroner kalp hastalığı ile ilgili hastalıklar, (Kuller ve ark 1991, Djousse ve ark 2002) hem de inme riski (Gillum ve ark 1994) ile anlamlı ve ters yönde ilişkili olduğu gösterilmiştir. Ayrıca, albümin düzeylerindeki düşme hem toplam mortalite, (Nelson ve ark 2000) hem de kardiyovasküler hastalığa bağlı mortalitede artışla ilişkili bulunmuştur (Djousse ve ark 2002).

ACB testinde, serbest kobalt ve DTT arasındaki reaksiyonla oluşan kahverengi renk şiddeti, iskemi-modifiye albüminin miktarını yansıtmaktadır. IMA sonuçları, numunelerin albümin konsantrasyonları düşünülerek yorumlanmalıdır. Van der Zee ve arkadaşları tarafından, miyokardial perfüzyon taramalarında IMA ölçümleri yapılmış, IMA ve albümin konsantrasyonu arasında negatif korelasyon

bulunmuştur (Demir ve ark 2009). Benzer şekilde, bizim çalışmamızda albümin konsantrasyonları, IMA düzeyleri ile negatif korelasyon göstermektedir.

Bhagavan ve arkadaşları, 20-60 g/l'lik konsantrasyon aralığında ticari insan serum albümininin kullanımıyla ACB testinin linearitesini incelemişler ve albümin konsantrasyonlarına IMA sonuçlarının mutlak bağımlılığını doğrulamışlardır (Bhagavan ve ark 2003).

Teorik olarak, örnekteki albümin konsantrasyonu daha düşük olduğu zaman, daha az kobalt albümin molekülüne bağlanmakta ve kobalt iyonları ile DTT'nin arasında daha yoğun bir tepki oluşmaktadır. Sonuçta daha düşük albümin konsantrasyonları, aynı hastalarda daha yüksek IMA düzeylerine sebep olmaktadır.

Demir ve arkadaşları tarafından yapılan çalışma da, IMA düzeylerindeki yükselmenin, iskemili hastalarda albümin konsantrasyonları ile ilişkili olduğunu ortaya koymaktadır (Demir ve ark 2009). Bu sebeple D-IMA sonuçları önemlidir. Çalışmamızda albümine göre düzeltilmiş IMA düzeyi (D-IMA) Lippi ve arkadaşlarının önerdiği formüle göre hesaplanmıştır; D-IMA düzeyi ile serum albümin arasında istatistiksel açıdan anlamlı ters bir korelasyon gözlenmiştir.

Lippi ve arkadaşları tarafından, serum albümin konsantrasyonuna göre IMA düzeylerindeki değişme değerlendirilmiştir. Çalışmada IMA düzeyleri iskemik miyokardial septomları olmayan (yaş ortalaması 37 olan 42 erkek ve 44 kadın) hastada test edilmiştir. Serum albümin düzeylerine göre IMA düzeylerini düzeltmek için önerilen formül: **Albümine Uyarlanmış IMA (D-IMA) = (Bireyin serum albümin konsantrasyonu/medyan albümin konsantrasyonu) x bireyin IMA düzeyi.** IMA ve albümin konsantrasyonları sırasıyla (62 - 135) 93 kU/L, ve (35.3 - 52.6) 44.5 g/L bulunmuştur. Serum albümini ve IMA arasında istatistiksel yönden anlamlı ters bir korelasyon gözlenmiştir. Düzeltme formülü kullandıktan sonra IMA konsantrasyonu esasen değişmemiş, değerlerin yayılması azaltılmıştır. Bu çalışma, akut veya genel iskemi düzensizliklerinin teşhisi için IMA testinin standartlaştırmasına doğru bir ön adımı temsil etmektedir (Lippi ve ark 2007).

ACB testi ile ölçülen IMA, miyokardial iskeminin erken tanısı için umut verici yeni bir belirteçtir (Morrow ve ark 2003, Bhagavan ve ark 2003, Apple ve ark 2005). Çalışmamızda, diabetik kronik böbrek yetmezlikli hastalarda, nondiyabetik

kronik böbrek yetmezlikli hastalara göre IMA ve D-IMA düzeyleri yüksek, serum albümin düzeyleri ise düşük bulunmuştur. Bu da diyabetik kronik böbrek yetmezlikli hastaların nondiyabetiklere göre miyokardial nekrozda daha fazla risk altında olduğunu ortaya koymuştur. IMA, iskeminin erken teşhisinde kullanılan bir belirteç olarak hastanın kısa sürede iyileşmesini sağlayarak yaşam süresini uzatacaktır. Literatürde IMA düzeyleri ve kronik böbrek yetmezliği arasındaki ilişkiyi değerlendiren çalışmalar oldukça sınırlıdır. Çalışmamız kronik böbrek yetmezlikli diyabet hastaları için bir ilki teşkil etmektedir. Bu konu ile ilgili daha fazla araştırmaya gerek vardır.

5. SONUÇ VE ÖNERİLER

Bulgularımıza göre, diyabetik kronik böbrek yetmezlikli hastalarda miyokardial iskemi belirteci olan iskemi-modifiye albümin (IMA) ve albümine göre düzeltilmiş IMA (D-IMA) düzeyleri artmaktadır. IMA düzeyleri ile bu hastaların diyaliz öncesi kreatinin, albümin, glukoz ve trigliserit düzeyleri arasında kuvvetli korelasyonlar vardır. IMA düzeylerinin diyabetik grupta daha yüksek olması diyabetik kronik böbrek yetmezlikli hastaların hem aterosklerotik risk faktörleri hem de oksidatif stres açısından nondiyabetik gruba göre daha fazla risk altında olduğunu düşündürmektedir. IMA ile diyabetik grupta daha da yüksek olan glukoz ve trigliserit düzeyleri arasındaki pozitif korelasyon, diyabetle IMA arasında da bir ilişki olduğunu ortaya koymaktadır. Ayrıca bu hasta gruplarında koroner bir olay olmaksızın IMA düzeylerindeki yükselme, bu hastalarda IMA'nın kardiyak iskemi belirteci olarak kullanımını sınırlamaktadır.

IMA düzeyleri ile birlikte hem diğer iskemi belirteçleri hem de oksidatif stres faktörlerinin değerlendirileceği ileri çalışmalar ile diyabet ve kronik böbrek yetmezliğinde IMA düzeylerinin yükselmesine neden olan faktörler daha net olarak ortaya konabilecektir.

6. ÖZET

T.C.
SELÇUK ÜNİVERSİTESİ
SAĞLIK BİLİMLERİ ENSTİTÜSÜ

DIABETİK VE NONDIABETİK KRONİK BÖBREK YETMEZLİKLİ HASTALARDA İSKEMİ MODİFİYE ALBÜMİN DÜZEYLERİ

“Ayşegül KİRAZ”

Biyokimya Anabilim Dalı

YÜKSEK LİSANS TEZİ / KONYA-2010

Hemodiyalize giren kronik böbrek yetmezliği olan diyabetik ve nondiyabetik hastalarda iskemi-modifiye albümin (IMA) düzeylerini değerlendirmeyi amaçladığımız çalışmamız 20 diyabetik kronik böbrek yetmezlikli hasta ile 20 nondiyabetik kronik böbrek yetmezlikli hasta üzerinde gerçekleştirilmiştir.

Diyabetik ve nondiyabetik kronik böbrek yetmezlikli grupların IMA, albümine göre düzeltilmiş iskemi-modifiye albümin (D-IMA), hemodiyalize giriş ve çıkış üre, hemodiyalize giriş ve çıkış kreatinin, glukoz, albümin, trigliserit, total kolesterol, HDL ve LDL-kolesterol düzeyleri belirlenmiştir.

Diyabetik kronik böbrek yetmezlikli hastalarda IMA ve D-IMA düzeyleri, nondiyabetik kronik böbrek yetmezlikli hastalardan anlamlı olarak yüksek bulunmuştur. IMA düzeyleri ile hastaların hemodiyalize giriş kreatinin, albümin, glukoz ve trigliserit değerleri arasında kuvvetli ilişkiler görülmüştür.

IMA düzeylerinin diyabetik grupta daha yüksek olması diyabetik kronik böbrek yetmezlikli hastaların hem aterosklerotik risk faktörleri hem de oksidatif stres açısından nondiyabetik gruba göre daha fazla risk altında olduğunu düşündürmektedir.

Anahtar Sözcükler: Diabetes mellitus, IMA, kronik böbrek yetmezliği

7. SUMMARY

T.C.
SELÇUK UNIVERSITY
INSTITUTE OF HEALTH SCIENCES

ISCHEMIA MODIFIED ALBUMIN LEVELS IN DIABETIC AND NONDIABETIC PATIENTS WITH CHRONIC RENAL FAILURE ON HEMODIALYSIS

“Ayşegül KIRAZ”

Department of Biochemistry

MASTER OF SCIENCE THESIS / KONYA-2010

We aimed to evaluate ischemia modified albumin levels in our study which was performed on 20 diabetic and 20 nondiabetic patients with chronic renal failure on hemodialysis.

IMA, albumin adjusted ischemia modified albumin (D-IMA), urea and creatinin before and after hemodialysis, glucose, albumin, triglyceride, total cholesterol, HDL and LDL-cholesterol levels were determined.

IMA and D-IMA levels were significantly higher in diabetic chronic renal failure patients than nondiabetic patients. Strong correlations were observed between IMA levels and creatinin before hemodialysis, glucose, albumin and triglyceride levels.

Higher IMA levels in diabetic group suggest that diabetic chronic renal failure patients have higher risk than nondiabetic patients when oxidative stress factors and atherosclerotic risk factors are considered.

Key Words: Diabetes mellitus, IMA, chronic renal failure

8. KAYNAKLAR

1. Akın O. Kronik Böbrek Yetmezliği Nedeniyle Hemodiyaliz Uygulanan Kronik Hepatit C Hastalarında Peginterferon Alfa 2A Tedavisinin Etkinliği. Uzmanlık Tezi. Okmeydanı Eğitim ve Araştırma Hastanesi 3.İç Hastalıkları Kliniği. 2008 İstanbul.
2. Aparci M, Kardesoglu E, Ozmen N, et al. Prognostic significance of ischemia-modified albumin in patients with acute coronary syndrome, *Coron Artery Dis.* Aug 2007;18(5): 367-73.
3. Apple FS, Wu AH, Mair J, et al. Committee on Standardization of Markers of Cardiac Damage of the IFCC. Future biomarkers for detection of ischemia and risk stratification in acute coronary syndrome. *Clin Chem* 2005;51: 810-24.
4. Apple FS. Clinical and analytical review of ischemia-modified albumin measured by the albumin cobalt binding test. *Adv Clin Chem* 2005;39: 1-10.
5. Aydınalp A., Müderrisoğlu H. Diyaliz Hastalarında Kardiyovasküler Komplikasyonlar, Türkiye Klinikleri *J Int Med Sci* 2006;2(4): 67-73.
6. Ayköse G. Kronik Böbrek Yetmezliği Nedeni ile Hemodiyaliz Tedavisi Gören Cinsel Disfonksiyonlu Erkeklerde Gonadal Fonksiyonların ve Testosteron Replasman Tedavisinin Değerlendirilmesi. Uzmanlık Tezi. Dr. Lütfi Kırdal Kartal Eğitim ve Araştırma Hastanesi 2.Üroloji Kliniği 2006 İstanbul.
7. Bar-Or D, Curtis G, Rao N, et al. Characterization of the Co²⁺ and Ni²⁺ binding amino acid residues of the N-terminus of human albumin. *Eur J Biochem.* 2001;268: 42-7.
8. Bar-Or D, Lau E, Winkler JV. A novel assay for cobaltalbumin binding and its potential as a marker for myocardial ischemia-a preliminary report. *J Emerg Med.* 2000;19: 311-15.
9. Bar-Or D, Winkler JV, Vanbenthuyzen K, et al. Reduced albumin-cobalt binding with transient myocardial ischemia after elective percutaneous transluminal coronary angioplasty: a preliminary comparison to creatine kinase-MB, myoglobin, and troponin I. *Am Heart J* 2001;141: 985-91.
10. Barry J Goldstein, Dirk Muller-Wieland Type 2 diabetes mellitus. 2003; 211-12.
11. Bhagavan NV, Lai EM, Rios PA, et al. Evaluation of human serum albumin cobalt binding assay for the assessment of myocardial ischaemia and myocardial infarction. *Clin Chem* 2003;49: 581-5
12. Carrega L, Giaime P, Montserrat C, et al. Influence of the Dialysis Membrane on Markers of Tissue Ischemia. *Journal of Investigative Medicine* 2006;54: 62-6.
13. Cichota LC, Moresco RN, Duarte M, et al. Evaluation of ischemia-modified albumin in anemia associated to chronic kidney disease. *Journal of Clinical Laboratory Analysis* 2008;22: 1-5.
14. Çamur N. Koroner Ateroskleroz ve Miyokard İnfarktüsünde Ortalama Trombosit Hacminin Öngörüşel Değeri. Haydarpaşa Numune Eğitim ve Araştırma Hastanesi 3.İç Hastalıkları Kliniği. 2004 İstanbul.
15. Çıtak A. Klinikte İnsan Albümini ve Taze Donmuş Plazma Kullanımı. İstanbul Tıp Fakültesi Çocuk Sağlığı ve Hastalıkları AD, Çocuk Yoğun Bakım BD. 2007 İstanbul.
16. Çil E. Diyabetik Nefropati'de Risk Faktörleri Yönetiminin Morbidite Üzerine Etkisi. İstanbul Okmeydanı Eğitim ve Araştırma Hastanesi 4.İç Hastalıkları Kliniği. 2005 İstanbul.
17. Çorakçı A. Diyabetik nefropati patogenezi ve tedavisi. *Türkiye Klinikleri Endokrinoloji* 2003;1: 223-31.
18. Demir H, Topkaya BC, Erbay AR, et al. Ischaemia-modified albumin elevation after percutaneous coronary intervention reflects albumin concentration rather than ischaemia *Ann Clin Biochem* 2009,1-5.
19. Djousse L, Rothman KJ, Cupples LA, et al. Serum albumin and risk of myocardial infarction and all-cause mortality in the Framingham Offspring Study. *Circulation* 2002;106: 2919-24.

20. Evrenkaya T, Atasoyu E. Hemodiyaliz Hastalarında İskemik Kalp Hastalığının Tanı ve Tedavisi. *Nefroloji Dergisi* 2004;13(2): 79-85.
21. Foley RN, Parfrey PS, Sarnak MJ. Clinical epidemiology of cardiovascular disease in chronic renal disease. *Am J Kidney Dis* 1998;32: 112-19.
22. Gary V, Heler, MD, PhD. Evaluation of the patient with diabetes mellitus and suspected coronary artery disease. *The American Journal of Medicine* 2005;118(2): 95-145.
23. Gill G. Diabetes Mellitus. *Diabetes* 2000;32: 321-34.
24. Gillum RF, Ingram DD, Makuc DM. Relation between serum albumin concentration and stroke incidence and death: the NHANES I Epidemiologic Follow-up Study. *Am J Epidemiol* 1994;140: 876-88.
25. Golan L, Birkmeyer JD, Welch HG. The cost-effectiveness of treating all patients with type 2 diabetes with angiotensin-converting enzyme inhibitors. *Ann Intern Med* 1999;131: 660-7.
26. Gulleton BF, Larson MG, Wilson PW, et al. Cardiovascular disease and mortality in a community-based cohort with mild renal insufficiency. *Kidney Int* 1999;56: 2214-19.
27. Güney İ. Konya İli ve İlçelerinde Hemodiyalize Giren Hastaların Demografik, Klinik ve Laboratuvar Özellikleri ile Sağlıkla İlişkili Yaşam Kalitesini Etkileyen Faktörlerin Değerlendirilmesi, Uzmanlık Tezi, Selçuk Üniversitesi Meram Tıp Fakültesi İç Hastalıkları Anabilim Dalı, 2002 Konya.
28. Güney İ. Hemodiyaliz Hastalarında Yaşam Kalitesinin Mortalite Üzerine Etkisi, Nefroloji Yan Dal Uzmanlık Tezi, Selçuk Üniversitesi Meram Tıp Fakültesi İç Hastalıkları Anabilim Dalı, 2007 Konya.
29. Hacker M, Hoyer HX, la Fougère C, et al. Effects of peripheral vascular intervention on ischemia-modified albumin, *Coron Artery Dis.* Aug 2007;18(5): 375-9.
30. Iglesias P, Diez JJ. Insulin therapy in renal disease. *Diabetes Obes Metab* 2008.
31. Işık S, Delibaşı T, Berker D, et al. Kalp hastalıklarında diyabet yönetimi. *Anadolu Kardiyol Derg* 2009;9: 238-47.
32. Kalay N, Çetinkaya Y, Gül İ, et al. Koroner Arter Hastalığı Tanısında Efor Testi ve İskemi-Modifiye Albüminin Birlikte Kullanımı, Erciyes Üniversitesi Kardiyoloji ABD, 2006 Kayseri. <http://www.tkd.org.tr/SunuMerkezi/?s=285C37393A25252525>, Erişim Tarihi: 30.10.2009.
33. Kalay N, Çetinkaya Y, Basar E, et al. Use of ischemia-modified albumin in diagnosis of coronary artery disease. *Coronary Artery Disease* 2007;00: 000-0.
34. Kan S. Kronik Böbrek Yetmezliğinde Eretil Disfonksiyon, Yaşam Kalitesi, Depresyon ve Uyku Kalitesi Üzerine Sildenafil ve Vardenafil'in Etkilerinin Karşılaştırılması, Uzmanlık Tezi, Selçuk Üniversitesi Meram Tıp Fakültesi İç Hastalıkları Anabilim Dalı, 2006 Konya.
35. Koşan C. Nefrotik Sendromda Albümin Metabolizması. Atatürk Üniversitesi Tıp Fakültesi Çocuk Hastalıkları Kliniği, Erzurum 2002;34: 51-3.
36. Kuller LH, Eichner JE, Orchard TJ, et al. The relation between serum albumin levels and risk of coronary heart disease in the Multiple Risk Factor Intervention Trial. *Am J Epidemiol* 1991;134: 1266-77.
37. Kunstmann S, Vukusich A, Michea L, et al. Cardiovascular assessment of non diabetic patients on hemodialysis. *Rev Med Chil* 2009 Mar;137(3): 351-60.
38. Kurt M, Atmaca A, Gürlerk A. Diyabetik Nefropati. *Hacettepe Tıp Dergisi* 2004;35: 12-17.
39. Kutlu Ç. Diyabetik Nefropatisi Olan Hastalarda Proteinüri Seviyeleri ile Karotis İntima Media Kalınlıkları Arasındaki İlişkinin İncelenmesi. Uzmanlık Tezi. Haseki Eğitim ve Araştırma Hastanesi 5. İç Hastalıkları Kliniği, 2007 İstanbul.
40. Kösem Arzu, Haklıgör A, Yücel D. Effect of Calcium (II), Magnesium (II), Copper (II) and Iron (II) Ions on Ischemia Modified Albumin. *Turkish Journal of Biochemistry-Turk J Biochem* 2008;33(1); 31-4.

41. Lee YW, Kim HJ, Cho YH, et al. Application of albumin-adjusted ischemia-modified albumin index as a nearly screening marker for acute coronary syndrome. *Clin Chim Acta* 2007;384: 24–7.
42. Lippi G, Montagnana M, Salvagno GL, et al. Standardization of ischaemia-modified albumin testing: adjustment for serum albumin. *Clin Chem Lab Med* 2007;45: 261–2.
43. Maden M. Hemodiyaliz ve Periton Diyalizi Hastalarında Ekokardiyografi ile Tespit Edilen Kardiyak Bulguların Değerlendirilmesi, Uzmanlık Tezi, Selçuk Üniversitesi Meram Tıp Fakültesi İç Hastalıkları Anabilim Dalı, 2008 Konya.
44. Malmberg K, Yusuf S, Gerstein HC, et al. Impact of diabetes on long-term prognosis in patients with unstable angina and non-Q-wave myocardial infarction: results of the OASIS (Organization to Assess Strategies for Ischemic Syndromes) Registry. *Circulation*. 2000;102: 1014-19.
45. Memişoğulları R, Taysi S, Bakan E, et al. Antioxidant status and lipid peroxidation in type II diabetes mellitus. *Cell Biochem Funct*. 2003;21: 291-6.
46. Montagnana M, Lippi G, Tessitore N, et al. Effect of Hemodialysis on Traditional and Innovative Cardiac Markers. *Journal of Clinical Laboratory Analysis* 2008;22: 59-65.
47. Morrow DA, de Lemos JA, Sabatine MS, et al. The search for a biomarker of cardiac ischemia. *Clin Chem* 2003;49: 537-9.
48. National Cholesterol Education Program (NCEP) Expert Panel on Detection, Evaluation, and Treatment of High Blood Cholesterol in Adults (Adult Treatment Panel III). Third report of the National Cholesterol Education Program (NCEP) Expert Panel on Detection, Evaluation, and Treatment of High Blood Cholesterol in Adults (Adult Treatment Panel III) final report. *Circulation*. 2002;106: 3143-421.
49. Nelson JJ, Liao D, Sharrett AR, et al. Serum albumin level as a predictor of incident coronary heart disease: the Atherosclerosis Risk in Communities (ARIC) study. *Am J Epidemiol* 2000;151: 468-77.
50. Nicholson JP, Wolmarans MR, Park GR. The role of albumin in critical illness. *Br J Anaesth* 2000;85: 599-610
51. Orçun A, Küçükercan İ, Madenci Ö, et al. Diabetes Mellitus Tanı Kriterlerinin Karşılaştırılması. *Türk Klinik Biyokimya Derg* 2003;2: 69-74.
52. Ögütmen MB, Koç H, Güneri K, et al. Konvansiyonel veya İntensif İnsülin Tedavisi Gören Diyabetli Hemodiyaliz Hastalarında Biyokimyasal Parametreler. *Türk Nefroloji Diyaliz ve Transplantasyon Dergisi*, 2009;18(1): 15-9.
53. Pantazopoulos I, Papadimitriou L, Dontas I, et al. Ischaemia-modified albumin in the diagnosis of acute coronary syndromes, *Resuscitation* 2009; 80(3): 306-10.
54. Pernod G, Bosson JL, Golshayan D, et al. Phenotypic and genotypic risk factors for cardiovascular events in an incident dialysis cohort. *Kidney International*. 2006;69, 1424-30.
55. Piwowar A, Kordecka MK, Warwas M. Ischemia-modified albumin level in type 2 diabetes mellitus-Preliminary report. *Disease Markers* 24, 2008; 311-7.
56. Preston E, Ellis MR, Kulinskaya E, et al. Association between carotid artery intima-media thickness and cardiovascular risk factors in CKD. *Am J Kidney Dis* 2005;46: 856-62.
57. Renda L, Tatar E, Saylam G, et al. Ani iştirme kaybı hastalarında iskemi-modifiye albüminin tanı ve prognozdaki yeri. *Türkiye Karadeniz Teknik Üniversitesi Biyokimya Anabilim Dalı, KBB-Forum* 2009;8(4).
58. Roy D, Quiles J, Aldama G, et al. Ischemia modified albumin for the assessment of patients presenting to the emergency department with acute chest pain but normal or non-diagnostic 12-lead electrocardiograms and negative cardiac troponin T. *Int J Cardiol* 2004;97: 297–301.
59. Saltiel AR. New perspectives into the molecular pathogenesis and treatment of type 2 diabetes. *Cell* 2001;104: 517-29.
60. Sharma R, Gaze DC, Pelerin D, et al. Evaluation of ischaemia-modified albumin as a marker of myocardial ischaemia in end-stage renal disease. *Clinical Science* 2007;113: 25-32.

61. Sharma R, Gaze DC, Pellerin D, et al. Ischemia-modified albumin predicts mortality in ESRD. *Am J Kidney Dis* 2006;47: 493-502.
62. Sinha MK, Roy D, Gaze DC, et al. Role of 'Ischemia-modified albumin', a new biochemical marker of myocardial ischaemia, in the early diagnosis of acute coronary syndromes. *Emerg Med J* 2004;21: 29-34.
63. Sütken E., Uslu S, Aral E, et al. Diabetik sıçanlarda L-Karnitin, N-asetil-beta-D-glukozaminidaz düzeyleri ve erken diabetik nefropatide plazma fibrinoktininin rolü. *Anadolu Üniversitesi Bilim ve Teknoloji Dergisi* 2009;10(2): 421-9.
64. Şen D, Kabakçı G. Kronik Böbrek Hastalıkları ve Kardiyovasküler Sistem. *Türk Kardiyol Dem Arş* 2007;35: 499-507.
65. Taniwaki H, Ishimura E, Tabata T, et al. Aortic calcification in haemodialysis patients with diabetes mellitus, *Nephrol Dial Transplant* Nov; 2005;20(11): 2472-8.
66. Toy H. Konya İli ve İlçelerinde Hemodiyalize Giren 400 Hastanın Hemodiyaliz Kalite Göstergeleri Yönünden Değerlendirilmesi, Uzmanlık Tezi, Selçuk Üniversitesi Meram Tıp Fakültesi İç Hastalıkları Anabilim Dalı, 2006 Konya.
67. Tuğrul A. Diyabetik Nefropati. *Trakya Üniversitesi Tıp Fakültesi Dergisi* 2002;19(2): 113-21.
68. Türk Nefroloji Derneği registry raporu 2002.
69. Türk Nefroloji Derneği Registry Raporu, 2007.
70. United States Renal Data System. *Am J Kidney Dis* 1998;32(2 Suppl 1): 81-8.
71. Varol U. Kronik Hemodiyaliz Programındaki Diyabetli Hastalarda, Uygulanan Antidiyabetik Tedavinin Laktik Asidoz ile İlişkinin Araştırılması. İzmir Atatürk Eğitim ve Araştırma Hastanesi 2. İç Hastalıkları Kliniği, 2007 İzmir.
72. World Health Organization: Diabetes Mellitus. Report of a WHO Study group. Technical report series 727, 1999 Geneva.
73. Worster A, Devreux PJ, Heels-Ansdell D, et al. Capability of ischemia modified albumin to predict serious cardiac outcomes in the short term among patients with potential acute coronary syndrome. *CMAJ* 2005;172: 1685-90.
74. Yao Q, Pecoits-Filho R, Lindholm B, et al. Traditional and Non-traditional Risk Factors as Contributors to Atherosclerotic Cardiovascular Disease in End-stage Renal Disease. *Scand J Urol Nephrol* 2004;38: 404-16.
75. Yazıcı M, Onat A, Hergenç G, et al. Türk Yetişkinlerinde Serum Albümin Düzeylerinin Geleneksel Risk Faktörleri ve İnsülin Direnci ile İlişkisi. *Türk Kardiyol Dem Arş* 2007;35: 13-20.
76. Yokoyama H, Aoki T, Imahori M, et al. Subclinical atherosclerosis is increased in type 2 diabetic patients with microalbuminuria evaluated by intima-media thickness and pulse wave velocity. *Kidney Int* 2004;66: 448-54.
77. Zannad F, Kessler M, Lehert P, et al. Prevention of cardiovascular events in end-stage renal disease: Results of a randomized trial of fasinopril and implications for future studies. *Kidney International*. 2006;70: 1318-24.

9. ÖZGEÇMİŞ

1980 yılında Konya’da doğdum. Orta ve lise eğitimimi Konya İmam Hatip Lisesinde tamamladıktan sonra Selçuk Üniversitesi Fen-Edebiyat Fakültesi Biyoloji Bölümü’nü kazandım. 2002 yılında bu bölümden mezun oldum. 2003-2004 yılında Fen Bilimleri Enstitüsü ‘‘Biyoloji Öğretmenliği Programı’’nı tamamladım. 2003 yılının güz döneminde Sağlık Bilimleri Enstitüsü Tıp Programı Biyokimya Anabilim Dalında yüksek lisans eğitimime başladım. 2005 yılında tez aşamasına geçtiğimde elimde olmayan sebeplerden dolayı eğitimime ara vermek zorunda kaldım. Af vesilesiyle geri döndüğüm yüksek lisans eğitimime halen devam etmekteyim.