



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

KRONİK BÖBREK HASTALARINDA ERİPTOZUN DEĞERLENDİRİLMESİ

Dr. Mehmet Gökhan GÖK

UZMANLIK TEZİ

**TEZ DANIŞMANI
Prof. Dr. Saime PAYDAŞ**

ADANA-2019



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

KRONİK BÖBREK HASTALARINDA ERİPTOZUN DEĞERLENDİRİLMESİ

Dr. Mehmet Gökhan GÖK

UZMANLIK TEZİ

TEZ DANIŞMANI

Prof. Dr. Saime PAYDAŞ

**Bu tez, Çukurova Üniversitesi Bilimsel Araştırma Projeleri fonu tarafından
TTU-2018-10170 no'lu proje olarak desteklenmiştir**

ADANA-2019

TEŞEKKÜR

İç hastalıkları uzmanlık eğitimim süresince tecrübesini esirgemeyip bir ışık gibi yol gösterip ufkumu genişleten, tez sürecinin her aşamasında yanımda olup sabırla yardımcı olan sadece mesleğim için değil aynı zamanda birey olarak da tüm hayatım boyunca kendisini ekol olarak göreceğim kıymetli tez danışmanım Prof. Dr. Saime PAYDAŞ'a,

İhtisas sürem boyunca eğitimime katkıda bulunan başta Prof. Dr. Semra PAYDAŞ olmak üzere diğer tüm saygıdeğer hocalarıma ve uzmanlara,

Beraber çalışmaktan keyif aldığım hemşire, personel, eş kıdemlilerim ve asistan arkadaşlarıma,

Çalışmanın yapılmasında emeği geçen Uzm. Dr. Barış BORA ve flow sitometri laboratuvarı ekibine, Biyoistatistik Anabilim Dalı'na, Alaeddin OTAMIŞ ve Nurcan CANIHOŞ ile diğer Nefroloji Bilim Dalı çalışma ekibine, annem Sema EYNALLI'ya,

Çalışmaya dahil olmayı kabul eden hastalara, gönüllülere ve yakınlarına,

Hayatım boyunca sevgi, huzur ve mutluluğu her an hissettiren eşim Ezgi EYNALLI GÖK, annem Sevim GÖK, babam Ali GÖK, kardeşim Fatma Gamze GÖK'e ve geniş aileme yürekten teşekkür ederim.

Mehmet Gökhan GÖK

Adana - 2019

İÇİNDEKİLER

TEŞEKKÜR.....	I
İÇİNDEKİLER	II
TABLolar LİSTESİ.....	III
ŞEKİLLER LİSTESİ	IV
KISALTMA LİSTESİ	V
ÖZET	VII
ABSTRACT.....	VIII
1. GİRİŞ VE AMAÇ.....	1
2. GENEL BİLGİLER	2
2.1. Kronik Böbrek Hastalığı	2
2.1.1. Kronik Böbrek Hastalığında Anemi	3
2.1.1.1. Eriptoz.....	4
3. GEREÇ VE YÖNTEMLER	11
3.1. Çalışmaya Dahil Edilme Kriterleri.....	11
3.2. Çalışmadan Dışlama Kriterleri.....	11
3.3. Süperoksit Dismutaz Aktivitesi.....	13
3.4. Anneksin V bağlanması	13
3.5. Hücre içi kalsiyum ölçümü	14
3.6. İstatistiksel analiz.....	14
4. BULGULAR.....	15
4.1. Korelasyon Analizi Sonuçları	32
5. TARTIŞMA	35
6. SONUÇ.....	40
KAYNAKLAR	42
EKLER.....	48
EK-1. Etik Kurul Kararı	48
EK-2. Aydınlatılmış Onam Formu.....	49
EK-3. Veri Toplama Örneği.....	51
ÖZGEÇMİŞ	52

TABLÖLAR LİSTESİ

Tablo 1. Eriptozu stimüle eden ve azaltan diğer farmakolojik ajanlar.....	7
Tablo 2. Erişkinler için CKD-EPI formülleri ¹	12
Tablo 3. Hematolojik ve biyokimyasal testlerin yöntemi ve cihaz isimleri.....	12
Tablo 4. Grupların demografik özellikleri.....	15
Tablo 5. Grupların tam kan sayımı ölçümleri.....	16
Tablo 6. Grupların biyokimyasal değerleri.....	17
Tablo 7. Gruplardaki hormon, albumin, ferritin, CRP, bazı hematolojik ve biyokimyasal parametreler.....	18
Tablo 8. Alkol tüketimi ve tedavide kullanılan ilaçlar.....	19
Tablo 9. Grupların intrasellüler kalsiyum, aneksin V bağlanması ve SOD aktivitesi.....	20
Tablo 10. Hasta grupları ve kontrollerde intrasellüler kalsiyumun, laboratuvar testlerinin farklı değerlerine göre kıyaslaması.....	27
Tablo 11. Hasta grupları ve kontrollerde Anneksin V bağlanmasının, laboratuvar testlerinin farklı değerlerine göre kıyaslaması.....	29
Tablo 12. Hasta grupları ve kontrollerde SOD aktivitesinin, laboratuvar testlerinin farklı değerlerine göre kıyaslaması.....	30
Tablo 13. Gruplardaki İCa, SOD ve aneksin bağlanma değerleri ile ferritin, vitamin B12, D vitamini, trombosit ve notrofiller arasındaki korelasyon analizleri.....	32
Tablo 14. Diyaliz, prediyaliz ve kontrol gruplarındaki İCa, SOD, ve aneksin bağlanma değerleri ile ferritin, vitamin B12, D vitamini, trombosit, notrofil ve demografik veriler arasındaki korelasyon analizleri.....	33
Tablo 15. Çalışmaya alınan tüm gruplar birlikte değerlendirildiğinde İCa, SOD, ve aneksin bağlanma değerleri ile ferritin, vitamin B12, folat, D vitamini, trombosit ve notrofiller arasındaki korelasyon analizleri.....	34

ŞEKİLLER LİSTESİ

Şekil 1. Kronik Böbrek Hastalığı evreleri.....	3
Şekil 2. Eriptoz mekanizmaları ve etkileyen durumlar ile anneksin V bağlanması'.....	5
Şekil 3. Eritrosit hemeostazı ve eriptozu etkileyen klinik durumlar'.....	10
Şekil:4. Hasta gruplarında ve kontrolde; SOD aktivitesi, intrasellüler kalsiyum ve anneksin V bağlanma değerleri.....	21
Şekil 5. Hasta gruplarında ve kontrolde; SOD aktivitesi, intrasellüler kalsiyum ve anneksin V bağlanma değerleri.	21
Şekil 6. Hasta gruplarında ve kontrolde intrasellüler kalsiyum değerleri.....	22
Şekil 7. Hasta grupları ve kontrolde intrasellüler kalsiyumun flow sitometrik değerlendirilmesi; .	23
Şekil 8. Hasta grupları ve kontrolde Anneksin V bağlanması	24
Şekil 9. Hasta grupları ve kontrolde aneksın V bağlanmasının flow sitometrik değerlendirilmesi;	25
Şekil:10. Hasta grupları ve kontrolde SOD aktivitesi.....	26

KISALTMA LİSTESİ

ACE inh	: Anjiyotensin convertaz enzim inhibitörü
ALP	: Alkalen fosfataz
ALT	: Alanin aminoferaz
AMP	: Adenozin monofosfat
AMPA	: Nöronlarda bulunan glutamat
ARB	: Anjiyotensin reseptör blokeri,
AST	: Aspartat aminoferaz
ATP	: Adenozin TriFosfat
BUN	: Kan üre azotu
CBC	: Tam kan sayımı
cGMP	: Siklik guanozin mono fosfat
CK1a	: Kazein kinaz 1a
CKD-EPI	: Cockcroft-Gault, Chronic Kidney Disease Epidemiology Collaboration
CREDIT	: Türkiye Kronik Böbrek Hastalığı Prevalans Çalışması
CRP	: C-reaktif protein
DEA	: Demir eksikliği anemisi
DM	: Diyabetes mellitus
eGFR	: Tahmini Glomerüler Filtrasyon Hızı
EPO	: Eritropoetin
ESR	: Eritrosit sedimentasyon hızı
GFH	: Glomerül filtrasyon hızı
HÜS	: Hemolitik üremik sendrom
K	: Potasyum
KBH	: Kronik böbrek Hastalığı
KKB	: kalsiyum kanal blokeri,
LDH	: Laktat Dehidrojenaz
MDRD	: Modification of Diet in Renal Disease MDRD
MPV	: Ortalama platelet hacmi
MRS	: Mutlak retikülosit sayısı
Na	: Sodyum

P	: Fosfor
PBS	: Phosphate Buffer Saline
PCT	: Platelet yoğunluğu
PTH	: Parathormonun
SDBY	: Son Dönem Böbrek Yetmezliği
SLE	: Sistemik lupus eritematoz
SOD	: Süperoksit dismutaz
TSH	: Tiroid stimulan hormon



ÖZET

Kronik Böbrek Hastalarında Eriptozun Değerlendirilmesi

Amaç: Kronik böbrek hastalığında (KBH)'da en önemli bulgulardan olan aneminin patogenezinde çok sayıda faktörden biri de eriptozdur. Bu çalışmanın amacı evre 3-5 ve 5D (diyaliz) kronik böbrek hastalarında eriptozun değerlendirilmesidir.

Yöntem ve gereçler: Çalışmamıza Nefroloji Bilim Dalında takip edilen KBH'lı hastalar dahil edildi. Hasta gruplarının yaşı 18-80 ve hemoglobin değeri erkekte <13 g/dl, kadında <12 g/dl altında idi. Ellidokuz prediyaliz hastası (eGFR <60 mL/dk $1,73$ m²), 26 hemodiyaliz hastası, 21 periton diyaliz hastası ve benzer yaştaki 29 sağlıklı gönüllüde (kontrol) eriptoz belirteci olarak flow sitometrik olarak anneksin V bağlanması, intraselüler kalsiyum ve ELİSA yöntemi ile süperoksit dismutaz (SOD) aktivitesi değerlendirildi. Ayrıca hemogram, eritrosit sedimentasyon hızı (ESR), parathormon (PTH), 25-OH vit D3, kan üre azotu (BUN), kreatinin (Cr), C-reaktif protein (CRP), Na, K, P, iyonize ve total kalsiyum, Ferritin, B12, Folat ölçüldü. Verilerin istatistiksel analizinde IBM SPSS Statistics Versiyon 20. 0 paket programı kullanıldı

Bulgular: İntraselüler kalsiyum; prediyaliz grubunda $3,05 \pm 1,66$ hemodiyaliz grubunda $2,24 \pm 0,99$ periton diyalizi grubunda $2,38 \pm 0,87$ ve kontrol grubunda $1,71 \pm 0,46$ ölçüldü. İntraselüler kalsiyum diğer gruplarda benzer iken sadece prediyaliz grubunda kontrol grubundan istatistiksel anlamlı yüksek bulundu ($p < 0,000$). Anneksin V bağlanması; prediyaliz grubunda $1,05 \pm 0,99$ hemodiyaliz grubunda $1,15 \pm 0,56$ periton diyalizi grubunda $1,06 \pm 0,87$ ve kontrol grubunda $0,88 \pm 0,86$ ölçüldü. Kontrol grubuna göre anneksin V bağlanması prediyaliz, hemodiyaliz ve periton diyaliz gruplarında istatistiksel anlamlı yüksek saptandı (hepsi için $p < 0,000$). SOD aktivitesi ise; prediyaliz grubunda $0,07 \pm 0,07$ hemodiyaliz grubunda $0,13 \pm 0,08$ periton diyalizi grubunda $0,14 \pm 0,07$ ve kontrol grubunda $0,03 \pm 0,01$ ölçüldü. Kontrol grubu ile diyaliz grubu arasındaki fark istatistiksel olarak anlamlı bulundu ($p < 0,000$). Çalışmaya alınanlardan kullanmayanlara göre; kalsiyum kanal blokeri (KKB) kullananlarda anneksin V bağlanması düşük ($p=0,013$) idi. Eritropoietin (EPO) kullanmayanlara göre kullananlarda; anneksin V bağlanması yüksek ($p < 0,000$) ancak intraselüler kalsiyum düşük ($p=0,014$) saptandı.

Sonuç: Evre 3-5 ve 5D kronik böbrek hastalarında eriptozu artmış bulduk. Ayrıca inflamasyon ve yüksek parathormon seviyesi, artmış eriptozla birliktelik gösterdi. Bu nedenle eriptozun renal anemi patogenezinde rol oynadığı ve böbrek yetersizliğine eşlik eden inflamasyonun da eriptozu artırdığı söylenebilir. Ayrıca kalsiyum kanal blokeri ve EPO kullanan hastalarda eriptoz daha düşük bulunması nedeni ile tedavi planlanmasında bu etki de dikkate alınabilir.

Anahtar kelimeler: Kronik böbrek hastalığı, anemi, eriptoz, hücre içi kalsiyum, anneksin V bağlanması

ABSTRACT

Evaluation of Eryptosis in Patients with Chronic Kidney Disease

Objective: One of the many factors in the pathogenesis of renal anemia, is eryptosis. The aim of this study was to evaluate eryptosis in patients with chronic renal disease stage 3-5 and 5 dialysis (5D).

Materials and Methods: Patients with CKD who were followed in our nephrology department were included in the study. The age range of the patient group was 18-80 years and hemoglobin levels were <13 g / dl in men and <12 g / dl in women. As parameters of eryptosis, Flow cytometric annexin V binding and intracellular calcium, and superoxide dismutase (SOD) activity with ELISA method were measured in 59 predialysis patient (eGFR <60 mL / min 1.73 m²), 26 hemodialysis patient, 21 peritoneal dialysis patient and 29 healthy volunteers with similar age (control). Hematological and biochemical tests including complete blood count, erythrocyte sedimentation rate (ESR), Parathormone (PTH), 25-OH vit D3, Blood urea nitrogen (BUN), Creatinine (Cr), C-reactive protein (CRP), Na, K, P, ionized and total Calcium, Ferritin, B12 and Folate, were performed. IBM SPSS Statistics Version 20.0 was used for statistical analysis of the data.

Results: The amount of intracellular calcium were 3.05 ± 1.66 in predialysis group, 2.24 ± 0.99 in hemodialysis group, 2.38 ± 0.87 in peritoneal dialysis group and 1.71 ± 0.46 in control group. For intracellular calcium there was statistically significant difference only between predialysis group and control group ($p < 0.000$). Annexin V binding were calculated as 1.05 ± 0.99 in predialysis group, 1.15 ± 0.56 in hemodialysis group, 1.06 ± 0.87 in peritoneal dialysis group and 0.88 ± 0.86 in control group. Comparing to control group annexin V binding in predialysis, hemodialysis and peritoneal dialysis groups, were statistically significantly increased (for all $p < 0.000$). SOD activity was 0.07 ± 0.07 in predialysis group, 0.13 ± 0.08 in hemodialysis group, 0.14 ± 0.07 in peritoneal dialysis group and 0.03 ± 0.01 in control group. The difference between the control group and dialysis group was statistically significant ($p < 0.00$). Comparing to nonusers; patients using calcium channel blockers (CCB) had low annexin V binding level ($p = 0.013$). Patients using erythropoietin (EPO) had elevated annexin V binding level ($p < 0.000$) and lower intracellular calcium ($p = 0.014$) according to non-users.

Conclusion: We determined increased eryptosis in patients with CKD stage 3-5 and 5D in our study. Inflammation and elevated parathormon were also associated with increased eryptosis. Therefore, eryptosis may be an important factor in the pathogenesis of renal anemia. Inflammation associated CKD may increase eryptosis. In addition, this effect can be taken into consideration in the planning of treatment because of the lower incidence of eryptosis in patients using calcium channel blocker and EPO.

Keywords: Chronic kidney disease, anemia, eryptosis, intracellular calcium, annexin V binding

1. GİRİŞ VE AMAÇ

Kronik böbrek Hastalığı (KBH) farklı birçok nedene bağlı olarak gelişebilen, böbrek fonksiyonlarının geri dönüşümsüz kaybı ile seyreden hastalıktır⁽¹⁾. Hastaların klinik semptomları ve bulguları KBH'nin gelişme hızı ve evresi ile yakından ilişkilidir. Glomerüler filtrasyon hızı (GFH) 35-50 ml/dakikanın altına düşünceye kadar hastalarda semptom olmayabilir⁽²⁾. KBH'da en önemli bulgulardan ve problemlerden biri ise anemidir. KBH'da anemi tanımı genel popülasyon ile aynı olup hemoglobin (hgb) değerinin erkekte <13mg/dl kadında <12mg/dl'nin altında olmasıdır⁽³⁾. KBH'de anemi klasik olarak normokromik ve normositiktir. Bunlara yönelik olarak; demir, eritropoetin, vitamin B12 ve folik asit başta olmak üzere sebebe yönelik olarak tedaviler verilmektedir. Bu nedenlerin dışında anemi gelişmesinde henüz tedaviye yansıtılmamış farklı mekanizma(lar)ın olduğu bilinmektedir⁽⁴⁾. KBH'da aneminin temel nedeni böbrek tübül hücreleri tarafından sentezlenip salınan eritropoetinin yetersizliğidir⁽⁵⁾. Üremik toksinlerin birikmesi; kemik iliğine toksite göstermesi nedeniyle eritropoetinin etkisini azaltmakta ve ayrıca eritrosit ömrü de kısaltılmaktadır⁽⁶⁾. Dolaşımdaki üremik toksinler; eritrositlerin apoptozisini hızlandırmaktadır^(7, 8). KBH'lı hastalardaki aneminin bir nedeni de eriptozdur. Eriptoz temel olarak hücre içi kalsiyum düzeyinin değişmesi ile tetiklenen programlı hücre ölümü veya eritrosit apoptozisi olarak tanımlanır. Apoptozis sürecine giderken fosfotidilserinlerin translokasyonu ile gelişen membran fosfolipitlerinin anormal dizilimi gerçekleşir. Hücre dışı kalsiyum hücre membranındaki iyon kanalları aracılığıyla hücre içine girer^(9, 10). KBH'lı hastalardaki eriptozu üremik toksinler dışında artmış fosfat konsantrasyonu da arttırır⁽¹¹⁾.

Çalışmamızda kronik böbrek hastaları ile benzer yaştaki sağlıklı kontrol grubunda eriptoz değerlendirilecektir. Kronik böbrek hastalarındaki anemide, bilinenlerin dışında eriptozun yeri araştırılacaktır. Çalışmaya etiyolojiden bağımsız olarak diyalize girmeyen kronik böbrek yetmezliği olan (örnek çalışılabilmesine göre kronik diyaliz hastaları da çalışmaya alınabilir) hastalar, hemodiyaliz ve periton diyaliz uygulanan hastalar alınacaktır. Tedavisi devam eden solid organ tümörleri ile hematolojik malignansiler, kronik karaciğer hastaları, morbid obezler, kronik sistemik inflamatuvar hastalığı olanlar, sepsisteki hastalar, demik eksiliği, vit B12/folat eksikliği olan, kalp yetmezliği ve 80 yaş üstündeki hastalar alınmayacaktır.

2. GENEL BİLGİLER

2.1. Kronik Böbrek Hastalığı

Kronik böbrek Hastalığı (KBH) birçok hastalığa bağlı olarak gelişebilen, böbrek fonksiyonlarının geri dönüşümsüz kaybı ile seyreden tablodur⁽¹⁾. KBH; en az 3 ay süre ile Glomerüler Filtrasyon Hızının(GFH) 60 ml/dk/1.73 m²'nin altında olması ve/veya böbrek fonksiyon bozukluğu ve hasarının saptanmasıdır. Bu hasarın göstergeleri; albüminüri (>30 mg/24saat), idrar sediment bozuklukları, elektrolit ve asit-baz bozuklukları, biyopsi ile saptanan histolojik bozukluklar, radyolojik olarak saptanan böbrek parankim hasarı ve renal transplantasyon öyküsü olarak tanımlanabilir⁽¹²⁾.

Tüm dünyada KBH'in görülme sıklığı artmaktadır. Hastalığın morbidite ve mortalite oranlarının yüksek olması ve tedavi maliyetinin giderek artması KBY'in halk sağlığı sorunu haline gelmesine neden olmuştur⁽¹³⁾.

Türkiye'de KBH'in prevalansına yönelik olarak yapılan en önemli çalışma Türkiye Kronik Böbrek Hastalığı Prevalans Çalışmasıdır (CREDIT). Bu çalışmada yaklaşık 10 748 yetişkin değerlendirilmiştir. CREDIT çalışmasında ülkemizde KBH prevalansı % 15,7 Son Dönem Böbrek Yetmezliği'nin (SDBY) de % 0,2 olarak saptanmıştır⁽¹⁴⁾.

KBH'a sebep olan nedenler; yaş, cinsiyet, ülke, ırk gibi faktörlere göre değişiklik göstermektedir. Tüm dünyada en sık neden diyabetik nefropatidir⁽¹⁵⁾. Türkiye'de de KBH ve SDBY etiyojisinde en sık neden diyabetik nefropatidir⁽¹⁶⁾. Görülme sıklığına göre diğer sebepler; hipertansiyon, kronik glomerülonefrit, polikistik böbrek hastalığı, interstisyel nefrit, obstrüktif üropatiler olarak sıralanabilir. Bazı durumlarda da etiyojisi saptanamayabilir⁽¹⁾.

KBH evreleri; glomerül filtrasyon hızı(GFH)'na göre belirlenir ve 5 evreye ayrılmaktadır. Birçok farklı formülle GFH hesaplanabilmesine rağmen; *Modification of Diet in Renal Disease (MDRD)*, *Cockcroft-Gault*, *Chronic Kidney Disease Epidemiology Collaboration (CKD-EPI)* en sık kullanılan ve kabul görendir⁽¹⁷⁾.

				Albümürü Kategorileri (Alb mg/g Cr)		
				A1	A2	A3
				Normal-Hafif artmış	Orta derecede artmış	Ağır derecede artmış
				< 30	30-300	> 300
GFR Kategorileri (mg/dk/1.73 m ²)	G1	Normal yada yüksek	≥90			
	G2	Hafif azalmış	60-89			
	G3a	Hafif-orta azalmış	45-59			
	G3b	Orta-ağır azalmış	30-44			
	G4	Ağır azalmış	15-29			
	G5	Böbrek yetmezliği	<15			
				Düşük risk;	Orta derecede risk;	Yüksek risk;
						Çok yüksek risk

Şekil 1. Kronik Böbrek Hastalığı evreleri⁽¹²⁾

Hastaların klinik semptomları ve bulguları KBH'nın gelişme hızı ve evresi ile yakından ilişkilidir. GFH 35-50 ml/dakikanın altına düşünceye kadar hastalarda semptom olmayabilir⁽²⁾.

2.1.1. Kronik Böbrek Hastalığında Anemi

KBH'da en önemli bulgulardan ve problemlerden biri ise anemidir. KBH'da anemi tanımı genel toplumla aynı olup hemoglobin(hgb) değerinin erkekte <13mg/dl kadında <12mg/dl'nin altında olmasıdır⁽³⁾.

Böbrek hastalığında progresyon oldukça anemi prevalansı artış gösterir⁽¹⁸⁾. Tahmin edilen Glomerüler Filtrasyon Hızı (eGFR) 60 mL/dk/1.73 m²-30mL/dk/1.73 m² arasında anemi prevalansı %1-9 iken; eGFR 30mL/dk/1.73m² - 15 mL/dk/1.73 m² arasında %33-67 bulunmuştur⁽¹⁹⁾. Anemi; hastalarda yaşam kalitesinde bozulma, artmış kardiovasküler komplikasyonlar, bilişsel bozukluklar ve mortalite ile ilişkilidir⁽²⁰⁾.

KBH'de anemi klasik olarak normokrom ve normositiktir. KBH'da aneminin temel nedeni yetişkin hayatta böbrekte peritübüler hücrelerde sentezlenip salınan eritropoetin yetersizliğidir⁽⁵⁾. Üremik toksinlerin birikmesi; kemik iliğine toksite göstermesi nedeniyle eritropoetin etkisini azaltmakta ve ayrıca eritrosit ömrü de kısalmaktadır⁽⁶⁾.

Bozulmuş demir homeostazisi ile beraber KBH'lı hastalarda, demir kaybı da artmıştır. Üremiye bağlı bozulmuş trombosit fonksiyonuna gelişen ikincil kronik kanamalar, sık flebotomi ve diyaliz cihazında kan kalması demir kaybının diğer nedenleridir⁽²¹⁾. Ayrıca günlük diyetle alınan demirin emiliminin bozulması nedeniyle de demir eksikliği görülür⁽²⁰⁾.

KBH'lı hastalarda folik asit ve B12 vitamin eksikliği görülebilir. Mevcut anemiği kötüleştirebildiği gibi makrositer anemi de görülebilir^(22, 23).

Diyaliz hastalarında hipersplenizm de gelişebilir. Ciddi anemide hipersplenizm de akla gelmelidir. Ayrıca pentoz fosfat yolundaki kazanılmış defekt görülür. Bu hastalarda; kinidin, primakin, sülfamid grubu antibiyotik kullanımı ile infeksiyon durumunda hemolitik anemi görülebilir^(21, 24).

Alüminyum birikimi KBH'lı hastalarda diğer bir anemi nedenidir. Alüminyum intoksikasyonuna bağlı anemi genelde hipokrom mikrositerdir⁽²⁵⁾. Gerek diyalizde kullanılan suyun saflığı için yüksek standartların geliştirilmiş olması; gerekse alüminyum içeren fosfat bağlayıcıların kısa sürede kesilmesi nedeniyle alüminyuma bağlı anemi sıklığı çok azalmıştır⁽²⁶⁾.

KBH'lı hastalarda sekonder hiperparatroidizme bağlı fibröz osteodistrofi gelişebilir. Bu da hipoproliferatif anemi kliniği oluşturabilir⁽²⁷⁾.

KBH'lı hastalarda malnutrisyon dikkat edilmesi gereken klinik durumdur. Şiddetli hipoalbuminemi eritropoetik tepkinin azalması ile ilişkilidir. Bu ilişki yetersiz beslenme inflamasyon kompleksi sendromu ile de açıklanabilir⁽²⁸⁾.

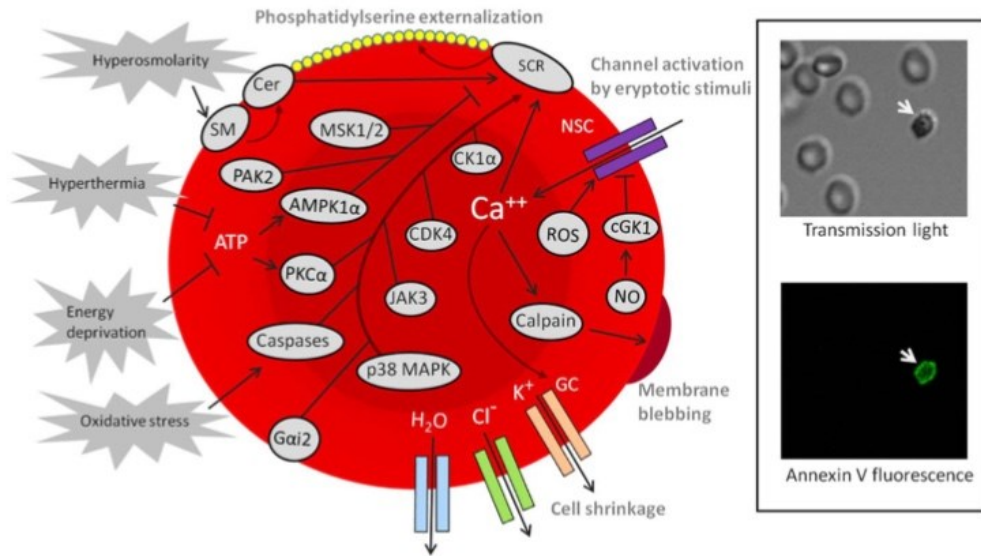
KBH'lı hastalardaki aneminin bir nedeni de eritrotoz.

2.1.1.1. Eritrotoz

Eritrotoz temel olarak hücre içi kalsiyum düzeyinin değişmesi ile tetiklenen programlı hücre ölümü veya eritrosit apoptozisi olarak tanımlanır. Apoptozis sürecine giderken fosfolipidlerin translokasyonu ile gelişen membran fosfolipidlerinin

anormal dizilimi gerçekleşir. Hücre dışı kalsiyum hücre membranındaki iyon kanalları aracılığıyla hücre içine girer^(9, 10). Bu kanalların aktivasyonunu; hipertonsite, oksidatif stres, Adenozin TriFosfat (ATP) düzeyi ve sıcaklık gibi hücre stres faktörleri etkileyebilir^(29, 30). Ayrıca bu kanalların modülasyonunda prostaglandin E₂ ve eritropoetin de rol oynar^(31, 32).

Eritroz sürecinde rol alan iyon kanalları, enzimler ile bunların aktivasyonunu etkileyen faktörler Şekil 2’de gösterilmiştir. Bu süreçte eritrositin normal ışıktaki görüntüsü ve membranda ortaya çıkan fosfatidilserine bağlanan aneksin V boyası ile floresans ışıktaki görüntüsü Şekil 2’deki gibi olmaktadır⁽³³⁾.



Şekil 2. Eritoz mekanizmaları ve etkileyen durumlar ile aneksin V bağlanması...⁽³³⁾

AMPK1 α : AMP activated protein kinase 1 α ; ATP: adenosine triphosphate;
 CDK4: cyclin-dependent kinase 4; Cer: ceramide; cGK1:
 cGMP-dependent protein kinase 1; CK1 α : casein kinase 1 α
 G α i2: G-protein subunit; NSC: nonselective cation channel;
 GC: Gardos channel; H₂O: water;
 MSK1/2: mitogen- and stress-activated protein kinases 1 and 2; JAK3: janus kinase 3;
 p38 MAK: p38 mitogen-activated protein kinases; PAK2: p21 activated kinase 2;
 PKC α : protein kinase C α ; PS: phosphatidylserine
 ROS: reactive oxygen species; SCR: scrambling enzyme;
 SM: sphingomyelinase

Hücre içi kalsiyum konsantrasyonunda artış; transglutaminaz, fosfolipaz, fosfataz ve protein kinaz gibi enzimlerin aktivasyonunu artırır⁽³⁴⁻³⁶⁾. Hücre zarında sfingomyelin yıkımı ve seramid oluşumu da eriptozu tetikleyebilir. Bu mekanizma hücre içi kalsiyum artışından bağımsız olarak da gerçekleşebilir^(37, 38). Eritrositler hiperozmotik şoka maruz kaldıklarında da seramid üretimi olur⁽³⁹⁾. Eritrositler çekirdekli hücrelerden farklı olarak oksidatif stres veya sisteinil lökotiren C4'e maruz kalması; eriptozu katılan kaspazların aktivasyonuna neden olur⁽⁴⁰⁾. Ancak kalsiyum bağımlı eriptoz için her zaman kaspaz aktivasyonuna da gerek yoktur⁽²⁹⁾.

Eritrositler dolaşımında serbest oksijen radikallerine karşı mevcut yapılarını birçok mekanizma sayesinde savunabilirler⁽⁴¹⁾. Antioksidan sistemde oluşan bir patoloji özellikle kalsiyum iyon kanalları üzerine etkisi ile eriptozu tetikleyebilir⁽⁴²⁾. Pentoz-fosfat yolundaki bozukluklar da eriptozu karşı duyarlı hale getirir⁽⁴³⁾. Tüm bu oksidatif strese karşı savunma mekanizmaları yaşla beraber azalır. Yaşlanma ile beraber eritrositlerin eriptozu eğilimi artar⁽⁴⁴⁾.

Eriptozun farmakolojik modülatörleri de mevcuttur. Mikrobiyal toksinler ve metal iyonları gibi ksenobiyotikler bunlardan bazılarıdır⁽⁴⁵⁾. Adenozin mono fosfat(AMP) ile aktive olan bazı enzimler de eriptozu karşı görev alan mekanizmalardan bir tanesidir. AMP ile aktive kinaz a1eksik farelerde eriptozun arttığı gösterilmiştir⁽⁴⁶⁾. Kazein kinaz 1a (CK1a) eriptozun düzenleyici mekanizmalarında önemli göreve sahiptir. CK1a'nın inhibitörü olan D4476 ile ön işleminden geçmiş eritrositler eriptozu karşı daha dayanıklı olmuşlardır⁽⁴⁷⁾. Siklik guanozin mono fosfat (cGMP) ilişkili protein kinaz tip 1(cGK1) de eriptozu inhibe eden mekanizmada görev alır. cGMP eksikliği anemi ile ilişkilendirilmiştir⁽⁴⁸⁾. Endojen kaynaklı NO; cGMP'yi uyarır ve etkili bir eriptoz inhibitörüdür⁽⁴⁹⁾. Nöronlarda bulunan glutamat (AMPA) reseptörleri aynı zamanda eritrosit membranında da eksprese edilir. Bu reseptörler de eriptozun düzenlenmesinde rol oynar⁽⁵⁰⁾. Eriptoz endotel ilişkili reseptörler tarafından da kontrol edilir. İnvitro uygulanan endotelin 1 bir tedavisi eriptozu önlemiştir⁽⁵¹⁾. Eriptozu stimüle eden ve azaltan diğer farmakolojik ajanlar Tablo 1'da gösterilmiştir⁽⁵²⁾.

Tablo 1. Eriptozu stimüle eden ve azaltan diğer farmakolojik ajanlar(52)

Eriptozu stimüle eden farmakolojik ajanlar				Eriptozu inhibe eden farmakolojik ajanlar
Akrolein	Kordisepin	İprotiyopium bromür	Patulin	<i>Adenozin</i>
α -lipoik asit	Dermaseptin	İndoksil sülfat	Penta-O-galloyl- β -D-glukoz	<i>Amitriplin</i>
Aliminyum	Dikumarol	Lökotrien C4	Peptidoglikan	<i>Kafein</i>
Amantadin	Dimetilfumarat	Kurşun	Floretin	<i>Katekolamin</i>
Amiodaron	Enniatin A	Lipopeptidler	Fosfat	<i>Klorid</i>
Amfoterisin B	Estramustin	Listeriyolizin	Polifilin D	<i>Vitamin E</i>
Amiloid	Ferutinin	Lityum	Pitrik asit	<i>Eritropoetin</i>
Anandamid	Fluoksetin	Cıva	Prostaglandin E2	<i>Flufenamik asit</i>
Anti-A IgG	Fumajillin	Metildopa	Radyokontrast ajanlar	<i>Furosemid</i>
Apigenin	Gambojik asit	Metilglioksal	Retinoik asit	<i>Glutasyon</i>
Aristolohik asit	Gedunin	Miltefosin	Ribavirin	<i>N-asetilsistein</i>
Arsenik	Geldanamisin	Mitotan	Rifampisin	<i>Zidovidin</i>
Azotiopürin	Glikasyon	Mitoksantron	Rotenon	<i>Narinjin</i>
Beauverisin	Glikoforin- C	Monensin	Salinomisin	<i>Nitropürisid</i>
Bizmut	Altın klorid	Nitazoksanid	Selenyum	<i>Papanoat</i>
Betulinik asid	Altın tuzu	Novobiyosin	Gümüş iyonu	<i>Resveratrol</i>
Benzetonyum	Gosipol	Nistatin	Sorafenib	<i>Staurosporin</i>
Bakır	Çinko	Okratoksin A	Sfingomyelinaz	
Kurkumin	Vitamin K	Trombospondin-1-reseptör CD47	Sfingosin	
Siklosporin	Ursolik asit	Tyoridazin	Süлиндak sülfid	
Kadmiyum	Valinomisin	Paklitaksel	Krom	
Karbon monoksit	Trozinaz	Sunitinib	Siglitazon	
Karmustin	Tannik asid	Oridonin	Sisplatin	
Selekoksib	Granzim B	Oksiterol	Hemolizin	
Seramid	Klorpromazin			

Eriptoz; fizyolojik olarak eritrositlerin erken hemolizine ikincil oklüziv doku hasarına karşı da koruyucu bir mekanizmadır^(29, 53). Hemolize karşı bu koruyucu mekanizma özellikle sıtmaya bağlı hemolizde önemli bir savunma mekanizması olabileceğine dair kanıtlar mevcuttur⁽⁵⁴⁾. Farelerde plazmodyum ile enfekte eritrositlerin kandan temizlenmesinde eriptozun aracılık ettiği gösterilmiştir⁽⁵⁵⁾. Ayrıca polisitemia vera gibi eritrositin membranında aşırı fosfotidil serin maruziyeti olduğu durumlarda da dolaşımdan eritrositlerin uzaklaştırılmasındaki mekanizmalardan biri eriptozdur⁽⁵⁶⁾.

Eriptotik eritrositler prokogulan fenotipteki trombositlere bağlanma eğilimindedir⁽⁵⁷⁾. Bu durum eriptotik eritrositlerin hücre zarında fosfatidil serinin açığa çıkması ve endotel hücreleri ile trombositlerin yüzeyindeki SR-PSOX veya CXC kemokin ligandı 16 (CXCL16) olarak bilinen reseptörlerle etkileşime girmesi ile açıklanabilir⁽⁵⁸⁾. Eriptotik eritrositlerin trombositlerle etkileşmesini sağlayan bir diğer reseptör de CD36'dır⁽⁵⁹⁾. Eriptotik eritrositler trombositlerdeki CXCL16 ve CD36 reseptörleri nedeniyle immobil trombositlerle de etkileşime girme eğiliminde olup; karaciğer ve kronik böbrek yetmezliği gibi klinik durumlarda bile trombüs oluşumuna aracılık etmektedir^(57, 60, 61)

Eriptoz; farklı klinik durumlarda da önem arz etmektedir. Eritrosit döngüsü ve eriptozun önemli olduğu klinik durumlar Şekil 3'de gösterilmiştir⁽³³⁾. Karaciğer yetmezliğinde yüksek bilirubin düzeyleri; sitozolik kalsiyum miktarında ve seramid oluşumunda artışa neden olur⁽⁶²⁾. Özellikle kolestatik karaciğer hastalıkları başta olmak üzere tüm kronik karaciğer hastalıklarında; safra asitlerindeki artış benzer mekanizmalarla eriptozu tetikleyebilmektedir⁽⁶³⁾.

Sepsis kliniğindeki hastalarda da anemi nedenlerinden biri eriptozdur⁽⁶⁴⁾. Sepsiste peptidoglikanlar, lipopeptitler, a-hemolisin, piyosiyanın ve listeriyolizin gibi bakteri bileşenlerinin düzeyleri artmıştır. Bu bileşenler eriptozu tetikleyebilir⁽⁶⁵⁻⁶⁹⁾. Sepsiste de eriptoz ile sitozolik kalsiyum düzeyi ve seramid oluşumu arasında paralellik mevcuttur⁽⁶⁴⁾. Ayrıca sepsiste artan eriptoz; mikrodolaşım bozukluğuna da katkıda bulunur⁽⁷⁰⁾.

Malignensiye bağlı anemi patogeneğinde birçok mekanizmadan biri de eriptozdur⁽⁷¹⁾. Akciğer kanserinde aneminin şiddeti ile; sitozolik kalsiyum miktarı, reaktif oksijen radikalleri (ROS) üretimi ve seramid oluşumu arasında korelasyon olduğu tespit edilmiştir⁽⁷²⁾.

Eriptoz kalp yetmezliğindeki anemi patogeneğinde de önemli bir yer tutmaktadır. Artmış oksidatif stres ve ROS; eriptoz sürecini tetiklemektedir⁽⁷³⁾.

Diyabetes mellitus (DM)'lu hastalarda; glikoliz son ürünleri artmıştır. Bu durum; eritrosit sitozolünde ATP ve glutatyon seviyelerinde azalmaya, fosfatidilserin düzeyinde artışa neden olup eriptoz sürecini başlatmaktadır^(53, 74).

Beslenmenin de eritrosit ömrü üzerine etkisini gösteren birçok kanıt vardır. Demir eksikliğinde oksidatif stres; eritrositlerin ömrünü azaltmaktadır⁽⁷⁵⁾. Vitamin düzeyindeki

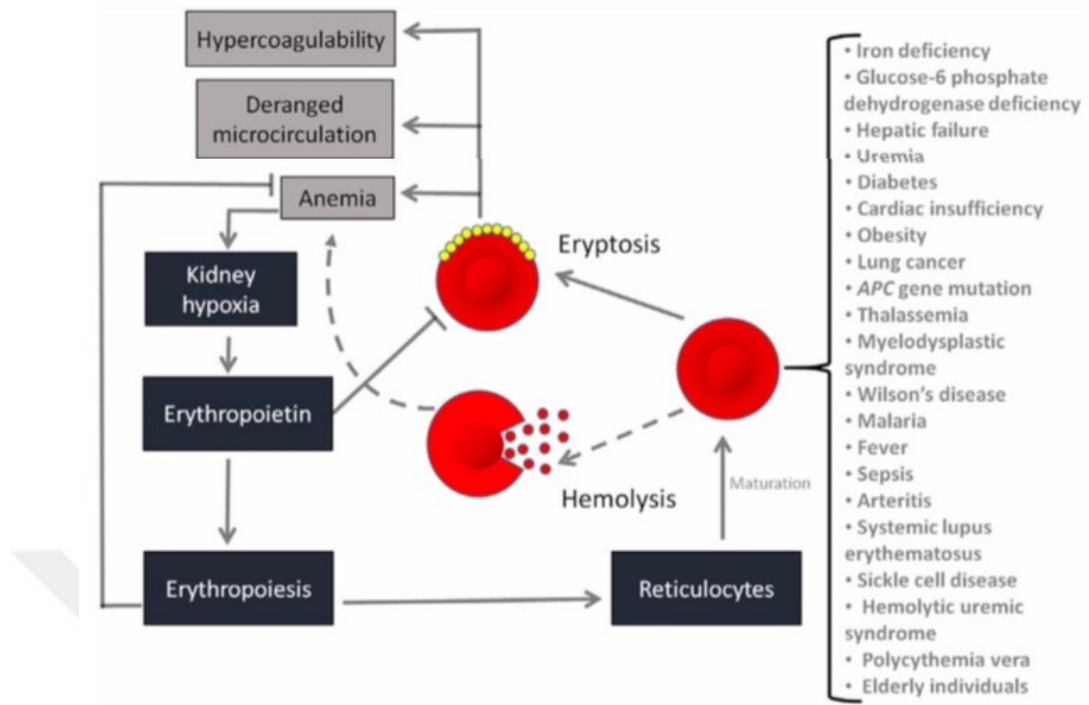
anormallikler de eritrosit ömrünü etkilemektedir. D vitamini yönünden aşırı beslenmek eritrositleri; stresin tetiklediği eriptoza daha duyalı hale getirebilmektedir⁽⁷⁶⁾. Bununla beraber günlük C vitamini desteğini oksidatif stres ve eriptoza karşı koruma sağlamaktadır⁽⁷⁷⁾.

Kronik hastalıklardaki anemi patogeneğinde en önemli sebep inflamasyondur⁽⁷⁸⁾. İnflamatuvar sitokinler; eritrositlerde eriptoza benzer membran değişikliğine neden olur⁽⁷⁹⁾. Arterit vakalarında da aneminin etiyolojisinden biri eriptozdur⁽⁸⁰⁾. Sistemik lupus eritematoz (SLE)'lu hastalarda aneminin birçok nedeni vardır. Bunlardan biri de eritropoetine karşı otoantikor bulunmasıdır⁽⁸¹⁾. Bu antikorlar eritropoetinin azalmasıyla beraber eritrositlerde sitozolik kalsiyum, fosfotidilserin ve ROS miktarında artışa neden olur. Bu durum da SLE'de aneminin bir nedeninin de eriptoz olduğunun kanıtıdır⁽⁸²⁾.

Hemolitik üremik sendrom (HÜS); bakteriyel shiga toksininin süreci başlattığı trombositopeni, hemolitik anemi ve akut böbrek yetmezliği ile beraber seyreden bir klinik süreçtir⁽⁸³⁾. Anemi patogeneğinde hemolizin dışında artmış eriptoz da bulunmaktadır. Bu durum; HÜS'lü hastaların eritrositlerinde; sitozolik kalsiyum, seramid ve membranda fosfotidilserin oluşumunda artış ile açıklanabilir⁽⁸⁴⁾.

Yaşlanma da eriptozda artışa neden olmaktadır⁽⁴⁴⁾. Yaşlanma ile artmış eriptoz oksidatif stres, fosfotidilserin oluşumu artarken; sitozolik kalsiyum miktarı ve seramid oluşunda benzer artış görülmemektedir⁽⁸⁵⁾. Ayrıca yaşlanma karşıtı rol alan membran protein Klotho'dan eksik farelerde de eriptoz artmıştır. Klotho eksikliği özellikle oksidatif stres durumlarında eriptoza eğilimi artırmaktadır⁽⁸⁶⁾.

KBH'lı hastalarda eritrosit ömrü azalmıştır⁽⁸⁷⁾. Bu durumun birçok nedeni vardır. Dolaşımdaki üremik toksinler; eritrositlerin apoptozisini hızlandırmaktadır^(7, 8). KBH'lı hastalardaki eriptozu üremik toksinler dışında artmış fosfat konsantrasyonu da arttırır⁽¹¹⁾. Azalmış antioksidan aktivitesine bağlı olarak glutatyon düzeyi düşük ölçülür. Bu durum serbest oksijen radikallerinin eliminasyonunu azaltır. Artmış oksijen radikalleri de eriptozu arttırır⁽⁸⁸⁾. Renal replasman seçeneklerinden hemodiyaliz tedavisinin eriptozu diyaliz öncesine göre azaltmaktadır⁽⁸⁹⁾. Eritropoetin tedavisi ise sadece eritropoezi uyarmakla kalmayıp, eritrositlerdeki volüm duyarlı katyon kanallarını inhibe ederek eriptozu engeller⁽³²⁾.



Şekil 3. Eritrosit hemeostazı ve eriptozu etkileyen klinik durumlar...⁽³³⁾

3. GEREÇ VE YÖNTEMLER

Çalışmamıza Nefroloji kliniğinde takip ve tedavi edilen KBH'lı hastalar ile kontrol grubu dahil edilmiştir.

3.1. Çalışmaya Dahil Edilme Kriterleri

Çalışmada dört grup oluşturuldu. 1. Prediyaliz grubu: 59 hasta ($eGFR < 60 \text{ ml/dk/1,73m}^2$), 2. Hemodiyaliz grubu; 26 hasta 3X4 saat/hafta hemodiyaliz, 3. Periton diyaliz grubu; 21 hasta 4X2 L/gün periton diyaliz uygulayan ve 4. Kontrol grubu; 29 sağlıklı gönüllü ($>90 \text{ ml/dk/1,73m}^2$). Hasta gruplarının hemoglobin değeri erkekte $<13 \text{ g/dl}$, kadında $<12 \text{ g/dl}$ altında idi. Hasta ve kontrol grubu >18 yaş - <80 yaş aralığındaydı.

3.2. Çalışmadan Dışlama Kriterleri

Demir eksikliği veya demir eksikliği anemisi (DEA), B12 eksikliği, folat eksikliği, klinik aşikar kalp yetmezliği, karaciğer yetmezliği ve infeksiyon tablosu olması. Özgeçmişinde sitotoksik ilaç kullanımı, otoimmün hastalık, inflamatuvar hastalık ile hematolojik malignite veya solid organ tümörü olması. Prediyaliz grubundaki 2 hasta anemi, hipergamaglobülinemi, yüksek eritrosit sedimentasyon hızı, hiperkalsemi ve bel ağrısı kliniği nedeniyle yapılan hematolojik tetkikler sonucu plazma hücre diskrazisi saptanmış olup çalışmadan çıkartıldı.

Çalışmaya dahil edilen herkesten heparinli tüpe alınan kan örneğinden flow sitometrik olarak hücre içi kalsiyum ve eritrositlerin anneksin V bağlanma yüzdesi hesaplandı. Serumda; ferritin, B12, folat, Laktat Dehidrogenaz (LDH), parathormon, 25-OH vit D3, total ve iyonize kalsiyum, fosfor (P), demir, albümin, C-reaktif protein (CRP) ve Tiroid Stimüle edici Hormon (TSH) ve süperoksit dizmutaz (SOD) aktivitesine bakıldı. EDTA'lı tüpe alınan kan örneğinden tam kan sayımı (CBC), eritrosit sedimentasyon hızı (ESR) ve retikülosit sayısı hesaplandı. Bunların dışında serumdan; glukoz, kan üre azotu (BUN), kreatinin, sodyum (Na), potasyum (K), ürik asit, total protein, alkalen fosfataz (ALP), alanin aminoferaz (ALT) ve aspartat aminoferaz (AST) düzeylerine de bakıldı. GFH *Chronic Kidney Disease Epidemiology Collaboration (CKD-EPI)* yöntemi ile hesaplandı⁽¹⁷⁾. CKD-EPI formülleri Tablo 2'de gösterilmiştir.

Tablo 2. Erişkinler için CKD-EPI formülleri⁽¹⁷⁾

Cinsiyet	Serum Kreatinin	CKD-EPI Formülü
Kadın	≤ 0.7 mg/dL (≤ 62 μ mol/L)	$144 \times (\text{SCr}/0.7)^{-0.329} \times 0.993^{\text{Yaş}}$ [eğer siyahsa x 1.159]
Kadın	> 0.7 mg/dL (≤ 62 μ mol/L)	$144 \times (\text{SCr}/0.7)^{-1.209} \times 0.993^{\text{Yaş}}$ [eğer siyahsa x 1.159]
Erkek	≤ 0.9 mg/dL (≤ 80 μ mol/L)	$141 \times (\text{SCr}/0.9)^{-0.411} \times 0.993^{\text{Yaş}}$ [eğer siyahsa x 1.159]
Erkek	> 0.9 mg/dL (≤ 80 μ mol/L)	$141 \times (\text{SCr}/0.9)^{-1.209} \times 0.993^{\text{Yaş}}$ [eğer siyahsa x 1.159]

Scr: Serum kreatinin konsantrasyonu

Bakılan hematolojik ve biyokimyasal testlerin yöntemi ve cihaz isimleri Tablo 3’da verilmiştir.

Tablo 3. Hematolojik ve biyokimyasal testlerin yöntemi ve cihaz isimleri

Test/parametre	Cihaz	Yöntem
Tam kan sayımı	Beckman Coulter DXH800	Elektriksel empedans
Retikülosit sayımı	Beckman Coulter DXH800	Elektriksel empedans
Total protein	Beckman Coulter AU5800	Biünet yöntemi
Albümin	Beckman Coulter AU5800	BCG yöntemi
LDH	Beckman Coulter AU5800	Laktate to pyruvate
Kan üre azotu(BUN)	Beckman Coulter AU5800	Kolorimetrik
Kreatinin	Beckman Coulter AU5800	Alkaline picrate-kinetic
Ürik asit	Beckman Coulter AU5800	Kolorimetrik
AST	Beckman Coulter AU5800	UV without P5P
ALT	Beckman Coulter AU5800	UV without P5P
ALP	Beckman Coulter AU5800	PNPP yöntemi
Total kalsiyum	Beckman Coulter AU5800	Arsenazo III yöntemi
İyonize kalsiyum	Courney	İyon selektif elektrot
Na	Beckman Coulter AU5800	ISE indirect yöntemi
K	Beckman Coulter AU5800	ISE indirect yöntemi
Fosfor(P)	Beckman Coulter AU5800	Phosphomolybdate metod
Demir	Beckman Coulter AU5800	TPTZ-deproteinazation
TIBC	Beckman Coulter AU5800	Calculated yöntem
Ferritin	Beckman Coulter DXI800	Kemilüminesans
B12	Beckman Coulter DXI800	Kemilüminesans
Folat	Beckman Coulter DXI800	Kemilüminesans
Parathormon	Beckman Coulter DXI800	Kemilüminesans
D vitamini	Thermo Dionex	High performance liquid chromatography(HPLC)
CRP	Beckman Coulter Image800	Neflorometrik
ESR	Alifax	Fotometrik kinetik
TSH	Beckman Coulter DXI800	Kemilüminesans

3.3. Süperoksit Dismutaz Aktivitesi

Biyokimya tüpündeki kan örneği santrifüj edilerek serum süpernatanttan ayrıldı. Serum örneği 1/5 oranında hazırlanmış sample buffer ile dilüe edildi. (10 µl serum +40 µl hazırlanmış sample buffer)

Assay buffer hazırlanışı: 3 ml assay buffer +27 ml distile su ile çözülür.

Sample buffer hazırlanışı: 2 ml sample buffer + 18 ml distile su ile çözülür.

Radical detektör hazırlanışı: 50 µl radical det. + 19.95 ml hazırlanmış assay buffer ile çözülür.

SOD standart hazırlanışı: 20 µl sod standart +1.98 ml hazırlanmış sample buffer ile çözülür.

Xanthine oxidase solüsyonunun hazırlanışı: 50 µl xanthine oxidase +1.95 ml hazırlanmış sample buffer ile çözülür.

Standartların hazırlanması

A: 1000 µl sample buffer

B: 20 µl hazırlanmış standart + 980 µl sample buffer

C: 40 µl hazırlanmış standart + 960 µl sample buffer

D: 80 µl hazırlanmış standart + 920 µl sample buffer

E: 120 µl hazırlanmış standart + 880 µl sample buffer

F: 160 µl hazırlanmış standart + 840 µl sample buffer

G: 200 µl hazırlanmış standart + 800 µl sample buffer

Hazırlandıktan sonra standartlar vortekslenir.

Kuyucuklara hazırlanmış radical detektörlerden 200 µl koyulur, üzerlerine 10 µl hazırlanmış standartlar ve örneklerden (dilüsyon yapılmış) sırayla koyuldu. Tüm kuyucuklara 20 µl xanthine oxidase koyulur 1-2 dakika shake edildi. 30 dakika oda ısısında shaker ile inkübasyon yapıldı. 440 nm – 460 nm dalga boyunda ölçüm yapıldı.

3.4. Anneksin V bağlanması

Heparinli tüpe alınan kan örneği; 1/200 oranında Phosphate Buffer Saline(PBS) solüsyonu ile dilüe edildi(5µl kan+995µl PBS solüsyonu). 200µl dilüe edilmiş kan alınıp farklı bir tüpte üzerine 2000µl soğuk PBS solüsyonu eklendi. 5000 devir/dk 5dk +4°C 'de

santrifüj edildi. Süpernatant atıldı. Kalan süspansiyona 100µl Binding Buffer + 1µL Anneksin V + 5µL Pionner Buffer(PI) eklendi. Karanlık alanda buzda 15 dk inkübe edildi. Sonra 400µl Binding Buffer eklenip ve flowsitometrik olarak 488 nm dalga boyu eksitasyon 530 nm dalga boyu emisyon olacak şekilde ölçüm yapıldı. Kullanılan tüm Binding Buffer solüsyonu başlangıçta 1/10 oranında distile su ile dilüe edildi.

3.5. Hücre içi kalsiyum ölçümü

Heparinli tüpe alınan kan örneği; 1/200 oranında PBS solüsyonu ile dilüe edildi(5µl kan+995µl PBS solüsyonu). 100µl dilüe edilmiş kan alınıp farklı bir tüpte üzerine 5µl FLOU 3 AM 1 MOLAR boya eklendi. 37°C’de karanlık alanda 30 dk inkübe edildi. 2000µl PBS solüsyonu ile iki defa yıkandı. Sonra 500µl PBS solüsyonu eklenip ve flowsitometrik olarak 488 nm dalga boyu eksitasyon 530 nm dalga boyu emisyon olacak şekilde ölçüm yapıldı.

3.6. İstatistiksel analiz

Verilerin istatistiksel analizinde IBM SPSS Statistics Versiyon 20.0 paket programı kullanıldı. Kategorik ölçümler sayı ve yüzde olarak, sayısal ölçümler ise ortalama ve standart sapma (gerekli yerlerde ortanca ve minimum - maksimum) olarak özetlendi. Gruplar arasında sayısal ölçümlerin karşılaştırılmasında varsayımların sağlanması durumunda Bağımsız gruplarda T testi, varsayımların sağlanmaması durumunda ise Mann Whitney U testi kullanıldı. Normal dağılım göstermeyen sayısal ölçümleri ikiden fazla grup arasında genel karşılaştırmada Kruskal Wallis testi kullanıldı. Sayısal ölçümlerin birbirleri arasındaki etkileşimi incelemek için Pearson Korelasyon katsayısı ve ilgili p değeri elde edildi. Tüm testlerde istatistiksel önem düzeyi 0. 05 olarak alındı.

SPSS referansı: IBM Corp. Released 2011. IBM SPSS Statistics for Windows, Version 20. 0. Armonk, NY: IBM Corp.

4. BULGULAR

Hasta ve kontrol grupların ortalama yaşı $59,19 \pm 13,98$ idi ve demografik bulgular Tablo 4 de özetlenmiştir.

Tablo 4. Grupların demografik özellikleri

	Predializ ort±SD Med(Min,Max)	Hemodializ ort±SD Med(Min,Max)	Periton Dializi ort±SD Med(Min,Max)	Kontrol ort±SD Med(Min,Max)	P
Kadın	33 (%57,9)	9 (%34,6)	12 (%57,1)	14 (%48,3)	
Erkek	24 (%42,1)	17 (%65,4)	9 (%42,9)	15 (%51,7)	
Yaş (yıl)	56,87±12,819 62 (19-80)	55,97±18,815 61 (19-72)	59,19±13,978 59 (24-76)	55,90±9,69 58 (23-73)	0,349
Boy (m)	1,64±0,07 1,65(1,42-1,82)	1,63±0,11 1,65 (1,32 -1,80)	1,64±0,10 1,60(1,40-1,78)	1,60±0,07 1,65(1,56-1,82)	0,102
Vücut Ağırlığı (kg)	78±12,1 78(54-120)	65,73±15,02 67,5(42-90)	68,57±15,08 70(45-90)	74,10±10,21 75(57-100)	<0,000
VKİ (kg/m ²)	28,90±4,54 27,7(21,6-38,6)	23,75±4,29 23,75(16,8-33,1)	26,36±4,56 25,20(20-34,7)	26,724±3,4641 26,40(21,7-34,2)	<0,000
Sigara (paket/yıl)	10,18±17,26 0(0-70)	16,85±22,48 2,5(0-60)	4,52±11,82 0(0-40)	9,59±12,86 0(0-33)	0,099
HT süresi (yıl)	9,51±9,27 10(0-40)	7,31±9,59 0(0-34)	8,64±8,94 8(0-30)	2,57±5,67 0(0-22)	0,006
DM süresi (yıl)	7,49±9,49 0(0-35)	4,19±8,86 0(0-25)	4,38±8,75 0(0-30)	1,45±3,60 0(0-15)	0,015

HT: Hipertansiyon, DM: Diabetes Mellitus,

Hasta ve kontrol gruplarına ait hematolojik ve biyokimyasal laboratuvar test sonuçları Tablo 5, 6 ve 7’de özetlenmiştir.

Tablo 5. Grupların tam kan sayımı ölçümleri

	Predializ ort±SD Med(Min,Max)	Hemodializ ort±SD Med(Min,Max)	Periton Dializi ort±SD Med(Min,Max)	Kontrol ort±SD Med(Min,Max)	P
WBC (10 ³ /μL)	7500,88±1519,94 7500(4300-1100)	7046,15±2087,34 6650(4800-11700)	7760,95±2576,90 7800(4100-12800)	7177,59±1454,37 7200(4600-10110)	0,498
Nötrofil (10 ³ /μL)	4722,81±1248,72 4700(2300-8000)	4542,31±1757,54 4100(2500-9100)	4990,48±1906,54 4200(2500-10300)	3991,72±959,16 3900(2400-5900)	0,070
Lenfosit (10 ³ /μL)	1902,63±610,80 1800(750-3600)	1500±659,09 1400(400-2800)	1742,86±886,33 1500(600-3800)	2278,97±636,35 2220(1300-3700)	<0,000
Monosit (10 ³ /μL)	568,25±271,49 600(70-2100)	638,46±224,64 600(300-1400)	580,95±244,17 600(200-1100)	546,90±146,14 500(300-900)	0,513
Eozinofil (10 ³ /μL)	260,18±147,63 200(50-800)	255,77±181,29 200(100-700)	259,52±167,05 200(100-600)	177,59±82,71 200(90-400)	0,079
RBC (10 ⁶ /μL)	3,77±0,59 3,7(2,4-5,9)	3,64±0,54 3,55(3-5,5)	3,48±0,62 3,4(2,6-5)	4,71±0,48 4,7(4,2-6)	<0,000
MCV/RBC (fL/10 ³ /μL)	23,41±4,63 23,7(9,8-40,4)	25,71±4,1 25,55(16,2-32)	26,70±5,85 26,5(15-38,5)	18,92±2,29 19(12,7-22,1)	<0,000
MCV (fL)	85,96±6,16 86(58-97)	91,58±5,18 92(81-100)	89,5±6,52 89,4(75-104)	87,98±4,51 89(76-96)	0,001
Forward Scatter	113,56±5,86 115(100-123)	112,46±8,69 113,50(98-126)	109,38±9,99 109(96-125)	103,90±5,60 102,00(95-119)	<0,000
MCHC (g/dl)	33,47±1,21 34(31-36)	34,12±1,13 34(31-36)	33,93±1,50 34(31-36)	34,2±1,04 34(31-36)	0,030
RDW (%)	14,28±1,27 14(12-20)	13,76±0,84 14(11,9-15)	14,27±0,92 14(13-16)	13,26±0,76 13(12-15)	<0,000
PLT (10 ³ /μL)	262578,95±74382,21 253000(137000-502000)	232807,69±60281,35 240000(122000-332000)	245095,24±67595,79 249000(123000-335000)	247965,52±43801,89 245000(171000-353000)	0,258
Retikulosit %	1,14±0,46 1(0,5-3)	1,44±0,7 1,25(0,4-3,1)	2,08±1,6 1,7(0,5-7,2)	0,94±0,19 0,9(0,6-1,4)	<0,000
Ortalama retikulosit hacmi(fL)	107,53±10,61 106(84-150)	117,27±9,08 116,5(102-135)	110,95±9,28 109(96-131)	106,59±5,16 108(98-120)	<0,000

WBC: Beyaz küre sayısı, RBC: Kırmızı kan hücresi sayısı, MCV: Ortalama eritrosit hacmi, HGB: Hemoglobin, HCT: Hemotokrit, MCHC: Ortalama eritrosit yoğunluğu, RDW: Eritroist dağılım hacmi, PCT: Ortalama trombosit yoğunluğu,

Tablo 6. Grupların biyokimya test sonuçları

	Predializ ort±SD Med(Min,Max)	Hemodializ ort±SD Med(Min,Max)	Periton Dializi ort±SD Med(Min,Max)	Kontrol ort±SD Med(Min,Max)	P
ESR (mm/Saat)	46,39±17,68 46(11-90)	37,04±21,47 33(2-90)	59,05±19,55 60(23-93)	20,62±12,03 22(2-46)	<0,000
Glukoz (mg/dL)	116,39±43,01 98(66-263)	127,19±57,31 107(68-293)	119,14±52,43 101(73-264)	96,21±29,09 90(68-228)	0,074
BUN (mg/dL)	43,16±21,12 37(17-119)	56,92±17,67 55,50(16-97)	53,14±20,19 48(25-85)	12,62±2,98 13(7-18)	<0,000
Kreatinin (mg/dL)	2,82±1,65 2,3(1,05-7,5)	7,39±1,93 6,95(4,8-11,6)	7,96±2,22 7,9(4,3-11,3)	0,62±0,13 0,64(0,4-0,9)	<0,000
eGFR	29,23±16,37 25(5-58)	7,42±1,81 7(4-12)	7,38±2,73 6(3-13)	105,34±8,52 103(92-127)	<0,000
Ürik asit (mg/dL)	6,84±1,44 6,7(4,1-9,9)	5,48±1,36 5,3(3,3-9,8)	5,58±0,92 5,6(4,2-7,4)	5,04±1,14 4,9(2,5-7,1)	<0,000
T.protein (g/dL)	6,82±0,72 6,8(4,3-8,7)	6,89±0,71 6,85(5,7-8,4)	6,70±0,62 6,7(5,7-7,7)	7,14±0,38 7,1(6,5-7,8)	0,080
ALP (U/L)	96,53±36,50 89(40-224)	199,08±181,29 146,50(63-857)	126,05±90,06 117,0(38-485)	84,00±23,35 83(55-178)	<0,000
AST (U/L)	19,21±9,81 17(9-60)	17,77±10,31 15(6-50)	14,19±6,33 14(5-31)	19,03±3,3 18(13-27)	0,122
ALT (U/L)	15,12±7,81 12(5-38)	13,65±8,22 11,5(2-36)	17,05±11,49 15(5-58)	18,21±7,67 17(8-37)	0,196
Sodyum (mmol/L)	139,89±2,39 140(131-144)	137±3,46 137(130-142)	136,38±3,64 137(129-144)	140,38±2,34 141(134-144)	<0,000
Potasyum (mmol/L)	4,88±0,64 5(3,4-6,1)	4,67±0,79 4,65(3-6)	4,45±0,77 4,3(3,2-6,2)	4,29±0,34 4,3(3,3-5)	0,001
Demir (µg/dL)	61,91±24,20 58,0(27-145)	71,19±28,56 69,0(27-152)	85,67±40,18 76,0(31-216)	80,55±30,86 72,0(50-183)	0,005
TIBC (µg/dL)	293,65±89,23 275,0(26-580)	281,69±90,95 254,0(194-625)	264,43±97,22 235,0(150-586)	376,76±91,53 347,0(287-669)	<0,000

ESR: Eritrosit sedimentasyon hızı, BUN: Kan üre azotu, PLT: platelet, ALP: Alkalen fosfataz, AST: Aspartat Transaminaz, ALT: Alanin Transaminaz, TIBC: Total demir bağlama kapasitesi,

Tablo 7. Gruplardaki hormon, albumin, ferritin, CRP, bazı hematolojik ve biyokimyasal test sonuçları

	Predializ ort±SD Med(Min,Max)	Hemodializ ort±SD Med(Min,Max)	Periton Dializi ort±SD Med(Min,Max)	Kontrol ort±SD Med(Min,Max)	P
25-OH Vitamin D3 (ng/mL)	12,87±6,56 11,20(3,4-33,1)	15,77±8,44 16,45(3,2-32,8)	11,23±5,48 12,7(2,7-25)	18,35±8,90 17,40(4,3-44,8)	0,002
PTH (pg/mL)	206,01±174,29 144(11-812)	301,58±193,53 276(24-871)	268,36±228,06 212(32-857)	41,47±14,79 38,0(19,7-84)	<0,000
TSH (mIU /L)	2,10±1,87 1,7(0,1-12,8)	2,90±5,38 1,6(0,1-28)	3,24±2,27 2,3(0,5-10,5)	1,93±1,44 1,8(03-8)	0,278
CRP (mg/dL)	0,66±0,53 0,5(0,1-3,1)	0,77±0,73 0,65(0,1-3)	1,105±1,01 0,9(0,2-4)	0,44±0,33 0,4(0,1-1,4)	0,004
Ferritin (ng/mL)	133,25±206,29 71(19-1300)	521,04±320,85 511(36-1400)	809,33±543,05 788(175-2019)	43,76±25,81 36(15-99)	<0,000
Folat (ng/mL)	8,13±3,87 7,2(3,5-22)	10,09±7,04 6,75(3,1-22)	8,48±6,78 5(3,7-24)	7,08±2,1 6,9(4,5-9)	0,156
B12 (pg/mL)	322,75±231,09 253(140-1500)	481,77±351,47 384,50(169-1500)	588,24±374,61 464(184-1500)	247,93±94,97 240(126-597)	<0,000
Albumin (g/dL)	3,69±0,51 3,7(1,6-4,9)	3,65±0,45 3,5(2,79-4,7)	3,24±0,35 3,30(2,5-3,9)	4,17±0,45 4,2(3,4-5,9)	<0,000
PLT/Albumin	74381,35±33996,95 68775,00(34250-257500)	65093,15±20338,09 66386,50(32105-103750)	76059,19±21652,23 76944,00(36176-124000)	60073,03±12476,34 56976,00(36949-95405)	0,024
LDH (U/L)	197,86±49,78 187(122-345)	166,85±50,72 157(93-300)	206,52±50,82 210(118-295)	183,48±32,14 186(130-250)	0,013
Kalsiyum* (mg/dL)	9,10±0,90 9,14(7,3-10,54)	9,08±0,86 9,11(7,10-11,56)	9,18±0,69 9,33(7,58-10,36)	9,35±0,30 9,30(9,00-10,00)	<0,000
İ.kalsiyum (mmol/L)	1,13±0,01 1,14(0,9-1,4)	1,02±0,09 1(0,9-1,2)	1,06±0,09 1,06(0,9-1,3)	1,13±0,08 1,15(1-1,3)	<0,000
Fosfor (mg/dL)	4,17±1,02 4,0(2,3-7,4)	4,10±1,13 4,25(2-6,4)	4,51±1,15 4,7(1,8-6)	3,27±0,74 3,2(2,1-5,9)	<0,000
PLT/Lenfosit	146,25±57,05 136(62,3-370)	186,82±97,94 160(76,2-415)	174,77±97,08 160,5(66-376)	115,56±32,46 108(74,7-188,4)	0,001
Nötrofil/Lenfosit	2,84±1,37 2,5(1,1-8,1)	3,39±1,74 3,0(1,2-8)	3,48±1,57 3,0(1,2-6,4)	1,86±0,53 1,8(0,9-3,1)	<0,000
HGB (g/dL)	10,69±0,99 11(8-12,8)	11,09±0,87 11(10-12,7)	10,14±0,91 10(8,1-12,6)	14,36±1,02 14,2(12,4-16,2)	<0,000
HCT(%)	31,95±3,18 32(25-39)	32,62±3,32 32,25(27-40)	29,94±3,78 29(22,8-38)	41,65±3,65 41,7(38-48)	<0,000
MPV (f/L)	8,65±0,99 8,6(6,6-12)	8,70±0,83 8,65(7,1-10,5)	8,3±1,27 8,1(6,5-11,4)	8,96±1,15 8,8(7-12)	0,187
PCT (%)	0,21±0,05 0,21(0,09-0,42)	0,19±0,05 0,19(0,1-0,3)	0,2±0,07 0,2(0,03-0,32)	0,21±0,04 0,22(0,16-0,28)	0,203
Mutlak Retikülosit sayısı (MRS) (1/mL)	42456,14±16639,96 38700(18000-102000)	51788,46±25233,52 50550,00(16800-120900)	69690,48±50425,80 50000,00(17500-230400)	44031,03±9019,07 44000,00(25200-61200)	0,068

PTH: Parathormon, TSH: Tiroid stimule edici hormon, CRP: C reaktif Protein, MPV: Ortalama platelet hacmi, LDH: Laktat Dehidrogenaz, Kalsiyum*: albümin değerine göre düzeltilerek hesaplanmış total kalsiyum değeridir. İ.kalsiyum: iyonize kalsiyum

Gruplardaki alkol tüketimi ve tedavide kullanılan ilaçlar Tablo 8’de gösterilmiştir.

Tablo 8. Alkol tüketimi ve tedavide kullanılan ilaçlar

	Prediyaliz n %		Hemodiyaliz n %		Periton Diyalizi n %		Kontrol n %		Total n %	
	Kullanan	Kullanmayan	Kullanan	Kullanmayan	Kullanan	Kullanmayan	Kullanan	Kullanmayan	Kullanan	Kullanmayan
Alkol	3 %5,3	54 %94,7	3 %11,5	23 %88,5	0	21 %100	7 %24,1	22 %75,9	13 %9,8	120 %90,2
NDKKB	3 %5,3	54 %94,7	0	26 %100	1 %4,8	20 %95,2	0	29 %100	4 %3	129 %97
KKB	27 %47,4	30 %52,6	9 %34,6	17 %65,4	9 %42,9	12 %57,1	2 %6,9	27 %93,1	47 %35,3	86 %64,7
ACE inh/ARB	18 %31,6	39 %68,4	0	26 %100	5 %23,8	16 %76,2	8 %27,6	21 %72,4	31 %23,3	102 %76,7
Beta Bloker	35 %61,4	22 %38,6	12 %46,2	14 %53,8	13 %61,9	8 %38,1	1 %3,49	28 %96,6	61 %45,9	72 %54,1
Alfa Bloker	21 %36,8	36 %63,2	2 %7,7	24 %92,3	5 %23,8	16 %76,2	1 %3,4	28 %96,6	29 %21,8	104 %78,2
Diüretik	18 %31,6	39 %68,4	1 %3,8	25 %96,2	7 %33,3	14 %66,7	3 %10,3	26 %89,7	29 %21,8	104 %78,2
Santral etkili antihip.	2 %3,5	55 %96,5	0	26 %100	0	21 %100	0	29 %100	2 %1,5	131 %98,5
ASA	14 %24,6	43 %75,4	7 %26,9	19 %73,1	5 %23,8	16 %76,2	4 %13,8	25 %86,2	30 %22,6	103 %77,4
Diğer anti agregan	9 %15,8	48 %84,2	0	26 %100	2 %9,5	19 %90,5	0	29 %100	11 %8,3	122 %91,7
Antikoagül an	2 %3,5	55 %96,5	2	24	0	21 %100	0	29 %100	4 %3	129 %97
Antikonvül zan	1 %1,8	56 %98,2	1 %3,8	25 %96,2	2 %9,5	19 %90,5	1 %3,4	28 %9,4	5 %3,8	128 %96,2
Metformin	3 %5,3	54 %94,7	0	26 %100	0	21 %100	5 %17,2	24 %82,8	8 %6	125 %94
Diğer OAD	9 %15,8	48 %84,2	0	26 %100	1 %4,8	20 %95,2	0	29 %100	10 %7,5	123 %92,5
İnsülin	13 %22,8	44 %77,2	3 %11,5	23 %88,5	3 %14,3	18 %85,7	1 %3,4	28 %96,6	20 %15	113 %85
lipid düşürücü	9 %15,8	48 %84,2	2 %7,7	24 %92,3	0	21 %100	1 %3,4	28 %96,6	12 %9	121 %91
Calcitriol	10 %17,5	47 %82,5	17 %65,4	9 %34,6	11 %52,4	10 %47,6	0	29 %100	38 %28,6	95 %71,6
Nitrat	8 %14	49 %86	1 %3,8	25 %96,2	3 %14,3	18 %85,7	0	29 %100	12 %9	121 %91
Allopurinol	11 %19,3	46 %80,7	0	26 %100	3 %14,3	18 %85,7	0	29 %100	14 %10,5	119 %89,5
Anti Asidoz	8 %14	49 %86	3 %12	23 %88	0	21 %100	0	29 %100	11 %8,3	121 %91,7
Anti fosfat	8 %14	49 %86	12 %46,2	14 %53,8	11 %52,4	10 %47,6	0	29 %100	31 %23,3	102 %76,7

(Tablo 8 devamı)

Anti potasyum	3 %5,3	54 %94,7	0	26 %100	0	21 %100	0	29 %100	3 %2,3	130 %97,7
H2 Resp. Blokeri	7 %12,3	50 %87,7	4 %15,4	22 %84,6	6 %28,6	15 %71,4	1 %3,4	28 %96,6	18 %13,5	115 %86,5
Anti asit	0	57 %100	1 %3,8	25 %96,2	1 %4,8	20 %95,2	0	29 %100	2 %1,5	131 %98,5
Steroid	2 %3,5	55 %96,5	0	26 %100	0	21 %100	0	29 %100	2 %1,5	131 %98,5
Eritropoetin	0	57 %100	17 %65,4	9 %34,6	11 %52,4	10 %47,6	0	29 %100	28 %21,1	105 %78,9

NDKKB: Non dehidropiridin kalsiyum kanal blokeri, KKB: kalsiyum kanal blokeri, ARB: Anjiyotensin reseptör blokeri, ASA: Asetil salisilik asit, OAD: Oral antidiyabetikler, ACE inh: Anjiyotensin convertaz enzim inhibitörü

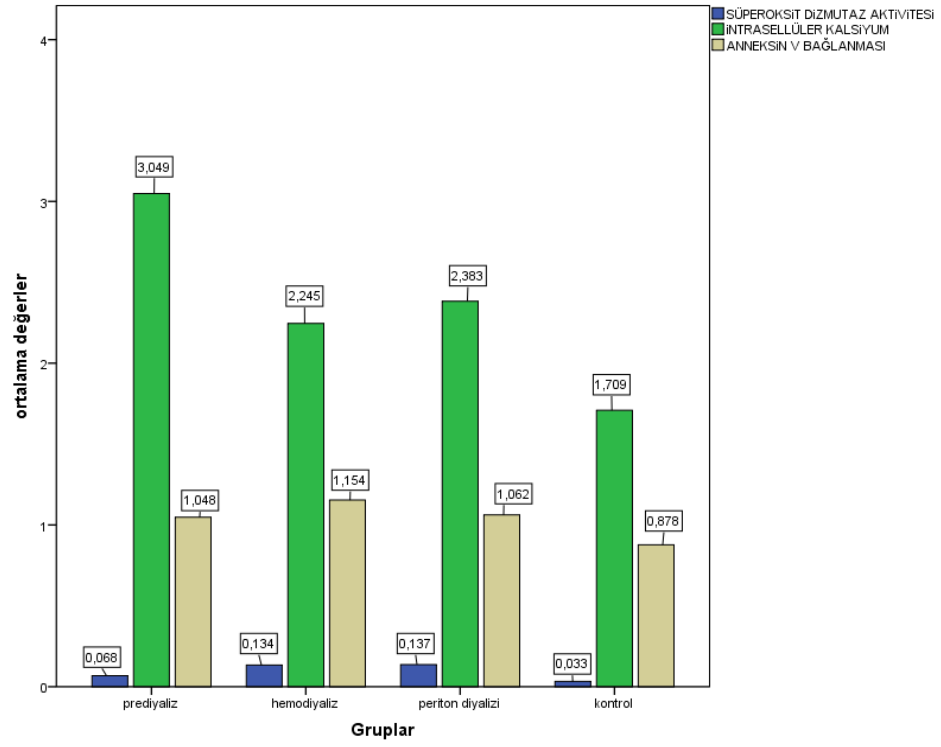
İntraselüler kalsiyum, anneksin V bağlanması ve Süperoksit Dismutaz (SOD) aktivite değerleri tablo 9 ve şekil 4, 5 de gösterilmiştir. Grupların kıyaslanmasında non-parametrik test olan Kruskal-Wallis testi kullanıldı (Tablo 9). Farklılık saptandığında ise farkın hangi gruplardan kaynaklandığını tespit etmek için ikili karşılaştırmalar yapıldı

Tablo 9. Grupların intrasellüler kalsiyum, anneksin V bağlanması ve SOD aktivitesi

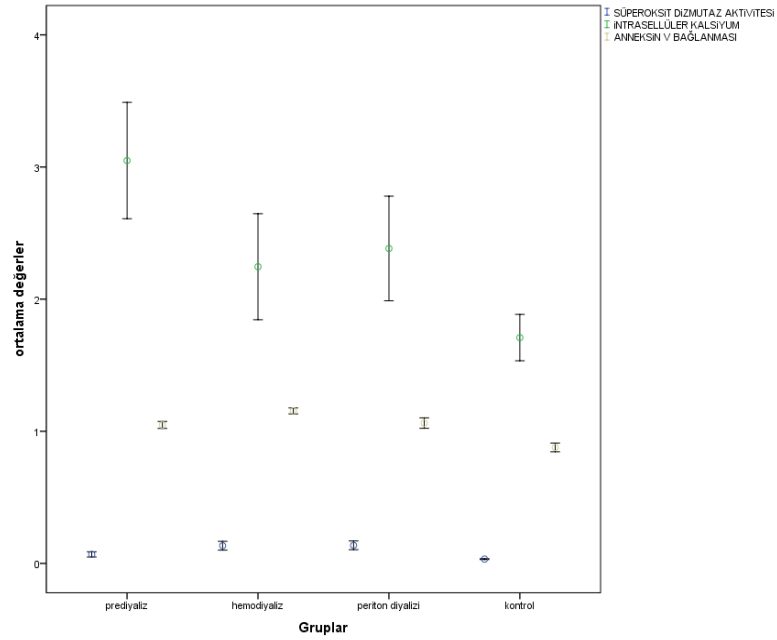
	Prediyaliz X±SD Med(Min,Max)	Hemodiyaliz X±SD Med(Min,Max)	Periton Diyalizi X±SD Med(Min,Max)	Kontrol X±SD Med(Min,Max)	p	İkili Kıyaslama P
İnt. Ca (arb.unit)	3,05±1,66 2,40(1,3-7,5)	2,24±0,99 1,95(0,9-5,5)	2,38±0,87 2,19(1,5-4,6)	1,71±0,46 1,75(0,78-2,70)	<0,000	p ^a : <0,000 p ^b : 0,241 p ^c : 0,073 p ^d : 0,236 p ^e : 1,000 p ^f : 1,000
Ann. V (%)	1,05±0,99 1,04(0,87-1,30)	1,15±0,56 1,16(1,05-1,28)	1,06±0,87 1,04(0,92-1,26)	0,88±0,86 0,89(0,70-1,00)	<0,000	p ^a : <0,000 p ^b : <0,000 p ^c : <0,000 p ^d : <0,000 p ^e : 1,000 p ^f : 0,033
SOD aktivitesi (U/mL)	0,07±0,07 0,04(0,02-0,35)	0,13±0,08 0,11(0,02-0,39)	0,14±0,07 0,12(0,06-0,38)	0,03±0,01 0,03(0,01-0,05)	<0,000	p ^a : 0,126 p ^b : <0,000 p ^c : <0,000 p ^d : <0,000 p ^e : <0,000 p ^f : 1,000

SOD: Süperoksit dizmutaz, KW: Kruskal Wallis, İnt. Ca: intrasellüler kalsiyum, Ann. V: Anneksin V bağlanması

p^a: Kontrol ile prediyaliz, p^b: Kontrol ile hemodiyaliz, p^c: Kontrol ile periton diyaliz, p^d: Prediyaliz ile hemodiyaliz, p^e: prediyaliz ile periton diyalizi, p^f: hemodiyaliz ile periton diyalizi arasındaki farkı gösterir

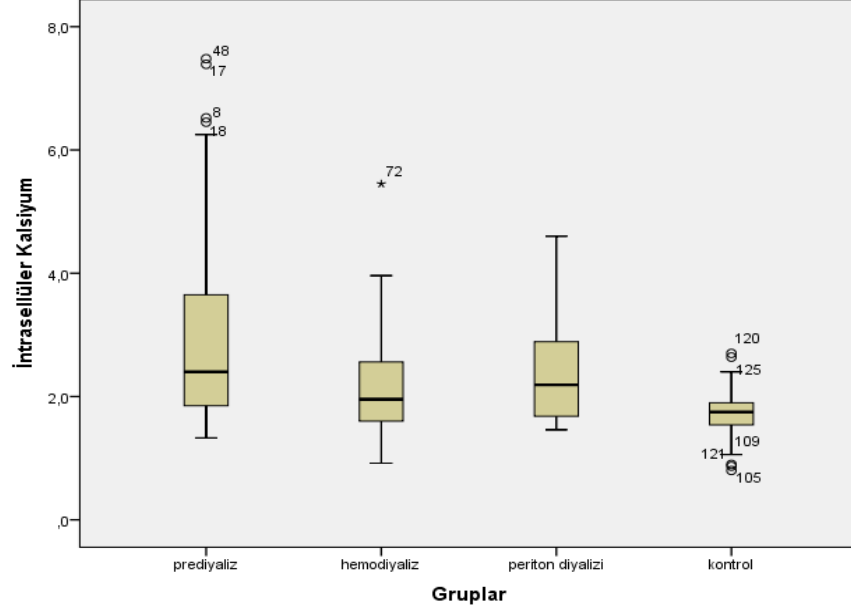


Şekil:4. Hasta gruplarında ve kontrol grubunda; SOD aktivitesi, intraselüler kalsiyum ve anneksin V bağlanma değerleri

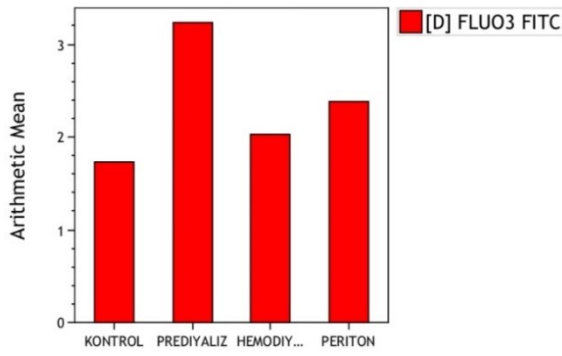


Şekil 5. Hasta gruplarında ve kontrol grubunda; SOD aktivitesi, intraselüler kalsiyum ve anneksin V bağlanma değerleri.

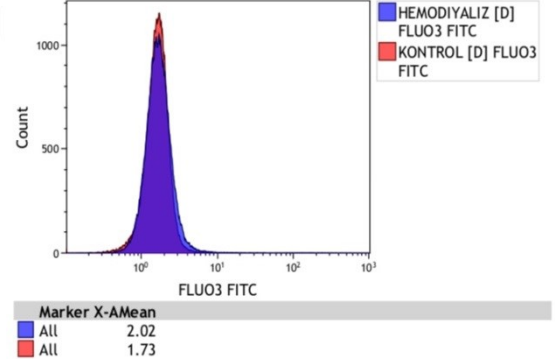
İntraselüler kalsiyum değeri yönünden kıyaslamalarda kontrol grubu ile prediyaliz grubu arasında istatistiksel önemli farklılık mevcuttu. (Şekil 6). Grupların intraeritositer kalsiyum flow sitometrik analiz sonuçları şekil 7 de görülmektedir.



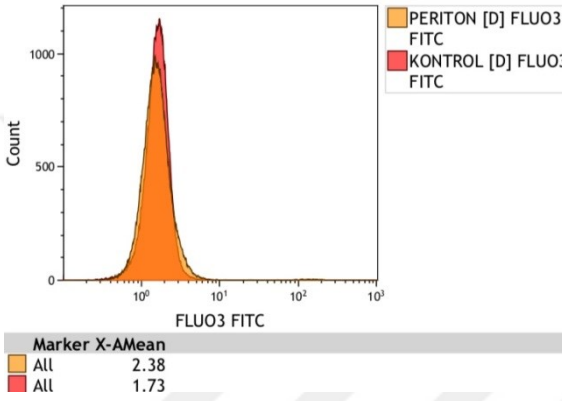
Şekil 6. Hasta gruplarında ve kontrol grubunda intraselüler kalsiyum değerleri



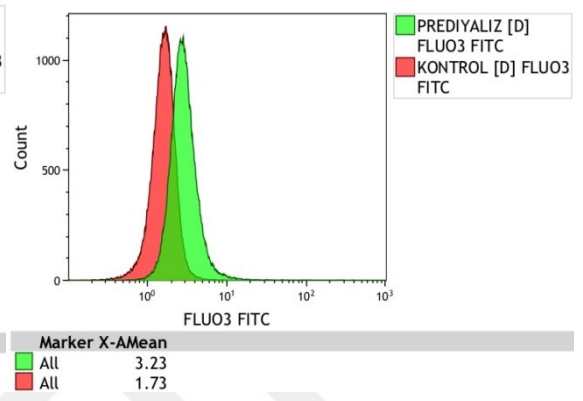
(a)



(b)



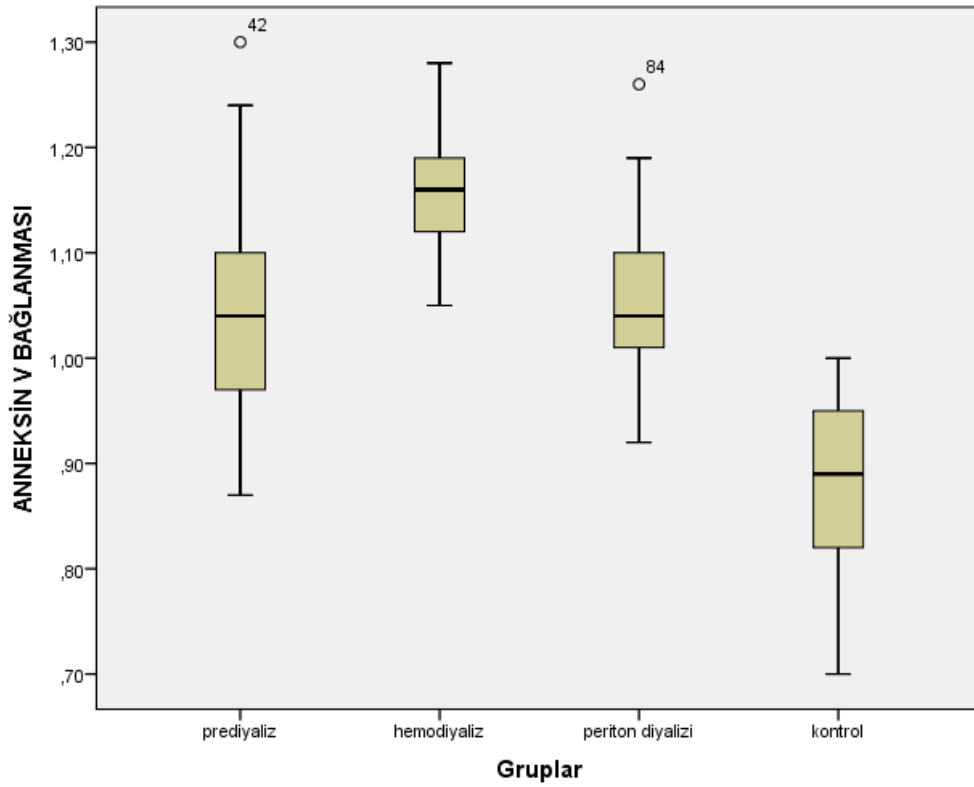
(c)



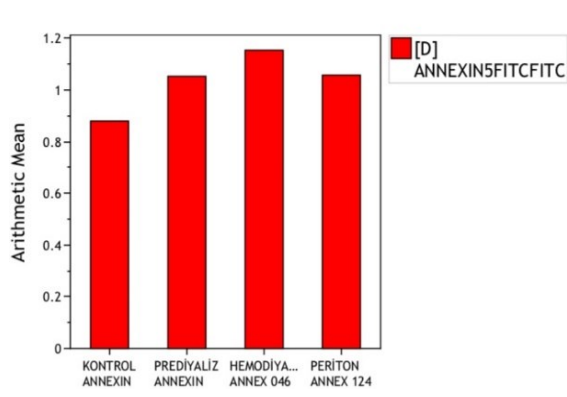
(d)

Şekil 7. Hasta grupları ve kontrol grubunda intraselüler kalsiyumun flow sitometrik değerlendirilmesi;
 (a): grupların ortalama değerleri, (b): hemodiyaliz ve kontrol grubu, (c): periton diyalizi ve kontrol grubu,
 (d): prediyaliz ile kontrol grubu arasındaki ilişki

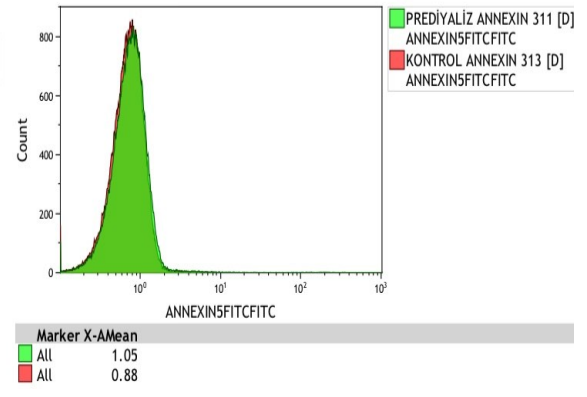
Gruplar arasında Anneksin V bağlanması bakımından istatistiksel olarak anlamlı farklılık saptandı (Şekil 8 ve Şekil 9). İkili karşılaştırmalarda prediyaliz ile periton diyalizi grupları arasında anlamlı fark saptanmadı (Şekil 8). Hasta grupları ve kontrol grubunda aneksin V bağlanmasının flow sitometrik değerlendirilmesi şekil 9 da gösterilmiştir.



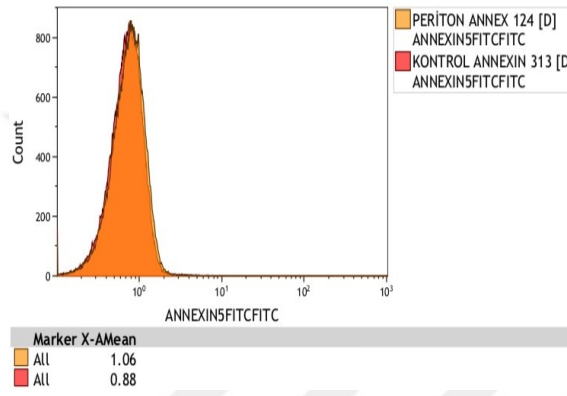
Şekil 8. Hasta grupları ve kontrollerde Anneksin V bağlanması



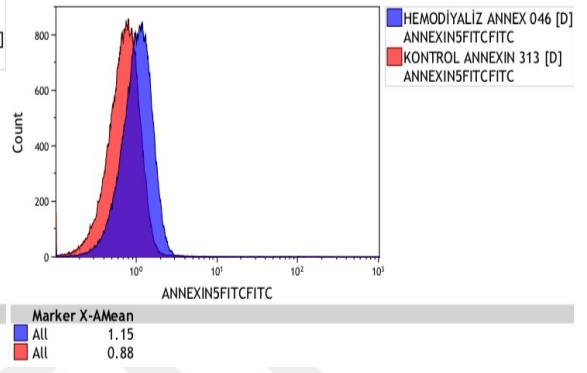
(a)



(b)



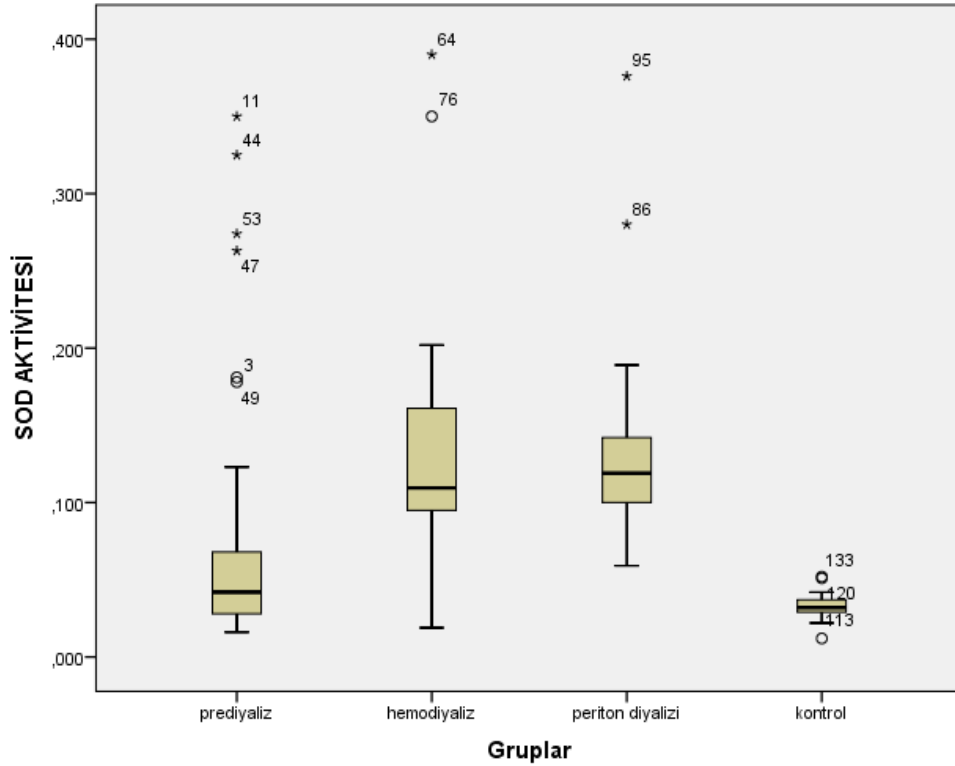
(c)



(d)

Şekil 9. Hasta grupları ve kontrol grubunda aneksin V bağlanması flow sitometrik değerlendirilmesi;
 (a): grupların ortalama değerleri, (b): hemodiyaliz ve kontrol grubu, (c): periton diyalizi ve kontrol grubu,
 (d): prediyaliz ile kontrol grubu arasındaki ilişki

SOD aktivitesi değerlendirildiğinde kontrol grubu ile prediyaliz grubu ve hemodiyaliz ile periton diyalizi grupları arasında anlamlı fark saptanmadı. Diğer ikili karşılaştırmalarda (kontrol-hemodiyaliz, kontrol-periton diyalizi) ise anlamlı farklılık saptandı ($P<0.005$ hepsi için) (Şekil 10)



Şekil:10. Hasta grupları ve kontrolde SOD aktivitesi

İntraselüler kasiyum miktarı, anneksin V bağlanması ve SOD aktivitesinin; Laktat Dehidrojenaz (LDH)'ın ≤ 250 ve >250 değerlerinde, C-reaktif protein (CRP)'in $\leq 0,8$ ve $>0,8$ değerlerinde, mutlak retikülosit sayısının (MRS) ≥ 40800 ve <40800 değerlerinde, hemoglobin (hbg)'in ≤ 10 ve >10 değerlerinde, hematokrit (Hct)'in ≤ 30 ve >30 değerlerinde, vitamin D'nin ≤ 15 ve >15 düzeylerinde, düzeltilmiş kalsiyumun >9 ve ≤ 9 değerlerinde, iyonize kalsiyumun (İ. CA) ≥ 1 ve <1 değerlerinde, fosfor(P)'un $>4,5$ ve $\leq 4,5$ düzeylerinde, parathormonun (PTH) >200 ve ≤ 200 düzeylerinde, ferritin ≥ 800 , $800-200$ ve ≤ 200 düzeylerinde, albumin $>3,5$ ve $\leq 3,5$ değerlerinde ve Tiroid stimulan hormon (TSH)'un ≥ 5 ve <5 düzeylerinde tüm gruplar arasındaki değerlendirilmesinde de non-

parametrik test olan Kruskal-Wallis Testi kullanıldı. Gruplardaki değerlendirmeler Tablo 10, 11, 12’de gösterilmiştir

Tablo 10. Hasta grupları ve kontrollerde intraselüler kalsiyumun, laboratuvar testlerinin farklı değerlerine göre kıyaslaması

	Prediyaliz ort±SD Med(Min-Max)	p	Hemodiyaliz ort±SD Med(Min-Max)	p	Periton Diyalizi ort±SD Med(Min-Max)	P	Kontrol ort±SD Med(Min-Max)	p
LDH ≤250	3,11±1,67 2,42(1,30-7,50)	0,424	2,31±1,00 1,99(0,90-5,5)	0,074	2,57±0,92 2,48(1,5-4,6)	0,130	1,71±0,46 1,75(0,8-2,7)	
LDH >250	2,61±1,58 1,94(1,5-6,1)		1,42±0,23 1,42(1,3-1,6)		1,80±0,23 1,73(1,6-2,2)			
CRP ≤0,8	3,05±1,63 2,42(1,3-7,5)	0,993	2,32±1,11 1,99(0,9-5,5)	0,551	2,05±0,55 1,8(1,6-3,0)	0,301	1,74±0,45 1,75(0,8-2,7)	0,647
CRP >0,8	3,05±1,79 2,39(1,4-7,4)		2,12±0,82 1,76(1,3-4,0)		2,59±0,98 2,44(1,5-4,6)		1,49±0,52 1,58(0,9-1,9)	
MRS ≤40800	2,86±1,49 2,39(1,3-7,4)	0,585	2,23±0,75 1,93(1,5-3,8)	0,958	2,20±0,58 2,11(1,6-3,0)	0,697	1,17±0,56 1,67(0,8-2,7)	0,621
MRS >40800	3,37±1,91 2,72(1,4-7,5)		2,26±1,12 1,96(0,9-5,5)		2,5±1,01 2,19(1,5-4,6)		1,7±0,36 1,80(0,9-2,4)	
HBG≤ 10	2,82±1,72 2,29(1,3-7,5)	0,290	1,83±0,43 1,89(1,2-2,6)	0,231	2,44±0,89 2,38(1,6-4,6)	0,424		
HBG>10	3,19±1,63 2,72(1,5-6,5)		2,4±1,10 1,96(0,9-5,5)		2,23±0,99 1,72(1,5-3,9)		1,71±0,46 1,75(0,8-2,7)	
HCT≤ 30	3,17±1,89 2,45(1,3-7,5)	0,672	1,75±0,32 1,74(1,2-2,2)	0,080	2,41±0,87 2,28(1,6-4,6)	0,689		
HCT> 30	2,99±1,56 2,39(1,4-6,5)		2,46±1,11 2,09(0,9-5,5)		2,33±0,94 1,82(1,5-3,9)		1,71±0,46 1,75(0,8-2,7)	
D vit ≤ 15	3,21±1,83 2,45(1,3-7,5)	0,534	2,43±1,18 2,02(0,9-5,5)	0,479	2,11±0,72 1,78(1,5-3,9)	0,006	1,78±0,43 1,8(0,9-2,6)	0,353
D vit >15	2,62±1,03 2,39(1,4-4,8)		2,06±0,77 1,95(1,2-4,0)		3,26±0,76 3,01(2,8-4,6)		1,67±0,8 1,65(0,8-2,7)	
Ca* ≤ 9	3,08±1,94 2,19(1,3-7,4)	0,598	1,98±0,81 1,74(1,2-4,0)	0,262	2,35±1,13 1,78(1,6-4,6)	0,547	1,78±0,36 1,81(1,3-2,2)	0,594
Ca* > 9	3,03±1,51 2,61(1,4-7,5)		2,41±1,08 1,99(0,9-5,5)		2,4±0,72 2,44(1,5-3,9)		1,69±0,48 1,72(0,8-2,7)	
İ. ca≤ 1	3,1±0,99 2,81(2,3-4,2)	0,528	2,36±1,27 1,96(1,3-5,5)	0,874	3,17±2,01 3,17(1,8-4,6)	0,467	0,98±0,11 0,98(0,9-1,1)	0,044
İ. ca >1	3,05±1,69 2,39(1,3-7,5)		2,19±0,85 1,95(0,9-4,0)		2,3±0,73 2,19(1,5-3,9)		1,76±0,76 1,76(0,8-2,7)	
Fosfor ≤4,5	2,87±1,57 2,33(1,3-6,5)	0,133	2,24±1,14 1,96(0,9-5,5)	0,760	2,36±0,74 2,44(1,5-3,6)	0,808	1,71±0,47 1,73(1,8-2,7)	1,00
Fosfor >4,5	3,44±1,82 2,76(1,5-7,5)		2,25±0,8 1,95(1,3-4,0)		2,40±1,98 2,02(1,6-4,6)		1,75±0,00 1,75(1,75-1,75)	
PTH ≤200	3,15±1,66 2,48(1,4-7,5)	0,372	1,77±0,35 1,67(1,2-2,5)	0,058	2,45±1,09 2,08(1,5-4,6)	0,756	1,71±0,46 1,75(0,8-2,7)	
PTH >200	2,88±1,68 1,99(1,3-7,4)		2,5±1,13 2,18(0,9-5,5)		2,32±0,66 2,18(1,6-3,6)			
Albumin ≤3,5	2,91±1,68 2,36(1,3-7,5)	0,790	2,48±1,1 1,99(1,6-5,5)	0,193	2,3±0,87 1,85(1,5-4,6)	0,275	1,65±0,00 1,65(1,65-1,65)	0,828
Albumin >3,5	3,1±1,67 2,45(1,4-7,4)		1,97±0,81 1,81(0,9-3,8)		2,73±0,87 2,6(1,8-3,9)		1,71±0,47 1,75(0,8-2,7)	
TSH <5	3,00±1,58 2,42(1,3-7,4)	0,648	2,31±1,03 2,02(0,9-5,5)	0,182	2,31±0,83 2,02(1,5-4,6)	0,471	1,71±0,47 1,75(0,8-2,7)	0,759

(Tablo 10 devamı)

TSH ≥ 5	3,92 $\pm$ 3,08 2,29(2,0-7,5)		1,69 $\pm$ 0,17 1,6(1,6-1,9)		2,8 $\pm$ 1,13 2,19(1,5-4,6)		1,63 $\pm$ 0,00 1,63(1,63-1,63)	
Ferritin <200	3,03 $\pm$ 1,62 2,39(1,3-7,5)	0,950	2,73 $\pm$ 1,36 2,88(1,2-4,0)	0,627	1,73 $\pm$ 0,00 1,73(1,73-1,73)	0,587	1,71 $\pm$ 0,46 1,75(0,8-2,7)	
Ferritin 200-800	3,24 $\pm$ 2,35 2,46(1,8-7,4)		2,21 $\pm$ 0,98 1,95(0,9-5,5)		2,52 $\pm$ 0,82 2,45(1,6-3,9)			
Ferritin ≥ 800	3,07 $\pm$ 1,59 3,07(1,9-4,2)		1,81 $\pm$ 0,32 1,64(1,6-2,2)		2,31 $\pm$ 0,96 1,97(1,5-4,6)			

Ca *: albümin değerine göre hesaplanmış total kalsiyum değeri, i. ca: iyonize kalsiyum, MRS: mutlak retikülosit sayısı,

Tablo 11. Hasta grupları ve kontrollerde Anneksin V bağlanması, laboratuvar testlerinin farklı değerlerine göre kıyaslaması

	Prediyaliz ort±SD Med(Min-Max)	P	Hemodiyaliz ort±SD Med(Min-Max)	P	Periton Diyalizi ort±SD Med(Min-Max)	p	Kontrol ort±SD Med(Min-Max)	p
LDH ≤250	1,05 ± 0,10 1,04(0,87-1,30)	0,877	1,15±0,57 1,16(1,05-1,28)	0,498	1,04±0,80 1,03(0,92-1,19)	0,109	0,88±0,08 0,89(0,70-1,00)	
LDH >250	1,04 ± 0,07 1,04(0,93-1,14)		1,13±0,3 1,13(1,11-1,16)		1,12±0,10 1,09(1,02-1,26)			
CRP ≤0,8	1,06±0,10 1,06(0,91-1,30)	0,268	1,15±0,05 1,14(1,05-1,22)	0,660	1,07±0,11 1,07(0,92-1,26)	0,804	0,88±0,08 0,89(0,70-1,00)	0,521
CRP >0,8	1,02±0,09 1,02(0,87-1,18)		1,16±0,06 1,16(1,06-1,28)		1,06±0,07 1,04(0,97-1,19)		0,83±0,13 0,83(0,71-0,96)	
MRS ≤40800	1,05±0,09 1,05(0,91-1,24)	0,778	1,15±0,07 1,14(1,06-1,28)	0,792	1,01±0,06 1,01(0,92-1,12)	0,020	0,90±0,08 0,92(0,70-1,00)	0,158
MRS <40800	1,04±0,11 1,02(0,87-1,30)		1,15±0,05 1,16(1,05-1,22)		1,10±0,08 1,09(0,98-1,26)		0,86±0,09 0,88(0,70-0,96)	
HBG ≤ 10	1,01±0,10 0,99(0,87-1,30)	0,026	1,16±0,06 1,14(1,11-1,28)	0,955	1,06±0,09 1,04(0,92-1,26)	0,622		
HBG >10	1,07±0,09 1,09(0,91-1,24)		1,15±0,06 1,16(1,05-1,22)		1,07±0,08 1,07(0,98-1,19)		0,88±0,08 0,89(0,70-1,00)	
HCT ≤ 30	1,01±0,08 0,99(0,87-1,20)	0,059	1,15±0,03 1,14(1,11-1,21)	0,849	1,06±0,09 1,04(0,92-1,26)	0,743		
HCT > 30	1,06±0,10 1,08(0,81-1,30)		1,15±0,06 1,16(1,05-1,28)		1,07±0,07 1,06(0,98-1,19)		0,88±0,08 0,89(0,70-1,00)	
D vit ≤ 15	1,05±0,10 1,06(0,87-1,30)	0,439	1,16±0,06 1,16(1,06-1,28)	0,840	1,06±0,10 1,04(0,92-1,26)	0,445	0,87±0,08 0,88(0,71-1,00)	0,668
D vit >15	1,03±0,09 1,00(0,91-1,20)		1,15±0,05 1,16(1,05-1,22)		1,07±0,04 1,10(1,02-1,12)		0,88±0,09 0,90(0,70-0,98)	
Ca* ≤ 9	1,05±0,11 1,02(0,92-1,30)	0,933	1,18±0,05 1,17(1,12-1,28)	0,165	1,11±0,11 1,13(0,94-1,26)	0,185	0,84±0,09 0,80(0,73-0,98)	0,295
Ca* > 9	1,05±0,09 1,06(0,87-1,20)		1,14±0,06 1,14(1,05-1,21)		1,03±0,05 1,04(0,92-1,12)		0,88±0,08 0,90(0,70-1,00)	
İ. ca ≤ 1	1,06±0,12 0,99(0,98-1,20)	0,933	1,16±0,04 1,18(1,11-1,22)	0,672	1,13±0,04 1,13(1,10-1,16)	0,190	0,93±0,04 0,93(0,90-0,96)	0,399
İ. ca >1	1,05±0,10 1,05(0,87-1,30)		1,15±0,06 1,14(1,05-1,28)		1,05±0,09 1,04(0,92-1,26)		0,87±0,09 0,89(0,70-1,00)	
Fosfor ≤4,5	1,05±0,10 1,06(0,87-1,30)	0,864	1,16±0,06 1,14(1,06-1,28)	0,574	1,10±0,07 1,06(1,02-1,19)	0,041	0,88±0,08 0,89(0,70-1,00)	0,345
Fosfor >4,5	1,04±0,09 0,99(0,93-1,20)		1,15±0,04 1,16(1,05-1,19)		1,03±0,09 1,01(0,92-1,26)		0,77±0,00 0,77(0,77-0,77)	
PTH ≤200	1,06±0,09 1,08(0,87-1,24)	0,088	1,14±0,06 1,14(1,05-1,22)	0,634	1,05±0,04 1,05(1,98-1,12)	1,00	0,88±0,08 0,89(0,70-1,00)	
PTH >200	1,02±0,10 0,99(0,91-1,30)		1,16±0,05 1,17(1,06-1,28)		1,07±0,11 1,03(0,92-1,26)			
Albumin ≤3,5	1,01±0,11 0,98(0,87-1,30)	0,025	1,17±0,05 1,17(1,11-1,28)	0,432	1,06±0,09 1,04(0,92-1,26)	0,635	0,89±0,00 0,89(0,89-0,89)	1,00
Albumin >3,5	1,06±0,09 1,07(0,91-1,24)		1,14±0,06 1,15(1,05-1,22)		1,08±0,09 1,07(0,98-1,19)		0,88±0,09 0,89(0,70-1,00)	
TSH <5	1,05±0,10 1,06(0,87-1,30)	0,216	1,15±0,06 1,16(1,05-1,28)	0,940	1,07±0,09 1,05(0,92-1,26)	0,600	0,88±0,08 0,89(0,70-1,00)	0,897
TSH ≥5	0,98±0,01 0,98(0,97-0,99)		1,16±0,02 1,16(1,14-1,18)		1,03±0,05 1,03(0,98-1,09)		0,90±0,00 0,90(0,90-0,90)	
Ferritin <200	1,05±0,09 1,06(0,87-1,24)	0,856	1,14±0,06 1,15(1,06-1,19)	0,881	1,02±0,00 1,00(1,00-1,00)	0,290	0,88±0,08 0,89(0,70-1,00)	
Ferritin 200-800	1,06±0,15 1,00(0,94-1,30)		1,16±0,05 1,16(1,05-1,28)		1,04±0,10 1,02(0,98-1,19)			
Ferritin ≥800	1,00±0,02 1,00(0,99-1,02)		1,14±0,08 1,16(1,06-1,21)		1,09±0,07 1,07(1,00-1,26)			

Ca * : albumin değerine göre hesaplanmış total kalsiyum değeri, İ. ca : iyonize kalsiyum, MRS: mutlak retikülosit sayısı,

Tablo 12. Hasta grupları ve kontrollerde SOD aktivitesinin, laboratuvar testlerinin farklı değerlerine göre kıyaslaması

	Prediyaiz ort±SD Med(Min-Max)	P	Hemodiyaliz ort±SD Med(Min-Max)	P	Periton Diyalizi ort±SD Med(Min-Max)	P	Kontrol ort±SD Med(Min-Max)	p
LDH ≤250	0,07±0,08 0,04(0,02-0,35)	0,309	0,13±0,08 0,11(0,02-0,39)	1,00	0,13±0,07 0,11(0,06-0,38)	0,240	0,03±0,01 0,03(0,01-0,05)	
LDH >250	0,04±0,02 0,04(0,02-0,08)		0,13±0,05 0,13(0,09-0,16)		0,16±0,07 0,14(0,09-0,28)			
CRP ≤0,8	0,06±0,08 0,03(0,02-0,35)	0,017	0,13±0,08 0,11(0,02-0,39)	0,856	0,14±0,06 0,11(0,08-0,28)	1,00	0,03±0,01 0,03(0,01-0,05)	0,482
CRP >0,8	0,08±0,06 0,06(0,03-0,26)		0,14±0,08 0,12(0,04-0,35)		0,14±0,08 0,12(0,06-0,38)		0,03±0,01 0,03(0,02-0,04)	
MRS ≤40800	0,08±0,08 0,05(0,02-0,035)	0,030	0,14±0,08 0,11(0,07-0,35)	0,958	0,13±0,03 0,13(0,10-0,19)	0,374	0,04±0,01 0,04(0,03-0,05)	0,037
MRS >40800	0,05±0,06 0,03(0,02-0,32)		0,13±0,08 0,11(0,02-0,39)		0,14±0,09 0,11(0,06-0,38)		0,03±0,01 0,03(0,01-0,04)	
HBG ≤ 10	0,06±0,05 0,04(0,02-0,26)	0,889	0,13±0,11 0,10(0,02-0,35)	0,651	0,13±0,07 0,12(0,06-0,38)	0,910		
HBG >10	0,07±0,08 0,04(0,02-0,35)		0,13±0,07 0,11(0,04-0,39)		0,14±0,08 0,11(0,08-0,28)		0,03±0,01 0,03(0,01-0,05)	
HCT ≤ 30	0,06±0,05 0,05(0,02-0,26)	0,872	0,14±0,10 0,11(0,02-0,35)	0,935	0,13±0,07 0,12(0,06-0,38)	0,689		
HCT > 30	0,07±0,08 0,04(0,02-0,35)		0,13±0,07 0,11(0,04-0,39)		0,14±0,08 0,11(0,08-0,28)		0,03±0,01 0,03(0,01-0,05)	
D vit ≤ 15	0,06±0,07 0,04(0,02-0,35)	0,038	0,13±0,08 0,11(0,02-0,35)	0,762	0,14±0,08 0,12(0,07-0,38)	0,719	0,3±0,01 0,03(0,028-0,04)	0,429
D vit >15	0,08±0,07 0,06(0,02-0,27)		0,14±0,09 0,11(0,04-0,39)		0,12±0,06 0,11(0,06-0,19)		0,03±0,01 0,03(0,01-0,05)	
Ca* ≤ 9	0,04±0,02 0,04(0,02-0,08)	0,162	0,15±0,01 0,12(0,04-0,39)	0,310	0,10±0,03 0,10(0,06-0,15)	0,104	0,03±0,01 0,03(0,01-0,04)	0,181
Ca* > 9	0,08±0,09 0,04(0,02-0,35)		0,12±0,07 0,11(0,02-0,35)		0,16±0,08 0,14(0,08-0,38)		0,03±0,01 0,03(0,02-0,05)	
İ. ca ≤ 1	0,06±0,01 0,06(0,05-0,07)	0,361	0,18±0,11 0,12(0,09-0,39)	0,133	0,09±0,04 0,09(0,06-0,12)	0,286	0,022±0,001 0,022(0,022-0,023)	0,020
İ. ca >1	0,07±0,07 0,04(0,02-0,35)		0,11±0,05 0,11(0,02-0,19)		0,14±0,07 0,12(0,07-0,38)		0,03±0,01 0,03(0,01-0,05)	
Fosfor ≤4,5	0,06±0,07 0,04(0,02-0,32)	0,198	0,12±0,08 0,11(0,02-0,39)	0,413	0,15±0,09 0,12(0,08-0,38)	0,808	0,03±0,01 0,03(0,01-0,05)	0,759
Fosfor >4,5	0,08±0,08 0,05(0,02-0,35)		0,15±0,08 0,14(0,04-0,35)		0,13±0,06 0,11(0,06-0,28)		0,03±0,000 0,03(0,03-0,03)	
PTH ≤200	0,07±0,08 0,04(0,02-0,35)	0,941	0,15±0,10 0,11(0,06-0,39)	0,634	0,16±0,10 0,13(0,06-0,38)	0,468	0,03±0,01 0,03(0,01-0,05)	
PTH >200	0,06±0,05 0,04(0,02-0,18)		0,13±0,07 0,11(0,02-0,35)		0,11±0,03 0,11(0,07-0,17)			
Albumin 3,5	0,09±0,09 0,06(0,02-0,32)	0,150	0,12±0,07 0,11(0,02-0,35)	0,403	0,13±0,05 0,12(0,06-0,28)	1,00	0,04±0,00 0,04(0,04-0,04)	0,621
Albumin 3,5	0,06±0,06 0,04(0,02-0,35)		0,15±0,09 0,14(0,06-0,39)		0,17±0,14 0,11(0,09-0,38)		0,03±0,01 0,03(0,01-0,05)	
TSH <5	0,07±0,07 0,04(0,02-0,35)	1,00	0,12±0,07 0,11(0,02-0,39)	0,041	0,13±0,07 0,11(0,06-0,38)	0,153	0,03±0,01 0,03(0,01-0,05)	0,483
TSH ≥5	0,05±0,01 0,05(0,03-0,055)		0,22±0,11 0,19(0,14-0,35)		0,19±0,08 0,17(0,11-0,28)		0,04±0,00 0,04(0,04-0,04)	
Ferritin <200	0,07±0,07 0,04(0,02-0,35)	0,852	0,08±0,003 0,07(0,04-0,11)	0,087	0,14±0,00 0,14(0,14-0,14)	0,751	0,03±0,01 0,03(0,01-0,05)	
Ferritin 200-800	0,08±0,10 0,03(0,02-0,26)		0,14±0,09 0,11(0,02-0,39)		0,13±0,03 0,12(0,08-0,19)			
Ferritin ≥800	0,05±0,01 0,05(0,04-0,06)		0,15±0,04 0,15(0,11-0,19)		0,15±0,10 0,12(0,06-0,38)			

Ca * : albümin değerine göre hesaplanmış total kalsiyum değeri, İ. ca : iyonize kalsiyum, MRS: mutlak retikülosit sayısı,

Ek olarak, grup oluşturmada çalışmamızdaki tüm kişiler ele alındığında Anneksin V bağlanmasının; kalsiyumun $\leq 9,5$ - $> 8,5$ arasındaki değerinin $\leq 8,5$ ve $> 9,5$ değerlerinden istatistiksel olarak farklı olduğu tespit edildi ($p= 0,047$). Bu değerler (8,5-9,5) arasında Anneksin V bağlanması daha düşük ölçüldü.

Grup oluşturmada çalışmamızdaki tüm kişiler ele alındığında SOD aktivitesinin ve Anneksin V bağlanmasının; İ. Ca'nın ≥ 1 ve < 1 değerlerinde istatistiksel olarak farklı olduğu saptandı (SOD aktivitesi $p= 0,026$, Anneksin V bağlanması için $p= 0,007$). Her iki parametre de İ. Ca'nın < 1 değerinde yüksek ölçüldü.

Grup oluşturmada çalışmamızdaki tüm kişiler ele alındığında SOD aktivitesinin; P'un $> 4,5$ ve $\leq 4,5$ düzeylerinde istatistiksel olarak farklı olduğu saptandı ($p= 0,001$). $P > 4,5$ olduğunda SOD aktivitesinin daha yüksek olduğu ölçüldü.

Grup oluşturmada çalışmamızdaki tüm kişiler ele alındığında Anneksin V bağlanmasının; PTH'nin < 500 - ≥ 200 aralığındaki değerinin ≥ 500 ve < 200 aralıklarındaki değerinden istatistiksel olarak farklı olduğu tespit edildi ($p= 0,010$). Bu aralıktaki Anneksin V bağlanması daha yüksek ölçüldü. Parathormonun < 500 - ≥ 200 aralığında; SOD aktivitesinin de diğer aralıklara göre yüksek olduğu tespit edildi ($p= 0,008$).

Ancak grup oluşturmada çalışmamızdaki tüm kişiler ele alındığında SOD aktivitesinin; albuminin $> 3,5$ ve $\leq 3,5$ değerlerinde istatistiksel olarak farklı olduğu saptandı. ($p=0,008$). Albuminin $< 3,5$ değerinde SOD aktivitesinin yüksek olduğu tespit edildi.

Grup oluşturmada çalışmamızdaki tüm kişiler ele alındığında Anneksin V bağlanmasının; ferritin < 200 aralığı ile hem ≥ 800 aralığındaki değerinden ($p=0,020$) ve hem de ≥ 200 - < 800 aralığındaki değerinden ($p < 0,000$) farklı olduğu tespit edildi. SOD aktivitesi için de aynı aralıklar arasında istatistiksel olarak farklılık tespit edildi (her iki karşılaştırma için $p < 0,000$). Ferritin ≥ 800 değerlerinde SOD aktivitesinin yüksek olduğu tespit edildi.

Grup oluşturmada çalışmamızdaki tüm kişiler ele alındığında intraselüler kalsiyum miktarının D vitamininin ≤ 15 ve > 15 değerlerinde istatistiksel olarak farklı olduğu saptandı ($p=0,026$). D vitamininin ≤ 15 değerlerinde intraselüler kalsiyumun yüksek olduğu tespit edildi.

4.1. Korelasyon Analizi Sonuçları

İntrasellüler kalsiyum miktarı, Anneksin V bağlanması ve SOD aktivitesi ile ferritin, vitamin B12, folat, vitamin D düzeyi, platelet sayısı/nötrofil sayısı oranı, platelet sayısı/albumin oranı, lenfosit sayısı/nötrofil sayısı oranı, platelet yoğunluğu (PCT), ortalama platelet hacmi (MPV) arasındaki korelasyonu değerlendirildi. Korelasyon katsayısının mutlak değerinin 0-0,2 arasında ise korelasyon yok, 0,2-0,4 arasında olmasını düşük korelasyon, 0,4-0,6 arasında olmasını orta korelasyon, 0,6-0,8 arasında olmasını yüksek korelasyon ve 0,8-1,0 arasında ise çok yüksek korelasyon mevcut olarak kabul edildi (Tablo 13).

Tablo 13. Gruplardaki İCa, SOD ve anneksin bağlanma değerleri ile ferritin, vitamin B12, D vitamini, trombosit ve nötrofiller arasındaki korelasyon analizleri

	Prediyaliz r			Hemodiyaliz r			Periton Diyalizi r			Kontrol R		
	İ. Ca	Anneksin V	SOD	İ. Ca	Anneksin V	SOD	İ. Ca	Anneksin V	SOD	İ. Ca	Anneksin V	SOD
	r	r	r	r	r	r	r	r	r	r	r	r
Ferritin	-,02	-,07	,03	-,28	-,14	,28	-,23	,33	,17	-,07	-,05	,13
Vit B12	,07	-,02	-,07	-,22	,23	,53**	,24	,08	,48*	-,06	,02	-,08
Folat	,03	-,12	,07	-,04	,06	,41*	,06	,28	,64**	-,05	,21	-,14
D vit	-,17	-,17	,04	-,27	-,02	,11	,59**	-,12	-,01	-,18	-,03	-,37*
Plt/Nötrofil	-,20	-,07	,12	-,08	-,16	,14	-,28	-,22	-,22	,47*	,07	,37*
Lenf/Nötr.	,09	,08	-,01	-,03	-,41*	,18	-,07	-,19	-,14	-,05	,15	,52**
Plt/Albumin	-,15	-,22	,07	,12	,19	,08	,14	,24	-,10	,30	-,20	,03
MPV	-,07	-,09	-,10	-,06	-,03	,28	-,11	-,03	,10	-,19	-,09	-,11
PCT	-,16	-,20	,03	-,14	,34	,47*	,13	,12	-,03	,13	-,15	,15

i. ca: intrasellüler kalsiyum, SOD: Süperoksit dismutaz, r: korelasyon katsayısı, *p<0,05, **p<0,01

Çalışmaya alınanlar; kontrol, renal replasman tedavisi (hemodiyaliz+periton diyalizi) alan ve prediyaliz grubu olarak 3 grup oluşturulduğunda, anneksin V bağlanmasının; intrasellüler kalsiyum miktarının; SOD aktivitesi, intrasellüler kalsiyum, yaş, DM süresi, HT süresi, vit B12, folat, düzeltilmiş kalsiyum, fosfor, parathormon, platelet sayısı, hbg ve hct değerleri ile yapılan korelasyon analizi tablo 14’de özetlenmiştir.

Tablo 14. Diyaliz, prediyaliz ve kontrol gruplarındaki İ.Ca ve anneksin V bağlanma değerleri ile anneksin V, SOD aktivitesi, intraselüler kalsiyum, ferritin, vitamin B12, D vitamini, trombosit, notrofil ve demografik veriler arasındaki korelasyon analizleri

	Prediyaliz		Renal replasman tedavisi (HD+PD)		Kontrol	
	i. ca r	Anneksin V r	i. ca r	Anneksin V r	i. ca r	Anneksin V r
Anneksin V	,18	1,00	,01	1,00	,03	1,00
i. ca	1,00	,18	1,00	,01	1,00	,03
SOD aktivitesi	,17	-,19	-,20	,11	-,06	,11
B12	,09	-,11	-,03	,06	-,06	,03
Folat	,09	,08	,02	,08	-,05	,20
PTH	-,07	-,18	,31*	,15	-,18	,06
Ca	,18	,06	,11	-,40**	,15	-,05
Fosfor	,16	-,17	,06	-,31*	,005	-,14
Hbg	,12	,29	,03	,34*	,05	,15
Hct	,005	,23	,11	,34*	,05	,13
Plt	-,21	-,11	,11	,14	,30	-,16
Yaş	,15	,12	-,04	,21	-,18	-,001
DM Süresi	,20	-,002	-,21	,05	-,49	,09
HTSüresi	,20	-,04	-,23	,22	-,22	,32

i. ca: İntraselüler kalsiyum, Ca: Albumin değerine düzeltilmiş total kalsiyum, PTH: Parathormon, SOD: Süperoksit dismutaz, r: Korelasyon katsayısı, *p<0,05, **p<0,01

Çalışmaya alınanlardaki intraselüler kalsiyum miktarı, Anneksin V bağlanması ve SOD aktivitesi ile ferritin, vitamin B12, folat, vitamin D düzeyi, platelet sayısı/nötrofil sayısı oranı, platelet sayısı/albumin düzeyi oranı, lenfosit sayısı/nötrofil sayısı oranı, platelet yoğunluğu (PCT), ortalama platelet hacmi (MPV) arasındaki korelasyonu Tablo 15’de özetlenmiştir.

Tablo 15. Çalışmaya alınan tüm gruplar birlikte değerlendirildiğinde İCa, SOD, ve anneksin bağlanma değerleri ile ferritin, vitamin B12, folat, D vitamini, trombosit ve notrofiller arasındaki korelasyon analizleri

	Ferritin	B12	Folat	D vit	Plt/Nötrofil	Lenf/Nötrofil	Plt/Albumin	MPV	PCT
	r	r	r	r	r	r	r	r	R
İ. Ca	-,10	,01	-,04	-,18*	-0,15	-,07	,02	-,11	-,06
Anneksin V	,33**	,24**	,16	-,19*	-,18*	-,31**	,08	-,10	-,14
SOD	,42**	,40**	,35**	-,05	-,04	-,17	-,08	-,05	,00

i. ca: intrasellüler kalsiyum, SOD: Süperoksit dismutaz, r: Korelasyon katsayısı, *p<0,05, **p<0,01

Çalışmaya alınanlardaki tedavide kullanılan ilaçlar ile intraselüler kalsiyum düzeyi arasındaki ilişki incelendiğinde KKB, ACEİ/ARB kullanımında intraselüler kalsiyum düzeyi bakımından gruplar arasında anlamlı farklılık saptanmadığı halde eritropoetin kullanmayanlarda intraselüler kalsiyum düzeyi anlamlı olarak yüksek bulunmuştur (p=0,014).

Çalışmaya alınanlardaki tedavide kullanılan ilaçlar ile anneksin V bağlanma düzeyleri incelendiğinde KKB kullananlarda, aneksin V bağlanması anlamlı olarak daha düşük tespit edildi (p=0,013). ACEİ/ARB kullanımı ile anneksin V bağlanması bakımından anlamlı farklılık bulunmadı (p=0,055); eritropoetin kullananlarda anneksin V bağlanmasının anlamlı olarak daha yüksek olduğu saptandı (p<0,000).

Çalışmaya alınanlardaki tedavide kullanılan KKB ve ACEİ/ARB kullanımı bakımından SOD aktivitesi farklılık göstermedi, ancak EPO kullananlarda SOD aktivitesinin daha yüksek olduğu bulundu (p<0,000).

5. TARTIŞMA

Eriptoz; temel olarak birçok nedene bağlı hücre içi kalsiyum artışı ve membran fosfolipitlerinin değişip fosfotidilserin ortaya çıkışı ile karakterize programlı eritrosit ölümüdür^(10, 33). Eriptozu stimüle eden klinik durumlardan biri de KBH'dır^(8, 89-91). Bizim çalışmamızda; kontrol grubuna göre hasta gruplarında; intraselüler kalsiyum miktarındaki artışı ve fosfotidilserinin ortaya çıkışını gösteren anneksin V bağlanmasıdaki artış nedeni ile KBH'lı hastalarımızda eriptozun arttığını söyleyebiliriz. Literatürde de eriptoz tanımlanmasında bu belirteçler kullanılmaktadır⁽⁹²⁾. Eriptoz ile ilgili olarak SOD aktivitesi ölçüldüğünde kontrollere göre KBH lı hastalarda ilginç olarak yüksek bulundu. KBH'lı hastalarda birçok faktöre bağlı olarak serbest oksijen radikallerinde artış görülür⁽⁹³⁾. Bu artışın sebeplerinden biri SOD aktivitesindeki azalma olduğu öne sürülmüştür⁽⁹⁴⁾. Ancak bizim hasta gruplarında SOD aktivitesinin yüksek olmasını artmış antioksidan aktiviteden çok; substrat artışına bağlı enzim aktivitesi artışı ile ilgili olduğu düşünüldü.

İntraselüler kalsiyum miktarı; prediyaliz, hemodiyaliz ve periton diyaliz gruplarında kontrol grubuna göre yüksek saptandı. Üremik toksinlerin intraselüler kalsiyumun artışına sebep olduğunu gösteren kanıtların olması bulgumuzu destekleyebilir^(8, 91, 95). Hemodiyaliz hastalarında diyaliz çıkışında eriptozun, prediyaliz eritroptozuna göre azaldığı gösterilmiştir⁽⁸⁹⁾. Ancak çalışmamızda; hasta grupları ile kontrol grubu arasındaki fark, sadece prediyaliz grubu ile kontrol grubu arasında istatistiksel olarak anlamlı bulundu ($p < 0,000$). Hem hemodiyaliz hem de periton diyalizi uygulanan gruplar ile kontrol grubu arasında farklılığın anlamlı bulunamaması grupların sayısal farklılığı ile ilgili olabileceği düşünüldü.

Periton diyaliz grubunda; vitamin D düzeyinin >15 olanlarda intraselüler kalsiyumun vitamin D düzeyinin ≤ 15 olanlara göre daha yüksek olduğu ($p=0,006$) ve vitamin D düzeyi ile intraselüler kalsiyum arasında orta düzeyde pozitif korelasyon olduğu tespit edildi. Ayrıca prediyaliz grubunda da vitamin D düzeyinin >15 olanlarda SOD aktivitesinin vitamin D düzeyinin ≤ 15 olanlara göre daha yüksek olduğu tespit edildi ($p=0,038$). Bu bulgu yukarıda bahsedildiği gibi SOD artışının substrat artışı olduğu görüşümüzü destekleyebilir.

Eriptoz ve serum kalsiyum düzeyi ile ilgili olarak serum parathormon değerlendirildiğinde; diğer gruplarda olmamasına rağmen hemodiyaliz grubunda; parathormonun ≥ 200 olanlarda intraselüler kalsiyumun < 200 olanlara göre yüksek olduğu ($p=0,058$) saptandı. Tüm diyaliz hastaları birlikte değerlendirildiğinde ise parathormon ile intraselüler kalsiyum arasında düşük düzeyde pozitif korelasyon tespit edildi. Parathormonla SOD aktivitesi arasındaki ilişki, hasta ve kontrol grupları birlikte değerlendirildiğinde parathormon ≥ 200 - < 500 aralığında iken SOD aktivitesi; parathormonun hem < 200 hem de ≥ 500 değerlerine göre yüksek bulundu ($p=0,008$). Parathormonun ≥ 200 değerlerde; intraselüler kalsiyum artışının yanısıra SOD aktivite artışı olması nedeni ile parathormon birden fazla mekanizma ile eriptozu artırabilir. Bu durum KBH'lı hastalarda yüksek parathormon seviyelerinin kalsimimetik ilaçlarla azalması ile beraber antioksidan kapasitenin artması ve oksidasyon ürünlerinin azalması ile açıklanabilir⁽⁹⁶⁾. Bu durumla ilişkili olarak yüksek parathormon seviyelerine bağlı gelişen kemik iliği fibrozisi; hem eritropoezisi azalttığını⁽²⁷⁾ hem de azalmış eritropoetine bağlı olarak eriptozun tetiklendiğini gösteren kanıtlar mevcuttur⁽³²⁾. EPO ilgili olarak çalışmamızda da hasta ve kontroller birlikte değerlendirdiğimizde EPO preparatı kullanmayanlarda intraselüler kalsiyum yüksek bulundu ($p=0,014$).

Eriptozun diğer bir belirteci anneksin V bağlanması da kontrol grubuna göre; prediyaliz, hemodiyaliz ve periton diyaliz gruplarında istatistiksel anlamlı yüksek saptandı ($p < 0,000$). Bu bulgumuz diğer çalışmalarla benzerdir^(89, 92, 95).

Ayrıca anneksin V bağlanması periton diyaliz grubunda eritrosit hemostasisi ile ilgili olarak; çalışmamızdaki ortalama retikülosit sayısı olan 40800'ün üzerindeki hastalarda anneksin V bağlanmasının 40800'ün altındaki hastalara göre yüksek bulundu ($p=0,020$). Diğer çalışmalarda olduğu gibi artmış retikülosit sayısı, anneksin V bağlanması için bir neden değil bir sonuç olduğu ve artan eriptozla bağlı retikülosit sayısının artmasıyla ilişkili olabilir^(29, 53). Diğer çalışmaların aksine KBH da önemli bir problem olan serum fosforu $\leq 4,5$ olan periton diyaliz hastalarında anneksin V bağlanması, fosforu $> 4,5$ olan hastalara göre fazla olduğu tespit edildi ($p=0,041$). Yine hemodiyaliz ve periton diyaliz gruplarında fosfor düzeyi ile anneksin V bağlanması arasında düşük düzeyde negatif korelasyon mevcuttu. Eritrosit hücre kültürlerinde artmış fosfat konsantrasyonunun artmasının eriptozu stimüle ettiği ve renal anemi patogeneğinde rol oynadığını gösteren kanıtlar mevcuttur⁽¹¹⁾. Literatürle olan bu farklılığın nedeni; hastalarımızın fosfor

bağlayıcı kullanmaları veya parathormon yüksek hastalarda daha yoğun fosfor bağlayıcı kullanılmış olması ile açıklanabilir. Çünkü periton diyaliz hastalarının 11'i (%52,4) ve hemodiyaliz hastalarının 12'si (%46,2) anti-fosfat tedavi alıyor idi. Ancak farklı olarak, çalışmaya alınanlarda fosforun $\leq 4,5$ olanlarda SOD aktivitesi; fosforun $> 4,5$ olanlara göre SOD aktivitesi düşük bulundu ($p=0,001$). Bu durum sağlıklı kontrollerin fosfor düzeylerinin ve SOD aktivitelerinin yüksek olmaması nedeni ile açıklanabilir.

Diyaliz hastalarında, anneksin V bağlanması ile total kalsiyum arasında orta düzeyde negatif korelasyon mevcuttu. Bu durumu açıklayacak bilimsel kanıt bulamadık. Bu hastalarda parathormon ve serum fosforu arasındaki ilişki değerlendirilmemekle birlikte serum kalsiyum, parathormon, fosfor ve vitamin D düzeyleri birbirini etkileyeceği de düşünülebilir. Çalışmaya alınanların tamamı incelediğinde, Anneksin V bağlanmasının kalsiyumun $\leq 9,5$ - $> 8,5$ arasındaki değerinin kalsiyumun $\leq 8,5$ ve $> 9,5$ değerlerindeki anneksin V bağlanmasından düşük olduğu tespit edildi ($p= 0,047$). SOD aktivitesinin ve Anneksin V bağlanmasının; iyonize kalsiyumun < 1 değerlerinde ≥ 1 olanlara göre istatistiksel olarak farklı olduğu saptandı (SOD aktivitesi $p= 0,026$; Anneksin V bağlanması için $p= 0,007$).

Hemodiyaliz hastalarında; inflamasyon belirteci olarak kullanılan lenfosit/nötrofil sayısı oranı ile anneksin V bağlanması arasında orta düzeyde negatif korelasyon tespit edildi. Tüm diyaliz hastalarında da, lenfosit/nötrofil sayısı oranı ile anneksin V bağlanması arasında düşük düzeyde negatif korelasyon tespit edildi. Bu bulgu, sistemik inflamatuvar yanıt oluşturan ve arttıran durumlarda eriptozun artmasını bildiren yayınlarla uyumludur^(78, 82). Ayrıca hemodiyaliz grubunda TSH > 5 değerlerinde SOD aktivitesi yüksek saptandı ($p=0,041$). Bu durum artmış serbest oksijen radikallerine bağlı olduğu düşünülmekle beraber destekleyici bilimsel kanıt bulunamadı.

İnflamasyonla eriptozu destekleyen bir diğer bulgu; albumin değeri $\leq 3,5$ olan prediyaliz hastalarında anneksin V bağlanmasının; $> 3,5$ olan hastalara göre artmış olmasıdır ($p=0,025$). Kontrol ve hasta grupları birlikte değerlendirildiğinde de, albumin $\leq 3,5$ g/dL olanlarda artmış serbest oksijen radikallerine bağlı olarak arttığını öne sürdüğümüz hipotezimizi doğrulayacak şekilde SOD aktivitesi, albumin $> 3,5$ g/dL olanlara göre yüksek ölçüldü ($p=0,008$). Bu görüşü destekleyen bir diğer bulgu 3 grup birlikte değerlendirildiğinde de ferritin ≥ 200 'ise SOD aktivitesinin; ferritin < 200 'olanlara göre yüksek olması ($p<0,000$) ve ferritin ile SOD aktivitesi arasında orta

düzeyde pozitif korelasyon olmasıdır. Negatif akut faz reaktanı olan albümin ve pozitif akut faz reaktanı olan ferritin ile eriptoz arasındaki bu ilişki; inflamasyonun eriptozu stimüle etmesini gösteren çalışmalarla da uyumludur ^(64, 78, 82)

İlginç olarak hgb değeri >10 olan ve EPO almayan prediyaliz grubunda anneksin V bağlanmasının ≤ 10 olan prediyaliz hastalarına göre fazla olduğu tespit edildi ($p=0,026$). Benzer farklılık hct ≤ 30 ile >30 arasında da mevcuttu ancak istatistiksel olarak anlamlı değildi ($p=0,059$). Bu duruma neden olan bir belirteç veya benzer bir klinik çalışma saptanamadı. Ancak intraselüler kalsiyum $Hgb>10$ ve $Hgb\leq 10$ istatistiksel farklı değildi.

Hem hemodiyaliz hem de periton diyaliz hastalarında; vitamin B12 ve folik asit düzeyi ile SOD aktivitesi arasında pozitif korelasyon bulundu. Tüm gruplar birlikte değerlendirildiğinde; anneksin V bağlanması ile ferritin ve B12 arasında düşük düzeyde pozitif korelasyon mevcuttu. Yüksek B12 ve ferritin düzeyleri; KBH daki artmış eriptozun nedeni, sonucu veya eşlik eden bir durum olabilir.

Önemli bir bulgu da anneksin V bağlanmasının KKB kullananlarda daha düşük bulunması idi. Kalsiyum kanalları; hücre içi kalsiyum miktarı artırması ve fosfotidilserin oluşumunu etkilemesi nedeni ile eriptoz patogeneze katkıda bulunabilir⁽⁹⁾. Bu nedenle KKB kullanan hastalarda eriptozun daha az olması bu etki ile açıklanabilir. Tüm gruplar birlikte değerlendirildiğinde; KKB ve ACEİ/ARB kullanımında SOD aktivitesi bakımından anlamlı farklılık yoktu. Ancak eritropoetin kullananlarda anneksin V bağlanmasının anlamlı olarak daha fazla olduğu ve SOD aktivitesinin arttığı saptandı. Ancak eritropoetin eriptozu azalttığı bildirilmiştir⁽³²⁾. Eritropoetin kullanımı ile intraselüler kalsiyum arasındaki ilişki, anneksin V bağlanması ile saptanamadı. Bu nedenle; eriptoz mekanizmalarının dış etmenlerden veya ilaçlardan farklı etkilendiği söylenebilir.

Çalışmamızda destekleyici bir literatür bilgisi olmamakla beraber; ortalama trombosit yoğunluğu (PCT) ile SOD aktivitesi arasında orta düzeyde pozitif korelasyon mevcuttu.

Özetle; stage 3- 5 ve 5D kronik böbrek hastalarında eriptozu gösteren anneksin V bağlanmasını ve intraeritrositer kalsiyumu yüksek bulduk. Artmış eriptozla inflamasyon belirteçleri olan ferritin, albumin, lenfosit/nötrofil oranı arasında ilişki olması nedeni ile artmış inflamasyonun eriptozu da artırarak anemiyi artırabileceği öne sürülebilir. Serum kalsiyum, parathormon ve vitamin D ile eriptoz arasında saptadığımız ilişki nedeni ile

sekonder hiperparatiroidinin eriptoza etkisi olabileceği ve anemiye katkı sağlayabileceği söylenbilir. Eritropoetinin, eriptozu azaltıcı etkisini sadece intraselüler kalsiyum göre saptadık. Vitamin B12 ve folik asit düzeyleri SOD aktivitesi ile paralelik gösterdi. İlginç olarak kalsiyum kanal blokerlerinin; anneksin V bağlanmasını azaltması nedeni ile eriptozda saptadığımız olumlu etkisinin daha büyük sayıdaki hasta gruplarında doğrulanması gerekebilir. Sonuç olarak kronik böbrek yetersizliğinde eriptozun anemi patogenezinde rol oynadığı ve böbrek yetersizliğine eşlik eden inflamasyonun da eriptozu artırdığı söylenbilir. Tedavi planlanmasında, ilaçların eriptoza etkileri de dikkate alınması uygun olabilir.



6. SONUÇ

- 1- KBH'lı hastalarda önemli bir klinik problem anemidir. Anemi patogenezinde birçok faktörün yanısıra bir neden de eriptozdur.
- 2- Hücre içi kalsiyum miktarındaki ve membranda fosfotidilserin miktarındaki artış eriptoz için önemli belirteçlerdir.
- 3- Çalışmaya alınanların ortalama yaşı $59,19 \pm 13,98$ idi. Gruplar arası yaş ortalaması benzer bulundu ($p>0.05$).
- 4- İntraselüler kalsiyum miktarı; prediyaliz, hemodiyaliz ve periton diyaliz gruplarında sağlıklı kontrol grubuna göre yüksek saptandı. Ancak hasta grupları ile kontrol grubu arasında, intraselüler kalsiyum yönünden sadece prediyaliz grubu ile kontrol grubu arasında istatistiksel anlamlı farklı idi ($p<0,000$).
- 5- Eriptom için diğer bir belirteç olan anneksin V bağlanması da kontrol grubuna göre; prediyaliz, hemodiyaliz ve periton diyaliz gruplarında istatistiksel anlamlı yüksek saptandı ($p < 0,000$ hepsi için).
- 6- Periton diyalizi grubunda; vitamin D düzeyi >15 olanlarda hem intraselüler kalsiyum ve hem de SOD aktivitesi yüksek saptandı ($p=0,006$, $p=0,038$ sırası ile).
- 7- Hemodiyaliz grubunda; parathormon düzeyi ≥ 200 olanlarda intraselüler kalsiyum ve SOD aktivitesi < 200 olanlara göre yüksek saptandı ($p=0,058$, $p=0,008$ sırası ile).
- 8- Periton diyalizi grubunda; retikülosit sayısı >40800 değerlerde ≤ 40800 'e göre anneksin V bağlanması yüksek ($p=0,020$); fosfor $<4,5$ değerlerde $>4,5$ 'e göre anneksin V bağlanması ve SOD aktivitesi düşük saptandı ($p=0,041$, $p=0,001$ sırası ile).
- 9- Çalışmaya alınanlarda; anneksin V bağlanması ve SOD aktivitesi; iyonize kalsiyum değerinin <1 olanlarda >1 olanlara göre daha yüksek saptandı ($p=0,007$, $p=0,026$ sırası ile)
- 10- Diyaliz grubunda anneksin V bağlanması ile serum kalsiyum ve fosfor değeri arasında negatif korelasyon mevcuttu.
- 11- Hemodiyaliz ve diyaliz grubunda lenfosit sayısı/nötrofil sayısı oranı ile anneksin V bağlanması arasında negatif korelasyon saptandı.

12- Prediyaliz grubunda albümin değeri $\leq 3,5$ olanlarda anneksin V bağlanması yüksek ($p=0,025$) ve ferritin değeri ≥ 200 olanlarda SOD aktivitesi yüksek saptandı ($p < 0,000$).

13- Hem hemodiyaliz hem de periton diyalizi grubunda; vitamin B12 ve folik asit düzeyi ile SOD aktivitesi arasında pozitif korelasyon saptanırken; tüm gruplar birlikte değerlendirildiğinde; Anneksin V bağlanması ile ferritin ve B12 arasında pozitif korelasyon tespit edildi.

14- Çalışmaya alınanlardan; KKB kullananlarda anneksin V bağlanması düşük ($p=0,013$), EPO preparatı kullananlarda; anneksin V bağlanması yüksek ($p < 0,000$) ancak intraselüler kalsiyum düşük ($p=0,014$) saptandı, PCT ile SOD aktivitesi arasında pozitif korelasyon tespit edildi.

15- Hemodiyaliz grubunda TSH > 5 değerinde SOD aktivitesi yüksek saptandı ($p=0,041$).

KAYNAKLAR

1. **Hishida A.**[Diagnosis and treatment of kidney failure]. Nihon Naika Gakkai zasshi *The Journal of the Japanese Society of Internal Medicine*. **2002**;91 Suppl:127-31.
2. **Shaul G. Massry, Richard J. Glassock.** *Massry & Glassock's textbook of nephrology* Philadelphia - USA. **2001**; 1(2): 10-13
3. Organization WH. Nutritional Anaemias: Report of a WHO Scientific Group Geneva, Switzerland: World Health Organization; **1968**; 405:5-37
4. **Babitt JL, Lin HY.** Mechanisms of anemia in CKD. *Journal of the American Society of Nephrology : JASN*. **2012**;23(10):1631-4.
5. **Wallner SF, Vautrin RM.** Evidence that inhibition of erythropoiesis is important in the anemia of chronic renal failure. *The Journal of laboratory and clinical medicine*. **1981**; 97(2):170-8.
6. **McGonigle RJ WJ, Shadduck RK, Fisher JW.** Böbrek yetmezliğinde eritropoetin eksikliği ve eritropoetin eksikliği. *Böbrek Int* 25 **1984**. p. 437–44.
7. **Nicolay JP, Schneider J, Niemoeller OM, Artunc F, Portero-Otin M, Haik G, Jr. , et al.** Stimulation of suicidal erythrocyte death by methylglyoxal. *Cellular physiology and biochemistry : international journal of experimental cellular physiology, biochemistry, and pharmacology*. **2006**;18(4-5):223-32.
8. **Ahmed MS, Langer H, Abed M, Voelkl J, Lang F.** The uremic toxin acrolein promotes suicidal erythrocyte death. *Kidney & blood pressure research*. **2013**;37(2-3):158-67.
9. **Lang KS, Duranton C, Poehlmann H, Myssina S, Bauer C, Lang F, et al.** Cation channels trigger apoptotic death of erythrocytes. *Cell death and differentiation*. **2003**;10(2):249-56.
10. **Wesseling MC, Wagner-Britz L, Boukhoud F, Asanidze S, Nguyen DB, Kaestner L, et al.** Measurements of Intracellular Ca²⁺ Content and Phosphatidylserine Exposure in Human Red Blood Cells: Methodological Issues. *Cellular physiology and biochemistry : international journal of experimental cellular physiology, biochemistry, and pharmacology*. **2016**; 38(6):2414-25.
11. **Voelkl J, Alzoubi K, Mamar AK, Ahmed MS, Abed M, Lang F.** Stimulation of suicidal erythrocyte death by increased extracellular phosphate concentrations. *Kidney & blood pressure research*. **2013**; 38(1):42-51.
12. KDIGO. Clinical Practice Guideline for the Evaluation and Management of Chronic Kidney Disease KDIGO 2012 Clinical Practice Guideline for the Evaluation and Management of Chronic Kidney Disease. *Off J Int Soc Nephrol*. **2013**; 3(1). 5-14
13. Y Y. Kronik Böbrek Hastalığı Epidemiyolojisi. *Türkiye Klin J Int Med Sci*. **2008**;1(2):1-5.
14. **Suleymanlar G, Utas C, Arinsoy T, Ates K, Altun B, Altiparmak MR, et al.** A population-based survey of Chronic RENal Disease In Turkey--the CREDIT study. *Nephrology, dialysis, transplantation : official publication of the European Dialysis and Transplant Association - European Renal Association*. **2011**;26(6):1862-71.
15. **Collins AJ, Foley RN, Chavers B, Gilbertson D, Herzog C, Johansen K, et al.** United States Renal Data System 2011 Annual Data Report: Atlas of chronic kidney disease & end-stage renal disease in the United States. *American journal of kidney diseases : the official journal of the National Kidney Foundation*. **2012**;59(1 Suppl 1):A7, e1-420.

16. **Serdengeçti K SG, Altıparmak M.**Türkiye’de Nefroloji- Diyaliz ve Transplantasyon Raporu. *Türk Nefroloji Derneği Yayınları.*İstanbul-Turkey **2011**. p. 61-70.
17. **Diamandopoulos A, Goudas P, Arvanitis A.**Comparison of estimated creatinine clearance among five formulae (Cockcroft-Gault, Jelliffe, Sanaka, simplified 4-variable MDRD and DAF) and the 24hours-urine-collection creatinine clearance. *Hippokratia.* **2010**;14(2):98-104.
18. **Hsu CY.** Epidemiology of anemia associated with chronic renal insufficiency. *Current opinion in nephrology and hypertension.***2002**;11(3):337-41.
19. **Astor BC, Muntner P, Levin A, Eustace JA, Coresh J.**Association of kidney function with anemia: the Third National Health and Nutrition Examination Survey (1988-1994). *Archives of internal medicine.* **2002**;162(12):1401-8.
20. Vakfı KB. KDOQI Klinik Uygulama Kılavuzları ve Kronik Böbrek Hastalığında Anemi için Klinik Uygulama Önerileri. *Am J Böbrek Dis TURKEY* **2006**. p. 11 –145.
21. **Besarab A AF. In: RW S,** editor. Böbrek ve İdrar Yolu Hastalıkları Philadelphia-USA **2007**. p. 2406–30.
22. **Teschner M, Kosch M, Schaefer RM.** Folate metabolism in renal failure. *Nephrology, dialysis, transplantation : official publication of the European Dialysis and Transplant Association - European Renal Association.* **2002**;17 Suppl 5:24-7.
23. **Elliott J, Mishler D, Agarwal R.**Hyporesponsiveness to erythropoietin: causes and management. *Advances in chronic kidney disease.* **2009**;16(2):94-100.
24. **İliçin G ÜS, Biberoglu K, Akalın S, Süleymanlar G.** Temel İç Hastalıkları. ANKARA-TÜRKİYE. **2003**; p. 769-77.
25. **Swartz R, Dombrowski J, Burnatowska-Hledin M, Mayor G.** Microcytic anemia in dialysis patients: reversible marker of aluminum toxicity. *American journal of kidney diseases : the official journal of the National Kidney Foundation.* **1987**;9(3):217-23.
26. **Altmann P, Plowman D, Marsh F, Cunningham J.** Aluminium chelation therapy in dialysis patients: evidence for inhibition of haemoglobin synthesis by low levels of aluminium. *Lancet (London, England).* **1988**;1(8593):1012-5.
27. **Bhadada SK, Bhansali A, Ahluwalia J, Chanukya GV, Behera A, Dutta P.** Anaemia and marrow fibrosis in patients with primary hyperparathyroidism before and after curative parathyroidectomy. *Clinical endocrinology.* **2009**;70(4):527-32.
28. **Gaweda AE, Goldsmith LJ, Brier ME, Aronoff GR.** Iron, inflammation, dialysis adequacy, nutritional status, and hyperparathyroidism modify erythropoietic response. *Clinical journal of the American Society of Nephrology : CJASN.* **2010**;5(4):576-81.
29. **Lang F, Qadri SM.** Mechanisms and significance of eryptosis, the suicidal death of erythrocytes. *Blood purification.* **2012**;33(1-3):125-30.
30. **Foller M, Braun M, Qadri SM, Lang E, Mahmud H, Lang F.** Temperature sensitivity of suicidal erythrocyte death. *European journal of clinical investigation.* **2010**;40(6):534-40.
31. **Lang PA, Kempe DS, Myssina S, Tanneur V, Birka C, Laufer S, et al.** PGE(2) in the regulation of programmed erythrocyte death. *Cell death and differentiation.* **2005**;12(5):415-28.
32. **Myssina S, Huber SM, Birka C, Lang PA, Lang KS, Friedrich B, et al.** Inhibition of erythrocyte cation channels by erythropoietin. *Journal of the American Society of Nephrology : JASN.* **2003**;14(11):2750-7.
33. **Qadri SM, Bissinger R, Solh Z, Oldenborg PA.** Eryptosis in health and disease: A paradigm shift towards understanding the (patho)physiological implications of programmed cell death of erythrocytes. *Blood reviews.* **2017**;31(6):349-61.

34. **Anderson DR, Davis JL, Carraway KL.** Calcium-promoted changes of the human erythrocyte membrane. Involvement of spectrin, transglutaminase, and a membrane-bound protease. *The Journal of biological chemistry*. **1977**;252(19):6617-23.
35. **Allan D, Billah MM, Finean JB, Michell RH.** Release of diacylglycerol-enriched vesicles from erythrocytes with increased intracellular (Ca²⁺). *Nature*. **1976**;261(5555):58-60.
36. **Cohen CM, Gascard P.** Regulation and post-translational modification of erythrocyte membrane and membrane-skeletal proteins. *Seminars in hematology*. **1992**;29(4):244-92.
37. **Lang E, Bissinger R, Gulbins E, Lang F.** Ceramide in the regulation of eryptosis, the suicidal erythrocyte death. *Apoptosis : an international journal on programmed cell death*. **2015**;20(5):758-67.
38. **Dinkla S, Wessels K, Verdurmen WP, Tomelleri C, Cluitmans JC, Fransen J, et al.** Functional consequences of sphingomyelinase-induced changes in erythrocyte membrane structure. *Cell death & disease*. **2012**;3:e410.
39. **Lang KS, Myssina S, Brand V, Sandu C, Lang PA, Berchtold S, et al.** Involvement of ceramide in hyperosmotic shock-induced death of erythrocytes. *Cell death and differentiation*. **2004**;11(2):231-43.
40. **Foller M, Mahmud H, Gu S, Wang K, Floride E, Kucherenko Y, et al.** Participation of leukotriene C(4) in the regulation of suicidal erythrocyte death. *Journal of physiology and pharmacology : an official journal of the Polish Physiological Society*. **2009**;60(3):135-43.
41. **Pandey KB, Rizvi SI.** Markers of oxidative stress in erythrocytes and plasma during aging in humans. *Oxidative medicine and cellular longevity*. **2010**;3(1):2-12.
42. **Duranton C, Huber SM, Lang F.** Oxidation induces a Cl(-)-dependent cation conductance in human red blood cells. *The Journal of physiology*. **2002**;539(Pt 3):847-55.
43. **Ghashghaieinia M, Giustarini D, Koralkova P, Koberle M, Alzoubi K, Bissinger R, et al.** Pharmacological targeting of glucose-6-phosphate dehydrogenase in human erythrocytes by Bay 11-7082, parthenolide and dimethyl fumarate. *Scientific reports*. **2016**;6:28754.
44. **Ghashghaieinia M, Cluitmans JC, Akel A, Dreischer P, Toulany M, Koberle M, et al.** The impact of erythrocyte age on eryptosis. *British journal of haematology*. **2012**;157(5):606-14.
45. **Lang E, Pozdeev VI, Xu HC, Shinde PV, Behnke K, Hamdam JM, et al.** Storage of Erythrocytes Induces Suicidal Erythrocyte Death. *Cellular physiology and biochemistry : international journal of experimental cellular physiology, biochemistry, and pharmacology*. **2016**;39(2):668-76.
46. **Foller M, Sopjani M, Koka S, Gu S, Mahmud H, Wang K, et al.** Regulation of erythrocyte survival by AMP-activated protein kinase. *FASEB journal : official publication of the Federation of American Societies for Experimental Biology*. **2009**;23(4):1072-80.
47. **Zelenak C, Eberhard M, Jilani K, Qadri SM, Macek B, Lang F.** Protein kinase CK1 α regulates erythrocyte survival. *Cellular physiology and biochemistry : international journal of experimental cellular physiology, biochemistry, and pharmacology*. **2012**;29(1-2):171-80.
48. **Föller M, Feil S, Ghoreschi K, Koka S, Gerling A, Thunemann M, et al.** Anemia and splenomegaly in cGKI-deficient mice. *Proceedings of the National Academy of Sciences of the United States of America*. **2008**;105(18):6771-6.
49. **Nicolay JP, Liebig G, Niemoeller OM, Koka S, Ghashghaieinia M, Wieder T, et al.** Inhibition of suicidal erythrocyte death by nitric oxide. *Pflügers Archiv : European journal of physiology*. **2008**;456(2):293-305.

50. **Foller M, Mahmud H, Gu S, Kucherenko Y, Gehring EM, Shumilina E, et al.** Modulation of suicidal erythrocyte cation channels by an AMPA antagonist. *Journal of cellular and molecular medicine*. **2009**;13(9b):3680-6.
51. **Foller M, Mahmud H, Qadri SM, Gu S, Braun M, Bobbala D, et al.** Endothelin B receptor stimulation inhibits suicidal erythrocyte death. *FASEB journal : official publication of the Federation of American Societies for Experimental Biology*. **2010**;24(9):3351-9.
52. **Lang E, Lang F.** Triggers, inhibitors, mechanisms, and significance of eryptosis: the suicidal erythrocyte death. *BioMed research international*. **2015**;2015:513518.
53. **Lang E, Qadri SM, Lang F.** Killing me softly - suicidal erythrocyte death. *The international journal of biochemistry & cell biology*. **2012**;44(8):1236-43.
54. **Foller M, Bobbala D, Koka S, Huber SM, Gulbins E, Lang F.** Suicide for survival--death of infected erythrocytes as a host mechanism to survive malaria. *Cellular physiology and biochemistry : international journal of experimental cellular physiology, biochemistry, and pharmacology*. **2009**;24(3-4):133-40.
55. **Hortle E, Nijagal B, Bauer DC, Jensen LM, Ahn SB, Cockburn IA, et al.** Adenosine monophosphate deaminase 3 activation shortens erythrocyte half-life and provides malaria resistance in mice. *Blood*. **2016**;128(9):1290-301.
56. **Fujita H, Sakuma R, Tomiyama J, Hamaki T, Ohwada A, Kurosawa S, et al.** Increased phosphatidylserine exposure on the erythrocyte membrane in patients with polycythaemia vera. *British journal of haematology*. **2011**;152(2):238-40.
57. **Walker B, Towhid ST, Schmid E, Hoffmann SM, Abed M, Munzer P, et al.** Dynamic adhesion of eryptotic erythrocytes to immobilized platelets via platelet phosphatidylserine receptors. *American journal of physiology Cell physiology*. **2014**;306(3):C291-7.
58. **Borst O, Abed M, Alesutan I, Towhid ST, Qadri SM, Foller M, et al.** Dynamic adhesion of eryptotic erythrocytes to endothelial cells via CXCL16/SR-PSOX. *American journal of physiology Cell physiology*. **2012**;302(4):C644-51.
59. **Ashraf MZ, Gupta N.** Scavenger receptors: Implications in atherothrombotic disorders. *The international journal of biochemistry & cell biology*. **2011**;43(5):697-700.
60. **Wu X, Yao Z, Zhao L, Zhang Y, Cao M, Li T, et al.** Phosphatidylserine on blood cells and endothelial cells contributes to the hypercoagulable state in cirrhosis. *Liver international : official journal of the International Association for the Study of the Liver*. **2016**;36(12):1800-10.
61. **Yang K, Du C, Wang X, Li F, Xu Y, Wang S, et al.** Indoxyl sulfate induces platelet hyperactivity and contributes to chronic kidney disease-associated thrombosis in mice. *Blood*. **2017**;129(19):2667-79.
62. **Lang E, Gatidis S, Freise NF, Bock H, Kubitz R, Lauermann C, et al.** Conjugated bilirubin triggers anemia by inducing erythrocyte death. *Hepatology (Baltimore, Md)*. **2015**;61(1):275-84.
63. **Lang E, Pozdeev VI, Gatidis S, Qadri SM, Haussinger D, Kubitz R, et al.** Bile Acid-Induced Suicidal Erythrocyte Death. *Cellular physiology and biochemistry : international journal of experimental cellular physiology, biochemistry, and pharmacology*. **2016**;38(4):1500-9.
64. **Kempe DS, Akel A, Lang PA, Hermle T, Biswas R, Muresanu J, et al.** Suicidal erythrocyte death in sepsis. *Journal of molecular medicine (Berlin, Germany)*. **2007**;85(3):273-81.
65. **Foller M, Biswas R, Mahmud H, Akel A, Shumilina E, Wieder T, et al.** Effect of peptidoglycans on erythrocyte survival. *International journal of medical microbiology: IJMM*. **2009**;299(1):75-85.
66. **Qadri SM, Donkor DA, Bhakta V, Eltringham-Smith LJ, Dwivedi DJ, Moore JC, et al.** Phosphatidylserine externalization and procoagulant activation of erythrocytes induced by

- Pseudomonas aeruginosa* virulence factor pyocyanin. *Journal of cellular and molecular medicine*. **2016**;20(4):710-20.
67. **Foller M, Shumilina E, Lam R, Mohamed W, Kasinathan R, Huber S, et al.** Induction of suicidal erythrocyte death by listeriolysin from *Listeria monocytogenes*. *Cellular physiology and biochemistry: international journal of experimental cellular physiology, biochemistry, and pharmacology*. **2007**;20(6):1051-60.
 68. **Wang K, Mahmud H, Foller M, Biswas R, Lang KS, Bohn E, et al.** Lipopeptides in the triggering of erythrocyte cell membrane scrambling. *Cellular physiology and biochemistry : international journal of experimental cellular physiology, biochemistry, and pharmacology*. **2008**;22(5-6):381-6.
 69. **Velasquez FC, Mate S, Bakas L, Herlax V.** Induction of eryptosis by low concentrations of *E. coli* alpha-hemolysin. *Biochimica et biophysica acta*. **2015**;1848(11 Pt A):2779-88.
 70. **Holthoff JH, Wang Z, Seely KA, Gokden N, Mayeux PR.** Resveratrol improves renal microcirculation, protects the tubular epithelium, and prolongs survival in a mouse model of sepsis-induced acute kidney injury. *Kidney international*. **2012**;81(4):370-8.
 71. **Gaspar BL, Sharma P, Das R.** Anemia in malignancies: pathogenetic and diagnostic considerations. *Hematology (Amsterdam, Netherlands)*. **2015**;20(1):18-25.
 72. **Bissinger R, Schumacher C, Qadri SM, Honisch S, Malik A, Gotz F, et al.** Enhanced eryptosis contributes to anemia in lung cancer patients. *Oncotarget*. **2016**;7(12):14002-14.
 73. **Attanasio P, Bissinger R, Haverkamp W, Pieske B, Wutzler A, Lang F.** Enhanced suicidal erythrocyte death in acute cardiac failure. *European journal of clinical investigation*. **2015**;45(12):1316-24.
 74. **Maellaro E, Leoncini S, Moretti D, Del Bello B, Tanganelli I, De Felice C, et al.** Erythrocyte caspase-3 activation and oxidative imbalance in erythrocytes and in plasma of type 2 diabetic patients. *Acta diabetologica*. **2013**;50(4):489-95.
 75. **Nagababu E, Gulyani S, Earley CJ, Cutler RG, Mattson MP, Rifkind JM.** Iron-deficiency anaemia enhances red blood cell oxidative stress. *Free radical research*. **2008**;42(9):824-9.
 76. **Lang E, Jilani K, Bissinger R, Rexhepaj R, Zelenak C, Lupescu A, et al.** Vitamin D-Rich Diet in Mice Modulates Erythrocyte Survival. *Kidney & blood pressure research*. **2015**;40(4):403-12.
 77. **Shan F, Yang R, Ji T, Jiao F.** Vitamin C Inhibits Aggravated Eryptosis by Hydrogen Peroxide in Glucose-6-Phosphated Dehydrogenase Deficiency. *Cellular physiology and biochemistry : international journal of experimental cellular physiology, biochemistry, and pharmacology*. **2016**;39(4):1453-62.
 78. **Fraenkel PG.** Anemia of Inflammation: A Review. *The Medical clinics of North America*. **2017**;101(2):285-96.
 79. **Bester J, Pretorius E.** Effects of IL-1beta, IL-6 and IL-8 on erythrocytes, platelets and clot viscoelasticity. *Scientific reports*. **2016**;6:32188.
 80. **Bissinger R, Kempe-Teufel DS, Honisch S, Qadri SM, Randrianarisoa E, Haring HU, et al.** Stimulated Suicidal Erythrocyte Death in Arteritis. *Cellular physiology and biochemistry : international journal of experimental cellular physiology, biochemistry, and pharmacology*. **2016**;39(3):1068-77.
 81. **Giannouli S, Voulgarelis M, Ziakas PD, Tzioufas AG.** Anaemia in systemic lupus erythematosus: from pathophysiology to clinical assessment. *Annals of the rheumatic diseases*. **2006**;65(2):144-8.
 82. **Jiang P, Bian M, Ma W, Liu C, Yang P, Zhu B, et al.** Eryptosis as an Underlying Mechanism in Systemic Lupus Erythematosus-Related Anemia. *Cellular physiology and biochemistry :*

international journal of experimental cellular physiology, biochemistry, and pharmacology. **2016**;40(6):1391-400.

83. **Fakhouri F, Zuber J, Fremeaux-Bacchi V, Loirat C.** Haemolytic uraemic syndrome. *Lancet (London, England)*. **2017**;390(10095):681-96.
84. **Lang PA, Beringer O, Nicolay JP, Amon O, Kempe DS, Hermle T, et al.** Suicidal death of erythrocytes in recurrent hemolytic uremic syndrome. *Journal of molecular medicine (Berlin, Germany)*. **2006**;84(5):378-88.
85. **Lupescu A, Bissinger R, Goebel T, Salker MS, Alzoubi K, Liu G, et al.** Enhanced suicidal erythrocyte death contributing to anemia in the elderly. *Cellular physiology and biochemistry : international journal of experimental cellular physiology, biochemistry, and pharmacology*. **2015**;36(2):773-83.
86. **Kempe DS, Ackermann TF, Fischer SS, Koka S, Boini KM, Mahmud H, et al.** Accelerated suicidal erythrocyte death in Klotho-deficient mice. *Pflugers Archiv : European journal of physiology*. **2009**;458(3):503-12.
87. **Bissinger R, Artunc F, Qadri SM, Lang F.** Reduced Erythrocyte Survival in Uremic Patients Under Hemodialysis or Peritoneal Dialysis. *Kidney & blood pressure research*. **2016**;41(6):966-77.
88. **Garcia SC, Schott K, Charao M, Moro A, Bulcao R, Grotto D, et al.** Quantification of reduced glutathione by HPLC-UV in erythrocytes of hemodialysis patients. *Biomedical chromatography : BMC*. **2008**;22(5):460-8.
89. **Abed M, Artunc F, Alzoubi K, Honisch S, Baumann D, Foller M, et al.** Suicidal erythrocyte death in end-stage renal disease. *Journal of molecular medicine (Berlin, Germany)*. **2014**;92(8):871-9.
90. **Bonan NB, Steiner TM, Kuntsevich V, Virzi GM, Azevedo M, Nakao LS, et al.** Uremic Toxicity-Induced Eryptosis and Monocyte Modulation: The Erythrophagocytosis as a Novel Pathway to Renal Anemia. *Blood purification*. **2016**;41(4):317-23.
91. **Foller M, Sopjani M, Mahmud H, Lang F.** Vanadate-induced suicidal erythrocyte death. *Kidney & blood pressure research*. **2008**;31(2):87-93.
92. **Lang F, Bissinger R, Abed M, Artunc F.** Eryptosis - the Neglected Cause of Anemia in End Stage Renal Disease. *Kidney & blood pressure research*. **2017**;42(4):749-60.
93. **Yaribeygi H, Farrokhi FR, Rezaee R, Sahebkar A.** Oxidative stress induces renal failure: A review of possible molecular pathways. *Journal of cellular biochemistry*. **2018**;119(4):2990-8.
94. **Aziz MA, Majeed GH, Diab KS, Al-Tamimi RJ.** The association of oxidant-antioxidant status in patients with chronic renal failure. *Renal Failure*. **2016**;38(1):20-6.
95. **Ahmed MS, Abed M, Voelkl J, Lang F.** Triggering of suicidal erythrocyte death by uremic toxin indoxyl sulfate. *BMC nephrology*. **2013**;14:244.
96. **Kuczera P, Adamczak M, Machnik G, Okopien B, Wiecek A.** Treatment Based on Cinacalcet Reduces Oxidative Stress in Hemodialysis Patients with Secondary Hyperparathyroidism. *Nephron*. **2018**;139(4):286-92.

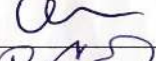
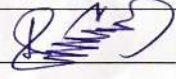
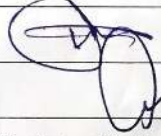
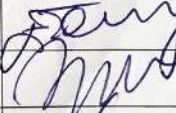
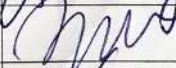
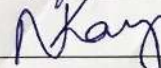
EKLER

Ek 1: Etik Kurul Kararı

T.C. ÇUKUROVA ÜNİVERSİTESİ TIP FAKÜLTESİ GİRİŞİMSSEL OLMAYAN KLİNİK ARAŞTIRMALAR ETİK KURULU

Toplantı Sayısı	Tarih
91	4 Eylül 2019

KARAR NO 3- Kurulumuzun 28 Aralık 2017 tarihli ve 72 sayılı toplantısında alınan 22 numaralı karar ile onaylanan, İç Hastalıkları Anabilim Dalı'nda, Prof. Dr. Saime Paydaş yönetiminde, Uzm. Dr. Bülent Kaya'nın, Prof. Dr. Akgün Yaman'ın, Doç. Dr. Salih Çetiner'in, Uzm. Dr. Barış Boral'ın, Tıbbi Biyolog Fatma Baran'ın katkılarıyla, Araş. Gör. Dr. Mehmet Gökhan Gök tarafından yürütülen, "Kronik Böbrek Hastalarında Eripiatozis Değerlendirilmesi" başlıklı tıpta uzmanlık tez projesinin başlığının "Kronik Böbrek Hastalarında Eripiatozis Değerlendirilmesi" olarak değiştirilmesi hakkındaki bildirim araştırma etiği yönünden değerlendirildi. Toplantıya katılan üyelerin oybirliğiyle uygun olduğuna karar verildi.

BAŞKAN	Prof Dr Selim Kadioğlu Tıp Tarihi ve Etik Anabilim Dalı	
ÜYELER	Prof Dr Davut Alptekin Tıbbi Biyoloji Anabilim Dalı	
	Prof Dr Dinçer Yıldızdaş Çocuk Sağlığı ve Hastalıkları Anabilim Dalı	Toplantıya Katılmadı
	Prof Dr Gülşah Seydaoğlu Biyostatistik Anabilim Dalı	
	Prof Dr Gürhan Sakman Genel Cerrahi Anabilim Dalı	
	Prof Dr Murat Gündüz Anesteziyoloji ve Reanimasyon Anabilim Dalı	Toplantıya Katılmadı
	Doç Dr Ezgi Özyılmaz Saraç Göğüs Hastalıkları Anabilim Dalı	
	Av. Zehra Bulut Hukukçu Üye	
	Dr Neşe Kayrın Kurum Dışı Üye	

Çukurova Üniversitesi Tıp Fakültesi Dekanlık Binası, Balcalı 01330 Adana
Telefon: 0322 338 60 60 dahili 3465, Faks: 0322 338 67 22

Ek 2: Aydınlatılmış Onam Formu

Hasta Grubu

“Kronik böbrek hastaları”

Çalışmanın Adı

“Kronik böbrek hastalığında eriptozun değerlendirilmesi”

Kronik böbrek hastalığında anemi bir klinik problemdir . Doğru yönetim ve uygun tedavi hastalığın takibinde önemlidir. Biz de araştırmamız sonucunda hastalara daha faydalı olmayı amaçladık ancak belirtilmelidir ki araştırmaya katılıp katılmamak gönüllük esasına dayalıdır. Bu bilimsel çalışmaya katılma kararını tamamen hür iradeniz ile vermelisiniz. Bu kararı verirken hiç kimse tarafından size telkin ve baskıda bulunulamaz. Kararınızdan önce söz konusu bilimsel araştırma ve bu araştırmaya katılmayı kabul etmeniz durumunda yapılacak işlemler hakkında sizi bilgilendirmek istiyoruz. Bu bilgileri okuyup anladıktan sonra bu bilimsel araştırmaya katılmak isterseniz formu imzalamanızı rica ederiz.

Bilimsel Araştırma Hakkında Bilgiler

Bu araştırma Prof.Dr. Saime PAYDAŞ ve Dr.Mehmet Gökhan GÖK ve yönetiminde gerçekleştirilecektedir. Rutin poliklinik kontrollerinde; biyokimsyasal tetkikler için alınan kan örneğinden yaklaşık 2 cc kadarı çalışılacaktır. Bu çalışma sonucunda kronik böbrek hastalarına daha faydalı olmak amaçlanmıştır.

Çalışma Kapsamında Bilinmesi Gereken Durumlar ve Araştırmacılar ile Gönüllülerin Uyması Gereken Kurallar

Araştırmaya Katılmanız Durumunda:

- 1) Bu çalışmaya katılmanız durumunda,tedavinizde değişiklik olmayacak.
- 2) Sizden kesinlikle bir ücret talep edilmeyeceği gibi çalışmaya katıldığınız için herhangi bir ödeme de yapılmayacaktır
- 3) Hekim ile aranızda kalması gereken size ait bilgilerin gizliliğine büyük özen ve saygı gösterilecektir
- 4) Araştırma sonuçlarının eğitim ve bilimsel amaçlarla kullanımı sırasında kişisel bilgileriniz çok büyük bir hassasiyet ile korunacaktır.
- 5) Gönüllü olarak katıldığınız bu çalışmanın herhangi bir aşamasında istediğiniz zaman araştırmadan ayrılabilme şansınız olacaktır.
- 6) Çalışmaya katılmayı kabul etmemeniz durumunda tedavinizde ve klinik takibinizde herhangi bir değişiklik olmayacaktır.

Sonuçlar öncelikle bilimsel amaçla kullanılacak, kişisel bilgileriniz gizli tutulacak, sorun saptanması halinde durum size bildirilecek ve alınması gereken önlemler konusunda ayrıntılı bilgilendirme yapılacaktır. Parasal bir bedel ödemenizi gerektirmeyen ve size de

bir ödeme yapılması söz konusu olmayan bu çalışmaya katılmama ve katıldıktan sonra çekilme hakkınız bulunmaktadır. Ek bilgi talebiniz olursa sözlü olarak karşılanacaktır.

Araştırmamıza katılmayı kabul ediyorsanız, lütfen aşağıdaki bölüme adınızı-soyadınızı yazıp tarih ve imza atınız. Teşekkür ederiz.

Dr. Mehmet Gökhan GÖK

SÖZ KONUSU ARAŞTIRMAYA, YUKARIDA BELİRTİLEN KOŞULLAR
ÇERÇEVESİNDE HİÇBİR BASKI VE ZORLAMA OLMAKSIZIN KENDİ
RIZAMLA KATILMAYI KABUL EDİYORUM.

TARİH
AD-SOYADI

Katılımcı

Adı, soyadı:

Adres:

Tel.

İmza

Katılımcı ile görüşen hekim

Adı soyadı, unvanı:

Adres:

Tel.

İmza

Ek 3: Veri Toplama Örneği

Adı soyadı:		Protokol No:		Yaş:	
		TC:			
DM süresi:		Sigara:		Boy:	
HT süresi:		Alkol:		Kilo:	
				VKİ:	
Tanı yılı:		Komorbidite:		Kullandığı ilaçlar:	
WBC:				EPO kullanımı:	
Trombosit/lenfosit oranı:		TIBC:		SOD aktivitesi:	
		DEMİR:			
Nötrofil/lenfosit oranı:		Ferritin:		Hücre iç kalsiyum:	
Trombosit/albumin		Sedimentasyon:		Anneksin V bağlanması:	
RBC		CRP:		Forward Scatter:	
HBG:		BUN/ Cr:		B12:	
HCT:		GFH:		Folat:	
MCV:		Na/ K:			
RDW:		Ca/İ.ca:		TSH:	
MCHC		Fosfor:		D-vitamini:	
PCT		Mg:		Parathormon:	
MPV:		T. protein/ Albumin:			
PLT:		Ürik asit:			
Mutlak Retikülosit sayısı:		AST/ALT:			
Retikülosit yüzdesi:		LDH / ALP:			

ÖZGEÇMİŞ

Adı Soyadı : Mehmet Gökhan GÖK

Doğum Tarihi ve Yeri : 15.02.1990 Mersin

Medeni Durumu : Evli

Adres : Güzelyalı mah. 81170 sok. ANKA-1 apt. Kat: 10/19
Çukurova-Adana

Telefon : 05546899243

E-Mail : dr.mgokhangok@gmail.com

Mezun Olduğu Tıp Fakültesi : Çukurova Üniversitesi Tıp Fakültesi

Görev Yeri : Kilis Devlet Hastanesi 2014

Yabancı Dili : İngilizce