



**T.C.
HACETTEPE ÜNİVERSİTESİ
TIP FAKÜLTESİ**

İÇ HASTALIKLARI ANABİLİM DALI

**HEMODİYALİZ SÜRECİNDE MİKROPLASTİK VARLIĞININ
VE MARUZİYET DÜZEYİNİN DEĞERLENDİRİLMESİ**

Dr. İbrahim GÜMÜŞKEMER

**UZMANLIK TEZİ
Olarak Hazırlanmıştır**

ANKARA

2026



**T.C.
HACETTEPE ÜNİVERSİTESİ
TIP FAKÜLTESİ**

İÇ HASTALIKLARI ANABİLİM DALI

**HEMODİYALİZ SÜRECİNDE MİKROPLASTİK VARLIĞININ
VE MARUZİYET DÜZEYİNİN DEĞERLENDİRİLMESİ**

Dr. İbrahim GÜMÜŞKEMER

UZMANLIK TEZİ

Olarak Hazırlanmıştır

TEZ DANIŞMANI

Prof. Dr. Mustafa ARICI

ANKARA

2026

TEŞEKKÜR

Bu tez çalışmasının her aşamasında değerli bilgi ve deneyimlerini benimle paylaşan, akademik gelişimime katkıda bulunan ve bilimsel bakış açımı şekillendiren saygıdeğer hocam Prof. Dr. Mustafa ARICI'ya sonsuz şükranlarımı sunarım. Kendisinin sabırlı rehberliği ve yapıcı eleştirileri bu çalışmanın tamamlanmasında en büyük desteklerden biri olmuştur.

Tezimin planlanması ve yürütülmesi sürecinde değerli katkılarını esirgemeyen, bilgi ve tecrübelerinden faydalandığım Dr. Öğr. Üyesi Fatih İNCİ ve ekibine en içten teşekkürlerimi sunarım. Kendilerinin biyoteknoloji alanındaki derin bilgileri ve önerileri bu çalışmaya çok değer katmıştır.

Tıp eğitimim ve uzmanlık sürecim boyunca akademik ve mesleki gelişimime katkı sağlayan tüm hocalarıma, çalışma arkadaşlarıma ve hastalarımın teşekkürü bir borç bilirim.

Bu zorlu süreçte de yanımda olan, bugünlere gelmemde emeği geçen, eğitimime ve hayal gücüme verdikleri destekle her zaman arkamda duran babam Mehmet GÜMÜŞKEMER ve annem Elife GÜMÜŞKEMER ile aileme en derin minnettarlığımı sunarım. Onların varlığı, bu çalışmanın tamamlanmasında en büyük motivasyon kaynağım olmuştur.

ÖZET

Gümüşkemer İ.: Hemodiyaliz Sürecinde Mikroplastik Varlığının ve Maruziyet Düzeyinin Değerlendirilmesi; Hacettepe Üniversitesi Tıp Fakültesi (HÜTF) İç Hastalıkları Anabilim Dalı Uzmanlık Tezi; Ankara, 2026.

Amaç: Hemodiyaliz su arıtma zincirinin ardışık dört örnekleme noktasında ve aynı hastaların diyaliz öncesi ile sonrası kan örneklerinde mikroplastik varlığını beş tamamlayıcı analitik yöntemle eş zamanlı olarak araştırmak.

Gereç ve Yöntem: Hacettepe Üniversitesi Tıp Fakültesi Hastanesi–Bilkent Üniversitesi Ulusal Nanoteknoloji Araştırma Merkezi (UNAM) iş birliğinde yürütülen kesitsel gözlemsel pilot çalışmaya 6 hemodiyaliz hastası dahil edildi. Hemodiyaliz su örnekleri üç bağımsız seansta dört noktadan (şebeke kaynak, arıtma sonrası, diyaliz giriş ve çıkış suyu), kan örnekleri her hastadan diyaliz öncesi ve sonrası alındı. Analitik değerlendirmede dinamik ışık saçılımı (DLS), taramalı elektron mikroskobu (SEM), Nile Red floresan mikroskopi, Raman spektroskopisi ve Fourier dönüşümlü kızılötesi spektroskopisi (FT-IR) uygulandı; istatistiksel değerlendirmede Friedman ve Wilcoxon testleri kullanıldı.

Bulgular: Hemodiyaliz su arıtma zinciri DLS analizinde tutarlı bir yönsel partiküler örüntü saptandı: arıtma aşamasında belirgin azalma, diyaliz çıkışında en yüksek değer. Bu örüntü üç seansta istisnasız tekrarladı [Friedman $\chi^2(3) = 8,200$; $p = 0,042$; Kendall's $W = 0,911$]; diyaliz girişinden çıkışına geçişte ortalama hidrodinamik boyut iki ayrı örnekleme seansında ~%208 ve ~%61 arttı. SEM ile altı hastanın tamamında baskın lifsi morfoloji ile fragmente ve granüler partikülleri saptandı; Nile Red floresan mikroskopi ile tüm hastalarda diyaliz öncesi ve sonrası hidrofobik partiküler yapılar belirlendi. Raman ve FT-IR, su ve kan örneklerinin tamamında $\sim 1.100 \text{ cm}^{-1}$ bölgesinde bağımsız konverjans gösterdi; ek FT-IR bantları (~ 2.848 , ~ 2.915 , $\sim 2.960 \text{ cm}^{-1}$) polietilen (PE) karakteristik spektral imzasıyla örtüştü. FT-IR ile altı hastanın tamamında, diyaliz öncesi ve sonrası PE ile polietilen tereftalat (PET) uyumlu tutarlı diferansiyel spektral örüntü saptandı. Kan DLS analizinde diyaliz öncesi medyan $1.292,76 \text{ d.nm}$ [çeyrekler arası aralık: $1.123,40\text{--}1.487,13$] ve diyaliz

sonrası medyan 1.078,87 d.nm [CAA: 910,23–1.304,00] olarak hesaplandı. İntensite bazlı boyut dağılım eğrileri diyaliz öncesinde gözlemlenen küçük boyutlu partiküler popülasyonun diyaliz sonrasında büyük ölçüde yerini daha büyük boyutlu bileşenlere bıraktığını ortaya koydu; bu örüntü membran kaynaklı partiküler katkı ve/veya agregasyon mekanizmalarıyla uyumlu bulundu. Wilcoxon testi ile istatistiksel anlamlılık saptanmadı ($W = 5,0$; $p = 0,313$), ancak orta düzeyde etki büyüklüğü belirlendi ($r = 0,471$; Cohen's $d_z = 0,526$); post-hoc güç analizi %80 güç için $n \approx 33$ hastaya gereksinim olduğunu gösterdi.

Sonuç: Hemodiyaliz su arıtma zinciri ile aynı hastaların kan örneklerini beş yöntemle eş zamanlı inceleyen bu ilk bütünlük pilot çalışma; ters osmoz arıtmasına rağmen diyalizat çıkışında partiküler boyut artışını ve hemodiyaliz hasta kanında diyaliz öncesi-sonrası dönemde tutarlı PE/PET uyumlu partiküler yükü belgelemiştir. Bulgular; hemodiyaliz biyogüvenliği standartlarının plastik kaynaklı kirleticileri kapsayacak biçimde güncellenmesi, polimer malzeme seçiminde güvenli alternatiflerin değerlendirilmesi ve bu hasta grubuna özgü klinik sonlanım odaklı çalışmaların planlanması için sistematik zemin sunmaktadır.

Anahtar Kelimeler: Mikroplastik, nanoplastik, hemodiyaliz, kronik böbrek hastalığı, hemodiyaliz su arıtma sistemi, dinamik ışık saçılımı, Raman spektroskopisi, FT-IR, polietilen, biyogüvenlik

ABSTRACT

Gümüşkemer İ.: Assessment of Microplastic Presence and Exposure Level During Hemodialysis; Hacettepe University Faculty of Medicine (HÜTF), Department of Internal Medicine Residency Thesis; Ankara, 2026.

Objective: This study aims to simultaneously characterize the presence of microplastics across four sequential sampling points in a hemodialysis water purification chain, as well as in pre- and post-dialysis blood samples from the same patients, using five complementary analytical methods.

Materials and Methods: This cross-sectional observational pilot study, conducted at Hacettepe University Faculty of Medicine Hospital in collaboration with Bilkent University UNAM, enrolled 6 hemodialysis patients. Water samples were collected at four points (municipal supply, post-purification, dialysis inlet, and dialysis outlet water) across three independent sessions; blood samples were obtained pre- and post-dialysis from each patient. Analytical evaluation comprised dynamic light scattering (DLS), scanning electron microscopy (SEM), Nile Red fluorescence microscopy, Raman spectroscopy, and Fourier-transform infrared spectroscopy (FT-IR); the Friedman and Wilcoxon signed-rank tests were used for statistical assessment.

Results: Dynamic light scattering analysis of the hemodialysis water purification chain revealed a consistent directional particulate pattern: a marked decrease following the purification stage and the highest values at the dialysis outlet. This pattern was reproduced without exception across all three sessions [Friedman $\chi^2(3) = 8.200$; $p = 0.042$; Kendall's $W = 0.911$]; the mean hydrodynamic diameter increased ~208% and ~61% across two separate sampling sessions. SEM documented dominant fibrous morphology with accompanying fragmented and granular particles in all six patients; Nile Red fluorescence microscopy identified hydrophobic particulate structures in pre- and post-dialysis samples across all patients. Raman spectroscopy and FT-IR demonstrated independent convergence at $\sim 1,100 \text{ cm}^{-1}$ in all water and blood samples; additional FT-IR bands ($\sim 2,848$, $\sim 2,915$, $\sim 2,960 \text{ cm}^{-1}$) matched the characteristic polyethylene (PE) infrared signature. FT-IR revealed

consistent PE- and polyethylene terephthalate (PET)-compatible differential spectral patterns in pre- and post-dialysis isolates from all six patients. Blood DLS analysis yielded a pre-dialysis median of 1,292.76 d.nm [interquartile range: 1,123.40–1,487.13] and a post-dialysis median of 1,078.87 d.nm [IQR: 910.23–1,304.00]. Intensity-based size distribution curves demonstrated that the small-particle population observed pre-dialysis was largely replaced by larger-sized components post-dialysis, a pattern consistent with membrane-derived particulate contribution and/or aggregation mechanisms. The Wilcoxon test did not reach statistical significance ($W = 5.0$; $p = 0.313$); however, a moderate effect size was observed ($r = 0.471$; Cohen's $d_z = 0.526$), and post-hoc power analysis indicated that approximately 33 patients would be required for 80% statistical power.

Conclusion: This first integrated pilot study to simultaneously examine the hemodialysis water purification chain and blood samples from the same patients using five analytical methods documented a particulate size increase at the dialysis outlet despite reverse osmosis purification, and a consistent PE/PET-compatible particulate burden in hemodialysis patient blood both before and after dialysis. These findings provide a systematic framework for updating hemodialysis biosafety standards to encompass plastic-derived contaminants, evaluating safer alternative polymer materials, and designing adequately powered, outcome-focused studies specific to this patient population.

Keywords: Microplastic, nanoplastic, hemodialysis, chronic kidney disease, hemodialysis water purification system, dynamic light scattering, Raman spectroscopy, FT-IR, polyethylene, biosafety.

İÇİNDEKİLER

TEŞEKKÜR	iii
ÖZET	iv
ABSTRACT	vi
İÇİNDEKİLER	viii
KISALTMALAR	xi
TABLolar	xv
ŞEKİLLER	xvi
1. GİRİŞ VE AMAÇ	1
1.1. Kronik Böbrek Hastalığı	1
1.1.1. Tanım ve Sınıflandırma	1
1.1.2. Epidemiyoloji ve Küresel Yük	2
1.1.3. Etiyoloji ve Risk Faktörleri	3
1.1.4. Patogenez	4
1.1.5. KBH Komplikasyonları	6
1.1.6. Tedavi	7
1.1.7. Son Dönem Böbrek Hastalığı ve Böbrek Replasman Tedavisine Geçiş	8
1.2. Hemodiyaliz	9
1.2.1. Tanım ve Tarihsel Arka Plan	9
1.2.2. Epidemiyoloji	11
1.2.3. Su Arıtma Sistemi	12
1.2.4. Diyalizat Bileşimi ve Hazırlanması	13
1.2.5. Vasküler Erişim ve Ekstrakorporeal Devre	14
1.2.6. Diyalizör; Tanım, Membranların Evrimi ve Plastik Bileşenler	15
1.2.7. Solüt Uzaklaştırma Mekanizmaları	18
1.2.8. Hemodiyaliz Yeterliliği	19
1.2.9. Klinik Süreç ve Komplikasyonlar	19
1.3. Plastik Kirliliği ve Mikroplastikler	20
1.3.1. Plastik Üretiminin Tarihsel Seyri ve Küresel Yük	20

1.3.2. Mikroplastiklerin Tanımı ve Sınıflandırılması	21
1.3.3. İnsan Vücuduna Giriş Yolları	21
1.3.4. İnsan Dokularında Mikroplastik: Klinik Kanıtlar	22
1.3.5. Biyolojik Toksisite Mekanizmaları	24
1.3.6. Hemodiyaliz Sisteminde Mikroplastik: Ampirik Kanıtlar	25
1.3.7. Hemodiyaliz Hastaları: Mikroplastiklere Özgün Savunmasızlık	26
1.3.8. Araştırma Boşluğu ve Bu Tezin Özgün Katkısı	27
2. MATERYAL VE METOT	29
2.1. Çalışma Tasarımı ve Etik Onay	29
2.2. Hasta Popülasyonu	29
2.3. Örnek Toplama	30
2.3.1. Hastaların Kan Örnekleri	30
2.3.2. Hemodiyaliz Suyu Örnekleri	31
2.4. Kan Örneklerinden Mikroplastik İzolasyonu	33
2.5. Analitik Yöntemler	34
2.5.1. Dinamik Işık Saçılımı (DLS)	34
2.5.2. Taramalı Elektron Mikroskobu ile Görüntüleme	34
2.5.3. Nile Red Floresan Mikroskopi	35
2.5.4. Raman Spektroskopisi	35
2.5.5. Fourier Dönüşümlü Kızılötesi Spektroskopisi (FT-IR)	35
2.6. İstatistiksel Analiz	36
2.6.1. Normalite Değerlendirmesi	37
2.6.2. Kan Örnekleri Analizi	37
2.6.3. Su Örnekleri Analizi	37
2.6.4. Post-Hoc Güç Analizi	38
2.7. Kontaminasyon Kontrolü	38
3. BULGULAR	40
3.1. Hemodiyaliz Suyu Örneklerinde Mikroplastik Bulguları	40
3.1.1. Taramalı Elektron Mikroskobu (SEM) Bulguları	40
3.1.2. Nile Red Floresan Mikroskopi Bulguları	46

3.1.3. Raman Spektroskopisi Bulguları	51
3.1.4. Fourier Dönüşümlü Kızılötesi Spektroskopisi (FT-IR) Bulguları	54
3.1.5. Dinamik Işık Saçılımı (DLS) Bulguları	55
3.2. Kan Örneklerinde Mikroplastik Bulguları	59
3.2.1. SEM Bulguları	59
3.2.2. Nile Red Floresan Mikroskopi Bulguları	72
3.2.3. Raman Spektroskopisi Bulguları	79
3.2.4. Fourier Dönüşümlü Kızılötesi Spektroskopisi (FT-IR) Bulguları	80
3.2.5. Dinamik Işık Saçılımı (DLS) Bulguları	83
3.3. Bulguların Genel Değerlendirmesi	86
4. TARTIŞMA	89
4.1. Polimer Kimliğinin Spektroskopik Doğrulaması	91
4.2. Partiküler Morfolojinin Toksikolojik Önemi	92
4.3. Kan Örneklerinde Mikroplastik Bulgularının Yorumu	93
4.4. Diyaliz Öncesi ve Sonrası Boyut Değişiminin Değerlendirilmesi	95
4.5. Klinik ve Patofizyolojik Anlam	96
4.6. Mevcut Literatür Bağlamında Çalışmanın Konumu	99
4.7. Çalışmanın Güçlü Yönleri	101
4.8. Çalışmanın Kısıtlılıkları	102
4.9. Gelecek Çalışmalara Yönelik Öneriler	104
5. SONUÇ	106
6. KAYNAKÇA	109

KISALTMALAR

AAMI	: Association for the Advancement of Medical Instrumentation
ACE	: Anjiyotensin Dönüştürücü Enzim (<i>Angiotensin-Converting Enzyme</i>)
AGE	: İleri Glikasyon Son Ürünleri (<i>Advanced Glycation End-products</i>)
AhR	: Aril Hidrokarbon Reseptörü (<i>Aryl Hydrocarbon Receptor</i>)
AKO	: Albümin-Kreatinin Oranı
AMPK	: AMP-Aktive Protein Kinaz (<i>AMP-Activated Protein Kinase</i>)
ANCA	: Anti-Nötrofil Sitoplazmik Antikor (<i>Anti-Neutrophil Cytoplasmic Antibody</i>)
ARB	: Anjiyotensin Reseptör Blokeri (<i>Angiotensin Receptor Blocker</i>)
AV	: Arteriyovenöz (<i>Arteriovenous</i>)
BPA	: Bisfenol A (<i>Bisphenol A</i>)
BPS	: Bisfenol S (<i>Bisphenol S</i>)
BRT	: Böbrek Replasman Tedavisi
CDA	: Selüloz Diasetil (<i>Cellulose Diacetate</i>)
CGA	: Etiyoloji-GFH-Albüminüri sınıflandırma sistemi
CONVINCE	: <i>Comparison of High-Dose Hemodiafiltration Versus Conventional High-Volume Haemodialysis</i> çalışması
CREDIT	: <i>Chronic Renal Disease In Turkey</i> (Türkiye Kronik Böbrek Hastalığı) çalışması
CTA	: Selüloz Triasetat (<i>Cellulose Triacetate</i>)
DIAKIT	: <i>Diabetes and Chronic Kidney Disease in Turkey</i> çalışması
DLS	: Dinamik Işık Saçılımı (<i>Dynamic Light Scattering</i>)
DNA	: Deoksiribonükleik Asit (<i>Deoxyribonucleic Acid</i>)
EMPA-KIDNEY	: <i>Empagliflozin in Patients with Chronic Kidney Disease</i> çalışması
EPO	: Eritropoetin (<i>Erythropoietin</i>)
ESA	: Eritropoezi Uyarıcı Ajan (<i>Erythropoiesis-Stimulating Agent</i>)
EU	: Endotoksin Birimi (<i>Endotoxin Unit</i>)
EVAL	: Polietilen-ko-Vinil Alkol (<i>Ethylene Vinyl Alcohol copolymer</i>)
EVA	: Etilen-Vinil Asetat (<i>Ethylene Vinyl Acetate</i>)

EUTox	: Avrupa Üremik Toksin Çalışma Grubu (<i>European Uremic Toxin Work Group</i>)
FGF-23	: Fibroblast Büyüme Faktörü-23 (<i>Fibroblast Growth Factor-23</i>)
FIDELIO-DKD	: <i>Finerenone in Reducing Kidney Failure and Disease Progression in DKD</i> çalışması
FLOW	: <i>Effects of Once-Weekly Semaglutide on Cardiovascular Outcomes in CKD</i> çalışması
FTIR	: Fourier Dönüşümlü Kızılötesi Spektroskopisi (Fourier Transform Infrared Spectroscopy)
GHY	: Global Hastalık Yüğü (<i>Global Burden of Disease</i>)
eGFH	: Tahmini Glomerüler Filtrasyon Hızı
GFH	: Glomerüler Filtrasyon Hızı
GLP-1	: Glukagon Benzeri Peptit-1 (<i>Glucagon-Like Peptide-1</i>)
GSDMD	: Gasdermin D
HDF	: Hemodiafiltrasyon
HEK-293	: <i>Human Embryonic Kidney</i> 293 hücre serisi
HEMO	: <i>Hemodialysis Study</i> (HEMO Çalışması)
HIF-PHI	: Hipoksi Uyarılabilir Faktör Prolil Hidroksilaz İnhibitörü (<i>HIF Prolyl Hydroxylase Inhibitor</i>)
IF/BF	: <i>Internal Filtrasyon / Backfiltrasyon</i> (<i>Internal Filtration / Backfiltration</i>)
IL	: İnterlökin (<i>Interleukin</i>)
ISO	: Uluslararası Standardizasyon Örgütü (<i>International Organization for Standardization</i>)
KBH	: Kronik Böbrek Hastalığı
KDIGO	: <i>Kidney Disease: Improving Global Outcomes</i>
KDOQI	: <i>Kidney Disease Outcomes Quality Initiative</i>
KUF	: Ultrafiltrasyon Katsayısı (<i>Ultrafiltration Coefficient</i>)
KVH	: Kardiyovasküler Hastalık
LDIR	: Lazer Direkt Kızılötesi Spektroskopisi (<i>Laser Direct Infrared Spectroscopy</i>)
MCO	: Orta Kesim Noktası (<i>Medium Cut-Off</i>) diyalizör
MNP	: Mikro ve Nanoplastik (<i>Micro- and Nanoplastic</i>)

MP	: Mikroplastik (<i>Microplastic</i>)
MRA	: Mineralokortikoid Reseptör Antagonisti (<i>Mineralocorticoid Receptor Antagonist</i>)
μFTIR	: Mikro-Fourier Dönüşümlü Kızılötesi Spektroskopisi (<i>Micro-FTIR</i>)
μRaman	: Mikro-Raman Spektroskopisi (<i>Micro-Raman Spectroscopy</i>)
NADPH	: Nikotinamid Adenin Dinükleotid Fosfat (<i>Nicotinamide Adenine Dinucleotide Phosphate</i>)
NF-κB	: Nükleer Faktör Kappa B (<i>Nuclear Factor Kappa B</i>)
NLRP3	: NOD-benzeri Reseptör Protein 3 İnflamazom (<i>NOD-Like Receptor Protein 3</i>)
NO	: Nitrik Oksit (<i>Nitric Oxide</i>)
NOX	: NADPH Oksidaz (<i>NADPH Oxidase</i>)
NSAID	: Non-Steroid Antiinflamatuvar İlaç (<i>Non-Steroidal Anti-Inflammatory Drug</i>)
OECD	: Ekonomik İşbirliği ve Kalkınma Örgütü (<i>Organisation for Economic Co-operation and Development</i>)
PA	: Poliamid (<i>Polyamide</i>)
PAN	: Poliakrilonitril (<i>Polyacrylonitrile</i>)
PC	: Polikarbonat (<i>Polycarbonate</i>)
PE	: Polietilen (<i>Polyethylene</i>)
PEPA	: Poliester Polimer Alaşımı (<i>Polyester Polymer Alloy</i>)
PES	: Polietersülfon (<i>Polyethersulfone</i>)
PET	: Polietilen Tereftalat (<i>Polyethylene Terephthalate</i>)
PGC-1α	: Peroksizom Proliferatör-Aktive Reseptör Gamma Koaktivatör 1-alfa
PMMA	: Polimetilmetakrilat (<i>Polymethylmethacrylate</i>)
POK	: Kalıcı Organik Kirletici (<i>Persistent Organic Pollutant</i>)
PP	: Polipropilen (<i>Polypropylene</i>)
PS	: Polistiren (<i>Polystyrene</i>)
PSF	: Polisülfon (<i>Polysulfone</i>)
PU	: Poliüretan (<i>Polyurethane</i>)
PVC	: Polivinil Klorür (<i>Polyvinyl Chloride</i>)
PVP	: Polivinilpirolidon (<i>Polyvinylpyrrolidone</i>)

Py-GC/MS	: Piroliz-Gaz Kromatografisi-Kütle Spektrometrisi (<i>Pyrolysis Gas Chromatography-Mass Spectrometry</i>)
RAAS	: Renin-Anjiyotensin-Aldosteron Sistemi (<i>Renin-Angiotensin-Aldosterone System</i>)
RIP	: Reseptör-Etkileşimli Protein (<i>Receptor-Interacting Protein</i>)
RO	: Ters Osmoz (<i>Reverse Osmosis</i>)
ROS	: Reaktif Oksijen Türleri (<i>Reactive Oxygen Species</i>)
SDBH	: Son Dönem Böbrek Hastalığı
SEM-EDAX	: Taramalı Elektron Mikroskobu (<i>Scanning Electron Microscopy</i>)
SGLT-2	: Sodyum-Glukoz Kotransporter 2 (<i>Sodium-Glucose Cotransporter 2</i>)
spKt/V	: Single-Pool Kt/V (tek havuzlu diyaliz yeterlilik ölçütü)
TGF-β	: Dönüştürücü Büyüme Faktörü-Beta (<i>Transforming Growth Factor-Beta</i>)
TND	: Türk Nefroloji Derneği
TNF-α	: Tümör Nekroz Faktörü Alfa (<i>Tumor Necrosis Factor Alpha</i>)

TABLÖLAR

Tablo	Sayfa
2.1. Çalışmaya dahil edilen hastaların hemodiyaliz tedavi özellikleri	30
2.2. Hemodiyaliz su arıtma zinciri boyunca belirlenen örnekleme noktaları ve uygulanan analiz yöntemleri.	33
2.3. Çalışmada uygulanan istatistiksel analiz yöntemleri, uygulama alanları ve gerekçeleri.	38
3.1. Su örneklerinde DLS ile ölçülen ortalama hidrodinamik boyut değerleri.	56
3.2. Kan örneklerinde SEM ile gözlemlenen morfolojik bulguların özeti.	72
3.3. Kan örneklerinde Nile Red floresan mikroskopi bulgularının özeti.	78
3.4. Kan örneklerinde DLS ile ölçülen diyaliz öncesi ve diyaliz sonrası ortalama hidrodinamik boyut değerleri.	84

ŞEKİLLER

Şekil

Sayfa

1.1.

Hacettepe Üniversitesi Tıp Fakültesi Hastanesi Nefroloji Bilim Dalı Diyaliz Servisi'nde 1995–2013 yılları arasında 5.200 seans ve toplam 20.628 saatlik hemodiyaliz tedavisinde kullanılan konvansiyonel bir hemodiyaliz cihazının bileşenleri. Görüntüde; ekstrakorporeal kan devresini yöneten kan pompası, arteriyovenöz kan akışını taşıyan arteriyel ve venöz kan hatları, yarı geçirgen içi boş fiber membran içeren diyalizör, diyalizat giriş ve atık diyalizat çıkış hatları ile bikarbonat tamponlu diyalizat hazırlanmasında kullanılan asidik ve bazik hemodiyaliz konsantre solüsyonları (sırasıyla kırmızı ve mavi etiketli) tanımlanmaktadır. Belirtilen bileşenlerin büyük çoğunluğu polietilen (PE), polivinil klorür (PVC), polipropilen (PP) ve polisülfon (PSF) başta olmak üzere çeşitli sentetik polimerlerden üretilmektedir.

11

1.2.

Hacettepe Üniversitesi Tıp Fakültesi Hastanesi Hemodiyaliz Ünitesi'ne ait hemodiyaliz su arıtma sisteminin akış şeması.

13

1.3.

Hemodiyaliz sürecinin şematik gösterimi. Arteriyovenöz fistül aracılığıyla alınan kan, arteriyel hat üzerinden diyalizöre iletilmekte; diyalizörde yarı geçirgen içi boş fiber membranlar boyunca difüzyon ve konveksiyon mekanizmalarıyla üremik toksinler uzaklaştırılmakta ve arındırılmış kan venöz hat aracılığıyla hastaya geri verilmektedir.

16

2.1.

Örnekleme protokolünün şematik gösterimi. (A) Hacettepe Üniversitesi Hemodiyaliz Su Arıtma Sistemi ve su numunesi alım noktaları: (1) ana şebeke suyu, (2) arıtma sonrası su, (3) diyaliz giriş suyu, (4) diyaliz çıkış suyu. (B) HP-1, HP-2 ve HP-3 hastalarına ait hemodiyaliz seansında kan ve su örneklerinin alım algoritması. (C) HP-4, HP-5 ve HP-6 hastalarına ait hemodiyaliz seansında kan örneklerinin alım algoritması.

32

3.1.

Negatif Kontrol Örneği SEM görüntüleri. (A) 600×, ölçek çubuğu 100 µm. (B) 1250×, ölçek çubuğu 50 µm. (C) 2.500×, ölçek çubuğu 30 µm. (D) 5.000×, ölçek çubuğu 10 µm.

42

3.2.

HP-Su-2 Şebeke Suyu SEM görüntüleri. (A) 70×, ölçek çubuğu 1 mm. (B) 600×, ölçek çubuğu 100 µm. (C) 2.500×, ölçek çubuğu 30 µm. (D) 5.000×, ölçek çubuğu 10 µm.

43

3.3.

HP-Su-2 Arıtma sonrası Su SEM görüntüleri. (A) 70×, ölçek çubuğu 1 mm. (B) 600×, ölçek çubuğu 100 µm. (C) 2.500×, ölçek çubuğu 30 µm. (D) 5.000×, ölçek çubuğu 10 µm.

44

3.4.

HP-Su-2 Diyaliz Giriş Suyu SEM görüntüleri. (A) 70×, ölçek çubuğu 1 mm. (B) 600×, ölçek çubuğu 100 µm. (C) 2.500×, ölçek çubuğu 30 µm. (D) 5.000×, ölçek çubuğu 10 µm.

45

- 3.5.** HP-Su-2 Diyaliz Çıkış Suyu SEM görüntüleri. (A) 70×, ölçek çubuğu 1 mm. (B) 600×, ölçek çubuğu 100 µm. (C) 2.500×, ölçek çubuğu 30 µm. (D) 5.000×, ölçek çubuğu 10 µm. 46
- 3.6.** HP-Su-1 örnekleme seansına ait su arıtma zinciri su örnekleri Nile Red floresan mikroskopi görüntüleri. (A) Şebeke kaynağı suyu (ölçek çubukları: 300 µm ve 150 µm); (B) Arıtma sonrası su (ölçek çubuğu: 300 µm); (C) Diyaliz cihazı giriş suyu (ölçek çubuğu: 300 µm); (D) Diyaliz cihazı çıkış suyu (ölçek çubuğu: 300 µm). Nile Red hidrofobik partikülleri kırmızı floresan emisyonla işaretlemektedir. EVOS floresan mikroskop; her örnekleme noktası için iki görüş alanı. 48
- 3.7.** HP-Su-2 örnekleme seansına ait su arıtma zinciri su örnekleri Nile Red floresan mikroskopi görüntüleri. (A) Şebeke kaynağı suyu; (B) Arıtma sonrası su; (C) Diyaliz cihazı giriş suyu; (D) Diyaliz cihazı çıkış suyu. Nile Red hidrofobik partikülleri kırmızı floresan emisyonla işaretlemektedir. EVOS floresan mikroskop; her örnekleme noktası için iki görüş alanı; ölçek çubukları: 300 µm. 49
- 3.8.** HP-Su-3 örnekleme seansına ait su arıtma zinciri su örnekleri Nile Red floresan mikroskopi görüntüleri. (A) Şebeke kaynağı suyu; (B) Arıtma sonrası su; (C) Diyaliz cihazı giriş suyu; (D) Diyaliz cihazı çıkış suyu. Nile Red hidrofobik partikülleri kırmızı floresan emisyonla işaretlemektedir. EVOS floresan mikroskop; her örnekleme noktası için iki görüş alanı; ölçek çubukları: 300 µm. 50
- 3.9A.** HP-Su-1 örnekleme seansına ait su örneklerinin Raman spektrumları. Sarı: negatif kontrol; mor: şebeke suyu; yeşil: arıtma sonrası su; kırmızı: diyaliz giriş suyu; mavi: diyaliz çıkış suyu. Kesik çizgiler negatif kontrolden anlamlı biçimde ayrıışan spektral bölgeleri göstermektedir. 52
- 3.9B.** HP-Su-2 örnekleme seansına ait su örneklerinin Raman spektrumları. Mavi: negatif kontrol; kırmızı: şebeke suyu; yeşil: arıtma sonrası su; mor: diyaliz giriş suyu; sarı: diyaliz çıkış suyu. Kesik çizgiler negatif kontrolden anlamlı biçimde ayrıışan spektral bölgeleri göstermektedir. 53
- 3.9C.** HP-Su-3 örnekleme seansına ait su örneklerinin Raman spektrumları. Mavi: negatif kontrol; kırmızı: şebeke suyu; yeşil: arıtma sonrası su; mor: diyaliz giriş suyu; sarı: diyaliz çıkış suyu. Kesik çizgiler negatif kontrolden anlamlı biçimde ayrıışan spektral bölgeleri göstermektedir. 53
- 3.10.** HP-Su-1 örnekleme seansına ait su örneklerinin FT-IR spektrumları. Yeşil: Ana Şebeke Suyu (1); açık mavi: Arıtma Sonrası Su (2); mor: Diyaliz Giriş Suyu (3); kırmızı: Diyaliz Çıkış Suyu (4); siyah: Negatif Kontrol. 55

- 3.11.** HP-Su-2 (A) ve HP-Su-3 (B) su numunelerinde DLS ile ölçülen intensite ağırlıklı Z-ortalama hidrodinamik boyut değerleri. Distile su negatif kontrolü, şebeke suyu, arıtma sonrası su, diyaliz giriş suyu ve diyaliz çıkış suyu gösterilmektedir. Çubuklar ortalama $\pm$ SD değerlerini temsil etmektedir (n=3 tekrar). 57
- 3.12.** HP-Su-1 su örneklerinde DLS ile ölçülen intensite bazlı boyut dağılım eğrileri. X eksenini logaritmik ölçekte hidrodinamik boyutu (d.nm), Y eksenini bağıl DLS intensitesini (%) göstermektedir. Mavi: şebeke suyu; kırmızı: arıtma sonrası su; yeşil: diyaliz giriş suyu; mor: diyaliz çıkış suyu. 58
- 3.13.** HP-1 hastasına ait kan izolatının SEM görüntüleri. (A–D) Diyaliz öncesi; (E–H) Diyaliz sonrası. A, E: 70 $\times$, ölçek çubuğu 1 mm. B, F: 600 $\times$, ölçek çubuğu 100 μ m. C, G: 2.500 $\times$, ölçek çubuğu 30 μ m. D, H: 5.000 $\times$, ölçek çubuğu 10 μ m. 61
- 3.14.** HP-2 hastasına ait kan izolatının SEM görüntüleri. (A–D) Diyaliz öncesi; (E–H) Diyaliz sonrası. A, E: 70 $\times$, ölçek çubuğu 1 mm. B, F: 600 $\times$, ölçek çubuğu 100 μ m. C, G: 2.500 $\times$, ölçek çubuğu 30 μ m. D, H: 5.000 $\times$, ölçek çubuğu 10 μ m. 63
- 3.15.** HP-3 hastasına ait kan izolatının SEM görüntüleri. (A–D) Diyaliz öncesi; (E–H) Diyaliz sonrası. A, E: 70 $\times$, ölçek çubuğu 1 mm. B, F: 600 $\times$, ölçek çubuğu 100 μ m. C, G: 2.500 $\times$, ölçek çubuğu 30 μ m. D, H: 5.000 $\times$, ölçek çubuğu 10 μ m. 65
- 3.16.** HP-4 hastasına ait kan izolatının SEM görüntüleri. (A–D) Diyaliz öncesi; (E–H) Diyaliz sonrası. A, E: 70 $\times$, ölçek çubuğu 1 mm. B, F: 600 $\times$, ölçek çubuğu 100 μ m. C, G: 2.500 $\times$, ölçek çubuğu 30 μ m. D, H: 5.000 $\times$, ölçek çubuğu 10 μ m. 67
- 3.17.** HP-5 hastasına ait kan izolatının SEM görüntüleri. (A–D) Diyaliz öncesi; (E–H) Diyaliz sonrası. A, E: 70 $\times$, ölçek çubuğu 1 mm. B, F: 600 $\times$, ölçek çubuğu 100 μ m. C, G: 2.500 $\times$, ölçek çubuğu 30 μ m. D, H: 5.000 $\times$, ölçek çubuğu 10 μ m. 69
- 3.18.** HP-6 hastasına ait kan izolatının SEM görüntüleri. (A–D) Diyaliz öncesi; (E–H) Diyaliz sonrası. A, E: 70 $\times$, ölçek çubuğu 1 mm. B, F: 600 $\times$, ölçek çubuğu 100 μ m. C, G: 2.500 $\times$, ölçek çubuğu 30 μ m. D, H: 5.000 $\times$, ölçek çubuğu 10 μ m. 71
- 3.19.** HP-1 hastasına ait kan izolatının Nile Red floresan mikroskopi görüntüleri. (A) Diyaliz öncesi; (B) Diyaliz sonrası. Küresel ve fiber morfolojide kırmızı floresan partiküller izlenmektedir. EVOS floresan mikroskop; her örnekleme noktası için iki görüş alanı; ölçek çubukları: 300 μ m. 73

- 3.20.** HP-2 hastasına ait kan izolatının Nile Red floresan mikroskopi görüntüleri. (A) Diyaliz öncesi; (B) Diyaliz sonrası. Düzensiz ve fragmente morfolojide floresan partiküller izlenmektedir. EVOS floresan mikroskop; her örnekleme noktası için iki görüş alanı; ölçek çubukları: 300 μm . 74
- 3.21.** HP-3 hastasına ait kan izolatının Nile Red floresan mikroskopi görüntüleri. (A) Diyaliz öncesi; (B) Diyaliz sonrası. Küresel ve granüler morfolojide floresan partiküller izlenmektedir. EVOS floresan mikroskop; her örnekleme noktası için iki görüş alanı; ölçek çubukları: 300 μm . 75
- 3.22.** HP-4 hastasına ait kan izolatının Nile Red floresan mikroskopi görüntüleri. (A) Diyaliz öncesi; (B) Diyaliz sonrası. Küresel ve granüler morfolojide floresan partiküller izlenmektedir. EVOS floresan mikroskop; her örnekleme noktası için iki görüş alanı; ölçek çubukları: 300 μm . 76
- 3.23.** HP-5 hastasına ait kan izolatının Nile Red floresan mikroskopi görüntüleri. (A) Diyaliz öncesi; (B) Diyaliz sonrası. Küresel ve granüler morfolojide floresan partiküller izlenmektedir. EVOS floresan mikroskop; her örnekleme noktası için iki görüş alanı; ölçek çubukları: 300 μm . 77
- 3.24.** HP-6 hastasına ait kan izolatının Nile Red floresan mikroskopi görüntüleri. (A) Diyaliz öncesi; (B) Diyaliz sonrası. Küresel ve granüler morfolojide floresan partiküller izlenmektedir. EVOS floresan mikroskop; her örnekleme noktası için iki görüş alanı; ölçek çubukları: 300 μm . 78
- 3.25.** Kan izolatlarına ait Raman spektrumları. Siyah: negatif kontrol (Thermo Fisher ultrasaf su). Açık mavi: HP-1 diyaliz öncesi, koyu gri: HP-1 diyaliz sonrası. Kırmızı: HP-2 diyaliz öncesi, yeşil: HP-2 diyaliz sonrası mikropplastik izolatu. Mor: HP-4 diyaliz öncesi, Açık mor: HP-4 diyaliz sonrası. 80
- 3.26.** HP-1 hastasına ait kan izolatlarının FT-IR spektrumları. Yeşil: diyaliz öncesi; kahverengi: diyaliz sonrası; siyah: negatif kontrol. $\sim 800\text{--}1200\text{ cm}^{-1}$ ve $\sim 2700\text{--}3000\text{ cm}^{-1}$ bölgelerinde tutarlı diferansiyel absorpsiyon bantları saptanmıştır. 81
- 3.27.** HP-2 hastasına ait kan izolatlarının FT-IR spektrumları. Mor: diyaliz öncesi; yeşil: diyaliz sonrası; siyah: negatif kontrol. $\sim 800\text{--}1200\text{ cm}^{-1}$ ve $\sim 2700\text{--}3000\text{ cm}^{-1}$ bölgelerinde tutarlı diferansiyel absorpsiyon bantları saptanmıştır. 82
- 3.28.** HP-3 hastasına ait kan izolatlarının FT-IR spektrumları. Mor: diyaliz öncesi; mavi: diyaliz sonrası; siyah: negatif kontrol. $\sim 800\text{--}1200\text{ cm}^{-1}$ ve $\sim 2700\text{--}3000\text{ cm}^{-1}$ bölgelerinde tutarlı diferansiyel absorpsiyon bantları saptanmıştır. 82

- 3.29.** HP-4 hastasına ait kan izolatlarının FT-IR spektrumları. Turuncu: diyaliz öncesi; kahverengi: diyaliz sonrası; siyah: negatif kontrol. $\sim 800\text{--}1200\text{ cm}^{-1}$ ve $\sim 2700\text{--}3000\text{ cm}^{-1}$ bölgelerinde tutarlı diferansiyel absorpsiyon bantları saptanmıştır. 82
- 3.30.** HP-5 hastasına ait kan izolatlarının FT-IR spektrumları. Mavi: diyaliz öncesi; mor: diyaliz sonrası; siyah: negatif kontrol. $\sim 800\text{--}1200\text{ cm}^{-1}$ ve $\sim 2700\text{--}3000\text{ cm}^{-1}$ bölgelerinde tutarlı diferansiyel absorpsiyon bantları saptanmıştır. 83
- 3.31.** HP-6 hastasına ait kan izolatlarının FT-IR spektrumları. Açık mavi: diyaliz öncesi; mavi: diyaliz sonrası; siyah: negatif kontrol. $\sim 800\text{--}1200\text{ cm}^{-1}$ ve $\sim 2700\text{--}3000\text{ cm}^{-1}$ bölgelerinde tutarlı diferansiyel absorpsiyon bantları saptanmıştır. 83
- 3.32.** Hemodiyaliz hastalarından (n=6) diyaliz öncesi ve diyaliz sonrası alınan kan örneklerinde DLS ile ölçülen intensite ağırlıklı Z-ortalama hidrodinamik boyut değerleri. En solda distile su negatif kontrolü referans olarak sunulmaktadır. Malvern Zetasizer Nano ZS; 24°C ; n=3. 84
- 3.33.** Altı hemodiyaliz hastasına ait diyaliz öncesi (mavi eğri) ve diyaliz sonrası (kırmızı eğri) kan örneklerinin DLS ile ölçülen intensite bazlı boyut dağılım eğrileri. X eksenini logaritmik ölçekte hidrodinamik boyutu (d.nm), Y eksenini bağımlı DLS intensitesini (%) göstermektedir. Her eğri üç bağımsız tekrar ölçümünün dağılımını yansıtmaktadır. (A) HP-1, (B) HP-2, (C) HP-3, (D) HP-4, (E) HP-5, (F) HP-6. DLS: dinamik ışık saçılımı; d.nm: nanometre cinsinden hidrodinamik çap. 85

1. GİRİŞ VE AMAÇ

1.1. Kronik Böbrek Hastalığı

1.1.1. Tanım ve Sınıflandırma

Kronik böbrek hastalığı (KBH), böbrek yapısında veya işlevinde meydana gelen ve en az üç ay boyunca kalıcı biçimde devam eden, sağlık açısından klinik önemi bulunan değişiklikler olarak tanımlanmaktadır (1). Bu değişiklikler; albümin-kreatinin oranı (AKO) ≥ 30 mg/g ile ifade edilen albüminüri, idrar sediment anomalileri, tübüler bozukluklara bağlı elektrolit düzensizlikleri, biyopsi ya da görüntülemelerde saptanan yapısal bozukluklar veya $60 \text{ mL/dak/1,73 m}^2$ 'nin altında tahmini glomerüler filtrasyon hızı (eGFH)'dır (1, 2). *Kidney Disease: Improving Global Outcomes* (KDIGO) 2024 kılavuzu, KBH tanısının tek bir anormal ölçüme dayandırılmayacağını ve kronikliğin üç aylık kalıcılıkla doğrulanması gerektiğini belirtmekte; bununla birlikte yüksek riskli bireylerde klinik gereklilik halinde bu süre tamamlanmadan tedaviye başlanabileceğini de vurgulamaktadır (1, 2).

KDIGO 2024 kılavuzu, KBH sınıflandırmasını etiyoloji (C), GFH kategorisi (G1–G5) ve albüminüri kategorisi (A1–A3) ekseninde üç boyutlu 'CGA' sistemiyle tanımlamaktadır (1). GFH kategorileri G1 ($\geq 90 \text{ mL/dak/1,73 m}^2$, normal ya da yüksek), G2 (60–89, hafif azalmış), G3a (45–59, hafif-orta azalmış), G3b (30–44, orta-ağır azalmış), G4 (15–29, ciddi azalmış) ve G5 ($<15 \text{ mL/dak/1,73 m}^2$, böbrek yetmezliği) şeklinde altı evreden oluşmaktadır (1). Albüminüri kategorileri ise A1 ($<30 \text{ mg/g}$), A2 (30–300 mg/g) ve A3 ($>300 \text{ mg/g}$) olarak belirlenmiştir (1). KDIGO 2024 kılavuzu, ilk tanıda ve takipte hem eGFH hem de AKO ölçümünü bir arada yapmayı temel öneri olarak benimsemekte; bu ikili yaklaşımın yalnızca GFH temelli değerlendirmeye göre risk öngörüsünü belirgin biçimde iyileştirdiğini belirtmektedir (1, 3). GFH ve AKO'nun kombinasyonundan elde edilen *CKD Prognosis Consortium* risk matrisine göre, 27 milyonun üzerinde bireyden elde edilen veriler GFH ve albüminürinin birbirinden bağımsız ve birlikte değerlendirildiğinde kardiyovasküler ve renal sonuçlarla güçlü biçimde ilişkili olduğunu göstermektedir (3).

Etiyoloji belirlenmesi KBH yönetiminin ayrılmaz bir parçasını oluşturmaktadır; zira glomerüler hastalıklar, vasküler nefropatiler, diyabetik nefropati, tübülointerstisyel hastalıklar ve kalıtsal nedenler hem doğal seyir hem de tedaviye yanıt açısından birbirinden önemli ölçüde ayrılmaktadır (4, 5).

1.1.2. Epidemiyoloji ve Küresel Yük

Dünya Geneline Prevalans ve İnsidans

KBH, dünya genelinde genel erişkin nüfusun %10'undan fazlasını etkileyen küresel bir halk sağlığı sorunudur (5). Güncel tahminlere göre hastalık, 850 milyondan fazla bireyi kapsamakta; bu hastaların yaklaşık dört milyonu böbrek replasman tedavisine ihtiyaç duymaktadır (5). 2050 yılına kadar KBH'nin dünya genelinde önde gelen beşinci ölüm nedeni haline gelmesi öngörülmektedir (5). Nitekim hastalık, büyük ölüm nedenleri arasında Alzheimer hastalığından sonra en hızla artan ikinci nedeni oluşturmaktadır (5). Ardışık Global Hastalık Yüğü (GHY) analizleri, KBH'nin önde gelen küresel ölüm nedenleri arasında yer aldığını ve diğer pek çok bulaşıcı olmayan hastalığın aksine yaşa standardize mortalitesinin yükselmeye devam ettiğini göstermektedir (6, 7).

Hastalığın sessiz seyri, epidemiyolojik tahminleri güçleştirmekte ve tanıda gecikmeye zemin hazırlamaktadır. KBH'li bireylerin büyük çoğunluğu ilerlemiş evrelerde dahi tanıdan uzak kalmaktadır (2). Nüfusun yaşlanması, küresel obezite ve tip 2 diyabet salgını ile kentleşme, hastalık yükünün 2040'lara kadar daha da artacağına işaret etmektedir (5). Bu epidemiyolojik tablo; erken tanı stratejilerinin ve hastalık progresyonunu yavaşlatan müdahalelerin küresel sağlık sistemleri için birincil öncelik hâline geldiğini açıkça ortaya koymaktadır (1, 5).

Türkiye'de KBH Epidemiyolojisi

Türkiye'de KBH'nin boyutu, ilk ulusal popülasyon tabanlı araştırma olan CREDIT (*Chronic REnal Disease In Turkey*) çalışmasıyla kapsamlı biçimde ortaya konmuştur (8). 10.748 katılımcıyı kapsayan bu çalışmada KDOQI kriterlerine göre genel nüfusta KBH prevalansı %14,7 olarak saptanmış; bu oran, benzer metodoloji kullanan ABD (%12,1) ve Norveç (%9,2) kohortlarının belirgin biçimde üzerinde

çıkıştır (8). Hastalık kadınlarda erkeklere kıyasla daha sık görülmekte (%17,4 ve %11,7) ve yaşla birlikte hızla artmaktadır (8).

CREDIT verileri KBH ile kardiyovasküler risk faktörleri arasındaki güçlü ilişkiyi de belgelemiştir: hipertansiyon (%31,7), diyabet (%11,7), dislipidemi (%76,3), obezite (%19,1) ve metabolik sendrom (%30,3) prevalansının KBH'li hastalarda, KBH olmayanlara kıyasla istatistiksel olarak anlamlı düzeyde yüksek olduğu saptanmıştır (8). Obezite ve metabolik sendromun KBH riski üzerindeki etkisini araştıran post-hoc analizlerde; obez bireylerde normal kilolu bireylere kıyasla KBH gelişme olasılığının 1,72–2,80 kat daha yüksek olduğu saptanmıştır. Bu riskin metabolik sendromun eşlik etmesiyle daha da arttığı gösterilmiştir (9). GHY verilerinin ülke düzeyinde analizi ise Türkiye'nin 1990–2019 döneminde KBH prevalansındaki yıllık artış hızı bakımından küresel ölçekte en hızlı yükselen ikinci ülke konumunda olduğunu ortaya koymaktadır (10).

2022 yılında yürütülen DIAKIT (*Diabetes and Chronic Kidney Disease in Turkey*) çalışmasında ise diyabetli Türk hastaları özelinde KBH prevalansı %24,1 olarak saptanmış; KBH'li hastaların %53,8'inde yalnızca albüminüri, %28,1'inde yalnızca azalmış GFH, %18,2'sinde ise her iki bulgunun birlikte bulunduğu gösterilmiştir (11). Bu çalışma, AKO ölçülmeksizin yalnızca GFH bazlı değerlendirme yapılsaydı KBH olgularının yarısından fazlasının saptanamayacağını somut biçimde ortaya koymuştur (11).

1.1.3. Etiyoloji ve Risk Faktörleri

Diyabet, küresel ölçekte KBH'nin en sık nedenidir ve son dönem böbrek hastalığı (SDBH) vakalarının yaklaşık üçte birinden sorumludur (4, 5). Literatür, Tip 2 diyabetli bireylerin yaklaşık %40'ında yaşam süreci boyunca KBH gelişebileceğini göstermektedir (4, 5). Süregelen hiperglisemi; glomerüler hiperfiltrasyon, oksidatif stres ve fibrotik süreçler aracılığıyla böbrek hasarını hızlandırmaktadır (12). Hipertansif nefropati ise SDBH nedenleri arasında ikinci sırada yer almaktadır (5).

Primer glomerülonefritler, otoimmün hastalıklar, kalıtsal patolojiler ve nefrotoksik ajanlara kronik maruziyet KBH'nin diğer önemli nedenleri arasında sayılmaktadır (4, 5).

Risk faktörleri değiştirilebilir ve değiştirilemez olmak üzere iki kategoride ele alınmaktadır (1). Değiştirilemez faktörler arasında ileri yaş, etnik köken, düşük doğum ağırlığı, azalmış nefron sayısı ve aile öyküsü yer almaktadır (4, 5). Değiştirilebilir faktörler ise hipertansiyon, diyabet, obezite, sigara kullanımı ve dislipidemi kapsamaktadır (1, 8). Bu risk faktörlerinin büyük bölümünün iç içe geçtiği kardiyorenal-metabolik sendrom kavramı, tedavide bütüncül bir yaklaşımı zorunlu kılmaktadır (5).

1.1.4. Patogenez

Nefron Kaybı ve Kompansatuvar Hiperfiltrasyon Döngüsü

KBH'nin temel etiyolojisinden bağımsız olarak, hastalık glomerüloskleroz, vasküler skleroz ve tübülointerstisyel fibrozis ile karakterize ortak bir histolojik görünüm sergilemekte; bu tablo işlevsel nefron kütesinin ilerleyici ve geri dönüşsüz kaybını yansıtmaktadır (13). İlk böbrek hasarını izleyen süreçte hayatta kalan nefronlar, azalan toplam filtrasyon kapasitesini telafi etmek amacıyla kompansatuvar hiperfiltrasyon ve hipertrofi süreçlerine girmektedir (13, 14). Başlangıçta adaptif nitelik taşıyan bu yanıt, zamanla glomerüler kapiller hipertansiyona ve mekanik stresle biriken hasara yol açarak glomerüloskleroza tetiklemekte; böylece kendini besleyen bir kısır döngü oluşmaktadır (14).

Bu döngünün temel hemodinamik motoru renin-anjiyotensin-aldosteron sisteminin (RAAS) aktivasyonudur (14). Anjiyotensin II, efferent arteriyolde daha güçlü vazokonstriksiyon yaparak intraglomerüler hidrostatik basıncı yükseltmektedir (14, 15). Buna ek olarak anjiyotensin II; TGF- β /Smad sinyal yolağını aktive ederek profibrotik süreçleri ve aşırı ekstrasellüler matriks birikimini hızlandırmakta, peritübüler kapiller yatağı daraltmakta ve bölgesel hipoksiye zemin hazırlamaktadır (14, 15). Bu hipoksi de fibrozisi daha da ilerletmekte ve böbrek dokusu ile peritübüler kapiller ağı arasındaki dengeyi sürekli bozan kısır döngüyü sürdürmektedir (15).

Üremik Toksinler

Böbrek fonksiyonu azaldıkça normalde idrarla atılan organik moleküller kanda birikmeye başlar ve 'üremik toksin' olarak adlandırılan bu bileşikler; küçük suda çözünür solütler, orta büyüklükteki moleküller ve proteine bağlı solütler olmak üzere üç sınıfta ele alınmaktadır (16, 17). Avrupa Üremik Toksin Çalışma Grubu (*EUTox*) 90'dan fazla bileşiği bu listede tanımlamış olup üremik toksin birikimi; KBH progresyonu, ateroskleroz gelişimi ve kardiyovasküler olayların artmış sıklığıyla doğrudan ilişkilendirilmektedir (16, 17).

Proteine bağlı üremik toksinler olan indoksil sülfat ve p-krezil sülfat, bağırsak mikrobiyotasınca triptofan metabolizması yoluyla üretilmekte ve albümine yüksek afiniteyle bağlanarak standart hemodiyalizle uzaklaştırılması son derece güç olan bileşikler oluşturmaktadır (18). İndoksil sülfatın yüksek düzeylerinin vasküler disfonksiyon, endotel hücre aktivasyonu ve hızlanmış aterosklerozla güçlü biçimde ilişkili olduğu; ayrıca artmış arteriyel sertlik ve kardiyovasküler mortaliteyle bağımsız ilişki sergilediği kapsamlı prospektif çalışmalarla gösterilmiştir (19). Fibroblast büyüme faktörü-23 (FGF-23) ise erken evre KBH'de fosfat atılımını artırmak amacıyla yükselmesine karşın zamanla sol ventrikül hipertrofisini, vasküler kalsifikasyonu ve immün disfonksiyonu tetikleyen sistemik etkileriyle öne çıkan bir üremik biyobelirteç ve mineral metabolizması düzenleyicisi konumuna gelmektedir (20, 21).

Kronik İnflamasyon, Oksidatif Stres ve Fibrozis

Kronik inflamasyon, KBH'nin önemli bir bileşenidir; üremik toksin birikimi, bağırsak mikrobiyota disfonksiyonu, endotoksin translokasyonu ve kronik hipoksi bu inflamasyonun başlıca kaynaklarını oluşturmaktadır (20, 22). Evre 3 KBH'den itibaren belirginleşen üremik toksin kaynaklı inflamasyon, evre 4–5'te giderek artan toksin konsantrasyonlarıyla daha da yoğunlaşmaktadır (20). Makrofaj infiltrasyonu, T-lenfosit aktivasyonu ve proinflamatuvar sitokinlerin (IL-6, TNF- α , IL-1 β) aşırı üretimi; tübülointerstisyel fibrozisi ve glomerüloskleroza patolojik düzeyde hızlandırmaktadır (17, 20). NF- κ B transkripsiyon faktörünün aktivasyonu ise böbrek hücrelerinde inflamatuvar genlerin transkripsiyonunu artırarak bu süreci beslemektedir (22).

Oksidatif stres, reaktif oksijen türlerinin antioksidan kapasiteyi aşmasıyla oluşmakta ve KBH patogenezinin merkezi bir ögesi olmaktadır (22). ROS; hücrel proteinleri, lipidleri ve DNA'yı hasara uğratmakta ve bu durum inflamasyonu güçlendirerek bir kısır döngü oluşturmaktadır (22). Nitrik oksit (NO) biyoyararlanımındaki azalma endotel disfonksiyonunu derinleştirmekte ve çoklu düzeyde arteriyel ağı etkileyerek hem böbrek hem de kardiyovasküler yükün büyük bölümünü açıklamaktadır (23). Fibrozis, tüm bu süreçlerin nihai ortak yolağı olarak nefron kütlelerinin geriye dönüşsüz kaybına ve böbrek fonksiyonunun ilerleyici azalmasına yol açmaktadır (13, 14).

1.1.5. KBH Komplikasyonları

Kardiyovasküler Hastalık

KBH, kardiyovasküler hastalık açısından bağımsız bir risk faktörüdür (5, 20). KBH'li hastalarda sol ventrikül hipertrofisi prevalansı %70–80'e ulaşmakta ve kardiyovasküler mortalite, SDBH öncesinde de başlıca ölüm nedeni olmaya devam etmektedir (20). Proteinüri, kalsiyum-fosfor metabolizması bozukluğu, anemi ve üremik toksin birikimi bu yükün başlıca geleneksel olmayan belirleyicileridir (20).

Anemi ve Mineral-Kemik Metabolizması Bozukluğu

Anemi, eritropoetin yetersizliği ve fonksiyonel demir eksikliğinin birlikteliğiyle KBH'nin erken dönemlerinden itibaren ortaya çıkan, çok görülen bir komplikasyondur. KDIGO 2026 kılavuzu, ESA kullanan yetişkin CKD hastalarında hemoglobin düzeyinin 11.5 g/dL'nin altında tutulmasını önermekte (Öneri 3.3.1, Düzey 1D); bu üst sınır dahilinde Hb hedefinin bireyselleştirilmesini tavsiye etmektedir (24, 25). KBH'ta mineral-kemik metabolizması bozukluğu ise fosfat birikimi, sekonder hiperparatiroidizm ve FGF-23 yükselmesiyle şekillenen; vasküler kalsifikasyon ve kardiyovasküler mortalite artışına yol açan geniş bir klinik spektrumdur (26). Hemodiyaliz hastaları her iki komplikasyon açısından da yüksek risk taşıyan grubu oluşturmaktadır (25, 26).

Metabolik Asidoz ve Diğer Sistemik Komplikasyonlar

Metabolik asidoz, bikarbonat tampon kapasitesinin azalmasıyla erken evrelerde ortaya çıkmakta; kas yıkımını, kemik demineralizasyonunu ve insülin direncini artırarak hastalık progresyonunu hızlandırmaktadır (1, 5). Hipervolemi, üremik ensefalopati, periferik nöropati ve immün yetersizlik SDBH'ye yaklaşıldıkça belirginleşmektedir (5). Tüm bu komplikasyonların bir arada bulunması KBH'nin kapsamlı bir sistemik bozukluk olduğunu ve multidisipliner yaklaşımın zorunluluğunu ortaya koymaktadır (4, 5).

1.1.6. Tedavi

RAAS Blokajı, SGLT-2 İnhibitörleri ve Diğer Farmakolojik Yaklaşımlar

KDIGO 2024, KBH progresyonunu yavaşlatmaya yönelik dört temel farmakolojik yaklaşım tanımlamaktadır: renin-anjiyotensin-aldosteron sistemi (RAAS) blokajı, sodyum-glukoz kotransporter-2 (SGLT-2) inhibitörleri, steroid yapıda olmayan mineralokortikoid reseptör antagonistleri (nsMRA) ve glukagon benzeri peptit-1 reseptör agonistleri (GLP-1RA) (1). RAAS blokerleri, vücudun kan basıncı ile sıvı-tuz dengesini düzenleyen RAAS hormonal sistemini baskılayan ilaçlardır. SGLT-2 inhibitörleri, böbrek tübüllerinde glukoz ve sodyum geri emilimini azaltarak etki gösterirler. nsMRA'lar, aldosteronun mineralokortikoid reseptörü üzerinden yol açtığı inflamatuvar ve fibrotik hasarı bloke ederler. GLP-1 reseptör agonistleri ise inkretin yolağını uyararak metabolik ve böbrek koruyucu etki sağlarlar (1).

RAAS blokajı; ACE inhibitörleri veya ARB'ler aracılığıyla intraglomerüler basıncı düşürmekte, albüminüriyi azaltmakta ve tübülointerstisyel hasarı yavaşlatmaktadır; ancak ikili RAAS blokajı hiperkalemi riski nedeniyle kontrendikedir (1, 2). SGLT-2 inhibitörleri, diyabetten bağımsız olarak geniş bir KBH popülasyonunda böbrek progresyonu ve kardiyovasküler ölüm riskini anlamlı biçimde azaltmaktadır (1, 27). Bir nsMRA olan finerenon böbrek ve kardiyovasküler sonuçlarını iyileştirirken, semaglutid başta olmak üzere GLP-1 reseptör agonistleri diyabetik KBH'de progresyonu yavaşlatmaktadır (1, 28). Kan basıncı kontrolü,

glisemik yönetim ve nefrotoksik ajanlara maruziyetin azaltılması bu tedavilerin tamamlayıcısı konumundadır (1).

1.1.7. Son Dönem Böbrek Hastalığı ve Böbrek Replasman Tedavisine Geçiş

KBH, GFH'nin 15 mL/dak/1,73 m²'nin altına gerilediği son dönem böbrek hastalığı (SDBH) evresine ilerlediğinde böbrek replasman tedavisi (BRT) ihtiyacı ortaya çıkmaktadır (5). GHY 2023 çalışmasına göre 2023 yılı itibarıyla dünya genelinde 4,59 milyon kişi BRT almaktadır. Bu sayının nüfusun yaşlanması ve diyabet prevalansının artmasıyla birlikte önümüzdeki on yıllarda hızla yükselmesi öngörülmektedir (7). Böbrek nakli, tüm uygun adaylar için en üstün BRT seçeneği olmasına karşın donör sıkıntısı ve uzun bekleme listeleri naklin evrensel bir çözüm olmasını engellemektedir (29).

Hemodiyaliz; BRT uygulamalarının %69'unu ve diyaliz tedavilerinin %89'unu oluşturarak belirgin biçimde en yaygın kullanılan BRT yöntemi olmayı sürdürmektedir (29). SDBH'li hastalar, KBH boyunca biriken kronik inflamasyon yükü, üremik toksin birikimi, kardiyovasküler risk profili ve çoklu komorbidite tablosunu beraberinde taşıyarak hemodiyaliz tedavisine başlamaktadır (5, 29). Bu bağlamda hemodiyalizin yalnızca solüt uzaklaştırmayı değil, aynı zamanda hastanın mevcut hastalık yüküyle süregelen bir etkileşimi de içerdiğini kavramak, tedavinin kalitesini ve biyogüvenliğini anlamının temel ön koşulunu oluşturmaktadır (29).

Hemodiyalizin bu karmaşık klinik bağlamı, tedavinin teknik bileşenlerini, diyalizör membranı ve plastik gövde yapısını, su arıtma sistemini ve diyalizat hazırlama zincirini ayrıntılı biçimde incelemeyi zorunlu kılmaktadır (30). Zira her bileşen hem solüt uzaklaştırma etkinliğini hem de potansiyel yeni kimyasal maruziyetler aracılığıyla hastanın biyokimyasal ortamını doğrudan etkileyebilmektedir (30, 31). Günümüzde giderek büyüyen bir araştırma gündemi; bu maruziyetlerin başında plastik temelli kirleticiler, özellikle de mikroplastikler ve nanoplastikler gibi çevresel kirleticilerin diyaliz sistemi üzerinden hastalara ulaşım sağlayacağı sorusunu içermektedir (31, 32). Bir sonraki bölüm, bu soruyu

yanıtlayabilmek için hemodiyalizin teknik altyapısını ve plastik bileşen zincirini kapsamlı biçimde ele almaktadır (30).

1.2. Hemodiyaliz

Bir önceki bölümde ayrıntılı biçimde incelenen kronik böbrek hastalığının son evresine ulaşmış ve böbrek replasman tedavisi almak durumunda kalan hastalar için hemodiyaliz; hem en erişilebilir hem de en yaygın kullanılan yöntem olma özelliğini korumaktadır (29). Hemodiyaliz, KBH hastasında solüt uzaklaştırma işlevini yerine getirirken kanı, büyük ölçüde sentetik polimerlerden oluşan bir ekstrakorporeal devre, membran ve su arıtma sistemiyle haftada yaklaşık 12 saat temas hâline sokmaktadır (30, 32). Bu plastik temas zincirinin biyomedikal önemi, özellikle plastik kaynaklı kirleticilerin diyaliz sistemine sızıp sızmadığı sorusu bağlamında giderek daha fazla araştırılmaktadır (32). Söz konusu soruya yanıt arayabilmek için hemodiyalizin tarihsel sürecinin, teknik bileşenlerinin ve klinik fizyolojisinin derinlemesine anlaşılması gerekmektedir (30).

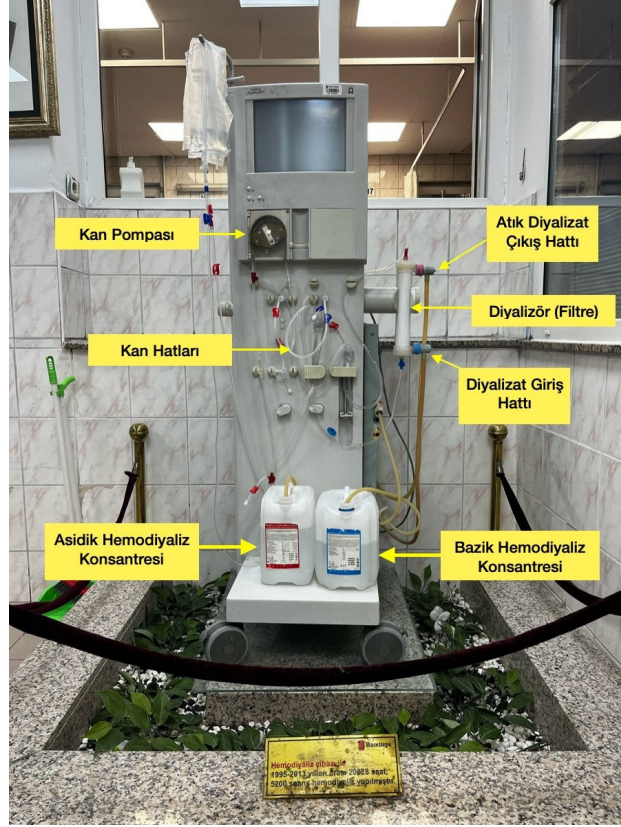
1.2.1. Tanım ve Tarihsel Arka Plan

Hemodiyaliz; son dönem böbrek hastalığında (SDBH) ya da ağır akut böbrek hasarında böbrek fonksiyonunun ikamesine yönelik olarak kanın vücut dışında yarı geçirgen bir membran aracılığıyla temizlendiği ekstrakorporeal bir böbrek replasman yöntemidir (30). Temel işlevi; üremik toksinlerin, elektrolit dengesizliklerinin ve fazla sıvının kandan uzaklaştırılarak iç ortam homeostazının yeniden sağlanmasıdır (30, 33). Bu işlev difüzyon, ultrafiltrasyon ve konveksiyon olmak üzere üç mekanizma aracılığıyla gerçekleşir; mekanizmaların ayrıntısı Bölüm 1.2.7'de ele alınmaktadır (30, 33).

Klinik uygulama açısından standart hemodiyaliz, haftada üç seans ve her seans dört saat olacak biçimde planlanmaktadır. KDOQI 2015 kılavuzu bu programa göre minimum diyaliz yeterliliği hedefini $spKt/V \geq 1,2$ olarak belirlemiştir (30). $spKt/V$ (single-pool Kt/V), tek seanslık üre temizliğini (K: üre klerensi, t: diyaliz süresi) hastanın üre dağılım hacmine oranlayan ve diyaliz yeterliliğini gösteren boyutsuz bir parametredir (30). Kan 250–400 mL/dak akım hızıyla diyalizöre iletilirken diyalizat

akım hızı çoğunlukla 500–800 mL/dak olarak ayarlanır; bu çift akım prensibi difüzyon gradyanını en üst düzeyde tutar (30, 33). Ekstrakorporeal devrenin pıhtılaşmasını önlemek amacıyla çoğunlukla unfraksiyone heparin ya da düşük molekül ağırlıklı heparin (DMAH) kullanılır; kanama riski yüksek hastalarda heparinsiz ya da bölgesel sitrat antikoagülasyon protokolleri uygulanır (30, 33). Diyalizörden geçen arındırılmış kan venöz hat yoluyla hastaya geri verilir; seans boyunca kan basıncı, iletkenlik, hava dedektörü uyarıları ve transmembran basınç değerleri sürekli olarak izlenerek güvenli diyaliz ortamı sağlanır (30, 33).

Bu teknolojik evrimin en belirgin özelliği, selüloz bazlı ilk membranlardan yüksek performanslı sentetik polimer membranlara geçiştir (34). Bu geçiş solüt uzaklaştırma kapasitesini belirgin biçimde artırırken aynı zamanda diyaliz sistemine yoğun bir plastik içerik kazandırmış; su arıtma boruları, diyalizör gövdesi ve kan hatlarının tamamı sentetik polimerlerden oluşan bir biyomedikal altyapı inşa etmiştir (32, 34) (**Şekil 1.1**). Bu plastik yoğun yapının, diyaliz sürecinde mikropplastik kaynaklı kirletici maruziyet açısından potansiyel risk barındırıp barındırmadığı, bu tezin odağındaki araştırma sorusunu doğrudan beslemektedir (32).



Şekil 1.1. Hacettepe Üniversitesi Tıp Fakültesi Hastanesi Nefroloji Bilim Dalı Diyaliz Servisi'nde 1995–2013 yılları arasında 5.200 seans ve toplam 20.628 saatlik hemodiyaliz tedavisinde kullanılan konvansiyonel bir hemodiyaliz cihazının bileşenleri. Görüntüde; ekstrakorporeal kan devresini yöneten kan pompası, arteriyovenöz kan akışını taşıyan arteriyel ve venöz kan hatları, yarı geçirgen içi boş fiber membran içeren diyalizör, diyalizat giriş ve atık diyalizat çıkış hatları ile bikarbonat tamponlu diyalizat hazırlanmasında kullanılan asidik ve bazik hemodiyaliz konsantre solüsyonları (sırasıyla kırmızı ve mavi etiketli) tanımlanmaktadır. Belirtilen bileşenlerin büyük çoğunluğu polietilen (PE), polivinil klorür (PVC), polipropilen (PP) ve polisülfon (PSF) başta olmak üzere çeşitli sentetik polimerlerden üretilmektedir.

1.2.2. Epidemiyoloji

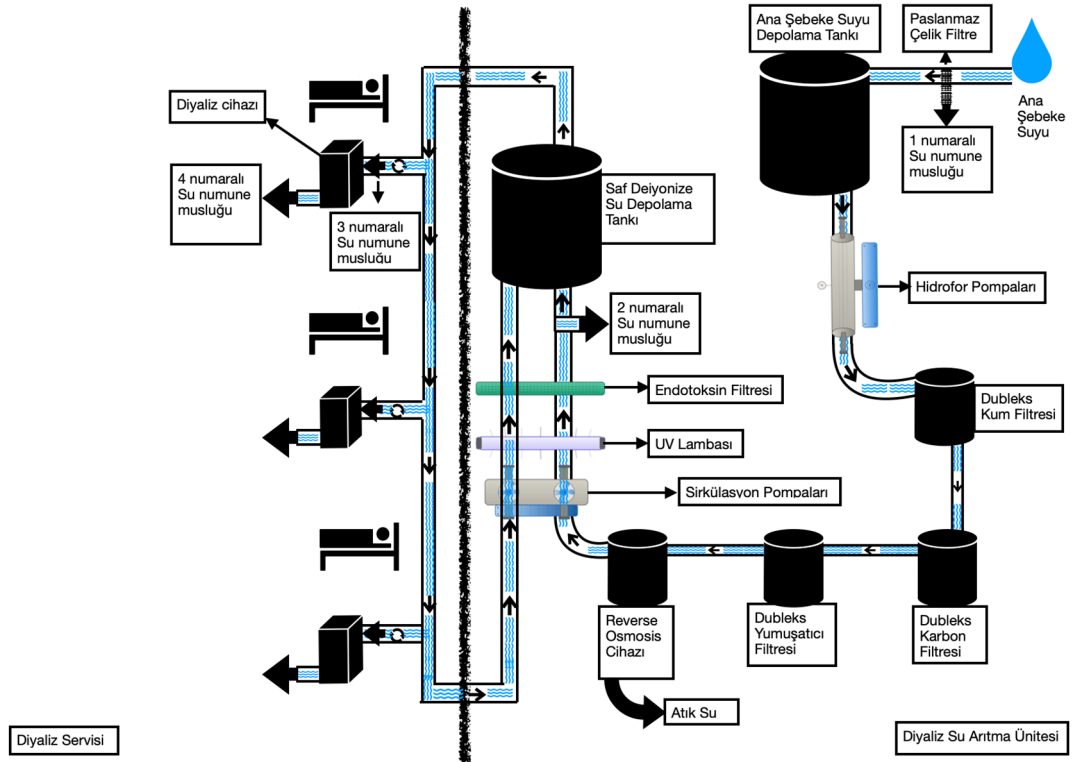
GHY 2023 çalışmasına göre 2023 yılında küresel ölçekte böbrek replasman tedavisi alan hasta sayısı 4,59 milyona ulaşmış; yaşa standardize prevalans 100.000 kişide 49,7 olarak hesaplanmıştır (7). SDBH'de tedavi altındaki hastaların beş yıllık yaşam süresi ise ABD'de %40, Avrupa'da %48 ve Japonya'da %60 düzeyinde raporlanmıştır (35). Bu belirgin bölgesel farklılıklar; diyaliz kalitesi, hasta seçimi ve yönetim protokollerindeki farklılıkları yansıtmaktadır (35).

Hemodiyaliz; tüm BRT uygulamalarının %69'unu ve diyaliz tedavilerinin %89'unu oluşturarak en yaygın replasman yöntemi olmaya devam etmektedir (29). Seyahi ve ark.'nın 2025'te *Turkish Journal of Nephrology*'de yayımladığı 2023 registry raporuna göre Türkiye'de BRT alan hasta sayısı 2023 yıl sonu itibarıyla 89.527'ye ulaşmış; prevalans milyonda 1048,7 ve insidans milyonda 159,8 olarak saptanmıştır. Hemodiyaliz %70,88 ile en yaygın tedavi modalitesi olmayı sürdürmekte, bunu böbrek nakli (%25,01) ve periton diyalizi (%4,11) izlemektedir (36).

1.2.3. Su Arıtma Sistemi

Hemodiyaliz, haftada 300–600 litre su tüketen ve bu nedenle su kalitesinin hasta güvenliği açısından kritik önem taşıdığı bir tedavi yöntemidir (32). ANSI/AAMI/ISO 23500 standartlarına göre diyaliz suyunda bakteri <100 CFU/mL ve endotoksin <0,24 EU/mL; ultrasaf diyalizatta ise sırasıyla <0,1 CFU/mL ve <0,03 EU/mL olmalıdır (37). Su arıtma sistemi birbirini izleyen aşamalardan oluşmaktadır. Bunlar klor ve kloraminlerin giderilmesi için aktif karbon filtreleri, kalsiyum ve magnezyum iyonlarını tutan yumuşatma reçineleri, iyon, organik molekül ve mikroorganizmaları uzaklaştıran ters osmoz (RO) membranları ve endotoksinleri bertaraf eden ultrafiltrelerdir (30, 37) (**Şekil 1.2**) .

Ters osmoz membranları polietersülfon (PES) ya da poliamid (PA) gibi sentetik polimerlerden üretilmekte; uzun süreli kullanımda fiziksel aşınma ve kimyasal degradasyona bağlı olarak mikropartiküller salabilmektedir (32). Su dağıtım borularının büyük bölümü PVC, PE veya PP gibi termoplastiklerden yapılmış olup bu malzemeler sıcak dezenfeksiyon ve mekanik basınç altında plastik partiküller salma potansiyeli taşımaktadır (32).



Şekil 1.2. Hacettepe Üniversitesi Tıp Fakültesi Hastanesi Hemodiyaliz Ünitesi'ne ait hemodiyaliz su arıtma sisteminin akış şeması. Şebeke suyu, paslanmaz çelik ön filtreden geçerek depolama tankında toplanmaktadır. Toplanan su basınç artırımını sağlayan hidrofor pompalarından geçerek alındıktan sonra sırasıyla dubleks kum filtresi, dubleks aktif karbon filtresi ve dubleks yumuşatıcı filtreden geçmektedir. Bu ön arıtım basamaklarının ardından ters osmoz (RO) cihazı, iletkenliği $\leq 10 \mu\text{S/cm}$ düzeyine indirilmiş yüksek saflıkta su üretir; bu su UV lambası (fotokimyasal mikrobiyal inaktivasyon), endotoksin filtresinden geçerek saf deiyonize su depolama tankında toplanır ve diyaliz servisindeki birimlere ulaşır. Servis döngüsünden dönen saf deiyonize su, sirkülasyon pompaları aracılığıyla UV lambası (fotokimyasal mikrobiyal inaktivasyon), endotoksin filtresinden tekrar geçerek ultrasaf deiyonize su depolama tankında yeniden toplanır. Şekilde su numunelerinin alındığı musluklar 1, 2, 3 ve 4 olarak numaralandırılmıştır.

1.2.4. Diyalizat Bileşimi ve Hazırlanması

Diyalizat, böbrek yetmezliğinde bozulan elektrolit dengesini ve asit-baz homeostazını yeniden sağlamak için formüle edilmiş bir solüsyondur (30, 38). Standart bikarbonat diyalizati; sodyum (135–145 mmol/L), potasyum (0–4 mmol/L), kalsiyum (1,24–1,75 mmol/L), magnezyum (0,24–0,75 mmol/L), bikarbonat (29–38 mmol/L) ve asetat (2–4 mmol/L) içermektedir (30). Bikarbonat diyalizati; asit konsantrat, bikarbonat konsantrat ve AAMI kalitesinde saf su olmak üzere üç akışın tipik olarak 1:1,72:41,27 oranında karıştırılmasıyla hazırlanmaktadır (30). Yaygın biçimde kullanılan polipropilen bikarbonat kartuşları, diyalizatla doğrudan temas eden

ve potansiyel plastik kaynaklı kontaminasyona yönelik soru işaretlerini taşıyan bileşenlerdendir (32).

Diyaliz suyunun şebeke girişinden hastaya ulaşana dek izlediği yol (ana su borularından ters osmoz ünitelerine, bikarbonat kartuşlarından diyalizör gövdesine ve kan hatlarına kadar) büyük ölçüde plastik malzemelerden oluşmaktadır (32). Passos ve ark.'nın (2023) hesaplamalarına göre, %99 filtrasyon etkinliği ve haftada 300–600 L su kullanımı varsayıldığında, diyaliz suyuyla hastalara haftada 0,0021 ila 3.768 arasında mikropplastik partikül ulaşabileceği tahmin edilmektedir; bu son derece geniş aralık, su kaynağının mikropplastik konsantrasyonuna, seans sıklığına ve filtrasyon sisteminin gerçek etkinliğine doğrudan bağlıdır (32). Söz konusu koşullara bağlı değişkenlik; su kaynağının, arıtma sisteminin etkinliğinin ve diyaliz devresinin malzeme özelliklerinin maruziyeti belirleyen başlıca faktörler olduğuna işaret etmektedir (32, 39).

1.2.5. Vasküler Erişim ve Ekstrakorporeal Devre

Hemodiyalizin uygulanabilmesi için hastanın vasküler sistemine güvenilir ve tekrarlanabilir erişim şarttır; bu erişim ekstrakorporeal devrenin anatomik başlangıç noktasını oluşturmaktadır (30, 33). Vasküler erişimin üç temel formu tanımlanmaktadır: arteriyovenöz fistül (AVF), arteriyovenöz greft (AVG) ve tünelli santral venöz kateter (SVK). Kalıcı erişim seçenekleri arasında AVF, komplikasyon oranının düşüklüğü, uzun dönem açıklık oranının yüksekliği ve enfeksiyon riskinin görece azlığı nedeniyle ulusal ve uluslararası kılavuzların tamamı tarafından birinci tercih olarak önerilmektedir (30, 33). AVF, tipik olarak önkolda radial arterle sefalik venin anastomozuyla oluşturulur; anastomoz yeri arteriyel basıncı venöz sisteme aktararak venin "arteriyalizasyonunu" sağlar ve bu süreç lümen çapının genişlemesine, duvar yapısının değişmesine ve yeterli kan akım hızına ulaşılmasına olanak tanır (33).

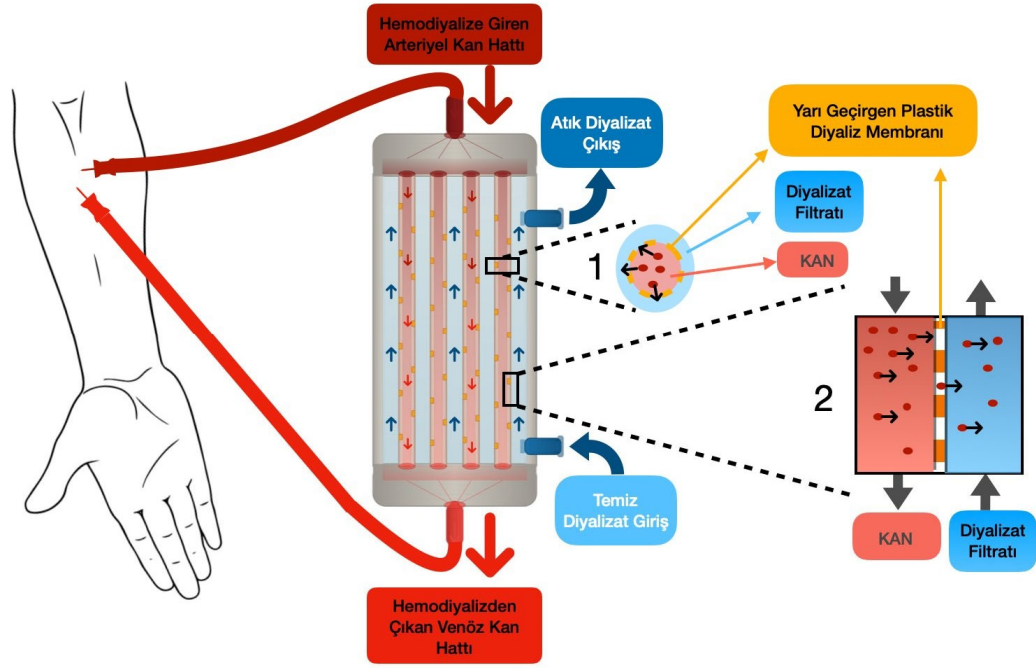
Ekstrakorporeal devre, arteriyel hattın başlayarak venöz hatta biten ve birden fazla sentetik polimer bileşen içeren kapalı bir akım sistemidir (30, 32). Arteriyel hat, hastadan alınan kanı kan pompasına ve oradan diyalizöre iletir; venöz hat ise diyalizörden çıkan arındırılmış kanı hastaya geri taşır. Kan pompası, tipik olarak peristaltik mekanizmayla çalışmakta ve akım hızını 250–400 mL/dak aralığında sabit

tutmaktadır (30). Ekstrakorporeal devrenin tüm bileşenleri arteriyel ve venöz kan hatları, basınç kapağı, hava dedektörü, diyalizör gövdesi ve bağlantı aparatları polietilen (PE), polivinil klorür (PVC), polipropilen (PP) ve poliüretan (PU) gibi sentetik polimerlerden üretilmektedir (32, 34).

1.2.6. Diyalizör; Tanım, Membranların Evrimi ve Plastik Bileşenler

Diyalizör (yapay böbrek ya da böbrek filtresi olarak da adlandırılır), hemodiyaliz sisteminin merkezi işlevsel birimi olup kanı diyalizat sıvısından ayıran yarı geçirgen membranı barındıran ve solüt ile sıvı transferinin gerçekleştiği biyomedikal aygıttır (30, 34). Modern diyalizörler içi boş fiber (hollow fiber) tasarımına dayanır: 10.000–15.000 arasında değişen sayıda ince fiber, silindirik bir plastik kılıf içinde paralel olarak yerleştirilmekte; her bir fiberin iç çapı tipik olarak 180–220 µm, duvar kalınlığı ise 20–50 µm arasında seyretmektedir (34, 40). Bu düzenleme, sınırlı bir hacim içinde son derece geniş bir temas yüzeyi (genellikle 0,7–2,5 m²) oluşturarak difüzyon ve konveksiyon verimliliğini maksimize etmektedir (34).

Çalışma prensibi, kan ve diyalizatın membranın karşılıklı yüzeylerinde ters yönlerde (*countercurrent*) akması ilkesine dayanır (30, 34). Kan fiberlerin lümeninden arteriyel uçtan venöz uca doğru akarken; diyalizat, fiberlerin dış yüzeyini çevreleyen ekstrakapiller boşlukta ters yönde dolaşır. Bu karşı akım düzenlemesi, seans boyunca konsantrasyon gradyanını tüm membran uzunluğunca yüksek tutarak difüzyon verimliliğini tek yönlü akıma kıyasla belirgin biçimde artırır (30). Üre, kreatinin, potasyum ve fosfat gibi küçük solütler konsantrasyon gradyanıyla (difüzyon), fazla su ise transmembran basınç farkıyla (ultrafiltrasyon) uzaklaştırılırken beta-2-mikroglobulin gibi orta büyüklükteki moleküller su akımına eşlik eden konveksiyonla temizlenir (33, 34). Diyalizörler ultrafiltrasyon katsayısına (KUF) göre düşük akışlı (KUF <10 mL/sa/mmHg) ve yüksek akışlı (KUF >20 mL/sa/mmHg) olarak sınıflandırılmakta; günümüzde özellikle orta molekül klirensinin üstün olduğu yüksek akışlı ve medium cut-off (MCO) diyalizörler tercih edilmektedir (34, 40). (**Şekil 1.3**)



Şekil 1.3. Hemodiyaliz sürecinin şematik gösterimi. Arteriyovenöz fistül aracılığıyla alınan kan, arteriyel hat üzerinden diyalizöre iletilmekte; diyalizörde yarı geçirgen içi boş fiber membranlar boyunca difüzyon ve konveksiyon mekanizmalarıyla üremik toksinler uzaklaştırılmakta ve arındırılmış kan venöz hat aracılığıyla hastaya geri verilmektedir.

Büyütme 1: Tek bir içi boş fiberin enine kesiti; içten dışı sırasıyla kan lümeni, yarı geçirgen plastik diyaliz membranı (fenestrasyonlarla) ve diyalizat filtratı alanı izlenmektedir.

Büyütme 2: Membran boyunca gerçekleşen solüt transferinin boyuna kesit görünümü; kan ile diyalizat ters yönlerde akarken (ters akım prensibi) solütler konsantrasyon gradyanı doğrultusunda membrandan diyalizata geçmektedir.

Regenere Selülozdan Sentetik Polimerlere

İlk klinik ölçekli diyalizörler Kolff'un çalışmalarına (1940'lar) dayanan selülozan membranlarla geliştirilmiş; *Cuprophane* bazlı regenere selüloz membranlar ise 1960–1970'lerde standart hale gelmiştir. Bu membranlar yüzeylerindeki serbest hidroksil grupları aracılığıyla kompleman sistemini aktive ederek pulmoner lökosekestrasyon ve trombositopeni gibi ciddi biyouyumsuzluk reaksiyonlarına yol açmıştır (34). Biyouyumsuzluğu gidermek amacıyla geliştirilen yarı sentetik membranlar selüloz asetat, selüloz diasetil (CDA) ve selüloz triasetat (CTA), hidroksil gruplarının asetil gruplarıyla ikamesi ilkesine dayanmaktadır (34, 41). CTA

membranlar, homojen yapılarına karşın üstün biyouyumluluk ve iyi difüzyon özellikleriyle günümüzde klinik pratikte yerini korumaktadır (41).

1980'lerin başında poliakrilonitril (PAN, AN69) membranının klinik kullanıma girmesiyle tamamen sentetik polimer membran dönemi başlamış; ardından poliamid, polietersülfon (PES), polimetilmetakrilat (PMMA), polietilen-ko-vinil alkol (EVAL), poliester polimer alaşımı (PEPA) ve polikarbonat gibi çeşitli sentetik membranlar devreye girmiştir (40, 41). Bugün hemodiyaliz membranlarının yaklaşık %80'inde polisülfon (PSF) kullanılmakta olup bu polimer; bisfenol-A benzeri izopropilen köprüsü içermesi, geniş gözenek boyutu, yüksek hidrolik geçirgenlik ve üstün mekanik dayanım bakımından diğer polimerlerden ayrılmaktadır (40).

Polisülfon Membranların Teknik Özellikleri ve Gözenek Yapısı

Polisülfon doğası gereği hidrofobik bir polimer olduğundan üretim sürecinde polivinilpirolidon (PVP) kopolimeri membran bünyesine katılmaktadır (40, 42). PVP; kan temas yüzeyini hidrofilik kılarak protein adsorpsiyonunu azaltmakta, hemouyumluluğu iyileştirmekte ve membran performansını uzun vadede sürdürmektedir (40).

Asimetrik PSF membranlar içten dışa doğru kademeli olarak genişleyen gradyan gözenekli bir yapı sergilemektedir (40). İç yüzey (lümen tarafı), 3–6 nm çapında yarık şeklinde mikrogözenekler içeren yoğun bir seçici filtrasyon bariyeri oluşturmakta; bu tabaka küçük suda çözünür solütlerin difüzyonuna izin verirken albumin (69 kDa) gibi büyük proteinlerin geçişini kısıtlamaktadır (40). Dış yüzey (dializat tarafı) ise 100 nm–1 µm arasında değişen daha geniş gözenekler içermekte olup bu yapı mekanik destekleyici işlev görmektedir (40).

Diyalizörün Plastik Gövde Yapısı

Diyalizörün silindirik kılıfı genellikle polikarbonat (PC) ya da polipropilen (PP) gibi sert termoplastiklerden imal edilmekte; fiberleri sabit tutan potting bölgeleri ise poliüretan (PU) veya epoksi rezinle oluşturulmaktadır (32). Konnektörler ve kapaklar da değişik plastik bileşimlerden üretilmekte olup diyalizörlerin plastik kılıf gövdelerinde bisfenol A (BPA) ve bisfenol S (BPS) gibi plastikleştirici kimyasalların

saptandığı deneysel çalışmalar mevcuttur; bu kimyasalların endokrin bozucu potansiyeli, hemodiyaliz hastalarının halihazırda yüksek olan biyokimyasal yüküne ek bir endişe kaynağı oluşturmaktadır (43).

1.2.7. Solüt Uzaklaştırma Mekanizmaları

Difüzyon

Difüzyon, Fick yasasına göre konsantrasyon gradyanıyla doğru orantılı olarak gerçekleşmekte ve hemodiyalizde solüt uzaklaştırmanın birincil mekanizmasını oluşturmaktadır (30, 34). Diyalizörde kan ve diyalizatın karşı akım (*countercurrent*) düzenlemesiyle bu gradyan seans boyunca maksimize edilmektedir (30). Üre (60 Da) ve kreatinin (113 Da) gibi küçük suda çözünür moleküller difüzyon yoluyla etkin biçimde uzaklaştırılmakta; ürik asit (168 Da) ise çözünürlük özelliklerinin farklılığı nedeniyle aynı etkinlikte uzaklaştırılamamaktadır (34). Buna karşın 500–32.000 Da arasındaki orta büyüklükteki moleküller (ör. beta-2 mikroglobulin, 11.800 Da) standart düşük akışlı diyalizörlerle yetersiz biçimde uzaklaştırılmaktadır (34).

Konveksiyon ve Ultrafiltrasyon

Konveksiyon, transmembran basınç farkıyla oluşan solvent akımının solütleri beraberinde taşımasına dayanmakta; ultrafiltrasyon ise bu mekanizmanın fazla vücut suyunun uzaklaştırılmasında kullanılan biçimdir (30). Yüksek hacimli çevrimiçi hemodiafiltrasyon (HDF), konveksiyon mekanizmasını maksimize ederek orta büyüklükteki moleküllerin temizlenmesinde standart hemodiyalize belirgin üstünlük sağlamaktadır (44). CONVINCe çalışmasında (NEJM 2023) yüksek konvektif hacimli HDF'nin tüm nedenlere bağlı ölüm riskini standart yüksek akışlı hemodiyalize kıyasla anlamlı düzeyde azalttığı gösterilmiştir (44). Bu bulgular, bireysel hasta verisi meta-analizlerinde de desteklenmiş olup daha yüksek konvektif hacimlere ulaşılan HDF uygulamalarının daha düşük mortalite ile ilişkili olabileceği bildirilmiştir (45).

Adsorpsiyon

Adsorpsiyon, üremik toksinlerin diyalizör membranına pasif tutunması yoluyla gerçekleşen üçüncü uzaklaştırma mekanizmasıdır (34). PMMA ve poliamid içeren

membranlar bu mekanizma için özellikle yüksek kapasite sergilemekte; beta-2 mikroglobulin ve sitokinlerin temizlenmesine katkıda bulunmaktadır (34). Membran yüzeyi zamanla doyuma ulaşabildiğinden adsorpsiyon kapasitesinin sınırlı olduğu ve uzun süreli seanslar söz konusu olduğunda bu mekanizmanın yetersiz kalabileceği bilinmektedir (34).

1.2.8. Hemodiyaliz Yeterliliği

Hemodiyaliz yeterliliği; K (diyalizör üre klirensi), t (tedavi süresi) ve V (üre dağılım hacmi) parametrelerinden oluşan Kt/V formülüyle ifade edilmektedir (30, 46). *Single-pool* Kt/V değeri, diyaliz sırasında üre klirensinin hastanın toplam vücut suyu hacmine oranını ifade etmekte olup klinik pratikte en yaygın kullanılan yeterlilik ölçütüdür (30). Günümüzde haftada üç kez uygulanan hemodiyaliz tedavisinde minimum hedef spKt/V değeri $\geq 1,2$ olarak kabul edilmekte, optimal tedavi için bu değer yaklaşık 1,4 olması önerilmektedir (30, 47).

1.2.9. Klinik Süreç ve Komplikasyonlar

Akut komplikasyonlar arasında intradiyalitik hipotansiyon (%20–30 sıklıkta), kas krampları, bulantı ve membrana bağlı hipersensitivite reaksiyonları öne çıkmaktadır (30, 47). Uzun dönemde ise kardiyovasküler hastalık, beta-2 mikroglobulin kaynaklı diyaliz ilişkili amiloidoz ve enfeksiyonlar başlıca morbidite nedenleri olmaya devam etmektedir (20, 30, 47). Bu komplikasyonların önemli bir kısmı, kronik böbrek hastalığına eşlik eden inflamasyon, üremik toksin birikimi ve kardiyovasküler kırılganlık ile ilişkilidir; ancak bazı komplikasyonlar doğrudan hemodiyaliz işleminin hemodinamik ve biyouyumluluk özelliklerinden kaynaklanmaktadır (20, 30, 47).

Hemodiyaliz sistemini inceleyen bu bölüm, plastiğin diyaliz sürecindeki kaçınılmaz varlığını ve bu varlığın doğurduğu potansiyel risk boyutlarını ortaya koymuştur (32). Bu araştırma gündeminin bilimsel zeminini oluşturmak için mikropplastiklerin küresel yükü, insan dokularındaki varlığının kanıtları ve toksisite mekanizmalarının sistematik biçimde ele alınması gerekmektedir (39, 48). Bir sonraki

bölüm bu perspektifi sağlamakta; plastik kirliliğinin tarihsel seyri ile mikroplastiklerin insan biyolojisi üzerindeki etkilerini sunmaktadır (39).

1.3. Plastik Kirliliği ve Mikroplastikler

Önceki bölümlerde ayrıntılı biçimde ortaya konulduğu üzere kronik böbrek hastalığı; üremik toksin birikimi, kronik inflamasyon ve kardiyovasküler yüklerle karakterize, giderek büyüyen bir diyaliz popülasyonunun ortaya çıkmasına katkıda bulunmaktadır (5, 29). Hemodiyaliz ise bu hastaları haftada yaklaşık 12 saat büyük ölçüde plastikten yapılmış bir biyomedikal sistem içinde tedavi etmekte; su arıtma borularından diyalizör gövdesine, bikarbonat kartuşundan kan hatlarına kadar neredeyse her bileşen bir tür sentetik polimerden imal edilmektedir (32). Plastik kökenli kirleticilerin hemodiyaliz sisteminden diyalizat aracılığıyla hastalara ulaşp ulaşmadığı, son yıllarda nefroloji ve çevre sağlığı literatüründe hızla büyüyen bir araştırma alanını oluşturmaktadır (39, 48). Bu bölüm; plastik kirliliğinin küresel boyutunu, mikroplastiklerin tanım ve sınıflandırmasını, insan dokularındaki varlığının klinik ve deneysel kanıtlarını, toksisite mekanizmalarını ve hemodiyaliz hastalarının özgün maruziyetini bütüncül bir perspektifle ele almaktadır (39, 48).

1.3.1. Plastik Üretiminin Tarihsel Seyri ve Küresel Yük

Plastik; 1907 yılında Baekeland'ın fenol-formaldehit bazlı Bakelit sentezlemesiyle insanlık tarihine girmiş, ancak endüstriyel ölçekli üretim 1950'li yıllarda başlamıştır (49). 1950 yılında yaklaşık 2 milyon ton olan küresel plastik üretimi, 2019 yılında 400 milyon tonu aşarak 70 yılda yaklaşık 200 katlık bir artış kaydetmiştir. Bugüne kadar üretilen 8.3 milyar tonluk plastiğin yalnızca %9'u geri dönüştürülmüş, %12'si yakılmış ve kalan %79'un büyük çoğunluğu çevreye yayılmıştır (49).

Ekonomik İşbirliği ve Kalkınma Teşkilatına (OECD) göre 2060 yılında 1,2 milyar ton plastik üretiminin olacağı ve çevreye sızan plastik atık miktarının da yaklaşık iki katına çıkacağı beklenmektedir (50). Bu hızlı birikim; okyanuslardan kutup buzullarına, dağ zirvelerinden kentsel toprak profillerine, içme suyundan insan

kanına kadar uzanan kapsamlı bir kirliliği tetiklemiş ve yeni bir plastik sorununu ortaya çıkarmıştır: mikro ve nanoplastikler (50, 51).

1.3.2. Mikroplastiklerin Tanımı ve Sınıflandırılması

Mikroplastikler (MP), 5 mm'den küçük plastik parçacıklar olarak tanımlanmaktadır. Bu kavram 2004 yılında yayımlanan "*Lost at Sea: Where Is All the Plastic?*" başlıklı öncü çalışmayla bilimsel literatüre kazandırılmıştır (51). Boyut sınıflandırması bakımından büyük mikroplastikler (1–5 mm), küçük mikroplastikler (1 µm–1 mm) ve 1 µm'nin altındaki parçacıklar olan nanoplastikler (NP) olarak adlandırılmaktadır; bu sınır literatürde genel kabul gören eşik değeridir (52).

Şekil bakımından parçalar (fragment), lifler (fiber), filmler, köpükler, granüller ve küresel formlar olmak üzere çok sayıda morfolojik biçim tanımlanmıştır (52). Bu farklı şekiller; biyolojik bariyerlerden geçiş kapasitesi, dokularda birikim ve toksikolojik etki yönünden önemli farklılıklar oluşturmaktadır: lifler akciğer dokusuna daha kolay penetre olabilirken küresel formlar kan dolaşımına daha etkin biçimde geçebilmekte; uzun ve ince yapıları parçacıklar ise makrofaj uzaklaştırma mekanizmalarını aşmada avantaj taşımaktadır (52). Kaynakları bakımından bu partiküller, birincil mikroplastikler (kozmetik ve endüstriyel kullanım için doğrudan üretilenler) ve ikincil mikroplastikler (daha büyük plastik materyallerin fiziksel, kimyasal veya biyolojik süreçlerle parçalanması sonucu oluşanlar) olarak sınıflandırılmaktadır (49, 50, 52).

1.3.3. İnsan Vücuduna Giriş Yolları

İnsanlara mikroplastik maruziyeti başlıca yutma, inhalasyon ve deri teması yoluyla gerçekleşmektedir (52). Tüm kıtalardaki içme suyu numunelerinde mikroplastik varlığı belgelenmiş; şebeke ve şişelenmiş sular dahil litre başına onlarca ile binlerce parçacık arasında değişen konsantrasyonlar raporlanmıştır (52). Bazı modelleme çalışmaları haftalık bireysel mikroplastik alımının yaklaşık beş grama karşılık gelebileceğini öne sürmekle birlikte bu tahmin, metodolojik farklılıklar ve büyük belirsizlik aralıkları nedeniyle tartışmalı olmaya devam etmektedir (52).

Sentetik tekstil kaynaklı lifler ve kentsel hava kirliliği ise inhalasyon yoluyla özellikle önemli bir maruziyet kaynağı oluşturmaktadır (52).

Organizmaya giren mikroplastikler ince bağırsak epiteli, pulmoner epitel ya da dermal penetre yollarla lenfatik sisteme ve ardından sistemik dolaşıma geçebilmektedir (48). Böbrek üzerine odaklanan araştırmalar, mikro ve nanoplastiklerin renal dokuda birikimini 'filtrasyon-reabsorpsiyon-translokasyon' hipoteziyle açıklamaktadır; bu hipoteze göre dolaşımdaki partiküller glomerüler filtrasyona tabi olmakta, tübüler epitel hücreleri tarafından kısmen reabsorbe edilmekte ve doku içinde birikmektedir; ancak bu mekanizmanın insanlarda adım adım kanıtlanması henüz mümkün olmamıştır (48). Hemodiyaliz söz konusu olduğunda bu doğal giriş yollarının yanı sıra diyalizat aracılığıyla gerçekleşebilecek iatrojenik maruziyet de araştırılması gereken önemli bir ek boyut oluşturmaktadır (32, 39).

1.3.4. İnsan Dokularında Mikroplastik: Klinik Kanıtlar

Kan ve Kardiyovasküler Dokuda Mikroplastik

İnsanlarda plastik partiküllerin kan dolaşımında varlığı, 2022 yılında yayımlanan çalışmada (Leslie ve ark.) nicel olarak ilk kez kanıtlanmıştır (53). 22 sağlıklı gönüllünün 17'sinde (%77) polietilen tereftalat (PET), polietilen (PE) ve polistiren (PS) partikülleri saptanmış; ortalama konsantrasyon 1,6 µg/mL olarak ölçülmüştür (53). Bu bulgu; plastik partiküllerin gastrointestinal ya da pulmoner bariyerleri aşarak dolaşım sistemine geçebildiğini ve potansiyel olarak uzak organlara taşınabildiğini doğrudan kanıtlamaktadır (53).

NEJM'de 2024 yılında yayımlanan prospektif gözlemsel çalışmada (Marfella ve ark.) karotis endarterektomi geçiren 257 hastanın %58,4'ünde aterom plaklarında polietilen, %12,1'inde ise polivinil klorür saptanmıştır (54). Plaklarında mikroplastik tespit edilen hastaların miyokard enfarktüsü, inme ve kardiyovasküler ölüm bileşik sonlanım noktasına ulaşma riskinin 4,53 kat daha yüksek olduğu saptanmıştır (HR 4,53; %95 GA: 1,75–11,7). Bu ilişki çok değişkenli analizlerde bağımsızlığını

korumuştur (54). Bu çalışma; plastik partiküllerin aterosklerotik süreçle bağımsız olarak ilişkili olabileceğine dair en güçlü prospektif gözlemsel kanıtı sunmaktadır (54).

Böbrek ve Üriner Sistemde Mikroplastik

Böbrek dokusu; vücut kütlelerinin %1–2'sini oluşturmaya karşın kardiyak debinin %20'sini alması ve filtrasyondaki kritik rolü nedeniyle kan yoluyla taşınan kirleticilere orantısız düzeyde maruz kalmaktadır (48). 2024 yılında yayımlanan bir çalışmada (Massardo ve ark) nefrektomi geçiren 10 hastadan alınan böbrek doku örnekleri ve 10 sağlıklı bireyin idrar numuneleri mikroraman spektroskopisiyle analiz edilmiş; böbrek dokusunda 1–29 µm, idrarda ise 3–13 µm boyutlarında polietilen ve polistiren partikülleri saptanmış ve bu çalışma insan böbrek dokusunda mikroplastik birikiminin ilk doğrudan kanıtını sunmuştur (55). *Kidney International*'da 2024 yılında yayımlanan değerlendirmede, idrarda tespit edilebilen plastik partiküllerin sistemik birikim için non-invaziv bir biyobelirteç olarak kullanılıp kullanılamayacağı sorusu öne atılmış; bu hipotez özellikle böbrek işlev bozukluğu olan popülasyonlarda ayrıca araştırılması gereken bir konu olarak belirlenmiştir (56).

Mikro ve nanoplastiklerin böbrek ve kardiyovasküler sistem üzerindeki etkilerini kapsamlı biçimde ele alan bir derleme (Lee ve ark.), bu partiküllerin böbrekte oksidatif stres, apoptoz ve inflamasyona yol açtığını ortaya koyan deneysel kanıtları özetlemektedir (48). Aynı derlemede, böbrek yetmezliği olan hastaların diyaliz sırasında plastik partiküllere artan maruziyetle karşılaşabileceği ve bu durumun toksik etkileri şiddetlendirebileceği özellikle vurgulanmaktadır (48).

Diğer Organ Sistemlerinde Mikroplastik

Mikroplastikler, insanda 12 organ sistemi arasından en az 8'inde tespit edilmiştir: kardiyovasküler, sindirim, endokrin, deri ve lenfatik, solunum, üreme ve üriner sistem bunların başında gelmektedir (57). Plasentada mikroplastik varlığının gösterilmesi transplasental geçiş ve dolayısıyla intrauterin maruziyete işaret ederken, mekonyumda saptanan bulgular bu maruziyetin doğum öncesi dönemde başladığını kanıtlamaktadır (57). Akciğer dokusunda, bronkoalveolar lavaj örneklerinde ve kalp

dokusunda giderek artan raporlar; plastik kirleticilerin yaşam döngüsünün tamamında insan biyolojisiyle iç içe geçtiğini net biçimde ortaya koymaktadır (57).

1.3.5. Biyolojik Toksisite Mekanizmaları

Hücrel Alım ve Oksidatif Stres

Mikroplastikler hücre yüzeyiyle temas ettiğinde makropinositoz, klathrin ve kaveola aracılı endositoz gibi çeşitli yollarla hücre içine alınmaktadır (58). Bu partiküller lizozomları destabilize etmekte ve sitozole katepsin salınımını tetikleyerek NLRP3 inflamazom aktivasyonunu başlatmaktadır (58, 59). Membrana bağlı NADPH oksidaz komplekslerinin aktivasyonu (özellikle NOX2 ve NOX4) süperoksit anyonları üretimini artırmakta; reaktif oksijen türleri (ROS) mitokondriyal solunum zincirini bozmakta ve mitokondriyal DNA'yı hasara uğratmaktadır (59). Bu oksidatif kaskad; endotel hücre apoptozuna ve vasküler disfonksiyona yol açmakta, böylece kardiyovasküler hastalık patogenezinin doğrudan katkıda bulunmaktadır (59).

NF-κB ve NLRP3 İnflamazom Yolakları

Mikro ve nanoplastikler; NF-κB transkripsiyon faktörünü aktive etmekte ve proinflamatuvar sitokinlerin (IL-1β, IL-6, IL-7, TNF-α) üretimini artırarak sistemik inflamasyonu beslemektedir (58). NLRP3 inflamazom aktivasyonu, kaspaz-1'in devreye girmesine ve IL-1β ile IL-18 gibi güçlü proinflamatuvar sitokinlerin işlenip salgılanmasına yol açmaktadır (58, 59). Hayvan modellerinde polistiren mikroplastiklerin NF-κB-NLRP3-GSDMD ve AMPK-PGC-1α eksenlerini aktive ederek miyokardiyal apoptoz, inflamasyon ve mitokondriyal işlev bozukluğuna neden olduğu belgelenmiştir (60). Bu mekanizmalar; diyaliz hastalarındaki varolan yüksek proinflamatuvar durumla biyolojik düzeyde örtüşmekte ve sinerjik toksisite potansiyelini düşündürmektedir; ancak bu etkileşimin klinik önemi insan çalışmalarıyla doğrulanmayı beklemektedir (48, 59).

Böbreğe Özgü Toksisite

Mikro ve nanoplastiklerin böbrek hücreleri üzerindeki toksik etkilerini inceleyen son dönem deneysel çalışmalar; oksidatif stres, NF-κB aracılı inflamasyon,

apoptoz, endoplazmik retikulum stresi, RIP1/RIP3 aracılı nekroptoz ve TGF- β aracılı profibrotik sinyal aktivasyonu olmak üzere altı temel mekanizmanın devreye girebileceğini ortaya koymaktadır (48). HEK-293 böbrek hücrelerinde polistiren mikroplastik maruziyeti karaciğer hücrelerine kıyasla çok daha belirgin metabolik aktivite kaybına yol açmış; bu in vitro bulgular böbreğin bu tip kirleticilere karşı özellikle savunmasız bir hedef organ olabileceğini düşündürmektedir (48). Sıçan modellerinde polistiren mikroplastiklerin uygulanmasıyla tübüler hasar, interstisyel fibrozis ve GFH düşüşü gözlemlenmiş olmakla birlikte bu bulguların insanlara genellenebilirliği henüz doğrulanmamıştır (48). Triptofandan türeyen üremik toksinlerin (indoksil sülfat gibi) aktive ettiği aril hidrokarbon reseptörü (AhR) yolağının, mikro ve nanoplastikler tarafından da güçlendirildiğine dair in vivo bulgular; bu iki kirletici türünün böbrek toksisitesi açısından sinerjik etki gösterebileceğini düşündürmektedir. Ancak bu sinerjinin insanlarda doğrudan kanıtlanması henüz gerçekleştirilmemiştir (48, 61).

Katkı Maddeleri ve Trojan Horse Etkisi

Bisfenol A (BPA), ftalatlar, organofosfat alev geciktiriciler ve ağır metal bazlı stabilizatörler gibi plastik katkı maddeleri, mikroplastik toksisitesine ek bir kimyasal boyut katmaktadır (52). BPA ve BPS'nin diyalizörlerden kana geçebildiği ve bu kimyasalların endokrin bozucu potansiyeli taşıdığı gösterilmiş; ancak mevcut maruziyet düzeylerinin tolere edilebilir alım miktarlarının altında kaldığı bildirilmiştir. Bununla birlikte araştırmacılar bu sınır değerlerinin yeniden değerlendirilmesi gerekebileceğini vurgulamaktadır (43). 'Trojan horse' mekanizmasında ise hidrofobik yapısı sayesinde mikroplastikler; kalıcı organik kirleticileri (POK), ağır metalleri ve patojen mikroorganizmaları yüzeylerine konsantre ederek biyofilm oluşturabilmekte ve bu yükü organizmaya iletebilmektedir (52).

1.3.6. Hemodiyaliz Sisteminde Mikroplastik: Ampirik Kanıtlar

Diyalizat Sıvısında Mikroplastik: Doğrudan Ölçümler

Kara ve ark., 30 diyalizat solüsyonu örneğini FT-IR spektroskopisiyle analiz etmiş; tüm örneklerde ağırlıklı olarak lif formunda mikroplastikler saptamış ve

polietilen (PE), polivinil klorür (PVC) ile etilen-vinil asetat (EVA)'yı en yaygın polimer türleri olarak tanımlamıştır (39). Araştırmacılar; diyaliz ekipmanlarında kullanılan PE, PVC ve polisülfon gibi materyallerin zamanla malzeme degradasyonuna bağlı olarak potansiyel MP kaynağı oluşturabileceğini belirtmektedir (39).

Lee ve ark., böbrek yetmezliği olan hastaların diyaliz sırasında partiküler plastiklere artan maruziyetle karşılaşabileceğini vurgulamakta ve bu maruziyetin klinik sonuçlarının araştırılması gereğine dikkat çekmektedir (48).

Hemodiyaliz Sistemindeki Plastik Kaynaklar

Diyaliz su sisteminin plastik kaynaklı kontaminasyon noktaları şu şekilde sıralanabilir: şehir içme suyunda önceden mevcut olan ve kısmen ters osmoz filtrasyonundan geçebilen MP fraksiyonları; uzun süreli kullanımda aşınan PE, PP ve PVC su dağıtım borularından salınan partiküller; mekanik veya termal stresin etkisiyle bozulan PES/PA bazlı RO membranlarından kaynaklanan nanopartiküller; aktif karbon filtre PP muhafazaları ve polipropilen bikarbonat kartuşlarından sızan partiküller (32, 39). Diyalizörün polisülfon, PES ve CTA dahil plastik membran materyallerinin kendisinin de zamanla partiküler salınımına zemin hazırlayabileceği öne sürülmektedir (32, 40).

1.3.7. Hemodiyaliz Hastaları: Mikroplastiklere Özgün Savunmasızlık

Hemodiyaliz hastaları; üç bağlamsal nedenle mikroplastik kirleticilere karşı genel popülasyona kıyasla özellikle savunmasız bir grubu oluşturmaktadır (32, 48). İlk olarak, haftada 300–600 litre su tüketimi potansiyel olarak MP içeren suyun büyük hacimli kullanımı anlamına gelmekte ve toplam maruziyet yükünü önemli ölçüde yükseltmektedir (32). Aynı zamanda, diyaliz devresinin neredeyse tamamıyla plastik malzemelerden oluşması, mekanik ve kimyasal stresle mikropartikül salınımına zemin hazırlayan bir temas zinciri oluşturmaktadır (32, 40, 42). Klinik açıdan en kritik faktör olarak böbrek fonksiyonunun sıfır ya da son derece sınırlı olmasının doğal mikroplastik uzaklaştırma ve atılım mekanizmasını devre dışı bırakması olduğu

düşünülmektedir. Bu durumun söz konusu partiküllerin vücutta birikme riskini artırabileceği ileri sürülmektedir (48).

Bu faktörlerin KBH kaynaklı kronik inflamasyon ve üremik toksin yüküyle çakışması, mikroplastik ve üremik toksinin birbirini güçlendiren bir toksisite tablosu oluşturabileceğine işaret etmektedir (48, 59). KBH'ye özgü makrofaj aktivasyonu, artmış oksidatif stres ve NF- κ B-NLRP3 yolak aktivasyonu bağlamında, plastik partiküllerin aynı yolakları ek olarak aktive edebileceği; bunun inflamatuvar yükü ve kardiyorenal hasarı daha da ağırlaştırabileceği öne sürülmektedir (48, 59, 60).

1.3.8. Araştırma Boşluğu ve Bu Tezin Özgün Katkısı

Yayımlanmış literatür incelendiğinde, hem diyaliz su sisteminin farklı aşamalarında hem de aynı hastaların kan örneklerinde eş zamanlı mikroplastik analizi yapan, insanlarda gerçekleştirilmiş kapsamlı bir çalışmaya rastlanmamıştır (32, 39, 48). Mevcut veriler çoğunlukla su sistemi örneklerine ya da genel popülasyonun biyolojik matrislerine odaklanmaktadır. Hemodiyaliz hastasına özgü entegre bir analitik yaklaşım ise bildiğimiz kadarıyla henüz yeterli ölçekte uygulanmamıştır (32, 39, 48). Nature Reviews Nephrology'de 2025 yılında yayımlanan derlemede bu boşluğa açıkça dikkat çekilmekte ve böbrek yetmezliği olan hastalarda diyaliz kaynaklı plastiğe maruziyetin araştırılması gereken öncelikli bir alan olduğu vurgulanmaktadır (48).

Bu tez çalışması; söz konusu araştırma boşluğunu pilot ve keşifsel bir yaklaşımla ele almayı hedeflemekte; hemodiyaliz su arıtma zincirinin şebeke girişinden hastaya ulaşan diyalizata kadar farklı aşamalarındaki örneklerin (şebeke kaynak suyu, arıtma sonrası su, diyaliz giriş suyu ve diyaliz çıkış suyu) hemodiyaliz öncesi ve sonrasında alınan kan örneklerinin DLS, SEM, Nile Red boyama ile floresan görüntülemesi, Raman spektroskopisi ve Fourier dönüşümlü kızılötesi spektroskopisi (FT-IR) yöntemleriyle eş zamanlı analiziyle diyaliz sistemindeki mikroplastik profilini nitel ve nicel olarak ortaya koymayı amaçlamaktadır (32, 48, 53, 55, 62). Çalışmanın pilot niteliği nedeni ile elde edilecek bulgular ağırlıklı olarak tanımlayıcı istatistiklerle değerlendirilecek ve daha büyük ölçekli araştırmalara zemin hazırlayacaktır. Bulguların; hemodiyaliz biyogüvenliği standartlarının plastik kaynaklı kirleticileri de

kapsayacak biçimde güncellenmesi, polimer malzeme seçiminde güvenli alternatiflerin değerlendirilmesi ve bu hasta grubuna özgü plastik maruziyet riskinin ilk sistematik insan verileriyle belirlenmesi bakımından alana özgün katkılar sunması beklenmektedir (32, 48, 53, 55, 62).

2. MATERYAL VE METOT

2.1. Çalışma Tasarımı ve Etik Onay

Bu çalışma, Hacettepe Üniversitesi Tıp Fakültesi Hastanesi Hemodiyaliz Ünitesi'nde yürütülen kesitsel gözlemsel bir pilot çalışmadır. Çalışma protokolü, Hacettepe Üniversitesi Sağlık Bilimleri Araştırma Etik Kurulu tarafından 09 Aralık 2025 tarihinde onaylanmıştır (Karar No: 2025/23-08; Araştırma No: SBA 25/998; geçerlilik: 25 Aralık 2025–25 Haziran 2026). Çalışma; Hacettepe Üniversitesi Tıp Fakültesi İç Hastalıkları Anabilim Dalı Nefroloji Bilim Dalı ile Bilkent Üniversitesi Ulusal Nanoteknoloji Araştırma Merkezi (UNAM) iş birliğiyle gerçekleştirilmiştir. Biyolojik materyallerin transferi, iki kurum arasında imzalanan Biyolojik Materyal Transfer Anlaşması (BMTA) çerçevesinde ve bireysel kimlik bilgileri gizli tutularak yalnızca hasta kodları üzerinden yürütülmüştür. Çalışmanın herhangi bir aşamasında hastaların rutin hemodiyaliz sürecine müdahalede bulunulmamıştır.

2.2. Hasta Popülasyonu

Çalışma evreni, 25 Aralık 2025 ile 25 Haziran 2026 tarihleri arasında Hacettepe Üniversitesi Tıp Fakültesi Hastanesi Hemodiyaliz Ünitesi'nde rutin hemodiyaliz seansına giren kronik böbrek hastalığı tanılı yetişkin hastalardan oluşmaktadır. Araştırmaya yaklaşık 10 hastanın dahil edilmesi planlanmış; çalışma süreci boyunca gönüllülük esasıyla yazılı aydınlatılmış onamı alınan 6 hasta çalışmaya dahil edilmiştir.

Araştırmaya dahil edilme kriterleri şu şekilde belirlenmiştir:

- 18 yaş ve üzerinde olmak,
- Hacettepe Üniversitesi Tıp Fakültesi Hastanesi Hemodiyaliz Ünitesi'nde son dönem böbrek hastalığı nedeni ile en az 3 ay süredir, düzenli olarak haftada 3 gün, 4 saat hemodiyaliz seansına girmek,
- Aydınlatılmış onam formunu okuyup imzalamış olmak.

Dışlama kriterleri: haftada 3 günden daha az sıklıkta hemodiyaliz seansına girme, 3 aydan kısa süredir diyalize girme, akut böbrek hastalığı nedeni ile diyalize girme ve araştırmaya katılım onamını vermeme olarak belirlenmiştir.

Çalışmaya dahil edilen 6 hastaya ait klinik ve demografik veriler Tablo 2.1'de sunulmaktadır.

Tablo 2.1. Çalışmaya dahil edilen hastaların hemodiyaliz tedavi özellikleri

Özellik	HP-1	HP-2	HP-3	HP-4	HP-5	HP-6
Diyaliz Tipi	Hemodiyaliz	Hemodiyaliz	Hemodiyaliz	Hemodiyaliz	Hemodiyaliz	Hemodiyaliz
Diyaliz Sıklığı	3 gün/hafta	3 gün/hafta	3 gün/hafta	3 gün/hafta	3 gün/hafta	3 gün/hafta
Vasküler Erişim	AVF	AVF	Venöz kateter	AVF	AVF	Venöz kateter
Kan Akış Hızı	270 mL/dk	250 mL/dk	270 mL/dk	280 mL/dk	270 mL/dk	280 mL/dk
Diyalizat Akış Hızı	500 mL/dk	500 mL/dk	500 mL/dk	500 mL/dk	500 mL/dk	500 mL/dk
Diyaliz Membran Tipi	PES	PSU	PES	PES	PSU	PES
Membran Yüzey Alanı	1,6 m ²	1,8 m ²	1,6 m ²	1,6 m ²	1,8 m ²	1,6 m ²

AVF: Arteriyovenöz fistül; *PES*: Polietersülfon; *PSU*: Polisülfon; *mL/dk*: mililitre/dakika.

2.3. Örnek Toplama

Örnek toplama işlemlerinin tamamında plastik kaynaklı dışsal kontaminasyonu en aza indirmek amacıyla cam malzeme kullanılmıştır. Tüm örnekler metal vidalı kapaklı cam tüplere alınmış; örnek saklama ve transfer aşamalarında plastik malzeme ile temastan kaçınılmıştır.

2.3.1. Hastaların Kan Örnekleri

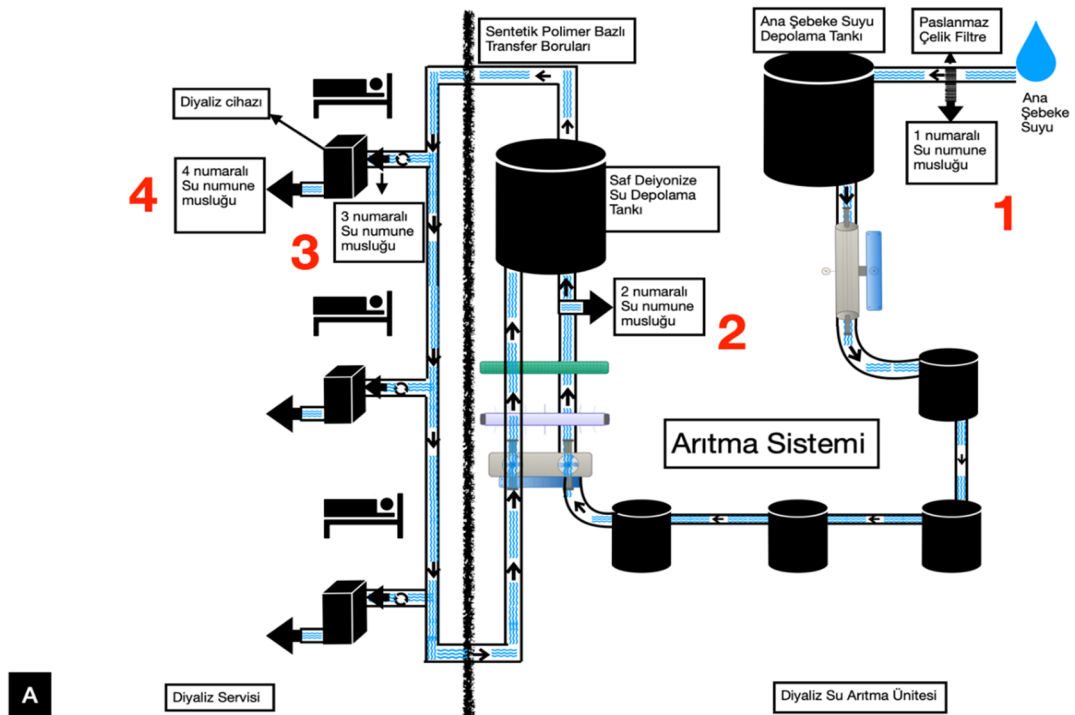
Her hastadan hemodiyaliz seansı başlamadan hemen önce ve seans tamamlanma anı olmak üzere iki ayrı zaman noktasında 5–10 mL venöz kan örneği alınmıştır. Örnekler, diyaliz devresindeki mevcut vasküler erişim hattından (arteriyovenöz fistül veya venöz kateter) steril tek kullanımlık 10 mL'lik plastik enjektör aracılığıyla çekilmiş ve bir dakikayı aşmayan süre içinde anında metal kapaklı cam tüplere aktarılmıştır. Plastik enjektörle gerçekleşen temas süresi son derece kısa tutulmuş; ayrıca aynı örnekleme protokolü hem diyaliz öncesi hem de diyaliz sonrası örnekler için özdeş biçimde uygulanmıştır. Örnekler toplandıktan sonra soğuk zincirde Bilkent Üniversitesi UNAM'a transfer edilmiştir.

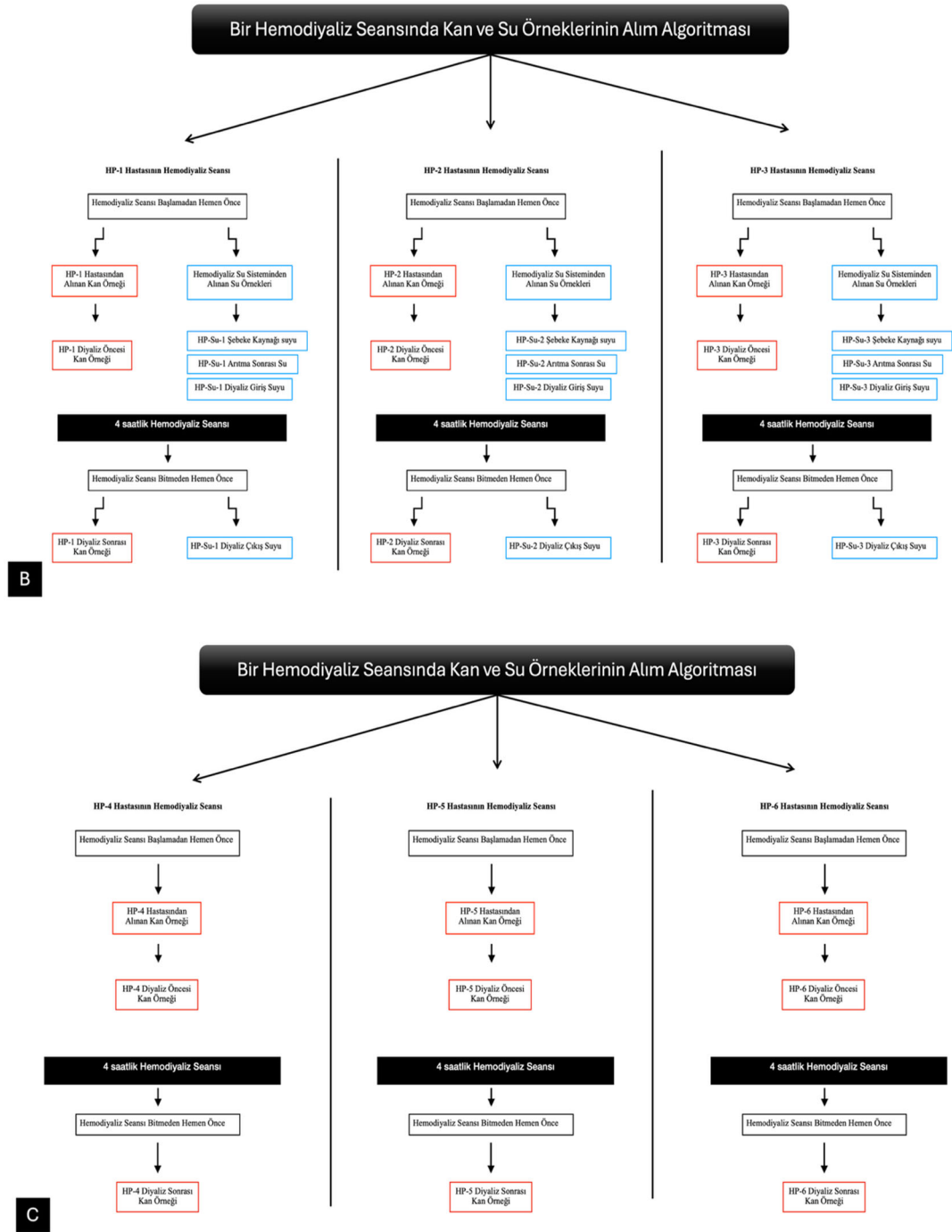
2.3.2. Hemodiyaliz Suyu Örnekleri

Su örnekleri, hemodiyaliz su arıtma zincirinin dört ayrı noktasından alınmıştır. Örnekleme protokolü Şekil 2.1A-C'de şematik olarak sunulmaktadır. Her örnekleme noktasından 20–30 mL su, metal kapaklı cam tüplere toplandıktan sonra soğuk zincirde Bilkent Üniversitesi UNAM'a transfer edilmiştir. Örneklemeye dahil edilen bir hastanın hemodiyaliz seansı başlamadan hemen önce kan örneği alınırken, aynı esnada şebeke suyu, arıtma sonrası su ve diyaliz giriş suyu örnekleri alınmıştır. Aynı hastanın yaklaşık 4 saatlik hemodiyaliz seansının tamamlandığı anda kan örneği alınırken, aynı esnada diyaliz çıkış suyu örneği alınmıştır.

HP-1 hastasının hemodiyaliz seansı boyunca dört farklı noktadan alınan su örnekleri HP-Su-1 Şebeke Suyu, HP-Su-1 Arıtma Sonrası Su, HP-Su-1 Diyaliz Giriş Suyu ve HP-Su-1 Diyaliz Çıkış Suyu olarak adlandırılmıştır. HP-2 ve HP-3 hastalarının hemodiyaliz seanslarında alınan su örnekleri de aynı sistemle sırasıyla HP-Su-2 ve HP-Su-3 ön ekleriyle kodlanmıştır.

Böylelikle su örnekleri rastgele anlarda değil, belirli bir hemodiyaliz seansı sürecinde, aynı sistemden, dört farklı noktadan ve üç farklı zamanlamada (HP-Su-1, HP-Su-2, HP-Su-3) alınmıştır. Örnekleme noktaları Tablo 2.2'de özetlenmektedir.





Şekil 2.1. Örneklem protokolünün şematik gösterimi. (A) Hacettepe Üniversitesi Hemodiyaliz Su Arıtma Sistemi ve su numunesi alım noktaları: (1) ana şebeke suyu, (2) arıtma sonrası su, (3) diyaliz giriş suyu, (4) diyaliz çıkış suyu. (B) HP-1, HP-2 ve HP-3 hastalarına ait hemodiyaliz seansında kan ve su örneklerinin alım algoritması. (C) HP-4, HP-5 ve HP-6 hastalarına ait hemodiyaliz seansında kan örneklerinin alım algoritması.

Tablo 2.2. Hemodiyaliz su arıtma zinciri boyunca belirlenen örnekleme noktaları ve uygulanan analiz yöntemleri.

Örnekleme Noktası	Tanım	Analiz Yöntemi
1-Şebeke suyu	Şebeke kaynağından alınan ham su örneği	DLS, SEM, Nile Red, Raman, FT-IR
2-Arıtma sonrası su	RO filtrasyonu ve deiyonizasyon sonrası su	DLS, SEM, Nile Red, Raman, FT-IR
3-Diyaliz giriş suyu	Dağıtım hattından hemodiyaliz cihazına ulaşan su	DLS, SEM, Nile Red, Raman, FT-IR
4-Diyaliz çıkış suyu	Hemodiyaliz cihazından çıkan atık su	DLS, SEM, Nile Red, Raman, FT-IR

DLS: Dinamik ışık saçılımı; SEM: Taramalı elektron mikroskobu; FT-IR: Fourier dönüşümlü kızılötesi spektroskopisi; RO: Ters osmoz;

2.4. Kan Örneklerinden Mikroplastik İzolasyonu

Kan örneklerinden mikroplastik izolasyonu, Leslie ve ark. (2022) tarafından tanımlanan ve *Environment International* dergisinde yayımlanan referans yöntem temel alınarak gerçekleştirilmiştir. Tüm izolasyon işlemleri boyunca plastik kontaminasyonunu önlemek amacıyla yalnızca cam ve metal malzeme kullanılmıştır (53).

1 mL total kan örneği cam tüpe aktarılmış; üzerine 10 mL Tris-HCl tampon çözeltisi (400 mM Tris-HCl, pH 8,0; %0,5 SDS) eklenmiştir. Karışım 60°C'de 2 saat süreyle bekletilmiş, ardından oda sıcaklığına soğutulmuştur. Soğutma işleminin ardından 100 µL Proteinase K (Thermo Fisher Scientific, ABD) ve 5 mM CaCl₂ eklenerek 50°C'de 1 saat daha inkübe edilmiştir. Bu basamak, doku ve hücre kaynaklı protein matriksinin parçalanarak mikroplastik partiküllerin serbest kalmasını sağlamaktadır.

Protein yıkımı tamamlanan örnekler, tamamen cam bileşenlerden oluşan vakumlu filtrasyon sistemi aracılığıyla 700 nm gözenek boyutuna sahip cam fiber filtrelerden geçirilmiştir. Filtrelerin yıkanması için örnek başına yaklaşık 10 mL ultrasaf su ve 2 mL hidrojen peroksit (%30 H₂O₂) uygulanmıştır. Filtre üzerinde tutulan mikroplastiklerin geri kazanımı için filtreler steril cam tüplere alınmış; 5 mL

saf su içinde 5 dakika süreyle sonike edilmiştir. Elde edilen izolatlar DLS, SEM, Nile Red floresan mikroskopi, Raman spektroskopisi ve Fourier dönüşümlü kızılötesi spektroskopisi (FT-IR) analizlerine tabi tutulmuştur.

2.5. Analitik Yöntemler

Hem su hem de kan örneklerinde mikroplastik varlığı çok katmanlı bir analitik yaklaşımla değerlendirilmiştir. Partiküler yükün boyut ve nispi intensite düzeyi DLS ile; partiküllerin morfolojik özellikleri SEM ile; hidrofobik sentetik polimer yapıların görselleştirilmesi Nile Red floresan mikroskopi ile; kimyasal kimlik doğrulaması ise Raman spektroskopisi ve Fourier dönüşümlü kızılötesi spektroskopisi (FT-IR) ile gerçekleştirilmiştir. Bu yöntemlerin tamamı hem su örneklerine hem de kan izolatlarına uygulanmıştır.

2.5.1. Dinamik Işık Saçılımı (DLS)

Hem su hem de kan örneklerindeki partiküler fraksiyonun boyut dağılımı ve nispi intensitesi, dinamik ışık saçılımı (DLS) yöntemiyle Malvern Zetasizer Nano ZS cihazı (Malvern Panalytical, Birleşik Krallık) ile belirlenmiştir. Ölçümler, cihazın standart parametreleri takip edilerek cihaza uygun küvetlerde (ZEN0040) ve 1 mL örnek kullanılarak gerçekleştirilmiştir. Ölçüm öncesinde refraktif indeks parametresi su için 1,330, plastik polimerler için ise 1,5 olarak girilmiştir. Her bir ölçüm, 60 saniye denge süresi, 3 tekrar ve 30 saniyelik okumalarla 24 °C sıcaklıkta gerçekleştirilmiştir. Elde edilen sonuçlar *GraphPad Prism* yazılımı ile görselleştirilmiştir.

2.5.2. Taramalı Elektron Mikroskobu ile Görüntüleme

Hem su örneklerinin hem de kan izolatlarının morfolojik analizi için *FEI Quanta 200F* model çevresel taramalı elektron mikroskobu (Bilkent UNAM) kullanılmıştır. Örnek hazırlığında, 0,5 cm² boyutunda temizlenmiş silikon levha parçaları mikroskop örnek tutucularına karbon bant ile tutturulmuş; üzerlerine 10 µL örnek damlatılarak 50°C'de kurutulmuştur. Kurutulan örnekler iletkenliği artırmak amacıyla Gatan 682 kaplama cihazıyla 10 nm kalınlığında Altın/Palladyum (Au/Pd) ile kaplanmıştır. Elde edilen kaplanmış örnekler FEI Quanta 200F cihazı ile 15,00 kV

elektron hızlandırma gerilimi ve 3,0 nokta boyutu parametreleri kullanılarak görüntülenmiştir.

2.5.3. Nile Red Floresan Mikroskopi

Hem su örneklerinde hem de kan izolatlarında hidrofobik sentetik polimer partiküllerin görselleştirilmesi amacıyla Nile Red (Thermo Fisher Scientific, ABD) boyama protokolü uygulanmıştır. Metanol içinde hazırlanan 1 mg/mL stok Nile Red çözeltisi, 1:100 oranında (son konsantrasyon: 10 µg/mL) örnekle karıştırılmış ve 80 °C'de 10 dakika ısıtılmıştır. Örneklerin görüntülenmesi, EVOS model floresan mikroskopun transparan ve kırmızı filtre modları 10× büyütme ile kullanılarak gerçekleştirilmiştir. Nile Red'in sentetik polimerlerin hidrofobik yüzey yapısına selektif bağlanma özelliği, sulu ve proteinöz ortamda minimal arka plan sinyali vermesi ile birleştirildiğinde, parlak alan ve floresan görüntülerinde ko-lokalize sinyaller mikroplastik tanımlamasında temel doğrulama kriteri olarak kabul edilmiştir. Ko-lokalizasyon kriterinin uygulanması, lipid damlacıkları gibi hidrofobik biyolojik yapılardan kaynaklanabilecek yanlış pozitif sinyalleri önemli ölçüde azaltmaktadır.

2.5.4. Raman Spektroskopisi

Hem su örneklerinde hem de kan izolatlarında toplanan partiküllerin kimyasal kimlik analizi için Raman spektrometresi (WITec, Almanya) kullanılmıştır. Optimum sinyal/gürültü oranını elde etmek amacıyla 532 nm dalga boyunda lazer kaynağı seçilmiştir. Her bir numuneden lam üzerine 100 µL örnek damlatılmış ve kurutulmadan ölçüm alınmıştır. Analizler 20× objektif kullanılarak 0–3200 cm⁻¹ spektral aralığında gerçekleştirilmiştir. Her spektrum için entegrasyon süresi 2 saniye olarak belirlenmiş ve sinyal kalitesini artırmak amacıyla 10 akümülayon kaydedilmiştir. Her numune yüzeyinden 3 farklı noktadan ölçüm alınarak analizler tamamlanmıştır.

2.5.5. Fourier Dönüşümlü Kızılötesi Spektroskopisi (FT-IR)

Şebeke suyu, arıtma sonrası su, diyaliz giriş suyu ve diyaliz çıkış suyu örnekleri ile diyaliz öncesi ve diyaliz sonrası hasta kan örneklerinden elde edilen izolatların kimyasal bileşiminin karakterizasyonu amacıyla Fourier dönüşümlü kızılötesi (FT-IR)

spektroskopisi uygulanmıştır. FT-IR, kızılötesi ışınının belirli dalga boylarındaki absorpsiyonunun ölçülmesi yoluyla moleküler yapılardaki kimyasal bağların tanımlanmasına olanak tanımaktadır; her molekül kızılötesi radyasyonu kendine özgü frekanslarda absorbe etmektedir. Elde edilen absorpsiyon spektrumu Fourier dönüşümü ile analiz edilerek örnekte bulunan bileşikler ve bunların göreceli yoğunlukları belirlenmektedir.

Analizler Tensor 37 FT-IR Spektrometresi (Bruker, Almanya) kullanılarak gerçekleştirilmiştir. Örnekler doğrudan kristal yüzeyine yerleştirilmiştir. Optik kalibrasyon ve sinyal doğrulamasının ardından, nihai spektrumların elde edilmesi amacıyla her örnek için 32 tarama toplanmıştır.

2.6. İstatistiksel Analiz

İstatistiksel analizler *Python* (SciPy 1.11, NumPy 1.25) ve *GraphPad Prism* yazılımları kullanılarak gerçekleştirilmiştir. Etik kurul başvurusunda SPSS 24.0 öngörülmüş olmakla birlikte, non-parametrik testlerin ve nanometrik partikül verisinin esnek biçimde işlenmesi amacıyla Python kütüphaneleri tercih edilmiştir; her iki yazılım da söz konusu testler için özdeş algoritmaları kullanmaktadır. Çalışmanın pilot niteliği ve küçük örneklem büyüklüğü ($n=6$) gözetilerek tüm analizlerde parametrik olmayan yöntemler esas alınmıştır. Sürekli değişkenler için tanımlayıcı istatistikler, dağılımın niteliğine göre ortalama $\pm$ standart sapma (SD) veya medyan [çeyrekler arası aralık, IQR] olarak ifade edilmiştir. İstatistiksel anlamlılık eşiği $\alpha=0,05$ olarak belirlenmiştir.

Etik kurul başvurusunda gruplar arası karşılaştırmalar için t-testi/Mann-Whitney U ve kategorik değişkenler için ki-kare testi planlanmıştır. Ancak elde edilen verinin yapısı; aynı hastalardan iki zaman noktasında alınan eşleştirilmiş ölçümler (diyaliz öncesi-sonrası) ve aynı su sisteminde tekrarlayan ölçümler (dört örnekleme noktası) niteliği taşıdığından, veri yapısına uygun olarak *Wilcoxon* işaretli sıralar testi ve *Friedman* testi uygulanmıştır.

2.6.1. Normalite Değerlendirmesi

Sürekli değişkenlerde normal dağılım varsayımı, $n < 50$ için önerilen *Shapiro-Wilk* testi ile sınanmıştır. Her ne kadar diyaliz öncesi, diyaliz sonrası ve delta DLS değerleri için Shapiro-Wilk testi normal dağılım varsayımını reddetmemiş olsa da ($p > 0,05$), $n=6$ düzeyinde Shapiro-Wilk testinin kendisinin istatistiksel güç bakımından yetersiz kaldığı bilinmektedir. Bu nedenle, küçük örneklerde parametrik varsayımların güvenilir biçimde sınanamayacağı gözetilerek tüm karşılaştırmalarda non-parametrik testler tercih edilmiştir.

2.6.2. Kan Örnekleri Analizi

Diyaliz öncesi ve diyaliz sonrası DLS intensite değerleri arasındaki fark, aynı hastalardan iki zaman noktasında alınan eşleştirilmiş ölçümler için *Wilcoxon* işaretli sıralar testi ile değerlendirilmiştir. İstatistiksel güç yetersizliğinin etki büyüklüğünden bağımsız olarak raporlanabilmesi amacıyla *Wilcoxon* etki büyüklüğü $r = Z/\sqrt{N}$ formülü ile hesaplanmıştır. Etki büyüklükleri *Cohen* sınıflandırmasına göre değerlendirilmiştir: $r < 0,1$ önemsiz, $0,1 \leq r < 0,3$ küçük, $0,3 \leq r < 0,5$ orta, $r \geq 0,5$ büyük etki. Membran tipi (PES vs. PSU) ve diyaliz süresi bazlı alt grup karşılaştırmaları planlanmış; ancak alt grup büyüklüklerinin istatistiksel çıkarım için yetersiz kalması nedeniyle bu analizler uygulanmamıştır.

2.6.3. Su Örnekleri Analizi

Üç hemodiyaliz suyu örneklemesine (HP-Su-1, HP-Su-2, HP-Su-3) ait dörder örnekleme noktasından alınan ortalama DLS intensite değerleri (d.nm, $n=3$ tekrar) *Friedman* testi ile analiz edilmiştir. Sistemler arasındaki mutlak değer farklılıklarını gidermek amacıyla her sistem içinde min-maks normalizasyonu uygulanmış; normalleştirilen değerler üzerinde *Friedman* testi gerçekleştirilmiştir. Bu yaklaşım ölçek bağımsız ve *Friedman* testinin sıra tabanlı mantığıyla tam uyumludur. Buna ek olarak her üç hemodiyaliz suyu örnekleme için (HP-Su-1, HP-Su-2, HP-Su-3) arıtma etkinliği yüzdesi [şebeke→arıtma azalması (%)] ile diyaliz devresi katkısı [giriş→çıkış artışı (%)] hesaplanmış; sistemlerin yönsel tutarlılığı betimsel olarak değerlendirilmiştir.

2.6.4. Post-Hoc Güç Analizi

Çalışma döneminde hemodiyaliz sürecine özgü eş zamanlı kan ve su mikropplastik ölçümü içeren referans bir çalışma bulunmamasından dolayı *a priori* güç analizi yapılamamış; çalışma keşifsel pilot niteliğinde tasarlanmıştır. Elde edilen verilerden *Cohen's d* değeri ($d = |\text{delta ortalama}| / \text{delta SD}$, paired formül) ve *Wilcoxon* etki büyüklüğü (r) hesaplanmış; $\alpha=0,05$ ve %80 güç için gerekli örneklem büyüklüğü parametrik formül üzerinden tahmin edilmiş, non-parametrik düzeltme (%15 ek) ile sonuçlandırılmıştır. Bu analiz hem mevcut çalışmanın istatistiksel sınırlarını şeffaf biçimde ortaya koymakta hem de alandaki gelecek çalışmaların örneklem planlamasına zemin hazırlamaktadır.

Tablo 2.3. Çalışmada uygulanan istatistiksel analiz yöntemleri, uygulama alanları ve gerekçeleri.

Analiz	Test / Yöntem	Uygulama Alanı	Gerekçe
Tanımlayıcı istatistik	Ortalama $\pm$ SD, Medyan [IQR]	Tüm sürekli değişkenler	Veri dağılımını özetlemek; merkezi eğilim ve yayılımı raporlamak
Normalite	<i>Shapiro-Wilk</i> testi	DLS değerleri (öncesi, sonrası, delta)	$n < 50$ için önerilir; parametrik test seçiminin gerekçesi
Eşleştirilmiş karşılaştırma	<i>Wilcoxon</i> işaretli sıralar testi	Diyaliz öncesi vs. sonrası kan DLS	Aynı hastadan iki zaman noktası; $n=6$, non-parametrik
Etki büyüklüğü	$r = Z/\sqrt{N}$; <i>Cohen's d</i>	<i>Wilcoxon</i> sonucu için	$p > 0,05$ çıkmasının güç yetersizliğinden kaynaklandığını göstermek
Tekrarlayan ölçüm	<i>Friedman</i> testi	Su arıtma zinciri 4 nokta $\times$ 3 sistem	Aynı devrede tekrarlayan ölçümler; non-parametrik
Örneklem tahmini	Post-hoc güç analizi	Ana araştırma sorusu	Gelecek çalışmalar için gerekli n belirleme; pilot katkısı

DLS: Dinamik ışık saçılımı; SD: Standart sapma; IQR: Çeyrekler arası aralık; PES: Polietersülfon; PSU: Polisülfon.

2.7. Kontaminasyon Kontrolü

Plastik kaynaklı dışsal kontaminasyonu en aza indirmek amacıyla çalışma süresince kapsamlı kontaminasyon kontrol önlemleri uygulanmıştır. Tüm örnek saklama ve transfer işlemlerinde metal kapaklı cam tüpler ve cam malzeme

kullanılmıştır. Kan örneklerinin alımında kullanılan steril tek kullanımlık enjektörle temas süresi mümkün olan en kısa düzeyde tutulmuş; bu temasın hem diyaliz öncesi hem de diyaliz sonrası örneklere özdeş biçimde uygulanması nedeniyle karşılaştırmalı analizde sistematik yanlılık oluşturmayaacağı değerlendirilmiştir. Ultrasaf su (*Thermo Fisher Scientific*) hem izolasyon basamaklarında hem de DLS, Nile Red ve Raman analizlerinde analitik negatif kontrol olarak sistematik biçimde her ölçüm turuna eş zamanlı dahil edilmiştir. SEM görüntülemesi öncesinde silikon taşıyıcı levhalar titizlikle temizlenmiş; karbon bant uygulaması standart protokole uygun şekilde gerçekleştirilmiştir. Nile Red boyama aşamasında floresan sinyalinin yalnızca parlak alan kanalındaki partiküllerle ko-lokalizasyonu doğrulanmış; bu yaklaşım yanlış pozitif atama olasılığını belirgin biçimde azaltmıştır. Raman spektroskopisi analizlerinde saf su arka plan spektrumu her ölçüm serisine dahil edilerek referans baseline oluşturulmuştur.

3. BULGULAR

Bu bölümde, hemodiyaliz su arıtma zincirinden ve hastaların kan örneklerinden elde edilen mikroplastik bulguları iki ana başlık altında sunulmaktadır. Her iki örnek tipinde de mikroplastik varlığının nitel olarak ortaya konması amacıyla taramalı elektron mikroskobu (SEM), Nile Red floresan mikroskopi, Raman spektroskopisi ve Fourier Dönüşümlü Kızılötesi Spektroskopisi (FT-IR); partiküler yük düzeyinin değerlendirilmesi amacıyla ise dinamik ışık saçılımı (DLS) yöntemi uygulanmıştır. Tanımlayıcı istatistikler ile desteklenen bulgular aşağıda alt başlıklar halinde verilmektedir.

3.1. Hemodiyaliz Suyu Örneklerinde Mikroplastik Bulguları

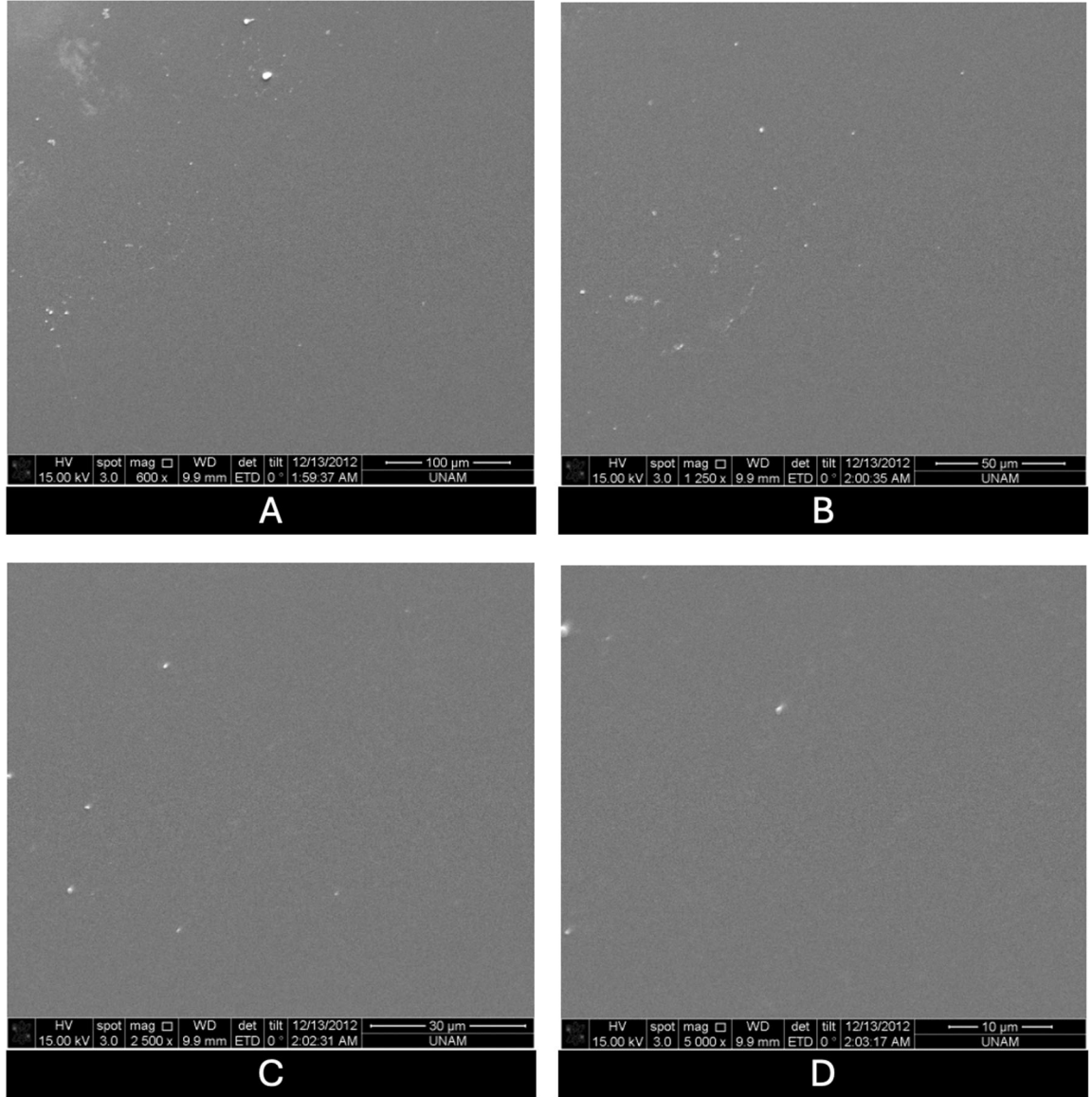
Hemodiyaliz su arıtma zincirinin dört örnekleme noktasından (şebeke suyu, arıtma sonrası su, diyaliz giriş suyu, diyaliz çıkış suyu) farklı zamanlarda diyaliz sisteminde üç farklı örnekleme seansında (HP-Su-1, HP-Su-2, HP-Su-3) alınan örnekler değerlendirilmiştir. Su örneklerinde mikroplastik varlığı nitel olarak SEM, Nile Red floresan mikroskopi, Raman spektroskopisi ve Fourier dönüşümlü kızılötesi spektroskopisi (FT-IR) ile; partiküler yük düzeyi ise DLS ile incelenmiştir.

3.1.1. Taramalı Elektron Mikroskobu (SEM) Bulguları

Hemodiyaliz sistemine ait su arıtma zincirinin HP-Su-2'ye ait dört örnekleme noktasından alınan su örnekleri, dört büyütme düzeyinde (70×, 600×, 2.500× ve 5.000×) SEM ile görüntülenmiştir. SEM görüntüleri öncelikli olarak örneklerin kurutulması sonrası belirgin olan örnek alanı içerisinde incelenmiştir. Analize ait görüntüler negatif kontrol su örneği Şekil 3.1'de, şebeke suyu örneği Şekil 3.2'de, arıtma sonrası su örneği Şekil 3.3'te, diyaliz giriş suyu örneği Şekil 3.4'te ve diyaliz çıkış suyu örneği Şekil 3.5'te sunulmaktadır. Analitik arkaplan referansını oluşturan negatif kontrol filtresinde (Şekil 3.1) 4 büyütme düzeyinde (600×, 1250x, 2.500× ve 5.000×) filtre yüzeyi homojen ve düzgün morfoloji sergilemiş; belirgin partiküler yapı, agregat ya da yabancı cisim izlenmemiştir. Yüzeyde gözlemlenen seyrek noktasal kontrast farklılıkları filtre substratının intrinsik yapısal özelliklerini yansıtmakta olup

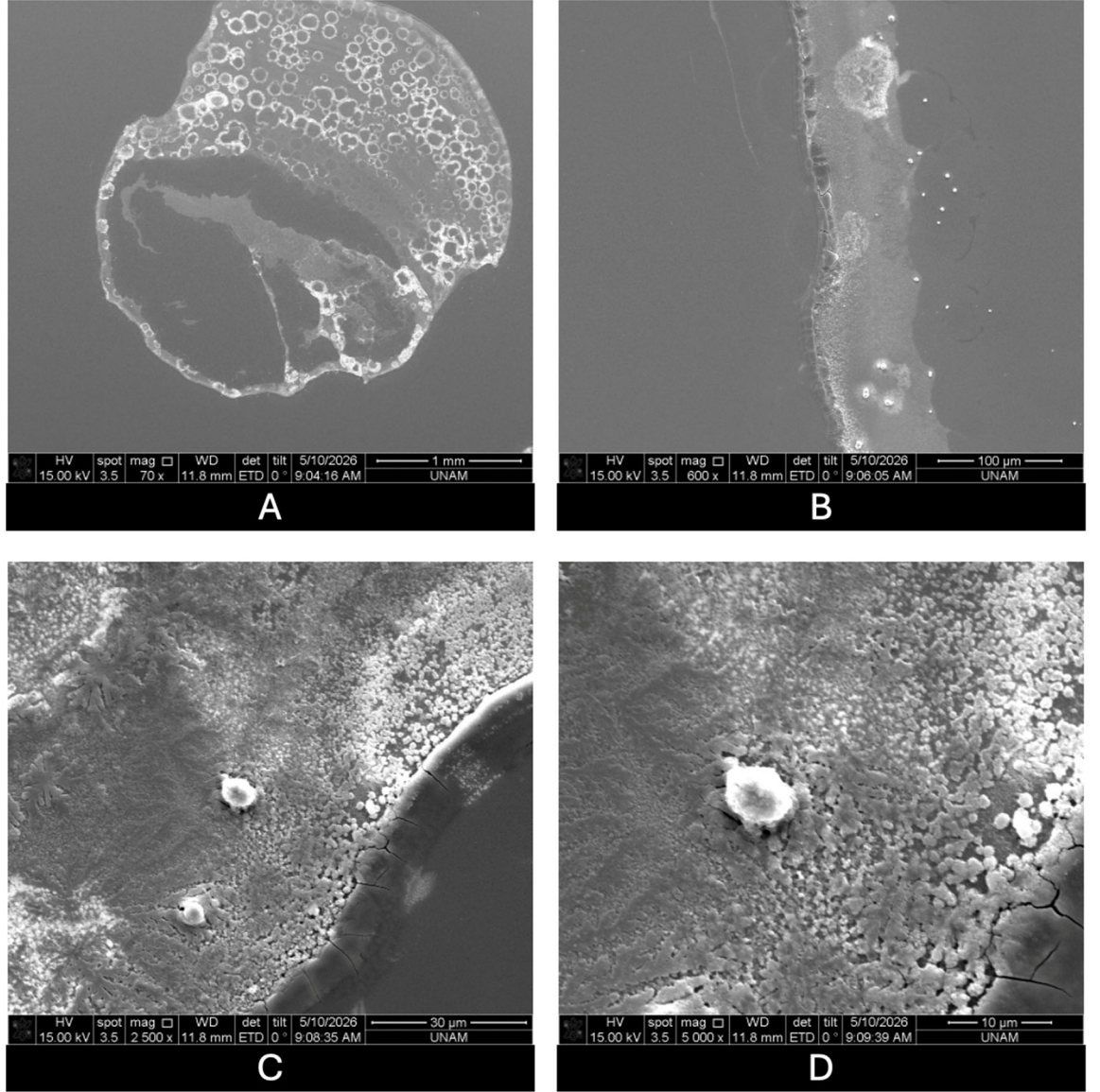
partiküler materyal ile uyumlu değildir; bu bulgu çalışma koşullarında dışarıdan kaynaklanan kontaminasyonun ihmal edilebilir düzeyde kaldığını doğrulamaktadır.

Örnekleme noktaları boyunca örnekleme noktasına özgü morfolojik örüntüler gözlemlenmiştir. Şebeke suyu örneğinde (Şekil 3.2) düşük büyütmede filtre yüzeyine yayılmış yoğun ve heterojen birikim alanları izlenmiş; yüksek büyütmelerde ($2.500\times$ ve $5.000\times$) granüler zemin üzerinde birkaç mikrometre ölçeğindeki izole parlak partiküller ile bunlara eşlik eden daha küçük submikron kümelenmeler belirginleşmiştir. Genel morfoloji, mineral tuz kristalleri, inorganik partiküller ve organik debris içeren kompleks bir karışımla uyumludur. Arıtma sonrası su örneğinde (Şekil 3.3) filtre yüzeyindeki partikül birikimi şebeke suyuna kıyasla belirgin biçimde azalmış; yüksek büyütmelerde yalnızca lokalize, küçük parlak partiküllerden oluşan dağınık kümelenmeler ve seyrek izole partiküler odaklar saptanmıştır; bu bulgu arıtma sisteminin partiküler yükü belirgin ölçüde azalttığını ortaya koymaktadır. Diyaliz giriş suyu örneğinde (Şekil 3.4) düzgün zemin üzerinde lokalize partiküler yapılar ve heterojen dansiteli alanlar yeniden ortaya çıkmış; yüksek büyütmelerde düzensiz/köşeli kenarlı ve mikrometre ölçeğine ulaşan izole partiküller gözlemlenmiştir; bu örüntü dağıtım hattı ya da depolama tankı kaynaklı sekonder partiküler bir yükün varlığıyla uyumludur. Diyaliz çıkış suyu örneğinde (Şekil 3.5) ise en yüksek partiküler birikim saptanmış; düşük büyütmede yüzey alanının büyük bölümünü kaplayan iç içe geçmiş lobüler kenarlı yoğun birikim, yüksek büyütmelerde ise farklı boyut kategorilerinde düzensiz ve yer yer uzamış morfolojide izole partiküller izlenmiştir. Bu görüntü setindeki partiküler yoğunluk ve morfolojik çeşitlilik, incelenen dört örnekleme noktası arasındaki en yüksek değeri temsil etmektedir. SEM görüntüleri partiküllerin morfolojik özelliklerini nitel olarak ortaya koymakta olup, saptanan partiküllerin sentetik polimer kimliği Raman spektroskopisi ve Fourier dönüşümlü kızılötesi spektroskopisi (FT-IR) ile değerlendirilmiştir (bkz. Bölüm 3.1.3, Bölüm 3.1.4).



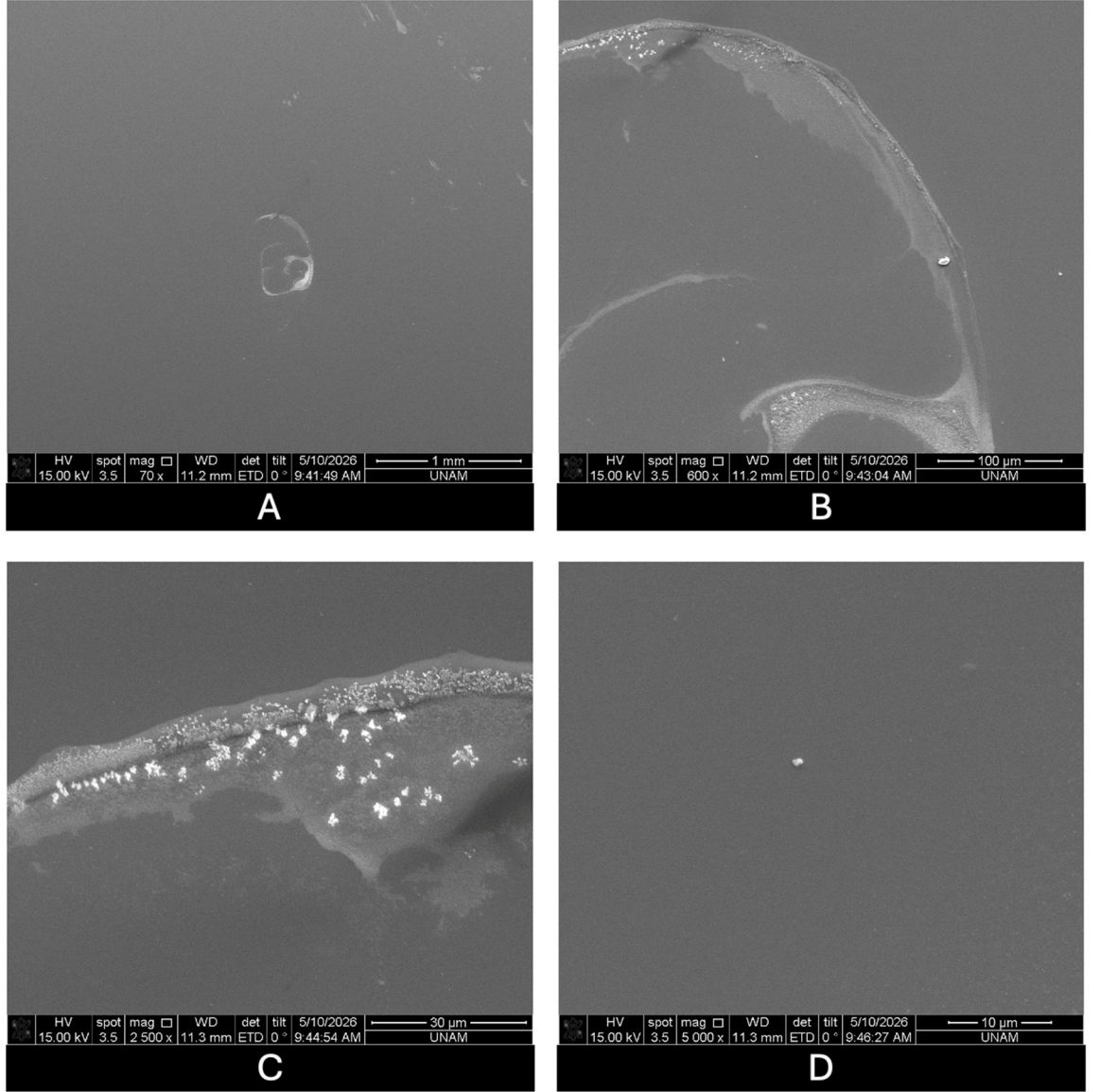
Negatif Kontrol (Thermo Fisher Ultrasaf Su)

Şekil 3.1. Negatif Kontrol Örneği SEM görüntüleri. (A) 600 $\times$, ölçek çubuğu 100 μm . (B) 1250 $\times$, ölçek çubuğu 50 μm . (C) 2.500 $\times$, ölçek çubuğu 30 μm . (D) 5.000 $\times$, ölçek çubuğu 10 μm .



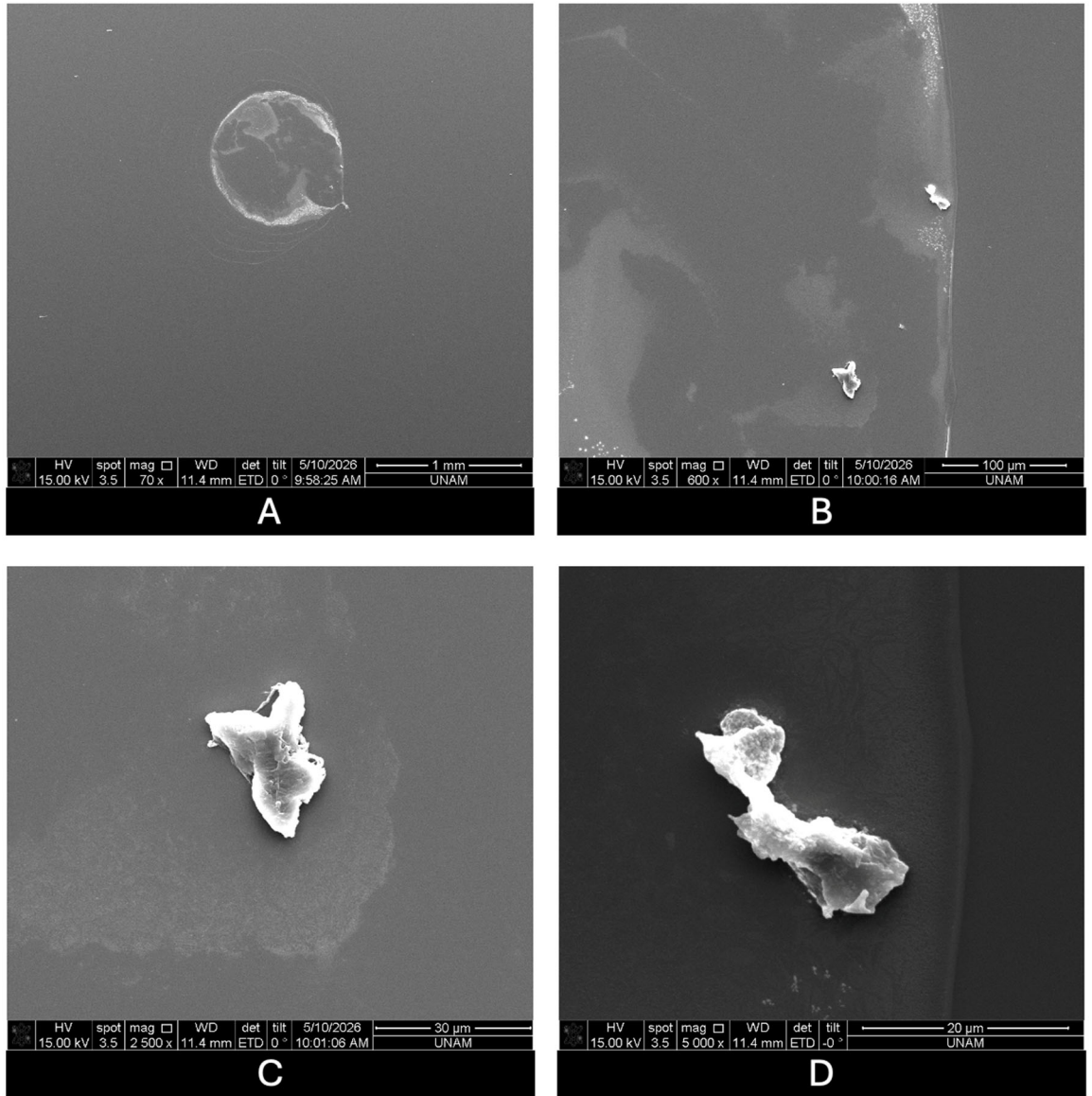
Su örnekleri için SEM – HP-Su-2 Şebeke Suyu

Şekil 3.2. HP-Su-2 Şebeke Suyu SEM görüntüleri. (A) 70×, ölçek çubuğu 1 mm. (B) 600×, ölçek çubuğu 100 μm. (C) 2.500×, ölçek çubuğu 30 μm. (D) 5.000×, ölçek çubuğu 10 μm.



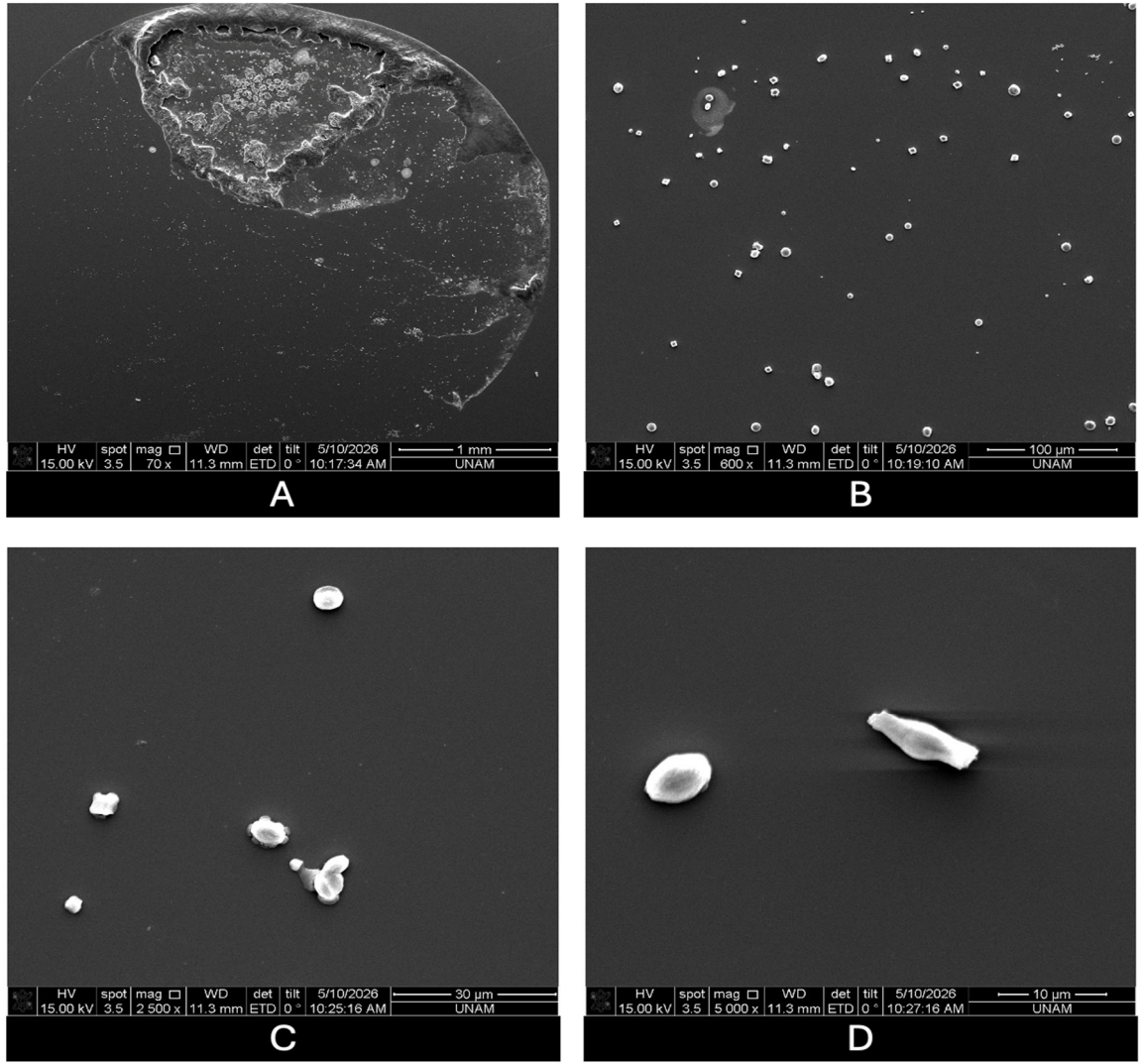
Su örnekleri için SEM – HP-Su-2 Arıtma Sonrası Su

Şekil 3.3. HP-Su-2 Arıtma sonrası Su SEM görüntüleri. (A) 70×, ölçek çubuğu 1 mm. (B) 600×, ölçek çubuğu 100 µm. (C) 2.500×, ölçek çubuğu 30 µm. (D) 5.000×, ölçek çubuğu 10 µm.



Su örnekleri için SEM – HP-Su-2 Diyaliz Giriş Suyu

Şekil 3.4. HP-Su-2 Diyaliz Giriş Suyu SEM görüntüleri. (A) 70×, ölçek çubuğu 1 mm. (B) 600×, ölçek çubuğu 100 µm. (C) 2.500×, ölçek çubuğu 30 µm. (D) 5.000×, ölçek çubuğu 10 µm.



Su örnekleri için SEM – HP-Su-2 Diyaliz Çıkış Suyu

Şekil 3.5. HP-Su-2 Diyaliz Çıkış Suyu SEM görüntüleri. (A) 70×, ölçek çubuğu 1 mm. (B) 600×, ölçek çubuğu 100 μm. (C) 2.500×, ölçek çubuğu 30 μm. (D) 5.000×, ölçek çubuğu 10 μm.

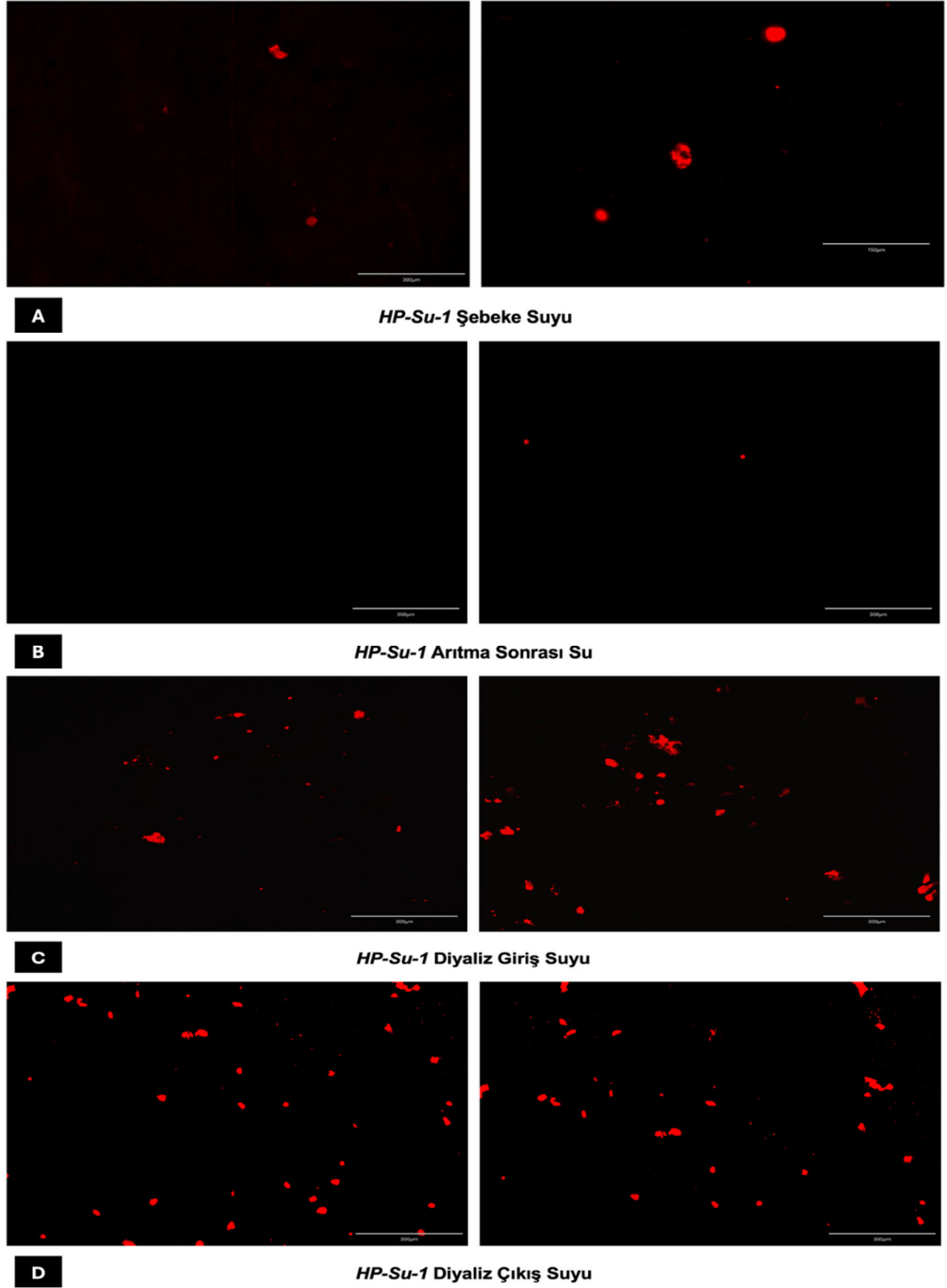
3.1.2. Nile Red Floresan Mikroskopi Bulguları

Su örneklerinde hidrofobik sentetik polimer partiküllerinin görselleştirilmesi amacıyla Nile Red floresan boyama uygulanmıştır. Çalışma kapsamında aynı hemodiyaliz su arıtma sisteminden üç örnekleme seansında (HP-Su-1, HP-Su-2 ve HP-Su-3) alınan numuneler değerlendirilmiştir. Her bir örnekleme seansında su arıtma zincirinin dört ardışık noktasından (şebeke kaynağı suyu, arıtma sonrası su, diyaliz cihazı giriş suyu ve diyaliz cihazı çıkış suyu) örnek toplanmıştır. Elde edilen floresan görüntüleri Şekil 3.6 (HP-Su-1), Şekil 3.7 (HP-Su-2) ve Şekil 3.8 (HP-Su-3)'de sunulmaktadır. Nile Red, sentetik polimerlerin karakteristik özelliği olan hidrofobik

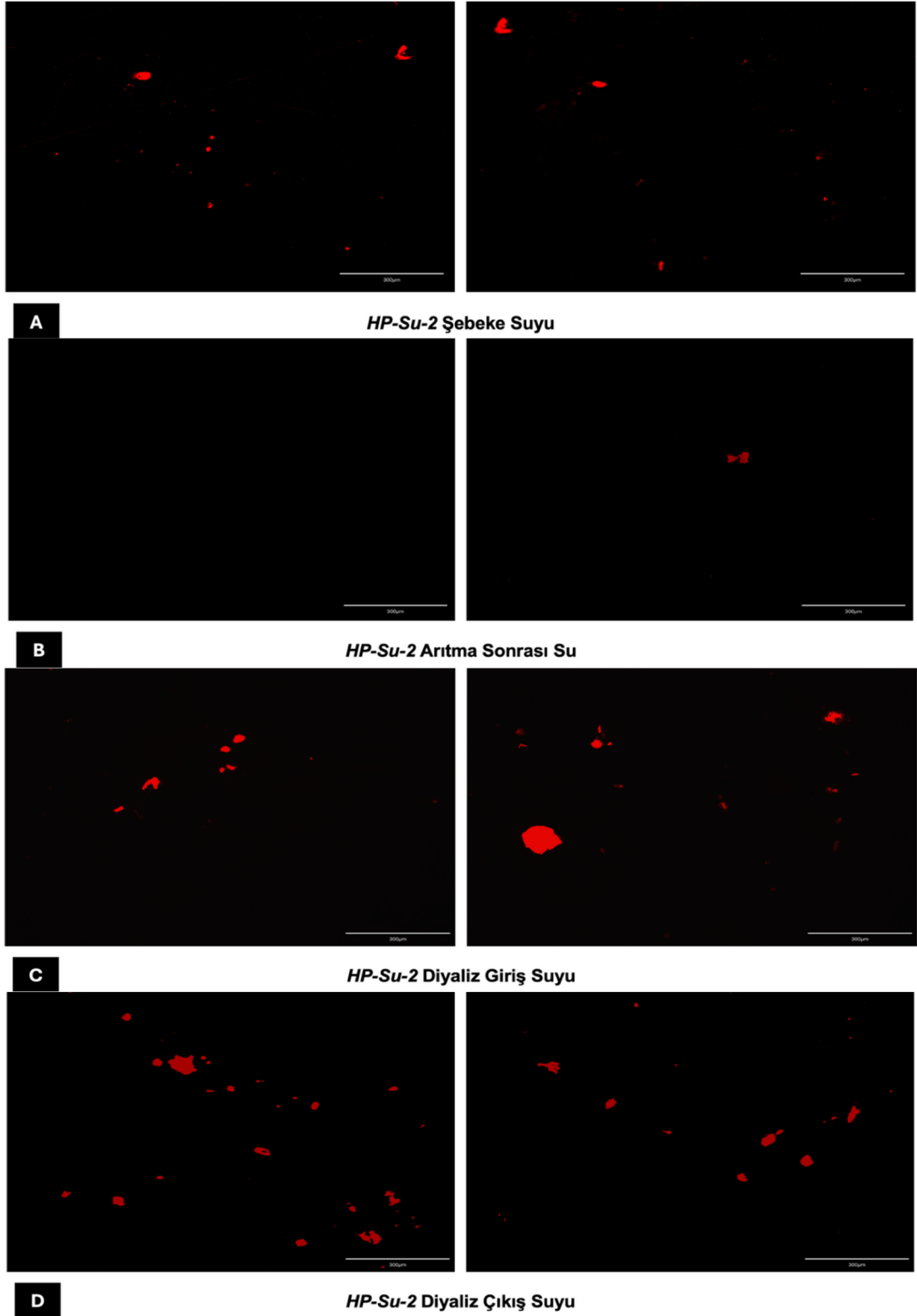
yüzeylere selektif biçimde bağlanarak güçlendirilmiş floresan emisyonu oluşturmakta ve örnekteki hidrofobik partiküler fraksiyonu kırmızı floresan sinyalle işaretlemektedir. Bu sayede Nile Red literatür çalışmalarında plastik partikülleri için seçiciliği sebebiyle sıklıkla tercih edilmektedir (63-66).

Her üç örnekleme seansında da örnekleme noktaları boyunca floresan pozitif partiküler yük açısından tutarlı ve yönsel bir örüntü gözlemlenmiştir. Şebeke kaynağı suyunda görece düşük ile orta yoğunlukta, heterojen morfolojide floresan pozitif partiküller saptanmıştır. Arıtma sonrası su örneklerinde floresan sinyalde belirgin azalma izlenmiş; örnekleme alanlarında yalnızca seyrek ve izole pozitif odaklar gözlemlenmiştir. Bu bulgu, ters osmoz ve deiyonizasyon basamaklarının partiküler yükü etkin biçimde azalttığını ortaya koymakta; eş zamanlı olarak yöntemin düşük arkaplan sinyalini ve analitik özgüllüğünü desteklemektedir. Diyaliz cihazı giriş suyunda floresan pozitif partiküllerin sayısında ve boyutsal dağılımında belirgin yeniden artış saptanmış olup bu örüntü, dağıtım hattı ya da depolama tankı kaynaklı sekonder partiküler kontaminasyonla uyumludur. Diyaliz cihazı çıkış suyunda ise her üç örnekleme seansında da incelenen dört örnekleme noktası arasındaki en yüksek floresan pozitif partiküler yük gözlemlenmiş; örnekleme alanı boyunca homojen biçimde dağılmış, çoğunlukla fragmente ve düzensiz kenarlı partiküller izlenmiştir. Bu bulgu, ekstrakorporeal devre bileşenlerinden submikron-mikrometre ölçekli partikül salınımıyla uyumludur.

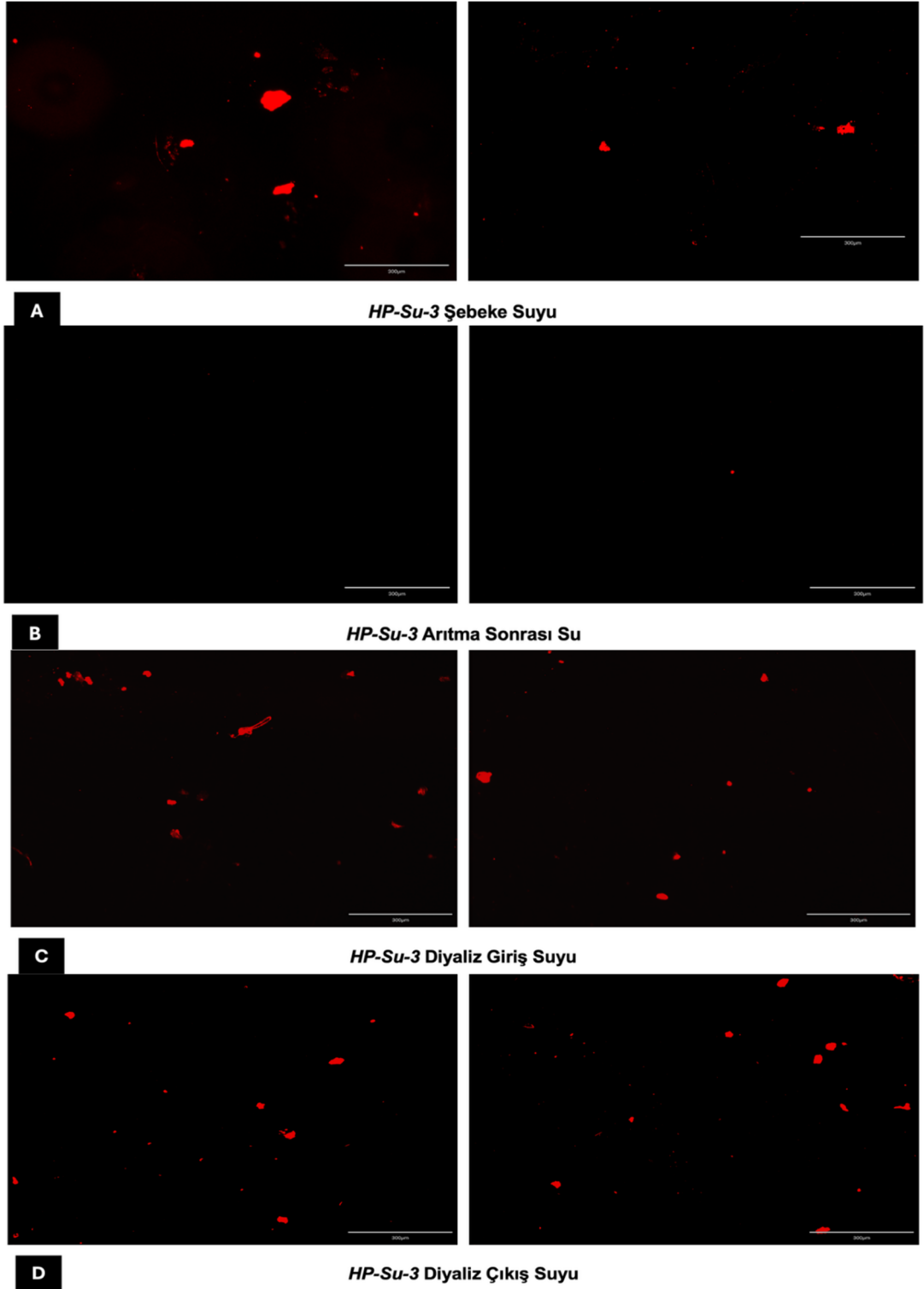
Şebeke suyunda yüksek, arıtma sonrası belirgin azalma, diyaliz girişinde kısmi yeniden artış ve diyaliz çıkışında en yüksek değere ulaşma biçiminde özetlenen bu yönsel örüntü, aynı sistemin üç örnekleme seansına ait DLS bulgularıyla [Friedman testi; $\chi^2(3) = 8,200$, $p = 0,042$] morfolojik düzeyde tutarlılık göstermektedir. Floresan pozitif partiküllerin sentetik polimer kimliği, morfolojik değerlendirmeden bağımsız olarak Raman spektroskopisi ve Fourier dönüşümlü kızılötesi spektroskopisi (FT-IR) ile değerlendirilmiştir (bkz. Bölüm 3.1.3, Bölüm 3.1.4).



Şekil 3.6. HP-Su-1 örnekleme seansına ait su arıtma zinciri su örnekleri Nile Red floresan mikroskopi görüntüleri. (A) Şebeke kaynağı suyu (ölçek çubukları: 300 μm ve 150 μm); (B) Arıtma sonrası su (ölçek çubuğu: 300 μm); (C) Diyaliz cihazı giriş suyu (ölçek çubuğu: 300 μm); (D) Diyaliz cihazı çıkış suyu (ölçek çubuğu: 300 μm). Nile Red hidrofobik partikülleri kırmızı floresan emisyonla işaretlemektedir. EVOS floresan mikroskop; her örnekleme noktası için iki görüş alanı.



Şekil 3.7. HP-Su-2 örnekleme seansına ait su arıtma zinciri su örnekleri Nile Red floresan mikroskopi görüntüleri. (A) Şebeke kaynağı suyu; (B) Arıtma sonrası su; (C) Diyaliz cihazı giriş suyu; (D) Diyaliz cihazı çıkış suyu. Nile Red hidrofobik partikülleri kırmızı floresan emisyonla işaretlemektedir. EVOS floresan mikroskop; her örnekleme noktası için iki görüş alanı; ölçek çubukları: 300 µm.



Şekil 3.8. HP-Su-3 örnekleme seansına ait su arıtma zinciri su örnekleri Nile Red floresan mikroskopi görüntüleri. (A) Şebeke kaynağı suyu; (B) Arıtma sonrası su; (C) Diyaliz cihazı giriş suyu; (D) Diyaliz cihazı çıkış suyu. Nile Red hidrofobik partikülleri kırmızı floresan emisyonla işaretlemektedir. EVOS floresan mikroskop; her örnekleme noktası için iki görüş alanı; ölçek çubukları: 300 µm.

3.1.3. Raman Spektroskopisi Bulguları

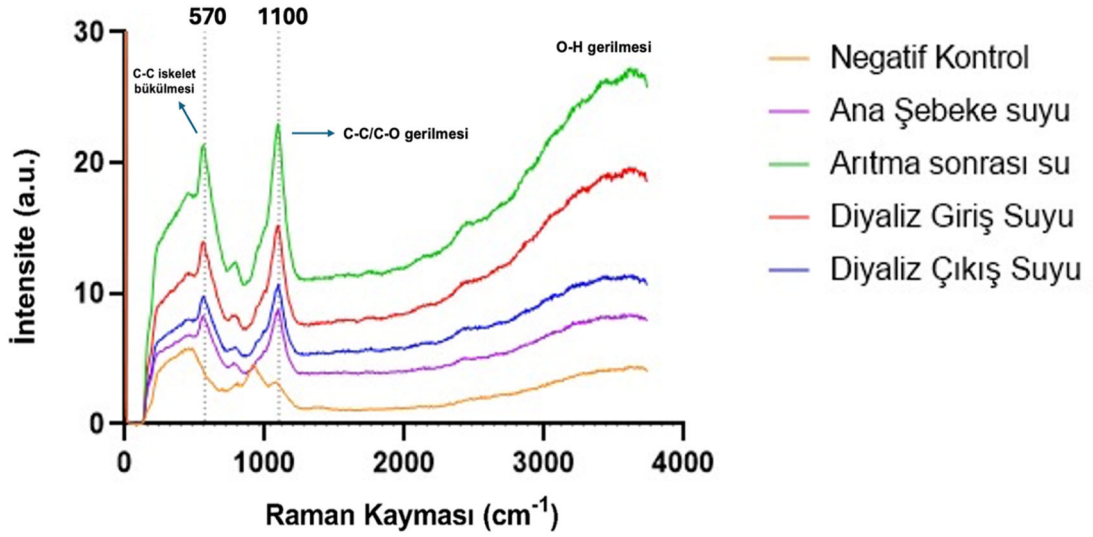
Aynı hemodiyaliz su arıtma sisteminden üç örnekleme seansında (HP-Su-1, HP-Su-2 ve HP-Su-3) alınan örnekler ile negatif kontrol, 532 nm uyarım altında yaklaşık 0–4000 cm^{-1} aralığında Raman spektroskopisi ile değerlendirilmiştir. Her bir örnekleme seansında su arıtma zincirinin dört örnekleme noktasından (şebeke kaynağı suyu, arıtma sonrası su, diyaliz cihazı giriş suyu ve diyaliz cihazı çıkış suyu) örnek toplanmıştır. Analize ait spektrumlar Şekil 3.9A (HP-Su-1), Şekil 3.9B (HP-Su-2) ve Şekil 3.9C (HP-Su-3)'de sunulmaktadır. Değerlendirmeye alınan her spektral bölge öncelikle negatif kontrol spektrumuyla karşılaştırılmış; negatif kontrolden anlamlı biçimde ayrıışan bölgeler ayırt edici bulgu olarak kabul edilmiştir. Örnekler arası mutlak intensite karşılaştırması küçük hacimli su örneklerinde pipetaj kaynaklı örnekleme varyasyonundan etkilenebileceğinden örnekleme seansları arası nicel kıyaslama yapılmamış; değerlendirme her bir örnekleme seansında polimer varlığının ve kimliğinin nitel olarak belirlenmesi temelinde yürütülmüştür.

Her üç örnekleme seansında da iki ortak diferansiyel spektral bölge tutarlı biçimde saptanmıştır. Yaklaşık 570 cm^{-1} bölgesinde negatif kontrol sınırlı düzeyde sinyal sergilerken tüm su örneklerinde belirgin biçimde daha yüksek intensite gözlenmiştir. Kan izolatlarında bu bölgedeki sinyal negatif kontrolde de benzer şiddette izlendiğinden cam altlık kaynaklı Si–O bükülme titreşimiyle uyumlu kabul edilerek dışlanmıştı; su örneklerinde ise negatif kontrolden anlamlı biçimde ayrıışan sinyal şiddeti örnek kaynaklı bir katkıya işaret etmekte olup bu bölge C–C iskelet bükülme titreşimleriyle uyumludur ve ayırt edici bir spektral bulgu olarak değerlendirilmiştir. Yaklaşık 1100 cm^{-1} bölgesinde negatif kontrol neredeyse sıfır intensite gösterirken tüm örneklerde belirgin absorpsiyon saptanmıştır. Bu bölge, polietilen (PE) için tanımlanan C–C gerilme bantlarıyla (~1060–1130 cm^{-1}) ve polietilen tereftalat (PET) için tanımlanan C–O–C gerilme bandıyla (~1090–1120 cm^{-1}) uyumlu olup negatif kontrolden en belirgin ayrıışmanın gözleendiği diferansiyel spektral bölge olarak değerlendirilmiştir.

Yaklaşık 2700–3800 cm^{-1} aralığında tüm örneklerde şiddet artışı izlenmiş; ancak negatif kontrolde de bu bölgede sinyal yükselmesi gözlenmiştir. Bu bölgedeki diferansiyel sinyal büyük ölçüde su/nem kaynaklı O–H gerilmesinin katkısını

yansıtmakta olup destekleyici bulgu niteliğinde yorumlanmıştır. HP-Su-2 sistemine ait diyaliz giriş suyu spektrumunda (Şekil 3.9B) yaklaşık 2300 cm^{-1} bölgesinde gözlenen keskin, dar bantlı tekil sinyal polimer titreşimleriyle ilişkili olmayan kozmik ışın artefaktı olarak yorumlanmış ve değerlendirme dışı bırakılmıştır.

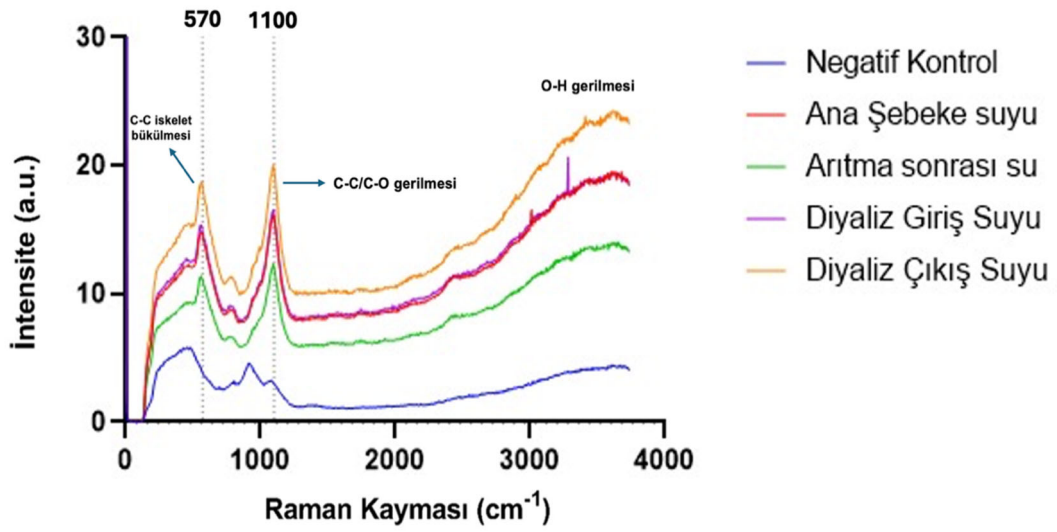
Saptanan $\sim 570\text{ cm}^{-1}$ ve $\sim 1100\text{ cm}^{-1}$ diferansiyel bantları üç örnekleme seansının (HP-Su-1, HP-Su-2 ve HP-Su-3) tamamında tutarlı biçimde gözlenmiş olup bu örüntü hemodiyaliz su arıtma zincirinde PE ve PET fraksiyonlarıyla uyumlu sentetik polimer varlığını desteklemektedir.



A

HP-Su-1 Su Örnekleri

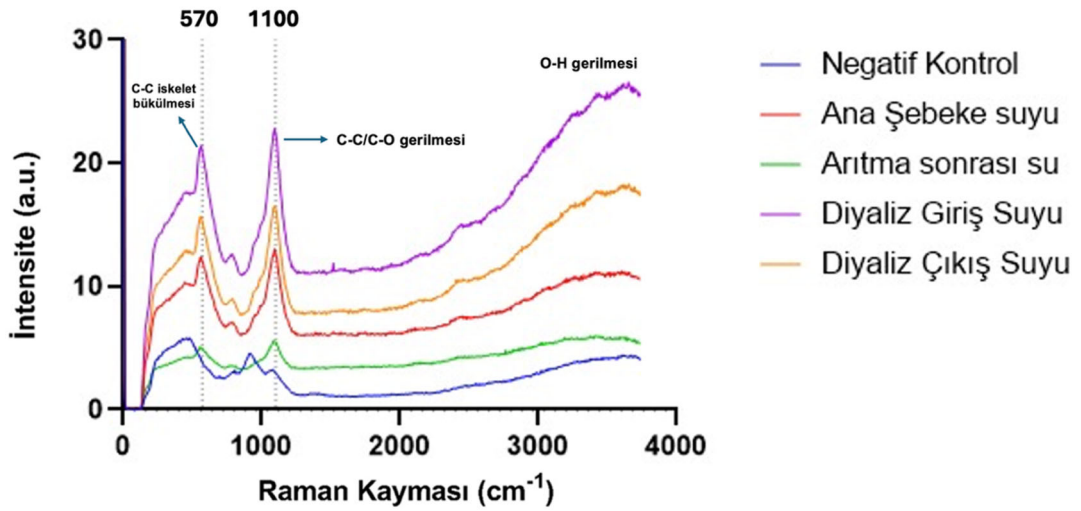
Şekil 3.9A. HP-Su-1 örnekleme seansına ait su örneklerinin Raman spektrumları. Sarı: negatif kontrol; mor: şebeke suyu; yeşil: arıtma sonrası su; kırmızı: diyaliz giriş suyu; mavi: diyaliz çıkış suyu. Kesik çizgiler negatif kontrolden anlamlı biçimde ayrılan spektral bölgeleri göstermektedir.



B

HP-Su-2 Su Örnekleri

Şekil 3.9B. HP-Su-2 örnekleme seansına ait su örneklerinin Raman spektrumları. Mavi: negatif kontrol; kırmızı: şebeke suyu; yeşil: arıtma sonrası su; mor: diyaliz giriş suyu; sarı: diyaliz çıkış suyu. Kesik çizgiler negatif kontrolden anlamlı biçimde ayrılan spektral bölgeleri göstermektedir.



C

HP-Su-3 Su Örnekleri

Şekil 3.9C. HP-Su-3 örnekleme seansına ait su örneklerinin Raman spektrumları. Mavi: negatif kontrol; kırmızı: şebeke suyu; yeşil: arıtma sonrası su; mor: diyaliz giriş suyu; sarı: diyaliz çıkış suyu. Kesik çizgiler negatif kontrolden anlamlı biçimde ayrılan spektral bölgeleri göstermektedir.

3.1.4. Fourier Dönüşümlü Kızılötesi Spektroskopisi (FT-IR) Bulguları

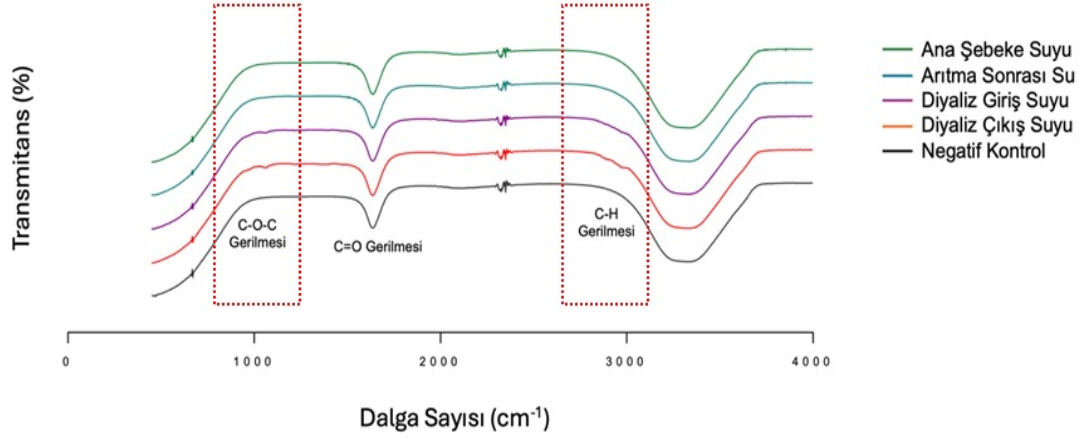
Su arıtma zincirinin dört örnekleme noktasından alınan örnekler ile negatif kontrol, yaklaşık $400\text{--}4000\text{ cm}^{-1}$ aralığında FT-IR spektroskopisi ile değerlendirilmiştir. HP-Su-1 örneklerine ait su spektrumları Şekil 3.10'da sunulmaktadır. Değerlendirme, mutlak absorpsiyon şiddetinden ziyade negatif kontrole kıyasla farklılaşan spektral bölgeler temelinde yürütülmüş; her spektral bölge öncelikle negatif kontrol spektrumuyla karşılaştırılarak yalnızca negatif kontrolden anlamlı biçimde ayrılan bölgeler ayırt edici bulgu olarak kabul edilmiştir. Bu yaklaşımla iki diferansiyel absorpsiyon bölgesi tutarlı biçimde saptanmıştır.

Yaklaşık $800\text{--}1200\text{ cm}^{-1}$ bölgesinde, negatif kontrol spektrumunda belirgin bir absorpsiyon izlenmezken örnek izolatlarında tutarlı bir absorpsiyon bandı saptanmıştır. Bu bölge, polietilen (PE) için tanımlanan C–C iskelet gerilme bantlarıyla ($\sim 1060\text{--}1130\text{ cm}^{-1}$) ve polietilen tereftalat (PET) için tanımlanan ester C–O/C–O–C gerilme bantlarıyla ($\sim 1090\text{--}1240\text{ cm}^{-1}$) uyumludur. Bu bölgede negatif kontrolde absorpsiyonun bulunmaması, saptanan sinyalin cam altlıktan değil doğrudan örnekten kaynaklandığını desteklemekte ve bölgeyi ayırt edici bir spektral bulgu olarak değerlendirmeye olanak tanımaktadır.

Yaklaşık $2700\text{--}3000\text{ cm}^{-1}$ bölgesinde, örnek izolatlarında negatif kontrole kıyasla belirgin bir absorpsiyon artışı gözlenmiştir. Bu bölge, alifatik yapılara özgü CH_2 ve CH_3 gerilme titreşimlerini içermekte olup $\sim 2915\text{ cm}^{-1}$ (CH_2 asimetric gerilme), $\sim 2848\text{ cm}^{-1}$ (CH_2 simetric gerilme) ve $\sim 2950\text{--}2960\text{ cm}^{-1}$ (CH_3 asimetric gerilme) bantlarıyla uyumludur. Bu üçlü bant örüntüsü PE'nin karakteristik FT-IR spektral imzasıyla örtüşmektedir. Aromatik yapı taşıyan polisülfon/polietersülfon (PSU/PES) polimerlerinde bu bölgede belirgin alifatik C–H bandı beklenmediğinden, saptanan örüntü poliolefin sınıfı polimer (PE) fraksiyonuyla uyumlu olarak değerlendirilmiştir.

Yaklaşık $3000\text{--}3700\text{ cm}^{-1}$ aralığında (O–H gerilme bölgesi) tüm örneklerde geniş bantlı bir absorpsiyon gözlenmiştir; ancak negatif kontrolde de aynı bölgede benzer bir yükselişin bulunması nedeniyle bu bandın büyük ölçüde su/nem kaynaklı O–H gerilmesini yansıttığı değerlendirilmiş ve polimer tayininde dışlanmıştır. Bu bulgular bütünüyle değerlendirildiğinde, negatif kontrolden ayrılan başlıca

diferansiyel sinyallerin $\sim 800\text{--}1200\text{ cm}^{-1}$ (C–C/C–O–C gerilmesi; PE ve PET ile uyumlu) ve $\sim 2700\text{--}3000\text{ cm}^{-1}$ (CH_2/CH_3 gerilmesi; alifatik polimer zinciri ile uyumlu) bölgelerinde yoğunlaştığı gözlenmiştir. FT-IR bulguları, Raman spektroskopisi bulguları ile konverjans göstermekte olup her iki yöntem de $\sim 1100\text{ cm}^{-1}$ bölgesinde negatif kontrolden ayrılan, PE ve PET ile uyumlu C–C/C–O–C gerilme sinyalini bağımsız olarak saptamıştır.



HP-Su-1 Su Örnekleri

Şekil 3.10. HP-Su-1 örnekleme seansına ait su örneklerinin FT-IR spektrumları. Yeşil: Ana Şebeke Suyu (1); açık mavi: Arıtma Sonrası Su (2); mor: Diyaliz Giriş Suyu (3); kırmızı: Diyaliz Çıkış Suyu (4); siyah: Negatif Kontrol.

3.1.5. Dinamik Işık Saçılımı (DLS) Bulguları

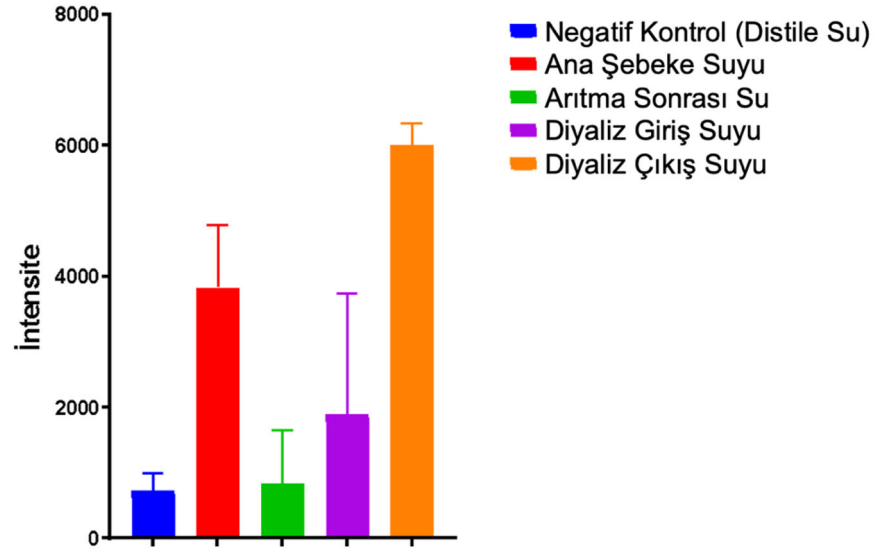
Su örneklerinde partiküler fraksiyonun ortalama hidrodinamik boyutu ve nispi boyut dağılımı DLS ile niceliksel olarak değerlendirilmiştir. Aynı hemodiyaliz su arıtma sisteminden üç örnekleme seansında (HP-Su-1, HP-Su-2 ve HP-Su-3) alınan örneklerin ve negatif kontrol örneğinin ölçülen ortalama hidrodinamik boyut değerleri Tablo 3.1'de sunulmaktadır. HP-Su-2 ve HP-Su-3 örneklerine ait ortalama hidrodinamik boyut değerleri Şekil 3.11'de, HP-Su-1 örneklerine ait intensite bazlı boyut dağılım eğrileri ise Şekil 3.12'de sunulmaktadır. Her üç örnekleme seansına ait örneklerin örnekleme noktaları boyunca tutarlı bir yönsel örüntü gözlemlenmiştir: şebeke suyunda yüksek ortalama hidrodinamik boyut, arıtma sonrası aşamada (ters osmoz ve deiyonizasyon) belirgin azalma, diyaliz giriş suyunda kısmi yeniden artış ve diyaliz çıkış suyunda incelenen aşamalar arasındaki en yüksek değere ulaşma. HP-Su-

2 sisteminde diyaliz çıkış suyunun ortalama hidrodinamik boyutu, giriş suyuna kıyasla yaklaşık üç kat ($\sim\%208$) yükselmiş ($\sim 1.950 \rightarrow \sim 6.000$ d.nm); HP-Su-3 sisteminde ise bu artış daha ılımlı seyretmiştir ($\sim 1.550 \rightarrow \sim 2.500$ d.nm; $\sim\%61$). DLS yöntemi partikülleri kimyasal olarak ayırt edemediğinden bu değerler, mutlak mikropplastik konsantrasyonunu değil, partiküler fraksiyonun ortalama boyutundaki göreceli değişimi yansıtmaktadır; diyaliz çıkışındaki boyut artışı, ekstrakorporeal devre içinde partikül agregasyonu ya da plastik bileşenlerden submikron-mikrometre ölçekli partikül salınımı ile uyumludur.

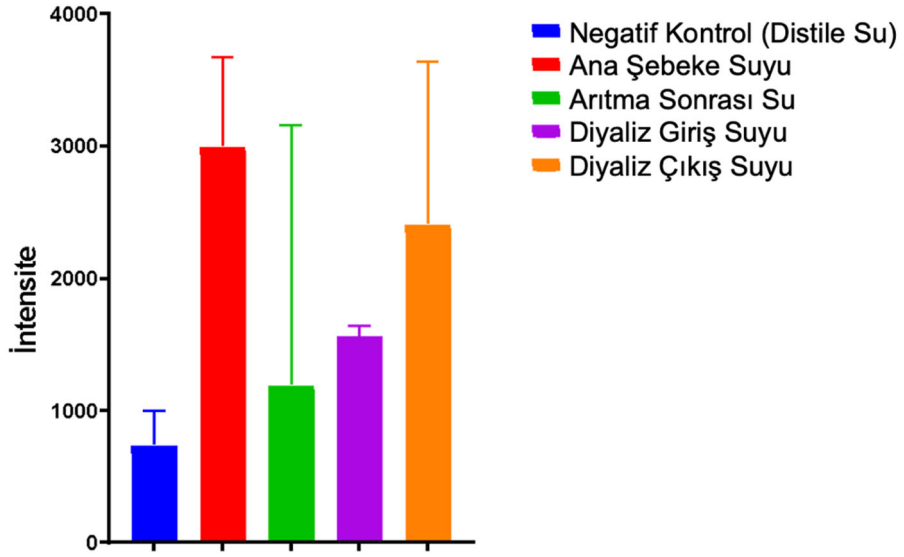
Tablo 3.1. Su örneklerinde DLS ile ölçülen ortalama hidrodinamik boyut değerleri.

Örnek	R1 (d.nm)	R2 (d.nm)	R3 (d.nm)	Ortalama $\pm$ SD (d.nm)
Negatif Kontrol	1037,00	635,70	539,50	737,40 $\pm$ 215,46
HP-Su-1 Şebeke Suyu	2940,00	19080,00	1722,00	7914,00 $\pm$ 7911,20
HP-Su-1 Arıtma Sonrası	1256,00	1565,00	1454,00	1425,00 $\pm$ 127,80
HP-Su-1 Diyaliz Giriş	7143,00	51,14	150,40	2448,18 $\pm$ 3319,99
HP-Su-1 Diyaliz Çıkış	1198,00	421,80	29430,00	10349,93 $\pm$ 13495,37
HP-Su-2 Şebeke Suyu	3470,00	4915,00	3101,00	3828,67 $\pm$ 782,79
HP-Su-2 Arıtma Sonrası	276,80	1773,00	469,40	839,73 $\pm$ 664,59
HP-Su-2 Diyaliz Giriş	1746,00	3804,00	135,00	1895,00 $\pm$ 1501,56
HP-Su-2 Diyaliz Çıkış	6321,00	5653,00	6035,00	6003,00 $\pm$ 273,65
HP-Su-3 Şebeke Suyu	2472,00	3760,00	2761,00	2997,67 $\pm$ 551,81
HP-Su-3 Arıtma Sonrası	3467,00	105,60	6,87	1193,16 $\pm$ 1608,35
HP-Su-3 Diyaliz Giriş	1481,00	1639,00	1574,00	1564,67 $\pm$ 64,84
HP-Su-3 Diyaliz Çıkış	1120,00	3573,00	2542,00	2411,67 $\pm$ 1005,66

d.nm: nanometre cinsinden ortalama hidrodinamik çap; SD: standart sapma; R1–R3: bağımsız tekrar ölçümleri. Her örnek için ortalama $\pm$ SD, üç bağımsız tekrar ölçümünden ($n=3$) hesaplanmıştır. Negatif kontrol olarak distile su kullanılmıştır. Malvern Zetasizer Nano ZS; 24°C. DLS yöntemi partikülleri kimyasal olarak ayırt edemediğinden değerler mutlak mikropplastik konsantrasyonunu değil, partiküler fraksiyonun ortalama hidrodinamik boyutunu yansıtmaktadır.

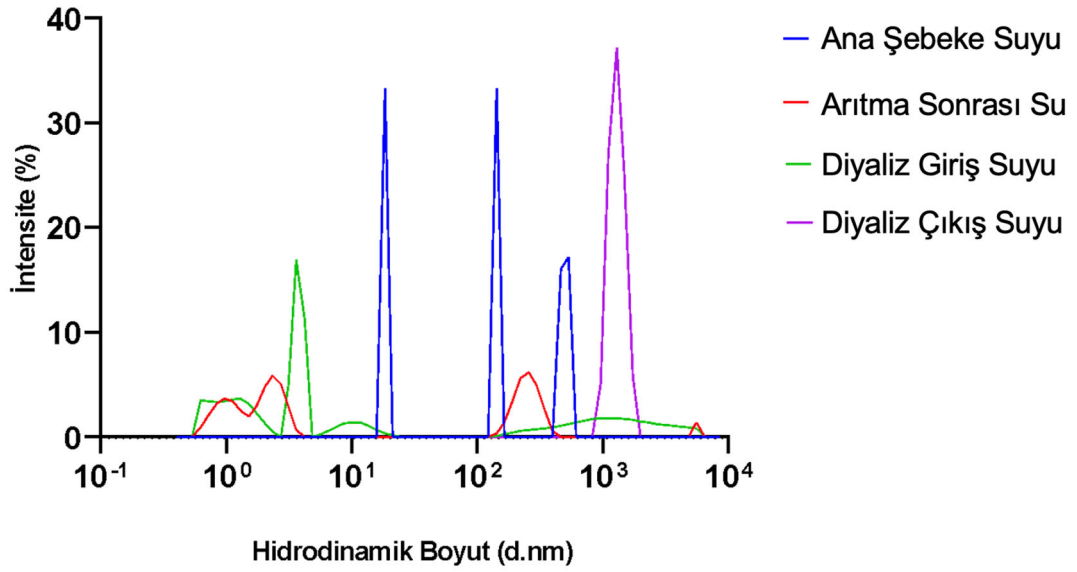


A HP-Su-2 Su Örnekleri



B HP-Su-3 Su Örnekleri

Şekil 3.11. HP-Su-2 (A) ve HP-Su-3 (B) su numunelerinde DLS ile ölçülen intensite ağırlıklı Z-ortalama hidrodinamik boyut değerleri. Distile su negatif kontrolü, şebeke suyu, arıtma sonrası su, diyaliz giriş suyu ve diyaliz çıkış suyu gösterilmektedir. Çubuklar ortalama $\pm$ SD değerlerini temsil etmektedir (n=3 tekrar).



HP-Su-1 Su Örnekleri

Şekil 3.12. HP-Su-1 su örneklerinde DLS ile ölçülen intensite bazlı boyut dağılım eğrileri. X eksenini logaritmik ölçekte hidrodinamik boyutu (d.nm), Y eksenini bağlı DLS intensitesini (%) göstermektedir. Mavi: şebeke suyu; kırmızı: arıtma sonrası su; yeşil: diyaliz giriş suyu; mor: diyaliz çıkış suyu.

Aynı hemodiyaliz su arıtma sisteminden üç örnekleme seansında (HP-Su-1, HP-Su-2 ve HP-Su-3) alınan örneklerin ortalama hidrodinamik boyut değerlerine uygulanan Friedman testi, dört örnekleme noktası arasında istatistiksel olarak anlamlı bir farklılık olduğunu ortaya koymuştur [$\chi^2(3) = 8,200$, $p = 0,042$; Kendall's $W = 0,911$]. Ortalama sıra değerleri arıtma sonrası suda en düşük (1,00), diyaliz çıkış suyunda ise en yüksek (3,67) olarak hesaplanmış; bu durum su arıtma ve diyaliz zinciri boyunca partiküler boyut profilinin anlamlı biçimde değiştiğini göstermektedir. Yüksek Kendall's W değeri, sistemler arası örüntü uyumunun güçlü olduğunu yansıtmaktadır. Nitekim yönsel örüntü üç sistemin tamamında istisnasız tekrarlanmıştır: şebeke suyundan arıtma sonrası suya geçişte boyut azalması (3/3 sistem) ve diyaliz giriş suyundan çıkış suyuna geçişte boyut artışı (3/3 sistem) tutarlı biçimde gözlemlenmiştir. İstatistiksel anlamlılığın yanı sıra bu birebir yön tutarlılığı, örüntünün rastlantısal olmadığına dair güçlü destek sağlamaktadır. Bununla birlikte, Friedman testi yalnızca üç bağımsız sistem ($n=3$) üzerinden uygulandığından ve bu örneklem büyüklüğünde ki-kare yaklaşımının istatistiksel gücü sınırlı olduğundan, p değeri keşifsel/destekleyici nitelikte yorumlanmalıdır. Ayrıca DLS'in kimyasal ayırım sağlamaması nedeniyle bulgu, mikroplastik miktarının kesin ölçütü olarak değil,

partiküler fraksiyonun boyutsal yeniden dağılımının bir göstergesi olarak değerlendirilmelidir.

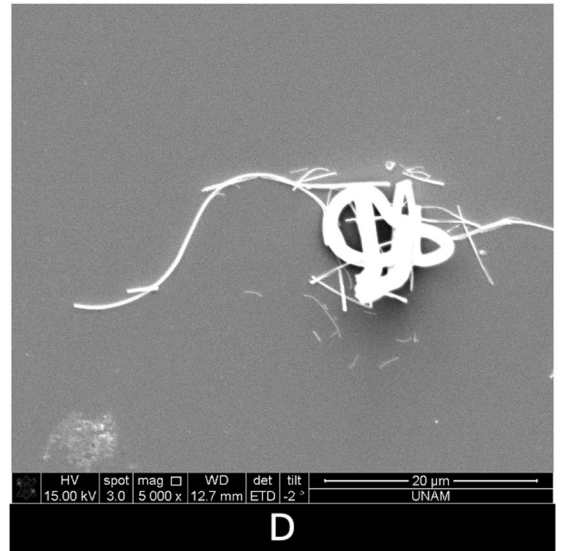
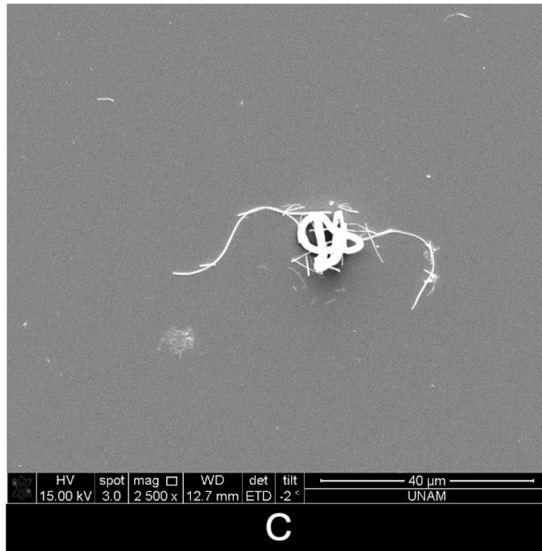
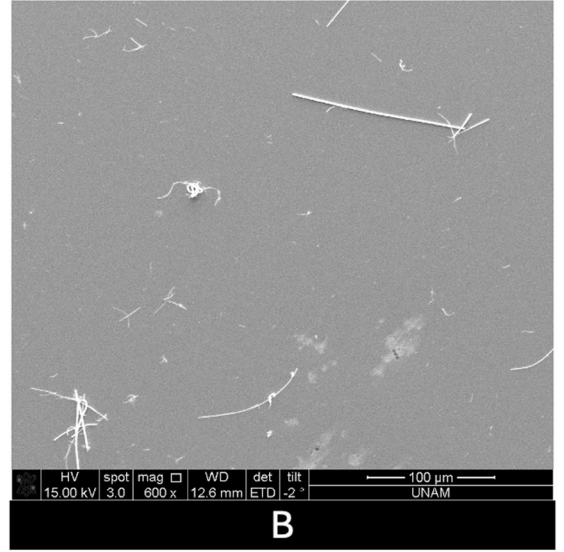
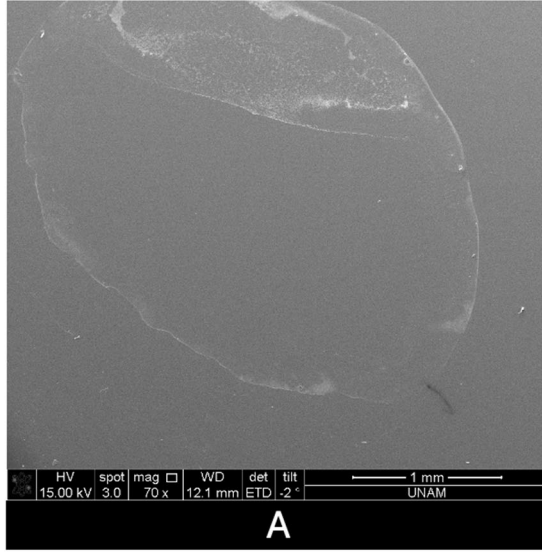
3.2. Kan Örneklerinde Mikroplastik Bulguları

Altı hemodiyaliz hastasından (HP-1, HP-2, HP-3, HP-4, HP-5, HP-6) diyaliz öncesi ve diyaliz sonrası alınan kan örnekleri değerlendirilmiştir. Kan örneklerinde mikroplastik varlığı nitel olarak SEM, Nile Red floresan mikroskopisi, Raman spektroskopisi ve FT-IR spektroskopisi ile; partiküler yük düzeyi ise DLS ile incelenmiştir. SEM, Nile Red floresan mikroskopisi, FT-IR spektroskopisi ve DLS analizleri altı hastaya (HP-1–HP-6) uygulanmıştır. Raman spektroskopisi bu pilot çalışmanın keşifsel niteliği çerçevesinde üç hasta (HP-4, HP-1, HP-2; n=3) üzerinde gerçekleştirilmiştir.

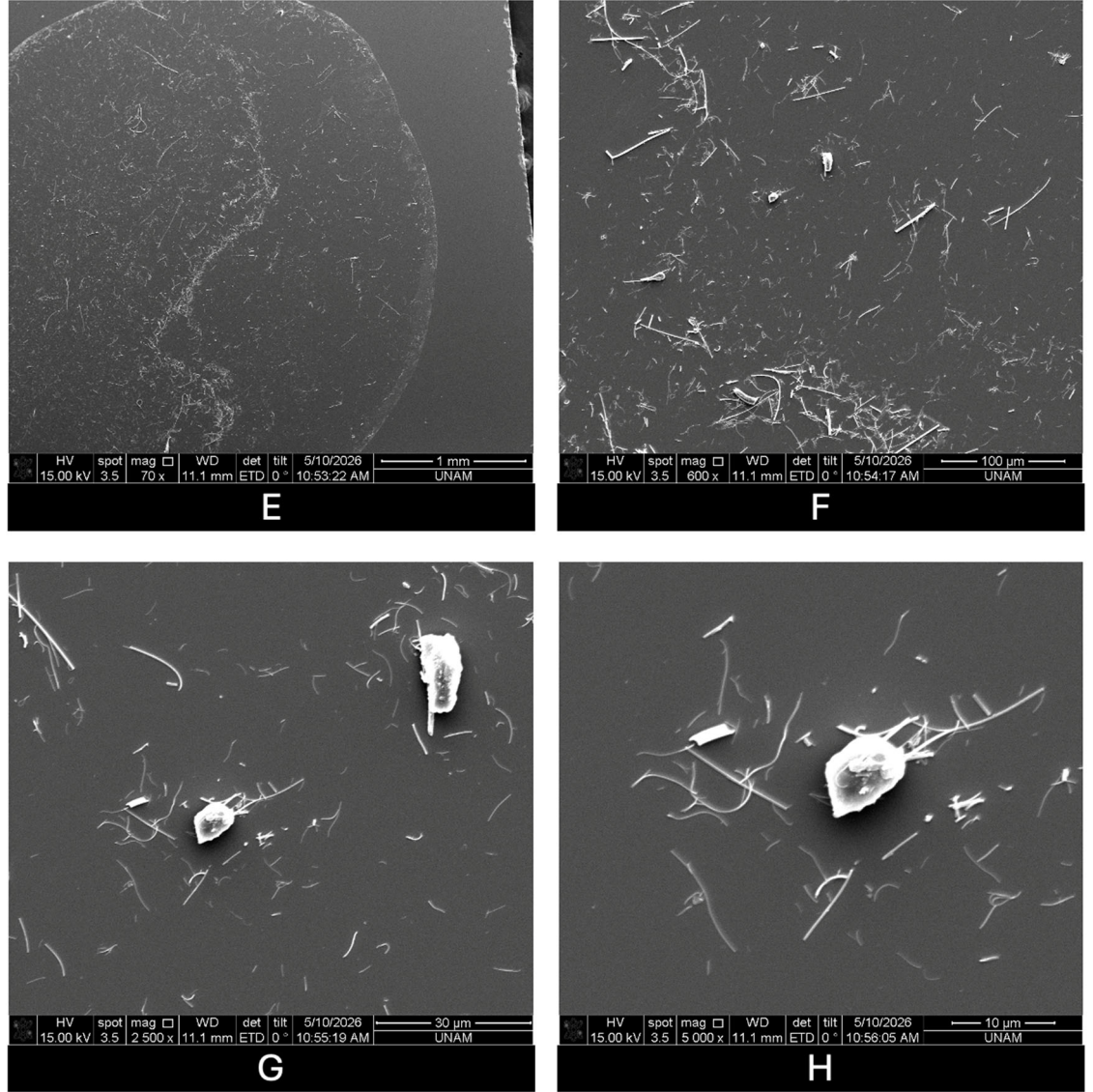
3.2.1. SEM Bulguları

Altı hastanın (HP-1, HP-2, HP-3, HP-4, HP-5, HP-6) diyaliz öncesi ve diyaliz sonrası kan izolatları, taramalı elektron mikroskobu (SEM) ile dört büyütme düzeyinde (70×, 600×, 2.500× ve 5.000×) görüntülenmiştir. SEM görüntüleri öncelikli olarak örneklerin kurutulması sonrası belirgin olan örnek alanı içerisinde incelenmiştir.

Tüm izolatlarda baskın morfoloji, çapları submikron ile birkaç mikrometre arasında değişen uzun, kıvrımlı, düz ve yer yer dallanan lifsi (fiber) yapılardan oluşmaktadır. Bu lifsi yapılara daha düşük oranda düzensiz fragman ve granüler partiküller ile pul/yaprağımsı yapılar eşlik etmektedir. Yüksek büyütmelerde (2.500×–5.000×) gözlemlenen lif çapları, DLS ile saptanan hidrodinamik boyut aralığıyla (yaklaşık 0,4–1,6 µm) uyumludur. SEM görüntüleri partiküllerin morfolojik çeşitliliğini nitel olarak ortaya koymakta olup, görüntüler üzerinden partikül yoğunluğuna ilişkin niceliksel bir çıkarım yapılmamıştır. Saptanan partiküllerin sentetik polimer kimliği, morfolojiden bağımsız olarak Raman spektroskopisi ve Fourier dönüşümlü kızılötesi spektroskopisi (FT-IR) ile değerlendirilmiştir (bkz. Bölüm 3.2.3, Bölüm 3.2.4). Hastalara ait görüntüler Şekil 3.13-Şekil 3.18'te sunulmaktadır.

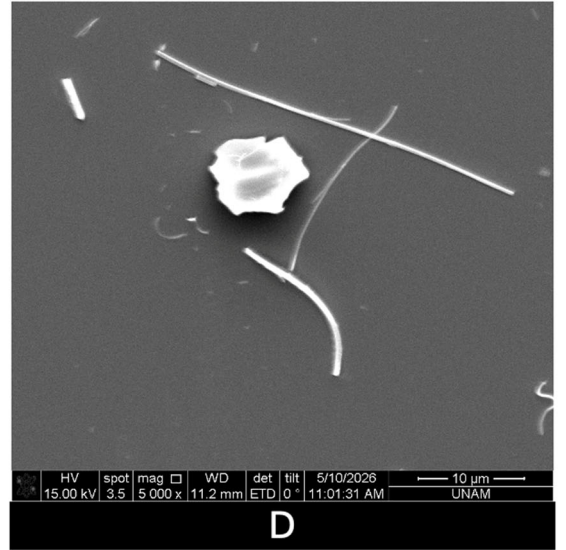
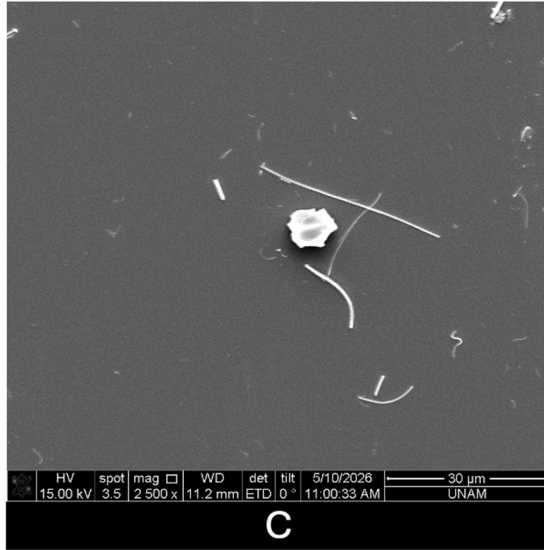
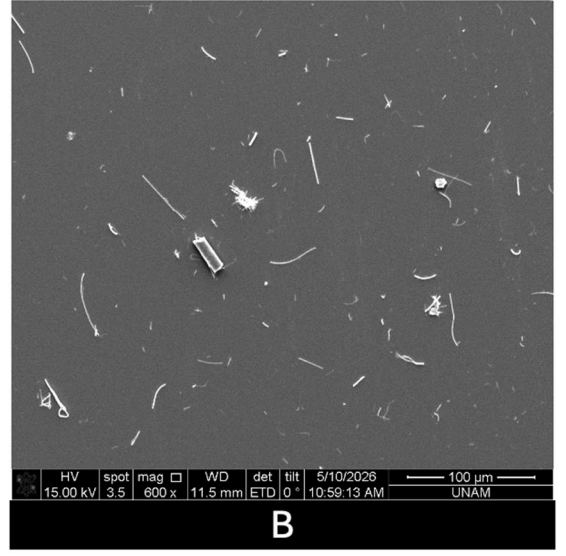
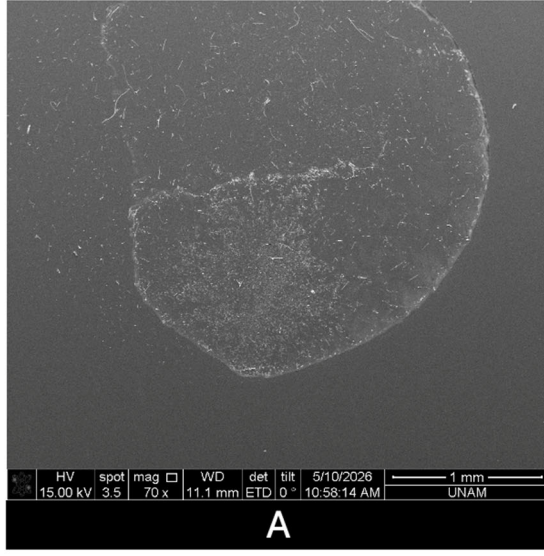


Kan örnekleri için SEM – HP-1 Diyaliz Öncesi

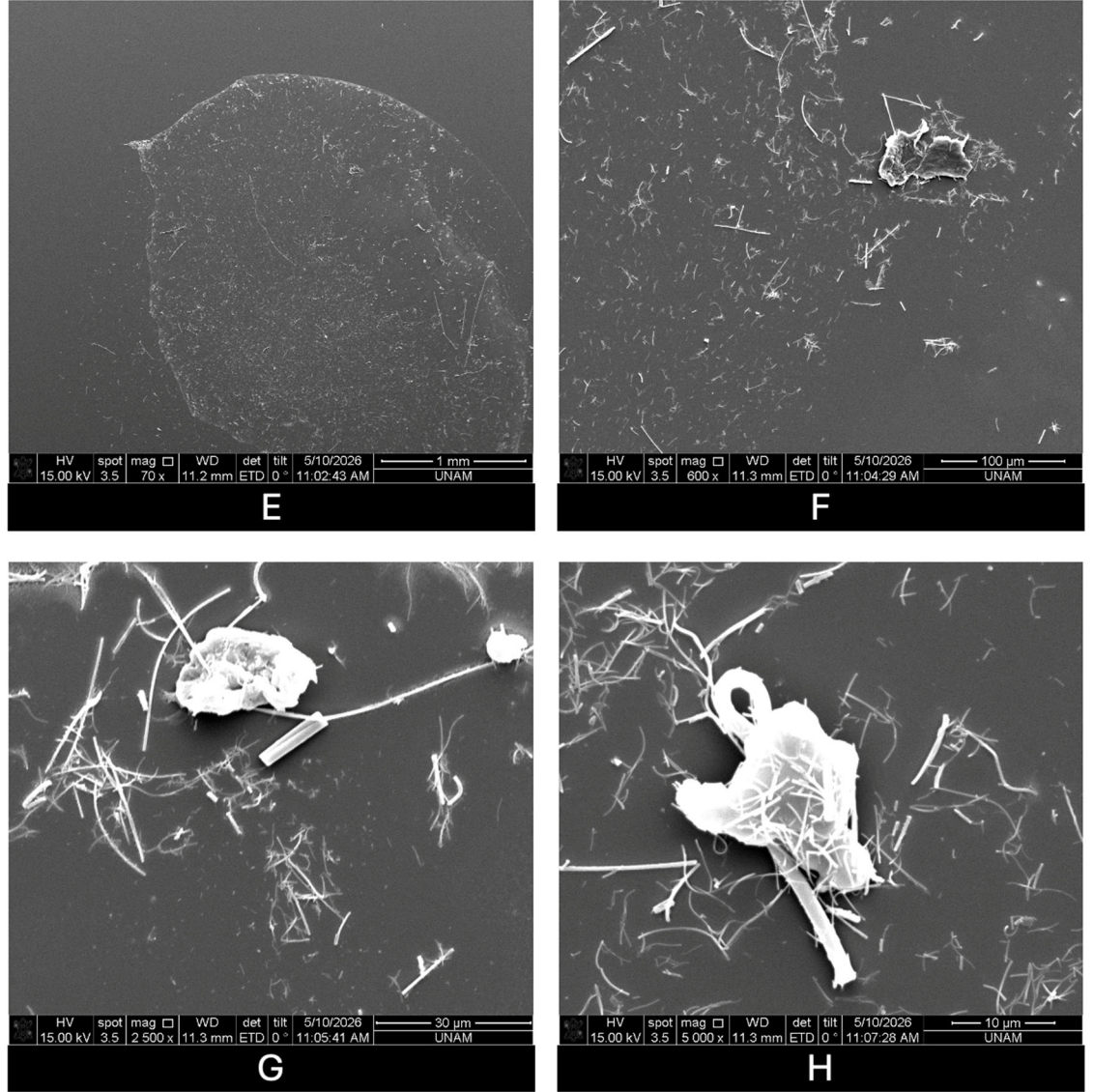


Kan örnekleri için SEM – HP-1 Diyaliz Sonrası

Şekil 3.13. HP-1 hastasına ait kan izolatının SEM görüntüleri. (A–D) Diyaliz öncesi; (E–H) Diyaliz sonrası. A, E: 70 $\times$, ölçek çubuğu 1 mm. B, F: 600 $\times$, ölçek çubuğu 100 μ m. C, G: 2.500 $\times$, ölçek çubuğu 30 μ m. D, H: 5.000 $\times$, ölçek çubuğu 10 μ m.

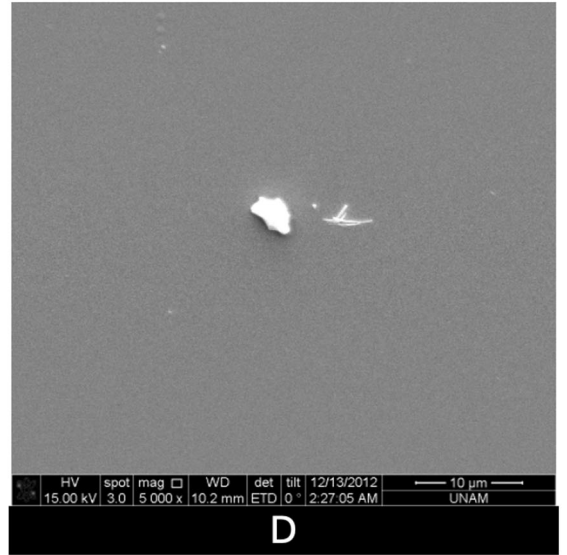
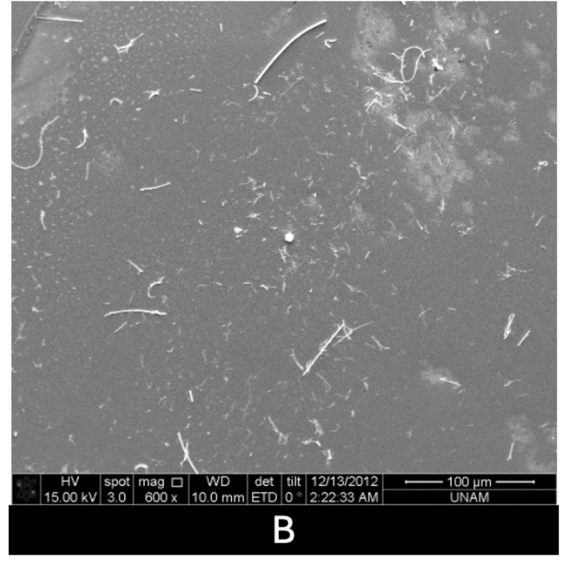
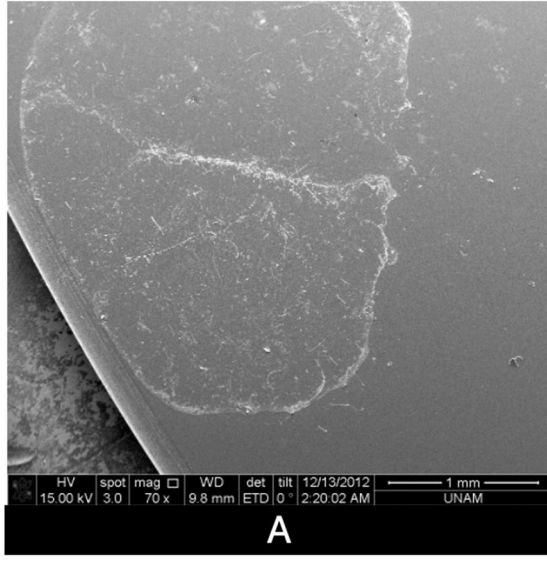


Kan örnekleri için SEM – HP-2 Diyaliz Öncesi

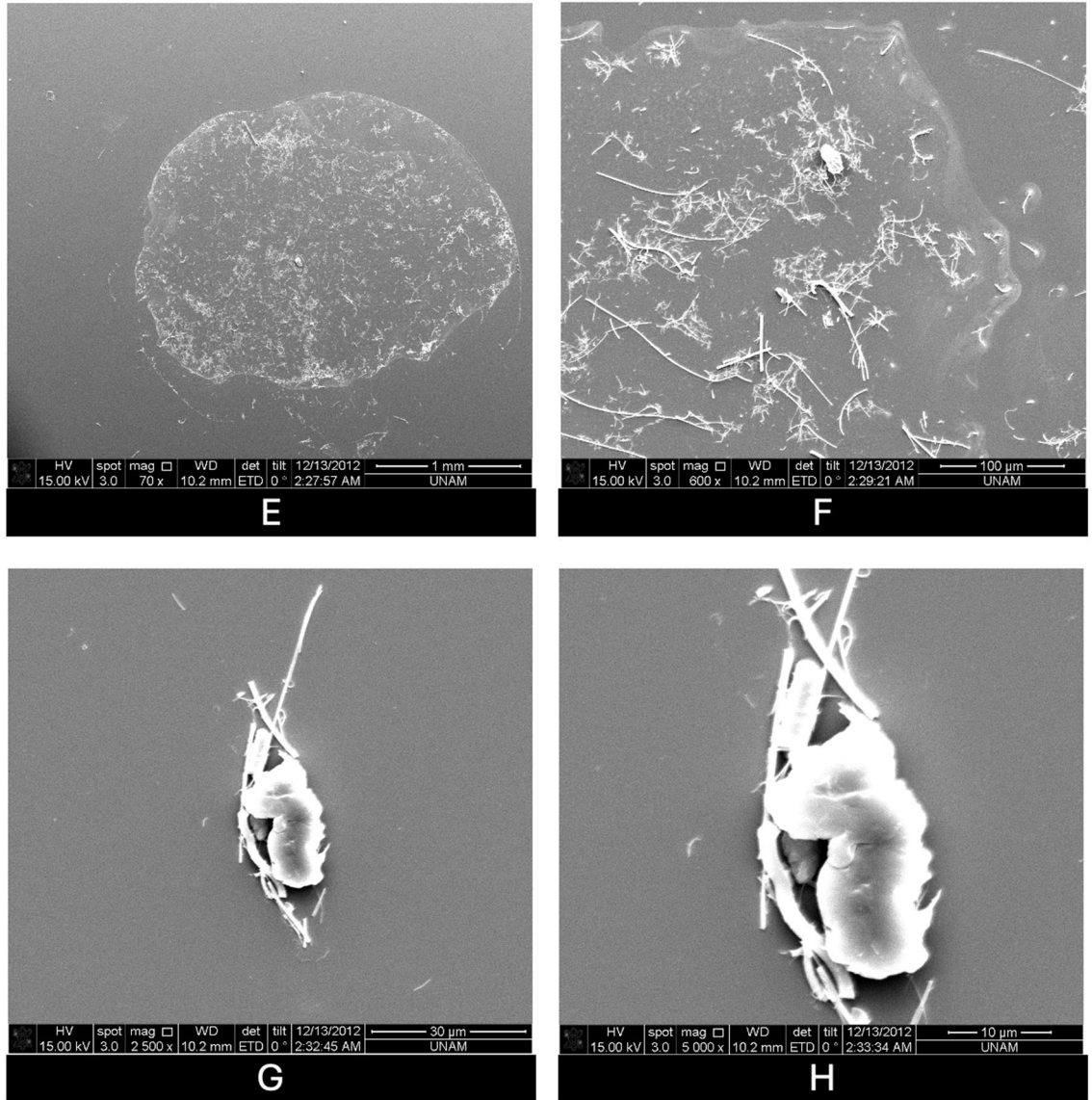


Kan örnekleri için SEM – HP-2 Diyaliz Sonrası

Şekil 3.14. HP-2 hastasına ait kan izolatının SEM görüntüleri. (A–D) Diyaliz öncesi; (E–H) Diyaliz sonrası. A, E: 70×, ölçek çubuğu 1 mm. B, F: 600×, ölçek çubuğu 100 µm. C, G: 2.500×, ölçek çubuğu 30 µm. D, H: 5.000×, ölçek çubuğu 10 µm.

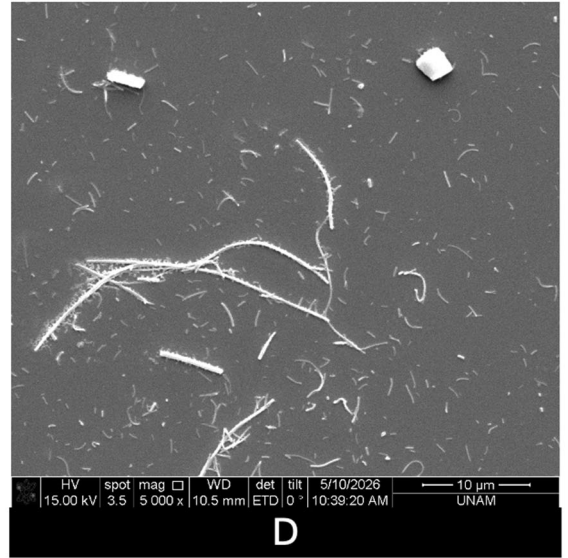
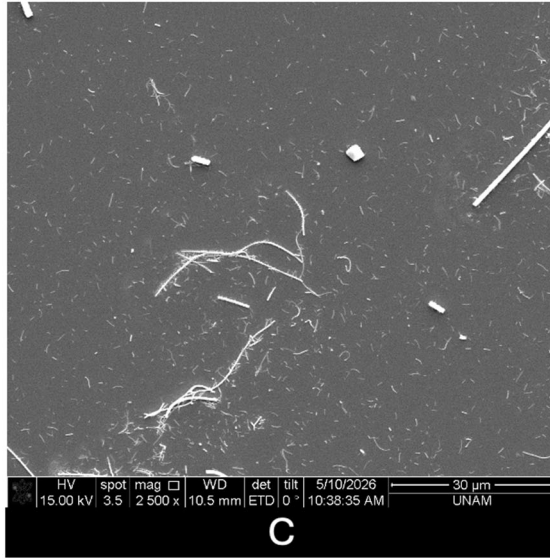
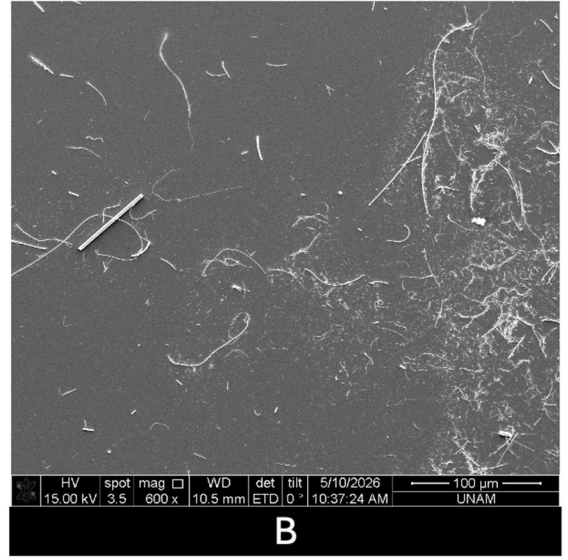
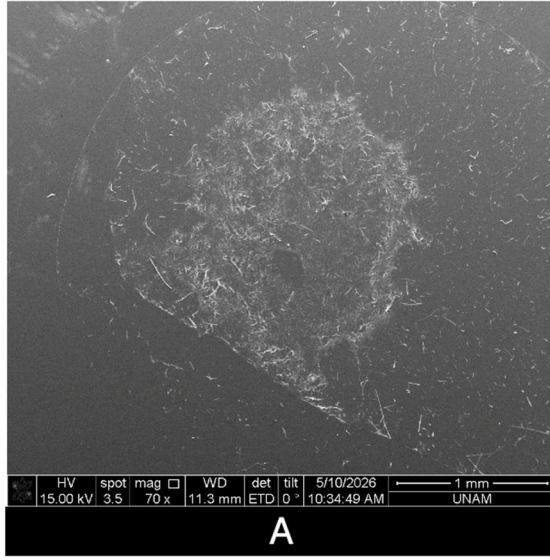


Kan örnekleri için SEM – HP-3 Diyaliz Öncesi

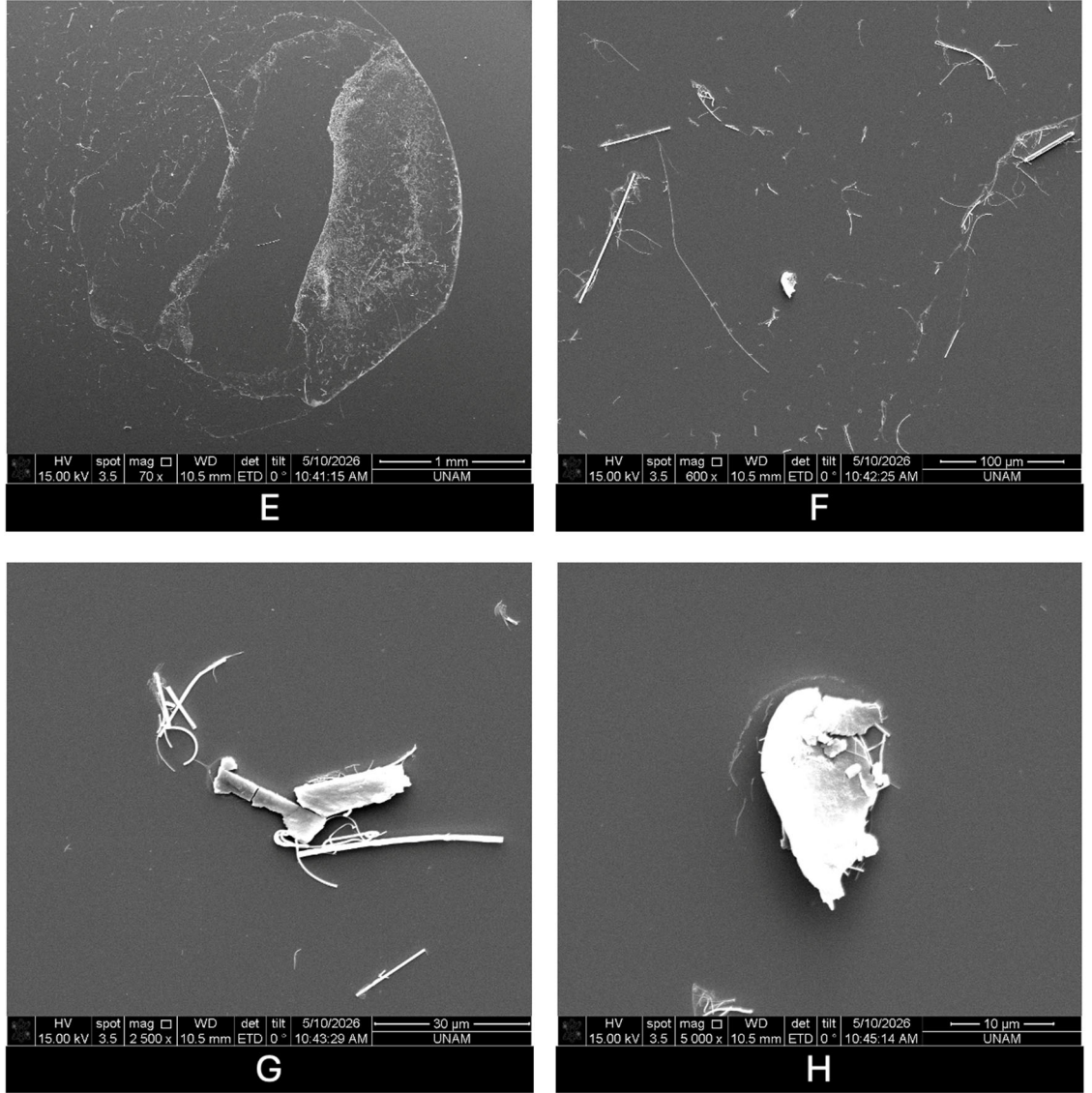


Kan örnekleri için SEM – HP-3 Diyaliz Sonrası

Şekil 3.15. HP-3 hastasına ait kan izolatının SEM görüntüleri. (A–D) Diyaliz öncesi; (E–H) Diyaliz sonrası. A, E: 70×, ölçek çubuğu 1 mm. B, F: 600×, ölçek çubuğu 100 µm. C, G: 2.500×, ölçek çubuğu 30 µm. D, H: 5.000×, ölçek çubuğu 10 µm.

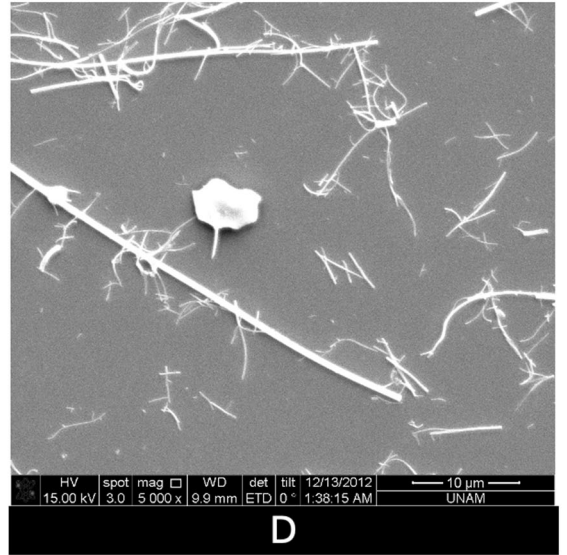
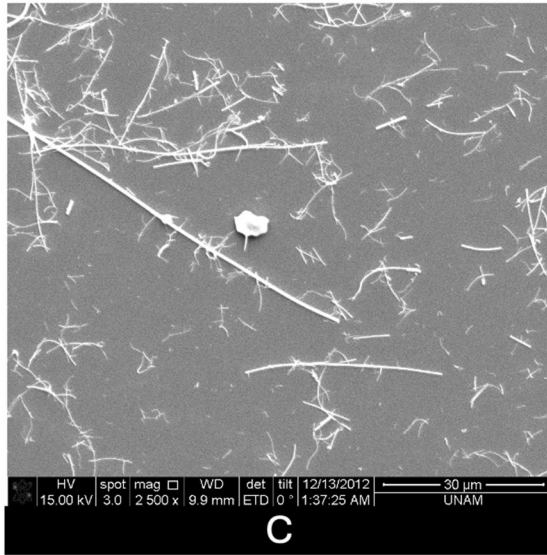
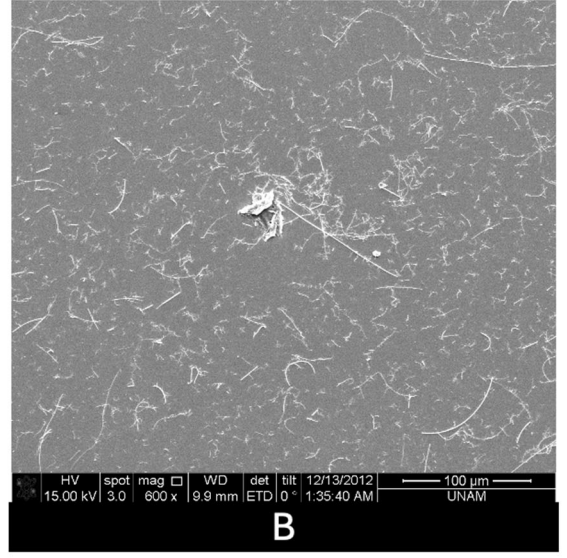
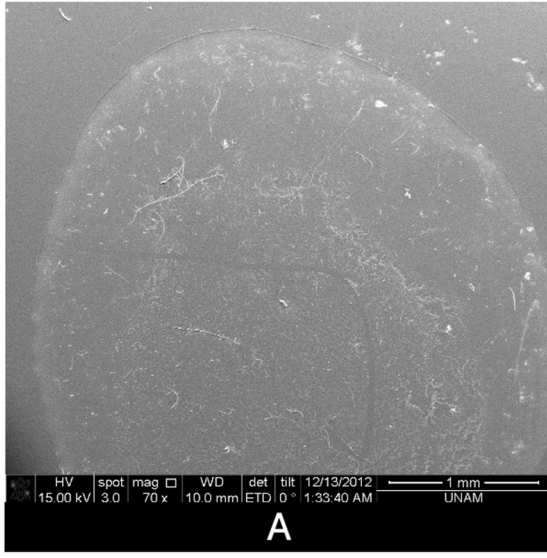


Kan örnekleri için SEM – HP-4 Diyaliz Öncesi

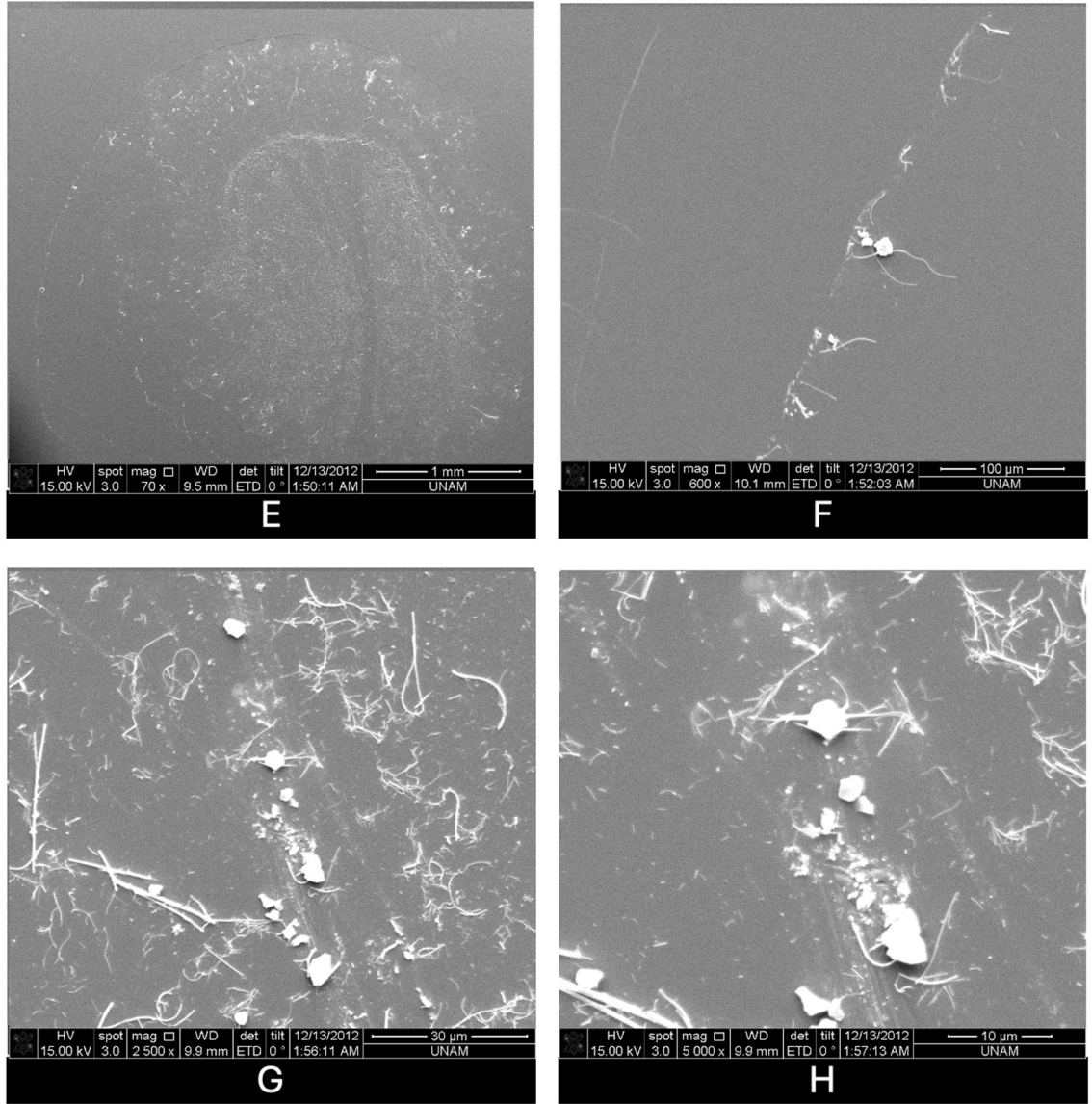


Kan örnekleri için SEM – HP-4 Diyaliz Sonrası

Şekil 3.16. HP-4 hastasına ait kan izolatinin SEM görüntüleri. (A–D) Diyaliz öncesi; (E–H) Diyaliz sonrası. A, E: 70 $\times$, ölçek çubuğu 1 mm. B, F: 600 $\times$, ölçek çubuğu 100 μ m. C, G: 2.500 $\times$, ölçek çubuğu 30 μ m. D, H: 5.000 $\times$, ölçek çubuğu 10 μ m.

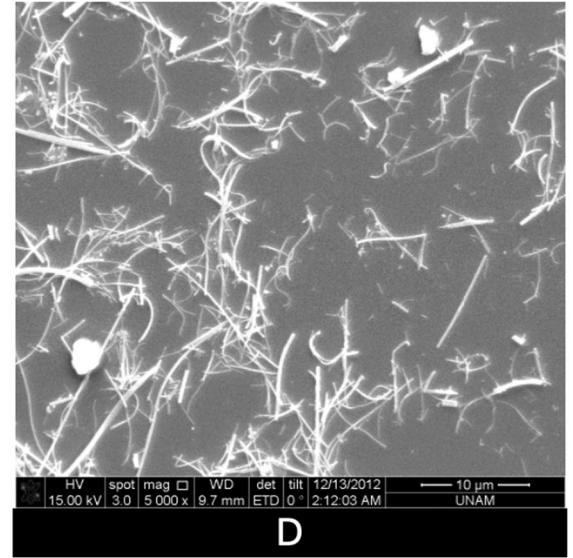
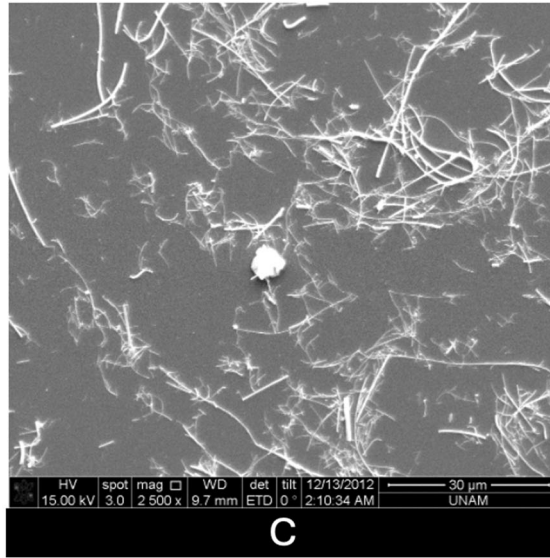
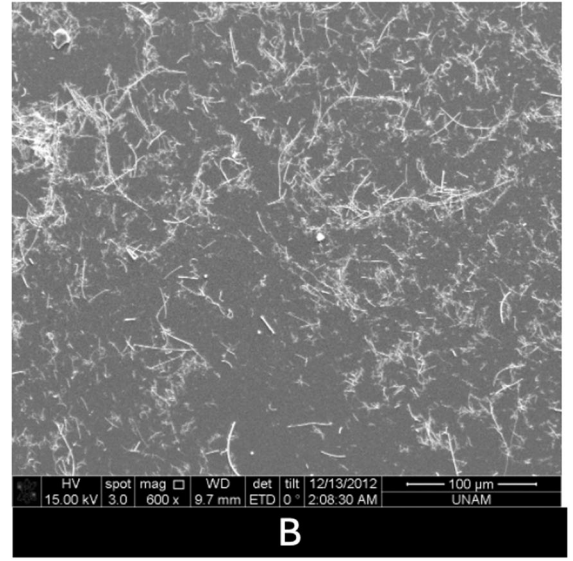
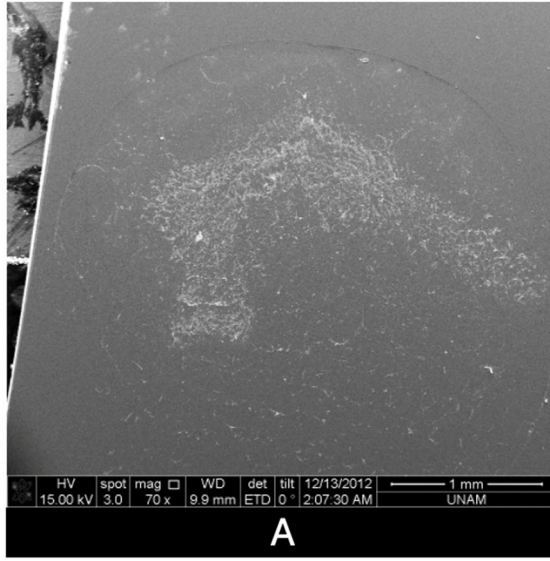


Kan örnekleri için SEM – HP-5 Diyaliz Öncesi

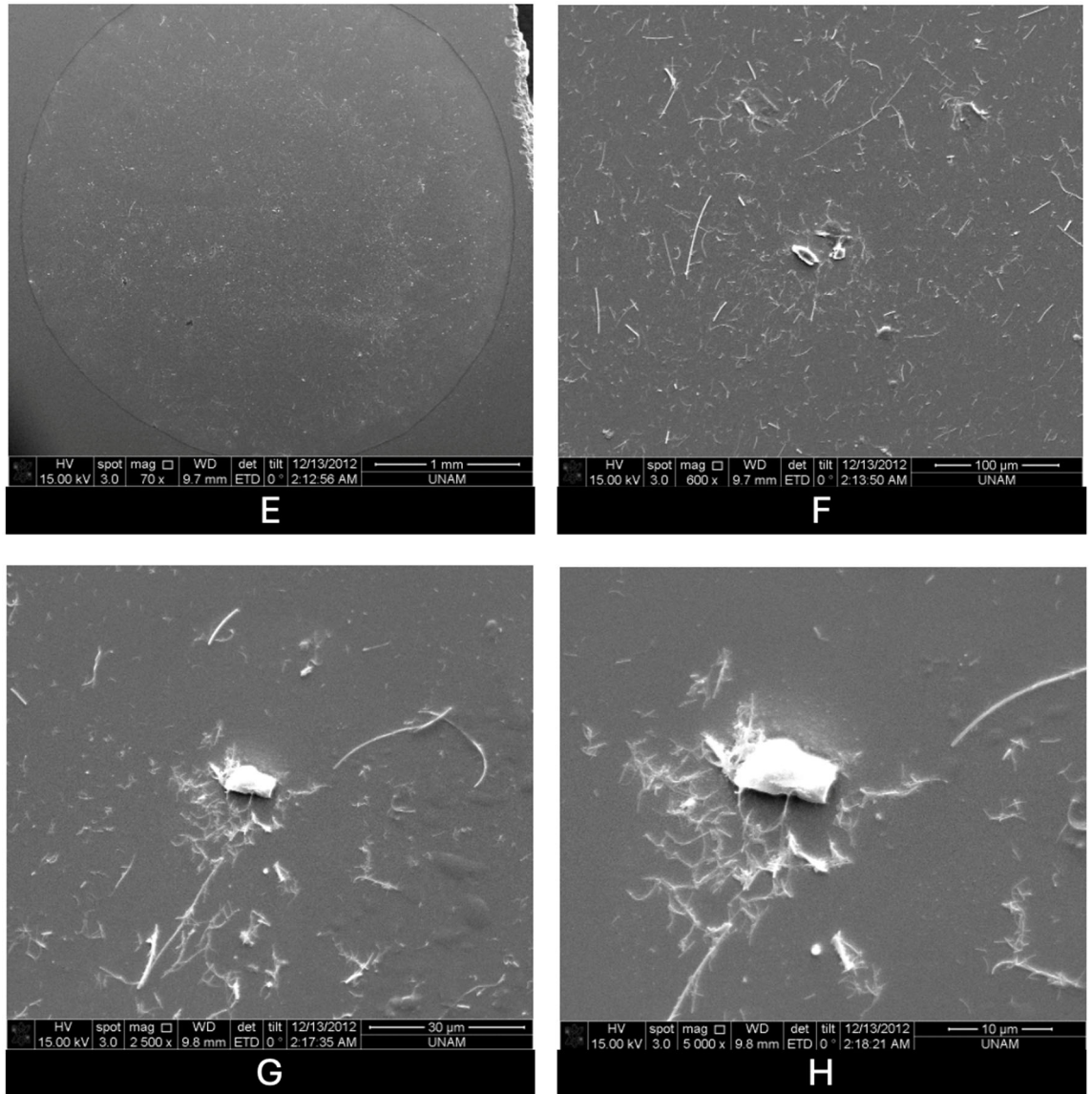


Kan örnekleri için SEM – HP-5 Diyaliz Sonrası

Şekil 3.17. HP-5 hastasına ait kan izolatının SEM görüntüleri. (A–D) Diyaliz öncesi; (E–H) Diyaliz sonrası. A, E: 70 $\times$, ölçek çubuğu 1 mm. B, F: 600 $\times$, ölçek çubuğu 100 μ m. C, G: 2.500 $\times$, ölçek çubuğu 30 μ m. D, H: 5.000 $\times$, ölçek çubuğu 10 μ m.



Kan örnekleri için SEM – HP-6 Diyaliz Öncesi



Kan örnekleri için SEM – HP-6 Diyaliz Sonrası

Şekil 3.18. HP-6 hastasına ait kan izolatının SEM görüntüleri. (A–D) Diyaliz öncesi; (E–H) Diyaliz sonrası. A, E: 70×, ölçek çubuğu 1 mm. B, F: 600×, ölçek çubuğu 100 µm. C, G: 2.500×, ölçek çubuğu 30 µm. D, H: 5.000×, ölçek çubuğu 10 µm.

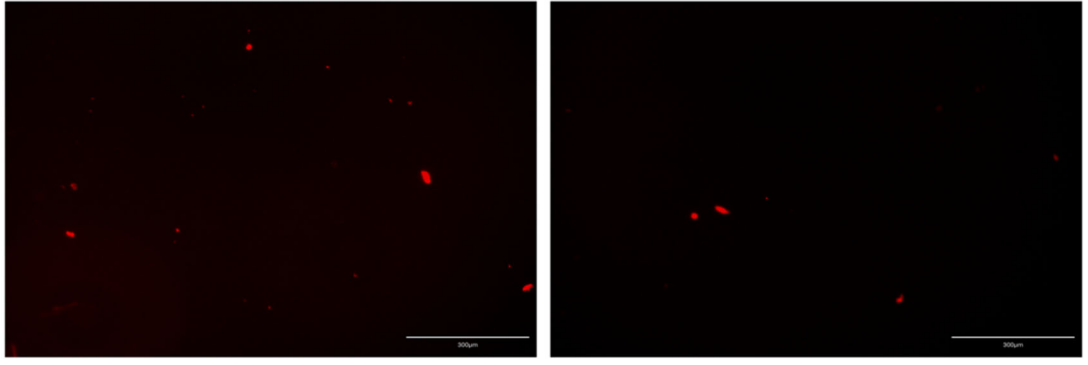
Tablo 3.2. Kan örneklerinde SEM ile gözlemlenen morfolojik bulguların özeti.

Hasta	Baskın Morfoloji	Eşlik Eden Yapılar
HP-1	Lifsi, özdeş boyutta (fiber) yapılar	Küresel-granüler partiküller; düzensiz fragmente kümeler
HP-2	Lifsi, özdeş boyutta (fiber) yapılar	Granüler partiküller
HP-3	Lifsi, özdeş boyutta (fiber) yapılar	Büyük kıvrımlı agrega/lobüler fragment
HP-4	Lifsi, özdeş boyutta (fiber) yapılar	Küresel-granüler partiküller; düzensiz fragmente kümeler
HP-5	Lifsi, özdeş boyutta (fiber) yapılar	Granüler partiküller
HP-6	Lifsi, özdeş boyutta (fiber) yapılar	Keskin köşeli prizmatik kompakt fragment; seyrek lifsi yapılar

Bulgular nitel morfolojik değerlendirmeye dayalıdır; SEM görüntüleri üzerinden partikül yoğunluğuna ilişkin niceliksel çıkarım yapılmamıştır.

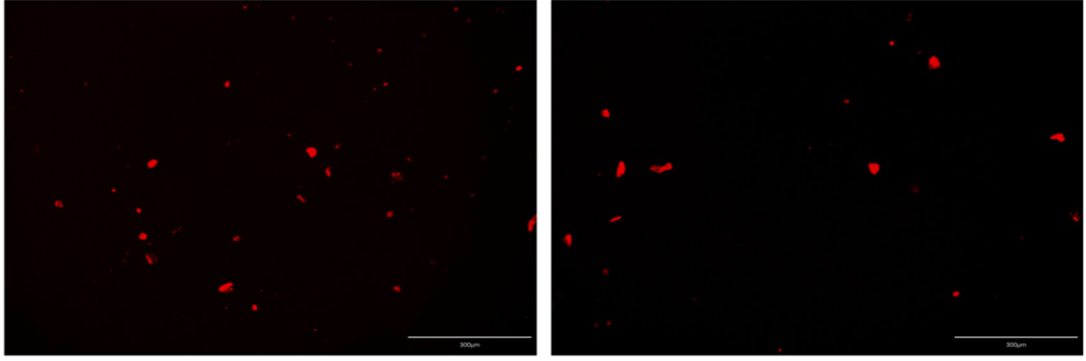
3.2.2. Nile Red Floresan Mikroskopi Bulguları

Altı hastanın (HP-1, HP-2, HP-3, HP-4, HP-5, HP-6) diyaliz öncesi ve diyaliz sonrası kan izolatlarında Nile Red floresan boyama gerçekleştirilmiştir. Floresan görüntülerde örnek alanı boyunca dağılmış, heterojen morfolojide diskret Nile Red pozitif odaklar saptanmıştır. Nile Red, sentetik polimerlerin karakteristik özelliği olan hidrofobik yüzeylere selektif bağlanarak güçlendirilmiş floresan emisyonu oluşturmakta ve örnekteki hidrofobik partiküler fraksiyonu işaretlemektedir. Gözlemlenen floresan sinyaller küresel, fiber ve düzensiz fragmente morfolojiler sergilemiş olup kan izolatlarında hidrofobik partiküler yapıların varlığını ortaya koymaktadır. Bu bulgular, aynı hastalara ait eş zamanlı DLS verileriyle (örneğin HP-1 diyaliz sonrası: $654,40 \pm 165,81$ d.nm) ve sentetik polimer bileşimine işaret eden Raman titreşim bantlarıyla uyum içindedir. Floresan pozitif partiküllerin sentetik polimer kimliği, morfolojiden bağımsız olarak Raman spektroskopisi ve Fourier dönüşümlü kızılötesi spektroskopisi (FT-IR) ile değerlendirilmiştir (bkz. Bölüm 3.2.3, Bölüm 3.2.4). Hasta örneklerine ait görüntüler Şekil 3.19-Şekil 3.24'te sunulmaktadır.



A

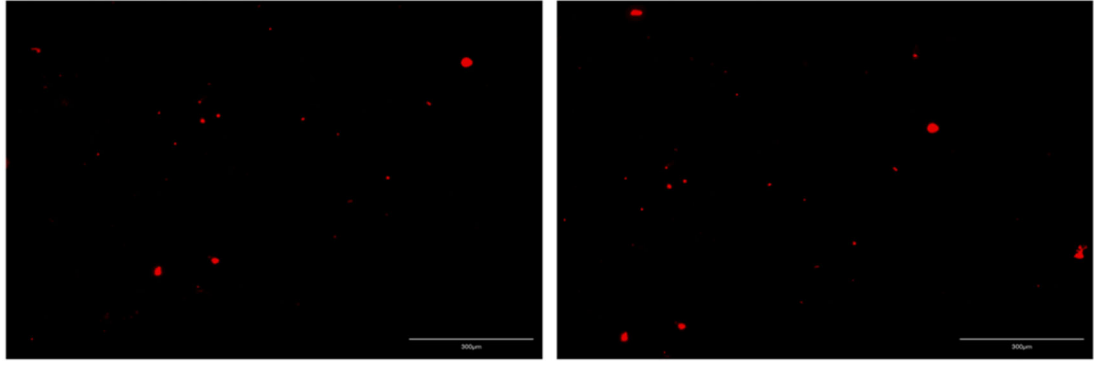
HP-1 Diyaliz Öncesi Kan İzolatı



B

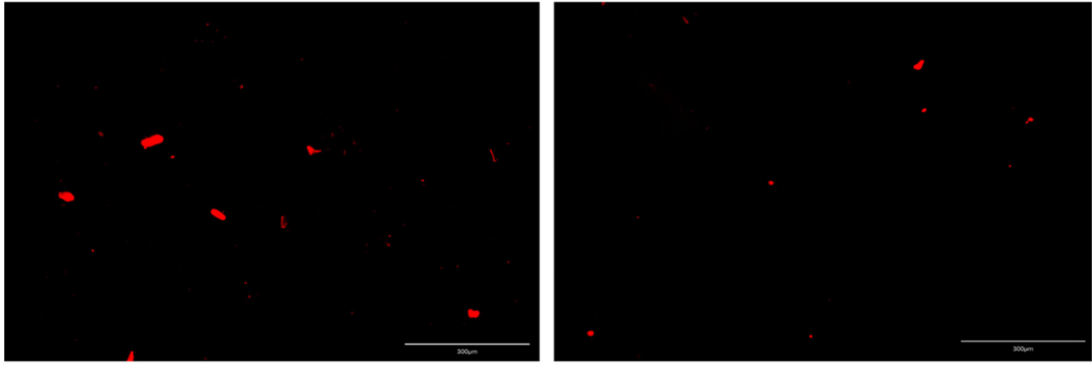
HP-1 Diyaliz Sonrası Kan İzolatı

Şekil 3.19. HP-1 hastasına ait kan izolatının Nile Red floresan mikroskopi görüntüleri. (A) Diyaliz öncesi; (B) Diyaliz sonrası. Küresel ve fiber morfolojide kırmızı floresan partiküller izlenmektedir. EVOS floresan mikroskop; her örnekleme noktası için iki görüş alanı; ölçek çubukları: 300 µm.



A

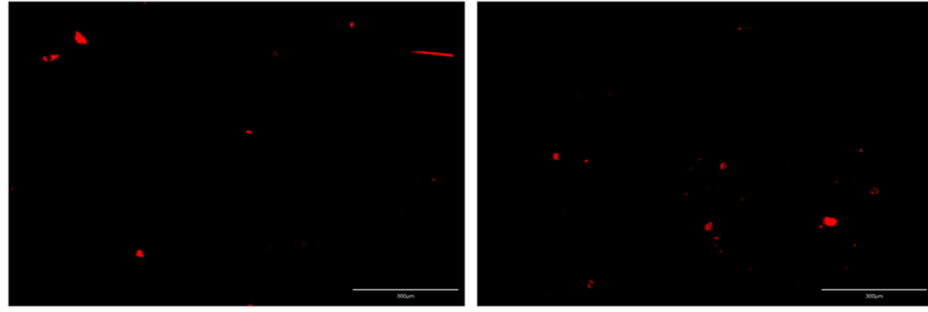
HP-2 Diyaliz Öncesi Kan İzolatı



B

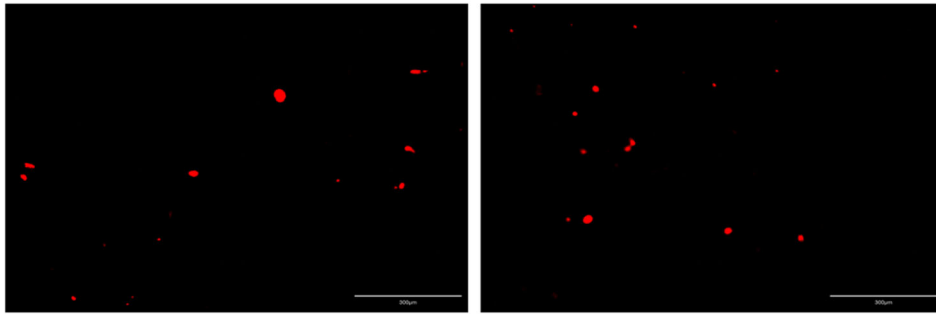
HP-2 Diyaliz Sonrası Kan İzolatı

Şekil 3.20. HP-2 hastasına ait kan izolatının Nile Red floresan mikroskopi görüntüleri. (A) Diyaliz öncesi; (B) Diyaliz sonrası. Düzensiz ve fragmente morfolojide floresan partiküller izlenmektedir. EVOS floresan mikroskop; her örnekleme noktası için iki görüş alanı; ölçek çubukları: 300 μ m.



A

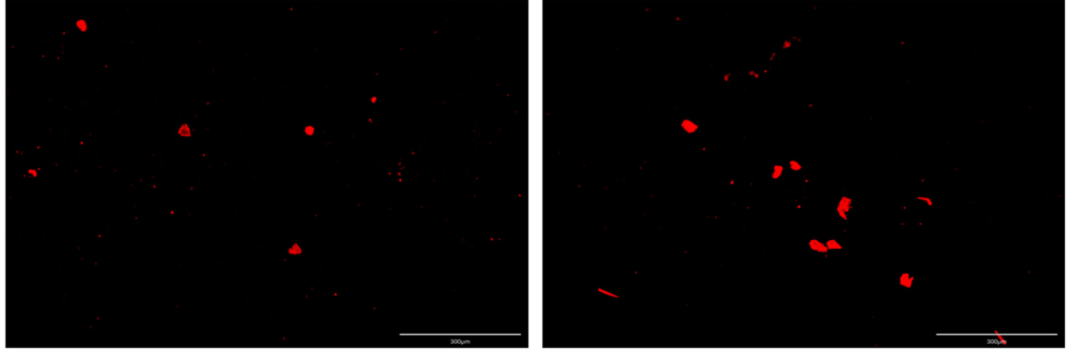
HP-3 Diyaliz Öncesi Kan İzolatı



B

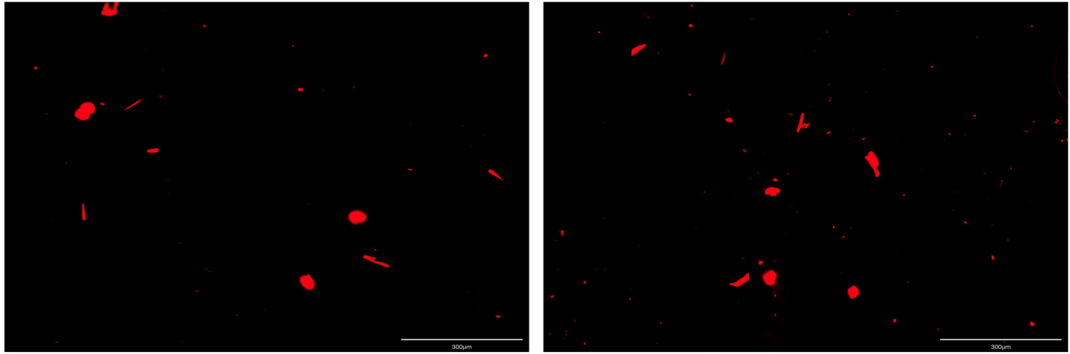
HP-3 Diyaliz Sonrası Kan İzolatı

Şekil 3.21. HP-3 hastasına ait kan izolatının Nile Red floresan mikroskopi görüntüleri. (A) Diyaliz öncesi; (B) Diyaliz sonrası. Küresel ve granüler morfolojide floresan partiküller izlenmektedir. EVOS floresan mikroskop; her örnekleme noktası için iki görüş alanı; ölçek çubukları: 300 μ m.



A

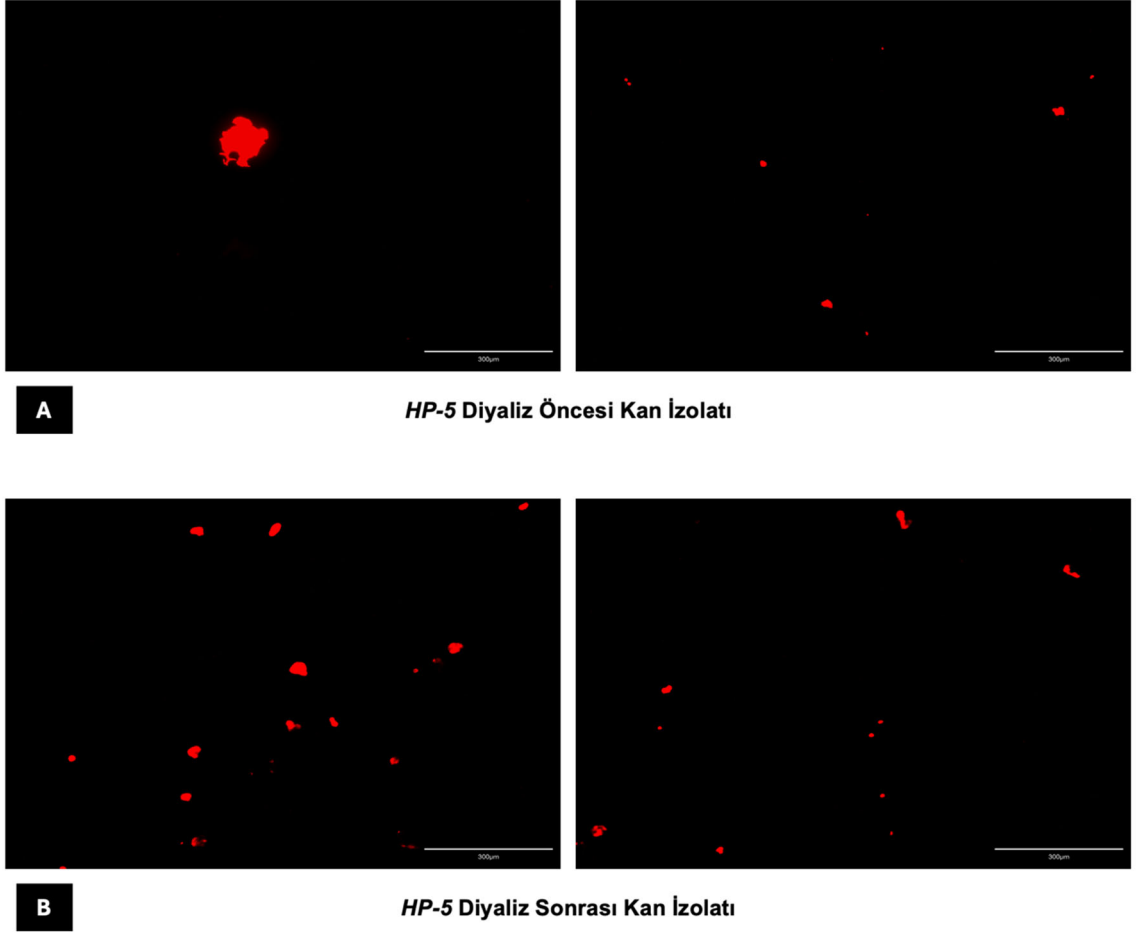
HP-4 Diyaliz Öncesi Kan İzolatı



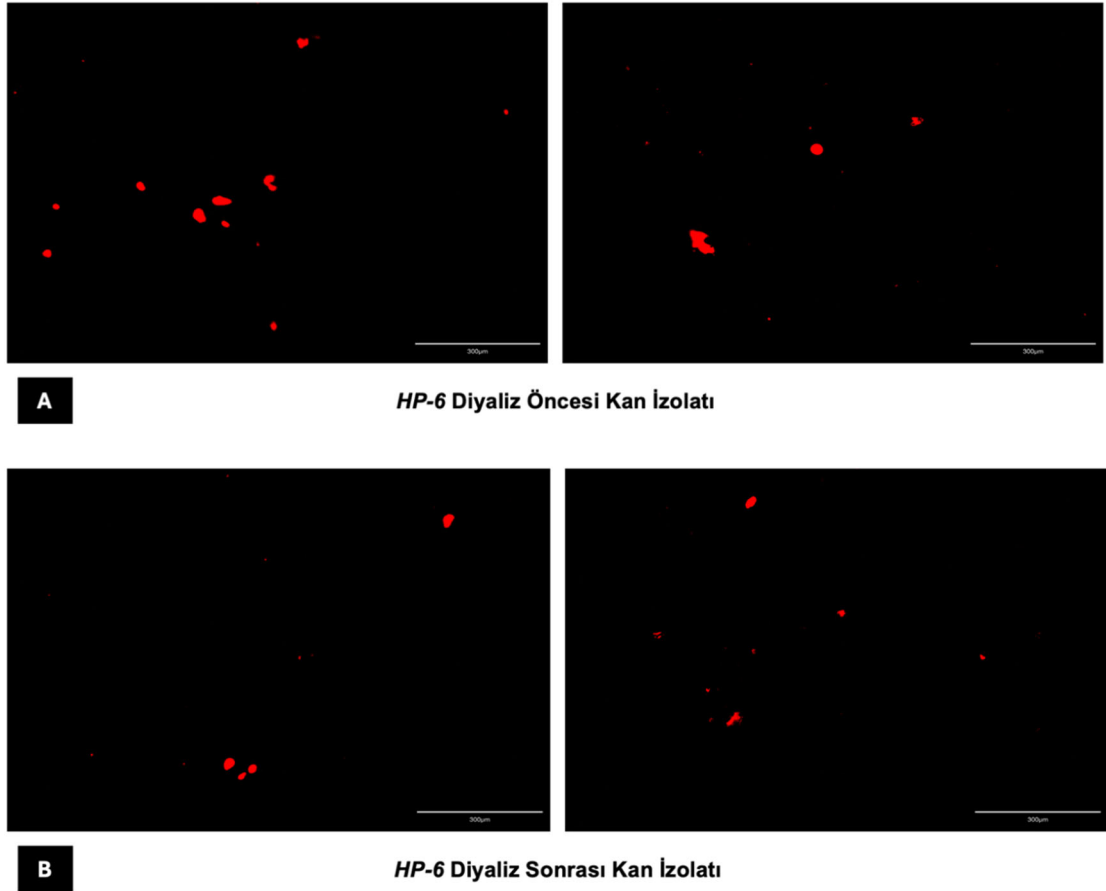
B

HP-4 Diyaliz Sonrası Kan İzolatı

Şekil 3.22. HP-4 hastasına ait kan izolatının Nile Red floresan mikroskopi görüntüleri. (A) Diyaliz öncesi; (B) Diyaliz sonrası. Küresel ve granüler morfolojide floresan partiküller izlenmektedir. EVOS floresan mikroskop; her örnekleme noktası için iki görüş alanı; ölçek çubukları: 300 μm .



Şekil 3.23. HP-5 hastasına ait kan izolatının Nile Red floresan mikroskopi görüntüleri. (A) Diyaliz öncesi; (B) Diyaliz sonrası. Küresel ve granüler morfolojide floresan partiküller izlenmektedir. EVOS floresan mikroskop; her örnekleme noktası için iki görüş alanı; ölçek çubukları: 300 µm.



Şekil 3.24. HP-6 hastasına ait kan izolatının Nile Red floresan mikroskopi görüntüleri. (A) Diyaliz öncesi; (B) Diyaliz sonrası. Küresel ve granüler morfolojide floresan partiküller izlenmektedir. EVOS floresan mikroskop; her örnekleme noktası için iki görüş alanı; ölçek çubukları: 300 μ m.

Tablo 3.3. Kan örneklerinde Nile Red floresan mikroskopi bulgularının özeti.

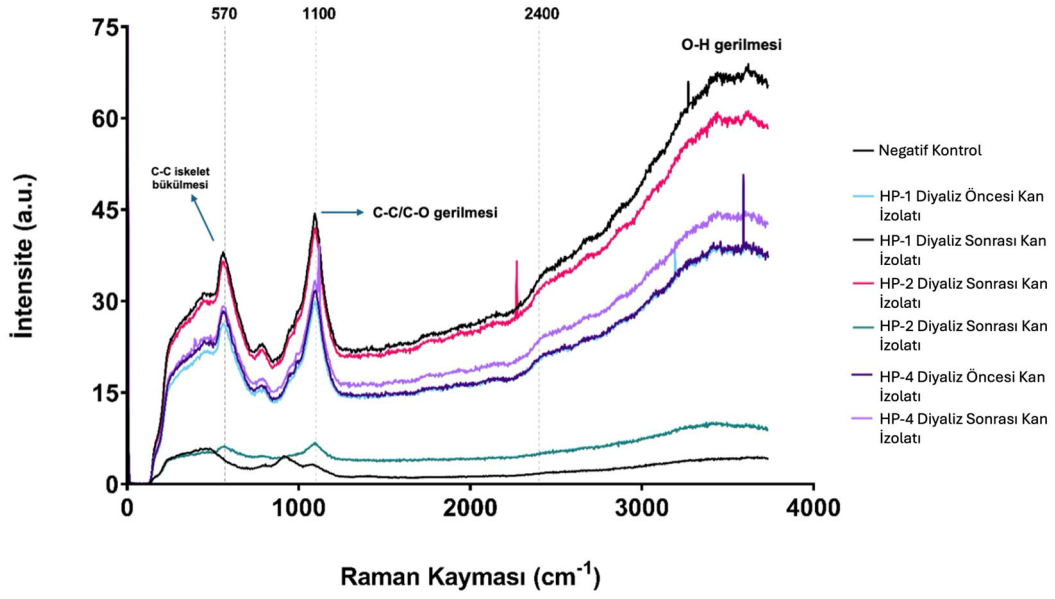
Hasta	Diyaliz Öncesi	Diyaliz Sonrası	Gözlemlenen Morfoloji
HP-1	Pozitif	Pozitif	Düzensiz/fragmante, küresel partiküller
HP-2	Pozitif	Pozitif	Küresel ve granüler partiküller
HP-3	Pozitif	Pozitif	Düzensiz/fragmante, küresel ve fiber partiküller
HP-4	Pozitif	Pozitif	Düzensiz/fragmante, küresel partiküller
HP-5	Pozitif	Pozitif	Küresel ve granüler partiküller
HP-6	Pozitif	Pozitif	Düzensiz/fragmante, Küresel ve fiber partiküller

3.2.3. Raman Spektroskopisi Bulguları

Kan izolatlarında toplanan partiküllerin kimyasal kimliği Raman spektroskopisi ile değerlendirilmiştir. Diyaliz öncesi ve sonrası kan örneklerinden izole edilen mikroplastik fraksiyonları (HP-1, HP-2, HP-4) ile negatif kontrol, 532 nm uyarım altında yaklaşık 0–4000 cm^{-1} aralığında Raman spektroskopisi ile değerlendirilmiştir (Şekil 3.25). Örnekler cam lamel üzerine yerleştirildiğinden, tüm spektrumlarda cam altlık ve ortak organik zeminden kaynaklanan bir taban sinyalinin bulunduğu göz önünde bulundurulmuş; bu nedenle değerlendirme, baskın pik şiddetinden ziyade negatif kontrole kıyasla farklılaşan spektral bölgeler temelinde yürütülmüştür. Değerlendirmeye alınan her spektral bölge öncelikle negatif kontrol spektrumuyla karşılaştırılmış; negatif kontrolden anlamlı biçimde ayrılan bölgeler ayırt edici bulgu olarak kabul edilmiştir.

Yaklaşık 570 cm^{-1} bölgesinde tüm örneklerde ve negatif kontrolde belirgin bir band gözlenmiştir. Bu band, negatif kontrolde de benzer şiddette izlendiğinden cam altlığa ait Si–O bükülme titreşimiyle uyumlu kabul edilmiş ve polimer tayininde ayırt edici bulgu olarak değerlendirilmemiştir. Yaklaşık 1100 cm^{-1} bölgesinde ise örnek izolatlarında negatif kontrole kıyasla belirgin bir sinyal artışı saptanmıştır. Bu bölge, polietilen (PE) için tanımlanan C–C gerilme bantlarıyla (~1060–1130 cm^{-1}) ve polietilen tereftalat (PET) için tanımlanan C–O–C gerilme bandıyla (~1090–1120 cm^{-1}) uyumludur; negatif kontrolden anlamlı biçimde ayrışması nedeniyle ayırt edici bir spektral bulgu olarak değerlendirilmiştir.

Yaklaşık 3000–3400 cm^{-1} aralığında (O–H gerilme bölgesi) tüm örneklerde geniş bantlı bir şiddet artışı görülmüştür; ancak negatif kontrolde de aynı bölgede benzer bir yükselişin bulunması nedeniyle bu bandın büyük ölçüde su/nem kaynaklı O–H gerilmesi ve altlık floresansını yansıttığı; bu bölgedeki örnekler arası şiddet farklarının polimer yüküyle doğrudan ilişkilendirilemeyeceği değerlendirilmiştir. Ayrıca yaklaşık 2300 cm^{-1} ve 3300–3600 cm^{-1} bölgelerinde bazı spektrumlarda gözlenen keskin, dar bantlı tekil sinyaller, polimer titreşimleriyle ilişkili olmayan kozmik ışın artefaktları olarak yorumlanmış ve değerlendirme dışı bırakılmıştır.



Şekil 3.25. Kan izolatlarına ait Raman spektrumları. Siyah: negatif kontrol (Thermo Fisher ultrasaf su). Açık mavi: HP-1 diyaliz öncesi, koyu gri: HP-1 diyaliz sonrası. Kırmızı: HP-2 diyaliz öncesi, yeşil: HP-2 diyaliz sonrası mikropplastik izolatu. Mor: HP-4 diyaliz öncesi, Açık mor: HP-4 diyaliz sonrası.

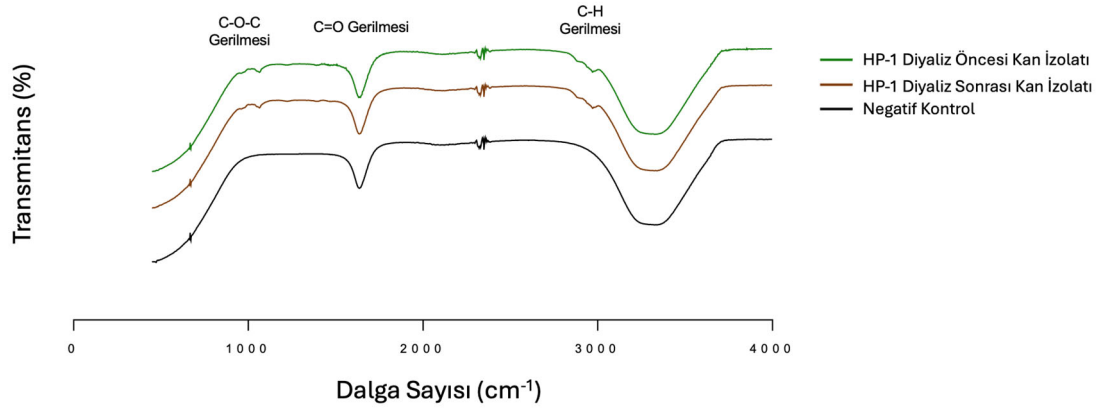
3.2.4. Fourier Dönüştümlü Kızılötesi Spektroskopisi (FT-IR) Bulguları

Altı hemodiyaliz hastasından (HP-1, HP-2, HP-3, HP-4, HP-5, HP-6) diyaliz öncesi ve diyaliz sonrası alınan kan izolatlarının kimyasal bileşimi FT-IR spektroskopisi ile değerlendirilmiştir. FT-IR spektrumları Şekil 3.26–3.31’te sunulmaktadır. Değerlendirme, mutlak absorpsiyon şiddetinden ziyade negatif kontrole kıyasla farklılaşan spektral bölgeler temelinde yürütülmüş; her spektral bölge öncelikle negatif kontrol spektrumuyla karşılaştırılarak yalnızca negatif kontrolden anlamlı biçimde ayrılan bölgeler ayırt edici bulgu olarak kabul edilmiştir.

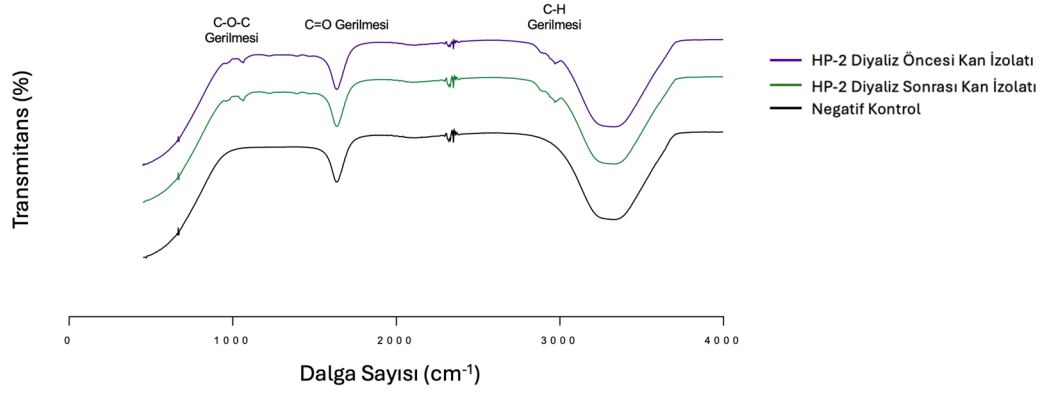
Tüm hastalarda iki diferansiyel absorpsiyon bölgesi tutarlı biçimde saptanmıştır. Yaklaşık 800–1200 cm^{-1} bölgesinde negatif kontrol spektrumunda belirgin absorpsiyon izlenmezken örnek izolatlarında tutarlı bir absorpsiyon bandı gözlenmiştir. Bu bölge, polietilen (PE) için tanımlanan C–C iskelet gerilme bantlarıyla ($\sim 1060\text{--}1130\text{ cm}^{-1}$) ve polietilen tereftalat (PET) için tanımlanan ester C–O/C–O–C gerilme bantlarıyla ($\sim 1090\text{--}1240\text{ cm}^{-1}$) uyumludur. Yaklaşık 2700–3000 cm^{-1} bölgesinde ise örnek izolatlarında negatif kontrole kıyasla belirgin absorpsiyon artışı saptanmış; söz konusu üçlü bant örüntüsü (~ 2848 , ~ 2915 ve $\sim 2960\text{ cm}^{-1}$) PE’nin

karakteristik FT-IR spektral imzasıyla örtüşmektedir. Aromatik yapı taşıyan polisülfon/polietersülfon (PSU/PES) polimerlerinde bu bölgede belirgin alifatik C–H bandı beklenmediğinden, saptanan örüntü poliolefin sınıfı polimer (PE) fraksiyonuyla uyumlu olarak değerlendirilmiştir.

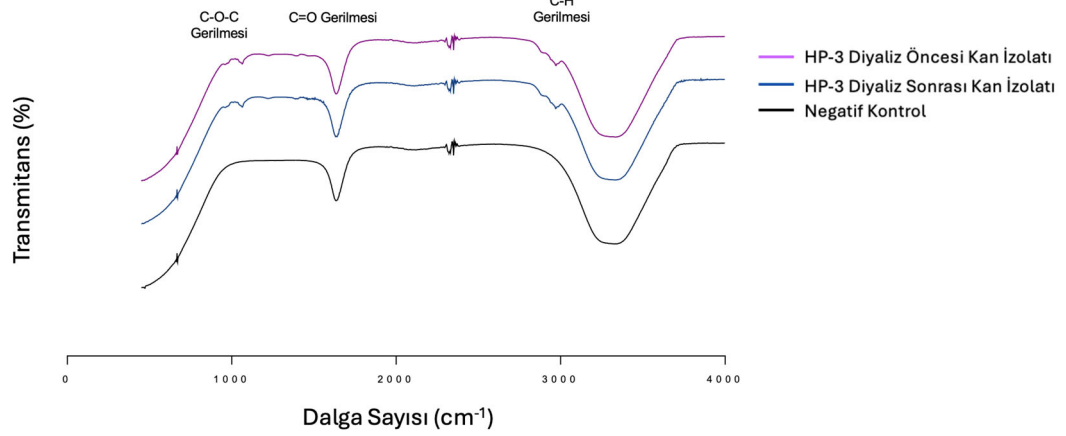
Yaklaşık $3000\text{--}3700\text{ cm}^{-1}$ aralığında (O–H gerilme bölgesi) tüm örneklerde geniş bantlı absorpsiyon gözlenmiş; ancak negatif kontrolde de aynı bölgede benzer yükseliş izlendiğinden bu band büyük ölçüde su/nem kaynaklı O–H gerilmesini yansıtmakta olup polimer tayininde dışlanmıştır. Bu bulgular bütünüyle değerlendirildiğinde, kan izolatlarında saptanan diferansiyel spektral örüntü — $\sim 800\text{--}1200\text{ cm}^{-1}$ (C–C/C–O–C gerilmesi; PE ve PET ile uyumlu) ve $\sim 2700\text{--}3000\text{ cm}^{-1}$ (CH_2/CH_3 gerilmesi; alifatik polimer zinciri ile uyumlu) — altı hastanın tamamında diyaliz öncesi ve diyaliz sonrası izolatlarında tutarlı biçimde tekrarlanmıştır. FT-IR bulguları Raman spektroskopisi bulgularıyla konverjans göstermekte olup bu iki bağımsız spektroskopik yöntemin örtüşen diferansiyel sinyalleri, izolatlarda PE ve PET fraksiyonlarının varlığıyla uyumlu kimyasal kanıtı güçlendirmektedir.



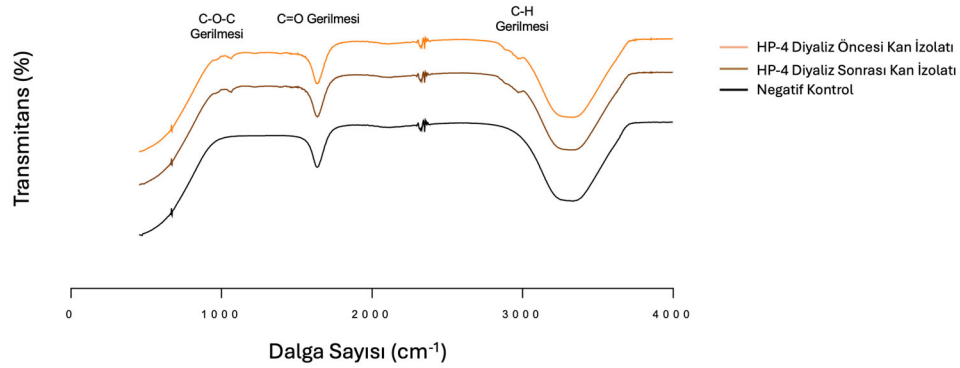
Şekil 3.26. HP-1 hastasına ait kan izolatlarının FT-IR spektrumları. Yeşil: diyaliz öncesi; kahverengi: diyaliz sonrası; siyah: negatif kontrol. $\sim 800\text{--}1200\text{ cm}^{-1}$ ve $\sim 2700\text{--}3000\text{ cm}^{-1}$ bölgelerinde tutarlı diferansiyel absorpsiyon bantları saptanmıştır.



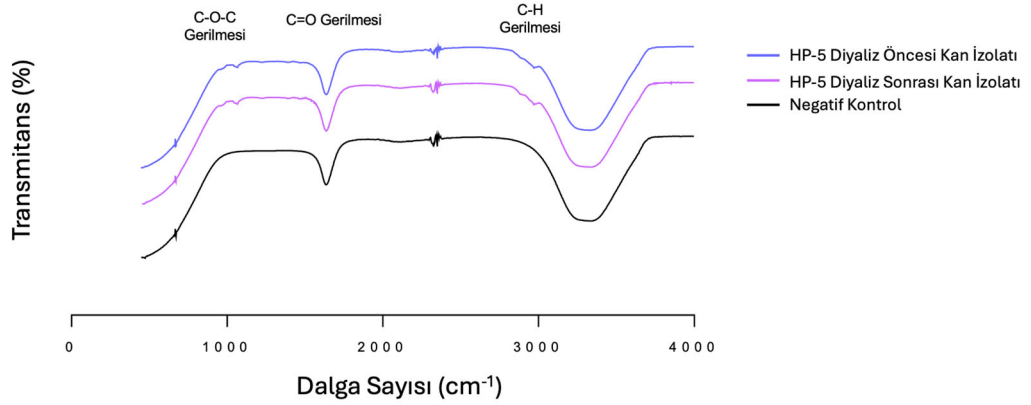
Şekil 3.27. HP-2 hastasına ait kan izolatlarının FT-IR spektrumları. Mor: diyaliz öncesi; yeşil: diyaliz sonrası; siyah: negatif kontrol. $\sim 800\text{--}1200\text{ cm}^{-1}$ ve $\sim 2700\text{--}3000\text{ cm}^{-1}$ bölgelerinde tutarlı diferansiyel absorpsiyon bantları saptanmıştır.



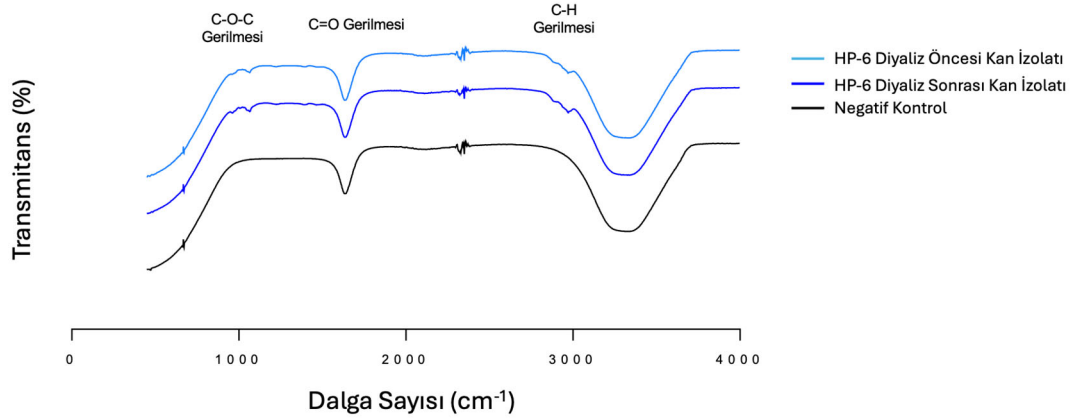
Şekil 3.28. HP-3 hastasına ait kan izolatlarının FT-IR spektrumları. Mor: diyaliz öncesi; mavi: diyaliz sonrası; siyah: negatif kontrol. $\sim 800\text{--}1200\text{ cm}^{-1}$ ve $\sim 2700\text{--}3000\text{ cm}^{-1}$ bölgelerinde tutarlı diferansiyel absorpsiyon bantları saptanmıştır.



Şekil 3.29. HP-4 hastasına ait kan izolatlarının FT-IR spektrumları. Turuncu: diyaliz öncesi; kahverengi: diyaliz sonrası; siyah: negatif kontrol. $\sim 800\text{--}1200\text{ cm}^{-1}$ ve $\sim 2700\text{--}3000\text{ cm}^{-1}$ bölgelerinde tutarlı diferansiyel absorpsiyon bantları saptanmıştır.



Şekil 3.30. HP-5 hastasına ait kan izolatlarının FT-IR spektrumları. Mavi: diyaliz öncesi; mor: diyaliz sonrası; siyah: negatif kontrol. $\sim 800\text{--}1200\text{ cm}^{-1}$ ve $\sim 2700\text{--}3000\text{ cm}^{-1}$ bölgelerinde tutarlı diferansiyel absorpsiyon bantları saptanmıştır.



Şekil 3.31. HP-6 hastasına ait kan izolatlarının FT-IR spektrumları. Açık mavi: diyaliz öncesi; mavi: diyaliz sonrası; siyah: negatif kontrol. $\sim 800\text{--}1200\text{ cm}^{-1}$ ve $\sim 2700\text{--}3000\text{ cm}^{-1}$ bölgelerinde tutarlı diferansiyel absorpsiyon bantları saptanmıştır.

3.2.5. Dinamik Işık Saçılımı (DLS) Bulguları

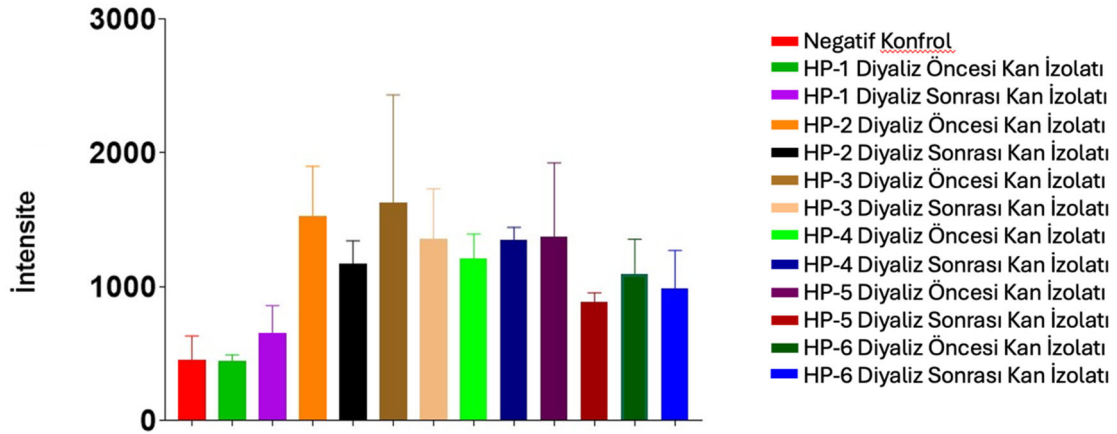
Altı hastanın diyaliz öncesi ve diyaliz sonrası kan izolatlarında DLS ile ölçülen ortalama hidrodinamik boyut değerleri Tablo 3.4'te ve Şekil 3.32'de sunulmaktadır. Negatif kontrol olarak kullanılan distile suyun değeri ($454,67 \pm 144,10\text{ d.nm}$), altı hastanın beşinde ölçülen diyaliz öncesi değerlerin belirgin altında seyretmiş; yalnızca HP-1 hastasının diyaliz öncesi değeri ($444,47 \pm 37,17\text{ d.nm}$) negatif kontrole yakın bulunmuş ve bu hastanın bireysel yorumunda metodolojik ihtiyat gerektiği değerlendirilmiştir. Diyaliz öncesi ortalama hidrodinamik boyut medyanı $1.292,76$

d.nm [çeyrekler arası aralık, ÇAA: 1.123,40–1.487,13], diyaliz sonrası medyan ise 1.078,87 d.nm [ÇAA: 910,23–1.304,00] olarak hesaplanmıştır. Altı hastanın dördünde (%66,7) diyaliz sonrası ortalama hidrodinamik boyutta azalma (HP-5, HP-6, HP-2, HP-3), ikisinde (%33,3) ise artış (HP-4, HP-1) gözlemlenmiştir.

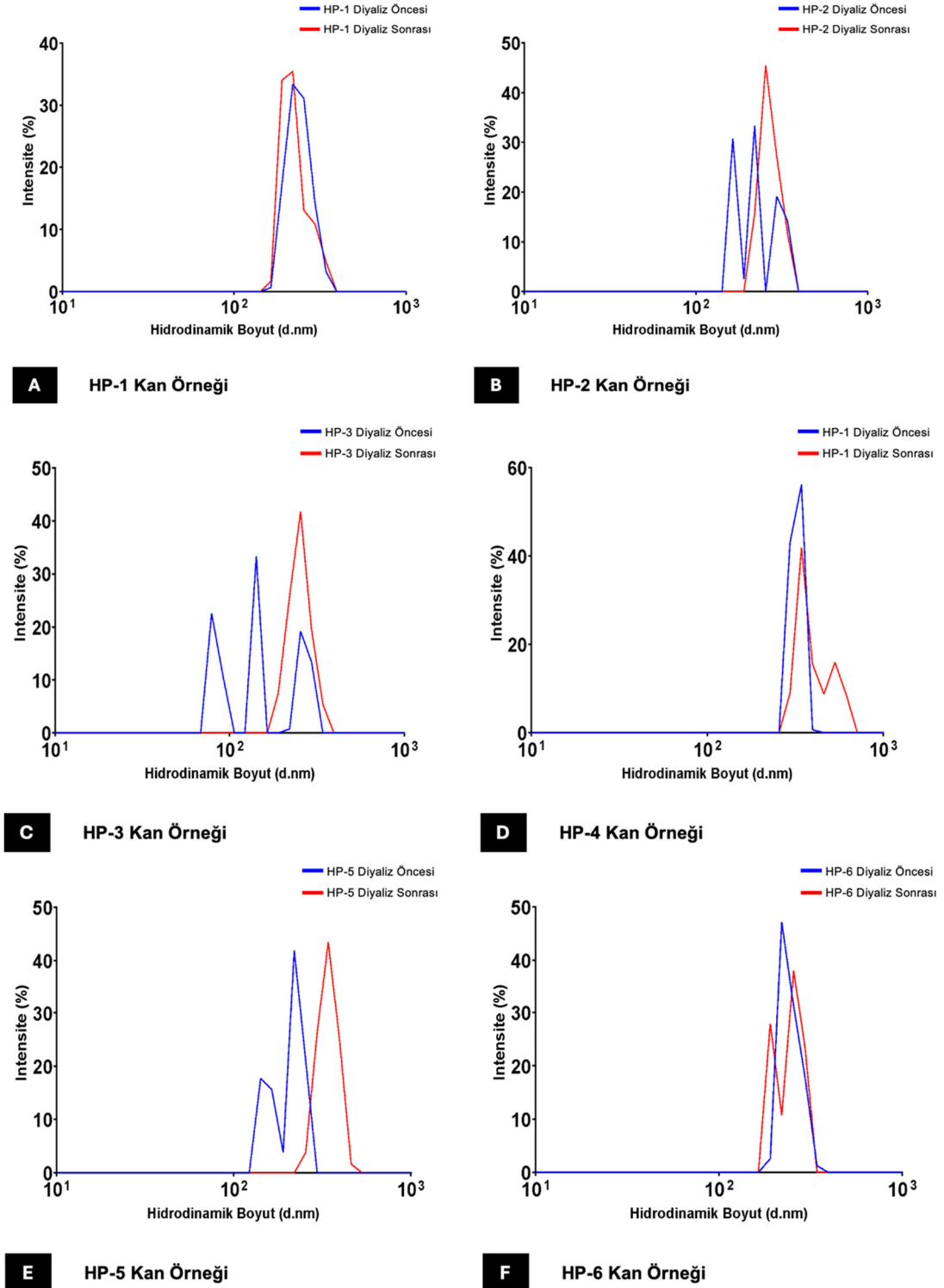
Tablo 3.4. Kan örneklerinde DLS ile ölçülen diyaliz öncesi ve diyaliz sonrası ortalama hidrodinamik boyut değerleri.

Hasta	Diyaliz Süresi	Membran	Diyaliz Öncesi (d.nm $\pm$ SD)	Diyaliz Sonrası (d.nm $\pm$ SD)	Δ (d.nm)	Yön
HP-1	19 ay	PES	444,47 $\pm$ 37,17	654,40 $\pm$ 165,81	+209,93	↑
HP-2	2 yıl	PSU	1525,33 $\pm$ 304,71	1170,00 $\pm$ 140,62	-355,33	↓
HP-3	6 ay	PES	1626,87 $\pm$ 657,30	1356,13 $\pm$ 306,76	-270,74	↓
HP-4	22 yıl	PES	1213,00 $\pm$ 147,52	1348,67 $\pm$ 76,23	+135,67	↑
HP-5	8 yıl	PSU	1372,53 $\pm$ 450,54	884,40 $\pm$ 57,12	-488,13	↓
HP-6	10 yıl	PES	1093,53 $\pm$ 211,93	987,73 $\pm$ 230,31	-105,80	↓
Negatif Kontrol	—	—	454,67 $\pm$ 144,10	—	—	—

d.nm: nanometre cinsinden ortalama hidrodinamik çap; SD: standart sapma; ↑: diyaliz sonrası artış; ↓: diyaliz sonrası azalma. Her ölçüm n=3 tekrardan oluşmaktadır.



Şekil 3.32. Hemodiyaliz hastalarından (n=6) diyaliz öncesi ve diyaliz sonrası alınan kan örneklerinde DLS ile ölçülen intensite ağırlıklı Z-ortalama hidrodinamik boyut değerleri. En solda distile su negatif kontrolü referans olarak sunulmaktadır. Malvern Zetasizer Nano ZS; 24°C; n=3.



Şekil 3.33. Altı hemodiyaliz hastasına ait diyaliz öncesi (mavi eğri) ve diyaliz sonrası (kırmızı eğri) kan örneklerinin DLS ile ölçülen intensite bazlı boyut dağılım eğrileri. X ekseni logaritmik ölçekte hidrodinamik boyutu (d.nm), Y ekseni bağıl DLS intensitesini (%) göstermektedir. Her eğri üç bağımsız tekrar ölçümünün dağılımını yansıtmaktadır. (A) HP-1, (B) HP-2, (C) HP-3, (D) HP-4, (E) HP-5, (F) HP-6. DLS: dinamik ışık saçılımı; d.nm: nanometre cinsinden hidrodinamik çap.

Hasta bazında intensite temelli boyut dağılım eğrileri (Şekil 3.33), diyaliz seansının partiküler boyut kompozisyonunu hastadan hastaya farklı biçimlerde etkilediğini ortaya koymaktadır. HP-4'te (22 yıl, PES) diyaliz sonrası dağılım sağa genişleyerek daha büyük boyutlu ikincil bir bileşen kazanmış; bu örüntü agregasyon ya da daha büyük partiküllerin katılımı ile uyumludur. HP-5 (8 yıl, PSU) ve HP-3'de (6 ay, PES) diyaliz öncesi bimodal/trimodal dağılım, diyaliz sonrasında tek ve baskın bir pike konsolide olmuştur. HP-2'de (2 yıl, PSU) baskın pik boyutu kaymış; HP-6 (10 yıl, PES) ve HP-1'de (19 ay, PES) ise diyaliz öncesi ve sonrası profiller büyük ölçüde örtüşerek boyut dağılımının korunduğunu göstermiştir. Tüm hastalarda baskın partiküler popülasyon 100–300 d.nm aralığında yoğunlaşmıştır.

Diyaliz öncesi ve diyaliz sonrası ortalama hidrodinamik boyut değerleri arasındaki farkın dağılımı Shapiro-Wilk testi ile normal dağılıma uygun bulunmuş ($W=0,941$, $p=0,668$); bununla birlikte küçük örneklem büyüklüğü ($n=6$) gözetilerek birincil analiz olarak parametrik olmayan Wilcoxon işaretli sıralar testi tercih edilmiştir. Test, diyaliz öncesi ve sonrası değerler arasında istatistiksel olarak anlamlı bir fark ortaya koymamıştır ($W=5,0$; tam $p=0,313$). Buna karşın hesaplanan etki büyüklüğü orta düzeydedir ($r=0,471$; Cohen's $d_z=0,526$) ve gözlemlenen yönelim diyaliz sonrası boyut azalması yönündedir (medyan fark: $-188,27$ d.nm). Bu etki büyüklüğü esas alınarak yürütülen post-hoc güç analizi, %80 istatistiksel güce ulaşmak için yaklaşık 30 (parametrik olmayan analizde ~33), %90 güç için ise yaklaşık 40 (~45) hasta gerektiğini göstermektedir. Dolayısıyla anlamlılık eşiğine ulaşılabilmesi, biyolojik bir etkinin yokluğundan çok mevcut pilot örneklemin istatistiksel güç yetersizliğini yansıtmaktadır.

3.3. Bulguların Genel Değerlendirmesi

Bu çalışmada hemodiyaliz su arıtma zinciri ve aynı hastaların kan örnekleri, beş tamamlayıcı analitik yöntemle bütünleşik biçimde değerlendirilmiştir. Elde edilen bulgular, her iki örnek tipi için de birbirini destekleyen çok katmanlı bir kanıt örüntüsü ortaya koymaktadır.

Su arıtma zincirinde, incelenen dört örnekleme noktası boyunca tüm analitik yöntemlerde tutarlı bir yönsel partiküler örüntü saptanmıştır. SEM analizi, şebeke

suyundan diyaliz çıkışına doğru kademeli bir partiküler yoğunluk artışı ortaya koymuş; arıtma sonrası suda belirgin azalma, diyaliz giriş suyundan itibaren ise sekonder artış gözlemlenmiştir. Nile Red floresan mikroskopi, aynı yönsel örüntüyü üç bağımsız örnekleme seansının (HP-Su-1, HP-Su-2, HP-Su-3) tamamında morfolojik düzeyde bağımsız olarak desteklemiştir. Raman spektroskopisi su örneklerinde $\sim 570 \text{ cm}^{-1}$ ve $\sim 1.100 \text{ cm}^{-1}$ diferansiyel bantlarını; FT-IR spektroskopisi ise $\sim 800\text{--}1.200 \text{ cm}^{-1}$ (C–C/C–O–C gerilmesi; PE/PET uyumlu) ve $\sim 2.700\text{--}3.000 \text{ cm}^{-1}$ (~ 2.848 , ~ 2.915 ve $\sim 2.960 \text{ cm}^{-1}$; CH_2/CH_3 gerilmesi; PE karakteristik imzası) bölgelerinde tutarlı diferansiyel absorpsiyon bantlarını saptamıştır. DLS analizinde dört örnekleme noktası arasındaki fark Friedman testi ile istatistiksel olarak anlamlı bulunmuş [$\chi^2(3) = 8,200$; $p = 0,042$; Kendall's $W = 0,911$]; arıtma sonrası suda en düşük (ortalama sıra: 1,00), diyaliz çıkış suyunda en yüksek (ortalama sıra: 3,67) sıra değerleri hesaplanmıştır. Diyaliz girişinden çıkışına geçişte ortalama hidrodinamik boyuttaki artış HP-Su-2'de ~ 208 ($\sim 1.950 \rightarrow \sim 6.000 \text{ d.nm}$), HP-Su-3'te ~ 61 ($\sim 1.550 \rightarrow \sim 2.500 \text{ d.nm}$) olarak saptanmış; yönsel tutarlılık üç sistemin tamamında istisnasız korunmuştur (arıtma azalması 3/3; giriş-çıkış artışı 3/3).

Kan örneklerinde SEM analizi, altı hastanın (HP-1–HP-6) tamamında diyaliz öncesi ve diyaliz sonrası izolatlarda baskın morfoloji olarak submikron ile birkaç mikrometre çaplı lifsi (fiber) yapıları; eşlik eden morfoloji olarak ise fragmante, granüler ve pul/yaprağımsı partikülleri ortaya koymuştur (Tablo 3.2). Nile Red floresan mikroskopi altı hastanın tamamında diyaliz öncesi ve sonrası örneklerde pozitif hidrofobik partiküler yapıların varlığını belirlemiştir (Tablo 3.3). Raman spektroskopisi üç hastada (HP-1, HP-2, HP-4) kan izolatlarında $\sim 1.100 \text{ cm}^{-1}$ diferansiyel sinyali saptamış (Şekil 3.25); FT-IR spektroskopisi altı hastanın tamamında diyaliz öncesi ve sonrası izolatlarda $\sim 800\text{--}1.200 \text{ cm}^{-1}$ ve $\sim 2.700\text{--}3.000 \text{ cm}^{-1}$ bölgelerinde tutarlı diferansiyel absorpsiyon bantlarını ortaya koymuştur (Şekil 3.26–3.31). Raman ve FT-IR spektroskopisi su ve kan örneklerinin tamamında $\sim 1.100 \text{ cm}^{-1}$ bölgesinde negatif kontrolden anlamlı biçimde ayrışan ve birbirini destekleyen diferansiyel sinyaller saptamış; bu iki bağımsız spektroskopik yöntemin konverjansı PE ve PET fraksiyonlarının varlığına yönelik kimyasal kanıtı güçlendirmektedir.

Kan DLS analizinde diyaliz öncesi ortalama hidrodinamik boyut medyanı 1.292,76 d.nm [CAA: 1.123,40–1.487,13 d.nm], diyaliz sonrası medyan 1.078,87 d.nm [CAA: 910,23–1.304,00 d.nm] olarak saptanmış; altı hastanın dördünde diyaliz sonrası boyut azalması, ikisinde artış gözlemlenmiştir (Tablo 3.4, Şekil 3.32). İntensite bazlı boyut dağılım eğrileri (Şekil 3.33) hasta düzeyinde heterojen bir örüntü sergilemiş; bazı hastalarda diyaliz sonrası dağılım tek ve baskın bir pike konsolide olurken, bazılarında yeni bir boyut bileşeninin ortaya çıktığı izlenmiştir. Wilcoxon işaretli sıralar testi diyaliz öncesi ve sonrası değerler arasında istatistiksel olarak anlamlı fark ortaya koymamış ($W = 5,0$; $p = 0,313$); bununla birlikte orta düzeyde etki büyüklüğü saptanmıştır ($r = 0,471$; Cohen's $d_z = 0,526$).

4. TARTIŞMA

Bu çalışmada hemodiyaliz su arıtma zinciri boyunca dört örnekleme noktasında tutarlı bir yönsel partiküler örüntü saptanmıştır. Üç bağımsız örnekleme seansının (HP-Su-1, HP-Su-2, HP-Su-3) tamamında, şebeke suyunda yüksek partiküler boyut ve yük, arıtma sonrası aşamada (ters osmoz ve deiyonizasyon) belirgin azalma, diyaliz giriş suyunda kısmi yeniden artış ve diyaliz çıkış suyunda incelenen aşamalar arasındaki en yüksek değere ulaşma biçiminde özetlenen örüntü istisnasız tekrarlanmıştır. DLS verilerine uygulanan Friedman testi dört örnekleme noktası arasında istatistiksel olarak anlamlı bir farklılık ortaya koymuş [$\chi^2(3) = 8,200$; $p = 0,042$]; Kendall's W değerinin yüksek olması (0,911) sistemler arası örüntü uyumunun güçlü olduğuna işaret etmiştir. Yön tutarlılığının üç sistemde de birebir tekrarlanması (şebekeden arıtmaya azalma 3/3 ve giriş suyundan çıkış suyuna artış 3/3) bu örüntünün rastlantısal olmadığına dair güçlü bir destek sağlamaktadır. SEM ve Nile Red floresan mikroskopi bulguları ile nicel değerlendirme yapılması amaçlanmamış olursa da aynı yönsel örüntüyü morfolojik düzeyde bağımsız olarak desteklemiş; arıtma sonrası örneklerde partikül birikiminin ve floresan pozitif odakların belirgin biçimde azaldığı, diyaliz çıkış suyunda ise en yoğun partiküler birikimin gözlemlendiği saptanmıştır.

Bu örüntünün her bir basamağı, hemodiyaliz sisteminin teknik mimarisiyle tutarlı biçimde yorumlanabilmektedir. Şebeke suyundaki yüksek başlangıç yükü, içme suyu kaynaklarında mikroplastiklerin yaygın varlığına ilişkin literatürle uyumludur; nitekim mikroplastikler içme ve şebeke sularından insan dışkısına, idrarına ve kanına kadar çok sayıda matriste belgelenmiştir (52, 53, 67, 68). Arıtma sonrası aşamada gözlemlenen belirgin azalma, ters osmoz membranları ile deiyonizasyon basamaklarının partiküler yükü etkin biçimde düşürdüğünü göstermekte; bu bulgu hem yöntemin analitik özgüllüğünü hem de su arıtma sisteminin koruyucu işlevini desteklemektedir. Diyaliz giriş suyundaki kısmi yeniden artış, arıtılmış suyun dağıtım hattı ve depolama tankı boyunca ilerlerken sekonder partiküler bir yük kazandığını düşündürmektedir; bu noktada polietilen, polipropilen ve polivinil klorür esaslı boru ve depolama bileşenlerinin sıcak dezenfeksiyon ile mekanik basınç altında partikül

salma potansiyeli akla gelmektedir (32). En yüksek partiküler yükün diyaliz çıkış suyunda saptanması ise ekstrakorporeal devre bileşenlerinden, diyalizör gövdesinden ve bağlantı aparatlarından submikron ile mikrometre ölçekli partikül salınımlarıyla uyumludur. Passos ve ark.'nın hesaplamalarına göre, %99 filtrasyon etkinliği ve haftada 300–600 L su kullanımı varsayıldığında diyaliz suyuyla hastalara haftada 0,0021 ila 3.768 arasında mikroplastik partikül ulaşabileceği öngörülmüş; bu son derece geniş aralık, su kaynağının mikroplastik içeriğine ve filtrasyon sisteminin gerçek etkinliğine doğrudan bağlıdır (32). Mevcut çalışmada gözlemlenen yönsel örüntü, bu teorik öngörünün ampirik karşılığını oluşturması bakımından dikkat çekicidir.

Yönsel örüntünün niceliksel boyutu sistemler arasında değişkenlik göstermekle birlikte, yön bütünlüğü korunmuştur. HP-Su-2 sisteminde diyaliz çıkış suyunun ortalama hidrodinamik boyutu giriş suyuna kıyasla yaklaşık üç kat (~ 208) yükselirken ($\sim 1.950 \rightarrow \sim 6.000$ d.nm), HP-Su-3 sisteminde bu artış daha ılımlı seyretmiştir ($\sim 1.550 \rightarrow \sim 2.500$ d.nm; ~ 61). Bu niceliksel değişkenlik, diyaliz devresinin partiküler katkısının seansa, kullanılan diyalizöre ve devre bileşenlerinin kullanım süresine bağlı olarak farklılaşabileceğine işaret etmektedir; ancak mutlak değerlerdeki bu dalgalanmaya karşın yönsel örüntünün üç sistemde de korunması, gözlemin sistematik bir süreçten kaynaklandığını desteklemektedir. Hemodiyaliz haftada 300–600 litre su tükettiği ve su kalitesinin hasta güvenliği açısından kritik önem taşıdığı dikkate alındığında, bu yönsel katkının klinik anlamı daha da belirginleşmektedir. Mevcut su kalite standartları (ANSI/AAMI/ISO 23500) diyaliz suyunda bakteri ve endotoksin sınırlarını ayrıntılı biçimde tanımlamakta; buna karşın plastik kaynaklı partiküler kirlleticiler için herhangi bir eşik değer ya da rutin izlem ölçütü içermemektedir. Çalışmanın su zincirine ait bulguları, bu düzenleyici boşluğun gözden geçirilmesi gerektiğine dair bir gerekçe sunmaktadır (32, 39, 48).

Bu araştırmanın güncelliği, plastik kirliliğinin küresel ölçekte ulaştığı boyutla doğrudan ilişkilidir. 1950'lerde endüstriyel ölçekte başlayan plastik üretimi 2019 yılında 400 milyon tonu aşmış; üretilen plastiğin büyük çoğunluğu çevreye yayılarak içme suyundan insan kanına kadar uzanan kapsamlı bir kirliliğe yol açmıştır (52, 69). Mikro ve nanoplastikler bu birikimin en sinsi ürünü olarak ortaya çıkmış ve insan

biyolojisiyle giderek artan bir kesişim sergilemiştir. Bu küresel zeminde, haftada yaklaşık on iki saat boyunca büyük ölçüde plastikten yapılmış bir biyomedikal sistemle temas eden ve doğal atılım kapasitesi büyük ölçüde ortadan kalkmış hemodiyaliz hastaları, çevresel mikroplastik maruziyetinin yanı sıra tedaviye özgü, iyatrojenik nitelikte ek bir maruziyet riskiyle karşı karşıya kalabilmektedir. Mevcut çalışma, bu özgün riskin ilk sistematik ve bütünlük insan verileriyle değerlendirilmesine yönelik keşifsel bir girişim olarak konumlanmaktadır.

4.1. Polimer Kimliğinin Spektroskopik Doğrulaması

DLS, SEM ve Nile Red yöntemleri partiküler yükün boyutsal ve morfolojik özelliklerini ortaya koymakla birlikte saptanan partiküllerin sentetik polimer kimliğini doğrudan kanıtlayamamaktadır. Bu nedenle çalışmada kimyasal kimlik doğrulaması, birbirinden bağımsız iki titreşim spektroskopisi yöntemi olan Raman ve FT-IR ile gerçekleştirilmiştir. Her iki yöntem de hem su örneklerinde hem de kan izolatlarında, negatif kontrolden anlamlı biçimde ayrılan diferansiyel spektral bölgeler saptamış ve bu bölgeler polietilen (PE) ile polietilen tereftalat (PET) fraksiyonlarıyla tutarlı bir örüntü ortaya koymuştur. Raman spektrumlarında yaklaşık 1100 cm^{-1} bölgesinde gözlemlenen sinyal, PE için tanımlanan C–C gerilme bantlarıyla ($\sim 1060\text{--}1130\text{ cm}^{-1}$) ve PET için tanımlanan C–O–C gerilme bandıyla ($\sim 1090\text{--}1120\text{ cm}^{-1}$) uyumlu bulunmuştur. FT-IR spektrumlarında ise yaklaşık $800\text{--}1200\text{ cm}^{-1}$ aralığındaki C–C/C–O–C gerilme bandı ile yaklaşık $2700\text{--}3000\text{ cm}^{-1}$ aralığındaki üçlü alifatik bant örüntüsü (~ 2848 , ~ 2915 ve $\sim 2960\text{ cm}^{-1}$) saptanmıştır. Bu üçlü örüntü, PE'nin karakteristik kızılötesi imzasıyla örtüşmektedir (70, 71). Aromatik yapı taşıyan polisülfon ve polietersülfon polimerlerinde bu bölgede belirgin alifatik C–H bandı beklenmediğinden, gözlemlenen sinyalin diyalizör membranının kendisinden değil, poliolefin sınıfı bir polimerden (PE) kaynaklandığı değerlendirilmiştir (72, 73). İki yöntemin yaklaşık 1100 cm^{-1} bölgesinde aynı diferansiyel sinyali bağımsız olarak saptaması, bulgunun analitik sağlamlığını güçlendiren bir konverjans olarak kabul edilmiştir (74). Dzierżyński ve ark., insan post-mortem böbrek dokusunda O-PTIR spektroskopisiyle PET'e özgü 1102 cm^{-1} C–C-O/O–C–C ester gerilme bandını bağımsız olarak saptamış; MALDI-TOF analizi böbrek filtratında PET oligomer varlığını doğrulamıştır (75). Bu bulgu, mevcut çalışmada hem FT-IR hem Raman ile

elde edilen $\sim 1100\text{ cm}^{-1}$ diferansiyel sinyalinin PET atamasını üçüncü bir bağımsız spektroskopik yöntemle desteklemektedir.

Saptanan polimer profilinin PE ve PET ağırlıklı olması, insan biyolojik matrislerinde mikroplastik bildiren öncü çalışmalarla yüksek düzeyde uyumludur. Leslie ve ark., insan kanında ilk kez nicel olarak plastik partiküller saptadıkları çalışmada PET, PE ve polistireni en sık polimerler arasında tanımlamıştır (53). Leonard ve ark., insan tam kanında $\mu\text{FT-IR}$ kullanarak yürüttüğü kapsamlı biyomonitörizasyon çalışmasında 24 polimer tipini karakterize etmiş; PE %32 ile en baskın polimer olarak saptanmış ve bu bulgu yöntemin biyolojik matrislerdeki geçerliliğini bağımsız biçimde desteklemiştir (76). Massardo ve ark., insan böbrek dokusu ve idrarında mikroplastik varlığının ilk doğrudan kanıtını sunarken en sık saptanan polimerlerin PE ve polistiren olduğunu bildirmiştir (55). Nihart ve ark., insan beyin dokusunda PE'nin toplam plastik kütesinin yaklaşık dörtte üçünü oluşturduğunu göstermiştir (77). Hemodiyaliz ve periton diyalizi sıvılarını sistematik biçimde inceleyen Kara ve ark. ise tüm örneklerde ağırlıklı olarak lif formunda mikroplastikler saptamış ve PE, PVC ile etilen-vinil asetatı en yaygın polimer türleri olarak tanımlamıştır (39). Mevcut çalışmada hem su zincirinde hem de kan izolatlarında PE'nin baskın fraksiyon olarak öne çıkması, bu polimerin diyaliz su dağıtım hatlarında, ekstrakorporeal devre bileşenlerinde ve şebeke suyu kaynağında yaygın kullanımıyla mekanik olarak tutarlıdır. PET'in eşlik etmesi ise hem çevresel arka plan maruziyetini hem de tekstil ve ambalaj kaynaklı sekonder mikroplastiklerin su kaynağına katkısını yansıtır olabilir.

4.2. Partiküler Morfolojinin Toksikolojik Önemi

SEM bulgularında hem su örneklerinde hem de kan izolatlarında gözlemlenen morfolojik çeşitlilik, mikroplastiklerin biyolojik davranışının yalnızca polimer kimliğiyle değil, fiziksel biçimiyle de yakından ilişkili olduğunu hatırlatmaktadır. Kan izolatlarında baskın morfoloji uzun, kıvrımlı ve yer yer dallanan lifsi yapılar olarak saptanmış; bu yapılara fragman, granüler ve pul/yaprağımsı partiküller eşlik etmiştir. Mikroplastiklerin şekli; biyolojik bariyerlerden geçiş kapasitesi, dokularda birikim ve makrofaj aracılığıyla uzaklaştırma mekanizmalarından kaçış açısından belirleyici farklılıklar oluşturmaktadır. Lifsi yapılar özellikle pulmoner ve doku düzeyinde

penetrasyon avantajı taşıırken, uzun ve ince partiküller fagositik temizlenmeye karşı daha dirençli olabilmektedir. Su zincirinde diyaliz çıkış suyunda gözlemlenen iç içe geçmiş lobüler kenarlı yoğun birikim ile düzensiz ve yer yer uzamış morfoloji, ekstrakorporeal devre bileşenlerinden mekanik ve termal stres altında kopan sekonder partiküllerle uyumludur. SEM görüntülerinin yalnızca nitel morfolojik değerlendirmeye dayandığı ve partikül yoğunluğuna ilişkin niceliksel bir çıkarım sağlamadığı vurgulanmalıdır; mevcut bu partiküllerin diyaliz sistemine özgü ortak bir kaynaktan türemiş olabileceğini düşündürmektedir.

4.3. Kan Örneklerinde Mikroplastik Bulgularının Yorumu

Çalışmanın ikinci ana eksenini, altı hemodiyaliz hastasından diyaliz öncesi ve sonrası alınan kan örneklerinin değerlendirilmesidir. SEM analizinde tüm izolatlarda baskın morfoloji, çapları submikron ile birkaç mikrometre arasında değişen uzun, kıvrımlı ve yer yer dallanan lifsi yapılar olarak gözlemlenmiştir; bu yapılara daha düşük oranda fragmente ve granüler partiküller ile pul/yaprağımsı yapılar eşlik etmiştir. Bununla birlikte, kan izolasyon protokolünde kullanılan 700 nm gözenek boyutlu cam fiber filtrenin (Leslie ve ark., (53)) lifsi morfolojide prosedürel artefakt oluşturabilme potansiyeli nedeniyle gözlemlenen lifsi yapıların tamamının sentetik polimer kökenli olduğu kesin biçimde ileri sürülememektedir. Bu kısıtlılık gözetilerek SEM değerlendirmesinde fragmente, granüler ve pul/yaprağımsı partiküller, cam filtreden kaynaklanma olasılığı bulunmayan ve daha güvenilir morfolojik mikroplastik göstergesi olarak kabul edilmiştir. Nile Red floresan mikroskopi, altı hastanın tamamının diyaliz öncesi ve sonrası örneklerinde hidrofobik yüzeylere selektif bağlanan floresan pozitif odakları tutarlı biçimde ortaya koymuştur. Nile Red, sentetik polimerlerin lipofilik yüzeyine seçici biçimde bağlanması ve sulu ortamda düşük arka plan sinyali vermesi nedeniyle mikroplastik taramasında yaygın olarak tercih edilen, doğrulanmış bir yöntemdir (63-66). Çalışmada uygulanan ko-lokalizasyon kriteri, floresan sinyalin yalnızca parlak alan kanalındaki partiküllerle örtüştüğü durumların pozitif kabul edilmesini sağlayarak lipid damlacıkları gibi hidrofobik biyolojik yapılardan kaynaklanabilecek yanlış pozitiflik olasılığını önemli ölçüde azaltmıştır.

Kan izolatlarının kimyasal kimliği Raman ve FT-IR ile doğrulanmıştır. Raman spektrumlarında yaklaşık 570 cm^{-1} bölgesindeki band hem örneklerde hem de negatif

kontrolde benzer şiddette izlendiğinden cam altlığına ait Si-O bükülme titreşimiyle ilişkilendirilmiş ve ayırt edici bulgu olarak değerlendirilmemiştir; buna karşın yaklaşık 1100 cm^{-1} bölgesindeki sinyal negatif kontrolden anlamlı biçimde ayrılarak PE ve PET ile uyumlu ayırt edici bir spektral bulgu oluşturmuştur. FT-IR analizi altı hastanın tamamında, diyaliz öncesi ve sonrası izolatlarda yaklaşık $800\text{--}1200\text{ cm}^{-1}$ ve $2700\text{--}3000\text{ cm}^{-1}$ bölgelerinde tutarlı diferansiyel absorpsiyon bantları saptamıştır. İki bağımsız spektroskopik yöntemin örtüşen sinyalleri, kan izolatlarda PE ve PET fraksiyonlarının varlığına ilişkin kimyasal kanıtı güçlendirmektedir. Bu bulgu, insan kanında plastik partiküllerin varlığını ilk kez gösteren Leslie ve ark.'nın çalışmasının (53) ardından, böbrek replasman tedavisi alan ve doğal atılım kapasitesi büyük ölçüde ortadan kalkmış özgül bir hasta grubunda benzer partiküllerin varlığını ortaya koyması bakımından anlamlıdır. Yang ve ark., kardiyak cerrahi geçiren hastalarda operasyon öncesi ve sonrası alınan venöz kan örneklerinde mikroplastik saptayarak kan dolaşımının bu partiküller için ulaşılabilir bir kompartman olduğunu göstermiştir (78); mevcut çalışmanın kan bulguları bu çerçeveye uyumludur. Wang ve ark. ise miyokard enfarktüsü, iskemik inme ve derin ven trombozu hastalarından cerrahi yolla elde edilen trombüslerde Py-GC/MS, LDIR ve SEM üçlü yöntemiyle örneklerin %80'inde PE, PVC ve PA66'yı saptamış; SEM görüntülemesinde fragment ve küresel morfolojili partiküller belgelemiştir (79).

Nile Red yönteminin bu çalışmadaki uygulananışı, yöntemin hem güçlü yönlerini hem de doğru kullanımının önemini örneklemektedir. Nile Red'in solvatokromik doğası, farklı polimer türlerinin yüzey polaritesine bağlı olarak değişen renk ve şiddette floresan emisyonu vermesine olanak tanımakta; bu özellik partiküllerin yalnızca saptanmasını değil, kısmen sınıflandırılmasını da mümkün kılmaktadır (64, 66). Bununla birlikte, lipid damlacıkları ve bazı organik yapılar da hidrofobik özellik taşıdığından, biyolojik matrislerde yöntemin tek başına özgüllüğü sınırlıdır. Çalışmada benimsenen ko-lokalizasyon kriteri (floresan sinyalin yalnızca parlak alan kanalındaki partiküllerle örtüştüğü durumların pozitif kabul edilmesi) ve sistematik negatif kontrol kullanımı, bu sınırlamayı önemli ölçüde telafi etmiş; floresan bulgularının Raman ve FT-IR ile elde edilen kimyasal doğrulamayla birlikte değerlendirilmesi ise yöntemin tek başına yetersiz kalabileceği özgüllük sorununu gidermiştir. Bu çok yöntemli doğrulama yaklaşımı, mikroplastik araştırmalarında giderek standart hale gelen bir

gereklilik olup, tek bir yönteme dayanan çalışmalara kıyasla daha güvenilir çıkarımlar sağlamaktadır (80).

4.4. Diyaliz Öncesi ve Sonrası Boyut Değişiminin Değerlendirilmesi

Kan izolatlarının DLS analizinde, diyaliz öncesi ortalama hidrodinamik boyut medyanı 1.292,76 d.nm [çeyrekler arası aralık: 1.123,40–1.487,13], diyaliz sonrası medyan ise 1.078,87 d.nm [çeyrekler arası aralık: 910,23–1.304,00] olarak hesaplanmıştır. Altı hastanın dördünde diyaliz sonrası ortalama hidrodinamik boyutta azalma, ikisinde ise artış gözlemlenmiştir. Diyaliz öncesi ile sonrası değerler arasındaki fark Wilcoxon işaretli sıralar testinde istatistiksel anlamlılığa ulaşmamış ($p = 0,313$); ancak hesaplanan etki büyüklüğü orta düzeyde bulunmuş ($r = 0,471$; Cohen's $dz = 0,526$) ve gözlemlenen yönelim diyaliz sonrası boyut azalması yönünde olmuştur (medyan fark: $-188,27$ d.nm). Bu etki büyüklüğüne dayanan post-hoc güç analizi, %80 istatistiksel güce ulaşmak için yaklaşık 30–33, %90 güç için ise yaklaşık 40–45 hastaya gereksinim olduğunu ortaya koymuştur. Dolayısıyla anlamlılık eşiğine ulaşamaması, biyolojik bir etkinin yokluğundan çok mevcut pilot örneklemin ($n = 6$) istatistiksel güç yetersizliğini yansıtmaktadır. Bu noktada DLS'in temel metodolojik sınırının altı çizilmelidir: yöntem partikülleri kimyasal olarak ayırt edememekte ve şiddet temelli ölçüm doğası gereği büyük partiküllere orantısız ağırlık vermektedir; bu nedenle elde edilen değerler mutlak mikroplastik konsantrasyonunu değil, partiküler fraksiyonun ortalama boyutundaki göreceli değişimi yansıtmaktadır.

Boyut dağılımı eğrilerinin hasta bazında incelenmesi, ortalama değerlerin tek başına yansıtamadığı önemli bir ayrıntıyı ortaya koymuştur: birçok örnekte diyaliz sonrası küçük boyutlu partiküllerin görece elimine olarak büyük boyutlu partiküllerin baskın hale geldiği gözlemlenmiştir. Bu örüntü ilk bakışta su örneklerindeki çıkış suyu boyut artışıyla çelişiyor gibi görünse de, iki kompartmanın fizyolojik olarak farklı olduğu dikkate alındığında tutarlı biçimde yorumlanabilmektedir. Diyaliz çıkış suyu, diyalizör membranının diyalizat tarafından akan atık sıvıyı temsil etmekte ve buradaki boyut artışı esas olarak ekstrakorporeal devre ile diyalizör bileşenlerinden bu tarafa partikül salınımını ya da agregasyonunu yansıtmaktadır. Buna karşın hastanın kanı, membranın kan tarafında yer almakta ve sağlam bir polisülfon membranın seçici filtrasyon bariyeri (lümen yüzeyinde 3–6 nm çapında gözenekler) mikrometre ölçekli

partiküllerin diyalizat tarafından kan tarafına geçişine izin vermemektedir. Bu mekanik gerçek, diyalizat tarafındaki partiküler yükün doğrudan hastaya aktarıldığı şeklinde basit bir çıkarımı dışlamakta; kandaki değişimin daha çok dolaşımdaki mevcut partiküllerin diyaliz seansı boyunca yeniden dağılımını, olası agregasyonunu ve küçük fraksiyonun seans sırasındaki davranışını yansıttığını düşündürmektedir. Diyaliz sonrası küçük partiküllerin azalıp büyük partiküllerin baskınlaşması, hemokonsantrasyon, ultrafiltrasyona bağlı sıvı uzaklaştırma ve partikül agregasyonu gibi süreçlerin bileşik etkisiyle uyumlu olabilir; ancak bu mekanizmaların ayrıştırılması mevcut pilot tasarımın kapsamı dışındadır ve daha büyük, kimyasal ayırım sağlayan yöntemlerle desteklenmiş çalışmalar gerektirmektedir.

4.5. Klinik ve Patofizyolojik Anlam

Hemodiyaliz hastaları, mikroplastik kirleticilere karşı genel popülasyona kıyasla özellikle savunmasız bir grup oluşturmaktadır. Bu kırılganlığın üç temel bileşeni bulunmaktadır: haftada 300–600 litreyi bulan büyük hacimli su kullanımı, diyaliz devresinin neredeyse tamamıyla sentetik polimerlerden oluşması ve böbrek fonksiyonunun sıfıra yakın olması nedeniyle doğal mikroplastik atılım mekanizmasının büyük ölçüde devre dışı kalması (32, 39, 48, 81). Lee ve ark. ile Augey ve ark., böbrek yetmezliği olan hastaların diyaliz sırasında partiküler plastiklere artan maruziyetle karşılaşabileceğini ve azalmış renal klerensin bu partiküllerin vücutta birikme riskini artırabileceğini vurgulamaktadır (48, 81). Mevcut çalışmanın hem su zincirinde hem de hasta kanında PE ağırlıklı sentetik polimer varlığını ortaya koyması, bu teorik kırılganlığın ampirik bir zeminini oluşturmaktadır. Bununla birlikte, çalışmanın tasarımı gereği bu bulguların maruziyetin varlığına işaret ettiği, ancak herhangi bir klinik zarar ya da nedensellik ilişkisi kanıtlamadığı açıkça belirtilmelidir.

Mikroplastiklerin böbrek ve kardiyovasküler sistem üzerindeki potansiyel toksik etkileri, giderek genişleyen bir deneysel literatürle desteklenmektedir. Polistiren mikroplastiklerin insan embriyonik böbrek hücrelerinde (HEK-293) tamamen içselleştirilebildiği, reaktif oksijen türleri üretimini artırarak hücre proliferasyonunu azalttığı ve renal bariyer bütünlüğünü bozabildiği gösterilmiştir (82, 83). İnsan böbrek proksimal tübül epitel hücreleri (HK-2) ve fare modellerinde yürütülen çalışmalar,

polistiren mikroplastiklerin böbreğe özgü hücresel hasar oluşturabildiğini ortaya koymuştur (84). Kardiyovasküler düzeyde ise polistiren mikroplastiklerin NLRP3/kaspaz-1 yolağı üzerinden kardiyomiyosit piroptozunu ve oksidatif stresi tetiklediği (85); nanoplastiklerin aort endotel hücrelerinde oksidatif stres ve vasküler endotelyal büyüme faktörü üretimini artırdığı (86) bildirilmiştir. Bu mekanizmalar, kronik böbrek hastalığında zaten yüksek olan oksidatif stres, kronik inflamasyon ve NF- κ B aracılı yolak aktivasyonu zemini ile biyolojik düzeyde örtüşmekte ve sinerjik bir toksisite olasılığını gündeme getirmektedir (48, 69). Özellikle Marfella ve ark.'nın karotis aterom plaklarında mikroplastik saptanan hastalarda miyokard enfarktüsü, inme ve kardiyovasküler ölüm bileşik sonlanımının belirgin biçimde arttığını gösteren prospektif gözlemsel çalışması (54), halihazırda yüksek kardiyovasküler risk taşıyan hemodiyaliz popülasyonu açısından bu bulguların klinik önemini artırmaktadır. Yine de söz konusu sinerjinin ve klinik sonuçların hemodiyaliz hastalarında doğrudan kanıtlanması, mevcut çalışmanın ötesinde, sonlanım odaklı prospektif araştırmaları gerektirmektedir.

Mikroplastik maruziyetinin yalnızca partikülün kendisiyle sınırlı olmadığı, plastik katkı maddeleri aracılığıyla ek bir kimyasal boyut taşıdığı da göz önünde bulundurulmalıdır. Diyalizör gövdelerinden bisfenol A ve bisfenol S gibi endokrin bozucu potansiyele sahip plastikleştiricilerin kana geçebildiği gösterilmiş; mevcut maruziyet düzeylerinin tolere edilebilir sınırların altında kaldığı bildirilmekle birlikte araştırmacılar bu sınır değerlerinin yeniden değerlendirilmesi gerekebileceğini vurgulamaktadır (87). Ayrıca mikroplastiklerin hidrofobik yüzeyleri sayesinde ağır metalleri ve kalıcı organik kirleticileri yüzeylerine konsantre edip taşıyabilmesi, partiküler maruziyeti daha karmaşık bir toksikolojik tabloya dönüştürmektedir (52). Bu çok bileşenli maruziyet profili, hemodiyaliz hastalarında mikroplastik kaynaklı riskin yalnızca partikül sayısı üzerinden değil, eşlik eden kimyasal yük üzerinden de değerlendirilmesi gerektiğine işaret etmektedir.

Toksisitenin hücresel düzeydeki mekanizmaları da bu değerlendirmeyi desteklemektedir. Mikro ve nanoplastikler hücre içine makropinositoz ve endositoz yollarıyla alınmakta; lizozomal destabilizasyon, NADPH oksidaz aktivasyonu ve mitokondriyal solunum zincirinin bozulması aracılığıyla reaktif oksijen türleri

üretimini artırmaktadır. Bu oksidatif kaskad, NF- κ B transkripsiyon faktörünün ve NLRP3 inflamazomunun aktivasyonu ile birleşerek proinflamatuvar sitokinlerin (IL-1 β , IL-6, TNF- α) salınımını ve hücre ölümü yollarının (apoptoz, piroptoz, nekroptoz) devreye girmesini tetiklemektedir (82, 85, 86). Böbreğe özgü deneysel çalışmalar, bu süreçlere endoplazmik retikulum stresi ve TGF- β aracılı profibrotik sinyal aktivasyonunun da eşlik edebileceğini ortaya koymaktadır (48, 84). Klinik açıdan kritik olan nokta, bu yolların kronik böbrek hastalığının kendi patogeneğinde de merkezi rol oynamasıdır; üremik toksin birikimi, kronik inflamasyon ve oksidatif stres zaten NF- κ B ve NLRP3 eksenlerini aktive etmektedir. Triptofandan türeyen üremik toksinlerin (indoksil sülfat gibi) aktive ettiği aril hidrokarbon reseptörü yolağının mikro ve nanoplastikler tarafından da güçlendirilebildiğine ilişkin bulgular, bu iki kirlenici türünün böbrek ve damar toksisitesi açısından sinerjik etki gösterebileceğini düşündürmektedir (48, 81). Dolayısıyla hemodiyaliz hastalarında mikroplastik maruziyeti, sağlıklı bireylere kıyasla daha hassas ve daha aktif bir inflamatuvar zemine eklenmekte; bu durum, aynı partikül yükünün bu hasta grubunda biyolojik olarak daha belirgin sonuçlar doğurabileceği endişesini gündeme getirmektedir. Yine de bu sinerjinin klinik önemi, insan çalışmalarıyla doğrulanmayı beklemektedir.

Böbreğin bu partiküller için özellikle savunmasız bir hedef organ olabileceğine dair anatomik ve fizyolojik gerekçeler de bulunmaktadır. Böbrek, vücut kütlelerinin yalnızca %1–2'sini oluşturmaya karşın kardiyak debinin yaklaşık beşte birini almakta ve doğal filtrasyondaki kritik rolü nedeniyle kan yoluyla taşınan kirlenicilere orantısız düzeyde maruz kalmaktadır. Böbrek dokusunda mikro ve nanoplastik birikimini açıklayan 'filtrasyon-reabsorpsiyon-translokasyon' hipotezine göre, dolaşımdaki partiküller glomerüler filtrasyona tabi olmakta, tübüler epitel hücreleri tarafından kısmen yeniden emilmekte ve doku içinde birikmektedir (48, 55). Ancak son dönem böbrek hastalığı bulunan hemodiyaliz hastalarında bu doğal filtrasyon ve atılım mekanizması büyük ölçüde devre dışı kaldığından, mikroplastiklerin uzaklaştırılması ve atılması mümkün olmamakta; bu durum partiküllerin vücutta birikme riskini artırabilmektedir (48, 81). Massardo ve ark.'nın insan böbrek dokusu ve idrarında mikroplastik saptaması (55), idrarda tespit edilebilen plastik partiküllerin sistemik birikim için noninvaziv bir biyobelirteç olarak değerlendirilip değerlendirilemeyeceği

sorusunu da gündeme getirmiştir; ancak bu yaklaşım, idrar çıkışı sıfıra yakın olan hemodiyaliz hastalarında uygulanabilir olmadığından, bu hasta grubunda doğrudan kan ve doku ölçümlerinin önemini artırmaktadır.

Kardiyovasküler boyut, hemodiyaliz hastalarında mikroplastik maruziyetinin klinik önemini daha da belirginleştirmektedir. Kronik böbrek hastalığı, kardiyovasküler hastalık açısından bağımsız bir risk faktörüdür ve bu hastalarda sol ventrikül hipertrofisi ile kardiyovasküler mortalite son dönem böbrek hastalığı öncesinde dahi başlıca ölüm nedeni olmaya devam etmektedir. Marfella ve ark.'nın prospektif gözlemsel çalışması, karotis aterom plaklarında mikroplastik saptanan hastalarda miyokard enfarktüsü, inme ve kardiyovasküler ölüm bileşik sonlanımına ulaşma riskinin belirgin biçimde yüksek olduğunu ve bu ilişkinin çok değişkenli analizlerde bağımsızlığını koruduğunu göstermiştir (54). Deneysel düzeyde ise nanoplastiklerin aort endotel hücrelerinde oksidatif stres ve vasküler endotelial büyüme faktörü üretimini artırdığı, polistiren mikroplastiklerin kardiyomiyosit piroptozu ve mitokondriyal işlev bozukluğu oluşturduğu gösterilmiştir (85, 86). Bu bulgular bir arada değerlendirildiğinde, halihazırda yüksek kardiyovasküler yük taşıyan hemodiyaliz popülasyonunda ek bir mikroplastik maruziyetinin potansiyel olarak bu yükü ağırlaştırabileceği endişesi mantıklı bir gerekçeye dayanmaktadır. Yine de mevcut çalışmanın tasarımı bu ilişkiyi doğrudan test etmediğinden, söz konusu bağlantı yalnızca bir hipotez olarak ileri sürülebilir ve sonlanım odaklı prospektif araştırmalarla sınanmalıdır.

4.6. Mevcut Literatür Bağlamında Çalışmanın Konumu

Mikroplastiklerin insan vücudunda yaygın biçimde bulunduğu artık geniş bir kanıt tabanıyla desteklenmektedir. Plastik partiküller; insan dışkısında (67), idrarında (68), kanında (53), plasentasında (88), anne sütünde (89), akciğer dokusunda (90), karaciğer dokusunda (91), kolon dokusunda (92), kardiyak dokuda ve trombüslerde (78, 93) ve beyin dokusunda (77) belgelenmiştir. Bu birikim, mikroplastiklerin biyolojik bariyerleri aşarak sistemik dolaşıma katılabildiğini ve uzak organlara taşınabildiğini göstermektedir. Mevcut çalışma, bu genel tabloya hemodiyaliz hastasına özgü ve bütünleşik bir perspektif eklemektedir: aynı su sisteminin ardışık noktaları ile aynı hastaların diyaliz öncesi ve sonrası kanı, beş tamamlayıcı yöntemle

eş zamanlı olarak incelenmiştir. Bildiğimiz kadarıyla, su arıtma zinciri ile hasta kanını bu şekilde tek bir analitik çerçevede birleştiren insan verisi sınırlıdır; bu yönüyle çalışma, Nature Reviews Nephrology'de tanımlanan araştırma boşluğuna doğrudan yanıt veren keşifsel bir ilk adım niteliği taşımaktadır (48).

Diyaliz sıvılarında mikroplastik varlığını sistematik biçimde ortaya koyan Kara ve ark.'nın çalışmasıyla (39) karşılaştırıldığında, mevcut araştırma hem su zincirinin aşama aşama profillenmesi hem de aynı hastaların kanının paralel analizi bakımından tamamlayıcı bir katkı sunmaktadır. Kara ve ark. diyaliz sıvılarında ağırlıklı olarak lif formunda PE, PVC ve etilen-vinil asetat saptarken (39), mevcut çalışma su zincirinde ve kanda PE ile PET ağırlıklı bir profil ortaya koymuş; her iki çalışmada da PE'nin ortak baskın polimer olarak öne çıkması dikkat çekicidir. Bu uyum, diyaliz sistemindeki plastik kaynaklı kontaminasyonun belirli polimer sınıflarında yoğunlaştığına dair bağımsız bir destek sağlamaktadır. Çalışmanın yönsel su örüntüsü ise, Passos ve ark.'nın teorik maruziyet öngörüsüne (32) ampirik bir karşılık oluşturarak literatürdeki kavramsal çerçeveyi gözlemsel veriyle ilişkilendirmektedir.

Çalışmanın bütünleşik tasarımı, su zinciri ile kan bulgularının birbiriyle ilişkilendirilerek değerlendirilmesine olanak tanımaktadır. Su zincirinde diyaliz çıkış suyunda en yüksek partiküler yükün saptanması, ekstrakorporeal devrenin aktif bir partikül kaynağı olabileceğine işaret ederken; aynı hastaların kanında PE ve PET ile uyumlu sentetik polimerlerin diyaliz öncesi ve sonrası tutarlı biçimde saptanması, bu hasta grubunun dolaşımında halihazırda kalıcı bir mikroplastik yükü bulunduğunu göstermektedir. İki kompartmanda da PE'nin baskın polimer olarak öne çıkması, ortak bir kaynak hipotezini akla getirmekle birlikte, membranın seçici bariyer işlevi nedeniyle diyalizat tarafındaki partiküllerin doğrudan kana aktarıldığı şeklinde basit bir nedensellik kurmaktan kaçınılmalıdır. Daha olası açıklama hem su sistemindeki hem de kandaki PE varlığının ortak çevresel ve malzemesel kaynaklardan (şebeke suyu, plastik temas yüzeyleri, çevresel arka plan) beslenen paralel iki olgu olduğu ve hemodiyaliz hastasının bu iki maruziyet zincirinin kesişiminde bulunduğuudur. Bu çok katmanlı tablo, mikroplastik maruziyetinin hemodiyaliz hastalarında tek bir giriş yoluyla değil, çevresel ve tedaviye özgü kaynakların bileşimiyle şekillendiğini düşündürmektedir.

İnsan biyomonitörizasyonu alanındaki metodolojik heterojenlik, mevcut çalışmanın bulgularının daha geniş bir çerçevede değerlendirilmesini gerektirmektedir. Mikroplastik çalışmaları örnek saklama, parçalama (digestion), filtrasyon ve kontaminasyon kontrolü aşamalarında önemli farklılıklar sergilemekte; bu farklılıklar analitik duyarlılığı ve özgüllüğü etkileyerek çalışmalar arası karşılaştırmayı güçleştirmektedir. İnsan beyin dokusunda yüksek mikroplastik konsantrasyonları bildiren çalışmalara yöneltilen başlıca metodolojik eleştiriler, sınırlı kontaminasyon kontrolü ve doğrulama basamaklarının yetersizliği üzerinde yoğunlaşmıştır (94). Benzer biçimde, kör örneklerde gözlemlenen partikül örüntülerinin sistematik olarak raporlanması, alanda en iyi uygulamaların belirlenmesi açısından kritik kabul edilmektedir (80). Mevcut çalışmanın her ölçüm turuna negatif kontrol dahil etmesi, cam ve metal malzeme kullanması ve çok yöntemli doğrulama benimsemesi, bu metodolojik gerekliliklerle uyumlu bir yaklaşım sergilemektedir. Bununla birlikte, alandaki standardizasyon eksikliği göz önüne alındığında, mevcut bulguların mutlak nicel değerler olarak değil, yönsel ve karşılaştırmalı örüntüler olarak yorumlanması en uygun yaklaşımdır. Gelecekte uluslararası düzeyde standartlaştırılmış protokollerin benimsenmesi hem bu çalışmanın hem de benzer araştırmaların sonuçlarının daha güvenilir biçimde karşılaştırılabilmesini sağlayacaktır.

4.7. Çalışmanın Güçlü Yönleri

Çalışmanın en belirgin metodolojik üstünlüğü, beş farklı analitik yöntemin (DLS, SEM, Nile Red floresan mikroskopi, Raman ve FT-IR) birbirini bağımsız olarak destekleyen ortogonal bir kanıt zinciri oluşturmaktır. Boyut ve nispi yük DLS ile; morfoloji SEM ile; hidrofobik partiküler fraksiyon Nile Red ile; kimyasal kimlik ise iki ayrı titreşim spektroskopisiyle değerlendirilmiş; Raman ve FT-IR'nin yaklaşık 1100 cm^{-1} bölgesinde aynı diferansiyel sinyali bağımsız saptaması bulgunun güvenilirliğini artırmıştır. İkinci önemli güçlü yön, su zinciri ile hasta kanının aynı sistem ve aynı seans bağlamında eş zamanlı olarak örneklenmesidir; bu bütünlük tasarımı, kaynak ile potansiyel hedef arasındaki ilişkiyi tek bir çerçevede değerlendirme olanağı sağlamaktadır. Üçüncü olarak, kontaminasyon kontrolü titizlikle uygulanmıştır: tüm örnek saklama ve transfer işlemlerinde metal kapaklı cam

tüpler ve cam malzeme kullanılmış, her ölçüm turuna ultrasaf su negatif kontrolü dahil edilmiş, Nile Red analizinde ko-lokalizasyon kriteri benimsenmiş ve Raman analizlerinde saf su arka plan spektrumu referans alınmıştır. Bu önlemler, mikroplastik çalışmalarında yöntemsel güvenilirliğin temel belirleyicisi olarak kabul edilen kör örnek ve kontaminasyon yönetimi ilkeleriyle uyumludur (80, 94). Nitekim insan dokularında mikroplastik bildiren bazı yüksek etkili çalışmalara yöneltilen başlıca eleştiri, yeterli kontaminasyon önleme protokollerinin bulunmaması olmuştur (54, 94); mevcut çalışmanın bu açıdan benimsediği titiz yaklaşım önemli bir metodolojik avantaj oluşturmaktadır. Bütünleşik değerlendirmede, su arıtma zincirinde diyaliz çıkışındaki partiküler boyut artışı ile kan izolatlarında diyaliz öncesi ve sonrası dönemde tutarlı biçimde saptanan PE/PET uyumlu spektral örüntü, hemodiyaliz sürecinde iyatrojenik mikroplastik yüklenme potansiyeline ilişkin beş bağımsız analitik yöntemden elde edilen ve birbirini destekleyen çok katmanlı kanıt sunmaktadır.

4.8. Çalışmanın Kısıtlılıkları

Çalışmanın bulguları, tasarımından kaynaklanan birtakım kısıtlılıklar çerçevesinde yorumlanmalıdır. En temel sınırlama, örneklem büyüklüğünün küçük olması ve çalışmanın keşifsel pilot niteliğidir; planlanan yaklaşık 10 hastaya karşılık 6 hasta dahil edilebilmiş, post-hoc güç analizi anlamlılık için yaklaşık 30–45 hastaya gereksinim olduğunu göstermiştir. Bu nedenle istatistiksel sonuçlar, özellikle kan örneklerine ait Wilcoxon analizi, kesin çıkarımlar için değil hipotez üretme amacıyla yorumlanmalıdır. İkinci olarak, birincil niceliksel yöntem olan DLS partikülleri kimyasal olarak ayırt edememekte, agregasyon ve büyük partikül varlığına karşı duyarlı olup yüksek standart sapmalara yol açabilmektedir; bu nedenle DLS değerleri mutlak mikroplastik miktarının değil, partiküler fraksiyonun boyutsal yeniden dağılımının bir göstergesi olarak değerlendirilmelidir. Mutlak kütle ölçümü sağlayan pirolizör gaz kromatografisi-kütle spektrometrisi gibi yöntemlerin bu pilot kapsamda uygulanmamış olması, niceliksel kesinliği sınırlayan bir etmendir.

Üçüncü bir kısıtlılık, kan örneklerinin alımında kısa süreli de olsa tek kullanımlık plastik enjektörle temas edilmesidir. Bu temas süresi mümkün olan en kısa düzeyde tutulmuş ve hem diyaliz öncesi hem de sonrası örneklerle özdeş biçimde

uygulanmış olduğundan karşılaştırmalı analizde sistematik yanlılık oluşturmayacağı değerlendirilmiştir; yine de tümüyle plastiksiz bir örnekleme zincirinin sağlanamaması, dışsal kontaminasyon olasılığını tamamen dışlamamaktadır. Benzer biçimde, kan izolasyon protokolünde kullanılan cam fiber filtreden (700 nm gözenek boyutu) kaynaklanan lifsi yapı kontaminasyonu olasılığı da tümüyle dışlanamamaktadır; benzer izolasyon protokollerinde prosedürel kontrollerin yalnızca büyük lifler (>500 µm) içerdiği ve fragment morfolojisi üretmediği gösterilmiştir (95). Bu nedenle kan örneklerine ait SEM değerlendirmesinde fragment, granüler ve pul/yaprağımsı yapılar lifsi morfolojiye kıyasla daha güvenilir morfolojik kanıt olarak değerlendirilmiş; söz konusu bulgu Raman ve FT-IR ile elde edilen PE/PET uyumlu spektral doğrulamayla desteklenmiştir. Dördüncü olarak, çalışma tek merkezde yürütülmüş olup bulguların farklı su kaynakları, arıtma sistemleri ve diyalizör materyalleri taşıyan diğer merkezlere genellenebilirliği sınırlıdır. Beşinci olarak, Raman analizlerinde cam altlık kaynaklı Si–O sinyali ile su/nem kaynaklı O–H gerilme bandı gibi arka plan katkıları, bazı spektral bölgelerin yorumlanmasını güçleştirmiş; bu bölgeler titizlikle dışlanmış olsa da spektral değerlendirmenin nicel değil nitel düzeyde tutulmasını gerektirmiştir. Son olarak ve en önemlisi, çalışma kesitsel ve tanımlayıcı bir tasarıma sahip olduğundan saptanan mikroplastik varlığı ile herhangi bir klinik sonlanım arasında nedensellik kurulamamakta; bulgular maruziyetin varlığına işaret etmekle birlikte hasta düzeyinde zarar ya da uzun dönem birikim hakkında çıkarım sağlamamaktadır.

DLS yöntemine özgü bazı teknik sınırlamalar da bulguların yorumunda dikkate alınmalıdır. DLS ölçümü şiddet temelli olduğundan, saçılım sinyali partikül çapının altıncı kuvvetiyle orantılı biçimde artmakta; bu durum az sayıda büyük partikülün ya da agregatın ortalama hidrodinamik boyutu orantısız biçimde yükseltmesine yol açabilmektedir. Nitekim bazı su örneklerinde gözlemlenen yüksek standart sapmalar (örneğin bazı tekrar ölçümleri arasında binlerce nanometrelik farklar) bu duyarlılığı yansıtmakta ve mutlak değerlerin temkinli yorumlanmasını gerektirmektedir. Benzer biçimde, negatif kontrol örneklerinde dahi belirli bir taban partiküler sinyalin saptanması, sulu ortamlarda tümüyle partikülsüz bir referans elde etmenin güçlüğüne işaret etmektedir; bu nedenle çalışmada değerlendirmeler mutlak değerler üzerinden değil, örnekleme noktaları arasındaki göreceli ve yönsel farklar üzerinden

yürütülmüştür. Bu metodolojik tercih, DLS'in sınırlamalarını telafi eden makul bir yaklaşım olmakla birlikte, gelecekteki çalışmalarda partikül sayımı ve kütle ölçümü sağlayan tamamlayıcı yöntemlerin gerekliliğini de ortaya koymaktadır.

4.9. Gelecek Çalışmalara Yönelik Öneriler

Mevcut bulgular, alanda yürütülecek daha kapsamlı araştırmalara somut bir zemin hazırlamaktadır. Öncelikle, post-hoc güç analizinin öngördüğü yaklaşık 40 hastalık örneklem büyüklüğüne ulaşan, yeterli istatistiksel güce sahip kohortlar planlanmalı; bu çalışmalara diyaliz dışı kronik böbrek hastalığı bulunan bireyler ve sağlıklı kontroller dahil edilerek hemodiyalize özgü katkı ayrıştırılmalıdır. İkinci olarak, DLS'in kimyasal ayırım sağlamayan doğası göz önüne alınarak, mutlak polimer kütlelerini ölçebilen pirolizör gaz kromatografisi-kütle spektrometrisi gibi referans yöntemler analitik panele eklenmelidir. Üçüncü olarak, diyaliz öncesi-sonrası değişimin biyolojik anlamını netleştirmek amacıyla mikroplastik yükü ile inflamasyon ve kardiyovasküler hasar belirteçleri arasındaki ilişki prospektif olarak incelenmeli; uzunlamasına tasarımlarla olası birikim dinamikleri değerlendirilmelidir. Dördüncü olarak, polietersülfon ve polisülfon gibi farklı membran materyalleri ile farklı diyalizör tasarımlarının partiküler salınım profilleri karşılaştırılmalı; ters osmoz membranlarının ve endotoksin filtrelerinin mikroplastik tutma etkinliği özgül olarak test edilmelidir. Beşinci olarak, su dağıtım hattı ve depolama tankı kaynaklı sekonder kontaminasyonun azaltılmasına yönelik filtrasyon iyileştirmeleri ile alternatif, düşük partikül salımlı polimer malzemelerin değerlendirilmesi, hemodiyaliz biyogüvenliği açısından öncelikli araştırma başlıkları arasında yer almalıdır. Bu çalışmaların tümünde, standartlaştırılmış kör örnek protokolleri ve titiz kontaminasyon yönetimi, sonuçların güvenilirliğinin temel ön koşulu olarak korunmalıdır (80, 94).

Bu araştırma önceliklerinin ötesinde, bulguların düzenleyici ve translasyonel bir boyutu da bulunmaktadır. Hemodiyaliz su kalite standartları halihazırda mikrobiyolojik ve endotoksin parametrelerini ayrıntılı biçimde tanımlamakta; ancak plastik kaynaklı partiküler kirleticiler için herhangi bir eşik değer ya da izlem ölçütü içermemektedir. Bu çalışmanın su zincirine ait yönsel bulguları ve diyalizat ile kanda saptanan polietilen ağırlıklı profil, söz konusu standartların plastik kaynaklı kirleticileri de kapsayacak biçimde gözden geçirilmesi gerektiğine dair somut bir

gerekçe sunmaktadır. Malzeme bilimi açısından ise, düşük partikül salımlı polimerlerin geliştirilmesi, ters osmoz ve endotoksin filtrelerinin mikroplastik tutma etkinliğinin artırılması ve diyalizör gövde malzemelerinde güvenli alternatiflerin değerlendirilmesi, hemodiyaliz biyogüvenliğini geleceğe taşıyacak öncelikli mühendislik hedefleri arasında yer almalıdır. Tüm bu çabaların, hasta düzeyinde klinik sonuçları değerlendiren epidemiyolojik araştırmalarla birlikte yürütülmesi, mikroplastik maruziyetinin hemodiyaliz hastaları için gerçek klinik önemini netleştirecek ve kanıta dayalı koruyucu stratejilerin geliştirilmesine zemin hazırlayacaktır. Bu pilot çalışmanın bulguları; kesin nedensellik ilişkisi ve klinik sonuçlarının değerlendirilebilmesi için daha geniş örneklemlili, polimer-özgün nicel analiz yöntemlerini içeren kontrollü çalışmalara duyulan gereksinime kapsamlı bir zemin oluşturmaktadır.

5. SONUÇ

Bu tez çalışması, hemodiyaliz su arıtma zincirinin ardışık noktaları ile aynı hastaların diyaliz öncesi ve sonrası kan örneklerini beş tamamlayıcı analitik yöntemle (DLS, SEM, Nile Red floresan mikroskopi, Raman spektroskopisi ve FT-IR) eş zamanlı olarak inceleyen, keşifsel nitelikte bir pilot araştırma olarak yürütülmüştür. Elde edilen bulgular, hem su sistemi hem de kan boyutunda mikroplastik varlığına yönelik çok katmanlı ve birbirini destekleyen kanıtlar ortaya koymuştur.

Su arıtma zinciri boyunca tutarlı bir yönsel partiküler örüntü saptanmıştır: şebeke suyunda yüksek partiküler yük, arıtma sonrası aşamada belirgin azalma, diyaliz giriş suyunda kısmi yeniden artış ve diyaliz çıkış suyunda en yüksek değere ulaşma. Bu örüntü üç bağımsız örnekleme seansının tamamında istisnasız tekrarlanmıştır; DLS verilerine uygulanan Friedman testi örnekleme noktaları arasında istatistiksel olarak anlamlı bir farklılık ortaya koymuş [$\chi^2(3) = 8,200$; $p = 0,042$], yüksek Kendall's W değeri (0,911) sistemler arası uyumu doğrulamış ve SEM ile Nile Red bulguları aynı örüntüyü morfolojik düzeyde desteklemiştir. Bu sonuç, ters osmoz ve deiyonizasyon basamaklarının partiküler yükü etkin biçimde azalttığını; buna karşın dağıtım hattı, depolama tankı ve özellikle ekstrakorporeal devre bileşenlerinin sekonder bir partiküler katkı oluşturabildiğini göstermektedir.

Kimyasal kimlik analizinde, birbirinden bağımsız iki titreşim spektroskopisi yöntemi olan Raman ve FT-IR, hem su örneklerinde hem de kan izolatlarında negatif kontrolden anlamlı biçimde ayrıran ve polietilen ile polietilen tereftalat fraksiyonlarıyla uyumlu diferansiyel sinyaller saptamıştır. İki yöntemin yaklaşık 1100 cm^{-1} bölgesinde aynı sinyali bağımsız olarak doğrulaması, bulgunun güvenilirliğini güçlendirmiştir. Saptanan polietilen ağırlıklı profil, insan kanı, böbrek dokusu, beyin dokusu ve diyaliz sıvılarında mikroplastik bildiren öncü çalışmalarla yüksek düzeyde uyumludur.

Kan örneklerinde, altı hastanın tamamında diyaliz öncesi ve sonrası izolatlarda polietilen ve polietilen tereftalat ile uyumlu tutarlı spektral örüntü saptanmış; SEM baskın lifsi morfolojiyi, Nile Red ise hidrofobik partiküler yapıların varlığını ortaya

koymuştur. Diyaliz ncesi ve sonrası ortalama hidrodinamik boyut karşılaştırmasında istatistiksel anlamlılığa ulaşılamamış ($p = 0,313$); ancak orta düzeyde bir etki büyüklüğü ($r = 0,471$) ve diyaliz sonrası boyut azalması yönünde bir eğilim gözlemlenmiştir. Post-hoc güç analizi, bu eğilimin biyolojik bir etkinin yokluğundan çok pilot örneklemenin istatistiksel g yetersizliğini yansıttığını ve anlamlı sonuçlar için yaklaşık 30–45 hastaya gereksinim olduğunu göstermiştir. Boyut dağılımı eğrilerinde gözlemlenen, küçük partiküllerin görece elimine olup büyük partiküllerin baskınlaşması örüntüsü ise, kan ve diyalizat kompartmanlarının membranla ayrılmış farklı fiziksel ortamlar olduğu gözetilerek dikkatle yorumlanmalıdır.

Bütün olarak değerlendirildiğinde bu çalışma, hemodiyaliz su arıtma zinciri ile hasta kanını tek bir analitik çerçevede birleştirerek, böbrek yetmezliği olan hastalarda diyaliz kaynaklı plastik maruziyetinin araştırılması gerektiğine ilişkin literatürdeki çağrıya doğrudan yanıt veren, keşifsel bir ilk adım niteliği taşımaktadır. Bulgular, hemodiyaliz hastalarının yüksek hacimli su kullanımı, plastik yoğun tedavi devresi ve büyük ölçüde ortadan kalkmış doğal atılım kapasitesi nedeniyle mikroplastik kirleticilere karşı özgün bir kırılğanlık taşıdığı yönündeki kavramsal erveyi ampirik düzeyde desteklemektedir. Bununla birlikte, çalışmanın kesitsel ve pilot tasarımı gereği bu bulguların maruziyetin varlığına işaret ettiği, ancak herhangi bir klinik zarar ya da nedensellik ilişkisi kanıtlamadığı özellikle vurgulanmalıdır. Elde edilen sonuçlar; hemodiyaliz biyogüvenliği standartlarının plastik kaynaklı kirleticileri de kapsayacak biçimde gözden geçirilmesi, polimer malzeme seçiminde güvenli alternatiflerin değerlendirilmesi ve bu hasta grubuna özgü maruziyet riskinin yeterli güce sahip, çok merkezli ve sonlanım odaklı çalışmalarla netleştirilmesi gerektiğine işaret etmektedir. Mikroplastik kirliliğinin küresel lkte artmaya devam ettiği günümüzde, hemodiyaliz hastalarının bu çevresel tehdide karşı korunması, nefroloji pratiğinin geleceğe yönelik öncelikli gündem maddelerinden biri olarak değerlendirilmelidir.

Çalışmanın çok yöntemli analitik yaklaşımı, elde edilen sonuçların güvenilirliğini artıran temel bir üstünlüktür. Partiküler yükün boyutu ve nispi düzeyi DLS ile, morfolojisi SEM ile, hidrofobik fraksiyonu Nile Red ile ve kimyasal kimliği iki bağımsız titreşim spektroskopisiyle değerlendirilmiş; bu yöntemlerin birbirini

destekleyen sonuçları, tek bir teknik üzerinden elde edilebilecek bulgulardan daha sağlam bir kanıt zinciri oluşturmuştur. Buna ek olarak, metal kapaklı cam tüpler, sistematik negatif kontroller, Nile Red ko-lokalizasyon kriteri ve Raman arka plan referansı gibi titiz kontaminasyon kontrol önlemleri, mikropplastik araştırmalarında sıkça eleştiri konusu olan dışsal kontaminasyon riskini en aza indirmiştir. Bu metodolojik titizlik, bulguların yorumlanmasında önemli bir güven payı sağlamaktadır.

Sonuç olarak bu pilot çalışma, hemodiyaliz su arıtma zinciri boyunca anlamlı ve tekrarlanabilir bir yönsel partiküler örüntü ile hem su hem de hasta kanında polietilen ağırlıklı sentetik polimer varlığını ortaya koyarak, bu hasta grubuna özgü mikropplastik maruziyetinin araştırılması gerektiğine dair güçlü bir ön kanıt sunmaktadır. Bulgular nedensellik kanıtlamamakla ve istatistiksel güç açısından sınırlı olmakla birlikte, daha büyük ölçekli, yeterli güce sahip, çok merkezli ve sonlanım odaklı çalışmalar için sağlam bir temel ve net bir yön göstermektedir. Mikropplastik kirliliğinin önümüzdeki on yıllarda artmaya devam edeceği öngörüldüğünden, hemodiyaliz hastalarının bu çevresel ve tedaviye özgü tehdide karşı korunması, hem klinik nefroloji uygulaması hem de tıbbi cihaz ve su arıtma standartlarının düzenlenmesi bakımından zamanında ele alınması gereken bir öncelik olarak değerlendirilmelidir.

6. KAYNAKÇA

1. Disease K, Group IGOKCW. KDIGO 2024 Clinical Practice Guideline for the Evaluation and Management of Chronic Kidney Disease. *Kidney international*. 2024;105(4S):S117–S314.
2. Levin A, Ahmed SB, Carrero JJ, Foster B, Francis A, Hall RK, et al. Executive summary of the KDIGO 2024 Clinical Practice Guideline for the Evaluation and Management of Chronic Kidney Disease: known knowns and known unknowns. *Kidney international*. 2024;105(4):684–701.
3. Consortium WGftCP, Grams ME, Coresh J, Matsushita K, Ballew SH, Sang Y, et al. Estimated glomerular filtration rate, albuminuria, and adverse outcomes: an individual-participant data meta-analysis. *Jama*. 2023;330(13):1266–77.
4. Romagnani P, Remuzzi G, Glasscock R, Levin A, Jager KJ, Tonelli M, et al. Chronic kidney disease. *Nature reviews Disease primers*. 2017;3(1):17088.
5. Herrington WG, Judge PK, Grams ME, Wanner C. Chronic kidney disease. *The Lancet*. 2026;407(10523):90–104.
6. Bikbov B, Purcell CA, Levey AS, Smith M, Abdoli A, Abebe M, et al. Global, regional, and national burden of chronic kidney disease, 1990–2017: a systematic analysis for the Global Burden of Disease Study 2017. *The lancet*. 2020;395(10225):709–33.
7. Rafferty Q, Stafford LK, Vos T, Thomé FS, Aalruz H, Abate YH, et al. Global, regional, and national prevalence of kidney failure with replacement therapy and associated aetiologies, 1990–2023: a systematic analysis for the Global Burden of Disease Study 2023. *The Lancet Global Health*. 2025;13(8):e1378–e95.
8. Süleymanlar G, Utaş C, Arinsoy T, Ateş K, Altun B, Altıparmak MR, et al. A population-based survey of Chronic RENal Disease In Turkey—the CREDIT study. *Nephrology Dialysis Transplantation*. 2011;26(6):1862–71.
9. Arinsoy T, Deger SM, Ates K, Altun B, Ecder T, Camsari T, et al. Prevalence of Chronic kidney disease in Turkish adults with obesity and metabolic syndrome: a post hoc analysis from chronic renal disease in Turkey study. *Journal of Renal Nutrition*. 2016;26(6):373–9.
10. Qin K, Qing J, Wang Q, Li Y. Epidemiological shifts in chronic kidney disease: a 30-year global and regional assessment. *BMC Public Health*. 2024;24(1):3519.
11. Arici M, Ates K, Yildiz A, Odabas AR, Tokgoz B, Sezer S, et al. Diabetes and chronic kidney disease in Turkey (DIAKIT): a cross-sectional cohort study. *BMC nephrology*. 2025.

12. Tuttle KR, Bakris GL, Bilous RW, Chiang JL, De Boer IH, Goldstein-Fuchs J, et al. Diabetic kidney disease: a report from an ADA Consensus Conference. *Diabetes care*. 2014;37(10):2864–83.
13. Fogo AB. Mechanisms of progression of chronic kidney disease. *Pediatric nephrology*. 2007;22(12):2011–22.
14. Ruster C, Wolf G. Renin-angiotensin-aldosterone system and progression of renal disease. *Journal of the American Society of Nephrology*. 2006;17(11):2985–91.
15. Nangaku M. Chronic hypoxia and tubulointerstitial injury: a final common pathway to end-stage renal failure. *Journal of the American Society of Nephrology*. 2006;17(1):17–25.
16. Vanholder R, De Smet R, Glorieux G, Argilés A, Baurmeister U, Brunet P, et al. Review on uremic toxins: classification, concentration, and interindividual variability. *Kidney international*. 2003;63(5):1934–43.
17. Frąk W, Dąbek B, Balcerzyk-Lis M, Motor J, Radzioch E, Młynarska E, et al. Role of uremic toxins, oxidative stress, and renal fibrosis in chronic kidney disease. *Antioxidants*. 2024;13(6):687.
18. Wu I-W, Hsu K-H, Hsu H-J, Lee C-C, Sun C-Y, Tsai C-J, et al. Serum free p-cresyl sulfate levels predict cardiovascular and all-cause mortality in elderly hemodialysis patients—a prospective cohort study. *Nephrology Dialysis Transplantation*. 2012;27(3):1169–75.
19. Jha PK, Nakano T, Ito LYU, Barbeiro MC, Lupieri A, Aikawa E, et al. Vascular inflammation in chronic kidney disease: the role of uremic toxins in macrophage activation. *Frontiers in Cardiovascular Medicine*. 2025;12:1574489.
20. Zoccali C, Mallamaci F, Adamczak M, de Oliveira RB, Massy ZA, Sarafidis P, et al. Cardiovascular complications in chronic kidney disease: a review from the European Renal and Cardiovascular Medicine Working Group of the European Renal Association. *Cardiovascular research*. 2023;119(11):2017–32.
21. Isakova T, Xie H, Yang W, Xie D, Anderson AH, Scialla J, et al. Fibroblast growth factor 23 and risks of mortality and end-stage renal disease in patients with chronic kidney disease. *Jama*. 2011;305(23):2432–9.
22. Maranduca MA, Clim A, Pinzariu AC, Statescu C, Sascau RA, Tanase DM, et al. Role of arterial hypertension and angiotensin II in chronic kidney disease. *Experimental and Therapeutic Medicine*. 2023;25(4):153.
23. Düsing P, Zietzer A, Goody PR, Hosen MR, Kurts C, Nickenig G, et al. Vascular pathologies in chronic kidney disease: pathophysiological mechanisms and novel therapeutic approaches. *Journal of molecular medicine*. 2021;99(3):335–48.

24. Badura K, Janc J, Wąsik J, Gnitecki S, Skwira S, Młynarska E, et al. Anemia of chronic kidney disease—a narrative review of its pathophysiology, diagnosis, and management. *Biomedicines*. 2024;12(6):1191.
25. Tonelli M, Berns JS, Bozkurt B, Cheung RS, Cuevas Y, Effa EE, et al. KDIGO 2026 Clinical Practice Guideline for the Management of Anemia in Chronic Kidney Disease (CKD). *Kidney International®*. 2026;109(1):S1–S99.
26. Wheeler DC, Winkelmayer WC. KDIGO 2017 clinical practice guideline update for the diagnosis, evaluation, prevention, and treatment of chronic kidney disease-mineral and bone disorder (CKD-MBD) foreword. *Kidney international supplements*. 2017;7(1):1–59.
27. Group E-KC. Empagliflozin in patients with chronic kidney disease. *New England Journal of Medicine*. 2023;388(2):117–27.
28. Bakris GL, Agarwal R, Anker SD, Pitt B, Ruilope LM, Rossing P, et al. Effect of finerenone on chronic kidney disease outcomes in type 2 diabetes. *New England journal of medicine*. 2020;383(23):2219–29.
29. Bello AK, Okpechi IG, Osman MA, Cho Y, Htay H, Jha V, et al. Epidemiology of haemodialysis outcomes. *Nature Reviews Nephrology*. 2022;18(6):378–95.
30. Daugirdas JT, Blake PG, Ing TS. *Handbook of dialysis*: Lippincott Williams & Wilkins; 2014.
31. Wanner C, Vanholder R, Ortiz A, Davenport A, Canaud B, Blankestijn PJ, et al. Proceedings of a membrane update symposium: advancements, scientific insights, and future trends for dialysis membranes for enhanced clinical outcomes in end stage kidney disease patients. *Frontiers in nephrology*. 2024;4:1455260.
32. Passos RS, Davenport A, Busquets R, Selden C, Silva LB, Baptista JS, et al. Microplastics and nanoplastics in haemodialysis waters: emerging threats to be in our radar. *Environmental toxicology and pharmacology*. 2023;102:104253.
33. Himmelfarb J, Vanholder R, Mehrotra R, Tonelli M. The current and future landscape of dialysis. *Nature Reviews Nephrology*. 2020;16(10):573–85.
34. Clark WR, Hamburger RJ, Lysaght MJ. Effect of membrane composition and structure on solute removal and biocompatibility in hemodialysis. *Kidney international*. 1999;56(6):2005–15.
35. Thurlow JS, Joshi M, Yan G, Norris KC, Agodoa LY, Yuan CM, et al. Global epidemiology of end-stage kidney disease and disparities in kidney replacement therapy. *American journal of nephrology*. 2021;52(2):98–107.
36. Seyahi N, Koçyiğit İ, Eren N, Tonbul H, Tatar E, Yılmaz Z, et al. Current status of kidney replacement therapy in Türkiye: A summary of 2023 Turkish Society of Nephrology registry report. *Turkish Journal of Nephrology*. 2025;34(2).

37. Canaud B, Lucena R, Ward R, editors. Water and dialysis fluid purity for contemporary hemodialysis. *Seminars in Dialysis*; 2025: Wiley Online Library.
38. Basile C, Rossi L, Lomonte C. The choice of dialysate bicarbonate: do different concentrations make a difference? *Kidney international*. 2016;89(5):1008–15.
39. Kara E, Konur K, Koca YŞ, Aytan Ü. Unveiling hidden contaminants: a systematic quantification and characterization of microplastics in hemodialysis and peritoneal dialysis fluids. *BMC nephrology*. 2025;26(1):359.
40. Chen Y-A, Ou S-M, Lin C-C. Influence of dialysis membranes on clinical outcomes: from history to innovation. *Membranes*. 2022;12(2):152.
41. Ávila E, Sepúlveda RA, Retamal J, Hachim D. Biocompatibility in hemodialysis: artificial membrane and human blood interactions. *BMC nephrology*. 2025;26(1):482.
42. Zawada AM, Griesshaber B, Ottillinger B, Erlenkötter A, Crook N, Boyington S, et al. Development and Investigation of a New Polysulfone Dialyzer with Increased Membrane Hydrophilicity. *Membranes*. 2025;15(5):132.
43. Bacle A, Dupuis A, Belmouaz M, Bauwens M, Cambien G, Venisse N, et al. Overexposure to bisphenol A and its chlorinated derivatives of patients with end-stage renal disease during online hemodiafiltration. *Biomolecules*. 2019;9(9):403.
44. Blankestijn PJ, Vernooij RW, Hockham C, Strippoli GF, Canaud B, Hegbrant J, et al. Effect of hemodiafiltration or hemodialysis on mortality in kidney failure. *New England Journal of Medicine*. 2023;389(8):700–9.
45. Vernooij RW, Hockham C, Strippoli G, Green S, Hegbrant J, Davenport A, et al. Haemodiafiltration versus haemodialysis for kidney failure: an individual patient data meta-analysis of randomised controlled trials. *The Lancet*. 2024;404(10464):1742–9.
46. Eknoyan G, Beck GJ, Cheung AK, Daugirdas JT, Greene T, Kusek JW, et al. Effect of dialysis dose and membrane flux in maintenance hemodialysis. *New England Journal of Medicine*. 2002;347(25):2010–9.
47. Daugirdas JT, Depner TA, Inrig J, Mehrotra R, Rocco MV, Suri RS, et al. KDOQI clinical practice guideline for hemodialysis adequacy: 2015 update. *American journal of kidney diseases*. 2015;66(5):884–930.
48. Lee Y-H, Zheng C-M, Wang Y-J, Wang Y-L, Chiu H-W. Effects of microplastics and nanoplastics on the kidney and cardiovascular system. *Nature Reviews Nephrology*. 2025;21(9):585–96.
49. Geyer R, Jambeck JR, Law KL. Production, use, and fate of all plastics ever made. *Science advances*. 2017;3(7):e1700782.

50. Sonke JE, Koenig A, Segur T, Yakovenko N. Global environmental plastic dispersal under OECD policy scenarios toward 2060. *Science Advances*. 2025;11(16):eadu2396.
51. Thompson RC, Olsen Y, Mitchell RP, Davis A, Rowland SJ, John AW, et al. Lost at sea: where is all the plastic? *Science*. 2004;304(5672):838–.
52. Vethaak AD, Legler J. Microplastics and human health. *Science*. 2021;371(6530):672–4.
53. Leslie HA, Van Velzen MJ, Brandsma SH, Vethaak AD, Garcia-Vallejo JJ, Lamoree MH. Discovery and quantification of plastic particle pollution in human blood. *Environment international*. 2022;163:107199.
54. Marfella R, Prattichizzo F, Sardu C, Fulgenzi G, Graciotti L, Spadoni T, et al. Microplastics and nanoplastics in atheromas and cardiovascular events. *New England Journal of Medicine*. 2024;390(10):900–10.
55. Massardo S, Verzola D, Alberti S, Caboni C, Santostefano M, Verrina EE, et al. MicroRaman spectroscopy detects the presence of microplastics in human urine and kidney tissue. *Environment International*. 2024;184:108444.
56. Angeletti A, Esposito P, Verzola D, Cravedi P, La Porta E. Can plastics in urine serve as a noninvasive marker of systemic accumulation? *Kidney International*. 2024;106(4):757.
57. Roslan NS, Lee YY, Ibrahim YS, Anuar ST, Yusof KMKK, Lai LA, et al. Detection of microplastics in human tissues and organs: A scoping review. *Journal of global health*. 2024;14:04179.
58. Hu M, Palić D. Micro-and nano-plastics activation of oxidative and inflammatory adverse outcome pathways. *Redox biology*. 2020;37:101620.
59. Prattichizzo F, Ceriello A, Pellegrini V, La Grotta R, Graciotti L, Olivieri F, et al. Micro-nanoplastics and cardiovascular diseases: evidence and perspectives. *European heart journal*. 2024;45(38):4099–110.
60. Ali N, Katsouli J, Auyang E, de la Serna JB. Microplastic and nanoplastic pollution and associated potential disease risks. *The Lancet Planetary Health*. 2025;9(12).
61. Dou L, Poitevin S, Sallée M, Addi T, Gondouin B, McKay N, et al. Aryl hydrocarbon receptor is activated in patients and mice with chronic kidney disease. *Kidney international*. 2018;93(4):986–99.
62. Ece E, Aslan Y, Haciosmanoğlu N, Inci F. MicroMetaSense: Coupling Plasmonic Metasurfaces with Fluorescence for Enhanced Detection of Microplastics in Real Samples. *ACS sensors*. 2024;10(2):725–40.

63. Mesquita P, Gong L, Lin Y. A low-cost microfluidic method for microplastics identification: Towards continuous recognition. *Micromachines*. 2022;13(4):499.
64. Maes T, Jessop R, Wellner N, Haupt K, Mayes AG. A rapid-screening approach to detect and quantify microplastics based on fluorescent tagging with Nile Red. *Scientific reports*. 2017;7(1):44501.
65. Erni-Cassola G, Gibson MI, Thompson RC, Christie-Oleza JA. Lost, but found with Nile red: a novel method for detecting and quantifying small microplastics (1 mm to 20 μ m) in environmental samples. *Environmental science & technology*. 2017;51(23):13641–8.
66. Shim WJ, Song YK, Hong SH, Jang M. Identification and quantification of microplastics using Nile Red staining. *Marine pollution bulletin*. 2016;113(1-2):469–76.
67. Schwabl P, Köppel S, Königshofer P, Bucsics T, Trauner M, Reiberger T, et al. Detection of various microplastics in human stool: a prospective case series. *Annals of internal medicine*. 2019;171(7):453–7.
68. Pironti C, Notarstefano V, Ricciardi M, Motta O, Giorgini E, Montano L. First evidence of microplastics in human urine, a preliminary study of intake in the human body. *Toxics*. 2022;11(1):40.
69. Donisi I, Colloca A, Anastasio C, Balestrieri ML, D'Onofrio N. Micro (nano) plastics: an emerging burden for human health. *International journal of biological sciences*. 2024;20(14):5779.
70. Campanale C, Savino I, Massarelli C, Uricchio VF. Fourier transform infrared spectroscopy to assess the degree of alteration of artificially aged and environmentally weathered microplastics. *Polymers*. 2023;15(4):911.
71. Peltzer MA, Simoneau C. Report of an interlaboratory comparison from the European Reference Laboratory for Food Contact Materials. Publications Office of the European Union: Luxembourg. 2013.
72. Hummel DO, Scholl FK. Atlas of polymer and plastics analysis 1978.
73. Bower DI, Bower DI, Maddams W. The vibrational spectroscopy of polymers: Cambridge University Press; 1992.
74. Böke JS, Popp J, Krafft C. Optical photothermal infrared spectroscopy with simultaneously acquired Raman spectroscopy for two-dimensional microplastic identification. *Scientific reports*. 2022;12(1):18785.
75. Dzierżyński E, Blicharz-Grabias E, Komaniecka I, Panek R, Forma A, Gawlik PJ, et al. Post-mortem evidence of microplastic bioaccumulation in human organs: insights from advanced imaging and spectroscopic analysis. *Archives of Toxicology*. 2025;99(10):4051–66.

76. Leonard SV, Liddle CR, Atherall CA, Chapman E, Watkins M, Calaminus SD, et al. Microplastics in human blood: Polymer types, concentrations and characterisation using μ FTIR. *Environment International*. 2024;188:108751.
77. Nihart AJ, Garcia MA, El Hayek E, Liu R, Olewine M, Kingston JD, et al. Bioaccumulation of microplastics in decedent human brains. *Nature medicine*. 2025;31(4):1114–9.
78. Yang Y, Xie E, Du Z, Peng Z, Han Z, Li L, et al. Detection of various microplastics in patients undergoing cardiac surgery. *Environmental Science & Technology*. 2023;57(30):10911–8.
79. Wang T, Yi Z, Liu X, Cai Y, Huang X, Fang J, et al. Multimodal detection and analysis of microplastics in human thrombi from multiple anatomically distinct sites. *EBioMedicine*. 2024;103.
80. Munno K, Lusher AL, Minor EC, Gray A, Ho K, Hankett J, et al. Patterns of microparticles in blank samples: A study to inform best practices for microplastic analysis. *Chemosphere*. 2023;333:138883.
81. Augey L, Berdougou-Tritz J, Mbarek A, Jadoul M, Massy Z, Deray G, et al. Effects of microplastics and nanoplastics on the kidneys. *Nephrology Dialysis Transplantation*. 2026:gfa034.
82. Chen Y-C, Chen K-F, Lin K-YA, Chen J-K, Jiang X-Y, Lin C-H. The nephrotoxic potential of polystyrene microplastics at realistic environmental concentrations. *Journal of Hazardous Materials*. 2022;427:127871.
83. Goodman KE, Hua T, Sang Q-XA. Effects of polystyrene microplastics on human kidney and liver cell morphology, cellular proliferation, and metabolism. *ACS omega*. 2022;7(38):34136–53.
84. Wang Y-L, Lee Y-H, Hsu Y-H, Chiu I-J, Huang CC-Y, Huang C-C, et al. The kidney-related effects of polystyrene microplastics on human kidney proximal tubular epithelial cells HK-2 and male C57BL/6 mice. *Environmental health perspectives*. 2021;129(5):057003.
85. Wei J, Wang X, Liu Q, Zhou N, Zhu S, Li Z, et al. The impact of polystyrene microplastics on cardiomyocytes pyroptosis through NLRP3/Caspase-1 signaling pathway and oxidative stress in Wistar rats. *Environmental toxicology*. 2021;36(5):935–44.
86. Basini G, Grolli S, Bertini S, Bussolati S, Berni M, Berni P, et al. Nanoplastics induced oxidative stress and VEGF production in aortic endothelial cells. *Environmental toxicology and pharmacology*. 2023;104:104294.
87. Haq Z, Wang X, Cheng Q, Dias GF, Moore C, Piecha D, et al. Bisphenol A and bisphenol S in hemodialyzers. *Toxins*. 2023;15(7):465.

88. Ragusa A, Svelato A, Santacroce C, Catalano P, Notarstefano V, Carnevali O, et al. Plasticenta: First evidence of microplastics in human placenta. *Environment international*. 2021;146:106274.
89. Ragusa A, Notarstefano V, Svelato A, Belloni A, Gioacchini G, Blondeel C, et al. Raman microspectroscopy detection and characterisation of microplastics in human breastmilk. *Polymers*. 2022;14(13):2700.
90. Jenner LC, Rotchell JM, Bennett RT, Cowen M, Tentzeris V, Sadofsky LR. Detection of microplastics in human lung tissue using μ FTIR spectroscopy. *Science of the Total Environment*. 2022;831:154907.
91. Horvatits T, Tamminga M, Liu B, Sebode M, Carambia A, Fischer L, et al. Microplastics detected in cirrhotic liver tissue. *EBioMedicine*. 2022;82.
92. Ibrahim YS, Tuan Anuar S, Azmi AA, Wan Mohd Khalik WMA, Lehata S, Hamzah SR, et al. Detection of microplastics in human colectomy specimens. *JGH open*. 2021;5(1):116–21.
93. Wu D, Feng Y, Wang R, Jiang J, Guan Q, Yang X, et al. Pigment microparticles and microplastics found in human thrombi based on Raman spectral evidence. *Journal of advanced research*. 2023;49:141–50.
94. A. Monikh F, Materić D, Valsami-Jones E, Grossart H-P, Altmann K, Holzinger R, et al. Challenges in studying microplastics in human brain. *Nature medicine*. 2025:1–2.
95. Zakynthinos GE, Dimeas IE, Salmas C, Pagonis AD, Papanikolaou ID, Oikonomou E, et al. Detection of Microplastics in Human Bronchoalveolar Lavage Fluid: Preliminary Evidence of Respiratory Exposure to Environmental Contaminants. *Cureus*. 2025;17(11).