

T.C.

YÜZÜNCÜ YIL ÜNİVERSİTESİ

TIP FAKÜLTESİ

İÇ HASTALIKLARI ANABİLİM DALI

HEMODİYALİZ HASTALARINDA SERUM VASPİN DÜZEYLERİNİN KLİNİK VE BİYOKİMYASAL PARAMETRELER İLE İLİŞKİSİ

Dr. Davut DEMİRKIRAN

UZMANLIK TEZİ

TEZ DANIŞMANI

Yrd. Doç. Dr. Yasemin USUL SOYORAL

VAN–2012

T.C.

YÜZÜNCÜ YIL ÜNİVERSİTESİ

TIP FAKÜLTESİ

İÇ HASTALIKLARI ANABİLİM DALI

HEMODİYALİZ HASTALARINDA SERUM VASPİN DÜZEYLERİNİN KLİNİK VE BİYOKİMYASAL PARAMETRELER İLE İLİŞKİSİ

Dr. Davut DEMİRKIRAN

UZMANLIK TEZİ

Jüri Başkanı

Üye **Üye**

TEZ KABUL TARİHİ

…/ …/…

İÇİNDEKİLER

I. ÖNSÖZ

II. ÖZET

III. SUMMARY

IV. KISALTMALAR

V.TABLOLAR ve ŞEKİLLER

1.GİRİŞ VE AMAÇ

2.GENEL BİLGİLER

2.1.Kronik Böbrek Yetmezliği

2.1.1. Tanım

2.1.2. Evreleme

2.1.3. Etiyoloji

2.1.4. Patogenez

2.1.5. Klinik

2.1.6. Kronik Böbrek Yetmezliğinin Tedavisi

2.2.Hemodiyaliz

2.2.1. Tanım

2.2.2. Vasküler Giriş Yolu

2.2.3. Hemodiyaliz Makinası Ve Pompa Sistemi

2.2.4. Filtrasyon Membranı (Diyalizer)

2.2.5. Diyalizat (Diyaliz Solüsyonu)

2.2.6. Hemodiyalizin Akut Komplikasyonları

2.2.7. Hemodiyalizin Kronik Komplikasyonları

2.2.8. Hemodiyaliz Hastalarında Ölüm Nedenleri

2.2.8.1. Diyaliz İle İlgili Olmayan Risk Faktörleri

2.2.8.2. Diyalizle İlgili Risk Faktörleri

2.3. KBY'de İnsülin Direnci

2.4. İnflamasyon

2.5. Yağ Dokusu Ve Adipokinler

2.6. KBY'de Yağ Dokusu Ve İnflamasyon

2.7. Yağ Dokusundan Salgılanan Sitokinler Ve Fonksiyonları

2.7.1. Leptin

2.7.2. Adiponektin

2.7.3. Apelin

2.7.4. Omentin

2.7.5. Chemerin

2.7.6. Ghrelin

2.7.7. Visfatin

2.7.8. Resistin

2.7.9. TNF-α

2.7.10. Obestatin

2.7.11. IL–6

2.7.12. PAI–1

2.7.13. Adipsin

2.7.14. Anjiotensinojen

2.7.15. 11-Hidroksisteroid Dehidrogenaz

2.7.16. Vaspin

3. MATERYAL VE METOD

4. BULGULAR

5. TARTIŞMA

6. SONUÇLAR

7. KAYNAKLAR

8. ÖZGEÇMİŞ

I. ÖNSÖZ

İç Hastalıkları Uzmanlığı eğitimim sırasında kendilerinden her konuda istifade ettiğim ve tezimin hazırlanmasında büyük yardımlarını gördüğüm tez danışman hocam Yrd. Doç.Dr. Yasemin USUL SOYORAL'a, bilgi ve deneyimlerinden istifade ettiğim ve uzmanlık eğitimimde büyük katkıları olan hocalarım, Prof.Dr. Reha ERKOÇ, Prof.Dr. M.Kürşad TÜRKDOĞAN, Prof.Dr. İmdat DİLEK, Doç.Dr. Mustafa Öztürk, Doç.Dr. Nuh Mehmet BÜYÜKBERBER, Doç.Dr. Cengiz DEMİR, Yrd. Doç.Dr. Ahmet Cumhur DÜLGER, Yrd. Doç.Dr. Ramazan ESEN, Yrd. Doç.Dr. Hüseyin BEĞENİK, Yrd. Doç.Dr. Mehmet Aslan ve Yrd. Doç.Dr. Habib Emre'ye, beraber çalıştığım Uzm. Dr.Yılmaz Çelik, Uzm. Dr.Murat Atmaca, Uzm. Dr.Fatih M.Erdur, Uzm. Dr.Saliha Yıldız ve Uzm. Dr.Işılay Kalan'a,

Tezimin hazırlanması sürecinde yardımlarını aldığım phD. Ahu Kemik'e

Asistanlığım boyunca gösterdikleri sabır ve desteğini esirgemeyen eşim Nuray, kızlarım Berfin Sude, Beril Kübra ve oğlum Asım Berkay'a, anneme, babama ve kardeşlerime, eğitimim boyunca beraber çalıştığımız asistan arkadaşlarıma, diyaliz ünitesi hemşire ve personeline, servisimizde çalışan hemşire, sekreter ve personellerimize teşekkür ve şükranlarımı sunarım.

Dr.Davut DEMİRKIRAN

2012

II. ÖZET

Demirkıran D. Hemodiyaliz Hastalarında Serum Vaspin Düzeylerinin Klinik ve Biyokimyasal Parametreler ile İlişkisi Y.Y.Ü.T.F.İç Hastalıkları Uzmanlık Tezi, Van 2012

Vaspin yeni tanımlanmış bir adipositokin ailesi üyesi olup yapılan çalışmalarda insülin direnci, inflamasyon ve aterosklerozis üzerinde etkilerinin olduğu tahmin edilmektedir. Diyaliz hastalarının mortalitesinin yarıdan fazlasının nedenini kardiovasküler nedenler oluşturmaktadır. Kardiyak nedenli mortaliteye katkısı bulunan insülin direnci, inflamasyon ve aterosklerozun yaygın görüldüğü diyaliz hastalarındaki vaspin düzeyinin etkilerine ilişkin sınırlı bilgi mevcuttur. Biz bu çalışmada hemodiyaliz hastalarında vaspin düzeylerinin belirlenmesi, klinik ve biyokimyasal parametrelerle ilişkisinin araştırılmasını amaçladık.

Bu çalışmaya 44 hemodiyaliz hastası (yaş ortalaması 49,7±16,8; 23'ü erkek) ve 22 sağlıklı kontrol grubu (yaş ortalaması 43,5±18;14'ü erkek) dâhil edildi. 6 aydan az süreyle diyalize giren, 18 yaşından küçük, diyabeti ve aktif inflamasyonu olanlar çalışmadan dışlandı. Açlık serum vaspin düzeyi ELİSA metoduyla (Human vaspin ELISA, Adipogen, South Korea) değerlendirildi. Ve çeşitli klinik ve biyokimyasal parametreler ölçüldü. Hemodiyaliz hastaları vaspin düzeyine göre iki gruba ayrıldı (Vaspin düzeyi düşük olan grubun yaş ortalaması 50,5±18,4;13'ü erkek, yüksek olan grubun yaş ortalaması: 49,0±15,5;10'u erkek).Ve iki grup boy, vücut ağırlığı, VKİ, bel ve kalça çevresi, bel/kalça oranı, sistolik ve diastolik kan basıncı, glukoz, total kolesterol, LDL kolesterol, HDL kolesterol, trigliserid, üre, kreatinin, total protein, albümin, sodyum, potasyum, kalsiyum, fosfor, demir, TDBK, ferritin,sT4,TSH, PTH, insülin, CRP ve sedimantasyon açısından karşılaştırıldı. İki grup arasında diyaliz süresi, yaş ve cinsiyet açısından istatistiksel farklılık yoktu. Hemoyaliz

hastaları ve sağlıklı kontrol grubu arasında vaspin düzeyleri açısından fark saptanmadı (sırasıyla; 0,87±0,17; 0,93±0,19, p=0,224).

Sonuç olarak biz bu çalışmada; HD hastalarındaki vaspin düzeyinin sağlıklı kontrol grubundan farklı olmadığını bulduk. Bu sonuç daha önceki çalışmalarda gösterildiği gibi vaspinin renal yolla ekskrete edilmediğini teyid etmektedir. Vaspin düzeyi yüksek ve düşük olan HD hastalarında sadece ferritin PTH ve TSH düzeyinin anlamlı yüksek olduğunu bulduk. HD hastalarında vaspin düzeyi ile TDBK arasında negatif korelasyon mevcutken CRP, sedimantasyon, PTH ve TSH arasında anlamlı fakat zayıf pozitif korelasyon mevcuttu. İnsülin direncinin göstergesi olan HOMA-IR ve diğer antropometrik ölçümlerle vaspin arasında ilişki bulunamadı.

Bu sonuçların ışığında insülin direncinin sıklıkla eşlik ettiği HD hastalarında insülin duyarlaştırıcı sitokin olarak bilinen vaspin düzeyinin klinik ve biyokimyasal parametreler üzerine belirgin bir etkisinin olmadığını düşünmekteyiz. Bu konunun açığa kavuşması için daha geniş ölçekli çalışmalara ihtiyaç vardır.

III. SUMMARY

Demirkıran D. Relationship between serum vaspin levels and clinical and biochemical parameters in Hemodialysis patients. Y.Y.U.T.F. Internal Medicine Graduate Thesis. Van 2012

Vaspin is a recently defined member of adipocytokine family, and in medical studies, is estimated to be effective in insulin resistance, inflammation, and atherosclerosis. Cardiovascular disease are responsible for higher than half of mortalities in hemodialysis patients. There is limited information about the relationship between vaspin levels and cardiac mortality etiologies of insulin resistance, inflammation, and atherosclerosis which are frequently seen in hemadialysis patients. In this study we aimed to determine vaspin levels in our hemodialysis patients, and their relation with clinical, biochemical parameters.

Fourty four hemodialysis patients (mean age 49,7±16,8 years; 23 male, 21 female), and 22 healty individuals as control group were included in this study. Patients with hemodialysis therapy of less than 6 months, age of less than 18 years old, diabetic, and active inflammation were excluded. Fasting vaspin levels were determined with ELISA method(Human vaspin ELISA, Adipogen, South Korea), and measurement of various clinical and biochemical parameters were performed. Hemodialysis patients were split in two grous according to vaspin levels; low vaspin levels and high vaspin levels. Mean age of low vaspin group was 50,5±18,4;13 years; and 49,0±15,5 years for high vaspin group. Males constituted 13, and 10 of the groups respectively. And these two groups were compared with regard to height, body weight, body mass index, waist and hip circumferences, waist/hip ratio, systolic and diastolic blood pressure, glucose, total cholesterol, LDL cholesterol, HDL cholesterol, triglycerides, urea, creatinin, total protein, albümin, sodium, potasium, calcium, phosphorus, iron, TIBC,

ferritin, fT4, TSH, PTH, insulin, CRP, and sedimentation rate. Two groups were not statisticaly different with regrd to dialysis time, age and gender.There was no significant difference between hemodialysis patients and healty group with regard to vaspin levels (0,87±0,17; 0,93±0,19 respectively, p=0,224).

As a result; we found vaspin levels not to be different between HD patients and healty group. This result confirms non-renal excretion of vaspin, as stated in previous studies. Only ferritin, PTH, and TSH levels were significantly high in vaspin low and high HD patients. In hemodialysis patients, there was negative correlation between vaspin levels and TIBC, and correlation between vaspin and CRP, sedimentation rate, PTH, and TSH was significant, and weakly positive. There were no relation between insulin resistance indicators of HOMA-IR and other anthropometric measurements and vaspin levels.

In conclusion, we consider that in HD patients who are frequently encountered with insulin resistance, levels of well known insülin sensitization cytokine of vaspin do not seem to affect clinical and biochemical parameters. There are need of large-scale studies to clear out this issue.

IV. KISALTMALAR

HD : Hemodiyaliz

NKF/DOQI : National Kidney Foundation Kidney Disease Outcomes Quality nitiative

GFH : Glomeruler Filtrasyon Hızı

KBY : Kronik Böbrek Yetmezliği

SDBH : Son Dönem Böbrek Yetmezliği

MDRD : Modification of Diet in Renal Disease

RAAS : Renin Anjıotensin Aldesteron Sistemi

TGF-ß : Transforming Growth Factor ß

LDL : Düşük Dansiteli Lipoprotein

HDL : Yüksek Dansiteli Lipoprotein

VLDL : Çok Düşük Dansiteli Lipoprotein

TDBK : Total Demir Bağlama Kapasitesi

MGP : Matrix Gla Protein

OPG : Osteoprotegerin

KV : Kardiyovasküler

EBBT : Electron Beam Bilgisayarlı Tomografi

HT : Hipertansiyon

DM : Diyabetes Mellitus

OGTT : Oral Glukoz Tolerans Testi

IL–1 : İnterlökin–1

TNF-α : Tümör Necrosis Factor- α

PAI–1 **:** Plazminojen Aktivatör İnhibitör

IMK **:** İntima Media Kalınlığı

MS **:** Metabolik Sendrom

BYD **:** Beyaz Yağ Dokusu

KYD **:** Kahverengi Yağ Dokusu

OLETF **:** Otsuka Long-Evans Tokushima Fatty

PTH **:** Parathormon

V. TABLOLAR

Tablo 1. Kronik böbrek yetmezliğinin evreleri

Tablo 2. KBY'nin nedenleri

Tablo 3. İnsan serumu ve hemodiyaliz solüsyonlarının bileşimlerinin karşılaştırılması

Tablo 4. HD hastaları ile sağlıklı kontrol grubunun demografik, klinik ve laboratuar verilerinin karşılaştırılması

Tablo 5. Vaspin değerinin düşük ve yüksek olması ile cinsiyet arasındaki ilişki

Tablo 6. Çalışmada ele alınan özellikler için hasta grubunda vaspin gruplandırmasına göre tanımlayıcı istatistikler ve karşılaştırma sonuçları

Tablo 7. HD hastaları ile kontrol grubunda vaspin düzeyi ile biyokimyasal ve klinik parametrelerin korelasyon analizi

1. GİRİŞ VE AMAÇ

Kronik böbrek yetmezliği (KBY) olan hastalarda en sık mortalite nedeni kardiyovasküler nedenlerdir. Üremik hastalarda insülin sekresyon bozuklukları yanında insülin etkisine karşı doku düzeyinde direnç bulunmaktadır ve bu hastalarda gelişen insülin direnci kardiyovasküler olayların gelişiminden sorumlu tutulmaktadır. Kronik böbrek yetmezliğinde azalmış insulin sensitivitesi, yetersiz insulin sekresyonu ve artmış hepatik glukoneogenez insulin direncine katkı sağlar. Diyaliz hastalarının çoğunda kronik inflamasyon mevcuttur. Kronik inflamasyon, diyaliz hastalarında artmış morbidite ve mortalite ile birlikte sık görülen bir özelliktir. Son yıllardaki çalısmalarda ateroskleroz ile inflamasyonun yakın ilişkide olduğu görüşü hâkim olup bu ilişki KBY ve HD hastalarında da bildirilmiştir.

Adipoz dokunun enerji depolama, yağda eriyen vitaminleri depolama, fiziksel koruma, termogenezis fonksiyonlarına ek olarak; günümüzde adipositlerden ve adipoz stromal hücrelerden sentezlenen protein yapılı moleküllerin (adipositokinler) sayesinde otokrin, parakrin ve endokrin etkileri olduğu da gösterilmiştir. Adipokinler; vasküler homeostaz, kan basıncı regülasyonu, lipid metabolizması, insülin duyarlılığı ve anjiogenezde rol alırlar. Bunun yanında inflamasyonda, akut faz ve stress yanıtı olarak da salgılanırlar. Bu adipositokinler, damar duvarlarında endotelyal hücreler, arterial düz kas hücreleri ve makrofajların fonksiyonlarını etkilemek suretiyle damar duvar homeostazisini etkileyebilirler.

Vaspin yeni tanımlanan bir adipositokindir. Yapılan çalışmalarda insülin duyarlaştırıcı ve antiinflamatuar etkisinin olduğu bildirilmiştir. Biz bu çalışmada inflamasyon ve insülin direncinin sıkça bulunduğu hemodiyaliz hastalarında serum vaspin düzeyinin biyokimyasal ve klinik parametreler ile ilişkisini araştırmayı amaçladık.

2. GENEL BİLGİLER

2.1.KRONİK BÖBREK YETMEZLİĞİ

2.1.1.Tanım

Kronik böbrek yetmezliği National Kidney Foundation Kidney Disease Outcomes Quality Initiative (NKF/DOQI) tarafından, glomerüler filtrasyon hızında (GFH) azalma olsun veya olmasın, ya böbreğin patolojik anormalliklerini veya kan-idrar kompozisyonundaki anormalliklerini veya görüntüleme anormalliklerini kapsayan böbrek hasar belirteçlerinin 3 aydan fazla devam etmesi, böbrek hasarı olsun veya olmasın 3 ay veya daha uzun süre GFH' nin 60ml/dak/1.73m^2 altında olması olarak tanımlanmıştır.

Glomerüler filtrasyon hızı, genellikle yıllar içinde giderek azalır ve bu azalma, altta yatan nedene göre büyük değişkenlik gösterir. Glomerüler filtrasyon değerinde azalmanın sonucu böbreğin sıvı-solüt dengesini ayarlama ve metabolik-endokrin fonksiyonlarında kronik ve ilerleyici kayıp oluşur. Klinik açıdan KBY, asemptomatik böbrek fonksiyon azalmasından üremiye kadar değişen bir spektrum gösterir. Böbrek yetmezliği olan bir hastada; 3 aydan uzun süren azotemi, uzun süreli üremik belirti ve bulgular, renal osteodistrofi belirti ve bulguları, bant keratopati veya konjonktival kalsifikasyonlar, üremik nöropati, anemi, hiperfosfatemi, hipokalsemi, idrar sedimentinde geniş silendirler ve radyolojik incelemede böbreklerin küçülmüş olarak görülmesi kronik hastalık göstergeleridir (1). KBY tanısında pratikte en çok kullanılan yöntem radyolojik olarak böbreklerin küçük olduğunun gösterilmesidir. Bunun yanında amiloidoz, hidronefroz, polikistik böbrek hastalığı, diyabetik nefropati, multipl myelom, edinsel immün yetersizlik sendromu ile ilgili nefropati ve böbreğin infiltratif hastalıklarında KBY olmasına rağmen böbrek boyutları küçülmemiş olabilir (2).

2.1.2.Evreleme

Böbrek fonksiyonları için çeşitli görüntüleme ve laboratuar yöntemleri kullanılmaktadır. Ancak böbreğin ekskresyon fonksiyonunu en iyi gösteren parametre glomerüler filtrasyon hızıdır (GFH). Renal sintigrafi gibi zaman alıcı ve teknik ekipman gerektiren yöntemlerle daha doğru saptanabilirse de, klinik pratikte GFH; kreatinin klirensi, Cockcroft-Gault formülleriyle ve on-line olarak da MDRD formülüyle güvenilir ve doğru bir şekilde ölçülerek böbrek rezervleri değerlendirilir ve evrelere ayrılır (Tablo 1). Endojen kreatinin klirensi normalde 90–125 ml/dk'dır. GFH normalin %20-35'nin altına düştüğünde azotemi gelişmeye başlar ve normalin % 5–10 u seviyesine indiğinde, üremik sendrom tablosu meydana gelir (3,4).

Tablo 1. Kronik Böbrek Yetmezliğinin Evreleri

EVRE	TANIM	GFR (ml/dk/1.73m²)
1	Normal veya artmış GFH ile birlikte böbrek hasarı	≥90
2	Hafif derecede azalmış GFH ile birlikte böbrek hasarı	60-89
3	Orta derecede azalmış GFH ile birlikte böbrek hasarı	30-59
4	Ağır derecede azalmış GFH ile birlikte böbrek hasarı	15-29
5	Son dönem böbrek yetmezliği	<15 veya diyaliz

2.1.3.Etiyoloji

Ülkemizde çocukluk döneminde genel olarak konjenital anomaliler ve enfeksiyonlar ilk sırayı alırken, erişkinlerde diyabetik nefropati, hipertansiyon ve kronik glomerülonefritler ön sıraları almaktadır. Geçmiste KBY'nin en sık nedeni glomerülonefritler iken günümüzde toplumlara göre değişiklik göstermekle birlikte, en sık neden diyabetik ve hipertansif nefropatilerdir. Etiyolojideki bu değişimin sebebi, glomerülonefritlerin daha efektif tedavi edilmesi, diyabetik ve hipertansiyonlu hastalarda mortalitenin azalmış olmasıdır. Yaşlı hastalarda ise en sık neden hipertansif nefropatidir (5). İlerlemiş KBY'li hastaların çoğunda ise etiyoloji tespit edilemez (6).

Kronik böbrek yetmezliğinin nedenleri tabloda verilmiştir (7).

Tablo 2. KBY'nın Nedenleri

➢ **Glomerüler Hastalıklar**
• Primer Glomerüler Hastalıklar
• Fokal ve segmental glomerüloskleroz
• Membranoproliferatif glomerülonefrit
• IgA nefropatisi
• Membranöz nefropati
• Sekonder Glomerüler Hastalıklar
• Diyabetik nefropati
• Amiloidoz
• Post-infeksiyöz glomerülonefrit
• HIV ilintili nefropati
• Kolajen vasküler hastalıklar
• Orak hücreli nefropati

➢ **Tubulointerstisyel Nefrit**
• İlaç hipersensitivitesi • Analjezik nefropati • Kronik piyelonefrit • Ağır metal nefriti
➢ **Herediter Hastalıklar**
• Polikistik böbrek hastalığı • Medüller Kistik hastalık • Alport Sendromu
➢ **Obstrüktif Nefropatiler**
• Prostatik hastalık • Nefrolithiasis • Retroperitoneal fibrozis
➢ **Vasküler Hastalıklar**

2.1.4.Patogenez

Kronik böbrek yetmezliğindeki temel patoloji, böbrek dokusunun yerini fibröz dokunun almasıyla ilerleyici nefron kaybı ve böbrek fonksiyonlarının kalan nefronlarca yürütülmeye çalışılmasıdır. Böbrek hastalığına yol açan sebepler ortadan kaldırılsa bile glomerüllerdeki azalma ilerleyici karakter gösterir ve bu ilerleyicilik önlenemez (3). Glomerüler hipertrofi ve glomerüloskleroza yol açan glomerüler kapiller hipertansiyon ilerleyen böbrek yetersizliğinin gelişmesinde önemli faktörler olarak düşünülmektedir. Çalışmalar glomerül sklerozunun gelişiminde belirli evrelerin varlığını göstermiştir. İlk

evrede endotel hasarı ve inflamasyon oluşur, bunu ikinci evrede mezengial proliferasyon takip eder ve nihayet üçüncü evrede ise glomerüler skleroz ve fibrozis meydana gelir (8). Her gün vücuttan atılması gereken sabit bir metabolik atık madde yükü vardır. Çoğu kez 600 mOsm/gün miktarında olan bu yük, sağlıklı kişilerde yaklaşık 2 milyon nefron tarafından vücut dışına atılır. Öte yandan, primer bir hastalğa bağlı olarak parankim kaybı ortaya çıktığında skleroza uğramış glomerüller devreden çıkacak, böylece primer hastalıktan hiç etkilenmemiş nefronların iş yükü artacaktır. Sağlam kalmış nefronlarda ilk gözlenen değişiklik, belirgin hipertrofi ve her bir nefrona düşen plazma akımının artmasıdır (hiperperfüzyon).Glomerüloskleroz gelişimine, glomerüllerde hücre ve matriks artışı da katkıda bulunur. Bu durum, pek çok hormon ve büyüme faktörleri lipidler, sitokinler ve vazoaktif maddelerin etkisiyle ortaya çıkar. Kronik böbrek hastalarının hemen hepsinde renin anjiyotensin aldosteron sisteminin (RAAS) aktivasyonu sonucunda plazma düzeyi artan anjiyotensin-II çok etkili bir büyüme faktörüdür ve glomerüldeki endotelial ve mezangial hücrelerin proliferasyonunu artırır. Ayrıca bu faktörün salınımını uyardığı transforming büyüme faktörü beta (TGF-β) adlı sitokin de sklerozu uyarır; böylece primer hastalıktan bağımsız bir şekilde sadece mekanik ve hormonal olaylar ile böbrek yetersizliği ilerler (9) .

Kompansatuar glomerüler hipertrofi geri kalan nefronlarda her zaman tübüler hipertrofiyle ilişkilidir. Tübüler hipertrofi artmış enerji tüketimi ile bağlantılıdır. KBY'de böbreğin ultrafiltrasyon, sekresyon, reabsorbsiyon ve endokrin gibi bütün fonksiyonlarında değişik derecede ilerleyici azalma oluşur. İdrarla atılan birçok metabolizma atığı organizmada birikmeye başlar. Üremik toksin adı verilen bu toksinlerden özellikle küçük ve orta molekül ağırlıklı olanlar üremik toksisiteden sorumlu tutulmaktadır.

2.1.5.Klinik

Kronik böbrek yetmezlikli hastalarda yıllar içinde böbrek fonksiyonlarının giderek kaybolması ile serum düzeyleri yükselen azotlu maddeler ve diğer yıkım ürünlerinin toksik etkileri sonucu üremik sendrom denilen bir çok belirti ve bulgular ortaya çıkar. Üremi; sıvı, elektrolit, hormon imbalansı ve renal fonksiyonların kötüleşmesi ile paralel seyreden metabolik anormalliklerle ilişkili klinik bir sendromdur (10).Üremik sendromda görülen klinik bulgular aşağıda görülmektedir (11) .

Kardiyovasküler sistem:

- ✓ Perikardit
- ✓ Hipertansiyon
- ✓ Hipotansiyon
- ✓ Kardiyomiyopati
- ✓ Ateroskleroz
- ✓ Ödem
- ✓ Diyastolik disfonksiyon
- ✓ Damar kalsifikasyonu
- ✓ Aritmi

Solunum sistemi:

- ✓ Plörit
- ✓ Üremik akciğer
- ✓ Akciğer ödemi

Gastrointestinal sistem:

- ✓ Bulantı-kusma
- ✓ Gastrit

- ✓ GİS ülserleri
- ✓ Pankreatit
- ✓ Stomatit
- ✓ Anoreksi
- ✓ Kabızlık-İshal
- ✓ Özofajit
- ✓ Parotit

Mental ve nörolojik bulgular:

- ✓ Uyku bozuklukları
- ✓ Huzursuz bacak
- ✓ Flapping tremor
- ✓ Konsantrasyon bozukluğu Polinöropati
- ✓ İrritabilite
- ✓ kramp
- ✓ Demans
- ✓ Konvülsiyon
- ✓ Kas güçsüzlüğü
- ✓ Baş ağrısı
- ✓ Stupor
- ✓ Koma
- ✓ Halsizlik
- ✓ Anksiyete
- ✓ Fasikülasyonlar
- ✓ Ayaklarda yanma

Hematolojik sistem:

- ✓ Kanama zamanında uzama
- ✓ Hiperkoagülabilite
- ✓ Anemi

Kemik:

- ✓ Osteodistrofi
- ✓ Hiperparatiroidizm
- ✓ B2-M Amiloidozis
- ✓ Kemik kırıkları
- ✓ Proksimal miyopati
- ✓ Kas iskelet ağrıları
- ✓ Aseptik femur başı nekrozu
- ✓ Gut
- ✓ Psödogut

Cilt:

- ✓ Kaşıntı
- ✓ Tırnak atrofisi
- ✓ Solukluk
- ✓ Deride kuruluk
- ✓ Kirli toprak sarısı cilt
- ✓ Kutanöz ve subkutanöz kalsifikasyonlar
- ✓ Yara iyileşmesinde gecikme
- ✓ Damar kalsifikasyonlarına bağlı periferik doku ve parmak nekrozları ve ülserleri

Endokrin sistem:

- ✓ Amenore
- ✓ Empotans
- ✓ Gelişme geriliği
- ✓ Libido azalması
- ✓ Anormal glukoz toleransı
- ✓ İnsülin direnci
- ✓ İnfertilite
- ✓ Jinekomasti
- ✓ Galaktore
- ✓ Lipid metabolizma bozukluğu

İmmun Sistem:

- ✓ Enfeksiyonlara yatkınlık
- ✓ Antikor oluşturmada yetmezlik
- ✓ Kanser insidansında artış
- ✓ Lenfosit ve makrofaj fonksiyonlarında bozukluk

Diğer bulgular:

- ✓ Susama
- ✓ Hipotermi
- ✓ Kilo kaybı

2.1.6.Kronik Böbrek Yetmezliğinin Tedavisi

Kronik böbrek yetmezliği son döneme gelene kadar konservatif olarak tedavi edilir. Genellikle glomerüler filtrasyon hızının <30-40ml/dakika olduğu hasta gurubunda böbrek yetmezliğinin ilerlemesinin kaçınılmaz olduğu yaygın kabul gören bir düşüncedir. Serum kreatinin düzeyi > 2mg/dl olan kronik böbrek hastalığı grubunun ancak %5'inde spontan remisyonlar sözkonusudur. Kronik böbrek yetmezliğinde progresyonu etkileyen faktörler arasında yaş, cinsiyet, ırk, genetik, proteinüri, hiperlipidemi, HT ve sigara önemli yer alır. Son yıllarda yapılan bir kaç çok merkezli prospektif çalışma bazı terapötik önlemlerin böbrek hastalıklarının ilerlemesini önlemedeki etkinliklerini göstermiştir.

KBY'li hastalarda tedavi yaklaşımı şu şekilde özetlenebilir (12)**:**

A- KBY'li hastalarda hastalığın progresyonunu etkileyen faktörlere yönelik tedavi:

- Hipertansiyonun tedavisi:
  - ●Sistemik: ACE inhibitörleri, AT2 reseptör blokerleri, diğer antihipertansif ilaçlar
  - ●İntraglomerüler: ACE inhibitörleri, AT2 reseptör blokerleri
- Proteinden kısıtlı diyet: Diyetteki protein miktarının ne olması gerektiği pek çok çalışmada iredelenmiştir. Ancak uzun dönem protein kısıtlamasının faydalı olduğunu dair kanıtlar yeterli olmadığından, protein miktarının 0,8-1.0 gr/kg/gün olması tavsiye edilmektedir (13).
- Fosfor kısıtlaması ve hiperfosfateminin tedavisi
- DM'li hastalarda kan şekerinin sıkı kontrolü
- Lipid düşürücü tedavi
- Glomerül içi trombozun önlenmesi
- Sigara içilmemesi

B- Kronik böbrek yetmezliğinde konservatif tedavi:

- Anemi tedavisi
- Üremik kemik hastalığının tedavisi
- Hipertansiyon tedavisi
- Volüm yüklenmesinin tedavisi
- Hiperkalemi tedavisi
- Hiperfosfatemi tedavisi
- Metabolik asidozun tedavisi

C- Renal replasman tedavisi:

Son dönem böbrek yetmezliği evresine ulaşıldığında uygulanabilecek tedavi alternatifleri diyaliz (periton diyalizi veya hemodiyaliz) veya renal transplantasyondur. Her tedavinin kendine göre avantaj ve dezavantajları vardır. Hastaların özellikleri iyice değerlendirildikten sonra bu tedavilerden biri uygulanır. Gerektiğinde birinden diğerine transfer yapılabilir.

2.2.HEMODİYALİZ:

2.2.1.Tanım

Hemodiyaliz, hastadan alınan kanın antikoagülasyonla vücut dışında makine yardımıyla yarı geçirgen bir membrandan geçirilerek, sıvı solüt içeriğinin yeniden düzenlenip hastaya geri verilmesi işlemidir. Kronik diyaliz tedavisine başlamak için kullanılan en objektif parametre glomerüler filtrasyon değeridir. Pratikte kreatinin klirensi 10ml/dk altına

inince veya serum kreatinin düzeyi 12 mg/dl'yi ve kan üre azotu 100 mg/dl'yi aşınca kronik diyaliz tedavisine başlanır. Diyabetik, hiperkatabolik ve yaşlı hastalarda ise kreatinin klirensi 10ml/dk'dan daha yüksek düzeylerde iken kronik diyaliz tedavisine başlamak gerekebilir. Kreatinin klirensi 10ml/dk'nın üzerinde olduğu halde hastalarda, üremiye bağlı nöropati, ensefalopati, medikal tedaviye yanıtsız elektrolit ve asit-baz bozuklukları ile hipervolemi, antihipertansif tedaviye cevap vermeyen hipertansiyon gibi acil başlangıç gerektiren klinik tablolar perikardit, malnütrisyon veya kanama gibi belirti ve bulgular gelişirse de diyaliz tedavisine başlanmalıdır (14).

Hemodiyalizin gerçekleştirilebilmesi için şu faktörler gereklidir:

1. Vasküler Giriş Yolu

2. Hemodiyaliz makinası ve pompa sistemi

3. Filtrasyon membranı (Diyalizer)

4. Diyalizat (diyaliz solüsyonu)

2.2.2.Vasküler Giriş Yolu:

Yeterli kan akımı sağlanması için kalıcı veya geçici vasküler giriş yolu gereklidir. Geçici vasküler giriş yolu için en yaygın kullanılan yöntem çift lümenli bir kateterin internal juguler ven, subklaviyan veya femoral vene yerleştirilmesidir. Kalıcı vasküler giriş yollari ise arteriyovenöz greft ve arteriyovenöz fistüldür. Arteriyovenoz fistül, ven ile arter anastomozuyla oluşturulmaktadır. En sık kullanılan fistüller radiyal arter ile sefalik ven veya brakiyal arter ile sefalik ven anastomozuyla elde edilmektedir. Eğer fistül girişimi başarılı olursa hasta 3 hafta sonra hemodiyalize bu fistülle alınabilmektedir.

2.2.3.Hemodiyaliz makinası ve pompa sistemi:

Kan akımı 300 ml/dk'da tutmak için yeterli olan geçici ya da kalıcı damar girişininden alınan kan membrandaki çok sayıda kapillere pompalanır. Kan akımına ters yönde diyalizat diyalizöre verilir. Membrandaki diffüzyon, üre gibi düşük molekül ağırlıklı maddelerin konsantrasyon gradiyentine bağlı olarak kan tarafını bırakıp diyalizat tarafına hareket etmesini sağlar. Benzer şekilde olan bikarbonat kan tarafına diffüze olur. Su ve sodyum klorür fazlalığının uzaklaştırılması, membran boyunca olan hidrostatik basınca bağlı olarak ultrafiltrasyonla olur.

2.2.4.Filtrasyon membranı (Diyalizer):

Üzerinde küçük delikçikleri olan çok sayıda ince borulardan oluşturulan bir boru demetidir. Farklı maddelerden yapılabilmektedir: selüloz, modifiye edilmemiş selüloz, selülo-sentetik ve sentetik. Son otuz yılda selüloz kökenli membranlardan biyokompatıbl olmalarından ötürü polisulfan gibi sentetik olanlara doğru bir geçiş olmuştur (15). Bu boru demeti, basınca dayanıklılığı olan duvarları kalın bir silindir içine yerleştirilmiştir. Tüm boruların bir tarafındaki uçları birbirleri ile birleştirilerek bir uca indirgenmiş, diğer tarafindaki uçları da birleştirilerek tek bir uç haline getirilmiştir. Boruları sarmalayan silindirin de giriş ve çıkış olmak üzere iki ucu vardır. Böylece çok sayıdaki borunun içine tek bir girişten kan verilmesi, diğer uçtanda da verilen kanın alınması mümkün olmaktadır

2.2.5.Diyalizat (diyaliz solüsyonu):

Hemodiyaliz solüsyonuna, hastanın kanından uzaklaşmasını istemediğimiz iyonlar aşağı yukarı hasta serumunda bulunan konsantrasyonlarda katılmalıdır. Böylece hipokalsemi, hiponatremi, hipomagnezemi gibi yaşamı tehdit edebilecek durumlardan kaçınılmış olur. Bunun dışında üremik hastalarda daima bulunan metabolik asidozun düzeltilebilmesi için bu

solüsyon içinde asetat gibi karaciğerde kolayca bikarbonata dönüşebilecek bir madde veya bizzat bikarbonat iyonları bulunmalıdır. Bu maddeler diyaliz suyuna eklendikten sonra elde edilen karışıma hemodiyaliz solüsyonu denilir. Diyalizden sonra, hasta kanı ile temas etmiş durumda ise bu sıvı diyalizat adını alacaktır. Elektrolit konsantresinin su ile karıştırma oranı kullanılan he modiyaliz makinesinin markasına ve konsantre solüsyonun tipine göre değişebilmekle birlikte genellikle asetat için 1:34, bikarbonat solüsyonları için 1:27.6 oranları sık olarak kullanılır. Kullanılan makinenin ve konsantre solüsyonun sulandırma oranlarının aynı olmasına dikkat etmek gerekmektedir (16).

Asetatlı hemodiyaliz solüsyonları: Asetatlı konsantre solüsyonlar pratik ve ucuzdurlar, ancak asetatın kardiyovasküler sistem üzerine muhtemel deprese edici özelliği ve asetatın ancak sağlıklı bir karaciğerin yardımı ile metabolik asidoz tedavisi için gerekli bikarbonat iyonlarını sağlayabilmesi istenmeyen yanlarıdır. Bu nedenle karaciğer fonksiyonları bozuk hastalarda yeterli bikarbonat rejenerasyonu sağlanamayabilir. ve asetatın periferik yan etkileri belirginleşir. Asetat diyalizi sırasında ve diyaliz sonrasında sık olarak hipotansiyon, fenalık hissi, periferik vasküler dirençte artma, miyokarda giden oksijen miktarında azalma gibi sorunlar yaşanabilir. Bu durum özellikle septik, yaşlı, akut böbrek yetmezliği olan, diyabetik, kardiyovasküler hastalıklı kişilerde problem yaratır.

Bikarbonatlı hemodiyaliz solüsyonları: Konsantre solüsyonlarda bikarbonat yerine bikarbonata dönüşebilen asetat gibi maddelerin kullanılmasının nedeni diyaliz solüsyonunda bulunması gereken kalsiyum ve magnezyum tuzları ile bikarbonatın geçimsiz olması, yanyana aynı solüsyonda bulunmaları halinde kalsiyum karbonat ve magnezyum karbonat oluşturarak çökmeleri böylece solüsyonun bozulmasıdır. Ancak bu engel, diyaliz konsantre solüsyonunun kalsiyumlu ve bikarbonatlı olmak üzere iki ayrı parça halinde hazırlanması ve bu iki solüsyonun nihai formülasyona ulaşmak üzere hastada kullanılmadan hemen önce hemodiyaliz makinesi içinde karıştırılması ile aşılmıştır. Böylece henüz kalsiyum karbonat

oluşamadan diyaliz sıvısı kullanılır ve atılır. Bu solüsyonla yapılan bikarbonat hemodiyalizi hasta toleransı açısından önemli avantajlar sağlar. Yukarıda belirtilen akut hastalıkları olan, diyabetik, kardiyovasküler problemli ağır hastalarda ve asetat entoleransı bulunan tüm hastalarda bikarbonatlı hemodiyaliz tercih edilir. Ancak bu tür hemodiyalizin daha pahalı makineler gerektirdiği ve hemodiyaliz maliyetini arttırdığı gözden uzak tutulmamalıdır. Tablo 2 pratikte kullanılan hemodiyaliz solüsyonlarının ve insan serumunun bileşimlerini göstermektedir. Türk Nefroloji Derneği verilerine göre ülkemizde bikarbonatlı hemodiyaliz uygulaması giderek yaygınlaşmaktadır (17).

Tablo 3. İnsan serumu ve hemodiyaliz solüsyonlarının bileşimlerinin karşılaştırılması

	Serum (mmol/L)	Diyaliz solüsyonu (mmol/L) Asetat	Diyaliz solüsyonu (mmol/L) Bikarbonat
Sodyum	142	132-145	137-144
Potasyum	4.0	0-3.0	0-3.0
Kalsiyum	2.5	1.5-2	1.25-2.0
Magnezyum	0.8	0.75	0.25-0.75
Klorür	101	99-110	98-112
Glukoz	0.09	0-5.5	0-5.5
Bikarbonat	27	-	27-35
Asetat		31-45	2.5-10 (a)

2.2.6.Hemodiyalizin Akut Komplikasyonları:

Hemodiyaliz tedavisi hayat kurtarıcı bir tedavi yöntemi olmasına rağmen hastalarda birçok rahatsızlığa yol açar. Diyaliz teknolojisindeki gelişmeler ve bikarbonatın daha yaygın kullanılması ile hemodiyalize bağlı akut komplikasyonlar günümüzde azalmıştır ancak bu komplikasyonlar yine de sıktır. Hipotansiyon (% 20–30), kramp (% 5–20), bulantı-kusma (% 5–15), başağrısı (%5), göğüs ağrısı (% 2-5), sırt ağrısı (% 2-5), kaşıntı (% 5) ve ateş-titreme

(< % 1) hemodiyaliz esnasında sık karşılaşılan ancak genellikle hayatı tehdit etmeyen komplikasyonlardır. Hemodiyaliz işlemi esnasında diyaliz disequilibrium (dengesizlik) sendromu, diyalizer reaksiyonları, aritmi, kalp tamponadı, kanama(kafa içi, gastrointestinal sistem...), konvülsiyon, hemoliz, hava embolisi, diyalizerin yırtılması, diyalizerde kanın pıhtılaşması, sıvı-elektrolit metabolizması bozuklukları, diyalizat ısısında değişiklikler ve hipoksemi gibi komplikasyonlara da rastlanabilir; bu komplikasyonlar nadirdir ancak ciddi, hayatı tehdit edebilen komplikasyonlardır. Ayrıca serum ilaç düzeylerinde azalma, kompleman aktivasyonu ve geçici nötropeni de izlenebilir (18).

Hipotansiyon: Hipotansiyon için başlıca predispozan faktörler düşük vücut indeksi (sıklıkla kadınlarda), ileri yaş, diyabetes mellitus, iki diyaliz seansı arası aşırı kilo alımı ve mevcut kardiyovasküler hastalıktır. Diyaliz hipotansiyonu sıklıkla kan hacminde aşırı azalma, yetersiz damar direnci veya kalbe ait faktörler ile ilişkilidir. Perikardiyal tamponad, miyokard infarktüsü, kanama, sepsis, aritmi, diyalizer reaksiyonları, hemoliz ve hava embolisi nadir karşılaşılan ama ciddi hipotansiyon nedenleridir. Bu nedenle hipotansif tüm hastalar yakından izlenmeli ve hipotansiyon nedeni hızla araştırılmalıdır. Hastanın Kuru Ağırlığı'nın altına düşmesi hipotansiyon, kramp, baş dönmesi ve halsizliğe neden olabilir. Diyaliz solüsyonu sodyum konsantrasyonu, plazma sodyumuna eşit veya hafif yüksek olmalıdır (19).Tedavisinde; Hasta mümkünse hemen Trendelenburg pozisyonuna getirilmelidir. Venöz yoldan 100 ml (gerekirse daha fazla) % 0,9 NaCl solüsyonu hızla verilmeli ve mümkünse ultrafiltrasyon hızı sıfıra indirilmelidir.

Kas krampları: Nedeni kesin olarak bilinmemektedir. Predispozan faktörler hipotansiyon, hastanın kuru ağırlığının altında olması ve düşük sodyum içeren diyaliz solüsyonunun kullanılmasıdır. Kas krampları hipotansiyon ile birlikte iken % 0,9'luk NaCl ile hipotansiyon düzelebilir ancak kas krampları devam edebilir. Kas kramplarının tedavisinde hipertonik

solüsyonlar (10–20 ml, % 23,4'lük NaCl, 3–5 dakika içinde infüzyon veya 50 ml, % 50'lik glukoz veya 100 ml, % 25'lik mannitol) oldukça etkilidir.

Bulantı ve kusma: Birden çok nedeni vardır. Sıklıkla hipotansiyon ile ilişkilidir. Diyaliz dengesizlik sendromunun erken bir belirtisi olabilir. Hipotansiyon varsa düzeltilmeldir. Antiemetik ilaç kullanılabilir.

Baş ağrısı: Asetat ile ilişkili olabilir. Diyaliz dengesizlik sendromunun erken bir belirtisi olabilir. Tedavide asetaminofen gibi analjezikler verilebilir. Baş ağrısını önlemek için hemodiyalizin başında kan akım hızı düşük tutulabilir, bikarbonat diyalizi denenebilir.

Diyaliz Disequilibrium (Dengesizlik) Sendromu: Hemodiyaliz veya periton diyalizi esnasında veya diyaliz sonrasında ortaya çıkan, baş ağrısı, kusma, kas krampları, irritabilite, ajitasyon, deliriyum ve konvülsiyonla karakterize önemli nörolojik bir komplikasyondur. Sendrom sıklıkla hemodiyaliz tedavisine yeni başlayan, kan üre azotunun (blood urea nitrogen, BUN) hızla düşürüldüğü hastalarda, erken dönemde görülmesine rağmen kronik diyaliz programlarını takiben de ortaya çıkabilir. Diyaliz sonucu kan üresindeki hızlı azalma, kan beyin bariyerinin özelliklerinden dolayı beyin üresindeki değişikliklerle paralel olmayabilir. Bu durum kan ve beyin arasında ozmotik gradiyent farkı meydana getirir. Bu ozmotik gradiyent farkı beyine doğru sıvı hareketine neden olur (20). Ortaya çıkan beyin ödemi ile birlikte, kafa içi basınç artması ve papil ödemi görülür. Tedavisi daha çok önlemeye yöneliktir, gelişen hastalarda diğer merkezi sinir sistemi patolojileri ekarte edildikten sonra hasta konservatif bir şekilde izlenebilir. Hafif vakalarda konservatif izlem uygulanır, kan akım hızı azaltılabilir. Şiddetli vakalarda diyaliz sonlandırılır. İntravenöz mannitol yararlı olabilir. Diyaliz dengesizlik sendromuna bağlı koma genellikle 24 saat içinde düzelir.

Sıvı-Elektrolit Metabolizması Bozuklukları: Hemodiyaliz makinesinin temel fonksiyonlarından birisi hasta kanı ile temasa geçen diyalizatı hazırlamaktır; makinenin bu fonksiyonunda bozulma olursa metabolik asidoz, metabolik alkaloz, hiponatremi, hipernatremi, hiperkalsemi, hipokalsemi, hipopotasemi, hipermagnezemi, hipomagnezemi gibi elektolit dengesizlikleri gelişebilir. Uygunsuz sıvı çekilmesine bağlı olarak hipovolemi veya hipervolemi izlenebilir.

Hemoliz: Akut hemoliz diyaliz sırasında hayatı tehdit edebilir. Belirtileri sırt ağrısı, nefes darlığı ve göğüste ağırlık hissidir. Diyaliz setinin venöz hattında kan şarap rengini alır, hematokritte hızlı bir düşme izlenir. Alınan kan örneği santrifüj edildikten sonra plazma pembe renk alır. Ciddi hemolizde hiperpotasemi ve ölüm izlenebilir. Nedeni çoğu kez diyaliz solüsyonu ile ilişkilidir. Diyaliz solüsyonu yüksek ısılı, hipotonik veya kontamine olabilir. Formaldehit, sodyum hipoklorit, kloramin (şebeke suyundan kaynaklanır), bakır (borulardan kaynaklanır) ve nitrat (şebeke suyundan kaynaklanır) diyaliz solüsyonunu kontamine ederek hemolize neden olabilirler. Bazı durumlarda pompanın düzensiz çalışması da hemolize yol açabilir. Tedavide kan pompası derhal durdurmalı, kan seti kapatılmalı ve kanı hastaya geri verilmemelidir. Hiperpotasemi ve anemi tedavi edilir. Hasta hastaneye yatırılmalıdır. Önleme nedene yöneliktir, diyaliz solüsyonundan örnek alınıp incelenmelidir.

2.2.7.Hemodiyalizin Kronik Komplikasyonları:

Hipertansiyon: Hastaların %90'ında görülmektedir. Nedenleri; Volüm artışı veya renin sekresyonunda artma, nörolojik stümülasyondur.

Perikard ve Peritonda Sıvı: Perikardit, üremi, enfeksiyon, kreatinin yüksekliği, yetersiz diyaliz, aşın heparinizasyon, asidozis perikard ve peritonda aşın sıvı birikimine neden olan en önemli faktörlerdir.

Hiperlipidemi ve aterosklerozis

Enfeksiyon: İmmün sistemin zayıflaması sonucu gelişmektedir.

Polinöropati: Sinir sisteminin etkilenmesine bağlı görülmektedir.

Renal osteodistrofi: Sekonder hiperparatiroidizm, alüminyum toksisitesi ve amiloidozise bağlı olarak gelişmektedir. Ayrıca bu hastalarda D vitamini metabolizması bozulmuştur. **Hepatitis (B ve C) ve AİDS:** Hasta ve taşıyıcı kimselerin kontrol edilmeden diyalize alınması, vasküler giriş bölgelerinde enfeksiyonun gelişmesi, aseptik tekniğe uyulmaması, hijyen şartlarının yetersizliği, hastalara sık kan verilmesi gibi nedenlerle oluşmaktadır. **Anemi:** Nedenleri; eritroprotein hormonunun yapımının azalması, diyalizde kan kayıplarmm olması, demir eksikliği, kemik iliğinin baskılanması, alüminyum birikmesi, enfeksiyonlardır. **Psikolojik Problemler:** Manik-depresif sorunlar, sosyal durumda değişme, libido kaybı, depresyon, yaşam stilinde değişiklik en sık görülen problemlerdir. **Kaşıntı:** Sebebi her zaman belli değildir. Ürenin toksik etkisi safra tuzlarının ciltte birikmesi, demir preparatlannın fazla kullanılması, hiperparatiroidi, psikolojik nedenler, allerjenler (heparin, kullanılan malzemeler, setler...) kaşıntının nedenleri arasında sayılmaktadır. **Beslenme sorunları:** Kalori alımının azalması, anormal serum protein konsantrasyonları ve şişmanlık, beslenme sorunlarına neden olan faktörlerdendir.

2.2.8.Hemodiyaliz Hastalarında Ölüm Nedenleri

Renal replasman tedavisi başlandıktan sonra beklenen kalan yaşam süresi Amerika Renal Veri Sistem verilerine göre 40–44 yaşındaki hastalar için ortalama 8 yıl, 60–64 yaş arası için 4,5 yıl olarak bildirilmiştir. Genel toplum için bu rakamlar sırasıyla 30–40 yıl, 17–22 yıldır. Hemodiyaliz hastalarındaki ölümlerin %50'sinden kardiyovasküler hastalıklar sorumludur (21) . İkinci en sık nedense infeksiyonlardır. Çoğunlukla hemodiyaliz vasküler

giriş yolu ile ilişkilidir (22). Sağkalım süresinin kısalmasından sorumlu olan risk faktörleri diyalizle ilgili olan ve olmayan şeklinde iki alt başlıkta değerlendirilebilir.

2.2.8.1.Diyaliz ile İlgili Olmayan Risk Faktörleri

a. Eşlik Eden (ko-morbid) Hastalıklar

Diyabetes mellitus, hemodiyaliz başlanan hastalarda KBY'nin en sık nedenlerindendir. Diyabetik olmayanlarda 10 yıllık sağkalım %14 iken diyabetiklerde %4'lere kadar düşmektedir (21) . Diyabet aynı zamanda koroner kalp hastalığı eş değeri kabul edilmektedir. Hemodiyalize alınan hastaların %40'ında iskemik kalp hastalığı mevcuttur (23). KBH, artmış kardiyovasküler risk nedeniyle koroner arter hastalığı eş değeri olarak kabul edilmektedir.

b. Hazırlayıcı Renal Hastalık

Sağkalım yüzdesi kronik glomerüler hastalık ve polikistik hastalık nedeniyle hemodiyalize alınan hastalarda en yüksek iken, diyabetik nefropatide en düşük olarak rapor edilmektedir (24).

c. Yaş

Sağkalım yaşın artmasıyla azalmaktadır. Renovasküler hastalığı olan yaşlı hastalarda 10 yıllık sağkalım %5'e kadar düşmektedir (25).

d. Irk

Amerika Birleşik Devletleri'nde yapılan çalışmalarda Afrika kökenli-Amerikalılarda mortalite hızının beyaz ırka mensup hastalardan daha düşük olduğu bildirilmiştir (26–27) .

e. Diyaliz Öncesi Bakım ve Nefroloji Konsültasyonu

Nefroloğa geç refere edilen hastalarda diyaliz başlandıktan sonra mortalite, daha erken refere edilenlere göre daha yüksek olmaktadır (28).

f. Beslenme Durumu

Beslenme durumu iyi olmayan kronik hemodiyaliz hastalarında mortalite daha yüksek olarak rapor edilmiştir (29) .

g. Hipoalbuminemi

Mortaliteyi artıran önemli faktörlerden biri olarak saptanmıştır (30–31**).** Plazma albumin konsantrasyonun 3.5mg/dl'nin altına düşmesi riski arttırmaktadır.

h. Anemi

Yüzondokuz merkezden 1428 hastanın değerlendirildiği araştırmada, Hb değeri 10gr/dl'nin altında olanlarda sağkalım olasılığı Hb değeri 12gr/dl'nin üzerinde olanlara göre istatistiksel olarak anlamlı şekilde düşük bulunmuştur (32).

i. Mineral Metabolizması Bozuklukları

Mineral metabolizması bozukluklarının hemodiyaliz hastalarında mortaliteyi etkilediği farklı araştırmalarda bildirilmiştir (33,34).

2.2.8.2. Diyalizle İlgili Risk Faktörleri

a. Diyalizin Yeterliliği

Diyaliz süresinin kısa olması sağkalımı olumsuz etkilemektedir (35,36). Haftada 3 gün 3,5 saatten daha kısa diyalize girenlerde mortalite riski, haftada 3 gün 4 saat ve daha uzun süreli girenlere göre yaklaşık iki kat yüksektir (34). Bazı büyük veritabanlı gözlemsel araştırmalar da seans süresinin artışının sağkalımı artırdığını göstermiştir (37,38) .

b. Hemodiyaliz Membranının Özellikleri

Sağkalımın yüksek ya da düşük akımlı membranların kullanımı ile ilgisi HEMO çalışmasında araştırılmıştır. Hemodiyalize giren 1846 hastanın standart veya yüksek doz ile düşük ya da yüksek akım olarak randomize edildiği araştırmada primer sonlanım noktası herhangi bir

nedene bağlı ölüm olarak belirlenmiş ve çalışma sonunda yüksek ve düşük akım grupları arasında istatiksel açıdan anlamlı fark bulunmamıştır (39).

c. Hemodiyaliz Vasküler Giriş Tipi

Hem Kanada hem Amerikan kılavuzları vasküler giriş yolu olarak radiya-sefalik fistülleri ilk tercih olarak önermektedir (40). Vasküler giriş yolu olarak kateter kullanılması tromboz, yetersiz diyaliz ve mortalite riskini artırmaktadır (41).

2.5.YAĞ DOKUSU VE ADİPOKİNLER

Adipoz dokunun enerji depolama, yağda eriyen vitaminleri depolama, fiziksel koruma, termogenezis fonksiyonlarına ek olarak; günümüzde adipositlerden ve adipoz stromal hücrelerden sentezlenen protein yapılı moleküllerin (adipositokinler) sayesinde otokrin, parakrin ve endokrin etkileri olduğu da gösterilmiştir (42). Yağ hücresinin endokrin ve metabolik fonksiyonlarını bilmek, gelecekte toplumun önemli bir sorununu oluşturacak olan obezitenin yaygınlaşmasının önlenmesi, obeziteye bağlı gelişebilecek metabolik ve kardiyovasküler problemlerin önlenmesi ve tedavisine yardımcı olacaktır.

Adipoz dokunun sadece enerji kaynağı olmaması, birçok sitokin ve yağ dokusu kaynaklı peptidleri salgılama yeteneği olan aktif bir organ olması; yeni metabolik belirteçlerin varlığını araştırmak için çalışmalara kaynak oluşturmaktadır. Bu güne kadar tanımlanan adipositokinlerin obezite ve metabolik sendroma katkıları öngörülmekle birlikte, patogenezdeki karmaşık ilişkiler ağı tam olarak açıklanamamaktadır (43).

Vücutta beyaz yağ dokusu(BYD) ve kahverengi yağ dokusu (KYD) olmak üzere iki tip yağ dokusu mevcuttur. KYD' nun temel görevi enerji harcanmasını ve termogenezisi sağlamaktır. KYD; vücutta özellikle toraksta, perikard çevresinde, intraskapüler aralıkta, sinoatrial düğümde, karında, böbreküstü bezi çevresinde ve intraperitoneal alanda bulunur. BYD ise cilt altı ve intraperitoneal alanda bulunur. BYD'nun görevi ise enerji depolamaktır.

Ayrıca adipokin adı verilen peptid ve hormonları sentezler. Adipokinler; vasküler homeostaz, kan basıncı regülasyonu, lipid metabolizması, insülin duyarlılığı ve anjiogenezde rol alırlar. Bunun yanında inflamasyonda, akut faz ve stres yanıtı olarak da salgılanırlar (44).

2.7.YAĞ DOKUSUNDAN SALGILANAN SİTOKİNLER VE FONKSİYONLARI

2.7.1.Leptin:

Lipogenezi inhibe eder, lipolizi uyarır, anjiogenik aktivitesi vardır,insülin duyarlılığını artırır, doyma sinyalidir. Böbrekten atıldığı için azalmış klirense bağlı olarak nefrektomililerde ve kronik böbrek yetmezliği hastalarında serum düzeyi obeziteden bağımsız yükselebilir (45).

Tip 2 diyabet ve insülin direnci varlığında hiperleptinemi gözlenir (46). İlk olarak WOSCOPS (West of Scotland Coronary Prevention Study) çalışmasında leptinin koroner arter hastalığında bağımsız bir risk faktörü olabileceği gösterilmiştir (47). Son 5 yılda koroner olay geçiren vaka grubu, sigara öyküsü olan fakat koroner hadise geçirmemiş olan kontrol grubu ile karşılaştırıldığında vaka grubundaki plazma leptin düzeylerinin kontrol grubuna oranla anlamlı yüksek olduğu gösterilmiştir.

2.7.2.Adiponektin:

Endotel hücrelerine monosit adezyonunu, makrofajların köpük hücrelerine dönüşümünü, endotel aktivasyonunu inhibe eder. 2001 yılından itibaren antidiyabetik, antiaterosklerotik ve antiinflamatuar özellikleri olduğu yönünde birçok farklı araştırma sonuçlanmıştır (48). Adiponektin bu zamana kadar obezite ile negatif korelasyonu olduğu gösterilen tek adipokindir ve leptinin aksine adiponektin konsantrasyonu obezlerde azalmaktadır. Leptin gibi adiponektin de kadınlarda erkeklere oranla daha yüksek oranda bulunmaktadır (49). Adiponektin düzeyi vücut yağ oranı, bel-kalça oranı ve visseral yağ oranı

ile negatif korelasyon gösterir (50). Kilo verilmesi ile adiponektin düzeyinde artma olmaktadır ve insülin sensivitesinde artma da buna eşlik etmektedir (51). Tip 2 diyabetli hastalarda ve koroner arter hastalığı olan kişilerde dolaşımdaki adiponektin düzeyleri sağlıklı kontrollere oranla obeziteden bağımsız olarak daha düşüktür (52,53). Sağlıklı erkek bireylerde yapılan bir takip çalışmasında düşük adiponektin düzeyinin miyokard infarktüsü riskini arttırdığı gözlemlenmiştir (54).

2.7.3.Apelin:

Apelinin kardiyovasküler fonksiyon regülasyonunda, sıvı hemostazında, damar formasyonu ve hücre proliferasyonunda fonksiyonu olduğu gösterilmiştir. Yakın zamanda apelinin bir adipokin olduğu ve adipoz dokudaki apelin gen ekspresyonunun insülin ve TNF-α tarafından yükseldiği tanımlanmıştır (55). Kalp yetmezliği sırasında kardiyak yükü azaltırken, kalbin kompliyansını ve kontraktil rezervini arttırması, iskemik kalp hastalığı ve kalp yetmezliğinde apelinin cazip teröpötik özelliğini göstermektedir (56). Apelinin diğer yeni bir rolü de insülin regülasyonu ve obezite bağlantılı mekanizmalarda tanımlanmıştır.

2.7.4.Omentin:

Omentin 1 adipositten değil, ağırlıklı olarak visseral stromal vasküler hücrelerden salınan yeni bir adipositokindir (57,58).İlk olarak intestinal paneth hücrelerinde tesbit edilmiş olup moleküler ağırlığı 33kDa olarak tahmin edilmektedir (59).Ayrıca insan akciğerinde, bağırsaklarda ve kalpte de tesbit edilmiştir (60). İnsan over plesentadan da güçlü olarak salındığı bulunmuştur (61). Omentin, insülin varlığında ve yokluğunda Akt fosforilasyonunu arttırmaktadır. Netice olarak omentin, omental adipoz hücrelerce eksprese edilen ve insülin aktivitesini regüle edebilen yeni bir adipokindir. Crohn hastalığında ekspresyonu artar.

İnsülin duyarlılığını arttırır. Sonuçta omentin vasküler inflamasyonu inhibe edip, vazodilatasyonu uyardığı müddetçe iyi bir adipositokin olabilir.

2.7.5.Chemerin:

Chemerin, kemokin-benzeri reseptör 1 (CMKLR1) eksprese eden hücreler üzerinde etkili yeni karakterize edilen bir kemotaktik peptiddir. Ayrıca chemerinin direkt olarak hem pro- hem de anti-inflamatuvar etkisinin olduğu gösterilmiştir.

2.7.6.Ghrelin:

Temel olarak mide fundusundan salınır. Ghrelin, büyüme hormonu salınımı ve enerji homeostazında önemli bir düzenleyici olarak tanımlanmaktadır. Ghrelinin besin alınımını ve enerji harcanmasını düzenleyen kompleks santral sinyal ağında anahtar rol oynadığı, kısa ve uzun dönemde vücut ağırlığının düzenlenmesinde katkısı olduğu düşünülmektedir (62). Ghrelinin insanlarda intravenöz uygulanması akut olarak insülin salınımını inhibe eder.

2.7.7.Visfatin:

Visfatin insülin benzeri etki göstermektedir. Visfatin salgılanması obez hayvan modellerinde artmakta ve plazma konsantrasyonları, abdominal obezitesi veya tip 2 diyabeti olan insanlarda artmaktadır. Visfatin insülin reseptörüne insülinden uzak bir yerde bağlanır ve hepatositlerden glukoz salınımını azaltarak ve periferal dokulardaki glukoz kullanımını teşvik ederek hipoglisemik etki oluşturur (63).

2.7.8.Resistin:

Glukoz metabolizması üzerine tartışmalı etkileri vardır. Sirkülasyondaki resistin seviyeleri obez fare modellerinde ve obez insanlarda artmakta ve antidiyabetik ilaç kullanımı

ile azalmakta, yine diyet uygulanan ve obezitenin genetik formları ile artmakta ve antiresistin antikorları ile insülin direncinin düzeldiği gözlenmektedir (64). Resistin periferik sinyal molekülü olarak glukoz toleransını ve insülinin hücrelere etkisini bozar, hücrelerin glukoz alımını ve insüline duyarlılığını azaltır, insülin direnci gelişimine neden olur (65). Tip 2 diyabetik hastalarda olduğu gibi diyabeti olmayanlarda da resistinin C-reaktif protein ile ilişkili olduğu ve aynı zamanda resistinin aterosklerozun kantitatif bir indeksi olan koroner arter kalsifikasyonu ile ilişkili olduğu rapor edilmiştir (66).

2.7.9.TNF-α:

Adipositlerden serbest yağ asidi salınımını uyarır, adiponektin sentezini baskılar, insülin sinyalizasyonunu bozar. TNF-α yağ hücre sayısı ve volümünü düzenler, lipolizi stimüle eder, leptin üretimini arttırır. Tümör hücresinde TNF-α apoptotik etkili olup ve insülin reseptör sayısını azaltarak insülin direnci oluşumuna sebep olur.

2.7.10.Obestatin:

Yapılan çalışmalarda obestatinin susama hissini inhibe ettiği, hafızayı geliştirdiği, uykuyu düzenlediği, hücre proliferasyonunu etkilediği, pankreas sıvısındaki enzimlerin sekresyonunu arttırdığı, pankreastaki beta hücrelerinin yaşam süresini uzattığı ve glukoz ile indüklenmiş insülin sekresyonunu azalttığı gösterilmiştir (67).

2.7.11.IL–6:

İştahı azaltır, glukoneogenezi inhibe eder, yağ asitleri ve kolesterolün hepatik de novo sentezini artırır, sadece yağ doku kütlesini azaltır (68).

2.7.12.PAI–1:

Pıhtılasmayı önleyen doku plazminojen aktivatörünü inhibe eder (68).

2.7.13.Adipsin:

Yağ asitlerinin re-esterifikasyonunu arttırır, lipolizi inhibe eder, yağ doku hücrelerinde trigliserit depolanmasını uyarır (68).

2.7.14.Anjiotensinojen:

Vazoaktif peptid anjiotensinojen 2 üzerinden etkilerini gösterir, kan basıncı ile önemli korelasyon gösterir (68).

2.7.15.11-hidroksisteroid Dehidrogenaz:

Kortizondan metabolik olarak aktif olan kortizolün yeniden oluşmasında rol alır (68).

2.7.16.VASPİN (Viseral Adipoz Doku-Serin Proteaz İnhibitör Derivesi):

Vaspin (visseral adipose tissue-derived serin protease inhibitör) serin proteaz ailesinden olup 2005 yılında tanımlanmıştır. 392–395 aminoasitten oluşmaktadır. İlk olarak obez ve tip–2 diyabet modeli hayvanı olan OLETF farelerinin visseral yağ dokusunda keşfedilmiştir (69). Potansiyel olarak insülin duyarlılaştırıcı etkiler göstermektedir. Bununla birlikte sağlıklı bireylerle yapılan çalışmalarda ise serum vaspin seviyelerinin, insülin duyarlılığı ve glukoz metabolizması ile ilişki göstermediği bulunmuştur. Serpinlerin sekresyonların değişmesi ve böylece fonksiyonel etkileri nedeniyle karaciğer sirozu gibi çeşitli hastalıklara neden olduğu gösterilmiştir. Yapılan çalışmalarda dolaşımdaki vaspin seviyelerinin yüksekliği ile hepatosit balonlaşma dejenerasyonu arasında pozitif ilişkili olduğu belirlenmiştir (70).

Vaspin hem visseral hem de ciltaltı beyaz yağ dokusundan izole edilmiştir. Visseral yağ dokusundan salınan vaspin özellikle BMI, vücuttaki yağ yüzdesi, oral glukoz testinden 2 saat sonraki serum kan şekeri seviyesi ile ilişkilidir. Ciltaltından eksprese olan vaspin ise bel-kalça oranı, açlık plazma insülin konsantrasyonu ile ilişkilidir. Vücut yağ yüzdesi ile birlikte insülin sensitivitesinin, ciltaltı vaspin ekspresyonunun güçlü belirleyicisi olduğu görülmektedir. Bazı çalışmalar, insan yağ dokusunda vaspin mRNA salınınmının indüklenmesi insülin direnci ve obezite ile ilişkili kompansatuvar mekanizması olabileceğini göstermiştir (71,72).Vaspin leptin TNFa ve resistini inhibe eder (73). Rekombinant vaspin uygulaması, insülin duyarlılığını ve glukoz toleransını oldukça arttırır (74).

Vaspinin anti-inflamatuar rolünün olduğu tahmin edilmektedir. Yapılan bir çalışmada vaspinin HUVEC (human umblical vein endothelial cells) lerde bazal ve TNFα ile uyarılmış inflamatuar yanıt üzerindeki etkisini değerlendirilmiş ve vaspinin bazal endotelial ve TNFα ile uyarılmış inflamatuar yanıt üzerinde herhangi bir etkisinin olmadığını bulunmuştur. Buna karşı, vaspinin bazal inflamatuar durum üzerinde etkisinin olmadığı, kültüre edilmiş vasküler düz kas hücrelerinde(SMC), oksidatif stres bağımlı NF-kB aktivasyonu süpresyonu vasıtası ile TNFα ile uyarılmış yanıtın bir adhezyon molekülü ve sonraki lenfosit adhezyonunu inhibe edebildiği gözlemlenmiştir. Bunlar da vaspinin vasküler SMC hücrelerinin inflamasyon durumları ile ilgili olarak inhibitör bir rol oynayabildiğini göstermektedir (75) .Ayrıca Yuan ve ark. Tip-2 diyabeti olmayan, normal glukoz toleranslı hastalarda vaspinin cinsel dimorfizm gösterdiğini ve kadınlarda erkeklere oranla dolaşımda daha yüksek konsantrasyonda olduğunu bulmuşlardır (76).

Yağ dokusundan sentezlenen diğer önemli adipokinler;

- Adiposit Yag Asidi Baglayıcı Protein (A-FABP)
- Renin Anjiyotensin Sistemi (RAS) Proteinleri
- Transforming Büyüme Faktörü-ß (TGF-ß)
- Makrofaj ve MCP–1
- Prostaglandin (PG I2) ve Prostaglandin F2α (PG F2α)
- Aquaporin Adipoz (AQPap)
- Makrofaj İnhibitör Faktör (MIF)
- Metalotionin
- Serum Amiloid A (SAA–3)
- C Reaktif Protein (CRP)
- Vasküler Endotel Büyüme Faktörü (VEGF)
- Interlökin-1ß (IL-1ß)
- Solubl Tümör Nekroz Faktör Reseptörü (s-TNFR)
- Interlökin-1Rα (IL-1Rα)
- Adipophilin
- Apolipoprotein E (apo E)
- α-1 Asit Glikoprotein (Orosomukoid)
- FIAF (Fasting-Induced Adipose Factor)
- Pentoksifilin (PTX)
- Makrofaj Koloni Stimüle Edici Faktör (M-CSF)
- Lipoprotein lipaz (LPL)
- Kolesteril ester transfer proteini (CETP)
- IL–8, IL–10, IL–18 ve Tip IV kollojen

2.3.KBY' DE İNSÜLİN DİRENCİ

İnsülin direnci endojen (nativ) ve/veya ekzojen insülin etkisinin azalması olarak tanımlanır. Bir diğer ifadeyle belirli dozda insülin ile beklenenin altında cevap alınması halidir (77). Benzer şekilde in vivo ortamda, plazma insülin düzeyi belirli bir kan şekeri düzeyine göre, bulunması gereken konsantrasyonun çok üzerinde (hiperinsülinemsi) ise, insülin direncinden söz edilir (78). Metabolik açıdan insülin direnci, insülin hücre düzeyindeki metabolik olaylara etkisinin veya insüline karşı hücre düzeyinde normalde olması beklenen duyarlılığın azalması olarak da tanımlanabilir(79). İnsülin direncinin böbrek yetmezliğinde mevcut olduğu gösterilmiştir (80). Non-diyabetik üremik hastalarda glomerüler filtrasyon hızının 50 ml/dk altına inmesi ile insülin direncinin başladığı bilinmektedir (81). KBY'li hastalarda DM sıklığı nedeniyle insülin rezistansı var iken böbrek hastalığının kendisi de glomerüler filtrasyon hızı ile ters orantılı olarak insülin rezistansının artışıyla bağımsız ilişkilidir. Bu durum mortalite artışına sebep olur.

İnsülin direnci, oksidatif stres ve endoteliyal hasar ile beraber KBY hastalarında kardiyovasküler olaylar için geleneksel olmayan bir risk faktörüdür. Kronik renal yetmezlikte azalmış insulin sensitivitesi, yetersiz insulin sekresyonu ve artmış hepatik glukoneogenezi, insülin direncine katkı sağlar. Anemi, metabolik asidozis, bazı toksik ürün veya ürünlerin birikimi, artmış serbest yağ asitleri, insülinin etkisine karşı hormonlar, orta moleküller, psödoüridin, protein metabolizmasından kaynaklanan nitrojen ürünleri ve akut faz reaktanları, egzersiz intoleransı, vit-D eksikliği, sekonder hipoparatiroidizm de renal yetmezlikte bozulmuş glikoz metobolizmasına ve insulin direncine katkıda bulunurlar (82).

2.4. KBY ve İNFLAMASYON

Diyaliz hastalarının çoğunda kronik inflamasyon mevcuttur (83). Birçok çalışma CRP, IL–6 fibrinojen ve beyaz küre sayısı gibi çeşitli inflamasyon markerlarının, kronik böbrek hastalarının mortalitesi için güçlü ve bağımsız prediktörler olduklarını göstermiştir (83). KBH' da diğer bir güçlü sonuç belirleyici hipoalbuminemidir ve inflamatuar biyomarkerlar ile güçlü biçimde ilişkilidir. İnflamatuar yanıt esnasında düzeyi düşen plazma proteinlerine negatif, artanlara ise pozitif akut faz reaktantı denir. İnflamatuar belirteç olan CRP ile proinflamatuar sitokinlerin artışı KBH' da morbidite artışına yol açmaktadır. İnflamasyonda artan CRP, IL–1 ve IL–6 gibi proinflamatuar sitokinlerin ateş, halsizlik, iştahsızlık, bulantı -kusma, malnütrisyon ve ateroskleroz gibi çeşitli sistemik etkileri vardır. CRP ile birlikte IL–6, TNF-alfa vasküler kalsifikasyon, oksidatif stres ve endotel disfonksiyonu gibi aterojenik özelliklere sahip olabilirler. İnflamatuar süreçte endotel aktivasyonunun da önemli yeri vardır. Endotel aktive olunca veya başka bir deyişle endotel disfonksiyonu başlayınca, hücre adhezyon molekülu ekspresyonu artar, endotelyal NO sentezi azalır, PAI–1 seviyesi azalır, monositlerin kemoatraksiyonu, adezyonu ve subendotelyal bölgeye geçişi artar. Son yıllardaki çalışmalarda ateroskleroz ile inflamasyonun yakın ilişkide olduğu görüşü hâkim olup, bir çok çalışmada intima-media kalınlığı (IMK) veya diğer aterosklerotik göstergelerle CRP'nin yakın ilişkisinin olduğu bildirilmiştir (84,85,86). Bu ilişki KBY ve HD hastalarında da bildirilmiştir (84,85,87).

7.5.KBY'de YAĞ DOKUSU, İNSÜLİN DİRENCİ ve İNFLAMASYON

KVH'lar SDBY hastaları arasında mortalitenin esas nedenidir (88). Son kanıtlar kronik inflamasyonun, SDBY hastalarında yaygın olduğunu ve çeşitli patogenetik mekanizmalar yoluyla malnütrisyon ve progressif aterosklerotik KVH'a neden olabildiğini göstermiştir (88). İnflamasyonun nedenleri multifaktöriyeldir ve KVH'ın altta yatan nedeni

olabilir, bir akut faz reaktanı vasküler hasarın direkt bir nedeni de olabilir (88). Mevcut veriler pro-infalamatuar sitokinlerin KVH'ın temelinde anahtar bir rolü olduğunu ileri sürer (88). Böbrek yetmezlikli hastalarda kardiyovasküler hastalık gelisme riski yaş ve cinsiyeti aynı olan sağlıklı bireylere göre 10–20 kat daha fazladır ki, bu hastalık grubu kardiyovasküler hastalıklar için en riskli grup olarak kabul edilmektedir. Bu hastalardaki kardiyovasküler hastalıklar klasik risk faktörleri (HT, DM, dislipidemi vb.) ile tam olarak açıklanamamaktadır. Bu nedenle inflamasyon gibi yeni kardiyovasküler risk faktörleri ve üremi ile iliskili faktörlerin bu hastalardaki artmış kardiyovasküler hastalık riskinden sorumlu olduğu kabul edilmektedir.

Kronik böbrek hastalarında inflamasyon. Modification of Diet in Renal Disease (MDRD) çalısmasında yüksek C-reaktif protein düzeyinin (3.0mg/L veya üzerinde) kardiyovasküler ölümün bağımsız bir öngörücüsü olduğu belirlenmiştir. İnflamasyon bütün patolojik vasküler kalsifikasyon olaylarında erken dönemde ve kemik yapım ve yıkımının birçok aşamasında etkilidir. Proinflamatuar sitokinler ve inhibitörleri arasındaki dengenin bozulmasının, akut faz reaktanlarının oluşumu ve oksidatif stresin artmasına sebep olup kronik immunoinflamatuar bozukluklara neden olduğu düşünülmektedir(89). Son dönemlerde Kronik böbrek yetmezliğinde aterom oluşumunda inflamasyon ve damar duvar kalsifikasyonu üzerinde durulmaktadır (90). Hemodiyaliz ve periton diyalizi hastalarında CRP seviyelerinin mortaliteyle ilişkili olduğu; hemodiyaliz ve prediyalitik hastalarda karotid arter intima media kalınlığı ve aterosklerotik plak sayısı arasındaki ilişki bilinmektedir (91,92,93). İnflamasyonu azaltmaya yönelik müdahalelerin, sadece kardiyovasküler değil ayrıca böbrek yararına olduğu ileri sürülmüştür (63).

Son yıllarda yağ dokusunun enerji depolama, yağda eriyen vitaminleri depolama, fiziksel koruma gibi fonksiyonları yanında bir endokrin organı olduğu bilinmektedir. Adipositler kardiyovasküler sistemin yapısal bütünlüğü kadar fonksiyonlarını da etkileyen, biyolojik

açıdan aktif moleküllerin çoğunu sekrete eder. Yağ hücrelerinden sentezlenen TNF- alfa ve resitin gibi insulin direnci ve aterosklerotik komplikasyonlarda rol alan sitokinler salgılandığı gibi, vaspin, leptin, adiponektin ve omentin gibi insülin duyarlaştırıcı sitokinler de salgılanmaktadır. KBY adipoz dokudan salınan adipositokinleri de içeren subklinik inflamasyon ve bozulmuş immünite ile ilişkilidir. Bu nedenle obez hastalar ve KBY'de olduğu gibi sitokinlerin renal klirensinin bozuldugu durumlardaki hastalar, insülin direnci ve hızlanmış ateroskleroza daha yatkın olabilirler (94).

3. MATERYAL VE METOD

Bu araştırma, Yüzüncü Yıl Üniversitesi Tıp Fakültesi Hemodiyaliz Ünitesinde yürütüldü. Çalışmaya Ağustos 2011- Mart 2012 tarihleri arasında en az 6 aydır son dönem böbrek yetmezliği nedeniyle haftada 3 kez hemodiyalize giren 18 yaşından büyük nondiabetik 44 hasta dahil edildi. Kontrol grubu olarak benzer yaş ve cins özellikleri olan 22 sağlıklı gönüllü birey alındı. Çalışmaya dâhil edilen 44 hastanın ortalama diyaliz süresi 75±60,3 ay idi. Hastaların yaş ortalaması 49,7±16,8 olup 23'ü erkek ve 21'i kadındı. Kontrol grubu olarak alınan sağlıklı gönüllülerin yaş ortalaması 43,5±18 olup 14'ü erkek,8'i kadındı.18 yaşından küçük, diyabeti ve aktif inflamasyonu veya KBY dışında kronik inflamatuar hastalığı olanlar çalışma dışı bırakıldı.

Fakülte etik kurulundan çalışma onayı alındı (12.08.2011/Karar no:16). Hastalar ve kontrol grubu çalışma için bilgilendirilerek izinleri alındı. Hastalardan ve kontrol grubundan 12 saatlik açlık sonrası hemogram, CRP, sedimantasyon, biyokimya (glukoz, BUN, üre, kreatinin, sodyum, potasyum, kalsiyum, fosfor, total protein, albümin, ALT, AST, total kolesterol, LDL-kolesterol, HDL- kolesterol, trigliserid), demir, total demir bağlama kapasitesi, ferritin, hormon tetkiklerinin (sT4,TSH, PTH, insülin) yanısıra vaspin için biyokimya tüpüne 2 cc kan alındı. Alınan kan 5 dakika süreyle 5000 devirde santrifüj edilerek -80 derece buzdolabında dondurularak saklandı.

12 saatlik açlık periyodundan sonra, diyaliz seansından önce EDTA içeren (etilendiamintetraasetat) tüplere alınan kan örneğinde tam kanda hemoglobin, MCV, lökosit ve trombosit Beckman Coulter LH780 cihazında, jelli tüplere alınan kan örneklerinde biyokimyasal analiz için serumda glukoz, BUN, üre, kreatinin, sodyum, potasyum, kalsiyum, fosfor, total protein, albümin, ALT, AST, total kolesterol, LDL-kolesterol, HDL- kolesterol, trigliserid, demir, total demir bağlama kapasitesi Roche/Hitachi cobas c 501 analizöründe

kolorimetrik test yöntemiyle, sT4,TSH, PTH, İnsülin ise Roche/Hitachi cobas e 601 analizöründe kemilüminesans yöntemi ile çalışıldı.

Vaspin düzeyleri özel bir laboratuarda ELİSA (enzyme-linked immunosorbent assays) yöntemiyle çalışıldı. (Adipogen, South Korea; Referans Aralığı: 0.1-1.5 mikorg/L sensitivliği 98%, ölçülebilen endüşük değer 0.1, en yüksek değer 90.) Ayrıca çalışmaya dâhil edilen tüm bireylerin boy, kilo, VKİ, bel çevresi, kalça çevresi, bel/kalça oranı, sistolik TA ve diastolik TA ölçülerek kaydedildi. İnsülin rezistansı indexi olan HOMA (Homeostasis Model Assesment) açlık plazma glukozu x açlık insülini /22,5 formülü kullanılarak hesaplandı. Bel çevresini ölçmek için hastanın karın kısmı açıldı varsa kemer gevşetildi. Mezura ile göğüs kafesinin altından göbeğin yaklaşık 5 cm altına gelecek şekilde yere paralel ölçüm yapıldı. Kalçanın en geniş yerinden ölçülerek kalça çevresi hesaplandı. Hemodiyaliz hastalarının vaspin değeri ve diğer biyokimyasal parametreleri sağlıklı kontrol grubuyla karşılaştırıldı. Gruplarda vaspin düzeylerinin diğer parametrelerle korelasyonu değerlendirildi. Daha sonra hemodiyaliz hastaları vaspin düzeylerine göre 2 gruba ayrıldı. Vaspin düzeyi yüksek olanlar grup 1, düşük olanlar grup 2 olarak adlandırıldı. Vaspin düzeyi yüksek olan grupla düşük olan grup yaş, cins, biyokimyasal ve vücut kompozisyonunu gösteren parametreler (boy, kilo, VKİ, bel çevresi, kalça çevresi, bel/kalça oranı, sistolik TA, diastolik TA) açısından karşılaştırıldı. Elde edilen veriler kodlanarak bilgisayar programına aktarıldı. SSPS17.0 PC paket programı kulanılarak istatistiksel analiz yapıldı. Verilerin karşılaştırılmasında Independent-samples t-testi, chisquare ve pearson korelasyon analizi kullanıldı. Sonuçlar ortalama ± standart deviasyon olarak ifade edildi ve $p<0.05$ olan değerler istatistiksel anlamlılık olarak kabul edildi.

4. BULGULAR

Bu çalışmaya 44 hemodiyaliz (HD) hastası ve kontrol grubu olarak da 22 sağlıklı kişi alındı. Alınan 44 hemodiyaliz hastasının 23'ü (%52) erkek, 21'i (%48) kadın olup yaş ortalaması 49,7±16,8 idi. 22 sağlıklı kontrol grubunun da 14'ü (%63) erkek, 8'i (%37) kadın olup yaş ortalaması 43,5±18 idi.

Hemodiyaliz hastaları ile sağlıklı kontrol grubunun klinik ve laboratuar özelliklerine ait değerler ve karşılaştırılması tablo 4'de gösterilmiştir. Her iki grupta vaspin düzeyleri karşılaştırıldığında sağlıklı kontrol grubunda daha yüksek olmasına rağmen istatistiksel anlamda bir fark saptanmadı.

HD hastaları ile kontrol grubu arasında yaş, cinsiyet, yaş ortalaması, boy, vücut ağırlığı, VKİ bel çevresi, kalça çevresi ve bel/kalça oranı açısından istatistiksel olarak anlamlı bir fark bulunmadı ($p>0.05$). HD hastalarının hem sistolik hem diyastolik kan basınçları kontrol grubuna göre anlamlı olarak daha yüksekti ($p<0,05$).

HD hastalarında Hb ve trombosit sayısı sağlıklı kontrol grubuna göre daha düşüktü ($p<0,05$). CRP, sedimantasyon hızı, BUN, üre, kreatinin, P ve K HD hastalarında anlamlı bir yükseklik göstermekteydi ($p<0,05$). Total protein, albümin ve kalsiyum değerleri ise sağlıklı kontrol grubunda daha yüksekti ($p<0,05$).

Lipid parametreleri açısından yapılan karşılaştırmada; HD hastalarında total kolesterol, LDL-kolesterol ve HDL-kolesterol düzeyleri kontrol grubuna göre daha anlamlı düşükken ($p<0,05$), trigliserid daha yüksek olmasına rağmen istatistiksel olarak anlamlı bir fark yoktu ($p>0.05$). Ferritin ve PTH HD hastaları lehine anlamlı bir yükseklik göstermekteyken ($p<0,05$), sT4 ve TSH seviyeleri açısından fark izlenmedi ($p>0.05$).

İnsülin direncini belirlemek için kullandığımız glukoz, insülin ve HOMA-IR, HD hastalarında sağlıklı kontrol grubuna göre daha yüksek olmakla birlikte gruplar arasında istatistiksel olarak bir fark yoktu ($p>0.05$).

Tablo 4. HD hastaları ile sağlıklı kontrol grubunun demografik, klinik ve laboratuar verilerinin karşılaştırılması

		HD (n:44)	KONTROL (n:22)	p
Cinsiyet E/K	E	23	14	0,381
	K	21	8	
Yaş (yıl)		49,8±16,8	43,5±18,1	0,168
Boy (cm)		162,8±7,8	166,4±7,5	0,077
Vücut Ağırlığı (kg)		61,0±10,8	66,6±10,7	0,053
VKİ (kg/m²)		22,9±3,5	24,0±3,3	0,265
Bel Çevresi (cm)		85,3±15,5	88,5±16,9	0,438
Kalça Çevresi (cm)		89,3±13,4	92,8±12,3	0,313
Bel/Kalça oranı		1,0±0,1	1,0±0,2	0,994
Sistolik TA (mmHg)		137,3±26,4	120,9±17,2	**0,010**
Diyastolik TA(mmHg)		81,1±11,9	75,0±11,4	**0,049**
KBY Süresi (ay)		100,8±66,2		
Diyaliz Süresi (ay)		75,0±60,4		
Hb (gr/dl)		10,9±2,1	14,8±1,8	**<0,001**
MCV (fL)		89,6±6,5	87,2±5,7	0,167
WBC (mm³)		6,1±2,6	6,5±1,5	0,576
Trombosit (10³/mL)		188,4±65,4	235,0±58,0	**0,006**
CRP(mg/L)		3,3±4,2	0,9±1,2	**0,012**
Sedimantasyon hızı (1/saat)		26,1±17,2	14,6±12,2	**0,007**
Glukoz (mg/dL)		97,2±19,2	94,0±8,1	0,462
Kreatinin (mg/dL)		8,1±2,1	0,8±0,2	**<0,001**
BUN (mg/dL)		63,3±20,4	15,4±5,1	**<0,001**
Üre (mg/dL)		132,8±42,9	32,4±10,8	**<0,001**
Total Protein (g/dL)		6,7±0,7	7,5±0,5	**<0,001**
Albümin (g/dL)		3,9±0,5	4,6±0,3	**<0,001**
Na (mmol/L)		138,2±3,3	140,0±2,6	**0,028**
K (mmol/L)		4,8±0,8	4,3±0,4	**0,007**
Ca (mg/dL)		8,7±0,9	9,2±0,4	**0,004**
P (mg/dL)		5,2±1,4	3,5±0,5	**<0,001**
ALT (U/L)		20,2±21,7	22,6±8,9	0,625
AST (U/L)		22,5±28,4	21,2±6,0	0,837
T.Kol. (mg/dL)		159,3±34,9	196,0±37,1	**<0,001**
LDL-Kolesterol (mg/dL)		93,4±26,3	123,4±34,9	**<0,001**
HDL-Kolesterol (mg/dL)		33,0±8,4	44,6±14,1	**<0,001**
Trigliserid (mg/dL)		177,0±92,7	159,7±108,5	0,503
Demir (ug/dL)		85,7±53,6	101,8±52,5	0,254
TDBK (ug/dL)		175,5±59,1	275,4±103,7	**<0,001**
Ferritin (ng/mL)		1047,9±619,5	105,9±70,5	**<0,001**
Parathormon (pg/mL)		534,8±601,0	75,2±26,8	**0,001**
sT4 (ng/dL)		14,7±4,7	16,3±4,1	0,185
TSH (µiu/mL)		2,2±1,0	2,7±4,9	0,509
İnsülin (uU/mL)		14,6±15,2	12,0±7,0	0,454
HOMA-IR		3,8±4,6	2,8±1,7	0,320
Vaspin (micgr/L)		0,87±,17	0,93±,19	0,224

HD hastalarında vaspin düzeyi ortalaması alındı (ortalama: 0,875 mcg/L). Ortalamanın altındakiler "vaspin düşük", üstündekiler "vaspin yüksek" olarak iki gruba ayrıldı. Her grup 22 hastadan oluşmaktaydı. Vaspin yüksek grupta kadın sayısının daha fazla olmasına rağmen vaspin düzeyinin düşük veya yüksek olması ile cinsiyet arasında istatistiksel olarak anlamlı fark bulunmadı (tablo 5).

Tablo 5. Vaspin değerinin düşük veya yüksek olması ile cinsiyet arasındaki ilişki

		Vaspin			
		Düşük	Yüksek	Total	p
Cinsiyet	Erkek	14	9	23	0,131
	Kadın	8	13	21	
Total		22	22	44	

Bu iki grubun demografik, klinik ve biyokimyasal parametreleri karşılaştırıldı (Tablo 6). Yaş, boy, vücut ağırlığı, VKİ bel çevresi, kalça çevresi ve bel/kalça oranı açısından gruplar arasında istatistiksel anlamda bir fark saptanmadı ($p>0,05$). Vaspin yüksek grupta sistolik ve diyastolik kan basıncı daha yüksek olmasına rağmen istatistiksel anlamlılık yoktu ($p>0,05$).

Ortalama KBY süresi ve hemodiyaliz süresi yüksek olanlarda vaspin düzeyi yüksek bulunmasına rağmen istatistiksel olarak anlamlı fark yoktu. İnflamasyon belirteçleri olarak kullandığımız sedimantasyon ve CRP değerleri de vaspin düzeyi yüksek grupta daha yüksek bulunmasına rağmen istatistiksel olarak anlamlı değildi ($p>0,05$).

Vaspin düzeyleri yüksek hastalarda total kolesterol, LDL-kolesterol, HDL-kolesterol ve trigliserid değerleri de yüksekti ancak istatiksel olarak anlamlı değildi ($p>0.05$).

Vaspin düzeyi yüksek hastalarda ferritin ve parathormon anlamlı şekilde yüksek bulundu ($p<0.05$). Vaspin ve sT4 arasında bir ilişki izlenmezken, vaspin düzeyi yüksek grupta TSH düzeyi yüksek bulundu ($p<0.05$).

Ayrıca vaspin düzeyiyle açlık kan şekeri, açlık insülin değeri ve HOMA-IR ile anlamlı bir ilişki bulunmadı ($p>0.05$).

Tablo 6. Çalışmada ele alınan özellikler için hasta grubunda vaspin düzeylerine göre tanımlayıcı istatistikler ve karşılaştırma sonuçları

HD hastaları	Vaspin Düşük				Vaspin Yüksek				
	Mean	St. Sap	Min.	Mak.	Mean	St. Sap	Min.	Mak.	p
Yaş (yıl)	48,95	15,51	26	86	50,59	18,37	22	84	0,751
Boy (cm)	165,27	8,61	150	182	161,55	8,37	149	178	0,153
Vücut Ağırlığı (kg)	60,64	12,30	42	86	57,08	12,14	36	76	0,339
VKI (kg/m²)	22,24	4,60	16,82	32,55	21,76	3,68	13,84	26,39	0,704
Bel Çevresi (cm)	84,64	17,29	68	130	85,95	13,86	65	110	0,782
Kalça Çevresi (cm)	88,64	12,65	72	115	90,00	14,29	72	120	0,739
Bel/Kalça oranı	0,95	0,10	0,84	1,26	0,96	0,11	0,80	1,24	0,789
Sistolik TA (mmHg)	134,09	28,73	90	220	140,45	24,00	80	190	0,430
Diyast. TA (mmHg)	80,00	12,72	60	100	82,27	11,10	60	100	0,531
KBY Süresi (ay)	99,82	76,01	12	300	101,73	56,50	12	228	0,925
Diyaliz Süresi (ay)	70,82	74,59	6	250	79,18	43,13	6,00	168	0,651
Hb (gr/dl)	11,03	2,20	6,9	16,3	10,75	2,04	7,4	14,8	0,657
MCV (fL)	89,19	5,43	77,60	99,50	89,93	7,52	73,60	103,50	0,708
WBC (mm³)	5,85	2,97	2,37	14,30	6,42	2,16	3,00	11,50	0,471
Trombosit (10³/mL)	178,14	60,35	94,00	332,00	198,68	69,93	49,00	349,00	0,303
CRP (mgr/L)	2,46	3,10	0,14	14,30	4,15	5,01	0,10	20,60	0,186
Sedim. Hızı (1/saat)	21,64	16,52	7,00	68,00	30,50	17,03	5,00	64,00	0,087
Glukoz (mg/dL)	100,95	21,10	71,00	164,00	93,36	16,69	70,00	130,00	0,193
Kreatinin (mg/dL)	8,13	2,03	3,64	13,10	8,17	2,30	4,89	13,58	0,955
BUN (mg/dL)	65,31	24,24	9,52	114,90	61,21	16,02	32,38	83,48	0,511
Üre (mg/dL)	137,16	50,91	20,00	241,30	128,54	33,64	68,00	175,30	0,511
Total Protein (g/dL)	6,50	0,73	4,68	7,58	6,91	0,62	5,73	8,18	0,063
Albumin (g/dL)	3,96	0,54	2,17	4,88	3,92	0,44	3,01	4,77	0,759
Na (mmol/L)	138,68	3,56	131,00	146,00	137,77	3,02	133,00	147,00	0,367
K (mmol/L)	4,85	0,76	3,17	6,83	4,80	0,80	2,78	6,60	0,834
Ca (mg/dL)	8,66	0,91	6,73	10,54	8,68	0,82	7,14	10,41	0,946
P (mg/dL)	5,16	1,19	2,05	8,04	5,22	1,58	2,57	8,00	0,899
ALT (U/L)	23,36	27,60	2,00	126,00	17,07	13,59	0,70	53,00	0,343
AST (U/L)	25,86	36,88	5,00	180,00	19,05	16,37	5,00	74,00	0,432
T.Kol. (mg/dL)	154,32	33,38	89,00	229,00	164,23	36,51	104,00	219,00	0,353
LDL-Kol (mg/dL)	91,18	25,36	39,00	149,00	95,59	27,70	45,00	145,00	0,585
HDL-Kol (mg/dL)	31,44	8,31	18,00	48,00	34,59	8,47	20,00	59,00	0,220
Trigliserid (mg/dL)	171,69	114,32	65,00	576,60	182,33	66,90	88,40	328,90	0,708
Demir (ug/dL)	77,10	48,10	7,60	207,30	94,37	58,42	32,00	268,00	0,291
TDBK (um/dL)	185,02	55,05	67,00	271,60	166,00	62,62	22,50	274,00	0,291
Transferrin Sat.	52,20	54,64	4,11	262,69	94,46	175,24	17,98	856,44	0,286
Ferritin (ng/mL)	866,59	548,70	51,00	2000,0	1229,1	644,88	21,00	2000,00	0,061
PTH (pg/mL)	356,23	269,36	18,00	1255,0	713,41	774,67	47,90	2728,00	**0,047**
sT4 (ng/dL)	14,80	4,15	10,55	26,25	14,57	5,23	8,49	29,08	0,873
TSH (µiu/mL)	1,85	1,01	0,01	4,17	2,52	1,00	1,31	4,97	**0,033**
Insülin (uU/mL)	12,12	8,11	2,22	28,07	17,10	19,83	1,66	75,45	0,281
HOMA-IR	3,21	2,44	0,44	7,82	4,43	6,03	0,40	24,19	0,382

HD hastaları ile kontrol grubunda vaspin düzeyi ile biyokimyasal ve klinik parametrelerin korelasyon analizi yapıldı (Tablo 7). Kontrol grubunda vaspin değeri ile sadece glukoz ($p=0,02;r=-0,49$) düzeyi ile anlamlı korelasyon bulundu. HD grubunda ise TDBK ile negatif ($p=0,00;r=-0,43$), CRP($p=0,04;r=-0,29$), sedimantasyon ($p=0,01;r=-0,35$), ferritin($p=0,00;r=-0,47$), PTH($p=0,03;r=-0,32$) ve TSH($p=0,05;r=-0,29$) ile istatistiksel olarak anlamlı pozitif korelasyon mevcuttu ($p<0,05$).

Tablo 7. HD hastaları ile kontrol grubunda vaspin düzeyi ile biyokimyasal ve klinik parametrelerin korelasyon analizi

	Hasta Vaspin Düzeyi (micgr/L)		Kontrol Vaspin Düzeyi (micgr/L)	
	r (korelas. katsayısı)	p	r (korelas. katsayısı)	p
Yaş (yıl)	0,04	0,79	-0,33	0,12
Boy (cm)	-0,17	0,24	0,10	0,63
Vücut Ağırlığı (kg)	-0,27	0,74	0,23	0,29
VKİ (kg/m²)	-0,23	0,13	0,21	0,32
Bel Çevresi (cm)	0,01	0,99	0,30	0,17
Kalça Çevresi (cm)	0,00	0,99	0,18	0,41
Bel/Kalça oranı	0,03	0,81	0,25	0,25
Sistolik TA (mmHg)	0,12	0,40	-0,01	0,99
Diyastolik TA(mmHg)	0,06	0,69	0,16	0,46
KBY Süresi (ay)	-0,01	0,92		
Diyaliz Süresi (ay)	0,00	0,96		
Hb (gr/dl)	-0,13	0,37	-0,26	0,24
MCV (fL)	-0,07	0,64	-0,09	0,68
WBC (mm³)	0,08	0,58	0,09	0,66
Trombosit (10³/mL)	0,08	0,60	-0,21	0,34
CRP(mgr/L)	0,29	**0,04**	-0,30	0,16
Sedimantasyon (1/saat)	0,35	**0,01**	-0,08	0,69
Glukoz (mg/dL)	-0,25	0,09	-0,49	**0,02**
Kreatinin (mg/dL)	0,07	0,64	-0,42	0,06
BUN (mg/dL)	-0,13	0,37	0,01	0,97
Üre (mg/dL)	-0,13	0,37	0,01	0,97
Total Protein (g/dL)	0,09	0,54	-0,32	0,14
Albümin (g/dL)	-0,15	0,30	-0,22	0,32
Na (mmol/L)	-0,05	0,72	0,30	0,16
K (mmol/L)	-0,04	0,78	-0,34	0,11
Ca (mg/dL)	0,05	0,72	-0,09	0,68
P (mg/dL)	-0,07	0,61	-0,21	0,34
ALT (U/L)	-0,12	0,42	-0,38	0,08
AST (U/L)	-0,02	0,90	-0,35	0,10
T.Kol. (mg/dL)	-0,01	0,94	-0,04	0,85
LDL-Kol . (mg/dL)	-0,07	0,64	-0,10	0,63
HDL-Kol. (mg/dL))	0,15	0,31	-0,21	0,34
Trigliserid (mg/dL)	0,03	0,83	0,18	0,41
Demir (ug/dL)	0,18	0,21	0,37	0,08
TDBK (um/dL)	-0,43	**0,01**	-0,11	0,62
Ferritin (ng/mL)	0,47	**0,01**	0,24	0,27
Parathormon (pg/mL)	0,32	**0,03**	-0,21	0,34
sT4 (ng/dL)	0,03	0,83	-0,22	0,31
TSH (µiu/mL)	0,29	**0,05**	0,11	0,63
İnsülin (uU/mL)	0,00	0,99	-0,23	0,29
HOMA-IR	-0,02	0,86	-0,28	0,30

5. TARTIŞMA

KBY'li hastalarda yaşam süresi kardiyovasküler hastalıklar sebebiyle belirgin olarak azalmıştır. Kardiyovasküler hastalıklar bu hasta populasyonunda mortalitenin %50' sinden fazlasının nedenini oluşturur (23). Hemodiyalize giren hastalarda kardiyovasküler hastalık prevalansı özellikle hipertansiyon ve diyabet gibi ateroskleroz için genel risk faktörlerinin artmış sıklığına paralel olarak yükselmektedir. Üremi ile ilişkili hipertrigliseridemi, hiperparatiroidizm, vasküler kalsifikasyon, anormal serum kalsiyum-fosfor metabolizması, muhtemelen artmış serum ürat ve oksalat düzeyleri de kardiyovasküler hastalık patogenezinde rol oynayabilmektedir (95).

Klasik risk faktörleri KBY'li hastalarda kardiyovasküler hastalıkların yüksek prevalans ve insidansını açıklamaz. Endotelyal disfonksiyon, oksidatif stres, inflamasyon ve insülin direnci gibi klasik olmayan risk faktörleri de mortalitenin artışına katkıda bulunur.

Yağ dokusu hormonal aktif bir organ olup sitokinler adı verilen çok sayıda bioaktif protein üretir. Yağ dokusu sadece enerji ve vücut ağırlığını değil aynı zamanda insülin rezistansı, endotelyal yapı, kan lipidleri, inflamasyon, koagülasyon ve fibrinolizisi düzenler (3). Yağ dokusundan vaspin, leptin, adiponektin ve omentin gibi insülin duyarlaştırıcı sitokinler salgılandığı gibi resistin ve TNF-α gibi insülin direncini arttıran sitokinler de salgılanmaktadır.

Vaspin yeni tanımlanmış bir adipositokindir. Hem visseral hem de ciltaltı beyaz yağ dokusundan izole edilmiştir. Visseral yağ dokusundan salınan vaspin özellikle VKİ, vücuttaki yağ yüzdesi, serum kan şekeri seviyesi ile ilişkilidir. Cilt altından eksprese olan vaspin ise bel-kalça oranı, açlık plazma insülin konsantrasyonu ile ilişkilidir (71). Serum konsantrasyonlarının obezite ve vücut yağ dağılımı ile ilgili testlerle korelasyon

göstermesinden dolayı vaspinin obezite ilişkili ateroskleroza katılımcı olmaya yeni bir aday olarak düşünülmesine neden olmaktadır (76).

KBY de insülin direnci ve ateroskleroza eğilim artmıştır. Vaspinin ateroskleroz ve insülin direnci ile ilişkisini düşündüren değişik populasyonlarda çalışmalar yapılmıştır (40,84,85,86). Ancak KBY ve özellikle hemodiyalize giren son dönem böbrek yetmezlikli hastalarda bu konuda yapılmış kısıtlı sayıda çalışma mevcuttur.

Seeger ve ark. 60 kronik HD hastası ve 60 GFR>50 ml/dk olan kontrol grubundaki (HD hastalarının 32'si kontrol grubunun 30'u tip2 DM) serum vaspin düzeylerinin benzer olduğunu ve serum vaspin seviyesinin insülin kullanan diabetik kontrol ve hasta grubunda azaldığını saptamışlardır. Ayrıca kadınlarda erkeklere oranla serum vaspin düzeylerinin daha yüksek olduğunu bulmuşlardır (96). Bu çalışmada kontrol hastalarında vaspin düzeylerinin yaş ve HDL-kolesterol ile doğru orantılı, bel-kalça oranı ve GFR ile de ters orantılı olduğu görülürken, diyaliz hastalarında ise vaspin düzeylerinin GFR ve CRP ile ters orantılı olduğu görülmüştür (96). Yine HD hastalarında vaspin düzeyi ile kreatinin arasında pozitif bir korelasyon bulunmuştur. Bu çalışmada her iki grupta da vaspinin açlık glukoz, açlık insülin ve HOMA-IR ile ilişkisi saptanamamıştır. Bizim çalışmamızda da bu çalışmaya uyumlu olarak HD hastaları ve sağlıklı grup arasında vaspin düzeyleri açısından anlamlı bir fark yoktu. Yine aynı paralellikte kadınlarda vaspin düzeyi daha yüksekti, ancak istatistiksel olarak fark yoktu. Bizim çalışmamızda HD hastalarında vaspin düzeyi, CRP, sedimantasyon hızı, TDBK, transferin satürasyonu, ferritin ve PTH ile doğru orantılı iken, sağlıklı kontrol grubunda ise sadece glukoz ile ters orantılıydı.

Çeliker ve arkadaşlarının evre 3–5 prediyaliz KBY'si olan 33 hasta ve 22 sağlıklı birey üzerinde vaspin düzeyi ile insülin direnci ilişkisini değerlendiren tez çalışmasında; KBY grubunda kontrol grubuna göre HOMA-IR indeksinde ve insülin düzeylerinde

istatistiksel olarak anlamlı artışlar saptanmıştır. Ancak serum vaspin düzeyleri ile HOMA-IR indeksi arasında korelasyon saptanamamıştır. Bu çalışmada da vaspin düzeyi KBY ve sağlıklı grupta benzer bulunmuştur. Bizim çalışma grubumuz HD hastaları olmakla birlikte vaspin açısından sonuçlarımız benzerdi. Bu da vaspinin renal eliminasyonunun olmadığını destekleyemektedir(96). Fakat HD hastalarında insülin ve HOMA-IR sağlıklı kontrol grubuna göre daha yüksek olmasına rağmen istatistiksel anlamda fark bulunamadı.

Becker ve ark. diyabeti ve aktif enfeksiyon hastalığı olmayan farklı etiyolojili (hiçbiri HD'e girmeyen) KBY' si olan 227 hasta ile 71 sağlıklı kontrol olgularında insülin direncini değerlendirdikleri çalışmada KBY grubunda istatiksel olarak anlamlı düzeyde HOMA-IR skorunun daha yüksek olduğunu ve bu hastalarda HOMA-IR skorunun trigliserid, yaş ve VKİ ile anlamlı olarak korele olduğu saptanmıştır (97). Yaptığımız çalışmada ise HOMA-IR skoru sadece VKİ ile koreleydi.

Kronik böbrek yetmezliği olan hastalarda lipid metabolizma anormallikleri renal fonksiyonların bozulmaya başladığı (GFH<50ml/dk) erken dönemde ortaya çıkmaktadır (98). Genellikle total kolesterol düzeylerinin normal veya hafifçe artmış olduğu, LDL ve VLDL düzeylerinin yükselmiş ve HDL düzeyinin ise azalmış olduğu bildirilmiştir (99, 100). HD hastalarında vaspin lipid parametreleri ilişkisini değerlendiren tek çalışmada anlamlı ilişki saptanmamıştır(96). Bizim çalışmamızda HD hastalarında kontrol grubuna göre total kolesterol, LDL-kolesterol ve HDL-kolesterol düzeyleri daha düşüktü ($p<0,05$). Trigliserid daha yüksek olmasına rağmen istatistiksel olarak anlamlı bir fark yoktu ($p>0.05$).HD hastalarında vaspin düzeyiyle lipid parametreleri arasında korelasyon saptanmadı.

Choi ve ark. nın yapmış olduğu bir çalışmada; metabolik sendrom (M.S)'lu erkeklerde M.S'u olmayan erkeklere göre plazma vaspin düzeyi anlamlı derecede daha yüksek bulunmuş ve Vaspin plazma konsantrasyonu ile VKİ, bel çevresi ve erkeklerde vücut yağ indeksi arasında pozitif korelasyon saptanmıştır. Kadınlarda ise plazma vaspin konsantrasyonu yalnızca koroner arter stenozunun varlığı ve şiddeti ile bağlantılı bulunmuştur (101).Bizim çalışmamızda VKİ, belçevresi, kalça çevresi ve bel/kalça oranı ile vaspin düzeyi arasında ilşki saptanmamıştır.

Günümüzde artık inflamasyonun KVH'larında morbidite ve mortalite ile ilişkisi bilinmektedir. Kronik inflamasyonun, SDBY hastalarında yaygın olduğunu ve çeşitli patogenetik mekanizmalar yoluyla progressif aterosklerotik KVH'a neden olabildiğini gösteren çalışmalar vardır (88). Hemodiyaliz ve periton diyalizi hastalarında CRP seviyelerinin mortaliteyle ilişkili olduğu; hemodiyaliz ve prediyalitik hastalarda karotid arter intima media kalınlığı ve aterosklerotik plak sayısı arasındaki ilişki bilinmektedir (91,92,102). Bizim çalışmamızda inflamasyonun göstergesi olan CRP ve sedimantasyon hızı HD hastalarında sağlıklı gruba göre anlamlı bir artış ($p<0,05$) gösterdi. Ayrıca HD hastalarında vaspin düzeyi ile CRP ($p=0,04;r=0,29$) ve sedimantasyon hızı ($p=0,01;r=0,35$) arasında istatistiksel olarak anlamlı fakat zayıf bir korelasyon vardı. Bu sonuçlar daha önceki çalışmalardan farklıydı. Bunun nedenini tam olarak açıklayamadık.

Artmış vücut ağırlığı ve obezitede kan vaspin konsantrasyonu artarken, kötü gidişatlı diyabette ve kilo kaybında düşer. Ayrıca obez ve non-obez tip 2 diyabetli hastaların her ikisinde de kan vaspin düzeylerinin daha yüksek olduğu gösterilmiştir(76). Bizim hastalarımızda DM'lu hastalar dışlanmış olduğundan DM ile ilişki değerlendirilememiştir. Obezitenin göstergesi olan VKİ ile korelasyon saptanmamıştır.

Kronik böbrek yetmezliğinde görülen sekonder hiperparatiroidizm pankreasın beta hücrelerinden insülin salınımını inhibe eder ve sekonder hiperparatiroidiyle bozulmuş glukoz toleransı arasında güçlü bir korelasyon olduğu belirtilmiştir. Hiperparatiroidinin düzeltilmesi ile insülin sekresyonu düzelmiştir (103). Bizim çalışmamızda vaspin düzeyi ile PTH düzeyi arasında pozitif bir ilişki bulundu. PTH ile HOMA-IR arasında ise anlamlı bir ilişki saptanmadı.

KBY'de insülin direncinden sorumlu olduğu düşünülen bir diğer faktör de anemidir. HD hastalarında hedef Hb 11–12 gr/dL ve Htc ise %33–36'dır (14). Son dönem böbrek yetmezliği hastalarında rekombinant eritropoietin tedavisi sonrasında periferik insülin sensitivitesinin arttığı, glukoz düzeylerinin düştüğü, insülin reseptör sayısında değişiklik olmadığı saptanmıştır (104).Çalışmamızda HD hasta grubunda vaspin ile ferritin arasında anlamlı pozitif korelasyon varken TDBK ile negatif bir korelasyon vardı. Fakat HOMA-IR ile aneminin ilişkisi yoktu.

Hye Mi Chang ve ark. (105) 150 olguyu düşük HOMA-IR ile yüksek HOMA-IR olarak 2 gruba ayırmış ve serum vaspin seviyesi ile ilişkisini araştırmışlardır. Serum vaspin düzeyleri açısından düşük HOMA-IR grubu ile yüksek HOMA-IR grupları arasında fark bulunamamıştır. Serum vaspin konsantrasyonlarının çalışmaya alınan hastaların yaşlarıyla zayıf fakat anlamlı bir korelasyon gösterdiği, yüksek HOMA-IR grubunda, serum vaspin konsantrasyonlarının yaşla ve visseral adipoz doku alanıyla pozitif korele olduğu saptanmıştır. Diğer taraftan, düşük HOMA-IR grubunda serum vaspin konsantrasyonları hiçbir antropometrik ve metabolik değişkenle korele olmadığı belirtilmiştir. Bizim çalışmamızda hem HD hasta grubu hem de sağlıklı kontrol grubunda HOMA-IR'ın vaspinle korelasyonu bulunamadı. Fakat her iki grupta HOMA-IR ile glukoz ve insülin ile pozitif ilişkisi olduğu saptandı.($p<0,05$)

Serum vaspin seviyesinin cinsiyetle ilişkisi konusunda farklı çalışmalar yayınlanmış olup bu ilişkiyi ilk olarak Seeger ve ark. (96) tarafından bahsedilmiştir. Bu çalışmada serum vaspin seviyesinin hem kronik hemodiyaliz hastalarında hem de kontrol grubunda kadın cinsiyette daha yüksek olduğu saptanmış ve cinsiyetin serum vaspin seviyesi için bağımsız prediktör faktör olduğu belirtilmiştir. Bizim çalışmamızda hem HD hastası kadınlarda hem de sağlıklı kadınlarda vaspin düzeyi daha yüksek olmasına rağmen istatiksel olarak anlamlı bir fark yoktu.

Sonuç olarak biz bu çalışmada; HD hastalarındaki vaspin düzeyinin sağlıklı kontrol grubundan farklı olmadığını bulduk. Bu sonuç daha önceki çalışmalarda gösterildiği gibi vaspinin renal yolla ekskrete edilmediğini teyid etmektedir. Vaspin düzeyi yüksek ve düşük olan HD hastalarında sadece ferritin PTH ve TSH düzeyinin anlamlı yüksek olduğunu bulduk. HD hastalarında vaspin düzeyi ile TDBK arasında negatif korelasyon mevcutken CRP, sedimantasyon, PTH ve TSH arasında anlamlı fakat zayıf pozitif korelasyon mevcuttu. İnsülin direncinin göstergesi olan HOMA-IR ve diğer antropometrik ölçümlerle vaspin arasında ilişki bulamadık.

Bu sonuçların ışığında insülin direncinin sıklıkla eşlik ettiği HD hastalarında insülin duyarlaştırıcı sitokin olarak bilinen vaspin düzeyinin klinik ve biyokimyasal parametreler üzerine belirgin bir etkisinin olmadığını düşünmekteyiz. Bu konunun açığa kavuşması için daha geniş ölçekli çalışmalara ihtiyaç vardır.

6. SONUÇLAR

Bu çalışmaya 44 hemodiyaliz (HD) hastası ve kontrol grubu olarak da 22 sağlıklı kişi alındı. Alınan 44 hemodiyaliz hastasının 23'ü (%52) erkek, 21'i (%48) kadın olup yaş ortalaması 49,7±16,8 idi. 22 sağlıklı kontrol grubunun da 14'ü (%63) erkek, 8'i (%37) kadın olup yaş ortalaması 43,5±18 idi.

Hemodiyaliz hastaları ile sağlıklı kontrol grubunun klinik ve laboratuar özelliklerine ait karşılaştırmada;

1- Vaspin düzeylerinin sağlıklı kontrol grubunda daha yüksek olmasına rağmen istatistiksel anlamda bir fark olmadığı saptandı

2- Gruplar arasında yaş, cinsiyet, yaş ortalaması, boy, vücut ağırlığı, VKİ, bel çevresi, kalça çevresi ve bel/kalça oranı açısından istatistiksel olarak anlamlı bir fark bulunmadı ($p>0.05$).
3- HD hastalarının hem sistolik hem diyastolik kan basınçları kontrol grubuna göre anlamlı olarak daha yüksekti ($p<0,05$).

4- HD hastalarında Hb ve trombosit sayısı sağlıklı kontrol grubuna göre daha düşüktü ($p<0,05$). CRP, sedimantasyon hızı, BUN, üre, kreatinin, P ve K HD hastalarında anlamlı bir yükseklik göstermekteydi ($p<0,05$). Total protein, albümin ve kalsiyum değerleri ise sağlıklı kontrol grubunda daha yüksekti ($p<0,05$).

5- HD hastalarında total kolesterol, LDL-kolesterol ve HDL-kolesterol düzeyleri kontrol grubuna göre daha anlamlı düşükken ($p<0,05$), trigliserid daha yüksek olmasına rağmen istatistiksel olarak anlamlı bir fark yoktu ($p>0.05$).

6- Ferritin ve PTH da HD hastaları lehine anlamlı bir yükseklik göstermekteyken ($p<0,05$), sT4 ve TSH seviyeleri arasında anlamlı bir fark izlenmedi ($p>0.05$).

7- İnsülin direncini belirlemek için kullandığımız glukoz, insülin ve HOMA-IR, HD hastalarında sağlıklı kontrol grubuna göre daha yüksek olmakla birlikte istatistiksel olarak anlamlı fark yoktu ($p>0.05$).

HD hastalarında vaspin düzeyinin düşük veya yüksek olması ile klinik ve biyokimyasal parametrelerin ilişkisine yönelik değerlendirmede;

1- Yaş, cins, boy, vücut ağırlığı, VKİ bel çevresi, kalça çevresi ve bel/kalça oranı açısından gruplar arasında istatistiksel anlamda bir fark saptanmadı ($p>0,05$).

2- Vaspin yüksek grupta sistolik ve diyastolik kan basıncı daha yüksek olmasına rağmen istatistiksel anlamlılık yoktu ($p>0,05$).

3- İnflamasyon belirteçleri olarak kullandığımız sedimantasyon ve CRP değerleri de vaspin düzeyi yüksek grupta daha yüksek bulunmasına rağmen istatistiksel olarak anlamlı fark yoktu ($p>0,05$).

4- Lipid parametreleri açısından yapılan karşılaştırmada vaspin düzeyleri yüksek hastalarda total kolesterol, LDL-kolesterol, HDL-kolesterol ve trigliserid değerleri de yüksekti ancak istatiksel olarak anlamlı değildi ($p>0.05$).

5- Vaspin düzeyi yüksek hastalarda ferritin ve parathormon anlamlı şekilde yüksek bulundu ($p<0.05$).

6- Vaspin ve sT4 arasında bir ilişki izlenmezken, vaspin düzeyi yüksek grupta TSH düzeyi yüksek bulundu. ($p<0.05$).

7- Vaspin düzeyiyle açlık kan şekeri, açlık insülin değeri ve HOMA-IR ile anlamlı bir ilişki bulunmadı ($p>0.05$).

HD hastaları ile kontrol grubunda vaspin düzeyi ile biyokimyasal ve klinik parametrelerin korelasyon analizinde;

1- Kontrol grubunda vaspin değeri ile sadece glukoz (p=0,02;r=-0,49) düzeyi ile anlamlı korelasyon bulundu

2-. HD grubunda ise TDBK ile negatif (p=0,00;r=-0,43), CRP (p=0,04;r=0,29), sedimantasyon (p=0,01;r=0,35), ferritin (p=0,00;r=0,47), PTH (p=0,03;r=0,32) ve TSH (p=0,05;r=0,29) ile istatistiksel olarak anlamlı pozitif korelasyon saptandı.

7. KAYNAKLAR

1. İliçin G, Biberoğlu K, Ünal S, Akalın S, Süleymanlar G. Temel İç Hastalıkları. Güneş kitabevi 1996; 769–802.

2. Vanholder R, De Smet R, Hsu C, Vogeleere P, Ringoir S. Uremic toxicity: themiddle molecule hypothesis revisited. Seminars in Nephrology 1994; 14: 205–218.

3. Dubrow A and Levin NW. Biochemical and hormonal alterations in chronic renal failure. In: Jacobson HR, Striker GE, Klahr S. The Principles and Practice of Nephrology. Second ed: 1995;596–603.

4. Winearls CG. Clinical evaluation and manifestations of Chronic Renal Failure. Comprehensive Clinical Nephrology. 2nd ed. Jhonson RJ, Feehally J.

5.Coresh, J., Selvin, E., Stevens, L.A., Manzi, J., Kusek, J.W., Eggers, P. ve diğerleri. Prevalence of chronic kidney disease in the United States. JAMA, 2007; 298 (17), 2038–2047.

6. Lazarus JM, Brenner BM. Chronic renal failure. In: Fauci AS, Braunwald E, Isselbacher KJ, Wilson JD, Martin JB, Kasper DL, Hauser SL, Longo DL (eds). Harrison's Principles of Internal Medicine. 14th edition. The McGraw-Hill Companies, ınc. USA 1998;1513–20.

7.Levey, A.S., Coresh, J., Balk, E., Kausz, A.T., Levin, A., Steffes, M.W. ve diğerleri. National Kidney Foundation practice guidelines for chronic kidney disease: evaluation, classification, and stratification. Ann Intern Med, 2003; 139 (2), 137–147.

8. El Nahas M. Chronic renal failure and uremic syndrome. Progression of chronic renal failure. Johnson RJ, Freehally J (8eds). In Comprehensive Clinical Nephrology. Masby (Elsevier Limited) 2nd edition Philadelphia, Pennsylvania, USA; 2003; 843–56.

9. Hohenstein B, Daniel C, Hausknecht B, Boehmer K, Riess R, Aman K and Hugo C.Correlation of enhanced thrombospondin–1 expression, TGF- signalling and proteinuria in human type–2 diabetic nephropathy. Nephrol Dial Transplant 2008; 23(12): 3880–7.

10. Akoğlu E, Ünal S, Biberoğlu K, Akalın S, Süleymanlar G, editörler. Temel İç Hastalıkları, 2.baskı, Ankara, Güneş Kitabevi, 2005;1298–1308.

11. Clinical Practice Guidelines for Chronic Kidney Disease: Evaluation, Clasification, and Stratification. AJKD, National Kidney Foundation, February 2002; Vol39 No2 Suppl 1.

12. Temel İç Hastalıkları. İliçin G, Biberoğlu K, Ünal S, Akalın S, Sülaymanlar G (eds). Güneş kitabevi 1996; 777–801.

13. Kasiske, B.L., Lakatua, J.D., Ma, J.Z.,Louis, T.A. A meta-analysis of the effects of dietary protein restriction on the rate of decline in renal function. Am J Kidney Dis, 1998; 31 (6), 954–961.

14. Akpolat T, Utaş C. Hemodiyaliz Hekimi El Kitabı. Anadolu Yayıncılık,Kayseri 2001; 23 25.

15. Boure, T.,Vanholder, R. Which dialyser membrane to choose? Nephrol Dial Transplant, 2004; 19 (2), 293–296.

16. Replacement of renal function by dialysis. Jacobs C,Kjellstrand CM, Koch KM, Winchester JF. Kluwer Academic Publishers, Dordrecht 1996.

17. Akoğlu E.Hemodiyaliz El Kitabı.

18. Bergman H, Daugirdas JT, Ing TS. Complications during hemodialysis. Handbook of Dialysis. Daugirdas JT, Ing TS (eds). Little, Brown and Company, Boston 1994; 149–68.

19. Lazarus JM, Denker BM, Owen Jr WF. Hemodialysis. The Kidney. Brenner BM (ed). WB Saunders Company, Philadephia, 1996; 2424–2506.

20. Kaufmann AM, Levin NW. Morbidity and mortality in hemodialysis. Textbook of Nephrology. Massry SG, Glassock RJ (eds). Williams and Wilkins, Baltimore, 1996; 1542–1551.

21. Mujais SM, Ing T, Kjellstrand CM. Acute complications of hemodialysis and their prevention and treatment. Replacement of renal function by dialysis. Jacobs C, Kjellstrand CM, Koch KM, Winchester JF (eds). Kluwer Academic Publishers, Dordrecht 1996; 688–725.

22. O'Seaghdha, C.M.,Foley, R.N. Septicemia, access, cardiovascular disease, and death in dialysis patients. Perit Dial Int, 2005; 25 (6), 534–540.

23. Cheung, A.K., Sarnak, M.J., Yan, G., Berkoben, M., Heyka, R., Kaufman, A. ve diğerleri. Cardiac diseases in maintenance hemodialysis patients: results of the HEMO Study. Kidney Int, 2004; 65 (6), 2380–2389.

24. Mailloux, L.U., Bellucci, A.G., Napolitano, B., Mossey, T., Wilkes, B.M.,Bluestone, P.A. Survival estimates for 683 patients starting dialysis from 1970 through 1989: identification of risk factors for survival. Clin Nephrol, 1994; 42 (2), 127–135.

25. Kurella, M., Covinsky, K.E., Collins, A.J.,Chertow, G.M. Octogenarians and nonagenarians starting dialysis in the United States. Ann Intern Med, 2007; 146 (3), 177–183.

26. Bleyer, A.J., Tell, G.S., Evans, G.W., Ettinger, W.H., Jr.,Burkart, J.M. Survival of patients undergoing renal replacement therapy in one center with special emphasis on racial differences. Am J Kidney Dis, 1996; 28 (1), 72–81.

27. Wong, J.S., Port, F.K., Hulbert-Shearon, T.E., Carroll, C.E., Wolfe, R.A., Agodoa, L.Y. ve diğerleri. Survival advantage in Asian American end-stage renal disease patients. Kidney Int, 1999; 55 (6), 2515–2523.

28. Ismail, N., Neyra, R.,Hakim, R. The medical and economical advantages of early referral of chronic renal failure patients to renal specialists. Nephrol Dial Transplant, 1998; 13 (2), 246–250.

29. Dwyer, J.T., Larive, B., Leung, J., Rocco, M.V., Greene, T., Burrowes, J. ve diğerleri. Are nutritional status indicators associated with mortality in the Hemodialysis (HEMO) Study? Kidney Int, 2005; 68 (4), 1766–1776.

30. Owen, W.F., Jr., Lew, N.L., Liu, Y., Lowrie, E.G.,Lazarus, J.M. The urea reduction ratio and serum albumin concentration as predictors of mortality in patients undergoing hemodialysis. N Engl J Med, 1993; 329 (14), 1001–1006.

31. Goldwasser, P., Mittman, N., Antignani, A., Burrell, D., Michel, M.A., Collier, J. ve diğerleri. Predictors of mortality in hemodialysis patients. J Am Soc Nephrol, 1993; 3 (9), 1613–1622.

32. Portoles, J., Lopez-Gomez, J.M.,Aljama, P. A prospective multicentre study of the role of anaemia as a risk factor in haemodialysis patients: the MAR Study. Nephrol Dial Transplant, 2007; 22 (2), 500–507.

33. Block, G.A., Klassen, P.S., Lazarus, J.M., Ofsthun, N., Lowrie, E.G.,Chertow, G.M. Mineral metabolism, mortality, and morbidity in maintenance hemodialysis. J Am Soc Nephrol, 2004; 15 (8), 2208–2218.

34. Young, E.W., Albert, J.M., Satayathum, S., Goodkin, D.A., Pisoni, R.L., Akiba, T. ve diğerleri. Predictors and consequences of altered mineral metabolism: the Dialysis Outcomes and Practice Patterns Study. Kidney Int, 2005; 67 (3), 1179–1187.

35. Held, P.J., Levin, N.W., Bovbjerg, R.R., Pauly, M.V.,Diamond, L.H. Mortality and duration of hemodialysis treatment. JAMA, 1991; 265 (7), 871–875.

36. Woods, J.D., Port, F.K., Stannard, D., Blagg, C.R.,Held, P.J. Comparison of mortality with home hemodialysis and center hemodialysis: a national study. Kidney Int, 1996; 49 (5), 1464–1470.

37. Marshall, M.R., Byrne, B.G., Kerr, P.G.,McDonald, S.P. Associations of hemodialysis dose and session length with mortality risk in Australian and New Zealand patients. Kidney Int, 2006; 69 (7), 1229–1236.

38. Saran, R., Bragg-Gresham, J.L., Levin, N.W., Twardowski, Z.J., Wizemann, V., Saito, A. ve diğerleri. Longer treatment time and slower ultrafiltration in hemodialysis: associations with reduced mortality in the DOPPS. Kidney Int, 2006; 69 (7), 1222–1228.

39. Eknoyan, G., Beck, G.J., Cheung, A.K., Daugirdas, J.T., Greene, T., Kusek, J.W. ve diğerleri. Effect of dialysis dose and membrane flux in maintenance hemodialysis. N Engl J Med, 2002; 347 (25), 2010–2019.

40. Özgen Z. Aterosklerozun patogenezi. Koroner kalp hastalıgı, primer ve sekonder korunma (Editör) Kültürsay H, Istanbul. Argos iletisim hizmetleri. 2001; 48–49.

41. Pastan, S., Soucie, J.M.,McClellan, W.M. Vascular access and increased risk of death among hemodialysis patients. Kidney Int, 2002; 62 (2), 620–626.

42. Gimble, J.M. "Adipose tissue-derived therapeutics", Expert Opin Biol Ther, 2003; 3: 705–713.

43. Görar, S., Çulha, C., Demir, Y.D., Serter, R., Aral, Y. (2010).

44. Trayhurn P, Wood SI. Adipokines: inflammation and the pleiotropic role of white adipose tissue. British Journal of Nutrition 2004; 92; 347–355.

45. Galic S, Oakhill JS, Steinberg GR. Adipose tissue as an endocrine organ. Mol Cell Endocrinol 2010; 316(2): 129–139.

46. Seufert J, Kıeffer T.J, Leech CA, Holz GG, Wolfgang M, Ricordi C, et al. Leptin suppression of insulin secretion and gene expression in human pancreatic islets: Implications for the development of adipogenic diabetes mellitus. J Clin Endocrinol Metab 1999; 84: 670–676.

47. Wallace AM, McMahon AD, Packard C, Kelly A, Stepherd J, Gaw A, et al. Plasma leptin and the risk of cardiovascular disease in the West of Scotland Coronary Prevention Study (WOSCOPS).Circulation 2001; 104: 3052–3056.

48. Trujillo M.E, Scherer P.E. Adiponectin- journey from an adipocyte secretory protein to biomarker of the metabolic syndrome. Journal of Internal Medicine 2005; 257: 167–175.

49. Arita Y, Kihara S, Ouchi N, Takahashi M, Maeda K, Miyagawa J, et al. Paradoxical decrease of an adipose-spesific protein, adiponectin, in obesity. Biochemical and Biophysical Research Communications 1999; 257: 79–83.

50. Gavrila A, Chan JL, Yıannakouris N, Kontogianni M, Miller L.C, Orlova C, et al. Serum adiponectin levels are inversly associated with overall and central fat distribution but are not directly regulated by acute fasting or leptin administration in humans: cross-sectional and interventional studies. J Clin Endocrinol Metab 2003; 88: 4823–4831.

51. Fischer-Posovszky P, Wabitsch M, Hochberg Z. Endocrinology of adipose tissue- an update. Hor Metab 2007; 39: 314–321.

52. Hotta K, Funahashi T, Arita Y, Takahashi M, Matsuda M, Okamoto Y, et al. Plasma concentrations of a novel, adipose-spesific protein, adiponectin, in type 2 diabetic patients. Arterioscler Thromb Vasc Biol 2000; 20: 1595-1599.

53. Putz DM, Goldner WS, Bar R.S, Haynes W.G, Sivitz W. Adiponectin and C-reaktive protein inobesity, Type 2 diabetes, and monodrug therapy. Metabolism 2004; 53(11): 1454–1461.

54. Pischon T, Girman CJ, Hotamisligil GS, Rifai N, Hu FB, Rimm EB. Plasma adiponectin levels and risk of myocardial infarction in men. JAMA 2004; 291(14): 1730–1737.

55. Kleinz, M.J., Davenport, A.P. "Emerging roles of apelin in biology and medecine", Pharmacol. Ther., 2005; 107: 198-211.

56. Lee, D.K., George, S.R., O'Dowd, B.F. "Unravelling the roles of the apelin system: prospective therapeutic applications in heart failure and obesity", Trends Pharmacol Sci, 2006; 27: 190-194.

57. Schäffler A, Neumeier M, Herfarth H, Fürst A, Schölmerich J, Büchler C:Genomic structure of human omentin, a new adipocytokine expressed in omental adipose tissue. Biochimica et Biophysica Acta (BBA) – Gene Structure and Expression 2005; 1732(1–3):96-102.

58. Yang RZ, Lee MJ, Hu H, Pray J, Wu HB, Hansen BC, Shuldiner AR, Fried SK, McLenithan JC, Gong DW: Identification of omentin as a novel depotspecific adipokine in human adipose tissue: possible role in modulating insulin action. Am J Physiol Endocrinol Metab 2006;290:E 1253–61.

59. T. Komiya, Y. Tanigawa, and S. Hirohashi, "Cloning of the novel gene intelectin, which is expressed in intestinal paneth cells in mice," Biochemical and Biophysical Research Communications, 1998; vol. 251, no. 3, pp. 759–762.

60. R.-Z. Yang, M.-J. Lee, H. Hu et al., "Identification of omentin as a novel depot-specific adipokine in human adipose tissue: possible role in modulating insulin action," American Journal of Physiology, 2006; vol. 290, no. 6, pp. E1253–E1261.

61. A. Sch¨affler, M. Neumeier, H. Herfarth, A. F¨urst, J. Sch¨olmerich, and C. B¨uchler, "Genomic structure of human omentin, a new adipocytokine expressed in omental adipose tissue," Biochimica et Biophysica Acta, 2005; vol. 1732, no. 1–3, pp. 96–102.

62. Yis, U., Yesim, Ö., Büyükgebiz, B. "Ghrelin: enerji metabolizmasının düzenlenmesinde yeni bir hormon", Çocuk Sağlığı ve Hastalıkları Dergisi, 2005; 48: 196-201.

63. Beltowski, J. "Apelin and visfatin: Unique "beneficial" adipokines upregulated in obesity?", Med Sci Monit, 2006; 12: 112–119.

64. Steppan, N., Vozarova, B., Funahashi, T. "Plasma adiponectin concentration is associated with skeletal muscle insulin receptor tyrosine phosphorylation, and low plasma concentration precedes a decrease in whole-body insulin sensitivity in humans",Diabetes, 2002; 51: 1884-1888.

65. Olavi, U. "Resistin a mediator of obesity-associated insulin resistance or an innocent bystander?", European Journal of Endocrinology, 2002; 147: 571–574.

66. Reilly, M.P., Lehrke, M., Wolfe, M.L., Rohatgi, A., Lazar, M.A., Rader, D.J. "Resistin is an inflammatory marker of atherosclerosis in humans", Circulation, 2005; 111:932-939.

67. Ren, A.J., Guo, Z.F., Wang, Y.K., Lin, L., Zheng, X., Yuan, W.J. "Obestatin, obesity, diabetes", Peptides, 2009; 30: 439-444.

68. Sevgi Altaş, M. Ferit Gürsu, Funda Gülcü Bulmuş. Fırat Sağlık Hizmetleri Dergisi, 2011; Cilt:6, Sayı:17.

69. Hida K., Wada J., Eguchi J., Zhang H., Baba M., Seida A., Hashimoto I., Okada T., Yasuhara A., Nakatsuka A., Shikata K., Hourai S., Futami J., Watanabe E., Matsuki Y., Hiramatsu R., Akagi S., Makino H., Kanwar Y. S., Proc. Natl. Acad. Sci. U.S.A., 2005; 102, 10610—10615

70. Aktas, B., Yilmaz, Y., Eren, F., Yonal, O., Kurt, R., Alahdab, Y.O. "Serum levels of vaspin, obestatin, and apelin-36 in patients with nonalcoholic fatty liver disease", Metabolism, 2011; 60: 544-549.

71. Klöting N, et al. Vaspin gene expression in human adipose tissue: association with obesity and type 2 diabetes. Biochem. Biophys. Res. Commun. 2006; 339:430–6.

72. Wada J. Vaspin: a novel serpin with insulin-sensitizing effects. Expert. Opin. Investig. Drugs, 2008; 17(3):327–33.

73. Rabe K, et al. Adipokines and insulin resistance. Mol. Med. 2008; 14(11–12):741–51.

74. Narita R, Abe S, Kihara Y, Akiyama T, Tabaru A, Otsuki M. Insulin resistance and insulin secretion in chronic hepatitis C virus infection. J. Hepatol. 2004; 41: 132–8.

75. Hideyuki Yamawakı Laboratory of Veterinary Pharmacology, School of Veterinary Medicine, Kitasato University;35–1 Higashi 23 bancho, Towada, Aomori 034–8628, Japan. Biol. Pharm. Bull. 2011; 34(3) 307—310

76. Youn BS, et al. Serum vaspin concentration in human obesity and type 2 diabetes. Diabetes. 2008; 57: 372–7.

77. Reaven GM. Banting Lecture. Role of insulin resistance in human disease. Diabetes 1988;37: 1595–1607.

78. Siddle K. The insulin receptor. Insulin: Molecular Biology to Pathalogy. In: FM Ashcroft, SJH Ashcroft. Oxford University Pres, Oxford, chapter 6,1992;191–234,

79. Worl Health Organization: Definition, diagnosis and classification. Diabetes Mellitus: Report of a WHO Study Group, World Health Organization Geneva, 1985; Tech Rep Ser No: 727.

80. Manolescu B, Stoian I, Atanasiu V, Busu C, Lupescu O. Review article: The role of adipose tissue in uraemia-related insulin resistance. Nephrology (Carlton). 2008;13(7):622–8.

81. Kobayashi S, Maesato K, Moriya H, Ohtake T, Ikeda T. Insulin resistance in patients with chronic kidney disease. Am. J. Kidney Dis. 2005; 45: 275–80.

82. Leonardo A. Sechi, Cristiana Catena, Laura Zingaro, Alessandra Melis, and Sergio De Marchi. Abnormallities of Glucose metabolism in patients With Early Renal Failure. Diabetes, 2002; 51:1226–1232,

83. Stenvinkel P, Ketteler M, Johnson RJ, et al: Interleukin–10, IL-6 and TNF alfa: Important factors in the altered cytokine network of end stage renal disease-the good, the bad and the ugly. Kidney Int. 2005;67:1216–1233.

84. Zoccali C, Benedetto FA, Mallamaci F, Tripepi G, Fermo I, Focà A, et al. Inflammation is associated with carotid atherosclerosis in dialysis patients. Creed Investigators. Cardiovascular Risk Extended Evaluation in Dialysis Patients. J Hypertens. 2000;18: 1207–13.

85. Stenvinkel P, Heimbürger O, Paultre F, Diczfalusy U, Wang T, Berglund L, et al. Strong association between malnutrition, inflammation, and atherosclerosis in chronic renal failure. Kidney Int. 1999;55: 1899–911.

86. Haverkate F, Thompson SG, Pyke SD, Gallimore JR, Pepys MB. Production of C-reactive protein and risk of coronary events in stable and unstable angina. European Concerted Action on Thrombosis and Disabilities Angina Pectoris Study Group. Lancet. 1997;349: 462–6.

87. Oh J, Wunsch R, Turzer M, Bahner M, Raggi P, Querfeld U, et al. Advanced coronary and carotid arteriopathy in young adults with childhoodonset chronic renal failure. Circulation. 2002;106: 100–5.

88. Stenvinkel P. Inflammation in end-stage renal failure: could it be treated? Nephrol Dial Transplant 2002; 17 (Suppl 8):33–38.

89. Kaysen ga: The microinflammatory state in uremia: causes and potential consequences. J Am Soc Nephrol. 2001.12(7):1549–57.

90. Cozzolıno M, Mazzaferro S, Puglıese F, Brancaccıo D.Vascular calcification and uremia: what do we know? am J Nephrol. 2008;28(2):339–46.29

91. Filiopoulos V, Vlassopoulos D. Inflammatory syndrome in chronic kidney disease: pathogenesis and influence on outcomes. Inflamm Allergy Drug Targets. 2009.8(5):369–82.

92. Yeun JY, Levine RA, Mantadilok V, Kaysen GA: C-Reactive protein predicts all-cause and cardiovascular mortality in hemodialysis patients. Am J Kidney Dis 2000,35(3):469–476.

93. Zoccali C, Benedetto FA, Maas R, et al: CREED Investigators. Asymmetric dimethylarginine, C-reactive protein, and carotid intima-media thickness in end-stage renal disease. J Am Soc Nephrol 2002,13(2):490–496.

94. Guebre-Egziabher F, Bernhard J, Funahashi T, Hadj-Aissa A, Fouque D. Adiponectin in chronic kidney disease is related more to metabolic disturbances than to decline in renal function. Nephrol Dial Transplant.2005;20: 129–34.

95. Batiuk TD, Kurtz SB, Oh JK, Orszulak TA. Coronary artery bypass operation in dialysis patients. Mayo Clin Proc 1991;66(1):45–53.

96. Seeger J, Ziegelmeier M, Bachmann A, Lossner U, Kratzsch J, Bluher M, et al. Serum levels of the adipokine vaspin in relation to metabolic and renal parameters. J Clin Endocrinol Metab 2008;93(1):247–51.

97. Becker B, Kronenberg F, Kielstein JT, Haller H, Morath C, Ritz E, et al. Renal insulin resistance syndrome, adiponectin and cardiovascular events in patients with kidney disease: the mild and moderate kidney disease study. J Am Soc Nephrol 2005;16(4):1091–8.

98. Attman PO, Samuelsson O, Alaupovic P. Lipoprotein metabolism and renal failure. Am J Kidney Dis 1993;21(6):573–92.

99. Warwick GL, Packard CJ. Lipoprotein metabolism in the nephrotic syndrome. Nephrol Dial Transplant 1993;8(5):385–96.

100. Cappelli P, Di Liberate L, Rossi L, et al. Lipids risk factors for atherogenesis in tha course of chronic progressive renal disease. 4 National Congress of the Polish Society of Nephrology, Katowice, Poland, 1992; 5–8 September.

101. Choi SH, Kwak SH, Lee Y, Moon MK, Lim S, Park YJ, Jang HC, Kim MS.Plasma Vaspin Concentrations Are Elevated in Metabolic Syndrome in Men and Are Correlated with Coronary Atherosclerosis in Women.

102. Zoccali C, Benedetto FA, Maas R, et al: CREED Investigators. Asymmetric dimethylarginine, C-reactive protein, and carotid intima-media thickness in end-stage renal disease. J Am Soc Nephrol 2002;13(2):490–496.

103. Lu KC, Shieh SD, Lin SH, Chyr SH, Lin YF, Diang LK, et al. Hyperparathyroidism, glucose tolerance and platelet intracellular free calcium in chronic renal failure. Q J Med 1994;87(6):359–65.

104. Attman PO, Samuelsson O, Alaupovic P. Lipoprotein metabolism and renal failure. Am J Kidney Dis 1993;21(6):573–92.

105. Chang HM, Park HS, Park CY, Song YS, Jang YJ. Association between serum vaspin concentrations and visceral adipose tissue in Korean subjects. Metabolism.

8. ÖZGEÇMİŞ

Siirt Aydınlar ilçesine bağlı Dereyamaç Köyünde doğdum. İlkokulu Hakkâri Yüksekova'da, orta ve liseyi Van'da bitirdim.1999'da Karadeniz Teknik Üniversitesi Tıp Fakültesi'nden mezun oldum.2000-2005 yılları arasında Ünye SSK hastanesinde,2005-2008 yılları arasında da SGK Bursa İl Müdürlüğünde görev yaptım.2008'de Yüzüncü Yıl Üniversitesi Tıp Fakültesi İç Hastalıklarında uzmanlık eğitimi almaya başladım. Evli ve 3 çocuk babasıyım. İngilizce bilmekteyim.