

**T.C.
PAMUKKALE ÜNİVERSİTESİ
TIP FAKÜLTESİ
İÇ HASTALIKLARI ANABİLİM DALI
NEFROLOJİ BİLİM DALI**

**KRONİK BÖBREK YETMEZLİĞİ HASTALARINDA KAROTİS İNTİMA
MEDİA KALINLIĞININ VİSSERAL YAĞ DOKUSU VE İNFLAMATUVAR
SİTOKİNLERLE İLİŞKİSİ**

YAN DAL UZMANLIK TEZİ

UZM. DR. AYDIN GÜÇLÜ

**TEZ DANIŞMANI
PROF. DR. BELDA DURSUN**

DENİZLİ -2012

**T.C.
PAMUKKALE ÜNİVERSİTESİ
TIP FAKÜLTESİ
İÇ HASTALIKLARI ANABİLİM DALI
NEFROLOJİ BİLİM DALI**

**KRONİK BÖBREK YETMEZLİĞİ HASTALARINDA KAROTİS İNTİMA
MEDİA KALINLIĞININ VİSSERAL YAĞ DOKUSU VE İNFLAMATUVAR
SİTOKİNLERLE İLİŞKİSİ**

YAN DAL UZMANLIK TEZİ

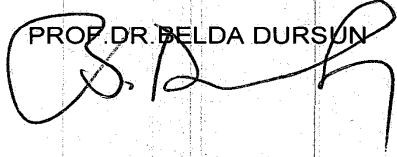
UZM. DR. AYDIN GÜÇLÜ

**TEZ DANIŞMANI
PROF. DR. BELDA DURSUN**

DENİZLİ -2012

Prof. Dr. Belda Dursun danışmanlığında Uzm. Dr. Aydın Güçlü tarafından yapılan " Kronik Böbrek Yetmezliği Hastalarında Karotis İntima Media Kalınlığının Visseral Yağ Dokusu Ve İnflamatuvar Sitokinlerle İlişkisi " başlıklı çalışma jürimiz tarafından İç Hastalıkları Anabilim Dalı, Nefroloji Bilim Dalı'nda YAN DAL UZMANLIK TEZİ olarak kabul edilmiştir.

BAŞKAN:

PROF. DR. BELDA DURSUN


ÜYE:

DOÇ. DR. FULYA AKIN


ÜYE:

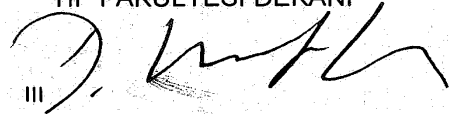
DOÇ. DR. GÜZİN FIDAN YAYLALI


Yukarıdaki imzaların adı geçen öğretim üyesine ait olduğunu onaylıyorum

21.7/2012

PAMUKKALE ÜNİVERSİTESİ

TIP FAKÜLTESİ DEKANI


III

TEŐEKÜRLER

Nefroloji ihtisasım süresince değerli bilgi ve tecrübelerinden yararlandığım, ayrıca bu araştırmanın gerçekleşmesinde de büyük katkıları bulunan hocam Prof. Dr. Belda Dursun'a tesekkür ederim.

Bu araştırmanın gerçekleşmesinde bana yardımlarından dolayı hocam Prof. Dr. Simin Rota'ya, hocam Prof. Dr. Nuran Sabir Akkoyunlu'ya hocam Doç Dr. Beyza Akdağ'a ve Araş. Gör. Cihan Kaya'ya Araş. Gör. Hande Őenol' a ayrıca tüm diyaliz hemşireleri ve personeli ile asistan arkadaşlarıma ve asistanlığım boyunca her zaman yanımda olan eşim Zuhall Güçlü' ye ve kızım Beren Güçlü' ye içtenlikle teşekkür ederm.

İÇİNDEKİLER:

1. TABLOLAR ÇİZELGESİ.....	VI
2. KISALTMALAR.....	VII
3. GİRİŞ.....	1
4. GENEL BİLGİLER.....	3
5. GEREÇ VE YÖNTEMLER.....	31
6. BULGULAR.....	35
7. TARTIŞMA.....	54
8. SONUÇLAR.....	77
9. ÖZET.....	79
10. İNGİLİZCE ÖZET.....	81
11. KAYNAKLAR.....	83

TABLolar ÇİZELGESİ

Tablo-1: Glomerüler filtrasyon hızına (GFH) göre kronik böbrek hastalığı evreleri ...5	
Tablo 2: 2010 yılı sonu itibarıyla kronik hemodiyaliz programında izlemde olan Hastaların etiyolojik nedenlere göre dağılımı (735 merkez).....6	
Tablo 3: Böbrek yetmezliği evresine göre kardiyovasküler risk oranı.....9	
Tablo 4: Kardiyovasküler hastalık için risk faktörleri.....12	
Tablo 5: Adipositokinler ve etkileri.....16	
Tablo6 : Çalışma hastalarının kronik böbrek yetmezliği nedenleri.....36	
Tablo-7: Kontrol, prediyaliz ve diyaliz grupları arasında klinik ve laboratuvar özellikleri.....37	
Tablo-8-A: Tüm KBY hastalarının (prediyaliz ve diyaliz) klinik ve laboratuvar özelliklerinin karşılaştırılması.....38	
Tablo-8-B: Tüm KBY hastalarının (prediyaliz ve diyaliz) klinik ve laboratuvar özelliklerinin karşılaştırılması39	
Tablo 9: Çalışma grubunun antihipertansif ve statin kullanımı.....39	
Tablo 10-A: Kohortta inflamatuvar belirteçlerinin korelasyon analizi.....42	
Tablo 10-B: Tüm KBY hastalarının (prediyaliz ve diyaliz) inflamatuvar belirteçlerinin korelasyon analizi.....43	
Tablo 11:Kontrol hastalarının inflamatuvar belirteçlerinin korelasyon analiz.....44	
Tablo 12:Diyaliz hastalarının inflamatuvar belirteçlerinin korelasyon analizi.....45	
Tablo 13: Prediyaliz hastalarının inflamatuvar belirteçlerinin korelasyon analizi.....46	
Tablo 14:Tüm hastalarda visseral yağ dokusu ve İMK' nın korelasyon analizi.....47	
Tablo 15: Diyaliz hastalarında visseral yağ dokusu ve İMK' nın korelasyon analizi.....48	

Tablo 16: Prediyaliz hastalarında visseral yağ dokusu ve İMK' nın korelasyon analizi.....	49
Tablo 17: Tüm KBY hastalarında hastalarında visseral yağ dokusu İMK korelasyon Analizi.....	50
Tablo 18: Kontrol hastaların visseral yağ dokusu İMK korelasyon analizi.....	51
Tablo 19: Visseral yağ dokusunu etkileyen belirteçlerin multipl regresyon analizi...52	
Tablo 20: İMK' yı etkileyen belirteçlerin multipl regresyon analizi.....	52
Tablo 21:İMK' yı etkileyen belirteçlerin multipl regresyon analizi (yaş ve kreatinin klerensi hariç).....	52

KISALTMALAR:

KBY: Kronik böbrek yetmezliği

KVH: Kardiyovasküler hastalık

SDBY: Son dönem böbrek yetmezlikli

PTX-3: Uzun pentraksin

İMK: Karotis intima media kalınlığı

GFH: Glomerüler filtrasyon hızı

KAH: Koroner arter hastalığı

VAD: Visseral adipoz doku

İL-1: İnterlökin-1

IL-1 β : İnterlökin 1 beta

IL-6 : İnterlökin-6

ABY: Akut böbrek yetmezliği

HOMA-İR: The homeostasis model assessment-insuline resistance

KDIGO: Kidney Disease Improving Global Outcome

RRT: Renal replasman tedavisi

HT: Hipertansiyon

DM: Diyabetes mellitus

SVH: Sol ventrikül hipertrofisi

CRP= C-reaktif protein

KKY: Konjestif kalp yetmezligi

MI: Myokard Infarktüsü

TNF- α : Tümör nekrozan faktör- α

IL: Interlökin

GH: Growth hormon

MDRD: The modification of diet in renal Disease

ELISA: Enzyme-Linked Immunosorbent Assay

HD: Hemodiyaliz

PD: Periton diyalizi

IMK: Intima-media kalınlığı

VKI: Vücut kitle indeksi

Ort: Ortalama

SD: Standart Deviasyon

GİRİŞ

Kronik böbrek yetmezliği (KBY) glomerüler filtrasyon değerinde azalmanın sonucu böbreğin sıvı-solüt dengesini ayarlama ve metabolik-endokrin fonksiyonlarında kronik ve ilerleyici bozulma hali olarak tanımlanabilir. Böbrek disfonksiyon ve kardiyovasküler olay artışı arasındaki ilişkiye ilk delil diyaliz popülasyonunda kardiyovasküler olaylara bağlı mortalitenin çarpıcı şekilde yüksek olmasıdır. 130 bin yaşlı insanlardan oluşan büyük bir kohort çalışmasında böbrek yetmezliği olan kişilerde kardiyovasküler hastalık(KVH) insidansı arttığı gösterilmiştir. Son dönem böbrek yetmezlikli (SDBY) bireylerin yaklaşık olarak %50 sinde mortalite kardiyovasküler nedenlere bağlıdır. Genel popülasyona göre kardiyovasküler mortalite 15-30 kez daha fazladır. Bu risk artışı bütün yaşlar boyunca mevcuttur fakat özellikle 25-35 yaşları arasında risk artışı daha fazladır, bu yaşlarda kardiyovasküler mortalite normal böbrek fonksiyonu olan bireyler göre 500 kat daha yüksektir. Kardiyovasküler mortalite ve KBY arasındaki ilişki böbrek fonksiyon bozukluğunun derecesi arttıkça güçlenmektedir. Gerçekte evre 3-4 KBY hastalarının çoğu SDBY ilerlemesinden değil KVH nedeni ile hayatını kaybetmektedir. Hipertansiyon, diyabet, hiperlipidemi gibi geleneksel risk faktörleri tek başına bu yüksek kardiyovasküler morbidite ve mortaliteyi açıklamakta yetersiz kalmaktadır. Giderek artan kanıtlar oksidatif stres ve inflamasyon gibi geleneksel olmayan bazı risk faktörlerinin rolünü ön plana çıkarmaktadır. İnflamasyon, oksidatif stres, vasküler kalsifikasyon gibi geleneksel olmayan risk faktörleri özellikle KBY hastalarında KVH gelişmesinde geleneksel risk faktörlerine göre daha önemlidir. Yağ asitlerinin depolanma yeri olarak adipoz doku algısı son yıllarda değişmiştir. Giderek artan kanıtlar adipoz doku kitlesinin artışı direkt olarak sistemik inflamasyonun artışı ile ilişkili olduğu bildirilmiştir. Bu fenomenin ilk kanıtları 1985 yılında raporlanılmıştır. Vücut kitlesi ve periferik lökosit sayısı arasında pozitif korelasyon vardır. Bu zamandan beri çok sayıda çalışmada vücut kitlesindeki artışla sirkülasyondaki inflamatuvar proteinlerde (CRP, IL-6, pentraksin, visfatin, adiponektin, leptin PAI-1, P-selectin, vascular cell adhesion molecule-1 (VCAM-1), fibrinogen, angiotensinogen, SAA3, ve α -1 as) artışı gösterilmiştir. Diyet, egzersiz gibi herhangi bir nedenle adipoz doku kaybı inflamatuvar belirteçlerin azalması ile ilişkilidir. Obez hastalarda kilo kaybıyla sirkülasyondaki CRP, IL-6, IL-18, TNF- α azalır ve insülin rezistansının düzelmesi ile ilişkilidir. Tomografi ile yapılan ölçümlerde visseral adipoz doku subkutan adipoz dokuya göre inflamatuvar ve

oksidatif stres belirteçleri ile çok daha yakın bir ilişkisi vardır. Adipöz dokunun TNF-alfa, IL-6, IL-1beta gibi birçok proinflamatuvar sitokinlerin salınımına yol açtığı gösterilmiştir. IL-6 obezite, tip 2 dm ile ilişkili iyi bilinen bir belirteçtir, özellikle CRP gibi diğer inflamatuvar belirteçlerin salınımını artırır. IL-6 seviyesinin subklinik ateroskleroz ile ilişkili olduğu gösterilmiştir. Visfatin esas olarak visseral adipoz dokuda üretilen yeni bir adipokindir, insülinomimetik ve adipojenik etkisi vardır. Visfatin visseral adipoz dokudaki adipositlerden ziyade adipoz dokuya infiltre olan makrofajlar tarafından eksprese olurlar. Visfatin ekstraselüler matriks azalmasına ve plak instabilitesine neden olur. Adiponektin adipoz dokudan salgılanan, antiaterojenik ve antiinflamatuvar rol oynayan ve metabolik sendrom gelişiminde etkili olan bir plazma proteindir. Adiponektin eksik farelerde adipositlerin maruz kaldığı oksidatif stresin modülasyonunda ve albuminürinin regülasyonunda önemlidir. Adiponektin kardiyorenal protektif bir ajandır (6). Leptin vücut ağırlığı, yiyecek alımının düzenlenmesinde, angiogenesis, kemik formasyonu ve immün sistemde rol oynayan adipoz dokudan salgılanan bir sitokindir. Plazma leptin seviyesi obezite ile artar. Plazma leptin seviyesi kardiyovasküler komplikasyonlarla pozitif ilişkilidir. Leptin arteriyel hasara bağlı neointimal formasyon cevabında rol oynar, vasküler hücrelerin kalsifikasyonunu uyarır ve platelet agregasyonunu artırarak trombozisi hızlandırır. Pentraksin yeni tanımlanan bir akut faz proteindir. Pentraksin protein ailesi 2 subgruba ayrılır. Kısa pentraksin daha çok karaciğerde sentezlenir, uzun pentraksin (PTX-3) kalpte yüksek oranda eksprese edilir ve irreversible myosit hasarının göstergesidir, akut miyokard enfarktüsünün prognostik bir belirteçidir. Kronik böbrek yetmezliği hastalarında ve hemodiyaliz hastalarında serum düzeyi yüksek tespit edilmiştir. Son zamanlarda yapılan çalışmalarda PTX-3 abdominal obezite, visseral yağ dokusu ve aterosklerotik olay sıklığında artış tespit edilmiştir. Biz bu çalışmamızda diyabeti ve dökümanente edilmiş periferik, koroner ya da serebral aterosklerotik damar hastalığı olmayan glomeruler filtrasyon hızı 60 ml/dk' nın altında olan prediyaliz aşamasındaki hastalar ve halen kronik diyaliz tedavisi almakta olan kronik böbrek yetmezliği hastaları ile böbrek fonksiyon bozukluğu bulunmayan kontrol grubundan oluşan bir popülasyonda serumda ölçülen adiponektin, pentraksin, IL-6, IL-1 beta, visfatin, leptin gibi yağ dokusundan sentezlenen sitokin düzeyleri ve diğer geleneksel risk faktörleri ile visseral yağ dokusu ve erken aterosklerozun iyi bir göstergesi olan karotis intima media kalınlığı (İMK) ile ilişkisini incelemeyi amaçladık.

GENEL BİLGİLER

Kronik böbrek yetmezliği glomerüler filtrasyon değerinde azalmanın sonucu böbreğin sıvı-solüt dengesini ayarlama ve metabolik-endokrin fonksiyonlarında kronik ve ilerleyici bozulma hali olarak tanımlanabilir. Üremi kronik böbrek yetmezliğinin neden olduğu tüm klinik ve biyokimyasal anormallikleri içeren bir deyimdir ve birçok kaynakta kronik böbrek yetmezliği ile eş anlamda kullanılmaktadır. Kronik böbrek yetmezliği medikal yönünün yanısıra hastaların sosyal, ekonomik ve psikolojik durumlarını da etkilemektedir (1).

KBY PATOFİZYOLOJİSİ

KBY nin patofizyolojisinde altta yatan olaya bağlı olarak belli bir süre geçtikten sonra primer neden ortadan kalksa dahi gidişat durdurulamaz ve son dönem böbrek yetmezliği gelişir. Böbrek kitlesindeki azalma geride kalan nefronlarda vazoaktif moleküller, sitokinler ve büyüme faktörlerinin etkisi ile kompensatris hipertrofiye neden olur. Kısa süreli bu değişiklikler kalan nefronda skleroza zemin hazırlayan olayları başlatır. Geride kalan nefronların fonksiyonlarını azaltan bu patolojik yol altta yatan sebep inaktif hale gelse bile devam eder. Artmış intrarenal renin anjiyotensin sistemi kısmen *transforming growth faktör-β* gibi büyüme faktörleri aracılığı ile hem başlangıçtaki adaptif hiperfiltrasyona hem de daha sonra oluşan maladaptif hipertrofi ve skleroza katkıda bulunur. KBY' nin gelişme riskindeki kişisel farklılıklar, kısmen kodlanan gen komponentlerinin değişiklikleri ile açıklanabilir. Hastaların klinik semptom ve bulguları altta yatan patoloji, böbrek yetersizliğinin derecesi ve gelişme hızı ile yakından ilişkilidir. Glomerüler filtrasyon değeri 35-50 ml/dakikanın altına inmedikçe hastalar asemptomatik olabilir. Hastaların ilk semptomları genellikle noktüri ve anemiye bağlı halsizliktir. Glomerüler filtrasyon hızı (GFH) 20-25 ml/dakika olunca hastada üremik semptomlar ortaya çıkmaya başlar. Glomerüler filtrasyon değeri 5-10 ml/dakikaya inince son dönem böbrek yetersizliğinden bahsedilir ve hastalar diyaliz, böbrek transplantasyon gibi böbrek replasman tedavilerine ihtiyaç duyarlar(2)

KBY nedeni ile izlenen olguların klinik seyir ve yetmezlik düzeyini belirlemek amacı ile ABD ulusal böbrek derneği tarafından desteklenen K/DOQI (Kidney Disease

Outcomes Quality Initiative) programınca hastalığın GFH' a göre 5 ayrı evreye ayrıldığı bir tanımlama geliştirilmiştir (Tablo 1).

Tablo-1: Glomerüler filtrasyon hızına (GFH) göre kronik böbrek hastalığı evreleri

EVRE	TANIM	GFH
1	GFH değerinde düşme olmaksızın gelişmiş böbrek hasarı*	≥90
2	Hafif KBY	60- 89
3	Orta evre KBY	30- 59
4	İleri evre KBY	15- 29
5	Böbrek Yetmezliği	<15

GFH: glomerüler filtrasyon hızı, KBH: Kronik böbrek hastalığı , Kalıcı proteinüri, hematüri, anatomik hasar varlığı*

CREDIT (*Chronic Renal Disease In Turkey*) çalışması KBY' nin ülkemiz açısından önemli bir halk sağlığı sorunu olduğunu ortaya koymuştur. Bu çalışma KBY prevalansının 18 yaşın üzerindeki yetişkin popülasyonda %15,7 olduğunu, Evre III-V arasında olgu oranının yaklaşık %5,2 olduğunu, kadınlarda ve yaşlılarda etkilenmenin daha fazla olduğunu göstermiştir. Ülkemizde diyaliz tedavisi gören son dönem böbrek yetmezliği olan hasta sayısı 69815 olarak tespit edilmiştir. Evre I-V KBY hasta sayısı 7,307,315 olarak tespit edilmiştir. Toplumumuzdaki sıklığı giderek artan hipertansiyon, diabetes mellitus, obezite, metabolik sendrom oranları hem KBY hem de kardiyovasküler hastalık açısından büyük risk oluşturmaktadır. Son yıllarda özellikle renal replasman tedavisi gerektiren Evre V KBY' nin hem insidansında hem de prevalansında artış eğilimi dikkat çekicidir. CREDİT ve TURDEP gibi epidemiyolojik çalışmalar son 10 yılda diabetes mellitus oranının ülkemizde yaklaşık 2 kat arttığını göstermiştir. 2010 Türk Nefroloji Derneği kayıt verilerine göre KBY hastalarının etiyolojileri Tablo da gösterilmiştir (3).

TABLO 2. 2010 yılı sonu itibarıyla kronik hemodiyaliz programında izlemde olan hastaların etiyolojik nedenlere göre dağılımı (735 merkez).

Tanı	N	%
Diabetes mellitus	11966	30,5
Tip 1 DM	1744	4,4
Tip 2 DM	10252	26,1
Hipertansiyon	10681	27,2
Glomerülonefrit	2939	7,5
Polikistik böbrek hastalıkları	1930	4,9
Piyelonefrit	1236	3,2
Amiloidoz	806	2,1
Renal vasküler hastalık	319	0,8
Diğer	3562	9,1
Etiyoloji bilinmiyor	5376	9,1
Kayıp (bilgi yok)	392	1,0

KBY' DE HASTA YAŞAMI VE MORTALİTEYİ ETKİLEYEN FAKTÖRLER

Hemodiyaliz tedavisi ile hasta sağkalım hızı, altta yatan hastalık, hasta yaşı, merkeze ve ülkeye göre değişkenlik göstermektedir; 1 yıllık sağkalım hızı %80- 90, 5 yıllık sağ kalım hızı %60- 75 ve 8 yıllık sağ kalım hızı %50- 70 arasında değişmektedir. Mortalite açısından benzer riskleri taşıyan periton diyalizi hastalarında da yaşam süresi hemodiyaliz hastalarından farklı değildir. Son dönem böbrek yetersizliği olan hastalarda yaşam süresi birçok kanserden daha düşüktür (Evre I-II Hodgkin lenfomada uygun tedavi ile 16 yıllık yaşam yaklaşık %93' tür). Mortaliteyi etkileyen başlıca faktörler; hastanın yaşı, kalp ve damar hastalıkları,

diyabetes mellitus, hastalığın akut bir başlangıç göstermesi, yetersiz diyaliz ve altta yatan böbrek hastalığıdır. Bu hastalarda en sık ölüm nedeni kardiyovasküler nedenlerdir. Yapılan çalışmalar göstermiştir ki böbrek fonksiyon kaybının derecesi kardiyovasküler hastalıklara yakalanma riski ile doğru orantılıdır. Dolayısıyla kronik hemodiyaliz hastalarında aterosklerotik kardiyovasküler hastalık görülme oranı çok yüksektir. böbrek transplantasyon sonrasında kardiyovasküler morbidite ve mortalite riski üremik popülasyona göre belirgin olarak azalsa da yine de genel popülasyonun üzerinde seyretmektedir. Uzun dönemde pek çok transplant hastası çalışır durumda grefti olduğu halde hızlanmış ateroskleroza bağlı kardiyovasküler hastalık nedeniyle kaybedilmektedir (4).

GFH AZALMASI İLE ARTMIŞ KARDİYOVASKÜLER OLAY İLİŞKİSİ

Böbrek disfonksiyon ve kardiyovasküler olay artışı arasındaki ilişkiye ilk delil diyaliz popülasyonunda kardiyovasküler olaylara bağlı mortalitenin çarpıcı şekilde yüksek olmasıdır. 130 bin yaşlı insanlardan oluşan büyük bir kohort çalışmasında böbrek yetmezliği olan kişilerde kardiyovasküler hastalık(KVH) insidansı artmıştır. SDBY' li bireylerin yaklaşık olarak %50 sinde mortalite kardiyovasküler nedenlere bağlıdır. Genel popülasyona göre kardiyovasküler mortalite 15-30 kez daha fazladır (4). Bu risk artışı bütün yaşlar boyunca mevcuttur fakat özellikle 25-35 yaşları arasında risk artışı daha fazladır, bu yaşlarda kardiyovasküler mortalite normal böbrek fonksiyonu olan bireyler göre 500 kat daha yüksektir (5). Böylelikle KBY hastalarında KVH gelişmesi bir sürpriz değildir. Diyaliz tedavisine başlayan hastaların %40'ında koroner arter hastalığının delilleri vardır ve bu hastaların %85 inde anormal sol ventrikül yapısı ve fonksiyonu vardır (6). Kardiyovasküler mortalite ve KBY arasındaki ilişki böbrek fonksiyon bozukluğunun derecesi arttıkça güçlenmektedir. Gerçekte evre 3-4 KBY hastalarının çoğu SDBY ilerlemesinden değil KVH nedeni ile hayatını kaybetmektedir. Levin ve arkadaşları(7) kreatinin klirensi $25,5 \pm 17$ ml/dk olan 60 kadın ve 115 erkek popülasyonda m mod ekokardiyografi ile sol ventrikül kitle indeksini belirleyerek böbrek fonksiyonlarına göre popülasyon 3 gruba ayrıldı. Kreatinin klirensi(KKL) 50 den büyük olan hastalarda sol ventrikül hipertrofi sıklığı %26,7; KKL 25,49 ml/dk olan hastalarda %30,8, KKL 25 den küçük olan hastalarda %45,2 tespit edilmiştir. Tucker ve arkadaşları (8) Böbrek yetmezliği olan 85 hastada benzer bulgular rapor etmektedir. Benzer ekokardiyografik teknikle LVH karşılaştırıldığında KKL 30 un üzerinde olanlarda %16, KKL 30'un altında olanlarda

%38 olarak tespit edilmiştir. Bu bulgular böbrek yetmezlikli hastalarda LVH' nin SDBY' ne ilerlemeden de görülebileceğini göstermektedir, aynı zamanda LVH nin prevelansı ile böbrek fonksiyon bozukluğunun derecesi arasında korelasyon tespit edilmiştir. Artan sayıda çalışma böbrek disfonksiyon, artmış kardiyovasküler morbidite ve mortalite hafif böbrek fonksiyon bozukluğunu da kapsayan seviyeden itibaren ilişkili olduğunu göstermektedir.

GENEL POPÜLASYONDA KARDİYOVASKÜLER HASTALIKLAR BÖBREK HASTALIĞI İLE İLİŞKİLİDİR.

Framingham çalışmasında hafif böbrek yetmezliğin kardiyovasküler olay ve ölümlerle ilişkili olduğu gösterilmiştir. 6233 katılımcıdan oluşan bu çalışmada hafif böbrek yetmezliği olan 246 erkek ve 270 kadın (kreatinin değerleri 1,4-3 mg/dl arasında) hasta tespit edildi. Bu kişilerin %81' inde kardiyovasküler hastalık yoktur. 15 yıl boyunca takip edilmiş ve yaşa göre düzeltilmiş tüm nedenlere bağlı mortalite hafif böbrek yetmezliği olanlarda anlamlı olarak daha yüksek tespit edilmiştir (hazard oranı 1,42) (9). Daha yakın zamanda Go ve arkadaşlarının (10) yapmış olduğu çalışmada 1,1 milyon yetişkinin böbrek fonksiyonları MDRD (Modification of Diet in Renal Disease) ile tespit edilmiştir. Primer sonlanım herhangi bir nedenle ölüm ve kardiyovasküler olay olarak belirlenmiş ve hastaların ortalama 2,8 yıl takip edilmiştir. Yaş, cinsiyet, ırk, hastalıklara eşlik eden hastalıklar, sosyoekonomik durum eşleştirildikten sonra glomeruler filtrasyon hızı değerine göre gruplandırılmıştır. En iyi kohort GFH 60 ml/dk üzerinde referans alınmakla birlikte GFH 45-49 arasında sırasıyla herhangi bir sebeple ölüm ve kardiyovasküler olay sıklığı hazard oranı 1,2 ve 1,4; GFH 30-44 ml/dk arasında sırasıyla 1,8 ve 2 olarak bulunmuştur. GFH 15-30 arasında sırasıyla 3,2 ml/dk -2,8 ml/dk, GFH 15'in altında sırasıyla 5,9 ml/dk ve 3,4 ml/dk olarak tespit edildi. GFH azaldıkça hospitalizasyon sıklıklarında artış görüldü. Bu geniş çalışmada açıkça böbrek fonksiyonları azaldıkça kardiyovasküler mortalite ve ölüm riskinin kademeli bir şekilde arttığını göstermektedir (Tablo-3).

Tablo 3. Böbrek yetmezliği evresine göre kardiyovasküler risk oranı

KBY Evre	Kardiyovasküler risk (odds oranı)
1	Proteinürinin derecesine bağlı
2	1,5
3	2-4
4	4-10
5	20-1000

HİPERTANSİF BÖBREK YETMEZLİĞİ OLGULARINDA KARDİOVASKÜLER OLAY RİSKİ

Hipertansif popülasyonda böbrek fonksiyon ve mortalite tespit ilişkisini inceleyen çalışmada 10,940 HT vakası takip edildi. Primer sonlanım noktası herhangi bir nedenle mortalite oluşması olan hastalarda, bazal kreatinin değeri 1,7 den yüksek olan hastaların 8 yıllık mortalite hızı diğer hastalardan 3 kat daha yüksek tespit edildi (11).

Hipertansif optimal tedavi (HOT) çalışmasında da destekleyici bulgular tespit edildi. HOT çalışmasında 18790 hipertansif hasta alındı. Serum kreatinin değeri 3 mg/dl nin üzerinde olan hastalar dışlandı ve GFH hesaplanmasında cocroft-gault formülü kullanıldı. GFH si 60' in üzerinde ve altındaki hastalar karşılaştırıldığında total mortalite ve kardiyovasküler olay rölatif riski sırasıyla 1,65 ve 1,58 olarak klirensi düşük olan hastalarda daha yüksek tespit edildi (12).

KARDİOVASKÜLER HASTALIĞI OLAN HASTALARDA BÖBREK YETMEZLİĞİNİN MORTALİTEYE ETKİSİ:

HOPE (Heart Outcome And Prevention Evaluation) çalışmasında kardiyovasküler olay, ölüm birincil sonlanma insidansı üzerinde bazal serum kreatinin değerinin etkisi incelenmiştir (13). HOPE çalışmasında DM, risk faktörü olan veya vasküler hastalık delilleri olan hastalarda plasebo ramiprilin yararı karşılaştırmak için dizayn edilmiştir.

Kalp yetmezliği olan ve serum kreatinin değeri 2,3' ün üzerinde olan hastalar çalışmaya alınmadı ve 5 yıl boyunca takip edildi. Hafif böbrek yetmezliği olan (kreatinin değeri 1,4 den yüksek) 980 hasta alındı, normal böbrek fonksiyonları olan 8307 hasta alındı (kreatinin değeri i 1,4 n altında). Primer sonlanmada kümülatif insidansı hafif böbrek disfonksiyonu olan grupta %22,2, normal böbrek fonksiyonu olan hastalarda %15 tespit edildi ($p < 0,001$).

Böbrek fonksiyon ve kardiyovasküler olay arasında ilişki benzer olarak PEACE (14) (Prevention of Events with Angiotensin-Converting Enzyme Inhibition) alışmasında gösterildi. Kronik stabil koroner arter hastalığı olan ve LVEF %40 üzerinde olan hastalarda plaseboya karşı trandelopril karşılaştırıldı. Serum kreatinin değerleri 2 mg/dl olan hastalar çalışma dışında bırakıldı ve ortalama 4,8 yıl takip edildi. 8280 hasta MDRD ye göre GFH değerleri belirlendi ve gruplara ayrıldı. GFH 60 ml/dk altında olan hastaların kardiyovasküler ve tüm nedenler göre mortalitesi normal böbrek fonksiyonları olan hastalardan yüksek tespit edilmiştir ve bu hastalar ACE inhibitörü tedavisinden yararlanmıştır.

KALP YETMEZLİĞİ ve MYOKARD İNFARKTÜSÜ SONRASI BÖBREK YETMEZLİĞİNİN SONUÇLAR ÜZERİNE ETKİSİ

Hillage ve arkadaşları (15) böbrek fonksiyon bozukluğu stabil hastalar ve kalp yetmezliği olan hastalar üzerine etkisini araştırdı. NHA 3. Ve 4. Derece kalp yetmezliği olan hastalar ve LVEF %35 altında olan hastalar (New York Heart Association III, IV) hastalar alındı. Bu çalışmada ibopamin in etkisi araştırıldı.(15). Hillage ve arkadaşları (16) GFH değerleri Kokroft- Gault formülü ile hesaplanmış 277 hastayı takip edildi. Otorler GFH si 44 n altında olan hastalar GFH si 76' nın üzerinde olan hastalar karşılaştırıldığında rölatif riski GFH si düşük olan hastalarda 2,85 yüksek tespit edilmiştir. Fakat şaşırtıcı olarak bazal GFH LVEF'dan bağımsız olarak mortalitenin daha güçlü bir belirleyicisi olarak tespit edildi. Aslında GFH nörohormonal faktörler analiz edildiğinde mortalitenin güçlü bir prediktörüdür. Hillage ve arkadaşları (16) anterior duvar MI' nden sonra kalp yetmezliği gelişen hastalarda böbrek fonksiyonunun prognostik değerini araştırdığı çalışmasında kreatinin değerleri 3,2 mg/dl üzerinde olan hastalar çalışma dışında tutuldu. Bazal GFH değerleri *Kokroft-Gault* değerlerine göre hesaplanan 298 hasta böbrek fonksiyonuna göre sınıflandırıldı. Takip edilen 1 yılda konjestif kalp yetmezliğinin insidansı GFH değerleri azaldıkça progresif olarak arttığı tespit edildi. Konjestif kalp yetmezliği gelişme riski GFH 81 ml/dk altında olan hastalarda GFH değerleri 103 ml/dl üzerinde

olan hastalara göre 1,86 kat daha yüksek tespit edildi. Bu çalışmada GFH değerinin azalmasının KVO ve kardiyak sonuçlara etkisi gösterildi.

VALIANT (Valsartan in Acute Myocardial Infarction Trial) çalışmasının analizinde Anavekar ve arkadaşları (17) sol ventriküler disfonksiyon kalp yetmezliğinin radyolojik veya klinik işareti olan 14528 vakanın bazal böbrek fonksiyonlarla ilişkisini belirledi. Denekler rastgele ve kaptopril, valsartan, ya da her ikisi almak için ayrıldı ve 24,7 aylık ortalama takip edildi. Bu çalışmada serum kreatinin değeri 2,5 mg/dl üzerinde olanlar dışlandı. Primer sonlanım noktası herhangi bir sebepten ölüm olarak tespit edildi, sekonder sonlanım noktası kalp yetmezliği, rekürren mi, kardiyak arrest stroka bağlı ölüm(17). Anevekar ve arkadaşları tarafından MDRD ye göre hesaplanmış GFH değerine göre tedavi grubuna bakılmaksızın 4 gruba ayrıldı. Bu 4 grupta GFH değeri azaldıkça primer sonlanım noktasında ve sekonder sonlanım noktasında ilerlemeif olarak artış tespit edildi. GFH değerleri 75 in üzerinde ise kardiyovasküler olay için referans olarak alındı. GFH 60-74,9 ml/dk arasında 1,1; GFH 45 in altında 1,49 olarak tespit edildi. GFH değeri 81 ml/dk ya kadar her 10 ml/dk azalmada KVO ve kardiyovasküler komplikasyon riski 1,1 kat artış tespit edildi.(18)

BÖBREK HASTALIKLARINDA KARDİYOVASKÜLER KOMPLİKASYONLARIN MEKANİZMASI:

KBY' de kardiyovasküler komplikasyonların gelişiminde en önemli mekanizma endotelial disfonksiyondur. Birçok çalışmada albuminüri ile endotelial disfonksiyon ilişkili olduğu gösterilmiştir (19). Birçok geleneksel ve geleneksel olmayan risk faktör endotelial disfonksiyonu etkileyerek KVO' a neden olur. Hipertansiyon, diyabet, hiperlipidemi gibi geleneksel risk faktörleri tek başına bu yüksek kardiyovasküler morbidite ve mortaliteyi açıklamakta yetersiz kalmaktadır. Giderek artan kanıtlar oksidatif stres ve inflamasyon gibi geleneksel olmayan bazı risk faktörlerinin rolünü ön plana çıkarmaktadır (Tablo 4).

Tablo 4. Kardiyovasküler hastalık için geleneksel ve geleneksel olmayan risk faktörleri

Geleneksel risk faktörleri	Geleneksel olmayan risk faktörleri
Yaş	Albuminüri
Erkek cinsiyet	Anemi
Hipertansiyon	Homosistein
LDL yüksekliği	İnflamasyon
HDL düşüklüğü	Oksidatif stres
Diyabet	Anormal Ca, P metabolizması
Sigara	Vasküler kalsifikasyon
Fiziksel inaktivite	Üremik kemik hastalığı
Menapoz	Malnütrisyon/protein enerji kaybı
Kardiyovasküler aile öyküsü	Sempatik aktivasyon
Sol ventriküler hipertrofi	Ekstraselüler sıvı volüm yükü
Kalp yetmezliği	Lipoprotein a
	Koagülasyon bozuklukları
	NO/Endotelin balansının bozulması
	İnsülin rezistansı
	Subklinik hipotroidizm
	Üremik toksinler
	Yağ kitlesi:Adipokin imbalansı

LDL: düşük dansiteli lipoprotein, HDL: yüksek dansiteli lipoprotein

Geleneksel olmayan risk faktörleri özellikle KBY hastalarında KVH gelişmesinde geleneksel risk faktörlerine göre daha önemlidir. Geleneksel olmayan risk faktörlerine dair klinik pratikte henüz yeterli bilgi olmamasına karşın artan veriler bu popülasyonda çok artmış olan kardiyovasküler risk artışından sorumlu olabileceğini göstermektedir (20).

Erken evre KBY hastalarında ve diyaliz tedavisi alan hastalarda kronik inflamatuvar durum yaygın olarak dökümanite edilmiştir. Dursun ve arkadaşlarının (21,22) yapmış olduğu çalışmada Oksidatif stres, endotelial disfonksiyonla birlikte inflamasyon aterosklerotik sürecin ilerlemeyen ve akselerasyonunda önemli oranda etkilediği gösterilmiştir.

SİSTEMİK İNFLAMASYON KARDİOVASKÜLER RİSK ARTIŞI İLE İLİŞKİLİDİR.

Sistemik inflamasyonun miyokart infarktüsünün klinik ve laboratuvar bulguları ortaya çıkmadan önce mevcut olduğu gösterilmiştir. Bu durum sistemik inflamasyonun ateroskleroza neden olduğunu gösterir. Bu yorum inflamatuvar hastalıkları olanlarda erken yaşta koroner arter hastalığı (KAH) görülmesi ile desteklenmektedir. RA, lupus gibi otoimmün hastalıklar ateroskleroz gelişimini hızlandırır (23). Kontrol edilmemiş hastalığa bağlı sistemik inflamasyon kardiyovasküler risk artışı ile ilişkilidir (24), klamidyal enfeksiyon geçirdiğini gösteren serolojik deliller olan hastalarda ateroskleroz gelişimi artmıştır, ampirik antiklamidyal tedavi alanlarda 3 yıl boyunca takip edildiğinde tedavi edilmemiş kontrollerle karşılaştırıldığında karotis ateroskleroz gelişimi yavaşlamıştır (25). Obezite kronik inflamasyon, aterosklerozis, hiperkoagulabilite, platelet disfonksiyonu, insülin rezistansı, Tip 2 DM, metabolik sendrom gibi koroner vaskülopati gelişiminin bütün basamaklarını etkileyerek kardiyovasküler hastalıklara katkıda bulunur (26).

OBEZİTE İLE İLİŞKİLİ SİSTEMİK İNFLAMATUVAR AKTİVİTE ARTIŞI:

Yağ asitlerinin depolanma yeri olarak adipoz doku algısı son yıllarda değişmiştir, yerini adipoz dokunun glukoz ve lipid metabolizmasında santral rol oynadığı, tümör nekrozis faktör alfa (TNF- α), İnterlökin-6 (IL-6), adiponektin, leptin gibi çok sayıda hormonların üretildiği anlaşılmıştır (27).

Giderek artan kanıtlar göstermektedir ki adipoz doku kitlesinin artışı direkt olarak sistemik inflamasyonun artışına neden olur. Bu fenomenin ilk kanıtları 1985 yılında raporlanmıştır. Vücut kitlesi ve periferik lökosit sayısı arasında pozitif korelasyon vardır. Bu zamandan beri çok sayıda çalışmada vücut kitlesindeki artışla sirkülasyondaki inflamatuvar proteinlerde (CRP, IL-6, PAI-1, P-selektin, vasküler hücre adezyon molekülü-1 , fibrinojen, anjiyotensinojen, SAA3) artışı gösterilmiştir (28).Diyet, egzersiz gibi herhangi bir nedenle adipoz doku kaybı inflamatuvar belirteçlerin azalması ile ilişkilidir. Obez hastalarda kilo kaybıyla sirkülasyondaki CRP, IL-6, IL-18, TNF- α azalır ve insülin rezistansının düzelmesi ile ilişkilidir (29).

Yağ dokusu bu faktörlerin birçoğu için önemli bir kaynaktır ya da diğer dokularda bu inflamatuvar faktörlerin ifadesini doğrudan düzenler. Patofizyolojik açıdan bakıldığında adipoz dokunun yerleşimi miktarından daha önemlidir. Visseral obezite yaygınlığının artışı ile kardiyovasküler hastalık sıklığının artması yakın ilişkilidir (30).

Subkutan ve visseral adipoz doku fonksiyonel olarak farklılıklar gösterir. Örneğin anjiyotensinojen geni, kompleman faktörleri, yağ asidi bağlayıcı protein 4, yüksek oranda visseral yağ dokusundan eksprese edilir (31,32). Obezite de adipoz dokuda görülen makrofaj infiltrasyon hızı visseral adipoz dokuda daha yüksektir (33)

OBEZİTEDE ADİPOZ DOKU DİSFONKSİYONU

Hiperalimentasyon sonucunda adipositler genişler. Adipoz doku hipertrofisi lokal olarak adipoz doku hipoksisine neden olur. hipoksiye bağlı transkripsiyon faktörü aktive olur, anjiogenik faktörlerin ekspresyonuna neden olur. (34, 35). Adipoz doku adipositlerin yanında fibroblast, endotel, makrofaj, preadipositler gibi mezodermal hücrelerden oluşur. Preadipositler mezodermal orjinli multipotent kök hücrelerinden köken alır ve yeni yağ hücreleri oluşturur (36). Makrofajlar obezitede adipoz dokuda daha yaygındır (36). Adipoz doku 2 tip makrofaj içerir, M1 makrofajlar esas olarak TNF alfa ve İL-6 sekrete ederler böylece inflamasyona neden olurlar. M2 makrofajlardan anti inflamatuvar sitokinler salınır, dokuların tamir fonksiyonu vardır. (37). Makrofaj kaynaklı TNF alfa insan adipositlerini aktive eder IL-6, ICAM-1, MCP-1 genlerin ekspresyonu artar. Monositlerin adipoz dokuya göçü MCP 1 ve ICAM 1 tarafından kolaylaştırılır. Adiponektin NFKB aktivitesini inhibe eder. Anjiogenezis ve adipogenezis adipoz doku genişlemesiyle yakın ilişkili olduğu in vitro hayvan çalışmalarında gösterilmiştir (38,34).

Obezitede kronik düşük dereceli inflamasyon vardır; insülin rezistansı, diyabet ve vasküler hastalık riskini artırır (39). Adipoz dokudaki makrofaj içeriği insülin rezistansı ile ilişkilidir. Aterosklerotik hastalıklar adipoz doku disfonksiyonunun önemli bir sonucudur. Disfonksiyonel adipositler direkt ve indirekt olarak vasküler risk faktörlerinin ve vasküler hastalıklarının gelişmesine katkıda bulunur. Kan basıncı yükselmesi, plazma HDL düşüklüğü, trigliserit yüksekliği gibi bütün bağımsız risk faktörleri abdominal obezite ile yakından ilişkilidir. Tomografi ile yapılan ölçümlerde visseral adipoz doku (VAD) subkutan adipoz dokuya göre inflamatuvar ve oksidatif stres belirteçleri ile çok daha yakın bir ilişkisi vardır.(40)

Adipositlerin Endokrin Fonksiyonları:

Adipositler ve adipoz doku çeşitli hormon ve sitokinler üreterek glukoz metabolizması, lipid metabolizması, inflamasyon, koagülasyon, açlık ve kan basıncının düzenlenmesinde rol oynayarak kas, vasküler yapılar, beyin gibi birçok organı etkiler. Adipositokinler ve görevleri Tablo 5 te gösterilmektedir (41).

Tablo 5. Adipositokinler ve etkileri

Adipositokinler	Tam İsmi	Etkisi
Leptin	Leptin	Yemek yeme, yağ kütlesi
Adiponektin	Adiponektin	İnsülin rezistansı, inflamasyon
Rezistin	Rezistin	İnsülin rezistansı, inflamasyon
Visfatin	Visfatin	İnsülin rezistansı
Omentin	Omentin	İnsülin rezistansı
Vaspin	Visseral adipoz dokudan derive edilen serpin	İnsülin rezistansı
Apelin	Apelin	Vazodilatasyon
CETP	Kolesterol ester transfer protein	Lipid metabolizması
LPL	Lipoprotein lipaz	Lipid metabolizması
A-FABP4 (aP2)	Adiposit yağ asidi bağlayıcı protein 4	Lipid metabolizması
Perlipin	Perlipin	Lipid metabolizması
RBP4	Retinol bağlayıcı protein 4	Lipid metabolizması
ASP	Asilasyon sitümüle edici protein	Lipid metabolizması
AT2	Anjiotensin-2i	Kan basıncı
ACE	Anjiotensin dönüştürücü enzim	Kan basıncı
AGT	anjiyotensinojen	Kan basıncı
TNF-alfa	Tümör nekrozis faktör- alfa	İnflamasyon
İL-6	İnterlökin-6	İnflamasyon
Adipsin	Adiposit tripsin komplement faktör	İnflamasyon
MCP-1	Makrofaj kemoatraktan protein	Makrofaj atraksiyonu
ICAM-1	İnterselüler adezyon molekül-1	Makrofaj aktivasyonu
PAI-1	Plazminojen aktivatör inhibitör-1	Fibrinolizis

ADİPONEKTİN

Adiponektin ilk defa 1995 yılında adiposit komplement ilişkili protein (ACRP30) olarak isimlendirilmiştir. Adiponektin aynı zamanda Adipo Q, apMI, 28 kilo dalton gelatin bağlayıcı protein (GBP28) olarak isimlendirilir (42). 244 aminoasit içerir. Adiponektinin 3 formu bulunur. Düşük molekül ağırlıklı trimeri, orta molekül ağırlıklı heksameri, yüksek molekül ağırlıklı multimeri (43). Son zamanlardaki yayınlar adiponektinin biyoaktivitesi yüksek molekül ağırlıklı multimer tarafından gerçekleştirilmektedir (44).

Üretimi, Sekresyonu ve Yıkımı

Adiponektin büyük oranda visseral adipoz dokudan sekrete edilmektedir. Adiponektinin adipositlerden sekresyonu golgi aparatından ekzositoz yoluyla (45). Sentezi takiben adiponektin hidroksilasyon, glikozilasyon ve siyalizasyon dahil olmak üzere çeşitli post-translasyonel modifikasyona uğrar. Serum seviyesi yaş, açlık ve cinsiyete göre değişmektedir (46). Deneysel modellerde uzun süreli kalori kısıtlaması dolaşımdaki adiponektin düzeyini artırdığı gösterilmiştir (47). Ağırlık kaybı ile serum adiponektin düzeylerinin artması arasında yakın ilişki vardır. Vücut kitle indeksinden bağımsız olarak obezite, tip 2 DM, KAH HT' a serum adiponektin düzeylerindeki düşme eşlik eder (28).

Regülasyon ve Sekresyon

İn vitro çalışmalarda adiposit kültürlerinde adiponektin sekresyonunun insülinle stimüle edildiği gösterilmiştir. Zıt olarak insülin artışı adipositlerin mRNA seviyesinin düşmesi ile ilişkilidir (49). TNF alfa adiponektinin anlamlı olarak ekspresyonunu ve sekresyonunu azaltır. PPAR gama reseptörleri aşırı şekilde adipositlerden eksprese edilir ve adipositlerin ekspresyon ve sekresyonu ile ilişkilidir. Çalışmalarda B adrenerjik agonist ve sirkülasyondaki adiponektin arasında ters ilişki gösterilmiştir, adrenerjik agonistler Adiponektinin ekspresyon ve sekresyonunu inhibe eder (50). Glukokortikoidler, IL-6 ve endotelin 1 adiponektin üretimini inhibe eder. Böbrek Adiponektinin metabolizmasında ve ekskresyonunda merkezi rol oynar. Böbrek yetmezliği hastalarında adiponektinin böbrek klerensinin azalması nedeni ile yüksek seviyede adiponektin bulunur. Karaciğerde adiponektin düzeylerini etkiler, karaciğer yetmezliğinde adiponektin düzeyleri artar (51).

Reseptörler:

2003 yılında 2 adiponektin reseptörü tespit edildi. AdipoR1 global adiponektin reseptörüdür, iskelet kası ve karaciğerde bol miktarda eksprese olur. AdipoR2 ise temel olarak karaciğerde eksprese olmakla birlikte monosit ve makrofajlarda da bulunur. Reseptörler paraventriküler nükleuslarda ve hipotalamusta da bulunur. Bu reseptörler enerji homeostazisinde önemli rol oynar (52).

Fiziksel egzersiz her iki reseptörün iskelet kaslarındaki ekspresyonunu artırır, fakat kalori kısıtlaması adipoz dokudaki reseptör ekspresyonunu değiştirmez. Plazmadaki ve iskelet kasındaki ekspresyonu özellikle tip 2 DM aile öyküsü olanlarda düşüktür, insülin sensitivitesi ile pozitif ilişkilidir (53). Yüksek molekül ağırlıklı adiponektin için reseptör varlığı son yıllarda rapor edilmiştir. Bu protein T-kadherin olarak bilinmektedir. Bir glikozilfosfatidilinozitol grup tarafından hücre dışına demirlenmiştir, KVS sistemi ve iskelet kasında bulunur. Karaciğerde büyük oranda eksprese edilmez (54).

Subselüler yolak:

Adiponektinin 2 farklı subselüler yolağı vardır. Bunlar ppr-gama ve 5'amp aktive olan protein kinaz(AMPK). Adipo R1 karaciğerde AMPK aktive eder, glukoneogenez ve lipogenezin genlerini inhibe eder. Zıt olarak Adipo R2 aktivasyonu glukoz üretimi üzerine çok az etkisi vardır (41) ama bu reseptörün, PPAR alfa reseptörleri aktive ederek hücre içi glukoz alımı ile ilgili genler yağ asidi oksidasyonu artırır (55).

İskelet kaslarında AdipoR1 GTP azı GLUT 4 translokasyonuna neden olur ve glukozun iskelet kası içerisine taşınmasını sağlar. Genel olarak adiponektin yağ asidi oksidasyonunu uyarır, iskelet kaslarında yağ birikimini önler, böylece insülin sensitivitesi ve lipotoksosite üzerinde önemli rol oynar. Obezite de adiponektinin azalmasına bağlı olarak insülin rezistansı görülür (56).

Endotel hücreleri üzerinde adiponektin AMPK ve cAMP/PKA üzerinden etkili olur. Bu hücrelerde, adiponektin doğrudan fosfatidilinozitol 3 kinaz (PI3-K) AMPK tarafından fosforilasyon yoluyla endotelial NO sentaz (eNOS) aktivasyonunu gerektirir bağımlı yollar aracılığıyla nitrik oksit (NO) sentezini uyarır (57).AdipoR1 ve R2 iskelet kaslarına benzer şekilde kardiyomyositlerde bulunur. Subselüler yol AMPK ile

ilişkilidir apoptozisi azaltır, endotelin-1 ilişkili kardiyak hipertrofiyi inhibe eder ve TNF alfa üretimini azaltır (58).

ADİPONEKTİNİN KARDİOVASKÜLER ETKİLERİ:

ANTIATEROJENİK ETKİ:

Adiponektinin vasküler sistemde NF-kB inhibisyonu, TNF-alfaya bağlı adezyon moleküllerinin ekspresyonunun inhibisyonu, IL-10 gibi anti inflamatuvar sitokinlerin üretimi, İL 1 gibi monosit ve makrofaj antagonistlerin indüklenmesi, interferon gama gibi makrofaj stimülasyonuna neden olan inf gamayı baskılayarak antiinflamatuvar etki gösterirler (59).

ENDOTELYAL DİSFONKSİYON:

İn vitro çalışmalar adiponektinin NO üretimini indükleyerek endotel disfonksiyonunu indüklediğini göstermiştir. Endotelyal disfonksiyon sonucunda VCAM-1, ICAM-1, e selektin gibi vasküler adezyon moleküllerinin ekspresyonu artar ve IL-8, TNF- α gibi proinflamatuvar sitokinler sentezlenir. Bu moleküller monositlerin bağlanmasını uyarır (60). İntimada monositler makrofajlara transforme olur, klas A çöpçü reseptörleri eksprese eder, hücrelerin modifiye lipoproteinleri almasını sağlar ve köpük hücrelerine dönüştürür (60). Bu işlemler adiponektinin değişik seviyeleri tarafından modüle edilir. Class a çöpçü reseptörlerinin ekspresyonu ve dolayısı ile intraselüler lipid akümüülasyonu inhibe edilir. Köpük hücreleri tarafından oluşturulan yağlı çizgilenme sonrası intima ve çökelme kollajen içine yayılması ve düz kas hücrelerinin göç ile fibröz bir lezyonu oluşturur. Adiponektin düz kas hücrelerin migrasyonunu ve proliferasyonunu azaltır. Adiponektin metalloproteinaz-1 doku inhibitörünün ekspresyonunu artırır, böylelikle plağın stabilize olmasına katkıda bulunur (61)

Adiponektin lipaz aktivitesini ve apolipoprotein a ekspresyonunu artırır. Bu iki protein adipoz doku ve iskelet kasında trigliseritlerden zengin lipoprotein katabolizmasında önemlidir. Düşük adiponektin düzeyi hepatik lipaz aktivitesini artırır, HDL azalmasına ve düşük yoğunluklu LDL düzeyinin artmasına ve hiperlipidemiye neden olur(62).

Sirkülasyondaki adiponektin konsantrasyonu GFH hızına bağlı olduğundan sağlıklı kontrollerle karşılaştırıldığında hemodiyaliz hastalarında belirgin olarak yüksek tespit

edilmiştir (63) .Üstelik düşük plazma adiponektin seviyesi böbrek yetmezliği olmayan hastalarda kardiyovasküler olayın güçlü bir prediktörüdür. Hemodiyaliz hastaları ile sağlıklı kontroller karşılaştırıldığında plazma adiponektin seviyesinin 1,2 kat arttığı tes pit edilmiştir (64).

Adiponektin adipositlerde en fazla sentezlenen peptittir, kardiyovasküler ve endokrin sistem üzerine önemli etkileri vardır. Çeşitli KAH ve Tip 2 DM gibi kardiyovasküler ve metabolik bozukluklarda serum adiponektin düzeyleri değişmiştir ve bu değişim prognostik olarak önemlidir.

ADİPONEKTİN: KARDİYOVASKÜLER BİYOBELİRTEÇ

Adiponektin kardiyovasküler koruyucu etkileri bulunmaktadır. Serum seviyelerinin prognostik önemi olduğu çeşitli çalışmalarda gösterilmiştir. Sirkülasyondaki adiponektin KAH olan tip 2 dm hastalarda düşük tespit edilmiştir . Hipoadiponektemi koroner arter hastalığı ile Tip 2 DM ve obeziteden bağımsız risk faktörüdür . Düşük adiponektin düzeyi ile erken başlangıçlı KAH ve multipl aterosklerotik lezyonu olan hastalar arasında yakın ilişki tespit edilmiştir (66). Diğer bir çalışmada yüksek molekül ağırlıklı adiponektin KVS olay ve KAH için predüktördür (67). Adiponektin kardiyovasküler sağlıkla yakından ilişkilidir, meydana gelebilecek kardiyovasküler olayları tahmin için çok hassas bir serum göstergesidir. Retrospektif çalışmalar yüksek seviyede adiponektin 6 yıl boyunca KAH gelişme riskini düşük adiponektin seviyeleri olan vakalarla karşılaştırıldığında dramatik olarak azalttığını göstermiştir (68). Hayvan deneylerinde de özellikle diyet kaynaklı aterosklerozun önlenmesinde önemli olduğu gösterilmiştir (69). Adiponektinin kardiyovasküler hastalıklar üzerinde olan bu etkisi diğer faktörlerden bağımsız olduğu gibi diyabet ve insülin sensitivitesi üzerinden de etkili olur. KBY hastalarında ise adiponektin düzeyi yüksek tespit edilmiştir. Adiponektin kardiyovasküler hastalık gelişimini azaltmasına rağmen KBY hastalarında yüksek tespit edilmesi böbrekten atılımının bozulmasına bağlanmıştır.

VİSFATİN:

Visfatin eskiden, nikotinamid adenin dinükleotid biyosentezinde hız kısıtlayıcı enzim olan nikotinamid fosforibozil transferaz olarak bilinmekteydi. 2004 yılında adipokin

olarak tanımlanmıştır. Molekül ağırlığı 52 KDa'dur, 491 aminoasitten oluşmaktadır. PreB hücre koloni artırıcı faktör (PBEF) ile eş yapıdadır. PBEF lenfositler tarafından üretilen bir sitokindir. Lenfosit maturasyonu ve inflamatuvar regülasyonda rol oynar. Predominant olarak visseral adipoz dokudan üretilen ve sekrete edilen visfatin lökositlerde, adipoz dokuda, hepatositlerde ve kasta sentezlenir (70). Visfatin makrofajlar tarafından ve özellikle, makrofajlar tarafından infiltre edilen adipoz dokudan da önemli miktarda eksprese edilirler ve inflamatuvar cevabın oluşmasına katkıda bulunmaktadır. Visfatinin endokrin, parakrin ve otokrin etkileri bulunmaktadır (71, 72).

Visfatinin Üretimi ve Biyolojik etkileri

Visfatin glukozu düşürür ve insülin duyarlılaştırıcı etkisi vardır. Visfatin gen mutasyona uğramış farelerde plazma glukoz seviyeleri yüksek tespit edilmiştir(73). Başlangıç çalışmalarında visfatin değişik insüline duyarlı hücre kültürlerinde protein kinaz B ve mitojen aktive eden protein kinaz gibi sinyal kinazları downregüle ederek ve insülin reseptör substratı 1 ve insülin reseptör substratı 2 gibi insülin reseptörlerinin fosforilasyonunu insülininden ayrı bir yere insülin reseptörlerine bağlanarak insülin sensitivitesini artırıcı etkisi gösterilmiştir. İn vitro visfatin tedavisi adipositlerde L6 myositlerde glukoz uptakeini artırır ve hepatositlerden glukoz serbestleşmesini inhibe eder (73). Visfatinin insülin benzeri etkisi IRS-1 ve IRS-2 gibi insülin reseptörleri nin visfatinle tirozin fosforilasyonunu insan osteoblastlarında da gösterilmiştir (74). Bununla birlikte başka çalışmalarda visfatinin insülin mimetik etkisi gösterilmemiştir, daha ziyade pankreas beta hücrelerinin glukozu duyarlı insülin sekresyonunu düzenleyen NAD biyosentez enzim 8(NAMPT) üzerinden etkilemekte olduğu gösterilmiştir (75) Üstelik GLUT 1 protein ekspresyonu ve hücre membranına göçü visfatinin mezengial hücrelerde aktivite mekanizması olarak tanımlanmıştır. Berndt ve arkadaşları (76) plazma visfatin seviyesi ve insülin sensitivitesinin parametresi arasında anlamlı korelasyon bulamadı. Obezlerde visfatinin sirkülasyondaki seviyesi ile ilgilide çelişkili datalar vardır. Bazı çalışmalar sirkülasyondaki visfatin seviyesinin artışı doğrulamıştır. Fakat bir çalışmada da obezlerde visfatin seviyesinin düşük olduğu gösterilmiştir (77). Paradoksal bir şekilde vücut ağırlığının azalması, aşırı beslenme kadar sirkülasyondaki visfatin konsantrasyonunu downregüle eder.

Visfatin inflamasyon ile ilişkisi

visfatin inflamasyonda önemli bir mediyatördür (Şekil1). Moschen ve arkadaşları (78) rekombinant visfatin doza bağımlı olarak proinflamatuvar sitokinlerin üretimini indüklediğini göstermiştir. Üstelik visfatin aktive T hücrelerinin önemli kostimulatuvar moleküllerinin yüzey ekspresyonunu artırır(monositlerde bulunan CD54 (ICAM-1), CD40 and CD80 in monocytes), aynı zamanda visfatin cd19 b hücre ve cd 14 monositler için potent kemotaktik faktör olarak hareket eder. Ferelerde intraperitoneal visfatin enjeksiyonu sirkülasyondaki İL-6 seviyesini güçlü bir şekilde artırır. Visfatin inflamatuvar stimulusa cevap olarak nötrofillerden sekrete edilirler ve apoptozisi inhibe ederler. Örnek olarak septik hastalarda visfatin nötrofillerden yüksek oranda eksprese edilirler, ve bu hastalarda nötrofillerin surveyini azatmasına katkıda bulunurlar (79) Visfatinin proinflamatuvar etkisi ateroskleroz gelişimini hızlandırır. İnvitro visfatin ICAM hücre adezyon moleküllerini indükleyerek endotel hücrelerine lökosit adezyonunu artırır (80). İleri çalışmalarda visfatinin plak desitabilizasyonunda etkili olduğunu göstermiştir. Visfatin gen ekspresyonu semptomatik bireylerde karotis plağı belirgin şekilde artırır (81, 82). 101 insan üzerinde yapılan çalışmada tomografi ile bakılan visseral yağ dokusu ile serum visfatin düzeyi arasında güçlü bir korelasyon tespit edilmiştir. Subkutanöz adipoz doku ile visfatin düzeyi arasında zayıf korelasyon tespit edilmiştir. Ayrıca obez diyabetik farelerde visseral yağ dokusundan eksprese edilen visfatinin arttığı tespit edilmiştir. Prospektif kohort çalışmasında obezite ile visfatin seviyesi arasında güçlü korelasyon tespit edilmiştir.Normal ağırlıklı kişilerle morbid obezler karşılaştırıldığında obez hastalarda visfatin seviyesi yüksek tespit edilmiştir. Kilo kaybından 6 ay sonra visfatin düzeyi normalize olmaktadır.

Kardiyovasküler Hastalıklar ve Visfatin

Okside LDL kültüre monositlerden visfatin ekspresyonunun artırır. Visfatin plak instabilitesine neden olan ekstraselüler matriks molekülünün ekspresyonunu artırır. Semptomatik karotis lezyonu olan insanlarda ve stabil olmayan koroner plak olan insanlarda visfatin ekspresyonu artmıştır. Karotis endarterektomili hastalarda ve iskemik semptomları olan hastalarda visfatin ekspresyonu asemptomatik bireylerden yüksek tespit edilmiştir. Benzer bulgular stabil olmayan anjinalı hastalar stabil anjinalı hastalarla karşılaştırıldığında elde edilmiştir. Balon anjiyoplastisinde akut plak hasarlanması olan hastalarda visfatin seviyesi işlemden 24 saat sonra bazal visfatin seviyesine göre, işlemden 4 saat sonra zirve yapmaktadır. Diğer bir çalışmada akıma bağlı veya nitrogliserin bağlı dilatasyonla ölçülen endotel

fonksiyonla visfatin seviyesi arasında negatif korelasyon tespit edilmiştir. Visfatin vasküler düz kas proliferasyonunu uyardığı tespit edilmiştir (83).

Visfatin seviyesinin artışı klasik kardiyovasküler risk faktörlerine ek olarak koroner arter hastalığı ve akut koroner sendromla ilişkilidir (84). Karotis aterosklerozlu bireylerde ve metabolik sendromlu bireylerle visfatin seviyesi ile İMK arasında pozitif korelasyon tespit edilmiştir. Visfatin karotis intima media kalınlığı için bağımsız bir risk faktörüdür . Akut iskemik inme aterosklerozisin diğer bir sonucudur. Çinli inme geçiren hastalarda yüksek visfatin seviyesi tespit edilmesi vasküler hastalıklardaki visfatinin rolünü desteklemektedir (85).

Visfatinin kreatinin klirensi ile negatif korelasyonu tespit edilmiştir. Visfatin seviyesi üriner albümin ekskresyonu ile ilişkilidir. Son zamanlarda visfatin diyabetik, KBY hastalarda endotel disfonksiyonunun güçlü bir göstergesi olan akıma bağlı dilatasyon ile ilişkili gösterilmiştir. Visfatinin seviyesinin yükselmesinde GFH azalması katkıda bulunabilir(86)

PENTRAKSİN

Kısa pentraksin ve uzun pentraksin olmak üzere pentraksinin 2 subüniti vardır. Kısa pentraksin 25 KD oluşan bir proteindir. Serum amiloid a ve CRP ile aynı süperfamilyadandır. CRP ve kısa pentraksin karaciğerden primer olarak IL-6 tarafından stimüle edilir. PTX-3 olarak bilinen uzun ptx molekül ağırlığı 440 kDa dur, IL-1, TNF , IL-6 gibi sitokin ve lipopolisakkaritler tarafından indüklenir. TNF alfa tarafından stimüle edilir ve spesifik olarak kardiyak kasta bol miktarda bulunmakla birlikte (87, 88) dendritik hücre, endotelyal hücre, vasküler düz kas hücresi, fibroblast monosit gibi birçok hücre tipinde üretimi gösterilmiştir (89, 90, 91). Ptx seviyesi sepsis, endotoksomik şok, MI, cerrahi gibi durumlarda dramatik olarak artmaktadır. Ptx in fizyolojik rolü CRP ve serum amiloid proteinine benzer. PTX-3 ün rolü ptx eksik ve ptx aşırı eksprese edilmiş farelerle daha iyi anlaşılmıştır (92). PTX-3 eksik farelerde kontrollere göre invazif pulmoner aspergillozus daha sık görülmektedir (8). PTX-3 aşırı eksprese edilmiş farelerde inflamatuvar cevap artmıştır ve mortal seyreden intestinal iskemik reperfüzyon hasarı artmıştır (93). PTX nin bazal seviyesi MI ve periferik arter hastalıklarının da içine alan kardiyovasküler olaylar için bağımsız bir risk faktörüdür (94). PTX-3' ün AMI nün

erken tanı ve prognozunda kronik kalp yetmezliğinde faydalı bir belirteç olduğu gösterilmiştir (95).

Akut myokard enfarktüsünde semptomlar başladıktan 6-8 saat sonra zirve yapmıştır ve CRP ile ilişkili değildir (96). MI' lı ve ST elevasyonlu 748 hastadan oluşan kohort çalışmasında PTX-3 3 aylık mortalitenin bağımsız göstergesi olduğu tespit edilmiştir (97). PTX-3 tüm nedenlere bağlı ölümlerle ilişkili bulunmuş ancak MI, inme, anjina gibi nedenlerle güçlü ilişki tespit edilmiştir (98). Kalp yetmezliği hastalarında normal insanlara göre CRP, PTX-3, inflamatuvar sitokinler daha yüksek tespit edilmiştir (99) PTX-3 1233 kronik kalp yetmezliği hastalarında ölçüldü ve özellikle şiddetli hastalığı olanlarda, ileri yaş, ventriküler disfonksiyon, atriyal fibrilasyon, DM gibi komorbid hastalığı olanlarda stabil kalp yetmezliği olan hastalara göre daha yüksek olduğu tespit edildi (100). Obez vakalarda kronik sistemik inflamasyon ve arter sertliği kah gelişmesi açısından risk faktörleridir. Bununla birlikte vasküler inflamasyonun ve arter sertliği azalmasının nedeni bilinmemektedir. Plazma pentraksin 3 seviyesi anlamlı olarak obez hastalarda daha yüksek tespit edilmektedir, ayrıca vücut ağırlığı ile plazma PTX-3 seviyesi lineer bir ilişki tespit edilmiştir. PTX-3 seviyesi ile abdominal obezite arasında korelasyon olduğu bildirilmiştir (101). PTX-3 sadece TNF alfa maruziyeti altında rodent adipositlerde sekrete ve eksprese edilmektedir. Çoğunlukla obez ve diyabetik hastalarda eksprese edilmektedir (102). Son zamanlarda yapılan çalışmalarda visseral yağ dokusu ile PTX-3 yakın ilişkilidir ve bu aterosklerozla ilişkili olabilir. Adipositlerden PTX-3 ekspresyonu TNF-alfa ile uyarıldıktan sonra eksprese olur. Obez monogenik farelerde PTX-3 düzeyi yüksek olduğu gösterilmiştir. Obezitede görülen kronik düşük dereceli inflamasyonla PTX-3 arasında bağlantı olabilir. Son yıllarda serum PTX-3 seviyesi ile metabolik sendrom arasında ilişki tespit edilmesi ateroskleroz ve dislipidemi ile ilişkiyi gösterir (103). Son yıllarda adipositlerin çeşitli sitokinlerle PTX sentezinin indüklendiği gösterilmiştir. Albert ve arkadaşları (104) visseral obeziteli hastalarda PTX-3 seviyesinin subkutan adipoz dokudan daha yüksek olduğu gösterilmiştir. PTX-3 seviyesi mortalite riskinin arttığı KBY hastalarında yüksek tespit edilmiştir. Tong ve arkadaşları (105) KBY hastalarında sağlıklı kontrollere göre pentraksin 3 düzeylerini daha yüksek tespit edilmiştir. PTX-3 anlamlı olarak kreatinin klirensi, serum albümin, CRP ile korelasyon göstermektedir ve mortalite ile ilişkilidir. Bu veriler ışığında PTX-3 KBY hastalarında KAH riskini CRP den daha duyarlı yansıtabilir.

İnterlökin-1 (İL-1)

İL-1 yolağı inflamatuvar reaksiyonun anahtar mediyatörlerindendir. Yapısal olarak 3 ilişkili polipeptitten meydana gelir. Bunlar 2 agonist sitokin (İL-1 α , β) ve 1 doğal olarak görülen İL-1RA' den oluşmaktadır. İL-1 α ve İL-1 β potent proinflamatuvar sitokindir. İl 1 ve İL-1 β birbirlerine sadece %26 benzemelerine rağmen fonksiyonları benzerdir İL-1ra ise önemli anti inflamatuvar sitokindir İL-1 β ve İL-1alfanın fonksiyonlarını inhibe eder(106). Birçok hücre İL1 üretebilirken önemli oranda mononükleer hücrelerde üretilir. İL-1 yüksek afinitede reseptörleri yoluyla proinflamatuvar olayları başlatır. İL-1 birçok adezyon molekülünün ekspresyonunu artırır. Mononükleer fagosit ve endotel hücrelerde kemokin sentezini uyarır. İL-1T lenfositlerini etkileyerek humoral ve hücre sel yanıtın ortaya çıkmasını sağlar. İmmünglobülin sentezlenmesinde sinerjistik çalışarak kemik iliğindeki progenitör hücrelerin proliferasyon ve farklılaşmalarını uyarır. Kemik iliği stroma hücrelerinin bazı hematopoitik koloni stimüle edici faktörlerin yapmasını uyarır. Kemik iliğinde nötrofil yapım ve salınımını artırır. Epitel hücrelerinin proliferasyon ve fonksiyonlarını uyarır. Pankreasın beta hücrelerini etkileyerek plazma insülin düzeylerinde değişikliklere yol açar. İFN- γ indüksiyonu yaparak dolaylı yoldan antiviral etki de gösterir. İn vitro pek çok tümör hücresi üzerine sitostatik ya da sitotoksik etki gösterebilir (107). İL-1 β , nötrofil infiltrasyonunda ve adezyon moleküllerinin ekspresyonunun artışında rol oynamaktadır. Ayrıca, inflamatuvar metabolit ve enzimlerden, prostoglandinlerin, kollojenaz ve fosfolipaz A2'nin salınımını arttırmaktadır. TNF- α ve İL-6 sentezinin stimülasyonu yanı sıra her ikisiyle de sinerjistik etki göstermektedir.(107) İL-1 β 'nın bu etkilerine ilaveten, iskemi esnasında, intrasellüler kalsiyum düzeyinin artmasında, serbest oksijen radikallerinin oluşumunda, NO sentezi stimülasyonu sonucu NO artışında, araşidonik asit salınımında, CRP, kompleman, β -amiloid düzeylerinin yükselmesinde, mikroglia aktivasyonunda da önemli rolü bulunmaktadır. Anti İL-1 β antikoları ve İL-1reseptör antagonistleri kullanılmasının yanısıra İL-1 β sentezinde görevli enzimlerin inhibisyonunun, inflamasyonun ve dolayısıyla iskemik sürecin düzelmesinde yardımcı olacağı düşünülmektedir (108).İL-1 β muhtemelen NFKB yolağının aktivasyonu ile kardiyovasküler ve aterosklerotik olayların gelişmesine katkıda bulunur. (109). İL-1 β adipoz dokudan sekrete edilirler ve aktive olan makrofajlardan, diğer immun hücrelerden TNF-alfa, il 6, ve İL-1beta üretimini de artırır (110). Stranberg ve arkadaşlarının (111) yapmış olduğu çalışmada gösterilmiştir ki il 6 ve

IL-1 β polimorfizmi yağ kitlesi ile ilişkili olduğu gösterilmiştir. Sirkülasyondaki IL-1beta seviyesi VKİ ile alkolik obez vakalarda ilişkili gösterilmiştir (112). Obez vakalarda visseral adipoz dokudan IL-1beta sekresyonu artış tespit edilmiştir (113). IL-1 β , IL-6'nın sekresyonunu ve regülasyonunda rol oynadığı gösterilmiştir. (114). IL-1 β , MCP-1 (monosit kemoatraktan protein 1) üretiminde rol oynar. Böylece IL-1 β , IL-6 ilişkili akut faz cevabında önemli rol oynamaktadır (115). 1983 yılında Henderson ve arkadaşları (116) IL-1 β 'nin ateş, yorgunluk, uyuşukluk, baş ağrısı, aşırı uyku hali, osteopeni, lipid anormallikleri, ve artmış katabolizma da dahil olmak üzere, fizyolojik aracılı faaliyetlerle birlikte akut ve kronik hemodiyaliz hastalarında sekellerin oluşmasında aracılık ettiğini ileri sürmüşlerdir. Çeşitli çalışmalar hemodiyaliz hastalarında IL-1beta plazma konsantrasyonunu ve ya monosit ile ilişkili IL-1 beta aktivitesinde artış gösterilmiştir (117). Bazı pro-inflamatuvar sitokinler, IL-1, IL-6 ve TNF-inflamatuvar yanıtın erken sürücülerini kabul edilmektedir (118). IL-1 son derece aktif bir pro-inflamatuvar sitokin ve doğal olarak oluşan reseptör antagonisti (IL-1ra) uzun süredir kronik böbrek hastalığı ve son dönem böbrek yetmezliğinde dökümanite edilmiştir IL-1in bloke edilmesi gut hastalığı iyileştirmede etkili olduğu gösterilmiştir. Diyaliz hastalarında IL-1reseptör antagonistleri ile tedavisinin kronik inflamasyonu baskıladığı gösterilmiştir (119).

Leptin Kardiyovasküler Risk

Leptin 67 aminoasitten oluşan 16 kDa olan polipeptit bir hormondur, primer olarak beyaz adipoz dokuda salgılanır (120). Leptin metabolik hız ve iştah üzerine etki ederek hipotalamus üzerinden vücut ağırlığını ve yağ depolanmasını düzenler (121). Son yıllarda leptinin hücre yüzey reseptörleri aracılığıyla enerji balansını, fertilitte, kemik metabolizması üzerinde değişik santral ve periferik etkileri gösterilmiştir(121). Ek olarak artan deliller leptinin sempatik sinir sistemi ve vasküler sistem üzerinden böbreklerde içine alan diğer organları etkilediğini göstermektedir (122).

Leptin Reseptörleri:

Leptin reseptörleri sitokin süperaillesine ait tek transmembran domaini olan bir proteindir (123). 6 farklı izoformu gösterilmiştir. Leptinin çoğu biyolojik etkisi Ob-Rb reseptörü üzerinden gösterir. Bu reseptör yüksek oranda hipotalamustan eksprese edilir, diğer reseptör izoformları periferik dokulardan eksprese edilir.

Leptin hipotalamik reseptörler aracılığıyla çeşitli nöropeptidleri eksprese eder enerji homeostasisini düzenler. Hipotalamusa ek olarak leptin endotelde ve vasküler düz

kaslarda reseptörlerini etkileyerek vasküler tonusu etkiler (124). Oda ve arkadaşlarının (125) yaptığı çalışmada hücre kültüründe leptin vasküler düz kas hücre proliferasyonunu ve migrasyonunu stimüle eder. Leptinin deneysel modellerde vasküler kalsifikasyonla ilişkili olduğu gösterilmiştir . Bununla birlikte leptin oksidan duyarlı genin transkripsiyonunu etkileyerek aterogenezise katkıda bulunur.

Selektif Leptin Rezistansı:

Leptin açlık sırasında azalır, yemekten sonra ise leptin seviyeleri artarak enerji balansını regüle eder. Hemostatik kontrol mekanizması nedeni ile leptin antiobezite hormonu olarak tanımlanır (126).

Obezitede leptin seviyesi artışı enerji balansındaki disregülasyonu önlemekte kafi gelmez. Obez insanlarda leptin rezistansı vardır. Obezite SSS aktivite artışı ile ilişkilidir. Leptin de sempatik aktiviteyi artırmaktadır. Obezitede selektif bir leptin rezistansı gösterilmiştir (127). Obezitede leptinin iştah ve vücut ağırlığını düzenleyen etkilerine karşı direnç varken sempatik sinir sistemi ve diğer sistemik etkilerine karşı direnç tespit edilmemiştir.

LEPTİNİN DEMOGRAFİK İLİŞKİSİ

Leptin seviyesi sağlıklı kadınlarda erkeklerden yüksektir .Altta yatan mekanizma tam bilinmemektedir. Leptin sinyalleri cinsiyete göre farklı olabilir. Kadınlarda açlık leptini kalp hızı, kardiyak sempatik aktivite anlamlı olarak yüksek, insülin sensitivitesi düşüktür. Erkeklerde insülin rezistansı ve kardiyak sempatovagal oran arasında ters ilişki görülür. menden ve arkadaşlarının (128) yapmış olduğu çalışmada leptin seviyeleri kadınlarda erkeklerden anlamlı olarak yüksek tespit edilmiştir.

LEPTİN VE KARDİOVASKÜLER HOMEOSTAZ :

Leptin ile obezite ve kardiyovasküler hastalıkların gelişmesi arasında yakın ilişki tespit edilmiştir. Bu leptinin kan basıncı, platelet agregasyonu, arteriyel tromboz formasyonu, inflamatuvar vasküler etkisine bağlı gelişebilir (129).

Yüksek leptin seviyesi düşük arteriyel dilatasyon kapasitesi ile ilişkilidir. Ateroskleroza yatkınlık oluşturur. Leptin reseptör etkisiyle anjiyogenezisi uyarır, osteoblastik diferansiasyonu regüle eder, vasküler hücre kalsifikasyonu ve protrombotik platelet agregasyonu artırarak kardiyovasküler hastalıkların

gelişmesine katkıda bulunur (130). Bununla birlikte obez bireylerde fibrinojen, von willabrand faktör, faktör 7, Plazminojen aktivator inhibitör-1, gibi protrombotik faktörlerin yüksek olması ateroskleroz ve trombozis riskini yükseltmektedir. Protrombotik faktörlerin düzeyi ile vücut yağ dağılımı ve leptin seviyesi arasında direkt ilişki tespit edilmiştir .

LEPTİN VE KLİNİK KARDİYOVASKÜLER RİSK

Serum leptin seviyesi ve strok, kronik kalp yetmezliği, akut myokard enfeksiyonu , koroner kalp hastalığı, sol ventriküler hipertrofi arasında yakın ilişki tespit edilmiştir (131). Son zamanlarda National Health and Nutrition Examination Survey (NHANES) III' nin 6239 hasta analizinde leptin arışı MI ve strok için erkeklerde ve kadınlarda anlamlı ve bağımsız bir risk faktörü olduğu tespit edilmiştir (132).

Leptinin sempatik sinir sistemi aktivasyonu KVH gelişiminde major rol oynar. Leptin kardiyovasküler hemostazis üzerine potansiyel aterojenik trombotik ve anjiojenik etkisi tespit edilmiştir. Leptin vasküler inflamasyonu stimüle eder, vasküler düz kas hipertrofisine ve oksidatif strese neden olan Tip-2 DM, HT, aterosklerozis, koroner kalp hastalığı gelişimine katkıda bulunur. İleri kalp yetmezliği olan hastalarda leptin seviyesi yüksektir, leptin bu hastalarda kardiyak kaşeksi gelişimine katkıda bulunur . Obezite vasküler kompliyansın azalması ile ilişkilidir. Vasküler sertlik artışı uzun dönemde kardiyovasküler sisteme düşen işi artırır, sol ventriküler hipertrofiye neden olur ve kardiyovasküler risk artışı ile ilişkilidir (133).

LEPTİN VE KORONER OLAY

Plazma leptin seviyesinin artması WOSCOPS çalışmasında 5 yıllık takipte erkeklerde koroner olay riskini artırdığı gösterilmiştir (134). Bununla birlikte leptin arteriyel hipertansiyona neden olarak özellikle kadınlarda ve erkeklerde MI riskini artırır (37). Çeşitli çalışmalar leptinin VKİ den bağımsız olarak stroke, koroner olay, mi riskini artırdığı gösterilmiştir. Wallander ve arkadaşları (56) göstermiştir ki her iki cinsiyette de kontrol hastaları ile karşılaştırıldığında MI sonrası 2. Günde leptin seviyesi anlamlı olarak daha yüksek tespit edilmiştir. Piti ve arkadaşları (135) çalışmalarında nondiyabetik koroner arter hastalığı olan hastalarda başarılı koroner stent işleminden 6 ay sonra restenoz riskini, insülin rezistansı, endotel disfonksiyonu ve leptin seviyesi arasındaki ilişkiyi değerlendirmişlerdir ve 6 ay sonra restenoz gelişen hastalarda plazma leptin seviyesi anlamlı olarak yüksek tespit edilmiştir.

Leptin hemodiyaliz ve periton diyalizi hastalarından yüksek tespit edilmiştir. Leptin ateroskleroz, trombozis vasküler düz kas hücre proliferasyonu, teşvik eder. Leptin seviyesi ile HT, hiperlipidemi, kronik inflamasyon arasında ilişki tespit edilmiştir. Leptin seviyesi sağlıklı kontrollere göre hemodiyaliz hastaları arasında anlamlı olarak yüksek tespit edilmiştir. Leptin seviyesi hemodiyaliz hastalarında yüksek KVS mortaliteden ilişkisini açıklayabilecek çalışmalara ihtiyaç vardır (136).

İNERLÖKİN-6 YAPI VE FONKSİYONU:

İnterlökin-6 (İL-6) 185 aminoasitten oluşan bir sitokindir, B hücrelerinin diferansiasyonu, aktive timosit ve T hücre diferansiasyonu, makrofaj aktivasyonu, hepatositlerden akut faz proteinlerinin salınımı, natural killer hücrelerinin aktive edilmesinde içeren pek çok biyolojik aktivitesi vardır (137).

İL-6 VE KARDİOVASKÜLER HASTALIKLAR

İL-6 nın proinflamatuvar ve antiinflamatuvar özelliklerinin yanı sıra kardiyak metabolizmanın düzenlenmesini sağlar. Sadece monosit ve makrofajlardan değil endotel hücreleri, vasküler düz kas hücreleri, iskemik myositler, adipositler gibi pek çok hücre tipinden sekrete edilir (138). İL-6 aterosklerotik vasküler hastalığın gelişiminde anahtar faktördür (20). İL-6 reseptör kompleksi membrana bağlı 2 glikoproteinden meydana gelir. 80 KD luk ligand bağlayan komponent (İL-6R) ve 130 KD sinyal taşıyan komponent (gp 130) (20). İL 6 İL-6R ye bağlanır. Solubl İL-6r yi aktive eden bir biyolojik cevabı ortaya çıkarır. İL-6/sİL-6R kompleksinin aktivasyonu gp130 membrana bağlı sinyal uyarıcı gp 130 komponentini potent aktive eder. Bu mekanizma ile İL-6 nın biyolojik etkisi meydana gelir (139). İL-6 karaciğerden CRP nin karaciğerden ekspresyonunun potent stimülatörüdür. İL-6 nın plazma seviyesinin artması pozitif feedback etkiyle CRP' nin karaciğerden üretimini artırır.

İL-6 Ve Koroner Kalp Hastalığı

Son yıllarda serum il 6 ve CRP artışı yaşlı kişilerde tüm nedenlere bağlı ölüm riskini artırdığı gösterilmiştir. Serum IL-6 düzeyi anstabil anjina nedeni ile hospitalize edilen hastalarla ilişkilidir. IL-6 düzeyi bu durumun şiddeti ile ilişkili olduğu gibi prognostik değeri de vardır. Biasucci ve arkadaşları (140) anstabil anjinaya bağlı hospitalize edilen hastalarda IL-6 düzeyi daha yüksek tespit edilmiştir. Proinflamatuvar sitokinler koroner arterlerdeki plak destabilizasyonu ve disröptüründe rol oynarlar ve plak rüprtürü olan hastalarda proinflamatuvar sitokinler yüksek tespit edilmiştir.

Adipoz doku IL-6 kaynağı:

Sirkülasyondaki IL-6 seviyesi direkt olarak adipoz doku ile ilişkilidir (34). Sirkülasyondaki IL-6 nın %15-35 i adipoz dokudan köken alır (29). Aynı zamanda adipoz dokudaki stromal hücrelerden de IL-6 sentezlenir. Visseral adipoz dokudan subkutan adipoz dokuya göre daha fazla IL-6 sekrete edilir (32). IL-6 sekresyonu sirkadyen dağılım gösterir. İnsan adipoz dokudan salgılanan IL-6 akşamları daha yüksek seviyede tespit edilmiştir(29). IL-6 nın sekresyonu obez vakalarda daha yüksek tespit edilmiştir(141). Spoto ve arkadaşlarının (142) yapmış olduğu çalışmada evre 2-5 KBY hastalarında plazma IL-6 ve TNF alfa kontrol vakalarından yüksek tespit edilmiştir. Plazma IL-6 seviyesi son zamanlarda KBY hastalarının klinik sonuçlarıyla ilgili prediktif değeri olduğu gösterildi (143). Önceki çalışmalarda İL-6 KBY hastalarında mortalitenin güçlü bir belirleyicisi olduğu görüldü (144). Pachaly ve arkadaşları 112 brezilyalı hasta üzerinde yapmış oldukları çalışmada kötü prognostik değeri olduğu gösterilmiştir.

Ultrasonografi İle Karotis İntima Media Kalınlığı Ölçümü

Karotis arter duvarında intima ve adventisya tabakalarından oluşan iki katman görülmektedir. Bu iki katman arasındaki hipoekoik bölge media tabakasını temsil etmektedir. Karotis İMK'nin B-mod USG ile ölçümü, kardiyovasküler risk belirlemede kullanılan, hassas ve invazif olmayan bir yöntemdir (145). Artmış İMK, yaş, diabetes mellitus, hiperkolesterolemi, sigara gibi birçok kardiyovasküler risk faktörü ile ilişkilidir. Ayrıca, anjina pectoris, miyokart enfarktüsü, aort anevrizması ve periferik arter hastalığı ile de anlamlı ilişkisi vardır.[8] ARIC çalışmasında (Atherosclerosis Risk In Communities Study), 45-65 yaş arasındaki kişilerde, yaş, ırk, diyabet, hiperkolesterolemi, hipertansiyon ve sigara gibi risk faktörleri dışlandıktan sonra dahi, akut miyokart enfarktüsü geçirme riski ile karotis İMK arasında güçlü bir ilişki

saptanmıştır (146). Lorenz ve ark.nın (147) yapmış oldukları meta-analizde, İMK'deki her 0,1 mm'lik artış ile miyokart enfarktüsü geçirme riski %10'dan %15'e, iskemik SVO geçirme riski ise %13'ten %18'e yükselmektedir. Benzer şekilde, CHS (Cardiovascular Health Study), (148) Rotterdam çalışmasında karotis İMK ölçümü ile miyokart enfarktüsü ve inme geçirme riski ve kardiyovasküler nedenli ölüm arasında güçlü bir ilişki saptanmıştır (149).

Ultrasonografi ile Abdominal Obezitenin Değerlendirilmesi:

Ultrasonografi abdominal yağ düzeyini değerlendirmek için güvenilir girişimsel olmayan bir yöntemdir ve en az BT kadar yararlı olduğu gösterilmiştir (150). Ultrasonografi ile visseral adipoz dokunun değerlendirildiği çalışmalarda alan ya da kalınlık ölçülmüş ve her iki ölçümün de BT ile değerlendirilen visseral yağ dokusu ile uyumlu olduğu gösterilmiştir (151). Berker ve arkadaşlarının (152) yapmış olduğu çalışmada US ile saptanan visseral adipoz kalınlık tüm katılımcılarda ve erkeklerde BT ile ölçülen visseral yağ dokusu değerleri ile uyumlu olarak bulunmuştur (sırasıyla, $r = 0.823$, $p < 0.001$; $r = 0.896$ $p < 0.001$). İnvazif olmaması, maliyetinin düşük olması, kolay yapılabilmesi, radyasyon içermemesi gibi birçok avantajları vardır.

GEREÇ VE YÖNTEM

Çalışma Pamukkale Üniversitesi Tıp Fakültesi Hastanesi Nefroloji Bilim Dalı'nda, etik kurul onayı alınmasını takiben Şubat 2011 ile Kasım 2011 tarihleri arasında toplam 150 denek ile yapıldı. Denekler iki ayrı grupta toplandı. İlk grup prediyaliz ve diyaliz hastalarından oluşan toplam 105 kişilik kronik böbrek hastaları grubuydu (çalışma grubu). Bu gruptaki hastaların tümünün GFH'ı 60ml/dk'nın altındaydı (Evre 3-5 KBH grubu). Diyaliz grubunu en az 3 aydır renal replasman tedavisi almakta olan hastalar oluşturdu. Bu hastaların ortalama 100-200 cc/gün kadar idrar çıkışları mevcuttu. çalışmada 51'i erkek, 54'ü kadın toplam 105 denekten oluşmaktaydı. Kontrol grubu ise kendilerini sağlıklı olarak ifade eden ve koroner arter hastalığı, SVO, böbrek hastalığı anamnezi ve bulgusu olmayan bireylerden oluşan kontrol grubuydu ve bu grup 23'si erkek, 22'i kadın toplam 45 denekten oluşmaktaydı. Hipertansiyonun hiperlipidemisi olan ancak aterosklerotik rahatsızlıkları olmayan bireyler de kontrol hastası olarak alındı. Çalışmamızda yaş aralığı 18 ile 80 arasında sınırlandırılmıştır. Diyabeti bulunanlar çalışmada dışı tutulmuştur. Tüm hastalardan sözlü ve yazılı olarak bilgilendirilmiş onam alınmıştır. Çalışmaya alınan tüm bireyler hipertansiyon, hiperlipidemi, kronik obstrüktif akciğer hastalığı, KAH, periferik arter hastalığı, kardiyak ve serebravasküler hastalıklar ve semptomları yönünden (anjina, MI hikayesi, SVO hikayesi, KKY, aort, koroner ve periferik arter hastalığına yönelik dökümanente edilmiş hastalıklar ve geçirmiş olduğu operasyonlar) sorgulandı. Dökümanente edilmiş aterosklerotik kalp damar hastalığı, periferik damar hastalığı bulunanlar ile bu hastalıklara yönelik semptomu olanlar çalışmaya alınmadı. Sigara alışkanlığı olup olmadığı kaydedildi. Akut böbrek yetmezliği (ABY) şüphesi taşıyanlar, kontrast maddeye maruziyeti hikayesi (son bir ay içinde) olanlar, infeksiyöz semptomları olan ve hemodinamik yönden insitabilitesi bulunanlar çalışmaya alınmadı. Hipertansif hastaların hastalık süreleri sorgulandı ve kaydedildi. Ayrıca hipertansif, hiperlipidemik ve kronik böbrek hastalarının kullandığı tüm ilaçlar ayrıntılı olarak kaydedildi. Çalışmaya katılan tüm bireylerin en az beş dakika oturur pozisyonda istirahat sonrasında kan basınçları ölçüldü. Kan basıncı $\geq 140/90$ mmHg olan hastalar ve/veya anti hipertansif ilaç kullanmakta olanlar hipertansif hasta olarak kabul edildi. Serum total kolesterolü ≥ 200 mg/dl ve/veya trigliserid ≥ 150 mg/dl ve/veya lipid düşürücü ilaç kullananlar hiperlipidemik hasta olarak kabul edildi. Kilo, boy ve bel çevreleri ölçüldü. Kilo (kg)/ boy (m)² formülüyle vücut kitle

indeksi (VKİ) hesaplandı. Tüm kohortun fizik muayene bulguları ayrıntılı olarak kaydedildi. Alt ve üst ekstremitelerde nabız defisiti, abdominal veya karotis üfürümü olup olmadığına özellikle dikkat edildi.

Laboratuvar Analizleri

Çalışmaya alınan tüm deneklerin 12 saatlik açlık sonrası sabah 8'de kan ve idrarları alındı. Hemodiyaliz hastalarının kanları hafta ortası diyaliz günü işlem öncesi, alındı. Adiponektin ve visfatin, pentraksin, İL-6, İL-1 beta için antikoagülan içermeyen tüplere alınan 5'er cc kan 7 dakika 4000 devir/dakika hızla çevrilerek serumları ayrıştırıldıktan sonra tümü birlikte çalışılmak üzere -80 derecede saklandı. Diğer laboratuvar analizleri günlük çalışıldı. Görüntüleme tekniği kan alındıktan sonra 2 saat içinde gerçekleştirilmiştir. Adiponektin için Human Adiponectin, Competitive ELISA kit (RD195023100) , leptin için Human Leptin , Clinical Range ELISA Kit BIOVENDOR (RD191001100), İL-6 için Human IL-6 Platinum ELISA E-BIOSCIENCE (BMS224/2), pentraksin-3 için Human Pentraxin 3/TSG-14 Quantikine ELISA Kit R&D Systems, Inc. (DPTX30), visfatin için Visfatin C-terminal (Human) - EIA Kit - Extraction Free PHOENIX (EK-003-80), İL-1 β için Human IL-1beta Platinum ELISA E-BIOSCIENCE (BMS224/2)

Kullanılan yöntemler:

- a) Tam kan; flow sitometrik yöntemle,
- b) Açlık kan şekeri, kreatinin, total protein, albümin, serum lipidleri; enzimatik kolorimetrik yöntemle,
- c) Üre/BUN; kinetik UV fotometrik yöntemle (BUN: mg/dl Üre x 0,467),
- d) CRP; immünoturbidimetrik yöntemle,
- e) İnsülin; solid faz çift bölge kemilüminesan immunometrik yöntemle,
- f) Sodyum, potasyum ve klor; iyon selektif elektrod yöntemiyle,

Kullanılan cihazlar:

- a) İnsülin: Immulite 2000
- b) Tam kan: Sysmex XT 2000I

c) Diğerleri: Modular P, Roche/Hitachi cihazı ile çalışılmıştır.

İnsülin direnci indeksi (HOMA-İR): Açlık kan şekeri (AKŞ) x insülin / 405 formülüyle hesaplanmış ve >2,7 olan değerler insülin direnci müspet olarak tanımlanmıştır. Ayrıca çalışmaya alınan bireylerin tümünün glomerüler filtrasyon hızı kısaltılmış MDRD yöntemiyle (The Modification of Diet in Renal Disease) hesaplanmıştır. Bireyler optimal şartlarda 24 saatlik idrar toplayamadıkları için GFH, MDRD yöntemi ile ölçülmüştür. Diyaliz hastalarında MDRD ile hesaplanan GFH' nin gerçekte olduğundan daha yüksek ölçüleceği göz önünde bulundurulmuştur. MDRD formülü; $GFH (mL/dk/1.73 m^2) = 186 \times (Scr)^{-1.154} \times (Yas)^{-0.203} \times (0.742 \text{ kadınsa})$ seklindedir. Serum Adiponektin ($\mu g/mL$), IL-1beta (pg/mL), IL 6 (pg/mL), Visfatin (ng/mL), Pentraksin (ng/mL), Leptin (ng/mL), IL-1RA (pg/mL) ELISA yöntemi ile çalışıldı.

Karotis İntima-Media Kalınlığı (IMK) Ölçümü

Subklinik aterosklerozun göstergesi olarak karotis arterlerin intima media kalınlığı (IMK) ölçülmüştür. Deneklerin karotis arter ultrasonografileri Pamukkale Üniversitesi Tıp Fakültesi Hastanesi Radyoloji Anabilim Dalı'nda tek bir Radyolog tarafından çift kör yapılmıştır. Ölçümlerde Toshiba aplio XY yüksek rezolusyonlu B-mod ultrasonografi ve 7,5 mHz lineer prop kullanılmıştır. İntima-lümen ara yüzeyi ile media-adventisya ara yüzeyleri arasında görülen iki ekojenik çizgi arasındaki ölçüm IMK olarak ifade edilmistir. Hastalar sırt üstü yatar pozisyonda iken bilateral olarak ana karotis arter düzeyinde(bulbusun 2 cm proksimalinde), bulbus düzeyinde ve internal Karotis arterlerin her birinden 3'er ölçüm olmak üzere her hasta için toplam 18 ölçüm yapılarak ortalaması alınmıs ve o hastaya ait IMK değeri olarak belirlenmiştir. Aterom plagi görülen yerden ölçüm yapılmamıştır. Görüntülemeler aksiyal velongitudinal planda yapılarak, ölçümlerde posterior duvar kullanılmıştır.

Visseral Yağ Dokusu Ölçümü:

Deneklerin visseral yağ dokusu ölçümleri Pamukkale Üniversitesi Tıp Fakültesi Hastanesi Radyoloji Anabilim Dalı'nda tek bir Radyolog tarafından çift kör yapılmıştır. Ölçümlerde Toshiba aplio XY yüksek rezolusyonlu B-mod ultrasonografi ve 3,5 mHz konveks prob kullanılmıştır. Bir gecelik açlıktan sonra hasta sırt üstü yatarken göbeğin 1 cm ötesine yerleştirilen 3,5 MHz prob aracılığıyla

gerçekleştirilmiştir (Toshiba Aplio Ultrasound Imaging System, Japonya). Subkutan yağ dokusu için deri ile rektus abdominis kasının dış fasiyası arasındaki mesafe (cm), viseral yağ dokusu için rektus abdominis kasının iç fasiyası ile abdominal aortun ön duvarı arasındaki mesafe 3'er ölçüm yapılarak ortalaması alınmıştır.

Istatistiksel Analizler

Çalışmamızda istatistiksel analizler Pamukkale Üniversitesi Tıp Fakültesi

Biyoistatistik Anabilim Dalı'nda " SPSS for Windows versiyon 10.0 Statistics"

modülünde gerçekleştirildi. Kullanılan istatistiksel yöntemler;

- 1) Pearson korelasyon katsayısı
- 2) Spearman korelasyon katsayısı
- 3) Mann Whitney U testi
- 4) İki ortalama arasındaki farkın önemlilik testi
- 5) Ki-kare testi
- 6) Kruskal-Wallis varyans analizi
- 7) Tek yönlü varyans analizi
- 8) Bonferroni düzeltilmeli Mann Whitney U testi

Istatistiksel anlamlılık sınırı $p < 0.05$ olarak kabul edilmiştir

BULGULAR

Çalışma kontrol, prediyaliz ve diyaliz hastalarından oluşan toplam 150 denekle yapıldı. Kontrol grubu 45 (%30), prediyaliz grubu 53 (%35), diyaliz grubu 52 (%35) bireyden oluşmaktaydı. Diyaliz hastalarının hepsi hemodiyaliz tedavisi alıyordu. Çalışma grubundaki hastaları etiyojolojiye göre sınıflandırdığımızda en büyük grubu hipertansiyon, etiyojisi bilinmeyen hastalar ve glomeruler hastalıklar oluşturduğu görüldü (Tablo-6). Çalışmamızda yaş, kilo, bel çevresi, VKİ, insülin, kreatinin klirensi, bun, kreatinin, PTH, ALP, ferritin, B12, Hb, IMK, adiponektin, Pentraksin, visseral yağ dokusu istatistiksel olarak kontrol grubuna göre farklılık görüldü. Fakat cinsiyet yönünden farklılık yoktu. Hastaların klinik karakteristik özellikleri Tablo-7' de belirtilmiştir. Tablo-8A' de ise tüm KBY hastaları (prediyaliz ve diyaliz) kontrol grubu ile karşılaştırılmıştır.

Kontrol prediyaliz ve diyaliz grupları arasında yaş, cinsiyet, boy, trigliserit, LDL, HDL, Total kolesterol, glukoz, HOMA-İR, sistolik tansiyon, diyastolik tansiyon, ortalama arteriyal basınç, nabız, lökosit sayısı, sodyum, folik asit, sigara içicilik süresi, leptin, İL-6, visfatin, İL-1 β , subkutan ve preperitoneal yağ dokusu arasında istatistiksel anlamlı farklılık gözlenmedi. Kilo, VKİ, CRP, insülin, kalsiyum, fosfor, albumin kreatinin klirensi, bun, kreatinin, PTH, ALP, ferritin, B12, Hemogloblin, IMK, pentraksin, visseral yağ dokusu arasında istatistiksel olarak anlamlı fark tespit edildi (Tablo-7).

Tablo-6 : Çalışma hastalarının kronik böbrek yetmezliği nedenleri

	N	(%)
Hipertansiyon	30	28
Etiyojisi bilinmeyenler	26	25
Glomerulonefrit	23	22
Taş	20	19
Kr. Tübülointerstisiyel nefrit	6	6
Toplam	105	100

Tablo-7: Kontrol, prediyaliz ve diyaliz gruplarının klinik ve laboratuvar karakteristik özellikleri:

	Kontrol	Prediyaliz	Diyaliz	P	Gruplar arası istatistiksel farklar		
	Ortalama ±SD	Ortalama ±SD	Ortalama ±SD		K-PD	K-D	D-PD
Cinsiyet(e/k)	23/22	28/25	26/26	>0,05			
Yas (yıl)	48,66±9,40	53,26±11,37	50,36±11,12	>0,05	,334	,736	,736
Boy (cm)	167,24±8,80	164,54±8,88	163,76±8,10	>0,05	,037	,181	,792
Kilo (kg)	77,03±11,32	70,51±11,78	67,64±9,99	0,0001	,008	,000	,955
VKI	27,57±3,82	26,02±3,81	25,18±3,06	0,005	,000	,000	,389
Trigliserid (mg/dl)	156,63±99,51	169,13±107,45	183,34±106,15	>0,05	,981	,577	,861
LDL (mg/dl)	120,54±31,49	110,22±43,25	104,77±33,96	>0,05	,782	,181	,802
HDL(mg/dl)	44,97±9,2	49,39±17,02	46,20±14,56	>0,05	>0,05	>0,05	>0,05
T. Kolesterol (mg/dl)	193,75±34,53	195,99±54,69	187,67±47,55	>0,05	,995	,921	,836
CRP (mg/dl)	0,42±0,29	1,11±1,89	1,71±4,37	0,037	,081	,009	,590
Glukoz (mg/dl)	96,08±15,24	100,73±27,80	96,85±17,84	>0,05	,992	,998	,999
İnsülin (mg/dl)	9,40±6,40	16,22±17,00	15,76±12,27	0,018	,669	,069	,682
HOMA-İR	2,24±1,55	4,23±5,042	3,85±3,15	>0,05	,698	,116	,775
Sist. T. (mmHg)	119,77±12,87	125,94±17,70	121,25±12,04	>0,05	,084	,959	,193
Diast. T. (mmHg)	77,66±9,02	79,90±11,201	75,57±7,77	>0,05	,660	,702	,133
MAP (mmHg)	91,70±9,51	95,25±12,09	90,80±8,14	>0,05	,249	,972	,097
Nabız	75,73±6,70	76,75±9,23	76,21±5,35	>0,05	,865	,989	,958
Lökosit (mm3)	7557,11±2007	7441,13±2202	7889,03±2006	>0,05	1,00	,862	,905
Na mEq/l	139,37±2,70	138,00±2,90	138,69±3,49	>0,05	,033	,687	,270
Folik asit mg/dl	6,80±2,69	6,57±1,96	6,30±3,53	>0,05	,560	,806	,955
Kalsiyum (mg/dl)	9,16±,36	8,89±,66	8,92±0,71	0,066	,076	,141	,955
Fosfor (mg/dl)	3,41±,60	4,1±,75	4,8±1,02	0,0001	,000	,000	,000
Albumin (mg/dl)	4,56±,23	4,10±,57	4,1±,50	,000	,000	,000	>0,05
Sigara süresi (yıl)	5,84±12,75	10,62±14,52	8,26±12,18	>0,05	,041	,227	,227
Kre. Klirensi MDRD (ml/dk)	116,20±29,07	32,22±12,52	8,76± 3,87	0,0001	,000	,000	,000
BUN (mg/dl)	13,73±3,36	39,47±15,10	53,26±15,63	0,0001	,000	,000	,000
Kreatinin (mg/dl)	0,83±0,13	2,63±1,110	7,46±2,46	0,0001	,000	,000	,000
PTH (pg/ml)	59,36±20,29	191,28±161,14	501,00±594,31	0,0001	,474	,000	,001
ALP (IU/L)	67,24±30,56	73,47±24,64	133,42±123,03	0,0001	,961	,000	,004
Ferritin(ng/dl)	58,71±47,35	138,52±126,37	519,35±450,60	0,0001	,364	,000	,000
B12	235,75±99,96	293,79±126,56	329,38±177,62	0,009	,113	,007	,895
Hb (g/dl)	13,42±1,68	11,62±1,58	11,41±1,61	0,0001	,000	,000	,965
İMK (MM)	0,66±0,11	0,76±0,14	0,84±0,12	0,0001	,002	,000	,048
Adiponektin(µg/mL)	6,17± 3,21	11,52± 8,22	10,46± 5,73	0,0001	,000	,005	,542
Leptin (ng/mL)	24,48 ± 22,22	22,78 ± 18,98	22,53 ± 22,51	>0,05	,999	,970	,993
IL-6 (pg/mL)	2,24± 1,07	4,96±10,19	3,01 ± 3,17	>0,05	,714	,934	,949
Pentraxin-3 (ng/mL)	,36 ± ,25	,79 ± ,65	,96± ,73	0,0001	,003	,000	,849
Visfatin (ng/mL)	13,03 ± 3,8	14,92 ± 12,70	13,62 ± 10,12	>0,05	,997	,991	,963
IL-1β (pg/mL)	6,53±4,73	5,91 ± 2,93	5,55 ± 2,31	>0,05	,988	,490	,763
Subkutan	20,33± 6,02	19,86± 8,39	20,10 ± 7,045	>0,05	1,000	,999	,998
Preperitoneal	11,87± 4,52	12,57± 5,49	12,94±5,29	>0,05	,954	,741	,978
Visseral	51,25± 51,25	63,06± 22,72	63,78± 20,41	0,004	,021	,014	,998

Tablo-8-A: Tüm KBY hastalarının (prediyaliz ve diyaliz) klinik ve laboratuvar özelliklerinin karşılaştırılması

	Kontrol	Diyaliz+prediyaliz	P
	Ortalama ±SD	Ortalama ±SD	
Yas (yıl)	48,66±9,4074	51,82±11,29	>0,05
Boy (cm)	167,24±8,8090	164,16±8,47	>0,05
Kilo (kg)	77,033±11,3270	69,09±10,97	0,000
VKI	27,57±3,821	25,60±3,46	0,002
Trigliserid (mg/dl)	156,63±99,511	176,17±106,53	>0,05
LDL (mg/dl)	120,54±31,492	107,52±38,83	>0,05
HDL (mg/dl)	44,97±9,28	47,81±15,86	>0,05
T. Kolesterol (mg/dl)	194,40±34,651	191,87±51,21	>0,05
CRP (mg/dl)	0,42±0,2925	1,41±3,35	0,009
Glukoz (mg/dl)	96,08±15,2458	98,81±23,37	>0,05
İnsülin (mg/dl)	9,40±6,40	15,99 ±14,78	0,005
HOMA-İR	2,24±1,55	4,04±4,19	0,006
Sist. T. (mmHg)	119,77±12,87	123,6±15,27	>0,05
Diast. T. (mmHg)	77,66±9,02	77,76±9,85	>0,05
MAP (mmHg)	91,70±9,51	93,04±10,51	>0,05
Nabız	75,73±6,70	76,48±7,53	>0,05
Lökosit (mm ³)	7557,11±2007,99	7662,95±2109,70	>0,05
Na	139,37±2,70	138,34±3,21	>0,05
Folik asit	6,80±2,69	6,44±2,84	>0,05
Sigara süresi (yıl)	5,84±12,75	9,45±13,40	>0,05
Kre. Klirensi MDRD (ml/dk)	116,20±29,07	20,60 ±14,99	0,000
BUN (mg/dl)	13,73±3,36	46,30±16,79	0,000
Kreatinin (mg/dl)	0,83±0,13	5,02±3,08	0,000
PTH (pg/ml)	59,36±20,29	344,67±458,69	0,000
Kalsiyum (mg/dl)	9,16±,36	8,9±,36	0,020
Fosfor (mg/dl)	3,41±,60	4,46±,96	0,000
ALP (IU/L)	67,24±30,56	103,16±92,91	0,000
Ferritin(ng/dl)	58,71±47,35	327,12±379,67	0,000
B12	235,75±99,96	311,41±154,27	0,003
Hb (g/dl)	13,42±1,68	11,51±1,59	0,000
IMK	0,66±0,11	,80±0,14	0,000

Tablo 8-B Tüm KBY hastalarının (prediyaliz ve diyaliz) klinik ve laboratuvar özelliklerinin karşılaştırılması

	Kontrol	Diyaliz+prediyaliz	P
	Ortalama ±SD	Ortalama ±SD	
Adiponektin(µg/mL)	6,17± 3,21	10,99± 7,08	0,000
Leptin (ng/mL)	24,48 ± 22,22	22,65 ± 20,70	>0,05
IL-6 (pg/mL)	2,24± 1,07	4,00± 7,63	>0,05
Pentraxin-3 (ng/mL)	,36 ± ,25	,87 ± ,70	0,000
Visfatin (ng/mL)	13,03 ± 3,80	14,28 ± 11,45	>0,05
IL-1β (pg/mL)	6,53± 4,73	5,73 ± 2,64	>0,05
Subkutan yağ dokusu (mm)	20,33± 6,02	19,98 ± 7,72	>0,05
Preperitoneal yağ dokusu (mm)	11,87± 4,52	12,75± 5,37	>0,05
Visseral yağ dokusu (mm)	51,25± 51,25	63,42± 21,51	0,001

Kontrol grubu içerisinde 6 hasta (%13), prediyaliz grubu içerisinde 30 hasta (%65) diyaliz grubu içerisinde 10 hasta (%28) antihipertansif tedavi almaktaydı, statin tedavisi alan hastalar kontrol grubunda 3 hasta(%14), prediyaliz grubunda 9 hasta, diyaliz grubunda 10 hasta statin tedavisi almaktaydı. Gruplar arasında statin kullanımı ve antihipertansif ilaç kullanımı arasında istatistiksel farklılık tespit edilmedi (Tablo-9).

Tablo 9: çalışma grubunun antihipertansif ve statin kullanımı

	Kontrol	Prediyaliz	Diyaliz	P
HT ilaç kullanan hasta	6/45(%13)	30/53(%65)	10/52(%28)	>0,05
Statin kullanan hasta	3/45(%14)	9/53(%16)	10/52(%19)	>0,05

Çalışmaya alınan kontrol grubu 23 erkek, 22 kadın; prediyaliz grubu 28 erkek, 25 kadın; diyaliz grubu 26 kadın, 26 erkekten oluşmaktadır. Cinsiyetler yönünden gruplar arasında anlamlı farklılık tespit edilmemiştir. Çalışmamızda kontrol grubunun yaş ortalaması 48, prediyaliz grubunun yaş ortalaması 53, diyaliz grubunun yaş ortalaması ise 50 olarak tespit edildi, kontrol grubu ile prediyaliz ve diyaliz grupları

arasında istatistiksel olarak anlamlı farklılık tespit edilmedi. Çalışmamızda hastaların vücut ağırlığı kontrol grubunda 77 kg, prediyaliz 70,5 kg, diyaliz grubunda ise 67,6 kg olarak tespit edildi. Kontrol grubunda, diyaliz ve prediyaliz grubuna göre anlamlı olarak daha yüksek tespit edildi ($p=0,0001$). Diyaliz ve prediyaliz grubu arasında anlamlı fark tespit edilemedi. VKİ kontrol grubunda diyaliz ve prediyaliz grubuna göre anlamlı olarak daha yüksek tespit edildi ($p=0,005$). Çalışmamızda gruplar arasında TRG, kolesterol ve LDL düzeyleri arasında anlamlı farklılık izlenmemiştir. Çalışmamızda glukoz düzeyleri arasında kontrol grubu ile diyaliz ve prediyaliz grubu arasında anlamlı farklılık izlenmedi. İnsülin düzeyleri kontrol grubunda 9,4 mg/dl arasında tespit edildi. Prediyaliz hastalarında 16,22 mg/dl, diyaliz hastalarında ise 15,76 mg/dl olarak tespit edildi. Prediyaliz ve diyaliz hastalarında kontrol grubuna göre anlamlı farklılık izlendi ($p=0,018$), prediyaliz ve diyaliz hastalarının arasında ise anlamlı farklılık izlenmedi. Serum CRP düzeyleri kontrol grubunda 0,42 mg/dl, prediyaliz grubunda 1,11 mg/dl, diyaliz grubunda ise 1,71 mg/dl olarak tespit edildi ($P=0,037$). Prediyaliz ve diyaliz grubunda istatistiksel olarak anlamlı daha yüksek tespit edildi. Kontrol hastaları KBY ve diyaliz hastaları ile birlikte karşılaştırıldığında kontrol hastalarında CRP 0,42 mg/dl, tüm KBY hastalarında (prediyaliz ve diyaliz) ise 1,41 mg/dl olarak saptandı. KBY hastalarında CRP kontrol grubuna göre istatistiksel farklılık tespit edildi ($p=0,009$). İnsülin direncinin bir göstergesi olarak baktığımız HOMA-İR indeksinde gruplar arasında anlamlı fark izlenmemiştir. Kontrol grubunda 2,24, prediyaliz grubunda 4,23, diyaliz grubunda 3,85 olarak tespit edildi. Diyaliz ve prediyaliz hastalarında kontrollere göre daha yüksek olması dikkat çekiciydi, ancak bu fark istatistiksel anlamlılığa ulaşamadı. Prediyaliz ve diyaliz hastaları birlikte kronik böbrek yetmezliği olarak birleştirildiğinde HOMA-İR değerleri istatistiksel olarak anlamlı bir şekilde kontrol hastalarından daha yüksek tespit edildi ($p=0,006$). Prediyaliz, diyaliz ve kontrol grupları arasında sistolik tansiyon, diyastolik tansiyon, ortalama arteriyel basınçlar karşılaştırıldığında kontrol hastalarına göre diyaliz ve prediyaliz hastalarında daha yüksek olmasına rağmen gruplar arasında anlamlı fark gözlenmedi. Çalışmamızda aterosklerozun geleneksel risk faktörlerinden olan sigara açısından gruplar arasında anlamlı fark bulunmadı. Sigara içme oranları kontrol grubunda %29, prediyaliz grubunda %47,2, diyaliz grubunda %52 olarak tespit edildi. Kreatinin klirensi kontrol grubunda 118 ml/dk, prediyaliz grubunda 34/dk, diyaliz grubunda 8,9 ml/dk olarak saptandı. Her üç grubun kreatinin klirensleri arasında istatistiksel olarak anlamlı fark tespit edildi ($p=0,0001$). Çalışmamızda grupların ortalama kreatinin düzeyleri, kontrol grubunda 0,83 mg/dl,

prediyaliz grubunda 2,63 mg/dl, diyaliz grubunda ise 7,46 mg/dl idi. Kreatinin düzeyleri her üç grup arasında istatistiksel olarak anlamlı fark bulundu ($p=0,0001$). Çalışmamızda PTH düzeyi kontrol hastalarında 59 mg/dl, prediyaliz hastalarında 191 mg/dl diyaliz hastalarında ise 501 mg/dl olarak tespit edildi. Prediyaliz grubunun PTH seviyesi kontrol grubundan fazla olmasına karşılık, diyaliz grubunda prediyaliz ve kontrol grubuna göre istatistiksel olarak anlamlı düzeyde fark tespit edildi ($p=0,0001$). Ferritin değerleri kontrol grubunda 58,7 mg/dl, prediyaliz grubunda 138,5 mg/dl diyaliz grubunda ise 501 mg/dl olarak tespit edildi, her üç grup arasında istatistiksel farklılık tespit edildi. Prediyaliz hastalarında ferritin düzeyi daha yüksek tespit edilmesine rağmen kontrol hastaları ile prediyaliz hastaları arasında istatistiksel olarak anlamlı fark bulunamadı. Diyaliz hastaları ise prediyaliz ve kontrol hastalarına göre ferritin düzeyleri anlamlı olarak daha yüksek tespit edildi. Kontrol grubu tüm KBY hastaları (prediyaliz ve diyaliz) ile karşılaştırıldığında ise anlamlı olarak KBY grubunda ferritin değeri yüksek tespit edildi ($p=0,0001$). Çalışmamızda hemoglobin gruplar arası karşılaştırıldığında kontrol grubunda prediyaliz ve diyaliz grubuna göre istatistiksel olarak anlamlı şekilde yüksek bulundu ($p=0,0001$). Prediyaliz ve diyaliz grubu arasında ise istatistiksel olarak anlamlı farklılığın bulunmadığı tespit edildi. Çalışmamızda adiponektin düzeyi kontrol hastalarında 6,17 $\mu\text{g/mL}$ prediyaliz hastalarında 11,5 $\mu\text{g/mL}$ diyaliz hastalarında 10,4 $\mu\text{g/mL}$ olarak tespit edildi. Kontrol hastaları diyaliz ve prediyaliz hastaları ile karşılaştırıldığında adiponektin düzeyleri arasında istatistiksel olarak anlamlı fark bulundu ($p=0,0001$). Prediyaliz ve diyaliz hastaları arasında ise istatistiksel olarak anlamlı farklılık tespit edilemedi. Leptin düzeyleri kontrol, prediyaliz ve diyaliz hastaları arasında anlamlı fark tespit edilemedi. IL-6 seviyeleri kontrol hastalarında 2,52 pg/mL prediyaliz hastalarında 4,96 pg/mL diyaliz hastalarında ise 3,01 pg/mL olarak tespit edildi. Prediyaliz ve diyaliz hastalarında IL-6 düzeyi daha yüksek tespit edilmesine rağmen aradaki fark istatistiksel olarak anlamlılık kazanamadı. Kontrol hastaları tüm KBY hastaları (prediyaliz ve diyaliz) ile karşılaştırıldığında KBY hastalarının IL-6 düzeyi daha yüksek olmasına rağmen iki grup arasında istatistiksel olarak anlamlı fark tespit edilemedi. Kontrol grubunda PTX-3 düzeyi 0,36 ng/mL prediyaliz grubunda 0,79 ng/mL diyaliz grubunda ise 0,96 ng/mL olarak tespit edildi ($p=0,0001$). Kontrol grubu ile prediyaliz ve diyaliz grupları arasında istatistiksel olarak anlamlı fark tespit edildi. Diyaliz grubunda PTX-3 seviyesi prediyaliz grubuna göre daha yüksek olmasına rağmen aradaki fark istatistiksel anlamlılığa ulaşmadı. Serum visfatin düzeyleri kontrol grubunda 13,03 ng/mL prediyaliz grubunda 14,92

ng/mL diyaliz grubunda 13,6 ng/mL olarak tespit edildi. Her 3 grup arasında istatistiksel olarak anlamlı fark tespit edilemedi. Serum IL-1 β kontrol grubu, prediyaliz ve diyaliz grubu arasında istatistiksel olarak anlamlı fark tespit edilemedi. Karotis intima media (IMK) kontrol hastalarında 0,66 mm prediyaliz hastalarında 0,76 mm diyaliz hastalarında 0,84 mm olarak tespit edildi. Prediyaliz, diyaliz ve kontrol grupları arasında istatistiksel olarak anlamlı fark tespit edildi ($p=0,0001$). Diyaliz ve prediyaliz arasında da istatistiksel olarak anlamlı fark tespit edildi ($p=0,006$). Kontrol grubunda subkutan yağ dokusu 20,33 mm prediyaliz 19,86 mm diyaliz 20,10 mm olarak tespit edildi. Gruplar arasında istatistiksel olarak anlamlı farklılık tespit edilemedi. Preperitoneal yağ dokusu kontrol hastalarda 11,87 mm prediyaliz hastalarında 12,57 mm diyaliz hastalarında 12,94 mm olarak tespit edildi, gruplar arasında istatistiksel düzeyde farklılık tespit edilemedi. Kontrol grubu visseral yağ dokusu 51,25 mm prediyaliz hastalarında 63,06 mm diyaliz hastalarında 63,78 mm olarak ölçüldü. Kontrol hastaları ile prediyaliz ve diyaliz hastaları arasında istatistiksel düzeyde anlamlı farklılık tespit edildi ($p=0,004$). Prediyaliz hastaları ile diyaliz hastaları arasında ise anlamlı farklılık tespit edilemedi (Tablo-7).

Kontrol, prediyaliz ve diyaliz grupları arasında HOMA-İR açısından istatistiksel fark yokken tüm KBY hastaları (prediyaliz ve diyaliz) birleştirilerek kontrol grubu ile karşılaştırıldığında kontrol hastaları arasında HOMA-İR açısından istatistiksel olarak fark tespit edildi. Ayrıca kontrol, prediyaliz ve diyaliz hastaları arasında CRP açısından istatistiki anlamlılık yokken tüm KBY hastaları (prediyaliz ve diyaliz) ile kontrol hastaları arasında CRP değerleri istatistiksel anlamlılığa çok yakın olarak farklı tespit edildi ($p=0,51$) (Tablo-8A).

Tablo: 10-A: Kohortta inflamatuvar belirteçlerinin korelasyon analizi

	Adiponektin		Pentaksin		visfatin		Leptin		İl-6		İl-1beta		CRP	
	R	P	R	P	R	P	R	P	R	P	R	P	R	P
Yaş (yıl)	,029	,723	,021	,798	,110	,182	,076	,356	,157	,055	,001	,988	,095	,248
VKİ (kg/m ²)	,286	,000	,384	,000	,068	,411	-,030	,719	,120	,143	-,139	,090	,137	,094
Kre. Klirensi MDRD (ml/dk)	-,259	,001	-,344	,000	-,038	,647	,053	,523	-,066	,425	,068	,408	-,145	,076
HOMA-IR	-,101	,218	,089	,276	,252	,002	,131	,110	-,005	,948	-,114	,166	,097	,239
T. kolesterol(mg/dl)	,025	,761	,009	,916	-,090	,273	,096	,245	,035	,671	,064	,435	-,006	,947
Trigliserid (mg/dl)	,003	,971	,103	,208	,039	,637	,092	,265	,021	,802	,002	,983	,077	,348
LDL (mg/dl)	-,063	,446	-,051	,537	-,018	,824	,043	,603	,008	,920	,117	,154	-,004	,962
CRP (mg/dl)	-,069	,401	,165	,043	-,015	,852	-,072	,385	,270	,001	,029	,725	1	
Hb (g/L)	-,177	,030	-,192	,019	,032	,700	-,172	,036	-,019	,821	,116	,159	,116	,159
İMK (mm)	,066	,420	,135	,101	,062	,454	-,065	,431	,032	,699	-,104	,206	,186	,022
Visseral yağ (mm)	-,119	,148	,224	,006	,124	,129	-,083	,316	,084	,309	-,018	,823	,230	,005
Preperitoneal (mm)	-,142	,084	,148	,071	,025	,762	-,059	,475	,054	,515	-,022	,786	,013	,872
Subkutan (mm)	-,040	,628	,098	,232	,057	,490	,104	,207	,123	,135	-,041	,617	-,081	,326
Adiponektin(µg/m)	1		,055	,500	-,064	,439	,064	,437	-,050	,548	,013	,871	-,069	,401
Pentraxin-3(ng/mL)	,055	,500	1		,141	,085	-,081	,325	,151	,066	-,101	,220	,165	,043
Leptin (ng/mL)	,064	,437	-,081	,325	-,073	,378	1		,061	,462	,035	,673	-,072	,385
İL-6 (pg/mL)	-,050	,548	,151	,066	,009	,910	,061	,462	1		,058	,480	,270	,001
Visfatin (ng/mL)	-,064	,439	,141	,085	1		-,073	,378	,009	,910	,032	,694	-,015	150
İL-1β (pg/mL)	,013	,871	-,101	,220	,032	,694	,035	,673	,058	,480	1		,029	,725

Tablo 10-B: Tüm KBY hastalarının (prediyaliz ve diyaliz) inflamatuvar belirteçlerinin korelasyon analizi

	Adiponektin		Pentraksin		visfatin		Leptin		İl-6		İl-1beta		CRP	
	R	P	R	P	R	P	R	P	R	P	R	P	R	P
Yaş (yıl)	-,024	,810	-,034	,730	,112	,257	,047	,638	,160	,105	-,032	,749	,089	,365
VKİ (kg/m ²)	-,160	,103	,149	,128	,042	,672	,035	,724	-,002	,980	-,206	,035	-,062	,529
Kr. Klirensi MDRD (ml/dk)	,165	,092	,000	,997	,081	,411	,112	,257	,183	,062	-,046	,638	-,001	,994
HOMA-İR	-,194	,048	,015	,876	,265	,006	,134	,173	-,039	,695	-,154	,118	,060	,542
T. kolesterol(mg/dl)	,021	,832	,033	,736	-,099	,315	,151	,124	,038	,702	,071	,474	-,008	,933
Trigliserid (mg/dl)	-,037	,704	,089	,368	,047	,633	,161	,102	,004	,965	,041	,678	,062	,530
LDL (mg/dl)	-,036	,718	,020	,839	-,011	,909	,074	,456	,026	,790	,112	,255	,022	,826
CRP (mg/dl)	-,136	,168	,122	,217	-,026	,789	-,087	,377	,253	,010	,070	,478	1	
Hb (g/L)	-,070	,475	-,006	,948	,115	,244	-,068	,493	,044	,657	,010	,920	-,065	,513
İMK (mm)	-,068	,493	-,028	,777	,048	,627	-,156	,112	-,031	,755	-,079	,422	,148	,132
Visseral yağ (mm)	-,233	,017	,140	,153	,144	,143	-,088	,372	,054	,584	-,028	,778	,214	,029
Preperitoneal (mm)	,121	,221	-,084	,397	-,086	,385	,121	,221	-,111	,263	,028	,775	-,136	,168
Subkutan (mm)	-,084	,397	,119	,228	,137	,162	-,130	,185	,119	,228	-,105	,287	,122	,217
Adiponektin(µg/m)	1		-,130	,185	-,097	,327	-,097	,327	,071	,477	,104	,292	-,087	,377
Pentraxin-3(ng/mL)	-,111	,263	1		,005	,958	,071	,477	-,105	,287	,066	,508	,253	,010
Leptin (ng/mL)	-,086	,385	,137	,162	,054	,584	1		,005	,958	,100	,312	-,026	,789
İL-6 (pg/mL)	,028	,775	-,105	,287	,100	,312	,104	,292	1		,047	,633	,070	,478

Çalışma modelimiz inflamatuvar belirteçler olan adiponektin, pentraksin, visfatin, leptin, IL-6, IL-1β, CRP yönünden korelasyon analizi uyguladık. Tüm kohortta adiponektinin VKİ ile pozitif, kreatinin klerensi ile negatif korelasyon tespit edildi. Pentraksinin VKİ, CRP, visseral yağ ile pozitif, kreatinin klerensi ile negatif korelasyon tespit edildi. Visfatin HOMA-İR ile arasında pozitif korelasyon tespit edildi. IL-6'nın CRP ile arasında pozitif korelasyon tespit edildi. CRP'nin İMK, visseral yağ, pentraksin, İL-6 ile pozitif korelasyon tespit edildi (Tablo 10-A).

Tabloda 10-B'de görüldüğü üzere tüm KBY hastaları (prediyaliz ve diyaliz) birlikte analiz edildiğinde adiponektin HOMA-İR ve visseral yağ dokusu ile arasında pozitif ilişki tespit edildi. Visfatinin HOMA-İR ile arasında pozitif ilişki tespit edildi. İL-6 ile CRP arasında pozitif ilişki tespit edildi. İL-1β ile VKİ arasında pozitif ilişki tespit edildi. CRP ile visseral yağ dokusu ve pentraksin arasında pozitif ilişki tespit edildi.

Kontrol grubunun inflamatuvar belirteçlerinin korelasyonunda adiponektin ile VKİ ve İMK arasında negatif ilişki tespit edildi. Leptin ile hemoglobin arasında negatif ilişki tespit edildi. İL-1β ile pentraksin arasında pozitif ilişki tespit edilmiştir. CRP ile HOMA-İR ve trigliserit arasında pozitif ilişki tespit edildi (Tablo-11).

Diyaliz hastalarının inflamatuvar belirteçlerinin korelasyon analizinde VKİ ile pentraksin arasında pozitif ilişki tespit edildi. Visfatin ile IL-6 arasında pozitif ilişki tespit edildi. Leptin ile trigliserit arasında pozitif ilişki tespit edildi (Tablo-12).

Prediyaliz hastalarında inflamatuvar belirteçlerinin korelasyon analizinde visfatinle HOMA-İR ve subkutan yağ dokusu arasında pozitif ilişki tespit edildi. Leptin ile kreatinin klirensi arasında pozitif ilişki tespit edildi. İL-6 ile CRP arasında pozitif ilişki tespit edildi. CRP ile pentraksin-3 arasında pozitif ilişki tespit edildi (Tablo-13).

Tablo 11:Kontrol grubunun inflamatuvar belirteçlerinin korelasyon analizi

	Adiponektin		Pentraksin		Visfatin		Leptin		İl-6		İl-1beta		CRP	
	R	P	R	P	R	P	R	P	R	P	R	P	R	P
Yaş (yıl)	,019	,900	-,005	,976	,068	,655	,180	,244	,071	,644	,094	,539	-,122	,425
VKI (kg/m ²)	-,389	,008	-,030	,847	,077	,615	,082	,595	,026	,863	,048	,753	-,093	,545
Kr. Klirensi MDRD (ml/dk)	,115	,453	-,218	,150	-,072	,638	-,038	,808	,048	,753	-,090	,558	-,001	,993
HOMA-İR	-,188	,217	-,100	,514	-,116	,448	,275	,071	,141	,356	,028	,857	,364	,014
T. kolesterol(mg/dl)	,131	,393	-,141	,355	-,007	,965	-,082	,595	,061	,689	,067	,661	,219	,149
Trigliserid (mg/dl)	,014	,929	,024	,877	-,052	,736	-,061	,695	,121	,427	-,029	,848	,380	,010
LDL (mg/dl)	,147	,337	-,107	,482	,005	,976	-,062	,691	,105	,492	,106	,489	,080	,600
CRP (mg/dl)	-,160	,295	-,089	,561	,055	,721	,175	,256	,063	,683	,035	,819	1	
Hb (g/L)	,229	,130	-,142	,352	-,205	,176	-,530	,000	,209	,168	,159	,298	-,043	,779
İMK (mm)	-,321	,031	-,067	,660	-,017	,911	,229	,134	,017	,914	-,049	,751	,001	,993
Visseral yağ (mm)	-,249	,099	,187	,219	-,143	,348	-,039	,803	,111	,467	,082	,592	,194	,202
-,080	,607	-,080	,028	,853	-,143	,349	-,080	,607	,233	,124	,166	,277	-,160	,295
Subkutan (mm)	,028	,853	-,069	,654	-,032	,834	,247	,105	-,069	,654	-,001	,992	-,089	,561
Adiponektin(µg/m)	1		,247	,105	,063	,685	,063	,685	,156	,311	-,059	,705	,175	,256
Pentraxin-3(ng/ml)	,233	,124	1		-,168	,271	,156	,311	-,001	,992	,439	,003	,063	,683
Leptin (ng/mL)	-,143	,349	-,032	,834	,105	,492	1		-,168	,271	-,152	,318	,055	,721
İL-6 (pg/mL)	,166	,277	-,001	,992	,271	,318	-,059	,705	1		,439	,003	,035	,819

Tablo 12: Diyaliz hastalarının inflamatuvar belirteçlerinin korelasyon analizi

	Adiponektin		Pentaksin		Visfatin		Leptin		İl-6		İl-1beta		CRP	
	R	P	R	P	R	P	R	P	R	P	R	P	R	P
Yaş (yıl)	-,063	,656	-,042	,766	,009	,952	,060	,673	,053	,710	,015	,916	,142	,314
VKİ (kg/m ²)	-,255	,068	,366	,008	,114	,419	-,028	,846	,210	,140	-,186	,187	-,042	,769
Kr. Klirensi MDRD (ml/dk)	-,145	,304	,247	,078	,113	,425	-,073	,605	,169	,236	,049	,730	,170	,229
HOMA-IR	-,189	,180	-,109	,443	-,205	,144	,082	,565	-,176	,217	-,095	,503	,093	,514
T. kolesterol(mg/dl)	,019	,894	-,120	,395	-,227	,106	,229	,103	,121	,398	-,093	,510	-,084	,555
Trigliserid (mg/dl)	,062	,662	-,042	,767	-,021	,880	,385	,005	,027	,848	,024	,864	-,006	,967
LDL (mg/dl)	-,038	,790	-,202	,151	-,003	,983	,124	,379	,180	,206	,087	,540	-,065	,645
CRP (mg/dl)	-,126	,375	,077	,587	-,073	,605	-,126	,375	-,050	,730	,093	,513	1	
Hb (g/L)	-,123	,387	-,097	,492	,087	,539	-,209	,136	-,026	,856	,022	,879	-,189	,180
IMK (mm)	,020	,887	-,145	,304	,232	,098	-,103	,469	-,121	,399	-,090	,528	,201	,154
Visseral yağ (mm)	-,267	,056	,060	,672	,071	,616	-,096	,499	,065	,650	-,022	,876	,267	,056
Preperitoneal (mm)	,036	,800	,053	,709	,010	,945	,036	,800	-,244	,084	,050	,726	-,186	,186
Subkutan (mm)	,053	,709	,128	,369	-,040	,778	-,239	,088	,128	,369	-,152	,283	,077	,587
Adiponektin(µg/m)	1		-,239	,088	,009	,951	,010	,945	,014	,924	,187	,184	-,126	,375
Pentaxin-3(ng/mL)	-,244	,084	1		-,089	,534	,014	,924	,778	,283	-,103	,472	-,050	,730
Leptin (ng/mL)	,010	,945	-,040	,778	-,145	,304	1		-,089	,534	,352	,011	-,073	,605
İL-6 (pg/mL)	,050	,726	,778	,283	,352	,011	,187	,184	1		1		,093	,513

Tablo 13: Prediyaliz hastalarının inflamatuvar belirteçlerinin korelasyon analizi

	adiponektin		Pentraksin		Visfatin		Leptin		İl-6		İl-1beta		CRP	
	R	P	R	P	R	P	R	P	R	P	R	P	R	P
Yaş (yıl)	-,015	,917	,007	,963	,180	,196	,031	,827	,195	,162	-,084	,551	,040	,776
VKI (kg/m ²)	-,125	,371	-,005	,974	-,015	,918	,094	,505	-,075	,593	-,236	,089	-,089	,527
Kr. Klirensi MDRD (ml/dk)	,251	,070	,161	,249	,051	,717	,305	,026	,132	,346	-,229	,098	,179	,199
HOMA-IR	-,202	,147	,112	,426	,494	,000	,184	,188	-,023	,872	-,189	,175	,059	,676
T. kolesterol(mg/dl)	,013	,928	,201	,149	-,021	,883	,076	,588	,009	,948	,172	,218	,162	,248
Trigliserid (mg/dl)	-,097	,488	,216	,121	,108	,442	-,094	,503	,012	,935	,063	,655	,210	,132
LDL (mg/dl)	-,043	,760	,229	,100	-,023	,870	,030	,833	-,017	,902	,120	,390	,206	,140
CRP (mg/dl)	-,099	,481	,221	,111	,065	,646	,003	,983	,364	,007	,078	,581	1	
Hb (g/L)	-,045	,747	,113	,422	,132	,345	,099	,481	,064	,651	-,007	,958	,227	,102
İMK (mm)	-,089	,528	,007	,962	-,042	,767	-,223	,109	,036	,797	-,044	,753	,033	,815
Visseral yağ (mm)	-,213	,125	,219	,115	,197	,157	-,081	,562	,058	,679	-,030	,831	,169	,227
Preperitoneal (mm)	,197	,158	-,177	,205	-,145	,300	,197	,158	-,101	,470	,009	,950	-,099	,481
Subkutan (mm)	-,177	,205	,170	,223	,312	,023	,010	,942	,170	,223	-,053	,706	,221	,111
Adiponektin(µg/m)	1		,010	,942	-,199	,153	-,199	,153	,110	,433	,031	,824	,003	,983
Pentraxin-3(ng/mL)	-,101	,470	1		,019	,891	,110	,433	-,053	,706	,099	,480	,364	,007
Leptin (ng/mL)	-,145	,300	,312	,023	-,213	,125	1		,019	,891	-,062	,660	,065	,646
IL-6 (pg/mL)	,009	,950	-,053	,706	-,062	,660	,031	,824	1		-,097	,488	,078	,581

Tablo 14: Tüm hastalarda visseral yağ dokusu ve İMK' nın korelasyon analizi

	Subkutan yağ dokusu		preperitoneal yağ dokusu		İMK		Visseral yağ	
	R	P	R	P	R	P	R	P
Yaş (yıl)	,208	,011	,107	,192	,333	,000	,150	,067
VKI (kg/m ²)	,061	,460	,153	,061	,444	,000	,330	,000
Kr. Klirensi MDRD (ml/dk)	,007	,934	-,085	,303	-,451	,000	-,245	,003
HOMA-İR	,183	,025	,194	,018	,093	,256	,152	,063
T. kolesterol(mg/dl)	,006	,945	,068	,406	-,0129	,115	,052	,530
Trigliserid (mg/dl)	,011	,897	,151	,066	-,008	,924	,148	,072
LDL (mg/dl)	,014	,869	,042	,612	-,147	,073	,049	,549
CRP (mg/dl)	-,081	,326	,013	,872	,186	,022	,230	,005
Hb (g/L)	,126	,125	-,018	,831	-,218	,007	-,152	,064
İMK (mm)	,043	,598	,129	,115	1		,347	,000
Visseral yağ (mm)	,161	,049	,570	,000	,347	,000	1	
Preperitoneal (mm)	-,040	,628	-,142	,084	,066	,420	-,119	,148
Subkutan (mm)	,098	,232	,148	,071	,135	,101	,224	,006
Adiponektin(µg/m)	,104	,207	-,059	,475	-,064	,431	-,065	,431
Pentraxin-3(ng/mL)	,123	,135	,054	,515	,032	,699	,084	,309
Leptin (ng/mL)	,057	,490	,025	,762	,062	,454	,124	,129
IL-6 (pg/mL)	-,041	,617	-,022	,786	-,018	,823	,001	,988

Tablo 15: Diyaliz hastalarında visseral yağ dokusu ve İMK' nın korelasyon analizi

	Subkutan yağ dokusu		Preperitoneal yağ dokusu		İMK		Visseral yağ	
	R	P	R	P	R	P	R	P
Yaş (yıl)	,360	,009	,231	,099	,419	,002	,106	,455
VKI (kg/m ²)	,226	,107	,225	,108	,203	,148	,149	,292
Kr. Klirensi MDRD (ml/dk)	-,088	,534	,152	,281	,122	,388	,227	,105
HOMA-İR	,021	,882	,062	,664	,226	,108	,008	,956
T. kolesterol(mg/dl)	,067	,636	,132	,353	-,185	,190	-,022	,877
Trigliserid (mg/dl)	-,155	,273	-,120	,396	-,238	,089	-,104	,461
LDL (mg/dl)	,109	,443	,151	,286	-,075	,595	,083	,558
CRP (mg/dl)	-,166	,240	-,011	,937	,201	,154	,267	,056
Hb (g/L)	-,078	,582	-,043	,763	-,104	,462	-,250	,074
İMK (mm)	,040	,779	,878	52	1		,216	,124
Visseral yağ (mm)	-,064	,654	,336	,015	,216	,124	1	
Preperitoneal (mm)	-,041	,772	-,222	,114	,002	,887	-,267	,056
Subkutan (mm)	,107	,449	,211	,132	-,145	,304	,060	,672
Adiponektin(µg/m)	,091	,522	-,031	,829	-,103	,469	-,096	,499
Pentraxin-3(ng/mL)	,049	,735	,067	,638	-,121	,399	,065	,650
Leptin (ng/mL)	-,247	,077	-,255	,068	,232	,098	,071	,616
IL-6 (pg/mL)	,049	,729	-,149	,291	-,090	,528	-,022	,876

Tablo 16: Prediyaliz hastalarında visseral yağ dokusu ve İMK' nin korelasyon analizi

	Subkutan yağ dokusu		Preperitoneal yağ dokusu		İMK		Visseral yağ	
	R	P	R	P	R	P	R	P
Yaş (yıl)	,227	,102	,122	,384	,410	,002	,260	,060
VKİ (kg/m ²)	,448	,001	,425	,002	,036	,797	,418	,002
Kr. Klirensi MDRD (ml/dk)	,087	,535	-,162	,246	-,010	,941	-,095	,498
HOMA-İR	,267	,053	,207	,137	-,155	,267	,136	,332
T. kolesterol(mg/dl)	,008	,953	,051	,717	-,067	,636	,223	,109
Trigliserid (mg/dl)	,068	,626	,402	,003	,148	,292	,416	,002
LDL (mg/dl)	,045	,749	,031	,828	-,043	,761	,262	,058
CRP (mg/dl)	,025	,860	-,020	,886	,033	,815	,169	,227
Hb (g/L)	,264	,056	-,014	,919	,197	,156	,064	,651
İMK (mm)	,070	,620	,168	,228	1		,275	,046
Visseral yağ (mm)	,288	,036	,786	,000	,275	,046	1	
Preperitoneal (mm)	-,050	,723	-,156	,264	-,089	,528	-,213	,125
Subkutan (mm)	,153	,275	,075	,596	,007	,962	,219	,115
Adiponektin(µg/m)	,125	,374	-,148	,291	-,223	,109	-,081	,562
Pentraxin-3(ng/mL)	,179	,199	,053	,705	,036	,797	,058	,679
Leptin (ng/mL)	,296	,032	,265	,055	-,042	,767	,197	,157
IL-6 (pg/mL)	-,117	,405	-,100	,475	-,044	,753	-,030	,831

Tablo 17: Tüm KBY hastalarında hastalarında visseral yağ dokusu İMK korelasyon

Analizi

	Subkutan yağ dokusu		Preperitoneal yağ dokusu		İMK		Visseral yağ	
	R	P	R	P	R	P	R	P
Yaş (yıl)	,281	,004	,168	,086	0,356	0,001	0,185	0,59
VKİ (kg/m ²)	,355	,000	,330	,001	0,116	0,237	0,302	0,002
Kr. Klirensi MDRD (ml/dk)	,017	,862	-,078	,431	-,214	,028	-0,28	0,779
HOMA-İR	,181	,065	,148	,133	-0,37	0,707	0,088	0,371
T. kolesterol(mg/dl)	,031	,750	,084	,395	-0,134	0,173	0,115	0,243
Trigliserid (mg/dl)	-,030	,758	,151	,123	-0,006	0,955	0,174	0,076
LDL (mg/dl)	,069	,486	,079	,425	-0,73	0,458	0,197	0,056
CRP (mg/dl)	-,088	,373	-,010	,921	0,148	0,132	0,214	0,012
Hb (g/L)	,106	,282	-,031	,757	0,038	0,701	-0,085	0,387
İMK (mm)	,060	,546	,090	,360	1		,244	,012
Visseral yağ (mm)	,139	,158	,579	,000	,244	,012	1	
Preperitoneal (mm)	-,047	,631	-,182	,063	-0,028	,493	-,233	,017
Subkutan (mm)	,130	,185	,148	,133	-0,028	,777	,140	,153
Adiponektin(µg/m)	,106	,281	-,086	,386	-,156	,112	-,088	,372
Pentraxin-3(ng/mL)	,137	,166	,045	,648	-,031	,755	,054	,054
Leptin (ng/mL)	,080	,420	,039	,690	,048	,627	,144	,143
İL-6 (pg/mL)	-,052	,596	-,123	,213	-,079	,422	-,028	,778

Tablo 18: Kontrol hastaların yağ dokusu ve İMK korelasyon analizi

	Subkutan yağ dokusu		Preperitoneal yağ dokusu		İMK		Visseral yağ	
	R	P	R	P	R	P	R	P
Yaş (yıl)	-,034	,825	-,141	,356	,138	,365	-,128	,403
VKİ (kg/m ²)	-,350	,018	,058	,705	,401	,006	,203	,180
Kr. Klirensi MDRD (ml/dk)	-,116	,448	,028	,856	-,021	,890	,044	,774
HOMA-İR	,345	,020	,490	,001	,226	,136	,204	,179
T. kolesterol(mg/dl)	-,112	,464	,013	,932	-,141	,356	-,202	,184
Trigliserid (mg/dl)	,154	,311	,125	,414	-,203	,181	-,023	,882
LDL (mg/dl)	-,209	,168	-,029	,852	-,142	,350	-,259	,085
CRP (mg/dl)	-,004	,978	,343	,021	,001	,993	,194	,202
Hb (g/L)	,208	,171	,165	,280	-,135	,378	,143	,349
İMK (mm)	,059	,699	,159	,297	1		,340	,022
Visseral yağ (mm)	,313	,036	,548	,000	,340	,022	1	
Preperitoneal (mm)	,048	,756	-,192	,207	-,321	,031	-,249	,099
Subkutan (mm)	,006	,967	,023	,880	-,067	,660	,187	,219
Adiponektin(µg/m)	,098	,528	,021	,894	,229	,134	-,039	,803
Pentraxin-3(ng/mL)	,118	,442	,106	,489	-,017	,914	-,143	,348
Leptin (ng/mL)	-,117	,442	-,131	,390	-,017	,911	-,143	,348
İL-6 (pg/mL)	-,039	,799	,154	,313	-,049	,751	,082	,592

Çalışma grubumuza yağ dokusu ve İMK açısından korelasyon analiz yapıldığında tüm kohortun korelasyon analizinde subkutan yağ dokusu yaş, HOMA-İR ve visseral yağ dokusu ile pozitif ilişki gösterildi. preperitoneal yağ dokusu HOMA-İR ve visseral yağ dokusu arasında pozitif ilişki gösterildi. İMK ile yaş VKİ, CRP, visseral yağ dokusu arasında pozitif ilişki gösterildi. kreatinin klerensi ve hemoglobin arasında ise negatif ilişki tespit edildi. Visseral yağ dokusu ile VKİ, CRP, İMK, subkutan yağ dokusu arasında pozitif ilişki tespit edildi. Visseral yağ dokusu ile kreatinin klerensi arasında negatif ilişki tespit edildi (Tablo-14).

Diyaliz hastalarında yağ dokusu ve İMK açısından korelasyon analiz yapıldığında subkutan yağ dokusu yaşm ile pozitif ilişkili tespit edildi. Preperitoneal yağ dokusu visseral yağ dokusu ile pozitif ilişkili tespit edildi. İMK yaş ile pozitif ilişkili

tespit edildi. Visseral yağ dokusu preperitoneal yağ dokusu ile pozitif ilişkili tespit edildi (Tablo-15).

Prediyaliz hastalarının yağ dokusu ve İMK açısından korelasyon analizi yapıldığında subkutan yağ dokusu VKİ, visseral yağ dokusu ve leptin ile pozitif ilişkili, preperitoneal yağ dokusu VKİ, trigliserit, visseral yağ dokusu ve leptin arasında pozitif ilişki tespit edildi. İMK yaş ve visseral yağ dokusu ile pozitif ilişkili tespit edildi. Visseral yağ dokusu VKİ, trigliserit, İMK ile pozitif ilişkili tespit edildi (Tablo-16).

Sadece KBY hastalarının(prediyaliz ve diyaliz) yağ dokusu ve İMK korelasyon analizinde subkutan yağ dokusu yaş ve VKİ ile pozitif ilişkili tespit edildi. Preperitoneal yağ dokusu VKİ ve visseral yağ dokusu ile pozitif ilişkili tespit edildi.İMK yaş ve visseral yağ dokusu ile pozitif ilişkili, kreatinin klirensi ile negatif ilişkili tespit edildi. Visseral yağ dokusu VKİ, CRP, İMK, pentraksin ile pozitif ilişkili tespit edildi (Tablo-17).

Kontrol hastalarının yağ dokusu ve İMK korelasyon analizinde subkutan yağ dokusu HOMA-İR , visseral yağ dokusu ile pozitif ilişkili tespit edildi. Preperitoneal yağ dokusu CRP ve visseral yağ dokusu ile pozitif ilişkili tespit edildi. İMK vücut kitle indeksi, visseral yağ dokusu ile pozitif ilişkili, preperitoneal yağ dokusu ile negatif ilişkili tespit edildi. Visseral yağ dokusu İMK ile pozitif ilişkili tespit edildi (Tablo 18).

Tüm hasta grupları için visseral yağ dokusunu etkileyen değişkenler arasında VKİ, HOMA-İR, trigliserit, CRP, pentraksin, adiponektin, IL-6, leptin, İL-1 β , visfatin, yaş, krklirensi multipl regresyon analizi ile değerlendirildiğinde visseral yağ dokusunu etkileyen belirteçler adiponektin ve VKİ olarak belirlenmiştir(p=0,0001).

Tablo:19 Visseral Yağ Dokusunu Etkileyen Belirteçlerin Multipl Regresyon Analizi

	B	SB	P
VKI	0,759	0,399	0,0001
Adiponektin	0,636	0,335	0,0001

R²=0,157

Tüm hasta grupları için İMK' yi etkileyen değişkenler VKİ, HOMA-İR, trigliserit, CRP, pentraksin, adiponektin, İL-6, leptin, İL-1 β , visfatin, yaş, kreatinin klerensi multipl regresyon analizi ile değerlendirildiğinde İMK' yi etkileyen belirteçler yaş ve kreatinin klerensi olarak belirlenmiştir (Tablo 20). Yaş ve kreatinin klerensi multipl regresyon

analizinden çıkarıldığında İMK' yı etkileyen belirteç VKİ olarak gösterilmiştir (Tablo-21).

Tablo 20: İMK' yı Etkileyen Belirteçlerin Multipl Regresyon Analizi

	B	SB	P
Kreatinin klirensi MDRD (ml/dk)	-0,001	-0,433	0,0001
Yaş	0,004	0,313	0,0001

R²=0,343

Tablo 21:İMK' yı Etkileyen Belirteçlerin Multipl Regresyon Analizi (Yaş Ve Kreatinin Klirensi Hariç)

	B	SB	P
VKİ (kg/m ²)	0,006	0,001	0,0001

R²=0,191

TARTIŞMA

Kronik Böbrek yetmezliğinde kardiyovasküler hastalıklar major mortalite ve morbidite sebebidir. Kronik böbrek yetmezliği olan diyaliz programındaki hastalarda da yüksek hızda kardiyovasküler mortalite vardır. 25 yaşındaki bir böbrek yetmezliği hastası 75-80 yaşındaki normal popülasyondan bir insanla eşit kardiyovasküler risk altındadır(153). Chan ve arkadaşlarının (1) yapmış olduğu çalışmada sağlıklı kontrollerle yaş eşleştirilmiş böbrek yetmezliği hastaları karşılaştırıldığında böbrek yetmezliği hastalarının multifaktöriyel orijinli yüksek kardiyovasküler mortalite riskine sahip olduğu görülmüştür. Bu çalışmada evre 3-5 KBY hastalarında normal popülasyona göre 2 kat yüksek kardiyovasküler hastalık gelişme riski tespit edilmiştir (154). KBY hastalarında bu büyük kardiyovasküler mortalite artışı ileri yaş, erkek cinsiyet, beyaz ırk, hipertansiyon, yüksek LDL, düşük HDL, Diyabetes mellitus, sigara, inaktif yaşam, obezite, stres, aile öyküsü gibi sadece geleneksel kardiyovasküler risk faktörleri ile açıklanamamaktadır. Geleneksel risk faktörlerinin yanında özellikle KBY hastalarında geleneksel olmayan risk faktörleri: renin anjiyotensin aktivitesi, ekstraselüler sıvı aşırı yüklenmesi, anormal Ca-P metabolizması, dislipidemi, anemi, malnütrisyon, inflamasyon, kronik enfeksiyon, trombojenik faktörler, oksidatif stres, artmış homosistein aktivitesi, üremik toksinler olarak ön plana çıkmaktadır. Bu faktörlerden hangilerinin ateroskleroz gelişiminde daha önemli olduğunu belirlemek çok zordur.

Çalışmamızda böbrek yetmezliği hastalarında adipoz doku ile ilişkili olan adiponektin, leptin, IL-6, IL-1 β , visfatin, pentraksin gibi visseral adipoz dokudan salgılanan sitokinlerin visseral yağ dokusu ve koroner arter hastalığının göstergesi olan karotis intima media kalınlığı ile ilişkisi incelenmiştir.

Çalışmaya alınan hastalar etiyolojik faktörlere göre değerlendirildiğinde hipertansiyon %28, etiyolojisi bilinmeyen böbrek yetmezliği hastaları %25, glomeruler hastalıklar %22 olarak saptandı. Çalışmaya diyabetik olmayan hastalar alındığı için en sık böbrek yetmezliği sebebi hipertansiyon olmuştur. 2012 nefroloji rejistrilerinin bilgilerine göre Türkiye’de böbrek yetmezliğinin en sık nedeni tip 2 DM (%32) olarak saptanmıştır. Hipertansiyon %27,4, Glomerülonefrit %6,7, etiyolojileri

bilinmeyenler % 11,4 olarak saptanmıştır. Bizim bulgularımız Nefroloji Derneğinin verileri ile uyumluydu.

Çalışmamızda cinsiyet yönünden anlamlı fark yokken, yaş açısından kontrol grubunun yaş ortalaması prediyaliz ve diyaliz grubuna göre istatistiksel olarak anlamlı fark tespit edilmemiştir. Korelasyon analizinde yaş ile İMK güçlü pozitif korelasyon göstermektedir. Koroner arter hastalığı için yaş bağımsız risk faktörlerinden birisidir. Hastaların lipid düzeyleri, sigara içme, cinsiyet, yaş gibi geleneksel risk faktörleri KBY hastalarında ateroskleroz gelişiminde önemlidir. Bu risk faktörlerinden çalışmamızda yaş ön plana çıkmıştır. Sadece KBY si olan hastalarda ($r=0,356$ $P=0,001$) ve tüm çalışma grubunun ($r=0,333$ $P= 0,00$) kohort korelasyon analizinde hastaların İMK yaş ile pozitif korelasyon göstermektedir. Literatürde bizim çalışmamızla uyumlu çalışmalar vardır. Ciccone ve ark. (155) sağlıklı 120 bireyde İMK ile yaş arasında pozitif korelasyon olduğunu bildirmişlerdir. Saka ve arkadaşlarının (156) tümü hipertansif 67 ileri ve 35 orta yaşlı hasta üzerinde yapmış oldukları çalışmada yaş ile İMK arasında pozitif korelasyon tespit etmişlerdir. Craven ve arkadaşlarının yapmış olduğu çalışmada (157), salonen ve arkadaşlarının yapmış olduğu çalışmada(158) karotis intima media kalınlığı yaş ile pozitif korelasyon gösterdiği tespit edilmiştir. Ayrıca Kawagishi ve arkadaşlarının (159) yapmış olduğu çalışmada hemodiyaliz hastalarında yaşla İMK arasında pozitif korelasyon tespit edilmiştir.

Sigara kardiyovasküler hastalıkların en önemli ve önlenabilir bir risk faktörü olarak kabul edilmektedir. KKH'dan ölüm oranı aşırı sigara içenlerde 2-6 kez daha fazladır (160) Sigara çok çeşitli yollarla ateroskleroza hızlandırmaktadır. Kanda meydana getirdiği bazı toksik maddelerle trombositlerin agregasyonunu kolaylaştırmakta, miyokardın oksijen kullanımını düşürmekte, kanda karbon monoksit miktarını artırarak damar intimalarında hipoksi yapmaktadır. Oluşan hipoksi sonucu, lipidlerin intimada aterom plakları oluşturması ve bu plaklara kalsiyum oturması artmaktadır. Sigara içimi lipid ve lipoprotein düzeyleri üzerine doğrudan etkili olmaktadır. (161) Çalışmamızda sigara içimi ile her 3 grup arasında istatistiksel fark bulunamadı, ayrıca total kohortta sigara içimi ile İMK arasında ilişki tespit edilemedi. Bunun nedeni sigara içen sayısının azlığı ve sigara içme süresinin azlığı olabilir.

Çalışmamızda kontrol hastalarında VKİ 27,5 prediyaliz hastaları 26, diyaliz hastaları 25 olarak saptandı. Kontrol hastalarının VKİ prediyaliz ve diyaliz

hastalarından istatistiksel olarak fazla tespit edildi. Bizim bulgularımız kronik böbrek yetmezliği hastalarında üremiye bağlı görülen malnütrisyona uyumluydu.

Hiperlipidemi aterosklerotik hastalıkların major risk faktörlerindedir ve hızlanmış ateroskleroz ile sonuçlanmaktadır. Trigliserit düzeyleri ile KKH riski arasında en önemli kanıt Hokanson ve Austin'in (161) 6 prospektif çalışmayı kapsayan metaanalizidir. Bu çalışmalarda TG düzeylerinde 1 mmol/l artış kardiyovasküler riski erkekte %32 kadınlarda %76 oranında artırmıştır. Son dönem böbrek yetmezlikli hastalarda en sık görülen lipid anormalliği hipertrigliseridemi ve HDL- kolesterol düzeylerinde düşüklük olduğu tespit edilmişti (163) Yüksek plazma trigliserit düzeylerinin aterojenik diğer lipoproteinleri artırarak ve HDL yi düşürerek atrogenezi hızlandırdığı bildirilmektedir (164). Kronik böbrek yetmezlikli birçok hastada bazal insülin seviyeleri ve serum trigliserit konsantrasyonları arasında ilişki olduğu ve hiperinsülineminin lipoprotein lipaz aktivitesini azaltarak ve hepatik Trigliserit sentezini stimüle ederek hipertrigliseridemi ve lipoprotein anormalliklerine yol açtığı tespit edilmiştir. Ayrıca hiperinsülineminin hipertansiyona da yol açtığı bildirilmektedir. Son dönem böbrek yetmezlikli hastalar için hiperlipoproteinemi multivaryant analizlerde bağımsız vasküler risk faktörü olarak suçlandırılmış. Üremik hastalarda yüksek Trigliserit düzeyi aynı düzeyde hipertrigliseridemisi olan normal böbrek fonksiyonlu hastalardan daha aterojenik potansiyel sahip bulunmuştur. Üremik hastalarda trigliseritten zengin beslenmenin koroner arterlerde ateromatoz lezyonları arttırdığı da gösterilmiştir (165). Bizim çalışmamızda önceki çalışmalara uygun olarak prediyaliz ve diyaliz hastalarında trigliserit düzeyi kontrol hastalarına göre daha yüksek tespit edilmiştir. Ancak aradaki fark istatistiksel anlamlılığa ulaşamamıştır. Bu çalışma grubumuzun denek sayısının fazla olmamasına bağlı olabilir.

SDBY'likli hastalarda en sık mortalite sebebi olan kardiyovasküler hastalıkların en önemli sebebi aterosklerotik damar hastalıklarıdır. Sigara, hipertansiyon, diyabet, malnütrisyona, lipid bozuklukları gibi klasik risk faktörleri ve hiperhomositeinemi gibi diğer risk faktörleri SDBY'likli hastalarda ateroskleroza yol açan başlıca nedenlerdir. Ateroskleroza bağlı olarak gelişen kalp damar hastalıklarının sıklığı bilinen bu risk faktörlerinin ortadan kaldırılmasıyla azaltılabilir. Aterosklerozun önlenmesi ve takibi mortalite ve morbiditenin önemli bir nedenin azaltılabilmesi açısından gereklidir. Son çalışmalarda HD hastalarında yüksek CRP düzeylerinin mortalite üzerinde güçlü bir prediktör faktörü olduğu gösterilmiştir. Bir çalışmada yaş, cinsiyet, albümin, kreatinin, transferrin, vücut kitle indeksi, kullanılan

membranın türü, eritropoetin kullanımı gibi çok sayıda değişken arasında rölatif mortalite riski üzerinde CRP anlamlı prediktör etkiye sahip bir faktör olarak bulunmuştur. Yine aynı çalışmada CRP düzeyleri yüksek hastalarda, kalp yetmezliği, akut miyokart enfarktüsü gibi nedenlerle olan kardiyak ölüm sıklığı CRP düzeyleri normal olan hastalardan anlamlı olarak daha yüksek bulunmuştur (166). Yeun ve ark (167) CRP'nin diyaliz hastalarında ölüm için uzun süreli bir prediktör olabileceğini bulmuştur. Yine Zimmerman ve ark. (171) 280 hastada 2 yıl süreyle yaptıkları bir çalışmada CRP'nin kardiyovasküler mortalitenin en güçlü bağımsız prediktörlerinden birisi olduğunu göstermişlerdir. Bir çalışmada CRP düzeyleri 0.5 mg/dl'nin üzerinde olan hastalarda CRP düzeyi 0.5 mg/dl'nin altında olanlara göre mortalitenin daha sık olduğu gösterilmiştir (168). Stenvinkel ve ark. (169) tarafından yapılan bir çalışmada CRP düzeyleri yüksek prediyaliz böbrek yetmezlikli hastalarda CRP düzeyi normal hastalara göre karotid arter intimasında ve karotid plak sıklığında belirgin bir artışın olduğu gösterilmiştir. Çalışmamızda serum CRP düzeyleri kontrol grubunda 0,42 mg/dl, prediyaliz grubunda 1,11 mg/dl, diyaliz grubunda ise 1,71 mg/dl olarak tespit edildi. Prediyaliz ve diyaliz grubunda CRP değerleri daha yüksek tespit edilmesine rağmen bu farklılık istatistiksel anlamlılığa ulaşamadı. Kontrol hastaları KBY ve diyaliz hastaları ile birlikte karşılaştırıldığında kontrol hastalarında CRP 0,42 mg/dl, tüm KBY hastalarında (prediyaliz ve diyaliz) ise 1,41 mg/dl olarak saptandı. KBY grubu İki grup arasındaki farkın CRP si daha yüksek olmasına rağmen sınırdaki istatistiksel farklılık tespit edildi ($p=0,051$).

Son yıllarda yapılan değişik çalışmalarda, CRP düzeylerindeki yüksekliğin hemodiyaliz (HD) hastalarında da mortaliteyi gösteren güçlü bir belirleyici olduğu gösterilmiştir. İseki (170) 7 yıllık bir takip sonucu CRP düzeyleri 1 mg/dl'den yüksek hastalarda mortalitenin 1 mg/dl'den düşük olan hastalara göre anlamlı olarak daha yüksek olduğunu göstermiştir. Zimmermann (171) CRP düzeyi 0.75 mg/dl den yüksek olan hastalardaki mortalite riskinin 0.33 mg/dl'den az olanlara göre 2.7 kat fazla olduğunu bulmuştur. CRP aterosklerozun varlığını, derecesini araştırmak ve izlemek amacıyla kullanılabilir. Çalışmamızda CRP değerleri kronik böbrek yetmezliği olan hasta grubunda ve tüm çalışma hastalarında visseral yağ dokusu ile anlamlı pozitif korelasyon gösterdi. Bulgularımız literatürle uyumluydu. Visser ve arkadaşları (172) sağlıklı kilolu ($VKİ$ 25-29 kg/m^2) ve obezlerde serum CRP seviyesini yüksek bulmuşlardır. Obezite ile yükselmiş serum CRP düzeyi arasında belirgin bir ilişki olduğunu, $VKİ$ değerlerinin artması ile CRP serum konsantrasyonunun arttığını göstermişlerdir. Serum CRP düzeylerinin vücut yağ

dokusu ölçümleriyle orantılı olduğu çeşitli çalışmalarda gösterilmiştir Bastard ve arkadaşlarının (173) yaptığı çalışmada serum CRP düzeyleri hem diyabetik hem diyabetik olmayan obezlerde (VKİ >30 kg/m²), sağlıklı olan zayıflara oranla artmış bulunmuştur. CRP serum konsantrasyonunun, VKİ ve açlık plazma insülin seviyesi ile belirgin olarak orantılı olduğu gösterilmiştir. McLaughlin ve arkadaşlarının (174) yaptıkları çalışmada ise insülin dirençli obez kişilerde CRP konsantrasyonunun yükseldiği ve kilo kaybına paralel olarak insülin direncinde düzelme ile beraber serum CRP düzeylerinin düştüğü gözlemlenmiştir. Linoen ve arkadaşlarının (175) yaptığı çalışmada, obez hastalarda CRP serum konsantrasyonları ile VKİ ve bel çevresi ile güçlü bir ilişki olduğu saptanmıştır. Visser ve arkadaşları (176) 17-39 yaş arası genç erişkinlerde artmış VKİ değerlerinin artmış CRP konsantrasyonları ile birlikte olduğunu göstermiştir. Bu da kilolu ve obez kişilerde düşük dereceli bir sistemik inflamasyon varlığının göstergesidir. Obezite ile yükselmiş CRP düzeyi arasında belirgin bir ilişki saptamışlardır. Bunun da artmış yağ dokusu tarafından sentez edilen IL-6 düzeyi ile ilişkili olduğunu öne sürmüşlerdir. CRP'nin obezite ölçütlerinden VKİ ile ilişkili, BKO ile ilişkisi olmadığı gösterilmiştir. Morin ve arkadaşlarının (177) yapmış olduğu çalışmada serum CRP düzeylerindeki varyasyonların VKİ ve insülin hassasiyetinden çok bel çevresi ile korele olduğunu gösteren geçmiş çalışmalarla uyumludur. Ayrıca CRP çalışma grubumuzda tüm kohortun korelasyon analizinde İMK ile anlamlı pozitif korelasyon göstermiştir. Benbir ve ark. 104 akut iskemik inme hastada, Cao ve ark. Da (178) 5417 hastada CRP yüksekliğinin iskemik inme için risk faktörlerinden biri olduğunu ve karotis arter İMK'nin anlamlı yüksek olduğu durumlarda CRP ile inme ilişkisinin İMK'nin düşük olduğu durumlara göre daha belirgin olduğunu göstermişlerdir. Winbeck ve arkadaşları (4) serum CRP konsantrasyonunun, non aterosklerotik veya aterosklerotik arterlerde intimal hipertrofi ile ilişkili olduğunu belirtmişlerdir. Rotterdam çalışmasında (179) 773 bireyde CRP yüksekliğinin ateroskleroz ilerlemeyonunu ön görmede önemli bir gösterge olduğu saptanmıştır. Yüksek düzeyde inflamatuvar belirteçlerin bulunmasının, özellikle genç yaşlarda erken ateroskleroz oluşumuna katkıda bulunabileceği belirtilmiştir. Folsam ve arkadaşları (180) ise 875 erkek ve 948 kadının katıldığı çalışmada, CRP'nin ateroskleroz yaygınlığı ile güçlü ve bağımsız bir ilişki göstermediğini, CRP yüksekliğinin ateroskleroz derecesinden çok trombotik olaylar için güçlü bir belirteç olabileceğini belirtmişlerdir. Lorenz ve arkadaşları (181) CRP ile karotis intima media ilerlemeyonu arasındaki ilişkiyi araştırmışlar; 3122 olgunun başlangıçta, 3yıl sonra

ve klinik olaylar oluştuğu zaman İMK ölçülmüş ve hs-CRP ile İMK ilerlemeyonu arasında ilişki saptanmamıştır.

Çalışmamızda insülin seviyesi prediyaliz, diyailiz hastalarında kontrol hastalarına göre istatistiksel olarak anlamlı derecede yüksek tespit edilmiştir ($p=0,018$). Üremik hastalarda hiperinsülinemi sıktır ve insülin düzeyi insülin direncinin iyi bir göstergesi olarak kullanılabilir bu bulgular bizim çalışmamızın sonuçları ile uyumluydu. Üremik ortam birçok faktörün etkisi ile karbonhidrat metabolizmasını ve insülin direncini etkilemektedir. Üremik hastalarda insülin sekresyonunda bozuklukların yanında insülin etkisine karşı doku düzeyinde direnç de bulunmaktadır. Üremik toksinler, hiperparatroidi, anemi, malnütrisyon ve metabolik asidoz kronik böbrek yetmezliği olan hastalarda insülin direncinden sorumlu tutulan faktörlerden bazılarıdır(182).

Yakın zamanda yapılan büyük ölçekli IRAS (*Insulin Resistance Atherosclerosis Study*) çalışmasında KAH risk faktörü olarak insülin rezistansının insülin konsantrasyonlarından daha güçlü ve bağımsız olduğunu rapor etmişlerdir (183). Öglisemik hiperinsülinemik klemp tekniği insülin rezistansının değerlendirilmesinde referans metot olarak kullanılmaktadır, ancak bu teknik çok pahalı ve uygulaması zordur. Bu nedenle günümüzde daha kolay, ucuz ve pratik olması nedeni ile HOMA model kullanılmaktadır. HOMA modelinin insülin klemp tekniği ile ölçüldüğünde insülin sensitivitesi ile orta derecede korale olduğu gösterilmiştir. Bununla birlikte HOMA-IR periferik insülin direncinden daha çok hepatik insülin direnci ile ilişkilidir. İnsülin rezistansı ile koroner aterosklerozun karakteristiği hakkında birkaç çalışma mevcuttur. Bresler ve arkadaşlarının (184) yaptığı küçük bir çalışmada normal glukoz toleranslı, klemp tekniği ile insülin direnci saptanan 13 kişide insülin direnci ile koroner arter hastalığı şiddeti arasında pozitif korelasyon bulmuşlardır. Sasso ve arkadaşlarının (185) normal glukoz toleranslı 234 erkek hastada yaptığı çalışmada HOMA-IR ile daralmış koroner arter sayısı ile arasında korelasyon göstermişlerdir. Bundan başka Yanase ve ark. Normal glukoz toleranslı ve KAH öyküsü olanlarda HOMA-IR' nin yeni kardiyovasküler olaylar için bağımsız risk faktörü olduğunu rapor etmişlerdir. M.Granér ve arkadaşlarının (186) yaptığı çalışmada diyabeti olmayan hastalarda ciddi insülin direnci olanlarda insülin direnci az olanlara göre distal tip KAH'nın daha fazla olduğu gösterilmiştir. Bu çalışmada da HOMA-IR değeri 1,8'in altında ve üstünde olmak üzere iki gruba ayrılmıştır. HOMA-IR için birçok çalışmada farklı *cut off* değerleri kullanılmıştır. Kyeong Ho Yun ve arkadaşlarının (187) yaptığı bir çalışmada, yine diyabeti olmayan

hastalarda HOMA-IR değeri için 2,6 cut off olarak kabul edilmiş ve HOMA-IR > 2,6 olan hastalarda perkütan koroner girişim sonrasında hastane içi ve 30 günlük major kardiyak olay daha yüksek bulunmuştur. Tenenbaum ve arkadaşlarının (188) yaptığı 2938 hastalık çalışmada HOMA-IR <0,78; 0,78-1,49 ve >1,49 olmak üzere üç gruba ayrıldığında, HOMA-IR' nin birinci ve üçüncü grup arasında artmış yeni diyabet ve major kardiyovasküler olay açısından bağımsız bir öngörücü olduğunu rapor etmişlerdir. Çalışmamızda HOMA-İR prediyaliz ve diyaliz hastalarında kontrol hastalarına göre yüksek olmasına rağmen bu fark istatistiksel anlamlılığa kavuşmamıştır. Örneklem sayısını artırmak için prediyaliz ve diyaliz hastalarını birleştirip kronik böbrek yetmezliği olan hastaları kontrol hastaları ile karşılaştırdığımızda istatistiksel olarak anlamlı şekilde kronik böbrek yetmezliği olan hasta grubunda HOMA-İR yüksek tespit edilmiştir.

Diyaliz tedavisi, insülin direncini tamamen olmasa da kısmen düzeltebilir. bizim çalışmamızda da prediyaliz hastalarının insülin direnci diyaliz hastalarından daha yüksek tespit edildi Defronzo ve arkadaşlarının erişkin üremik hastalarda öglisemik klemp tekniği ile yapmış oldukları bir çalışmada 10 haftalık hemodiyaliz tedavisinden sonra insülin sensitivitesinin anlamlı derecede arttığı gösterilmiştir (189). Üremide insülin direncinden sorumlu tutulan bir diğer faktör de anemidir. Anemi doku hipoksisine neden olur ve egzersiz toleransını azaltır. Hem hemodiyaliz hem de CCPD hastalarında rekombinant eritropoetin ile tedavi sonrasında periferik insülin sensitivitesinin arttığı, glikoz düzeylerinin düştüğü, insülin reseptör sayısında değişiklik olmadığı saptanmıştır (190). Bizim çalışmamızda da prediyaliz ve diyaliz hastalarında istatistiksel olarak anlamlı şekilde hemoglobin değeri daha düşük saptandı.

Hipertansiyon sağlıklı insanlar için aterosklerozis ve koroner arter hastalığı için kuvvetli bir risk faktörüdür. Kalbin fonksiyonları ile koroner dolaşım ve hipertansiyon arasında çok sıkı bir ilişki vardır. Toplum kaynaklı çalışmalarda hipertansiyon varlığı ve kalp hastalıkları birçok bağımsız istatistiksel ilişki tespit edilmiştir (191). Hipertansiyon KBY hastalarında KVH için modifiye edilebilir büyük bir risk faktörüdür (192). Hipertansiyon tespit ve takip programı kooperatif grubunun 10940 hipertansiyon hastası üzerinde yapmış olduğu çalışmada 8 yıllık mortalite değeri kreatinin değerleri 1,7 mg/dl' den büyük olan hipertansif hastalarda normal böbrek fonksiyonları olan hastalarla karşılaştırıldığında mortalitenin 8 kat yüksek

olduğu gösterilmiştir (193). Benzer bulgular HOT çalışmasında da tespit edilmiştir. HOT çalışmasında 18790 hipertansif hasta değerlendirilmiştir. Serum kreatinin 3mg/dl'nin üzerinde olanlar dışlanmıştır ve Cockcroft-Gault' a göre glomeruler filtrasyon hızı hesaplanmıştır. Total mortalite ve major kardiyovasküler olay riski GFH' ı 60 ml/dk'nın üzerinde olanlarda 1,58; GFH'ı 60 ml/dk'nın altında olanlarda ise 1,65 olarak daha yüksek tespit edilmiştir (194). Çalışmamızda Kontrol grubu içerisinde 6 hasta (%13), prediyaliz grubu içerisinde 30 hasta (%65) diyaliz grubu içerisinde 10 hasta (%28) antihipertansif tedavi almaktaydı, prediyaliz ve diyaliz grubunda antihipertansif ilaç alanların sayısı daha fazla tespit edildi.

Bots ve arkadaşlarının (195) yapmış olduğu çalışmada karotis intima-media kalınlığındaki artış ile miyokart infarktusu yada inme arasında bağlantı olduğu gösterilmiştir. Günümüzde karotis intima-media kalınlıklarını ölçümü ve yapımı kolay ve invazif olmayan bir yöntem olan yüksek rezolüsyonlu karotis ultrasonografisi kullanılmaktadır. Karotis intima-media kalınlıklarının normal değerleri ile ilgili net bir sınır belirlenmemiş olup Avrupa Kardiyoloji Derneği'nin son yayınladığı kılavuzda hipertansif hastalar için hedef organ hasarı açısından >0,9 mm olması risk faktörü olarak değerlendirilmiştir (196). Birkaç çalışma değerlendirildiğinde özellikle KBY popülasyonunda İMK nin dünya çapında onaylanmış normal aralığı belirlenmemiştir. Preston ve arkadaşları (197) diyalize girmeyen KBY hastaları ile normal sağlıklı kontrolleri karşılaştırdığında İMK de anlamlı olarak artış tespit edildi. İMK KBY hastalarında normal aralıkta olmasına rağmen özellikle GFH değeri 60 ml/dk'nın altında olan hastalarda İMK değerleri daha yüksek tespit edilmiştir. Karotis intima media (İMK) kontrol hastalarında 0,66, prediyaliz hastalarında 0,76, diyaliz hastalarında 0,84 olarak tespit edildi. Prediyaliz, diyaliz ve kontrol grupları arasında istatistiksel olarak anlamlı fark tespit edildi ($p=0,0001$).

Bununla birlikte bazı çalışmalarda İMK ile KBY arasında ilişki saptanamamıştır. Lemos ve arkadaşlarının (198) yapmış olduğu çalışmada diyalize girmeyen KBY hastalarında İMK ölçümü normal aralıkta tespit edildi. Bununla birlikte İMK ile yaş arasında direkt ilişki tespit edildi. Hastaların sistolik tansiyonları ile İMK arasında direkt ilişki tespit edildi. Leskinen ve arkadaşları (199) ortalama İMK değerleri KBY de çoğunlukla normal değerler içerisinde ve normal kontrollerle karşılaştırıldığında anlamlı farklılık izlenmedi (200,201). Bizim çalışmamızda da İMK ile visseral yağ arasında korelasyon tespit edilmiştir. Bel çevresi ve İMK ile arasında muhtemel bağlantı adipokinlerdir. Adipokinler yağ dokusundan sentezlenen insülin rezistansı, hepatik lipoprotein üretimi, vasküler inflamasyonun modülasyonunda rol oynarlar

(202). Adipokinler böbrek hastalığı olmayan kişilerde de koroner olay insidansı ile yakın ilişkili olduğundan acil kardiyovasküler belirteçler olarak tanımlanmıştır. Adiponektin yağ dokusundan sentezlenen anti aterojenik ve anti inflamatuvar özellikleri bilinen bir proteindir. Adiposit artışı özellikle intra abdominal yağ artışı adiponektin seviyesinin azalması ile ilişkilidir. Adiponektin özellikle sağlıklı insanlarda IMK ile negatif koreledir (203).

. Her ne kadar KBY hastalarındaki adiponektin ve IMK arasındaki ilişki çelişkili olsa da bu çalışmada ilişki tespit edilmemiştir (1-30-33). IMK ve CRP değerleri arasında ve IMK ile IL-6 seviyesi arasında direkt ilişki gözlenmiştir. İnflamasyon endotel disfonksiyonu tetikleyerek ateroskleroza başlatır (204)

Kano ve arkadaşları (168) nondiyabetik ve diyabetik HD hastaları arasında visseral adipoz doku artışı tespit etmişlerdir ve visseral adipoz dokunun karotis intima media kalınlığı arasında bağımsız bir ilişki tespit etmişlerdir. Bulgularımız literatürle uyumluydu. Kontrol grubu visseral yağ dokusu 51,25 mm prediyaliz hastalarında 63,06 mm diyaliz hastalarında 63,78 mm olarak ölçüldü. Kontrol hastaları ile prediyaliz ve diyaliz hastaları arasında istatistiksel düzeyde anlamlı farklılık tespit edildi ($p=0,004$). Prediyaliz hastaları ile diyaliz hastaları arasında ise anlamlı farklılık tespit edilemedi. Diyabetik hastalarda abdominal subkutan visseral yağ IMK ile pozitif korelasyon tespit edilmiştir. Bu bulgular abdominal visseral yağ dokusu artışı aterosklerozla ilişkili olduğunu göstermektedir. Goledge ve arkadaşları periferik arter hastalıklı 148 hastada visseral adipoz dokusu fazla olanlarda abdominal aortik kalsifikasyonun 6 kat daha fazla olduğu gösterilmiştir. Yamauci ve arkadaşları (205) ilk olarak visseral adipoz doku artışının karotis aterosklerotik değişikliklerle ilişkili olduğunu 77 nondiyabetik hemodiyaliz hastasında göstermişlerdir. Kuno ve arkadaşları (205) karotis arter plak skoru abdominal visseral yağ dokusu ile pozitif korelasyonu olduğu göstermişlerdir. Visseral adipoz doku karotid femoral PWV nin periton diyalizi hastaları ile ilişkili olduğu gösterilmiştir Hemodiyaliz hastalarında karotis ateroskleroz gelişiminde visseral adipoz doku artışı büyük rol oynar. Son zamanlardaki yayınlar adipoz dokudan visfatin, pentraksin, adiponektin gibi birçok inflamatuvar sitokin salgılandığını göstermektedir. Obezite ve oksidatif stres, inflamasyon arasında özellikle orta ve şiddetli kronik böbrek yetmezliği hastalarında çok yakın ilişki tespit edilmiştir. Kato ve arkadaşları (206) yapmış oldukları çalışmada hs-CRP ve visseral adipoz doku üzerinde pozitif korelasyon göstermişlerdir. Kronik böbrek hastalığı ile ilişkili prematür aterosklerozdaki en önemli problem geleneksel risk faktörlerinin yanı sıra üremik duruma özgü klinik ve

metabolik bozuklukların belirlenmesidir. Üremide geleneksel risk faktörleri artmıştır, ancak bu durum hızlanmış ateroskleroza tek başına açıklayamamaktadır. Günümüzde geleneksel risk faktörlerinin dışında oksidatif stres ve inflamatuvar süreçte rol oynayan çeşitli mekanizmaların (HOMA-İR, CRP, albümin, adiponektin ve visfatin, pentraksin gibi) ateroskleroz etiopatogenezinde önemli rol oynadığı yapılan çalışmalarla belirtilmektedir.

Adiponektinin fizyolojik seviyeleri TNF- α indüklediği monosit adezyon ve adezyon molekül ekspresyonunu etkisini inhibe eder ve adiponektin endotel hücrelerinin inflamatuvar stimuluslara cevabını regüle eder in vitro verilere göre adiponektin seviyesi koroner arter hastalığını tip 2 DM ve diğer hastalarda azaltmaktadır (207) Adiponektinin fizyolojik rolü tam ortaya konulmamış olmakla birlikte, endotelial hücreler ve makrofajlarda, antiaterojenik ve anti inflamatuvar etkilerinin olduğu gösterilmiştir (208). Ayrıca, sağlıklı bireylerde serum adiponektin düzeyinin normal, hatta yüksek olmasının, kardiyovasküler hastalıkların ve komplikasyonların ortaya çıkmasını engelleyebileceği ileri sürülmüştür (209). Liang ve ark. (210) yakın zamanda yaptıkları bir çalışmada, anjina pektorisli hastalarda beş yıllık takip sonrasında, anjiyografik olarak KAH ilerlemesinin azalmış serum adiponektin düzeyleri ile ilişkili olduğunu göstermişlerdir. Stabil anjina pektoris, kararsız anjina pektoris ve ST yükselmesiz miyokart enfarktüsü (ME) nedeniyle koroner anjiyografi yapılan 325 erkek hastayı içeren bir başka çalışmada ise, düşük serum adiponektin düzeyleri, AMI ve kardiyak mortalite için öngördürücü bulunmuştur (211). Kompleks lezyonlu koroner hastalarında serum adiponektin düzeylerinin daha düşük olduğu ve azalmış adiponektin düzeylerinin plak hassasiyetinin bir göstergesi olabileceği ileri sürülmüştür (212). Sağlık profesyonelleri takip çalışmasında düşük adiponektin düzeyi olanlarda koroner kalp hastalığı insidansı daha yüksek tespit edilmiştir (213). Kesitsel çalışmalarda tip1 DM' lu hastalarda düşük adiponektin seviyesi KVH ve retinopati ile ilişkili tespit edilmiştir (214). Rothen Bacher ve arkadaşlarının (215) yapmış olduğu vaka çalışmada adiponektin ile anjiyografik olarak doğrulanmış koroner arter hastalığı ile ilişki tespit edilmemiştir. Kronik kalp yetmezliği olan 195 hasta üzerinde yapılan prospektif çalışmasında bütün vakalarda düşük adiponektin seviyesi mortalitenin bağımsız bir göstergesidir (216). Güçlü deneysel kanıtların varlığına rağmen prospektif epidemiyolojik çalışmalarda adiponektin ve kardiyovasküler hastalık riskinin azalması arasında bir ilişki kesin olarak gösterilmemiştir. İtalyan çalışmasında ise tip 2 DM' lu hastalarda serum adiponektin

seviyesi kardiyovasküler hastalığı olan ve olmayan hastalarda farklılık gösterilemedi (217).

Ateroskleroz inflamatuvar bir hastalık olarak kabul edilmektedir ve üremik hastalarda aterosklerozla inflamasyon arasında güçlü bir ilişki tespit edilmiştir (218). Aterosklerotik lezyonlarda tespit edilen inflamatuvar cevabı adiponektin KBY' nin dahil olduğu çeşitli hastalıklarda potansiyel olarak önler veya geciktirir. Zoccali ve arkadaşlarının yapmış olduğu çalışmada üremik hastalarda adiponektin seviyesi ve kardiyovasküler olaylar arasında bağımsız bir ilişki tespit edilmiştir. Yüksek adiponektin seviyesi diyaliz hastalarında daha iyi kardiyovasküler sonuçlarla ilişkilidir. Ancak belirtmek gerekirken diyaliz hastalarında adiponektin düzeyleri artmıştır ancak bu grup hastalarda daha yüksek KVO görülmektedir. Bu SDBY' li hastalarda adiponektinin altta yatan kardiyoprotektif etkilerine karşı reseptör seviyesinde olabilecek baskılanma olabilir. Bizim çalışmamızda adiponektin düzeyi kontrol hastalarında 6,17 prediyaliz hastalarında 11,5 diyaliz hastalarında 10,4 olarak tespit edildi. Kontrol hastaları diyaliz ve prediyaliz hastaları ile karşılaştırıldığında adiponektin düzeyleri arasında istatistiksel olarak anlamlı fark bulundu ($p=0,0001$). Prediyaliz ve diyaliz hastaları arasında ise istatistiksel olarak anlamlı farklılık tespit edilemedi. Plazma adiponektin seviyesi SDBY' de belirgin olarak artmıştır ve insülin seviyesi, serum trig seviyesi, HDL kolesterol seviyesi ile yakından ilişkilidir. Adiponektin bu hastalarda kardiyovasküler sonuçların çok önemli bir belirleyicisidir. Huang ve arkadaşlarının (219) yapmış olduğu çalışmada Evre 3-4 KBY hastalarında yüksek adiponektin seviyesi bütün vakalarda kardiyovasküler mortalite risk artışı ile ilişkili bulunmuştur. KBY hastalarında KVH ve adiponektin ilişkisi hakkında sınırlı veri bulunmaktadır. Kesitsel bir çalışmada kardiyovasküler hastalık olan ve olmayan hemodiyaliz hastalarında adiponektin seviyeleri arasında bir farklılık tespit edilememiştir (220). Böbrek yetmezliği hastalarında yüksek adiponektin seviyesi kardiyovasküler risk profili ile ilişkilidir. Becker ve arkadaşlarının (221) kesitsel analizleri adiponektin ve yaygın KVH arasında ters bir ilişki ve diyabetik olmayan böbrek hastalığı olan hastalarda düşük adiponektin ve olay KVH arasında ilişki tespit edilmiştir. Benzer şekilde düşük adiponektin seviyesi 227 diyaliz hastasında fatal ve non fatal KVH' ın bağımsız bir belirleyicisi olarak gösterilmiştir (222). Menon ve arkadaşlarının (223) yapmış olduğu çalışmada ise böbrek fonksiyonları ile mortalite arasında ilişki gösterilememiştir. Bunun nedenlerinden birer menon ve arkadaşlarının yapmış olduğu çalışmada böbrek fonksiyonları daha iyi korunmuştur. İkinci olarak, çeşitli çalışmalar azalmış böbrek fonksiyonu ve

mortalite arasında bağımsız bir ilişki ileri sürmüşlerdir (224). Bir diğer neden de böbrek yetmezliğinde adiponektin metabolizmasında değişikliklere bağlı olabilir. Bu peptidin farklı formlarının oranlarında değişikliğe bağlı veya biyolojik aktivitesini azaltan veya değiştiren posttranslasyonel modifikasyonlara bağlı olabilir ve ya anormal metabolitlerinin birikimine bağlı olabilir. Sirkülasyondaki adiponektinin posttranslasyonel değişiklikler sonucunda oluşan sekiz izomerleri tanımlanır ve bu formları hedef dokular üzerinde biyolojik aktivite ve etkilerin derecesi ve sinyal iletimi yolları farklıdır (225). Zokali ve arkadaşları (226) yaptıkları çalışmada böbrek fonksiyonu ve adiponektin düzeyleri böbrek yetmezliğinde belirgin olarak yüksektir tespit edilmiştir ve proteinüri ve GFH değeri ile yakın olarak ilişkili bulunmuştur. Adiponektin düzeyi başarılı böbrek transplantasyon sonrasında belirgin olarak azalır. Bu proteinin biyodegradasyonu ve eliminasyonunda böbreğin önemli olduğunu düşündürür (227). Bizim çalışmamızda da literatür verilerine uygun olarak adiponektin düzeyleri kreatinin klirensi korelasyon göstermektedir.

Guerbe ve arkadaşlarının (228) yapmış olduğu çalışmada KBY hastalarında plazma adiponektin seviyeleri yüksek gözlenmektedir. Sirkülasyondaki adiponektin düzeyi kontrol vakaları ile karşılaştırıldığında prediyaliz hastalarında daha yüksek tespit edilmiştir (229). Tüm kohortta adiponektin seviyesi GFH ile ters ilişkilidir. Chudek ve arkadaşları (230) böbrek nakli olan hastalarda böbrek fonksiyonlarının düzelmesine paralel olarak adiponektin seviyesinin düştüğü tespit edilmiştir. Böbrek yetmezliğinde plazma adiponektinin klirensi azalmaktadır. Genel popülasyonla karşılaştırıldığında adiponektin düzeyleri KBY hastalarında yüksek tespit edilmiştir. Düşük adiponektin seviyesi vasküler rahatsızlıkların ilerlemesi ile karakterizedir. KBY hastalarında yüksek kardiyovasküler komplikasyonlara rağmen adiponektin seviyesi yüksek tespit edilmektedir (231). Böbrek naklinden sonra böbrek klirensin düzelmesine bağlı olarak plazma adiponektin seviyeleri azalır (232). Zocalli ve arkadaşları (239) plazma düşük adiponektin düzeyleri fatal ve nonfatal kardiyovasküler olay sıklığı ile bağımsız olarak ilişkilidir fakat bütün sebeplere bağlı mortalite ile ilişkili bulunamamıştır. Becker ve arkadaşları tarafından düşük adiponektin seviyelerinin insülin rezistansı ve kardiyovasküler mortalite ile ilişkili olduğunu gösterilmiştir. Bununla birlikte MDRD çalışmasında plazma adiponektin düzeyi diğer risk faktörlerinden bağımsız olarak Kardiyovasküler mortalite ile ilişkili tespit edilmiştir (233). Kardiyovasküler sonuçların farklı olması yüksek ve düşük molekül ağırlıklı adiponektin izoformları ile ilişkili olabilir. Artan kanıtlar adiponektinin ateroskleroz gelişiminde önemli bir rol oynadığını göstermektedir. Aterosklerotik

koroner arter hastalarında adiponektin seviyesi düşük tespit edilmiştir (234). Yüksek adiponektin seviyesi düşük MI riski ile ilişkilidir (235). Bu sonuçlar, şiddetli böbrek fonksiyon bozukluğu, adiponektin antiaterojenik etkilerine rağmen kardiyovasküler hastalık riskini artırdığını göstermektedir.

Çalışmamızda adiponektin ile visseral yağ dokusu arasında negatif korelasyon olduğu tespit edildi. Bulgularımız literatür verileri ile uygun bulundu. Adiponektin sağlıklı kontrollerle karşılaştırıldığında anlamlı olarak obez vakalarda azalır (236). Vücut kitlesi ile adiponektin arasında nedensel bir bağlantı vardır, kilo verdikçe serum adiponektin seviyesinde artış tespit edilmiştir. Plazma adiponektin düzeyi erkeklere göre kadınlarda daha yüksek tespit edilmektedir. Plazma adiponektin seviyesi diyabetik hastalarda vücut kitlesinden bağımsız olarak plazma glukoz, insülin ve trigliserit düzeyleri ile yakın ilişki tespit edilmiştir (237). Bu metabolik ilişki adiponektinin bir sitokin olarak hematopoez, immunité gibi temel vücut fonksiyonları ile bağlantılı olduğunu göstermektedir (238).

Zocalli ve arkadaşlarının (239) yapmış olduğu çalışmada adiponektin serum seviyesi diyaliz hastalarında belirgin olarak arttığı görülmektedir ve metabolik risk faktörleri ile yakından ilişkili olduğu tespit edilmiştir. Sağlıklı vakalar ve diyabetik vakalarda adiponektin seviyesi VKİ ile yakından ilişkili olduğu gösterilmiştir. Bu ilişki böbrek yetmezliğinde daha da artış göstermektedir. Bu durumdan da anlaşılacağı gibi böbrek yetmezliği ve üremi bu maddelerin plazma düzeylerinin ayarlanmasında önemli rol oynamaktadır (240).

Adiponektin çalışmamızda KBY hastalarında HOMA-İR ile negatif korelasyon göstermektedir. Bulgularımız literatürle uyumluluk göstermektedir. Adiponektin enerji homeostazında ve insülin hassasiyetinde önemli bir rol oynamaktadır. Adiponektin yoksun farelerde insülin direncinin gelişmesi, adiponektinin insülin direnci gelişimine karşı koruyucu rol oynadığına kanıt olmuştur. Kas dokusunda ADP'in yağ asidi transportu, yıkımı ve enerji harcanmasından sorumlu enzimleri arttırdığı ve hem karacigerde hem de kas dokusunda trigliserit miktarını azalttığı gösterilmiştir (241). (Bir diğer çalışmada ADP'in hepatik glukoz yapımını azaltarak insülin direncini azalttığı belirtilmiştir (242). 486 diyabetik olmayan hastada yapılan bir çalışmada hastalar HOMA-IR değerlerine göre üç gruba ayrıldığında (< 1.5, 1.5~<3.0, 3.0) HOMA-IR 3.0 olan grupta ADP seviyelerinin HOMA-IR<1.5 olan gruba oranla belirgin düşük olduğu saptanmış ve HOMA-IR ile ADP arasında negatif bir ilişki

bulunmaktadır (243). HOMA-IR ile insülin direncinin değerlendirildiği diğer çalışmaların çoğunda da ADP azaldıkça HOMA-IR'ın arttığı görülmüştür (244). Buna karşılık az sayıda çalışmada ise arada belirgin bir ilişki bulunamamıştır (245). 2007'de yayımlanan bir çalışmada 166 sağlıklı Japon erkekte, ADP, HOMA-IR, CRP, trigliserid değerlendirilmiş ve multivariate analizler sonucunda ADP ile HOMA-IR arasında anlamlı ilişki saptanamamıştır (246) Konobler ve arkadaşlarının yapmış olduğu çalışmada insülin direnci ile adiponektin arasında negatif korelasyon tespit edilmişti (247). İnflamasyon genel olarak KBY nin özelliğidir, iskemik kalp hastalıkları için önemli prognostik ve diagnostik değeri vardır. Persistan inflamasyon ve oksidatif stres KBY hastalarında erken olarak başlar. PTX-3 inflamatuvar reaksiyonların düzenlenmesinde apoptotik hücrelerin klerensinde önemli rol oynar. KBY hastalarında PTX-3 ile inflamatuvar parametreler ve CRP arasında ilişki gösterilmiştir. Plazma pentraxin düzeyleri sağlıklı kontrollerde çok düşük tespit edilmiştir ve infeksiyondan otoimmün hastalıklara kadar pek çok enfeksiyöz hastalıkta yüksek tespit edilmiştir. İn vivo ve in vitro inflamatuvar sitokinler PTX-3 üretimini indüklediği gösterilmiştir (248). Üremi inflamatuvar sürecin disrregülasyonu ile ilişkilidir. Kan diyaliz membranı etkileşimi monosit gibi immun hücrelerin reaktivasyonuna neden olur. İnflamatuvar sitokinler monosit, endotel ve diğer hücrelerden PTX-3 salgılanmasını tetikler (249). Maloponte ve arkadaşları (250) tarafından PTX-3 ün plazma konsantrasyonu KBY ve üremik hastalarda yüksek tespit edilmiştir, hemodiyaliz hastalarında kontrollerle ve üremik hastalarla karşılaştırıldığında sitokinler yüksek tespit edilmiştir. Benzer olarak üremik hastalarda da kontrollere göre sitokinler yüksek olarak tespit edilmiştir.

Çalışmamızda kontrol grubunda PTX-3 düzeyi 0,36 ng/mL prediyaliz grubunda 0,79 ng/mL, diyaliz grubunda ise 0,96 ng/mL olarak tespit edildi ($p=0,0001$). Kontrol grubu ile prediyaliz ve diyaliz grupları arasında istatistiksel olarak anlamlı fark tespit edildi. Diyaliz grubunda PTX-3 seviyesi prediyaliz grubuna göre daha yüksek olmasına rağmen aradaki fark istatistiksel anlamlılığa ulaşmadı. Bu farklılık muhtemelen hemodiyaliz ile PTX-3 indüksiyonu nedeniyle. Bir diğer sebep hemodiyaliz hastalarında ortalama renal replasman süresinin daha uzun olması olabilir. Çalışmamızın sonuçları literatürle uyumlu olarak geldi. Boehme ve arkadaşlarının yapmış olduğu çalışmada PTX-3 plazma seviyesi hemodiyaliz hastalarında kontrol grubuna göre anlamlı olarak yüksek tespit edilmiştir. PTX-3 düzeyi böbrek replasman zamanı, haftalık epo düzeyi, aterosklerozis gibi klinik parametrelerle ilişkili bulunmuştur. PTX-3 seviyesi hemodiyaliz hastalarında periton

diyalizi ve diyalize girmeyen kronik böbrek yetmezliğine göre daha yüksek tespit edilmiştir. Periton diyalizi ve KBY hastalarında ise PTX-3 seviyesi benzer bulunmuştur. Bu çalışmada renal replasman süresi ile PTX-3 seviyesi arasında pozitif korelasyon tespit edilmiştir, bununla birlikte renal replasman süresi ayarlandığında bile hala hemodiyaliz hastalarında PTX-3 seviyesi periton diyaliz hastalarına göre daha yüksek tespit edilmiştir (251). Geleneksel risk faktörlerini dışladıktan sonra KBY hastalarında PTX-3 seviyesi ciddi KAH ile ilişkili tespit edilmiştir. PTX-3 doku hasarının olduğu yerden sekrete edilir. Böylece PTX-3 lokal hasarı daha iyi gösterir. Rolph ve arkadaşlarında (252) ileri aterosklerotik plaklarda PTX-3 üretildiğini gösterilmiştir. Aterosklerotik kardiyovasküler hastalıklarda PTX-3 seviyesi hastalıkların şiddeti ile korole olarak koruyucu fizyoloji yanıtı yansıtır. Son zamanlardaki çalışmalarda aterosklerotik lezyonlarda makrofajlara ve endotel hücrelerine bağlı olarak güçlü PTX-3 ekspresyonu tespit edilmiştir. PTX-3 seviyesi miyokard enfarktüsü başlangıcının ilk günü içerisinde ölçülen PTX-3 ilk 3 ay mortalitenin bağımsız bir göstergesi olduğu gösterilmiştir. PTX-3 KBY hastalarında kardiyovasküler mortaliteyi diğer akut faz markalarına göre daha akut olarak yansıtır. Peri ve arkadaşlarının (253) yapmış olduğu çalışmada plazma PTX-3 seviyesi miyokard enfarktüsünün 6-8 saatinde zirve yapmıştır ve hemodiyaliz seansından sonra inflamatuvar belirteçlerin artmasına bağlı olarak PTX-3 seviyesi belirgin olarak artmıştır.

Sağlıklı kontrollerle karşılaştırıldığında PTX-3 seviyesi KBY hastalarında artar. Plazma PTX-3 seviyesi evre 3-4 hastalarında yüksek tespit edilmiştir ve evre 5 KBY hastalarında KVH ve tüm sebeplere bağlı mortalite ile ilişkilidir (254)

Tong ve arkadaşlarının (255) yapmış olduğu çalışmada PTX- 3 düzeyi kreatin klerensi, CRP, albumin, vasküler selüler adhezyon molekülü ile anlamlı olarak koroledir. Kardiyovasküler hastalıklarda ve kronik böbrek hastalıklarında PTX-3 düzeyi yüksek olarak tespit edilmiştir. Tong ve arkadaşları (255) yüksek PTX-3 seviyesinin yaş, cinsiyet, CRP, kardiyovasküler hastalık ayarlandıktan sonra yaklaşık 2 kat ölüm riskinin artışı ile ilişkili olduğunu göstermiştir. PTX-3 düzeyi kardiyovasküler risk artışını CRP den çok daha hızlı yansıttığı gösterilmiştir. PTX-3 inflamatuvar sitokinlere maruz kalan endotelden doku faktörü ekspresyonunu güçlendirir. Tong ve arkadaşlarının (255) yapmış olduğu çalışmada evre 5 KBY hastalarında PTX- 3 seviyesi yüksek olarak tespit edilmiştir. KBY hastalarında kronik olarak sitokin seviyelerinin yüksek olması PTX-3 seviyesinin indüksiyonundan en azından kısmen sorumlu olabilir. PTX- 3 CRP ye ek olarak prognostik bilgi sağlar,

inflatuvar ve aterojenik süreçte önemli rol oynar. PTX- 3 ün 5 yıllık surveyde belirleyici değeri CRP den ve önceki KVH dan bağımsız olduğu gösterilmiştir.

Plazma PTX-3 seviyesi hemodiyaliz hastalarında belirgin olarak yüksek tespit edilmiştir. Bu farklılık muhtemelen PTX-3 hemodiyalizle indüklenmesi nedeniyledir. Üstelik PTX-3 düzeyi anlamlı olarak ateroskleroz ve renal replasman süresi süresi gibi faktörlerle yakından ilgilidir. PTX-3 seviyesi periton diyalizi hastalarında hemodiyaliz hastalarına göre daha düşük tespit edilmiştir. PTX-3 seviyesi ile renal replasman süresi süresi arasında yakın korelasyon tespit edildi. Birinci sebep hemodiyaliz hastalarında renal replasman süresi süresi periton diyalizi hastalarına göre daha yüksek tespit edildi. Renal replasman süresi eşitlendiğinde halen hd hastalarında PTX-3 düzeyi daha yüksek tespit edildi. PTX-3 seviyesi KBY hastalarında HD tedavisi gören hastalarda küçük ancak periton diyalizi hastalarına yakın tespit edilmiştir (256).

Çalışmamızda PTX-3 seviyesi kohort korelasyon analizinde kreatin klerensi ile negatif korelasyon göstermiştir. Bulgularımız litaretürle uygunluk göstermektedir (257). Tong ve arkadaşlarının (255) yapmış olduğu çalışmada PTX-3 seviyesi kardiyovasküler hastalıklarda çok belirgin artış görülmüştür ve GFH ile güçlü negatif korelasyon göstermiştir. Suliman ve arkadaşlarının (258) yapmış olduğu çalışmada PTX-3 seviyesi KBY korelasyon tespit edilmiştir. Stevinkel ve arkadaşlarının yapmış olduğu çalışmada PTX-3 seviyesi KBY hastalarında belirgin olarak arttığı ve PTX- 3 seviyesi ve glomeruler filtrasyon arasında güçlü negatif korelasyon tespit edilmiştir. PTX- 3 seviyesinin glomeruler filtrasyonla negatif korelasyon göstermesinin nedeni PTX- 3' ün KBY de yetersiz klerensi olabilir. Aynı zamanda periferik dokularda serbestleştirilmesi, sitümülasyonu üzerinde etkili olabilir (259). Hemodiyaliz hastalarında plazma PTX-3 düzeyi anlamlı olarak yüksek tespit edilmiştir (260). Hemodiyaliz hastalarında plazma PTX-3 düzeyi artışı kardiyovasküler mortalite, malnütrisyon, inflamasyon ve diğer komorbid durumlarla yakın ilişkilidir. Bu hasta grubunda PTX-3 bağımsız mortalite risk faktörü olarak tanımlanmıştır. Sulliman ve arkadaşlarının (263) yapmış olduğu çalışmada PTX- 3 konsantrasyonu HD hastalarında sağlıklı kontrollere göre anlamlı olarak yüksek bulunmuştur. HD ve PD hastalarında evre 5 KBY hastalarına göre PTX-3 seviyesi daha yüksek tespit edilmiştir, zıt olarak boheme ve arkadaşları (261) PTX-3 ün periton diyalizi ve prediyaliz hastalarında sağlıklı kontrollere göre farklı olmadığını tespit etmişlerdir. Tek hemodiyaliz seansından sonra PTX-3 ün arttığı tespit edilmiştir ve bu durum il 6, CRP ile ilişkili tespit edilmemiştir (261). Peri ve

arkadaşları (262) akut MI olan böbrek hastalığı olmayan hastalarda ilişki tespit edememiştir. Onlar PTX-3 ü mı sonrasında kardiyak myositler tarafından üretilen PTX-3 artışı ile lokal immunité ve inflamasyonun primer hızlı bir belirteç olarak tespit etmişlerdir.

PTX-3 bağlanması fibroblast büyüme faktörü-2' yi aktive eder ve aterosklerotik sürecin ilerlemesine katkıda bulunur. Sulliman (263) ve arkadaşlarının yapmış olduğu çalışmada PTX-3 seviyesi yüksek olan diyaliz hastalarında diğer faktörlerden bağımsız olarak 1,7 kat risk artışı vardır. 748 böbrek hastalığı olmayan hastanın alındığı çalışmada PTX-3 seviyesinde ki 1 ng/ml artış mı riskinde %2,3 lük artışa neden olur (263). Bununla birlikte bu çalışmada PTX-3 seviyesi ve diyaliz tedavisinin zamanı arasında ilişki tespit edilemiştir. Üstelik hemodiyaliz tedavisi alan hastalarda high flux membran ve lowflux membran kullanan hastalar arasında fark tespit edilmemiştir. Güncel çalışmalarda PTX-3 ve CRP arasında güçlü ilişki tespit edilmiştir (264). Bununla birlikte bazı gruplar sistemik inflamasyonlu kritik hastalarda CRP ile PTX-3 arasında ilişki göstermişlerdir (265). Çalışmamızda prediyaliz, diyaliz ve kontrol gruplarının birlikte korelasyon analiz yapıldığında CRP ile PTX- 3 arasında pozitif korelasyon tespit edilmiştir. Çalışmamızda PTX-3 seviyesi visseral yağ dokusu ile pozitif korelasyon göstermiştir($p=0,006,r=,224$). Bizim bulgularımız literatürle uyumluydu. Osiro ve arkadaşlarının (266) yapmış olduğu çalışmada plazma PTX-3 seviyesi obeziteyle yakın korelasyon tespit edilmiştir. Alberti ve arkadaşlarının yapmış olduğu çalışmada PTX-3 insan adipoz dokudan PTX-3 ekspresyonu olduğu gösterilmiştir. Mook ve arkadaşlarının (267) yapmış olduğu çalışmada PTX-3 seviyesi ile abdominal obezite arasında korelasyon olduğu bildirilmiştir. PTX-3 sadece tnf alfa maruziyeti altında rodent adipositlerde sekrete ve exprese edilmetredir, çoğunlukla obez ve diyabetik hastalarda eksprese edilmektedir.

Leptin yakın zamanda tanımlanmış, vücut ağırlığı, iştah ve ısı üretimi ile ilgili bir hormondur ve adipositler tarafından üretilir (268). Negatif "feed back" etki ile yağ depoları arttığında salgılanması sonucu iştahı azaltır ve metabolizma hızını değiştirerek kilo kaybına neden olur. Obezite geninde ob/obmutasyonu sonucu leptinden yoksun farelerde obezite, artmış gıda alımı ve azalmış enerji harcaması mevcuttur ve bu durum leptin tedavisi ile geri döndürülebilir (269) Leptinin tanımlandıktan sonra sadece endokrinolojinin değil bir çok bilim dalının ilgi alanına giren bir hormon olmuş ve böbrek yetersizlikli hastalardaki durumu araştırılmaya başlanmıştır. Howard ve ark.'nın (270). yaptığı çalışmada hemodiyaliz hastalarında

ve diyaliz uygulanmayan böbrek yetersizlikli hastalarda serum leptin düzeyi kontrol grubuna göre anlamlı olarak yüksek bulunmuş, leptin ve VKİ arasında anlamlı pozitif korelasyon saptanmış ve hiperleptineminin üremik anoreksi ve beslenme yetersizliğinde rolü olduğu ileri sürülmüştür. Merabet ve arkadaşlarının (271) yaptığı çalışmada da serum leptin düzeyi hemodiyaliz hastalarında kontrol grubuna göre iki kat yüksek olarak saptanmış ancak yakın zamandaki kilo değişimleri ve hemodiyalize başlanmasından itibaren geçen süre ile leptin düzeyi arasında bir ilişki saptanmamış ve leptinin bu hastalarda kilo kaybına yol açmadığı belirtilmiştir. Başka bir çalışmada serum leptin düzeyinin kronik böbrek yetersizlikli hastalarda kontrol grubuna göre üç kat yüksek olduğu tespit edilmiştir (272). Nishizawa ve ark (273) çalışmalarında hemodiyaliz hastalarında serum leptin düzeyi ile DEXA yöntemi ile belirlenen vücut kompozisyonu arasındaki ilişki incelenmiştir. Hemodiyaliz hastalarında leptin düzeyi kontrol grubuna göre daha yüksek bulunmuş, leptin düzeyleri çalışma ve hemodiyaliz gruplarının her ikisinde de vücut yağ oranı ile doğru orantılı ve kadınlarda daha yüksek bulunmuştur. Bu çalışmada alt grup analizi yapıldığında serum leptin düzeylerinin vücut yağ oranı %30'un üzerinde olan hemodiyaliz hastalarında kontrol grubuna göre anlamlı düzeyde yüksek bulunduğu diğerlerinde anlamlı bir farklılık olmadığı saptanmıştır. Obezitede, leptin belirgin derecede artmasına rağmen, endojen leptin üretimine karşı bir duyarsızlık söz konusudur. Ayrıca, leptinin kan-beyin bariyerini geçişinde bir defekt olduğu ve buna bağlı olarak santral etkilerine karşı bir direnç oluştuğu da varsayılmaktadır. İştah azalmasına sebep olan mekanizma(lar) açık değildir. Yakın zamanda yapılan çalışmalarda, diyaliztedavisi alan ve almayan KBY'lilerde vücut yağ kitesinde bir artış olmaksızın, leptin seviyelerinde belirgin bir artış saptanmıştır. Beslenme durumu ve leptin ile ilgili literatürde saptayabildiğimiz az sayıda çalışmada da çelişkili sonuçlar mevcuttur. Johansen ve ark.'nın (274) yaptığı çalışmada leptin ve beslenme kriterleri olarak serum albumin, BUN, protein katabolik hız transferrin ve kolesterol düzeyleri arasındaki ilişki incelenmiş ve serum leptin düzeyi ile albumin ve protein katabolik hız arasında negatif, anlamlı bir korelasyon saptanmıştır. Nakazono ve ark (275) çalışmalarında hemodiyaliz hastalarında serum leptin düzeyi ile total kolesterol, LDL ve trigliserid düzeyleri arasında pozitif korelasyon olduğunu bildirmişlerdir. Periton diyalizi hastalarında yapılan bir çalışmada ise leptin düzeyi ile diyaliz yeterliliği, diyetle protein veya kalori alımı, serum albumini ve prealbumin arasında anlamlı bir korelasyon saptanmamıştır (276). Deneysel çalışmalar leptinin aterosklerozun patogenezinde önemli olduğunu gösterilmiştir. Leptin, hipertansiyon,

oksidatif stres, endotelial disfonksiyon, inflamasyon, platelet agregasyonu vasküler düz kas hücrelerinde hipertrofi yaparak etki eder. Leptin obezite ilişkili hipertansiyonda önemli rol oynar. Leptin seviyesinin yükselmesi kardiyovasküler hastalıklarla ve İMK ile ilişkili olduğu gösterilmiştir (277). Bununla birlikte pek çok çalışmada leptin ve İMK arasında ilişki tespit edilemedi (278). Çeşitli çalışmalarda hipertansiyon, diyabet popülasyonunda hiperleptinemi aterosklerozis ile ilişkili tespit edilmiştir. Leptinin proaterojenik etkisi woscops çalışması ile gösterilmiştir. Bu büyük prospektif çalışmada 1000 hasta 5 yıl takip edilmiş ve leptinyüksekliği VKİ ve inflamasyondan bağımsız olarak yeni koroner olay gelişim riskini ile ilişkili olduğu gösterilmiştir. Leptindeki 1 standart deviasyon artışı %25 relatif risk artışı ile birliktedir. Plazma leptin seviyesinin artması kalp yetmezliği ve sol ventriküler hipertrofi ile ilişkilidir (279). Hiperleptinemi akut iskemik ve hemorajik strok' un bağımsız prediktörüdür. Leptin kadınlarda erkeklerden daha yüksek tespit edilmiştir. Çalışmamızda leptin düzeyleri kontrol, prediyaliz ve diyaliz hastaları arasında anlamlı fark tespit edilemedi. Yıldız ve arkadaşlarının (280) yapmış olduğu çalışmada vücut kitle indeksi ve serum leptin seviyeleri arasında anlamlı ilişki tespit edilmiştir. Gökçe ve arkadaşlarının (281) yapmış olduğu çalışmada leptin ile KAH ve lipid parametreleri arasındaki herhangi bir ilişki tespit edilmedi. Çalışmamızda leptin ile inflamatuvar belirteçler, İMK, visseral yağ dokusu arasında ilişki tespit edilmemiştir.

KBY si olan hastalarda leptinin klerensinin azalması, kronik inflamasyona ve hiperinsülinemiye bağlı olarak leptin seviyesi yükselir. Ancak bazı çalışmalarda serum leptin seviyesi KBY hastalarında yüksek tespit edilmemiştir. Poyrazoğlu ve arkadaşları (282) 27 pediatrik KBY hastasını sağlıklı kontrollerle karşılaştırmışlar istatistiksel bir fark tespit edilmemiştir. Stenvinkel ve arkadaşlarının (283) yapmış olduğu çalışmada 23 KBY li hasta da serum leptin seviyesi sağlıklı kontrollerden farklı bulunmamış. Son zamanlarda yapılan çalışmalarda genel eğilim KBY hastalarında leptin seviyesinin artması da olsa bütün KBY hastalarında leptin düzeyinin arttığı gösterilememiştir (284).

İnterlökin-6 aktive makrofajlar ve lenfositler gibi pek çok dokudan sekrete edilen potent bir sitokindir. Obezite diyabet, kanser, malnütrisyon gibi değişik patolojik durumlara bağlı kronik inflamasyon önemli bir problem olarak tanımlanmıştır. Önemli epidemiyolojik veriler böbrek hastalığı olmayan grupta İL-6 ve kardiyovasküler mortalite ilişkisini göstermiştir (285). Benzer şekilde İL-6 yüksekliği olan böbrek yetmezliği hastalarında kötü sonuçlarla ilişkilidir (286). Pachaly

ve arkadaşları (287) yaptıkları çalışmada genç HD hastalarında İL-6'nın mortalite üzerine güçlü prediktif değeri oldu tespit edildi. CRP ile karşılaştırıldığında IL-6 daha güçlü bulundu. Tripepi ve arkadaşları (288) 127 HD hastası üzerinde yapmış olduğu çalışmada İL-6'nın bütün sebeplere bağlı mortaliteyi tahmin edebileceği gösterildi. Zoccali (289) ve arkadaşları tarafından İL-6 aterojenik süreçte önemli rol oynadığını ve aterosklerotik plak rüptürü yerinde İL-6 seviyesinin artışı gösterilmiştir, IL-6 plak desitabilizasyonunda rol oynar. Böbrek hastalığı olmayan grupta kardiyovasküler morbidite ve mortalite ile İL-6'nın ilişkisi gösterilmiştir. İkedo ve arkadaşları genetik hiperlipidemik tavşanlarda İL-6 gen transkriptinin aterosklerotik lezyonlardan eksprese edildiğini göstermektedir (290) Bolton ve arkadaşları (291) serum İL-6 düzeyinin kreatinin değerleri ile ilişkili olduğunu göstermişlerdir. Bu IL-6 düzeyinin böbrek klerensi veya inaktivasyonunun bozulmasına bağlı olabilir. ESRD hastalarında kontrollere göre düşük üriner İL-6 seviyesi tespit edilmiştir. HT olan hastalarda serum İL-6 seviyesi yüksek tespit edilmiştir. SDBY olan hastalarda ht daha sık görüldüğünden İL-6 seviyesinin yükselten nedenlerden birisi olabilir.

Takashi ve arkadaşları (292) hemodiyaliz ve periton diyalizi hastalarında kan monoökleer hücrelerinde mRNA ekspresyonu ve plazma İL-6 seviyesinde artış tespit edilmiştir. Caglar ve arkadaşları (293) HD sırasında İL-6 konsantrasyonunda artış gösterilmiştir, hd den 2 saat sonra en fazla artış tespit edilmiştir. Son zamanlarda rekombinant İL-6 injeksiyonunun farelerde erken ateroskleroza artırdığı gösterilmiştir. IL-6 seviyesinin artması intraselüler adhezyon molekülünün artmasına, endotelial yüzeye lökosit migrasyonunu hızlandırır (294) İL-6 metabolik, endotelial ve koagulan yollar üzerinden etkilerle ateroskleroza katkıda bulunur. IL-6 bazal glukoz *uptake* ni artırır. İnsülin sensitivitesini değiştirir. Fibrinojenin hepatik serbestleştirilmesini artırarak prokoagulan aktiviteyi artırır. Diyaliz tedavisinin ilk 12 ayında İL-6 seviyesi karotis ateroskleroza ilişkili olduğu gösterilmiştir (295). IL-6 vücut kompozisyonu ile yakın olarak ilişkilidir, adipoz dokudan ve hipotalamik nükleustan eksprese edilir ve vücut kompozisyonunun regülasyonunda rol oynar. Sirkülasyondaki İL-6 seviyesinin %15-30 u adipoz dokudan köken alır (296). Dolaşımdaki IL-6 düzeyi sirkadyen ritm gösterir. İnvivo adipos dokudan İL-6 sekresyonu akşamları daha yüksektir. Bizim hastalarımızda diyaliz hastaları ile prediyaliz hastalarında serum İL-6 düzeyleri kontrol hastalarına göre yüksek tespit edilmesine rağmen aradaki fark istatistiksel anlamlılığa ulaşmamıştır. Bunun nedeni kontrol grubu hastalarımız diyaliz hastalarına göre daha obez olduklarından ve adipoz dokuda İL-6 sekresyonu arttığından kontrol hastalarının İL-6 seviyesi

normalden yüksek tespit edilmişti. Klein ve arkadaşlarının yapmış olduğu çalışmada İL-6 seviyesinin normal aralığı kontrol hastalarında 1 pg/dl tespit edilmiştir (297).

1983 yılında Henderson ve arkadaşları İL-1 β ' nın ateş, yorgunluk, uyusukluk, baş ağrısı, aşırı uyku hali, osteopeni, lipid anormallikleri ve artmış katabolizma da dahil olmak üzere, fizyolojik aracılı faaliyetlerle birlikte akut ve kronik hemodiyaliz hastalarında sekellerin oluşmasında aracılık ettiğini ileri sürmüşlerdir (298). Çeşitli çalışmalar hemodiyaliz hastalarında IL-1 β plazma konsantrasyonunu ve ya monosit ile ilişkili IL-1 β aktivitesinde artış gösterilmiştir (299). Bazı pro-inflamatuar sitokinler, IL-1, IL-6 ve TNF-inflamatuar yanıtın erken sürücüleri kabul edilmektedir. IL-1 Yüksek düzeyde son derece aktif bir pro-inflamatuar sitokin ve doğal olarak oluşan reseptör antagonisti (IL-1RA) uzun süredir kronik böbrek hastalığı ve son dönem böbrek yetmezliğinde dokümanite edilmiştir. IL-1' in bloke edilmesi gut hastalığı iyileştirmede etkili olduğu gösterilmiştir. Diyaliz hastalarında IL-1reseptör antagonistleri ile tedavi edilmesi kronik inflamasyonu baskıladığı gösterilmiştir. Diyaliz membranı monosit interaksiyonuna bağlı lokal inflamatuvar cevap oluşur, periton diyalizi hastalarında ise sıvı değişiminin başlattığı cevapla lokal inflamasyon oluşur. Bu İL-1 üretimini artırır. Eğer diyalizat sıvısı kontamine ise hemodiyaliz tedavisi sırasında sıklıkla ateş görülür, bununla birlikte çoğu hastada yapılan komplikasyonsuz hemodiyaliz vücut ısısında yavaş fakat tutarlı bir artış sergiler. İL-1 endojen pirojendir, Deney hayvanlarına IL-1enjekte edildiğinde hızlı başlangıçlı bir ateş yüksekliği görülür. Endotoksinlerin yokluğunda da insan monositleri diyalizer reaksiyonu sonucunda İL-1 için mRNA transkripsiyonunu aktive eder. İL-1 mRNA 15 dk içerisinde tespit edilir. Olofsson ve arkadaşları proinflamatuvar sitokin olan İL-1 β aterosklerotik lezyonlarda ki lökosit belirteçlerinin ekspresyonu ile ilişkili olduğu gösterilmiştir (300). IL-1ra, il1 betanın doğal inhibitörüdür. Aterosklerotik olaylarda İL-1 β , İL-1 ra balansı önemli rol oynar. İL-1RA ateroprotektiftir. İL-1 beta inflamatuvar ve infeksiyöz hastaların procesinde rol oynayan iyi karakterize bir sitokindir. İL-1 β ' nın ateroskleroz patagonezindeki rolünü birçok eksperimental bulgular desteklemektedir. Oksidize LDL insan monositlerinden İL-1 üretimini indükler. İL-1 ailesi immuninflamatuvar mekanizmalarda santral rol oynamaktadır. IL-1 β ' nın potent proinflamatuvar etkilerine bağlı olarak endojen biyolojik antagonistleri de ateroskleroz sürecinde önemli rol oynamaktadır. İnflamatuar cevabın mediatörleri sitokin ağıdır, sitokinler immun reaksiyonu kontrol eden temel elemanlardır. Özellikle akut böbrek hasarında rol oynayan sitokinlerden İL-1B ve TNF- α nın önemli etkileri vardır. İL-1 β plazma seviyesi uzun dönem

hemodiyaliz hastalarında yüksek tespit edilmiştir (301). İL-1 β' nin böbrek yetmezliği ile ilişkisi olmadığına dair çalışmalar da bulunmaktadır. Herbelein ve arkadaşlarının (302) yapmış olduğu çalışmada IL-1 düzeyleri diyalize girmeyen hastalar ve kontrol hastaları arasında fark bulunmamıştır. Bizim çalışmamızda İL-1β diyaliz, prediyaliz ve kontrol hastaları arasında anlamlı fark bulunamadı.

Sonuç olarak Bu çalışmada kronik böbrek yetmezliği hastalarında kontrol hastalarına göre karotis intima media kalınlığı, visseral yağ dokusu, CRP, adiponektin, pentraksin düzeyleri daha yüksek tespit edilmiştir.

Aterosklerozun güçlü göstergeleri olan karotis intima media kalınlığı ve visseral yağ dokusu kalınlığı böbrek yetmezliği süresi arttıkça artış göstermekte ve böbrek yetmezliğinin derecesi ile ilişkili olarak glomerüler filtrasyon hızıyla negatif korelasyon göstermektedir. Bütün bu bulgular aslında KBH'lı hastalarda erken evrelerden itibaren kardiyovasküler hastalık riskinin bulunduğunu ve renal replasman tedavileri ile de bu riskin artarak devam ettiğini göstermektedir. Tüm kohortta İMK ile yaş, VKİ, CRP, visseral yağ dokusu arasında pozitif korelasyon, kreatinin klerensi ile negatif korelasyon tespit edildi. Tüm kohortta visseral yağ dokusu ile VKİ, CRP, İMK arasında pozitif korelasyon, kreatinin klirensi ile negatif korelasyon tespit edildi. Adiponektin hem prediyaliz hem de diyaliz hasta grubunda renal fonksiyon bozukluğu olmayan kontrol grubuna göre artış saptanmıştır. Tüm kohortta adiponektin ile VKİ arasında pozitif korelasyon, kreatinin klirensi ile negatif korelasyon tespit edildi. Kby hastalarında (diyaliz ve prediyaliz) adiponktin HOMA-İR ve visseral yağ dokusu ile negatif korelasyon tespit edildi. Pentraksin-3 hem prediyaliz hem de diyaliz hasta grubunda renal fonksiyon bozukluğu olmayan kontrol grubuna göre artış saptanmıştır. Tüm kohortta pentraksin-3 ile visseral yağ dokusu, CRP, VKİ arasında pozitif korelasyon, kreatinin klirensi ile negatif korelasyon tespit edildi. İL-6 diyaliz ve prediyaliz hastalarında kontrol hastalarına göre yüksek olmasına rağmen istatistiki anlamlılık saptanmamıştır. CRP hem prediyaliz hem de diyaliz hasta grubunda renal fonksiyon bozukluğu olmayan kontrol grubuna göre artış saptanmıştır. Tüm kohortta CRP ile İMK, visseral yağ dokusu, pentraksin-3, İL-6 arasında pozitif korelasyon tespit edilmiştir.

Sonuçlarımız KBY' de subklinik inflamatuvar bir sürecin olduğuna ve bu süreçte rol oynayan inflamatuvar sinyallerin visseral yağ dokusu ile ilişkili olduğuna dikkat çekmektedir. Visseral yağ dokusu ile İMK arasındaki pozitif ilişki muhtemel visseral yağ dokusundan kaynaklanan inflamatuvar sitokinlerin hızlanmış aterosklerozda rol

oynadığına işaret etmektedir. KBY' de hızlanmış ateroskleroz patogeneğinde visseral yağ dokusu ve inflamasyon ilişkisinin ortaya çıkarılması gelecekte bu hastalardaki en önemli sorun olan yüksek kardiyovasküler mortalitenin önlenmesi için tedavide yeni yaklaşımlara ışık tutabilir.

SONUÇLAR

1. Karotis intima media kalınlığında hem prediyaliz hem de diyaliz hasta grubunda renal fonksiyon bozukluğu olmayan kontrol grubuna göre artış saptanmıştır.
2. Karotis intima media kalınlığında tüm KBY grubunda(prediyaliz ve diyaliz) renal fonksiyon bozukluğu olmayan kontrol grubuna göre artış saptanmıştır.
3. Tüm kohortta İMK ile yaş, VKİ, CRP, visseral yağ dokusu arasında pozitif korelasyon,kreatinin klerensi ile negatif korelasyon tespit edildi.
4. Diyaliz hastalarında İMK ile yaş arasında pozitif korelasyon tespit edildi.
5. Prediyaliz hasta grubunda İMK ile yaş ve visseral yağ dokusu arasında pozitif korelasyon tespit edildi.
6. KBY hastalarında (diyaliz ve prediyaliz) İMK ile yaş ve visseral yağ dokusu arasında pozitif korelasyon kreatinin klirensi ile negatif korelasyon tespit edildi.
7. Visseral yağ dokusu hem prediyaliz hem de diyaliz hasta grubunda renal fonksiyon bozukluğu olmayan kontrol grubuna göre artış saptanmıştır.
8. Visseral yağ dokusu tüm KBY grubunda(prediyaliz ve diyaliz) renal fonksiyon bozukluğu olmayan kontrol grubuna göre artış saptanmıştır.
9. Tüm kohortta visseral yağ dokusu ile VKİ, CRP, İMK arasında pozitif korelasyon, kreatinin klirensi ile negatif korelasyon tespit edildi.
10. Prediyaliz hastalarında visseral yağ dokusu ile VKİ,Trigliserit, LDL, İMK arasında pozitif korelasyon tespit edildi.
11. KBY hastalarında (diyaliz ve prediyaliz) visseral yağ dokusu ile VKİ, LDL, CRP, İMK, pentraksin arasında pozitif korelasyon tespit edildi.
12. Adiponektin hem prediyaliz hem de diyaliz hasta grubunda renal fonksiyon bozukluğu olmayan kontrol grubuna göre artış saptanmıştır.
13. Adiponektin tüm KBY grubunda(prediyaliz ve diyaliz) renal fonksiyon bozukluğu olmayan kontrol grubuna göre artış saptanmıştır.
14. Tüm kohortta adiponektin ile VKİ arasında pozitif korelasyon, kreatinin klirensi ile negatif korelasyon tespit edildi.
15. Kby hastalarında (diyaliz ve prediyaliz) adiponktin HOMA-İR ve visseral yağ dokusu ile negatif korelasyon tespit edildi.
16. Diyaliz hastalarında adiponektin visseral yağ dokusu, VKİ, visseral yağ arasında negatif korelasyon tespit edildi.

17. Pentraksin-3 hem prediyaliz hem de diyaliz hasta grubunda renal fonksiyon bozukluğu olmayan kontrol grubuna göre artış saptanmıştır.
18. Pentraksin-3 tüm KBY grubunda(prediyaliz ve diyaliz) renal fonksiyon bozukluğu olmayan kontrol grubuna göre artış saptanmıştır.
19. Tüm kohortta pentraksin-3 ile visseral yağ dokusu, CRP, VKİ arasında pozitifkorelasyon, kreatinin klirensi ile negatif korelasyon tespit edildi.
20. Diyaliz hastalarında pentraksin-3 ile VKİ arasında pozitif korelasyon tespit edildi.
21. İL-6 diyaliz ve prediyaliz hastalarında kontrol hastalarına göre yüksek olmasına rağmen istatistiki anlamlılık saptanmamıştır.
22. CRP hem prediyaliz hem de diyaliz hasta grubunda renal fonksiyon bozukluğu olmayan kontrol grubuna göre artış saptanmıştır.
23. CRP tüm KBY grubunda(prediyaliz ve diyaliz) renal fonksiyon bozukluğu olmayan kontrol grubuna göre artış saptanmıştır.
24. Tüm kohortta CRP ile İMK, visseral yağ dokusu, pentraksin-3, İL-6 arasında pozitif korelasyon tespit edilmiştir.
25. Leptin prediyaliz ve diyaliz hasta grubunda renal fonksiyon bozukluğu olmayan kontrol grubuna göre anlamlı farklılık saptanmamıştır.
26. Visfatin prediyaliz ve diyaliz hasta grubunda renal fonksiyon bozukluğu olmayan kontrol grubuna göre anlamlı farklılık saptanmamıştır.
27. İL-1 β prediyaliz ve diyaliz hasta grubunda renal fonksiyon bozukluğu olmayan kontrol grubuna göre anlamlı farklılık saptanmamıştır.
28. VKİ, kilo, insülin, kreatinin klirensi, BUN, kreatinin, PTH, ALP, ferritin, B12,Hb prediyaliz ve diyaliz hasta grubunda renal fonksiyon bozukluğu olmayan kontrol grubuna göre anlamlı farklılık saptanmıştır.
29. HOMA-İR değeri prediyaliz ve diyaliz hastalarında kontrol hastalarına göre daha yüksek olmasına rağmen istatistiki farklılık saptanmamıştır, örneklem sayısını artırmak için prediyaliz ve diyaliz hastaları birleştirilip kronik böbrek yetmezliği hastaları olarak kontrol grubu ile karşılaştırıldığında istatitiki olarak anlamlı farklılık tespit edildi.
30. Trigliserit değeri prediyaliz ve diyaliz hastalarında kontrol hastalarına göre daha yüksek olmasına rağmen istatitiki olarak anlamlı farklılık tespit edilemedi.

ÖZET

KRONİK BÖBREK YETMEZLİĞİ HASTALARINDA KAROTİS İNTİMA MEDİA KALINLIĞININ VİSSERAL YAĞ DOKUSU VE İNFLAMATUVAR SİTOKİNLERLE İLİŞKİSİ

Uzm. Dr. Aydın GÜÇLÜ

Son dönem böbrek yetmezlikli (SDBY) bireylerin yaklaşık olarak %50 sinde mortalite kardiyovasküler nedenlere bağlıdır. Giderek artan kanıtlar İnflamasyon, oksidatif stres, vasküler kalsifikasyon gibi geleneksel olmayan risk faktörlerinin özellikle KBY hastalarında KVH gelişmesinde geleneksel risk faktörlerine göre daha önemli olduğunu göstermektedir. Adipoz doku kitlesinin artışı direkt olarak sistemik inflamasyonun artışı ile ilişkili olduğuna dair kanıtlar artmaktadır. Bizim bu çalışmada amacımız kronik böbrek yetmezliğinde hızlanmış ateroskleroz sürecinde visseral yağ dokusu ve visseral yağ dokusu kaynaklı inflamatuvar sitokinlerin ilişkisini ortaya koymaktır.

Çalışma yaş ve cinsiyet dağılımı açısından uyumlu kontrol, prediyaliz ve diyaliz hastalarından oluşan toplam 150 denekle yapıldı. Serum Adiponektin ($\mu\text{g/mL}$), IL-1beta (pg/mL), IL 6 (pg/mL), Visfatin (ng/mL), Pentraksin (ng/mL), Leptin (ng/mL), IL-1RA (pg/mL) ELISA yöntemi ile çalışıldı. Prematür aterosklerozun bir göstergesi olan karotis intima-media kalınlığı (IMK) ölçümünde Toshiba aplio XY yüksek rezolusyonlu B-mod ultrasonografi ve 7,5 mHz lineer prop kullanılmıştır visseral yağ dokusunun ölçümünde ise Toshiba aplio XY yüksek rezolusyonlu B-mod ultrasonografi ve 3,5 mHz konveks prob kullanılmıştır.

Çalışmamızda Karotis intima media (IMK) kontrol hastalarında 0,66 mm prediyaliz hastalarında 0,76 mm diyaliz hastalarında 0,84 mm olarak tespit edildi. Prediyaliz, diyaliz ve kontrol grupları arasında istatistiksel olarak anlamlı fark tespit edildi ($p=0,0001$). Diyaliz ve prediyaliz arasında da istatistiksel olarak anlamlı fark tespit edildi ($p=0,006$). Tüm kohortta IMK ile yaş, VKİ, CRP, visseral yağ dokusu arasında pozitif korelasyon, kreatinin klerensi ile negatif korelasyon tespit edildi. Kontrol grubu visseral yağ dokusu 51,25 mm prediyaliz hastalarında 63,06 mm diyaliz hastalarında 63,78 mm olarak ölçüldü. Kontrol hastaları ile prediyaliz ve diyaliz hastaları arasında istatistiksel düzeyde anlamlı farklılık tespit edildi ($p=0,004$).

Tüm kohortta visseral yağ dokusu ile VKİ, CRP, İMK arasında pozitif korelasyon, kreatinin klirensi ile negatif korelasyon tespit edildi. Çalışmamızda adiponektin düzeyi kontrol hastalarında 6,17 µg/mL prediyaliz hastalarında 11,5 µg/mL diyaliz hastalarında 10,4 µg/mL olarak tespit edildi. Kontrol hastaları diyaliz ve prediyaliz hastaları ile karşılaştırıldığında adiponektin düzeyleri arasında istatistiksel olarak anlamlı yüksek bulundu. Kontrol grubunda PTX-3 düzeyi 0,36 ng/mL prediyaliz grubunda 0,79 ng/mL diyaliz grubunda ise 0,96 ng/mL olarak tespit edildi (p=0,0001). Kontrol grubu ile prediyaliz ve diyaliz grupları arasında istatistiksel olarak anlamlı fark tespit edildi. Serum CRP düzeyleri kontrol grubunda 0,42 mg/dl, prediyaliz grubunda 1,11 mg/dl, diyaliz grubunda ise 1,71 mg/dl olarak tespit edildi. Prediyaliz ve diyaliz grubunda istatistiksel olarak anlamlı daha yüksek tespit edildi (P=0,037). Tüm kohortta CRP ile İMK, visseral yağ dokusu, pentraksin-3, İL-6 arasında pozitif korelasyon tespit edilmiştir. Tüm kohortta pentraksin-3 ile visseral yağ dokusu, CRP, VKİ arasında pozitif korelasyon, kreatinin klirensi ile negatif korelasyon tespit edildi. Leptin prediyaliz ve diyaliz hasta grubunda renal fonksiyon bozukluğu olmayan kontrol grubuna göre anlamlı farklılık saptanmamıştır. Visfatin, leptin, İL-1 β ve İL-6 ve prediyaliz ve diyaliz hasta grubunda renal fonksiyon bozukluğu olmayan kontrol grubuna göre anlamlı

Sonuçlarımız KBY' de subklinik inflamatuvar bir sürecin olduğuna ve bu süreçte rol oynayan inflamatuvar sinyallerin visseral yağ dokusu ile ilişkili olduğuna dikkat çekmektedir. Visseral yağ dokusu ile İMK arasındaki pozitif ilişki muhtemel visseral yağ dokusundan kaynaklanan inflamatuvar sitokinlerin hızlanmış aterosklerozda rol oynadığına işaret etmektedir. KBY' de hızlanmış ateroskleroz patogenezinde visseral yağ dokusu ve inflamasyon ilişkisinin ortaya çıkarılması gelecekte bu hastalardaki en önemli sorun olan yüksek kardiyovasküler mortalitenin önlenmesi için tedavide yeni yaklaşımlara ışık tutabilir.

SUMMARY

THE RELATIONSHIP OF KAROTIS INTIMA MEDIA THICKNESS WITH VISSERAL ADIPOSE TISSUE AND INFLAMMATORY CYTOKINE FOR THE PATIENTS WITH CHRONIC KIDNEY FAILURE.

Dr.Aydın GÜÇLÜ

The mortality of almost 50% percent of recent patients with chronic kidney failure (CKF) is related to cardiovascular reasons. Increasing evidences indicate that nontraditional risk factors such as inflammation, oxidative stress, vascular calcification are more important than the traditional risk factors particularly among CKF patients' KVH growth. The evidences indicating that the increasing of adipose tissue bulk is directly related to the increasing of systemic inflammation are increasing. The aim of our study is to investigate the relationship of visseral adipose tissue and inflammatory cytokines in CKF patients originating from visseral adipose tissue and accelerated atherosclerosis. The study included 150 subjects similar in terms of age and sex distribution as control, predialysis and dialysis groups. The method of serum Adiponektin ($\mu\text{g/mL}$), IL-1beta (pg/mL), IL 6 (pg/mL), Visfatin (ng/mL), Pentraksin (ng/mL), Leptin (ng/mL), IL-1RA (pg/mL) ELISA was used. The indicator of Premature atherosclerosis carotis intima-media thickness Toshiba aplio XY high resolution B-mod ultrasonography and 7,5 mHz linear probe were used. For the measurement of visseral adipose tissue, Toshiba aplio XY high resolution B-mod ultrasonography and 3,5 mHz convex probe were used.

In our study carotis intima media was found out as 0,66 mm in the control patients, 0,76 mm predialysis patients and 0,84 mm in the dialysis patients. A statistically significant differences were found out in the predialysis, dialysis and control patients ($p=0,0001$). There was also a statistically significant difference between the dialysis and predialysis patients ($p=0,006$). In analysis of whole cohort IMT shoved positive correlation with age, BMI, CRP, visceral adipose tissue and negatively correlated with creatinine clearance. The visseral adipose tissue was measured as 51,25 mm in the control group, 63,06 mm in the predialysis group and 63,78 mm in the dialysis group. A statistically significant difference was found out between the control patients and predialysis and dialysis patients ($p=0,004$).). In analysis of whole cohort visceral adipose tissue shoved positive correlation with BMI, CRP, IMT and

negatively correlated with creatinine clearance. Adiponectin levels of control, predialysis and dialysis patients were 6,17 µg/mL, 11,5 µg/mL and 10,4 µg/mL respectively. When the control patients were compared with dialysis and predialysis patients, a statistically significant difference was found in terms of adiponectin levels. PTX level was found as 0,36 ng/mL in the control group, 0,79 ng/mL in the predialysis group and 0,96 ng/mL in the dialysis group ($p=0,0001$). . Serum CRP levels of control, predialysis and dialysis groups respectively were 0,42 mg/dl, 1,11 mg/dl and 1,71 mg/dl, analysis of whole cohort pentraksin-3 showed positive correlation with visceral adipose tissue, CRP, BMI and negatively correlated with creatinine clearance were determined. In the patients with CKF, CRP was statistically different when compared with control group ($p=0,009$). In analysis of whole cohort CRP showed positive correlation with, IMT, visceral adipose tissue, pentraksin-3, IL-6. Visfatin, leptin, IL-1 β , IL-6 levels were not different among the groups.

Our results show that there is a subclinical inflammatory process in CKF and the inflammatory signals playing a role during this period may have a relationship with visceral adipose tissue. The positive relationship between visceral adipose tissue and IMT indicate that inflammatory cytokines and adipokines possibly originating from visceral adipose tissue may play a role in the accelerated atherosclerosis. The detection of a relationship between visceral adipose tissue and inflammatory cytokines in the pathogenesis of premature atherosclerosis in CKF could shed light to new approaches to treat and prevent high cardiovascular mortality in these patients.

KAYNAKLAR

1. Chan T, Stevens P, O'Donoghue D, Hague N, Dzregah B, et al. Identifying patients with chronic kidney disease from general practice computer records. *Fam Pract.* 2005;22(3):234–241
2. E.Braunwald, Antony Fauci 2004 Harrison İç Hastalıkları Prensipieri, cilt 2 sayfa 1551
3. Michael G. Shlipak, Paul A. Heidenreich, Haruko Noguchi, Glenn M. Chertow, Warren S. Browner and Mark B. McClellan Association of Renal Insufficiency with Treatment and Outcomes after Myocardial Infarction in Elderly Patients *Ann Intern Med.* 2002;137:555-562.
4. Foley RN, Parfrey PS, Sarnak M Clinical epidemiology of cardiovascular disease in chronic renal disease. *Am J Kidney Dis.* 1998;32
5. Sarnak MJ, Levey AS, Schoolwerth AC, Coresh J, Culleton B, Hamm LL, McCullough PA kidney disease as a risk factor for development of cardiovascular disease: a statement from the American Heart Association Councils on Kidney in Cardiovascular Disease, High Blood Pressure Research, Clinical Cardiology, and Epidemiology and Prevention. *Hypertension.* 2003; 42:1050 –1065.
6. Foley RN, Parfrey PS, Harnett JD. Clinical and echocardiographic disease in patients starting end-stage renal disease therapy. *Kidney Int.* 1995;47:186 –193.
7. Levin A, Singer J, Thompson CR, Ross H, Lewis M. Prevalent LVH in the predialysis population: identifying opportunities for intervention. *Am J Kidney Dis.* 1996; 27: 347–354.
8. Tucker B, Fabbian F, Giles M, Thuraisingham RC, Raine AE, Baker LR. Left ventricular hypertrophy and ambulatory blood pressure monitoring in chronic renal failure. *Nephrol Dial Transplant.* 1997; 12:724 –728.
9. Culleton BF, Larson MG, Wilson PWF, Evans JC, Parfrey PS, Levy D. Cardiovascular disease and mortality in a community-based cohort with mild renal insufficiency. *Kidney Int.* 1999; 56:2214 –2219.
10. Go AS, Chertow GM, Fan D, McCulloch CE, Hsu CY. Chronic kidney disease and the risks of death, cardiovascular events, and hospitalization. *N Engl J Med.* 2004;351:1296 –1305.
11. Shulman NB, Ford CE, Hall WD, Blaufox MD, Simon D, Langford HG, Schneider KA. Prognostic value of serum creatinine and the effect of treatment of hypertension

on renal function. Results from the hypertension detection and follow-up program. The Hypertension Detectio and Follow-up Program Cooperative Group. *Hypertension*. 1989; 13: 180 –193.

12. Ruilope LM, Salvetti A, Jamerson K, Hanson L, Warnold I, Wedel H, Zanchetti A. Renal function and intensive lowering of blood pressure in hypertensive participants of the Hypertension Optimal Treatment (HOT) Study. *J Am Soc Nephrol*. 2001; 12:218 –225.

13. Mann JFE, Gerstein HC, Pogue J, Bosch J, Yusuf S. Renal insufficiency as a predictor of cardiovascular outcomes and the impact of ramipril: The HOPE randomized trial. *Ann Intern Med*. 2001;134:629–636.

14. Solomon SD, Rice MM, Jablonski KA, Jose P, Domanski M, Sabatine M, Gersh BJ, Rouleau J, Pfeffer MA. Renal function and effectiveness of angiotensin-converting enzyme inhibitor therapy in patients with chronic stable coronary disease in the prevention of events with ACE inhibition (PEACE) trial. *Circulation*. 2006; 114: 26 –31.

15. Hillege HL, Girbes AR, De Kam PJ, Boomsma F, De Zeeuw D, Charlesworth A. Renal function, neurohormonal activation and survival in patients with chronic heart failure. *Circulation*. 2000;102:203–210.

16. Hillege HL, Van Gilst WH, Van Veldhuisen DJ, Navis G, Grobbee DE, De Graeff PA. Accelerated decline and prognostic impact of renal function after myocardial infarction and the benefits of ACE inhibition: the CATS randomized trial. *Eur Heart J*. 2003; 24:412– 420.

17. Pfeffer MA, McMurray JJ, Velazquez EJ, Rouleau JL, Kober L, Maggioni AP, Solomon SD et al. Valsartan, captopril, or both in myocardial infarction complicated by heart failure, left ventricular dysfunction, or both. *N Engl J Med*. 2003;349:1893–1906.

18. Anavekar NS, McMurray JJV, Velazquez EJ, Solomon SD, Kover L, Rouleau JL, White HD et. Al. Relation between renal dysfunction and cardiovascular outcomes after myocardial infarction. *N Engl J Med*. 2004;351:1285–1295.

19. NuroI Arik, Melda Dilek nefroloji 2. Baskı. İstanbul 2008; 321

20. Zoccali C. Cardiovascular risk in uraemic patients is it fully explained by classical risk factors *Nephrol. Dial. Transplant*. 2000, 15, 454-7.

21. Belda Dursun, Evrim Dursun, Gultekin Suleymanlar, Beste Ozben, Irfan Capraz, Ali Apaydin and Tomris Ozben Karotis artery intima-media thickness correlates with

oxidative stress in chronic haemodialysis patients with accelerated atherosclerosis
Nephrol Dial Transplant (2008) 23: 1697–1703

22. H Ibrahim Varan, Belda Dursun, Evrim Dursun, Tomris Ozben, Gultekin Suleymanlar Acute effects of hemodialysis on oxidative stress parameters in chronic uremic patients: Comparison of two dialysis membranes *International Journal of Nephrology and Renovascular Disease* 2010:3

23. Amy H. Kao, Janice M. Sabatine, and Susan Manzi, Vascular disease in SLE
Kao *et al*/ Update on vascular disease in systemic lupus erythematosus

24. Hans J. Rupprecht, Stefan Blankenberg, Christoph Bickel, Gerd Rippin, Gerd Hafner, Wilfried Prellwitz, Wolfgang Schlumberger, Jürgen Meyer, FACC; Impact of Viral and Bacterial Infectious Burden on Long-Term Prognosis in Patients With Coronary Artery Disease for the AtheroGene Investigators *Circulation*. 2001; 104: 25-31.

25. Hans J. Rupprecht, Stefan Blankenberg, Christoph Bickel, Gerd Rippin, Gerd Hafner, Wilfried Prellwitz, Wolfgang Schlumberger, Jürgen Meyer, FACC; Impact of Viral and Bacterial Infectious Burden on Long-Term Prognosis in Patients With Coronary Artery Disease for the AtheroGene Investigators *Circulation*. 2001; 104: 25-31

26. James R. Sowers Obesity and cardiovascular disease *Clinical Chemistry* 44, No. 8(B), 1998

27. Engeli S, Gorzelnik K, Kreutz R, Runkel N, Distler A, Sharma AM. Co-expression of renin-angiotensin system genes in human adipose tissue. *J Hypertens* 1999;17: 555–560.

28. Ying Lin Hyangkyu Lee, Anders H. Berg, Michael P. Lisanti, Lawrence Shapiro, and Philipp E. Scherer The Lipopolysaccharide-activated Toll-like Receptor (TLR)-4 Induces Synthesis of the Closely Related Receptor TLR-2 in Adipocytes *THE journal of biological chemistry* Vol. 275, No. 32, Issue of August 11, pp. 24255–24263, 2000

29. G. Giuglianoa, G. Nicolettia, E. Grellaa, F. Giuglianob, K. Espositob, N. Scuderic, F. D'Andreaa Effect of liposuction on insulin resistance and vascular inflammatory belirteçs in obese women *The British Association of Plastic Surgeons* (2004) 57, 190–194

30. Yusuf S, Hawken S, Ounpuu S, Bautista L, Franzosi MG, Commerford P, Lang CC e all. Interheart Study Investigators. Obesity and the risk of myocardial infarction

in 27,000 participants from 52 countries: a case-control study. *Lancet* 2005;366:1640–1649

31. Gabrielsson BG, Johansson JM, Lonn M, Jernas M, Olbers T, Peltonen M, Larsson I et al. High expression of complement components in omental adipose tissue in obese men. *Obes Res* 2003;11: 699–1708.

32. Dusserre E, Moulin P, Vidal H. Differences in mRNA expression of the proteins secreted by the adipocytes in human subcutaneous and visceral adipose tissues. *Biochim Biophys Acta* 2000; 1500:88–96.

33. Canello R, Tordjman J, Poitou C, Guilhem G, Bouillot JL, Hugol D, Coussieu C et al. Increased infiltration of macrophages in omental adipose tissue is associated with marked hepatic lesions in morbid human obesity. *Diabetes* 2006; 55: 1554–1561.

34. Rupnick MA, Panigrahy D, Zhang CY, Dallabrida SM, Lowell BB, Langer R, Folkman MJ. Adipose tissue mass can be regulated through the vasculature *Proc Natl Acad Sci USA* 2002;99:10730–10735. Epub Jul 29, 2002.

35. Bell LN, Cai L, Johnstone BH, Traktuev DO, March KL, Considine RV. A central role for hepatocyte growth factor in adipose tissue angiogenesis. *Am J Physiol Endocrinol Metab* 2008;294:E336–E344

36. Otto TC, Lane MD. Adipose development: from stem cell to adipocyte. *Crit Rev Biochem Mol Biol* 2005; 40: 229–242.

37. Lumeng CN, Bodzin JL, Saltiel AR. Obesity induces a phenotypic switch in adipose tissue macrophage polarization. *J Clin Invest* 2007;117:175–184.

38. Rupnick MA, Panigrahy D, Zhang CY, Dallabrida SM, Lowell BB, Langer R, Folkman MJ. Adipose tissue mass can be regulated through the vasculature. *Proc Natl Acad Sci USA* 2002;99: 10730–10735. Epub Jul 29, 2002.

39. Lacobellis G, Ribaud MC, Zappaterreno A, Iannucci CV, Leonetti F. Prevalence of uncomplicated obesity in an Italian obese population. *Obes Res* 2005;13: 1116–1122.

40. Pou KM, Massaro JM, Hoffmann U, Vasan RS, Maurovich-Horvat P, Larson MG, Keaney JF et al. Visceral and subcutaneous adipose tissue volumes are cross-sectionally related to markers of inflammation and oxidative stress: the Framingham Heart Study. *Circulation* 2007;116:1234–1241.

41. Chu NF, Spiegelman D, Hotamisligil GS, Rifai N, Stampfer M, Rimm EB. Plasma insulin, leptin, and soluble TNF receptors levels in relation to obesity-related

atherogenic and thrombogenic cardiovascular disease risk factors among men. *Atherosclerosis* 2001;157:495–503.

42. Scherer PE, Williams S, Fogliano M, Baldini G, Lodish HF. A novel serum protein similar to C1q, produced exclusively in adipocytes. *J Biol Chem* 2005; 19: 36-46.

43. Magkos F, Sidossis LS. Recent advances in the measurement of adiponectin isoform distribution. *Curr Opin Clin Nutr Metab Care* 2007; 10: 571-5.

44. 15. Pajvani UB, Du X, Combs TP, Berg AH, Rajala MW, Schulthess T, Engel J, Brownlee M, Scherer PE. Structure-function studies of the adipocyte-secreted hormone ACRP30/Adiponectin. Implications for metabolic regulation and bioactivity. *J Biol Chem* 2003; 278: 9073-9085.

45. Clarke M, Ewart MA, Santy LC, Prekeris R, Gould GW. ACRP30 is secreted from 3T3-L1 adipocytes via dependent pathway. *Biochem Biophys Res Commun* 2006; 342: 1361-1367.

46. Nishizawa H, Shimomura I, Kishida K, Maeda N, Kuriyama H, Nagaretani H, Matsuda M. et al. Androgens decrease plasma adiponectin, an insulin-sensitizing adipocyte-derived protein. *Diabetes* 2002; 51: 2734.

47. Combs TP, Berg AH, Rajala MW, Klebanov S, Iyengar P, Jimenez-Chillaron JC, Patti ME et al. Sexual differentiation, pregnancy, calorie restriction, and aging affect the adipocyte-specific secretory protein adiponectin. *Diabetes* 2003; 52: 268.

48. Lara-Castro C, Fu Y, Chung BH, Garvey WT. Adiponectin and the metabolic syndrome: mechanisms mediating risk for metabolic and cardiovascular disease. *Curr Opin Lipidol* 2007; 18: 263-70.

49. Fasshauer M, Klein J, Neumann S, Eszlinger M, Paschke R. Hormonal regulation of adiponectin gene expression in 3T3-L1 Adipocytes. *Biochem Biophys Res Commun* 2002; 290: 1084-1089.

50. Delporte ML, Funahashi T, Takahashi M, Matsuzawa Y, Brichard SM. Pre- and post-translational negative effect of beta-adrenoceptor agonists on adiponectin secretion: in vitro and in vivo studies. *Biochem J* 2002; 367: 677-685.

51. Lihn AS, Pedersen SB, Richelsen B. Adiponectin: action, regulation and association to insulin sensitivity. *Obes Rev* 2005; 6: 13-21.

52. Nishida M, Funahashi T, Shimomura I. Pathophysiological significance of adiponectin. *Med Mol Morphol* 2007; 40: 55-67.

53. Lafontan M, Viguerie N. Role of adipokines in the control of energy metabolism: focus on adiponectin. *Curr Opin Pharmacol* 2006; 6: 580-585.

54. Takeuchi T, Adachi Y, Ohtsuki Y, Furihata M. Adiponectin receptors, with special focus on the role of the third receptor, Tcadherin, in vascular disease. *Med Mol Morphol* 2007; 40: 115-120.
55. Kadowaki T, Yamauchi T, Kubota N. The physiological and pathophysiological role of adiponectin and adiponectin receptors in the peripheral tissues and CNS. *FEBS Letters* 2007.
56. Civitarese AE, Ukropcova B, Carling S, Hulver M, Defronzo RA, Mandarino L, Ravussin E, Smith SR. Role of adiponectin in human skeletal muscle bioenergetics. *Cell* 2006; 4: 75-87.
57. Chen H, Montagnani M, Funahashi T, Shimomura I, Quon MJ. Adiponectin stimulates production of nitric oxide in vascular endothelial cells. *J Biol Chem* 2003; 278: 45021-45026.
58. Han SH, Quon MJ, Kim J, Koh KK. Adiponectin and cardiovascular disease. Response to therapeutic interventions. *J Am Coll Cardiol* 2007; 49: 531-538.
59. Wolf AM, Wolf D, Rumpold H, Enrich B, Tilg H. Adiponectin induces the anti-inflammatory cytokines IL-10 and IL-1RA in human leukocytes. *Biochem Biophys Res Commun* 2004; 323: 630-635.
60. Szmitko PE, Teoh H, Stewart DJ, Verma S. Adiponectin and cardiovascular disease: state of the art? *Am J Physiol Heart Circ Physiol* 2007; 292: H1655.
61. Libby P, Ridker PM. Inflammation and atherothrombosis from population biology and bench research to clinical practice. *J Am Coll Cardiol* 2006; 48: 33-46
62. Arita Y, Kihara S, Ouchi N, Maeda K, Kuriyama H, Okamoto Y, Kumada M, Hotta K, Nishida M, Takahashi M. Adipocytederived plasma protein adiponectin acts as a platelet-derived growth factor-BB-binding protein and regulates growth factorinduced common post-receptor signal in vascular smooth muscle cell. *Circulation* 2002; 105: 2893-8
63. Stenvinkel P, Marchlewska A, Pecoits-Filho R, et al. Adiponectin in renal disease: Relationship to phenotype and genetic variation in the gene encoding adiponectin. *Kidney Int* 2004; 65: 274-281
64. Shen YY, Charlesworth JA, Kelly JJ, Loi KW, Peake PW. Upregulation of adiponectin, its isoforms and receptors in end-stage kidney disease. *Nephrol Dial Transplant* 22: 171-178, 2007
65. Hotta K, Funahashi T, Arita Y, Takahashi M, Matsuda M, Okamoto Y, Iwahashi H et al. Plasma concentrations of a novel, adipose-specific protein, adiponectin, in type 2 diabetic patients. *Arterioscler Thromb Vasc Biol* 2000; 20: 1595-9.

66. Hashimoto N, Kanda J, Nakamura T, Horie A, Kurosawa H, Hashimoto T, Sato K, Kushida S, Suzuki M, Yano S. Association of hypoadiponectinemia in men with early onset of coronary heart disease and multiple coronary artery stenoses. *Metabolism* 2006;55: 1653-1657.
67. Inoue T, Kotooka N, Morooka T, Komoda H, Uchida T, Aso Y, Inukai T, Okuno T, Node K. High molecular weight adiponectin as a predictor of long-term clinical outcome in patients with coronary artery disease. *Am J Cardiol* 2007; 100: 569-574.
68. Pischon T, Girman CJ, Hotamisligil GS, Rifai N, Hu FB, Rimm EB. Plasma adiponectin levels and risk of myocardial infarction in men. *JAMA* 2004;291:1730-7
69. Yoshihisa Okamoto, Shinji Kihara, Noriyuki Ouchi, Makoto Nishida, Yukio Arita, Masahiro Kumada, Koji Ohashi et al. Adiponectin Reduces Atherosclerosis in polipoprotein E-Deficient Mice *Circulation*. 2002;106:2767-2770.
70. Curat CA, Wegner V, Sengenès C, Miranville A, Tonus C, Busse R: Macrophages in human visceral adipose tissue: increased accumulation in obesity and a source of resistin and visfatin. *Diabetologia* 2006, 49:744-7.
71. Varma V, Yao-Borengasser A, Rasouli N, Bodles AM, Phanavanh B, Lee MJ, Starks T, Kern LM, Spencer HJ, McGehee RE Jr, Fried SK, Kern PA: Human visfatin expression: relationship to insulin sensitivity, intramyocellular lipids, and inflammation. *J Clin Endocrinol Metab* 2007, 92:666-672.
72. Skop V, Kontrová K, Zídek V, Sajdok J, Pravenec M, Kazdová L, Mikulík K, Zídková J: Autocrine effects of visfatin on hepatocyte sensitivity to insulin action. *Physiol Res* 2009
73. Fukuhara A, Matsuda M, Nishizawa M, Segawa K, Tanaka M, Kishimoto K, Matsuki Y et al. Visfatin: a protein secreted by visceral fat that mimics the effects of insulin. *Science* 307, 426-430, 2005 doi:10.1126/science.1097243
74. Xie H, Tang SY, Luo XH, Huang J, Cui RR, Yuan LQ, Zhou HD et al. Insulin-like effects of visfatin on human osteoblasts. *Calcif Tissue Int* 2007; 80, 201-210
75. Revollo JR, Korner A, Mills KF, Satoh A, Wang T, Garten A, Dasgupta B et al. Sasaki Nampt/PBEF/Visfatin regulates insulin secretion in beta cells as a systemic NAD biosynthetic enzyme. *Cell Metab* 2007; 6, 363-375
76. Haider DG, Holzer G, Schaller G, Weghuber D, Widhalm K, Wagner O, Kapiotis S, Wolzt M: The adipokine visfatin is markedly elevated in obese children. *J Pediatr Gastroenterol Nutr* 2006; 43, 548-549

77. Pagano C, Pilon C, Olivieri M, Mason P, Fabris R, Serra R, Milan G et al. Reduced plasma visfatin/pre-B cell colony-enhancing factor in obesity is not related to insulin resistance in humans. *J Clin Endocrinol Metab* 2006; 91, 3165–3170
78. Moschen AR, Kaser A, Enrich B, Mosheimer B, Theurl M, Niederegger H, Tilg H: Visfatin, an adipocytokine with proinflammatory and immunomodulating properties. *J Immunol* 2007; 178, 1748–1758
79. Jia SH, Li Y, Parodo J, Kapus A, Fan L, Rotstein OD, Marshall JC: Pre-B cell colony-enhancing factor inhibits neutrophil apoptosis in experimental inflammation and clinical sepsis. *J Clin Invest* 113, 1318–1327, 2004
80. Kim SR, Bae YH, Bae SK, Choi KS, Yoon KH, Koo TH, Jang HO, Yun I, Kim KW, Kwon YG, Yoo MA, Bae MK: Visfatin enhances ICAM-1 and VCAM-1 expression through ROS-dependent NF-kappaB activation in endothelial cells. *Biochim Biophys Acta* 2008; 1783, 886–895,
81. Kralisch S, Klein J, Lossner U, Bluher M, Paschke R, Stumvoll M, Fasshauer M: Hormonal regulation of the novel adipocytokine visfatin in 3T3-L1 adipocytes, *Am J Physiol Endocrinol Metab* 289, E586–E590,
82. Li Y, Totsune K, Takeda K, Furuyama K, Shibahara S, Takahashi K: Differential expression of adrenomedullin and resistin in 3T3-L1 adipocytes treated with tumor necrosis factor-alpha. *Eur J Endocrinol* 149, 231–238, 2003
83. Romacho T, Azcutia V, Vazquez-Bella M, Matesanz N, Cercas E, Nevado J, Carraro R, Rodriguez-Manas L, Sanchez-Ferrer CF, Peiro C: Extracellular PBEF/NAMPT/visfatin activates pro-inflammatory signalling in human vascular smooth muscle cells through nicotinamide phosphoribosyltransferase activity. *Diabetologia* 2009
84. Liu SW, Qiao SB, Yuan JS, Liu DQ: Association of plasma visfatin levels with inflammation, atherosclerosis and acute coronary syndromes (ACS) in humans. *Clin Endocrinol (Oxf)* 2009, 71(2):202-207.
85. Lu LF, Yang SS, Wang CP, Hung WC, Yu TH, Chiu CA, Chung FM et al. Elevated visfatin/pre-B-cell colony-enhancing factor plasma concentration in ischemic stroke. *J Stroke Cerebrovasc Dis* 2009, 18(5):354-9.
86. K. Takebayashi, M. Suetsugu, S. Wakabayashi, Y. Aso, T. Inukai Association between plasma visfatin and vascular endothelial function in patients with type 2 diabetes mellitus *Metabolism*, 56 (2007), pp. 451–458

87. Mantovani A, Garlanda C, Bottazzi B. *Pentraxin 3*, non-redundant soluble pattern recognition receptor involved in innate immunity. *Vaccine* 2003;21(Suppl 2):S43-7.
- 88) Napoleone E, Di Santo A, Bastone A, et al. *Long pentraxin PTX-3 upregulates tissue factor expression in human endothelial cells: a novel link between vascular inflammation and clotting activation*. *Arterioscler Thromb Vasc Biol* 2002;22:782-7.
89. Peng N, Liu JT, Gao DF, Lin R, Li R. Angiotensin II-induced C-reactive protein generation: inflammatory role of vascular smooth muscle cells in atherosclerosis. *Atherosclerosis* 2006
90. Krupinski J, Turu MM, Martinez-Gonzalez J et al. Endogenous expression of C-reactive protein is increased in active (ulcerated noncomplicated) human carotid artery plaques. *Stroke* 2006; 37: 1200–1204
91. B. Garlanda C, Bottazzi B, Bastone A, Mantovani A. Pentraxins at the crossroads between innate immunity, inflammation, matrix deposition, and female fertility. *Ann Rev Immunol* 2005; 23: 337–366
92. Garlanda C, Hirsch E, Bozza S et al. Non-redundant role of the long pentraxin PTX-3 in anti-fungal innate immune response. *Nature* 2002; 420: 182–186
93. Souza DG, Soares AC, Pinho V et al. Increased mortality and inflammation in tumor necrosis factor-stimulated gene-14 transgenic mice after ischemia and reperfusion injury. *Am J Pathol* 2002; 160: 1755–1765
94. Ridker PM, Cushman M, Stampfer MJ, Tracy RP, Hennekens CH. Inflammation, aspirin, and the risk of cardiovascular disease in apparently healthy men. *N Engl J Med* 1997; 336: 973–979
- 95 Suzuki S, Takeishi Y, Niizeki T, et al. Pentraxin 3, a new biomarker for vascular inflammation, predicts adverse clinical outcomes in patients with heart failure. *Am Heart J* 2008;155: 75-81.
96. Casas JP, Shah T, Hingorani AD, et al: 2008. C-reactive protein and coronary heart disease: a critical review. *J Intern Med* 264:295–314.
97. Latini R, Maggioni AP, Peri G, et al: 2004. Prognostic significance of the long pentraxin PTX-3 in acute myocardial infarction. *Circulation* 110:2349–2354

98. Jenny NS, Arnold AM, Kuller LH, et al: 2009. Associations of pentraxin 3 with cardiovascular disease and all-cause death: the Cardiovascular Health Study. *Arterioscler Thromb Vasc Biol* 29: 594–599
99. Suzuki S, Takeishi Y, Niizeki T, et al. Pentraxin 3, a new belirteç for vascular inflammation, predicts adverse clinical outcomes in patients with heart failure. *Am Heart* 2008; J 155: 75–81
100. Latini R, Peri G, Masson D, et al Clinical determinants of pentraxin-3 (PTX-3), a novel belirteç of vascular inflammation, in patients with chronic HF. Data from GISSI-HF study. *Eur Heart* 2008 J 29(Suppl 1): 393
101. Moon DK, Lee DH, Youn HJ, et al. Pentraxin 3 as an inflammatory belirteç in subjects with metabolic syndrome. *Korean J Med* 2007
102. Bottazzi B, Garlanda C, Salvatori G et al. Pentraxins as a key component of innate immunity. *Curr Opin Immunol* 2006; 18: 10–15
103. Zenetti M, Bosutti A, Ferreira C, et al. Circulating pentraxin 3 levels are higher in metabolic syndrome with subclinical atherosclerosis: evidence for association with atherogenic lipid profile. *Clin Exp Med* 2009;9: 243-8
- .
104. Alberti L, Gilardini L, Zulian A, et al. Expression of long pentraxin PTX-3 in human adipose tissue and its relation with cardiovascular risk factors. *Atherosclerosis* 2009;202:455-60.
105. Mengli Tong, Juan Jesu' s Carrero, A. Rashid Qureshi, Bjorn Anderstam, Peter Barany, Jonas Axelsson et all. Plasma Pentraxin 3 Patients with Chronic Kidney Disease:Associations with Renal Function, Protein-Energy Wasting, Cardiovascular Disease and Mortality *Clin J Am Soc Nephrol* 2: 889-897, 2007
106. Dinarello CA: Biologic basis for interleukin-1 disease. *Blood* 1996; 87: 2095–2147.
107. Dinarello CA, Wolff SM: The role of interleukin-1 in disease. *N Engl J Med* 1993; 328: 106–113.
108. Von der Thusen JH, Kuiper J, van Berkel TJ, et al: Interleukins in atherosclerosis: Molecular pathways and therapeutic potential. *Pharmacol Rev* 2003; 55: 133–166.

109. Galis ZS, Muszynski M, Sukhova GK, Simon-Morrissey E, Libby P Enhanced Expression of vascular matrix metalloproteinases induced in vitro by cytokines and in regions of human atherosclerotic lesions. *Ann N Y Acad Sci.* 1995 Jan 17;748:501-7
110. Shoelson SE, Herrero L, Naaz A. Obesity, inflammation, and insulin resistance. *Gastroenterology* 2007;132:2169–2180
111. Strandberg, Dan Mellström, Östen Ljunggren, Elin Grundberg, Magnus K. Karlsson Anna H. Holmberg et al. IL-6 and IL1B Polymorphisms are Associated With Fat Mass in Older Men: The MrOS Study Sweden Louise Obesity (2008) 16, 710–713
112. Um JY, Chung HS, Song MY, Shin HD, Kim HM Association of interleukin-1beta gene polymorphism with body mass index in women. *Clin Chem* 50: 647–650
113. Juge-Aubry CE, Somme E, Chicheportiche R et al Regulatory effects of interleukin (IL)-1, interferon-beta, and IL-4 on the production of IL-1receptor antagonist by human adipose tissue. *J Clin Endocrinol Metab* 89: 2652–2658
114. Fain JN, Bahouth SW, Madan AK (2005) Involvement of multiple signaling pathways in the post-bariatric induction of IL-6 and IL- 8 mRNA and release in human visceral adipose tissue. *Biochem Pharmacol* 69: 1315–1324
115. Bruun JM, Lihn AS, Pedersen SB, Richelsen B (2005) Monocyte chemoattractant protein-1 release is higher in visceral than subcutaneous human adipose tissue (AT): implication of macrophages resident in the AT. *J Clin Endocrinol Metab* 90: 2282–2289
116. Dinarello CA: An update on human interleukin- 1: From molecular biology to clinical relevance. *J Clin Immunol* 1985; 5: 287-297. 5. Dinarello CA, Mier JW: Lymphokines. *N Engl J Med* 1987;317:940-945.
117. Haeffner-Cavaillon N, Cavaillon JM, Ciancom C, Bade F, Delons S, Kazatchkine MD: *In vivo* induction of interleukin-1 during hemodialysis. *Kidney Int* 1989;35: 1212-1218
118. Blngel M, Lonnemann G, Shaidon S, Koch KM, Dinarello CA: Human interleukin- 1 production during hemodialysis. *Nephron* 1 986;43: 161- 163

119. Port FK, Van Der Kerkhove KM, Kunkel SL, Kiuger MJ: The role of dialysate in the stimulation of interleukin- 1 production during clinical hemodialysis. *Am J Kidney Dis* 1987; 10:118- 122
120. Misra A, Garg A. Leptin: its receptor and obesity. *J Invest Med* 1996;44:540–8.
121. Margetic S, Gazzola C, Pegg GG, Hill RA. Leptin: a review of its peripheral actions and interactions. *Int J Obes Relat Metab Disord* 2002;26:1407–33.
122. Haynes WG, Morgan DA, Walsh SA, Mark AL, Sivitz WI. Receptor-mediated regional sympathetic nerve activation by leptin. *J Clin Invest* 1997;100:270–8.
123. Tartaglia LA. The leptin receptor. *J Biol Chem* 1997;272:6093–6.
124. Sierra-Honigmann MR, Nath AK, Murakami C, et al. Biological action of leptin as an angiogenic factor. *Science* 1998;281:1683–6.
125. Oda A, Taniguchi T, Yokoyama M. Leptin stimulates rat aortic smooth muscle cell proliferation and migration. *Kobe J Med Sci* 2001;47:141–50.
126. Lundasen T, Liao W, Angelin B, Rudling M. Leptin induces the hepatic high density lipoprotein receptor scavenger receptor B type I (SR-BI) but not cholesterol 7 α - hydroxylase (Cyp7a1) in leptin deficient (ob/ob) mice. *J Biol Chem* 2003;278:43224–8.
127. Montani JP, Antic V, Yang Z, Dulloo A. Pathways from obesity to hypertension: from the perspective of a vicious triangle. *Int J Obes Relat Metab Disord* 2002;26 (Suppl 2):S28–38.
128. Menendez C, Baldelli R, Lage M, et al. The in vitro secretion of human leptin is gender-dependent but independent of the body mass index of the donors. *Eur J Endocrinol* 2000;143:711–4.
129. Konstantinides S, Schafer K, Koschnick S, Loskutoff DJ. Leptin-dependent platelet aggregation and arterial thrombosis suggests a mechanism for atherothrombotic disease in obesity. *J Clin Invest* 2001;8:1533–40.
130. Parhami F, Tintut Y, Ballard A, et al. Leptin enhances the calcification of vascular cells: artery wall as a target of leptin. *Circ Res* 2001;88:954–60
131. Soderberg S, Ahren B, Jansson JH, et al. Leptin is associated with increased risk of myocardial infarction. *J Intern Med* 1999;246:409–18.
132. Paolisso G, Tagliamonte MR, Galderisi M, et al. Plasma leptin level is associated with myocardial wall thickness in hypertensive insulin-resistant men. *Hypertension* 1999;34:1047–52.

133. Wolf G, Hamann A, Han DC, et al. Leptin stimulates proliferation and TGF- β expression in renal glomerular endothelial cells: potential role in glomerulosclerosis. *Kidney Intl* 1999;56: 860–72.
134. Wallace AM, McMahon AD, Packard CJ, et al. Plasma leptin and the risk of cardiovascular disease in the west of Scotland coronary prevention study (WOSCOPS). *Circulation* 2001;104:3052–6.
135. Makris TK, Hatzizacharias AN, Krespi PG, et al. Belirteçs of risk in young offspring with paternal history of myocardial infarction. *Int J Cardiol* 2003;89:287–93.
136. Kumar B, Robert V, Beckie M, Stephen R, Brenda R, Peter B. K, John O et al. Plasma leptin is Partly Cleared By The Kidney And Is Elevated In Hemodialysis Patients *Kidney International*, Vol. 51(1997), pp. 1980—1985
137. Lots M, Jirik F, Kabouridis R, et al. BSF-2/IL-6 is costimulant for human thymocytes and T-lymphocytes. *J Exp Med* 1988; 140: 508-13.
138. Loppnow H, Libby P. Proliferating or interleukin 1-activated human vascular smooth muscle cells secrete copious interleukin 6. *J Clin Invest* 1990; 85: 731-8.
139. Modur V, Li Y, Zimmerman GA, et al. Retrograde inflammatory signaling from neutrophils to endothelial cells by soluble interleukin-6 receptor. *J Clin Invest* 1997; 100: 2752-6.
140. Biasucci LM, Liuzzo G, Fantuzzi G, et al. Increasing levels of interleukin (IL)-1Ra and IL-6 during the first 2 days of hospitalization in unstable angina are associated with increased risk of in-hospital coronary events. *Circulation* 1999; 99: 2079-84.
141. Mohamed-Ali V, Goodrick S, Rawesh A, Katz DR, Miles JM, Yudkin JS, et al. Subcutaneous adipose tissue releases interleukin-6, but not tumor necrosis factor- α , in vivo. *J Clin Endocrinol Metab.* 1997;82:4196–200.
142. B. Spoto, D. Leonardis, R.M. Parlongo, P. Pizzini, A. Pisano, S. Cutrupi, A. Testa, G. Tripepi, C. Zoccali Plasma cytokines, glomerular filtration rate and adipose tissue cytokines gene expression in chronic kidney disease (CKD) patients *Nutrition, Metabolism & Cardiovascular Diseases* (2011), 1-8
143. D.V. Barreto, F.C. Barreto, S. Liabeuf, M. Temmar, H.D. Lemke, C. Tribouilloy et al. European Uremic Toxin work group (EUTox). Plasma interleukin-6 is independently associated with mortality in both hemodialysis and pre-dialysis patients with chronic kidney disease *Kidney Int*, 77 (2010), pp. 550–556

144. Ridker PM, Rifai N, Stampfer MJ, Hennekens CH: Plasma concentration of interleukin-6 and the risk of future myocardial infarction among apparently healthy men. *Circulation* 2000; 101: 1767–1772.
145. Philip Greenland, Chair; Jonathan Abrams, Gerard P. Aurigemma, Gene Bond, Luther T. Clark, Michael H. Criqui et al. Secondary Prevention: Identifying the High-Risk Patient for Primary Prevention Noninvasive Tests of Atherosclerotic Burden *Circulation*. 2000;101: 16-22
146. Tatjana Rundek, Maya J. Salameh, Karotis Plaque Assessment A Bumpy Road to Improved Risk Prediction *JACC* Vol. 56, No. 13, 2010 September 21, 2010:1065–70
147. Matthias W. Lorenz, Hugh S. Markus, Michiel L. Bots, Maria Rosvall: A Systematic Review and Meta-Analysis Prediction of Clinical Cardiovascular Events With Karotis Intima-Media *Circulation* 2007, 115:459-467
148. Daniel H. O'Leary, Joseph F. Polak, Richard A. Kronmal, Teri A. Manolio, Met al. Karotis-Artery Intima and Media Thickness as a Risk Factor for Myocardial Infarction and Stroke in Older Adults *N Engl J Med* 1999; 340: 14-22
149. Hofman A, Grobbee DE, de Jong PTVM, van den Ouweland FA. Determinants of disease and disability in the elderly: the Rotterdam Elderly Study. *Eur J Epidemiol* 1991;7: 403-22.
150. Armellini F, Zamboni M, Rigo L, Todesco T, Bergamo-Andreis IA, Procacci C, Bosello O. The contribution of sonography to the measurement of intra-abdominal fat. *J Clin Ultrasound*. 1990 Sep;18(7):563-7.
151. Armellini F, Zamboni M, Robbi R, Todesco T, Rigo L Total and intra-abdominal fat measurements by ultrasound and computerized tomography. *Int J Obes Relat Metab Disord*. 1993 Apr;17(4):209-14.
152. Berker D, Koparal S, Işık S, Paşaoğlu L, Aydın Y, Erol K, Delibaşı T Compatibility of different methods for the measurement of visceral fat in different body mass index strata. *Diagn Interv Radiol*. 2010 Jun;16(2):99-105. Epub 2010 Feb 18
153. Sarnak MJ, Levey AS. Epidemiology of cardiac disease in dialysis patients. *Seminars in Nephrology*. 1999; 12:69–76

154. LS, Chan T, Stevens P, O'Donoghue D, Hague N, Dzregah B, et al. Identifying patients with chronic kidney disease from general practice computer records. *Fam Pract.* 2005;22(3):234–241
155. Ciccone M, Vettor R, Pannacciulli N, et al. Plasma leptin is independently associated with the intima-media thickness of the common carotid artery. *Int J Obes Relat Metab Obes* 2001;25: 805-10
156. B. Saka, S Uzun, G. B. Öztürk, N. Erten, B Pamukçu, İ. Onur², H. Oflaz İleri Yaşta Ortaya Çıkan Vasküler Endotelyal Disfonksiyona Serum Homosistein, Lipoprotein (A) Ve Dihidroepiandrosteron Sülfat Düzeylerindeki Değişikliklerin Katkısı 2008; 71(2):033-038
157. Craven TE, Ryu JE, Espeland MA, Kahl FR, McKinney WM, Toole JF, McMahan MR. Evaluation of the association between carotid artery atherosclerosis and coronary artery stenosis: A case control study. *Circulation* 1990; 82:1230–42.
158. Salonen R, Salonen JT. Determinants of carotid intima-media thickness: A population-based ultrasonography study in Eastern Finnish men. *J Int Med* 1991;229:225–31.
159. Kawagishi T, Nishizawa Y, Konishi T, Kawasaki K, Emoto M, Shoji T, Tabata T, Inoue T. High-resolution B-mode ultrasonography in evaluation of atherosclerosis in uremia. *Kidney Int* 1995;48:820–6
160. Goot AM. Interaction of the major risk factors for coronary heart disease. *Am J Med* 1986; 80: 48-55.
161. Shennan NM, Seed M, Wynn V. Variation in serum lipid and lipoprotein levels associated with changes in smoking behaviour in non obese Caucasian males. *Atherosclerosis* 58: 17-25, 1985.
162. Hokanson JE, Austin MA. Plasma triglyceride level is a risk factor for cardiovascular disease independent of high-density lipoprotein cholesterol level: a meta-analysis of population-based prospective studies. *J Cardiovasc Risk* 1996; 32: 13-9
163. Senti M, Romero R, Pedro-Botet J, Pelegri A, Nogues X, Rubies-Prat J. Lipoprotein abnormalities in hyperlipidemic and normolipidemic men on hemodialysis with chronic renal failure. *Kidney Int.* 1992; 41:1394-99
164. Grundy SM. Management of hyperlipidemia of kidney disease. *Kidney Int* 1990; 37: 847-53.

165. Williams and Wilkins, Baltimore 1995, pp 1395-1404. 13. Havel RJ. Role of triglyceride-rich lipoproteins in the development of atherosclerosis. *Circulation* 1990; 81: 694-696.
166. Kano A, Odadaki M, Takita T, Furuhashi M, et al. C-reactive protein is a predictor of short-term mortality in hemodialysis patients. *American Journal of Nephrology* 2001; 21: 176-177
167. Yeun JY, Kaysen GA. C-reactive protein, oxidative stress, homocysteine, and troponin as inflammatory and metabolic predictors of atherosclerosis in ESRD. *Curr Opin Nephrol Hypertens* 2000; 9: 621-630
168. Kano A, Odadaki M, Takita T, Furuhashi M, et al. C-reactive protein is a predictor of short-term mortality in hemodialysis patients. *American Journal of Nephrology* 2001; 21: 176-177
169. Stenvinkel P, Heimbürger O, Paulsen O, Diczfalussy U, Wang T, Berglund L, Jogestrand T. Strong association between malnutrition, inflammation, and atherosclerosis in chronic renal failure. *Kidney Int* 1999; 55: 1899-1911
170. Iseki K, Tozawa M, Yoshi S, Fukiyama K. Serum C-reactive protein (CRP) and risk of death in chronic dialysis patients. *Nephrol Dial Transplant* 1999;14: 1956-1960
171. Zimmermann J, Herrlinger S, Pruy A, Metzger T, Wanner C: Inflammation enhances cardiovascular risk and mortality in hemodialysis patients. *Kidney Int* 1999; 55: 648-658
172. Visser M, Bouter LM, McQuillan GM, Wener MH, Harris TB. Elevated C-reactive protein levels in overweight and obese adults. *JAMA* 1999;282:2131-2135
173. Bastard JP, Jardel C, Bruckert E, Brondy P, Capeau J, Laville M, Vidal H, and Hainque B. Elevated levels of interleukin-6 are reduced in serum and subcutaneous adipose tissue of obese women after weight loss. *J Clin Endocrinol Metab* 85: 3338-3342, 2000.
174. McLaughlin T, Abbasi F, Lamendola C, et al. Differentiation between obesity and insulin resistance in the association with C-reactive protein. *Circulation* 2002; 106:2908-2912.
175. Leinonen E, Hurt-Camejo E et al. Insulin resistance and adiposity correlate with acute-phase reaction and soluble cell adhesion molecules in type 2 diabetes. *Atherosclerosis*. 2003;166:387-394.
176. Visser M, Bouter LM, McQuillan GM, Wener MH, Harris TB. Elevated C-reactive protein levels in overweight and obese adults. *JAMA* 1999;282:2131-2135

177. Morin Papunen L, Rautio K, Roukonen A, Hedberg P, Puukka M, Tapanainen JS. Metformin reduces serum CRP levels in women with PCOS. *J Clin Endocrinol Metabol* 2003;88(10):4649-465
178. Cao JJ, Thach C, Manolio TA, Psaty BM, Kuller LH, Chaves PH, et al. C-reactive protein, carotid intima-media thickness, and incidence of ischemic stroke in the elderly: the Cardiovascular Health Study. *Circulation* 2003;108(2):166-70.
179. Folsom AR, Pankow JS, Tracy RP, Arnett DK, Peacock JM, Hong Y et al. Association of C-reactive protein with biomarkers of prevalent atherosclerotic disease. *Am J Cardiol* 2001;88(2):112-7
180. O'Leary DH, Polak JF, Kronmal RA, Manolio TA, Burke GL, Wolfson SK Jr. Carotid-artery intima and media thickness as a risk factor for myocardial infarction and stroke in older adults. Cardiovascular Health Study Collaborative Research Group. *N Engl J Med* 1999;340(1):14-22.
181. Lorenz MW, Karbstein P, Markus HS, Sitzer M. The carotid atherosclerosis intima-media thickness study. *Stroke*. 2007; 38: 1774-1779
182. DeFronzo RA, Beeckles AD. Glucose intolerance following chronic metabolic acidosis in man. *Am J Physiol* 1979;236:328-334.
183. Rewers M, Zaccaro D, D'Agostino R, et al. Insulin sensitivity, insulinemia, and coronary artery disease: the Insulin Resistance Atherosclerosis Study. *Diabetes Care* 2004; 27: 781-87.
184. Bressler P, Bailey SR, Matsuda M, et al. Insulin resistance and coronary artery disease. *Diabetologia*. 1996; 39: 1345-50.
185. Sasso FC, Carbonara O, Nasti R, et al. Glucose metabolism and coronary heart disease: insulin resistance, severity and extent of CAD disease in patients with normal glucose tolerance. *JAMA*. 2004; 291:1857-63.
186. Marit G, Mikko S, et al. Insulin resistance as predictor of the angiographic severity and extent of coronary artery disease. *Annals of Medicine* 2007; 39: 137-44
187. Kyeong Ho Yun, Myung Ho Jeong, et al. The Effect of Insulin Resistance on Prognosis of Non-Diabetic Patients Who Underwent Percutaneous Coronary Intervention. *J Korean Med Sci* 2006; 21: 212-16.
188. Alexander Tenenbaum, et al. Insulin resistance is associated with increased risk of major cardiovascular events in patients with preexisting coronary artery disease. *Am Heart J* 2007;153:559-65

189. DeFronzo RA, Tobin JD, Rowe JW, Andres R. Glucose intolerance in uremia: quantification of pancreatic beta cell to glucose and tissue sensitivity to insulin. *J Clin Nephrol* 1978; 62:425-35
190. Avram MM, Fein PA, Antignani A, Mittmann N, Mushnick RA, Lustig AR, et al. Cholesterol and lipid disturbances in renal disease: the natural history of uremic dyslipidemia and the impact of hemodialysis and continuous ambulatory peritoneal dialysis. *Am J Med* 1989; 87:5-60.
191. Eduard j. Battegay, gregory y. H. Lip, George I. Hipertansiyon temelleri ve uygulama Bakış 2005, türkçe çeviri ömer kozan 2009 sayfa 230-335
192. Fliser D, Franek E, Joest M, Block S, Mutschler E, Ritz E. Renal function in the elderly: impact of hypertension and cardiac function. *Kidney Int.* 1997;51(4):1196–1204
193. Shulman NB, Ford CE, Hall WD, Blaufox MD, Simon D, Langford HG, Schneider KA. Prognostic value of serum creatinine and the effect of treatment of hypertension on renal function. 1989; 13(suppl):I80 –I93.
194. Ruilope LM, Salvetti A, Jamerson K, Hanson L, Warnold I, Wedel H, Zanchetti A. Renal function and intensive lowering of blood pressure in hypertensive participants of the Hypertension Optimal Treatment (HOT) Study. *J Am Soc Nephrol.* 2001;12: 218 –225.
195. Bots ML, Hofman A, et al. Isolated systolic hypertension and vessel wall thickness of the carotid artery: The Rotterdam Elderly Study. *Arterioscler Thromb.* 1993; 13:64.
196. European Society of Hypertension-European Society of Cardiology Guidelines for the management of arterial hypertension. *J Hypertens.*, 2003; 21: 1011-1053.
197. Preston E, Ellis MR, Kulinskaya E, Davies AH, Brown EA: Association between carotid artery intima-media thickness and cardiovascular risk factors in CKD. *Am J Kidney Dis* 2005; 46: 856–862.
198. Marcelo M. Lemos a Alessandra D.B. Jancikic a Fabiana M.R. Sanches a Dejaldo M. Christofalo b Sérgio A. Ajzen b Aluizio B. Et all. Intima-Media Thickness Is Associated with Inflammation and Traditional Cardiovascular Risk Factors in Non-Dialysis-Dependent Patients with Chronic Kidney Disease *Nephron Clin Pract* 2010;115:c189–c194
199. Leskinen Y, Lehtimäki T, Loimaala A, Huhtala H, Salenius JP, Oja SS, Saha H: Homocysteine and carotid atherosclerosis in chronic renal failure – the confounding effect of renal function. *Atherosclerosis* 2004; 175: 315–323

200. Marcelo M. Lemos a Alessandra D.B. Jancikic a Fabiana M.R. Sanches a Dejaldo M. Christofalo b Sérgio A. Ajzen b Aluizio B. et al. Intima-Media Thickness Is Associated with Inflammation and Traditional Cardiovascular Risk Factors in Non-Dialysis-Dependent Patients with Chronic Kidney Disease *Nephron Clin Pract* 2010;115:c189–c194
201. Sanches FM, Avesani CM, Kamimura MA, Lemos MM, Axelsson J, Vasselai P, Draibe SA, Cuppari L: Waist circumference and visceral fat in CKD: a cross-sectional study. *Am J Kidney Dis* 2008; 52: 66–73
202. Mohamed-Ali V, Pinkney JH, Coppack SW: Adipose tissue as an endocrine and paracrine organ. *Int J Obes Relat Metab Disord* 1998; 22: 1145–1158
203. Nishida M, Moriyama T, Ishii K, Takashima S, Yoshizaki K, Sugita Y, Yamauchi-Takahara K: Effects of IL-6, adiponectin, CRP and metabolic syndrome on subclinical atherosclerosis. *Clin Chim Acta* 2007; 384: 99–104.
204. Keith DS, Nichols GA, Gullion CM, Brown JB, Smith DH: Longitudinal follow-up and outcomes among a population with chronic kidney disease in a large managed care organization. *Arch Intern Med* 2004;164:659–663
205. T, Kuno T, Takada H et al. The impact of visceral fat on multiple risk factors and carotid atherosclerosis in chronic haemodialysis patients. *Nephrol Dial Transplant* 2003; 18: 1842–1847
206. Roubicek T, Bartlova M, Krajickova J et al. Increased production of proinflammatory cytokines in adipose tissue of patients with endstage renal disease. *Nutrition* 2009; 25: 762–768
207. Ouchi N, Kihara S, Arita Y, Maeda K, Kuriyama H, Okamoto Y, Hotta K, et al. Novel modulator for endothelial adhesion molecules: Adipocyte-derived plasma protein adiponectin. *Circulation* 100: 2473–2476, 1999
208. Berg AH, Scherer PE. Adipose tissue, inflammation, and cardiovascular disease. *Circ Res* 2005; 96: 939-49.
209. Giannessi D, Maltinti M, Del Ry S. Adiponectin circulating levels: a new emerging biomarker of cardiovascular risk. *Pharmacol Res* 2007; 56:459-67.
210. Liang KW, Sheu WH, Lee WL, Liu TJ, Ting CT, Hsieh YC, et al. Decreased circulating protective adiponectin level is associated with angiographic coronary disease lesion in patients with angina pectoris. *Int J Cardiol* 2008;129:76-80.
211. Çavuşoğlu E, Ruwende C, Chopra V, Yanamadala S, Eng C, Clark LT, et al. Adiponectin is an independent predictor of all-cause mortality, cardiac mortality, and

myocardial infarction in patients presenting with chest pain. *Eur Heart J* 2006; 27: 2300-9.

212. Otsuka F, Sugiyama S, Kojima S, Maruyoshi H, Funahashi T, Matsui K, et al. Plasma adiponectin levels are associated with coronary lesion complexity in men with coronary artery disease. *J Am Coll Cardiol* 2006;48:1155-62.16.

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

214. Schalkwijk CG, Chaturvedi N, Schram MT, Fuller JH, Stehouwer CDA, epcsg: Adiponectin is inversely associated with renal function in type 1 diabetic patients. *J Clin Endocrinol Metab* 91: 129–135, 2006

215. Rothenbacher D, Brenner H, Marz W, Koenig W: Adiponectin, risk of coronary heart disease and correlations with cardiovascular risk belirteçs. *Eur Heart J* 26: 1640– 1646, 2005

216. Kistorp C, Faber J, Galatius S, Gustafsson F, Frystyk J, Flyvbjerg A, Hildebrandt P= Plasma adiponectin, body mass index, and mortality in patients with chronic heart failure. *Circulation* 112: 1756–1762, 2005

217. Bacci S, Menzaghi C, Ercolino T, Ma X, Rauseo A, Salvemini L, Vigna C, Fanelli R, Di Mario U, Doria A, Trischitta V: The $_276$ G/T single nucleotide polymorphism of the adiponectin gene is associated with coronaryartery disease in type 2 diabetic patients. *Diabetes Care* 27: 2015–2020, 2004

218. Ross R: The pathogenesis of atherosclerosis: A perspective for the 1990s. *Nature (Lond)* 362: 801–809, 1993

219. Huang JW, Yen CJ, Chiang HW, Hung KY, Tsai TJ, Wu KD: Adiponectin in peritoneal dialysis patients: A comparison with hemodialysis patients and subjects with normal renal function. *Am J Kidney Dis* 43: 1047–1055, 2004

220. Stenvinkel P, Marchlewska A, Pecoits-Filho R, Heimbürger O, Zhang Z, Hoff C, Holmes C. Et all. Adiponectin in renal disease: Relationship to phenotype and genetic variation in the gene encoding adiponectin. *Kidney Int* 65: 274–281, 2004

221. Becker B, Kronenberg F, Kielstein JT, Haller H, Morath C, Ritz E, Fliser D; for the MSG: Renal insulin resistance syndrome, adiponectin and cardiovascular events in patients with kidney disease: The Mild and Moderate Kidney Disease Study. *J Am Soc Nephrol* 16: 1091–1098, 2005

222. Zoccali C, Mallamaci F, Tripepi G, Benedetto FA, Cutrupi S, Parlongo S, Malatino LS et al. Adiponectin, metabolic risk factors, and cardiovascular events among patients with end-stage renal disease. *J Am Soc Nephrol* 13:134–141, 2002
223. Vandana M, Lijun L, Xuelei W, Tom G, Vaidyanathapuram B, Magdalena M, Arema A. P. Et al. Adiponectin and Mortality in Patients with Chronic Kidney Disease *J Am Soc Nephrol* 17: 2599–2606, 2006
224. Go AS, Chertow GM, Fan D, mcculloch CE, Hsu CY: Chronic kidney disease and the risks of death, cardiovascular events, and hospitalization. *N Engl J Med* 351: 1296– 1305, 2004
225. Pajvani UB, Du X, Combs TP, Berg AH, Rajala MW, Schulthess T, Engel J, Brownlee M, Scherer PE: Structure-function studies of the adipocyte-secreted hormone ACRP30/adiponectin. Implications for metabolic regulation and bioactivity. *J Biol Chem* 278: 9073–9085, 2003
226. Zoccali C, Mallamaci F, Panuccio V, Tripepi G, Cutrupi S, Parlongo S, Catalano F. et al Adiponectin is markedly increased in patients with nephrotic syndrome and is related to metabolic risk factors. *Kidney Int Suppl* 84: S98–S102, 2003
227. Chudek J, Adamczak M, Karkoszka H, Budzinski G, Ignacy W, Funahashi T, Matsuzawa Y. Et al. Plasma adiponectin concentration before and after successful kidney transplantation. *Transplant Proc* 35: 2186–2189, 2003
228. Guebre-Egziabher F, Bernhard J, funahashit, 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: 129–134.
229. Association of Adiponectin with Karotis Arteriosclerosis in predialysis chronic Kidney Disease Mutsuharu Hayashi *Am J Nephrol* 2011;34:249–255
230. Chudek J, Adamczak M, Karkoszka H, Budzinski G, Ignacy W, Funahashi T, Matsuzawa Y. et al. Plasma adiponectin concentration before and after successful kidney transplantation. *Transplant Proc* 2003; 35: 2186–2189.
231. Guebre-Egziabher FBJ, Funahashi T, Hadj-Aissa A et al. Adiponectin in chronic kidney disease is related more to metabolic disturbance than to decline in renal function. *Nephrol Dial Transplant* 2005; 20: 129–134
232. Chudek J, Adamczak M, Karkoszka H et al. Plasma adiponectin concentration before and after successful kidney transplantation. *Transplant Proc* 2003; 35: 2186–2189

233. Becker B, Kronenberg F, Kielstein JT *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: 1091–1098
234. Ouchi N, Kihara S, Arita Y, Maeda K, Kuriyama H, Okamoto Y, Hotta K. *Et all.* Novel modulator for endothelial adhesion molecules: adipocyte-derived plasma protein adiponectin. *Circulation* 1999; 100: 2473–2476.
235. Pischon T, Girman CJ, Hotamisligil GS, Rifkin BR, Hu FB, Rimm EB: Plasma adiponectin levels and risk of myocardial infarction in men. *JAMA* 2004; 291: 1730–1737
236. Arita Y, Kihara S, Ouchi N, Takahashi M, Maeda K, Miyagawa J, Hotta K. *et all.* Paradoxical decrease of an adipose-specific protein, adiponectin, in obesity. *Biochembiophys Res Commun* 257: 79–83, 1999
237. Hotta K, Funahashi T, Arita Y, Takahashi M, Matsuda M, Okamoto Y, Iwahashi H. *Et all.* Plasma concentrations of a novel, adipose-specific protein, adiponectin, in type 2 diabetic patients. *Arterioscler Thromb Vasc Biol* 20: 1595–1599, 2000
238. Yokota T, Oritani K, Takahashi I, Ishikawa J, Matsuyama A, Ouchi N, Kihara S. *Et all.* Adiponectin, a new member of the family of soluble defense collagens, negatively regulates the growth of myelomonocytic progenitors and the functions of macrophages. *Blood* 96: 1723–1732, 2000
239. Carmine Z, Francesca M, Giovanni T, Francesco A. B, Sebastiano C, Saverio P. *Et all* Adiponectin, Metabolic Risk Factors, and Cardiovascular Events among Patients with End-Stage Renal Disease *J Am Soc Nephrol* 13: 134–141, 2002
240. Yokota T, Oritani K, Takahashi I, Ishikawa J, Matsuyama A, Ouchi N, Kihara S, *et all.* Adiponectin, a new member of the family of soluble defense collagens, negatively regulates the growth of myelomonocytic progenitors and the functions of macrophages. *Blood* 96: 1723–1732, 2000
241. Yamauchi T, Kamon J, Waki H, Terauchi Y, Kubota N, Hara K, *et all.* The fat-derived hormone adiponectin reverses insulin resistance associated with both polyatrophy and obesity. *Nature Medicine*, 7, 941-946
242. Berg AH, Combs TP, Du X, Brownlee M *ve* Scherer PE. (2001). The adipocyte-secreted protein ACRP30 enhances hepatic insulin action. *Naturemedicine*, 7, 947-953
243. Matsubara M, Katayose S *ve* Maruoka S. (2003). Decreased plasma adiponectin concentrations in nondiabetic women with elevated homeostasis model assesment ratios. *European Journal of Endocrinology*, 148, 343-350)

244. Higashiura K, Ura N, Ohata J, Togashi N, Takagi S, Saitoh S ve digerleri. Correlations of adiponectin level with insulin resistance and atherosclerosis in Japanese male populations. *Clinical Endocrinology*, 61, 73- 759
245. Silha JV, Krsek M, Skrha JV, Sucharda P, Nyomba BL ve Murphy LJ. Plasma resistin, adiponectin and leptin levels in lean and obese subjects: correlations with insulin resistance. *European Journal of Endocrinology*, 149, 331-335
246. Komatsu M, Ohfusa H, Aizawa T, Hashizume K. (2007). Adiponectin inversely correlates with high sensitive C-reactive protein and triglycerides, but not with insulin sensitivity, in apparently healthy Japanese men. *Endocrine Journal*, 54(4), 553-558
247. Knobler H, Benderly M, Boyko V, Behar S, Matasz, Rubinstein A, et al. Adiponectin and the development of diabetes in patients with coronary artery disease and impaired fasting glucose. *Eur J Endocrinol* 2006; 154: 87-92.
248. Bevilacqua V, Libra M, Mazzarino MC, et al: Long pentraxin 3: A marker of inflammation in untreated psoriatic patients. *Int J Mol Med* 18: 415-423, 2006
249. AJ, de Haij S, Bottazzi B, et al: Human renal epithelial cells produce the long pentraxin PTX-3. *Kidney Int* 67: 543-553, 2005
250. Malaponte, Massimo L, Ylenia B, Paola M, Pasquale F, Francesco R, Maria C, et al. Inflammatory status in patients with chronic renal failure: The role of PTX-3 and pro-inflammatory cytokines. *International Journal of Molecular Medicine* 20: 471-481, 2007
251. Michael B, Fenja K, Anna K, Wanja B, Matthias S, Wolfgang P, Christoph F, et al. Pentraxin 3 is elevated in haemodialysis patients and is associated with cardiovascular disease. *Nephrol Dial Transplant* (2007) 22: 2224–2229
252. Rolph MS, Zimmer S, Bottazzi B, Garlanda C, Mantovani A, Hansson GK: Production of the long pentraxin PTX-3 in advanced atherosclerotic plaques. *Arterioscler Thromb Vasc Biol* 2002; 22:e10–e14
253. Peri G, Inrona M, Corradi D, Lacuitti G, Signorini S, Avanzini F, Pizzetti F. et al. PTX-3, A prototypical long pentraxin, is an early indicator of acute myocardial infarction in humans. *Circulation* 102: 636–641, 2000).
254. Tong M, Carrero JJ, Qureshi AR, et al: Plasma pentraxin-3 in patients with chronic kidney disease: associations with renal function, protein-energy wasting, cardiovascular disease, and mortality. *Clin J Am Soc Nephrol* 2007; 2: 889–897.
255. Tong M, Carrero JJ, Qureshi RA, Anderstam B, Heimbürger O, Barany P, et al. Plasma pentraxin 3 in patients with chronic kidney disease: Associations with renal

function, protein-energy wasting, cardiovascular disease, and mortality. *Clin J Am Soc Nephrol* 2: 889 – 897, 2007

256. Michael B, Fenja K, Anna K, Wanja B, Matthias S, Wolfgang P, Christoph F. et al. Pentraxin 3 is elevated in haemodialysis patients and is associated with cardiovascular disease *Nephrol Dial Transplant* (2007) 22: 2224–2229

257. Tong M, Anderstam B, Sjöberg B, Alvestrand A: Circulating levels of long pentraxin 3 (PTX-3) are elevated in hemodialysis patients and increase acutely after a single HD session [Abstract]. *J Am Soc Nephrol* 17: 735A, 2006

258. Suliman ME, Qureshi AR, Carrero JJ et al. The long pentraxin PTX-3 in prevalent hemodialysis patients: associations with comorbidities and mortality. *QJM* 2008; 101: 397–40510.

259. Stenvinkel P, Ketteler M, Johnson RJ, Lindholm B, Pecoits Filho R, Riella M, Heimbürger O, Cederholm T, Girndt M: IL-10, IL-6, and TNF-alpha: Central factors in the altered cytokine network of uremia—the good, the bad, and the ugly. *Kidney Int* 67: 1216–1233, 2005

260. Tong M, Carrero JJ, Qureshi AR, Anderstam B, Heimbürger O, Barany P, et al. Plasma pentraxin 3 in patients with chronic kidney disease: associations with renal function, protein-energy wasting, cardiovascular disease, and mortality. *Clin J Am Soc Nephrol* 2007; 2: 889–97

261. Boehme M, Kaehne F, Kuehne A, Bernhardt W, Schroder M, Pommer W, et al. Pentraxin 3 is elevated in haemodialysis patients and is associated with cardiovascular disease. *Nephrol Dial Transplant* 2007; 22: 2224–9

262. Peri G, Inrona M, Corradi D, Iacuitti G, Signorini S, Avanzini F, et al. PTX-3, a prototypical long pentraxin, is an early indicator of acute myocardial infarction in humans. *Circulation* 2000; 102:636–41.

263. Suliman, A.R. Qureshi, J.J. Carrero, P. The long pentraxin PTX-3 in prevalent hemodialysis patients: associations with comorbidities and mortality. *E.*

264. Tong M, Carrero JJ, Qureshi AR, Anderstam B, Heimbürger O, Barany P, et al. Plasma pentraxin 3 in patients with chronic kidney disease: associations with renal function, protein-energy wasting, cardiovascular disease, and mortality. *Clin J Am Soc Nephrol* 2007; 2: 889–97.

265. Muller B, Peri G, Doni A, Torri V, Landmann R, Bottazzi B, et al. Circulating levels of the long pentraxin PTX-3 correlate with severity of infection in critically ill patients. *Crit Care Med* 2001; 29: 1404–7.

266. Osorio-Conles O, Guitart M, Chacón MR, Maymo-Masip E, Moreno-Navarrete JM, Montori-Grau M, Näf S. Et all. PTX-3 protein levels inversely correlate with insulin secretion and obesity, whereas visceral adipose tissue PTX-3 gene expression is increased in obesity. *Am J Physiol Endocrinol Metab*. 2011 Dec;301(6):E1254-61. Epub 2011 Sep 6
267. Moon DK, Lee DH, Youn HJ, et al. Pentraxin 3 as an inflammatorybelirteç in subjects with metabolic syndrome. *Korean J Med* 2007
268. Zhang Y, Proenca R, Maffei M, Barone M, Lori L, Friedman JM: Positional cloning of the mouse ob gene and its human homologue. *Nature* 372:425-432, 1994.
269. L, Smith F, Guisez Y, Devos R, Burn P= Recombinant mouse OB protein: evidence for a peripheral signal linking adiposity and central neural networks. *Science* 269: 546-549, 1995.
270. Howard JK, Lord GM, Clutterbuck EJ, Ghatei MA, Pusey CD, Bloom SR: Plasma immunoreactive leptin concentration in end-stage renal disease. *Clin Sci* 2: 119-126, 1997.
271. Merabet E, Dagogo-Jack S, Coyne DW, Klein S, Santiago JV, Hmiel SP, Landt M: Increased plasma leptin concentration in end-stage renal disease. *J Clin Endocrinol Methab*, 3: 847-850, 1997.
272. Heimbürger O, Lonnqvist F, Danielsson A, Nordenstrom J, Stenvinkel P= Serum immunoreactive leptin concentration and its relation to the body fat content in chronic renal failure. *J Am Soc of Nephrol*, 9: 1423-30, 1997.
273. Nishizawa Y, Shoji T, Tanaka S, Yamashita M, Morita A, Emoto M, Tabata T, Inoue T, Morii H: Plasma leptin level and its relationship with body composition in emodialysis patients. *Am J Kidney Dis*, 4: 665-661, 1998.
274. (Johansen KL, Mulligan K, Tai V, Schambelan M: Leptin, body composition, and indices of malnutrition in patients on dialysis. *J Am Soc Nephrol*, 6: 1080-1084, 1998.)
275. Nakazono H, Nagake Y, Ichikawa H, Makino H: Serum leptin concentrations in patients on hemodialysis. *Nephron*, 35-40, 1998
276. Parry RG, Johnson DW, Carey DG, Hibbins M, Chang W, Purdie D, Rigby RJ. Serum leptin correlates with fat mass but not dietary energy intake in continuous ambulatory peritoneal dialysis patients. *Perit Dial Int*, 6: 569-575,

277. Ciccone M, Vettor R, Pannacciulli N, *et al.* Plasma leptin is independently associated with the intima-media thickness of the common karotis artery. *Int J Obes Relat Metab Disord* 2001; 25(6): 805-10.
278. Van den Beld AW, Bots ML, Janssen JA, Pols HA, Lamberts SW, Grobbee DE. Endogenous hormones and karotis atherosclerosis in elderly men. *Am J Epidemiol* 2003; 157(1): 25-31.
279. Schulze PC, Kratzsch J, Linke A, *et al.* Elevated serum levels of leptin and soluble leptin receptor in patients with advanced chronic heart failure. *Eur J Heart Fail* 2003; 5(1): 33-40.
280. Gürsel YILDIZ, Abdülkerim Y, Naim N, Hüseyin A, Mansur K. Diyaliz Hastalarında İnflamatuvar Belirteç Olarak Leptin Türkiye Klinikleri *J Med Sci* 2010;30(5):1482-1486
281. Veli G, Yücel U, Ahmet A, Mustafa Ö. S, Ahmet D, Özcan Ö, Gönül K, Serdar G, Emine K. Leptin Hormonu İle Koroner Arter Hastalığı Vebazı Risk Faktörleri Arasındaki İlişki turkiye Klinikleri *J Cardiology* 2001, 14: 168-172
282. Hakan P, Ruhan D, Nazmi N, Zübeyde G, Rüksan A, Mustafa K, Musa K. Kronik Böbrek Yetmezlikli Çocuklarda Serum Leptin ve Lipid Konsantrasyonları ile Sol Ventrikül Kitle İndeksi İlişkisi Türkiye Klinikleri *J Pediatr* 2002, 11: 194-202
283. Stenvinkel P, Heimbürger O, Lönnqvist F Serum leptin concentrations correlate to plasma insulin concentrations independent of body fat content in chronic renal failure. *Nephrol Dial Transplant.* 1997 Jul;12(7):1321-5.
284. Heimbürger O, Lönnqvist F, Danielsson A, Nordenström J, Stenvinkel P. Serum immunoreactive leptin concentrations and its relation to the body fat content in chronic renal failure. *J Am leptin.Soc Nephrol* (in press)
285. Papanicolaou DA, Wilder RL, Manolagas SC, Chrousos GP. The pathophysiologic roles of interleukin-6 in human disease. *Ann Intern Med* 1998; 128: 127–137
286. Pecoits-Filho R, Barany P, Lindholm B, Heimbürger O, Stenvinkel P. Interleukin-6 is an independent predictor of mortality in patients starting dialysis treatment. *Nephrol Dial Transplant* 2002; 17: 1684–1688.
287. Maria A. Pachaly A, C Marcelo M. Nascimento A, Mohamed E. Suliman Y, Miguel C. Et all. Interleukin-6 Is a Better Predictor of Mortality as Compared to C-Reactive Protein, Homocysteine, Pentosidine and Advanced Oxidation Protein Products in Hemodialysis Patients *Blood Purif* 2008; 26:204–210

288. Tripepi G, Mallamaci F, Zoccali C: Inflammation belirteçs, adhesion molecules, and all-cause and cardiovascular mortality in patients with ESRD: searching for the best risk belirteç by multivariate modeling. *J Am Soc Nephrol* 2005; 16:S83–S88.
289. Zoccali C, Tripepi G, Mallamaci F: Dissecting inflammation in ESRD: do cytokines and C-reactive protein have a complementary prognostic value for mortality in dialysis patients? *J Am Soc Nephrol* 2006; 17: S169–S173
290. (Ikeda U, Ikeda M, Seiono Y, Takahashi M, Kano S, Shimada K: Interleukin 6 gene transcripts are expressed in atherosclerotic lesions of the genetically hyperlipidemic rabbits. *Atherosclerosis* 92: 213-218, 1992
291. Memoli B, Postiglione L, Cianciaruso B et al. Role of different dialysis membranes in the release of interleukin-6 soluble receptor in uremic patients. *Kidney Int* 2000; 58: 417–424
292. Takahashi T, Kubota M, Nakamura T, Ebihara I, Koide H. Interleukin-6 gene expression in peripheral mononuclear cells from patients undergoing hemodialysis or continuous ambulatory peritoneal dialysis. *Ren Fail* 2000; 22: 345–354
293. Panichi V, Tetta C, Rindi P, Palla R, Lonnemann G. Plasma C-reactive protein is linked to backfiltration associated interleukin-6 production. *ASAIO J* 1998; 44: M415–M417
294. Pigott R, Dillon LP, Hemingway IH, Gearing AJ. Soluble forms of E-selectin, ICAM-1 and VCAM-1 are present in the supernatants of cytokine activated cultured endothelial cells. *Biochem Biophys Res Commun* 1992; 187: 584–589
295. Stenvinkel P, Heimburger O, Jogestrand T. Elevated interleukin-6 predicts interleukin-6 predicts carotid artery atherosclerosis in dialysis patients: association with Chlamydia pneumoniae seropositivity. *Am J Kidney Dis* 2002; 39: 274–282
296. Mohamed-Ali V, Goodrick S, Rawesh A, Katz DR, Miles JM, Yudkin JS, et al. Subcutaneous adipose tissue releases interleukin-6, but not tumor necrosis factor- α , in vivo. *J Clin Endocrinol Metab.* 1997;82: 4196–200.
297. Klein B, Zhang XG, Lu ZY, Bataille R. Interleukin-6 in human multiple myeloma. *Blood.* 1995;85: 863–72.

298. Dinarello CA: The biology of interleukin-1 and, comparison to tumor necrosis factor. *Immunol, Lett* 1987;16:227-232.233..
299. Dinarello CA, Koch KM, Shaidon 5: Interleukin- 1 and its relevance in patients treated with hemodialysis. *Kidney mt* 1988;33(suppl 24):526.
300. Peder S, Yuri S, Ken J, Mehran G, Ann S, Per E, Allan S, Functional Interleukin-1 Receptor Antagonist Polymorphism Influences Atherosclerosis Development The Interleukin-1 β :Interleukin-1 Receptor Antagonist Balance in Atherosclerosis *Circ J* 2009; 73: 1531 – 1536
301. A. Herbelin, A. Nguyen, J. Zingraff, P. Urena, and B. Descamps-Latscha, "Influence of uremia and hemodialysis on circulating interleukin-1 and tumor necrosis factor α ," *Kidney International*, vol. 37, no. 1, pp. 116–125, 1990.
302. Herbelin A, Nguyen AT, Zingraff J, Ureña P, Descamps-Latscha B Influence of uremia and hemodialysis on circulating interleukin-1 and tumor necrosis factor alpha. *Kidney Int.* 1990 Jan;37(1):116-25.