

**BAŞKENT ÜNİVERSİTESİ TIP FAKÜLTESİ
İÇ HASTALIKLARI ANA BİLİM DALI
NEFROLOJİ BİLİM DALI**

**HEMODİYALİZ HASTALARINDA
REZİSTİN İNFLAMASYON VE ATEROSKLEROZ**

**NEFROLOJİ UZMANLIK TEZİ
Dr Yelda ÇINAR**

ANKARA-2008

**BAŞKENT ÜNİVERSİTESİ TIP FAKÜLTESİ
İÇ HASTALIKLARI ANA BİLİM DALI
NEFROLOJİ BİLİM DALI**

**HEMODİYALİZ HASTALARINDA
REZİSTİN İNFLAMASYON VE ATEROSKLEROZ**

**NEFROLOJİ UZMANLIK TEZİ
Dr. Yelda ÇINAR**

**TEZ DANIŞMANI
Doç. Dr. Siren SEZER**

ANKARA-2008

TEŞEKKÜR

Öncelikle nefroloji yan dal uzmanlık eğitimime olanak sağlayan değerli Hocam **Prof. Dr. Mehmet HABERAL**'a en içten saygı ve şükranlarımı sunmayı bir borç bilirim.

Uzmanlık eğitimim ve tez hazırlığım süresince bilgi ve deneyimlerinden yararlandığım, her zaman desteğini gördüğüm saygıdeğer Hocalarım, başta **Prof. Dr. F. Nurhan ÖZDEMİR** ve tez danışmanı Hocam **Doç. Dr. Siren SEZER** olmak üzere **Yrd. Doç. Dr. Turan ÇOLAK** ve **Doç. Dr. Beril AKMAN**'a, birlikte çalıştığım yan dal asistanı arkadaşlarıma, istatistik çalışmalarındaki yardımlarından dolayı **Zübeyde ARAT** 'a,

Teşekkürlerimi sunarım.

Dr. Yelda ÇINAR

Ocak-2008

İÇİNDEKİLER

	<u>Sayfa No</u>
Simge ve Kısaltmalar Dizini	V
Tablolar Dizini	VI
Şekiller Dizini	VII
Özet	VIII-IX
İngilizce Özet	X-XI
Giriş ve Amaç	1-2
Genel Bilgiler	3-20
Gereçler ve Yöntem	21-22
İstatistik	23
Sonuçlar	24-30
Tartışma	31-36
Kaynaklar	37-41

SİMGE VE KISALTMALAR

ABD: Amerika Birleşik Devletleri
AGE: Glikozilasyon son ürünleri
CRP: C reaktif protein
DM: Diyabetes mellitus
GFH: Glomerül filtrasyon Hızı
HD: Hemodiyaliz
HT: Hipertansiyon
IL-6: Interlökin 6
IMK: Karotis intima mediya kalınlığı
IR: İnsulin direnci
iPTH: İntakt paratiroid hormon
K/DOQI: NKF diyaliz kılavuzu
KBH: Kronik böbrek Hastalığı
KBY: Kronik böbrek Yetmezliği
MIA: Malnutrisyon inflamasyon ateroskleroz
NKF: ABD ulusal böbrek hastalıkları vakfı
nPKH: Protein katabolizma hızı
PD: Periton diyaliz
PEM: Protein enerji malnutrisyonu
PKBH: Polikistik böbrek hastalığı
RRT: Renal replasman tedavisi
SDBY: Son dönem böbrek yetmezliği
SLE: Sistemik lupus eritematozis
TNF α : Tümör nekrozis faktör alfa
TZD: Thiazolidinedione
VKİ: Vücut kitle indeksi

TABLÖLAR

<u>Tablo no</u>	<u>Sayfa No</u>
Tablo-1. Kronik Böbrek Yetmezliği Etyolojisi	3
Tablo-2. Kronik Böbrek Hastalığı Evrelendirilmesi	4
Tablo-3. Renal Yetmezlikte İnflamasyonu Tetikleyen faktörler	11
Tablo-4. SDBY’de Kardiyovasküler Risk Faktörleri	12
Tablo-5. Yağ Hücreesine Etki Eden Hormonlar ve Salgılanan Ürünler	14
Tablo-6. Çalışmaya Alınan Hastaların Özellikleri	24
Tablo-7. Serum Resistin Düzeyi ile Laboratuvar Parametrelerinin Karşılaştırılması	27
Tablo-8. Multivariate Lojistik Regresyon Analizi	28

ŞEKİLLER

<u>Şekil No</u>	<u>Sayfa No</u>
Şekil-1. Yağ Hücrelerine Etki Eden Hormonlar ve Salgılanan Ürünler	15
Şekil-2. Rezistin ve Leptinin Etki Yerleri	16
Şekil-3. Adipoz Doku ve İnflamasyon	17
Şekil-4. Rezistin Düzeyinin Dağılımı	25
Şekil-5. Serum Rezistin Düzeyi ile CRP Arasında İlişki	26
Şekil-6. Kontrol ve Hasta Grubunda Ortalama Karotis IMK	29
Şekil-7. Serum Rezistin Düzeyinin Plak Varlığı Açısından Karşılaştırılması	30

ÖZET

Adipoz doku adipositlerden oluşan kompleks endokrin bir organdır. Bu adipositlerden bazı sitokin ve hormonlar salgılanır: leptin, adiponektin, rezistin, TNF alfa, IL 6.

Rezistin, adipositlerden salgılanan ve adipogenezi inhibe eden 92 amino asitli sisteinden zengin bir peptid hormondur. Henüz renal yetmezlikte artmış rezistin düzeyi ve sonuçları pek irdelenmemiştir.

Çalışmalarda erken evre renal yetmezlik, periton diyaliz (PD) ve hemodiyaliz (HD) hastalarının kontrol grubundan yüksek rezistin seviyesine sahip olduğu gösterilmiştir. Non-renal hastalıklarda rezistinin inflamasyon ve aterosklerozla ilişkisi yeni çalışmalarda incelenmekle birlikte, renal hastalıklarda bu üç faktör arasındaki ilişkiyi inceleyen çalışmalar henüz yoktur.

Çalışmamızda HD hastalarında serum rezistin düzeyini ölçmeyi ve rezistin düzeyinin inflamasyon ve karotis aterosklerozla ilişkisini araştırmayı amaçladık.

Çalışmaya 44 HD hastası alındı. Hasta serum rezistin düzeyi, yaş ve cinsiyet olarak eş 17 sağlıklı gönüllü ile karşılaştırıldı. Hastaların yaş, cinsiyet, diyaliz süresi, vücut kitle indeksi (VKİ), hemotokrit, lökosit, kan üre nitrojeni (BUN), kreatinin, sodyum (Na), potasyum (K), kalsiyum (Ca), fosfor (P), serum albumin, total kolestrol, LDL, HDL, trigliserid, C reaktif protein (CRP), serum demir, ferritin, total demir bağlama kapasitesi ve iPTH düzeyleri gibi demografik ve laboratuvar verileri değerlendirildi. Karotis doppler ultrasonografi aynı hekim tarafından karotis intima mediya kalınlığı (IMK) ve plak varlığı açısından değerlendirildi.

Serum rezistin düzeyi diyaliz hasta grubunda $18,76 \pm 3,94$ ng/ml, sağlıklı kontrol grubunda $9,63 \pm 5,09$ ng/ml'di ve diyaliz hasta grubunda anlamlı olarak yüksekti ($p < 0,0001$)

Diyaliz grubunda CRP ile rezistin univariate lineer regresyon analizine göre ilişkilidi ($p < 0.0001$, $\beta = 4.52$, $r^2 = 0.38$). CRP laboratuvar üst sınırı olan 0.5 mg/dL göre gruplandırıldığında univariate lineer regresyon analize göre CRP'nin 0.5 mg/dL'nin üzerinde olması rezistinle ilişkilidi ($p < 0.0001$, $\beta = 6.44$, $r^2 = 0.67$). Hasta laboratuvar verileri değerlendirildiğinde, HD hastalarında rezistinin yaş, hemoglobin, kalsiyum ve CRP ile pozitif ilişkili olduğu görüldü. Kontrol grubunda ise rezistin düzeyi kreatinin, potasyum ve CRP ile pozitif, HDL ile negatif ilişkilidi. Rezistin düzeyine etki ettiği düşünülen laboratuvar parametreleri ile multivariate regresyon analiz yapıldığında ise, diyaliz grubunda serum rezistin düzeyi sadece CRP ile pozitif ilişkiye sahipti ve bu ilişki cinsiyet, yaş, VKİ ile düzeltilindiğinde devam etti.

HD hastalarında ortalama karotis intima media kalınlığı (0.73 ± 0.23 mm) kontrol grubuna (0.54 ± 0.14) göre anlamlı olarak yüksekti ($p < 0.005$). HD hastalarında karotis IMK sigara ($r=0.41$, $p=0.002$), yaş ($r=0.42$, $p=0.001$), LDL ($r=0.27$, $p=0.042$), CRP ($r=0.54$, $p=0.000$), rezistin ($r=0.38$, $p=0.004$), plak varlığı ($r=0.49$, $p=0.000$) ile pozitif ilişkilidi. HD hastaları plak varlığı açısından değerlendirildiğinde ise, plak var olan grupta (20.9 ± 3.1 ng/ml) serum rezistin düzeyi, plak yok olan gruba (16.59 ± 3.4 ng/ml) göre anlamlı olarak yüksekti ($p < 0.0001$).

Serum rezistin seviyesi HD hastalarında yüksektir. Bu hasta grubunda artmış rezistin düzeyi inflamasyon ve karotis aterosklerozu ile ilişkilidir. Rezistin yüksekliği, bu popülasyonda erken başlangıçlı aterosklerozda önemli rol oynayabilir.

Anahtar kelimeler: Kronik böbrek yetmezliği, Rezistin, İnflamasyon, Karotis Ateroskleroz

ABSTRACT

Adipose tissue functions as a complex endocrine organ containing adipocytes releasing numerous cytokines and hormones such as leptin, adiponectin, resistin, tumor necrosis factor alpha, interleukin 6, insulin-like growth factor. Resistin is a newly discovered peptide hormone that inhibits adipogenesis. It is mainly synthesized in adipocytes.

Data on the role of resistin in renal disease is scarce. Recently, high levels of resistin have been reported in haemodialysis (HD), peritoneal dialysis and chronic renal failure patients. A significant association between resistin concentration and inflammation, atherosclerosis has been demonstrated in non renal disease. However, it is known that high levels of resistin have been reported in chronic renal failure patients, but data on the role of resistin is scarce in this patients.

We aimed to quantify serum resistin levels and to explore correlations between resistin and inflammatory markers, carotid atherosclerosis in HD patients.

We studied 44 HD and compared their serum resistin with that of 17 age matched healthy controls. Besides resistin levels, the laboratory and demographic data including age, gender, dialysis duration, body mass index (BMI), haemoglobin, leukocyte, BUN, creatinine, sodium, potassium, calcium, phosphorus, serum albumine, total cholesterol, LDL, HDL, triglyceride, C-reactive protein (CRP), serum iron, ferritine, total iron binding capacity, intact parathyroid hormone (iPTH) were studied. We used B-mode ultrasonography to determine carotid artery intima-media (IMT) thickness and the presence of atherosclerotic plaques by same radiologist.

Serum resistin levels were higher in HD patients than in healthy controls ($p < 0.0001$). Our results revealed that plasma resistin positively correlated with age, hemoglobin, calcium and

C-reactive protein (CRP) in HD patients and in control group positive correlation between resistin and creatinin, potassium, CRP as well as negative correlations between resistin and HDL. Only CRP was independent predictor of high resistin in HD patients. In a univariate regression model, serum resistin correlated with CRP in HD patients ($p < 0.0001$, $\beta = 4.52$, $r^2 = 0.38$). Compared with patients without the presence of atherosclerotic plaques, those with the presence of atherosclerotic plaques had higher resistin levels ($p < 0.0001$). Mean carotid IMT was significantly greater in HD patients than in controls ($P < 0.005$). In HD patients, carotid IMT was correlated positively with smoking ($r = 0.41$, $p = 0.002$), age ($r = 0.42$, $p = 0.001$), LDL ($r = 0.27$, $p = 0.042$), CRP ($r = 0.54$, $p = 0.000$), resistin ($r = 0.38$, $p = 0.004$) and the presence of the atherosclerotic plaques ($r = 0.49$, $p = 0.000$).

Serum resistin levels were increased and associated with inflammation and atherosclerosis in our HD group.

Keyword: Chronic renal failure, Resistin, Inflammation, Carotid Atherosclerosis

I. GİRİŞ VE AMAÇ

Adipoz doku adipositlerden oluşan kompleks endokrin bir organdır. Bu adipositlerden bazı sitokin ve hormonlar salgılanır: leptin, adiponektin, rezistin, TNF alfa, IL 6.

Rezistin adipositlerden salgılanan, adipogenezi inhibe eden 92 amino asitli sisteinden zengin bir peptid hormon olup, potent proinflamatuvar özelliği vardır. Çalışmalarda PD ve HD hastalarının kontrol grubundan anlamlı yüksek rezistin seviyesine sahip olduğu gösterilmiştir.

Diyaliz tekniklerinde önemli gelişmeler kaydedilmesine rağmen, diyaliz hastalarında mortalite hızı hala kabul edilebilir olmaktan uzaktır. Son dönem böbrek yetmezliği (SDBY) olan hastalarda artmış kardiyovasküler olay riski, bu hasta grubundaki morbidite ve mortalite açısından birinci sıradaki yerini korumaktadır. Bu riski oluşturan faktörler henüz kesin olarak bilinmemesinin nedeni, multifaktöriyel kaynaklı olmasıdır. Son yıllarda geleneksel risk faktörleri yanı sıra, diyalize özgü risk faktörlerinin üzerinde daha çok durulmaya başlanmıştır. Bunlar; kronik inflamasyon, lipoprotein metabolizma bozukluğu, hiperhomosisteinemi, artmış oksidatif sistem, anemi, hiperparatiroidizm ve malnutrisyon olarak sıralanabilir. Programlı diyaliz hastalarında yüksek mortalite ve hospitalizasyona yol açan nedenler arasında inflamasyon listenin başında yer almaktadır. Diyaliz hastalarında inflamasyonu belirlemek için birçok yöntem kullanılmaktadır. Artmış serum CRP düzeyleri inflamasyon ve mikroinflamasyonu temsil eder, birlikte artmış kardiyovasküler riski gösterir. Interlökin 6 (IL-6), tümör nekrozis faktör alfa (TNF- α) inflamasyonu gösteren sitokin artışı da mortalite göstergesidir. Rezistin, leptin, rezistin ve adiponektinin inflamasyon gibi süreçlerde etkileri vardır. Bu etkilerini adipoz dokuda, proinflamatuvar sitokin salınımı ve fosfolipid metabolizmasını aktive ederek gösterdikleri saptanmıştır.

Kronik böbrek yetmezlikli hastalarda prediyaliz döneminde başlayan hızlanmış ateroskleroz ve arterioloskleroz vardır. Karotis intima mediya kalınlığı aterosklerotik risk faktörlerinin kümülatif etkisini değerlendirmede basit ve ucuz bir tekniktir. Ayrıca karotis IMK ateroskleroz markeri olarak araştırma çalışmalarında sıklıkla son nokta aracı olarak kullanılır. Karotis IMK gelecek miyokard infarktüs ve stroke riskinin bağımsız prediktörü olup, kardiyak risk faktörleri ile koreledir. Hayvan çalışmalarında rezistinin aterogeneizde potansiyel bir rolü olduğu gösterilmiştir. İnsan çalışmalarında rezistinin koroner aterosklerozun göstergesi olduğu ve bunun CRP'den bağımsız olduğu ve rezistin ile inflamasyon arasında bir ilişki olduğu da gösterilmiştir. Henüz renal yetmezlikte artmış rezistin düzeyinin sonuçları pek irdelenmemiştir. Non renal hastalıklarda rezistinin inflamasyon ve ateroskleroz ile ilişkisi şimdiki araştırmalarda gösterilmeye başlansa bile, renal hastalıklarda bu ilişkiyi inceleyen çalışmalar henüz yoktur.

Biz çalışmamızda, hemodiyaliz ünitemizdeki hastalarda serum rezistin düzeyi, rezistin düzeyinin inflamasyon ve karotis aterosklerozla ilişkisini araştırmayı planladık.

II. GENEL BİLGİLER

1. SON DÖNEM BÖBREK YETMEZLİĞİ (SDBY)

1.1. TANIM

Kronik böbrek hastalığı (KBH), böbreği 3 ay veya daha uzun süre etkileyen, ilerleyici böbrek işlevlerinin kaybı veya azalan böbrek işlevleri nedeniyle komplikasyonlara yol açan durumlardır. KBH glomerül filtrasyon hızında (GFH) azalmayla birlikte olabilir yada olmayabilir. Böbrek patolojileri veya böbrek hasarının kan veya idrar belirteçlerinde veya görüntüleme tetkiklerinde anormalliklerle ortaya çıkmaktadır. KBH, 3 ay boyunca böbrek hasarı olsun veya olmasın GFH düzeyleri 60 ml/dk/1.73 m² altındaki hastaların tümünü kapsamaktadır. SDBY ise hastaların sağ kalmak için diyaliz veya böbrek transplantasyon tedavisine gerek duyduğu geri dönüşümsüz şiddetli böbrek yetersizliğidir (1).

1.2. ETYOLOJİ

Kronik böbrek hastalığına yol açan nedenler tablo-1'de verilmiştir (tablo-1).

Diyabetik glomeruloskleroz	Vasküler hastalıklar (skleroderma, vaskülitler, ateroembolik renal hastalık)
Hipertansif glomeruloskleroz	Kistik hastalıklar (polikistik böbrek hastalığı (PKBH), medüller kistik böbrek hastalığı)
Glomerular hastalık (glomerulonefrit, amiloidoz, hafif zincir hastalığı, SLE)	Malignite
Tubulointerstisyel hastalık (kronik pyelonefrit, analjezik nefropati, obstruktif nefropati, myeloma böbreği)	Kronik ve akut ürolojik patolojiler (taş, prostat hipertrofisi, malignensi)
Hereditör ve kongenital hastalıklar (Alport sendromu)	

Tablo-1: Kronik Böbrek Hastalık Etiyolojisi (2).

Türkiye’de en sık 3 neden: diyabetes mellitus (DM) (% 23.7), hipertansiyon (HT) (% 22.9) ve kronik glomerulonefrit (% 8.7)’dir (3).

KRONİK BÖBREK YETMEZLİK PROGRESYONU VE EVRELERİ

KBH ilerleyerek kronik böbrek yetmezliği evresine gelmesi altta yatan hastalığın evresine, ilerleyişine ve hastadan kaynaklanan faktörlere göre değişmektedir. Böbrek fonksiyonlarının azalması az sayıda hastada sabit bir oranda gerçekleşirken, büyük çoğunlukta bu değişim doğrusal bir ilişki sergilememekte, hızlanma, yavaşlama yada duraklama ile giden ve önceden kestirilemeyen dalgalı bir seyir göstermektedir. Böylece böbrek hastalığı bazı hastalarda on yılları bulan yavaş bir seyirle ilerlerken bazı hastalarda ise aylar içerisinde KBY sürecine girmektedir (4).

Amerika Birleşik Devletleri Ulusal Böbrek Vakfı (National Kidney Foundation) tarafından ilk kez 2002 yılında hazırlanan kılavuzda kronik böbrek hastalığı evrelendirilmiştir (1, 5). Evreleme GFH’a göre yapılmıştır (Tablo-2).

GFH \geq 90 ve KBY risk faktörlerinin varlığı	GFH \geq 90 ve böbrek hasarı varlığı, evre 1 artmış risk
GFH=60-89, GFH’da hafif azalma ile böbrek hasarı, evre 2	GFH=30-59,GFH’da orta derece azalma, evre3
GFH=15-29, GFH’da ileri azalma, evre 4	GFH= \leq 15 yada diyaliz, böbrek yetmezliği, evre 5

Tablo-2: Kronik Böbrek Hastalık Evrelendirilmesi

1.4. PATOGENEZ VE PATOFİZYOLOJİ:

KBY ve üremi tablosunun patojenik temeli böbreğin nefron kitlesi ve diğer dokularının kaybına bağlı olarak gelişen fonksiyon yetersizliğidir. Bu yetersizlik böbreğin tüm fonksiyonlarını kapsamaktadır. Azotemi, böbrek yetmezliği ilerledikçe azotlu atık maddelerin birikimi ifade eder. Üremi ise karmaşık multiorgan sistem bozukluklarının klinik olarak belirginleştiği daha ileri evre böbrek yetmezliğini belirtmektedir. Üremik toksisitenin ana nedeni olmasada üre iştahsızlık, yorgunluk, kusma ve baş ağrısı gibi KBY semptomlarından sorumlu tutulmaktadır. Üre dışında:

- Guanido bileşikleri
- Ürat ve hippuratlar
- Nükleik asit son ürünleri
- Poliaminler, miyoinositol, fenoller, benzoatlar ve indoller
- Glikozilasyon son ürünleri (AGE)
- alifatik amin metabolizması son ürünleri
- glukuronokonjugatlar ve aglikonlar

gibi diğer azotlu yada azotsuz atıkların üreminin ciddi semptomlarına yol açtığı düşünülmektedir. Aynı zamanda böbreğin metabolik ve endokrin fonksiyonu da bozulmaktadır. Bu durumda anemi, malnutrisyon, karbonhidrat ve yağ metabolizma bozukluğu, enerji kullanımında yetersizlik ve metabolik kemik hastalığı ortaya çıkar. Parathormon (PTH), insulin, glukagon, luteinize hormon ve prolaktin yıkımlarında bozulma ve artmış üretim nedeniyle yükselirken, eritropoietin ve 1,25 dihidroksikolekalsiferol üretimindeki azalmaya bağlı olarak düşmektedir. Bunlara göre üreminin patofizyolojisi ikiye ayrılabilir:

- Protein katabolizma ürünlerinin birikimi
- Sıvı elektrolit dengesizliği ve hormonal anormallikler (2).

1.5. KLİNİK BULGULAR

Sıvı-elektrolit ve asit-baz dengesini korumak için, etkilenen böbrekte sağlam kalan nefronların filtasyon ve atım hızlarını arttırarak duruma uyum sağlaması gerekir. Bu adaptasyon mekanizmaları olmazsa, hastalar ödem, volüm yüklenmesi, hiperkalemi, hiponatremiye maruz kalırlar.

Böbrek yetmezliği yerleştiğinde, altta yatan etyolojik faktör ortadan kaldırılsa bile hastalığın ilerleme eğilimi vardır. Bu da sağlam kalan nefronların duruma yeterince uyum sağlayamamasının, ilerleyen böbrek yetmezliğinden sorumlu başka mekanizmaların olabileceğini düşündürür. Bu yetersiz uyum sürecinin farklı yollarla böbrek yetersizliğinin ilerlemesine ve SDBY olarak tanımlanan evrenin ortaya çıkmasına neden olur (2).

Klinik semptom ve bulgular; altta yatan patoloji, böbrek yetmezlik derecesi ve gelişme hızıyla ilişkilidir. Glomerul filtrasyon hızı (GFH) 35-50 ml/dk altına inmedikçe hastalar asemptomatiktir. İlk semptom genellikle noktüri, halsizlik ve yorgunluktur. GFH 20-25 ml/dk olunca üremik semptom-bulgular ortaya çıkmaya başlar. GFH 5-10 ml/dk'ya inince SDBY'den bahsedilir ve hastalar renal replasman tedavilerine (RRT) (hemodiyaliz, periton diyaliz, renal transplantasyon) yönlendirilmektedir (6).

Üremi her organ ve dokuyu etkileyebilen bir sendromdur. Üremik sendrom tek bir üremik toksinden ziyade, birçok hormon ve faktörün eksikliğinin kombinasyonu olarak ortaya çıkan bir durumdur (2, 6). Üremik sendrom belirti ve bulguları şunlardır:

Sıvı-elektrolit

Hipovolemi, hipervolemi, hipernatremi, hiponatremi, hipokalsemi, hiperpotasemi, hipopotasemi, hiperfosfatemi, metabolik asidoz, hipermagnezemi.

Sinir Sistemi

Stupor, koma, konuşma bozukluğu, uyku bozukluğu, demans, konvülsiyon, polinoropati, baş ağrısı, irritabilite, kramp, konsantrasyon bozukluğu, yorgunluk, huzursuz bacak sendromu, tremor, ruhsal bozukluklar.

Gastrointestinal Sistem

Hıçkırık, iştahsızlık, bulantı-kusma, gastrit, peptik ülser, pankreatit, gastrointestinal kanama, dismotilite, özefajit, intestinal perforasyon-obstrüksiyon, asit, kronik hepatit.

Pulmoner Sistem

Plörezi, üremik akciğer, pulmoner ödem.

Kardiyovasküler Sistem

Perikardit, hipertansiyon, hipotansiyon, ödem, kardiyomyopati, hızlanmış ateroskleroz, aritmi, sol ventrikül hipertrofisi.

Deri

Kaşıntı, yara iyileşmesinde geçikme, solukluk, ürokrom rengi, üremik frost, döküntü, ülserasyon, nekroz.

Kemik

Üremik kemik hastalığı, hiperparatroidizm, amiloidoz, D vitamin metabolizmasında bozukluk, artrit.

Metabolizma-Endokrin

Glukoz intoleransı, hiperlipidemi, hiperparatroidi, hipogonadizm, impotans, libido azalması, hiperürisemi, malnutrisyon, hiperprolaktinoma.

Hematoloji-İmmunoloji

Anemi, eritrosit fragilitesinde artış, kanama, infeksiyonlara yatkınlık, kanser, aşı immunitesinde azalma, tüberkulin deri testinde bozulma, lenfopeni.

Diğer

Kilo kaybı, hipotermi, üremik ağız kokusu, myopati, yumuşak doku kalsifikasyonu, edinsel renal kistler, karpal tünel sendromu, noktüri (6).

1.6. İNSİDANS:

Türkiye’de SDBY prevelansı milyon nüfus başına 578’dir. Bu hastaların 37666’sı HD tedavisi, 4896’sı PD ve 947’si renal transplantasyonla yaşamını devam ettirmektedir (3). KBY ilerleyici doğası ve progresyonu hızlandıran hipertansiyon (HT), hiperlipidemi, mevcut proteinüriye müdahale ederek bu progresyonu yavaşlatabilme yeteneğimizin olması erken tanı ve tedavinin önemini bir kez daha vurgulamaktadır.

1.7. TANI VE TEDAVİ

Kan üre azotu ve serum kreatinin düzeylerinin yükselmesi yada kreatinin klirensindeki azalma ile böbrek yetmezliği tanısı konulabilmektedir. Ancak sorunun akut yada kronik olduğu mutlaka ayırt edilmelidir. Ayırımında kullanılan en pratik yöntem böbrek boyutlarının radyolojik olarak değerlendirilmesidir. KBY’de böbrekler normalden küçüktür (5). Tedavide amaç:

- Nedenlerin belirlenmesi ve olası tedavisi
- Hastalığın ilerlemesini yavaşlatmak
- Üreminin tedavisi
- Yandaş hastalıkların kontrolü
- Renal replasman tedavisinin yan etkilerinin kontrolü
- Uzun dönemde ortaya çıkması beklenen komplikasyonların

kontrolü olmalıdır.

Koruyucu tedaviyle üremik bulgu ve belirtilerin kontrol edilemediği hastalarda diyaliz modaliteleri yada transplantasyonla renal replasman tedavisi yapılmalıdır. Ek sorunu olmayan KBY hastalarında renal replasman tedavileri renal transplantasyon, hemodiyaliz, periton diyalizini kapsamaktadır.

2. HEMODİYALİZ

KBY birey, aile, toplum üçgeninde ağır psikolojik ve sosyoekonomik sonuçları yanı sıra bir ülkenin sağlık hizmetlerindeki kalite, etkinlik, yeterlilik ve organizasyon gücünün sınındığı en ciddi hastalıklardan birini teşkil etmektedir. 2006 yılı Türk Nefroloji Derneği registry raporuna göre ülkemizde KBY prevalansı milyon nüfus başına (ppm) 575'dir. Ülkemizde HD, PD ve transplantasyon oranları sırasıyla % 86.5, % 11.2 ve % 2.1'dir (3).

Deneysel olarak ilk hemodiyaliz 1913 yılında nefrektomize köpekler üzerinde yapılmıştır. İnsanda ilk hemodiyaliz ise 1944 yılında Hollandalı hekim Kolff tarafından yapılmıştır.

Bu tedavide temel ilke hastanın vücudunun dışında, sıvı ve solütlerin kandan uzaklaştırılması ve/veya eklenmesidir. HD ekstrakorporeal tedavi tipleri içinde en yaygın kullanılan tedavi yöntemidir. HD hastadan alınan kanın bir membran aracılığı ve bir makine yardımı ile sıvı-solüt içeriğinin yeniden düzenlenmesidir. Diyaliz bir A solusyonunun solut içeriğini, bu solusyonu yarı geçirgen bir membran vasıtasıyla bir B solusyonu ile karşılaştırarak değiştiren bir işlemdir.

Geleneksel HD'de difüzyon ve ultrafiltrasyon, üremik toksinlerin eliminasyonunu ve asit-baz, sıvı elektrolit dengesinin oluşturulmasını sağlayan başlıca fizyolojik prensiplerdir. Burada hastanın vasküler giriş yolundan alınan kan, bir pompa yardımı ile diyalizörden geçirilir ve diyalizörde içeriği hastanın arzu edilen biyokimyasal profiline göre ayarlanmış diyalizat ile karşılaştırılır. HD cihazında 2 teknik donamım (kan yolu ve diyalizat yolu) ve alarm monitörleri vardır (7, 8).

3. İNFLAMASYON

İnflamasyon, doku harabına yada travmaya karşı hasarı sınırlandırmak veya hasara yol açan etkeni ortadan kaldırmak için vücudun gösterdiği lokal koruyucu bir tepkidir. Akut faz reaksiyonu, inflamasyona eşlik eden ve artmış proinflamatuvar sitokin yanıtıyla ilişkili bir fenomendir (9). Bu reaksiyonla birlikte vücudun hemeostatik mekanizmaları savunma ve uyum amaçlı yeni bir düzenlemeye girer. Böylece inflamasyon vücudu koruma amaçlı fizyolojik bir tepkidir (10). İnflamasyon yüzeysel yada bir ve/veya birkaç organa hatta tüm organizmaya olabilir. İnflamasyon uzarsa ve kronik akut faz reaksiyonu haline gelirse, iştah azalması, iskelet kasında artmış protein yıkımı, kas-yağ dokusu kaybı, katabolizma, endotel hasarı ve ateroskleroz gibi yan etkiler ortaya çıkabilir (10).

İnflamatuvar süreç KBY hastalarında sık görülen bir durumdur. Asyalı hastalarda daha az oranlarda görülmekle birlikte, Kuzey Amerika ve Avrupalı diyaliz hastalarının yaklaşık % 30-60'da inflamatuvar belirteçler yüksek saptanmıştır (11). Son zamanlarda PEM'e ek olarak, inflamatuvar süreçlerinde ateroskleroz oluşumuna dolayısıyla, KBY hastalarında en önemli mortalite-morbidite nedeni olan kardiyovasküler hastalıklara katkı yapabileceği düşünülmektedir. Renal yetmezlik bazı mekanizmalarla inflamatuvar süreci tetikleyebilir (Tablo-3).

<i>KBY bağılı nedenler</i>	<i>HD ile ilişkili faktörler</i>	<i>PD ile ilişkili faktörler</i>
Proinflamatuvar sitokin klirensinde ↓	Diyaliz setleri	Peritonit atakları
Sıvı yüklenmesi	Düşük biyouyumlu diyaliz membranları	Periton kateterine karşı yabancı cisim reaksiyonu
Oksidatif stres(serbest oksijen radikal oluşumu)	Tam saflaştırılmamış su/diyalizat	Periton diyaliz sıvısına sürekli maruziyet
Karbonil stres(pentosidin, AGE)	Geri diffüzyon	
↓antioksidan düzeyleri(vitamin E, C, karotenoid, selenyum, glutatyon)	AV graflerde yabancı maddeler (politetonfluoroetilen)	
PEM,gıda alımında azalma(komorbid durumların varlığı, inflamatuvar hastalıkların böbrek tutulumu (SLE),diyalize ait faktörler	IV kateterler	

Tablo-3:Renal Yetmezlikte İnflamasyonu Tetikleyen Nedenler

Protein enerji malnutrisyonunun (PEM) kendisi ve PEM'e yol açan bazı etkenler de inflamasyona yol açmaktadır. Özellikle komordidite varlığı, diyaliz hastalarında inflamasyonun başlaması ve sürmesinde rol oynamaktadır.

Diyaliz hastalarında inflamasyon varlığı ve derecesini değerlendirmede kullanılan ortak tek bir yöntem henüz yoktur. Serum CRP yada ferritin gibi akut faz reaktanları akut dönemde yükselmektedir. Serum albumin yada transferin gibi negatif akut faz reaktalarının serum düzeyleri inflamatuvar süreçte düşmektedir. Beslenme azlığı, bazı negatif akut faz reaktanları ile serum düzeyleri düştüğü için, aynı zamanda nutrisyonel belirteç olarak da kullanılmaktadır. Bu yüzden bu belirteçlerin malnutrisyon ve inflamasyonun hangisi için sensitif ve spesifik olduğu net değildir (12, 13).

4. ATEROSKLEROZ

Tıbbi bakım ve diyaliz alanında kaydedilen teknik ilerlemelere rağmen diyaliz hastalarında kardiyovasküler hastalıklara bağlı mortalite genel popülasyondan çok yüksektir. Bu hastalarda morbidite ve mortalitenin başta gelen sebebi kayıtlı ölümlerin % 50'sinden ve hospitalizasyonların % 30'undan sorumlu olan kardiyovasküler hastalıklardır. KBY'li hastalarda prediyaliz döneminde başlayan hızlanmış ateroskleroz ve arteriyoskleroz vardır. Genel popülasyonda belirlenen kardiyovasküler risk faktörleri, diyaliz popülasyonu için de geçerlidir. Bu risk faktörlerine ilaveten, SDBY'li hastalar için üremik ortamın ve diyalizin getirdiği ilave risk faktörleri de vardır (Tablo-4) (13).

<i>Geleneksel risk faktörleri</i>	<i>Üremik ortam ve diyalize ait risk faktörleri</i>
Hiperlipidemi(hiperkolest,↓ HDL, hiperTg, ↑ VLDL, lipoprotein artıkları,↑ lipoprt a,↑lipid peroksidasyon)	Hiperparatiroidizm, fosfor retansiyonu
Hiperinsulinemi	İatrojenik demir yüklenmesi
HT	Yetersiz diyaliz
Sigara	Hiperhomosisteinemi(Folat-piridoksin eksikliği)
Sedanter yaşam	Endotelyal disfonksiyon(↑ plz endotelin, bozulmuş NO üretimi,asimetrik dimetil arjinin akümüasyonu,↑ oksidan stres, hiperhomosisteinemi)
Obezite	Matrix proteinleri ve lipoproteinlerin karbamilasyonu
Hiperkoagulabilite	Azalmış antioksidan defans(oksidize LDL'ye karşı otoantikör, lipid peroksidasyon) Hiperoksalemi

Tablo-4 : SDBY'de Kardiyovasküler Risk Faktörleri

Ateroskleroz patogenezinin açıklanmasına ilişkin son dönemde kaydedilen gelişmeler, ateroskleroz ve plak erozyonunun başlaması ve ilerlemesinde fissür ve rüptür gelişiminde damar inflamasyonunun rolüne dikkat çekmektedir. Artmış serum CRP düzeyleri inflamasyon ve mikroi inflamasyonu temsil eder, birlikte artmış kardiyovasküler riski gösterir. Interlökin 6 (IL-6), Tümör nekrozis faktör alfa (TNF α) gibi inflamasyonu gösteren sitokin artışı da mortalite göstergesidir. Tedavide klamidy, helikobakter pilori, C hepatit, kateter enfeksiyonu gibi kronik ve akut enfeksiyonlarla mücadele önemlidir. Statin ve aspirin kullanımının mikroi inflamasyon için etkili olduğu gösterilmiştir.

Diyaliz hastalarının kardiyovasküler değerlendirilmesinde elektrokardiyografi (EKG), PA akciğer grafisi, ekokardiyografi, karotis arter doppler tetkiki, koroner angiyo grafi, dobutamin ekokardiyografi ve kombine dipridamol egzersiz talyum görüntüleme kullanılabilir. Noninvaziv bir tetkik olan karotis doppler incelemede intima media kalınlığı, bulbus çapı ve ateromatöz plak varlığı dikkate alınır.

Karotis intima media kalınlığı (IMK) aterosklerotik risk faktörlerinin kümülatif etkisini değerlendirmede basit ve ucuz bir tekniktir. Ayrıca KIMK ateroskleroz belirteci olarak araştırma çalışmalarında sıklıkla son nokta aracı olarak kullanılır. Karotis IMK gelecek miyokard infarktüsü ve stroke riskinin bağımsız prediktörü olup, kardiyak risk faktörleri ile koreledir (14).

5.REZİSTİN

5.1. Yağ Dokusu

Yağ dokusu hücre sayısı ve büyüklüğü bakımından yaşam boyu, enerji ihtiyacı ve tüketimine bağlı olarak boyutları değişkenlik gösteren bir dokudur. Yağ hücreleri enerji depolama ve salgılama sürecinde karmaşık mekanizmalar tarafından kontrol edilir. Yağ hücreleri pasif birer hücre olmayıp günlük enerji alımına bağlı hacim değişikliği gösteren,

ekstrasellüler sıvıya sitokin ve hormon salgılayan hücrelerdir. Bu salgı ürünleri ile endokrin, otokrin ve parakrin yolla diğer hücrelerle iletişim içindedirler.

‘Adipositokinler’ terimi diğer dokuların işlevlerinin yanı sıra yapısal bütünlüklerini de etkileyebilecek bir dizi adipozit-türevi biyolojik olarak aktif molekülü ifade etmek üzere geliştirilmiştir. Bu maddelerin bazı örnekleri leptin, açılasyon-uyarıcı protein (ASP), tümör nekrozis faktör-alfa (TNF- α), plazminojen aktivatör inhibitör-1 (PAI-1), IL-6, adiponektin’dir (15).

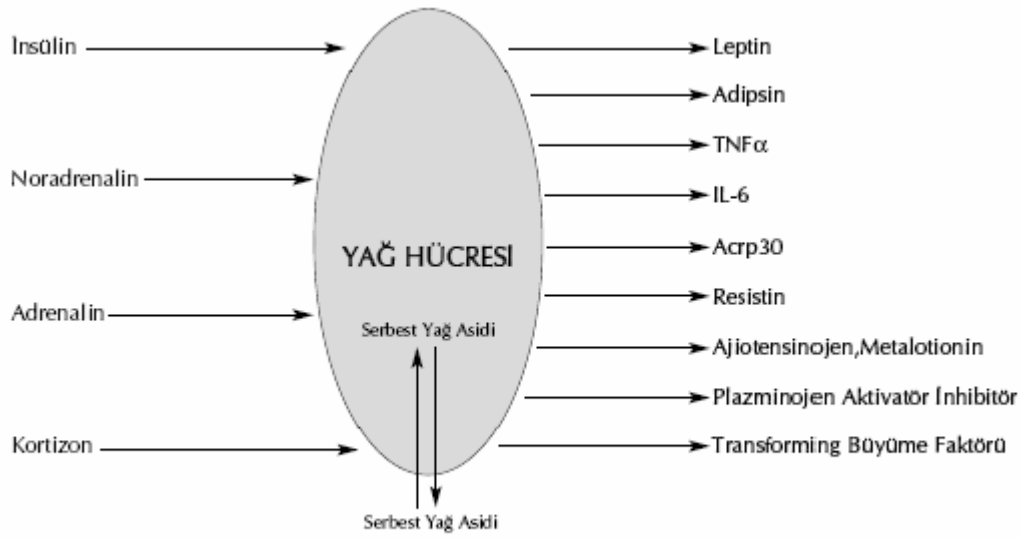
5.2. Yağ Hücresinden Salgılanan Maddeler:

Yağ dokusu vücutta depolanmış enerjinin en büyük kaynağıdır ve bu enerji açlıkta ve ihtiyaç duyulduğunda hızla dolaşıma geçebilecek şekilde (trigliserit halinde) depolanmıştır. Enerjinin (yağ asitlerinin) ve salgıladığı maddelerin dolaşıma geçişi hormonal sinyallerle kontrol edilir (Şekil-4). İnsülin, adrenalin, noradrenalin ve kortizon yağ hücresine etki eden hormonlar arasında sayılabilir (Tablo-5) (15,16).

Leptin	Enerji homeostozisini düzenler ve vücut yağ dokusu hakkında hipotalamusa bilgi verir
Resistin	IR ve periferik doku insülin hassasiyeti ile ilgili olabilir
TNF <i>b</i>	Insülin reseptör sinyaline karışır ve obezlerde insülin direnci gelişimine neden olur
Adiponektin	Ailevi hiperlipidemi patogeneğinde yer alır ve IR ile ilişkilidir
Adipsin	Yağ dokusu metabolizmasından sorumludur
IL-6	Vücut savunmasında ve glukoz, yağ metabolizmasında yer alır
PAI-1	Fibrinolitik sistemin en önemli inhibitörüdür
TGF <i>b</i>	Proliferasyon,diferansiyasyon ve apoptozis gibi biyolojik cevapları düzenler
Anjiotensinojen	Kan basıncı ve elektrolit homeostasisinde düzenleyici rol alan anjiotensin II nin öncü maddesidir
ASP	Trigliserit sentez hızını artırır
IGF-I	Hücrelerde proliferasyonu stimüle eder ve büyüme hormonunun etkisine aracılık eder
PGI 2 ve PGI <i>a</i> 2	Inflamasyon, pıhtılaşma, ovulasyon, menstruasyon ve asit sekresyonu gibi düzenleyici fonksiyonlarda yer alır
MIF	Inflamasyon öncesi süreçlerde ve immünitinin düzenlenmesinde yer alır

Tablo-5:Yağ Hücresine Etki Eden Hormonlar ve Salgılanan Ürünler

Yağ hücresinden salgılanan leptin'in keşfiyle, yağ hücresinin merkezi sinir sistemini etkileyen bir periferik sinyal olarak leptin'i oluşturduğu bulundu. Çünkü leptin reseptörü besin alımının kontrolü ile ilgili merkez hipotalamusta yer almaktadır (15, 17). Yağ dokusu bir endokrin organ olarak görev yapmaktadır (Şekil-1). Yağ hücresinden leptinden başka Acrp30 (adiponektin, adipoQ), TNF α , adipsin, IL-6, plazminojen aktivatör inhibitör, transforming büyüme faktörü, anjiotensinojen, metalotionin, rezistin gibi çok sayıda protein salgılandığı saptanmıştır (16).



Şekil-1: Yağ hücresine etki eden bazı hormonlar ve yağ hücresinden salgılanan maddeler.

Bu sitokin ve hormonların çoğu kan glukoz homeostazisinde görev alırlar. Obezlerde leptin, rezistin, TNF- α ve IL-6 serum düzeyi artarken Acrp-30 azalmaktadır. Resistin, TNF α glukoza karşı toleransı bozarken, leptin ve Acrp-30 hipoglisemi oluşturmaktadır (16).

5.3. Resistin

5.3.1. Tanım ve Tarihçe

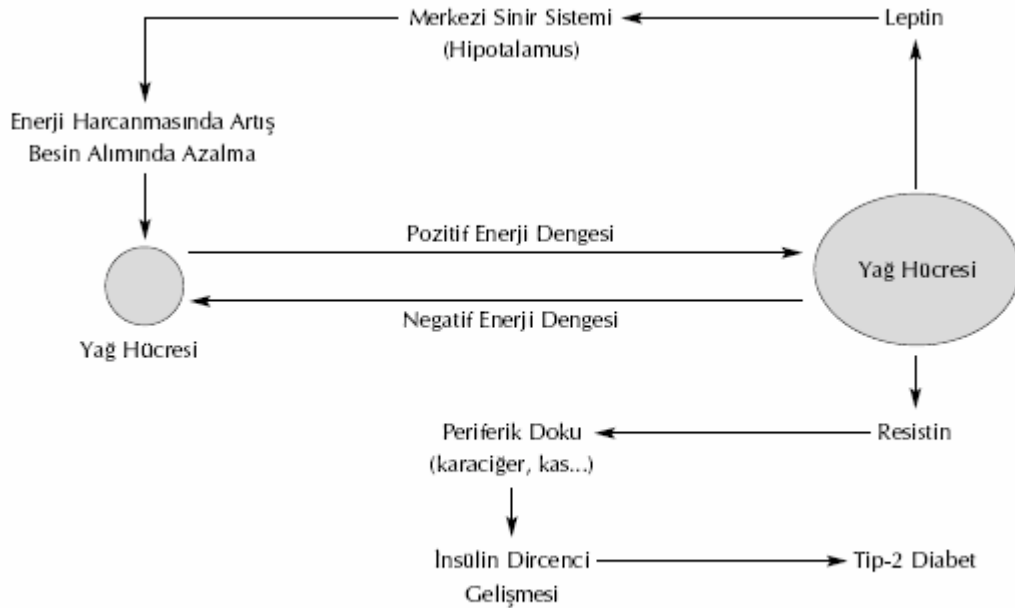
Resistin son yıllarda keşfedilen, adipositlerden salgılanan ve adipogenezi inhibe eden 92 amino asitli sisteinden zengin bir peptid hormondur. Resistin, fare yağ hücresinden

salgılanan 114-amino asitli polipeptit, mRNA'ya 20 aminoasitli bir sinyalle kodlanarak sentezlenir ve 11.cys artığı içeren, 92 amino asitli polipeptit olarak sekrete edilir ve tek bir sistein içeren, disülfid köprüleri ile homo dimerizasyona sahip polipeptittir.

Steppan ve arkadaşları 1998'de, FIZZ1 olarak adlandırdıkları rezistin benzeri proteinin ayırımını yapmıştır. 2000 yılında Holcomb ve arkadaşları rezistini FIZZ3 olarak akciğer inflamasyonu ile ilgili bir protein olarak saptamışlardır. Uluslararası komite tarafından rezistin adı; rezistin, FIZZ3, ADSF, RELM-, FIZZ1, Retn1, adipofilin isimleri arasından, insülin direncindeki rolü nedeniyle seçilmiştir (18). Rezistin antidiyabetik ilaç thiazolidinedione (TZD)'lerin mekanizması araştırılırken saptanmıştır.

5.3.2. Rezistin Obezite, Tip 2 DM ve İnsülin Direnci ile İlişkisi

Rezistininvivo ve invitro uygulanması ile insülin direnci oluşur (Şekil-2). Rezistin obezite ve Tip-2 diyabet ile bağlantılı bir hormondur (18). Obezite ve insülin direnci gelişmiş farelerde rezistin düzeyi yüksektir. Rezistin negatif feedback ile periferik etki ederek vücut yağ kitlesini düzenlediği düşünülmektedir (18).



Şekil 2: Resistin ve leptinin yağ hücresinden salgılandıktan sonra etki yerleri ve tip-2 diyabet ilişkisi.

Rezistin glukoz metabolizmasına etkili insülin antogonisti gibi çalışan hormon olarak görev yaptığı sanılmaktadır. Reseptörü henüz bilinmediğinden hedef hücreler ve dokular saptanamamıştır, fakat karaciğer ve kaslar hedef organ olabilir (19).

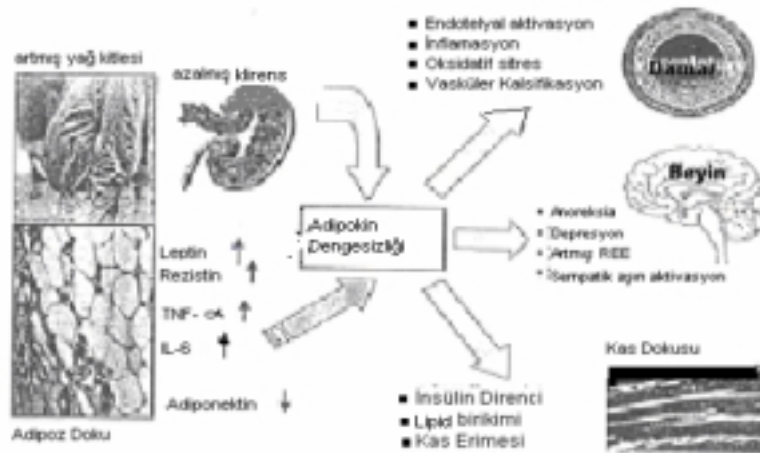
İnsülin direnci (IR) insüline normalde cevap veren yağ, karaciğer,iskelet kası ve kalp kası gibi hedef dokularda insülin sinyal yolunda yetersizlik olarak tanımlanır (18)

Obezlerde IR orta derecededir ve glukoz hassasiyet azalmıştır. Obezite ve IR arasında yüksek bir korelasyon vardır. Obezitenin derecesi ile yağ hücresi rezistin mRNA miktarı arasında korelasyon saptanmıştır (18. 19).

Sonuçta rezistin, yağ hücresinden salgılanan, yeni bir polipeptid hormondur. Rezistin obezite ve tip-2 diyabet ile bağlantılıdır. Rezistin periferik sinyal molekülü olarak glukoz toleransını ve insülinin hücrelere etkisini bozar, hücrelerin glukoz alımını ve insüline duyarlılığını azaltıp IR gelişimine neden olur ve obezitede adipogenezini inhibe eder.

5.3.3. Rezistin ve İnflamasyon

Rezistin başlıca insulindirine katkıda bulunduğu varsayılmakla birlikte, rezistin inflamatuvar sürece de karıştığını gösteren bulgular da mevcuttur (şekil -3).



Şekil-3 : Adipoz Doku ve İnflamasyon

Bazı patofizyolojik durumlarda, serum rezistin düzeyinin inflamatuvar belirteçlerle ilişkili olduğu bulunmuştur. Sağlıklı insanlara göre ciddi inflamasyonlu kişilerin, rezistin konsantrasyonunun anlamlı yüksek olduğu bir çalışmada gösterilmiştir. Bu çalışmada rezistin ile inflamatuvar belirteçler (CRP, IL-6, ICAM-1, TNF α , fosfolipaz A2 ile ilişkili lipoprotein) arasında pozitif ilişkinin altı çizilmiştir. Bazı patofizyolojik durum ve hastalıklarda rezistin ile inflamasyon arasındaki ilişki gösterilebilmiştir. Bu durumlara örnek; uyku apne sendromu, ateroskleroza ve KBH olan hastalar verilebilir TNF α , IL-6 ve lipopolisakkarid gibi proinflamatuvar ajanların bazıları rezistin gen ekspresyonunu regüle edebilir (20, 21, 22).

5.3.4.Rezistin ile İlişkili Diğer Patofizyolojik Durumlar

Rezistin-ateroskleroz

İnflamatuvar sürecin ateroskleroz patoeneziyle ilişkisi günümüzde artık bilinmektedir. Çalışmalarda aktive vasküler endotel hücreler vasıtasıyla, aterosklerozun başlatılması ve sürdürülmesinde rezistin destekleyici role sahip olduğu bildirilmektedir. Ek olarak aterosklerotik lezyonlarda rezistin proteininin varlığı gösterilmiştir. Populasyon çalışmalarında rezistin artmış koroner arter kalsifikasyonu ve nicel ateroskleroz indeksiyle ilişkili olduğu gösterilmiştir.

Rezistin-artrit

Kontrol grubuna kıyasla romatoid artritli hasta sinovyal sıvılarında rezistin düzeyinin yüksek olduğunu gösteren çalışmalar mevcuttur. Ayrıca sinovyal sıvıda rezistin ile sinovyal lökosit sayısı ve IL-6 arasında pozitif ilişki olduğu aynı hasta grubunda gösterilmiştir (23).

Rezistin-Diğer İnflamatuvar Hastalıklar

Tip 1 DM otoimmün bir hastalık olup, rezistinin bu hastalık patofizyolojisine karıştığına dair bulgular vardır (24).

Ayrıca nonalkolik yağlı karaciğer hastalığına sahip kişilerin, sağlıklı ve obezlere kıyasla serum rezistin düzeyi yüksek bulunmuştur.

Crohn hastalığı olanların mezenterik adipoz dokularında rezistinin aşırı ekspresyonu rapor edilmiştir. Ülseratif kolit, Crohn gibi inflamatuvar barsak hastalığına sahip kişilerin sağlıklı gruba göre serum rezistin düzeyi yüksek olarak saptanmıştır (25, 26).

5.3.5. Kronik Böbrek Yetmezliğinde Rezistin

Peptid hormonlar, büyüme faktörleri ve sitokinlerin bozulmuş katabolizması KBY'nin çeşitli multisistemik disfonksiyonlarında (beslenme, metabolik, hormonal, nörolojik ve kardiyovasküler) işe karışmaktadır. Adiposit kaynaklı bir hormon olan leptin KBY ve RRT alan hastalarda yüksektir. Adiponektin düzeyinin yine bu hasta grubunda yükselmiş olduğu gösterilmiştir.

Günümüzde yapılmış çalışmalarda hem erişkin hem çocuk RRT'ne henüz başlanmamış KBY, HD ve PD hastalarında rezistinin yüksek olduğu gösterilmiştir (27, 28). KBH'da rezistin düzeyi ile inflamasyon arasındaki ilişki de gösterilmiştir (29).

Günümüzde bu hasta grubunda serum rezistin düzeyi ile glukoz metabolizması, insülin direnci, insülin duyarlılığı, inflamasyon arasındaki ilişkiler araştırılmaktadır. Yapılan çalışmalarda DM hastaların aksine, renal hastalıklarda rezistin ile IR arasında ilişki saptanamamıştır (27, 28).

Bu hasta grubunda rezistin ile ateroskleroz arasındaki ilişkiyi inceleyen çalışmalar henüz yoktur. Renal hastalıkta rezistin, inflamasyon ve ateroskleroz ilişkisi hakkında çalışmalara ihtiyaç vardır. Bizde bu yüzden bu grup hastalarda rezistin, inflamasyon ve ateroskleroz ilişkisini araştırmayı planladık.

Rezistin ile ilgili henüz bilinmeyen ve açıklanması gereken bir çok soru akla gelmektedir. Bunlardan bazıları şunlardır:

- Fare ve insan enerji metabolizmaları farklıdır. Acaba rezistin fizyolojisinde de farklılıklar var mıdır?
- Rezistin gen mutasyonu, insülin direnci ve tip-2 diyabet, genetik etki altında kalabilmekte midir?
- Rezistin kromozomları ile insan homoloğu obezite, insülin direnci veya diyabet ne derece ilişkilidir?
- Rezistin insülin sinyaline nasıl karışmaktadır?
- Kaslarda, karaciğerde ve diğer insüline hassas dokularda rezistin reseptörü var mıdır?
- Çeşitli patolojik süreç ve hastalıklarda serum rezistin düzeyi ve bunun sonuç ve etkileri nelerdir (örnek: ateroskleroz, inflamasyon, kronik böbrek hastalığı vs.)?

III. GEREÇLER VE YÖNTEM

Çalışmamıza Başkent Üniversitesi Zübeyde Hanım Araştırma ve Uygulama Merkezi Hemodiyaliz Ünitesinde izlenen, en az altı aydır programımızda olan; kronik inflamatuvar hastalık, malignensi, karaciğer hastalığı, kardiyovasküler hastalık, aktif enfeksiyon, transplantasyon öyküsü, DM olmayan ve anürik rezidüel renal fonksiyonu olmayan 18 yaşından büyük 44 HD hastası alındı. Çalışma öncesi hastalara bilgi verilerek yazılı onay alındı. Yaş ve cinsiyet oranı olarak eş 17 sağlıklı kontrol grubu belirlendi. Hasta demografik özellikleri ve renal yetmezlik etyolojileri kaydedildi.

Hemodiyaliz tedavisi hemofan zarlar (modifiye sellülozik, düşük geçirgenlikli, semisentetik, hollow fiber, non-pirojen, etilen oksitle sterilize edilmiş, tek kullanımlık) kullanılarak hastaların kan akımı 300-350 ml/dk ve diyalizat akımı 500 ml/dk olacak şekilde haftada 3 kez 4 saat olarak standardize edildi. Diyalizat: 34 mEq/l bikarbonat, 5 mmol/l asetat, 1.75 mmol/l kalsiyum, 140 mmol/l sodyum, 2 mmol/l potasyum, 0.5 mmol/l magnezyum içermekteydi ve sıcaklığı 37 °C şeklindeydi. Diyalizer yüzey alanı: ağırlığı 80 kg'ın üzerinde olan hastalarda 1.8 m², 50-80 kg arası 1.6 m² ve 50 kg'dan düşük olan hastalarda 1.4 m² olacak şekilde ayarlandı. Hastaların hesaplanan Kt/V oranı en az 1.3 idi.

Hastaların vücut ağırlığı, boy gibi ölçümleri HD seansı bitiminden 30 dakika sonra yapıldı. Kilogram cinsinden vücut ağırlığı, boyun metre cinsinden ölçümünün karesine bölünerek vücut kitle indeksi (VKİ) hesaplandı.

Hastaların tüm laboratuvar verileri, Başkent Üniversitesi Zübeyde Hanım Araştırma ve Uygulama Merkezinde aylık rutin tetikler şeklinde çalışıldı. Kan örnekleri hafta başı, en az 8 saat açlık sonrasında sabah 8-9 saatleri arasında alındı. Diyaliz öncesi alınan kan örneğinde; hemotokrit, lökosit, kan üre nitrojeni (BUN), kreatinin, sodyum (Na), potasyum (K), kalsiyum (Ca), fosfor (P), serum albumin, total kolesterol, LDL, HDL, trigliserid, C

reaktif protein (CRP), total demir bağlama kapasitesi ve iPTH düzeyleri hastanemizde kullanılan standart yöntemlerle ölçüldü. Hastaların diyaliz yeterliliği Kt/V olarak saptandı. Serum rezistin düzeyi için alınan örnekler antikoagulant içermeyen düz biyokimya tüplerine alındı ve 3500 rpm'de 15 dakika santrifüj edilerek elde edilen serum, işlemin yapılacağı ana kadar -20 C'de donduruldu. Serum rezistin düzeyi, kitin kılavuzunda anlatılan tekniğe uygun olarak 'rezistin KAMPE50' enzim immunassay (sandviç immun assay) kullanılarak ölçüldü (Biosource Europe SA- Reu de l'Industrie, Nivelles-Belgium).

Karotis doppler ultrasonografi incelemeleri esnasında Sonoline-Omnia cihazı (Siemens Medical Systems, Erlangen, Germany) ve 7.5 MHz'lik doğrusal transduserinden (7.5 L 40) faydandı. Tüm ölçümler sekiz yıllık ultrasonografi (US) deneyimine sahip aynı uzman radyolog tarafından gerçekleştirildi. Tüm olgular karanlığı ve sessizliği sağlanmış uygun oda koşullarında supin pozisyonda değerlendirildi. Supin pozisyonda olguların başına hafif elevasyon yaptırıldı ve baş incelenen tarafın aksine hafifçe döndürüldü. Her iki ana karotid arter ile internal ve eksternal arterlerde aterosklerotik plak varlığı araştırıldı. Tüm olgularda intima-mediya kalınlığı (IMK), karotid bulbusun 1 cm proksimalinde ölçüldü. Tüm ölçümler üç kez tekrarlandı ve ortalamaları alındı (30).

İSTATİSTİK

İstatistiksel analiz için SPSS 11.0 for Windows(Statistical Package for the Social Sciences, version 11.0, SSPS Inc, Chicago, Ill, USA). kullanıldı. Veriler ortalama \pm SD (standard deviation) yada yüzde olarak verildi. Çoklu grup karşılaştırmaları Kruskal-Wallis ve One Way Anova ile yapıldı. Post Hoc testler olarak Benferroni düzeltmeli Mann Whitney U ve Tukey HSD testleri kullanıldı. Bağımsız 2 grup karşılaştırmaları Student t test ve Mann Whitney U testleri ile sürekli değişkenler Pearson ve Spearman's rho korelasyon testleri ile değerlendirildi. Benferroni düzeltmesinde $p < 0.016$, diğer testlerde $p < 0.05$ anlamlı kabul edildi.

III. SONUÇLAR

Çalışmaya 28 erkek (% 63,6) ve 16 kadın (% 36,4) olmak üzere toplam 44 hasta alındı. Hastaların yaş ortalaması $53,12 \pm 15,69$ (21-83) yıl; ortalama diyaliz süresi $98,56 \pm 64,41$ (11-253) ay olarak tespit edildi. SDBY nedeni % 13,1 (n=8) glomerulonefrit, % 1,6 (n=1) amiloidoz, % 6,6 (n=4) piyelonefrit, % 3,3 (n=2) polikistik böbrek hastalığı, % 11,5 (n=7) hipertansiyon, % 36,1 (n=22) bilinmeyen şeklinde idi (Tablo-6).

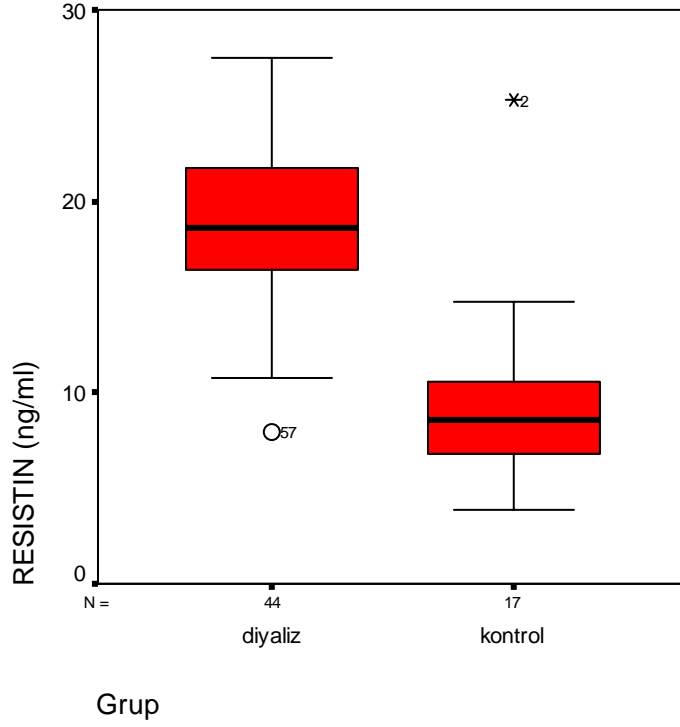
	<i>HD hasta</i>	<i>Kontrol</i>	
Sayı	44	17	NS
Yaş (yıl)	$53,12 \pm 15,69$	$52,35 \pm 7,11$	NS
Cins (%erkek/kadın)	63,6/36,4	58,8/41,2	
Diyaliz süre (ay)	$98,56 \pm 64,41$	-	
Etyoloji (n/%)	Glomerulonefrit 8/13,1		
	Amiloidoz 1/1,6		
	Piyelonefrit 4/6,6		
	PKBH 2/3,3		
	HT 7/11,5		
	Diğer/bilinmeyen 22/36,1		

Tablo-6 :Çalışmaya Alınan Hastaların Özellikleri

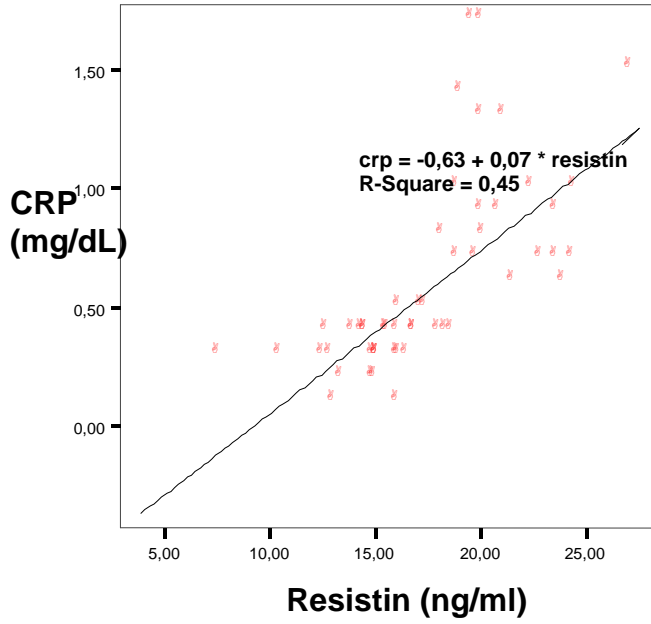
Tüm hastalarımızda VKİ ortalaması $23,94 \pm 4,45$ (16-37) kg/m^2 iken, sağlıklı grup ortalaması $24,52 \pm 2,80$ (20-29) kg/m^2 idi. VKİ açısından hasta grubu ile kontrol grubu arasında anlamlı bir farklılık yoktu ($p=0,084$).

Serum rezistin düzeyi diyaliz hasta grubunda $18,76 \pm 3,94$ ng/ml, sağlıklı kontrol grubunda $9,63 \pm 5,09$ ng/ml'di ve diyaliz hasta grubunda anlamlı olarak yüksekti ($p<0,0001$) (şekil-4).

Şekil-4. Rezistin düzeylerinin dağılımı (rezistin: ng/ml)



Hasta grubu CRP ortalaması 0.66 ± 0.53 (0.10-2.9) mg/dL, kontrol grubunun ortalaması 0.50 ± 0.69 (0.01-3) mg/dL'di ve gruplar arasında istatistiksel fark yoktu ($p=0.316$). Diyaliz hasta grubunda CRP ile rezistin univariate lineer regresyon analizine göre ilişkiliydi ($p < 0.0001$, $\beta= 4.52$, $r^2= 0.38$) (Şekil-5). CRP laboratuvar üst sınırı olan 0.5 mg/dL göre gruplandırıldığında univariate lineer regresyon analize göre CRP'nin 0.5 mg/dL'nin üzerinde olması rezistinle ilişkiliydi ($p < 0.0001$, $\beta= 6.44$, $r^2=0.67$).



Şekil-5: Serum Resistin Düzeyi ile CRP Arasında Korelasyon

Diyaliz hastalarının (n=44) resistin düzeyi ile laboratuvar verileri arasındaki ilişki, korelasyon analizi ile değerlendirildi. Hasta grubunda resistin ile yaş (r=0.439, p= 0.001), hemoglobin (r= 0.332, p= 0.013), serum kalsiyum (r= 0.364, p=0.006), CRP (r= 0.620, p= 0.000) arasında pozitif ilişki saptandı. Kontrol grubunda (n=17) ise resistin düzeyi HDL (r= -0,501, p= 0,041) ile negatif ve potasyum (r=-0.781, p<0.0001), kreatinin (r=0.496, p=0.043) ve CRP (r=0.496, p=0,043) ile pozitif ilişkiydi (Tablo-7).

	<i>Hemodiyaliz</i>		<i>Kontrol</i>	
	r	p	r	p
Yaş (yıl)	0.439	0.001**	-0,102	0,697
HD süre (ay)	0.162	0.237	–	–
VKİ (kg/m ²)	0.141	0.304	-0,194	0.457
Hemoglobin(gr/dl)	0.332	0.013*	0,221	0,395
Hematokrit(%)	0.138	0.316	0,282	0,273
Lökosit(bin/uL)	0.152	0.267	0,463	0,061
Glukoz(mg/dl)	0.176	0.198	-0,298	0,246
BUN(mg/dl)	-0.263	0.052	0,136	0,601
Kreatinin (mg/dl)	0.194	0.156	0,496	0,043*
Sodyum(meq/L)	0.050	0.176	0.050	0.176
Potasyum(meq/L)	-0.081	0.557	-0,781	0,000**
Kalsiyum(mg/dl)	0.364	0.006**	0,039	0,883
Fosfor(mg/dl)	-0.230	0.091	0,170	0,515
iPTH(pg/dl)	-0.026	0.848	–	–
CRP(mg/dL)	0.620	0.000**	0,496	0,043*
Albumin(gr/dl)	0.030	0.826	0,313	0,221
SDBK(m/dl)	0.041	0.765	-0,158	0,544
kolestrol(mg/dl)	0.189	0.167	-0,390	0,121
Trigliserid(mg/dl)	-0.080	0.563	-0,056	0,830
LDL	0.247	0.069	-0,393	0,119
HDL	0.024	0.864	-0,501	0,041*

Tablo-7: Serum Rezistin Düzeyi ile Diğer Laboratuvar Parametrelerinin Karşılaştırılması

Rezistin düzeyine etki ettiği düşünülen laboratuvar parametreleri ile multivariate regresyon analiz yapıldığında ise, diyaliz hasta grubunda serum rezistin düzeyi sadece CRP ile pozitif ilişkiye sahipti ve bu ilişki cinsiyet, yaş, VKİ ile düzeltildiğinde devam etti (Tablo-8).

	β_1	β_2	β_3	β_4
BUN(mg/dl)	0,105	0,105	0,089	0,083
Kalsiyum(mg/dl)	0,249	0,249	0,238	0,234
Fosfor(mg/dl)	-0,160	-0,160	-0,145	-0,148
CRP(mg/dl)	0,633	0,633	0,599	0,598
Kolestrol(mg/dl)	-0,151	-0,151	-0,234	-0,267
Trigliserid(mg/dl)	0,101	0,101	0,124	0,138
HDL	-0,016	-0,016	-0,016	-0,005
LDL	0,284	0,284	0,340	0,375
PTH(pg/dl)	-0,157	0,158	-0,153	-0,153
Cins		0,000	0,000	0,013
Yaş(yıl)			0,096	0,096
VKİ(kg/m ²)				0,044

β_1 : bivariate standardize lineer regresyon katsayısı

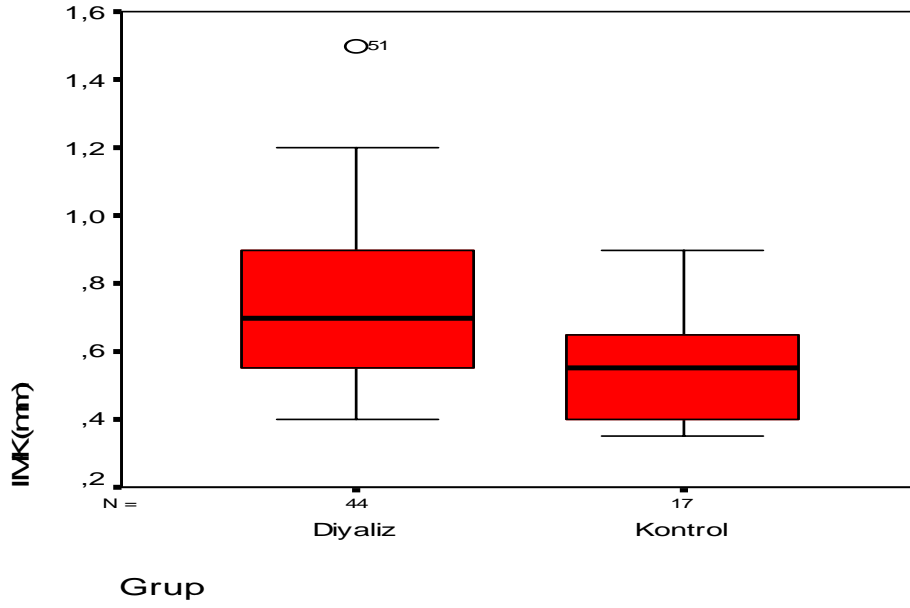
β_2 cinsiyet ile düzeltilmiş multivariate standardize lineer regresyon katsayısı

β_3 cinsiyet ve yaş ile düzeltilmiş multivariate standardize lineer regresyon katsayısı

β_4 cinsiyet, yaş ve VKİ ile düzeltilmiş multivariate standardize lineer regresyon katsayısı

Tablo-8: Multivariate Regresyon Analizi

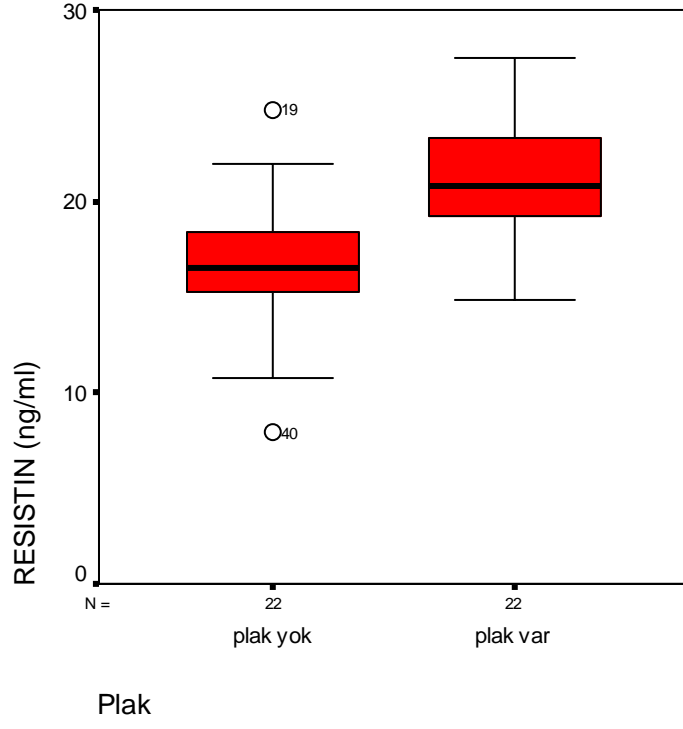
HD hastalarında ortalama karotis intima media kalınlığı (0.73 ± 0.23 mm) kontrol grubuna (0.54 ± 0.14) göre anlamlı olarak yüksekti ($P < 0.005$) (Şekil-6).



Şekil-6 :Kontrol ve hasta grubunda ortalama Karotis IMK (mm)

HD hastalarında karotis IMK sigara ($r=0.41$, $p=0.002$), yaş ($r=0.42$, $p=0.001$), LDL ($r=0.27$, $p=0.042$), CRP ($r=0.54$, $p=0.000$), rezistin ($r=0.38$, $p=0.004$), plak varlığı ($r=0.49$, $p=0.000$) ile anlamlı olarak pozitif ilişkiliydi (Şekil 8).

HD hastaları plak varlığı açısından değerlendirildiğinde ise plak var olan grupta (20.9 ± 3.1 ng/ml) serum rezistin düzeyi, plak yok olan gruba (16.59 ± 3.4 ng/ml) göre anlamlı olarak yüksekti ($p < 0.0001$) (şekil-7)



Şekil-7: Serum rezistin düzeyinin plak varlığı açısından karşılaştırılması

V. TARTIŞMA

Adipoz doku adipositlerden oluşan kompleks endokrin bir organdır. Bu adipositlerden bazı sitokin ve hormonlar salgılanır: leptin, adiponektin, rezistin, TNF alfa, IL 6. Rezistin adipogenezi inhibe eden yeni keşfedilmiş bir peptid hormondur (16). Renal hastalıklarda rezistin düzeyi ve rolüne ilişkin bilgiler henüz yetersizdir. Bizde bu amaçla HD hastalarında rezistin düzeyini incelemek istedik.

Bizim çalışmamızın en dikkate değer bulgusu; non-diyabetik HD hastalarında serum rezistin düzeyinin sağlıklı kontrollerden yüksek bulunmasıdır. Filippidis ve ark'larının 33 non-diyabetik HD hastasında yaptığı çalışma bizim bu sonucumuzu desteklemektedir (28).

HD hastaları dışında PD hastaları ve RRT'ne başlamadan önce erken evre renal yetmezlikte bile rezistin düzeyinin yükselmeye başladığı ve renal fonksiyon bozukluğu ile rezistin seviyelerinde progresif artış olduğunu gösteren çalışmalar da literatürde yer almaktadır (28, 31, 32). Erişkinlerde olduğu gibi çocuk SDBY, HD ve PD hastalarında da serum rezistin düzeyi yüksek olarak saptanmıştır (27, 33).

Rezistin moleküler ağırlığı 12.5 kDa'dur. Düşük molekül ağırlığından dolayı, rezistinin başlıca atılım yolu böbrek olabilir. Renal yetmezlikte rezistin birikiminin nedeni, rezistin filtrasyonunun azalması ve renal rezistin katabolizmasında azalma olabilir. Bu hipotezi destekleyen Malyszko ve ark'nın 95 HD hastasında yaptığı bir çalışmada rezidüel renal fonksiyonu olan hastaların, rezidüel renal fonksiyonu olmayanlara göre daha düşük rezistin düzeyine sahip olduğu gösterilmiştir (29). Bizim çalışmamıza alınan tüm hastalar anürik rezidüel renal fonksiyonu olmayan hastalar olup, rezistin üzerine rezidüel renal fonksiyonun etkisi incelenememiştir.

HD prosedürünün rezistin seviyesinde değişiklik yapmadığı gösterilmiştir (28, 31). Rezistin küçük bir polipeptid olduğundan yüksek geçirgenlikli diyaliz membranlarından geçebileceği düşünülmektedir. Bizim hemodiyaliz ünitemizde hemofan zarlar (modifiye sellülozik, düşük geçirgenlikli, semisentetik, hollow fiber, non-pirojen, etilen oksitle

sterilize edilmiş, tek kullanımlık) kullanılmaktadır. Diyaliz membran tipleri açısından bu konunun araştırılmasını içeren çalışmalara ihtiyaç vardır.

Hayvan çalışmalarında rezistin obezite, IR ve tip 2 DM'de önemli rol oynadığı düşünülürken, insanlarda bu konular hakkında bulgular çelişkilidir. Ancak erişkin HD hastaları ve KBY'li çocuklarda (konservatif tedavi, HD, PD) rezistin ile IR ve obezite arasında ilişkili olmadığı kesin olarak gösterilmiştir (27, 28, 32, 34) .

Resistin negatif feedback ile periferik etki ederek vücut yağ kitlesini düzenliyor olabilir (16). Rezistin ile VKİ'nin pozitif ilişkili yada aralarında hiç ilişki olmadığına dair çalışmalar vardır (35, 36). Bu yüzden biz çalışmamızda rezistin üzerine VKİ'nin etkiside inceledik. Hastalarımızın hiçbirinde nutrisyonel bir problem yoktu, hasta kuru ağırlıkları son altı ayda stabildi ve çalışmaya nispi normal kiloya sahip non-DM hasta ve sağlıklı kişiler dahil edilmiştir (VKİ > 30 kg/m² hasta yüzdesi:% 9). Biz diyaliz ve sağlıklı grupta rezistin ile VKİ arasında bir ilişki saptamadık. Bu sonuçlar Nüsken ve ark sonuçlarıyla benzerdir (33, 37). Rezistin ile VKİ ilişkisinin net olarak bulunmamasının nedeni 35 kg/m² üzerinde VKİ sahip hastaların çalışmamıza dahil edilmemesinden kaynaklanıyor olabilir.

Sonuçta rezistin HD hastaları ve sağlıklı erişkinlerde vücut ağırlığı regülasyonunda etkili gibi gözükmemektedir. Bizim çalışmamızın amacı ve dolayısıyla hasta grubunun seçimi bu konuyu aydınlatacak veri tabanını içermemektedir.

Bazı patofizyolojik durumlarda (ciddi inflamasyon, aterosklerozlu hastalarda) rezistin düzeyinin inflamatuvar belirteçlerle ilişkili olduğu (31, 38) ve özellikle CRP ile pozitif ilişkiye sahip olduğu artık bilinmektedir. SDBY'li hastalarda kronik düşük dereceli bir inflamasyon mevcuttur. Bu inflamasyonun altında yatan sebepler olarak; üremik sendrom, yaş, kronik kalp yetmezliği, kalıcı infeksiyon, biyouyumsuz diyaliz membranı, diyalizat kaynaklı endotoksinler ve gut gösterilmektedir. Adipokinler bu sistemik inflamasyona katkıda bulunabilir (38). Biz bu yüzden CRP ile rezistin arasındaki ilişkiyi araştırdık.

Diyaliz grubunda CRP ile rezistin univariate lineer regresyon analizine göre ilişkiliydi. CRP laboratuvar üst sınırı olan 0.5 mg/dL göre gruplandırıldığında univariate lineer regresyon analize göre CRP'nin 0.5 mg/dL'nin üzerinde olması rezistinle ilişkiliydi. Rezistin düzeyine etki ettiği düşünölen laboratuvar parametreleri ile multivariate regresyon analiz yapıldığında, diyaliz grubunda serum rezistin düzeyi sadece CRP ile pozitif ilişkiye sahipti ve bu ilişki cinsiyet, yaş, VKİ ile düzeltildiğinde devam etti. Bu sonuç Malyszko'nun sonuçlarına benzemektedir. Yine bizim sonuçlarımızı destekler tarzda kronik böbrek hastalığına sahip kişilerde, inflamatuvar belirteçlerin rezistin düzeyi ile ilişkide olduğu gösterilmiştir (32). Sonuçta kronik böbrek hastalığına sekonder subklinik inflamasyonda rezistinin rol oynayabileceği savunulmaktadır (39).

Kemirgenlerde rezistin adipositlerden üretilmektedir. Kemirgenlerden insanlara rezistinin metabolik etkileri çevrildiğinde, bazı problemler ortaya çıkmaktadır. Çünkü insanlarda rezistinin ana kaynağı makrofajlar ve mononökleer hücrelerdir. Renal replasman tedavileri ve KBY'de rezistin ile IR arasında ilişkinin bulunmaması, ilginç bir hipotez ortaya çıkarmıştır. Bu hasta grubunda üremiye sekonder kronik inflamasyona yanıt olarak mononökleer hücrelerden rezistin sekrete edilebilir. Ek olarak HbsAg ve/veya anti HCV antikoru hastaların, hepatit belirteçleri negatif olanlara göre, rezistin ve endotelial hücre markerleri yüksek bulunmuştur. Kısacası inflamasyon ve viral hepatit HD hastalarında artmış rezistin seviyesine katkıda bulunabilir. TNF α , IL-6 ve lipopolisakkaridler gibi bazı proinflamatuvar faktörler rezistin gen ekspresyonunu düzenliyor olabilir. Bizim hasta grubumuz içerisinde karaciğer hastalığına sahip hastalar dahil edilmediğinden, rezistin ile viral hepatit ilişkisi hakkında yorum yapılamamaktadır. Sonuçta bozulmuş renal fonksiyona ek olarak inflamasyonda HD hastalarında artmış rezistin yüksekliğinden sorumlu olabilir (29).

Ancak rezistin aracılığıyla inflamatuvar belirteçlerin indüksiyonu adiponektinle (anti-aterojenik ve anti-inflamatuvar) inhibe olabileceğinden, inflamasyonda adipokinlerin etkisini değerlendirmede, adipokin seviyelerinin mutlak değerlerinden ziyade, adipokin konsantrasyonlarındaki denge daha önemlidir (38). Bu yüzden biz çalışmamızda rezistin yanında adiponektin, leptin ve CRP yanında diğer inflamatuvar belirteçleri inceleyebilseydik daha net sonuçlar ortaya koyabilirdik.

Tedavideki gelişmelere rağmen kronik böbrek yetmezliğinde kardiyovasküler hastalık kaynaklı mortalite genel popülasyondan yüksektir. KBY'li hastalarda prediyaliz döneminde başlayan hızlanmış ateroskleroz, arteriyosklerozdan bahsedilir ve renal yetmezlik metabolik-endokrinolojik anormallikle ilişkili olup bu değişiklikler yüksek kardiyovasküler riskle ilişkilendirilmektedir.

Adipokin metabolizma değişikliklerinin kardiyovasküler risk ve koroner kalp hastalığıyla ilişkili olduğu düşünülmektedir (39, 40). Azalmış adiponektin düzeyi koroner risk ve koroner damarlarda ateroskleroz progresyonuyla bağlantı iken, hiperleptinemi kardiyovasküler hastalık risk faktörü olarak tanımlanmıştır (41, 42). SDBY hastalarında serum adiponektin ve leptin seviyesi yüksek saptanmıştır (43, 44).

İnflamasyonu tetikleme, vasküler endotelial hücre stimülasyonu, düz kas hücre proliferasyonu gibi etkilerinin tespit edilmiş olması rezistini, vasküler hastalıklarda etyolojik bir faktör ve cazib bir aday belirteci yapmıştır. Çalışmalarda, vasküler endotelial hücreler vasıtasıyla aterosklerozun başlatılması veya devam ettirilmesinde rezistin destekleyici rolü olduğu, endotelin-1 salınımı vasıtasıyla endotelial hücre aktivasyonunu ilerlettiği ve aortik düz kas hücre proliferasyonuna yol açtığı ve insan aterosklerotik lezyonlarında rezistin proteinin var olduğu gösterilmiştir (45, 46). Rezistin düzeyinin Framingham algoritmine göre hesaplanmış kardiyovasküler riskle ilişkili olduğu gösterilmiştir (47).

Rezistin'in inflamasyon ve aterosklerozla ilişkisi non-renal hastalıklarda günümüzde gösterilmeye başlansa bile, renal hastalıklarda bu ilişkiye ait çalışmalar henüz yoktur. Biz bu amaçla HD hastalarında rezistin ile karotis aterosklerozu arasındaki ilişkiye bakmak istedik.

Çalışmamızda HD hastalarında karotis IMK sigara, yaş, LDL, CRP, rezistin ve plak varlığı ile pozitif ilişkiliydi. HD hastaları plak varlığı açısından değerlendirildiğinde ise plak var olan grupta serum rezistin düzeyi, plak yok olan gruba göre yüksekti.

Literatürde HD ve PD hastalarında rezistin ile ateroskleroz arasındaki ilişkiyi inceleyen çok az çalışma vardır. Bir çalışmada Diez ve ark'ı herhangi bir vasküler hastalık varlığı (serebral vasküler, periferik vasküler ve kalp hastalığı) ile rezistin arasında ilişki olmadığı ancak lojistik regresyon analizi ile yaptıkları subgrup analizinde böyle bir ilişkinin var olduğunu rapor etmişlerdir (31). Ancak Malyzsko koroner arter hastalığı olan ve olmayan HD hastalarında rezistin düzeylerini benzer bulmuştur (29).

Renal yetmezlikte renal kitlede azalma proinflamatuvar sitokinlerin birikimine katkıda bulunarak adipokin metabolizmasında dengesizliğe yol açabilir. Bu dengesizlik SDBY'de santral sinir sistemine ve vaskülariteye etki ederek, aterogeneze katkıda bulunuyor olabilir. Ayrıca HD hastalarında hiperrezisteinemi inflamasyon kaynaklı da olabilir ve bu durum ateroskleroz gelişimini hızlandırabilir. Sonuçta rezistin sistemik inflamasyon ve endotelial aktivasyon yoluyla koroner arter hastalık gelişiminde etkili olabilir. Rezistin tek başına ateroskleroz ve komplikasyonları (koroner arter hastalığı, periferik arter hastalığı) gelişiminde sorumlu tutulamaz. Bu yüzden HD hastalarında rezistin ile koroner arter hastalığı arasındaki olası ilişkiyi göstermek için ileri araştırmalara ihtiyaç vardır.

Yaptığımız bu çalışmanın bazı kısıtlılıkları vardır. Çalışmamız korelasyon analizi için yetersiz sayıda hasta içermektedir. Ayrıca CRP yanında endotelin-1 gibi (endotelial disfonksiyon oluşumunda rolü olan) endotelial kaynaklı vazoaktif faktörler, diğer

inflamatuvar belirteçler (IL-6 gibi) ve rezistin yanında adiponektin gibi diğer adipokinleri inceleyebilmiş olsaydık ateroskleroz gelişimi üzerinde bu sitokinlerin etkilerini daha net açıklayabilirdik.

Sonuç olarak, serum rezistin düzeyi HD hastalarında normal bireylere göre yüksektir. Artmış rezistin inflamasyonla ilişkilidir ve bu sonuç HD hastalarında adipositokinlerle inflamasyon arasındaki olası yeni bir ilişkiyi yansıtır olabilir. Endotelial fonksiyonu direkt düzenleme yeteneği olduğu düşünülen rezistin gibi adipokinlerin aterosklerotik kardiyovasküler hastalık gelişimindeki rolü önemli olabilir.

IV. KAYNAKLAR

1. K/DOQI Clinical Practice Guidelines for Chronic Kidney Disease: Evaluation, Classification and Stratification. Part 4. Definition and classification of stages of chronic kidney disease. Am J Kidney Dis 39 (ek 1): s 46-75, 2002
2. Goldman Lee, Bennett Claude J, Drazen J, Gill G, Griggs R, Kokko JP, Mandell G, Pauwell DW, Schafer AI: Chronic Renal Failure. Luke GR: Cecil Textbook of Medicine. 21st Edition, London. 2000 571-575.
3. Türk Nefroloji Derneği Registry Raporları 2006
4. Levey AS. Nephrology forum: Measurement of renal function in chronic renal disease. Kidney Int 38:167-84,1990
5. Comprehensive clinical Nephrology. Johnson RJ, Feehally J, eds. Second edition, Mosby, Newyork, 2003, ss 858-859.
6. Goldman Lee, Bennett Claude J, Drazen J, Gill G, Griggs R, Kokko JP, Mandell G, Pauwell DW, Schafer AI: Chronic Renal Failure. Luke GR: Cecil Textbook of Medicine. 21st Edition, London. 2000 576-575.
7. Daugirdas JT. Physiologic principles. Handbook of Dialysis. Daugirdas JT, Ing TS (eds). Little, Brown and Company Boston 2003, 15-45.
8. İliçin G, Ünal S, Akalın S: Temel İç Hastalıkları. 1:776
9. Gabay C, Kushner I. Acute-phase proteins and other systemic responses to inflammation. N Engl J Med 1999; 340:448-454.
10. Suffredini AF, Fantuzzi G, Badolato R, Oppenheim JJ. New insight into the biology of the acute phase response. J Clin Immunol. 1999;19:203-214.
11. Yeun JY, Levine RA, Mantadilok V, Kaysen GA. C-Reactive protein predict all-cause and cardiovascular mortality in hemodialysis patients. Am j Kidney Dis.2000;35:469-476.

12. Zoccali C, Benedetto FA, Mallamice F. Inflammation is associated with carotid atherosclerosis in dialysis patients. Creed Investigators. Cardiovascular Risk Extended Evaluation in dialysis Patients. *J Hypertens* 2000;18:1207-1213.
13. Iseki K, Tozawa M, Yoshi S, Fukiyama K. Serum C-reactive protein and risk of death in chronic dialysis patients. *Nephrol Dial Transplant* 1999;14:1956-1960.
14. Heiss G, Sharett AC, Barnes R. Carotid atherosclerosis measured by B-mode ultrasound in populations-associations with cardiovascular risk factors in the ARIC Study, *Am J Epidemiol.* 134:250-256.1991.
15. Ergün A, Leptin(ob Protein), *Türkiye Klinikleri Tıp Bilimleri Dergisi* 19(2):130-136 1999.
16. Jequier E, Tappy L. Regulation of body weight in humans. *Physiological Reviews* 1999 79: 451- 480.
17. Auwerx J, Steals B. Leptin, *The Lancet* 1998 351: 737-42.
18. Stepan CM, Lazar MA. Resistin and obesity-associated insulin resistance. *Trends in Endocrinology & Metabolism* 2002; 13(1): 18-23.
19. Berger A. Resistin: a new hormone that links obesity with type 2 diabetes. *BMJ* 2001; 322: 193.
20. Harsch IA, Koebnick C, Wallaschofski H, et al. Resistin levels in patients with obstructive sleep apnoea syndrome--the link to subclinical inflammation? *Med Sci Monit.* 2004; 10: CR 510-515.
21. Al-Daghri N, Chetty R, McTernan PG, et al. Serum resistin is associated with c-reactive protein & ldl cholesterol in type 2 diabetes and coronary artery disease in a Saudi population. *Cardiovasc Diabetol.* 2005;4:10.
22. Bokarewa M, Nagaev I, Dahlberg L, Smith U, Tarkowski A. Resistin, an adipokine with potent proinflammatory properties. *J Immunol.* 2005;174:5789-5795.

23. Nawrocki A, Scherer PE. The delicate balance between fat and muscle. Adipokines in metabolic disease and musculoskeletal inflammation. *Curr Opin Pharmacol* 4:281-289, 2004.
24. DeFronzo RA. *Current Management of Diabetes Mellitus*. Mosby a Times Mirror Company 1998: 59-60.
25. Karmiris K, Koutroubakis IE, Kouroumalis EA. The emerging role of adipocytokines as inflammatory mediators in inflammatory bowel disease. *Inflamm Bowel Dis*. 2005;11:847-855.
26. Karmiris K, Koutroubakis IE, Xidakis C, Polychronaki M, Voudouri T, Kouroumalis EA. Circulating levels of leptin, adiponectin, resistin, and ghrelin in inflammatory bowel disease. *Inflamm Bowel Dis*. 2006;12:100-105.
27. Buyan N, Bıdecı A, Ozan O. Leptin and resistin levels and their relationships with glucose metabolism in children with chronic renal insufficiency and undergoing dialysis. *Nephrology* 2006; 11, 192-196.
28. Filippidis G, Liakopoulos V, Mertens P. Resistin serum levels are increased but not correlated with insulin resistance in chronic hemodialysis patients. *Blood Purif* 2005;23:421-428.
29. Malyszko J, Malyszko J, Kozminski P. Elevated resistin is related to inflammation and residual renal function in hemodialysis patients. *Nephrology* 2007;12:246-253.
30. Carroll BA: Carotid sonography. *Radiology* 178:303-313. 1991.
31. Diez JJ, Iglesias P, Fernandez-Reyes MJ. Serum concentrations of leptin, adiponectin and resistin and their relationship with cardiovascular disease in patients with end-stage renal disease. *Clin Endocrinol* 2005;62:242-9.

32. Axelsson J, Bergsten A, Qureshi AR, et al. Elevated resistin levels in chronic kidney disease are associated with decreased glomerular filtration rate and inflammation, but not with insulin resistance. *Kidney Int.* 2006;69:596-604.
33. Nüsken K, Kratzsch J, Wienholz V. Circulating resistin concentrations in children depend on renal function. *Nephrol Dial Transplant.* 2006;21:107-112.
34. Kielstein JT, Becker B, Graf S. Increased resistin blood levels are not associated with insulin resistance in patients with renal disease. *Am J Kidney Dis.* 2003;42:62-6.
35. Schäffler A, Büchler C, Müller-Ladner U et al. Identification of variables influencing resistin serum levels in patients with type 1 and type 2 diabetes mellitus. *Horm Metab Res* 2004; 36: 702–707.
36. Youn BS, Yu KY, Park HJ, Lee NS, Min SS, Youn MY, Cho YM, Park YJ, Kim SY, Lee HK, Park KS. 2004 Plasma resistin concentrations measured by enzyme-linked immunosorbent assay using a newly developed monoclonal antibody are elevated in individuals with type 2 diabetes mellitus. *J Clin Endocrinol Metab* 89:150–156.
37. Kielstein JT, Becker B, Graf S, Brabat G, Haller H, Fliser D. Increased resistin blood levels are not associated with insulin resistance in patients with renal disease. *Am. J. Kidney Dis.* 2003; 42: 62–6.
38. Axelsson J, Heimbürger O, Lindholm B. Adipose tissue and its relation to inflammation: the role of adipokines. *J Ren Nutr.* 2005; 15:131-6.
39. Yaturu S, Daberry RP, Rains J, Jain S. Resistin and adiponectin levels in subjects with coronary artery disease and type 2 diabetes. *Cytokine.* 2006 May;34(3-4):219-23. Epub 2006 Jul 5.
40. Kopff B, Jegier A. Adipokines: adiponectin, leptin, resistin and coronary heart disease risk. *Przegl Lek.* 2005;62 Suppl 3:69-72

41. Racek-Krol T. Leptin--adipose tissue hormone and its role in cardiovascular diseases. *Pol Merkur Lekarski*. 2006 Jun;20(120):713-6.
42. Zoccali, C., Mallamaci, F., Tripepi, G., Benedetto, F.A., Cutrupi, S., Parlongo, S., Malatino, L.S., Bonanno, G., Seminara, G., Rapisarda, F., Fatuzzo, P., Buemi, M., Nicocia, G., Tanaka, S., Ouchi, N., Kihara, S., Funahashi, T. & Matsuzawa, Y. (2002) Adiponectin, metabolic risk factors, and cardiovascular events among patients with end-stage renal disease. *Journal of the American Society of Nephrology*, 13, 134–141.
43. Wolf G, Chen S, Han DC, Ziyadeh FN. Leptin and renal disease. *Am. J. Kidney Dis*. 2005; 39: 1–11.
44. Huang, J.W., Yen, C.J., Chiang, H.W., Hung, K.Y., Tsai, T.J. & Wu, K.D. (2004) Adiponectin in peritoneal dialysis patients: a comparison with hemodialysis patients and subjects with normal renal function. *American Journal of Kidney Diseases*, 43, 1047–1055.
45. Kawanami D, Maemura K, Takeda N. Direct reciprocal effect of resistin and adiponectin on vascular endothelial cell interactions. *Biochem Biophys res Commun*. 2004;314:415-419.
46. Verma S, Li SH, Wang CH et al. Resistin promotes endothelial cell activation: Further evidence of adipokine–endothelial interaction. *Circulation* 2003; 108: 736–40.
47. Norata GD, Raselli S, Grigore L. Leptin:adiponectin ratio is an independent predictor of intima media thickness of the common carotid artery. *Stroke*. 2007 Oct;38(10):2844-6. Epub 2007 Sep 6.