



T.C.

**DİCLE ÜNİVERSİTESİ TIP FAKÜLTESİ
İÇ HASTALIKLARI ANABİLİM DALI**

**EVRE 4 VE EVRE 5 KRONİK BÖBREK HASTALARINDA
EPIKARDİYAL YAĞ DOKU KALINLIĞI İLE İLİŞKİLİ RİSK
FAKTÖRLERİNİN DEĞERLENDİRİLMESİ**

Dr. Hasan İNCE

TIPTA UZMANLIK TEZİ

DİYARBAKIR-2017



T.C.

**DİCLE ÜNİVERSİTESİ TIP FAKÜLTESİ
İÇ HASTALIKLARI ANABİLİM DALI**

**EVRE 4 VE EVRE 5 KRONİK BÖBREK HASTALARINDA
EPIKARDİYAL YAĞ DOKU KALINLIĞI İLE İLİŞKİLİ RİSK
FAKTÖRLERİNİN DEĞERLENDİRİLMESİ**

Dr. Hasan İNCE

TIPTA UZMANLIK TEZİ

TEZ DANIŞMANI

Doç.Dr. Zülfükar YILMAZ

DİYARBAKIR-2017

ÖNSÖZ

Bilimsel düşünme ve çalışmayı bizlere öğreten, engin bilgi ve birikimlerini bizimle paylaşan, bugünlere gelmemizde büyük emeği olan, hekimliği bizlere öğreten değerli hocamız Prof. Dr. Ekrem MÜFTÜOĞLU'na başta olmak üzere, İç Hastalıkları A.B.D. Başkanımız Prof. Dr. M. Emin YILMAZ'a yetişmemde büyük emekleri olan bütün değerli öğretim üyeleri; Prof. Dr. Alpaslan Kemal TUZCU, Prof. Dr. Orhan AYYILDIZ, Prof. Dr. Kendal YALÇIN, Prof. Dr. Muhsin KAYA, Prof. Dr. Ali Kemal KADİROĞLU, Prof. Dr. Abdurrahman İŞIKDOĞAN, Doç. Dr. M. Ali KAPLAN, Doç. Dr. Mehmet KÜÇÜKÖNER, Doç. Dr. Zülfikar YILMAZ, Yrd. Doç. Dr. Yaşar YILDIRIM, Yrd. Doç. Dr. Zuhat URAKÇI, Yrd. Doç. Dr. Feyzullah UÇMAK, Yrd. Doç. Dr. Faruk KILINÇ, Yrd. Doç. Dr. Zafer PEKKOLAY, Yrd. Doç. Dr. Abdullah KARAKUŞ, Yrd. Doç. Dr. Emre AYDIN, Uzm. Dr. Hikmet SOYLU, Uzm. Dr. Belma BALSAK, Uzm. Dr. Elif Tuğba TUNCEL, Uzm. Dr. Ali Veysel KARA, Uzm. Dr. Hüseyin Kaçmaz, Uzm. Dr. Zeynep ORUÇ, Uzm. Dr. Fatma YILMAZ AYDIN, Uzm. Dr. Berat EBİK, Uzm. Dr. Nadiye AKDENİZ, Uzm. Dr. Mehmet GÜVEN, Uzm. Dr. Halis YERLİKAYA'ya ve tezimde büyük katkıları olan Kardiyoloji Hastalıkları bilim dalı öğretim üyesi Doç. Dr. Aziz KARABULUT'a teşekkürlerimi sunuyorum.

Tezimin her aşamasında yardımlarını esirgemeyen saygıdeğer hocam Doç. Dr. Zülfikar YILMAZ'a ve rotasyon eğitimim sırasında bilgilerini benden esirgemeyen Kardiyoloji A.B.D, Enfeksiyon Hastalıkları ve Mikrobiyoloji A.B.D, Göğüs Hastalıkları A.B.D, Radyoloji A.B.D öğretim üyelerine, birlikte çalışmaktan her zaman büyük mutluluk ve onur duyduğum İç Hastalıkları A.B.D çalışanlarına teşekkür ederim.

Bana desteklerini hiçbir zaman eksiltmeyen, bugünlere gelmemde büyük emekleri olan aileme, eşim Meral'e, canım Sidar'ıma ve canım Muhammed Bawer'ime teşekkür ediyorum.

Dr. Hasan İNCE

Diyarbakır -2017

ÖZET

Giriş: Epikardiyal yağ doku (EYD), kalbin etrafını saran, miyokardiyum ve visseral perikardiyum arasında yerleşmiş bir visseral yağ doku kompartmanıdır. Visseral yağ dokunun kronik böbrek hastalarında (KBH) insülin direnci, ateroskleroz ve inflamasyon gibi kardiyovasküler risk faktörleri ile ilişkisi bilinmektedir. Bu nedenle EYD, KBH hastalarında kardiyovasküler risk faktörlerinden biri olabilir. Bu çalışmada, Evre 4 ve 5 KBH tanısı almış ve renal replasman tedavisi uygulanmayan hastalarda visseral adipositenin bir göstergesi olan EYD ile ilişkili risk faktörlerinin değerlendirilmesi amaçlandı.

Materyal ve metod: Bu çalışmaya Dicle Üniversitesi Tıp Fakültesi Hastanesi Nefroloji polikliniğine ya da çeşitli nedenlerle nefroloji kliniğinde yatırılan daha önce renal replasman tedavisi uygulanmamış olan Evre 4 ve Evre 5 KBH tanılı 80 hasta dahil edildi. Kalp yetmezliği (EF <50), iskemik kalp hastalığı, obezite [Vücut kitle indeksi (VKİ) >35], malignite tanısı olan, serebrovasküler olay öyküsü bulunan, <18 yaş, >80 yaş hastalar, hemodinamik instabilitesi olanlar, gebelik, pacemaker kullanımı, ampute ekstremiteleri varlığı, diyaliz tedavisi alan hastalar çalışmaya dahil edilmedi. Hastaların VKİ, idrar volümü, sistolik kan basınçları (SKB) ve diyastolik kan basınçları (DKB) ölçüldü. Vücut kompozisyonlarının belirlenmesi amacıyla Bioimpedans analizi (BİA) yapıldı. Bu analizle vücut yağ dokusu kitlesi (FTM), yağ dokusu indeksi (FTI), adipoz doku kitlesi (ATM), yağsız doku kitlesi (LTM), yağsız doku indeksi (LTI) değerlendirildi. Hastaların ekokardiyografik (ECHO) inceleme ile EYD kalınlığı ölçümü yapıldı.

Bulgular: Çalışmaya dahil edilen hastaların 26'sında Evre 4 KBH ve 54'ünde Evre 5 KBH mevcuttu. Hastaların 42'si erkek (%52) ve 38'i bayan (%48) idi. Hastaların ortalama yaş 52,91±16,37 yıl, ortalama VKİ 24,13±14,44 kg/m² saptandı. Hastaların ortalama SKB 132,94±17,31 mmHg, ortalama DKB 81,01±11,83 mmHg, ortalama FTM 18,92±7,73 kg, ortalama FTI 9,58±4,41 kg/m², ortalama LTM 42,27±11,83 kg, ortalama LTI 15,10±3,82 kg/m², ortalama EYD kalınlığı 6,4±1,21 mm bulundu. Evre 5 KBH hastalarında ortalama EYD kalınlığı, Evre 4 KBH hastalarına göre anlamlı olarak daha yüksek bulundu (6,7±1,2 mm vs 5,9±0,9mm; p=0.003). EYD kalınlığı ile yaş, VKİ, SKB, DKB, c-reaktif protein (CRP), trigliserit, FTM ve FTI arasında pozitif korelasyon, HDL ve albümin ile ise negatif

korelasyon saptandı ($p<0.05$). Ayrıca, çok basamaklı lineer regresyon analizi sonucunda yüksek SKB, artmış FTM düzeyi, düşük albumin ve düşük HDL düzeylerinin artmış EYD kalınlığı için bağımsız değişkenler olduğu saptandı ($p<0.05$).

Sonuç: Kronik böbrek hastalarında kardiyovasküler riskin bir öngürücüsü olan EYD kalınlığının ECHO gibi pratik yöntemlerle ölçülmesinin faydalı olabileceğini ve ayrıca EYD kalınlığını artıran faktörlerin düzeltilmesinin olumlu sonuçlara yol açabileceğini düşünmekteyiz.

Anahtar Kelimeler: Kronik böbrek hastalığı, epikardiyal yağ doku kalınlığı, biyoimpedans analiz



ABSTRACT

Introduction: Epicardial adipose tissue (EFT) is a visceral fat tissue compartment surrounding the heart, located between myocardium and visceral pericardium. Visceral fat is known to be associated with cardiovascular risk factors such as insulin resistance, atherosclerosis and inflammation in chronic kidney disease (CKD). Therefore, EFT may be one of the cardiovascular risk factors in CKD patients. In this study, it was aimed to evaluate the risk factors associated with EFT, which is a sign of visceral adipocyte in patients with stage 4 and 5 CKD diagnosis and who did not undergo renal replacement therapy.

Materials and methods: This study included 80 patients with Stage 4 and Stage 5 CKD who were not previously treated with renal replacement therapy at the nephrology clinic of the Dicle University Medical Faculty Hospital or nephrology polyclinic for various reasons. Exclusion criterias were; cardiac insufficiency (EF<50%), age<18 years and >80 years, presence of hemodynamic instability, pregnancy, pacemaker use, presence of amputated extremity, receiving dialysis treatment, history of ischemic heart disease, obesity [Body mass index (BMI) >35], malignancy, cerebrovascular event history. The BMI, urine volume, systolic blood pressure (SBP) and diastolic blood pressure (DBP) of the patients were measured. The bioimpedance analysis (BIA) was performed to determine body composition. In this analysis, body fat tissue mass (FTM), fat tissue index (FTI), adipose tissue mass (ATM), lean tissue mass (LTM), lean tissue index (LTI) was performed. Echocardiographic (ECHO) examination of patients was performed to measure EFT thickness.

Findings: Twenty six of the patients included in the study had Stage 4 CKD and 54 had Stage 5 CKD. Fourty two of the patients were male (52%) and 38 were female (48%). The mean age of the patients was 52.91 ± 16.37 and the mean BMI was 24.13 ± 14.44 kg/m². The mean SBP of the patients was $132,94 \pm 17,31$ mmHg, mean DBP was $81,01 \pm 11,83$ mmHg, mean FTM was $18,92 \pm 7,73$ kg, mean FTI was $9,58 \pm 4,41$ kg/m², mean LTM was $42,27 \pm 11,83$ kg, mean LTI was $15,10 \pm 3,82$ kg/m², mean EFT was $6,4 \pm 1,21$ mm. The mean EFT thickness in stage 5 CKD patients was significantly higher than in stage 4 CKD patients (6.7 ± 1.2 mm vs 5.9 ± 0.9 mm, $p=0.003$). EFT showed a negative correlation with

HDL and albumin, whereas positively with BMI, SBP, DBP, c-reactive protein (CRP), age, triglyceride, FTM and FTI ($p < 0.05$). In multi step linear regression analysis, increased SBP, increased BMI, low albumin level and low HDL levels were independently associated with increased EFT thickness ($p < 0.05$).

Conclusion: We believe that it may be useful to measure the thickness of the EFT as a predictor of cardiovascular risk in CKD by using practical methods such as ECHO, and also that correcting the factors that increase the EFT thickness may lead to positive results.

Keywords: Chronic kidney disease, Epicardial fat tissue thickness, bioimpedance analysis



İÇİNDEKİLER

ÖNSÖZ	i
ÖZET	ii
ABSTRACT	iv
İÇİNDEKİLER	vi
ŞEKİL LİSTESİ	viii
TABLO LİSTESİ	ix
KISALTMALAR	x
1.GİRİŞ ve AMAÇ.....	1
2. GENEL BİLGİLER	1
2.1. Kronik Böbrek Hastalığı	1
2.1.1. Tanım	1
2.1.2. Epidemiyoloji	2
2.1.3. Evreleme.....	3
2.1.4. Etyoloji	3
2.1.5. Patofizyoloji	4
2.1.6. Klinik Özellikleri.....	6
2.1.7. Tanı ve Tarama Yöntemleri	7
2.1.8. Glomerüler Filtrasyon Hızınının Saptanması.....	7
2.1.9. Kronik Böbrek Hastalığının Seyri	8
2.1.10. Kronik Böbrek Hastalığında Tedavi.....	9
2.2. Epikardiyal Yağ Doku	11
2.2.1. Tanımı	11
2.2.2. Patofizyolojisi	12
2.2.3. Ölçüm metodları.....	14

2.2.4. Klinik önemi	16
2.3. Biyoempedans Analiz Yöntemi	17
2.3.1. Tarihsel gelişimi	17
2.3.2. Genel prensipleri	17
2.3.3. Analiz metodları	20
2.3.4. Segmental BIA.....	20
2.3.5. Referans metodları ile karşılaştırılması.....	21
2.3.6. Ölçüm standartları.....	21
2.3.7. Doğrulama	22
3. MATERYAL ve METOD	22
3.1. Hasta Seçimi ve Dışlama Kriterleri	22
3.2. Biyoimpedans Analiz Yöntemi	23
3.3. Epikardial yağ doku ölçümü.....	23
3.4. İstatistiksel Analiz	24
4. BULGULAR	24
5. TARTIŞMA	29
6. KAYNAKLAR	34

ŞEKİL LİSTESİ

- Şekil 1.** CREDIT çalışmasında yaş gruplarına göre KBH prevalansı.....2
- Şekil 2.** ECHO ile parasternal uzun aksta sağ ventrikül ön duvarından epikardiyal yağ dokusunun ölçümü13
- Şekil 3.** Vücut dokuları ve biyoimpedans spektroskopisi ölçüm prensibi.....19
- Şekil 4.** Ekstraselüler su fazlalığı.....19



TABLO LİSTESİ

Tablo 1. KBH’de GFH kategorileri.....	3
Tablo 2. KBH’de albuminüri GFH kategorileri	3
Tablo 3. Kronik Böbrek Hastalığının Sebebe Göre Sınıflaması	4
Tablo 4. Epikardiyal yağ dokudan salınan biyoaktif molekuller	15
Tablo 5. Epikardiyal yağ dokunun fizyolojik ve patofizyolojik fonksiyonları.....	17
Tablo 6. Hasta grubuna ait klinik ve laboratuvar veriler.....	25
Tablo7. Evre 4 - Evre 5 KBH hasta gruplarının klinik parametreler açısından karşılaştırılması.....	26
Tablo 8. Evre 4 - Evre 5 KBH hasta gruplarının ECHO parametreleri açısından karşılaştırılması.....	26
Tablo 9. Evre 4 - Evre 5 KBH hasta gruplarının laboratuvar parametreleri açısından karşılaştırılması.....	27
Tablo 10. Evre 4 - Evre 5 KBH hasta gruplarının BİA parametreleri açısından karşılaştırılması.....	27
Tablo 11. EYD ile klinik ve laboratuvar parametrelerinin korelasyon analizi	28
Tablo 12. EYD ile BİA parametrelerinin korelasyon analizi	28
Tablo 13. EYD ile bağımsız değişkenler arasındaki regresyona analizi	29

KISALTMALAR

ACR:	Albumin/Kreatinin Oranı
AER:	Albumin Atılım Hızı
ATM:	Adipose Tissue Mass
BİA:	Biyoopedans Analiz
BMI:	Body mass index
BUN:	Kan Üre Azotu
BT:	Bilgisayarlı tomografi
Ca x P:	Kalsiyum fosfor çarpımı
CKD:	Chronic kidney disease
CrCl:	Kreatinin Klirensi
CRP :	C-reaktif protein
CREDIT:	Türkiye’de Kronik Böbrek Hastalığı (Chronic Renal Disease İn Turkey)
DEXA :	Dual enerji X-Ray absorpsiyometri
DM:	Diyabetes Mellitus
DKB:	Diastolik kan basıncı
ECHO:	Ekokardiografi
ECW:	Ekstraselüler sıvı volümü
EF:	Ejeksiyon Fraksiyonu
EYD:	Epikardiyal Yağ Dokusu
EFT:	Epicardial Fat Tissue
FTI:	Fat Tissue Index

FTM:	Fat Tissue Mass
GFH:	Glomerüler Filtrasyon Hızı
HDL:	High Density Lipoprotein
MDRD:	Modification of Diet in Renal Disease
MR:	Manyetik Rezonans
KBH:	Kronik Böbrek Hastalığı
KDIGO:	Böbrek Hastalığında Global Sonuçların İyileştirilmesi (Kidney Disease Improving Global Outcomes)
LDL:	Low Density Lipoprotein
LTI:	Lean Tissue Index
LTM:	Lean Tissue Mass
ICW:	İntraselüler Sıvı
OH:	Overhidrasyon
SDBY:	Son Dönem Böbrek Yetmezliği
SKB:	Sistolik kan basıncı
SYA:	Serbest yağ asidi
PKD:	Polikistik böbrek hastalığı
PTH:	Parathormon
USG:	Ultrasonografi
TBW:	Total Vücut Sıvısı
TND:	Türk Nefroloji Derneği
VKİ:	Vücut Kitle İndek

1.GİRİŞ ve AMAÇ

Kronik böbrek hastalığı (KBH), çeşitli hastalıklara bağlı olarak gelişen kronik, ilerleyici ve geri dönüşümsüz nefron kaybı ile karakterize olan aynı zamanda toplumda görülme sıklığı giderek artan, yüksek maliyetli ve kötü klinik sonuçları olan dünya çapında bir halk sağlığı problemidir (1). KBH'da en sık mortalite ve morbidite nedeni kardiyovasküler hastalıklardır (2). İnflamasyon, artmış oksidatif stres, lipoprotein metabolizmasındaki anormallikler, hiperparatiroidi, anemi ve insülin direnci KBH olan hastalar için kardiyovasküler hastalık patogenezinde geleneksel olmayan risk faktörleri arasında sayılabilir (3-6) .

Epikardiyal yağ doku (EYD), kalbin etrafını saran, miyokardiyum ve visseral perikardiyum arasında yerleşmiş bir visseral yağ doku kompartmanıdır. Visseral yağ dokunun KBH hastalarında insülin direnci, ateroskleroz ve inflamasyon gibi kardiyovasküler risk faktörleri ile ilişkisi bilinmektedir (7,8). Aktif bir endokrin organ ve birçok biyoaktif molekül (proinflamatuvar ve tümör necrosis faktör- α , monosit kemotaktik protein-1, IL-6 ve resistin gibi proaterojenik sitokinler) kaynağı olarak kabul edilmiştir (9). Bu moleküllerin çoğunun seviyeleri KBH'da artar (10-12). Bu nedenle, EYD'nin KBH'da bir inflamatuvar sinyaller kaynağı olduğunu varsaymak mantıklıdır.

EYD, KBH hastalarında kardiyovasküler risk faktörlerinden biri olabilir. Bu çalışmadaki amacımız; farklı nedenlerle KBH tanısı almış ve renal replasman tedavisi uygulanmayan hastalarda visseral adipositenin bir göstergesi olan EYD'nin ekokardiyografik (ECHO) ölçümlerinin risk tahminindeki yerini değerlendirmektir.

2. GENEL BİLGİLER

2.1 Kronik Böbrek Hastalığı

2.1.1 Kronik Böbrek Hastalığının Tanımı

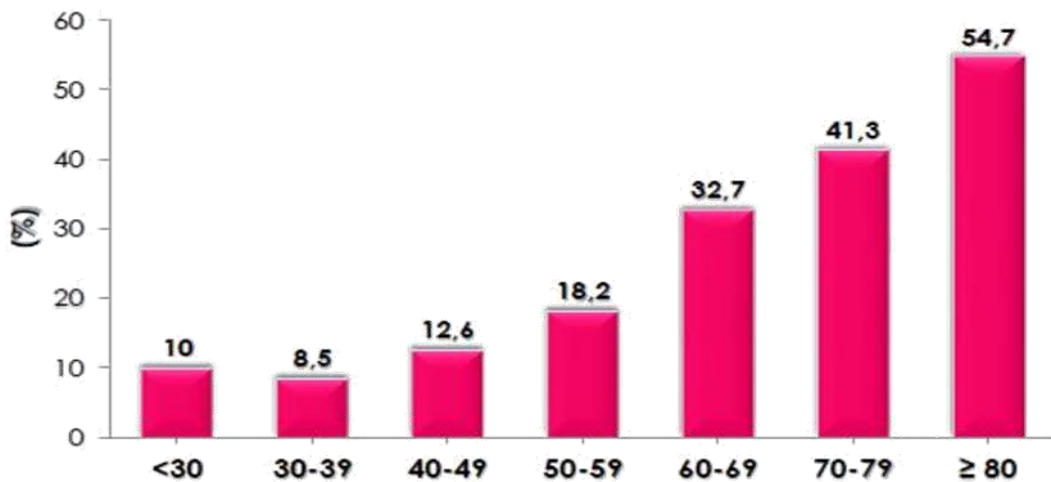
Kronik böbrek hastalığı (KBH), böbreğe zarar veren, böbreğe ait olan veya sistemik birçok hastalıktan kaynaklanan, böbrek fonksiyon kaybını takip eden problemler olarak tanımlanır. Akut böbrek hasarı seyrinin aksine KBH'de, böbrek hasarı nadiren onarılır ve fonksiyon kaybı devam eder. Fonksiyon kaybı daha fazla böbrek hasarı oluşturur ki, neden olan hastalık aktif olmadığında bile böbrek ilerleyici olarak bozulur. KBH terimi, pratikte

yaygın olarak kullanılan kronik böbrek yetmezliğine göre tercih edilen isimlendirmedir. Çünkü kronik böbrek yetmezliği, böbreklerin tüm fonksiyonlarında kayıp olduğu izlenimini uyandırmaktadır (13). KBH, 3 aydan fazla süredir olan böbreğin yapı ve fonksiyonlarındaki bozulma olarak tarif edilmektedir (14).

2.1.2 Kronik Böbrek Hastalığında Epidemiyoloji

KBH, tüm dünyada diyabetes mellitus (DM), hipertansiyon gibi hastalıkların prevalansında artış olmasıyla beraber insidansı artmış ve önemli bir sağlık sorunu haline gelmiştir. Amerika Birleşik Devletlerinde yapılan çalışmalara göre erişkin popülasyonun en az % 6'sında Evre 1 ve 2, % 4.5'unda evre 3 ve 4 KBH tespit edilmiştir (15).

Türk Nefroloji Derneği (TND) KBH'yi, sık görülen, morbidite ve mortalitesi yüksek olan, yaşam kalitesini olumsuz etkileyen ve büyük ekonomik yük getiren bir durum olduğu için Türkiye'nin büyük sorunu olarak tanımlamıştır. KBH olan kişilerde farkındalığın azlığı nedeniyle çoğu zaman uygun tedaviden yoksun kalmaktadırlar. Farkındalığın düşük olmasının en önemli nedenlerinden biri erken tanının gecikmiş olmasıdır. Ülkemizde KBH sıklığını ve nedenlerini araştıran çalışma sayısı sınırlı olup yapılan çalışmalarda toplanan verilerin güvenilirliği de tartışmalıdır. TND'nin bu konuda yaptığı 2011 tarihli CREDIT çalışmasından elde edilen verilere göre, ülkemizde KBH prevalansı %15.7 olup evrelere göre dağılımı ise; evre-1 % 5.4, evre-2 % 5.2, evre-3 % 4.7, evre-4 % 0.3 ve evre-5 % 0.2 olarak tespit edilmiştir (16). Ayrıca bu çalışmada KBH sıklığının yaş ile doğru orantılı olarak artmış olduğu saptanmıştır (Şekil-1).



Şekil 1. CREDIT çalışmasında yaş gruplarına göre KBH prevalansı

2.1.3 Kronik Böbrek Hastalığında Evreleme

KBH’de evreleme, Böbrek Hastalığında Global Sonuçların İyileştirilmesi [Kidney Disease Improving Global Outcomes (KDIGO)] 2012 kılavuzuna göre tablo 1’de gösterilmiştir. Belirlenen glomerüler filtrasyon hızı (GFH) değeri normal popülasyondaki genç erişkin bireylerin değerlerine göre düzenlenmiştir. Tek başına G1 ve G2 evresi KBH tanısı koydurmaz. Bu kılavuzda, daha önceki kılavuzlardan farklı olarak evre 3, iki alt gruba ayrılmıştır (14). Önceki kılavuzlardan farklı olarak KDIGO 2012 kılavuzunda KBH evrelemesine albuminüri düzeyi de eklenmiştir (Tablo 2)

Tablo 1: KBH’de GFH kategorileri

GFR kategori	GFR (ml/dk/1.73 m ²)	İsmlendirme
G1	≥90	Normal ya da yüksek
G2	60-89	Hafifçe azalmış
G3a	45-59	Hafif-orta derecede azalmış
G3b	30-44	Orta-ağır derecede azalmış
G4	15-29	Ağır derecede azalmış
G5	<15	Böbrek yetmezliği

Tablo 2: KBH’de albuminüri kategorileri

Kategori	AER (mg/24 saat)*	ACR (mg/gr)**	
A1	<30	<30	Normal-hafif artmış
A2	30-300	30-300	Orta derece artmış
A3	>300	>300	Ağır derece artmış

*AER: albumin atılım hızı **ACR: albumin/kreatinin oranı (6)

2.1.4 KBH’nin Etiyolojisi

Böbreklerin geri dönüşümsüz işlev kaybına neden olan hastalıkların sıklığı ülkelere göre değişse de Türkiye’de ve dünyada benzer hastalıklara bağlı ve benzer oranlarda olduğu rapor edilmektedir (17). Hastaların önemli bir kısmı hekime ileri üremik tablo içinde başvurduğu için temelde yatan hastalığın bulunması mümkün olmayabilir. Hemen her yerde etiyolojik nedenler arasında ilk sırada DM, ikinci sırada hipertansiyon ve üçüncü

sırada glomerüler hastalıklar yer almakta ve bu ilk üç neden tüm vakaların % 60-80'ini meydana getirmektedir (18).

Amerika Birleşik Devletleri'nde KBH'nın %40,3'ünü DM, %27,1'ini hipertansiyon ve %12'sini glomerülo nefrit oluşturmaktadır (19). Türkiye'de KBH nedenleri ile ilgili en sağlıklı veriler TND tarafından elde edilmiştir. TND 2011 Registry raporuna göre 2011 yılı itibariyle KBH saptanan olguların etiyolojik dağılımı değişmemiştir. Etiyolojik nedenler arasında ilk sırada diyabetik nefropati, ikinci sırada hipertansif nefroskleroz, üçüncü sırada ise kronik glomerülo nefrit yer almaktadır (17).

Tablo-3: Kronik Böbrek Hastalığının Sebebe Göre Sınıflaması

	Böbreği etkileyen sistemik hastalıkların örnekleri	Primer böbrek hastalık örnekleri (böbreği etkileyen sistemik hastalık yok)
Glomerüler Hastalıklar	Diyabet, sistemik otoimmün hastalıklar, sistemik enfeksiyonlar, ilaçlar, neoplaziler (amiloidoz dahil)	Diffüz, fokal yada kresenterik proliferatif glomerülo nefrit, fokal segmental glomerüloskleroz, membranöz nefropati
Tübüointertisyel Hastalıklar	Sistemik enfeksiyonlar, sistemik otoimmün hastalıkları sarkoidoz, ilaçlar, ürik asit, neoplazi (myelom), çevresel toksinler (kurşun)	İdrar yolu enfeksiyonu, taşlar, obstrüksiyon
Vasküler hastalıklar	Ateroskleroz, hipertansiyon, iskemi, kolesterol embolisi, sistemik vaskülitler, trombotik mikroanjyopati, sistemik skleroz	Anti-nötrofil sitoplazmik antikor (ANCA) ilişkili böbreğe sınırlı vaskülit
Kistik ve konjenital hastalıklar	Polikistik böbrek hastalığı, Alport sendromu, fabry hastalığı	Renal displazi, medüller kistik hastalık,

2.1.5 KBH'nın Patofizyolojisi

KBH'da altta yatan esas böbrek hastalığı ne olursa olsun son dönemde histolojik incelemede glomerüloskleroz, ekstrasellüler matriks artışı, intertisyel fibrozis ve tübüler atrofi görülür. Bu durum primer hastalıktan bağımsız olarak ilerleyici böbrek hasarında ortak mekanizmaların rol oynadığını düşündürmektedir. Sistemik hipertansiyon,

glomerüler hipertansiyon, proteinüri, hiperlipidemi, diyetle yüksek fosfor ve protein alınması, glomerül içi pıhtılaşma ve interstisiyel nefrit durumları KBH'nın ilerlemesine katkı yapan faktörler olarak saptanmıştır (20). Üremi organizmanın tüm sistemlerinde böbrek fonksiyonlarındaki bozulmayı yansıtan belirti ve bulgulardan oluşan sistemik bir intoksikasyonu gösteren bir sendrom olarak tanımlanmaktadır. Üremik hastalıkta semptomlar çeşitli toksinlere bağlıdır ve bu toksinler üremik toksinler olarak adlandırılmaktadır (18). Üremide vücutta biriken solütler molekül ağırlığına göre düşük (<300 dalton), orta (300 - 12.000 dalton) ve yüksek (>12.000 dalton) olmak üzere üç gruba ayrılır. Üremik semptomlar çok sayıda küçük ve orta molekül ağırlıktaki solütler nedeniyle ortaya çıkar. GFH 35-50 ml/dk'nın altına inmesi ile bulgular görülmeye başlar. İlk bulgular genellikle gece idrara kalkma ve anemiye bağlı halsizliktir. GFH 20-25 ml/dk olunca, üremik bulgular ortaya çıkmaya başlar. Bu değer 5-10 ml/dk'ya indiğinde SDBY'nden söz edilir ve bu hastalar diyaliz, renal transplantasyon gibi renal replasman tedavilerine ihtiyaç duyarlar. Bu süreç çoğu zaman uzun yıllar içine yayılmıştır ve giderek artan tuz ve sıvı retansiyonu sonucunda hipertansiyon ve tüm vücutta yaygın ödem meydana gelir. Ortaya çıkan hipertansiyon kalpte ve tüm damarlarda ilerleyici yapısal, fonksiyonel ve sistemik bozukluklara yol açar (20,21).

Her bir böbrekte 1 milyon nefron bulunmakta olup her biri toplam GFH'ye katkıda bulunur. İlerleyici nefron kaybı olduğunda renal hasarın etiolojisinden bağımsız olarak böbrekler, sağlam kalan nefronların kompanseuar hipertrofisi ve hiperfiltrasyon ile GFH düzeyini korumaya çalışır. Nefronların adaptasyonu sayesinde GFH %50'nin altına ininceye kadar üre ve kreatinin gibi plazma solütlerinin düzeylerinde anlamlı artış görülmez. GFH düzeyi %50'nin altına indiğinde kreatinin değeri yaklaşık olarak 2 katına çıkar. Plazma kreatinin düzeyi bazal değeri olan 0,6 mg/dl'den 1,2 mg/dl'ye yükselmiş bir hastada yaklaşık olarak %50 düzeyinde nefron kitlesinde fonksiyon kaybı olduğu düşünülebilir. Her ne kadar geriye kalan nefronların hipertrofi ve hiperfiltrasyonu faydalı gibi görünse de bu durum aynı zamanda ilerleyici renal fonksiyon bozukluğunun asıl sebebidir. Bu durumun, kapiller hasarlanma ile fokal ve segmental glomerülosklerozun başlamasına ve sonuçta global glomerüloskleroz oluşmasına sebep olan artmış glomerüler kapiller basınç ile ortaya çıktığına inanılır (22). Bunun nedeni ise, fonksiyonel vazodilatasyon veya artmış kan basıncıdır. Basıntaki kronik artışın, intraglomeruler küçük arteriollerin gerginliğine ve bu damarların sklerozuna neden olduğuna inanılmaktadır (23).

Bu varsayım fareler üzerinde yapılan çalışmalara ve KBH olan hastalar üzerindeki gözlemlere dayanır. Hayvan deneylerinde böbreğin bir kısmının çıkarılmasını izleyen süreçte geri kalan böbrekteki büyüme, glomerullerde hipertrofi ve GFH'nda artış olmaktadır. GFH'da artış olan nefronlarda intraglomerüler basınç artmıştır ve bu basınç artışı, nefrondan filtre olan protein miktarının artmasına neden olur. İntraglomerüler basınç ve GFH'nı anjiyotensin II belirler. Anjiyotensin-II postglomerüler arteriollerini daraltır, glomerüler hidrostatik basıncı ve filtrasyon fraksiyonunu yükseltir (20).

Böbrek yetmezliği nedeni ile biriken, iyon ya da bileşiklerin vücut sıvılarındaki dengesini korumak için oluşan hormonal ya da metabolik yanıtlar, üremik toksisitenin oluşmasına katkıda bulunmaktadır. Örneğin, böbrek yetmezliğinde fosfor geri emiliminin yetersizliği nedeni ile hiperfosfatemi ortaya çıkar. Oluşan hiperfosfatemi hipokalsemiye neden olur. Devamında aktif vitamin D oluşumu azalır bu da parathormonu artırır. Bu şekilde ortamda daha fazla bulunan parathormon, sağlam nefronun tübülüslerinden fosfor geri emilimini azaltarak GFH 25 ml/dk'ya düşüncüye kadar plazma fosforunun kanda artmasını engeller. Ancak kan fosfor düzeyini korumaya yönelik bu uğraşı sırasında parathormon kemik dokusundaki değişimin yanı sıra anemi, karbonhidrat intoleransı, hipertrigliseridemi gibi bir dizi üremik toksisiteye yol açmaktadır (20,21).

2.1.6 Kronik Böbrek Hastalığının Klinik Özellikleri

KBH'da birçok organ ve sistem etkilenir. Evre 1-3 (GFH>30 ml/dk) KBH genellikle asemptomatiktirler ve sıvı elektrolit bozuklukları veya endokrin bozukluklar meydana gelmez. Genellikle bu bozukluklar evre 4-5 KBH (GFH<30 ml/dk) hastalarında gelişir. Evre 5 KBH'da görülen üremik belirtiler başlıca toksinlerin birikimine sekonder gelişir. Altta yatan böbrek hastalığına bağlı olarak proteinüri veya hematüri gelişebilir. İdrarın konsantrasyon bozukluğuna bağlı olarak sıklıkla noktüri gelişir. Halsizlik, bitkinlik, yorgunluk, mental kapasitede azalma üreminin erken belirtilerindendir. Şiddetli böbrek yetmezliğinde (GFH<10 ml/dk diyabetik olmayan hastalar, GFH<15 m/dk olan diyabetik hastalar), hiperrefleksi, kas seğirmeleri, periferik sensoryal ve motor nöropatiler, kas krampları, inme, genellikle hipertansif ve metabolik ensefalopatinin sonucu olarak nöromusküler semptomlar görülebilir. İştahsızlık, bulantı, kusma, kilo kaybı, stomatit, ağızda kötü tat görülebilir. Cilt sarı, kahverengi görünüm alabilir. Kaşıntı rahatsız edici boyutlarda görülebilir. İleri böbrek hastalığında, perikardit ve gastrointestinal ülserasyon ve kanama yaygındır (24,25). GFH 15 ml/dk'nın altına indiğinde SDBY'den bahsedilir ve

hastalar bu dönemde hemodiyaliz, periton diyalizi ve transplantasyon gibi renal replasman tedavileri almaya başlarlar (24,25,26).

2.1.7 Kronik Böbrek Hastalığında Tanı ve Tarama Yöntemleri

KBH'de erken evrelerde tanı konulduğunda progresyona etki eden iyileştirilebilir faktörlerin tespiti ve tedavisiyle son dönem böbrek yetmezliği önlenir veya bu süreç yavaşlatılabilir. KBH vücudun bütün sistemlerini etkiler, özellikle de kardiyovasküler yapılarda hasarlanma oluşturur. KBH kardiyovasküler hastalıklar için önemli bir risk faktörüdür. Bu nedenle KBH'da erken evrede tanı konulmasını sağlayan tarama yöntemleri önem kazanmaktadır. KBH'nın birinci basamak dahil bütün sağlık kuruluşları tarafından tanınması ve tanınması hastalığın önlenmesi ve tedavisi açısından çok önemlidir. Böylece hastaların renal replasman tedavisi gereksinimi gelişmeden gerekli önlemler alınabilir.

2.1.7.1. Kronik Böbrek Hastalığında Tarama Yöntemleri

1. Serum üre, kreatinin ölçümü–glomerüler filtrasyon hızının saptanması
2. Rutin idrar analizi
3. İdrarda mikroalbumin ve protein araştırılması
4. ultrasonografi (USG) ve diğer görüntüleme yöntemleri
5. Serum sistatin-C ölçümü

2.1.8 Glomerüler Filtrasyon Hızınının Saptanması

Serum üre ve kreatinin düzeylerinin ölçümü GFH hakkında bilgi verebilir ancak üre ve kreatinin klirensi bu amaçla daha sıklıkla kullanılır. Kreatinin, kas hücrelerinin yıkımı sonucu oluşur ve normal düzeyi ortalama 0,8-1,2 mg/dl'dir. Kreatinin klirensi kreatinin tübüler salgılanması nedeniyle gerçek glomerüler filtrasyon hızından %15 daha fazladır. SDBY geliştiğinde kreatinin klirensi yanıltıcı olarak gerçek GFH'nin yaklaşık 2.5 katına çıkar. Bazı ilaçlar (trimetoprim, simetidin vb...) kreatinin tübüler atılımını yarışmalı olarak inhibe ettikleri için kreatinin klirensi yanıltıcı azalma gösterebilir. Malnütrisyonu olan kişilerde, yaşlılarda, erkeklere kıyasla kadınlarda serum kreatinin düzeyi düşük ölçülür.

Kreatinin klirensi aşağıdaki yöntemlerle hesaplanabilir.

1. 24 saatlik idrarda;

Kreatinin klirensi (Crcl) (ml/dk)= İdrar kreatinin (mg/dl) x Günlük idrar hacmi (ml)/
Serum Kreatinin (mg/dl) x 1440

2. Yaş, cinsiyet ve vücut ağırlığının göz önünde bulundurulduğu serum kreatinin değerleri kullanılarak GFH hesaplama formülleri geliştirilmiştir. Klinik pratikte idrar kreatini ölçmek her zaman mümkün olmayabileceği için, bu formüllerin en önemli avantajı sadece kan kreatini ile GFH hesaplanabilmesidir.

Cockroft-Gault formülü:

Erkekler için; Crcl = (140-yaş) x vücut ağırlığı) / (serum kreatinin x 72)

Kadınlar için; Crcl = (140-yaş) x vücut ağırlığı) / (serum kreatinin x 72) x 0.85.

Bu formülde yaş; yıl cinsinden, vücut ağırlığı; kilogram cinsinden, serum kreatinin ise mg/dl cinsinden yazılır ve bulunan kreatinin klirensinin birimi ml/dk'dır.

3. Modification of Diet in Renal Disease (MDRD) formülü kullanılarak hesaplanan GFH Cockroft-Gault formülüne kıyasla daha düşük bulunur.

GFH= 186 x (serum kreatinin(mg/dl) - 1.154 x (yaş)-0.203 x 0.742 (kadın ise) x 1.21
(siyah ırktan ise)

Kan üre azotu (BUN) olarak ölçülen değer gerçek üre değerinin yarısıdır. Üre klirensi ürenin üretimini ve tübüler sekresyonunu etkileyen çok sayıda faktör olduğu için gerçek GFH değerini yansıtmaz (27).

2.1.9 Kronik Böbrek Hastalığının Seyri

KBH'nın ilerleme hızı, altta yatan primer hastalık, kişinin yandaş hastalıkları, uygulanan tedaviler ve diğer pek çok faktörden etkilenebilir. MDRD çalışmasında diyet dahil birçok faktörün renal hastalık progresyonu üzerine etkisi araştırılmıştır. Çalışmanın sonucunda artmış idrar protein atılımı, primer tanı olarak polikistik böbrek hastalığı olması, düşük serum transferin düzeyi, siyah ırk ve düşük HDL kolesterol düzeyi bağımsız olarak hızlı GFH kaybı ile ilişkilendirilmiştir. Yine aynı çalışmada bazal GFH düzeyinin

GFH azalması hızı ile önemli bir ilişki göstermediği açıklanmıştır. Aynı çalışmada, primer nedenleri farklı olan KBH'lı GFH 25-55 ml/dk/1.73 m² olan olguların %19'unda, 2 yıllık izlem süresince, böbrek fonksiyonun stabil kaldığı hatta iyileştiği gözlenmiştir (28).

KBH'lı 920 kadın ve erkeğin 55-79 ay izlendiği bir çalışmada yaş, cinsiyet, primer renal hastalık, vücut kitle indeksi (VKİ) ve bazal GFH'nin prediktif prognostik değeri olduğu gösterilmiştir. Ayrıca yüksek yaş, primer tanının diyabetik nefropati-nefroskleroz olması ve düşük VKİ anlamlı artmış mortalite ile ilişkili bulunmuştur (29). Progresyonun 10 yıl süreyle izlendiği Evre 3 KBH'lı hastalardan oluşan bir grupta, 4 yıldan uzun gözlem süresince, hastaların %27' sinin GFH'sinde her hangi bir düşüş olmadığı bildirilmiştir. Aynı çalışmada yıllık ortalama GFH kaybı yaklaşık 1 ml/dk/1.73m²/yıl bulunurken, MDRD çalışmasında bu rakam 4 ml/dk/1.73m²/yıl olarak açıklanmıştır (30,31). Tüm bu çalışmalar KBH'nın progresyonuyla ilişkili risk faktörlerinin ve progresyon mekanizmalarının anlaşılmasının önemini ve ayrıca hastalık progresyonu ile ilgili risk skorlaması gereksinimini ortaya çıkarmıştır (31,32). Herediter bir böbrek hastalığı olan otozomal dominant polikistik böbrek hastalığında SDBY gelişme hızı oldukça değişkendir. Hastalığın genetik heterojenitesi nedeniyle polikistik böbrek hastalığı 1 (PKD1) mutasyonu taşıyanlarda SDBY ortalama 54 yaşında gelişirken, PKD2 mutasyonu olanlarda daha geç (ortalama 20 yıl içinde) gelişmektedir. Diyabetik hastalarda hiperfiltrasyon ile seyreden renal fonksiyonların stabil kaldığı 10-15 yıllık bir dönem mevcuttur. Bu hastalar tedavisiz kalırlarsa, tip 1 diyabetiklerin %80-100'ü ve tip 2 diyabetiklerin %20-40'ı mikroalbuminürik fazdan aşikar böbrek yetmezliğine progrese olmaktadır. 25 yıllık izlem süresince IgA nefropatili hastaların %30' unda böbrek yetmezliği geliştiği bildirilmektedir. Membranöz nefropatili hastaların 30 yıllık izleminde evre 5 böbrek hastalığına gidiş %30 oranında gözlenirken, mezangiokapiller glomerülonefritli veya primer fokal segmental glomerülosklerozlu hastalarda daha hızlı son dönem böbrek yetmezliği gelişmektedir (33).

2.1.10 Kronik Böbrek Hastalığında Tedavi

KBH'de temel tedavi yaklaşımı, mevcut nefronların oluşabilecek minimal hasarla yola devam etmelerini sağlamak, ortaya çıkan hematolojik, kemik mineral metabolizması, kardiyovasküler sistem bozuklukları başta olmak üzere KBH'nin komplikasyonlarının gelişimini önlemek, gelişmiş ise progresyonunu yavaşlatmaktır.

KBH hastaları hipervolemiye yatkın olmaları sebebiyle diyetle sodyum kısıtlaması ve endikasyonu olan hastalarda diüretik tedavisi verilmelidir. $GFR < 30$ ml/dk altına düşünce tiazid grubu diüretiklerin etkinliği belirgin biçimde azaldığı için loop diüretikleri tercih edilmelidir. Potasyum eksresyon bozukluğu olması sebebiyle genellikle potasyumdan fakir diyet önerilmeli, ACE-i, ARB veya aldosteron antagonisti gibi ilaçlara bağlı gelişmişse tedaviye kısa süreyle ara verilmeli veya potasyum bağlayıcı reçineler başlanmalıdır (14).

KBH'de gelişen metabolik asidoz tablosu sıklıkla sodyum bikarbonat tedavisine iyi cevap vermektedir. Yapılan çalışmalar serum bikarbonat seviyesinin 20-22 mmol/l altına düşünce tedavi başlanmasının KBH progresyonunu azalttığını göstermektedir.

Kalsiyum ve fosfor metabolizmasının bozulmasıyla beraber iskelet sisteminde, vasküler yatakta ve ekstraosseöz yumuşak dokularda bozukluklar meydana gelmektedir. Bu bozuklukların tedavisinde ilk basamak fosfor düzeyinin kontrol altına alınmasıdır. Fosfordan fakir diyet başlanmalı ve kalsiyum karbonat ve kalsiyum asetat gibi fosfor bağlayıcı ajanların kullanılmalıdır. Bu ajanların en önemli yan etkileri kalsiyum birikimi ve düşük döngülü kemik hastalığı gelişimidir. Buna önlem olarak sevelamer ve lantanum gibi kalsiyum içermeyen fosfor bağlayıcılar kullanılabilir. Tedavinin ikinci adımında parathormon (PTH) sekresyonunun inhibisyonunu sağlayacak olan kalsitriol gibi aktif vitamin D preparatlarının başlanmasıdır. Bu ajanların en önemli yan etkileri de kalsiyum ve fosfor emiliminin artması ve vasküler kalsifikasyona neden olabilmeleridir. Kalsiyum ve fosfor seviyeleri yüksek olan hastalarda kalsimimetik ajan olan cinekalset kullanılmalıdır. KDIGO 2014 kılavuzu SDBY olanlarda hedef PTH düzeyini 150 ile 300 pg/ml olarak kabul etmekte ve bu referans değerler altında kalan PTH düzeylerinin düşük döngülü kemik hastalığı gelişimine yol açması nedeniyle dikkat olunması önerilmektedir (34).

Kardiyovasküler hastalık gelişimi KBH'da her evrede mortalite ve morbiditenin en önemli nedenidir. KBH'da evre 5 olan popülasyonun yaklaşık %50'sinde kardiyovasküler komplikasyonların gelişmiş olduğu bilinmektedir. Tedavide temel yaklaşım hipertansiyonun yönetimi ve gelişmiş olan kardiyovasküler hastalık yönetimi olarak ikiye ayrılmaktadır. KDIGO 2012 kılavuzuna göre DM veya 1gr/gün üzerinde proteinürisi olan hastalarda hedef kan basıncı 130/80 mmHg olarak önerilmiştir. Bunun yanı sıra tedavide sodyum kısıtlaması yapılması olmazsa olmaz olarak kabul edilmektedir. Antihipertansif

tedavide renal progresyonu yavaşlattığı ve kardiyovasküler protektif etkisi gösterilmiş olan ACE inhibitörleri ve ARB'ler birinci seçenek olarak önerilmektedir (14).

Normokrom normositer anemi, KBH Evre 3'te başlamakla beraber Evre 4'te kaçınılmaz olarak kabul edilmektedir. KBH'da aneminin temel nedeni bozulmuş böbrek fonksiyonları nedeniyle eritropoetin üretiminin azalmış olmasıdır. Bunun yanı sıra KBH'da demir eksikliği, folat eksikliği, vitamin B12 eksikliği, kanama diyatezi, kronik inflamasyon gelişmesi aneminin diğer sebepleri arasındadır. KBH'da anemi tedavisinde temel hedef fonksiyonel kapasitede ve hastanın hayat konforunda artış sağlamaktır. Tedavide kullanılan temel preparatlar eritropoetin analoglarıdır. KDIGO 2012 kılavuzunda hemoglobin düzeyi'nin 10 gr/dl'nin altında olması, transferrin saturasyon indeksinin %20'nin üzerinde olması ve ferritin düzeyinin 100'ün üzerinde olması halinde eritropoetin başlanması önerilmektedir. Demir eksikliği anemisi olması halinde tedavi başlanmaması, demir depoları doldurulduktan sonra eritropoetin başlanması önerilmektedir. Hedef Hb düzeyi 10-11 gr/dl olarak kabul edilmiştir. Eritropoetin tedavisinin tromboembolizm komplikasyonlarının gözlenmesi sebebiyle Hb düzeyinin 12 -13 g/dl seviyelerine çıkarılmaması önerilmektedir (35).

KDIGO 2012'de GFH 30 ml/dk'nın altına düştükten sonra hastaların nefroloji gözetimine girmesi gerektiği belirtilmektedir. Bunun yanı sıra diyabetik nefropatisi olan hastalarda GFH'nin 20 ml/dk, olmayan hastalarda 15 ml/dk'nin altında olmasıyla beraber hastaların renal replasman tedavisi açısından değerlendirilmesi gerektiği ve hazırlık yapılması gerektiği bildirilmektedir. Renal replasman tedavisi renal transplantasyon, hemodiyaliz ve periton diyalizi olmak üzere 3 farklı kategoride sınıflandırılmaktadır. Hastanın yaşı, uygun donör olup olmaması, mesleki gereklilik, eğitim düzeyine göre bu 3 farklı renal replasman tedavisinden kendisi için en uygun olanı seçmesi gerektiği bildirilmektedir (34).

2.2 EPİKARDİYAL YAĞ DOKU

2.2.1 Tanım

Epikardiyal yağ doku (EYD), kalbin visseral yağ dokusudur (36-40). Embriyogenez sırasında kahverengi yağ dokudan köken alır. Erişkin kalbinde yoğun olarak atriyovenriküler ve interventriküler oluklarda yer almasına rağmen her iki atriyum serbest yüzeyleri ve appendiksler etrafında da görülür. EYD visseral perikard ile myokardın

arasında kalan bölgedir (36,37). Bazen yağ dokunun bir kısmı epikardial yüzeyden miyokarda koroner arter dallarının adventisiyasına uzanım gösterir. EYD ile miyokard birbirinden ayıran herhangi bir fasiya yoktur, dolayısıyla bu iki doku aynı mikrosirkülasyonu paylaşırlar (41). EYD'nin iki uçlu bir görev spektrumu olup hem protektif hemde inflamatuvar süreçlerde rol alır (42).

EYD'nin ECHO ölçümü ilk kez Iacobellis ve ark. tarafından tanımlanmıştır. Bu konuda çalışan araştırmacılar ECHO ile çalıştıklarında genelde uzun ve kısa eksen görüntüleri üzerinden ölçümler almışlardır. Ölçümler bazı araştırmacılarca sistolde bazılarınca diyastolde alınmış olup şu an için kardiyak siklusun hangi evresinde ölçüm yapılacağı konusunda ortak bir görüş oluşmamıştır.

2.2.2 Patofizyoloji

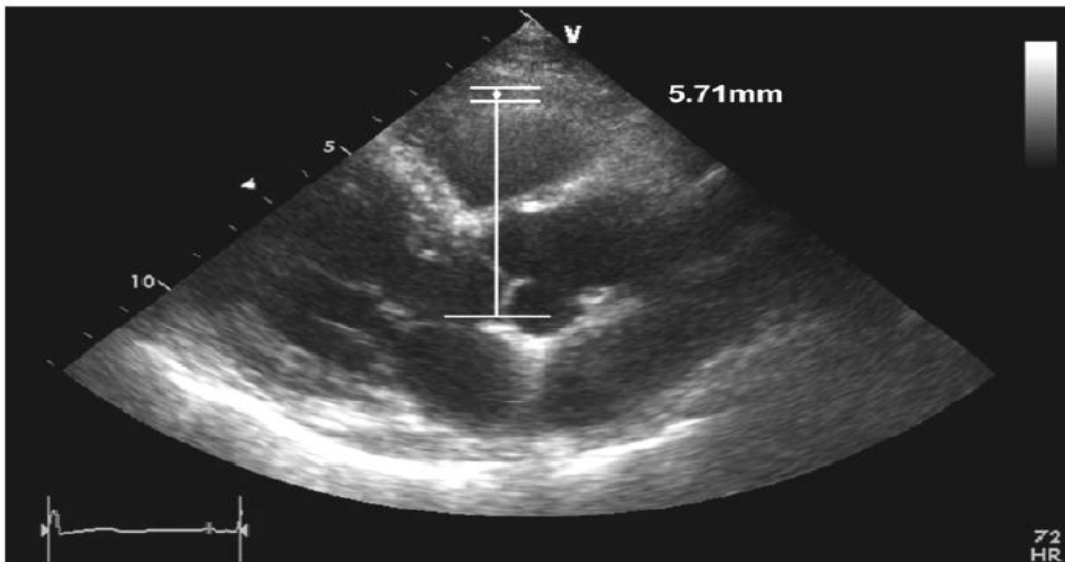
EYD'nin fizyolojisi henüz tam anlamıyla aydınlatılabilmemiş değildir. Diğer visseral yağ depolarına göre EYD'nin boyutu daha küçük olmasına rağmen serbest yağ asiti (SYA) depo edebilme ve sekresyon özelliği daha fazladır. Fizyolojik koşullarda EYD; SYA'ları absorbe ederek kalbi yüksek SYA düzeylerine maruziyetten koruyan bir tampon gibi davranır. Ayrıca miyokardın enerji ihtiyacı arttığında bir enerji deposu olarak da görev alabilir (43). Yine kahverengi yağ dokudan köken aldığı düşünülürse, hipotermiye karşı da kalbi koruyucu özelliğinden bahsedilmektedir (44).

EYD, miyokardı dolaşımdaki yüksek SYA düzeylerine karşı olası toksik etkilerden koruyabildiği gibi koroner arterlere ve miyokardiyal hücrelere zararlı olabilecek faktörler de üretebilir (42). Bu konuda yapılan çalışmalar EYD'nin çeşitli adipokinler salgılayıcı özelliği olan biyoaktif bir organ olduğunu göstermektedir. Tümör nekroz faktör alfa (TNF- α), monosit kemoreaktan protein-1 (MCP-1), interlökin-6, nöronal büyüme faktörü (NGF), resistin, visfatin, omentin, leptin, plazminojen aktivatör inhibitör (PAI-1), anjotensinojen gibi proinflamatuvar ve proaterojenik sitokinler salgıladığı gibi (45-50) adiponektin, adrenomedullin gibi anti-inflamatuvar ve antiaterojenik adipokinler de salgıladığı belirtilmektedir (51-54). Bütün bu verilere rağmen EYD'nin proinflamatuvar ve anti-inflamatuvar etkileri arasındaki dengenin nasıl sağlandığı konusu yeterince açık değildir.

EYD, lokal olarak etki ederek proinflamatuvar adipokinlerin, parakrin ya da vasokrin sekresyonu yoluyla koroner arterde çeşitli değişikliklere neden olur (36). Plakların altında yatan aterosklerotik inflamasyon nedeni ile EYD'nin inflamatuvar resiprokal inflamatuvar

sinyaller verdiği düşünülmektedir. Bölgesel iskemi komşu EYD'yi, oksidan sensitif inflamatuvar sinyallere karşı aktive edebilir. EYD'deki inflamatuvar hücreler plak rüptürüne karşı gelişen cevabı yansıtabilir ve plak inflamasyonunun amplifikasyonuna ve plak instabilitesine neden olabilir (45). Periadventisiyal EYD'den parakrin yolla salgılanan sitokinler, koronerlere diffüzyon yolu ile geçerek koroner arterin tabakaları arasındaki hücrelerle etkileşirler. İnflamatuvar sitokinler EYD'den direkt olarak vasa vasorumlara da salgılanarak vasokrin sinyalizasyon mekanizmaları ile arter duvarıyla etkileşebilir (32). Ciddi ve stabil olmayan koroner arter hastalığında lokal olarak EYD'den sentezlenen proinflanmatuar medyatörler, adiponektin ve adrenomedullin gibi anti-inflamatuvar ve protektif etkili sitokin sentezini baskılayabilirler (51-53). Adiponektin insülin direncini azaltır, anti-inflamatuvar ve antiaterojenik etkileri mevcuttur. Adrenomedullin potent bir vazodilatör olup, anjiyojenik etkileri mevcuttur. EYD adiponektin ve adrenomedullin aracılığı ile mekanik ve metabolik strese karşı koruyucu etki gösterebilir.

EYD biyoaktif moleküllerin kaynağı olmasına rağmen, hala aktivitesinin kalınlığı ile ilişkili olup olmadığı belli değildir. EYD'nin ECHO ile değerlendirilmesi ilk kez Iacobellis tarafından 2003 yılında tanımlanmıştır. (36,32). Iacobellis ve ark. (55) EYD kalınlığını 1mm-23mm arasında değiştiğini saptamışlardır. Yapılan ölçümlerde beyaz ırkta EYD ortalama kalınlığı erkeklerde 7mm, kadınlarda 6,3mm olarak saptamıştır (56).



Şekil 2: Transtorasik ECHO ile parasternal uzun aksta sağ ventrikül ön duvarından epikardiyal yağ dokusunun ölçümü

Visseral yağlanmayı; EYD kalınlığı, bel çevresi kalınlığına göre daha doğru olarak göstermektedir. Bunun nedeni EYD'nin bel çevresi ölçümünde olduğu gibi deri ve kas katmanlarından etkilenmemesidir. EYD miktarı ile sol ventrikül kitlesi ve fonksiyonları, visseral obezite, metabolik sendrom ve koroner arter hastalığı arasındaki olası ilişki çeşitli çalışmalarda araştırılmıştır. EYD kalınlığı ile bu parametreler arasında anlamlı ilişki saptanmıştır.

EYD'nin teşhisteki potansiyel kullanım alanları şu şekilde özetlenebilir; aynı menşeli olmaları da göz önünde bulundurulduğunda, visseral obezite göstergesi olarak kullanılabilmesi aşikardır (55). Çeşitli çalışmalar metabolik sendromlu hastalarda ölçülen EYD kalınlığı, metabolik sendromu olmayanlara göre artmış olarak saptanmıştır (57-59). Bu veriye dayanarak; EYD kalınlığının, kardiyometabolik risk faktörleri ile korelasyon gösterdiği ileri sürülmüştür (55). Artmış sol ventrikül kitlesi koroner arter hastalığı için bağımsız bir kardiyovasküler risk faktörüdür ve çeşitli çalışmalarda artmış EYD kalınlığı ile de ilişkili olduğu gösterilmiştir (60,61). EYD kalınlığının kadınlarda 7mm üzerinde olması subklinik ateroskleroz ile ilişkili bulunmuştur (58,62). Yine kadınlarda EYD kalınlığının 4,5 mm üzerindeki değerleri düşük koroner akım rezervleri ile ilişkili olmakla beraber erkek hasta grubuyla ilgili yeterli veri yoktur (57). Koreli kadın ve erkek hastalardan oluşan bir örneklem üzerinde yapılan ölçümlerde EYD kalınlığının 3mm ve üzerinde olması koroner arter hastalığı ile ilintili bulunmuştur. Bu veri; EYD kalınlığı ve koroner arter hastalığı arasındaki ilişkinin, etnisiteden de etkilenebileceğini göstermektedir. Aynı çalışmada EYD kalınlığı koroner arter hastalığı olanlarda olmayanlara göre, unstabil anginası olanlarda stabil anginası olanlara göre daha kalın olarak ölçülmüştür (59)

2.2.3 Epikardiyal Yağ Dokusu Ölçüm Metodları

EYD ölçümü; magnetik rezonans (MR), bilgisayarlı tomografi (BT) ve ECHO metodları ile yapılabilmektedir. Çalışmalarda EYD ölçümü ECHO kullanılarak sağ ventrikül serbest duvar komşuluğundan, parasternal uzun ve kısa aksın yapılmıştır (63,64). EYD parasternal uzun ve kısa aks iki boyutlu ECHO görüntülerde diyastol sonunda sağ ventrikül serbest duvarı üzerinde düşük eko dansiteli alan olarak tarif edilmiştir (63,65).

Tablo-4: Epikardiyal yağ dokudan salınan biyoaktif moleküller (38)

Proinflamatuvar, proaterojenik	Anti-inflamatuvar, anti-aterojenik
TNF- α Monosit kemoatraktan protein-1 IL-1, IL-1b, IL-6, IL-8, IL-10 CRP Plasminojen aktivator inhibitor-1 Prostaglandin D Haptoglobin Soluble interselluler adezyon molekül Yağ asidi bağlayıcı protein-4 α 1-glikoprotein Sekretuar tip II fosfolipaz A2	Adiponektin Adrenomedullin
İnsulin benzeri sitokinler	Termojenik moleküller
Resistin Visfatin Omentin	Uncoupling protein-1 (UCP-1)
Vasküler remodeling, kan basıncı kontrolü	Kahverengi yağ diferansiasyonu faktörleri
Angiotensin Angiotensinogen Leptin	PRDM16 PGC-1a

EYD ölçümü sağ ventrikül serbest duvarına dik olarak diyastol sonunda yapılmıştır. EYD ekosuz veya çok büyükse hiperekoik alan olarak görünür. EYD kalınlığı sağ ventrikülde ölçümünün tercih edilmesinin iki sebebi vardır: birincisi, bu noktada EYD'nin net kalınlığının en fazla olduğunun farkına varılması; ikincisi, tüm açılardan uygun ışık göstergesi oryantasyonu ile parasternal uzun aks ve kısa aks görüntülerinin en doğru EYD ölçümlerine imkan vermesidir (66). Eğer varsa; sağ ventrikül trabekulasının ve moderatör bantının hipertrofik olması EYD ölçümlerini etkilememektedir. ECHO'nun tüm kardiyak segmentleri değerlendirmede yeterli olmaması, iki boyutlu görüntü sağlaması ve akustik pencereye bağımlılığı nedeniyle yetersiz bir görüntüleme metodu olduğu öne sürülse de EYD ölçümü için altın standart kabul edilen MR ile ECHO ölçümleri iyi korelasyon göstermektedir (63,67,68). Yine BT ile EYD ölçümü ayrıntılı olarak yapılabilmektedir

(69). Sonuç olarak ECHO yukarıda bahsedilen kısıtlamalara rağmen EYD ölçümü için yeterli, basit ve ucuz bir görüntüleme metodudur.

2.2.4 Epikardiyal yağ doku kalınlığının klinik önemi

EYD hücrelerini diğer yağ doku hücrelerinden ayıran bazı özellikler vardır. Bu hücreler subkutan yağ doku ve diğer visseral yağ depolarında yerleşmiş hücrelerden daha küçük yapıda, lipid ve enerji homeostazında aktif rol alan hücrelerdir. Subkutan yağ dokuya kıyasla; doymuş yağ asitleri içeriğinin daha fazla olduğu, diğer visseral yağ hücrelerine kıyasla; endojen SYA sentezi, depolanması ve mobilizasyonunun, lipoliz ve insulin ile induklenmiş lipogenezin daha hızlı, glukoz tüketiminin daha düşük olduğu gösterilmiştir (139).

Koroner arter hastalığı olan bireylerde EYD immunohistokimyasal analizler ile inflamasyon tanımlanmış, lenfositler, makrofajlar ve mast hücrelerinin de dahil olduğu pek çok inflamatuvar hücre gösterilmiştir. Salınan bu inflamatuvar moleküllerin ateroskleroz gelişimi ve progresyonunu indükleyebileceği düşünülmüştür. Aterosklerozun gelişimi ve progresyonunda oksidatif stresin de anlamlı katkısı bilinmektedir. Koroner arter hastalığı olan bireylerin EYD'lerinde subkutan yağ dokuya kıyasla daha yüksek reaktif oksijen ürünleri ve daha düşük katalaz düzeyleri ile artmış oksidatif stres tanımlanmıştır (140).

EYD artışının anormal kardiyak morfolojiye yol açtığına dair de yayınlar vardır. Artmış sol ventrikül kitlesi atrial genişleme ve bozulmuş diyastolik dolum ile ilişkisi gösterilmiştir. Farklı çalışmaların sonuçları, EYD'nin LDL-kolesterol, açlık insülini, diyastolik kan basıncı (DKB) ve azalmış adiponektin ile ilişkisini ortaya koymuştur. Bozulmuş insülin duyarlılığı ve düşük adiponektin seviyelerine sahip kişiler vücut kitle indeksinden (VKİ) bağımsız olarak en yüksek EYD kalınlığına sahiptirler (60).

Tablo-5: Epikardial yağ dokunun fizyolojik ve patofizyolojik fonksiyonları (104)

Fizyolojik	Patofizyolojik
Bilinen	Bilinen
Kalbin enerji kaynağıdır. Anti-aterojenik ve anti-inflamatuar adipokinler salgılar. Koroner arterleri mekanik olarak korur	SYA sentezi ve salınımı fazladır. İntramiyokardial yağ dağılımını düzenler. İntrinsik inflammatuar aktivitesi vardır. Pro-aterojenik ve pro-inflamatuar adipokinler salgılar. Koroner arter hastalığı ile koreledir. Biventrikuler hipertrofi ile ilişkilidir. Bozulmuş diyastolik relaksasyon ile ilişkilidir. Atrial fibrilasyon ile ilişkilidir.
Atfedilen	Atfedilen
Kalbi SYA'lerinin toksisitesine karşı korur. Koroner arterlerde pozitif remodeling sağlar. Miyokardın termoregulasyonunda yer alır. Soğuk ile aktive olan kahverengi yağ hücresi benzeri özellikler taşır.	Kalp ile fonksiyonel ilişkilidir. Koroner arter hastalığında nedensel ve bağımsız rolü vardır. Atrial fibrilasyonda nedensel ve bağımsız rolü vardır. İntrinsik kardiyak sisteminin anormal düzenlenmesinde rolü vardır.

2.3 Biyoimpedans Analiz Yöntemi

2.3.1 Tarihsel Gelişim

Dokuların elektriksel özellikleri 1871 yılından beri çalışılmaktadır (70). Thomasset subkutan olarak yerleştirdiği iğneler ile elektriksel impedans ölçümleriyle total vücut suyunu belirlemeyi amaçlamıştır (71). Hoffer ve Nyboer dört-yüzey BİA yöntemini geliştirmiştir (72,73). Dört-yüzey kullanımının dezavantajı, kutanöz impedansı (10.000 Ω/cm^2) aşmak için yüksek akım (800uA) ve yüksek voltaj uygulama gereksinimidir (73,74). Ardından tek frekanslı BİA analizörleri geliştirildi ve 1990 yıllarında çoklu frekanslı BİA analizörleri sıkça kullanılmaya başlandı. BİA yöntemi, uygulama kolaylığı, girişimsel olmayışı, tekrar edilebilir ve hızlı sonuç elde edilmesi; cihazın taşınabilir olması nedeniyle sıkça tercih edilen bir yatak başı yöntemi olmuştur (75).

2.3.2 Biyoimpedans Analizi Genel Prensipleri

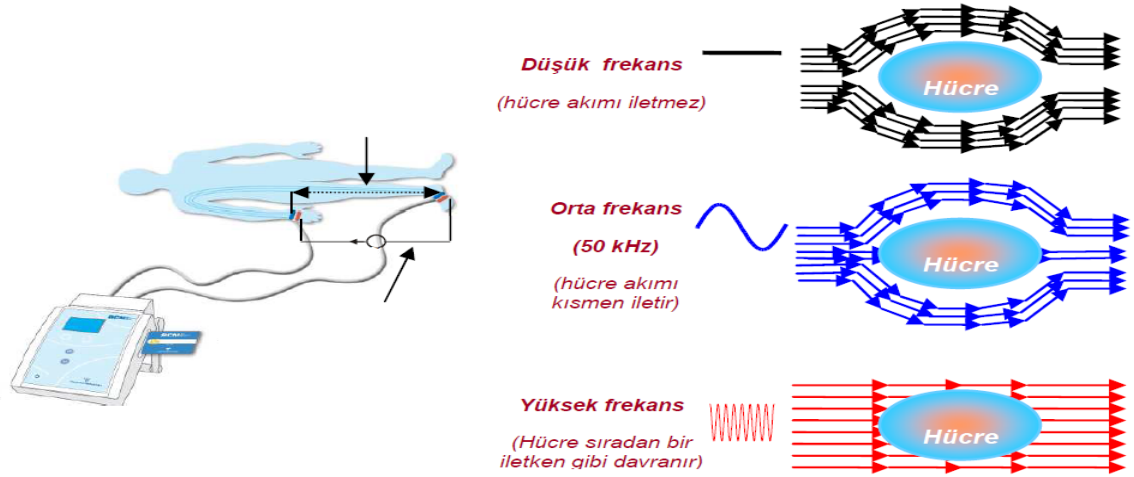
BİA ile vücut kompozisyonu iki biyoelektriksel parametre kullanılarak (rezistans ve reaktans) indirekt olarak ölçülür. Basit şekilde insan vücuduna çok düşük düzeyde ve farklı frekanslarda elektrik akımı verilerek vücut suyu ve kompozisyonunu saptama prensibine

dayanmaktadır. İçi sıvı dolu bir silindiri düşünecek olursak; hacim (volüm) silindirin alanı ve uzunluğunun çarpımına eşittir. Fizik kanunlarına göre, bu silindirden elektrik akımı geçirdiğimizde içindeki sıvının direncini (rezistans) bilirsek volümünü hesaplayabiliriz. İnsan vücudunun da silindir şeklindeki parçalardan oluştuğu varsayılabilir. Ancak bu tam bir silindir şeklinde değildir. Yine vücut dokularının homojen bir içeriği yoktur. Buna rağmen impedans değerleri ve total vücut suyu arasında basit bir bağlantı olduğunu söyleyebiliriz. Rezistans elektrik akımının iletilmesine karşı koyma özelliğidir. İnsan vücudunda rezistans başlıca ekstrasellüler doku tarafından oluşturulur. Rezistans dokunun su ve elektrolit içeriği ile ters olarak ilişkilidir. Reaktans ise elektrik yükünü belli bir süre için depolama özelliğidir. İmpedans (Z), rezistans (R) ve reaktans (X) değerlerinin vektöriyel toplamıdır. Yüksek reaktans değerleri bütünlüğü bozulmamış hücre membranı sayısı ile orantılıdır ve vücut hücre kitlesinin dolaylı bir ölçütüdür. Hücrenin bütünlüğü, kompozisyonu ve fonksiyonlarındaki değişiklikler reaktans ve impedans değerlerine yansıtılabilmektedir. R ve X, akımın frekansı ile değişebilmektedir. Yağ mükemmel bir direnç göstericidir (rezistör). İnsan vücudunda, direncin düşük oluşu, yağsız vücut kitlesinin büyük olduğu, büyük oluşu ise yağsız vücut kitlesinin düşük yani yağ oranının yüksek oluşu anlamına gelir. Akımın geçtiği düşük dirençli dokular kan, hücre dışı sıvı veya kas vb. gibi su bakımından zengin dokulardır.

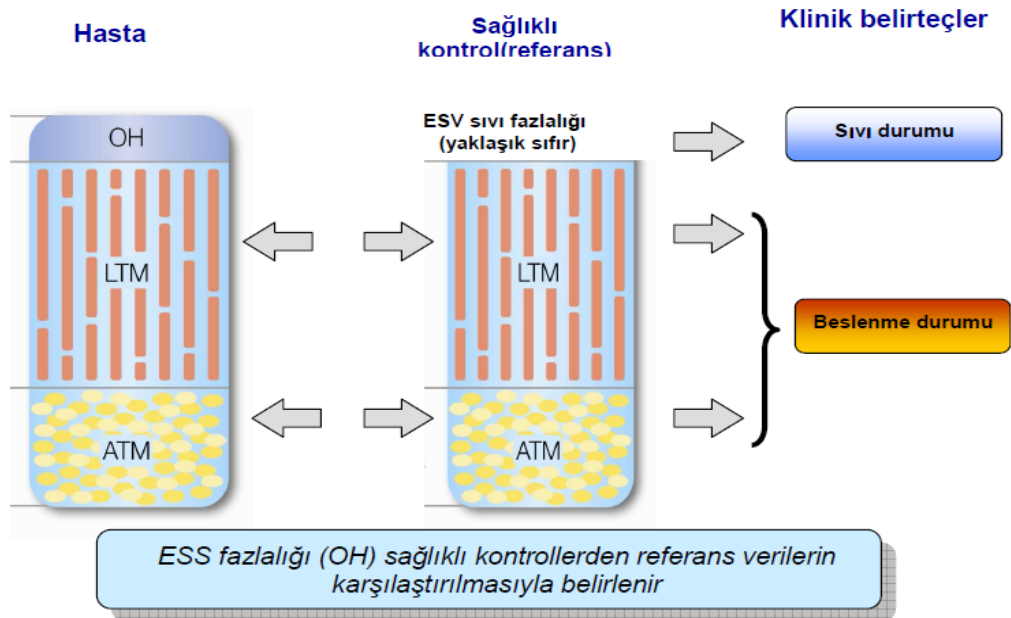
BIA indeksleri ile vücut sıvılarının miktarları ve hücre bütünlüğü tahmin edilmeye çalışılmaktadır. Daha sonra vücut suyundan yola çıkılarak yağsız kitle saptanır. Elde edilen impedans değerlerinin sabit denklemlerde yerine konması ile yağsız doku indeksi (LTI), yağsız doku kitlesi (LTM), vücut su yüzdesi (% TBW), VKİ gibi vücut bileşenleri hesaplanabilmektedir. İnsan vücudunda ölçülen impedansın %90'ından fazlasını rezistans oluşturur. Dokuların elektrik akımını yansıtırma ve soğurma özellikleri farklıdır. Nutrisyonel durum, hidrasyon durumu ve hastalıklar bu özelliklerin değişmesine neden olabilmektedir. Elektrolitten zengin sıvılar elektrik akımı için, yağ ve kemik dokusundaki minerallere göre daha az direnç oluştururlar. 50–200 kHz gibi yüksek akımlar hücre membranlarını geçerek tüm vücut suyunun miktarını verirken, 5–25 kHz gibi düşük akımlar hücre membranını geçemez ve sadece ekstrasellüler sıvı miktarını verirler (Şekil 3).

Biyolojik iletkenlik primer olarak suyun çoğunu ve elektrolitleri içeren yağsız dokudadır. Bu dokunun volümü ile ilişkilidir ve volüm değişiklikleri impedans değişikliklerini yaratır. Volüm durumunu veya kas kitlesini değerlendirmek için TBW'nun

kullanılması bazı hastalarda olduğundan az veya fazla ölçümlere yol açabilecektir. Bu sınırlama özellikle son dönem böbrek yetmezliği hastalarında daha belirgindir. ECW/İCW oranı, hem ECW artışını hemde İCW azalışını yansıttığından vücut kompozisyonu değişikliklerini saptamak ve izlemek için avantajlı bir parametre olabilir (76) (Şekil 4).



Şekil 3: Vücut dokuları ve biyoimpedans spektroskopi ölçüm prensibi



Şekil 4 : Ekstraselüler su fazlalığı

Düşük ve yüksek frekanslarda ölçülen impedans değerlerinin oranı İCW ve ECW bölümlerini göreceli olarak gösteren bir indeks olarak kullanılabilir (77). Sağlıklı bir

bireyde düşük frekansta (5 kHz), akıma karşı impedans veya rezistans yüksek olacaktır. Çünkü akım hücre membranını geçemez. Bu yüzden elde edilen ölçüm yalnızca hücre dışı sıvıyı yansıtır. Aksine daha yüksek frekansta ise (200 kHz) akım hücre membranlarını yeterli derecede geçerek, ölçülen impedans değerinin daha düşük olmasına yol açacaktır. Sonuçta elde edilen değer hem hücre içi hem de hücre dışını yansıtabildiğinden TBW'nu verecektir.

2.3.3 Biyoelektriksel İmpedans Analizi Metodları

İki tip BIA sistemi vardır. Tek frekanslı BIA, genellikle 50 kHz' de el ve ayağa yerleştirilen yüzeyel elektrotlar arasında gerçekleştirilmektedir. Ayaktan ayağa ve elden-elden gibi başka farklı şekillerde de BIA yapılabilmektedir. Bu yöntem vücut yağ kitlesi (FTM) ve TBW ölçmek için uygundur ancak ICW'daki değişiklikleri saptamak için yeterli olmayabilir. Multifrekans biyoimpedans analizinde ise TBW, ICW ve ECW, FTM ölçümlerinin değerlendirilmesi için farklı frekanslar kullanılmaktadır (0, 1, 5, 50, 100, 200, 500 kHz). Bazı çalışmalara göre, özellikle ECW ölçümü için multifrekans BIA daha doğru sonuçlar verdiği bildirilmektedir. (78,77,79). 5 kHz' den düşük ve 200 kHz' den yukarı frekansta ölçümlerde zayıf iletkenlik gösterilmiştir. Ancak yaşlı hastalarda ICW ve ECW arasındaki sıvı dağılımındaki değişikliklerin saptanmasında multifrekans BIA'nın yetersiz olduğu yönünde yayınlar da vardır (80,82,83).

2.3.4 Segmental-Biyoimpedans Analiz

Total vücut direnci gövdedeki sıvı içeriği değişiklikleri hakkında daha az bilgi vermektedir. Çünkü total vücut direncinin %90'ından fazlası ekstremiteler tarafından oluşturulmaktadır. Ancak total ECW'nın da %30'unu ekstremiteler oluşturur (83). Bu nedenle vücut farklı segmentlere (iki bacak, iki kol ve gövde) ayrılarak yapılan ölçümlerin bileşkesinin daha doğru sonuç vereceği kanısından yola çıkarak segmental-BIA yöntemi ortaya çıkmıştır. Ancak bazı yazarlar segmental BIA ile kollar ve bacaklar için yüksek hatalar saptamışlardır (84). Sonuçta bu yöntemin diğer modellere belirgin avantajı gösterilememiştir. Aynı zamanda çok daha fazla hasta kooperasyonu gerektirmektedir. Segmental BIA'nın doğruluğunu saptamak için daha fazla araştırmaya gerek vardır. Yine de segmental ölçümler bazı klinik durumlarda daha yararlı olabilir (örneğin anormal sıvı dağılımında asit, yanık ve ekstremitte amputasyonları gibi).

2.3.5 Referans Metodlar ile Karşılaştırma

Nötron aktivasyon analizi, hidrodansitometri, dual enerji X-Ray absorpsiyometri (DEXA), izotop dilüsyon yöntemleri ve total vücut potasyumu ölçümü vücut kompartmanlarını değerlendirmek için kullanılan referans teknikler arasındadır (85-87). Ancak bu referans metodların her birinin çeşitli sınırlamalarının olduğu da unutulmamalıdır. Zaten çoğu rutin şartlarda kullanımı zor, geniş donanım gerektiren pahalı yöntemlerdir. Bunlar arasında özellikle DEXA, altın standart metod olmasa da bir referans metod olarak geniş ölçüde kullanılmaktadır. Ancak farklı üreticilerin sonuçlarındaki uyumsuzluk sıkıntı yaratmaktadır (88,89). Total vücut potasyumu ölçümü ise özellikle VKİ için referans bir yöntemdir. Ancak cinsiyet ve yaş ile total vücut potasyumu içeriğinin değişmesinin sınırlayıcı bir durum olduğu bildirilmiştir(90). Sağlıklı populasyon çalışmalarında, vücut kompozisyonunun değerlendirilmesinde BİA ölçümleri ve referans metodlar karşılaştırılmıştır (91-93). Ancak çelişkili sonuçlar bulunmuştur. Bazı çalışmalar özellikle DEXA ile iyi korelasyonlar gösterirken (92,94) bazılarında da tersi sonuçlar elde edilmiştir (95). Yakın zamanda toplam 591 sağlıklı kişinin katıldığı bir çalışmada FTM, DEXA ve BİA kullanılarak ölçülüp ve sonuçlar karşılaştırıldığında, BİA'nin normal vücut yağ dağılımı olan bireylerde vücut kompozisyonunu belirlemede iyi bir alternatif olduğu görülmüştür. Ancak çok zayıf kişilerde BİA vücut yağını daha yüksek; aşırı obezlerde ise daha düşük ölçme eğilimindeydi (96). KBH ve hemodiyaliz hasta populasyonunda ise BİA, genel olarak diğer altın standart referans metodlar ile korele bulunmuştur (87,97).

2.3.6 Biyoimpedans Analiz Ölçüm Standartları

BİA ölçümleri sırasında boy ve ağırlık mutlaka ölçülmelidir. Her ne kadar şimdiye kadar kötü bir olay bildirilmemişse de, ölçüm sırasında pace-maker veya defibrilatör aktivitesi olmamalıdır. Genel olarak ölçüm sonucunu etkileme olasılığı nedeni ile kişinin metal eşyaları da çıkarılmalıdır. BİA eşitlikleri sağlıklı erişikin populasyonda yaş, ırk ve cinsiyete göre doğrulanmıştır. Yaşlılarda FTM ve TBW değişikliklerinin yaşa göre düzeltilmesi gerekebilir. Genel olarak FTM ve LTM değişiklikleri anormal hidrasyonun olmadığı ve morbid obezitenin bulunmadığı durumlarda rahatlıkla BİA ile izlenerek değerlendirilebilir (98). Vücut şekil anormallikleri (çok yüksek ya da çok küçük boy, amputasyon, doğuştan vücut anomalileri vs) olan bireylerde genel denklemlerin kullanımında dikkatli olunmalıdır. Segmental ölçümler bu ve benzeri klinik durumlarda daha yararlı olabilir.(anormal sıvı dağılımında asit, yanık ve ekstremitte amputasyonları

gibi) Sadece şekil anomalileri değil, VKİ'ndeki anormallikler de önemlidir. Aşırı obez ve zayıf kişilerde (<16 veya >43 kg/m²) özellikle total vücut suyu yanlış ölçülebilmektedir (96).

2.3.7 Doğrulama

Doğru ölçüm için; açıklık, postür, supin pozisyonu veya diyaliz sonrası ölçüm zamanı gibi iyi standardize edilmiş şartlar gereklidir (99). Boy ve ağırlığın doğru ölçümü; BİA ölçümleri ile vücut kompozisyonunu saptamak için kullanılan formüllerde kullanıldığından önemlidir. Boyun 2.5 cm fazla ya da az ölçümü TBW'nda yaklaşık bir lt, yine bir kg fazla ya da az kilo ölçümü de 0.2 lt dolayında bir sapmaya yol açabilir. Elektrotlar doğru yerleştirilmelidir. 1cm ve daha fazla sapmalar rezistans değerlerinde %2 veya daha fazla değişikliğe yol açabilmektedir. Houtkouper ve ark, hata öngörüsünü erkekte 2-2.5 kg kadında ise 1.5-1.8 kg olarak göstermişlerdir (100). Ancak genel aktüel hata olarak 0-1.8 kg ideal kabul edilmelidir. Seçilen BİA denklemleri, daha öncesinde populasyon çalışmalarında referans metodlara karşı doğrulanmadan uygulanmamalıdır (101). Tüm BİA denklemleri diğer referans teknikler ile doğrulanmış olsa bile, pek azı farklı hedef populasyonlarda çapraz-doğrulama ile değerlendirilmiştir. Total vücut ve segmental BİA teknikleri, diyaliz hastalarında rölatif ECW volüm değişikliklerini takip etmek için kullanılabilir, ancak mutlak ECW volümünü saptamada doğruluğu tartışmalıdır (102). BİA hızlı, basit non-invaziv, ucuz ve güvenilir olması nedeni ile geniş ölçekli çalışmalar için de oldukça uygun bir yöntemdir.

3. MATERYAL ve METOD

3.1 Hasta Seçimi ve Dışlama Kriterleri

Çalışmamıza Dicle Üniversitesi Tıp Fakültesi Nefroloji polikliniğinde ve nefroloji kliniğinde takipte olan Evre 4 (n=26) ve Evre 5 (n=54) kronik böbrek hastalığı (KBH) tanılı toplam 80 hasta dahil edildi. Hastalara araştırmaya neden dahil edildikleri, çalışmanın amacı araştırmacı tarafından hastalara açıklanmış ve yazılı onay alınmıştır. Bu çalışma için üniversitenin medikal araştırma etik kuruluna yazılı başvuru yapılarak onay alınmıştır (Etik kurulu proje no:13.03.2017/64).

Glomerüler filtrasyon hızı (GFH), altı değişkenli [yaş, cinsiyet, ırk, kreatinin, kan üre azotu, albümin] MDRD (The Modification of Diet in Renal Disease) yöntemi ile ölçüldü (ml /dk /1.73m²) (128). KDIGO sınıflamasına göre kreatinin klirensi (CrCl) Evre 4'te 15-29 ml /dk /1.73m² ve Evre 5'te <15 ml /dk /1.73m² olarak kabul edildi (14.) Kalp yetmezliği (EF<%50), iskemik kalp hastalığı, morbid obezite [vücut kitle indeksi (VKİ) ≥ 35], gebelik, pacemaker kullanımı, ampute ekstremiteler varlığı, malignite tanısı olan, serebrovasküler olay öyküsü bulunan, <18 yaş, >80 yaş hastalar, hemodinamik instabilitesi olanlar ve diyaliz tedavisi alan hastalar çalışmaya dahil edilmedi.

Tüm hastaların boy, kilo, VKİ (kg/m²), sistolik kan basıncı (SKB) ve diastolik kan basıncı (DKB) ölçüldü. Hastaların KBH'ya neden olan etyolojik nedenleri, yaş, cinsiyet, boy, kilo gibi demografik özellikleri kaydedildi. Hastalardan 12 saat açlık sonrası serum üre, kreatinin, kalsiyum, fosfor, parathormon (PTH), total kolesterol, LDL, HDL, trigliserit, CRP, glukoz, hemoglobin, hematokrit, trombosit ve albümin değerleri ölçümü amacıyla kan örnekleri alındı.

3.2. Biyoimpedans Analiz

Son yıllarda ucuz, basit, güvenilir, hızlı ve umut verici olması itibariyle vücut kompozisyon durumunu belirlemek amacıyla biyoimpedans analizi (BİA) yöntemi kullanılmaya başlanmıştır. BİA yöntemi non invaziv geçerliliği kanıtlanmış bir metodur ve herhangi bir komplikasyona sahip değildir. Vücuda bağlanan elektrotlarla ölçüm yapılmaktadır. Multifrekans biyoelektrik impedans analiz yöntemi (BIA, Body37 Composition Monitor, BCM, Fresenius Medical Care D GmbH) 5 kHz'den 1000 kHz kadar olan aralıkta 50 farklı frekans ölçümü yapılarak vücut kompozisyon ve volüm durumu ölçümü yapılmaktadır. Çalışmaya dahil edilme kriterlerini karşılayan 80 hastaya BİA yapıldı. Bütün ölçümler tek araştırmacı tarafından yapıldı. Hastaların ekstremitelerine elektrotlar bağlandı. Vücut yağ kitlesi (FTM), adipoz doku kitlesi (ATM), yağsız doku kitlesi (LTM), yağ doku indeksi (FTI), yağsız doku indeksi (LTI), ölçümü yapıldı.

3.3 Epikardiyal Yağ Dokusunun Ölçümü

Tüm hastaların kardiyoloji polikliniğinde bulunan HP HD 211 (Philips Hollanda) ECHO cihazı ve 2,5 MHz ECHO probu ile ekokardiyografik incelemeleri yapıldı. Epikardiyal yağ doku (EYD) ölçümünde; parasternal uzun aks ve parasternal kısa aks görüntülerinden 2-D ve MMode teknikleri kullanılarak sağ ventrikül serbest duvar ile

perikard arasındaki kalan EYD dansitesi ile uyumlu hiperekojen alandan ölçüm yapıldı. EYD'nun sağ ventrikül önündeki kalınlığının ölçümünün iki sebebi vardır: birincisi, bu noktada EYD net kalınlığının en fazla olduğunun farkına varılması; ikincisi, tüm açılardan uygun görülmesi parasternal uzun aks ve kısa aks görüntülerinin en doğru EYD ölçümlerine imkan vermesidir. Ölçümler mm cinsinden hesaplandı.

3.4 İstatistiksel Analiz

Çalışmanın istatistiksel analizleri SPSS versiyon 20.0 bilgisayar programı kullanılarak yapıldı. Gruplar arasındaki karşılaştırma normal dağılım gösteren değişkenlerde student t-testi, sürekli değişkenler arasındaki ilişki Pearson korelasyon analizi ile test edildi. Farklı gruplardaki oranların karşılaştırılması amacıyla ki-kare testi kullanıldı. EYD kalınlığı ile ilişkili bağımsız değişkenler saptanması amacıyla çok basamaklı linear regresyon analizi kullanıldı. P değeri <0.05 istatistiksel olarak anlamlı kabul edildi.

4. BULGULAR

Çalışmaya Evre 4 ve Evre 5 KBH tanılı olan 42'si erkek ve 38'i kadın olmak üzere toplam 80 hasta dahil edildi. Çalışmaya alınan hastaların ortalama yaşı $52,91 \pm 16,37$ yıl bulundu. Hastaların ortalama GFH'si $12,30 \pm 6,50$ olup 26'sı Evre 4 ve 54'ü Evre 5 KBH idi. Hastaların KBH etyopatogenezinde %41'inde DM, %24'ünde hipertansiyon, %11'inde glomerulonefrit ve %24'ünde ise diğer nedenler mevcuttu. Tüm hastaların ortalama EF % $58,70 \pm 6,00$ olup ortalama EYD kalınlığı $6,4 \pm 1,21$ mm olarak saptandı.

Tablo 6. Tüm hastaların klinik ve laboratuvar verileri

PARAMETRE	n:80
<i>Yaş, yıl</i>	52.91±16.37
<i>Cinsiyet, (E/K)</i>	42/38
<i>VKİ, kg/m²</i>	24.13±14.44
<i>SKB, mmHg</i>	132.94±17.31
<i>DKB, mmHg</i>	81.01±11.83
<i>Üre, mg/dL</i>	146.16±56.49
<i>Kreatinin, mg/dL</i>	5.40±3.15
<i>Albümin, gr/dL</i>	2.95±0.74
<i>CRP, mg/dl</i>	1.56±1.29
<i>Trigliserid, mg/dl</i>	156.59±69.78
<i>Total kolesterol, mg/dl</i>	180.31±64.05
<i>LDL, mg/dl</i>	109.90±48.18
<i>HDL, mg/dl</i>	35.79±9.88
<i>İdrar volümü, lt</i>	2.03±1.42
<i>Ca x P</i>	37.62±8.63
<i>PTH, pg/ml</i>	231.39±233.57
<i>Glukoz, mg/dl</i>	132.06±67.87
<i>Hemoglobin, gr/dl</i>	9.71±2.19
<i>Hematokrit, %</i>	29.96±6.18
<i>Wbc, K/μL</i>	9.53±2.93
<i>EF, %</i>	58.70±6.00
<i>EYD, mm</i>	0.64±1.21
<i>GFH, ml/dk</i>	12.30±6.50
<i>Evre 4</i>	26 (% 32)
<i>Evre 5</i>	54(% 68)
<i>Etyoloji, sayı,%</i>	
<i>Diyabet</i>	33 (% 41)
<i>Hipertansiyon</i>	19 (% 24)
<i>Glomerulonefrit</i>	9 (% 11)
<i>Diğer</i>	19 (% 24)
<i>ATM, kg</i>	25.40±17.47
<i>LTM, kg</i>	42.27±11.83
<i>LTI, kg/m²</i>	15.10±3.82
<i>FTM, kg</i>	18.92±7.73
<i>FTİ, kg/m²</i>	9.58±4.41

Çalışmaya alınan Evre 4 ve Evre 5 KBH hastaları arasında cinsiyet, yaş, DKB, idrar volümü açısından fark saptanmadı. Ortalama VKİ değeri Evre 5 KBH'da Evre 4'e göre anlamlı olarak daha düşük bulundu (23,18±4,10 vs 26,11±4,55; p<0.05). Ortalama SKB

değeri Evre 5 KBH'da Evre 4'e göre anlamlı olarak yüksek bulundu ($136,20\pm 16,73$ vs $126,15\pm 16,81$; $p<0,05$).

Tablo 7. Evre 4 ve Evre 5 KBH hasta gruplarının klinik parametreler açısından karşılaştırılması

<i>Parametreler</i>	<i>Evre 4 (n=26)</i>	<i>Evre 5 (n=54)</i>	<i>p değeri</i>
<i>Cinsiyet (E/K)</i>	15/11	27/27	0.634
<i>Yaş, yıl</i>	55.85±13.29	51.50±17.60	0.224
<i>VKI, kg/m²</i>	26.11±4.55	23.18±4.10	0.008*
<i>SKB, mmHg</i>	126.15±16.81	136.20±16.73	0.015*
<i>DKB, mmHg</i>	77.88±10.78	82.52±12.12	0.090
<i>İdrar volümü (lt)</i>	2.19±1.68	1.95±1.28	0.513

Evre 4 KBH ve Evre 5 KBH'lı hastalar arasında ortalama % EF değerleri açısından istatistiksel olarak anlamlı fark saptanmadı. Evre 5 KBH'lı hastalarda EYD kalınlığı Evre 4 KBH'lı hastalara göre istatistiksel olarak anlamlı düzeyde yüksek bulundu ($6,7\pm 0,12$ vs $5,9\pm 0,09$; $p=0,003$).

Tablo 8. Evre 4 ve Evre 5 KBH'lı hasta gruplarının ECHO parametreleri açısından karşılaştırılması

<i>Parametreler</i>	<i>Evre 4 (n=26)</i>	<i>Evre 5 (n=54)</i>	<i>p değeri</i>
<i>EF(%)</i>	58.69±5.50	58.70±6.28	0.993
<i>EYD (mm)</i>	5.9±0.09	6.7±0.12	0.003*

Çalışmaya alınan Evre 5 KBH hastalarında üre, kreatinin, Ca x P çarpımı ve CRP düzeyleri Evre 4 KBH hastalarına göre istatistiksel olarak anlamlı düzeyde yüksek saptandı ($p<0,05$). Evre 5 KBH hastalarında GFH, hemoglobin, hematokrit ve HDL düzeyleri Evre 4 KBH'a göre istatistiksel olarak anlamlı düzeyde düşük saptandı ($p<0,05$).

Tablo 9. Evre 4 ve Evre 5 KBH hasta gruplarının laboratuvar parametreleri açısından karşılaştırılması

<i>Parametreler</i>	<i>Evre 4 (n=26)</i>	<i>Evre 5 (n=54)</i>	<i>p değeri</i>
<i>Üre (mg/dL)</i>	115.46±44.37	160.94±56.06	<0.001**
<i>Kreatinin (mg/dL)</i>	2.71±0.50	6.69±3.07	<0.001**
<i>GFH (ml/dk)</i>	20.27±4.01	8.46±3.05	<0.001**
<i>Albumin (gr/dL)</i>	3.13±0.64	2.87±0.77	0.118
<i>Ca x P</i>	34.96±7.18	38.89±9.04	0.040*
<i>PTH (pg/ml)</i>	177.00±95.50	257.57±273.61	0.057
<i>CRP (mg/dL)</i>	0.93±0.64	1.86±1.41	<0.001**
<i>Trigliserit (mg/dL)</i>	148.65±54.58	160.41±7.20	0.433
<i>HDL (mg/dL)</i>	39.23±10.71	34.13±9.1	0.042*
<i>Hemoglobin (gr/dL)</i>	10.61±2.30	9.27±2.01	0.014*
<i>Hematokrit (%)</i>	32.93±6.21	28.53±5.69	0.004*

Çalışmaya alınan Evre 5 KBH hastalarında FTM ve FTİ düzeyleri Evre 4 KBH'lı hastalara göre istatistiksel olarak anlamlı düzeyde düşük saptandı (p<0.05). Evre 4 ve Evre 5 KBH hastaları arasında LTM ve LTİ düzeyleri açısından anlamlı fark saptanmadı.

Tablo 10. Evre 4 - Evre 5 KBH hasta gruplarının BİA parametreleri açısından karşılaştırılması

<i>Parametreler</i>	<i>Evre 4 (n=26)</i>	<i>Evre 5 (n=54)</i>	<i>p değeri</i>
<i>ATM, kg</i>	29.28±17.99	23.53±17.06	0.180
<i>LTM, kg</i>	41.22±11.74	42.77±11.94	0.585
<i>LTİ, kg/m²</i>	14.56±3.88	15.36±3.80	0.385
<i>FTM, kg</i>	22.53±7.39	17.18±7.35	0.004*
<i>FTİ, kg/m²</i>	11.66±4.51	8.58±4.03	0.005*

Çalışmaya alınan hastaların EYD kalınlığı ile yaş, VKİ, SKB, DKB, CRP ve trigliserit değerleri arasında pozitif yönde, albümin ve HDL değerleri ile ise negatif yönde anlamlı korelasyon saptandı ($p<0.05$).

Tablo 11. EYD ile klinik ve laboratuvar parametrelerinin korelasyon analizi

<i>Parametreler</i>	<i>r değeri</i>	<i>p değeri</i>
<i>Üre</i>	0.167	0.138
<i>Kreatinin</i>	0.169	0.134
<i>Ca x P</i>	0.054	0.632
<i>PTH</i>	0.205	0.068
<i>LDL</i>	-0.134	0.236
<i>EF</i>	-0.074	0.517
<i>Hematokrit</i>	-0.099	0.383
<i>HDL</i>	-0.414	<0.001**
<i>Albumin</i>	-0.509	<0.001**
<i>Trigliserit</i>	0.406	<0.001**
<i>SKB</i>	0.395	<0.001**
<i>DKB</i>	0.450	<0.001**
<i>CRP</i>	0.338	0.002*
<i>VKİ</i>	0.294	0.008*
<i>Yaş</i>	0.421	<0.001**

Çalışmaya alınan hastaların EYD ile BİA parametreleri arasında korelasyon analizi sonucunda; EYD kalınlığı ile FTM ve FTİ arasında pozitif yönde anlamlı korelasyon saptandı ($p<0.05$).

Tablo 12. EYD ile BİA parametrelerinin korelasyon analizi

<i>Parametreler</i>	<i>r değeri</i>	<i>p değeri</i>
<i>ATM</i>	0.009	0.938
<i>LTM</i>	0.098	0.386
<i>LTİ</i>	0.103	0.362
<i>FTM</i>	0.430	<0.001**
<i>FTİ</i>	0.399	<0.001**

Çalışmaya alınan hastaların EYD kalınlığı ile bağımsız değişkenlerin saptanması amacıyla çok basamaklı linear regresyon analizi yapıldı. Modele yaş, VKİ, SKB, HDL, CRP, FTM, FTİ, trigliserit, albumin katıldı. FTM ve SKB ile pozitif yönde, HDL ve albumin ile negatif yönde bağımsız değişkenlerle ilişki saptandı.

Tablo 13. EYD ile bağımsız değişkenler arasındaki çok basamaklı linear regresyon analizi

<i>Bağımsız değişkenler</i>	<i>Beta coefficients</i>	<i>% 95 Güven Aralığı</i>	<i>Standartize beta coefficients</i>	<i>p değeri</i>
<i>Albumin</i>	-0.057	-0.086/-0.027	-0.346	<0.001**
<i>FTM</i>	0.005	0.002/0.008	0.325	<0.001**
<i>SKB</i>	0.001	0.000/0.003	0.214	0.019*
<i>HDL</i>	-0.002	-0.005/0.000	-0.202	0.027*

5. TARTIŞMA

Visseral yağ dokusu istenmeyen kardiyovasküler ve metabolik riskler için bir öngörücüdür ancak ölçüm metodları kısıtlıdır. Ekokardiyografik olarak ölçülen EYD kalınlığı, visseral adipoziteyi yansıtır. EYD, kardiyovasküler hastalık gelişiminde ve progresyonunda yeni bir risk faktörü olarak ortaya çıkmaktadır (103,136). EYD'nin koroner arterlere yakınlığı, paylaşılan mikrosirkülasyon ile birlikte EYD'den salınan proaterojenik hormon ve sitokinler koroner arter hastalığının muhtemel nedenleridir (104). EYD kalınlığı, metabolik sendrom, insülin direnci, koroner arter hastalığı ve subklinik ateroskleroz ile korelasyon gösterir ve bu nedenle kardiyometabolik risk tahmini için basit bir araç görevi görebilir. Çalışmamızda; EYD kalınlığı ECHO ile değerlendirilen kalınlık ölçümlerine dayandırılmıştır. Bilindiği üzere, EYD kalınlığı tayininde altın standart yöntemler MR ve BT görüntülemeleridir (105,106). Ancak bu yöntemlerin KBH hastalarında kullanılması bazı sakıncaları içermektedir. MR işlemi sırasında opak madde olarak kullanılan gadalinyum, böbrek yetmezlikli hastalarda sistemik fibrozis için risk oluşturmaktadır. BT işlemi ise radyasyon maruziyetine neden olmakta ve işlem sırasında kullanılan iyot içerikli opak maddeler kalan böbrek işlevi olan hastalarda nefrotoksik etki yapabilmektedir. Tüm bunların yanı sıra her iki yöntemin de maliyeti oldukça yüksektir.

MR ve BT metodlarına kıyasla ECHO, daha ucuz, invazif olmayan, kolay tekrarlanabilen ve güvenilir bir görüntüleme metodudur.

Türkmen ve arkadaşlarının, diyaliz hastalarında BT ile EYD volümlerini değerlendirdiği çalışmalarında hastaların ortalama VKİ değerleri, EYD hacminin belirleyicilerinden biri olarak ortaya konmuştur (107). Literatürde, EYD kalınlığı ile VKİ değerleri (108-110) ve abdominal obezite ölçüm parametrelerinden bel çevresi ile arasındaki ilişki farklı hasta grupları üzerinde yapılan çalışmalarda tanımlanmıştır. Jasmine ve ark. Evre 3-5 KBH tanılı 94 hasta ile yaptıkları çalışmada EYD kalınlığı ile VKİ arasında ileri düzeyde anlamlı ilişki bulmuşlardır (111). Bizim çalışmamız da literatürdeki çalışmalara benzer olarak EYD kalınlığı ile VKİ arasında anlamlı düzeyde pozitif korelasyon bulundu ($p<0.05$). EYD'nin gerilemesi için yaşam tarzı değişikliğinin yeterli olup olmadığı ve/veya medikal tedavi gerekip gerekmediği araştırılmaktadır. Nakazato ve ark. hastaların 4 yıl takip edildiği bir çalışmada % 5 kilo kaybı olan 54 hastada EYD'nin %2 oranında azaldığı, >5 kilo alan 71 hastada ise EYD'nin % 23 oranında arttığını saptamışlardır (137).

Schejbal ve arkadaşlarının 200 hasta üzerinde yaptıkları otopsi çalışmalarında EYD kalınlığı ile yaş arasında pozitif korelasyon saptamıştır (66). Bizim çalışmamızda da Schejbal ve ark yapmış oldukları çalışmanın sonuçları ile uyumlu olarak EYD ile yaş arasında yapılan korelasyonda pozitif yönde anlamlı ilişki bulundu ($p<0.05$). EYD kalınlığı ile yaş arasındaki ilişkinin, yaşlanma ile kas dokusunun yağ dokusu ile yer değiştirmesi ve yağ dokusunun vücut dağılımının değişimiyle açıklanabileceği ileri sürülmüştür (112,113).

EYD, damar fonksiyonlarının koruyucu yönde düzenlenmesi ve enerji ihtiyacının sağlanması için önemli olmasına karşın, artmış EYD kalınlığı onu lipolitik, protrombotik ve proinflamatuvar bir organ haline getirir (114). EYD, kalp ve koroner arterlerin etrafında yerleşmiş, parakrin, vazokrin ve inflamatuvar etkilere sahip visseral bir yağ dokusudur. Koroner arter hastalığı, metabolik sendrom, insülin direnci ve hipertansiyon ile ilişkili olduğu gösterilmiştir (115). Turak ve ark yaptığı çalışmada EYD kalınlığı hipertansif hastalarda normotansif bireylere göre artmış olarak saptanmıştır (116). Çalışmamızda EYD kalınlığı ile sistolik kan basıncı (SKB) ve diastolik kan basıncı (DKB) arasında anlamlı pozitif korelasyon saptandı ($p<0.05$). Ayrıca çok basamaklı linear regresyon analizinde SKB'nin EYD kalınlığının bağımsız değişkenlerinden biri olduğu saptandı ($p<0.05$).

Hipertansif hastalarda EYD kalınlığının neden arttığı ve kan basıncı yüksekliği ile EYD kalınlığı arasındaki ilişkinin mekanizması tam olarak bilinmemektedir. EYD kalınlığının artışı hipertansiyonun bir nedeni mi yoksa bir sonucu mu olduğu da halen net değildir. Kan basıncı yüksekliğinin sol ventrikül üzerinde basınç yüküne yol açması ve buna bağlı olarak sol ventrikül duvar kalınlığında artış gelişmesi, bu bozulmuş uyum sürecinin miyokardın enerji ihtiyacını artırması ve miyokarda enerji sağlayan serbest yağ asitleri üretimini sağlayan EYD kitlesinin artırması olası mekanizmalardan biri olabilir (60). Diğer bir mekanizma ise EYD'nin parakrin etkileri ile artan sempatik aktivitenin hipertansiyon gelişimine yol açmasıdır (117). Yine EYD'den salgılanan koruyucu adiponektinlerin EYD kalınlığı arttıkça azalması ve oluşan hipoadiponektinemi endotel fonksiyonlarında ve arterlerin elastik fonksiyonlarda kaybolması sonucu hipertansiyona yol açabileceği de düşünülmektedir (118). Ayrıca EYD kalınlığının artması çeşitli inflamatuvar sitokinlerin ve vazoaktif peptidlerin (SYA, IL-6, TNF alfa, Anjiyotensin II, Plazma aktivatör inhibitör I) salınımına yol açarak kan basıncını artırabildiği öne sürülmektedir (119).

EYD, karın içi visseral yağ dokusu gibi proinflamatuvar sitokinleri salgılayan ve serbest yağ asitlerini (SYA) kullanabilen metabolik olarak aktif bir dokudur. EYD, SYA'ları depolayabilir ve miyokard için toksik olan fazla SYA'ları atarak tamponlama sistemi olarak hareket edebilir (43,120). Dislipidemi ateroskleroz patogenezinin önemli nedeni olup KBH'da artmış kardiyovasküler risk ile ilişkilidir (121). Ateroskleroz yüksek trigliserit, düşük HDL seviyesine sahip bireylerde daha sık görülmektedir (122). Dünya Sağlık Örgütü'nün 2007 yılında yayınladığı Kardiyovasküler Hastalıklar Önleme Kılavuzu'na göre, yüksek trigliserit düzeylerine sahip hastaların kardiyovasküler hastalık riskleri de artmaktadır (123). Despres ve arkadaşlarının yaptığı bir çalışmada visseral yağ dokunun, HDL kolesterol/LDL kolesterol oranı ile negatif yönlü ilişkisini gösterilmiştir (124). Jasmine ve ark. Evre 3-5 KBH tanılı 94 hasta ile yaptıkları çalışmada EYD kalınlığı ile düşük HDL düzeyleri arasında anlamlı ilişki bulunmuştur (111). EYD'nin medikal olarak gerileyebilmesi ile ilgili statinle (atorvastatin) yapılan bir çalışmada 1 yıllık tedavi sonrasında EYD kalınlığının % 3 azaldığı tespit edilmiştir (138). Çalışmamızda EYD kalınlığı yüksek trigliserit düzeyi ile pozitif ve düşük HDL düzeyi ile negatif yönde anlamlı korelasyon saptandı ($p < 0.05$). Ayrıca çok basamaklı linear regresyon analizinde EYD kalınlığı ile bağımsız değişkenler arasındaki korelasyonda HDL ile negatif yönde anlamlı korelasyon saptandı ($p < 0.05$).

EYD çeşitli inflamatuvar sitokinlerin, biyoaktif moleküllerin, serbest yağ asitlerinin ve adipokinlerin salınımından sorumludur (46,125). Mazurek ve ark. 42 hasta üzerinde yaptıkları çalışmada hastalardan alınan doku örneklerinde EYD ve subkutan yağ dokusu karşılaştırılmış. EYD'de subkutan yağ dokusuna göre daha yüksek oranda inflamatuvar süreçlerin olduğunu tespit etmişler (45). Corderio ve ark. 277 dialize girmeyen Evre 3-5 KBH hastalarında yaptıkları çalışmada EYD kalınlığı ile CRP düzeyi arasında pozitif ilişki bulmuşlardır (126). EYD inflamatuvar sitokinlerin artışı, IL-6 artışı ve diğer biyoaktif moleküllerin salınımına neden olduğu daha önceki çalışmalarda tespit edilmiş (127) olup bizim çalışmamızda da önemli bir inflamatuvar parametre olan CRP ile EYD arasında pozitif yönde anlamlı ilişki saptandı ($p<0.05$).

Malnütrisyon, inflamasyon ve aterosklerozun her biri, böbrek yetmezliği olan hastalarda ayrı ayrı morbidite ve mortalite nedenidir. Malnütrisyon prediyaliz ve diyaliz hastalarında görülebilen bir durumdur. Malnütrisyon tespitinde sıklıkla kullanılan parametre serum albümin düzeyidir. SDBY hastalarında malnütrisyon sıklıkla hipotalbüminemi ile sonuçlanmaktadır (129). Türkmen ve ark. 80 kişilik prediyaliz hastalarında yaptıkları çalışmada düşük albümin düzeyi ile EYD kalınlığı arasında anlamlı ilişki buldular (130). Çalışmamızda EYD kalınlığı ile düşük albumin düzeyi arasında negatif yönde anlamlı korelasyon saptandı. Ayrıca çok basamaklı linear regresyon analizinde düşük albümin düzeyi artmış EYD kalınlığı için bağımsız değişken olduğu saptandı ($p<0.05$).

Corderio ve ark 277 diyalize girmeyen Evre 3-5 KBH hastalarında yaptıkları çalışmada EYD kalınlığının artışı BT ile değerlendirilmiş (126). Hastalar EYD miktarına göre 3 gruba (düşük, orta ve yüksek) ayrılmışlar ve çalışmalarının sonucunda yüksek EYD volumüne sahip olan hastalarda daha yüksek GFH değerlerini bulmuşlardır. Bizim çalışmamızda ise Corderio ve ark yapmış oldukları çalışmaya zıt olarak, Evre 5 KBH hastalarında Evre 4 hastalara göre daha yüksek EYD kalınlığı olduğunu saptadık ($p<0.05$). Hipertansiyon ileri evre KBH hastalarının % 80-85'inde önemli bir problem olarak ortaya çıkmaktadır. Hipertansiyonun sonucu olarak KBH'da sol ventrikül hipertrofi prevalansı artmaktadır. Artan sol ventrikül kitlesi miyokardın enerji ihtiyacının artırması ve miyokarda enerji sağlayan serbest yağ asitleri üretimini sağlayan EYD kitlesinin artmasına neden olabilir (60). Düşük GFH'li kronik böbrek hastalarında artmış EYD

kalınlığının nedenlerinden birinin, ileri Evre KBH olan hastalardaki artmış hipertansiyon prevalansı ile ilişkili olabileceğini düşünmekteyiz.

BİA, vücut kompozisyonunun incelenmesi ve kilo değişikliklerinin değerlendirilmesi amacıyla ilk basamakta anlamlı katkı sağlayabilecek ucuz, non-invazif, ulaşılması ve uygulanması kolay bir tetkiktir. KBH hastalarında visseral yağ doku miktarındaki artışlar, inflamasyon, insülin direnci, dislipidemi ve oksidatif stres ile ilişkilidir (131,132). Bu nedenle visseral yağ dokunun etkin bir şekilde ölçümü ve değerlendirmesi beraberinde getirdiği kardiyometabolik risklerin tahmininde önem taşımaktadır. EYD ölçümleri hastaların visseral yağ doku miktarı hakkında bilgi verebilir. Çalışmamızda EYD kalınlığı, BİA parametrelerinden FTM ile FTİ korelasyonu anlamlı saptandı ($p<0.05$). Ayrıca çok basamaklı linear regresyon analizinde FTM, EYD için bağımsız bir değişken olarak saptandı. Çelik ve ark. SDBY'li 50 hastada yaptıkları araştırmada FTM ve FTİ'nin ileri yaşla anlamlı ilişkisi tespit etmiş ve bunun sarkopenik obezite ile ilişkili olabileceğini söylemişlerdir (133). Odamakı ve ark yaptığı bir çalışmada hemodiyaliz hastalarında, visseral yağ doku alanının aynı yaş grubundaki sağlıklı kontrol grubuna göre daha fazla olduğu tespit edilmiş (134). Okyay ve ark yaptığı çalışmada 132 SDBY olan hastada EYD ile FTM arasında pozitif anlamlı, LTM ile negatif anlamlı ilişki tespit edilmiş (135). Çalışmamızda EYD ile LTM ve LTİ arasında anlamlı ilişki saptanmadı.

Sonuç olarak çalışmamızda Evre 5 KBH'lılarda EYD kalınlığı, Evre 4 KBH'lılara göre daha yüksek bulundu. EYD kalınlığı ile yaş, VKİ, CRP, SKB, DKB, trigliserit, FTM ve FTİ düzeyleri arasında pozitif yönde, albümin ve HDL düzeyleri ile ise negatif yönde anlamlı korelasyon saptandı. Ayrıca, çok basamaklı linear regresyon analizi sonucunda yüksek sistolik kan basıncı, artmış FTM düzeyi, düşük albümin ve düşük HDL düzeyinin artmış EYD kalınlığı için bağımsız değişkenler olduğu saptandı.

Kronik böbrek hastalarında mortalitenin en önemli nedeni kardiyovasküler hastalıklar olduğu bilinmektedir. Bu hasta populasyonunda kardiyovasküler riskin bir öngürücüsü olan EYD kalınlığını ECHO gibi pratik yöntemlerle ölçmenin faydalı olabileceğini ve ayrıca EYD kalınlığını artıran faktörlerin düzeltilmesinin olumlu sonuçlara yol açabileceğini öngörmekteyiz.

6.KAYNAKLAR

1. Levey A. S, Eckardt K, Tsukamoto Y, Levin A, Coresh J, Rossert J et. al. Definition and classification of chronic kidney disease: A position statement from Kidney Disease Improving Global Outcomes (KDIGO), Kidney International, 2005;67: 2089–100
2. Lindner A, Charra B, Sherrard DJ, Scribner BH. Accelerated atherosclerosis in prolonged maintenance hemodialysis. N Engl J Med 1974; 290 (13): 697-701.
3. Pifer TB, McCullough KP, Port FK, Goodkin DA, Maroni BJ, Held PJ, et al. Mortality risk in hemodialysis patients and changes in nutritional indicators: DOPPS. Kidney Int 2002; 62: 2238–45.
4. Leavey SF, Strawderman RL, Jones CA, Port FK, Held PJ. Simple nutritional indicators as independent predictors of mortality in hemodialysis patients. Am J Kidney Dis 1998; 31: 997–1006.
5. Port FK, Ashby VB, Dhingra RK, Roys EC, Wolfe RA. Dialysis dose and body mass index are strongly associated with survival in hemodialysis patients. J Am Soc Nephrol 2002; 13: 1061–66.
6. Leavey SF, McCullough K, Hecking E, Goodkin D, Port FK, Young EW. Body mass index and mortality in “healthier” as compared with “sicker” haemodialysis patients: results from the Dialysis Outcomes and Practice Patterns Study (DOPPS). Nephrol Dial Transplant 2001; 16: 2386–94).
7. Aldhahi W, Hamdy O. Adipokines, inflammation, and the endothelium in diabetes. Curr Diab Rep 2003; 3: 293–298.
8. Funahashi T, Nakamura T, Shimomura I, Maeda K, Kuriyama H, Takahashi M, et al. Role of adipocytokines on the pathogenesis of atherosclerosis in visceral obesity. Int Med 1999; 38: 202–206.
9. Rabkin RW. Epicardial fat: Properties, function and relationship to obesity. *Obes Rev.* 2007; 8:253–261

- 10.Yildiz A, Tepe S, Oflaz H, Yazici H, Pusuroglu H, Besler M, Ark E, Erzenin F: Carotid atherosclerosis is a predictor of coronary calcification in chronic haemodialysis patients. *Nephrol Dial Transplant* 19: 885–891, 2004
- 11.Stenvinkel P, Heimbürger O, Paulter F, Diczfalusy U, Wang T, Berglund L, Jogestrand T: Strong association between malnutrition, inflammation, and atherosclerosis in chronic renal failure. *Kidney Int* 55: 1899–1911, 1999
- 12.Tintut Y, Patel J, Parhami F, Demer LL: Tumor necrosis factor- alpha promotes in vitro calcification of vascular cells via the cAMP pathway. *Circulation* 102: 2636–2642, 2000).
- 13.Lee Goldman, D. A. Cecil Medicine, 23th ed. Ankara, Elsevier and Saunders, Güneş Tıp Kitabevleri;2011.
- 14.Stevens, P. E. and A. Levin. Evaluation and management of chronic kidney disease: synopsis of the kidney disease: improving global outcomes 2012 clinical practice guideline. *Ann Intern Med*.2013;158(11): 825-30.
- 15.Harrison Principles of Internal Medicine, Textbook of Internal Medicine, 2015
- 16.Suleymanlar, G., C. Utaş, T. Arınoy, K. Ates, B. Altun, M. R. Altıparmak, et al.A population-based survey of Chronic RENal Disease In Turkey--the CREDIT study. *Nephrol Dial Transplant*.2011;26(6): 1862-71.
- 17.Süleymanlar G, Altıparmak MR, Seyahi N, Trabulus S. Türkiye’de nefroloji, diyaliz ve transplantasyon, Registry 2011. Türk Nefroloji Derneği Yayınları, İstanbul 2012
- 18.Akpolat T, Utaş C. Kronik böbrek yetmezliği. Hemodiyaliz Hekimi El Kitabı. Akpolat T. (edi), Anadolu Yayıncılık, Kayseri, 2001.
- 19.U.S. Renal Data System, USRDS 2005 Annual Data Report (<http://www.usrds.org/>)(2007)
- 20.Yasavur Ü. Kronik böbrek yetmezliği. Hacettepe Üniversitesi Tıp Fakültesi İç Hastalıkları. Nefroloji Bölümü. Ünal Yasavur (editör), Hacettepe Üniversitesi Yayınları, Ankara, 2004.

- 21.Serdengeçti K. Kronik Böbrek Yetersizliği, Cerrahpaşa İç Hastalıkları 1. Baskı, Nobel Tıp Yayınları, İstanbul, 2007
- 22.Cotran RS, Rennke H, Kumar V. Böbrek ve Toplayıcı Sistem (Bölüm 14). Çevikbaş U (edi), Temel Patoloji. 7.baskı. Nobel Tıp Kitapevi, İstanbul, 2003
- 23.Guyton AC, Hall JE. Renal Disfonksiyon. Tıbbi Fizyoloji. 9. baskı, Palme Yayınevi, Ankara, 1996.
- 24.Bektaş S (2009). Kronik böbrek yetmezliğinde preptin, apelin, ghrelin düzeyleri ve insülin direnci ile ilişkisinin araştırılması. Fırat Üniversitesi Tıp Fakültesi İç Hastalıkları Anabilim Dalı, Elazığ.
- 25.Biçer H (2010). Cerrahi olarak kronik böbrek yetmezliği oluşturulan ratların mesane düz kas şeritlerinde kolinerjik ve pürinerjik sistem değişikliklerinin in-vitro olarak araştırılması. Cumhuriyet Üniversitesi Tıp Fakültesi Üroloji Anabilim Dalı, Sivas.
- 26.Akar G (2010). Kronik böbrek yetmezliği olan hastalarda hemodiyalize girme süresinin kardiyovasküler risk belirteçleri üzerine etkisi. Yüksek Lisans Tezi Selçuk Üniversitesi, Konya.
- 27.Uyanık A, Odabas AR. Türkiye Klinikleri J Nephrol-Special Topics 2008; 1(2): 6-10.
- 28.Hunsicker LG, Adler S, Caggiula A, England BK, Greene T, Kusek JW, et al Predictors of the progression of renal disease in the Modification of Diet in Renal Disease Study. Kidney Int 1997;51: 1908-19.)
29. Evans M, Fryzek JP, Elinder CG, Cohen SS, McLaughlin JK, Nyrén O, et al. The natural history of chronic renal failure: results from an unselected, population based, inception cohort in Sweden. Am J Kidney Dis 2005; 46: 863- 70
- 30.Eriksen BO, Ingebretsen OC. The progression of chronic kidney isease: A 10- year population based study of the effects of gender and age. Kidney Int 2006; 69: 375-82.,
- 31.Sengül S. Türkiye Klinikleri J Nephrol-Special Topics 2008;1(2):11-17
- 32.Taal MW, Brenner BM. Predicting initiation and progression of chronic kidney disease: Developing renal risk scores. Kidney Int 2006; 70:1694-705.,
- 33.Remuzzi G, Benigni A, Remuzzi A. Mechanisms of progression and regression of renal lesions of chronic nephropathies and diabetes. J Clin Invest 2006;116: 288-96.).

34. Andrassy KM. Comments on 'KDIGO 2012 Clinical Practice Guideline for the Evaluation and Management of Chronic Kidney Disease'. *Kidney Int.* 2013 Sep;84(3):622-3doi: 10.1038/ki.2013.243.
35. Goldman's Cecil Medicine, 2015
36. Iacobellis G, Corradi D, Sharma AM. Epicardial adipose tissue: anatomic, biomolecular and clinical relationships with the heart. *Nat Clin Pract Cardiovasc Med* 2005; 2(10): 536-43.
37. Sacks HS, Fain JN. Human epicardial adipose tissue: a review. *Am Heart J* 2007; 153(6): 907-17.
38. Rabkin RW. Epicardial fat: properties, function and relationship to obesity. *Obesity Rev* 2007; 8(3): 253-61.
39. Reiner L, Mazzoleni A, Rodriguez FL. Statistical analysis of the epicardial fat weight in human hearts. *AMA Arch Pathol* 1955; 60(4): 369-73.-
40. Schejbal V. Epicardial fatty tissue of the right ventricle: morphology, morphometry and functional significance. *Pneumologie* 1989; 43(9): 490-9.
41. Iacobellis G, Willens HJ. Echocardiographic epicardial fat: A review of research and clinical applications. *J Am Soc Echocardiogr* 2009; 22(12): 1311-9.
42. Iacobellis G, Barbaro G. The double role of epicardial adipose tissue as proand antiinflammatory organ. *Horm Metab Res* 2008; 40(7): 442-5.
43. Marchington JM, Pond CM. Site specific properties of pericardial and epicardial adipose tissue: the effects of insulin and high-fat feeding on lipogenesis and the incorporation of fatty acids in vivo. *Int J Obesity* 1990; 14(12): 1013-22.
44. Sacks HS, Fain JN, Holman B, Cheema P, Chary A, Parks F et al. Uncoupling protein-1 and related mRNAs in human epicardial and other adipose tissues: epicardial fat functioning as brown fat. *J Clin Endocrinol Metab* 2009; 94(9): 3611.

45. Mazurek T, Zhang L, Zalewski A, Mannion JD, Diehl JT, Arafat H et al. Human epicardial adipose tissue is a source of inflammatory mediators. *Circulation* 2003; 108(20): 2460-6.
46. Baker AR, Silva NF, Quinn DW, Harte AL, Pagano D, Bonser RS et al. Human epicardial adipose tissue expresses a pathogenic profile of adipocytokines in patients with cardiovascular disease. *Cardiovasc Diabetol* 2006; 13(5):1.
47. Chaldakov GN, Fiore M, Stankulov IS, Manni L, Hristova MG, Antonelli A et al. Neurotrophin presence in human coronary atherosclerosis and metabolic syndrome: a role for NGF and BDNF in cardiovascular disease? *Prog Brain Res* 2004; 146:279-89.
48. Kremen J, Dolinkova M, Krajickova J, Blaha J, Anderlova K, Lacinova Z et al. Increased subcutaneous and epicardial adipose tissue production of proinflammatory cytokines in cardiac surgery patients: possible role in postoperative insulin resistance. *J Clin Endocrinol Metab* 2006; 91: 4620-7.
49. Cheng KH, Chu CS, Lee KT, Lin TH, Hsieh CC, Chiu CC et al. Adipocytokines and proinflammatory mediators from abdominal and epicardial adipose tissue in patients with coronary artery disease. *Int J Obes (Lond)* 2008; 32(2): 268-74.-
50. Fain JN, Sacks HS, Buehrer B, Bahouth SW, Garrett E, Wolf RY et al. Identification of omentin mRNA in human epicardial adipose tissue: comparison to omentin in subcutaneous, internal mammary artery periadventitial and visceral abdominal depots. *Int J Obes (Lond)* 2008; 32(5): 810-5
51. Iacobellis G, Pistilli D, Gucciardo M, Leonetti F, Miraldi F, Brancaccio G et al. Adiponectin expression in human epicardial adipose tissue in vivo is lower in patients with coronary artery disease. *Cytokine* 2005; 29(6): 251-5.
52. Iacobellis G, di Gioia CR, Cotesta D, Petramala L, Travaglini C, De Santis V et al. Epicardial adipose tissue adiponectin expression is related to intracoronary adiponectin levels. *Horm Metab Res* 2009; 41(3): 227-31.
53. Silaghi A, Achard V, Paulmyer-Lacroix O, Scridon T, Tassistro V, Duncea I et al. Expression of adrenomedullin in human epicardial adipose tissue: role of coronary status. *Am J Physiol Endocrinol Metab* 2007; 293: 1443-50.-

54. Iacobellis G, Gioia CR, Di Vito M, Petramala L, Cotesta D, De Santis V et al. Epicardial adipose tissue and intracoronary adrenomedullin levels in coronary artery disease. *Horm Metab Research* 2009; 41(12): 855-60.
55. Iacobellis G, Willens HJ, Barbaro G, Sharma AM. threshold values of high-risk echocardiographic epicardial fat thickness. *Obesity (Silver Spring)* 2008; 16(4): 887-92.
56. Jeong JW, Jeong MH, Yun KH, Oh SK, Park EM, Kim YK. Echocardiographic epicardial fat thickness and coronary artery disease. *Circ J* 2007; 71(4): 536-9.
57. Sade LE, Eroglu S, Bozbas H, Ozbicer S, Hayran M, Haberal A et al. Relation between epicardial fat thickness and coronary flow reserve in women with chest pain and angiographically normal coronary arteries. *Atherosclerosis* 2009; 204(2): 580-5.
58. Natale F, Tedesco MA, Mocerino R, de Simone V, Di Marco GM, Aronne L et al. Visceral adiposity and arterial stiffness: echocardiographic epicardial fat thickness reflects, better than waist circumference, carotid arterial stiffness in a large population of hypertensives. *Eur J Echocardiogr* 2009; 10: 549-55.
59. Ahn SG, Lim HS, Joe DY, Kang SJ, Choi BJ, Choi SY. Relationship of epicardial adipose tissue by echocardiography to coronary artery disease. *Heart* 2008; 94(3): 7.
60. Iacobellis G, Ribando MC, Zappaterreno A, Iannucci CV, Leonetti F. Relation between epicardial adipose tissue and left ventricular mass. *Am J Cardiol* 2004; 94(8): 1084-7.
61. Iacobellis G, Pond CM, Sharma AM. Different “weight” of cardiac and general adiposity in predicting left ventricle morphology. *Obesity (Silver Spring)* 2006; 14(10): 1679-84.
62. Eroglu S, Sade LE, Yildirim A, Bal U, Ozbicer S, Ozgul AS et al. Epicardial adipose tissue thickness by echocardiography is a marker for the presence and severity of coronary artery disease. *Nutr Metab Cardiovasc Dis* 2009; 19(3): 211-7.
63. Iacobellis G, Ribando M.C, Assal F. *et al.* Epicardial adipose tissue is related to anthropometric and clinical parameters of metabolic syndrome: a new indicator of cardiovascular risk. *J Clin Endocrinol Metab* 2003; 88: 5163-5168.

64. Malavazos A.E, Ermetici F, Coman C. *et al.* Influence of epicardial adipose tissue and adipocytokine levels on cardiac abnormalities in visceral obesity. *Int J Cardiol.* 2006
65. Iacobellis G, Assael F, Ribaldo MC, Zappaterreno A, Alessi G, Di Mario U, *et al.* Epicardial fat from echocardiography: A new method for visceral adipose tissue prediction. *Obes Res* 2003;11: 304–310.
66. Schejbal V. Epicardial fatty tissue of the rightventricle morphology, morphometry and functional significance. *Pneumologie* 1989; 43: 490–499).
67. Kessels K, Cramer M.J, Veldhuis B. Epicardial adipose tissue imaged by magnetic resonance imaging: an important risk marker of cardiovascular disease. *Heart* 2006;92: 262.
68. Iacobellis G. Imaging of visceral adipose tissue: an emerging diagnostic tool and therapeutic target. *Curr Drug Targets Cardiovasc Hematol Dis* 2005;5. 345-353.).
69. Abbara S, Desai J.C, Ricardo C.C. *et al.* Mapping epicardial fat with multidetector computed tomography to facilitate percutaneous transepical arrhythmia ablation. *Eur J Radiol* 2005; 57. 417-422.
70. O'Lague P, Dalen H, Rubin H, Tobias C. Electrical coupling: low resistance junctions between mitotic and interphase fibroblasts in tissue culture. *Science.* Oct 23 1970;170(3956):464-466
71. Thomasset A. [Bio-electric properties of tissues. Estimation by measurement of impedance of extracellular ionic strength and intracellular ionic strength in the clinic]. *Lyon Med.* Jun 2 1963;209:1325-1350.
72. Hoffer EC, Meador CK, Simpson DC. Correlation of whole-body impedance with total body water volume. *J Appl Physiol.* Oct 1969;27(4):531-534.
73. Nyboer J. Electrical impedance spirometry. *Am J Roentgenol Radium Ther Nucl Med.* Oct 1966;98(2):497-499
74. Boulier A, Fricker J, Thomasset AL, Apfelbaum M. Fat-free mass estimation by the two-electrode impedance method. *Am J Clin Nutr.* Oct 1990;52(4):581-585.

75. Gudivaka R, Schoeller DA, Kushner RF, Bolt MJ. Single- and multifrequency models for bioelectrical impedance analysis of body water compartments. *J Appl Physiol*. Sep 1999;87(3):1087-1096.
76. Jaeger JQ, Mehta RL. Dry weight and body composition in hemodialysis: a proposal for an index of fluid removal. *Semin Dial* 1999;12:164-74.
77. Hannan WJ, Cowen SJ, Plester CE, Fearon KCH, DeBeau A: Comparison of bioimpedance spectroscopy and multi-frequency bio-impedance analysis for the assessment of extracellular and total body water in surgical patients. *Clin Sci* 1995;89:651-658.).
78. Donadio C, Consani C, Ardini M, Bernabini G, Caprio F, Grassi G, Lucchesi A, Nerucci B. Estimate of Body Water Compartments and of Body Composition in Maintenance Hemodialysis Patients: Comparison of Single and Multifrequency Bioimpedance Analysis *Journal of Renal Nutrition*, Vol 15, No 3 (July), 2005: 332- 344,
79. Olde Rikkert MG, Deurenberg P, Jansen RW, van't Hof MA, Hoefnagels WH. Validation of multi-frequency bioelectrical impedance analysis in detecting changes in fluid balance of geriatric patients. *J Am Geriatr Soc*. 1997 Nov;45(11):1345-51.).
80. Cole KS. Dispersion and absorption in dielectrics. I. Alternating current characteristics. *J Chem Phys* 1941; 9:341–951.
81. Hanai T. Electrical properties of emulsions. In: Sherman PH, editor. *Emulsion science*. UK: Academic; 1968. p. 354–477.
82. Cornish BH, Ward LC, Thomas BJ, S.A. J, Elia M. Evaluation of multiple frequency bioelectrical impedance and Cole– Cole analysis for the assessment of body water volumes in healthy humans. *Eur J Clin Nutr* 1996;50:159–64.
83. Organ LW, Bradham GB, Gore DT, Lozier SL. Segmental bioelectrical impedance analysis: theory and application of a new technique. *J Appl Physiol* 1994;77:98-112.
84. Bracco D, Thiebaud D, Chiolero R, Landry M, Burckhardt P, Schutz Y. Segmental body composition assessed by bioelectrical impedance analysis and DEXA in humans. *J Appl Physiol* 1996;81:2580–7

85. Kamimura MA, Jose Dos Santos NS, Avesani CM et al. Comparison of three methods for the determination of body fat in patients on long-term hemodialysis therapy. *J Am Diet Assoc* 2003; 103: 195–199.
86. Dumler F. Use of bioelectric impedance analysis and dual-energy X-ray absorptiometry for monitoring the nutritional status of dialysis patients. *Asaio J* 1997; 43:256–260.
87. Cooper BA, Aslani A, Ryan M et al. Comparing different methods of assessing body composition in end-stage renal failure. *Kidney Int* 2000; 58:408–416
88. Kushner RF, Schoeller DA. Estimation of total body water by bioelectrical impedance analysis. *Am J Clin Nutr* 1986;44:417–24.
89. Segal KR, Gutin B, Presta E, Wang J, Van Itallie TB. Estimation of human body composition by electrical impedance methods: a comparative study. *J Appl Physiol* 1985;58:1565–71.
90. Kehayias JJ, Fiatarone MA, Zhuang H, Roubenoff R. Total body potassium and body fat: relevance to aging. *Am J Clin Nutr* 1997;66:904–10.
91. Lukaski HC, Siders WA. Validity and accuracy of regional bioelectrical impedance devices to determine whole-body fatness. *Nutrition* 2003;19:851–7.
92. Bolanowski M, Nilsson BE. Assessment of human body composition using dualenergy x-ray absorptiometry and bioelectrical impedance analysis. *Med Sci Monit* 2001; 7:1029 – 33.
93. Van den Ham EC, Kooman JP, Christiaans MH, et al. Body composition in renal transplant patients: bioimpedance analysis compared to isotope dilution, dual energy X-ray absorptiometry, and anthropometry. *Am Soc Nephrol* 1999;10:1067–79. (SS 20-23)
94. Stewart SP, Bramley PN, Heighton R, et al. Estimation of body composition from bioelectrical impedance of body segments: comparison with dual-energy X-ray absorptiometry. *Br J Nutr* 1993; 69:645–55. (s21,31)

95. Panotopoulos G, Ruiz JC, Guy-Grand B, Basdevant A. Dual x-ray absorptiometry, bioelectrical impedance, and near infrared interactance in obese women. *Med Sci Sports Exerc* 2001; 33:665–70. s (32)
96. Sun G, French CR, Martin GR, Younghusband B, Green RC, Xie YG, Mathews M, Barron JR, Fitzpatrick DG, Gulliver W, Zhang H. Comparison of multifrequency bioelectrical impedance analysis with dual-energy X-ray absorptiometry for assessment of percentage body fat in a large, healthy population. *Am J Clin Nutr*. 2005 Jan;81(1):74-8
97. Chertow GM, Lowrie EG, Wilmore DW, Gonzalez J, Lew NL, Ling J, Leboff MS, Gottlieb MN, Huang W, Zebrowski B. Nutritional assessment with bioelectrical impedance analysis in maintenance hemodialysis patients. *J Am Soc Nephrol*. 1995 Jul;6(1):75-81
98. Bioelectrical impedance analysis—part II: utilization in clinical practice. Kyle UG, Bosaeus I, De Lorenzo AD, Deurenberg P, Elia M, Manuel Gómez J, Lilienthal Heitmann B, Kent-Smith L, Melchior JC, Pirlich M, Scharfetter H, M W J Schols A, Pichard C; ESPEN Clin Nutr. 2004 Dec;23(6): 1430-53.).
99. Thawee C, Ravindra L. M. Bioimpedance and Its Application. *Saudi J Kidney Dis Transplant* 2005;16(1): 6-16
100. Houtkooper LB, Lohman TG, Going SB, Howell WH. Why bioelectrical impedance analysis should be used for estimating adiposity. *Am J Clin Nutr* 1996;64:436S–48S
101. Kyle UG, Bosaeus I, De Lorenzo AD, Deurenberg P, Elia M, Manuel Gómez J, Lilienthal Heitmann B, Kent-Smith L, Melchior JC, Pirlich M, Scharfetter H, M W J Schols A, Pichard C; ESPEN. Bioelectrical impedance analysis part I: review oprinciples and methods. *Clinical Nutrition* (2004) 23, 1226–1243).
102. Chanchairujira T, Mehta RL. Assessing fluid change in hemodialysis: whole body versus sum of segmental bioimpedance spectroscopy. *Kidney Int* 2001; 60:2337-42.).
103. Ding J, Hsu FC, Harris TB et al. The association of pericardial fat with incident coronary heart disease: the Multi-Ethnic Study of Atherosclerosis (MESA). *Am J Clin Nutr* 2009; 90: 499–504

104. Karastergiou K, Evans I, Ogston N, Mibeisi N, Nair D, Kaski J, Jahangiri M, Mohamed-Ali V: Epicardial adipokines in obesity and coronary artery disease induce atherogenic changes in monocytes and endothelial cells. *Arterioscler Thromb Vasc Biol.* 2010, 30: 1340-1346. 10.1161/ATVBAHA.110.204719.
105. Ross R, Shaw KD, Martel Y, de Guise J, Avruch L. Adipose Tissue Distribution Measured by Magnetic Resonance Imaging in Obese Women. *Am J Clin Nutr* 1993; 57: 470-75.
106. Gronemeyer SA, Steen RG, Kauffman WM, Reddick WE, Glass JO. Fat Adipose Tissue (FAT) Assessment by MRI. *Magn Reson Imaging* 2000; 18: 815-18.
107. Kultigin Turkmen, Hatice Kayikcioglu, Orhan Ozbek, Yalcin Solak, Mehmet Kayrak, et al. The Relationship between Epicardial Adipose Tissue and Malnutrition, Inflammation, Atherosclerosis/Calcification Syndrome in ESRD Patients. *Clin J Am Soc Nephrol* 2011; 6: 1920–25.
108. Axelsson J, Rashid Qureshi A, Suliman ME, Honda H, Pecoits-Filho R, Heimbürger O, et al. Truncal fat mass as a contributor to inflammation in end-stage renal disease. *Am J Clin Nutr* 2004; 80(5): 1222-9.
109. Yorgun H, Canpolat U, Hazırolan T, Ateş AH, Sunman H, Dural M, et al. Increased epicardial fat tissue is a marker of metabolic syndrome in adult patients. *Int J Cardiol* 2011 Sep 16. (epub ahead of print)
110. Okyay K, Balcioglu AS, Tavit Y, Tacoy G, Turkoglu S, Abaci A. A relationship between echocardiographic subepicardial adipose tissue and metabolic syndrome. *Int J Cardiovasc Imaging* 2008; 24(6): 577-83.
111. Jasmine D Kerr Rachel M Holden, Alexander R Morton, Robert L Nolan, Wilma M Hopman, Cynthia M Pruss and Jocelyn S Garland: Associations of epicardial fat with coronary calcification, insulin resistance, inflammation, and fibroblast growth factor-23 in stage 3-5 chronic kidney disease
112. Guglielmi V, Maresca L, D'Adamo M et al. Age-related different relationships between ectopic adipose tissues and measures of central obesity in sedentary subjects. *PLoS One* 2014; 9: e103381.

113. Bazzocchi A, Diano D, Ponti F et al. Health and ageing: a cross-sectional study of body composition. *Clin Nutr* 2013; 32: 569–78.
114. Iozzo P. Myocardial, perivascular, and epicardial fat. *Diabetes Care* 2011;34 Suppl 2:S371-9.
115. Iacobellis G, Bianco AC. Epicardial adipose tissue: emerging physiological, pathophysiological and clinical features. *Trends Endocrinol Metab* 2011;22:450-7.
116. Turak O, Özcan F, Canpolat U, Mendi MA, Öksüz F, Özeke Ö ve ark. Relation between epicardial adipose tissue thickness and blood pressure levels in prehypertension. [Article in Turkish] *Turk Kardiyol Dern Ars* 2014;42:358-64.)
117. Aydın H, Toprak A, Deyneli O, Yazıcı D, Tarçın O, Sancak S, et al. Epicardial fat tissue thickness correlates with endothelial dysfunction and other cardiovascular risk factors in patients with metabolic syndrome. *Metab Syndr Relat Disord* 2010;8:229-34.
118. Teijeira-Fernandez E, Eiras S, Grigorian-Shamagian L, Fernandez A, Adrio B, Gonzalez-Juanatey JR. Epicardial adipose tissue expression of adiponectin is lower in patients with hypertension. *J Hum Hypertens* 2008;22:856-63.
119. Sacks HS, Fain JN. Human epicardial fat: what is new and what is missing? *Clin Exp Pharmacol Physiol* 2011;38:879 87.
120. Iacobellis G, Sharma AM. Epicardial adipose tissue as new cardiometabolic risk marker and potential therapeutic target in the metabolic syndrome. *Curr Pharm Des* 2007; 13: 2180–4.
121. Sarnak MJ, Coronado BE, Greene T, et al. Cardiovascular disease risk factors in chronic renal insufficiency. *Clin Nephrol.* 2002; 57(5):327–335.
122. Miller M, Stone NJ, Ballantyne C, et al. Triglycerides and cardiovascular disease: A scientific statement from the American Heart Association. *Circulation.* 2011; 123:2292–2333.
123. Pocket Guidelines for Assessment and Management of Cardiovascular Risk. Prevention of Cardiovascular Disease. World Health Organisation. 2007.

- 124.Despres JP, Moorjani S, Lupien PJ, Tremblay A, Nadeau A, Bouchard C. Regional distribution of body fat, plasma lipoproteins, and cardiovascular disease. *Arteriosclerosis* 1990; 10(4): 497-511.
- 125.Iacobellis G, Pistilli D, Gucciardo M, Leonetti F, Miraldi F, Brancaccio G, et al. Adiponectin expression in human epicardial adipose tissue in vivo is lower in patients with coronary artery disease. *Cytokine* 2005; 29(6): 251-5.).
- 126.Cordeiro AC, Amparo FC, Oliveira MA, Amodeo C, Smanio P, Pinto IM, Lindholm B, Stenvinkel P, Carrero JJ. Epicardial fat accumulation, cardiometabolic profile and cardiovascular events in patients with stages 3-5 chronic kidney disease.
- 127.Kerr JD, Holden RM, Morton AR, et al. Associations of epicardial fat with coronary calcification, insulin resistance, inflammation, and fibroblast growth factor-23 in stage 3–5 chronic kidney disease. *BMC Nephrol.* 2013; 26:14
- 128.Kuzminskis V, Skarupskiene I, Bumblyte IA, Kardauskaite Z, Uogintaite J. Comparison of methods for evaluating renal function (Data of Kaunas University of Medicine Hospital in 2006 *Medicina (Kaunas)* 2007; 43(1): 46-51.
- 129.Kalantar-Zadeh K, Ikizler TA, Block G, Avram MM, Kopple JD. Malnutrition-Inflammation complex syndrome in dialysis patients: Causes and consequences. *Am J Kidney Dis* 2003; 42: 864-881.
- 130.Turkmen K, Kayikcioglu H, Ozbek O, Solak Y, Kayrak M, Samur C, Anil M, Tonbul HZ: The relationship between epicardial adipose tissue and malnutrition, inflammation, atherosclerosis / calcification syndrome in ESRD patients. *Clin J Am Soc Nephrol.* 2011, 6 (8): 1920-1925. 10.2215/CJN.00890111.
- 131.Ramos LF, Shintani A, Ikizler TA, Himmelfarb J. Oxidative stress and inflammation are associated with adiposity in moderate to severe CKD. *J Am Soc Nephrol* 2008; 19: 593–99.
- 132.Gohda T, Gotoh H, Tanimoto M, Sato M, Io H, Kaneko K, et al. Relationship between abdominal fat accumulation and insulin resistance in hemodialysis patients. *Hypertens Res* 2008; 31: 83–8.).

- 133.Celik G, Oc B, Kara I, Yilmaz M, Yuceaktas A, Apiliogullari S. Comparison of nutritional parameters among adult and elderly hemodialysis patients. *Int J Med Sci* 2011; 8(7): 628-34.
- 134.Odamaki M, Furuya R, Ohkawa S, Yoneyama T, Nishikino M, Hishida A, et al. Altered abdominal fat distribution and its association with the serum lipid profile in non-diabetic haemodialysis patients. *Nephrol Dial Transplant* 1999; 14: 2427–32.
- 135.Okyay GU, Okyay K, Solak EP et al. Echocardiographic epicardial adipose tissue measurements provide information about cardiovascular risk in hemodialysis patients: *Hemodialysis International* 2015; 19:452–462
- 136.Navneet Singh,* Harleen Singh, Harleen K Khanijoun, and Gianluca Iacobellis
Echocardiographic Assessment of Epicardial Adipose Tissue - A Marker of Visceral Adiposity
- 137.Nakazato R, Rajani R, Cheng VY et al. Weight change modulates epicardial fat burden: a 4-year serial study with non-contrast computed tomography. *Atherosclerosis* 2012; 220: 139–144
- 138.Alexopoulos N, Melek BH, Arepalli CD et al. Effect of intensive versus moderate lipid-lowering therapy on epicardial adipose tissue in hyperlipidemic postmenopausal women: a substudy of the BELLES (Beyond Endorsed Lipid Lowering with EBT Scanning) trial. *J Am Coll Cardiol* 2013; 61: 1956–1961).
- 139.Iacobellis G, Malavazos AE, Corsi MM. Epicardial fat: from the biomolecular aspects to the clinical practice. *Int J Biochem Cell Biol.* 2011; 43(12): 1651-4.
- 140.Dutour A, Achard V, Sell H, Naour N, Collart F, Gaborit B, et al. Secretory type II phospholipase A2 is produced and secreted by epicardial adipose tissue and overexpressed in patients with CAD. *J Clin Endocrinol Metab* 2010; 95: 963–7