

**T.C.
FIRAT ÜNİVERSİTESİ
TIP FAKÜLTESİ
İÇ HASTALIKLARI ANABİLİM DALI**

**KRONİK BÖBREK YETMEZLİĞİNDE PREPTİN, APELİN, GHRELİN
DÜZEYLERİ VE İNSÜLİN DİRENCİ İLE İLİŞKİSİNİN ARAŞTIRILMASI**

**UZMANLIK TEZİ
Dr. Sevim BEKTAŞ**

**TEZ DANIŞMANI
Yrd. Doç. Dr. Bilge AYGEN**

**ELAZIĞ
2009**

DEKANLIK ONAYI

Prof. Dr. İrfan ORHAN

Dekan

Bu tez Uzmanlık Tezi standartlarına uygun bulunmuştur.

Prof. Dr. Emir DÖNDER

İç Hastalıkları Anabilim Dalı Başkanı

**Tez tarafımızdan okunmuş, kapsam ve kalite yönünden
Uzmanlık Tezi olarak kabul edilmiştir.**

Yrd. Doç. Dr. Bilge AYGEN

Danışman

Uzmanlık Jüri Üyeleri

..... _____

..... _____

..... _____

..... _____

..... _____

Bu tez, Fırat Üniversitesi Bilimsel Araştırma Projeleri (FÜBAP) Yönetim Birimi Başkanlığı tarafından 1655 numaralı proje ile desteklenmiştir.

TEŞEKKÜR

Uzmanlık eğitimim sürecinde, eğitimime büyük katkıları olan başta tez danışmanım Yrd. Doç. Dr. Bilge AYGEN olmak üzere, İç Hastalıkları Anabilim Dalı Başkanı Prof. Dr. Emir DÖNDER ve tüm değerli iç hastalıkları hocalarıma ve katkılarından dolayı Doç. Dr. Süleyman AYDIN, Doç. Dr. Süleyman Serdar KOCA, Yrd. Doç. Dr. Fazilet ERMAN ve Uz. Dr. Okan AKIN'a teşekkür ederim.

Yine, uzmanlık eğitimi aldığım İç Hastalıkları Anabilim Dalı'nda çalışan araştırma görevlisi, hemşire, personel arkadaşlarıma ve uzmanlık eğitimimin başından bitimine kadar sabırla desteklerini esirgemeyen çok kıymetli aileme en içten teşekkürlerimi sunarım.

ÖZET

Kronik böbrek yetmezliği (KBY) olan hastalarda gelişen insülin direnci ve hiperinsülinemi aterosklerotik komplikasyonlardan ve kardiyovasküler olayların gelişiminden sorumlu tutulmaktadır. Hiperinsülinizm, oksidatif stresi ve kronik inflamasyonu uyararak ateroskleroza ek katkıda bulunmakta ve kardiyovasküler hastalığa (KVH) bağlı morbidite ve mortalitede artışa neden olmaktadır. Bu çalışmada, KBY olan ve renal replasman tedavisi uygulayan hastalarda preptin, apelin ve ghrelin düzeylerinin belirlenmesi ve insülin direnci yolaklarında fonksiyonu olan bu hormonların, insülin direnci gelişimi üzerine olası etkilerinin araştırılması amaçlandı.

Çalışmaya 26 hemodiyaliz (HD), 30 sürekli ayaktan periton diyalizi (SAPD) uygulanan hasta ve 29 sağlıklı gönüllülerden oluşan kontrol grubu alındı. Çalışma gruplarında rutin kan tetkiklerine ek olarak serum preptin, apelin, açile ve desaçile ghrelin düzeyleri ölçüldü. İnsülin direnci, Homeostasis Model Assesment Insulin Resistance (HOMA-IR) matematiksel yöntemi olan [(açlık insülini ($\mu\text{u/ml}$) x açlık glukozu (mmol/L))/22.5] formülü ile belirlendi.

Gruplar arasında yaş ortalaması, vücut kitle indeksi (VKİ) ve serum glukoz düzeyleri açısından istatistiksel olarak anlamlı bir farklılık saptanmadı. İnsülin düzeylerinde ve HOMA-IR indeksinde, HD ve SAPD grubunda kontrol grubuna göre anlamlı artışlar saptandı. Her iki parametrede, kontrol grubu ile HD grubu arasında $p<0.05$, kontrol grubu ile SAPD grubu arasında $p<0.001$ ve HD grubu ile SAPD grubu arasında $p<0.05$ oranında istatistiksel olarak anlamlı artışlar saptandı. C-reaktif protein (CRP) düzeylerinde HD ve SAPD gruplarında artış saptanırken, istatistiksel olarak anlamlı artış kontrol grubu ile SAPD grubu arasında saptandı ($p<0.05$). Lipid parametreleri açısından yapılan karşılaştırmada total kolesterol, düşük dansiteli lipoprotein (LDL) kolesterol ve trigliserid düzeylerinde her iki grupta da kontrol grubuna göre artış saptanırken, istatistiksel olarak anlamlı artış kontrol grubu ile SAPD grubu arasında saptandı (Total kolesterolde $p<0.05$, LDL kolesterolde $p<0.01$ ve trigliserid düzeyinde $p<0.05$). Yüksek dansiteli lipoprotein (HDL) kolesterol düzeyinde HD ve SAPD grubunda azalma saptandı, fakat bu

azalma istatistiksel olarak anlamlı değildi. KBY'de bozulmuş klirens veya metabolizma nedeniyle plazma düzeyleri değişen preptin, apelin, açile ve desaçile ghrelin düzeylerinde ise gruplar arasında anlamlı farklılıklar saptandı. Preptin, açile ve desaçile ghrelin düzeylerinde HD ve SAPD grubunda kontrol grubuna göre istatistiksel olarak anlamlı artışlar izlenirken ($p<0.001$), HD ve SAPD grubu arasında istatistiksel olarak anlamlı bir fark saptanmadı. Apelin düzeylerinde ise HD ve SAPD grubunda, kontrol grubuna göre artış olmakla birlikte, istatistiksel olarak anlamlı artış sadece kontrol grubu ile SAPD grubu arasında ($p<0.05$) saptandı. Yaptığımız çalışmada preptin, apelin, açile ve desaçile ghrelin düzeyleri ile HOMA-IR indeksi arasında herhangi bir korelasyon saptanmadı.

Sonuç olarak, insülin direnci ve hiperinsülinemi KBY olan hastalarda kardiyovasküler komplikasyonların gelişiminden sorumlu tutulmaktadır. İnsülin direnci yolaklarında fonksiyonu olan preptin, apelin, açile ve desaçile ghrelin düzeylerinin artarak kardiyovasküler olayların gelişiminde rol aldıklarını düşünmekteyiz. Bulgularımızı desteklemek için başka çalışmaların da yapılması gerekmektedir.

Anahtar Kelimeler: Kronik böbrek yetmezliği, insülin direnci, kardiyovasküler hastalıklar, preptin, apelin, ghrelin.

ABSTRACT

Investigation of the relation between insulin resistance and preptin, apelin, ghrelin levels in chronic renal failure

Insulin resistance and hyperinsulinemia are thought to be responsible for atherosclerotic complications and cardiovascular events in patients chronic renal failure (CRF). Hyperinsulinism contributes to the atherosclerosis via stimulating the oxidative stress and chronic inflammation and in this way increases the morbidity and mortality related to cardiovascular disease (CVD). In this study we aimed to determine the levels of preptin, apelin, ghrelin and their possible effects on insulin resistance in CRF patients that administer renal replacement therapy.

26 hemodialysis (HD), 30 continuous ambulatory peritoneal dialysis (CAPD) patients and 29 healthy volunteers included in this study. In these groups serum preptin, apelin, acylated and deacylated ghrelin levels were measured in addition to routine blood examinations. Insulin resistance is determined by Homeostasis Model Assessment Insulin Resistance (HOMA-IR) mathematical method.

There was no statistically significant difference between groups in terms of average age, body mass index (BMI) and serum glucose levels. Insulin levels and HOMA-IR indexes were significantly higher in HD and CAPD patients than control group. For both parameters; statistically significant increases determined with ratios, between HD and control groups $p < 0.05$, between CAPD and control groups $p < 0.001$, between HD and CAPD groups $p < 0.05$. C-reactive protein (CRP) levels increased in HD and CAPD groups, but statistically significant increase determined between control group and CAPD group ($p < 0.05$). Comparison in terms of lipid parameters; total cholesterol, low density lipoprotein (LDL) and triglycerid levels were higher than control group in both groups; but statistically significant increase determined between control group and CAPD group (for total cholesterol $p < 0.05$, for LDL $P < 0.01$, for triglycerid $p < 0.05$). In both HD and CAPD groups a statistically nonsignificant decrease determined in high density lipoprotein (HDL) levels. In all groups significant differences were determined in plasma levels of preptin, apelin, acylated and deacylated ghrelin when compared with controls. This

might be a result of impaired clearance or decreased metabolism of in the chronic renal failure patients. Preptin, apelin, acylated and deacylated ghrelin levels were significantly high in both HD and CAPD group in comparison with control group ($p < 0.001$), but there was no significant difference between HD and CAPD groups. Although increased levels of apelin determined in both HD and CAPD groups; statistically significant increase was determined between CAPD and control groups ($p < 0.05$). It was also determined no correlation between HOMA-IR index and preptin, apelin, acylated and deacylated ghrelin levels.

In conclusion, insulin resistance and hyperinsulinemia in CRF patients are responsible for the development of cardiovascular complications. It was thought that increased preptin, apelin, acylated and deacylated ghrelin which is related with insulin resistance pathways, might have role/s in the increment of cardiovascular disease, however further investigations are needed to support our findings.

Key Words: Chronic renal failure, insulin resistance, cardiovascular diseases, preptin, apelin, ghrelin

İÇİNDEKİLER

TEŞEKKÜR	iv
ÖZET	v
ABSTRACT	vii
İÇİNDEKİLER	ix
TABLO LİSTESİ	x
ŞEKİL LİSTESİ	xi
KISALTMALAR LİSTESİ	xii
1.GİRİŞ	1
1.1. Kronik Böbrek Yetmezliği	1
1.1.1. Kronik Böbrek Yetmezliği Epidemiyolojisi	2
1.1.2. Kronik Böbrek Yetmezliği Etiyolojisi	2
1.1.3. Kronik Böbrek Yetmezliği Patofizyolojisi	4
1.1.4. Kronik Böbrek Yetmezliği Kliniği	5
1.1.5. Kronik Böbrek Yetmezliği Tedavisi	6
1.2. Kronik Böbrek Yetmezliğinde İnflamasyon	10
1.3. Kronik Böbrek Yetmezliğinde Kardiyovasküler Hastalıklar	11
1.4. Kronik Böbrek Yetmezliğinde İnsülin Direnci	12
1.5. Preptin	15
1.6. Apelin	16
1.6.1. Kronik Böbrek Yetmezliğinde Apelin	17
1.7. Ghrelin	18
1.7.1. Kronik Böbrek Yetmezliğinde Ghrelin	20
2. GEREÇ VE YÖNTEM	21
2.1 Hastalar ve Çalışma Yöntemi	21
2.2.Laboratuvar Analiz	22
2.3.İstatistiksel Analiz	22
3.BULGULAR	24
4.TARTIŞMA	32
5. KAYNAKLAR	41
6. ÖZGEÇMİŞ	53

TABLO LİSTESİ

Tablo 1. Türkiye’de 2006 yılında yeni periton diyaliz hastalarında etiyoloji	3
Tablo 2. Türkiye’de 2007 yılında yeni hemodiyaliz hastalarında etiyoloji	3
Tablo 3. Çalışma gruplarında demografik özellikler	24
Tablo 4. Çalışma gruplarında glukoz, insülin,HbA1c düzeyleri ortalamaları ve HOMA-IR indeksi	25
Tablo 5. Çalışma gruplarında lipid düzeyleri ortalamaları	26
Tablo 6. Çalışma gruplarının rutin laboratuvar değerleri ortalamaları	27
Tablo 7. Çalışma gruplarının preptin,apelin ve ghrelin düzeyleri ortalamaları	28

ŞEKİL LİSTESİ

Şekil 1. Çalışma gruplarında HOMA-IR indeksi ortalamaları	25
Şekil 2. Çalışma gruplarında preptin düzeyleri ortalamaları	28
Şekil 3. Çalışma gruplarında açile ghrelin düzeyleri ortalamaları	29
Şekil 4. Çalışma gruplarında desaçile ghrelin düzeyleri ortalamaları	29
Şekil 5. Çalışma gruplarında apelin düzeyleri ortalamaları	30

KISALTMALAR LİSTESİ

ACE	:Anjiyotensin converting enzim
ADMA	:Asimetrik dimetil arjinin
AGEs	:İleri glikolizasyon son ürünleri
AT-2	:Anjiyotensin-2
BUN	:Serum üre nitrojeni
CCPD	:Sürekli döngüsel peritoneal diyaliz
Cr	:Kreatinin
CRP	:C-reaktif protein
DM	:Diabetes Mellitus
GFR	:Glomerüler filtrasyon hızı
GH	:Büyüme hormonu
GHRH	:Büyüme hormonu salgılatıcı hormon
GHS-R	:Büyüme hormonu salgılatıcı reseptör
ELİSA	:Enzyme-linked immunosorbent assay
HD	:Hemodiyaliz
HDL	:Yüksek dansiteli lipoprotein
HLA	:İnsan lökosit antijeni
HOMA-IR	:Homeostasis model assessment insulin resistance
HT	:Hipertansiyon
IGF	:İnsülin benzeri büyüme faktörü
IL	:İnterlökin
KB	:Kan basıncı
KBY	:Kronik böbrek yetmezliği
KVH	:Kardiyovasküler hastalık
LDL	:Düşük dansiteli lipoprotein
Lp-a	:Lipoprotein-a
NIPD	:Nokturnal intermittant peritoneal diyaliz
PAI	:Plazminojen aktivatör inhibitörü
PTH	:Parathormon
SAPD	:Sürekli ayaktan periton diyalizi

SDBY	:Son dönem böbrek yetmezliği
SICAM	:Solubl intrasellüler adezyon molekülü
TNF	:Tümör nekroz faktör
TGF-B	:Transforming growth faktör-beta
VKI	:Vücut kitle indeksi
VLDL	:Çok düşük dansiteli lipoprotein

1. GİRİŞ

Kronik böbrek yetmezliği (KBY) çeşitli hastalıklara bağlı olarak glomerüler filtrasyon hızının (GFR) azalması sonucu, böbreğin sıvı-solüt dengesini ayarlama ve metabolik-endokrin fonksiyonlarında kronik ve ilerleyici bozulması ile karakterize olan bir tablodur. Primer hastalık kadar sekonder nedenlerin inhibisyonuna yönelik girişimler de kronik böbrek hastalığı progresyonunun önlenmesine katkıda bulunmaktadır. Böbrek yetmezliği tedavisindeki amaç atık maddeleri kandan uzaklaştırmak ve bozulmuş dengeleri yerine koymaktır. Üremik durumun neden olduğu ciddi komplikasyonları önlemek için renal replasman tedavilerine en kısa dönemde başlanılmalıdır (1, 2).

Kronik böbrek yetmezliğinde kardiyovasküler hastalık (KVH) prevalansı özellikle diyabetes mellitus (DM) ve hipertansiyon (HT) gibi ateroskleroz için genel risk faktörlerinin artmış sıklığı nedeni ile yüksek bulunmuştur. KBY ile ilişkili olarak DM, HT, hipervolemi, dislipidemi, sempatik aktivite artışı, hiperhomosisteinemi, anemi, kalsiyum ve fosfor metabolizma bozuklukları, inflamasyon, oksidatif stres faktörleri, antikardiyolipin antikolarları ve yaşam biçimine ait faktörler KVH prevalansını artırmaktadır. Ayrıca renal yetmezlikli hastalarda üremik ortam nedeniyle oluşan insülin direnci de KVH riskini arttırmaktadır. Hiperinsülinizm oksidatif stresi ve kronik inflamasyonu uyararak ateroskleroza ek katkıda bulunabilir (3-6).

Bu çalışmada, KBY olan ve renal replasman tedavisi uygulayan hastalarda preptin, apelin, açile ve desaçile ghrelin düzeylerinin belirlenmesi ve insülin direnci yolaklarında fonksiyonu olan bu hormonların, insülin direnci gelişimi üzerine olası etkilerinin araştırılması amaçlandı.

1.1. Kronik Böbrek Yetmezliği

Kronik böbrek yetmezliği, çeşitli hastalıklara bağlı olarak nefronların ilerleyici ve düzelmesi mümkün olmayan kaybı ile karakterize olan bir tablodur. GFR'da geri dönüşümsüz azalma sonucu böbreğin sıvı-solüt dengesini ayarlamasında yetersizlik, metabolik ve endokrin fonksiyonlarında bozulma olarak tanımlanabilir. GFR aylar veya yıllar içinde giderek azalır, bu azalma temelde yatan nedenlere göre büyük değişkenlik gösterir. KBY'nin erken evresinde sadece böbreğin fonksiyonel rezervinde azalma vardır. Böbreğin

ekskresyon, biyolojik ve regülatuar fonksiyonları genellikle iyi olduğundan klinik belirti ve/veya bulgu yoktur. Orta evrede azotemi oluşur ve bazı klinik belirtiler ortaya çıkabilirse de (anemi gibi) çoğunlukla hastalar asemptomatiktir. Bu evrede polidipsi, poliüri ve noktüri başlamıştır, fakat bu tablo yavaş geliştiğinden dolayı hasta durumun farkında değildir. Ancak enfeksiyon, hipovolemi, üriner sistemde obstrüksiyon ve nefrotoksik ilaç kullanımı gibi araya giren akut stresler hastada hızla üremik tablonun gelişmesine neden olabilir. İleri evreye ulaşmış böbrek yetmezliğinde ise GFR 25–30 ml/dk altına düşmüştür. Böbreğin ekskresyon, biyosentez ve regülasyon fonksiyonlarının büyük ölçüde bozulması klinik belirti ve bulguların (anemiye bağlı halsizlik, noktüri ve yaygın kemik ağrıları gibi) ortaya çıkmasına neden olur. Son dönem böbrek yetmezliğinde (SDBY) giderek artan azotemi ve hemen hemen her organ sistemi ile ilgili belirti ve bulgular ortaya çıkar. Son dönemde ortaya çıkan bu semptom ve bulgular "üremik sendrom" olarak tanımlanır (7).

1.1.1. Kronik Böbrek Yetmezliği Epidemiyolojisi

Kronik böbrek yetmezliği sürecinde, altta yatan hastalıklara göre progresyon farklılıkları görülmektedir. Hızlı ilerleyici glomerülonefritlerde aylar içinde, DM ve HT gibi kronik hastalıklarda 20–30 yıl gibi uzamış bir sürecin sonunda KBY tablosu oturmaktadır. Bu uzun ve asemptomatik süreç nedeni ile üremik hasta sayısı tam olarak bilinmemektedir. Ancak KBY geliştiğinde ve renal replasman tedavisi endike olduğunda kesin sayılar verilebilmektedir. 2006 yılında Türkiye’de renal replasman tedavisi gerektiren KBY nokta prevalansı milyon nüfus başına 578 iken, 2007 yılında bu oran milyon nüfus başına 709 olarak bildirilmiştir (8, 9).

1.1.2. Kronik Böbrek Yetmezliği Etiyolojisi

Kronik böbrek yetmezliğinin nedenleri ülkelere göre büyük değişkenlik göstermektedir. Genel olarak en sık görülen nedenler arasında kronik glomerülonefrit, diyabetik nefropati, HT, polikistik böbrek hastalığı, obstrüktif üropati, interstisyel nefritler ve nadiren de kalıtsal böbrek hastalıkları vardır. Hastaların önemli bir kısmı ileri üremik tablo içinde başvurduğu için temelde yatan hastalığın bulunması mümkün olmayabilir. Ülkemizde bu grubun oranı yüksektir (7). Böbreklerin geri dönüşümsüz işlev kaybına neden olan hastalıkların

Türkiye ve dünyada benzer hastalıklar ve benzer oranlarda olduğu rapor edilmektedir. Türkiye’de yeni periton diyalizi ve hemodiyaliz uygulanan hastaların etiyojileri Tablo 1 ve Tablo 2’de özetlenmiştir (8, 9).

Tablo 1. Türkiye’de 2006 yılında yeni periton diyaliz hastalarında etiyojisi

Etiyojisi	%
Diabetes mellitus	21.1
Hipertansiyon	21.8
Kronik glomerülonefrit	13.1
Pyelonefrit	5.6
Ürolojik hastalıklar	5.5
Polikistik böbrek hastalıkları	4.0
Renal vasküler hastalık	1.1
Diğer nedenler	7.2
Etiyojisi bilinmeyen	17.0
Bilgi yok	0.6

Tablo 2. Türkiye’de 2007 yılında yeni hemodiyaliz hastalarında etiyojisi

Etiyojisi	%
Diabetes mellitus	27.7
Hipertansiyon	23.1
Kronik glomerülonefrit	10.6
Polikistik böbrek hastalıkları	3.7
Piyelonefrit	3.4
Amiloidoz	2.0
Renal vasküler hastalık	1.8
Diğer nedenler	8.9
Etiyojisi bilinmeyen	15.9
Bilgi yok	2.9

1.1.3. Kronik Böbrek Yetmezliği Patofizyolojisi

Kronik böbrek yetmezliği progresyonu altta yatan nefropatiden bağımsız olarak glomerüllerdeki progresif skleroz ile ilişkilidir. Glomerüloskleroz endotelial, mezengiyal veya epitelial hücrelerden herhangi birinin hasarlanması ile başlayabilir. Son dönemde histolojik incelemede glomerüler skleroz, ekstraselüler matriks artışı, periglomerüler ve interstisyel fibrozis ve tübüler atrofi görülmesi primer hastalıktan bağımsız olarak ilerleyici böbrek hasarında ortak mekanizmaların rol oynadığını düşündürmektedir (1).

Kronik böbrek yetmezliği olan hastalarda birçok sekonder faktör böbrek fonksiyonlarının progresif olarak azalmasına neden olur. Bu durum birçok hastada uyaran faktör ortadan kalkmasına rağmen devam eden böbrek hasarını açıklar. Sistemik ve glomerüler HT, proteinüri, hiperlipidemi, diyetle yüksek miktarda protein ve fosfor alınması, glomerül içi pıhtılaşma ve interstisyel nefrit durumları böbrek yetmezliğinin ilerlemesine katkıda bulunan faktörlerdir (10).

Renal kitlede azalma, kalan nefronların fonksiyonlarında artma ve hipertrofiye sebep olur. Hipertrofinin oluşmasında vazoaktif moleküller, sitokinler ve büyüme faktörleri rol almaktadır. Bu durum başlangıçta adaptif cevap olarak hiperfiltrasyonun oluşmasına neden olur. Hiperfiltrasyon ise glomerüler kapiller basınç ve glomerüler akımın artması sonucu oluşur. Sonuçta, kısa süreli bu değişiklikler kalan nefron kitlesinde skleroza zemin hazırlayan maladaptif olayları başlatır. Geride kalan nefronların fonksiyonlarını progresiv bir şekilde azaltan bu patolojik yol, temel neden ortadan kaldırılırsa devam etmektedir. Artmış intrarenal renin anjiyotensin sistemi hem başlangıçtaki adaptif hiperfiltrasyona hem de daha sonra oluşan maladaptif hipertrofi ve skleroza katkıda bulunur. Renin anjiyotensin sistem aktivasyonunun uzun süreli bu maladaptif etkilerine, kısmen transforming growth faktör-beta (TGF- β) gibi büyüme faktörleri de neden olmaktadır (11).

İntraglomerüler HT ve glomerüler hipertrofinin yanı sıra renal hasarın oluşmasına katkıda bulunan diğer nedenler şunlardır (12):

- 1- İnterstisyel kalsiyum fosfat birikimi ile birlikte fosfat retansiyonu
- 2- Artmış prostoglandin sentezi
- 3- Hiperlipidemi

- 4- Metabolik asidoz
- 5- Proteinüri
- 6- Tübülointerstisyel hastalıklar
- 7- Biriken üremik toksinler

1.1.4. Kronik Böbrek Yetmezliği Kliniği

Glomerüler filtrasyon hızının azalmasına bağlı olarak serum üre ve kreatinin (Cr) konsantrasyonları yükselse de, GFR 30 ml/dk'nın altına düşmedikçe hastalar asemptomatik kalırlar. Fakat dikkatli bir şekilde yapılan muayenede renal yetmezliğin erken klinik ve laboratuvar bulguları (noktüri, hafif anemi, hafif güç kaybı, iştah azalması, kalsiyum ve fosfor düzeylerinde bozukluklar) ortaya çıkarılabilir. GFR 30 ml/dk'nın altına düştüğü zaman üremik belirtiler artar, klinik tablo ağırlaşır ve biyokimyasal bozukluklar ortaya çıkar. GFR 5-10 ml/dk'nın altına düştüğü zaman (son dönem böbrek yetmezliği) hayatın devam etmesi için mutlaka renal replasman tedavisi gerekmektedir. Üremi tüm organ ve sistemlerin fonksiyonlarında bozukluklara yol açar. Kronik diyaliz bu bozuklukların sıklığını ve ağırlığını azaltır. Fakat en iyi diyaliz tedavisi uygulansa da temel renal yetmezlikten kaynaklanan bozukluklardan dolayı tedaviye tam olarak cevap alınmaz (11).

Serum üre nitrojeni (BUN) ve plazma Cr düzeyleri ile semptom ve bulguların gelişimi arasında bir korelasyon yoktur. Klinik tabloların oluşumuna, hastalıkların ve kişilerin bireysel özellikleri yanında, böbreklerin hasarlanma varlığında geliştirdikleri uyum mekanizmaları da katkıda bulunur. Böbreğin ilk bozulan fonksiyonlarından birisi, idrarı konsantre etme yeteneğinin azalmasıdır. Hastaların ilk semptomları; halsizlik, noktüri, nefes darlığı, idrar miktarında azalma, HT, el-ayak ve göz çevresinde ödemdir. İlerleyen dönemlerde KBY'de tüm sistemler etkilenmektedir. Bunlar aşağıdaki gibi sıralanmıştır (11, 13).

- 1- Nöromusküler Bozukluklar:** Yorgunluk, uyku bozuklukları, mental bozukluklar, letarji, asteriksis, müsküler irritabilite, periferik nöropati, huzursuz bacak sendromu, paralizi, miyoklonus, epilepsi, koma, adele krampları, diyaliz disekilibrium sendromu, miyopati
- 2- Gastrointestinal Bozukluklar:** İştahsızlık, bulantı, kusma, üremik ağız kokusu, gastroenterit, peptik ülser, idiyopatik asit, peritonit

- 3- Kardiyovasküler ve Pulmoner Bozukluklar:** Arteriyel HT, konjestif kalp yetmezliği, pulmoner ödem, perikardit, kardiyomiyopati, hipotansiyon, aritmiler, damar kalsifikasyonları, hızlanmış ateroskleroz, üremik akciğer
- 4- Hematolojik ve İmmünolojik Bozukluklar:** Anemi, lenfopeni, lökopeni, hipokomplementemi, kanama bozukluğu, enfeksiyonlara eğilim, splenomegali, hipersplenizm
- 5- Dermatolojik Bozukluklar:** Solukluk, hiperpigmentasyon, kaşıntı, ekimoz, üremik yüz
- 6- Endokrin Metabolik Bozukluklar:** Sekonder hiperparatiroidizm, dinamik osteomalazi, vitamin D eksikliğine bağlı osteomalazi, karbonhidrat intoleransı, hiperürisemi, artmış lipoprotein-a (Lp-a) düzeyi, yüksek dansiteli lipoprotein (HDL) kolesterol düzeyinin azalması, protein-enerji malnütrisyonu, büyüme ve gelişme bozukluğu, infertilite, amenore, hipotermi, amiloidoz
- 7- Sıvı-Elektrolit Bozuklukları:** Hipervolemi veya hipovolemi, hipernatremi veya hiponatremi, hiperkalemi veya hipokalemi, metabolik asidoz, hiperfosfatemi, hipokalsemi

1.1.5. Kronik Böbrek Yetmezliği Tedavisi

Böbrek yetmezliği tedavisindeki amaç atık maddeleri kandan uzaklaştırmak ve bozulmuş dengeleri yerine koymaktır. Primer hastalık kadar sekonder nedenlerin inhibisyonuna yönelik girişimler de kronik böbrek hastalığı progresyonunun önlenmesine katkıda bulunur. Renal replasman tedavileri üremik durumun ciddi komplikasyonlarını önlemek için mümkün olduğu kadar erken başlanmalıdır. Diyalize erken başlamanın hastada morbidite ve mortaliteyi azalttığı, bunun tedavi maliyetlerini yükseltmediği, tam tersine hastanede yatış süresini azaltarak maliyetleri düşürdüğü bildirilmiştir (2, 14).

Diyalizi başlatmak için kesin endikasyonlar şunlardır (2, 15):

1. Üremik serözit (perikardit veya plörit)
2. İleri dönem veya progresyon gösteren üremik ensefalopati
3. Tedavi edilemeyen akciğer ödemi ve sıvı yüklenmesi
4. Tedaviye cevap vermeyen HT

5. Kanama diyatezinden dolayı klinik olarak kanama bulgularının olması
6. İnatçı iştahsızlık, bulantı ve kusma
7. Akut psikoz
8. Malnütrisyon (serum albumini < 4 g/dL, düşük serum transferrin ve prealbumin düzeyleri, ödemsiz vücut ağırlığında % 5 veya daha fazla azalma olması)
9. Kontrol edilemeyen ve tekrarlayan hiperkalemi
10. Tedavi edilemeyen ciddi metabolik asidoz (pH<7.2) olmasıdır.

Renal replasman tedavisi iki şekilde yapılabilir:

1. Diyaliz tedavisi
2. Renal transplantasyon

Diyaliz: Diyaliz, yarı geçirgen bir membran aracılığı ile hastanın kanı ve uygun diyaliz solüsyonu arasında sıvı ve solüt değişimini temel alan bir tedavi şeklidir. Sıvı ve solüt hareketi, genellikle hastanın kanından diyalizata doğrudur ve bu diyalizatın uzaklaştırılması ile sıvı-solüt dengesizliği giderilmiş olur. Diyaliz tedavisinin amacı uygun sıvı ve solüt değişiminin difüzyon ve ultrafiltrasyon olmak üzere iki temel prensibe dayanılarak sağlanmasıdır. Difüzyon, membranın iki yanındaki difüzyon farkı nedeniyle solütün konsantrasyonu yüksek olan taraftan düşük olan tarafa hareketi, ultrafiltrasyon ise uygulanan basınç ile membranın bir yanından diğer tarafa sıvı transferidir. Hemodiyalizde (HD) ultrafiltrasyona yol açan basınç hidrostatik basınç, periton diyalizinde ise ozmotik basınçtır. Sıvı transferine solüt transferi de eşlik ettiğinden ultrafiltrasyonun solüt değişimine de katkısı vardır (16).

Diyaliz tedavisi iki şekilde uygulanır:

- 1-Hemodiyaliz ve
- 2-Periton diyalizi

Hemodiyaliz: Yarı geçirgen bir zardan geçen, iki yönlü gerçekleşen difüzyondan oluşmaktadır. HD'in amacı hastadan alınan kanın diyalizöre aktarılarak üremik toksinler ve sıvıdan temizlenip tekrar hastaya verilmesidir (17).

Hemodiyaliz tedavisi hastanın kalan böbrek fonksiyonlarına ve diyetle aldığı protein miktarına bağlı olarak haftada 2-3 kez 4-6 saat süreyle, uygun cihaz ve ekipmanla evde veya hastanede uygulanır (16).

Hemodiyaliz tedavisinin avantajları şunlardır (16):

- Hastanın diyaliz tedavisi ile haftada 2–3 gün 4–6 saat ilgilenmesi, diğer zamanlarda serbest olması
- Malnütrisyon ile daha az karşılaşılması
- Obezitenin daha az görülmesi
- Hastaneye yatma gereksiniminin daha az olması
- Karına ait komplikasyonların görülmemesi

Hemodiyaliz tedavisinin komplikasyonları şunlardır (16):

- Hipotansiyon
- Baş ağrısı, göğüs ve sırt ağrısı, kas krampları
- Bulantı ve kusma
- Kaşıntı, anafilaksi
- Ateş ve titreme
- Disekilibrium (dengesizlik) sendromu
- İlk kullanım sendromu
- Aritmi, kardiyak tamponad
- İntrakraniyal kanama, bayılma
- Hemoliz, nötropeni ve kompleman aktivasyonu
- Hava embolisi, hipoksi
- İlaçların vücuttan uzaklaştırılması

Periton Diyalizi: Normal böbreğin bazı işlevlerinin taklit edildiği bir tedavi yöntemidir. Bu sistemde periton boşluğu, periton zarı ve diyalizatlar kullanılır. Periton diyalizi karın boşluğuna kalıcı bir kateter yerleştirilerek akut (geçici) ve kronik (kalıcı) olarak uygulanabilir. Akut periton diyalizinde 72 saat süreyle diyaliz uygulanıp kateter çıkarılır. Kronik periton diyalizi yaşam boyu devam eder. Periton diyalizi; sürekli ayaktan periton diyalizi (SAPD), sürekli döngüsel peritoneal diyaliz (CCPD) veya nokturnal intermittant (geceleri kesintili) peritoneal diyaliz (NIPD) biçiminde uygulanabilir.

Sürekli ayaktan periton diyalizi: Periton boşluğunda sürekli diyalizat sıvısı bulunmaktadır. Peritondaki sıvı hasta tarafından günde 3 veya 4 kez boşaltılır ve hemen ardından yeni diyalizat sıvısı periton boşluğuna verilir. Bir sonraki değişime kadar diyalizat periton boşluğunda kalır. Diyalizat akım hızının

düşük olmasına karşın basit, kullanışlı ve etkili bir yöntemdir. Diyalizat ve plazma arasında, transperitoneal olarak solütlerin konsantrasyon farkı doğrultusunda geçişleri zamana ve solütün molekül büyüklüğüne bağlıdır. SAPD’de diyalizatın uzun süre periton boşluğunda beklemesi bu transperitoneal dengelenme için yeterli zamanı sağlamaktadır. Vücut sıvı volümünün kontrolü, diyalizat glukoz konsantrasyonu ayarlanarak ultrafiltrasyonun sağlanması ile olur. Diyabetik hastalarda, verilen glukoz miktarına uygun dozda insülin diyalizat aracılığı ile intraperitoneal olarak verilebilir.

Standart SAPD tekniğinde, erişkinler için şeffaf ve yumuşak plastik torbalardaki 2000 ve 2500 ml hacmindeki diyalizatlar kullanılmaktadır. Hasta ara set aracılığı ile kateterle bağlantıyı sağladıktan sonra karında beklemiş olan diyalizati boşaltım torbasına aktarır, yeni diyalizati periton boşluğuna akıtarak bir sonraki değişime kadar serbest kalmaktadır (18).

Sürekli ayaktan periton diyalizi tedavisinin avantajları şunlardır (19):

- Periton solüt transferinin dengeli-devamlı olması
- Haftada 3 kez yapılan HD’e oranla, orta ve büyük moleküllü üremik toksinlerin haftalık klirenslerinin daha fazla olması
- Hastaların önemli bir çoğunluğunda eritrosit kütlelerinde artış sağlayarak, hemogloblin konsantrasyonunu arttırması
- Daha az diyet ve sıvı kısıtlaması, buna karşılık HT’un daha etkili kontrolü
- Hastanın daha bağımsız olması
- Hepatit bulaşma riskinin daha az olması

Sürekli ayaktan periton diyalizinin komplikasyonları şunlardır (19):

- Enfeksiyonlar: Çıkış yeri enfeksiyonu, tünel enfeksiyonu, peritonit
- Peritoneal serozit, sklerozan peritonit ve buna bağlı olarak gelişen intestinal obstrüksiyon
- Dislipidemi ve obezite
- Diğer: Hipotansiyon, basınçla ilgili problemler (fitik, hidrotoraks, skrotal ödem), diyalizat sızıntısı, hipoproteinemi, psikolojik problemler.

Aletli Periton Diyalizi: Diyalizatin hastanın karın boşluğuna verilmesi ve periton boşluğundan alınması için mekanik bir cihazın kullanıldığı periton diyaliz uygulamasıdır. Bu tedavi biçiminde hasta yatmadan önce set ve solüsyon torbalarını diyaliz makinesine yerleştirir ve makinesini önerildiği şekilde programlar. Kişi uyurken gece boyunca (8–10 saat) makine karın boşluğuna diyaliz sıvısını verir, bekletir ve boşaltır. Sabah olduğunda hasta, son değişim karnında kalacak şekilde cihazdan ayrılır (20).

Renal Transplantasyon: Son dönem böbrek yetmezliğinin seçkin bir tedavi yöntemidir. Çünkü gerek canlı vericiden gerekse kadavradan yapılan başarılı böbrek transplantasyonlarında diyaliz tedavilerinde olduğu gibi böbrek fonksiyonlarının bir kısmı değil, tamamı yerine getirilir. Bundan dolayı transplantasyon yapılan hastaların yaşam süresi diyaliz tedavisinde kalanlara göre daha uzundur. Buna ek olarak, hem tüm böbrek fonksiyonları yerine getirildiğinden, hem de hastalar için sürekli diyaliz işleminin oluşturduğu fiziksel ve psikolojik zorluklar ortadan kalktığından dolayı yaşam kalitesi daha iyidir. Böbrek trasplantasyonu yapılabilmesi için alıcı ile verici arasında AB0 kan grubu ve insan lökosit antijeni (HLA) grubunda uyum olmalıdır (21).

1.2. Kronik Böbrek Yetmezliğinde İnflamasyon

Birçok diyaliz hastası kronik inflamasyonun etkisindedir. C-reaktif protein (CRP), interlökin-6 (IL-6), fibrinojen ve lökosit gibi birçok inflamatuvar göstergenin KBY hastalarında mortalitenin bağımsız belirleyicisi olduğu gösterilmiştir (22).

C-reaktif protein ve inflamasyonun önemi SDBY hastalarında giderek artmaktadır. CRP eskiden basit bir belirteç olarak değerlendirilirken, günümüzde lokal proinflamatuvar ve proaterosklerotik fenomenlere aktif bir katılımcı olarak değerlendirilmektedir. CRP hasara uğramış hücrelerin plazma membranlarına bağlanır. Burada kümeleşen CRP, plazmadaki düşük dansiteli lipoprotein (LDL) kolesterol ve çok düşük dansiteli lipoprotein (VLDL) kolesterol ile kompleks oluşturarak klasik kompleman yolunu aktifleştirir ve proinflamatuvar etki gösterir. Sağlıklı kişilerde, yüksek-normal düzeylerde bir CRP ölçümü angina pektoris, miyokard infarktüsü ve ölüm riskinde artış ile ilişkili bulunmuştur. Klinik ve

laboratuvar bulgular aterosklerozun basit bir lipid birikimi hastalığı olmanın ötesinde sistemik inflamasyon boyutunun da olduğunu belirtmektedir (23-25).

Kronik inflamatuvar durumlar böbrek yetmezliği olmayan popülasyonda olduğu kadar SDBY popülasyonunda da KVH ile ilişkili bulunmuştur. Bu veriler ışığında günümüzde SDBY hastalarında kronik inflamasyon, ateroskleroz ve malnütrisyon birlikte anılmaktadır. İnflamasyonun bir göstergesi olarak CRP yüksekliğinin, bu hasta grubunda malnütrisyon bulgularından biri olan hipotalbüminemi ile ilişkili olduğu bildirilmektedir. SDBY hastalarında görülen hipervolemi kan basıncı yüksekliğine neden olmanın ötesinde, inflamasyonu uyarak ateroskleroza ek katkıda bulunmaktadır. KBY’de hem diyaliz ile ilişkili (örneğin diyaliz sistemlerinin biyo uyumsuzluğu) hem de diyaliz ile ilişkisiz faktörler (örneğin enfeksiyonlar, ko-morbidite, genetik faktörler, diyet ve renal fonksiyon kaybı) kronik inflamasyondan sorumludur (26-28).

1.3. Kronik Böbrek Yetmezliğinde Kardiyovasküler Hastalıklar

Kronik böbrek yetmezliği olan hastalarda KVH prevalansı aterosklerotik risk faktörlerinin fazla olması nedeni ile artmıştır. KBY ile ilişkili olarak HT, DM, hipervolemi, dislipidemi, sempatik aktivite artışı, hiperhomosisteinemi, anemi, kalsiyum ve fosfor metabolizma bozuklukları, inflamasyon, oksidatif stres faktörleri, antikardiyolipin antikorları ve yaşam biçimine ait faktörler KVH prevalansını artırmaktadır (3, 4).

Hipertansiyonun uzun dönemde arteriyal hasar yapması sonucu iskemik kalp hastalığı, sol ventrikül hipertrofisi yapması sonucu ise sistolik ve diyastolik disfonksiyon ve kalp yetmezliği meydana gelir. Bunlara bağlı olarak sık ve tehlikeli aritmiler gelişmektedir. KBY hastalarında renal replasman tedavi endikasyonu gerektiği dönemde koroner arter hastalığı prevalansı ve KVH’dan ölüm riski en yüksek düzeye ulaşmıştır (29).

Kronik böbrek yetmezliğinde vasküler hasar gelişiminden klasik (Framingham) risk faktörlerinin (HT, DM, dislipidemi, sigara içilmesi) yanı sıra KBY’ne özgü faktörler de (anemi, sekonder hiperparatiroidi) rol oynamaktadır. Ayrıca son yıllarda tanımlanmış olan homosistein, CRP, IL-6, fibrinojen, solubl intrasellüler adezyon molekülü-1 (sICAM-1), asimetrik dimetil arjinin (ADMA), ileri glikolizasyon son ürünleri (AGEs, advanced glycation end-products) gibi

potansiyel risk faktörlerinin de SDBY hastalarında görülen akselere ateroskleroz gelişimine katkıda bulduklarını bildiren yayınlar mevcuttur. Oluşan endotelial hücre hasarı trombozis, HT, renal yetmezlik ve ateroskleroz gibi klinik durumların gelişmesine yol açmaktadır (30-33).

Kronik böbrek yetmezliğinde hiperlipidemi sıklığı da artmıştır. GFR 50 ml/dk'nın altına düştüğünde lipid metabolizma bozukluğu ortaya çıkmaya başlar. Total kolesterol veya LDL kolesterol yüksekliği kronik renal hastalık, nefrotik sendrom ve renal transplant hastalarında daha fazla görülürken, KBY ve SDBY hastalarında hipertrigliseridemi ile birlikte düşük HDL kolesterol düzeyi en sık görülen lipid anomalisidir (34, 35).

Periton diyaliz solüsyonlarında bulunan glukozun periton tarafından absorpsiyonu ile yükselen serum glukoz düzeyi, hiperinsülinizme, AGEs oluşumuna ve başta hipertrigliseridemi olmak üzere dislipidemiye neden olmaktadır. Oluşan hiperinsülinizm oksidatif stresi ve kronik inflamasyonu uyararak ateroskleroza ek katkıda bulunmaktadır. Ayrıca SAPD hastalarında, periton zarının transport özelliklerine bağlı olarak diyalizatla değişen miktarlarda protein kaçağı olmaktadır. Glukozun emilimi, diyaliz solüsyonunun fiziksel etkisine bağlı gelişen tokluk hissi ve bunlara bağlı gelişen proteinden fakir beslenmenin de katkısıyla SAPD yapan hastalar hipoalbuminemiye daha eğilimli olmakta, gelişen hipoalbuminemi ise karaciğerde albumin sentezi ile beraber lipoprotein sentezini de artırarak dislipidemiye ve ateroskleroza ek katkıda bulunmaktadır (6, 36-38).

1.4. Kronik Böbrek Yetmezliğinde İnsülin Direnci

İnsülin, pankreastaki langerhans adacıklarının beta hücreleri tarafından üretilen ve dokular tarafından yakıtların kullanımını düzenleyen polipeptid yapıda bir hormondur. Metabolik etkileri anaboliktir. Beta hücrelerinde endoplazmik retikulumdan preproinsülin olarak sentezlendikten sonra mikrozomlarda proinsüline dönüşür. 86 aminoasitlik tek bir zincir olarak sentezlenen proinsülin molekülü, A ve B zincirlerini ve 35 aminoasitlik bağlayıcı segmenti ihtiva eder. Proinsülin, immatür sekretuar granüller olarak depolanır ve daha sonra matürasyon işlemine uğrar. Bu granüller düzenli olarak glukoz ve aminoasit gibi yakıtlara veya nöro-humoral uyarıya yanıt olarak ekzositoz yoluyla sekrete

edilirler. Proinsülin karboksipeptidaz ve endopeptidaz enzim aktiviteleri ile belirli noktalardan kırılarak insülin ve C-peptid segmentlerine ayrılır (39-41).

Endojen insülinin dolaşımdaki yarı ömrü 3–5 dakikadır. İnsülin başlıca karaciğer, böbrek ve plasentada bulunan insülinaz enzimi ile katabolize olur. Beta hücresinden portal yolla gelen insülinin %50'si karaciğerde ilk geçişte dolaşımdan alınıp katabolize edilir. Erişkin pankreası 24 saatte yaklaşık olarak 40–50 ünite insülin sekrete eder. Kandaki açlık insülin düzeyi ortalama 10 µU/ ml'dir.

İnsülinin biyolojik cevabı, hücre membranındaki özel glikoprotein yapısındaki reseptörlerine bağlanması ile gerçekleşmektedir. Reseptörü ile birleşen insülin, hormonun etkisini gerçekleştirecek bir seri postreseptör olayı başlatır. Bu basamakların herhangi birinde veya birkaçında gerçekleşebilecek bir aksama organizmada insülin direncinin gelişmesine neden olmaktadır (42).

İnsülin direnci, insüline duyarlı dokuların hücresel düzeyde glukoz kullanımı için gereken insüline azalmış metabolik cevabı veya glukoz metabolizması için gereken insülin ihtiyacının artması olarak tarif edilmektedir. Tip 2 DM'da sıklıkla görülen insülin direnci, normal glukoz toleransı olan ve diyabeti olmayan bireylerde de görülebilir. Puberte, gebelik, yaşlanma gibi fizyolojik durumlarda ortaya çıkabildiği gibi başta genetik faktörler olmak üzere beslenme, cinsiyet, fiziksel inaktivite, lipid ve protein metabolizma bozukluklarının insülin direncinin ortaya çıkmasında etkili olduğu gösterilmiştir. Moleküler düzeydeki çalışmaların artması ile insülin direncinin DM, obezite, ovarian hiperandrojenizm, HT gibi pek çok hastalığın patogeneğinde rol oynadığı anlaşılmıştır. İnsülin direnci diğer risk faktörlerinden bağımsız olarak ateroskleroz ve kardiyovasküler olayların gelişimini etkilemektedir (40, 43).

İnsülin direnci oluştuğunda, insülinin karaciğer, kas ve yağ dokusundaki etkilerine karşı direnç gelişerek hepatik glukoz supresyonu bozulur, kas ve yağ dokusunda insülin aracılığı ile gerçekleşen glukoz uptake'i azalır. Bu durumda normal biyolojik yanıtı sağlayacak kadar insülin salgısı artışı ile metabolik durum kompanse edilmeye çalışılır. Sonuçta oluşan hipergliseminin önlenmesi için beta hücreleri sürekli olarak insülin salgılar. Bu durumda normoglisemi sağlanırken insülin düzeylerinde de normale göre 1,5–2 kat bir artış görülür (44).

İnsülin direncini saptamak için tanıya yaklaşımda çeşitli metodlar kullanılmaktadır. KBY'de insülin direncini belirlemek için Homeostasis Model Assesment Insulin Resistance (HOMA-IR) metodu kullanılabilir (45).

Homeostasis Model Assesment Insulin Resistance; HOMA-IR = açlık plazma insülini ($\mu\text{U/ml}$) x açlık plazma glukozu (mmol/L) /22.5 formülü ile hesaplanır. Normal değeri 1-1.2 iken, bu oran >2 ise insülin direnci lehine değerlendirilmektedir (40).

Böbrekler insülin metabolizmasında ve klirensinde önemli bir role sahiptir. Aynı zamanda insülin metabolizma bozukluklarında hedef organlardır. Endojen insülinin % 30-80'i, eksojen insülinin tamamı böbrekte yıkılır. KBY'yi olan hastalarda gelişen üremik ortam, insülin direncinin oluşmasına katkıda bulunmaktadır. Üremik hastalarda insülin direnci GFR 50 ml/dk'nın altına düştüğünde tespit edilmektedir. Karbonhidrat metabolizmasındaki en önemli defekt azalmış non-oksidatif glukoz yıkımı, anormal glukoz oksidasyonu, endojen glukoz üretimi ve insülin sekresyonudur. Ayrıca nitrojen yıkım ürünlerinin birikimi de insülin direncinin oluşmasında önemli mekanizmalardan biridir. Düşük proteinli diyet ve renal trasplantasyonun üremik hastalarda insülin duyarlılığını arttırması bu mekanizmayı desteklemektedir. Buna rağmen hastalarda yüksek KVH riski devam etmektedir. KBY'nin komponentlerinden olan anemi, metabolik asidoz ve sekonder hiperparatiroidizm de indirekt olarak insülin direnci oluşmasında rol oynamaktadır. Adipoz dokudan salınan sitokinlerin bir kısmı da (tümör nekroz faktör- α (TNF- α), İL-6 gibi) insülin direncini indükleyen diğer faktörlerdir (5, 46, 47).

Ayrıca periton diyaliz solüsyonlarındaki glukozun periton tarafından absorpsiyonu ile yükselen serum glukoz düzeyi de insülin salınımını uyararak hiperinsülinizme neden olmaktadır (36).

Metabolik sendromun komponentlerinden olan tip 2 DM, HT, obezite ve düşük HDL kolesterol düzeyleri KVH için major risk faktörü olmanın yanında KBY riskini de arttırmaktadır. Bu artıştaki temel mekanizma yıllar içinde insülin direnci nedeni ile oluşmuş hiperinsülinemik durumdan kaynaklanmaktadır. Birçok çalışmada böbrek yetmezliğinde insülin direnci ve hiperinsülineminin renal hasar ile ilişkili olduğu gösterilmiştir. İnsülin renal hücrelerde proliferasyona ve aynı

zamanda insülin benzeri büyüme faktörü-I (IGF-I) ve TGF- β gibi büyüme faktörlerinin yapımının artmasına neden olur. İnsülin aynı zamanda mesangial hücrelerde anjiyotensin-2 (AT-2) tip 1 reseptörlerinin ekspresyonunu artırır. Bu durum böbrekteki AT-2 düzeyinin artışına neden olarak, ekstraselüller matriks proteinlerinin sentezine ve mesangial hücre proliferasyonunun artmasına yol açar. Aynı zamanda insülin direnci ve hiperinsülinemiye bağlı olarak endotelial nitrik oksit üretimi azalır ve oksidatif stres artar (48).

Reaven obezite, DM, HT, hiperlipidemi ve aterosklerotik kalp hastalıklarının aynı hastada bulunmalarını gözlemleyerek bunların aynı metabolik bozukluktan kaynaklandığını bildirmiştir (49).

Hiperinsülinemi endotel disfonksiyonunu ve endotel proliferasyonunu artırarak, koroner arter hastalığına katkıda bulunmaktadır. İnsülin direnci aterosklerozun patogeneğinde rol almasına ek olarak HT'nun oluşmasına neden olarak da etki yapmaktadır (50).

1.5. Preptin

Preptin, pankreasın beta hücrelerinden insülinle birlikte salınan, 34 aminoasit içeren peptid yapılı yeni bir hormondur. Proinsülin benzeri büyüme faktörü II (pro IGF II) derivesi olup, insülin sekresyonunu artırmaktadır. ProIGF-II preptin prekürsürüdür. ProIGF-II'den ayrıca insülin benzeri büyüme faktörü II (IGF-II)'de üretilir. IGF-II insülin familyasının bir üyesidir ve hücre büyümesi, farklılaşması ve metabolizmasını regüle eder. İmmünohistokimyasal çalışmalar ProIGF-II'nin normal ve diabetik ratların sekretuar granüllerinde insülinle aynı lokalizasyonda olduğunu göstermiştir. Sentetik preptin, glukoz tarafından stimule edilen β TC6-F7 hücrelerinden konsantrasyon bağımlı ve satüre edilebilen tarzda insülin sekresyonunu artırır. İzole edilmiş rat pankreasına preptin infüzyonu, glukoz ile oluşan insülin sekresyonunun ikinci fazını % 30 artırırken, anti-preptin immünoğlobulin infüzyonu birinci ve ikinci fazı sırasıyla % 29 ve % 26 azaltır. Bu bulgular preptinin, glukoz ile oluşan insülin sekresyonunun fizyolojik bir artırıcısı olduğunu düşündürmektedir. Preptinin insülin sekresyonunu başlatmaktan ziyade artırdığı bildirilmiştir. Preptin glukozu cevap olarak, beta hücrelerinden insülin ile birlikte sekrete olur (51, 52).

Pankreasta, deneysel şartlar altında anti-preptin-immüoglobulinle preptinin tamamen bağlanan maksimum miktarı 20 ng/dakika olarak saptanmıştır. Ayrıca hem birinci hem de ikinci fazlardaki insülin sekresyonları anti-preptin immüoglobulinler ile önemli derecede azalmış olarak tespit edilmiştir (51).

Yang ve ark.'nın (53) yaptığı çalışmada dolaşımdaki preptin düzeylerinin normal bireylerde 398 ± 13 ng/L olduğu belirtilmiştir. Aynı çalışmada Tip 2 DM'ü olan hastalarda preptin düzeyinin normal bireylere göre daha yüksek olduğu ve plazma preptin düzeyi ile diyastolik kan basıncı, trigliserid, total kolesterol, HDL kolesterol, HbA1c ve HOMA-IR indeksi arasında pozitif bir korelasyon olduğu bildirilmiştir.

Kronik böbrek yetmezliği olan hastalarda preptin düzeyinin nasıl değiştiği ile ilgili bir çalışmaya literatürde rastlayamadık.

1.6. Apelin

Yeni keşfedilen bu adipositokin, daha çok beyaz adipoz dokuda üretilir, ayrıca böbrek ve kalpteki kahverengi adipoz dokuda da üretilmektedir. Önce DNA tarafından 77 aminoasit içeren bir prepropeptid olarak sentezlenir, daha sonra bazı bölümlerinden parçalanarak apelin-13, apelin-17 ve apelin-36 gibi farklı sayıda aminoasitlere sahip fragmanlar oluşturur. Apelinin etkileri formlarına göre değişmektedir. Birçok bölgede 36 aminoasit içeren aktif apelin formuna dönüşmektedir. Apelinin yapısındaki 13 aminoasit dizilimi tüm apelin formlarında aynı olduğundan, temel apelin yapısı apelin-13 olarak adlandırılmaktadır. Apelinlerin biyolojik aktivitesini belirleyen kısım enzimatik olarak yıkılmasını engelleyen N-terminopiroglutamat kısmıdır. Apelin-13, karakteristik olarak N-terminal piroglutamat rezidülerine sahiptir ve biyolojik aktivitesi diğerlerine oranla daha yüksektir. Apelin-36'nın bu özelliği olmadığından kısıtlı bir biyolojik aktiviteye sahiptir (54, 55).

Daha önce APJ reseptörü olarak adlandırılan apelin reseptörü, 7 transmembran reseptörlü G proteine bağlı endojen bir ligand olarak tanımlanmıştır. Apelin reseptörünün, anjiyotensin AT-1 reseptör gene benzer aminoasitleri vardır. Apelin, reseptörüne bağlanarak cAMP oluşumunu inhibe eder. Apelin ve reseptörü ve bunları kodlayan mRNA beyin (özellikle serebellum bölgesinde), hipotalamus, vasküler endotelium, kalp, akciğer ve

böbrekte yüksek miktarda saptanmıştır. Yapılan çalışmalarda apelin peptidinin periferik lokalizasyonuna insanda en fazla mide epitel hücrelerinde ve miyokard epitelinde rastlanmıştır (55-57).

Apelin birçok sistemi etkilese de en önemli etkisini kardiyovasküler sistem, santral sinir sistemi ve renin-anjiyotensin-aldosteron sistemi üzerinden göstermektedir. Düz kas hücrelerine doğrudan etki ederek vazokonstriksiyon ve pozitif inotropik etki yapmaktadır. Ayrıca endotel hücrelerinden nitrik oksit salınımını uyararak vazodilatasyon yapmakta ve kan basıncını düşürmektedir. Apelin farklı bir etki mekanizması ile de vazodilatasyon oluşturmaktadır: Anjiyotensin converting enzim (ACE)-2 bir karboksipeptidazdır. Apelinin C terminal fenil alanin kısmı ACE-2 için alternatif bir substrat olur. Bu karboksipeptidaz apelindeki C-terminal fenilalanin rezidülerini parçalar. Böylece aktif AT-2 oluşamaz ve bunun sonucunda vazodilatasyon ile kan basıncı düşer. Ratlarda apelin-13'ün intravenöz infüzyonu ile sistolik ve diyastolik kan basıncının 10 mmHg düştüğü kanıtlanmıştır (55).

Földes ve ark.'nın (58) yaptıkları çalışmada normal plazma apelin düzeyi $89,8 \pm 5,3$ pg/ml olarak ölçülmüştür.

Apelin hiperinsülinemik durumlarda ve obezlerde daha fazla salınmaktadır. Yağ dokusu oranının obezlerde dramatik bir şekilde artışı apelinin daha fazla üretimine neden olmaktadır (59).

Adipositlerden salınan proinflamatuvar mediatörler (IL'ler, TNF- α , interferon-gama gibi) sistemik inflamasyona ve KVH gelişimine neden olur. Adipoz dokuda üretilen apelin salınımı da insülin ve TNF- α tarafından uyarılmaktadır (55, 60).

1.6.1. Kronik Böbrek Yetmezliğinde Apelin

Kronik böbrek yetmezliği ve diyaliz hastalarında apelin düzeyinin arttığı ve azaldığı yönünde çeşitli çalışmalar mevcuttur. Apelin metabolizmasında böbreklerin rolü tam olarak araştırılmamıştır.

Kardiyovasküler sistem hastalıklarında apelinin rolü ile ilgili çalışmalar giderek artmaktadır. KBY olan hastalarda KVH'lar morbitide ve mortalitede major role sahiptir. Malyszko ve ark.'nın (54) yaptıkları çalışmada, diyabetik olmayan ve HD uygulanan 81 hastada, plazma apelin düzeyinin özellikle koroner

arter hastalığı olan hastalarda önemli oranda düştüğü bildirilmiştir. Aynı çalışmada sağlıklı kontrol grubunda apelin düzeyinin HD hastalarından daha yüksek olduğu saptanmıştır (84 ± 9.3 pg/ml vs 49.2 ± 22.2 pg/ml, $p<0.001$).

Rezidüel renal fonksiyonu olan ve olmayan hastalarda apelin düzeyleri aynı oranlarda bulunmuştur. Azalmış plazma apelin düzeyinin, kardiyak damarların endotelinden azalmış salınımına ve değişen hücrel proapelin işlemine bağlı olabileceği düşünülmüştür. Hipervolemi veya vasküler girişlerden kaynaklanan (arteriyo-venöz fistül gibi) hiperkinetik sirkülasyon gibi hemodinamik faktörlerin de bu duruma yol açabileceği görüşü öne sürülmüştür (54).

Chong ve ark.'nın (61) yaptıkları çalışmada da kalp yetmezliği olan hastalarda apelin düzeyinin sağlıklı kontrol grubuna göre 3.76 ng/ml daha düşük olduğu bildirilmiştir.

Zhang ve ark.'nın (62) kalp yetmezliği olmayan ve HD tedavisi uygulanan 159 hasta ve 20 sağlıklı kontrol grubu üzerinde yaptıkları çalışmada ise serum apelin-13 düzeylerinin, HD hastalarında sağlıklı kontrol grubuna göre anlamlı oranda yüksek olduğu saptanmıştır (104.3 ± 40.3 ng/ml vs 55.5 ± 21.6 ng/ml, $p<0.016$).

1.7. Ghrelin

Temel olarak mide fundusundan salınan 28 aminoasit içeren polipeptid yapıda bir hormondur. İnsan ghrelini N-terminal ucunda 3. aminoasit olan serine bağlı oktanil grubu adı verilen sekiz karbonlu bir yağ asiti içermektedir. Oktanil grubu ghrelinin aktif olması için gereklidir ve açile ghrelin olarak adlandırılır. Bünyesinde yağ asiti içermeyen ghrelin ise desaçile ghrelindir. Desaçile ghrelin, inaktif ghrelin olarak da bilinmektedir ve dolaşımdaki toplam ghrelinin % 80-90'ını oluşturmaktadır (63-65).

Ghrelinin normal değerleri açile ghrelin için $32.6-65.2$ pg/ml, desaçile ghrelin için $300-430$ pg/ml'dir. Sonuçlar kullanılan kitlelere göre değişiklik göstermektedir. Yapılan bir çalışmada Phoenix kiti ile yapılan ölçümlerin Lincoln firması tarafından üretilen kitlerle yapılan ölçümlere göre 10 kat daha düşük sonuç verdiği bildirilmiştir (66, 67).

Ghrelinin, büyüme hormonu (GH) ile olan ilişkisi ilk keşfedilen etkilerinden biridir. Büyüme hormonu salgılatıcı hormon (GHRH) reseptörü üzerinden ve

büyüme hormonu salgılatıcı reseptör (GHS-R) vasıtasıyla hipofiz içine girerek, hipofizden GH sekresyonunu iki farklı yolla gerçekleştirmektedir. Ghrelin GH sekresyonunu doza bağımlı olarak artırmaktadır (63, 68-70).

Ghrelin appetite hormone (iştah açıcı hormon) olarak da adlandırılmıştır. Yarılanma ömrü 15–20 dakikadır. Dolaşımdaki ghrelin düzeyleri açlıkta yükselip, tokluk durumunda ise azalmaktadır. Açlıkta ghrelin sekresyonu artarak kişinin besin almasını sağlar. Gıda alımını takiben 60–120 dakika içinde ghrelin düzeyleri düşmektedir. Farelere sürekli intravenöz ghrelin uygulanması ile besin alımı artırılmıştır. Sadece karbonhidratların kullanımıyla yağ kitlesini artırarak kilo artışına neden olduğu saptanmıştır (64, 71, 72).

İnsanlarda (normal kilolu ve obez kişilerde) intravenöz ghrelin enjeksiyonu, akut olarak insülin sekresyonunu inhibe eder ve glukoz düzeyleri artar. Ghrelinin GH sekresyonunu artırması sonucu da insülin direnci ve glikoneogenez artar ve dolaşımdaki glukoz düzeyleri yükselir (73, 74).

Yapılan başka bir çalışmada ise insülinin ghrelin sekresyonunu inhibe ettiği gösterilmiştir. Dereceli olarak hiperinsülinemi oluşturulan (1, 2 ve 4 mU/kg/dk) insanlar üzerinde yapılan bir çalışmada ghrelin düzeyi sırayla % 17, 27 ve 33 oranında düşmüştür. Tip 2 DM ya da insülin direnci olan kişilerde serum ghrelin düzeyleri düşük bulunmuştur. Düşük ghrelin düzeyleri bulunan bu kişilerde yapılan çalışmalarda yüksek insülin direnci, yüksek açlık insülin düzeyleri ve tip 2 DM prevalansında artış saptanmıştır (75-77).

Obezite, düşük GH düzeyleri ve düşük ghrelin düzeyleri ile karakterizedir, ancak birçok çalışmada bu iki parametre arasında belirleyici bir ilişki bulunamamıştır (78).

Ghrelin kalp hızında değişime neden olmadan kan basıncını düşürmektedir. Hamile kadınlarda yapılan bir çalışmada, vücut kitle indeksinden (VKİ) bağımsız olarak yüksek kan basıncı ile birlikte düşük ghrelin düzeyleri bulunmuştur. Bu çalışmaya paralel olarak insanlar üzerinde yapılan çalışmalarda ghrelin enjeksiyonundan sonra kan basıncının düştüğü gözlenmiştir. İn vivo ve in vitro çalışmalar ghrelinin arterlerdeki endotelin-1'in vazokonstrüktör etkisini ortadan kaldırarak, vazodilatör etkisi olduğunu göstermiştir (79-82).

1.7.1. Kronik Böbrek Yetmezliğinde Ghrelin

Kronik böbrek yetmezliği olan ve diyaliz tedavisi uygulanan hastalarda serum ghrelin düzeyleri yüksek bulunmuştur. KBY olan 41 hasta ile yapılan bir çalışmada, ghrelin düzeylerinin Cr düzeyleri ile korele bir şekilde arttığı görülmüştür. KBY olan hastalarda serum ghrelin düzeyinin sağlıklı bireylere göre 2,8 kat artmış olduğu tespit edilmiştir. Bu durum fonksiyonu bozulmuş böbrekler tarafından ghrelinin yıkılıp atılamamasına bağlanmıştır. Böbrek desaçile ghrelinin parçalanması ve/veya temizlenmesinde önemli rol oynamaktadır. Böbrek yetmezliğinde kandaki GH düzeyinde yükseklik görülür. Bu durum dolaşımdaki ghrelin düzeyindeki değişiklikten kaynaklanmaktadır (83, 84).

2. GEREÇ VE YÖNTEM

2.1. Hastalar ve Çalışma Yöntemi

Fırat Üniversitesi Tıp Fakültesi İç Hastalıkları Nefroloji Bilim Dalı Hemodiyaliz ve Periton Diyalizi Ünitesi'nde takip edilmekte olan ve çalışma kriterlerini taşıyan 26 HD, 30 SAPD tedavisi uygulanan hasta ve 29 sağlıklı gönüllü etik kurul onayı alındıktan sonra çalışmaya alındı. Hasta ve kontrol gruplarındaki katılımcılar çalışma öncesi bilgilendirilerek yazılı onamları alındı. Enfeksiyon, malign hastalık, DM gibi sistemik hastalıkları olanlar, anti-inflamatuvar ve antioksidan tedavi alan hastalar çalışma dışı bırakıldı. HD grubunda olan hastalara haftada 3 kez 4 saat standart HD tedavisi, SAPD grubundaki hastalara ise çeşitli konsantrasyonlarda (% 1.36, % 2.27, % 3.86 glukoz) Dianeal (Eczacıbaşı Baxter, İstanbul) marka periton diyaliz solüsyonu ile günde 4 değişim yaparak standart SAPD tedavisi uygulandı.

Çalışma gruplarının VKİ, vücut ağırlığı (kg) / boy uzunluğunun karesi (m²) (kg/m²) olarak hesaplanarak kaydedildi. Daha sonra tüm hastalardan, biyokimyasal ve immünolojik veriler için 12 saatlik açlığı takiben uygun yöntemlerle venöz kan örnekleri alındı. 2 ml kan örneği EDTA'lı tüpe konularak tam kan sayımı, 5 ml kan örneği normal tüpe alınarak CRP analizi ve biyokimyasal parametreler için Fırat Üniversitesi Tıp Fakültesi Biyokimya Anabilim Dalı Laboratuvarı ve İmmünoloji Laboratuvarı'na gönderildi. Ayrıca HbA1c düzeylerini ölçmek için 2 ml kan örneği EDTA'lı tüpe alınarak çalışma gününe kadar derin dondurucuda -20 C°'de saklandı. 4 ml kan örneği katkısız tüpe alınarak 4000 rpm'de 5 dakika santrifüj edildi. Elde edilen serum örneklerinin bir kısmı preptin, apelin, açile ve desaçile ghrelin çalışılmak üzere aprotinin ihtiva eden ependorf tüplere, bir kısmı da insülin çalışılmak üzere katkısız ependorf tüplere aktarılarak çalışma gününe kadar derin dondurucuda -20 C°'de saklandı. İnsülin ve HbA1c parametreleri Ankara Keçiören Eğitim ve Araştırma Hastanesi Biyokimya Laboratuvarı'nda preptin, apelin, açile ve desaçile ghrelin ise Fırat Üniversitesi Tıp Fakültesi Biyokimya Anabilim Dalı Laboratuvarı'nda çalışıldı.

2.2.Laboratuvar Analiz

Kan örneklerinden glukoz, total kolesterol, LDL kolesterol, HDL kolesterol, trigliserid, total protein, albümin, üre, Cr ve demir parametreleri Olympus AU 600 otoanalizör cihazında; tam kan sayımı CELL-DYN 3700 kan sayım cihazında; parathormon ise immulite 2000 cihazında çalışıldı. CRP ölçümü, hs-CRP kiti kullanılarak Dade Behring cihazında nefelometrik olarak immünoloji laboratuvarında yapıldı. HbA1c, TOSOH G7 modeli HPLC cihazında; insülin ise Beckman Coulter DXI cihazında chemiluminescent assay yöntemi ile çalışıldı.

Serum preptin ölçümleri, human preptin ELISA ticari kiti (Catalog No. E0707h, USCN LIFE Science & Technology Company, USA) kullanılarak ve serum apelin ölçümleri, apelin-36 (human) EIA ticari kiti (Catalog No. EK-057-15, Phoenix Pharmaceuticals, Inc. Burlingame, USA) kullanılarak, ELISA yöntemi ile ELX 800 ELISA okuyucusunda kit içeriğine uygun olarak çalışıldı. Okumalar 450 nm dalga boyunda okutma cihazı ile spektrofotometrik olarak yapıldı.

Serum açile ghrelin ölçümleri, human acylated ghrelin ELISA ticari kiti (Catalogue # A05106, SPI-BIO, Human Acylated Ghrelin Enzyme Immunoassay Kit, France) kullanılarak, serum desaçile ghrelin ölçümleri ise human unacylated ghrelin ELISA ticari kiti (Catalogue # A05119, SPI-BIO, Human Unacylated Ghrelin Enzyme Immunoassay Kit, France) kullanılarak ELISA yöntemi ile ELX 800 ELISA okuyucusunda kit içeriğine uygun olarak çalışıldı. Okumalar 410 nm dalga boyunda okutma cihazı ile spektrofotometrik olarak okutuldu. Dilüsyon faktörü oranında çarpılarak sonuçlar hesaplandı.

İnsülin direnci: HOMA-IR= Açlık insülini ($\mu\text{u/ml}$) x açlık glukozu (mmol/L)/22.5 formülü ile belirlendi.

2.3. İstatistiksel Analiz

Çalışmada elde edilen veriler metinde ve tablolarda, ortalama \pm standart sapma olarak verildi. İstatistiksel analizlerde SPSS 12.0 for Windows paket programı kullanıldı. Gruplar arası parametrik verilerin olasılı farklılığı ANOVA ve gereğinde Post Hoc Tukey testi, kategorik verilerin olasılı farklılığı Chi Square testi ile değerlendirildi. Parametreler arasındaki olasılı ilişki Pearson korelasyon analizi yöntemi ile araştırıldı. Parametrik verilerin dağılımının normalliği

Kolmogorov-Smirnov testi ile değerlendirildi. Dağılımı normal olmayan verilere (PTH) istatistiksel değerlendirmeye alınmadan önce, dağılımlarının normalliği elde edilinceye kadar logaritmik dönüşüm uygulandı. $P < 0.05$ düzeyi anlamlı olarak kabul edildi.

3.BULGULAR

Çalışmaya alınan olgular kontrol grubu ile HD ve SAPD tedavisi uygulanan grup olmak üzere 3 gruba ayrıldı. Kontrol grubundaki 29 olgunun 14'ü kadın 15'i erkek, HD tedavisi uygulayan 26 olgunun 15'i kadın 11'i erkek ve SAPD tedavisi uygulanan 30 olgunun 13'ü kadın 17'si erkekti. Demografik özellikleri açısından gruplar karşılaştırıldığında yaş ortalaması ve VKİ arasında istatistiksel olarak anlamlı bir fark saptanmadı ($p>0.05$). Sistolik kan basıncında kontrol grubu ile SAPD grubu arasında $p<0.001$, HD grubu ile SAPD grubu arasında $p<0.01$ oranında istatistiksel olarak anlamlı artış saptandı. Diyastolik kan basıncında kontrol grubu ile SAPD grubu arasında ve HD grubu ile SAPD grubu arasında $p<0.001$ oranında istatistiksel olarak anlamlı artış mevcuttu. Kontrol grubu ile HD grubu arasında sistolik ve diyastolik kan basıncı yönünden istatistiksel olarak anlamlı bir farklılık saptanmadı. Hastaların demografik özellikleri tablo 3'de sunulmuştur.

Tablo 3. Çalışma gruplarında demografik özellikler

	Kontrol (n=29)	HD (n=26)	SAPD (n=30)
Yaş (yıl)	40.1 ± 9.1	43.8 ± 17.6	41.2 ± 13.8
VKİ (kg/m ²)	25.2 ± 3.1	22.7 ± 2.4	24.2 ± 4.5
Sistolik KB (mmHg)	111 ± 10.4	118 ± 24.1	138 ± 24.2 ^{a,b}
Diyastolik KB (mmHg)	70.5 ± 7.6	75.8 ± 16.6	94 ± 16.3 ^{a,c}

(VKİ: Vücut kitle indeksi, KB: kan basıncı, Ortalama ± standart sapma)

Kontrol grubu ile SAPD grubu arasında; ^a $p<0.001$,

HD grubu ile SAPD grubu arasında; ^b $p<0.01$, ^c $p<0.001$

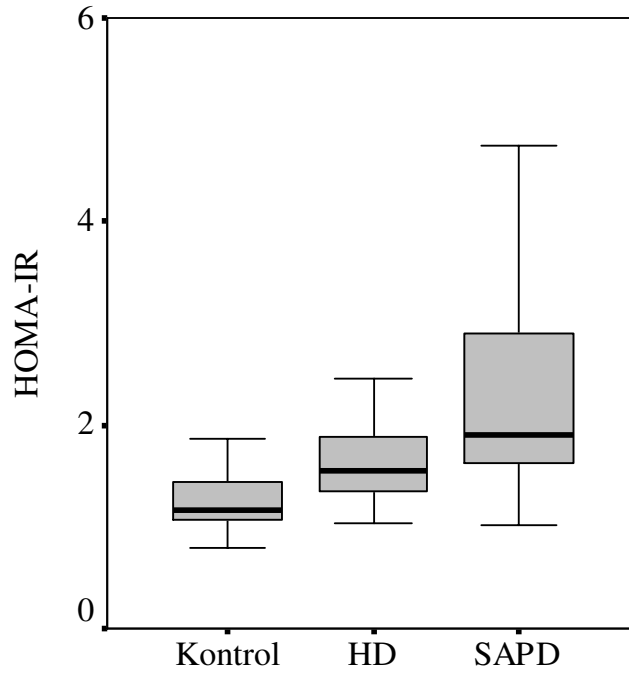
İnsülin direncini belirlemek için yapılan tetkiklerde gruplar arasında serum glukoz düzeylerinde istatistiksel olarak anlamlı bir fark saptanmadı. İnsülin ve HbA1c düzeylerinde HD ve SAPD grubunda kontrol grubuna göre istatistiksel olarak anlamlı artışlar saptandı. İnsülin düzeyinde kontrol grubu ile HD grubu arasında $p<0.05$, kontrol grubu ile SAPD grubu arasında $p<0.001$, HD grubu ile SAPD grubu arasında $p<0.05$ oranında istatistiksel olarak anlamlı farklılıklar saptandı. HbA1c düzeylerinde ise kontrol grubu ile HD ve SAPD grubu arasında $p<0.01$ oranında istatistiksel olarak anlamlı artışlar saptandı. Fakat HD ve SAPD

grupları arasında istatistiksel olarak anlamlı bir fark yoktu. HOMA-IR indeksinde HD ve SAPD grubunda kontrol grubuna oranla anlamlı artışlar saptandı (kontrol grubu ile HD grubu arasında $p<0.05$, kontrol grubu ile SAPD grubu arasında $p<0.001$, HD grubu ile SAPD grubu arasında $p<0.05$). Grupların glukoz, insülin, HbA1c düzeylerinin ortalaması ve HOMA-IR indeksi Tablo 4’da sunulmuştur.

Tablo 4. Çalışma gruplarında glukoz, insülin, HbA1c düzeyleri ortalaması ve HOMA-IR indeksi

	Kontrol (n=29)	HD (n=26)	SAPD (n=30)
AKŞ (mg/dl)	82.6 ± 5.9	87.5 ± 18.1	87.1 ± 9.6
İnsülin (mU/L)	5.9 ± 1.4	7.9 ± 2.2 ^a	10.3 ± 4.2 ^{b,c}
HbA1c (%Hb)	5.4 ± 0.4	5.9 ± 0.8 ^d	6.1 ± 0.7 ^d
HOMA-IR	1.2 ± 0.3	1.7 ± 0.6 ^{a,c}	2.2 ± 1.0 ^b

Kontrol grubu ile HD veya SAPD grubu arasında; ^a $p<0.05$, ^b $p<0.001$, ^d $p<0.01$
HD grubu ile SAPD grubu arasında; ^c $p<0.05$



Şekil 1. Çalışma gruplarında HOMA-IR indeksi ortalamaları

Lipid parametreleri açısından yapılan karşılaştırmada total kolesterol, LDL kolesterol ve trigliserid düzeylerinde HD ve SAPD grubunda kontrol grubuna göre artış mevcutken, istatistiksel olarak anlamlı artışlar kontrol grubu ile SAPD grubu arasında saptandı (Total kolesterolde $p<0.05$, LDL kolesterolde $p<0.01$ ve trigliserid düzeyinde $p<0.05$). HDL kolesterol düzeylerinde ise HD ve SAPD grubunda kontrol grubuna göre istatistiksel olarak anlamlı olmayan azalma gözlemlendi (Tablo 5).

Tablo 5. Çalışma gruplarında lipid düzeyleri ortalamaları

	Kontrol (n=29)	HD (n=26)	SAPD (n=30)
Total kolesterol (mg/dl)	179.6 ± 26.7	196.2 ± 54.4	209 ± 51.1 ^a
LDL- kolesterol (mg/dl)	112.1 ± 29.6	125.9 ± 37.8	142 ± 37.9 ^b
HDL- kolesterol (mg/dl)	45.5±10.1	42.2 ± 9.4	39.9 ± 8.4
Trigliserid (mg/dl)	151.6 ± 133.6	222.8 ± 112.5	233.4 ± 127.6 ^a

Kontrol grubu ile HD veya SAPD grupları arasında; ^a $p<0.05$, ^b $p<0.01$

C-reaktif protein düzeylerinde HD ve SAPD gruplarında artış saptanırken istatistiksel olarak anlamlı artış kontrol grubu ile SAPD grubu arasında mevcuttu ($p<0.05$). Total protein düzeylerinde gruplar arasında istatistiksel olarak anlamlı bir fark yoktu. Fakat albümin düzeylerinde HD grubu ile SAPD grubunda kontrol grubuna göre istatistiksel olarak anlamlı olan azalmalar izlendi (kontrol grubu ile HD veya SAPD grubu arasında $p<0.001$). SAPD grubunda HD grubundan daha fazla azalma gözlemlendi, fakat bu iki grup arasındaki azalma istatistiksel olarak anlamlı değildi.

Üre düzeylerinde HD ve SAPD grubunda kontrol grubuna oranla anlamlı artışlar saptandı (kontrol grubu ile HD veya SAPD grubu arasında $p<0.001$, HD grubu ile SAPD grubu arasında $p<0.01$). Cr düzeyinde ise HD ve SAPD gruplarında kontrol grubuna oranla anlamlı ($p<0.001$) artış saptanırken, HD ve SAPD grupları arasında anlamlı bir fark yoktu.

Serum demir düzeylerinde gruplar arasında anlamlı bir fark gözlenmedi. Demir bağlama kapasitesinde HD ve SAPD grubunda kontrol grubuna göre

anlamli azalmalar izlendi (kontrol grubu ile HD veya SAPD grubu arasin-da, $p<0.001$). Demir baglama kapasitesinde HD grubundaki azalma SAPD grubundan fazla saptandi ($p<0.05$).

Parathormon duzeyinde HD ve SAPD grubunda kontrol grubuna gore $p<0.001$ oraninda istatistiksel olarak anlamlı bir artış vardı. Ayrıca PTH duzeyi, SAPD grubunda HD grubuna gore istatistiksel olarak anlamlı oranda ($p<0.05$) artmişti.

Hemoglobin ve hematokrit duzeylerinde HD ve SAPD grubunda kontrol grubuna gore anlamlı duzeyde ($p<0.001$) bir azalma gözlenirken, HD ve SAPD grupları arasin-da anlamlı bir fark gözlenmedi (Tablo 6).

Tablo 6. Çalışma gruplarının rutin laboratuvar değerleri ortalamaları

	Kontrol (n=29)	HD (n=26)	SAPD (n=30)
CRP (mg/L)	4.2 ± 3.8	6.1 ± 5.5	7.3 ± 4.3 ^a
Total protein (g/dL)	7.2 ± 0.3	7.1 ± 0.6	7.2 ± 0.6
Albümin (g/dL)	4.4 ± 0.3	4.0 ± 0.3 ^b	3.8 ± 0.4 ^b
Üre (mg/dL)	26.8 ± 8.3	151.9 ± 41.8 ^b	121.8 ± 36.3 ^{b,c}
Kreatinin (mg/dL)	0.9 ± 0.1	9.2 ± 2.6 ^b	10.3 ± 2.5 ^b
Fe (µg/dL)	79.9 ± 29.9	90.1 ± 41.7	75.4 ± 38.8
Fe baglama kapasitesi (µg/dL)	238 ± 47.8	147.1 ± 51.3 ^b	182.4 ± 56.1 ^{b,d}
Parathormon (pg/mL)	55.4 ± 21.3	376.1 ± 306.7 ^{b*}	543.4 ± 360 ^{b,d}
Hemoglobin (g/dL)	13.9 ± 1.7	11.2 ± 1.6 ^b	11.5 ± 1.8 ^b
Hematokrit (%)	41.4 ± 3.9	35.1 ± 4.7 ^b	34.4 ± 6.1 ^b

Kontrol grubu ile HD veya SAPD grupları arasin-da; ^a $p<0.05$, ^b $p<0.001$

HD grubu ile SAPD grubu arasin-da; ^c $p<0.01$, ^d $p<0.05$

*; Dağılımı normal olmayan verilere, istatistiksel değerlendirmeden önce normal dağılım elde edilinceye kadar logaritmik dönüşüm uygulandı

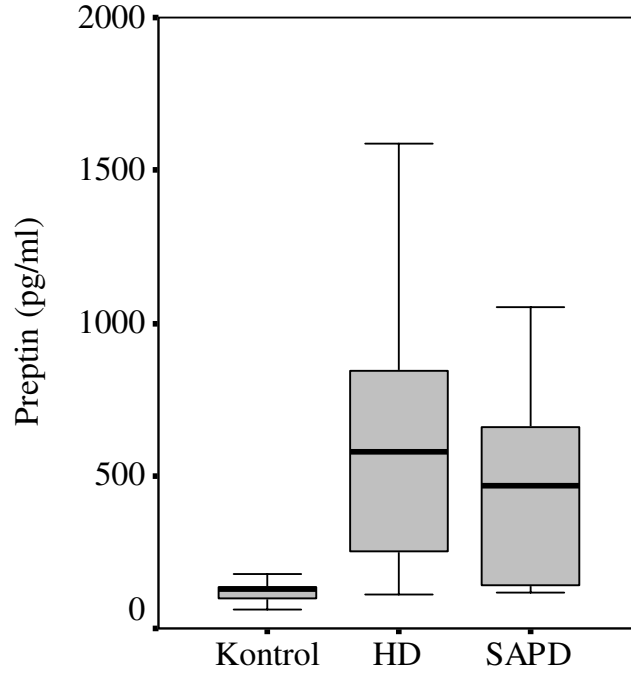
Kronik böbrek yetmezliğine bağlı olarak plazma duzeyleri değişen preptin, apelin, açile ve desaçile ghrelin duzeylerinde ise gruplar arasin-da anlamlı farklılıklar saptandı (Şekil 2, 3, 4). Preptin, açile ve desaçile ghrelin duzeylerinde HD ve SAPD grubunda kontrol grubuna gore istatistiksel olarak anlamlı bir artış mevcut iken (kontrol grubu ile HD veya SAPD grupları arasin-da $p<0.001$), HD ve SAPD grubu arasin-da istatistiksel olarak anlamlı bir farklılık saptanmadı. Apelin duzeylerinde ise HD ve SAPD grubunda, kontrol grubuna gore artış olmakla

birlikte, istatistiksel olarak anlamlı artış sadece kontrol grubu ile SAPD grubu arasında ($p<0.05$) saptandı (Şekil 5). Yaptığımız çalışmada preptin, apelin, açile ve desaçile ghrelin düzeyleri ile HOMA-IR indeksi arasında herhangi bir korelasyon saptanmadı. Bu parametrelerin ortalamaları Tablo 7’de sunulmuştur.

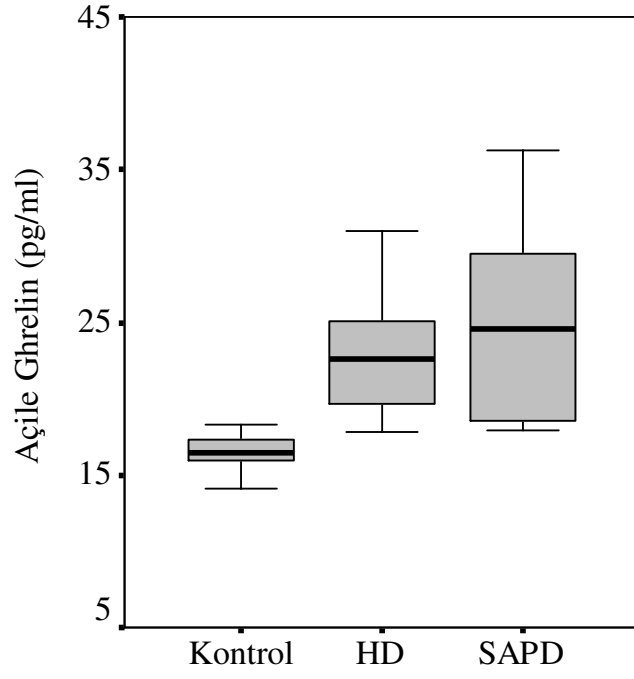
Tablo 7. Çalışma gruplarının preptin, apelin ve ghrelin düzeyleri ortalamaları

	Kontrol (n=29)	HD (n=26)	SAPD (n=30)
Preptin (pg/ml)	126.8 ± 55.1	618.3 ± 424.9 ^a	466.0 ± 326 ^a
Apelin (ng/ml)	4.9 ± 1.2	5.3 ± 0.9	5.7 ± 1.3 ^b
Açile ghrelin (pg/ml)	16.6 ± 1.1	24.2 ± 7.9 ^a	24.9 ± 5.6 ^a
Desaçile ghrelin (pg/ml)	133.4 ± 8.9	177.1 ± 32.4 ^a	175.4 ± 36.8 ^a

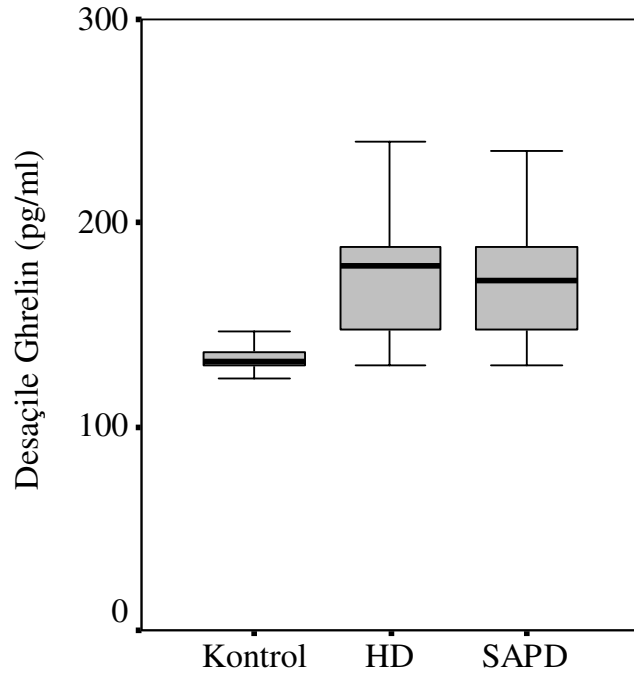
Kontrol grubu ile HD veya SAPD grupları arasında; ^a $p<0.001$, ^b $p<0.05$



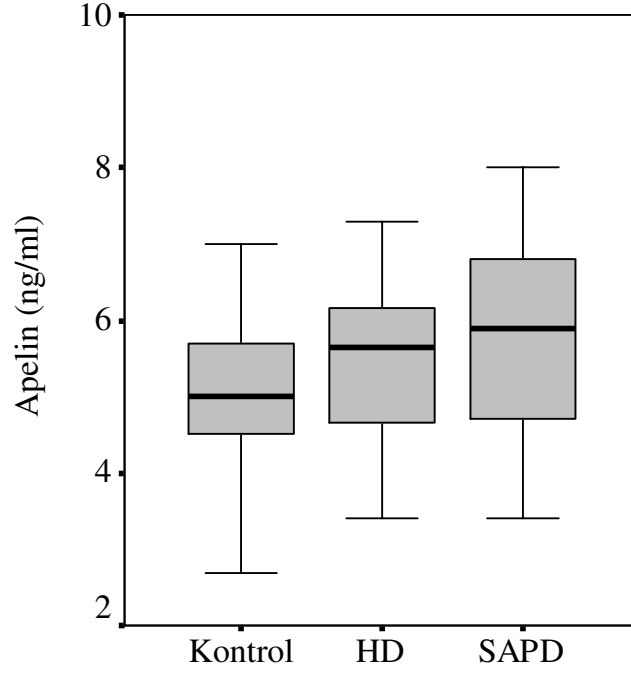
Şekil 2. Çalışma gruplarında preptin düzeyleri ortalamaları



Şekil 3. Çalışma gruplarında açile ghrelin düzeyleri ortalamaları



Şekil 4. Çalışma gruplarında desaçile ghrelin düzeyleri ortalamaları



Şekil 5. Çalışma gruplarında apelin düzeyleri ortalamaları

Korelasyonlar

İnsülin düzeyi ile HOMA-IR indeksi arasında HD ve SAPD grubunda kuvvetli pozitif korelasyon olduğu gözlemlendi. (HD grubu: $r=0.805$, $p<0.001$; SAPD grubu: $r=0.978$, $p<0.001$).

Glukoz düzeyleri ile HOMA-IR indeksi arasında HD ve SAPD gruplarında anlamlı pozitif korelasyon saptandı (HD grubunda $r=0.629$, $p<0.01$; SAPD grubunda $r=0.588$, $p<0.01$).

Glukoz düzeyi ile insülin düzeyi arasında SAPD grubunda anlamlı pozitif korelasyon saptanırken ($r=0.419$, $p<0.05$), HD grubunda bu korelasyona rastlanmadı.

HD grubunda HbA1c düzeyi ile HOMA-IR indeksi arasında pozitif korelasyon saptandı ($r=0.671$, $p<0.01$).

SAPD grubunda TG düzeyi ile insülin direnci arasında anlamlı pozitif korelasyon gözlemlendi ($r=0.450$, $p<0.05$).

CRP ile albümin düzeyleri arasında HD grubunda ($r=-0.464$, $p<0.01$) ve SAPD grubunda ($r=-0.482$, $p<0.001$) anlamlı negatif korelasyonlar saptandı.

4.TARTIŞMA

Kronik böbrek yetmezliği çeşitli hastalıklara bağlı olarak GFR'nın azalması sonucu böbreğin sıvı-solüt dengesini ayarlama ve metabolik-endokrin fonksiyonlarında kronik ve ilerleyici bozulması ile karakterize olan bir tablodur. KBY nedeniyle tedavi edilen hastalarda majör ölüm nedeni kardiyovasküler komplikasyonlardır. KBY olan hastaların yaşam beklentisi, hastaların %50'sinden fazlasında görülen erken kardiyovasküler ölümlerden dolayı azalmıştır (1, 85, 86).

Kronik böbrek yetmezliğinde artmış KVH insidansı ve prevalansı geleneksel risk faktörleri ile tam olarak açıklanamamıştır. Bu sebeple oksidatif stres, endotelial disfonksiyon veya insülin direnci gibi geleneksel olmayan risk faktörleri üzerinde durulmaktadır. İnsülin direnci diğer risk faktörlerinden bağımsız olarak ateroskleroz ve kardiyovasküler olayların gelişimini etkilemektedir (43, 87).

İnsülin direnci, hedef dokuların insüline olan cevabının azalması veya glukoz metabolizması için gereken insülin ihtiyacının artması olarak tarif edilmektedir. Böbrekler, insülin metabolizmasında ve klirensinde önemli bir role sahiptir. Aynı zamanda insülin metabolizma bozukluklarında hedef organlardır. KBY'de insülinin sekresyon, metabolizma ve hedef organ duyarlılığında bozulma ile birlikte lipid ve karbonhidrat metabolizmasında da önemli değişiklikler meydana gelir. Böbrek yetmezliği olan hastalarda mevcut olan üremik ortam insülin direncinin oluşmasına katkıda bulunmaktadır. GFR 50 ml/dk'nın altına düştüğünde insülin direnci tespit edilmektedir. Adipoz dokudan salınan sitokinlerin bir kısmı da (TNF- α , IL-6 gibi) insülin direncinin gelişmesine katkıda bulunmaktadır (5, 40, 46, 47).

Kronik böbrek yetmezliğindeki insülin direnci HD ve periton diyalizi ile büyük ölçüde azalır. KBY olan hastalarda 10 haftalık HD tedavisinden sonra insülin duyarlılığının anlamlı derecede arttığı saptanmıştır HD tedavisi ile üremik toksinlerin temizlenmesi beta hücre cevabını ve insüline doku hassasiyetini artırır. Mak'ın yaptığı bir çalışmada 3 aylık HD ve CCPD tedavi sonrasında, CCPD hastalarında insülin duyarlılığının HD hastalarından daha fazla arttığı gösterilmiştir (88, 89).

Çalışmamızda kontrol grubu ile karşılaştırıldığında HOMA-IR indeksi HD ve SAPD grubunda yüksek olarak saptandı. KBY olan hastalar kendi aralarında karşılaştırıldığında SAPD grubunda HD grubuna göre HOMA-IR indeksi istatistiksel olarak daha yüksek saptandı ($p<0.05$). SAPD uygulanan hastalarda periton diyaliz solüsyonlarında bulunan glukozun periton tarafından absorpsiyonu ile yükselen serum glukoz düzeyi, hiperinsülinizme, AGEs oluşumuna ve başta hipertrigliseridemi olmak üzere dislipidemiye neden olmaktadır (36). Bulgularımız kontrol grubuna göre insülin direncinin KBY olan hastalarda arttığını göstermektedir. SAPD tedavisi gören hastalarda sürekli maruz kaldıkları glukoz yükü ile ilişkili olarak daha fazla insülin direnci gelişiyor olabilir. Bu sonuca göre insülin direncini azaltmada HD tedavisinin SAPD tedavisinden daha etkili olduğu düşünülmektedir.

İnsülin düzeyi insülin direncinin iyi bir göstergesi olarak kullanılabilir. Çalışmamızda HD ve SAPD grubunda, kontrol grubuna göre insülin düzeylerinde anlamlı artışlar saptandı. Bu artışın SAPD grubunda daha belirgin olduğu gözlemlendi. HD ve SAPD grubunda insülin düzeyi ile HOMA-IR indeksi arasında kuvvetli pozitif korelasyon olduğu gözlemlendi. (HD grubu: $r=0.805$, $p<0.001$; SAPD grubu: $r=0.978$, $p<0.001$). Bulgularımız KBY olan hastalarda serum insülin düzeyinin insülin direncinin iyi bir göstergesi olduğunu göstermektedir.

İnsülin direnci ile yakından ilişkili diğer faktör de plazma glukoz düzeyidir. Çalışmamızda HD ve SAPD gruplarında glukoz düzeyleri ile HOMA-IR indeksi arasında anlamlı pozitif korelasyon saptandı (HD grubunda $r=0.629$, $p<0.01$; SAPD grubunda $r=0.588$, $p<0.01$). SAPD grubunda glukoz düzeyi ile insülin düzeyi arasında pozitif korelasyon saptanırken ($r=0.419$, $p<0.05$), HD grubunda bu korelasyona saptanmadı. Sonuçlarımız KBY olan hastalardaki glukoz düzeylerinin insülin direncini saptamada insülin kadar güvenilir olamayacağını desteklemektedir.

Yaptığımız çalışmada HD grubunda HbA1c düzeyi ile HOMA-IR indeksi arasında pozitif korelasyon mevcuttu ($r=0.671$, $p<0.01$), fakat SAPD grubunda bu korelasyona rastlayamadık.

Genel popülasyonda yaşla beraber insülin direncinin arttığı belirtilmektedir (90). Çalışmamızda her üç grupta yaş ile insülin ve HOMA-IR indeksi arasında

anlamli bir korelasyon saptanmadı. Çalışmamızda grupların yaş ortalamaları arasında istatistiksel olarak anlamlı bir farklılık yoktu.

Kronik böbrek yetmezliğinde hiperlipidemi sıklığı genel popülasyondan daha yüksektir. GFR 50 ml/dk'nin altına düştüğünde lipid metabolizma bozukluğu ortaya çıkmaya başlar. SAPD solüsyonlarında kullanılan glukozun periton tarafından absorpsiyonu ile yükselen serum glukoz düzeyi, hiperinsülinizme ve başta hipertrigliseridemi olmak üzere dislipidemiye neden olmaktadır (34, 36). Yaptığımız çalışmada da kontrol grubu ile karşılaştırıldığında HD grubunda TG düzeyinde istatistiksel olarak anlamlı olmayan bir artış tespit edilirken, SAPD grubunda istatistiksel olarak anlamlı artışlar mevcuttu. Ayrıca SAPD grubunda TG düzeyi ile insülin direnci arasında anlamlı pozitif korelasyon gözlemlendi ($r=0.450$, $p<0.05$). SAPD hastalarının bir yıl süre ile izlendiği bir çalışmada SAPD yapan hastalarda hipertrigliserideminin gelişiminde insülin direncinin önemli bir faktör olduğu gösterilmiştir (91).

Periton diyalizi yapan hastalarda periton zarının transport özelliklerine bağlı olarak değişen miktarlarda protein kaçağı olmaktadır. Glukozun emilimi, diyaliz solüsyonunun fiziksel etkisine bağlı gelişen tokluk hissi ve bunlara bağlı olarak gelişen proteinden fakir beslenmenin de katkısıyla SAPD hastaları hipoalbuminemiye daha eğilimli olmakta, gelişen hipoalbuminemi ise karaciğerde albumin sentezi ile beraber lipoprotein sentezini de artırarak dislipidemiye yol açmaktadır. Yapılan bir çalışmada SAPD hastalarının benzer özellikteki HD hastalarına göre daha yüksek total kolesterol, LDL kolesterol ve Lp(a) düzeyleri gösterdikleri bildirilmiştir. Başka bir çalışmada ise HD ile takip edilen SDBY hastalarının SAPD tedavisine geçmesinden sonra total kolesterol, trigliserid ve Lp(a) düzeylerinde artış olduğu bildirilmiştir (37, 38, 92, 93).

Çalışmamızda total kolesterol ve LDL kolesterol düzeyleri HD ve SAPD grubunda kontrol grubuna göre artmıştı. Ancak istatistiksel olarak anlamlı farklılık kontrol grubu ile SAPD grubu arasında saptandı (sırayla $p<0.05$, $p<0.01$). HDL kolesterol düzeyindeki azalma ise istatistiksel olarak anlamlı değildi.

Kronik böbrek yetmezliğinde ortaya çıkan sekonder hiperparatiroidizm pankreasın beta hücrelerinden insülin salınımını inhibe eder. Artmış PTH düzeyleri ile bozulmuş glukoz toleransı arasında kuvvetli bir korelasyon

saptanmıştır. Hiperparatiroidinin düzeltilmesi ile insülin sekresyonu düzelmiştir. Sekonder hiperparatiroidi ve 1-25(OH)₂D₃ eksikliği olan HD hastalarında glukoz intoleransı ve insülin direnci saptanmıştır. Dört haftalık 1-25(OH)₂D₃ tedavisi sonrası PTH düzeylerinde değişiklik olmamasına rağmen glukoz intoleransı ve insülin direncinde düzelme saptanmıştır (90, 94). Çalışmamızda gruplar arasında yapılan karşılaştırmada PTH düzeylerinin, insülin ve HOMA-IR indeksi ile aralarında herhangi bir korelasyon saptanmadı.

Kronik inflamatuvar durumların SDBY'nde KVH ile ilişkili olduğu bildirilmiştir. SDBY hastalarında kronik inflamasyon, ateroskleroz ve malnütrisyon birlikte anılmaktadır. İnflamasyonun bir göstergesi olarak CRP yüksekliğinin, bu hasta grubunda malnütrisyon bulgularından biri olan hipoalbuminemi ile ilişkili olduğu bildirilmektedir. SDBY hastalarında görülen hipervolemi kan basınç yüksekliğine neden olmanın ötesinde, inflamasyonu uyarak ateroskleroza ek katkıda bulunmaktadır. CRP eskiden basit bir belirteç olarak değerlendirilirken günümüzde lokal proinflamatuvar ve proaterosklerotik fenomenlere aktif bir katılımcı olarak değerlendirilmektedir. Tip 2 DM'da mevcut olan insülin direnci, CRP, plazminojen aktivatör inhibitörü-1 (PAI-1) ve fibrinojen gibi inflamatuvar faktörlerin artmış düzeyleri ile ilişkili bulunmuştur (24, 26, 27, 95). Yaptığımız çalışmada kontrol grubuyla karşılaştırıldığında HD ve SAPD grubunda CRP düzeyleri artmıştı, fakat istatistiksel olarak anlamlı artış kontrol grubu ile SAPD grubu arasında saptandı. Çalışmamızda CRP ile albumin düzeyleri arasında HD grubunda ($r=-0.464$, $p<0.01$) ve SAPD grubunda ($r=-0.482$, $p<0.001$) anlamlı negatif korelasyonlar saptandı. Gruplar arasında CRP düzeyleri ile insülin direnci arasında korelasyon saptanmadı.

Preptin glukoz uyarısına cevap olarak, beta hücrelerinden insülin ile birlikte sekrete olur. İzole edilmiş rat pankreasına preptin infüzyonu, glukoz ile oluşan insülin sekresyonunun ikinci fazını %30 artırırken, anti-preptin immünooglobulin infüzyonu birinci ve ikinci fazı sırasıyla % 29 ve 26 azaltır. Bu bulgular preptinin, glukoz ile oluşan insülin sekresyonunun fizyolojik bir artırıcısı olduğunu düşündürmektedir. Preptinin insülin sekresyonunu başlatmaktan ziyade artırdığı bulunmuştur. Pankreasda deneysel şartlar altında anti-preptin-immünooglobulinle

preptinin tamamen bağlanan maksimum miktarı 20 ng/dakika olarak saptanmıştır (51).

Yang ve ark.'nın (53) yaptığı çalışmada, dolaşımdaki preptin düzeyinin normal bireylerde 398 ± 13 ng/L olduğu belirtilmiştir. Tip 2 DM hastalarında ise preptin düzeyinin, normal bireylerden daha yüksek olduğu saptanmıştır. Aynı çalışmada plazma preptin düzeyi ile diyastolik kan basıncı, trigliserid, total kolesterol, HDL kolesterol, HbA1c ve HOMA-IR indeksi arasında pozitif bir korelasyon olduğu saptanmıştır.

Kronik böbrek yetmezlikli hastalarda preptin düzeyi ile ilgili bir çalışmaya literatürde rastlayamadık. Çalışmamızda preptin düzeylerinin HD ve SAPD grubunda, kontrol grubuna göre anlamlı derecede arttığı görüldü. KBY olan hastalarda preptin düzeylerindeki yükseklik bu peptidin metabolizma ve ekskresyonunda böbreklerin rolü olabileceğini düşündürmektedir. Çalışmamızda HD grubunda preptin düzeyleri SAPD grubuna göre daha yüksek saptandı. Bu durum preptinin peritondan atılımına bağlı olabilir. Çalışmamızda HD grubundaki hastalardan kan örnekleri diyaliz öncesi dönemde alındığından dolayı, preptinin prehemodiyaliz ve posthemodiyaliz dönemindeki kan örneklerinde çalışılması bu hormonun HD ile klirensi konusunda daha değerli bilgiler verecektir. Çalışmamızda preptin düzeyleri ile insülin, HOMA-IR indeksi ve çalışılan diğer parametreler arasında korelasyon saptanmadı. KBY olan hastalarda azalmış böbrek metabolizma ve klirensinden dolayı preptin ile insülin arasındaki ilişki bozulmuş olabilir.

Adipoz doku hormonal olarak aktif bir organ olarak bilinir, sadece enerji homeostazı ve vücut ağırlığını korumakla kalmaz, aynı zamanda insülin direnci, kan lipidleri, koagülasyon, fibrinolizis ve inflamasyonu regüle eden birçok biyoaktif proteinleri de salgılar (87).

Adipoz dokudan sekrete edilen biyoaktif moleküllerin disregülasyonu aterosklerotik vasküler hastalıkların gelişiminde önemli rol alır. Apelin de beyaz adipoz dokudan üretilen yeni bir adipositokindir. Az miktarda böbrek ve kalpteki kahverengi adipoz dokudan da eksprese edilmektedir (54, 59).

Adipoz dokudan apelin, leptin, resistin, visfatin gibi birçok adipositokinin yanında TNF- α ve IL-6 gibi proinflamatuvar sitokinler de sekrete edilmektedir.

Adipositlerden salınan proinflamatuvar mediatörler (interlökinler, TNF- α , interferon-gama gibi) sistemik inflamasyona ve KVH'ların gelişimine neden olur. Adipoz dokuda üretilen apelin salınımı da insülin ve TNF- α tarafından uyarılmaktadır (55, 60, 87) . Daviaud ve ark.'nın (96) yaptıkları bir çalışmada da TNF- α 'nın adipositlere olan direkt pozitif etkisi ile apelin sentez ve salınımında artış olduğu görülmüştür.

Apelin fragmanları içerisinde apelin-13'ün daha yüksek plazma konsantrasyonuna sahip olduğu ve kardiyovasküler etkinliğinin daha fazla olduğu bildirilmiştir. Atrial fibrilasyon ve koroner kalp hastalıkları olan hastalarda apelinin plazma düzeyinin düştüğü saptanmıştır (55, 62). Chong ve ark.'nın (61) yaptıkları çalışmada kalp yetmezliği olan hastalarda apelin düzeyi sağlıklı kontrol grubuna göre 3.76 ng/ml daha düşük bulunmuştur.

Malyszko ve ark.'nın (54) diyabetik olmayan ve HD uygulayan 81 hasta üzerinde yaptıkları bir çalışmada plazma apelin düzeylerinin özellikle koroner arter hastalığı olan hastalarda önemli oranda düştüğü belirlenmiştir. Aynı çalışmada sağlıklı kontrol grubunda apelin düzeyinin HD hastalarından daha yüksek olduğu saptanmıştır.

Malyszko ve ark.'nın (33) yaptıkları başka bir çalışmada ise apelin düzeyi sağlıklı kontrol grubunda $48,9 \pm 21.8$ pg/ml, kronik böbrek hastalığı olan hastalarda 54.5 ± 20.8 pg/ml olarak saptanmıştır.

Zhang ve ark.'nın (62) kalp yetmezliği olmayan ve HD tedavisi uygulanan 159 hasta ve 20 sağlıklı kontrol grubu üzerinde yaptıkları çalışmada da serum apelin-13 düzeylerinin, HD hastalarında sağlıklı kontrol grubuna göre anlamlı oranda yüksek olduğu saptanmıştır. Yapılan çalışmada üremik hastalarda serum ADMA ve apelin-13 düzeylerinin arttığı görülmüştür. Apelin-13'ün, ADMA'nın oluşturduğu vazokonstriktör etkiye karşı kompensatuar olarak artarak kan basıncını dengelemeye çalıştığı düşünülmektedir. Aynı çalışmada apelinin koroner arter hastalığı olan diyaliz hastalarında anlamlı olarak düştüğü bildirilmiştir. Bu çalışmada 4 saatlik HD seansı ile apelin-13'ün etkin şekilde temizlenip, serum düzeylerinin %26.9'a kadar düşebileceği gösterilmiştir. Bu sonuçlar apelin-13'ün diyaliz sırasında temizlenmesinin üre ve Cr'den farklı

olduğunu göstermektedir. Bu durumun apelinin büyük molekül ağırlıklı olması ve/veya proteinlere bağlanmasından kaynaklanabileceği düşünülmektedir.

Yaptığımız çalışmada apelin düzeyleri kontrol grubunda 4.9 ± 1.2 ng/ml, HD grubunda 5.3 ± 0.9 ng/ml, SAPD grubunda 5.7 ± 1.3 ng/ml olarak saptandı. Buna göre çalışmamızda diyaliz tedavisi uygulanan hastalarda apelin düzeylerinin arttığı saptandı. SAPD grubunda HD grubuna göre apelin düzeylerinde anlamlı olmayan artış mevcuttu. Apelin hiperinsülinemik ve obezlerde daha fazla salınmaktadır. Adiposit yağ dokusu oranının obezlerde dramatik bir şekilde artışı apelinin daha fazla salınmasına neden olmaktadır. Obez hastalarda hem plazma apelin hem de insülin düzeyleri önemli ölçüde yüksektir (59). Heinonen ve ark.'nın (97) yaptıkları çalışmada plazma apelin düzeyleri obez olgularda kontrol grubuna göre anlamlı olarak yüksek bulunmuştur (obez grupta 736 ± 50 pg/ml, kontrol grubunda 174 ± 14 pg/ml, $p < 0.0001$). Çalışmamızda plazma insülin düzeyleri SAPD grubunda HD grubuna göre anlamlı olarak yüksek saptandı. SAPD grubunda görülen hiperinsülinemi bu grupta apelin seviyesinin daha yüksek olmasını açıklayabilir. Gruplar arasında apelin düzeyleri ile insülin rezistansı arasında anlamlı korelasyon saptanmadı. Bu bilgiler apelin metabolizmasının karmaşıklığını ortaya koyduğu gibi, azalmış GFR durumlarında da düzeylerinin artabileceğini düşündürmektedir. Apelin metabolizmasında böbreklerin rolü araştırılmadığından dolayı bulgularımızı desteklemek için başka çalışmaların da yapılması gerekmektedir.

Ghrelin 28 aminoasit içeren polipeptid yapıda bir hormondur. Vücut sıvılarında ve dokularda açile ve desaçile ghrelin olarak bulunmaktadır (63-65). Dolaşımdaki ghrelin düzeyi açlıkta yükselip, tokluk durumunda azalmaktadır. Açlıkta ghrelin sekresyonu artarak kişinin besin almasını sağlar. Farelere sürekli intravenöz ghrelin uygulanması ile besin alımı artırılmıştır. Sadece karbonhidratların kullanımıyla yağ kitlesini arttırarak kilo artışına neden olduğu saptanmıştır (71, 72).

İnsan çalışmalarında intravenöz ghrelinin insülin salınımını inhibe ettiği ve plazma glukoz konsantrasyonunu artırdığı gösterilmiştir. Ghrelinin GH salınımını arttırması sonucu da insülin direnci ve glikoneogenez artar ve dolaşımdaki glukoz düzeyleri yükselir (73, 74). Bununla birlikte postprandial insülin sekresyonları

plazma ghrelin konsantrasyonlarında azalma ile ilişkilidir. Dereceli olarak hiperinsülinemi oluşturulması ile ghrelin konsantrasyonlarında azalma olduğu gösterilmiştir. DM, obezite ve insülin direnci olan kişilerde ghrelin düzeyleri düşük bulunmuştur (75-78).

Kronik böbrek yetmezliği hastalarında ise ghrelin düzeyleri yüksek bulunmuştur. Serum ghrelin düzeylerinin Cr düzeyleri ile korele bir şekilde arttığı görülmüştür. KBY olan hastalarda serum ghrelin düzeyinin 2,8 kat artmış olduğu, ghrelin miktarındaki bu artışın fonksiyonu bozulmuş böbrekler tarafından yıkılıp atılamamasına bağlı olabileceği bildirilmiştir (83, 84, 98).

Elsayed ve ark.'nın (99) yaptıkları başka bir çalışmada da ghrelin düzeylerinin prediyaliz dönemdeki hastalarda ve HD uygulayan hastalarda kontrol grubundan yüksek olduğu bulunmuştur.

Yaptığımız çalışmada da HD ve SAPD grubunda, açile ve desaçile ghrelin düzeylerinde kontrol grubuyla karşılaştırıldığında istatistiksel olarak anlamlı artışlar saptandı. Fakat serum ghrelin düzeyi ile vücut kitle indeksi ve kreatinin düzeyleri arasında korelasyon saptanmadı.

Rodriguez Ayala ve ark.'nın (100) yaptıkları bir çalışmada SAPD uygulanan hastalarda, tedaviye başlandıktan 12 ay sonra plazma ghrelin düzeylerinde anlamlı azalmalar saptanmıştır ve bu azalma total yağ kitlesi ile negatif korelasyon göstermiştir. Peritoneal diyalizattan glukozun sürekli absorpsiyonunun ve gelişen hiperinsülineminin ghrelin sekresyonunu negatif olarak etkilediği ileri sürülmektedir. SAPD hastalarında HD hastalarına göre obezitenin daha yaygın olması ve obez hastalarda plazma ghrelin düzeylerinin normal VKİ olan kişilere göre daha düşük olması SAPD grubunda HD grubuna göre daha düşük ghrelin düzeyleri olmasını açıklayan diğer bir mekanizma olabilir. Çalışmamızda gruplar arasında VKİ yönünden anlamlı farklılık olmadığından, ghrelin düzeylerindeki artışı yönünden HD ve SAPD grubu arasında yapılan karşılaştırmada anlamlı bir farklılık saptanmadı.

Sürekli ayaktan periton diyalizi yapmakta olan hasta grubunda yapılan başka bir çalışmada da serum ghrelin düzeyleri metabolik sendrom ile ilişkili bulunmuştur. 30 SAPD tedavisi uygulayan hasta üzerinde yapılan bir çalışmada, serum ghrelin düzeyinin metabolik sendrom ile negatif korele olduğu

görülmüştür. Aynı çalışmada serum HDL düzeyleri ile ghrelin düzeyleri arasında pozitif korelasyon saptanmıştır. Bu sebeple SAPD tedavisi uygulayan hastalarda HDL düzeyi serum ghrelin düzeylerinin önemli bir belirteçidir sonucuna varılmıştır (101). Yaptığımız çalışmada serum ghrelin düzeyleri ile HOMA-IR indeksi ve çalışılan diğer parametreler arasında herhangi bir korelasyon saptanmadı.

Sonuç olarak, insülin direnci ve hiperinsülinemi KBY olan hastalarda kardiyovasküler komplikasyonların gelişiminden sorumlu tutulmaktadır. KBY hastalarında fonksiyonu bozulmuş olan böbrekler tarafından metabolizma ve klirenslerinde azalmaya bağlı olarak preptin, apelin ve ghrelin düzeylerinde artma meydana gelmektedir. İnsülin direnci yolaklarında fonksiyonu olan preptin, apelin ve ghrelin düzeylerinin artarak kardiyovasküler olayların gelişiminde rol aldıklarını düşünebiliriz. Bulgularımızı desteklemek için başka çalışmaların da yapılmasına ihtiyaç vardır.

5. KAYNAKLAR

1. Yalçın AU, Akpolat T. Kronik böbrek yetmezliği. Akpolat T, Utaş C, Süleymanlar G (editörler). Nefroloji El Kitabı. 3.baskı, İstanbul: Nobel Kitapevi, 2000;272–305.
2. Stone WJ, Hakim RM. Therapeutic options in the management of end-stage renal disease. The Principles and Practice of Nephrology. St.Louis-Missouri: Mosby-Year Book, 1995;652-654.
3. Rattazzi M, Puato M, Faggini E, Bertipaglia B, Grego F, Pauletto P. New markers of accelerated atherosclerosis in end-stage renal disease. J Nephrol 2003;16;11–20.
4. Sarnak MJ. Cardiovascular complications in chronic kidney disease. Am J Kidney Dis 2003;41:11–17.
5. Rigalleau V, Gin H. Carbohydrate metabolism in uraemia. Curr Opin Clin Nutr Metab Care 2005;8:463–469.
6. Festa A, Hanley AJ, Tracy RP, D'Agostino R Jr, Haffner SM. İnflammation in the prediabetic state is related to increased insulin resistance rather than decreased insulin secretion. Circulation 2003;108:1822–1830.
7. İliçin G. Kronik böbrek yetmezliği. Akoğlu E, Süleymanlar G (editörler). Temel İç Hastalıkları. 2. baskı, İstanbul: Güneş Kitapevi, 1996;1298–1308.
8. Türkiye 2006 yılı Ulusal Hemodiyaliz Transplantasyon ve Nefroloji Kayıt Sistemi Programı.
9. Türkiye 2007 yılı Ulusal Hemodiyaliz Transplantasyon ve Nefroloji Kayıt Sistemi Programı.
10. El Nahas AM. Mechanism of experimental and clinical renal scarring. Davison AM, Cameron JS, Grunfeld J-P (editors). Oxford Textbook of

Clinical Nephrology, 3rd ed. London: Oxford University Press, 2005;1647–1686.

11. Harrison T.R. Kronik böbrek yetmezliği. Skorecki K, Gren J, Barry M (editörler). İç Hastalıkları Prensipleri. 15. baskı, İstanbul: Nobel Tıp Kitapevleri, 2004;1551–1562.
12. Jacobson H, Klahr S. Chronic renal failure, pathophysiology and management. Lancet 1991;338:419–423.
13. Mujais S, Sabatini S, Kurtzman N. Pathophysiology of the uremic syndrome. In Brenner B, Rector F Jr (editors). The Kidney. 3rd ed. Philadelphia: Saunders, 1986;321–327.
14. Zawada ET. Indications for dialysis. Daugirdas JT, Ing TS (editors). Handbook of Dialysis. Boston: Little-Brown, 1994;3–5.
15. Lazarus JM, Denker BM, Owen WF. Hemodialysis. Brenner BM (editor). The Kidney. Philadelphia-Pennsylvania: WB Saunders Co. 1996;2426–2427.
16. Akpolat T, Utaş C. Renal replasman tedavisi: Diyaliz hakkında genel bilgiler, hemodiyaliz. Akpolat T, Utaş C, Süleymanlar G (editörler). Nefroloji El Kitabı. 3.baskı, İstanbul: Nobel Kitapevi, 2000;306–320.
17. Pastan S, Bailey J. Dialysis Thrapy. N Engl J Med 1998;338:1428–1437.
18. de Fijter CW, Oe LP, Nauta JJ, van der Meulen J, Verbrugh HA, Verhoef J, Donker AJ. Clinical efficacy and morbidity associated with continuous cyclic compared with continuous ambulatory peritoneal dialysis. Ann Intern Med 1994;120:264–271.
19. Akçiçek F. Renal replasman tedavisi: Sürekli ayaktan periton diyalizi. Akpolat T, Utaş C, Süleymanlar G (editörler). Nefroloji El Kitabı. 3.baskı, İstanbul: Nobel Kitapevi, 2000;321–327.

20. Yenice M. Kronik böbrek yetmezliği. Arık N (editör). Nefroloji El Kitabı. 1.baskı, İstanbul: Deniz Matbaacılık, 2001;212–224.
21. Ecdar T. Renal replasman tedavisi: Renal transplantasyon. Akpolat T, Utaş C, Süleymanlar G (editörler). Nefroloji El Kitabı. 3.baskı, İstanbul: Nobel Kitapevi, 2000;328–338.
22. Stenvinkel P, Ketteler M, Johnson RJ, Lindholm B, Pecoits-Filho R, Riella M, et al. Interleukin-10, IL-6 and TNF-alfa: Important factors in the altered cytokine network of end-stage renal disease-the good, the bad and the ugly. *Kidney Int* 2005;67:1216–1233.
23. Lacson E Jr, Levin NW. C-reactive protein and end-stage renal disease. *Semin Dial* 2004;17:438–448.
24. Fichtlschere S, Rosenberger G, Walter DH, Breuer S, Dimmeler S, Zeiher AM. Elevated C-reactive protein levels and impaired endothelial vasoreactivity in patients with coronary arter disease. *Circulation* 2000;102:1000–1006.
25. Pearson TA, Mensah GA, Alexander RW. Markers of inflammation and cardiovascular disease: application to clinical and public health practice: a statement for healthcare professionals from the centers for disease control and prevention and the American Heart Association. *Circulation* 2003;107:499–511.
26. Nascimento MM, Pecoits-Filho R, Lindholm B, Riella MC, Stenvinkel P. İnflammation, malnutrition and atherosclerosis in end-stage renal disease: a global perspective. *Blood Purif* 2002;20:454–458.
27. Chung SH, Heimbürger O, Stenvinkel P, Wang T, Lindholm B. Influence of peritoneal transport rate, inflammation, and fluid removal on nutritional status and clinical outcome in prevalent peritoneal dialysis patients. *Perit Dial Int* 2003;23:174–183.

28. Kaysen GA. The microinflammatory state in uremia, causes and potential consequences. *J Am Soc Nephrol* 2001;12:1549–1557.
29. Baigent C, Burbury K, Wheeler D. Premature cardiovascular disease in chronic renal failure. *Lancet* 2000;356:147–152.
30. Zoccali C, Mallamaci F, Tripepi G. Traditional and emerging cardiovascular risk factors in end-stage renal disease. *Kidney Int* 2003;63:105–110.
31. Stenvinkel P, Alvestrand A. Inflammation in end-stage renal disease: sources, consequences, and therapy. *Semin Dialysis* 2002;15:329–337.
32. Busch M, Franke S, Müller A, Wolf M, Gerth J, Ott U, Niwa T, Stein G. Potential cardiovascular risk factors in chronic kidney disease: AGEs, total homocysteine and metabolites, and the C-reactive protein. *Kidney Int* 2004;66:338–347.
33. Malyszko J, Malyszko JS, Pawlak K, Mysliwiec M. Visfatin and apelin, new adipocytokines, and their relation to endothelial function in patients with chronic renal failure. *Adv Med Sci.* 2008; 53:32–36.
34. Wanner C. Importance of hyperlipidaemia and therapy in renal patients. *Nephrol Dial Transplant* 2000;15:92–96.
35. Kasiske BL. Hyperlipidemia in patients with chronic renal disease. *Am J Kidney Dis.* 1998;32:142–156.
36. Maiorca R. Cardiovascular problems in the choice of dialysis therapy for the elderly. *Contrib Nephrol* 1994;106:74–83.
37. Wang T, Heimbürger O, Waniewski J, Bergström J, Lindholm B. Increased peritoneal permeability is associated with decreased fluid and small-solute removal and higher mortality in CAPD patients. *Nephrol Dial Transplant* 1998;13:1242–1249.

38. Kagan A, Bar-Khayim Y, Schafer Z, Fainaru M. Heterogeneity in peritoneal transport during continuous ambulatory peritoneal dialysis and its impact on ultrafiltration, loss of macromolecules and plasma level of proteins, lipids and lipoproteins. *Nephron* 1993;63:32-42.
39. Tokullugil A, Dirican M, Ulukaya E (editörler). İnsülin ve glukagonun metabolik etkileri. Lippincott's Illustrated Reviews Biyokimya. 2. Baskı, İstanbul: Nobel Tıp Kitabevleri, 1997:269-280.
40. Akıncı A. İnsülin direnci. Akıncı A (editör). Hormon Direnci. 1. Baskı, İstanbul, Mart Matbaası, 2005;56-83.
41. Hutton JC. The insulin secretory granule. *Diabetologia* 1989;12: 271-281.
42. Koloğlu S, Güllü S. Pankreas genel bilgiler. Erdoğan G (Editör). Koloğlu Endokrinoloji Temel ve Klinik. 2. Baskı, Ankara: MN Medikal & Nobel, 2005:335-341.
43. Oğuz A. Metabolik sendrom. Özata M, Yöner A (editörler). Endokrinoloji Metabolizma ve Diabet. 1. Baskı, İstanbul Medikal Yayıncılık: 2006;550-563.
44. Mak RH, DeFronzo RA. Glucose and insulin metabolism in uremia. *Nephron* 1992;61:377-382.
45. Shoji T, Emoto M, Nishizawa Y. HOMA index to assess insulin resistance in renal failure patients. *Nephron* 2001;89:348-349.
46. Iglesias P, Diez JJ. Insulin therapy in renal disease. *Diabetes Obes Metab* 2008;10:811-823.
47. Fukuhara A, Matsuda M, Nishizawa M, Segawa K, Tanaka M, Kishimoto K, et al: Visfatin: a protein secreted by visceral fat that mimics the effects of insulin. *Science* 2005,307:426-430.

48. Sarafidis PA, Ruilope LM. Insulin resistance, hyperinsulinemia and renal injury: mechanism and implications. *Am J Nephrol* 2006;26:232–244.
49. Reaven GM. Role of insulin resistance in human disease. *Diabetes* 1988;37:1595–1607.
50. Howard G, O'Leary DH, Zaccaro D, Haffner S, Rewers M, Hamman R, et al. Insulin sensitivity and atherosclerosis. The Insulin Resistance Atherosclerosis Study (IRAS) Investigators. *Circulation* 1996;93:1809–1817.
51. Buchanan CM, Phillips ARJ, Cooper GJS. Preptin derived from proinsulin-like growth factor II (proIGF-II) is secreted from pancreatic islet β -cells and enhances insulin secretion. *Biochem J* 2001;360:431-439.
52. Höög A, Hu W, Abdel-Halim S, Falkmer S, Qing L, Grimelius L. Ultrastructural localisation of insulin-like growth factor-2 (IGF-2) to the secretory granules of insulin cells: a study in normal and diabetic (GK) rats. *Ultrastruct Pathol* 1997;21:457–466.
53. Yang G, Li L, Chen W, Liu H, Boden G, Li K. Circulating preptin levels in normal, impaired glucose tolerance, and type 2 diabetic subjects. *Ann Med* 2009;41:52–56.
54. Malyszko J, Malyszko JS, Kozminski P, Mysliwiec M. Apelin and cardiac function in hemodialyzed patients: possible relations? *Am J Nephrol* 2006;26:121–126.
55. Kleinz M.J, Davenport A.P. Emerging roles of apelin in biology and medicine. *Pharmacol Ther* 2005;107:198-211.
56. Tatemoto K, Hosoya M, Habata Y, Fujii R, Kakegawa T, Zou MX, et al. Isolation and characterization of a novel endogenous peptide ligand for the human APJ receptor. *Biochem Biophys Res Commun* 1998;251:471-476.

57. Lee DK, George SR, O'Dowd BF. Unravelling the roles of the apelin system: prospective therapeutic applications in heart failure and obesity. *Trends Pharmacol Sci* 2006;27:190-194.
58. Földes G, Horkay F, Szokodi I, Vuolteenaho O, Ilves, M, Lindstedt KA, et al. Circulating and cardiac levels of apelin, the novel ligand of the orphan receptor APJ, in patients with heart failure. *Biochem Biophys Res Commun* 2003;308:480–485.
59. Boucher J, Masri B, Daviaud D, Gesta S, Guigne C, Mazzucotelli A, et al. Apelin, a newly identified adipokine up-regulated by insulin and obesity. *Endocrinology* 2005;146:1764-1771.
60. Lyon CJ, Law RE, Hsueh WA. Minireview: adiposity, inflammation and atherogenesis. *Endocrinology* 2003;144:2195–2200.
61. Chong KS, Gardner RS, Morton JJ, Ashley EA, McDonagh TA. Plasma concentrations of the novel peptide apelin are decreased in patients with chronic heart failure. *Eur J Heart Fail* 2006;8:355-360.
62. Zhang DL, Liao H, Wei YY, Zhang Y, Zhang QD, Wang ZG. Elevation of serum apelin-13 is positively correlated with ADMA in patients on maintenance hemodialysis. *Clin Nephrol* 2009;71:405-412.
63. Kojima M, Hosoda H, Date Y, Nakazato M, Matsuo H, Kangawa K. Ghrelin is a growth-hormone-releasing acylated peptide from stomach. *Nature* 1999;402:656-660.
64. Wren AM, Seal LJ, Cohen MA, Brynes AE, Frost GS, Murphy KG, et al. Ghrelin enhances appetite and increases food intake in humans. *J Clin Endocrinol Metab* 2001;86:5992-5995.
65. Aart J, Lely V, Tschop M, Heiman M.L, Ghigo E. Biological, physiological pathophysiological and pharmacological aspects of ghrelin. *Endocrine Reviews* 2004;25:426–457.

66. Kojima M, Kangawa K. Ghrelin: structure and function. *Physiol Rev* 2005;85:495-522.
67. Gröschl M, Uhr M, Kraus T. Evaluation of the comparability of commercial ghrelin assays. *Clin Chem* 2004;50:457-458.
68. Date Y, Murakami N, Kojima M, Kuroiwa T, Matsukura S, Kangawa K, Nakazato M. Central effects of a novel acylated peptide, ghrelin, on growth-hormone release in rats. *Biochem Biophys Res Commun* 2000;275:477-480.
69. Arvat E, Di Vito L, Broglio F, Papotti M, Muccioli G, Dieguez C, et al. Preliminary evidence that Ghrelin, the natural GH secretagogue (GHS)-receptor ligand, strongly stimulates GH secretion in humans. *J Endocrinol Invest* 2000;23:493–495.
70. Peino R, Baldelli R, Rodriguez-Garcia J, Rodriguez-Segade S, Kojima M, Kangawa K, et al. Ghrelin induced growth hormone secretion in humans. *Eur J Endocrinol* 2000;143:11–14.
71. Tschöp M, Wawarta R, Riepl RL, Friedrich S, Bidlingmaier M, Landgraf R, Folwaczny C. Post-prandial decrease of circulating human ghrelin levels. *J Endocrinol Invest* 2001;24:19-21.
72. Masuda Y, Tanaka T, Inomata N, Ohnuma N, Tanaka S, Itoh Z, et al. Ghrelin stimulates gastric acid secretion and motility in rats. *Biochem Biophys Res Commun* 2000;276:905-908.
73. Broglio F, Arvat E, Benso A, Gottero C, Muccioli G, Papotti M, et al. Ghrelin, a natural GH secretagogue produced by the stomach, induces hyperglycemia and reduces insulin secretion in humans. *J Clin Endocrinol Metab* 2001;86:5083–5086.
74. Muller AF, Janssen JA, Hofland LJ, Lamberts SW, Bidlingmaier M, Strasburger CJ, van der Lely AJ. Blockade of the growth hormone (GH) receptor unmasks rapid GH-releasing peptide–6-mediated tissue-specific insulin resistance. *J Clin Endocrinol Metab* 2001;86:590–593.

75. Leonetti F, Iacobellis G, Ribaldo MC, Zappaterreno A, Tiberti C, Iannucci CV, Vecci E, Di Mario U. Acute insulin infusion decreases plasma ghrelin levels in uncomplicated obesity. *Regul Pept* 2004;122:179-183.
76. Anderwald C, Brabant G, Bernroider E, Horn R, Brehm A, Waldhausl W, Roden M. Insulin-dependent modulation of plasma ghrelin and leptin concentrations is less pronounced type 2 diabetic patients. *Diabetes* 2003;52:1792-1798.
77. Poykko SM, Kellokoski E, Horkko S, Kauma H, Kesaniemi YA, Ukkola O. Low plasma ghrelin is associated with insulin resistance, hypertension and the prevalence of type 2 diabetes. *Diabetes* 2003;52:2546-2553.
78. Murdolo G, Lucidi P, Di Loreto C, Parlanti N, De Cicco A, Fanelli C, et al. Circulating ghrelin levels of visceral obese men are not modified by a short-term treatment with very low doses of GH replacement. *J Endocrinol Invest* 2003;26:244-249.
79. Nagaya N, Miyatake K, Uematsu M, Oya H, Shimizu W, Hosoda H, et al. Hemodynamic, renal and hormonal effects of ghrelin infusion in patients with chronic heart failure. *J Clin Endocrinol Metab* 2001;86:5854-5859.
80. Makino Y, Hosoda H, Shibata K, Makino I, Kojima M, Kangawa K, Kawarabayashi T. Alteration of plasma ghrelin levels associated with the blood pressure in pregnancy. *Hypertension* 2002;39:781-784.
81. Katugampola SD, Kuc RE, Maguire JJ, Davenport AP. G-protein- coupled receptors in human atherosclerosis: comparison of vasoconstrictors (endothelin and thromboxane) with recently de-orphanized (urotensin-II, apelin and ghrelin) receptors. *Clin Sci (Lond)* 2002;103:171-175.
82. Nagaya N, Kangawa K. Ghrelin, a novel growth hormone-releasing peptide, in the treatment of chronic heart failure. *Regul Pept* 2003;114 :71-77.

83. Aygen B, Dogukan A, Dursun FE, Aydin S, Kilic N, Sahpaz F, Celiker H. Ghrelin and Obestatin Levels in End-stage Renal Disease. *J Int Med Res.* 2009 May-Jun;37(3):757-765.
84. Yoshimoto A, Mori K, Sugawara A, Mukoyama M, Yahata K, Suganami T, et al. Plasma ghrelin and desacyl ghrelin concentrations in renal failure. *J Am Soc Nephrol* 2002;13:2748-2752.
85. Zoccali C, Mallamaci F, Tripepi G. Inflammatory proteins as predictors of cardiovascular disease in patients with end-stage renal disease. *Nephrol Dial Transplant* 2004;19:67-72.
86. Sarnak MJ, Levey AS, Schoolwerth AC, Coresh J, Culleton B, Hamm LL, et al. Kidney disease as a risk factor for development of cardiovascular disease: a statement from the American Heart Association Councils on Kidney in Cardiovascular Disease, High Blood Pressure Research, Clinical Cardiology, and Epidemiology and Prevention. *Circulation* 2003;108:2154-2169.
87. Van Gaal LF, Mertens IL, De Block CE. Mechanisms linking obesity with cardiovascular disease. *Nature* 2006;444:875-880.
88. DeFronzo RA, Tobin JD, Rowe JW, Andres R. Glucose intolerance in uremia: quantification of pancreatic beta cell to glucose and tissue sensitivity to insulin. *J Clin Nephrol* 1978;62:425-435.
89. Mak RH. Insulin resistance in uremia: effect of dialysis modality. *Pediatr Res* 1996;40:304-308.
90. Lu KC, Shieh SD, Lin SH, Chyr SH, Lin YF, Diang LK, et al. Hyperparathyroidism, glucose tolerance and platelet intracellular free calcium in chronic renal failure. *Q J Med* 1994;87:359-365.
91. Cheng SC, Chu TS, Huang KY, Chen YM, Chang WK, Tsai TJ, Wu KD. Association of hypertriglyceridemia and insulin resistance in uremic patients undergoing CAPD. *Perit Dial Int* 2001;21:282-289.

92. Ozdemir FN, Güz G, Sezer S, Arat Z, Turan M, Haberal M. Atherosclerosis risk is higher in continuous ambulatory peritoneal dialysis patients than in hemodialysis patients. *Artif Organs* 2001;25:448-452.
93. Sezer S, Ozdemir FN, Arat Z, Güz G, Sengül S, Akman B, et al. What happens after conversion of treatment to continuous ambulatory peritoneal dialysis from hemodialysis? *Adv Perit Dial* 2000;16:177-181.
94. Mak RH. 1,25-Dihydroxyvitamin D3 corrects insulin and lipid abnormalities in uremia. *Kidney Int* 1998;53:1353-1357.
95. Theuma P, Fonseca VA. Inflammation, insulin resistance, and atherosclerosis. *Metab Syndr Relat Disord* 2004;2:105-113.
96. Daviaud D, Boucher J, Gesta S, Dray C, Guigne C, Quilliot D, et al. TNF- α up-regulates apelin expression in human and mouse adipose tissue. *FASEB J* 2006;20:1528-1530.
97. Heinonen MV, Purhonen AK, Miettinen P, Paakkönen M, Pirinen E, Alhava E, et al. Apelin, orexin-A and leptin plasma levels in morbid obesity and effect of gastric banding. *Regul Pept* 2005;15:7-13.
98. Ozkaya O, Buyan N, Bideci A, Gonen S, Ortac E, Fidan K, et al. Osteoprotegerin and RANKL serum levels and their relationship with serum ghrelin in children with chronic renal failure and on dialysis. *Nephron Clin Pract* 2007;105:153-158.
99. Elsayed NM, Hamed ST, El-Khatib MM, El-Shehaby AM. The relation between dual energy x-ray absorptiometry measurement of body fat composition and plasma ghrelin in patients with end-stage renal disease. *Saudi Med J* 2009;30:109-115.
100. Rodriguez Ayala E, Pecoits-Filho R, Heimbürger O, Lindholm B, Nordfors L, Stenvinkel P. Associations between plasma ghrelin levels and composition in end-stage renal disease: a longitudinal study. *Nephrol Dial Transplant* 2004;19:421-426.

101. Lee CJ, Subeq YM, Wang CH, Lee RP, Fang TC, Hsu BG. Fasting serum ghrelin level is associated with metabolic syndrome in peritoneal dialysis patients. *Perit Dial Int* 2008;28:196-200.

6. ÖZGEÇMİŞ

25.06.1974 Elazığ doğumluyum. İlk, orta ve lise eğitimimi Elazığ'da tamamladım. 1998 yılında Dicle Üniversitesi Tıp Fakültesi'nden mezun oldum. 2004 yılında Fırat Üniversitesi İç Hastalıkları Anabilim Dalı'nda ihtisasa başladım. Halen araştırma görevlisi olarak görevime devam etmekteyim. Yabancı dilim İngilizce'dir.