

T.C.
HARRAN ÜNİVERSİTESİ
TIP FAKÜLTESİ
İÇ HASTALIKLARI ANABİLİM DALI

**GERİATRİK KRONİK BÖBREK YETMEZLİĞİ
HASTALARINDA EPİKARDİYAL YAĞ DOKUSU KALINLIĞI
İLE SERUM VASPIN DÜZEYİ ARASINDAKİ İLİŞKİNİN
DEĞERLENDİRİLMESİ**

UZMANLIK TEZİ
Dr. Haydar BOYNIKARA

DANIŞMAN
Yrd. Doç. Dr. Mehmet Nuri TURAN

ŞANLIURFA

2016

T.C.
HARRAN ÜNİVERSİTESİ
TIP FAKÜLTESİ
İÇ HASTALIKLARI ANABİLİM DALI

**GERİATRİK KRONİK BÖBREK YETMEZLİĞİ
HASTALARINDA EPİKARDİYAL YAĞ DOKUSU KALINLIĞI
İLE SERUM VASPİN DÜZEYİ ARASINDAKİ İLİŞKİNİN
DEĞERLENDİRİLMESİ**

UZMANLIK TEZİ
Dr. Haydar BOYNIKARA

DANIŞMAN
Yrd. Doç. Dr. Mehmet Nuri TURAN

Bu tez, Harran Üniversitesi Bilimsel Araştırma Koordinatörlüğü tarafından
tarih ve protokol numarası ile desteklenmiştir.

ŞANLIURFA

2016

1. GİRİŞ ve AMAÇ

Kronik böbrek yetmezliği (KBY), çeşitli hastalıklara bağlı olarak gelişen kronik, ilerleyici ve geri dönüşümsüz nefron kaybı ile karakterize olan bir nefrolojik sendrom olup aynı zamanda toplumda görülme sıklığı giderek artan, yüksek maliyetli ve kötü klinik sonuçları olan dünya çapında bir halk sağlığı problemidir (1). Tüm dünyada olduğu gibi ülkemizde de Renal Replasman Tedavisi (RRT) alan hasta sayısı giderek artmaktadır (2). Hemodiyaliz, dünyada ve ülkemizde en sık uygulanan renal destek tedavi yöntemidir (3,4).

Yağ dokusundan salgılanan adipositokinler kronik hastalıklar ve inflamasyonla ilişkilidir. Adipositokinlerden biri olan vaspin(visseral adipoz tissue-derived serpin) glikoz ve lipit metabolizmasında düzenleyici rol oynayan yeni bir adipositokindir. Vaspinin serpinlerin bir üyesi olduğuna inanılmaktadır (5). Vaspin daha çok obezite ve insülin direnci ile ilişkilendirilse de kronik inflamasyonla seyreden hastalıklarda da yüksek bulunmuştur(5). KBY kronik inflamatuvar bir süreçtir ve KBY hastalarında kardiyovasküler hastalıklar normal popülasyona göre fazladır. Epikardiyal yağ dokusu kalınlığının son zamanlarda kardiyovasküler hastalıkların bir göstergesi olduğu kabul edilmektedir. Ayrıca serum adipokinlerinin kronik inflamatuvar olaylarda arttığı da bilinmektedir.

Son çalışmalarda KBY hastalarında adipokinlerinin ve epikardiyal yağ dokusu kalınlığının arttığını gösteren çalışmalar olmasına rağmen bu düzeylerin birbirleriyle ilişkisini gösteren bir çalışma bulunmamaktadır. Bizler de bu çalışmada geriatrik non-diyabetik KBY hastalarında bir adipokin olan vaspin düzeyleri ile epikardiyal yağ dokusu kalınlığını incelemeyi amaçladık.

Son zamanlarda yapılan çalışmalarda epikardiyal yağ dokusu kalınlığı ve adipokinler kronik böbrek yetersizlikli hastalıklarda çalışılmış ve düzeyleri genelde yüksek olarak bulunmuştur. Fakat geriatrik hastalarda vaspin düzeyleri ve bunun epikardiyal yağ dokusu kalınlığı ile ilişkisi araştıran bir çalışma bulunmamaktadır. Sınırlı sayıdaki literatür bilgisine katkıda bulunup bu konuyla ilgili daha fazla araştırma yapılmasının önü açılabilir. Bu markırlar KBY hastalarında non invaziv olarak kardiyovasküler hastalıklar için yol gösterici olarak kullanılabilir.

Bu kesitsel çalışma için Harran Üniversitesi Tıp Fakültesi İç Hastalıkları ve Kardiyoloji polikliniklerine başvuran 65 yaş üstü KBY tanılı 40 hasta ile yaş ve cinsiyet uyumlu eş zamanlı olarak kronik hastalığı olmayan 40 sağlıklı gönüllü ile kontrol grubu oluşturuldu. Hasta ve kontrol grubunda vaspin ile epikardiyal yağ dokusu kalınlığı arasındaki ilişkinin değerlendirilmesi amaçlandı. Hastaların kanları alındı. Hastaların demografik verileri kaydedildi. Hasta ve kontrol grubunda vaspin ve epikardiyal yağ dokusu kalınlığı ölçüldü. Bu çalışmada vaspin ile epikardiyal yağ dokusu kalınlığı arasında ilişki olup olmadığını araştırdık.



2. GENEL BİLGİLER

2.1.Kronik Böbrek Yetmezliği

Kronik böbrek yetmezliği (KBY), toplumda görülme sıklığı giderek artan yüksek maliyetli ve kötü klinik sonuçları olan dünya çapında bir halk sağlığı problemidir (6). KBY, temelde yatan böbrek hastalığının etiyojisi ne olursa olsun en az 3 ay süren objektif böbrek hasarı ve/veya glomerüler filtrasyon hızının (GFH) 60 ml/dk/1,73 m² nin altına inmesi durumu olarak tanımlanmaktadır (7). Glomerüler filtrasyon hızı (GFR) genellikle aylar ve/veya yıllar içinde giderek azalmaktadır. Azalma hızı, altta yatan nedenlere göre büyük değişkenlik göstermektedir. Bu azalmanın sonucu olarak böbrek, sıvı-solüt ve metabolik-endokrin dengeleri ayarlama fonksiyonunu kaybetmektedir (8,9). Kronik böbrek yetmezliği için ortak bir tanım kabul edilmiş ve çeşitli kılavuzlarda yayınlanmıştır (10–13). National Kidney Foundation/Kidney Disease Outcomes Quality Initiative (NKF/KDOQI) kılavuzuna göre KBY tanı kriterleri (2002) tablo 1’de verilmiştir (10).

Tablo -1: Kronik Böbrek Yetmezliği Tanı Kriterleri (2002) (10)

1.Azalmış veya normal GFR ile birlikte, ≥ 3 ay süren böbrek hasarı ile birlikte yapısal veya fonksiyonel böbrek patolojisinin a)Patolojik veri veya b)İdrar ya da kan testlerindeki bozukluklar ya da görüntüleme teknikleri ile belirlenen bozukluklar ile ortaya konması
2. Böbrek hasarı olup olmamasına bakmaksızın GFR’nin ≥ 3 ay <60 ml/dk/1.73 m ² olması

GFR: Glomerüler filtrasyon hızı

National Kidney Foundation/Kidney Disease Improving Global Outcomes (NKF-KDIGO) çalışmasının 2013 yılında yayınlanan kılavuzunda KBY tanı kriterleri daha geliştirilmiş olarak verilmiştir. Bu sınıflamaya göre böbrek nakli yapılmış hastalar da KBY sınıflamasına dahil edilmişlerdir. Tablo 2’de KBY’nin KDIGO çalışmasına göre kriterleri verilmiştir.

Tablo -2: Kronik Böbrek Yetmezliği Tanı Kriterleri (2013) (9)

KBY tanı kriterleri (herhangi birinin > 3 ay varlığı)	
Böbrek hasarı belirteçleri (bir ya da daha fazla)	a) Albuminüri (AER \geq 30 mg/24 saat; ACR \geq 30 mg/g [\geq 3mg/mmol]) b) İdrar sediment patolojileri c) Tübüler hasara bağlı elektrolit ve diğer bozukluklar d) Histolojik patolojiler
Azalmış GFR	e) Görüntüleme ile saptanan yapısal bozukluklar f) Böbrek nakli hikayesi GFR<60 ml/dk/1.73 m ²

2.1.1.Kronik Böbrek Yetmezliği Epidemiyolojisi

Kronik Böbrek Yetmezliği gelişimi, altta yatan hastalığa göre farklılık göstermektedir. Hızlı ilerleyen glomerülonefritlerde haftalar veya aylar içinde KBY tablosu oluşurken, Hipertansiyon (HT) ve Diyabetes Mellitus (DM) gibi kronik hastalarda KBY gelişimi 20-30 yıla kadar uzayabilmektedir. Üçüncü Ulusal Sağlık ve Beslenme Araştırma Çalışması [The National Health and Nutrition Examination Survey III (NHANES III)] ve NKF raporuna göre Amerika Birleşik Devletlerinde (ABD) yaklaşık 26 milyon kişi KBY tanısı almış ve 20 milyon kişi ise başka hastalıklar nedeni ile KBY riski taşımaktadır (1,15,16).

Tüm dünyada olduğu gibi ülkemizde de KBY insidansı ve prevalansı giderek artmaktadır (2,7). Kronik böbrek yetmezliğinin en sık görüldüğü ülkeler Meksika, Tayvan, Japonya ve ABD'dir. Kırktan fazla ülke ve bölgede yapılan araştırmalara göre Türkiye ilk 10 arasına girmektedir (13). Türk Nefroloji Derneği (TND) tarafından yapılan Chronic Renal Disease In Turkey (CREDIT) çalışmasında son dönem böbrek yetmezliği (SDBY) prevalansı 2005 yılında milyon nüfus başına 491 hasta iken, 2009 yılında bu rakam milyon kişi başına 819 hasta olarak sunulmuştur. Aynı çalışmada Türkiye'de erişkinlerde KBY prevalansı % 15.7 olarak bulunmuştur (2).

2.1.2. Kronik Böbrek Yetmezliği Etiyolojisi

KBY etiolojisinde çeşitli faktörler rol oynamakta ve bu nedenler ülkeden ülkeye, ırk ve cinsiyete göre farklılıklar göstermektedir. Türk Nefroloji Derneği'nin 2010 yılı kayıt verilerine göre ülkemizdeki bir yıllık dönemde KBY hastalarının etiyojileri tablo 3 de gösterilmiştir (11).

Tablo - 3: RRT Alan Hastaların Etiyolojik Nedenlere Göre Dağılımı (2010) (11).

Tanı	n	%	
DM	Tip 1 DM	1744	4,4
	Tip 2 DM	10252	26,1
Hipertansiyon	10681	27,2	
Glomerülonefrit	2939	7,5	
Polikistik böbrek hastalıkları	1930	4,9	
Pyelonefrit	1236	3,2	
Amiloidoz	806	2,1	
Renalvasküler hastalıklar	319	0,8	
Diğer	3562	9,1	
Etiyolojisi bilinmeyen	5376	9,1	
Kayıp (bilgi yok)	392	1,0	

KBY' de son dönemde görülen histolojik bulgular altta yatan esas böbrek hastalığından bağımsız olarak benzer olsa da, böbrek hasarını başlatıcı mekanizmalar altta yatan hastalığa göre farklılık göstermektedir. Böbrek hasarının ilk aşamasında kalp, beyin gibi diğer çok kanlanan dokulardan daha fazla kan akımı (yaklaşık 400 ml/100gr) böbreğe gelmektedir (12). Bunun sonucu olarak gerçekleşen hiperfiltrasyon, glomerül kapillerlerini hemodinamik hasara duyarlı hale getirir ve dolaşımda bulunan zararlı biyomolekül ve ilaçlar kan akımı ile böbreğe daha çok taşınacağından böbrek dokusu belirgin olarak zarar görür (2,12,16). Artan glomerüler basıncın glomerül membran bariyerini hasara uğratmasına bağlı olarak membran, negatif anyonik makro moleküllere karşı geçirgenlik kazanmaktadır. Bunun sonucunda, plazma proteinleri glomerüler filtrata geçer ve proteinüri tablosu gelişir. Elektrolit, su, küçük molekül ağırlıklı yapıları içeren filtrat, büyük molekül ağırlıklı proteinleri de içeren anormal filtrat haline dönüşmüştür (2,7,12).

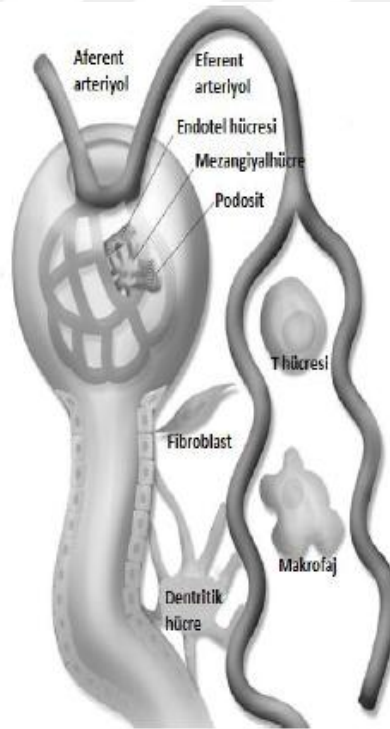
Nefron vaskülaritesinde oluşan ardışık yeni yapılanmalar (glomerüllerde kıvrılmalar ve peritübuler kapiller ağ oluşumu) ve glomerüllerden tübüllere doğru olan akım, glomerüler hasarın tübülointerstisyel alana da yayılmasını kolaylaştırır ve tübüler epitel hücreleri de anormal filtrata maruz kalırlar (12). Glomerüllerde oluşan inflamatuvar reaksiyon sonucu ortaya çıkan sitokinler, büyüme faktörleri gibi bazı mediyatörler, glomerüler dolaşımın temeli olan peritübüler dolaşımı bozarak glomerüllerde interstisyel hasarı başlatır (12,18). Bununla beraber glomerüler perfüzyondaki en ufak bir artış, peritübüler kan akımında azalmaya neden olmaktadır. Böylece hasarlı nefron, renal hastalıkların patofizyolojisinde rol oynayan halini almış olmaktadır (12,19). Glomerüler endotel, mezanşiyal, visseral ve pariyetal epitel hücreleri, podositler ve bu hücrelerin ekstraselüler matriksleri nefronun temel bileşenleridir. Bu bileşenlerin herhangi birinde oluşan hücre-hücre komşuluğu veya kemokin, sitokin, büyüme faktörleri gibi mediyatörler ile diğer bileşende de hasar oluşturur (12).

Glomerüler hasarın nedenleri:

- İntrakapiller hipertansiyon;
- İmmünolojik hasar;
- Metabolik hasar: glukoz, lipitler, paraproteinler;
- Genetik bozukluklar

Glomerüler hasarın sonuçları:

- Büyüme faktörlerinin azlığı;
- Bozulmuş hücre-matriks etkileşimleri;
- Mezanşiyal matriks ve bazal membran genişlemesi;
- Mezanşiyal ve endotel hücrelerinin proliferasyonu ya da kaybı;
- Podosit biyolojisinde değişiklikler;
- Podositlerin kaybı;
- Seçicilikte bozulma ve proteinüri;
- Kan akımı ve glomerüler kapiller alanda azalma



Tübüler Hasarın Nedenleri:

- Toksik ya da metabolik hasar: glukoz, lipitler, kompleman faktörleri, sitokinler, proteinler,
- İskemi/hipoksi

Tübüler hasarın sonuçları:

- Endoplazmik retikulum stresi;
- Reaktif oksijen radikali yapımı;
- İnflamasyon mediyatörlerinin yapımı;
- Sitokinlerin ve büyüme faktörlerinin bozulmuş yapımı;
- Ekstraselüler matriks döngüsündeki değişiklikler.

Şekil-1: Glomerüler Ve Tübüler Hasar Ve Sonuçları (12)

İntraglomerüler hipertansiyon ve glomerüler hipertrofi dışında KBY gelişimini ve SDBY'ye ilerlemesine yol açan bazı risk faktörleri vardır. Bu risk faktörleri Tablo 4' de gösterilmiştir (20).

Tablo –4: Son Dönem Böbrek Yetmezliğine İlerlemeyi Kolaylaştıran Risk Faktörleri

İleri yaş	Oksidatif stres
İrk	İnsülin direnci
Cinsiyet	Hiperlipidemi
Alkol /uyuşturucu alışkanlığı	Proteinüri
Analjezik bağımlılığı	Anemi
Düşük sosyoekonomik durum	Yüksek kan basıncı
Sigara	Kurşun ve diğer ağır metallere maruziyet

2.1.3. Kronik Böbrek Yetmezliği Evreleme

KBY evrelendirmesi, hasta yönetiminde yönlendirici olması nedeniyle önemlidir. KBY evrelendirmesi böbrek fonksiyonunun derecesine göre NKF/KDOQI ve KDIGO kılavuzlarında belirtilen kriterlere göre yapılmaktadır (10). KBY evrelendirmesi Tablo-5' de verilmiştir.

Tablo-5: Kronik Böbrek Yetmezliğinin Evreleri (1,7)

Evre	Tanım	GFR (ml/dk/1.73 m ²)
I	Normal GFR ile birlikte böbrek hasarı varlığı	≥90
II	Hafif azalmış GFR ile birlikte böbrek hasarı	60–89
III	Orta derecede azalmış GFR	30–59
IV	Ciddi azalmış GFR	15–29
V	Böbrek yetmezliği veya diyaliz	< 15

2.1.4. Kronik Böbrek Yetmezliği Kliniği

Kronik böbrek yetmezliğinin erken evresinde böbreğin fonksiyonel rezervinde azalma olmasına rağmen, regülatuar, biyosentez ve ekskresyon fonksiyonları genellikle iyidir. Bu yüzden erken evrede belirti ve bulgular henüz ortaya çıkmamıştır. Orta evrede azotemi oluşur ama çoğunlukla hastalar asemptomatiktir (21). İleri evre böbrek yetmezliğinde GFR % 30' un altındadır. Böbrek fonksiyonlarının büyük ölçüde bozulması, halsizlik, noktüri ve kemik ağrıları

gibi klinik belirti ve bulguların ortaya çıkmasına neden olur. Son dönem böbrek hastalığında, böbrek fonksiyonlarının ileri derecede kaybı sonucunda giderek artan azotemi ve hemen her organ sistemi ile ilgili belirti ve bulgular ile üremik sendrom ortaya çıkar (19).

Böbreğin ilk bozulan fonksiyonlarından birisi, idrarı konsantre etme yeteneğinin azalmasıdır. Hastaların ilk semptomları halsizlik, noktüri, nefes darlığı, idrar miktarında azalma, el, ayak ve göz çevresinde ödemdir. İlerleyen dönemlerde KBY' de tüm sistemler etkilenmektedir (22,23).

KBY' de en önemli problemlerden biri normokrom, normositer tipte bir anemidir. Hastaların serum hemoglobin değeri genellikle 6-8 gram civarındadır ve bu nedenle hastalarda çabuk yorulma, halsizlik ve solukluk ortaya çıkmaktadır. Aneminin esas nedeni böbrek tübül hücreleri tarafından salınan eritropoetinin yetersizliğidir. Biriken üremik toksinler hem eritrosit yaşam süresini kısaltmakta hem de kemik iliğine toksik etki göstererek eritropoetinin etkisini azaltmaktadır. Normal insanda eritrosit yaşam süresi 120 gün iken KBY olan hastada ortalama 73 gündür (19).

Kronik böbrek yetmezliğinin ilerlemesi ile birlikte beslenme ve metabolik problemler sık karşılaşılan sorunlardır (24). Özellikle evre 4-5 hastalarda bazı diyet ve metabolik değişimlere bağlı olarak protein katabolizması artmakta ve kas kitlesi ile total vücut protein miktarında azalma meydana gelmektedir (25). Üremiyle beraber anabolik hormonların (insülin, IGF-1) aktivitesi azalmakta, katabolik hormonlar (kortizol, glukagon) ise artmaktadır (26). Üremik toksinlerin vücutta birikimi, inflamasyon ve inflamatuvar sitokinlerin artması sonucu, hastaların spontan olarak protein ve enerji alımını azaltmaktadır (27). İlerleyici metabolik asidoza bağlı olarak protein yıkımı artmakta, dallı zincirli aminoasit metabolizmasını kötü yönde etkilemektedir. Aynı zamanda yapılan kontrolsüz protein kısıtlaması malnütrisyonu daha da artırmaktadır. Bu nedenle protein kısıtlaması yapılırken albümin, prealbümin, transferin, ağırlık takibi, triceps kas kalınlığı gibi beslenme parametreleri sıkı kontrol edilmelidir (28).

Tablo-6: Üremik Sendromda Görülen Klinik Belirtiler (29)

<i>Merkezi Sinir Sistemi</i>	
Stupor, koma	Polinöropati
Halsizlik	Konvülsiyon
Demans	Kas güçsüzlüğü
Uyku bozuklukları	Baş ağrısı
İrritabilite	Flapping tremor
Kramp	Konsantrasyon bozukluğu
<i>Gastrointestinal Sistem</i>	
Anoreksi,	Kilo kaybı
Bulantı, kusma	Peptik ülser
Stomatit	Pankreatit
Üremik fetör	Gastrointestinal kanama
<i>Hematolojik Sistem</i>	
Anemi	Hiperkoagülabilité
Kanama	Lenfositopeni
<i>Kardiyovasküler Sistem</i>	
Perikardit	Ödem
Hipertansiyon	Kardiyomiyopati
Hipotansiyon	Diastolik disfonksiyon
Aritmiler	
<i>Solumum Sistemi</i>	
Plörit	Akciğer ödemi
Üremik akciğer	
<i>Cilt</i>	
Kaşınıtı	Melanozis
Tırnak atrofisi	Hipotermi
Yara iyileşmesinde gecikme	
<i>İmmun Sistem</i>	
Enfeksiyona yatkınlık	
Antikor oluşumunda yetersizlik	
Kanser insidansında artış	
<i>Endokrin Sistem</i>	
Libido azalması	Amenore
İnfertilite	Gelişme geriliği
İmpotans	Renal osteodistrofi
Sekonder hiperparatiroidizm	
Bozulmuş glikoz toleransı	

2.1.5. Kronik Böbrek Yetmezliği Tedavisi

NKF tarafından 2002 yılında hazırlanan kılavuzda önerilen tedavi planı aşağıdaki gibi olmalıdır (7).

1. Altta yatan hastalığın tedavisi
2. Böbrek yetmezliğinin ilerlemesini hızlandıran faktörlerin kontrolü, böbrek yetmezliği ilerlemesinin yavaşlatılması
3. Böbrek fonksiyonlarında azalmaya bağlı olarak oluşan sorunların önlenmesi ve tedavisi
4. Son dönem böbrek yetmezliği evresindeki hastalara renal replasman tedavisinin uygulanmasıdır.

Tablo-7: Kronik Böbrek Yetmezliğinde Tedavi Prensipleri (7)

- | |
|--------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------|
| <ol style="list-style-type: none">1. Uygun diyet, uygun sıvı2. Hipertansiyon tedavisi3. Kardiyovasküler riskin azaltılması4. Anemi tedavisi5. Üremik kemik hastalığının önlenmesi ve tedavisi6. Aşılama7. Malnütrisyonun önlenmesi ve tedavisi, vitamin kullanımı, ortaya çıkmış sorunların tedavisi8. Nefrotoksik ilaçlardan kaçınılması ve ilaç dozlarının böbrek yetmezliği derecesine göre ayarlama |
|--------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------|

Renal replasman tedavisi son dönem böbrek yetmezliğinde eksik olanı yerine koyma tedavileri olarak tanımlanan diyaliz ve böbrek transplantasyonudur. Transplantasyon böbreğin tüm fonksiyonlarını yerine getirmesi nedeniyle diyalize göre daha seçkin bir tedavi yöntemidir (6). Ülkemizde SDBY hasta sayısı her yıl % 10–15 oranında artmaktadır (2). SDBY'deki replasman tedavi seçenekleri ülkeler arasında büyük farklılıklar göstermektedir (29).

Üremik durumun ciddi komplikasyonlarını önlemek için renal replasman tedavilerine mümkün olduğu kadar erken geçilmelidir. Diyalize erken başlamanın hastada morbidite ve mortaliteyi azalttığı, bunun tedavi maliyetlerini yükseltmediği, tam aksine hastanede yatış süresini azaltması neticesinde maliyetleri düşürdüğü bildirilmiştir (21,30).

Diyalizi başlatmak için kesin endikasyonlar şunlardır (30,31).

1. Üremik serözit (perikardit veya plörit)
2. İleri dönem veya progresyon gösteren üremik ensefalopati
3. Tedavi yanıt vermeyen akciğer ödemi ve sıvı yüklenmesi
4. Kanama diyatezinden dolayı klinik olarak kanama bulgularının olması
5. Tedaviye yanıt alınamayan hipertansiyon
6. İnatçı iştahsızlık, bulantı ve kusma
7. Akut psikoz
8. Malnütrisyon (serum albümini < 4 g/dL, düşük serum transferrin ve prealbümin düzeyleri, ödemli vücut ağırlığında % 5 veya daha fazla azalma olması)

Hemodiyaliz: Yarı geçirgen bir membran aracılığı ile hastanın kanı ve uygun diyaliz solüsyonu arasında sıvı-solüt değişimini temel alan bir tedavi şekli olarak tanımlanan diyalizle ilgili ilk çalışmalar ve görüşler 1854'ten önce ortaya atılmış ancak 1950'ye kadar pratik tedavi yöntemlerinden biri olamamıştır. HD' nin amacı hastadan alınan kanın diyalizöre aktararak üremik toksinler ve sıvıdan temizlenip tekrar hastaya verilmesidir. Dünyada ve ülkemizde en yaygın kullanılan renal destek tedavisi hemodiyalizdir (3). Toplam hemodiyaliz hasta sayısı 46650 olup yıllık artış trendi devam etmektedir. Hemodiyalize 2009 yılında yeni başlayan toplam hasta sayısı 12907'dir(4).

Hemodiyaliz yarı geçirgen bir zarı geçen iki yönlü gerçekleşen difüzyondan oluşmaktadır. Metabolik atıkların hareketi, konsantre olarak dolaşımdan diyalizata ve aksi yönde olmaktadır. Difüzyon kurallarına göre, molekül ne kadar geniş olursa, zara geçiş oranı o ölçüde yavaş olmaktadır. Üre gibi küçük bir molekül (60 Da) daha iyi temizlenmekte, oysa daha büyük bir molekül olan kreatinin (113 Da), daha az efektif bir şekilde temizlenmektedir. Ultrafiltrasyon, uygulanan basınç nedeni ile membranlar arası sıvı transferidir. Sıvı transferine solüt transferi de eşlik ettiğinden ultrafiltrasyon solüt değişimine de katkıda bulunmaktadır (5,34).

Diyaliz membran (diyalizör) tübülleri içinde hasta kanı, tübüller arası alanda makine tarafından hazırlanmış diyalizat bulunur. Kan akımına ters yönde sodyum klorür, asetat veya

bikarbonat ve değişken konsantrasyondaki potasyum içeren bir diyalizat diyalizöre verilir. Membrandaki diffüzyon, üre gibi küçük moleköl ağırlıklı maddelerin konsantrasyon gradiyentine bağlı olarak diyalizat tarafına doğru hareket etmesini sağlar. Benzer şekilde konsantrasyonu 35 mEq/L olan bikarbonat kan tarafına diffüze olur. Su ve sodyum klorür fazlalığının uzaklaştırılması membran boyunca olan hidrostatik basınca bağlı olarak ultrafiltrasyon ile olur. Hemodiyaliz hastasının en az haftada üç kez, dört saat diyalize girmesi gerekir (35,36).

Hemodiyaliz tedavisinin birçok avantajı bulunmaktadır. Bunlar (36):

• Hastanın diyaliz tedavisi ile haftada 2–3 kez 4–6 saat ilgilenmesi, diğer zamanlarda serbest olması

- Metabolik dengeyi daha az etkilediği için şişmanlığın daha az sorun olması
- Malnütrisyon ile daha az karşılaşılması
- Hastaneye yatma gereksiniminin daha az olması
- Karına ait komplikasyonların görülmemesidir

KBY'nin son aşamasına gelen ve hemodiyaliz tedavisi ile yaşamını sürdüren hastalar için hemodiyaliz tedavisi aynı zamanda pek çok riski olan bir tedavi şeklidir. Sık karşılaşılan komplikasyonlar arasında; hipotansiyon, kas krampları, bulantı, kusma, baş ağrısı, göğüs ve sırt ağrısı, hipoksemi yer alır. Hemodiyaliz sırasında disekilibrium sendromu, diyaliz makinesi reaksiyonları, aritmiler, kalp tamponadı, intrakranial kanama, hemoliz, hava embolisi, konvülzyon gibi seyrek görülen fakat ciddi olabilen komplikasyonlar ortaya çıkabilir (37).

Periton Diyalizi: Son dönem böbrek yetmezlikli hastalarda doğal bir membranla herhangi bir kuvvete veya cihaza ihtiyaç duyulmadan böbrek fonksiyonlarının yerine koyma düşüncesinden periton diyalizi geliştirilmiştir (38). Periton boşluğundaki solüt ve su absorpsiyonu periton zarında mevcut olan kapiller dolaşım ve lenfatikler yardımıyla olur (38). Periton diyalizinde genelde 2 litre diyaliz solüsyonu vücut ısısına kadar ısıtılıp periton boşluğuna yerleştirilmiş olan kateter vasıtasıyla 10 dakika gibi bir sürede periton boşluğuna verilir. Bu solüsyonlar periton diyaliz tipine göre değişen periyotta periton boşluğunda bekletilir. Diyalizat bekleme sürecinden sonra yaklaşık 20 dakika içerisinde periton boşluğundan geri alınır ve yeni bir diyalizat tekrar periton boşluğuna verilir. Bu işlem genel olarak haftanın 7 günü, günde 4 kez uygulanır (39–40).

Toplam periton diyalizi hasta sayısı 5418 olup hasta sayısında geçen yıla göre (5774) azalma dikkat çekmiştir (4). Periton diyalizine 2009 yılında yeni başlayan toplam hasta sayısı 1345'dir(4).

Periton diyalizini hemodiyaliz ile kıyasladığımızda, periton diyalizinin kolay uygulanabilme ve hepatit bulaş riskinin daha düşük olması gibi avantajlarının yanında artmış enfeksiyon riski ve yetersiz diyaliz gibi dezavantajları da mevcuttur. Periton diyalizinin avantaj ve dezavantajları tablo-8' de gösterilmiştir (35,41,42)

Tablo-8: Periton Diyalizi Avantaj Ve Dezavantajları

Avantajları	Dezavantajları
<ul style="list-style-type: none">• Kolay uygulanabilirlik ve taşınabilirlik• Kardiyovasküler problemi olanlarda daha iyi kan basıncı ve sıvı kontrolü sağlanması• Rezidüel renal fonksiyonun daha iyi korunması• Sürekli antikoagülasyona ihtiyaç duyulmaması• Aneminin görülme sıklığı ve derinliğinin daha az olması• Kan biyokimyasının yavaş ama etkili düzelmesi• Çocuklar, yaşlılar, diyabetik hastalar gibi damar problemi bulunan hastalarda kolay uygulanabilmesi• Hepatit bulaşma riskinin az olması• Daha serbest diyet ve sıvı alımı.	<ul style="list-style-type: none">• Artmış enfeksiyon riski (özellikle peritonit)• Yetersiz diyaliz riski• Potansiyel protein kaybı ve malnütrisyon oluşması• Artmış adinamik kemik hastalığı riski• Kateter yerleştirilmesine bağlı psikolojik problemler• Hipertrigliseridemi• Özellikle yaşlı hastalarda ve çocuklarda sürekli uygulamaya bağlı bıkkınlık duygusu.

Transplantasyon: KBY'de HD ve PD'ye alternatif olabilecek seçkin bir tedavi yöntemidir. Transplantasyon yapılan hastaların yaşam süresi diyaliz tedavisinde kalanlara göre daha uzundur. Transplantasyon sadece geri dönüşümsüz böbrek yetersizliğinde yapılmalıdır. Vericiler kadavra ya da gönüllü canlılar olabilir. Canlı gönüllü vericiler fizik muayenede normal olmalı ve aynı major AB0 kan grubu ile uygun HLA doku tiplerine sahip olmalıdırlar (43).

Ülkemizde yıllar içinde yapılan böbrek nakli sayıları giderek artmaktadır. 2009 yılında Sağlık Bakanlığı verilerine göre 2362, TND kayıt sistemi verileri göre ise 1790 hasta böbrek nakli yapılmıştır. Yapılan nakillerin %78.9' u canlı vericilerden yapılmıştır. Akraba olan canlı vericiler içinde annelerin (%41) ilk sırada yer aldığı bunu sırasıyla kardeşler (%23), babalar (%22), diğer akrabalar (%9) ve çocuklar (%5) izlemiştir(4).

Transplantasyon yapılmasına rağmen böbrek yetmezliğine sebep olan altta yatan hastalık tekrarlayabilir. Diyabetik nefropati %100, membranoproliferatif glomerülonefrit tip II %90–100, Henöch-Schönlein purpurası %75–90, immunglobulin A nefropatisi %40–50, fokal segmental glomerüloskleroz %25–50, membranoproliferatif glomerülonefrit tip I %20- 30, antiglomerüler bazal membran nefriti %10–25, hemolitik üremik sendrom ve trombotik trombositopenik purpura %10–25, membranöz nefropati %5–10 oranında transplante böbrekte tekrarlar (44). Transplantasyon yapılan hastaların sağ kalım süresi diyaliz hastalarından daha iyidir (45). Kadavra transplantasyonu canlı donör transplantasyonundan daha kötü bir sağ kalım süresine sahiptir (45).

Organ nakli öncesi hastaların %70' inde hemodiyaliz, %16.4' ünde periton diyalizi tedavisi uygulanmıştır, %13.4' ünde ise preempitif transplantasyon yapılmıştır. Çok az sayıda hastaya ise diyaliz tedavisine girmeden ikinci nakil yapılmıştır (%0.1). Yeni yapılan nakillerin büyük kısmında (%86.8) birinci yıl sonunda kreatinin değerleri 2mg/dl'nin altında seyretmiştir, ancak diyalize dönen (%3.1), ölen (%3.8) veya greft fonksiyonu iyi olmayan (%6.2) hastaların toplamı %10'un üstündedir(29). Canlı vericiden yapılan transplantasyonla 5 yıllık hasta yaşamı % 90-95 civarındadır (46).

2.2. Adipoz(Yağ) Doku

Yağ dokusu vücuttaki en büyük enerji kaynağıdır. Bu enerji, açlıkta ve ihtiyaç duyulduğunda yağ asitleri şeklinde hızla dolaşıma geçebilecek trigliserit halinde depolanmıştır. Yağ hücrelerinden salgılanan hormonlar, sitokinler ve yağ asitlerinin dolaşıma geçişi hormonal sinyallerle kontrol edilmektedir. İnsülin, adrenalin, noradrenalin ve kortizon gibi maddeler yağ hücrelerine etki ederek yağ hücrelerinin fonksiyonunu düzenlerler. Yağ dokusu endokrin bir organ olarak görev yapmaktadır (80).

İnsanlarda yağ dokusu kahverengi ve beyaz yağ dokusundan olmak üzere iki tiptir. Kahverengi yağ dokusu özellikle yenidoğanlarda termogenezden sorumludur. Beyaz yağ dokusu ise erişkinlerde yağ dokusunun neredeyse tamamını oluşturur ve enerji depolamakla görevlidir. Beyaz yağ dokusunda yaklaşık olarak %10 oranında makrofaj bulunmaktadır. Adipositlerle makrofajlar arasında büyük benzerlikler olup preadipositlerin makrofajlara dönüşme yeteneği vardır (81).

Yapılan deneylerde adipoz dokudaki makrofajların adipositlerden kaynaklanmadığı periferik kandaki monositlerden kaynaklandığı anlaşılmıştır. Monositlerin kandan yağ dokusuna geçişinde rol oynadığı düşünülen bazı kemokinler intrasellüler adezyon molekülü-1 (ICAM-1), platelet endotel hücreadezyon molekülü, leptin ve monosit kemoatraktan protein 1 (MCP 1)' dir. İnflamasyonla ilişkili marker olan serum interlökin-6 (IL-6) ve tümör nekrozis faktör(TNF) düzeyleri insülin direnci ve vücut yağ oranı ile doğru orantılıdır (81).

Son yıllarda metabolik sendromun patogeneğinde olduğu gibi obezitenin gelişmesinde adipoz dokunun rolü keşfedilmiştir. Tüm yağ hücrelerinden interlökin-6, adipsin, adiponektin, leptin, TNF-alfa, vaspın, retinol bağlayıcı protein-4,transforming growth faktör-b (TGFb), prostaglandin E2 (PGE2), insülin-like growthfaktör-I (IGF-I), insülin-like growth faktör-I bağlayıcı protein (IGFBPs) salgılanmaktadır ve yaşamın erken dönemlerinde kas, yağ ve karaciğer hücreleri üzerinde direkt veya indirekt olarak etkileri gösterirler. Bu sitokinlerin tümü insülin direnci ve kardiovasküler olayların etiyopatogeneğinde rol oynayabilirler (82, 83).

2.3. Epikardiyal Yağ Doku

2.3.1. Tanım

Epikardiyal yağ doku (EYD), kalbin visseral yağ dokusudur (47-51). Embriyogenez sırasında kahverengi yağ dokudan köken alır. Erişkin kalbinde yoğun olarak atriyoventriküler ve interventriküler oluklarda yer almasına rağmen her iki atriyum serbest yüzeyleri ve appendiksler etrafında da görülür. Epikardiyal yağ doku visseral perikard ile myokardın arasında kalan bölgedir (47-48). Bazen yağ dokunun bir kısmı epikardial yüzeyden miyokarda koroner arter dallarının adventisiasına uzanım gösterir. Epikardiyal yağ doku ve myokardı birbirinden ayıran herhangi bir fasiya yoktur, dolayısıyla bu iki doku aynı mikrosirkülasyonu paylaşırlar (52). Epikardiyal yağ dokunun iki uçlu bir görev spektrumu olup hem protektif hem de inflamatuvar süreçlerde rol alır (53).

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

2.3.2. Patofizyoloji

Epikardiyal yağ dokusunun fizyolojisi henüz tam anlamıyla aydınlatılabilmemiş değildir. Diğer visseral yağ depolarına göre epikardiyal yağ dokunun boyutu daha küçük olmasına rağmen serbest yağ asidi depo edebilme ve sekresyon özelliği daha fazladır. Fizyolojik koşullarda epikardiyal yağ dokusu; serbest yağ asitlerini absorbe ederek kalbi yüksek serbest yağ asidi düzeylerine maruziyetten koruyan bir tampon gibi davranır. Ayrıca miyokardın enerji ihtiyacı arttığında bir enerji deposu olarak da görev alabilir (54). Yine kahverengi yağ dokudan köken aldığı düşünülürse, hipotermiye karşı da kalbi koruyucu özelliğinden bahsedilmektedir (55).

Epikardiyal yağ dokusu miyokardı dolaşımdaki yüksek yağ asidi düzeylerine karşı olası toksik etkilerden koruyabildiği gibi koroner arterlere ve miyokardiyal hücrelere zararlı olabilecek faktörler de üretebilir (53). Bu konuda yapılan çalışmalar epikardiyal yağ dokunun çeşitli adipokinler salgılama özelliği olan biyoaktif bir organ olduğunu göstermektedir. Tümör nekroz faktör alfa (TNF- α), monosit kemoreaktan protein-1 (MCP-1), interlökin-6, nöronal büyüme faktörü (NGF), resistin, vaspin, visfatin, omentin, leptin, plazminojen aktivatör inhibitör (PAI-1), anjotensinojen, gibi proinflamatuvar ve proaterojenik sitokinler salgıladığı gibi (56-61), adiponektin, adrenomedullin gibi anti-inflamatuvar ve antiaterojenik adipokinler de salgıladığı belirtilmektedir (62-65).

Bütün bu verilere rağmen epikardiyal yağ dokusunun proinflamatuvar ve anti-inflamatuvar etkileri arasındaki dengenin nasıl sağlandığı konusu yeterince açık değildir. Epikardiyal yağ dokusu, lokal olarak etki ederek proinflamatuvar adipokinlerin, parakrin ya da vasokrin sekresyonu yoluyla koroner arterde çeşitli değişikliklere neden olur (47). Plakların altında yatan aterojenik inflamasyon nedeni ile epikardiyal yağ dokunun inflamatuvar resiprokal inflamatuvar sinyaller verdiği düşünülmektedir. Bölgesel iskemi komşu epikardiyal yağ dokusunu, oksidan sensitif inflamatuvar sinyallere karşı aktive edebilir. Epikardiyal yağ dokudaki inflamatuvar hücreler plak rüptürüne karşı gelişen cevabı yansıtabilir ve plak inflamasyonunun amplifikasyonuna ve plak instabilitesine neden oluyormuş olabilir (56). Periadventisiyal epikardiyal yağ dokudan parakrin yolla salgılanan sitokinler koronerlere difüzyon yolu ile geçerek koroner arterin tabakaları

arasındaki hücrelerle etkileşirler. İnflamatuar sitokinler epikardiyal yağ dokudan direkt olarak vasa vasorumlara da salgılanarak vasokrin sinyalizasyon mekanizmaları ile arter duvarıyla etkileşebilir (48).

Ciddi ve stabil olmayan koroner arter hastalığında lokal olarak epikardiyal yağ dokudan sentezlenen proinflanmatuar medyatörler, adiponektin ve adrenomedullin gibi anti-inflamatuar ve protektif etkili sitokin sentezini baskılayabilirler (62-65). Adiponektin inisülin direncini azaltır, anti-inflamatuar ve antiaterojenik etkileri mevcuttur. Adrenomedullin potent bir vazodilatatör olup, anjiyojenik etkileri mevcuttur. Epikardiyal yağ doku adiponektin ve adrenomedullin aracılığı ile mekanik ve metabolik strese karşı koruyucu etki gösterebilir. Epikardiyal yağ dokusu biyoaktif moleküllerin kaynağı olmasına rağmen, hala aktivitesinin kalınlığı ile ilişkili olup olmadığı belli değildir.

Epikardiyal yağ dokusunun ekokardiyografik değerlendirilmesi ilk kez Iacobellis tarafından 2003 yılında tanımlanmıştır. Epikardiyal yağ doku visseral perikard ile myokardın arasında kalan bölgedir (47,48) Iacobellis ve ark. (66) epikardiyal yağ doku kalınlığını 1 mm- 23 mm arasında değiştiğini saptamışlardır. Yapılan ölçümlerde beyaz ırkta epikardiyal yağ doku ortalama kalınlığı erkeklerde 7mm, kadınlarda 6,3mm olarak saptamıştır (67).

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

Epikardiyal yağ dokusunun teşhisteki potansiyel kullanım alanları şu şekilde özetlenebilir; Aynı menşeyli olmaları da göz önünde bulundurulduğunda, visseral obezite göstergesi olarak kullanılabileceği aşıkardır (81). Çeşitli çalışmalar metabolik sendromlu hastalarda ölçülen EYD kalınlığı, metabolik sendromu olmayanlara göre artmış olarak saptanmıştır (66-75). Bu veriye dayanarak; EYD kalınlığının, kardiyometabolik risk faktörleri ile korelasyon gösterdiği ileri sürülmüştür (66). Artmış sol ventrikül kitlesi koroner arter hastalığı için bağımsız bir kardiyovasküler risk faktörüdür ve çeşitli çalışmalarda artmış EYD kalınlığı ile de ilişkili olduğu gösterilmiştir (71-72). Epikardiyal yağ doku kalınlığının kadınlarda 7mm üzerinde

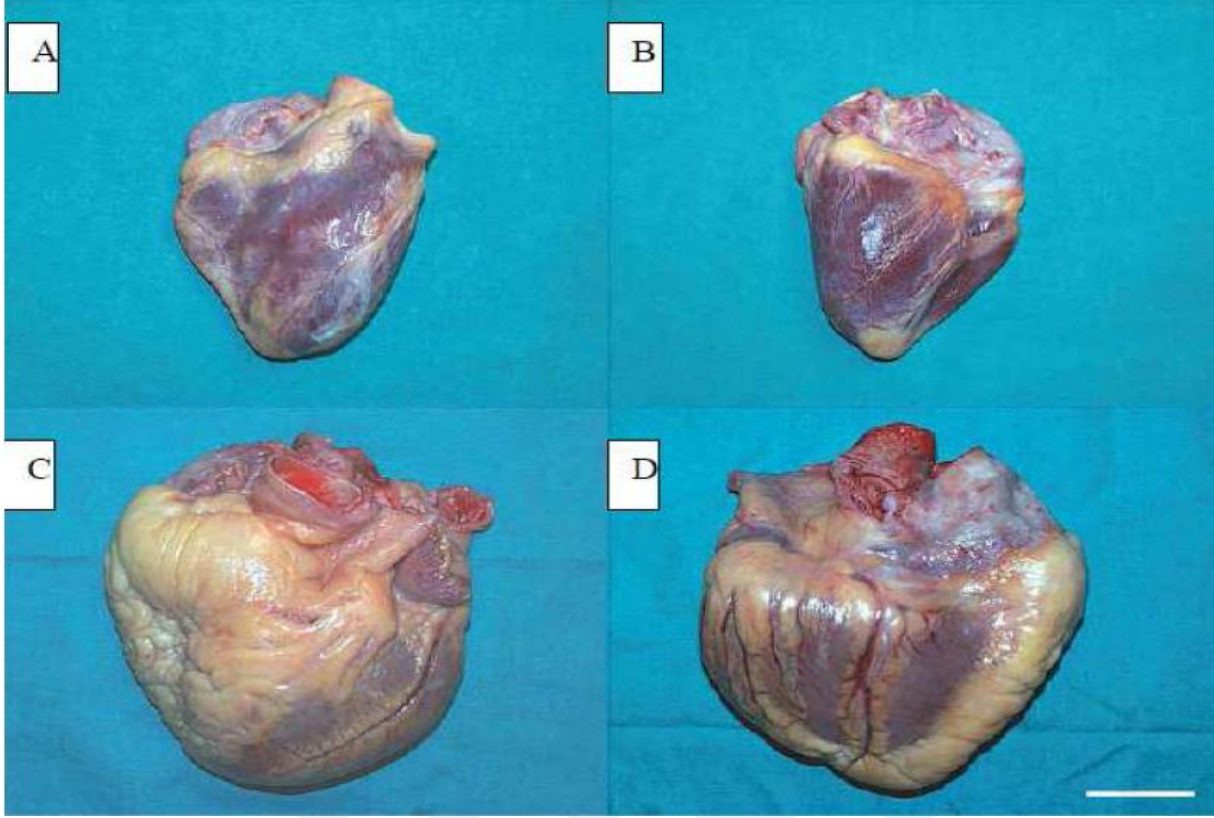
olması subklinik ateroskleroz ile ilişkili bulunmuştur (70-73). Yine kadınlarda epikardiyal yağdoku kalınlığının 4,5 mm üzerindeki değerleri düşük koroner akım rezervleri ile ilişkili olmakla beraber erkek hasta grubuyla ilgili yeterli veri yoktur (5). Koreli kadın ve erkek hastalardan oluşan bir örneklem üzerinde yapılan ölçümlerde epikardiyal yağ doku kalınlığının 3mm ve üzerinde olması koroner arter hastalığı ile ilintili bulunmuştur. Bu veri; EYD kalınlığı ve KAH arasındaki ilişkinin, etnisiteden de etkilenebileceğini göstermektedir. Aynı çalışmada epikardiyal yağ doku kalınlığı koroner arter hastalığı olanlarda olmayanlara göre, unstabil anginası olanlarda stabil anginası olanlara göre daha kalın olarak ölçülmüştür (74).

2.2.3.Epikardiyal Yağ Dokusu Ölçüm Metodları

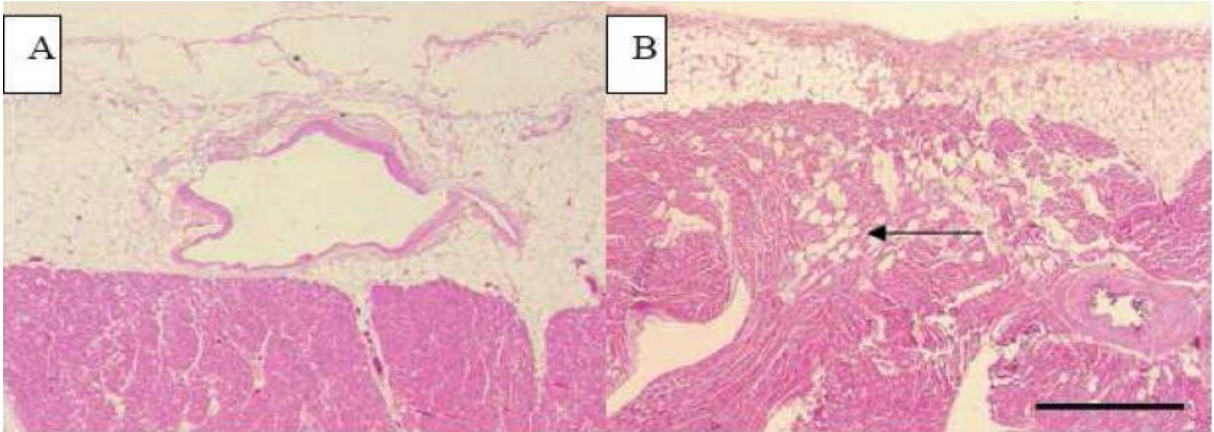
EYD ölçümü transtorasik ekokardiyografi, bilgisayarlı tomografi ve magnetik rezonans görüntüleme metodları ile yapılabilmektedir. Çalışmalarda EYD ölçümü ekokardiyografi kullanılarak sağ ventrikül (RV) serbest duvar komşuluğundan, parasternal uzun ve kısa aksan yapılmıştır (90,98). EYD parasternal uzun ve kısa aks iki boyutlu ekokardiyografik görüntülerde diyastol sonunda RV serbest duvarı üzerinde düşük eko dansiteli alan olarak tarif edilmiştir (75,51,68).EYD ölçümü RV serbest duvarına dik olarak diyastol sonunda yapılmıştır. Epikardiyal yağ dokusu ekosuz veya çok büyükse hiperekoik alan olarak görünür.

Epikardiyal yağın sağ ventrikülde ölçümünün tercih edilmesinin iki sebebi vardır: birincisi, bu noktada epikardiyal yağ dokusunun net kalınlığının en fazla olduğunun farkına varılması; ikincisi, tüm açılardan uygun ışık göstergesi (cursor beam) oryantasyonu ile parasternal uzun aks ve kısa aks görüntülerinin en doğru epikardiyal yağ dokusu ölçümlerine imkan vermesidir (51).Eğer varsa; sağ ventrikül trabekulasının ve moderatör bantının hipertrofik olması epikardiyal yağ doku ölçümlerini etkilememektedir.

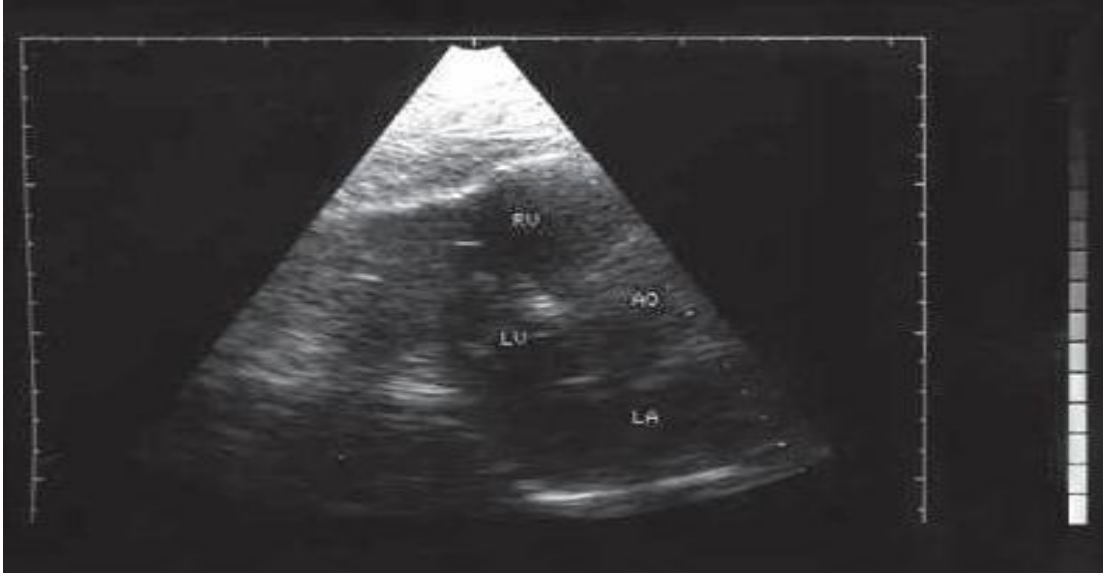
Ekokardiyografinin tüm kardiyak segmentleri değerlendirmede yeterli olmaması, iki boyutlu görüntü sağlaması ve akustik pencereye bağımlılığı nedeniyle yetersiz bir görüntüleme metodu olduğu öne sürülse de EYD ölçümü için altın standart kabul edilen MR ile ekokardiyografi ölçümleri iyi korelasyon göstermektedir (75,77-78).Yine BT ile EYD ölçümü ayrıntılı olarak yapılabilmektedir (79). Sonuç olarak transtorasik ekokardiyografi yukarıda bahsedilen kısıtlamalara rağmen EYD ölçümü için yeterli, basit ve ucuz bir görüntüleme metodudur.



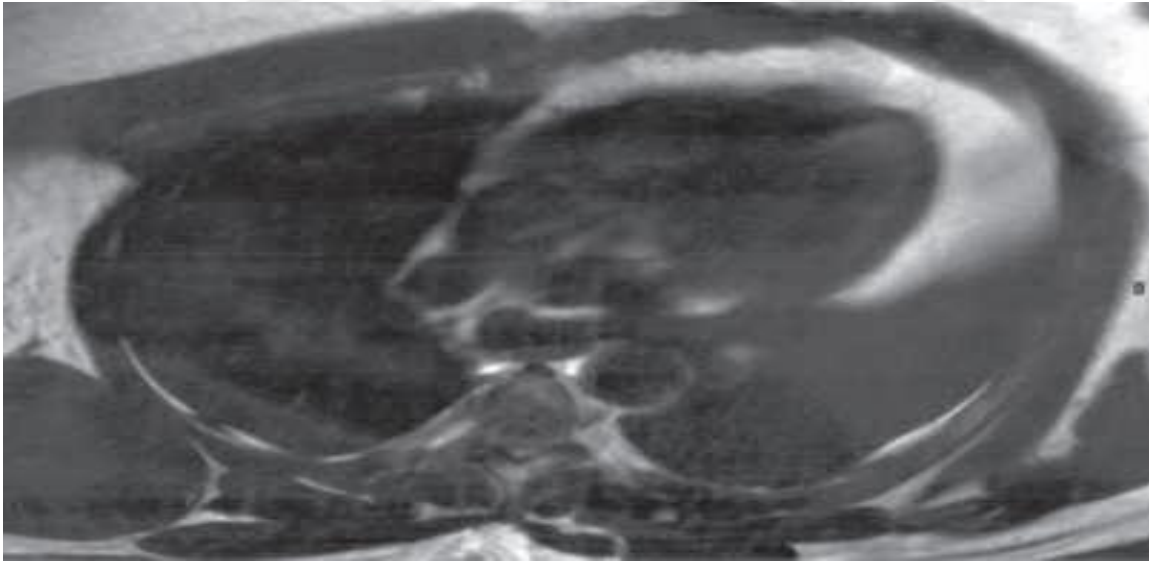
Resim-1: Epikardiyal Yağ Dokusunun Makroskopik Görünümü (**A**) Normal kalbin anterior görünümü (**B**) Normal kalbin posterior görünümü (**C**) Hipertrofik kalbin anterior görünümü (**D**) Hipertrofik kalbin posterior görünümü



Resim-2: Epikardiyal Yağ Dokusunun Mikroskopik Görünümü (**A**) Sol ventrülde epikardiyal tabakanın mikroskopik görünümü (**B**) Sağ ventrülde epikardiyal tabakanın mikroskopik görünümü. Matür adiposit kümeleri ok ile gösterilmiştir.



Resim-3: Epikardiyal Yağ Dokusunun Ekokardiyografik Görüntüsü. (A) Modifiye parasternal pencereden ciddi visseral obesitesi ve KOAH'lı bir hastanın sağ ventrikül serbest duvarına komşu epikardiyal yağ dokusunun görünümü (Masif yağlanma ok ile gösterilmiştir).



Resim-4: MRG ile Epikardiyal Yağ Dokusunun Görüntülenmesi

2.4. Vaspin

Vaspin (visseral adipoz tissue-derived serpin) glikoz ve lipit metabolizmasında düzenleyici rol oynayan yeni bir adipositokindir. Vaspinin serpinlerin bir üyesi olduğuna inanılmaktadır (5). Vaspin bir serin proteaz ailesi üyesi olup OtsukaLong-Evans Tokushima Fatty

(OLETF) sıçanlarda, visseral adipoz dokudan obezite ve insülin plazma konsantrasyonları pik seviyeye ulaştığı zaman eksprese edildiği bilinmektedir (85). Bazı dokularda belirsiz olmasına rağmen vaspin visseral yağdokusunda antiproteaz aktiviteli faktör olarak salındığı, obezite ve bozulmuş insülin toleransına karşı potansiyel yeni bir biomarker olduğu düşünülmektedir.

Diyabetin kötüleşmesi ve kilo kaybıyla serum vaspin ekspresyonu azalmaktadır (86). İnsülin ve proglitazon tedavisiyle serum vaspin seviyeleri normalize edilebilmektedir (85). Obez kişilerin yağ dokusunda human vaspin yağ mRNA ekspresyonu yağ deposuna spesifiktir (86) ve obezite de serum konsantrasyonları yükselmektedir (86,87). Obez hastalarda adipokinleri de içeren yağ dokusu kaynaklı faktörlerin hızlanmış ve prematür ateroskleroza katılımcı olabileceği belirtilmiştir (81). Artmış visseral yağ dokusu kitlesi daha yüksek insülin rezistansı, Tip 2 DM ve kardiyovasküler olay riski prevalansı ile ilişkili bulunmuştur (88-90). Adipoz dokudan salınan faktörlerden vaspinin visseral yağlanma ile ateroskleroz arasındaki ilişkide önemli bir katılımcı faktör olabileceği düşünülmüştür (85).

Vaspin, human metabolik sendrom için önemli bir model olarak Otsuka Long-Evans Tokushima Fatty (OLETF) ratların visseral yağ dokusundan izole edildi (91).50 haftada OLETF ratlarda gelişen şiddetli hiperglisemi diyabet kötüleşmesi, vücut ağırlığının azalmasıyla serum vaspin seviyeleriyle dokudaki sentez miktarı azaldığı tespit edilmiş. İnsülin tedavisi veya insülin duyarlaştırıcı ajan uygulanmasıyla serum vaspin düzeyleriyle dokudaki sentez miktarı normale döndükleri saptandı. İnsan çalışmalarında ise serum vaspin seviyeleri ve insülin duyarlılığın ve glikoz metabolizması belirteçleri arasında nasıl bir ilişki olduğu bilinmemektedir (5).

Vaspin, tedavi edilmemiş OLETF ratların visseral yağ dokusundan eksprese edilirken insanlarda subkutan ve visseral yağ dokusunda eksprese edilmektedir. İnsan visseral yağ dokusunda vaspin mRNA ekspresiyonunu subkutan yağ dokusuna oranla daha sıklıkla saptanmıştır (86). Vaspin serum seviyelerinin obezite ve vücut yağ dağılımıyla ilgili testlerle korelasyon göstermesinden dolayı vaspinin obezite ilişkili ateroskleroza katılımcı olmaya yeni bir aday olarak düşünülmüştür (87). Aust G ve ark. (32) tarafından yapılan bir çalışmada şiddetli ateroskleroz nedeniyle karotis arter stenozu gelişen ve karotis endarterektomi yapılan 107 hastada serum vaspin konsantrasyonu düşük olduğu ve düşük serum vaspin konsantrasyonun, karotis arter stenozlu hastalarda yakın zamanda geçirilen iskemik olayla korelasyon saptanmıştır.

Youn ve arkadaşları (87) ELISA yöntemiyle erkek ve kadın cinsiyetler arasında serum vaspin seviyelerinin farklılık gösterdiğini belirtmişlerdir (87). Vaspinin yükselmiş serum konsantrasyonları obezite ve bozulmuş insülin duyarlılığıyla ilişkili olduğu bulunmuş ve tip 2 DM' nin bu ilişkiyi bozduğu rapor edilmiştir (87).

Seeger ve arkadaşları kadınlarda vaspin seviyelerinin daha yüksek olduğunu ve cinsiyetin çalışma popülasyonunda dolaşımdaki vaspinin bağımsız bir göstergesi olduğunu buldular. Adiponektin ve leptin içinde cinsiyete bağımlı düzenleme söz konusu olduğu bildirmiştir (93, 94). Gulçelik ve ark. (95) yaptığı 37 diyabetik kadın hastanın yer aldığı çalışmada, serum vaspin seviyeleriyle insülin direnci ve HbA1c arasında ilişki olduğunu saptamış ve serum vaspin düzeyinin mikrovasküler komplikasyonu olan kadınlarda olmayanlara göre daha düşük seviyede bulunmuştur.

Tan ve arkadaşları (96) 16 polikistik over sendromlu (PKOS) hastada yaptıkları çalışmada PKOS' lu kadınlarda adipoz doku ve serumda vaspin seviyelerini yüksek buldu. Dolaşımdaki vaspin seviyesi ve omental yağ dokudaki vaspin düzeyiyle vücut kitle indeksi (VKİ) ve bel kalça oranı arasında anlamlı ilişki belirlediler. Ayrıca 6 aylık metformin tedavi sonucunda dolaşımdaki vaspin ve glukoz seviyesinde anlamlı azalmayla birlikte insülin duyarlılığında iyileşme ve insülin direncinde azalma saptamışlardır. Metformin tedavisi muhtemelen PCOS' lu kadınlarda hepatik glukoz üretimini baskılayarak glukoz düşürücü etkisiyle serum vaspin seviyesini azalttığı sanılmaktadır (96). Karaciğer biyopsisi ile non-alkolik yağlı karaciğer hastalığı tanısı konulan hastalarda serum vaspin ve apelin-36 konsantrasyonları, kontrollere göre anlamlı oranda yüksek olarak saptandı. Serum vaspin düzeyleri; C-reaktif protein ve karaciğer fibrozis skorları ile istatistiksel olarak anlamlı bir ilişki gösterdi. Serum vaspin seviyelerinin hastalardaki karaciğer fibrozis evrelerinin prediktörü olduğu saptandı (17).

Vaspin serum konsantrasyonlarının zayıf kişilerde ve uzun süre fiziksel aktivite yapan yarış sporcularında daha düşük olduğu, ama fiziksel aktivite programı ile ilişkili ağırlık kaybı durumunda artmış olduğu bulundu (87). Young ve ark. (85) bu paradoks için izahları serum vaspin konsantrasyonunun istirahat durumu ve egzersiz sonrası farklı düzenlendiği şeklindeydi. Bu diğer adiponektinler içinde geçerlidir.

Obezite gelişiminde ve metabolik bozukluklarda vaspinin rolünün sebep mi yoksa koruyucu mu olduğu bilinmemektedir. Hida ve arkadaşları (86) tarafından yapılan çalışmada obez

ratlara rekombinant vaspın uygulaması glikoz toleransını ve insülin duyarlılığını düzelttiği ve diyetle indüklenmiş obez farelerde insülin direncini başlatabilen gen ekspresyonunu geri çevirdiği gösterildi (85). Mevcut bu bilgiler vaspın artmış metabolik risk ve visseral obezite arasında ilişkide rolü olabileceğini düşündürmektedir.



3. GEREÇ VE YÖNTEM

3.1. Çalışma Protokolü

Bu kesitsel çalışma için Harran Üniversitesi Tıp Fakültesi İç Hastalıkları ve Kardiyoloji polikliniklerine başvuran 65 yaş üstü KBY tanılı 40 hasta ile yaş ve cinsiyet uyumlu 40 kontrol grubu alınmıştır. Hastaların klinik bulguları ve hastalığa ait semptomları kaydedildi. Hastalar ve kontrol grubunun boy, kilo, VKİ, vucüt yağ oranı, visseral yağ oranı ve epikardiyal yağ dokusu kalınlığına bakıldı. Ayrıca hastalar ve kontrol grubundan hemogram, biyokimya, lipit profili, sedimentasyon, CRP, PTH, TSH, Renal ultrasonografi bakıldı. Hastalardan ve kontrol grubundan giren hastalardan biyokimya tüpüne 10 cc kan alındı. Kanlar 4000 rpm' de 10 dakika santrifüj edildikten sonra elde edilen serumlar 1.5 cc ependorflar içerisinde vaspin çalışmak amacıyla -80 °C' de saklandı. Vaspin düzeyleri ELİSA yöntemi ile çalışıldı. Hastalar ve kontrol grubunun demografik özellikleri, laboratuvar verileri, vaspin düzeyleri, epikardiyal yağ dokusu kalınlığı istatistiksel olarak karşılaştırıldı. Hastaya deneysel herhangi bir tedavi uygulanmadı.

Kronik başka bir inflamatuvar hastalığı olanlar, diyabetik hastalar, tiroid fonksiyon bozukluğu olanlar, ilaç kullanımı olanlar, morbit obezitesi olanlar, aktif enfeksiyonu olanlar, dislipidemisi olanlar ve rutin diyaliz programında olan hastalar çalışma dışı bırakıldı.

3.2. Epikardiyal Yağ Dokusu Kalınlığı Ölçümü

Hastalar hastanemiz kardiyoloji polikliniğinde bulunan Vivid E9 (General Electric Medical Systems, Milwaukee, Wisconsin) Ekokardiyografi cihazı ve 2,5 MHz ekokardiyografi probu ile değerlendirildi.

EYD kalınlığı iki boyutlu ekokardiyografik yöntemle transtorasik bakı ile bakıldı. EYD kalınlığı parasternal uzun eksen görüntüde kalbin diyastol fazında ve en geniş olduğu yerden, aortik anulusun referans kabul edilerek çizilen dik doğrunun geçtiği sağ ventrikül serbest duvar ile perikard arasındaki kalan EYD dansitesi ile uyumlu hiperekojen alandan ölçüm yapıldı. Ölçüm değeri mm olarak ifade edildi.

3.3. Vücut Yağ Oranı ve Visseral Yağ Oranı

Vücut yağ oranı ve visseral yağ oranı ölçümü, Omron BF 510 (Kyoto, Japan) dijital vücut analiz cihazı kullanılarak biyoimpedans (BIA) metodu ile ölçüldü.

HOMA-İR: İnsülin direnci Homeostaz Modeli Değerlendirmesi indeksi (HOMA-IR) ile hesaplandı.

Vaspin Düzeyi: Vaspin düzeyleri ELİSA yöntemi ile çalışıldı.

3.4. İstatistiksel Analiz

Verilerin analizi SPSS (Statistical Package for Social Science) 16 paket programında yapıldı. Tanımlayıcı istatistikler sürekli değişkenler için ortalama standart sapma olarak, nominal değişkenler içinse gözlem sayısı ve % şeklinde ifade edildi. Verilerin normal dağılıma uyup uymadıkları Kolmogorov-Smirnov test ile incelendi. Parametrik değişkenler için ortalama ve standart sapma kullanıldı. Parametrik olmayan değişkenler için ortanca ve çeyrekler arası aralık (IQR) kullanıldı.

Bağımsız gruplar için parametrik değişkenlerde Student t testi, parametrik olmayan değişkenlerde Mann-Whitney-Utesti kullanıldı. Bağımlı gruplar için parametrik değişkenlerde Paired Sample t testi, parametrik olmayan değişkenlerde Wilcoxon testi kullanıldı. Kategorik değişkenler Pearson Ki-Kare veya Fisher'in Tam Sonuçlu Olasılık Testi ile karşılaştırıldı. Değişkenlerin dağılımı göz önüne alınarak Pearson ve spearman korelasyon analizleri yapıldı. $p < 0.05$ için sonuçlar istatistiksel olarak anlamlı kabul edildi.

4. BULGULAR

Bu kesitsel çalışma için Harran Üniversitesi Tıp Fakültesi İç Hastalıkları ve Kardiyoloji polikliniklerine başvuran 65 yaş üstü KBY tanılı 40 hasta ile yaş ve cinsiyet uyumlu 40 kontrol grubu alınmıştır. Bu çalışmaya alınan hasta ve kontrol grubunun verileri karşılaştırıldı.

Çalışmaya alınan hasta grubunun 20' si erkek, 20' si kadın, yaş ortalaması 72.72 ± 6.89 idi. Kontrol grubunun ise 18' i erkek, 22' si kadın, yaş ortalaması 71.88 ± 4.87 idi. Hasta grubunda VKİ ortalama 25.96 ± 3.35 , kontrol grubunda VKİ ise ortalama 27.53 ± 3.97 idi. Hastaların demografik verileri tablo 9' da verilmiştir. Tablo 9' da görüldüğü gibi iki grup arasında demografik veriler açısından anlamlı fark saptanmadı.

Tablo -9: Demografik Veriler

	Hasta	Kontrol	P
Yaş (Ortalama \pm SD)	72.72 ± 6.89	71.88 ± 4.87	0.526
Cinsiyet (Erkek %)	50.0	45.0	0.65
VKİ (kg/cm)	25.96 ± 3.35	27.53 ± 3.97	0.06

SD: Standart Sapma VKİ: Vücut Kitle İndeksi

Hasta ve kontrol grubunun laboratuvar sonuçları değerlendirildiğinde; hasta grubunun trigliserit değeri ortalama 130.8 mg/dl, kontrol grubunun trigliserit değeri ortalama 148.4 mg/dl saptanmıştır. İki grubun trigliserit değerleri arasında anlamlı fark saptanmamıştır. LDL değeri hasta grubunda 98.0 mg/dl, kontrol grubunda ise 131.2 mg/dl'dir. HDL değeri hasta grubunda 36.7 ± 14.0 mg/dl, kontrol grubunda ise 48.9 ± 11.9 mg/dl idi. Total kolesterol değeri hasta grubunda 156.9 ± 41.2 mg/dl, kontrol grubunda ise 212.9 ± 36.3 mg/dl idi. Hasta grubunda LDL, HDL ve total kolesterol değerleri kontrol grubuna göre anlamlı olarak daha düşüktü ($p < 0.001$). Hasta grubunda CRP ve sedimentasyon değerleri kontrol grubuna göre anlamlı olarak daha yüksek saptandı (CRP için ortalama 0.5 ± 0.4 mg/dl'e karşılık 0.3 ± 0.3 , $p=0.01$; sedimentasyon için ortanca 17.5 mm/saat IQR 14-21'e karşılık 11.5 mm/saat IQR 8-20, $p=0.005$). Hasta ve kontrol gruplarının laboratuvar verileri tablo 10' da verilmiştir.

Tablo -10: Hasta Ve Kontrol Grubunun Laboratuvar Verileri

	Hasta	Kontrol	p
Glukoz (mg/dl, ortalama± SD)	92.4 ±9.7	94.3 ±10.9	0.416
Üre (mg/dl, ortalama± SD)	90.4 ±42.4	35.0 ±7.7	< 0.001
Kreatinin (mg/dl, ortalama± SD)	2.4 ±1.3	0.7 ±0.1	< 0.001
Trigliserit (mg/dl, ortalama± SD)	130.8 ±50.8	148.4 ±51.1	0.126
LDL (mg/dl, ortalama± SD)	98.0 ±37.6	131.2 ±33.5	<0.001
Kolesterol (mg/dl, ortalama± SD)	156.9 ±41.2	212.9 ±36.3	<0.001
HDL (mg/dl, ortalama± SD)	36.7 ±14.0	48.9 ±11.9	<0.001
CRP (mg/dl, ortalama± SD)	0.5± 0.4	0.3 ± 0.3	0.01
Sedin (mm/saat, ortanca –IQR)	17.5 (14-21)	11.5 (8-20)	0.005
Wbc (10 ³ /uL)	7.4 ± 1.6	7.1 ± 1.7	0.410
Hemoglobin (g/L, ortalama± SD)	10.9 ± 1.4	13.3 ± 1.5	<0.001
PTH (pg/ml, ortanca –IQR)	120.0 (72 - 292)	66 (57.0 - 84.7)	<0.001
GFR (ml/dk, ortalama± SD)	29.5 ± 15.5	87.0 ± 11,9	<0.001
TSH (mIU/L, ortalama± SD)	2.0 ± 1.1	1.8 ± 0.9	0.261

LDL: Düşük Dansiteli Lipoprotein HDL: Yüksek Dansiteli Lipoprotein CRP: C Reaktif Protein SD: Standart Sapma
IQR: Çeyrekler Arası Aralık PTH: Parathormon GFR: Glomerüler Filtrasyon Hızı TSH: Tiroid Stimulan Hormon

Hasta grubunda vaspin değeri kontrol grubuna göre anlamlı olarak düşük saptandı (ortalama 291.9 ± 86.6 ng/ml'ye karşılık 433.9 ± 63.4 ng/ml, p< 0.001). Epikardiyal yağ dokusu kalınlığı hasta grubunda kontrol grubuna göre anlamlı olarak düşük idi (ortanca 4 mm, IQR 3-5'e karşılık 5 mm IQR 4-7, p < 0.001). Vücut yağ oranı hasta grubunda kontrol grubuna göre anlamlı olarak daha düşük saptandı (ortalama 27.3 ± 8.9' karşılık 31.6 ± 10.1, p<0.05). Gruplar arasında visseral yağ oranı açısından fark yoktu (p>0.05). HOMA-IR hasta grubunda kontrol grubuna göre anlamlı olarak yüksek idi (ortanca 1.71 mg/dl x uIU/ml, IQR (1.26-2.25)'e karşılık 1.4 mg/dl x uIU/ml IQR (0.9-1.9, p=0.05). Hasta ve kontrol gruplarında vaspin, yağ dokusu oranı, visseral yağ oranı, epikardiyal yağ dokusu kalınlığı ölçütlerinin sonuçları tablo 11' de verilmiştir.

Tablo-11: Hasta Ve Kontrol Gruplarında Vaspin, Yağ dokusu, Visseral Yağ, Epikardiyal Yağ Dokusu Parametrelerinin Karşılaştırılması

	Hasta	Kontrol	p
Vaspin (ng/ml, ortalama ± SD)	291.9 ± 86.6	433.9 ± 63.4	< 0.001
Yağ dokusu oranı (%, ortalama ± SD)	27.3 ± 8.9	31.6 ± 10.1	0.049
Visseral yağ oranı (%, ortalama ± SD)	10.9 ± 4.8	10.6 ± 4.4	0.829
Epikardiyal yağ dokusu kalınlığı (mm, ortanca –IQR)	4(3 – 5)	5(4 – 7)	<0.001
HOMA-IR (mg/dl x uIU/ml ortanca –IQR)	1.71 (1.26 – 2.25)	1.4 (0.9 – 1.9)	0.05

SD: Standart sapma IQR:Çeyrekler Arası Aralık HOMA-IR: Homeostasis Model Assesment-İnsuline Resistance

Bu çalışmada vaspin ile epikardiyal yağ dokusu kalınlığı arasında ilişki olup olmadığı değerlendirildi. Hem hasta grubunda hem de kontrol grubunda vaspin düzeyleri ile epikardiyal yağ dokusu kalınlığı, vücut yağ oranı, visseral yağ oranı ve HOMA-IR arasında korelasyon saptanmadı (Tüm $p > 0.05$).

Hasta grubunda vaspin ile yağ oranı, visseral yağ oranı, epikardiyal yağ dokusu kalınlığı, HOMA-İR skoru parametrelerinin korelasyon analizi tablo 12’ de gösterilmiştir.

Tablo-12: Hasta Grubunda Vaspin ile Yağ oranı, Visseral Yağ Oranı, Epikardiyal Yağ dokusu Kalınlığı, HOMA Skoru Parametrelerinin Korelasyon Analizi

	r	p
Epikardiyal yağ kalınlığı	0.073	0.0655
Visseral yağ oranı	0.204	0.207
Vücut yağ oranı	0.081	0.62
HOMA-IR	0.136	0.404

HOMA-IR: Homeostasis Model Assesment-İnsuline Resistance

Kontrol grubunda vaspin ile yağ oranı, visseral yağ oranı, epikardiyal yağ dokusu kalınlığı, HOMA skoru parametrelerinin korelasyon analizi tablo 13’ te gösterilmiştir.

Tablo-13:Kontrol Grubunda Vaspin ile Yağ oranı, Visseral Yağ Oranı, Epikardiyal Yağ dokusu Kalınlığı, HOMA Skoru Parametrelerinin Korelasyon Analizi

	r	p
Epikardiyal Yağ Kalınlığı	0.133	0.414
Visseral Yağ Oranı	-0.002	0.992
Vücut Yağ Oranı	0.169	0.297
HOMA-İR	-0.115	0.481

HOMA-İR: Homeostasis Model Assesment-İnsuline Resistance



5. TARTIŞMA

Kronik böbrek yetmezliği, çeşitli hastalıklara bağlı olarak gelişen kronik, ilerleyici ve geri dönüşümsüz nefron kaybı ile karakterize olan bir nefrolojik sendrom olup aynı zamanda toplumda görülme sıklığı giderek artan, yüksek maliyetli ve kötü klinik sonuçları olan dünya çapında bir halk sağlığı problemidir (4). TND verilerine göre 2009 yılı sonu itibarıyla toplam 59443 hastanın RRT aldığı tespit edilmiştir. RRT alan hastaların sayısında artış eğilimi devam etmektedir. Yine TND' nin verilerine göre en sık uygulanan RRT tipi hemodiyaliz (%78.5) olup bunu transplantasyon (%12.4) takip etmektedir, periton diyalizi (%9.1) ise üçüncü sırada gelmektedir (2).

Vaspin, glikoz ve lipit metabolizmasında düzenleyici rol oynayan önemli ve yeni bir adipositokindir (5). Diyabetin kötüleşmesi ve kilo kaybı ile serum vaspin ekspresyonu pioglitazon tedavisi ile vaspin seviyeleri normalize edilebilmektedir (85). Vaspin serum konsantrasyonlarının obezite ve vücut yağ dağılımı ile ilgili testlerle korelasyon göstermesinden dolayı vaspinin obezite ilişkili ateroskleroza katılımcı olmaya yeni bir aday olarak düşünülmesine neden olmaktadır (87).

Epikardiyal yağ dokusu hakkında çeşitli çalışmalar ve şimdiye kadar yayınlanmış olan kanıtlar; epikardiyal yağ dokusunun anatomik ve klinik olarak kalp morfoloji ve fonksiyonuyla bağlantılı olduğunu düşündürmektedir. Epikardiyal yağ dokusu, kardiyak fonksiyonları anlamlı derecede etkileyebilecek pek çok biyoaktif molekül üreten metabolik olarak aktif bir organdır. Miyokard ile epikardiyal yağ dokusu arasındaki yakın anatomik ilişki bu küçük yağ deposunun parakrin etkisinin varlığını akla getirebilir (47).

Epikardiyal yağ dokusunun biyokimyasal aktif bir organ olmasının kalp üzerine etkileri araştırılmış ve görülmüştür ki; koroner arter hastalığı olan bireylerin epikardiyal yağ dokusunda belirgin bir inflamatuvar yanıt oluştuğu ve bu inflamatuvar yanıtın, VKİ ve DM' den bağımsız olduğu, ayrıca bu lokal inflamatuvar yanıtın, ne plazma inflamatuvar yanıtla korelasyonu izlenmiş, ne de konvansiyonel antiiskemik tedavi ile bu yanıtın lokal olarak azaltıldığı gösterilebilmiştir (56). Lima bu bağlamda bir endokrin organ olarak tasvir edilen epikardiyal yağ dokusunun, kardiyovasküler komplikasyon gelişiminde oluşturduğu inflamatuvar mediatörler aracılığıyla aktif bir role sahip olduğunu savunmuştur (56). Epikardiyal yağ doku kalınlığı son zamanlarda çeşitli kardiyovasküler hastalıklarda araştırılmaya başlanmıştır. Tok ve arkadaşlarının yapmış olduğu 46

metabolik sendromlu hastanın alındığı bir çalışmada ortalama epikardiyal yağ doku kalınlığını anlamlı yüksek bulmuşlar (84).

Biz çalışmamızda daha önce hiç bakılmayan vaspin ile epikardiyal yağ dokusu kalınlığı arasında ilişki olup olmadığını araştırdık. Marmara Üniversitesi'nde 2011 yılında 54 hasta ile yapılan bir çalışmada alkole bağlı olmayan yağlı karaciğer hastalığı olan hastalarda serum vaspin düzeyi kontrol grubuna göre yüksek, epikardiyal yağ dokusu kalınlığı artmış bulunmuş.(33) Ancak bu çalışmada hasta ve kontrol grubunda vaspin ile epikardiyal yağ dokusu arasında korelasyon olup olmadığı incelenmemiş.

Seeger ve arkadaşları (93) tarafından GFR >50 ml/dk olan 60 kronik hemodiyaliz hastasıyla kontrol grubunun serum vaspin düzeylerine bakılmış ve her iki grupta da serum vaspin seviyeleri benzer olarak bulunmuş. Bizim yaptığımız çalışmamızda hasta grubumuz geriatrik diyabetik olmayan KBY hastaları olup, hastalar diyalize girmeyen orta-ileri evre böbrek yetersizliği olan hastalardır. Seeger ve arkadaşlarının yaptığı çalışmanın aksine hasta grubunda vaspin değeri kontrol grubuna göre anlamlı olarak düşük saptandı.

Kronik böbrek yetmezliğinde muhtemelen renal ekskresyonun azalmasına bağlı olarak adipokin seviyeleri belirgin olarak artar (14) tezinin aksine bizim yaptığımız çalışmada vaspin seviyelerinin KBY grubunda kontrol grubuna göre düşük saptanmasının nedenini hasta grubumuzun diyabetik ve obez olmamasına bağladık. Aynı zamanda kronik inflamasyon ile seyreden KBY sürecinin tek başına vaspin sentezini değiştirmedeği başka faktörlerin KBY hastalarında vaspin sentezini etkilediğini düşündürmüştür.

Ayrıca vaspin düzeylerine ek olarak vücut yağ oranı ve epikardiyal yağ dokusu kalınlığı da hasta grubunda kontrol grubuna göre anlamlı olarak düşük saptandı. Çalışmamızda hasta grubunda total kolesterol ve LDL seviyelerinin kontrol grubuna göre anlamlı olarak daha düşük olması, hasta grubunun geriatrik olması hastalarımızda kronik böbrek hastalığı sürecinde gelişebilen iştah azalması, kronik malnütrisyon gibi problemlerin varlığını düşündürdü. Polonya' da yapılan bir çalışmada da kronik böbrek hastalığı olan çocuklardaki serum vaspin düzeyi kontrol grubuna göre anlamlı derecede düşük bulunmuştur (32).

Ancak çalışmamızda hem hasta grubunda hem de kontrol grubunda vaspin düzeyleri ile epikardiyal yağ dokusu kalınlığı, vücut yağ oranı, visseral yağ oranı ve HOMA-IR arasında

korelasyon saptanmadı. Bir adipokin olarak vaspin obeziteyle ilişki olduğu gözlenmiştir bunun yanında şimdiye kadar vaspin düzeyi ile vücut yağ kitlesi arasındaki ilişki tartışmalıdır (85-87,95). Bizim çalışmamızda diabetik olmayan geriatric kronik böbrek yetmezlikli hastalarda vaspin düzeyi ile vücut yağ kitlesi arasında ilişki saptanmadı.



6. SONUÇ

1. Toplumda geriatric hasta popülasyonunda KBY sıklığı giderek artmaktadır. KBY hastalarında kronik inflamasyon gözlenmektedir. Adipoz dokudan salgılanan vaspinin kronik inflamasyonla da ilişkili olabileceği düşünülmektedir. Bu çalışmada vaspin ile epikardiyal yağ dokusu kalınlığı arasında bir ilişki olup olmadığını inceledik.

2. Bizim çalışmamızda vaspin, vücut yağ oranı ve epikardiyal yağ dokusu kalınlığı hasta grubunda kontrol grubuna göre düşük bulundu. Bu bulgular KBY'li geriatric hasta grubunda kronik böbrek hastalığı sürecinde gelişebilen iştah azalması, kronik malnütrisyon gibi problemlerin varlığını düşündürdü.

3. Bu çalışmamızda hem hasta grubunda hem de kontrol grubunda vaspin düzeyleri ile epikardiyal yağ dokusu kalınlığı arasında korelasyon saptanmadı. Aynı zamanda vaspin ile vücut yağ oranı, visseral yağ oranı ve HOMA-IR arasında da korelasyon saptanmadı.

4. Grupların geriatric olması, diyabetik ve obez olmaması sonuçlarımızı etkilemiş olabilir. Ayrıca KBY hastalarında halen saptanamamış diğer üremik toksinler ve multifaktöryel etkenlerin bu ilişkiyi etkileyebileceğini düşünüldü.

KAYNAKLAR

1. Levey A. S, Eckardt K, Tsukamoto Y, Levin A, Coresh J, Rossert J et. al. Definition and classification of chronic kidney disease: A position statement from Kidney Disease Improving Global Outcomes (KDIGO), Kidney International, 2005;67: 2089–100
2. Ereke E, Süleymanlar G, Serdengeçti K ve TND Registry grubu, Türk Nefroloji Derneği Kayıt sistemi Raporları, internet adresi: <http://www.tsn.org.tr/registry>
3. Pastan S, Bailey J. Dialysis therapy. N Engl J Med 1998; 338: 1428-37.
4. Türkiye’de Renal Replasman Tedavilerinin Güncel Durumu: Türk Nefroloji Derneği Kayıt Sistemi Gültekin Süleymanlar, Nurhan Seyahi, Mehmet Rıza Altıparmak, Kamil Serdengeçti Rapor Özeti 2009;
5. Li Q, Chen R, Moriya J, Yamakawa J, Sumino H, Kanda T. A novel adipocytokine visceral adipose tissue-derived serine protease inhibitor (vaspin), and obesity. J Int Med Res 2008; 36: 625-9.
6. Akpolat T, Utaş C, Süleymanlar G. Nefroloji El Kitabı, Akpolat T, Yalçın A. U. ed. Kronik Böbrek Yetmezliği İstanbul, Güzel Sanatlar Matbaası, 2011:273–305.
7. K/DOQI clinical practice guidelines for chronic kidney disease: evaluation, classification, and stratification. Am J Kidney Dis 2002; 39: 1-266.
8. Yağcı N, Ağırca D. Son Dönem Böbrek Yetersizliğinin Mobilite ve Denge Üzerine Etkisinin İncelenmesi: Kontrollü Bir Çalışma, Türk Nefroloji Diyaliz ve Transplantasyon Dergisi 2012; 21 (3): 262–6.
9. KDIGO 2012 Clinical Practice Guideline for the Evaluation and Management of Chronic Kidney Disease, 2013;(3):1-2.
10. Clinical Practice Guidelines For Chronic Kidney Disease: Evaluation, Classification and Stratification, National Kidney Foundation Kidney Disease Outcomes Quality Initiative (NKF/DOQI), 2002; 43-5.
11. Serdengeçti K, Süleymanlar G, Altıparmak M. Türkiye’de Nefroloji- Diyaliz ve Transplantasyon Raporu, İstanbul, Türk Nefroloji Derneği Yayınları, 2011; 61–70.
12. Matovinović M.S. Pathophysiology and Classification of Kidney Diseases - eJIFCC <http://www.ifcc.org>, 03 Mart 2013 tarihinde ulaşılmıştır
13. Atlas of Chronic Kidney Disease in The United States, United States Renal Data System 2011 ANNUAL DATA REPORT Volume One, Chapter twelve, 2011; 291–302.
14. Axelsson J, Stenvinkel P. Role of fat mass and adipokines in chronic kidney disease. Curr Opin Nephrol Hypertens 2008; 17: 25-31.

15. Aydın Z, Gürsu M, Uzun S, Karadağ S, Tatlı E, Şumnu A. Periton Diyalizi Hastalarında Hepsidin ile Anemi ve İnflamasyon Belirteçleri Arasındaki İlişkinin İncelenmesi: Kontrol Gruplu Çalışma Türk Nefroloji Diyaliz ve Transplantasyon Dergisi 2012; 21(1): 66-7.
16. Du Bose T. D. Jr. American Society of Nephrology Presidential Address 2006: Chronic Kidney Disease as a Public Health Threat—New Strategy for a Growing Problem, J Am Soc Nephrol 2007;(18): 1038–45.
17. Aktaş B, Yılmaz Y EF, Yönel O, Kurt R, Alahdab YÖ, Çelikel ÇA. Özdoğan O, et al. Nonoalkolik yağlı karaciğer hastalığı olan bireylerde serum vaspin, obestatin ve apelin-36 düzeyleri. Marmara Medical Journal 2010; 23-4.
18. Kalman S. Renal zedelenmede sitokinler ve büyüme faktörleri, Türk Nefroloji Diyaliz ve Transplantasyon Dergisi 2002;11(3):140-3.
19. Pillebout E, Burtin M, Yuan H. T, Briand P, Woolf S. A, Friedlander G. et. al. Proliferation and Remodeling of the Peritubular Microcirculation after Nephron Reduction, American Journal of Pathology, 2001;(159)2:547-55.
20. McClellan WM, Flanders WD. Risk factors for progressive chronic kidney disease. J Am Soc Nephrol 2003; 14: 65-70.
21. İliçin G, Ünal S, Biberoglu K, Akalın S, Süleymanlar G. Temel İç Hastalıkları, Ankara, Güneş Kitabevi, 2003; 3: 769-77.
22. Harrison T.R. Kronik böbrek yetmezliği. Skorecki K, Gren J, Barry M (editörler). İç Hastalıkları Prensipleri. 15. Baskı, İstanbul: Nobel Tıp Kitapevleri, 2004; 1551–62.
23. 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; 321–7.
24. Kopple JD. Effect of nutrition on morbidity and mortality in maintenance Dialysis patients. Am J Kidney Dis 1994; 24: 1002-9.
25. Ideura T, Shimazui M, Morita H, Yoshimura A. Protein intake of more than 0.5 g/kg BW/day is not effective in suppressing the progression of chronic renal failure. Contrib Nephrol. 2007;155: 40-9.
26. Pupim LB, Ikizler TA. Uremic malnutrition: new insights into an old problem. Semin Dial 2003; 16: 224-32.
27. Ikizler TA, Greene JH, Wingard RL, Parker RA, Hakim RM. Spontaneous dietary protein intake during progression of chronic renal failure. J Am Soc Nephrol 1995; 6: 1386-91.
28. Mitch WE, Maroni BJ. Nutritional considerations in the treatment of patients With chronic uremia. Miner Electrolyte Metab 1998; 24: 285-9.

29. Stack AG, Port FK. Son Dönem Böbrek Yetmezliği Hastalarının Demografisi. Ereğ E (çev), In: Diyaliz Tedavisi, Nissenson AR, Fine RN, eds. Süleymanlar G, Ereğ E (Çeviri Editörleri) S.1-6, 3.Baskı, Güneş Kitabevi 2004; 78-91
30. 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; 652-4.
31. Lazarus JM, Denker BM, Owen WF. Hemodialysis. Brenner BM (editor). The Kidney. Philadelphia-Pennsylvania: WB SaundersCo. 1996; 2426-7.
32. Szcsepenska M, Machura E, Adamczyk P, Swietochowska E, Trembecka-Dubel E, Lipiec K, Jedzura A, Ziara K Endokrynol Pol. 2015; 66 (2): 100-7.
33. Yılmaz Y¹, Kurt R, Gurdal A, Alahdab YO, Yonal O, Senates E, Polat N, Eren F, Imeryuz N, Oflaz. H.Atherosclerosis. 2011 Jul;217(1):125-9.
34. Braunwald E, Fauci AS, Kasper DL. Harrison İç Hastalıkları Prensipleri (Çev ed: Sağlık Y) S.edisyon, Nobel Tıp Kitabevleri, 2004; 15: 1551-66.
35. Türkmen F, Hemodiyaliz Seminer El Kitabı. 1. Baskı, Deniz Ofset Matbacalık, 2002; 52-67.
36. Valderrabano F, Jofre R, Lopez-Gomez JM. Quality of Life in end stage renal Disease patients. Am Soc Nephrol 1995; 6: 1418-26.
37. Eçder ST, Bozfakıoğlu S, Ark E. Hemodiyalizde komplikasyonlar. Aktüel Tıp Dergisi 1997; 2: 212-7.
38. Sorkin MI, Diaz-Buxo JA: Physiology of peritoneal dialysis. Handbook of Dialysis. Daugirdas JT, Ing TS (ed) Little Brown and Company, Boston 1994; 92-120.
39. Alex D, Cameron S, Grunfeld J. Oxford Textbook Clinical Nephrology. 2nd Edition, Oxford University Press, Newyork, 1988; 3: 2049-572.
40. Urden LD, Stacy K; Critical Care Nursing. Mosby Press, Philadelphia, London, 2000;329-35.
41. Aydın Z. SAPD Hemşireler için El Kitabı. Eczacı Başı-Baxter, İstanbul 1998: 37-43.
42. Bakewell AB, Higgins RM, Edmunds ME. Quality of life in peritoneal dialysis patients: decline over time and association with clinical outcomes. Kidney Int2002; 61: 239-48.
43. Wozniak SE, Gee LL, Wachtel MS, Frezza EE. Adipose tissue: the new endocrine organ? A review article. Dig Dis Sci 2009; 54(9): 1847-56.
44. Bertram L. Kasiske. Theevaluation of prospective renal transplant recipients. Primer on Kidney Diseases- 3 rd Edition, 2001; 67: 455-60.

45. Wolfe RA, Ashby VB, Milford EL, Ojo AO, Ettenger RE, Agodoa LY, et al. Comparison of mortality in allpatients on dialysis, patients on dialysis awaiting transplantation, and recipients of a first cadaveric transplant. *N Engl J Med* 1999; 341: 1725-30.
46. Danovitch GM. *Handbook of kidney transplantation*, 3rd ed, Boston: Little, Brown and Company, 2001; 225-31.
47. Iacobellis G, Corradi D, Sharma AM. Epicardial adipose tissue: anatomic, biomolecular and clinical relationships with the heart. *Nat Clin Pract Cardiovasc Med*. 2005;2(10):536-43.
48. Sacks HS, Fain JN. Human epicardial adipose tissue: a review. *Am Heart J*. 2007;153(6):907-17.
49. Rabkin SW. Epicardial fat: properties, function and relationship to obesity. *Obes Rev*. 2007;8(3):253-61.
50. Reiner L, Mazzolemi A, Rodriguez FL. Statistical analysis of the epicardial fat weight in human hearts. *AMA Arch Pathol*. 1955;60(4):369-73.
51. Schejbal V. [Epicardial fatty tissue of the right ventricle morphology, morphometry and functional significance]. *Pneumologie*. 1989;43(9):490-9.
52. Iacobellis G, Willens HJ. Echocardiographic epicardial fat: a review of research and clinical applications. *J Am Soc Echocardiogr*. 2009;22(12):1311-9.
53. Iacobellis G, Barbaro G. The double role of epicardial adipose tissue as pro and anti-inflammatory organ. *Horm Metab Res*. 2008;40(7):442-5.
54. Marchington JM, Pond CM. Site-specific properties of pericardial and epicardial adipose tissue: the effects of insulin and high-fat feeding on lipogenesis and the incorporation of fatty acids in vitro. *Int J Obes*. 1990;14(12):1013-22.
55. Sacks HS, Fain JN, Holman B, Cheema P, Chary A, Parks F, Karas J, Optican R, Bahouth SW, Garrett E, Wolf RY, Carter RA, Robbins T, Wolford D, Samaha J. Uncoupling protein-1 and related messenger ribonucleic acids in human epicardial and other adipose tissues: epicardial fat functioning as brown fat. *J Clin Endocrinol Metab*. 2009;94(9):3611-5.
56. Mazurek T, Zhang L, Zalewski A, Mannion JD, Diehl JT, Arafat H, Sarov-Blat L, O'Brien S, Keiper EA, Johnson AG, Martin J, Goldstein BJ, Shi Y. Human epicardial adipose tissue is a source of inflammatory mediators. *Circulation*. 2003;108(20):2460-6.
57. Baker AR, Silva NF, Quinn DW, Harte AL, Pagano D, Bonser RS, Kumar S, McTernan PG. Human epicardial adipose tissue expresses a pathogenic profile of adipocytokines in patients with cardiovascular disease. *Cardiovasc Diabetol*. 2006;5:1-2.

58. Chaldakov GN, Fiore M, Stankulov IS, Manni L, Hristova MG, Antonelli A, Ghenev PI, Aloe L. Neurotrophin presence in human coronary atherosclerosis and metabolic syndrome: a role for NGF and BDNF in cardiovascular disease? *Prog Brain Res.* 2004;146:279-89.
59. Kremen J, Dolinkova M, Krajickova J, Blaha J, Anderlova K, Lacinova Z, Haluzikova D, Bosanska L, Vokurka M, Svacina S, Haluzik M. Increased subcutaneous and epicardial adipose tissue production of proinflammatory cytokines in cardiac surgery patients: possible role in postoperative insulin resistance. *J Clin Endocrinol Metab.* 2006;91(11):4620-7.
60. Cheng KH, Chu CS, Lee KT, Lin TH, Hsieh CC, Chiu CC, Voon WC, Sheu SH, Lai WT. Adipocytokines and proinflammatory mediators from abdominal and epicardial adipose tissue in patients with coronary artery disease. *Int J Obes (Lond).* 2008;32(2):268-74.
61. Fain JN, Sacks HS, Buehrer B, Bahouth SW, Garrett E, Wolf RY, Carter RA, Tichansky DS, Madan AK. Identification of omentin mRNA in human epicardial adipose tissue: comparison to omentin in subcutaneous, internal mammary artery periaortic and visceral abdominal depots. *Int J Obes (Lond).* 2008;32(5):810-5.
62. Iacobellis G, Pistilli D, Gucciardo M, Leonetti F, Miraldi F, Brancaccio G, Gallo P, di Gioia CR. Adiponectin expression in human epicardial adipose tissue in vivo is lower in patients with coronary artery disease. *Cytokine.* 2005;29(6):251-5.
63. Iacobellis G, di Gioia CR, Cotesta D, Petramala L, Travaglini C, De Santis V, Vitale D, Tritapepe L, Letizia C. Epicardial adipose tissue adiponectin expression is related to intracoronary adiponectin levels. *Horm Metab Res.* 2009;41(3):227-31.
64. Silaghi A, Achard V, Paulmyer-Lacroix O, Scridon T, Tassistro V, Duncea I, Clément K, Dutour A, Grino M. Expression of adrenomedullin in human epicardial adipose tissue: role of coronary status. *Am J Physiol Endocrinol Metab.* 2007;293(5): 1443-50.
65. Iacobellis G, di Gioia CR, Di Vito M, Petramala L, Cotesta D, De Santis V, Vitale D, Tritapepe L, Letizia C. Epicardial adipose tissue and intracoronary adrenomedullin levels in coronary artery disease. *Horm Metab Res.* 2009;41(12):855-60.
66. Iacobellis G, Willens HJ, Barbaro G, Sharma AM. Threshold values of high-risk echocardiographic epicardial fat thickness. *Obesity (Silver Spring).* 2008;16(4):887-92.
67. Jeong JW, Jeong MH, Yun KH, Oh SK, Park EM, Kim YK, Rhee SJ, Lee EM, Lee J, Yoo NJ, Kim NH, Park JC. Echocardiographic epicardial fat thickness and coronary artery disease. *Circ J.* 2007;71(4):536-9.

68. Iacobellis G, Assael F, Ribaldo MC, Zappaterreno A, Alessi G, Di Mario U, Leonetti F. Epicardial fat from echocardiography: a new method for visceral adipose tissue prediction. *Obes Res.* 2003;11(2):304-10.
69. Sade LE, Eroglu S, Bozbaş H, Ozbiçer S, Hayran M, Haberal A, Müderrisoğlu H. Relation between epicardial fat thickness and coronary flow reserve in women with chest pain and angiographically normal coronary arteries. *Atherosclerosis.* 2009;204(2):580-5.
70. Natale F, Tedesco MA, Mocerino R, de Simone V, Di Marco GM, Aronne L, Credendino M, Siniscalchi C, Calabrò P, Cotrufo M, Calabrò R. Visceral adiposity and arterial stiffness: echocardiographic epicardial fat thickness reflects, better than waist circumference, carotid arterial stiffness in a large population of hypertensives. *Eur J Echocardiogr.* 2009;10(4):549-55.
71. Iacobellis G, Ribaldo MC, Zappaterreno A, Iannucci CV, Leonetti F. Relation between epicardial adipose tissue and left ventricular mass. *Am J Cardiol.* 2004;94(8):1084-7.
72. Iacobellis G, Pond CM, Sharma AM. Different "weight" of cardiac and general adiposity in predicting left ventricle morphology. *Obesity (Silver Spring).* 2006;14(10):1679-84.
73. Eroglu S, Sade LE, Yildirir A, Bal U, Ozbiccer S, Ozgul AS, Bozbas H, Aydinalp A, Muderrisoglu H. Epicardial adipose tissue thickness by echocardiography is a marker for the presence and severity of coronary artery disease. *Nutr Metab Cardiovasc Dis.* 2009;19(3):211-7.
74. Ahn SG, Lim HS, Joe DY, Kang SJ, Choi BJ, Choi SY, Yoon MH, Hwang GS, Tahk SJ, Shin JH. Relationship of epicardial adipose tissue by echocardiography to coronary artery disease. *Heart.* 2008;94(3):7-8.
75. Iacobellis G, Ribaldo MC, Assael F, Vecci E, Tiberti C, Zappaterreno A, Di Mario U, Leonetti F. Echocardiographic epicardial adipose tissue is related to anthropometric and clinical parameters of metabolic syndrome: a new indicator of cardiovascular risk. *J Clin Endocrinol Metab.* 2003;88(11):5163-8.
76. Malavazos AE, Ermetici F, Coman C, Corsi MM, Morricone L, Ambrosi B. Influence of epicardial adipose tissue and adipocytokine levels on cardiac abnormalities in visceral obesity. *Int J Cardiol.* 2007;121(1):132-4.
77. Kessels K, Cramer MJ, Velthuis B. Epicardial adipose tissue imaged by magnetic resonance imaging: an important risk marker of cardiovascular disease. *Heart.* 2006;92(7):962-3.
78. Iacobellis G. Imaging of visceral adipose tissue: an emerging diagnostic tool and therapeutic target. *Curr Drug Targets Cardiovasc Haematol Disord.* 2005;5(4):345-53.

- 79.** Abbara S, Desai JC, Cury RC, Butler J, Nieman K, Reddy V. Mapping epicardial fat with multi-detector computed tomography to facilitate percutaneous transepical arrhythmia ablation. *Eur J Radiol.* 2006;57(3):417-22.
- 80.** Ergün A. Yağ dokusu ve yağ hücresi. *Türkiye Klinikleri J Med Sci* 2005; 25:412-20.
- 81.** Fantuzzi G. Adipose tissue, adipokines, and inflammation. *J Allergy Clin Immunol* 2005; 115: 911-9.
- 82.** Fischer-Posovszky P, Wabitsch M, Hochberg Z. Endocrinology of adipose tissue - an update. *Horm Metab Res* 2007; 39: 314-21.
- 83.** Koerner A, Kratzsch J, Kiess W. Adipocytokines: leptin--the classical, resistin--the controversial, adiponectin--the promising, and more to come. *Best Pract Res Clin Endocrinol Metab* 2005; 19: 525-46.
- 84.** Tok D, Çağlı K, Kadife I, Turak O, Özcan F, Başar FN, Gölbaşı Z, Aydoğdu S. Impaired coronary flow reserve is associated with increased echocardiographic epicardial fat thickness in metabolic syndrome patients. *Coron Artery Dis.* 2013;24(3):191-5.
- 85.** Hida K, Wada J, Eguchi J, Zhang H, Baba M, Seida A, et al. Visceral adipose tissue-derived serine protease inhibitor: a unique insulin-sensitizing adipocytokine in obesity. *Proc Natl Acad Sci* 2005; 102: 10610-5.
- 86.** Klöting N, Berndt J, Kralisch S, Kovacs P, Fasshauer M, Schön MR et al. Vaspin gene expression in human adipose tissue: association with obesity and type 2 diabetes. *Biochem Biophys Res Commun* 2006; 339: 430-6.
- 87.** Youn BS, Klöting N, Kratzsch J, Lee N, Park JW, Song ES, et al. Serum vaspin concentrations in human obesity and type 2 diabetes. *Diabetes* 2008; 57: 372-7.
- 88.** Fantuzzi G, Mazzone T. Adipose tissue and atherosclerosis: exploring the connection. *Arterioscler Thromb Vasc Biol* 2007; 27: 996-1003.
- 89.** Björntorp P. Metabolic implications of body fat distribution. *Diabetes Care* 1991; 14: 1132-43.
- 90.** Wajchenberg BL. Subcutaneous and visceral adipose tissue: their relation to the metabolic syndrome. *Endocr Rev* 2000; 21: 697-738.
- 91.** Frayn KN. Visceral fat and insulin resistance--causative or correlative? *Br J Nutr* 2000; 83: 71-7.
- 92.** Aust G, Richter O, Rohm S, Kerner C, Hauss J, Klöting N, et al. Vaspin serum concentrations in patients with carotid stenosis. *Atherosclerosis* 2009; 204:262-266

- 93.** Seeger J, Ziegelmeier M, Bachmann A, Lossner U, Kratzsch J, Bluher M, et al. Serum levels of the adipokine vaspin in relation to metabolic and renal parameters. *J Clin Endocrinol Metab* 2008; 93: 247-251.6.
- 94.** Nishizawa H, Shimomura I, Kishida K, Maeda N, Kuriyama H, Nagaretani H, et al. Androgens decrease plasma adiponectin, an insulin-sensitizing adipocyte-derived protein. *Diabetes* 2002; 51: 2734-41.
- 95.** Gulcelik NE, Karakaya J, Gedik A, Usman A, Gurlek A. Serum vaspin levels in type 2 diabetic women in relation to microvascular complications. *Eur J Endocrinol* 2009; 160: 65-70.
- 96.** Tan BK, Heutling D, Chen J, Farhatullah S, Adya R, Keay SD, et al. Metformin decreases the adipokine vaspin in overweight women with polycystic ovary syndrome concomitant with improvement in insulin sensitivity and a decrease in insulin resistance. *Diabetes* 2008; 57: 1501-7.

TEŞEKKÜR

Uzmanlık eğitimim boyunca bilgi, deneyim ve desteklerini esirgemeyen, eğitim ve öğretimime büyük katkıda bulunan, örnek aldığım değerli hocalarım Prof. Dr. Tefvik Sabuncu'ya, Prof. Dr. Necati Yenice'ye, Yrd. Doç. Dr. Hüseyin Taşkıran'a, Doç. Dr. Ahmet Uyanıkoğlu'na tez çalışmalarımı yönlendiren, araştırmalarımın her aşamasında öneri ve yardımlarını esirgemeyen tez danışmanım değerli hocam Yrd. Doç. Dr. Mehmet Nuri Turan'a, tez aşamasında desteğini esirgemeyen değerli hocam Doç. Dr. Tugay Ulaş'a ve her daim bize yardımcı olan Uzm. Dr. Haşım Nar'a ve Uzm. Dr. Hüseyin Karaaslan'a teşekkürlerimi sunarım.

Asistanlığım süresince birlikte çalışmaktan zevk aldığım başta Dr. Osman Yüksekayla ve Dr. Hüseyin Dursun olmak üzere asistan arkadaşlarıma ve başta Nezif Polat ve Adil Burhan olmak üzere tüm Dahiliye personeline teşekkürlerimi sunarım.

Zorlu asistanlık sürecinde asistanlığımın her anını benimle birlikte yaşayan ve her zaman yardıma hazır olan değerli dostlarıma teşekkürlerimi sunarım.

Tez çalışmalarım sırasında hastalarımın ekokardiyografilerine büyük bir titizlikle bakan, tecrübesini ve bilgisini benimle paylaşan Kardiyoloji hocalarına ve emeği geçen tüm Kardiyoloji asistanı arkadaşlarıma, tezimin hazırlık aşamasında destek ve katkılarından dolayı Biyokimya hocalarına ve çalışanlarına, yazışmalar ve daha birçok konuda, engin bilgi birikimi ve tecrübeleriyle bizlere yardımcı olan Murat Alkan'a ve Tevrat Zeray'a, birlikte çalıştığım tüm öğretim üyelerine, asistanlara, hemşirelere ve personellere teşekkürü bir borç bilirim.

Hayatım boyunca hep yanımda hissettiğim, maddi ve manevi desteklerini hiçbir zaman esirgemeyen başta annem olmak üzere aileme minnet ve şükranlarımı sunarım.

Her daim yanımda olan ve bana her daim destek olan sevgili eşim Emine'ye ve hayatımıza renk veren biricik çocuklarımız Ozan Aram ve Kerem Azad'a teşekkürlerimi sunarım.

Dr. Haydar BOYNIKARA

İÇİNDEKİLER

SAYFA NO

TEŞEKKÜR	I
İÇİNDEKİLER	II
ŞEKİLLER DİZİNİ	III
TABLolar DİZİNİ	IV
RESİMLER DİZİNİ	V
KISALTMALAR	VI
ÖZET	VII
ABSTRACT	IX
1. GİRİŞ ve AMAÇ	1
2. GENEL BİLGİLER	3
2.1.Kronik Böbrek Yetmezliği	3
2.1.1. Kronik Böbrek Yetmezliği Epidemiyolojisi	5
2.1.2. Kronik Böbrek Yetmezliği Etiyolojisi	4
2.1.3. Kronik Böbrek Yetmezliği Evreleme	7
2.1.4. Kronik Böbrek Yetmezliği Kliniği	7
2.1.5. Kronik Böbrek Yetmezliği Tedavisi	10
2.2. Adipoz(Yağ) Doku	14
2.3. Epikardiyal Yağ Doku	15
2.3.1. Tanım	15
2.3.2. Patofizyoloji	16
2.3.3.Epikardiyal Yağ Dokusu Ölçüm Metodları	18
2.4. Vaspin	20
3. GEREÇ VE YÖNTEM	24
3.1. Çalışma Protokolü	24
3.2. Epikardiyal Yağ Dokusu Kalınlığı Ölçümü	24
3.3.Vücut Yağ Oranı ve Visseral Yağ Oranı	25
3.4. İstatistiksel Analiz	25
4. BULGULAR	26
5. TARTIŞMA	30
6. SONUÇ	33
KAYNAKLAR	34

Şekil-1: Glomerüler ve Tübüler Hasar Ve Sonuçları

6



Tablo-1: Kronik Böbrek Yetmezliği Tanı Kriterleri	3
Tablo-2: Kronik Böbrek Yetmezliği Tanı Kriterleri	4
Tablo-3: RRT Alan Hastaların Etiyolojik Nedenlere Göre Dağılımı	5
Tablo-4: SDBY'ye İlerlemeyi Kolaylaştıran Risk Faktörleri	7
Tablo-5: Kronik Böbrek Yetmezliğinin Evreleri	7
Tablo-6: Üremik Sendromda Görülen Klinik Belirtiler	9
Tablo-7: Kronik Böbrek Yetmezliğinde Tedavi Prensipleri	10
Tablo-8: Periton Diyalizi Avantaj Ve Dezavantajları	13
Tablo-9: Hasta Ve Kontrol Grubu Demografik Verileri	26
Tablo-10: Hasta Ve Kontrol Grubu Laboratuvar Verileri	27
Tablo-11: Hasta Ve Kontrol Gruplarının Vaspin, Vücut Yağ Oranı, Visseral Yağ Oranı, Epikardiyal Yağ Dokusu Kalınlığı ve HOMA-İR Parametrelerinin Karşılaştırılması	28
Tablo-12: Hasta Grubunda Vaspin İle Vücut Yağ Oranı, Visseral Yağ Oranı, Epikardiyal Yağ Dokusu Kalınlığı, HOMA-İR Parametrelerinin Korelasyon Analizi	28
Tablo-13: Kontrol Grubunda Vaspin İle Vücut Yağ Oranı, Visseral Yağ Oranı, Epikardiyal Yağ Dokusu Kalınlığı, HOMA-İR Parametrelerinin Korelasyon Analizi	29

RESİMLER DİZİNİ

SAYFA NO

Resim-1: Epikardiyal Yağ Dokusunun Makroskopik Görünümü	19
Resim-2: Epikardiyal Yağ Dokusunun Mikroskopik Görünümü	19
Resim-3: Epikardiyal Yağ Dokusunun Ekokardiyografik Görüntüsü	20
Resim-4: MRG ile Epikardiyal Yağ Dokusunun Görüntülenmesi	20



KISALTMALAR ve SİMGELER

KBY	: Kronik Böbrek Yetmezliği
GFR	: Glomerüler Filtrasyon Hızı
AER	: Albumin Atılım Miktarı
ACR	: Albumin Kreatinin Oranı
GFR	: Glomerüler Filtrasyon Hızı
HT	: Hipertansiyon
DM	: Diyabetes Mellitus
NKF	: Ulusal Böbrek Vakfı
ABD	: Amerika Birleşik Devletleri
TND	: Türk Nefroloji Derneği
SDBY	: Son Dönem Böbrek Yetmezliği
RRT	: Renal Replasman Tedavisi
HD	: Hemodiyaliz
PD	: Periton Diyalizi
DHEA	: Dehidroepiandrosteron
IL-6	: İnterlökin 6
SOR	: Serbest Oksijen Radikalleri
ATP	: Adenozin Trifosfat
DNA	: Deoksiribo Nükleik Asit
IQR	: Çeyrekler Arası Aralık
SD	: Standart Sapma
URR	: Üre Azalma Oranı
CRP	: C- Reaktif Protein
PTH	: Parathormon
VKİ	: Vücut Kitle İndeksi
LDL	: Düşük Dansiteli Lipoprotein
HDL	: Yüksek Dansiteli Lipoprotein
ELİSA	: Enzime-Linked İmmunosorbent Assay
TSH	: Tiroid Stimulan Hormon
EYD	: Epikardiyal Yağ Dokusu
GFR	: Glomerüler Filtrasyon Hızı
HOMA-IR	: Homeostaz Modeli Değerlendirmesi İndeksi-İnsülin Direnci

ÖZET

Geriatrik Kronik Böbrek Yetmezliği Hastalarında Epikardiyal Yağ Dokusu Kalınlığı İle Serum Vaspin Düzeyi Arasındaki İlişkisi

Dr. Haydar BOYNIKARA

İç Hastalıkları Anabilim Dalı Uzmanlık Tezi

Amaç: Kronik böbrek yetmezliğinde (KBY) kronik inflamatuvar bir süreç gözlenmektedir. KBY hastalarında kardiyovasküler hastalıklar normal popülasyona göre fazladır. Epikardiyal yağ dokusu kalınlığının son zamanlarda kardiyovasküler hastalıkların bir göstergesi olduğu düşünülmektedir. Ayrıca bir adipositokin olan vaspin düzeylerinin kronik inflamatuvar olaylarda arttığı da saptanmıştır. Son çalışmalarda KBY hastalarında vaspin düzeylerinin ve epikardiyal yağ dokusu kalınlığının arttığını gösteren çalışmalar olmasına rağmen bu parametrelerin birbirleriyle ilişkisini gösteren bir çalışma bulunmamaktadır. Biz bu çalışmada diyabetik olmayan geriatrik KBY hastalarında vaspin düzeyleri ile epikardiyal yağ dokusu kalınlığı arasında ilişkiyi araştırmayı amaçladık.

Metod: Bu kesitsel çalışmada diyabetik olmayan 65 yaş üstü KBY tanılı 40 hasta ile yaş ve cinsiyet uyumlu 40 sağlıklı gönüllü çalışmaya alındı. Serum vaspin düzeyleri ELİSA yöntemi ile belirlendi. Epikardiyal yağ dokusu kalınlığı ekokardiyografi ile değerlendirildi. Dijital vücut analiz cihazı kullanılarak biyoimpedans metodu ile vücut vücut yağ oranı ve visseral yağ oranı ölçüldü. İnsülin direnci homeostaz modeli değerlendirmesi indeksi (HOMA-IR) ile hesaplandı.

Bulgular: Ortalama yaş hasta grubunda 72.72 ± 6.89 , kontrol grubunda 71.88 ± 4.87 idi. Çalışmaya alınan hasta ve kontrol grubu arasında yaş, cinsiyet ve vücut kitle indeksi açısından anlamlı fark yoktu (Tüm $p > 0.05$). Hasta grubunda vaspin değeri kontrol grubuna göre anlamlı olarak düşük saptandı (ortalama 291.9 ± 86.6 ng/ml'ye karşılık 433.9 ± 63.4 ng/ml, $p < 0.001$). Epikardiyal yağ dokusu kalınlığı hasta grubunda kontrol grubuna göre anlamlı olarak düşük idi (ortanca 4 mm [IQR 3-5 mm]'e karşılık 5 mm [IQR 4-7 mm], $p < 0.001$). Vücut yağ oranı hasta grubunda kontrol grubuna göre anlamlı olarak daha düşük saptandı (ortalama % 27.3 ± 8.9 ' karşılık % 31.6 ± 10.1 , $p = 0.05$). Gruplar arasında visseral yağ oranı açısından fark gözlenmedi

($p>0.05$). HOMA-IR hasta grubunda kontrol grubuna göre anlamlı olarak yüksek idi (ortanca 1.7 mg/dl x uIU/ml, [IQR 1.3-2.3 mg/dl x uIU/ml]'e karşılık 1.4 mg/dl x uIU/ml [IQR 0.9-1.9 mg/dl x uIU/ml], $p=0.05$). Hem hasta grubunda hem de kontrol grubunda serum vaspin düzeyleri ile epikardiyal yağ dokusu kalınlığı, vücut yağ oranı, visseral yağ oranı ve HOMA-IR arasında korelasyon saptanmadı (Tüm $p>0.05$).

Sonuç: Diyabetik olmayan geriatric KBY hastalarında serum vaspin düzeyi, vücut vücut yağ oranı ve epikardiyal yağ dokusu kalınlığı kontrol grubuna göre düşük saptanmıştır. Bu durum geriatric KBY'li hastalarda kronik böbrek hastalığı sürecinde gelişebilen iştah azalması, kronik malnütrisyon gibi problemlerin varlığını düşündürmektedir. Böyle bir geriatric popülasyonda serum vaspin düzeyleri ile vücut yağ oranı, visseral yağ oranı, epikardiyal yağ dokusu kalınlığı ve HOMA-IR arasında ilişki saptanmamıştır. Bu konunun aydınlatılmasında, daha fazla hasta sayılı çalışmalara ihtiyaç olduğu kanaatindeyiz.

Anahtar Kelimeler: Kronik Böbrek Yetmezliği, Vaspin, Epikardiyal Yağ Dokusu Kalınlığı

ABSTRACT

The Relationship Between Epicardial Adipose Tissue Thickness And Serum Vaspin Level In Geriatric Patients With Chronic Renal Failure

Haydar BOYNIKARA, MD

Specialty Thesis, Department of Internal Medicine

Objective: A chronic inflammatory process is observed in chronic renal failure (CRF). Cardiovascular disease was seen more in patients with CRF rather than in normal population. Recently, epicardial fat thickness is considered to be an indicator of cardiovascular disease. The levels of vaspin, a adipocytokine, is also found to be increased in chronic inflammatory process. Although recent studies showed that vaspin levels and epicardial fat thickness are increased in CRF patients, there is no study investigated the relationship between these parameters. In this study, we aimed to investigate the relationship between serum vaspin levels and epicardial adipose tissue thickness in nondiabetic geriatric patients with CRF.

Methods: In this cross-sectional study, 40 nondiabetic CRF patients older than 65 years old and age and sex-matched 40 healthy volunteers were enrolled. Serum vaspin levels were determined by ELISA. Epicardial fat thickness was assessed by echocardiography. The ratio of body fat and the ratio of visceral fat were measured by bioimpedance analysis method using a digital body analysis device. Insulin resistance were calculated by homeostasis model assessment insulin resistance index (HOMA-IR).

Findings: Mean ages of patient group and control group were 72.72 ± 6.89 and 71.88 ± 4.87 , respectively. There were no significant differences between the patient and control groups according to age, gender and body mass index (All $p > 0.05$). The levels of vaspin were found significantly lower in patient group than control group (291.9 ± 86.6 ng/mL versus 433.9 ± 63.4 ng/ml, $p < 0.001$). Epicardial fat thickness was significantly lower in patient group than control group (median; 4 mm [IQR 3-5 mm] versus 5 mm [IQR 4-7 mm], $p < 0.001$). The ratio of body fat was found significantly lower in patient group than control group (27.3 ± 8.9 % versus 31.6 ± 10.1 %, $p = 0.05$). No significant difference was observed between groups according to the ratio of visceral fat ($p > 0.05$). Homa-IR was significantly higher in patient group than control group (median, 1.7 mg/dl x uIU/ml, [IQR 1.3-2.3 mg/dl x uIU/ml] versus 1.4 mg/dl x uIU/ml [IQR 0.9-

1.9 mg/dl x uIU/ml], $p=0.05$). The levels of serum vaspin were not correlated with epicardial fat thickness, the ratio of body fat, the ratio of visceral fat and HOMA-IR, both in patient and control groups (all $p>0.05$).

Conclusion: The level of serum vaspin, the ratio of body fat and epicardial fat thickness was found lower in nondiabetic geriatric patients with CRF than control group. These findings were suggested the presence of abnormalities such as loss of appetite and chronic malnutrition which can be developed in the process of chronic kidney disease. In a such geriatric population, it was not detected any relationship between serum vaspin levels and the ratio of body fat, the ratio of visceral fat, epicardial fat thickness and HOMA-IR. We think that the studies having more patients are needed in order to clarify this issue.

Key Words: Chronic Renal Failure, Vaspin, Epicardial Fat Thickness