

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

**DİYABETİK OLMAYAN HEMODİYALİZ HASTALARINDA
NÖTROFİL-LENFOSİT ORANI İLE İNSÜLİN DİRENCİ
ARASINDAKİ İLİŞKİNİN DEĞERLENDİRİLMESİ**

UZMANLIK TEZİ

Dr. Abdullah URTEKİN

DANIŞMAN

Yrd. Doç. Dr. Mehmet Nuri TURAN

ŞANLIURFA

2017

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

**DİYABETİK OLMAYAN HEMODİYALİZ HASTALARINDA
NÖTROFİL-LENFOSİT ORANI İLE İNSÜLİN DİRENCİ
ARASINDAKİ İLİŞKİNİN DEĞERLENDİRİLMESİ**

UZMANLIK TEZİ

Dr. Abdullah URTEKİN

DANIŞMAN

Yrd. Doç. Dr. Mehmet Nuri TURAN

ŞANLIURFA

2017

TEŞEKKÜR

Uzmanlık tezimin hazırlanması ve yazımında büyük desteğini gördüğüm, uzmanlık eğitimim boyunca bilgi ve tecrübelerinden yararlandığım saygı değer hocam Yrd. Doç. Dr. Mehmet Nuri TURAN' a,

Çalışmamda emeği bulunan Hemodiyaliz Ünitesi hemşire ve çalışanlarına, Biyokimya Anabilim Dalı'ndan Yrd. Doç. Dr. Ataman GÖNEL ve diğer Biyokimya laboratuvar çalışanlarına,

Uzmanlık eğitimim süresince değerli bilgi ve deneyimlerinden her zaman faydalandığım, değerli hocalarım Anabilim Dalı başkanımız Prof. Dr. Tevfik SABUNCU, Prof. Dr. Necati YENİCE, Doç. Dr. Ahmet UYANIKOĞLU, Doç. Dr. Timuçin AYDOĞAN, Doç. Dr. M. Ali EREN, Doç. Dr. Turgay ULAŞ, Doç. Dr. Hakan BÜYÜKHATİPOĞLU, Doç. Dr. Fatih KURNAZ, Yrd. Doç. Dr. Emel YİĞİT KARAKAŞ, Yrd. Doç. Dr. Vehbi ERÇOLAK, Yrd. Doç. Dr. İdris KIRHAN, Yrd. Doç. Dr. Hüseyin TAŞKIRAN, Uzm. Dr. Hüseyin KARAASLAN' a

Uzmanlık eğitimim boyunca beraber çalıştığım tüm değerli doktor arkadaşlarım, hemşire ve diğer yardımcı sağlık personelimize, her türlü idari işlerimizle gönülden ilgilenen ve çok yardımı dokunan Sn. Murat ALKAN ve Sn. Tevrat ZERAY' a

Her zaman desteğini ve sevgisini hissettiğim aileme, her türlü zorluk karşısında yanımda olan ve elde ettiğim her başarıda büyük payı olan sevgili eşim Harika'ya, yaşam için ilham kaynağım olan sevgili oğlum Yiğit Enes'e sonsuz teşekkürlerimi sunuyorum.

Dr. Abdullah URTEKİN

İÇİNDEKİLER

SAYFA NO

TEŞEKKÜR	I
İÇİNDEKİLER	II
ŞEKİLLER DİZİNİ	III
TABLolar DİZİNİ	IV
KISALTMALAR	V
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	3
2.1.2. Kronik Böbrek Yetmezliği Etiyolojisi	4
2.1.3. Kronik Böbrek Yetmezliği Evrelendirmesi	6
2.1.4. Kronik Böbrek Yetmezliği Kliniği	6
2.1.5. Kronik Böbrek Yetmezliği Tedavisi	9
2.2. İnsülin Direnci	14
2.2.1. İnsülin Direncinin Sebepleri	18
2.2.2. İnsülin Direnci Ölçüm Teknikleri	20
2.3. Nötrofil-Lenfosit Oranı	22
3. GEREÇ VE YÖNTEM	23
3.1. Çalışma Protokolü	23
3.2. İstatistiksel Analiz	23
4. BULGULAR	25
5. TARTIŞMA VE SONUÇ	31
KAYNAKLAR	35

Şekil-1: Glomerüler ve Tübüler Hasar ve Sonuçları

5

Şekil-2: Hastaların KBY Etyolojileri

27



Tablo-1: Kronik Böbrek Yetmezliği Tanı Kriterleri	2
Tablo-3: RRT Alan Hastaların Etiyolojik Nedenlere Göre Dağılımı	3
Tablo-3: RRT Alan Hastaların Etiyolojik Nedenlere Göre Dağılımı	4
Tablo-4: Son Dönem Böbrek Yetmezliğine İlerlemeyi Kolaylaştıran Risk Faktörleri	6
Tablo-5: Kronik Böbrek Yetmezliğinin Evreleri	6
Tablo-6: Üremik Sendromda Görülen Klinik Belirtiler	8
Tablo-7: Kronik Böbrek Yetmezliğinde Tedavi Prensipleri	10
Tablo-8: PD Avantaj ve Dezavantajları	13
Tablo-9: Demografik Veriler	25
Tablo-10: Hastaların KVH ile Hemodiyaliz Giriş Yolları Sıklığı	26
Tablo-11: Hastaların Hemodiyalizde Kullandığı İlaçlar	26
Tablo-12: Hasta Grubunun Hemodiyalize Giriş Süreleri, Kt/V ve URR Değerleri	27
Tablo-13: Hasta ve Kontrol Grubunun Laboratuvar Verileri	28
Tablo-14: Hasta ve Kontrol Grubunun İnsülin, HOMA ve NLO Verileri	29
Tablo-15: Hasta Grubunda HOMA ile NLO, Glukoz, İnsülin, CRP, VKİ, Bel Kalça Çevresi Oranı Arasındaki Korelasyon Analizi	30
Tablo-16: Kontrol Grubunda HOMA ile NLO, Glukoz, İnsülin, CRP, VKİ, Bel Kalça Çevresi Oranı Arasındaki Korelasyon Analizi	30

KISALTMALAR ve SİMGELER

KBY	: Kronik Böbrek Yetmezliği
RRT	: Renal Replasman Tedavisi
HD	: Hemodiyaliz
CRP	: C-reaktif protein
NLO	: Nötrofil-Lenfosit Oranı
IL-6	: İnterlökin 6
TNF	: Tümör Nekroz Faktörü
HT	: Hipertansiyon
IGF-1	: İnsülin-Like Growth Faktör-1
GFH	: Glomerüler Filtrasyon Hızı
GFR	: Glomerüler Filtrasyon Hızı
NKF	: National Kidney Foundation (Ulusal Böbrek Vakfı)
KDIGO	: Kidney Disease Improving Global Outcomes
AER	: Albumin Atılım Miktarı
ACR	: Albumin Kreatinin Oranı
DM	: Diyabetes Mellitus
NHANES	: The National Healthand Nutrition Examination Survey
ABD	: Amerika Birleşik Devletleri
TND	: Türk Nefroloji Derneği
CREDIT	: Chronic Renal Disease In Turkey
SDBY	: Son Dönem Böbrek Yetmezliği
PD	: Periton Diyalizi
Da	: Dalton
mRNA	: Messenger Ribonükleik asit
PTH	: Parathormon
IRS	: İnsülin Reseptör Substratı
GLUT	: Glukoz Transport Molekülleri
HDL	: Yüksek Dansiteli Lipoprotein
LDL	: Düşük Dansiteli Lipoprotein

PKOS	: Polikistik Over Sendromu
HECT	: Hiperinsülinemik Öglisemik Klemp Testi
ITT	: İnsülin Tolerans Testi
CICMAY	: Glikozun Sürekli İnfüzyonu ile Model Değerlendirmesi
KBH	: Kronik Böbrek Hastalığı
IQR	: Çeyrekler Arası Aralık
HOMA	: İnsülin Direnci Homeostaz Modeli Değerlendirmesi İndeksi
VKİ	: Vücut Kitle İndeksi
KVH	: Kardiyovasküler Hastalık
AVF	: Arteriovenöz Fistül
EPO	: Eritropoetin
NLR	: Neutrophil-Lymphocyte Ratio

ÖZET

Diyabetik Olmayan Hemodiyaliz Hastalarında Nötrofil-Lenfosit Oranı İle İnsülin Direnci Arasındaki İlişkinin Değerlendirilmesi

Dr. Abdullah URTEKİN

İç Hastalıkları Anabilim Dalı Uzmanlık Tezi

Amaç: Hemodiyaliz hastalarında nötrofil-lenfosit oranı (NLO) inflamatuvar belirteçlerle ilişkilidir. İnflamasyon insülin direncini arttırmaktadır. Bu çalışmada, diyabetik olmayan hemodiyaliz hastalarında NLO ile insülin direnci arasındaki ilişkinin araştırılması amaçlandı.

Metod: Bu kesitsel çalışmada, 40 diyabetik olmayan hemodiyaliz hastası ve 40 sağlıklı gönüllü birey çalışmaya alındı. Sağlıklı gönüllülerden ve hemodiyalize giren hastalardan hemodiyaliz öncesi biyokimya tüpüne kan alındı. Nötrofil sayısının lenfosit sayısına bölünmesi ile NLO elde edildi. Serum insülin düzeyleri ELİSA yöntemi ile çalışıldı. İnsülin direnci, homeostaz modeli değerlendirmesi indeksi (HOMA) ile hesaplandı.

Bulgular: Ortalama yaş hasta grubunda 43.6 ± 14.4 , kontrol grubunda 42.9 ± 17.3 idi. Çalışmaya alınan hasta ve kontrol grubu arasında yaş, cinsiyet, vücut kitle indeksi ve bel-kalça çevresi oranı açısından anlamlı fark yoktu (tüm $p > 0.05$). Hasta grubunda NLO, C-reaktif protein (CRP) ve HOMA kontrol grubuna göre anlamlı olarak yüksek idi (NLO için ortalama 2.9 ± 1.2 ' ye karşılık 1.9 ± 0.7 , $p < 0.001$; CRP için ortalama 0.9 ± 0.8 mg/dl' ye karşılık 0.4 ± 0.6 mg/dl, $p = 0.01$; HOMA için ortalama 4.4 ± 3.7 mg/dl x uIU/ml' ye karşılık 1.7 ± 1.1 mg/dl x uIU/ml, $p < 0.001$). Hem hasta grubunda hem de kontrol grubunda NLO ile CRP arasında anlamlı pozitif korelasyon saptandı (hasta grubu için $r = 0.405$, $p = 0.009$; kontrol grubu için $r = 0.341$, $p = 0.031$). Her iki grupta NLO ile HOMA arasında anlamlı korelasyon saptanmadı (tüm $p > 0.05$).

Sonuç: Her ne kadar diyabetik olmayan hemodiyaliz hastalarında NLO ve HOMA düzeyleri yüksek saptansa da NLO ile HOMA arasında korelasyon yoktu. NLO ile HOMA arasında anlamlı bir ilişki olmaması üremik ortamda bilinmeyen başka faktörlerin bu ilişkiyi

etkileyebileceğini düşündü. Bu konunun aydınlatılmasında, daha geniş kapsamlı çalışmalara ihtiyaç olduğu kanaatindeyiz.

Anahtar Kelimeler: Hemodiyaliz, Nötrofil-Lenfosit Oranı, İnsülin Direnci



ABSTRACT

The Evaluation of the Relationship Between Neutrophil-Lymphocyte Ratio and Insulin Resistance in Non-Diabetic Hemodialysis Patients

Abdullah URTEKİN, MD

Specialty Thesis, Department of Internal Medicine

Objective: The neutrophil-lymphocyte ratio (NLR) is associated with inflammatory markers in hemodialysis patients. Inflammation increases insulin resistance. In this study, it was aimed to investigate the relationship between NLR and insulin resistance in non-diabetic hemodialysis patients.

Method: In this cross-sectional study, 40 non-diabetic hemodialysis patients and 40 healthy volunteers were enrolled. Blood samples were collected from healthy volunteers and hemodialysis patients at the beginning of the hemodialysis session. NLR was obtained by dividing absolute neutrophil to absolute lymphocyte. Serum insulin levels were determined using an ELISA kit. The insulin resistance was calculated by the homeostasis model assessment (HOMA).

Findings: Mean ages of patient group and control group were 43.6 ± 14.4 , and 42.9 ± 17.3 , respectively. There were no significant differences between the patients and control subjects with respect to age, gender, body mass index or waist-hip ratio (all $p > 0.05$). The levels of NLR, C-reactive protein (CRP) and HOMA were significantly higher in patient group than in control group (2.9 ± 1.2 versus 1.9 ± 0.7 , $p < 0.001$; 0.9 ± 0.8 mg/dl versus 0.4 ± 0.6 mg/dl, $p = 0.01$; 4.4 ± 3.7 mg/dl x uIU/ml versus 1.7 ± 1.1 mg/dl x uIU/ml, $p < 0.001$, respectively). NLR positively correlated with CRP both in patient and control groups ($r = 0.405$, $p = 0.009$; $r = 0.341$, $p = 0.031$, respectively). There was no significant correlation between NLO and HOMA in both groups (both $p > 0.05$).

Conclusion: Although the levels of NLR and HOMA were found significantly higher in non-diabetic hemodialysis patients, there was no correlation between NLR and HOMA. The absence of significant relationship between NLO and HOMA suggested that this relation could be

affected by other unknown factors of uremic media. We think that more detailed studies are needed in order to clarify this issue.

Key Words: Hemodialysis, Neutrophil-Lymphocyte Ratio, Insulin Resistance



1. GİRİŞ ve AMAÇ

Kronik böbrek yetmezliği (KBY), çeşitli hastalıklara bağlı olarak gelişen kronik, ilerleyici ve geri dönüşümsüz nefron kaybı ile karakterize 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 (HD), dünyada ve ülkemizde en sık uygulanan renal destek tedavi yöntemidir (2,3).

Sistemik inflamasyon birçok biyokimyasal ve hematolojik belirteçlerle ölçülebilir. Bununla birlikte bu belirteçlerin çoğu zaman alıcı ve pahalıdır. Sedimentasyon, lökosit sayısı ve C-reaktif protein (CRP) önemli inflamasyon belirteçleridir. Son zamanlarda bu göstergeler arasında nötrofil-lenfosit oranı (NLO) da katılmıştır. Yapılan araştırmalar sonucunda NLO' nun sistemik inflamasyonda seviyesi artan IL-6 ve TNF-alfa gibi proinflamatuvar sitokinlerle ilişkili olduğu öne sürülmüştür (4). NLO, toplam nötrofil sayısının lenfosit sayısına bölünmesiyle elde edilir. Ucuz olması ve kolayca hesaplanabilmesi önemli avantajlarıdır (5). Kronik inflamasyon son dönem böbrek hastalarında gözlenen malnütrisyon –inflamasyon-ateroskleroz sendromunun bir parçasıdır (6). Erken ateroskleroz oluşumu son dönem böbrek yetmezliği olan hastaların en önemli mortalite ve morbidite sebebidir (7).

İnsülin direnci, hedef dokuların (kas, karaciğer ve yağ dokusu) insüline olan cevabının azalmasıdır. İnsülin direncini, Tip 2 diyabet gelişmesinin altında yatan primer defektlerden biri olduğu düşünülmektedir. Tip 2 diyabet hastalarının %85' inde insülin direnci mevcuttur. Aynı zamanda iskemik kalp hastalığı ve hipertansiyon (HT) gibi birçok hastalığın patogenezinde önemli bir rol oynar. İnsülin damar düz kasında insülin veya insülin-like growth faktör-1 (IGF-1) reseptörü ile etkileşerek endotel proliferasyonunu arttırabilir ve ateroskleroz gelişimi ile ilişkili olabilir (8).

Hemodiyaliz hastalarında NLO inflamatuvar belirteçlerle ilişkili bulunmuştur (4,9). Yapılan çalışmalarda inflamasyonun insülin direncini arttırdığı saptanmıştır (10,11). Biz de bu veriler ışığında diyabetik olmayan hemodiyaliz hastalarında NLO ile insülin direnci arasında bir ilişki olup olmadığını araştırmayı planladık.

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 (12). KBY, temelde yatan böbrek hastalığının etiyolojisi 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 (13). Glomerüler filtrasyon hızı (GFH) genellikle aylar ve/veya yıllar içinde giderek azalmaktadır. Azalma hızı, altta yatan nedene göre büyük değişkenlik göstermektedir. Bu azalmanın sonucu olarak böbrek, sıvı-solüt ve metabolik-endokrin dengeleri ayarlama fonksiyonunu kaybetmektedir (14,15). Kronik böbrek yetmezliği için ortak bir tanım kabul edilmiş ve çeşitli kılavuzlarda yayınlanmıştır (16–19). National Kidney Foundation/ Kidney Disease Outcomes Quality Initiative (NKF/KDOQI) kılavuzuna göre KBY tanı kriterleri (2002) tablo-1' de verilmiştir (16).

Tablo-1: Kronik Böbrek Yetmezliği Tanı Kriterleri (2002) (16)

<p>1. Azalmış veya normal GFR ile birlikte, ≥ 3 ay süren böbrek hasarı ile birlikte yapısal veya fonksiyonel böbrek patolojisinin</p> <p>a) Patolojik veri veya</p> <p>b) İdrar ya da kan testlerindeki bozukluklar ya da görüntüleme teknikleri ile belirlenen bozukluklar ile ortaya konması</p> <p>2. Böbrek hasarı olup olmamasına bakmaksızın GFR' nin ≥ 3 ay < 60 ml/dk/1.73 m² olması</p>

GFR: Glomerüler filtrasyon hızı

National Kidney Foundation / Kidney Disease Improving Global Outcomes (NKF-KDIGO) çalışmasının 2013 yılında yayınlanan kılavuzunda KBY tanı kriterleri daha geliştirilerek verilmiştir. Bu yeni 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) (15)

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 e) Görüntüleme ile saptanan yapısal bozukluklar f) Böbrek nakli hikayesi
Azalmış GFR	GFR<60 ml/dk/1.73 m ²

2. 1. 1. Kronik Böbrek Yetmezliği Epidemiyolojisi

KBY 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 (1,20,21). Tüm dünyada olduğu gibi ülkemizde de KBY insidansı ve prevalansı giderek artmaktadır (2,13). KBY' nin en sık görüldüğü ülkeler Meksika, Tayvan, Japonya ve ABD' dir. Kırktan fazla ülke ve bölgede yapılan araştırmalara göre Türkiye ilk 10 ülke arasına girmektedir (2). Türk Nefroloji Derneği (TND) tarafından yapılan Chronic Renal Disease In Turkey (CREDIT) çalışmasında 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. TND' nin 2010 yılı kayıt verilerine göre ülkemizdeki bir yıllık dönemde KBY hastalarının etiyojileri tablo-3' te gösterilmiştir (17).

Tablo-3: RRT Alan Hastaların Etiyolojik Nedenlere Göre Dağılımı (2010) (17).

Tanı	n	%	
DM	Tip 1 DM	1744	4.4
	Tip 2 DM	10252	26.1
HT		10681	27.2
Glomerülonefrit		2939	7.5
Polikistik böbrek hastalıkları		1930	4.9
Pyelonefrit		1236	3.2
Amiloidoz		806	2.1
Renal vasküler 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 (18). 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 (2,18,21). Artan glomerüler basıncın glomerül membran bariyerini hasara uğratmasının sonucu 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 dönüşür (2,13,18).

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 (18). Glomerüllerde oluşan inflamatuvar reaksiyon sonucu ortaya çıkan sitokinler, büyüme faktörleri gibi bazı mediyatörler, glomerüler dolaşımın temeli olan peritübüler dolaşımı bozarak glomerüllerde interstisyel hasarı başlatır (18,22). 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 (18,23).

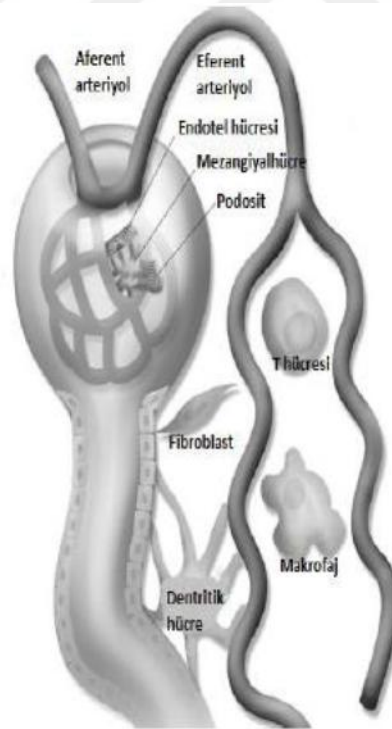
Glomerüler endotel, mezanşiyal, visseral ve pariyetal epitel hücreleri, podositler ve bu hücrelerin ekstraselüler matriksleri nefronu oluşturan temel bileşenlerdir. Bu bileşenlerin herhangi birinde oluşan hasar hücre-hücre komşuluğu veya kemokin, sitokin, büyüme faktörleri gibi mediyatörler ile diğer bileşende de hasar oluşturur (18).

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 (18)

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 (24).

Tablo-4: Son Dönem Böbrek Yetmezliğine İlerlemeyi Kolaylaştıran Risk Faktörleri (24)

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 Evrelendirme

KBY evrelendirme, hasta yönetiminde yönlendirici olması nedeniyle önemlidir. KBY evrelendirme böbrek fonksiyonunun derecesine göre NKF/KDOQI ve KDIGO kılavuzlarında belirtilen kriterlere göre yapılmaktadır (16). KBY evrelendirme tablo-5' de verilmiştir.

Tablo-5: Kronik Böbrek Yetmezliğinin Evreleri (1,13)

Evre	Tanım	GFR (ml/dk/1.73 m ³)
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 B6brek Yetmezliği Kliniği

KBY' nin erken evresinde b6breğin fonksiyonel rezervinde azalma olmasına rağmen, reg6latuar, biyosentez ve ekskresyon fonksiyonları genellikle iyidir. Bu y6zden erken evrede belirti ve bulgular hen6z ortaya 6ıkmamıştır. Orta evrede azotemi oluşur ama 6oğunlukla hastalar asemptomatiktir (25). İleri evre b6brek yetmezliğinde GFH % 30' un altındadır. B6brek fonksiyonlarının b6y6k 6l6de bozulması, halsizlik, nokt6ri ve kemik ağruları gibi klinik belirti ve bulguların ortaya 6ıkmasına neden olur. Son d6nem b6brek hastalığında, b6brek fonksiyonlarının ileri derecede kaybı sonucunda giderek artan azotemi ve hemen her organ sistemi ile ilgili belirti ve bulgular ile 6remik sendrom ortaya 6ıkar (23). 6remik sendromda g6r6len klinik belirtiler tablo-6' da g6sterilmiştir.

Tablo-6: Üremik Sendromda Görülen Klinik Belirtiler (26)

<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>Solunum 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	

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 (27,28).

KBY' de en önemli problemlerden biri normokrom, normositer tipte bir anemidir. Hastaların serum hemoglobin değeri genellikle 6-8 g/dl 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 insanlarda eritrosit yaşam süresi 120 gün iken KBY' li hastalarda ortalama 73 gündür (23).

Kronik böbrek yetmezliğinin ilerlemesi ile birlikte beslenme ve metabolik problemler sık karşılaşılan sorunlardır (29). 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 (30). Üremiyle beraber anabolik hormonların (insülin, IGF-1) aktivitesi azalmakta, katabolik hormonlar (kortizol, glukagon) ise artmaktadır (31). Üremik toksinlerin vücutta birikimi, inflamasyon ve inflamatuvar sitokinlerin artması sonucu, hastaların spontan olarak protein ve enerji alımını azaltmaktadır (32). İlerleyici metabolik asidoza bağlı olarak protein yıkımı artmakta, dallı zincirli aminoasit metabolizmasını kötü yönde etkilenmektedir. Aynı zamanda yapılan kontrolsüz protein kısıtlaması malnütrisyona yatkınlığı daha da artırmaktadır. Bu nedenle protein kısıtlaması yapılırken albümin, prealbümin, transferrin, ağırlık takibi, triceps kas kalınlığı gibi beslenme parametreleri sıkı kontrol edilmelidir (33).

2. 1. 5. Kronik Böbrek Yetmezliği Tedavisi

NKF tarafından 2002 yılında hazırlanan kılavuzda önerilen tedavi planı aşağıdaki gibi olmalıdır (13).

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 (RRT) uygulanmasıdır.

Tablo-7: Kronik Böbrek Yetmezliğinde Tedavi Prensipleri (13)

<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 ayarlanması.
--

Renal replasman tedavisi (RRT) 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 (12). Ülkemizde SDBY hasta sayısı her yıl % 10–15 oranında artmaktadır (2).

SDBY’ deki replasman tedavi seçenekleri ülkeler arasında büyük farklılıklar göstermektedir (34).

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 (25,35).

Diyalizi başlatmak için kesin endikasyonlar şunlardır (35,36):

- Üremik serözit (perikardit veya plörit)

- İleri dönem veya progresyon gösteren üremik ensefalopati
- Tedavi yanıt vermeyen akciğer ödemi ve sıvı yüklenmesi
- Kanama diyatezinden dolayı klinik olarak kanama bulgularının olması
- Tedaviye yanıt alınamayan hipertansiyon
- İnatçı iştahsızlık, bulantı ve kusma
- Akut psikoz

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). 2015 yılı itibarıyla toplam hemodiyaliz hasta sayısı 56951 olup yıllık artış trendi devam etmektedir. Hemodiyalize 2015 yılında yeni başlayan toplam hasta sayısı 9590' dır (2).

Hemodiyaliz yarı geçirgen bir zarıdan geçen iki yönlü gerçekleşen difüzyondan oluşmaktadır. Metabolik atıkların hareketi, konsantrasyon 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 (3,37).

Diyaliz membran (diyalizör) tübüleri 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 difüzyon, üre gibi küçük molekül ağırlıklı maddelerin konsantrasyon gradiyentine bağlı olarak diyalizat tarafına doğru hareket etmesini sağlar. Benzer şekilde konsantrasyonu 35

mEq/L olan bikarbonat kan tarafına difüze 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 (38,39).

Hemodiyaliz tedavisinin birçok avantajı bulunmaktadır. Bunlar (39):

- 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 (40).

Periton Diyalizi: Son dönem böbrek yetmezlikli hastalarda doğal bir membranla herhangi bir kuvvete veya cihaza ihtiyaç duyulmadan böbrek fonksiyonlarının yerine koyma düşüncesinden periton diyalizi (PD) geliştirilmiştir (41). Periton boşluğundaki solüt ve su absorpsiyonu periton zarında mevcut olan kapiller dolaşım ve lenfatikler yardımıyla olur (41). 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 (42–44).

2015 yılı sonu itibarıyla toplam periton diyalizi hasta sayısı 3909 olup hasta sayısında

geçen yıla göre azalma dikkat çekmiştir (2). Periton diyalizine 2015 yılında yeni başlayan toplam hasta sayısı 995' dir (2).

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 (38,45,46)

Tablo-8: PD Avantaj ve Dezavantajları

Avantajları	Dezavantajları
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.	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 majör AB0 kan grubu ile uygun HLA doku tiplerine sahip olmalıdırlar (47).

Ülkemizde yıllar içinde yapılan böbrek nakli sayıları giderek artmaktadır. 2015 yılında toplam 3204 böbrek nakli yapılmıştır. Kadavra donörü oranı % 20.9' dur. Toplam nakil sayısında geçen 4 yıla göre % 7 civarında olan bir artış dikkat çekmektedir. Ancak kadaverik nakil oranında halen maalesef belirgin bir artış yoktur. 2015 yılında canlıdan böbrek nakillerinin % 67' si kan

bağı olan akraba vericilerden, % 20' si eşlerden yapılmıştır. Çapraz nakil ise % 5 oranında yapılmıştır (2).

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 (48). Transplantasyon yapılan hastaların sağ kalım süresi diyaliz hastalarından daha iyidir (49). Kadavra transplantasyonu canlı donör transplantasyonundan daha kötü bir sağ kalım süresine sahiptir (49).

Organ nakli öncesi hastaların %60' ında hemodiyaliz, %8. 6' sında periton diyalizi tedavisi uygulanmıştır, %31.4' ünde ise preemtif transplantasyon yapılmıştır. 2015 yılı içinde nakil sonrası diyaliz gereksinimi canlı vericiden yapılanlarda %2.3, kadavradan yapılanlarda %14.5 olup canlı vericilerden yapılan nakillerde hemodiyaliz gereksinimi daha azdır. 2015 yılı içinde yapılan böbrek nakli yapılanların yıl sonu itibari %1.3' ü diyalize dönmüş, %2.9' u ölmüştür. Diyalize gereksinim ve ölüm oranları geçmiş yıllara göre azalmıştır (2). Canlı vericiden yapılan transplantasyonla 5 yıllık hasta yaşamı % 90-95 civarındadır (50).

2.2. İnsülin Direnci

İnsülin pankreastaki langerhans adacıklarının beta-hücreleri tarafından üretilen polipeptit yapıda 6000 dalton molekül ağırlığında bir hormondur. Molekülü 2 aminoasit zincirinden oluşmaktadır. Zincirler birbirlerine iki disülfür köprüsüyle ile bağlanmıştır. Bu hücreler pankreas kütesinin yaklaşık %1' ini oluştururlar.

İnsülin, dokular tarafından yakıtların kullanımını düzenleyen en önemli hormonlardan biridir. Metabolik etkileri anaboliktir, ör: glikojen, triaçilgliserol ve protein sentezini desteklemektedir (51). Bunların dışında membran enzimlerini aktive ve inaktive edebilirler, birçok protein ve mRNA' nın sentez veya yıkım hızını değiştirebilir, hücre büyüme ve farklılaşmasını etkileyebilirler (52).

İnsülin sentezinin basamakları sırasıyla şöyledir:

Nükleusta insülin kodlayan genlerden mRNA transkripsiyonu olur. mRNA stoplazmaya gelir ve kaba endoplazmik retikuluma bağlı polizom ile translasyona uğrar. Polipeptit sentezi, N-Terminal sinyal polipeptidi oluşumuyla başlatılır ve kaba endoplazmik retikulum membranı içine penetre olur.

Polipeptit zinciri, kaba endoplazmik retikulum lümeni içine doğru doğru uzar, sonuçta preproinsülin oluşur.

Sinyal peptidi ayrılır ve sisternada proinsülin oluşur. Proinsülin kaba endoplazmik retikulumdan golgi kompleksine taşınır, orada proteazların etkisiyle c-peptit segmentini kaybederek insüline dönüşür. Dönüşüm golgi aparatından kopma sonucu oluşan insülin depo veziküllerinde devam eder.

İnsülin parsiyel ekzositozla salgılanırken onunla birlikte ekimolar miktarda C-peptiti de salgılanır (51).

Proinsülinin bir kısmı intakt olarak dolaşıma verilir. Dolaşımdaki insülin benzeri immün reaktivitenin %20 ' sini teşkil eder. proinsülinin biyolojik etkinliği insülininkinin % 10' u kadardır (53).

C-peptit insülin sekresyonunun periferik göstergesidir. C-peptit düzeyleri stabil olmayan klinik durumlarda bile sekresyon hızını doğru gösterir. C-peptit insülin gibi karaciğer tarafından tutulmaz (53).

İnsülin sekresyonunu uyaran en önemli maddeler glukoz, aminoasitler (özellikle arginin) glukagon, gastrointestinal hormonlar (sekretin, gastrin, vazoaktif intestinal peptit, kolesistokinin), büyüme hormonu, glukokortikoidler, prolaktin, plasental laktojen, cinsiyet hormonları, parasempatomimetik ajanlardır. Hipertroidi β hücrelerinin glukozu duyarlılığını artırır. Parathormon (PTH) düşük dozlarda bete hücrelerini uyarırken yüksek dozlarda inhibe eder. somatostatin ve epinefrin insülin sekresyonunu inhibe ederler (53).

İnsülinin glukoz metabolizması üzerine etkileri, en belirgin olarak üç dokuda gözlenir: karaciğer, kas ve yağ dokusu. karaciğerde glikoneogenez ve glikojen yıkımını inhibe ederek, glukoz üretimini azaltır. kas ve karaciğerde, glikojen sentezini arttırır. kas ve yağ dokusunda, hücre membranlarındaki glukoz taşıyıcılarını arttırarak glukoz alımını çoğaltır. İnsülin verilmesinden birkaç dakika sonra, yağ dokusundan yağ asidi salınmasında belirgin düşme görülür. İnsülin yağ dokusunda hormon duyarlı lipazın aktivitesini inhibe ederek dolaşımdaki yağ asitlerini azaltır. Çoğu dokuda aminoasitlerin hücre içine girişini ve protein sentezini uyarır.

İnsülin karaciğer, kas ve yağ dokusu gibi çoğu dokuda, hücre membranlarında bulunan yüksek afiniteli özgün reseptörlerine bağlanır. İnsülin reseptörü tek bir polipeptit olarak sentezlenir, glikozillenir ve alfa-beta subünitlerine ayrılır. Bunlar daha sonra disülfid bağlarıyla bağlı bir tetramer oluşturmak üzere bir araya gelirler. Her beta subunitinin hidrofobik bölümü plazma membranı içinde yer alır. Hücre dışında bulunan alfa subunitini insülin bağlanma bölgesi içerir. Beta subunitinin sitozolik bölümü, bir tirozin kinazdır ve insülin ile aktive olur. İnsülinin kendi reseptörünün alfa subunitlerine bağlanması, konumsal değişikliklere neden olur. Bu değişiklikler, beta subunitlerine iletilir ve beta subunitindeki özgün bir tirozin biriminin hızlı otofosforilasyonuna neden olur. Ancak, reseptör tirozin kinazın, insülinin hücre içi etkileriyle bağlantısını sağlayan moleküller kesin olarak belirlenememiştir.

İnsülin aktivitesinin bir kısmının, hedef proteinlerin serin veya treonin birimlerinin fosforilasyonu veya defosforilasyonu olduğu bilinmektedir. Bu nedenle reseptör tirozin kinaz aktivitesiyle insülin reseptör substratı (IRS-1, IRS-2) adı verilen bir peptidin tirozinlerinin fosforile edildiği düşünülmektedir. IRS-1 geni silinmiş farelerde glukoz homeostazının bozulduğu, glukoz toleransın geliştiği bulunmuştur. Belirgin diyabet oluşmaması, kaybolan IRS-1 yerine, kısmen IRS-2 tarafından tutulmasıyla açıklanmıştır. Birçok dokuda insülin varlığında glukoz taşınımı artmaktadır. İnsülin glukoz taşıyıcılarının (glukoz transport molekülleri, GLUT) hücre içi vezikül havuzundan hücre yüzeyine devamlı hareketini sağlamaktadır. Çizgili kas ve yağ dokusunda insülin GLUT-4 yardımıyla transloke olur. İnsülin bağlandıktan sonra, hormon reseptör kompleksi hücre içine alınır. Hücre içinde, insülin lizozomlarda yıkılır. Reseptörlerde yıkılabilir fakat çoğu hücre yüzeyine geri döner.

Yüksek insülin düzeyleri reseptör yıkımını arttırır, böylece, yüzey reseptörlerinin sayısı azaltılır (down regülasyon).

İnsülinin bağlanması çok geniş etkilere yol açar. En erken yanıt, glukozun hücre içine girişinin artmasıdır, bu olay, membran reseptörüne bağlandıktan sonra saniyeler içinde olmaktadır. İnsülinin neden olduğu enzimatik aktivite değişiklikleri ise dakikalar ve saatler içinde meydana gelir (varolan proteinlerin fosforilasyon durumlarındaki değişiklikleri gösterir). İnsülin aynı zamanda bir çok enzimin miktarını da artırır. bunun için ise saatler veya günler gereklidir (51,53).

İnsülin başta karaciğer, böbrek ve çizgili kaslar olmak üzere yağ dokusu, monosit, eritrosit, granüosit, plasentada yıkılır. Pankreastan salındıktan sonra yaklaşık %50' si hepatositlerde yıkılır. Böbreklerde glomerüllerden süzülür ve proksimal tubulusta reabsorbsiyona uğrar, tubulus hücrelerinde kısmen yıkılır. İnsülinin hücre içinde yıkımında birçok enzim rol alır, bunların en önemlisi "glutation insülin transhidrojenaz"dır (53).

İnsülin direnci, hedef dokuların (kas, karaciğer ve yağ dokusu) insüline olan cevabının azalmasıdır. İnsülin direncini, Tip 2 diyabet gelişmesinin altında yatan primer defektlerden biri olduğu düşünülmektedir. Tip 2 diyabet hastalarının %85' inde insülin direnci mevcuttur. Aynı zamanda iskemik kalp hastalığı ve hipertansiyon gibi bir çok hastalığın patogenezinde önemli bir rol oynar. İnsülin direncinin genetik komponentlere bağlı olduğu düşünülmektedir. Ancak obezite, yaşlanma ve sedanter yaşam biçimi gibi edinilen faktörlerin, insülin direncinin gelişimine ve sonuçta Tip 2 diyabete katkıda bulunduğuna inanılmaktadır.

İnsülin direnci, kas ve yağ dokusuna glukoz alımını bozar ve karaciğerin glukoz üretimini artırır. Bu defektler artmış insülin sekresyonu ile kısmen kompanse edilir. İnsülin direnci tüm insülin sensitif dokularda eşit oranda olmayabilir hatta bazı dokularda insülin etkisinde nispi bir artma olabilir. Örneğin: böbrekte insülin renal tubuler tuz ve su absorpsiyonunu kolaylaştırdığı bilinir ve bu nedenle hipertansiyon gelişimine katkıda bulunabilir. Karaciğerde hiperinsülinemi trigliserit sentezinde artmaya ve sonuçta hipertriglisidemiye yol açar. Damar düz kasında insülin veya IGF-1 reseptörü ile etkileşerek endotel proliferasyonunu artırabilir ve ateroskleroz gelişimi ile ilişkili olabilir (8).

İnsülin direnci, insülin üretiminden reseptörlerine bağlanmasına ve daha sonra post reseptör olaylara kadar herhangi bir aşamada görülebilir (53).

2.2.1. İnsülin Direncinin Sebepleri

1) Beta hücrelerinden anormal yapı ve fonksiyonda hormon üretimi:

- a) Anormal insülin molekülü (54) .
- b) Proinsülin insülin dönüşüm bozukluğu (ör:ailesel hiperproinsülinemi) .

2) İnsülin antagonistleri:

a) Konturregulatuar Hormon Seviyelerinde Artış: growth hormon, kortizol, glukagon, katekolaminler.

b) Sitokinler: TNF- α 'nın obezite ve DM' de görülen insülin direncinde rol aldığı düşünülmekte (55,56).

c) Serbest Yağ Asitleri: periferik insülin kullanımını bozar ve obezite, Tip 2 diyabet' de hepatik insülin duyarsızlığını artırırlar (57,58).

d) Anti-insülin Antikorları: devamlı insülin tedavisi alan hastalarda görülür (59).

e) Anti-İnsülin Reseptör Antikorları: dolaşımdaki antikorlar insülin reseptörlerine bağlanarak etkilerini bloke ederler; ya da nadiren etkisini taklit ederek hipoglisemiye neden olurlar (60,61).

3) Hedef hücre defektleri:

a) İnsülin reseptör defektleri

b) Post-reseptör Defektleri: kinaz aktivitesi gibi insülinin transmembranöz sinyal fonksiyonundaki anormallikleri kapsar. Bu defekt insülin düzeyi arttırılarak düzeltilemez (62,63).

İnsülin reseptör fonksiyonlarında bozuklukların insülin direnci oluşturduğu durumlar: obezite, tip 2 diabetes mellitus, diyabetik ketoasidoz, akromegali, glukokortikoid fazlalığı, üremi, karaciğer sirozu ve viral enfeksiyonlardır (64).

İnsülin direncinin çok geniş bir klinik spektrumu vardır. Glukoz dengesi tamamen normal olabilir veya hiperglisemi görülebilir. Hatta bazı hastalarda hipoglisemi olabilir. İnsülin rezistansı cinsiyet farkı gözetmeksizin her yaşta ortaya çıkabilir. Ciddi insülin rezistansı olan bir çok hastada aşikar diyabet görülmez fakat çoğunda akantosis nigrikans, alopesi, otoimmün hastalık bulguları, over kaynaklı hiperandrojenizm, amenore, hirsutizm, büyüme gelişme bozuklukları, obezite, hipertrigliseridemi, lipoatrofi, lipodistrofi, psödoakromegali bulunabilir (64).

İnsülin direnci sendromu; obezite, dislipidemi, tip 2 diyabet ve hipertansiyondan oluşan

bir grup hastalıktır. İnsülin direnci ve kompensatuar hiperinsülinemi ile karakterizedir (65).

Bu hastalıklar arasında insülin direnci ile en yakın ilişkisi olan tip 2 diyabettir. Diyabetik olmayan bireylerde, insülin direncinin, ileride gelişebilecek tip 2 diyabetin önceden tahmin edilmesinde önemli bir rolü vardır. Glukozu normal düzeyde tutmak için beta hücrelerinden fazla miktarda insülin salınması birkaç dekad devam edebilir ancak bir süre sonra beta hücreleri yetersiz kalır ve aşikar diyabet ortaya çıkar (65).

Esansiyel hipertansiyonlu hastaların yarısından çoğunda insülin rezistansı ve hiperinsülinemi vardır. İki olay arasındaki sebep sonuç ilişkisi netlik kazanmamıştır (65).

Aterogenez ile insülin rezistansı arasındaki ilişki trombotik faktörlerle alakalı bulunmuştur (66).

İnsülin rezistansına sahip hastalarda düşük HDL düzeyleri, artmış serbest yağ asidi düzeyleri ve hipertrigliseridemi mevcuttur. Obezite, insülin rezistansından kaynaklandığı gibi insülin rezistansına da sebep olabilir. Kilo kaybı insülin rezistansını azaltır.

İnsülin rezistans sendromunun diğer komponentleri ise yüksek plasminojen aktivatör inhibitörleri, hiperürisemi ve LDL partiküllerinin boyutlarında azalmadır (67).

İnsülin rezistans sendromunun tanısı klinik şüpheyeye dayanır. Eğer hastanın birinci derece akrabalarında tip 2 diyabet varsa, kendisinde gestasyonel diyabet, polikistik over sendromu (PKOS), bozulmuş glukoz toleransı, obezite mevcutsa insülin direncinden şüphelenilmelidir.

İnsülin direncinin tedavisi, yaşam tarzı değişikliklerini içerir. Bunlar, egzersiz, düşük kalorili diyet ve kilo verilmesidir. Kalori kısıtlanmasından kısa bir süre sonra kilo kaybı olmasa bile insülin sensitivitesi artar (68). Metformin ve tiazolidinedion grubu ilaçlar insülin direncini azaltırlar. Fakat Amerikan diyabet Cemiyeti eğer diyabet yoksa insülin direnci için farmakoterapi önermemektedir (69).

2. 2.2. İnsülin Direnci Ölçüm Teknikleri

1) İnsülin Glukoz ve C-Peptit Oranları: klinikte pratik günlük kullanımda, geniş vaka gruplarını içeren popülasyon çalışmalarında hastadan elde edilen açlık insülin, C-peptit ve glukoz değerlerini birbiriyle oranlayarak periferik insülin rezistans varlığı hakkında fikir edinilebilir. Oranlar “altın standart” olan hiperinsülinemik öglisemik klemp testi (HECT) ile karşılaştırıldığında güçlü bir korelasyon gösterir. ($p < 0.01$)

insülin(pm)/glisemi oranı > 22

insülin(pm)/C-peptit(pm) oranı > 0.1 bulunması insülin rezistansını gösterir (8).

2) İnsülin Tolerans Testi (ITT): 12 saatlik açlık sonrası bazal kan örneği alınıp, 0.05-0.1 IU/kg dozunda kısa etkili insülin i.v verildikten sonra 0, 3, 6, 9, 12 ve 15. dakikalarda alınan glukoz değerlerinden glukoz yarılanma zamanı (T1/2) Least Square Analysis yöntemi ile bulunur. KITT:0. 693/T1/2 (%. dk-1) olarak hesaplanır. KITT normal bireylerde 6, obezlerde 4, tip 2 diyabette 22 %. dk-1 olarak bulunmuştur (59).

3) İnsülin Direnci Homeostaz Modeli Değerlendirmesi İndeksi (HOMA): Bireyden alınan glisemi ve insülinemi değerlerinin kullanımıyla beta hücre sekresyon fonksiyonunu ve insülin direncini değerlendirebilen özellikle geniş hasta popülasyonlarını pratik bir şekilde inceleme imkanı sağlayabilen bir testdir. 10 saat mutlak açlık sonrası 5 dakika arayla alınan 3' er kan örneğinin ortalaması glukoz mmol/l, insülin mU/ml, C-peptit mmol/L birimlerine dönüştürülerek yapılan hesaplamalarla beta hücre fonksiyonlarında azalma (%b), insülin direnci (R) hakkında bilgi verir. HOMA, HECT ile normal bireylerde ($r = 0.83$, $p < 0.01$) ve diyabetik hastalarda ($r = 0.92$, $p < 0.001$) güçlü korelasyon gösterir. Testin en önemli dezavantajı, varyasyon katsayısının yüksek oluşudur. (%b için 32, R için %31) (70). Ayrıca HOMA yöntemi kronik böbrek yetmezliğinde de insülin rezistansını ölçmede geçerli bir yöntemdir (71). Bizim çalışmamızda da insülin direnci HOMA yöntemiyle değerlendirilmiştir.

4) Glikozun Sürekli İnfüzyonu ile Model Değerlendirmesi (CICMAY): Glukoz intoleransı, insülin rezistansı ve beta hücre fonksiyonları hakkında bilgi veren bir testtir. 10 saatlik açlık sonrası en geç saat 10:00' da bitecek şekilde teste başlanır. Kan örneklerinin alınacağı ven arteriyalize edilir (60°C sıcaklıktaki -sıvı olmayan- ortamda 30 dakika bekletilerek). Diğer

koldan 5mg/ideal kilo dozunda glukoz infüzyonu başlatılır. Testin 50, 55 ve 60. dakikalarında kan örnekleri alınır. Bu 3 değerın ortalamasından elde edile rakamlar (glukoz mmol/l, insülin mu/l, C-peptit mmol/l birimlerine dönüştürölerek) hastanın beta hücre fonksiyonunu, insülin direncini değerlendirmek amacıyla kullanılır. CICMAY ile HECT arasında oldukça güçlü bir korelasyon vardır (normal bireylerde $r = 0.79$, $p < 0.001$; diyabetik hastalarda $r = 0.91$, $p < 0.001$) (72).

5) Minimal Model: İntravenöz glukoz tolerans testi yapılarak elde edilen glukoz ve insülin (veya C-peptit) değerlerinden glukoz duyarlılığını saptayabilen bir testtir. Test sabah 8. 00' de 10 saatlik açlık sonrası başlatılır. -15, -10, -5, -1 ve 0. dakikalarda kan örnekleri alındıktan sonra 2, 3, 4, 5, 6, 7, 8, 10, 12, 14, 16, 19, 22, 24, 25, 27, 30, 40, 50, 60, 70, 80, 90, 100, 120, 160 ve 180. dakikalarda kan örnekleri tekrar alınır. Bergman ve ark. tarafından geliştirilen bir bilgisayar programı (MINMOD) yardımıyla glukoz duyarlılığı ve beta hücre fonksiyonları hakkında bilgi edinilir. Minimal model, daha az invaziv oluşu, yapılıını için çok kompleks donanım ve özel eğitim görmüş kişi gerektirmemesi, test sonuçlarının oldukça duyarlı olması nedeniyle özellikle bilimsel çalışmalarda yaygın kullanılan değerli bir testtir (71).

6) Hiperinsülinemik Euglisemic Klemp Testi (HECT): Periferik insülin direncini belirlemede "altın standart" olarak kabul edilir. Testin temel prensibi hiperinsülinemik bir ortam yaratarak, bu ortamda normoglisemi sağlamak amacıyla verilen glukozun kullanılma hızını saptamaya dayanır. Diğer testlerde olduğu gibi 10 saatlik açlık sonrası teste başlanır. Eğer hasta insülin kullanıyorsa 24 saat öncesinden orta etkili insülinler kesilir, normoglisemi insülin infüzyonu ile sağlanır, testten 2 saat sonra infüzyona son verilir. Kan örneklerinin alınacağı ven, o kolun 60 santigrad derecede 30 dakika tutulmasıyla arteriyalize edilir, bu damara retrograd yönde 18-20 numara musluklu anjiokat takılır. Diğer damardan hem insülin, hem de glukoz infüzyonu yapılacak şekilde sistem hazırlanır ve testin ilk 10 dakikasında 127.6mU/m^2 ' den başlayıp 1 dakikalık azalan periyodlar halinde 40 mU/ml dozunda sabit kalacak şekilde insülin infüzyonu başlatılır. Testin 4. dakikasında glukoz infüzyonu 2mg/kg/dk hızında başlatılır. 10. dakikadan sonra test bitimine kadar insülin hızı sabit kalır ancak 5-10 dakikalık periyodlarla hastadan glisemi ölçümü yapılarak normoglisemi sağlanacak şekilde glukoz infüzyon miktarı gerektiğinde değiştirilir. Test süresi 120-180 dakikadır. Normal bireylerde glukoz kullanım hızı $4.7\text{-}8.8\text{ mg/kg/dk}$ olarak bulunmuştur. Priferik insülin rezistansı olan bireylerde glukoz kullanım hızı azalmış olarak bulunur. İnvaziv, özel ekipman ve bu konuda deneyimli kişilerin varlığı gerektiğinden, rutinde değil, araştırma amacıyla kullanılan çok değerli bir testdir (73).

2. 3. Nötrofil-Lenfosit Oranı

Sistemik inflamasyon birçok biyokimyasal ve hematolojik belirteçlerle ölçülebilir. Bununla birlikte bu belirteçlerin çoğu zaman alıcı ve pahalıdır. Sedimentasyon, lökosit sayısı ve CRP önemli inflamasyon belirteçleridir. Son zamanlarda bu göstergeler arasına nötrofil-lenfosit oranı (NLO) da katılmıştır. Yapılan araştırmalar sonucunda NLO' nun sistemik inflamasyonda seviyesi artan IL-6 ve TNF-alfa gibi proinflamatuvar sitokinlerle ilişkili olduğu öne sürülmüştür (4). NLO, toplam nötrofil sayısının lenfosit sayısına bölünmesiyle elde edilir. Ucuz olması ve kolayca hesaplanabilmesi önemli avantajlarıdır (5). Erken ateroskleroz oluşumu son dönem böbrek yetmezliği olan hastaların en önemli mortalite ve morbidite sebebidir (7). NLO, kardiyovasküler hastalıklar (74), maligniteler (75), kronik karaciğer hastalığı (76) ve KBH' yi (77) de içeren birçok hastalık grubunda olumsuz klinik gidişat ve özellikle de mortalite ile ilişkili bulunmuştur. Hemodiyaliz hastalarında NLO inflamatuvar belirteçlerle ilişkili bulunmuştur (4,9).

3. GEREÇ VE YÖNTEM

3. 1. Çalışma Protokolü

Bu kesitsel çalışma için Şanlıurfa il sınırı içerisinde 18-80 yaş arası, en az 6 aydır haftada 3 gün 12 saat hemodiyalize giren hemodiyalize giren 40 hasta ve 40 sağlıklı gönüllü olmak üzere toplam 80 hasta çalışmaya alındı. Çalışmadan dışlanma kriterleri hasta grubu için diyabetes mellitus, steroid kullanımı, ateş, infeksiyon, malignite, bağı dokusu hastalığı, gebelik, emzirme, mental veya psikiyatrik hastalık bulunması olarak belirlendi. Gebelik ve emzirme durumu, aktif veya kronik hastalık öyküsü olan bireyler ise sağlıklı kontrol grubuna dahil edilmedi. Hastaların rutin aylık tetkik günü takiplerinde bakılan laboratuvar tahlilleri ve demografik verileri kaydedildi. Aynı zamanda hastalardan aylık tetkik günü hemodiyaliz öncesi rutinde bakılan açlık glukoz değerine ek olarak hastalardan insülin direnci hesaplanması amacıyla insülin düzeyi ölçmek üzere biyokimya tüpüne 10 cc kan alındı. Kanlar 4000 rpm' de 10 dakika santrifüj edildikten sonra elde edilen serumlar 1.5 cc ependorflar içerisinde insülin düzeyi ölçmek amacıyla -80 °C' de saklandı. İnsülin düzeyleri ELİSA yöntemi ile çalışıldı. İnsülin direnci homeostaz modeli değerlendirme indeksi (HOMA) ile hesaplandı (HOMA formülü= [glukoz (mg/dL) x insülin (uIU/mL)] /405). HOMA ile nötrofil-lenfosit oranı istatistiksel olarak karşılaştırıldı. Bu çalışma ile diyabetik olmayan hemodiyaliz hastalarında nötrofil-lenfosit oranı ile insülin direnci arasında bir ilişki olup olmadığı araştırıldı.

Çalışma Helsinki deklarasyonu uyarınca gerçekleştirildi. Çalışma Harran Üniversitesi Tıp Fakültesi etik kurul onaylı idi. Hastalardan çalışmaya katılımları için sözlü ve yazılı onamları istendi ve çalışmaya katılmayı beyan eden ve sözlü, yazılı onam verenler alındı.

3. 2. 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-U testi kullanıldı. Kategorik değişkenler Pearson Ki-Kare veya Fisher' in Tam Sonulu 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 çalışma için Şanlıurfa il sınırı içerisinde hemodiyalize giren 40 hasta ve 40 sağlıklı gönüllü olmak üzere toplam 80 hasta alındı. Çalışmaya alınan hemodiyaliz hastalarının verileri ile sağlıklı kontrol grubunun verileri karşılaştırıldı.

Çalışmaya alınan hasta grubunun 20' si erkek, 20' si kadın, yaş ortalaması 43.6 ± 14.4 idi. Kontrol grubunun ise 18' i erkek, 22' si kadın, yaş ortalaması 42.9 ± 17.3 idi. Hasta grubunun vücut kitle indeksi (VKİ) ortalama 25.3 ± 5.4 , kontrol grubunda VKİ ise ortalama 26.6 ± 4.7 idi. Hasta grubunda bel-kalça çevresi oranı 0.98 ± 0.1 , kontrol grubunda ise 0.96 ± 0.1 idi. Hastaların demografik verileri tablo-9' da verilmiştir. Tablo 9' da görüldüğü gibi iki grup arasında demografik veriler açısından anlamlı fark saptanmadı (Tüm $p > 0.05$).

Tablo -9: Demografik Veriler

	Hasta (n=40)	Kontrol (n=40)	p
Yaş (Ortalama \pm SD)	43.6 ± 14.4	42.9 ± 17.3	0.850
Cinsiyet (Erkek %)	50	45	0.654
VKİ (kg/m^2 , Ortalama \pm SD)	25.3 ± 5.4	26.6 ± 4.7	0.277
Bel-Kalça Çevresi Oranı	0.98 ± 0.1	0.96 ± 0.1	0.169

SD: Standart Sapma, VKİ: Vücut Kitle İndeksi

Hemodiyalize giren hastaların tümü haftada 3 gün 4 saat, standart bikarbonat solüsyonu (Na 138 mmol/l, K 2.0 mmol/l, Ca 1.25-1.75 mmol/l, Mg 0.5 mmol/l, Cl 109 mmol/l, HCO₃²⁻ 32 mmol/l, asetat 3 mmol/l, glukoz 5.5 mmol/l) ile hemodiyaliz tedavisi görüyordu. Hasta grubunun

%10' unda kardiyovasküler hastalık (KVH) mevcuttu. Hastaların %95' i arteriovenöz fistülden (AVF), %5' i kataterden hemodiyalize giriyordu. Hastaların KVH ve hemodiyaliz giriş yolları sıklığı tablo-10' da verilmiştir.

Tablo -10: Hastaların KVH ile Hemodiyaliz Giriş Yolları Sıklığı

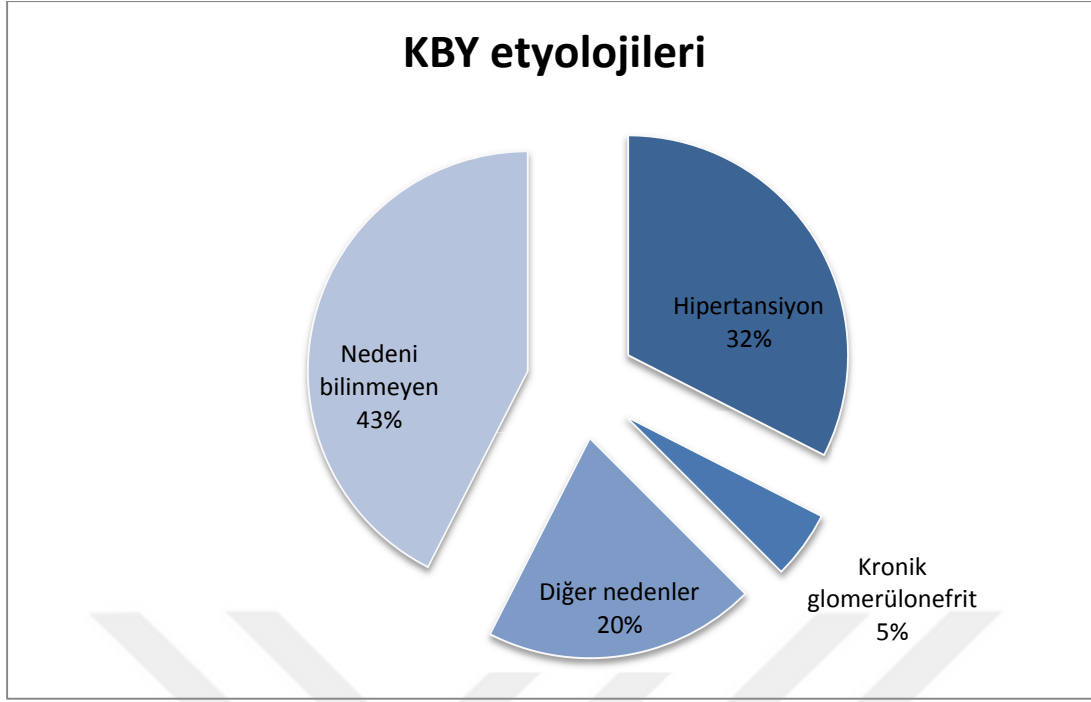
	KVH öyküsü	AVF	Katater	Greft
Hasta sayısı (%)	4 (10)	38 (95)	2 (5)	0 (0)

Hasta grubunda eritropoetin (EPO) kullanan 30, demir kullanan 14 , fosfor bağlayıcı tedavi alan 40, antihipertansif tedavi alan 12 hasta vardı. D vitamini olarak 10 hasta kalsitriol, 21 hasta parikalsitol kullanıyordu. Hastaların hemodiyalizde kullandığı ilaçlar tablo-11' de verilmiştir.

Tablo-11: Hastaların Hemodiyalizde Kullandığı İlaçlar

İlaç	Kullanan (%)	
EPO	75	
Fosfor Bağlayıcı	100	
D vitamini	kalsitriol	25
	parikalsitol	52.5
Demir	35	
Antihipertansif	30	

Diyabetik olanların çalışmaya alınmadığı hasta grubumuzun KBY etiyolojileri incelendiğinde hipertansiyon %32.5, kronik glomerülonefrit %5, diğer nedenler %20 ve nedeni bilinmeyen % 42.5 saptandı. Hemodiyaliz hastalarının KBY etiyolojileri şekil-2' de gösterilmiştir.



Şekil-2: Hastaların KBY Etiyolojileri

Hastaların hemodiyalize giriş süreleri ortanca 31 ay idi. Kt/V değeri ortalama 1.79 ± 0.34 , URR değeri ise 74.5 ± 6.3 saptandı. Hasta grubunun hemodiyalize giriş süreleri, Kt/V ve URR değerleri tablo-12’ de gösterilmiştir.

Tablo-12: Hasta Grubunun Hemodiyalize Giriş Süreleri, Kt/V ve URR Değerleri

HD süresi (Ay, ortanca - IQR)	31 (22-60)
Kt/V (Ortalama \pm SD)	1.79 ± 0.34
URR (Ortalama \pm SD)	74.5 ± 6.3

SD: Standart Sapma, IQR: Çeyrekler Arası Aralık

Hasta grubunda üre, kreatinin, fosfat değerleri kontrol grubuna göre anlamlı olarak yüksek saptandı (Tüm $p < 0.001$). Kalsiyum ve hemoglobin değerleri ise hasta grubunda kontrol grubuna göre anlamlı olarak düşük saptandı (Tüm $p < 0.001$). Hasta ve kontrol grubunun lipit

parametreleri değerlendirildiğinde hasta grubunda istatistiksel anlamlı düzeyde HDL' nin daha düşük olduğu ($p < 0.01$) ve diğer lipit parametrelerinde istatistiksel anlamlı fark olmadığı gözlemlendi. Hasta ve kontrol grubunun laboratuvar verileri tablo-13' te verilmiştir.

Tablo-13: Hasta ve Kontrol Grubunun Laboratuvar Verileri

	HASTA	KONTROL	P
Glukoz (mg/dl, ortalama \pm SD)	93.1 \pm 14.0	92.0 \pm 9.1	0.686
Üre (mg/dl, ortalama \pm SD)	132.2 \pm 32.3	25.1 \pm 6.5	<0.001
Kreatinin (mg/dl, ortalama \pm SD)	9.6 \pm 2.3	0.7 \pm 0.1	<0.001
Trigliserit (mg/dl, ortalama \pm SD)	155.9 \pm 69.7	156.6 \pm 119.9	0.974
LDL (mg/dl, ortalama \pm SD)	103.7 \pm 28.5	111.3 \pm 32.5	0.275
Kolesterol (mg/dl, ortalama \pm SD)	170.9 \pm 33.5	185.1 \pm 36.9	0.076
HDL (mg/dl, ortalama \pm SD)	35.0 \pm 9.7	42.3 \pm 10.5	0.002
Kalsiyum (mg/dl, ortalama \pm SD)	8.3 \pm 0.9	9.6 \pm 0.4	<0.001
Fosfor (mg/dl, ortalama \pm SD)	5.3 \pm 1.3	3.2 \pm 0.5	<0.001
CRP (mg/dl, ortalama \pm SD)	0.9 \pm 0.8	0.4 \pm 0.6	0.010
Hemoglobin (g/L, ortalama \pm SD)	10.7 \pm 1.5	13.9 \pm 1.9	<0.001

SD: Standart Sapma

Hasta ve kontrol grubu insülin, HOMA ve NLO açısından karşılaştırıldığında hasta

grubunda kontrol grubuna göre insülin, HOMA ve NLO istatistiksel anlamlı olarak daha yüksek bulundu ($p < 0.001$). Hasta ve kontrol grubunun insülin, HOMA ve NLO verileri tablo-14' te verilmiştir.

Tablo -14: Hasta ve Kontrol Grubunun İnsülin, HOMA ve NLO Verileri

	HASTA	KONTROL	P
İnsülin (mIU/ml, ortalama ± SD)	18.6 ± 14.1	7.6 ± 4.5	<0.001
HOMA (mg/dl x uIU/ml, ortalama ± SD)	4.4 ± 3.7	1.7 ± 1.1	<0.001
NLO (ortalama ± SD)	2.9 ± 1.2	1.9 ± 0.7	<0.001

SD: Standart Sapma

Hasta grubunda NLO ile CRP arasında pozitif korelasyon saptandı ($r = 0.405$ $p = 0.009$). Kontrol grubunda da NLO ile CRP arasında pozitif korelasyon saptandı ($r = 0.341$ $p = 0.031$).

Hasta grubunda HOMA ile NLO arasında korelasyon saptanmadı ($p > 0.05$). Hasta grubunda HOMA ile NLO, glukoz, insülin, CRP, VKİ, bel-kalça çevresi oranı arasındaki korelasyon analizi tablo-15' te gösterilmiştir.

Tablo-15: Hasta Grubunda HOMA ile NLO, Glukoz, İnsülin, CRP, VKİ, Bel Kalça Çevresi Oranı Arasındaki Korelasyon Analizi

	r	p
NLO	0.010	0.954
Glukoz	0.497	0.001
İnsülin	0.972	<0.001
CRP	-0.110	0.498
VKİ	-0.124	0.444
Bel-Kalça Çevresi Oranı	-0.238	0.140

Kontrol grubunda HOMA ile NLO arasında korelasyon saptanmadı ($p > 0.05$). Kontrol grubunda HOMA ile NLO, glukoz, insülin, CRP, VKİ, bel-kalça çevresi oranı arasındaki korelasyon analizi tablo-16' da gösterilmiştir.

Tablo-16: Kontrol Grubunda HOMA ile NLO, Glukoz, İnsülin, CRP, VKİ, Bel Kalça Çevresi Oranı Arasındaki Korelasyon Analizi

	r	p
NLO	-0.051	0.752
Glukoz	0.431	0.005
İnsülin	0.990	<0.001
CRP	-0.194	0.229
VKİ	0.165	0.310
Bel-Kalça Çevresi Oranı	-0.020	0.902

5. TARTIŞMA VE SONUÇ

Kronik böbrek yetmezliği, çeşitli hastalıklara bağlı olarak gelişen kronik, ilerleyici ve geri dönüşümsüz nefron kaybı ile karakterize olan, aynı zamanda toplumda görülme sıklığı giderek artan, yüksek maliyetli ve kötü klinik sonuçları olan dünya çapında bir halk sağlığı problemidir (1). TND' nin verilerine göre 2015 yılı sonu itibariyle toplam 73660 hastanın RRT aldığı tespit edilmiştir. RRT alan hastaların sayısında artış eğilimi devam etmektedir. Yine TND' nin verilerine göre en sık uygulanan RRT tipi hemodiyaliz (%77.3) olup bunu transplantasyon (%17.4) takip etmektedir, periton diyalizi (%5.3) ise üçüncü sırada gelmektedir (2). 2015 TND verilerine göre KBY etyolojisi olarak nedeni bilinenler arasında 1. Sırada DM (%34.6), 2. Sırada HT (%27) gelmektedir. Bizim çalışmamızda diyabetik olan hastalar alınmadığı için en sık bilinen KBY etyolojisi olarak HT tespit edilmiştir.

İnsülin direnci, dolaşımdaki normal seviyelerine rağmen, karaciğer, çizgili kas ve adipoz doku gibi insüline duyarlı dokuların, insüline yetersiz yanıt vermesi olarak tanımlanabilir (78). İnsülin direnci, kronik ve genellikle sistemik inflamasyonun mevcut olduğu metabolik sendrom, tip-2 diyabet, ateroskleroz, kanser, romatoid artrit, PKOS gibi hastalıklara eşlik eden patolojik bir durumdur (79–83).

Metabolik sendromlu bireylerde kronik böbrek yetmezliği gelişme riski artmıştır. Bu durum; mikroalbuminüri (84,85) ve renal fonksiyon bozukluğu (86) olarak karşımıza çıkar. Yine çalışmalar göstermiştir ki metabolik sendrom KBY gelişimi için bağımsız bir risk faktörüdür (86,87). Metabolik sendromun KBY' ye ilerleyen renal fonksiyon bozukluğu hangi mekanizmalar ile neden olduğu tam olarak açıklanamamıştır (88). Metabolik sendromun iki temel yapı taşı olan insülin direnci ve kronik inflamasyonun; mikrovasküler remodeling oluşumuna büyük katkıda bulunduğu düşünülmektedir.

Son dönem böbrek yetmezlikli hastalarda glukoz intoleransının varlığı yıllardır bilinmektedir (89). Üremik ortam bir çok faktörün etkisi ile karbonhidrat metabolizmasını ve insülin direncini etkilemektedir. Üremik hastalarda insülin sekresyonunda bozuklukların yanında insülin etkisine karşı doku düzeyinde direnç de bulunmaktadır. Üremik toksinler, hiperparatroidi, anemi, malnütrisyon ve metabolik asidoz kronik böbrek yetmezliği olan hastalarda insülin

direncinden sorumlu tutulan faktörlerden bazılarıdır (90,91). Hemodiyaliz hastalarında insülin direncinden sorumlu başka bir mekanizma da kronik inflamasyon olabilir. Nitekim hemodiyaliz hastalarında kronik inflamasyon prevalansı yüksektir (6). İnflamasyona son dönem böbrek yetmezliği olan hastalarda proinflamatuvar sitokinlerin azalmış klirensi ve artmış üretimleri, oksidatif stres gibi üremi ile ilişkili faktörler ve membran uyumsuzluğu, vasküler giriş enfeksiyonları, endotoksin maruziyeti ve kateter gibi diyalizle ilişkili faktörler neden olmaktadır (92).

Sistemik inflamasyon metabolik sendromun temel özelliklerinden biridir (93). Hayvan çalışmaları göstermiştir ki inflamatuvar yanıtta çoğunlukla böbrekler hedef organdır. Metabolik sendromda inflamasyon renal fibrozis ve glomerüloskleroz neden olabilir (94,95). Metabolik sendromlu sıçanlarda mikofenolat mofetil tedavisi ile sistemik-renal inflamasyonun azaldığı ve renal fibrozisin sınırlandığı gösterilmiştir (95). Metabolik sendromun diğer komponentleri olmasa bile, inflamatuvar mediatörler tek başına insülin direncini tetikleyebilir. Örneğin üremi, insülin sinyalini bozarak insülin direncine neden olabilir (96). İnsülin direnci ile KBY ilişkisinin az rastlanır olmadığı kanıtlanmıştır (97,98).

Kurella ve ark.'nın yaptığı 9 yıl süren ve diyabetik olmayan 10096 katılımcının alındığı çalışmada insülin direncinin şiddeti ile KBY gelişme riski direkt olarak ilişkili bulunmuştur (98). Chen ve ark.'nın yaptığı çalışmada ise hafif kilolu diyabetik olmayan hastalarda insülin ve insülin direncinin yüksekliği ile KBY prevalansının ilişkili olduğu tespit edilmiştir (99). Daha önce de belirtildiği gibi, hiperinsülinemi glomerüler hiperfiltrasyon, endotel disfonksiyonu ve artmış vasküler permeabiliteye neden olarak albuminüriye yol açar (100). Diyabetik olmayan kişilerde kısa süreli insülin infüzyonu idrarda albumin atılımını artırır (101). Buna karşılık, tübüler lümende albümin tubulointerstisyel hasar ve fibrozise neden olabilir (102). İnsülin direnci ile böbrek hasarı arasındaki hasar bu mekanizmalar ile olabilir (103,104).

Barazzoni ve ark., De Fronzo ve ark., Kobayashi ve ark., Nerpin ve ark., Shinohara ve ark., Shoji ve ark. ile Takenaka ve ark.'nın yaptığı tüm çalışmalarda KBH ve SDBY olan hastalarda insülin direnci yüksek saptanıp mortalite ile ilişkili bulunmuştur (7,71,105–109). Tatar ve ark.'nın yaptığı 53 periton diyalizi yapılan hastanın alındığı çalışmada HOMA yüksek bulunmuştur (110). Bizim çalışmamızda da hemodiyaliz hastalarında kontrol grubuna göre HOMA anlamlı olarak yüksek bulunmuştur.

Sistemik inflamasyon birçok biyokimyasal ve hematolojik belirteçlerle ölçülebilir. Bununla birlikte bu belirteçlerin çoğu zaman alıcı ve pahalıdır. Sedimentasyon, lökosit sayısı ve C-reaktif protein (CRP) önemli inflamasyon belirteçleridir. Son zamanlarda bu göstergeler arasında nötrofil-lenfosit oranı (NLO) da katılmıştır. Yapılan araştırmalar sonucunda NLO'nun sistemik inflamasyonda seviyesi artan IL-6 ve TNF-alfa gibi proinflamatuvar sitokinlerle ilişkili olduğu öne sürülmüştür (4).

NLO, toplam nötrofil sayısının lenfosit sayısına bölünmesiyle elde edilir. Ucuz olması ve kolayca hesaplanabilmesi önemli avantajlarıdır (5). NLO, çeşitli fizyolojik, patolojik ve fiziksel faktörlerle değiştirilebilen diğer parametrelere kıyasla daha kararlı olmasından dolayı diğer lökosit parametrelerinden (nötrofil, lenfosit ve toplam lökosit sayıları) daha üstündür (70,111). Son yıllarda akut kalp yetmezliği olan hastalarda nötrofilinin ve göreceli lenfopeni varlığının mortalitenin bağımsız bir prediktörü olduğu gösterilmiştir. (112,113). NLO, perkütan koroner girişim uygulanan hastalarda uzun dönem mortalitenin bir öncüsü olarak gösterilmiş (114).

Zimmermann ve ark.'nın yaptığı, 280 hemodiyaliz hastasının alındığı çalışmada hemodiyaliz hastalarında CRP yüksek saptanıp kardiyovasküler mortalite ile ilişkili bulunmuştur (115). Iseki ve ark.'nın periton diyalizi uygulanan hastalarda yaptığı çalışmada CRP' si yüksek olan hastaların kardiyovasküler morbiditelerinin daha yüksek olduğunu göstermiş (116). Snaedal ve ark.'nın yaptığı çalışmada; hemodiyalize giren 224 hasta 3 aylık süre ile CRP progresyonu açısından takip edilmiş. CRP' deki yükselmenin tüm nedenlere bağlı mortalite için risk faktörü olduğu tespit edilmiş (117). Yeun ve ark.'nın yaptığı çalışmada da hemodiyaliz hastalarında CRP belirgin yüksek bulunmuş (118). Bizim çalışmamızda da hemodiyaliz hastalarında CRP anlamlı düzeyde yüksek bulunmuştur. Hemodiyaliz hastalarında CRP'nin yüksekliğinin mortalite ilişkili olmasının yanında CRP'nin progresyonunun da mortaliteye katkısından dolayı düzenli aralıklarla takip edilmesi gerektiğini düşünüyoruz.

Turkmen ve ark.'nın yaptığı çalışmada hemodiyaliz hastalarında NLO inflamatuvar belirteçlerle (CRP, IL-6 ve TNF-alfa) ilişkili bulunmuştur (4). Yine Turkmen ve ark.'nın yaptığı başka bir çalışmada otozomal dominant polikistik böbrek hastalarında sağlıklı gruba göre NLO yüksek bulunmuş ancak bu hasta grubunda NLO ile CRP arasında korelasyon saptanmamış (119). Bizim çalışmamızda da hemodiyaliz hastalarında kontrol grubuna kıyasla NLO anlamlı düzeyde

yüksek saptandı. Ayrıca hem hemodiyaliz grubunda hem de kontrol grubunda NLO ile CRP arasında pozitif korelasyon saptandı.

Okyay ve ark.'nın yaptığı 135 hastayı kapsayan çalışmada; prediyaliz KBY, periton diyalizi ve hemodiyaliz uygulanan hastalarda sağlıklı gruba göre CRP ve NLO anlamlı düzeyde yüksek bulunup CRP ile NLO arasında korelasyon saptanmıştır (9). Bu açıdan bakıldığında bizim çalışmamız da mevcut çalışmanın sonucunu teyit etmiştir.

İnsülin direncine yol açan kesin moleküler aktivasyon henüz anlaşılmasa da birçok çalışma inflamasyon ile insülin direncini arasında ilişki olduğunu göstermektedir (120,121). İnflamasyonun mediyatörleri olan sitokinler (özellikle TNF- α ve IL-6) ile insülin direnci arasında bir ilişki vardır. TNF- α insülin reseptöründe tirozin fosforilasyonunu baskılamak suretiyle insülin direncine neden olur (122). Lou ve ark.'nın yaptığı, 413 yeni tanı Tip 2 diyabet hastası ve 130 kontrol grubu içeren çalışmada diyabetli grupta NLO ve HOMA anlamlı düzeyde yüksek bulunmuş, NLO ile HOMA arasında anlamlı pozitif korelasyon saptanmıştır (123). Dolayısıyla diyabetik hastalarda insülin direnci ile kronik inflamasyon arasında ilişkili gözlenmiştir. Literatürde diyabetik olmayan hemodiyaliz hastalarında NLO ile insülin direnci arasındaki ilişkiyi ele alan bir çalışma bulamadık. Çalışmamızda diyabetik olmayan hemodiyaliz hastalarında NLO ile insülin direnci (HOMA) arasında anlamlı bir ilişki saptamadık.

Sonuç olarak hemodiyaliz hastalarında insülin direnci ve sistemik inflamasyonun varlığı birçok çalışmada saptanmış. Bu açıdan çalışmamız literatür ile uyumludur. Diyabetik olmayan hemodiyaliz hastalarında NLO ile insülin direnci (HOMA) arasında anlamlı bir ilişki olmaması üremik ortamda bilinmeyen başka faktörlerin bu ilişkiyi etkileyebileceğini düşündürdü. Hem insülin direncinin hem de sistemik inflamasyonun hemodiyaliz hasta grubunda morbidite ve mortaliteyle ilişkili olduğunu göz önüne alındığında, bu konuda daha geniş kapsamlı çalışmaların yapılması gerektiğini düşünmekteyiz.

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. Süleymanlar G, ve TND Registry grubu, Türk Nefroloji Derneği Kayıt sistemi Raporları, internet adresi: http://www.tsn.org.tr/folders/file/2015_REGISTRY_kontrol_v2.pdf
3. Pastan S, Bailey J. Dialysistherapy. N Engl J Med 1998; 338: 1428-37.
4. Turkmen K, Erdur FM, Ozcicek F, Ozcicek A, Akbas EM, Ozbicer A, Demirtas L, Turk S, Tonbul HZ. Platelet to lymphocyte ratio better predicts inflammation than neutrophil-to-lymphocyte ratio in end-stage renal disease patients. Hemodial Int 2013;17:391–6.
5. Imtiaz F, Shafique K, Mirza SS, Ayoob Z, VartP, ve ark. Neutrophil lymphocyte ratio as a measure of systemic inflammation in prevalent chronic diseases in Asian population. IntArchMed 2012; 5: 2-3.
6. Nascimento MM, Pecoits-Filho R, Qureshi AR, Hayashi SY, Manfro RC, Pachaly MA, et al. The prognostic impact of fluctuating levels of C-reaktif protein in Brazilian haemodialysis patient: A prospective study. Nephrol Dial Transplant 2004; 19: 2803- 9.
7. Shinohara K, Shoji T, Emoto M, Tahara H, Koyama H, Ishimura E, Miki T, Tabata T, Nishizawa Y: Insulin resistance as an independent predictor of cardiovascular mortality in patients with end-stage renal disease. J Am Soc Nephrol 2002; 13: 1894–900.
8. Caro J, F : Clinical Review 26, Insulin Resistance In obese and Nonobese Man. J.Clin Endocrin and Metab. 1991;73(4): 691-5.
9. Okyay GU, Inal S, Oneç K, Er RE, Paşaoğlu O, Paşaoğlu H, Derici U, Erten Y. Neutrophil to lymphocyte ratio in evaluation of inflammation in patients with chronic kidney disease. Ren Fail 2013;35:29–36.
10. Borazan A, Binici DN. Relationship between insulin resistance and inflammation markers in hemodialysis patients. Ren Fail. 2010 Jan;32(2):198-202.
11. Akalın N, Köroğlu M, Harmankaya Ö, Akay H, Kumbasar B. Comparison of insulin resistance in the various stages of chronic kidney disease and inflammation. Ren Fail. 2015 Mar;37(2):237-40.
12. Akpolat T, Utaş C, Süleymanlar G. Nefroloji El Kitabı, Yalçın A. U. ed. Kronik Böbrek Yetmezliği İstanbul, Güzel Sanatlar Matbaası, 2011:273–305.
13. K/DOQI clinical practice guidelines for chronic kidney disease: evaluation, classification,

- and stratification. *Am J Kidney Dis* 2002; 39: 1-266.
14. Yağcı N, Ağırcan 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.
 15. KDIGO-2012 Clinical Practice Guideline for the Evaluation and Management of Chronic Kidney Disease, 2013; 3:1-2.
 16. Clinical Practice Guidelines For Chronic Kidney Disease: Evaluation, Classification and Stratification, National Kidney Foundation Kidney Disease Outcomes Quality Initiative (NKF/DOQI), 2002; 43-5.
 17. Serdengeçti K, Süleymanlar G, Altıparmak M. Türkiye’de Nefroloji- Diyaliz ve Transplantasyon Raporu, İstanbul, Türk Nefroloji Derneği Yayınları, 2011: 61–70.
 18. Matovinović M.S. Pathophysiology and Classification of Kidney Diseases - eJIFCC <http://www.ifcc.org>, 03 Mart 2013 tarihinde ulaşılmıştır.
 19. Atlas of Chronic Kidney Disease in The United States, United States Renal Data System 2011 ANNUAL DATA REPORT Volume One, Chaptertwelve, 2011:291–302.
 20. 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.
 21. 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.
 22. Kalman S. Renal zedelenmede sitokinler ve büyüme faktörleri, *Türk Nefroloji Diyaliz ve Transplantasyon Dergisi* 2002;11(3):140-3.
 23. 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.
 24. McClellan WM, Flanders WD. Risk factors for progressive chronic kidney disease. *J Am Soc Nephrol* 2003; 14: 65-70.
 25. İliçin G, Ünal S, Biberoğlu K, Akalın S, Süleymanlar G. *Temel İç Hastalıkları*, 3.Baskı, Ankara, Güneş Kitabevi, 2003: 769-77.
 26. 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.
 27. 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.
28. Kopple JD. Effect of nutrition on morbidity and mortality in maintenance Dialysis patients. *Am J Kidney Dis* 1994; 24: 1002-9.
29. 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.
30. Pupim LB, Ikizler TA. Uremic malnutrition: new insights into an old problem. *Semin Dial* 2003; 16: 224-32.
31. 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.
32. Mitch WE, Maroni BJ. Nutritional considerations in the treatment of patients With chronic uremia. *Miner Electrolyte Metab* 1998; 24: 285-9.
33. Pisoni R. And Remuzzi G. Pathophysiology and Management of Progressive Chronic Renal Failure. *Primer on Kidney Diseases- 3 rd Edition 2001, NKF. Chapter 58: 385- 96.*
34. 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; 40-8.
35. 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.
36. Lazarus JM, Denker BM, Owen WF. Hemodialysis. Brenner BM (editor). *The Kidney*. Philadelphia-Pennsylvania: WB SaundersCo. 1996; 2426–7.
37. Braunwald E, Fauci AS, Kasper DL. Harrison İç Hastalıkları Prensipleri (Çev ed: Sağlık Y) S.edisyon, Nobel Tıp Kitabevleri, 2004; 15: 1551-66.
38. Türkmen F, Hemodiyaliz Seminer El Kitabı. 1. Baskı, Deniz Ofset Matbacılık, 2002; 52-67.
39. Valderrabano F, Jofre R, Lopez-Gomez JM. Quality of Life in end stage renal Disease patients. *Am Soc Nephrol* 1995; 6: 1418-26.
40. Eçder ST, Bozfağıoğlu S, Ark E. Hemodiyalizde komplikasyonlar. *Aktüel Tıp Dergisi* 1997; 2: 212-7.
41. 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.
42. Alex D, Cameron S, Grunfeld J. *Oxford Textbook Clinical Nephrology*. 2nd Edition,

- Oxford University Press, Newyork, 1988; 3: 2049-572.
43. William L, Henrich, MD. Principles and Practice of Dialysis. 2nd Edition, Wolter Kluwer Company, Philodelpia, London, Tokyo, 1999; 180-234.
 44. Urden LD, Stacy K; Critical Care Nursing. Mosby Press, Philadelphia, London, 2000:329-35.
 45. Aydın Z. SAPD Hemşireler için El Kitabı. Eczacı Başı-Baxter, İstanbul 1998: 37-43.
 46. Bakewell AB, Higgins RM, Edmunds ME. Quality of life in peritoneal dialysis patients: decline over time and association with clinical outcomes. *Kidney Int* 2002; 61: 239-48.
 47. 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.
 48. Bertram L. Kasiske. Theevaluation of prospective renal transplant recipients. *Primer on Kidney Diseases- 3 rd Edition*, 2001; 67: 455-60.
 49. 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.
 50. Danovitch GM. *Handbook of kidney transplantation*, 3rd ed, Boston: Little, Brown and Company, 2001; 225-31.
 51. Lippincott's Illustrated Review: Biochemistry, second Edition, by Pamela C. Champe and Richard A, Harvey, J.B. Lippincott company, PA, 1994; 269-77.
 52. Millar DJ, Dawnay AB. Heat sterilization of PD fluid promotes advanced glycation end product (AGE) formation. *J Am Soc Nephrol* 1995;6(3):551-2.
 53. Pedersen O, Bak JF, AndersenPH. Evidence against altered expression of GLUT 1 or GLUT 4 in skeletal muscle of patients with obesity or NIDDM. *Diabetes* 1990;39:865-70.
 54. Erikkson J, Koranyi L, Bourey R, et. al. İnsulin resistance in type 2 (non-insulin-dependent) diabetic patients and their relatives is not associated with a defect in the expression of the insulin-responsive glucose transporter (GLUT 4) gene in human skeletal muscle . *Diabetologia* 1992; 35: 143-7.
 55. Bar RS, Gordon P , Roth J, et.al. Fluctuations in the affinity and concentration of insülin receptors on circulating monocytes of obese patients: Effects of starvation, refeeding and dieting. *J Clin Invest.* 1976;58:1123-35.
 56. Olefsky JM, Reaven GM. Decreased insulin binding to lymphocytes from diabetic patients. *J Clin Invest.* 1974;54:1323-8.
 57. Given BD, Mako ME, Tager H, et al: Circulating Insulin With Reduced Biological

- Activity In A Patients With Diabetes N Eng J Med, 1980. 302:129-35.
58. Zhang B, Roth RA: A Region Of The Insulin Receptor Important For Ligand Binding Is Recognized By Patients Autoimmune Antibodies And Inhibitory Monoclonal Antibodies. Proc Natl Acad Sci USA 1991;88;9,858-62.
 59. Bergman RN, Finegood DT, Ader M. Assessment of insulin sensitivity *in vivo*. *Endocr Rev.* 1985;1:45-86.
 60. Jones CNO, Pei D, Staris P, et al. Alterations in the glucose-stimulated insulin secretory dose-response curve and in insulin clearance in nondiabetic insulin-resistant individuals. *J Clin Endocrinol metab.* 1997;82:1834-8.
 61. Ginsberg H, Kimmerling G, Olefsky JM, Reaven GM. Demonstrations of insulin resistance in maturity onset diabetic patients with fasting hyperglycemia. *J Clin Invest.* 1975; 55:454-60.
 62. Davies SJ, Phillips L, Griffiths AM, Russell LH, Naish PF, Russell GI. What really happens to people on long-term peritoneal dialysis? *Kidney Int.* 1998;54:2207-17.
 63. De Santo NG, Capodicasa, Senatore R, et al. Glucose utilisation from dialysate in patients on CAPD. *Int J Artif Organs.* 1979;2:119-25.
 64. Shockley TR, Wang T, Lindholm B. Future clinical research with icodextrin containing solutions. *Perit Dial Int.* 1997;17(suppl 2):70-4.
 65. Hotamisligil GS, Arner P, Caro JF, et al. Increased adipose tissue expression of tumour necrosis factor- α in human obesity and insulin resistance. *J Clin Invest.* 1995;95:2409-15.
 66. Hotamisligil GS, Spiegelman BM. Tumour necrosis- α : A key component of the obesity-diabetes link. *Diabetes* 1994;43:1271-8.
 67. Reaven GM. Syndrome X: 6 year later. *J Intern Med Suppl* 1994;736:13-22.
 68. Flier JS, Minaker KL, Landsberg L, et al. Impaired *in vivo* insulin clearance in patients with severe target cell resistance of insulin. *Diabetes* 1982;31:132-5.
 69. Prager R, Wallace P, Olefsky JM: *In vivo* kinetics of insulin action on peripheral glucose disposal and hepatic glucose output in normal and obese subjects. *J Clin Invest.* 1986;78:472-81.
 70. Matthews DR, Hosker JP, Rudenski AS et al: Homeostasis model assessment: insulin resistans and beta-cell function from fasting plasma glucose and insulin concentrations in man. *Diabetologia.* 1985; 28:412-9.
 71. Shoji T, Emoto M, Nishizawa Y: HOMA index to assess insulin resistance in renal failure patients. *Nephron* 2001; 89: 348-9.

72. Hosker JP, Matthews DR, Rudenski AS et al: Continuous infusion of glucose with model assesment: *Diabetologia*. 1985; 28:401-11.
73. De Fronzo RA, Tobin JD, Andres R: A Glucose clamp technique:a method for quantifying insulin secretion and resistance. *Am J Physiol* 1979; 237(3): 214-223
74. Tamhane, U. U., S. Aneja, D. Montgomery, E. K. Rogers, K. A. Eagle and H. S. Gurm.Association between admission neutrophil to lymphocyte ratio and outcomes in patients with acute coronary syndrome. *Am J Cardiol*.2008;102(6): 653-7.
75. Halazun, K. J., A. Aldoori, H. Z. Malik, A. Al-Mukhtar, K. R. Prasad, G. J. Toogood, et al. Elevated preoperative neutrophil to lymphocyte ratio predicts survival following hepatic resection for colorectal liver metastases. *Eur J Surg Oncol*.2008;34(1): 55-60.
76. Biyik, M., R. Ucar, Y. Solak, G. Gungor, I. Polat, A. Gaipov, et al. Blood neutrophil-to-lymphocyte ratio independently predicts survival in patients with liver cirrhosis. *Eur J Gastroenterol Hepatol*.2013;25(4): 435-41.
77. Turkmen, K., I. Guney, F. H. Yerlikaya and H. Z. Tonbul. The relationship between neutrophil-to-lymphocyte ratio and inflammation in end-stage renal disease patients. *Ren Fail*.2012;34(2): 155-9.
78. Schenk S, Saberi M, Olefsky JM. Insulin sensitivity: modulation by nutrients and inflammation. *J Clin Invest* 2008;118(9):2992-3002.
79. Reusch JEB. Current concepts in insulin resistance, type 2 diabetes mellitus, and the metabolic syndrome. *American Journal of Cardiology* 2002;90(suppl 5):19-26
80. Dandona P, Aljada A. A rational approach to pathogenesis and treatment of type 2 diabetes mellitus, insulin resistance, inflammation and atherosclerosis. *American Journal of Cardiology* 2002;90(suppl 5):27-33.
81. Copeland GP, Leinster SJ, Davis JC, Hipkin LJ. Insulin resistance in patients with colorectal cancer. *British Journal of Surgery* 1987; 74(11): 1031-5.
82. Walsmith J, Roubenoff R. Cachexia in rheumatoid arthritis. *International Journal of Cardiology* 2002;85(1):89-99.
83. Gonzalez F, Thusu K, Abdel-Rahman E, Prabhala A, Tomani M, Dandona P. Elevated serum levels of tumor necrosis factor alpha in normal-weight women with polycystic ovary syndrome. *Metabolism: Clinical and Experimental* 1999;48(4):437-41.
84. Hoehner CM, Greenlund KJ, Rith-Najarian S, Casper ML, McClellan WM. Association of the insulin resistance syndrome and microalbuminuria among nondiabetic native Americans. The Inter-Tribal Heart Project. *J Am Soc Nephrol* 2002;13: 1626–34.

85. Locatelli F, Pozzoni P, Del Vecchio L. Renal manifestations in the metabolic syndrome. *J Am Soc Nephrol* 2006;17:81–5.
86. Chen J, Muntner P, Hamm LL, et al. The metabolic syndrome and chronic kidney disease in U.S. adults. *Ann Intern Med* 2004;140:167–74.
87. Luk AO, SoWY, Ma RC, et al. Metabolic syndrome predicts new onset of chronic kidney disease in 5,829 patients with type 2 diabetes: a 5-year prospective analysis of the Hong Kong Diabetes Registry. *Diabetes Care* 2008;31:2357–61.
88. Lerman LO, Lerman A. The metabolic syndrome and early kidney disease: another link in the chain? *Rev Esp Cardiol* 2011;64: 358–60.
89. İsmail Balık, Nispet Yılmaz, Nuran Türkçapar, Hadi Yaşa. Kronik C Hepatiti ve Diabetes mellitus. *Flora* 1996;3:167-71.
90. Kopple JD,. Abnormal aminoacid and protein metabolism in uremia. *Kidney Int* 1978;14:340-8.
91. DeFronzo RA, Beeckles AD. Glucose intolerance following chronic metabolic asidosis in man . *Am J Physiol* 1979;236:328-34.
92. Den Elzen WP, van Manen JG, Boeschoten EW, Krediet RT, Dekker FW. The effect of single and repeatedly high concentrations of C-reactive protein on cardiovascular and non-cardiovascular mortality in patients starting with dialysis. *Nephrol Dial Transplant*. 2006; 21: 1588-95.
93. Wellen KE, Hotamisligil GS. Inflammation, stress, and diabetes. *J Clin Invest* 2005;115: 1111–9.
94. Zhang X, Li ZL, Woollard JR, et al. Obesity-metabolic derangement preserves hemodynamics but promotes intrarenal adiposity and macrophage infiltration in swine renovascular disease. *Am J Physiol Renal Physiol* 2013;305:265–76.
95. Dominguez J, Wu P, Packer CS, Temm C, Kelly KJ. Lipotoxic and inflammatory phenotypes in rats with uncontrolled metabolic syndrome and nephropathy. *Am J Physiol Renal Physiol* 2007;293:670–9.
96. Friedman JE, Dohm GL, Elton CW, et al. Muscle insülin resistance in uremic humans: glucose transport, glucose transporters, and insulin receptors. *Am J Physiol* 1991;261: 87–94.
97. De Cosmo S, Menzaghi C, Prudente S, Trischitta V. Role of insülin resistance in kidney dysfunction: insights into the mechanism and epidemiological evidence. *Nephrol Dial Transplant* 2013;28:29–36.

98. Kurella M, Lo JC, Chertow GM. Metabolic syndrome and the risk for chronic kidney disease among nondiabetic adults. *J Am Soc Nephrol* 2005;16:2134–40.
99. Chen J, Muntner P, Hamm LL, et al. Insulin resistance and risk of chronic kidney disease in nondiabetic US adults. *J Am Soc Nephrol* 2003;14:469–77.
100. Groop PH, Forsblom C, Thomas MC. Mechanisms of disease: pathway-selective insulin resistance and microvascular complications of diabetes. *Nat Clin Pract Endocrinol Metab* 2005;1: 100–10.
101. Nestler JE, Barlascini CO, Tetrault GA, Fratkin MJ, Clore JN, Blackard WG. Increased transcapillary escape rate of albumin in nondiabetic men in response to hyperinsulinemia. *Diabetes* 1990;39:1212–7.
102. Jheng HF, Tsai PJ, Chuang YL, et al. Albumin stimulates renal tubular inflammation through an HSP70-TLR4 axis in mice with early diabetic nephropathy. *Dis Model Mech* 2015;8: 1311–21.
103. Butlen D, Vadrot S, Roseau S, Morel F. Insulin receptors along the rat nephron: insulin binding in microdissected glomeruli and tubules. *Pflugers Arch* 1988;412:604–12.
104. Nakamura R, Emmanouel DS, Katz AI. Insulin binding sites in various segments of the rabbit nephron. *J Clin Invest* 1983;72: 388–92.
105. Barazzoni R, Zanetti M, Stulle M, Mucci MP, Pirulli A, Dore F, Panzetta G, Vasile A, Biolo G, Guarnieri G: Higher total ghrelin levels are associated with higher insulin-mediated glucose disposal in non-diabetic maintenance hemodialysis patients. *Clin Nutr* 2008; 27: 142–9.
106. De Fronzo RA: Pathogenesis of glucose intolerance in uremia. *Metabolism* 1978; 27: 1866–80.
107. Kobayashi S, Maesato K, Moriya H, Ohtake T, Ikeda T: Insulin resistance in patients with chronic kidney disease. *Am J Kidney Dis* 2005; 45: 275–80.
108. Nerpin E, Riserus U, Ingelsson E, Sundstrom J, Jobs M, Larsson A, Basu S, Arnlov J: Insulin sensitivity measured with euglycemic clamp is independently associated with glomerular filtration rate in a community-based cohort. *Diabetes Care* 2008; 31: 1550–5.
109. Takenaka T, Kanno Y, Ohno Y, Suzuki H: Key role of insulin resistance in vascular injury among hemodialysis patients. *Metabolism* 2007; 56: 153–9.
110. Tatar E, Demirci MS, Kircelli F, Gungor O, Turan MN, Sevinc Ok E, Asci G, Ozkahya M, Ok E. Association of insulin resistance with arterial stiffness in nondiabetic peritoneal dialysis patients. *Int Urol Nephrol*. 2012 Feb;44(1):255-62.

111. Kim TN, Park MS, Lee SK, Yang SJ, Lee KW, Nam M, et al. Elevated A1C is associated with impaired early-phase insulin secretion rather than insulin resistance in Koreans at high risk for developing diabetes. *Endocrine*. 2012;42:584–91.
112. Arruda-Olson AM, Reeder GS, Bell MR, Weston SA, Roger VL. Neutrophilia predicts death and heart failure after myocardial infarction: A community-based study. *Circ Cardiovasc Qual Outcomes* 2009;2:656-62.
113. Rudiger A, Burckhardt OA, Harpes P, Muller SA, Follath F. The relative lymphocyte count on hospital admission is a risk factor for long-term mortality in patients with acute heart failure. *Am J Emerg Med* 2006;24:451-4.
114. Duffy BK, Gurm HS, Rajagopal V, Gupta R, Ellis SG, Bhatt DL. Usefulness of an elevated neutrophil to lymphocyte ratio in predicting long-term mortality after percutaneous coronary intervention. *Am J Cardiol* 2006;97:993-6.
115. Zimmermann J, Herrlinger S, Pruy A, Metzger T, Wanner C. Inflammation enhances cardiovascular risk and mortality in hemodialysis patients. *Kidney Int*. 1999; 55:648– 58.
116. Iseki K, Tozawa M, Yoshi S, Fukiyama K. Serum C-reactive protein (CRP) and risk of death in chronic dialysis patients. *Nephrol Dial Transplant*. 1999; 14:1956– 60.
117. Snaedal S, Heimbürger O, Qureshi AR, Danielsson A, Wikström B, Fellström B, Fehrman-Ekholm I, Carrero JJ, Alvestrand A, Stenvinkel P, Bárány P. Comorbidity and acute clinical events as determinants of C-reactive protein variation in hemodialysis patients: implications for patient survival. *Am J Kidney Dis*. 2009;53:1024–33.
118. Yeun JY, Levine RA, Mantadilok V, Kaysen GA. C-Reactive protein predicts all-cause and cardiovascular mortality in hemodialysis patients. *Am J Kidney Dis*. 2000; 35:469– 76.
119. Turkmen K, Tufan F, Selçuk E, Akpınar T, Oflaz H, Ecdar T. Neutrophil-to-lymphocyte ratio, insulin resistance, and endothelial dysfunction in patients with autosomal dominant polycystic kidney disease. *Indian J Nephrol*. 2013 Jan;23(1):34-40.
120. DallaVestra M, Mussap M, Gallina P, Bruseghin M, Cernigoi A, Saller A, et al. Acute-phase markers of inflammation and glomerular structure in patients with type 2 diabetes. *J Am Soc Nephrol*. 2005;16:78–82.
121. Shoelson S, Lee J, Goldfine A. Inflammation and insulin resistance. *J Clin Invest*. 2006;116:1793–801.
122. Hotamisligil GS, Murray DL, Choy LN, Spiegelman BM. Tumor necrosis factor α inhibits signaling from the insulin receptor. *Proceedings of the National Academy of*

Sciences of the United States of America. 1994;91(11): 4854-8.

- 123.** Lou M, Luo P, Tang R, Peng Y, Yu S, Huang W, He L. Relationship between neutrophil-lymphocyte ratio and insulin resistance in newly diagnosed type 2 diabetes mellitus patients. BMC Endocr Disord. 2015 Mar 2;15: 9-10.

