

**T.C.  
KOCAELİ ÜNİVERSİTESİ  
TIP FAKÜLTESİ**

**PERİTON DİYALİZİ, HEMODİYALİZ TEDAVİSİ ALAN VE DİYALİZ  
TEDAVİSİ ALMAYAN KRONİK BÖBREK YETMEZLİKLİ  
HASTALARDA  
SERUM LEPTİN, ADİPONEKTİN, TNF- $\alpha$ , IL-1 $\beta$ , IL-6 VE hsCRP DÜZEYLERİNİN  
KARŞILAŞTIRILMASI**

**Dr. Fatma Ceyla ERALDEMİR**

**KOCAELİ: 2008**

**T.C.  
KOCAELİ ÜNİVERSİTESİ  
TIP FAKÜLTESİ**

**PERİTON DİYALİZİ, HEMODİYALİZ TEDAVİSİ ALAN VE DİYALİZ  
TEDAVİSİ ALMAYAN KRONİK BÖBREK YETMEZLİKLİ  
HASTALARDA  
SERUM LEPTİN, ADİPONEKTİN, TNF- $\alpha$ , IL-1 $\beta$ , IL-6 VE hsCRP DÜZEYLERİNİN  
KARŞILAŞTIRILMASI**

**Dr. Fatma Ceyla ERALDEMİR**

**BİYOKİMYA UZMANLIK TEZİ**

**Danışman: Doç.Dr.Hale MARAL KIR  
Ana Bilim Dalı Başkanı: Prof.Dr.Sevinç KUŞKAY**

**KOCAELİ: 2008**

<b>İÇİNDEKİLER</b>	<b>Sayfa</b>
İÇİNDEKİLER DİZİNİ	1
SİMGELER VE KISALTMALAR DİZİNİ	3
ŞEKİLLER DİZİNİ	5
TABLolar DİZİNİ	6
TEŞEKKÜR	8
1. AMAÇ VE KAPSAM	9
2. GENEL BİLGİLER	10
2.1. Kronik Böbrek Hastalığı	10
2.1.1. Böbrek Hasarının Belirteçleri	11
2.1.2. İnsidans ve Epidemiyoloji	11
2.1.3. Etiyoloji ve Etiyopatogenez	12
2.1.4. KBH'nın Klinik Özellikleri	13
2.1.4.1. Sodyum Metabolizması	13
2.1.4.2. Potasyum Metabolizması	14
2.1.4.3. Su Metabolizması	14
2.1.4.4. Asit Metabolizması	14
2.1.4.5. Üre ve Kreatinin Metabolizması	15
2.1.4.6. Kalsiyum ve Fosfat Metabolizması	17
2.1.4.7. Diğer Metabolik Bozukluklar	17
2.1.4.8. Hematolojik Anormallikler	18
2.1.4.9. Kardiovasküler Bozukluklar	19
2.1.4.9.1. Hipertansiyon	19
2.1.4.9.2. Ateroskleroz	19
2.1.4.9.3. Miyokard Fonksiyon Bozukluğu	20
2.1.4.9.4. Perikardit	20
2.1.4.10. Gastrointestinal Sistem Bozuklukları	20
2.1.4.11. Dermatolojik Bulgular	20
2.1.4.12. Nörolojik Bulgular	20
2.1.4.13. Göz Bulguları	21
2.1.4.14. Endokrin ve Metabolizma Bozuklukları	21
2.1.5. KBH Tedavisi	22
2.1.5.1. Konservatif Tedavi	22

2.1.5.2. Renal Replasman Tedavileri	23
2.1.5.2.1. Diyaliz Yöntemleri	23
2.1.5.2.1.1. Periton Diyalizi	23
2.1.5.2.1.2. Hemodiyaliz	24
2.1.5.2.2. Transplantasyon	24
2.2. Leptin	25
2.2.1. Fonksiyonları	26
2.2.2. Leptin Reseptörleri (Ob-R)	26
2.2.3. Etki Mekanizması	27
2.2.4. Leptin'in Diğer Sistemlere Etkileri	29
2.3. Adiponektin	30
2.3.1. Adiponektin Reseptörleri	31
2.3.2. Adiponektinin Etki Mekanizması	32
2.4. TNF- $\alpha$	33
2.5. İnterlökin-1 $\beta$	35
2.6. İnterlökin-6	38
2.7. C- Reaktif Protein	40
3. GEREÇ VE YÖNTEMLER	42
3.1. Olguların Seçimi	42
3.2. Numunelerin Alımı	43
3.3. Kullanılan Cihazlar ve Kitler	43
3.4. Çalışma Yöntemleri	44
3.5. İstatistiksel Yöntemler	44
4. BULGULAR	45
5. TARTIŞMA	67
6. SONUÇLAR VE ÖNERİLER	82
7. ÖZET	83
8. ABSTRACT	84
9. KAYNAKLAR	85

## SİMGELER VE KISALTMALAR DİZİNİ

**Alb:** Albumin

**AdipoR:** Adiponektin reseptörü

**PPAR- $\alpha$ :** Peroksizom proliferatör ile aktiflenmiş reseptör- $\alpha$  aktivitesi

**AMPK:** AMP ile aktiflenmiş protein kinaz

**KBH:** Kronik böbrek hastalığı

**GFH:** Glomerüler filtrasyon hızı

**KVH:** Kardiyovasküler hastalık

**Cr:** kreatinin

**Vit D:** 1.25 dihidroksi vitamin D<sub>3</sub>

**PTH:** Parathormon

**EPO:** Eritropoietin

**ATP:** Adenozin trifosfat

**SDBY:** Son dönem böbrek yetmezliği

**HT:** Hipertansiyon

**GİS:** Gastrointestinal sistem

**KAH:** Koroner arter hastalığı

**TG:** trigliserit

**HDL:** HDL kolesterol

**JAK/STAT:** Janus kinaz/ sinyal iletim sistemi ve transkripsiyon aktivatörü

**AGRP:** Agouti-Related Peptide

**LHA:** Lateral hipotalamik alan

**MCH:** Melanosit konsantre hormon

**SOCS3:** Sitokin sinyal baskılayıcı

**POMC:** Pro-opio melanokortin

**SAPD:** Ayaktan devamlı periton diyalizi

**BMI:** Vücut kütle indeksi

**NPY:** Nöropeptid-Y

**UCP:** “uncoupling” proteinler

**ADIPOQ:** Adiponektin

**LMW:** Düşük moleküler ağırlıklı

**MMW:** Orta moleküler ağırlıklı

**HMW:** Yüksek moleküler ağırlıklı

**TNF- $\alpha$ :** Tümör nekroz faktör alfa

**TACE:** TNF- $\alpha$  dönüştürücü enzim

**STNFR:** TNF reseptörlerinin çözünebilen formları

**PDGF:** Trombosit kökenli büyüme faktörü

**INF  $\beta$ :** İnterferon  $\beta$

**NGF:** Nöronal büyüme faktörü

**NF- $\kappa$ B:** Nükleer faktör B

**ICAM-1:** İntrasellüler hücre adezyon molekülü

**IL-6R:** IL-6 reseptörü

**IL-1 $\beta$ :** İnterlökin 1 beta

**IL-1Ra:** İnterlökin 1 resetör antagonisti

**ICE:** IL-1 $\beta$  dönüştürücü enzim

**IRAK:** IL-1 reseptör ilişkili kinaz

**IL-6:** İnterlökin 6

**PAI-1:** Plazminojen aktivatör inhibitörü-1

**NO:** Nitrik oksit

**CRP:** C reaktif protein

**hsCRP:** Yüksek duyarlılıkta C reaktif protein

**VCAM-1:** Vasküler hücre adezyon molekülü

<b>ŞEKİLLER DİZİNİ</b>	<b>Sayfa</b>
<b>Grafik 4.1.</b> Glukoz düzeylerinin gruplara göre dağılımı	61
<b>Grafik 4.2.</b> Üre düzeylerinin gruplara göre dağılımı	61
<b>Grafik 4.3.</b> Kreatinin düzeylerinin gruplara göre dağılımı	62
<b>Grafik 4.4.</b> hsCRP düzeylerinin gruplara göre dağılımı	62
<b>Grafik 4.5.</b> Trigliserit, t.kolesterol, HDL düzeylerinin gruplara göre dağılımı	63
<b>Grafik 4.6.</b> IL-6 düzeylerinin gruplara göre dağılımı	63
<b>Grafik 4.7.</b> Adiponektin düzeylerinin gruplara göre dağılımı	64
<b>Grafik 4.8.</b> Leptin düzeylerinin gruplara göre dağılımı	64
<b>Grafik 4.9.</b> TNF- $\alpha$ düzeylerinin gruplara göre dağılımı	65
<b>Grafik 4.10.</b> IL-1 $\beta$ düzeylerinin gruplara göre dağılımı	65
<b>Grafik 4.11.</b> BMI düzeylerinin gruplara göre dağılımı	66



<b>TABLolar DİZİNİ</b>	<b>Sayfa</b>
<b>Tablo 1.</b> Kronik böbrek hastalığının evreleri	10
<b>Tablo 2.</b> Kronik böbrek hastalığı nedenleri	12
<b>Tablo 3.</b> Erişkinde GFH tayin formülleri	16
<b>Tablo 4.1.</b> Çalışma gruplarının yaşa göre dağılımı	45
<b>Tablo 4.2.</b> Araştırmaya katılan bireylerde çalışılan parametrelerin düzeyleri	46
<b>Tablo 4.3.</b> Olguların glukoz düzeylerinin istatistiksel karşılaştırması	47
<b>Tablo 4.4.</b> Olguların üre düzeylerinin istatistiksel karşılaştırması	47
<b>Tablo 4.5.</b> Olguların kreatinin düzeylerinin istatistiksel karşılaştırması	47
<b>Tablo 4.6.</b> Olguların TG düzeylerinin istatistiksel karşılaştırması	48
<b>Tablo 4.7.</b> Olguların t. kolesterol düzeylerinin istatistiksel karşılaştırması	48
<b>Tablo 4.8.</b> Olguların HDL düzeylerinin istatistiksel karşılaştırması	48
<b>Tablo 4.9.</b> Olguların hsCRP düzeylerinin istatistiksel karşılaştırması	48
<b>Tablo 4.10.</b> Olguların IL-6 düzeylerinin istatistiksel karşılaştırması	49
<b>Tablo 4.11.</b> Olguların adiponektin düzeylerinin istatistiksel karşılaştırması	49
<b>Tablo 4.12.</b> Olguların leptin düzeylerinin istatistiksel karşılaştırması	49 50
<b>Tablo 4.13.</b> Olguların TNF- $\alpha$ düzeylerinin istatistiksel karşılaştırması	50
<b>Tablo 4.14.</b> Olguların IL-1 $\beta$ düzeylerinin istatistiksel karşılaştırması	50
<b>Tablo 4.15.</b> Olguların BMI düzeylerinin istatistiksel karşılaştırması	50
<b>Tablo 4.16.</b> Sağlıklı kontrol grubunda hsCRP, IL-6, adiponektin, leptin ve TNF- $\alpha$ 'nın korelasyon analizleri	52
<b>Tablo 4.17.</b> Prediyaliz grubunda hsCRP, IL-6, adiponektin, leptin ve TNF- $\alpha$ 'nın korelasyon analizleri	53
<b>Tablo 4.18.</b> Periton diyalizi grubunda hsCRP, IL-6, adiponektin, leptin ve TNF- $\alpha$ 'nın korelasyon analizleri	54
<b>Tablo 4.19.</b> Hemodiyaliz grubunda hsCRP, IL-6, adiponektin, leptin ve TNF- $\alpha$ 'nın korelasyon analizleri	55
<b>Tablo 4.20.</b> Sağlıklı kontrol grubunda IL-1 $\beta$ , TG, t. kolesterol, HDL ve BMI'in korelasyon analizleri	56
<b>Tablo 4.21.</b> Prediyaliz grubunda IL-1 $\beta$ , TG, t. kolesterol, HDL ve BMI'in korelasyon analizleri	57
<b>Tablo 4.22.</b> Periton diyalizi grubunda IL-1 $\beta$ , TG, t. kolesterol, HDL ve BMI'in	58

korelasyon analizleri

**Tablo 4.23.** Hemodiyaliz grubunda IL-1 $\beta$ , TG, t. kolesterol, HDL ve BMI'in  
korelasyon analizleri

59

## **TEŞEKKÜR**

Asistanlık eğitimim süresince bilgi ve tecrübelerini bizlere aktarmak için fazlasıyla çaba ve hoşgörü sarfeden, mesleki, etik ve insani değerlerini örnek alacağım, sayın hocam Biyokimya ABD Başkanı Prof. Dr. Sevinç Kuşkay'a;

Asistanlık dönemim süresince eğitimim için sosyal ve bilimsel konularda bana yol gösteren ve yetişmemde büyük emeği olan sayın hocam Doç. Dr. Hale Maral Kır'a;

Uzmanlık eğitimim süresince bilimsel ve manevi desteğini gördüğüm, bilgi ve tecrübeleriyle yetişmemi sağlayan değerli hocalarım Doç. Dr. Can Duman, Doç. Dr. Mustafa Baki Çekmen ve Doç. Dr. Meltem Özden Dillioğlugil'e;

Tezimin hazırlanmasında bana verdikleri desteklerinden ötürü Dahiliye AD Nefroloji Bölümü öğretim üyelerinden Doç. Dr. Betül Kalender, Yrd. Doç. Dr. Erkan Dervişoğlu ve Halk Sağlığı AD öğretim üyesi Yrd. Doç. Dr. Çiğdem Çağlayan'a;

Birlikte çalışmaktan mutluluk duyduğum asistan arkadaşlarım ve merkez laboratuvarında çalışan teknisyen arkadaşlarıma;

Bana maddi ve manevi her türlü desteği veren aileme;

## **SONSUZ TEŞEKKÜRLER.**

Dr. Fatma Ceyla Eraldemir

2008

## **1. AMAÇ VE KAPSAM**

Kronik böbrek hastalığı, primer veya sekonder olarak böbrekleri etkileyen patolojiler sonucu oluşan, tüm organ ve sistemleri tutabilen bir klinik tablodur. Kronik inflamasyon son dönem böbrek yetmezliğinde genel bir özelliktir. Sitokinler immün ve inflamatuvar reaksiyonların asıl araçlarıdır ve bunların kronik böbrek hastalığında kan düzeylerinin değiştiğini gösteren yeni çalışmalar bulunmaktadır. Bu hastalarda en sık ölüm sebebi kardiyovasküler sistemde oluşan hasarlar sebebiyledir. Kalp damar sistemi hastalıklarına sebep olan klasik risk faktörleri ( sigara içimi, kan basıncı yüksekliği, şişmanlık v.s.) yanı sıra birçok yeni etkenler de araştırılmaktadır. Hasta serumunda düzeylerine baktığımız adipositokinler vücudumuzda yağ dokusundan salgılanmaktadır. Bu maddelerin de kalp damar sisteminde hasarlara sebep olduğunu ve bunların kronik böbrek hastalığında kan düzeylerinin değiştiğini gösteren yeni çalışmalar bulunmaktadır. Araştırmamızda, adipositokinlerin kronik böbrek hastalığında değişen düzeylerini, periton diyalizi ve hemodiyaliz tedavilerinin adipositokin düzeylerinde meydana getirebileceği farklılıkları ölçmeyi amaçladık. Sekonder olarak, hastalarımızda bu parametrelere bağlı olarak kardiyovasküler hastalık riski artışını değerlendirmeyi amaçladık.

Literatür taramalarımızda çalıştığımız gruplarda parametrelerin tamamını aynı araştırmada uygulayan ve bu parametreler açısından diyaliz tedavilerini karşılaştıran herhangi bir rapor bulamadık. Bu durum araştırmamıza orjinallik katmaktadır. Ayrıca elde ettiğimiz verilerin gelecekte yapılacak daha geniş kapsamlı çalışmalar için yardımcı olacağını ummaktayız.

## **2. GENEL BİLGİLER**

## 2.1. KRONİK BÖBREK HASTALIĞI

Kronik böbrek hastalığı (KBH), çeşitli hastalıklara bağlı olarak nefronların ilerleyici ve düzelmesi mümkün olmayan kaybı ile karakterize olan bir sendromdur. Glomerüler filtrasyon hızı (GFH), genellikle aylar ve/veya yıllar içinde giderek azalır ve bu azalma, temelde yatan nedene göre büyük değişkenlik gösterir. Böbrek yetmezliği olan bir olguda; üç ay veya daha uzun süren azotemi, uzun süreli üremik belirti ve bulgular, renal osteodistrofi belirti ve bulguları, anemi, hiperfosfatemi, hipokalsemi, idrar sedimentinde geniş silindirler ve radyolojik incelemelerde bilateral küçük böbrekler kronik hastalık göstergeleridir. Bu özellikler KBH'nı akut böbrek yetmezliğinden ayırır. Klinik açıdan KBH, asemptomatik böbrek fonksiyon azalmasından üremiye kadar değişen bir spektrum gösterir. Aslında böbrek yetmezliğinin evreleri birbiri içine girmiş olup kesin sınırlarla ayrılması mümkün değildir. Ancak, fonksiyonel değişikliklere göre evrelendirmek klinik açıdan yararlıdır (1).

KBH'nın Amerika Birleşik Devletleri Ulusal böbrek vakfı NKF K/DOQI (National Kidney Foundation kidney/dialysis outcome quality index)'nin sınıflamasına göre evreleri aşağıda verilmektedir.

**Tablo 1.** Kronik böbrek hastalığının evreleri

Evre	Tanım	GFH(ml/dk/1.73 m <sup>2</sup> )
1	Normal veya ↑ GFH ile birlikte böbrek hasarı	≥90
2	Hafif ↓ GFH ile birlikte böbrek hasarı	60-89
3	Orta derecede ↓ GFH	30-59
4	Ağır derecede ↓ GFH	15-29
5	<b>Böbrek yetmezliği (sondönem)</b>	<b>&lt;15(veya diyaliz)</b>

Kronik Böbrek Hastalığı GFH'nda azalma olsun veya olmasın, böbrekte 3 ay veya daha uzun süren yapısal veya işlevsel bozukluklarla giden idrar, kan ya da görüntüleme yöntemleri ile saptanan bir hasar olması veya GFH'nın 3 ay veya daha uzun bir sürede 60

mL/dk/1.73 m<sup>2</sup>'den düşük olması şeklinde tanımlanmıştır.

Evre I normal GFH ile karakterizedir ama dirençli albuminüri, anormal idrar sedimenti veya görüntüleme yöntemleriyle saptanabilen bozukluklar olan böbrek hasarının kanıtları vardır. Evre II'de hipertansiyon görülmekle birlikte hastalar genellikle asemptomatiktir. Evre III semptomların ve laboratuvar (üre, kreatinin, potasyum ve fosfor artışı) anormalliklerinin görüldüğü evredir. KBH hala geri dönüşümlüdür. Evre IV de belirgin hastalık ve böbrek yetmezliğine gidiş vardır. Evre V böbrek yetmezliği olarak tanımlanır. GFH 15 ml/dk/m<sup>2</sup>'nin altına inmiştir ve diyaliz veya transplantasyon tedavisi gereklidir (2).

### **2.1.1. Böbrek Hasarının Belirteçleri**

Böbrek hasarının en önemli belirteci dirençli proteinüri varlığıdır. Artan proteinüri, hızlı progresyon ve artmış kardiyovasküler hastalık (KVH) riski ile ilişkilidir ayrıca proteinüri; böbrek hastalığının etyolojisinin tesbitinde ve tedaviyi takipte kullanılır. Normal şartlarda, albumin atılımının miktarını ölçmek için 24 saatlik idrar örneği toplamaya gerek yoktur. Daha çok spot idrar kullanılır ve albuminin kreatinine oranı (Alb:Cr) ölçülür. Hidrasyon durumundaki değişiklikler göz önüne alınarak uygun idrar örneğindeki Alb:Cr oranları kıyaslanmalıdır. İki veya daha çok kez yapılan ölçümde Alb:Cr oranı 30 mg/g dan daha büyük bulunursa anormal kabul etmek gerekir (3).

### **2.1.2. İnsidans ve Epidemiyoloji**

KBH günümüzde görülme sıklığı hızla artmakta olan bir hastalıktır. Ülkemizde yılda ortalama 15000 hastaya son dönem böbrek hastalığı tanısı konmaktadır ve milyon nüfus başına 390 son dönem böbrek yetmezliği (SDBY) hastasının bulunduğu belirlenmiştir. Türk Nefroloji Derneği kayıtlarına göre Türkiye'de 25000'in üzerinde hasta diyaliz tedavisi ile yaşamını sürdürmektedir (4).

### **2.1.3. Etiyoloji ve Etiyopatogenez**

KBH birçok nedenle gelişebilir. Bu nedenlerin sıklığı ülkelere göre değişmektedir (5). Türkiyede SDBY nedenleri ile ilgili en sağlıklı veriler Türk Nefroloji Derneği tarafından elde edilmiştir. Türk Nefroloji Derneği-2004 Registry raporuna göre 2004 yılı içinde KBH saptanan olguların etyolojik dağılımı Tablo 2'de belirtilmektedir. Ülkemizde KBH saptanan

olgularda kronik böbrek yetmezliğine götüren ilk üç neden kronik glomerulonefrit, diyabet ve hipertansiyon olarak bulunmuştur (6).

**Tablo 2.** Kronik Böbrek Hastalığı Nedenleri (5, 6,7)

HASTALIK	TÜRKİYE (%)	AVRUPA (%)	ABD (%)
Glomerülonefrit	14,2	13	7,8
Diabetes Mellitus	22,8	21,2	44,7
Hipertansiyon	18,1	11,8	28
Polikistik Böbrek Hastalığı	4,9	5,7	2
Kronik interstisiyel nefritler	4,5		
Ürolojik hastalıklar (taş, obstrüksiyon, VUR vb.)	6		2,7
Renal amiloidoz (primer veya sekonder)	2,1		
Bilinen diğer nedenler	5,5		
Nedeni bilinmeyen	22	20,2	4

Canlılarda böbrek dokusunda azalma olduğu zaman geri kalan nefronlarda bir adaptasyon meydana gelir. Her evredeki adaptasyonun derecesi klinik ve biyokimyasal anormalliklerin yaygınlığını belirler. Böbrek fonksiyon kaybı minimal iken (<%60), fizyolojik adaptasyon tamdır. GFH'nın normalin %20'sinin altına inmesi ile birlikte, progresif anoreksi, bulantı ve kusma, tuz retansiyonu, asidoz, uykusuzluk, anemi, kas yorgunluğu ve kan basıncında yükselme görülebilir. Yapısal olarak insanlarda GFH'nın normalin %50 altına inmesiyle, renal hasara yol açan etmen inaktif hale gelse bile progresif bir fonksiyon kaybı başlar. Sağlam kalan nefronlarda büyüme ve glomerüler filtrasyon hızında artış görülür. Tek bir nefrondaki GFH artışı (hiperfiltrasyon) hastanın yaşamı için iyi olmasına rağmen geride kalan nefronların yaşam süresini azaltır. Hiperfiltrasyonun olduğu nefronlarda intrakapiller basınç artmıştır, bu durum glomerüllerin tedrici olarak skleroza gitmesinde temel faktördür. Bununla beraber, hiperfiltrasyon tek başına patolojik

glomerüloskleroza ve interstisiyel fibrozisi başlatmaya yeterli değildir. Nörojenik faktörler ve hipertansiyon da progresif renal hasarda rol oynar. KBH'nda hipertansiyon oluşumundaki temel faktör, sempatik sinir sistemini aktive eden anjiotensin II ve nitrik oksit düzeylerindeki artıştır. Sistemik kan basıncı yüksekliğinin devamı böbrek yetmezliğinin fonksiyonel stabilitesini zaman içinde olumsuz etkileyerek irreversible renal hasara neden olur (8).

#### **2.1.4. KBH'nın Klinik Özellikleri**

##### **2.1.4.1. Sodyum Metabolizması**

Her KBH olan hastada bir miktar Na kaybı vardır ama bu kayıp hastadan hastaya, renal yetmezliğin derecesi ve cinsine bağlı olarak değişir. Normal şartlar altında serum Na miktarı 129 mEq/L altında ise idrarla sodyum kaybedilmez. Eğer hastalarda bulantı ve kusma mevcutsa veya diyetteki Na alımı kısıtlanırsa hiponatremi kolaylıkla gelişebilir. Bu tablo bilhassa tuz kaybeden nefriti olan hastalarda daha kolaylıkla ve kısa sürede gelişir. Hiponatreminin kendisi ciddi ekstrasellüler volüm eksikliğine neden olarak yavaş gelişen GFH azalmasına dolayısı ile renal fonksiyonun daha da bozulmasına neden olur. Bu durumdaki hastalara uygun miktarda su ve tuz verilerek hiponatremi düzeltilecek olursa hastanın durumu düzelir. Bu olaylar genellikle KBH olanlarda nispeten erken dönemde görülür. Böbrek yetmezliğinin derecesi ilerledikçe böbreğin Na atma kapasitesi azalır ve hastalar kolaylıkla konjestif kalp yetmezliğine veya aşırı derecede sıvı yüklenmesine maruz kalabilirler (1).

##### **2.1.4.2. Potasyum Metabolizması**

Vücuttaki potasyum dengesini kontrol eden böbrektir. Böbrek yetmezliğinin erken dönemlerinde böbrekle potasyum atılımı oldukça normaldir. Hiperkalemi, günlük idrar miktarı 500 ml altına indiği (GFH 5 ml/dk'nın altına indiği) zaman problem olmaya başlar. Doku yıkımına neden olan durumlar, hemolitik olaylar, hiperkatabolik durumlar, metabolik asidoz, K tutulumuna neden olan bazı ilaçlar, yapay tuz kullanımı, bekletilmiş kan nakli gibi bazı özel durumlarda hiperkalemi gelişir (1).



### 2.1.4.3. Su Metabolizması

Üremide renal tübül içinde artmış miktarda bulunan üre ve diğer ozmotik olarak aktif metabolitler glomerül filtratının reabsorbsiyonunu azaltarak ozmotik diürece neden olurlar. Bu nedenle genellikle, KBH gelişirken hastalarda poliüri ve polidipsi vardır, bu durum erken dönemlerde kendini noktüri olarak belli eder. Olay ilerledikçe hastanın günde 2-3 L civarında sıvıyı aldığı ve çıkardığı görülür, bu durum daha ziyade yavaş gelişen KBH hastalarında farkedilir. Hastalık ilerledikçe idrar ozmolaritesi glomerül filtrat ile aynı olur, ozmolarite 300 mOsm (dansite:1010) civarındadır. Bu durum izostenüri olarak adlandırılır ve böbrek yetmezliğinin ileri dönemde olduğunu gösterir. Bu durumdaki hastaların kreatinin klirensleri genellikle 10-30 ml/dk arasındadır. İdrarın konsantre edilme yeteneğinde bozulma birçok nedene bağlıdır.

1. Sağlam nefronlar üzerine artmış solüt yükünün etkisi
2. Medülladaki interstisiyel solütlerin normal medüller fonksiyonu bozması
3. Medüller kan akımının bozulması

Antidiüretik hormona duyarlılığın bozulması sonucu konsantrasyon kapasitesi bozulur ve idrar ozmolaritesi 300 mosmol/kg H<sub>2</sub>O (dansite 1010) civarındadır (1).

### 2.1.4.4. Asit Metabolizması

Nefron kaybı başlangıçta kan pH'sında bir değişikliğe neden olmaz çünkü fonksiyon gören sağlam nefronlar maksimal kapasiteleri ile çalışarak asit atılım hızını artırır. Böbrek yetmezliği geliştiği zaman ise;

H<sup>+</sup> iyon sekresyonu azaldığı için asit atılımı bozulur, bikarbonat geri Emilimi, NH<sub>3</sub> dan NH<sub>4</sub> yapımı, titre edilebilen asit yapımı, Na ve Cl geri Emilimi azalır. Bütün bu olaylar sonucunda plazma bikarbonat miktarı azalır ve metabolik asidoz gelişir. Hastaların kan pH'ları ve HCO<sub>3</sub> değerleri düşüktür, pCO<sub>2</sub> artmıştır. Bu durumda serum fosfat ve sülfat konsantrasyonları yüksektir.

KBH'nda asidoz, genellikle kreatinin klirensi 30 ml/dk altına indiği zaman, böbreğin H<sup>+</sup> iyonu atma kapasitesi, endojen asit yapımı veya ekzojen asit yükünü atma kapasitesini geçince olur (1).

### 2.1.4.5. Üre ve Kreatinin Metabolizması

Kronik böbrek hastalığının erken döneminde belirti ve bulgular oldukça az olduğundan

tarama ve tanı amaçlı yapılan testlerin nefrolojide önemi büyüktür. GFH'nın belirlenmesi böbrek fonksiyonunun en iyi göstergesidir. GFH'nı belirleyen pek çok ölçüm yöntemi geliştirilmiştir. İnülin, GFH belirlenmesinde ideal bir madde olarak kabul edilmektedir. Dışarıdan verilen radioaktif maddeler de (125I-iothalamate ve 99mTc-DTPA) GFH belirlenmesinde mükemmel olmakla birlikte rutin klinik uygulamaya uygun değildir. İohexol ve 51Cr-EDTA gibi dışarıdan verilen maddeler ile yapılan plazma klirensi de kullanılmaktadır. Radyoaktif bir madde ile işaretli olmayan iothalamatin kan ve idrarda yüksek basınçlı sıvı kromatografisi ile ölçümü de ümit verici gözükmektedir. Serum sistatin C düzeyi de GFH belirlenmesinde kullanılan testlerden birisidir. Kliniklerde GFH'nın belirlenmesinde en yaygın olarak kullanılan yöntem 24 saatlik kreatinin klirensi ve serum kreatinin düzeyidir. Serum kreatinin ölçümü ile GFH'nın belirlenmesi bazı hataları da beraberinde getirdiği için geliştirilen uygun formüller GFH'nı daha doğru belirlemektedir (9). Bunlar:

-Çocuklarda, Schwartz ve Counahan-Barratt eşitliği

-Erişkinlerde MDRD (modification of diet in renal disease) çalışması ve Cockcroft-Gault eşitliği

**Tablo 3.** Erişkinde GFH tayin formülleri (10)

Cockcroft-Gault formülü (ml/dk)	$C_{Cr} \text{ (ml/dk)} = (140 - \text{Yaş}) \times \text{Ağırlık} / 72 \times S_{Cr}$  x (0.85 kadınlarda )
Modifiye MDRD(ml/dk/1.73 m2)	$GFH = 186 \times (S_{Cr})^{-1.154} \times (\text{yaş})^{-0.203}$  x (0.742 kadınlarda)  x (1.210 afrikalı-amerikalılarda)

$S_{Cr}$ : Serum kreatinin konsantrasyonu,  $C_{Cr}$ : Kreatinin klirensi

Kreatinin yapım ve böbreklerle atılım hızı insanlarda oldukça sabit olup kadınlarda 9-27 mg/kg/gün, erkeklerde ise 16-32 mg/kg/gün'dür. Kreatinin glomerülden süzöldükten sonra tübüllerden geri emilmez ve hatta bir miktar tübüler sekresyona uğrar. KBH ilerledikçe tübüler sekresyonun daha da arttığı ve idrar ile atılan kreatinin % 60 'ının tübüler sekresyondan geldiği kabul edilmektedir.

Üre protein metabolizmasının esas son ürünüdür ve karaciğerde kompleks bir kimyasal reaksiyon sonucu oluşur. Üre yapım hızı doğrudan doğruya protein katabolizma hızı ile ve diyetle protein alımı ve karaciğer fonksiyonları ile ilişkilidir. KBH olanlarda araya giren faktörleri (böbrek fonksiyonunun birden bire bozulmasına neden olan) bulmak ve nedene yönelik tedaviyi daha iyi yapabilmek için üre ve kreatininin birlikte ölçülmesi önerilir.

Üremideki toksinler genellikle protein ve aminoasit metabolizmasının son ürünüdürler, üreden başka birçok toksinler de izole edilmiştir. Guanidinosüksinik asit, guanidine, metil ve dimetilguanidin protein metabolizmasının ürünlerinden birkaç tanesidir (1).

#### **2.1.4.6. Kalsiyum ve Fosfat Metabolizması.**

GFH düşmeye başladığı andan itibaren renal tübüllerden fosfor atılımı azalır. Kanda fosfor artınca serum kalsiyum değeri düşer ve kalsiyum ile fosfor arasındaki denge korunmaya çalışılır. Serum iyonize kalsiyum değerinin düşmesi ve hiperfosfatemi, PTH salgılanmasını stimüle eder, bu şekilde PTH'un fosfatürik etkisi ile böbreklerden fosfor atılımı arttırılarak kandaki serum fosforu normal sınırlarda tutulmaya çalışılır. Bu durum, GFH normalin %30'una düşünceye kadar devam eder, ancak bu düzeyden sonra geride kalan sağlam nefronların günlük atılması gereken fosfor miktarını atmaya yeterli olmadıkları ve serum fosfor miktarının yükselmeye başladığı görülür. Aynı zamanda böbrek fonksiyonlarındaki düşme ile birlikte böbrek tarafından sentez edilmekte olan 1.25 dihidroksi vitaminD<sub>3</sub> (Vit D) azalmaya başlar. GFH 25 ml/dk altına indiği zaman Vit.D yapımı aşikar olarak azalır, barsaklardan kalsiyum emilimi yeterli miktarda

olmayacağından hipokalsemi gelişir. Bu evrede hastaların laboratuvar incelemelerinde hipokalsemi, hiperfosfatemi ve PTH düzeyinde çok belirgin artma olur (1).

#### **2.1.4.7. Diğer Metabolik Bozukluklar**

Ürik asit; KBH'nda yetmezliğin başlaması ile birlikte pürin metabolizmasının son ürünü olan ürik asit serum düzeyi yükselmeye başlar. KBH'nda ürik asitin tübüllerden atılımı azalmıştır, kan düzeyi genellikle 9-12 mg civarındadır. Ürik asit düzeyi çok yüksek olan hastalarda dehidratasyon sonucu ürik asitin tübüllerde depolanması ile renal fonksiyonun bozulmasına neden olabilir (1).

$\beta_2$  mikroglobulin; 11800 D ağırlığında olan bu protein nükleuslu hücreler tarafından yapılır ve glomerülden serbestçe filtre olur, proksimal tübüllerde geri emilir ve parçalanır. Tübüler fonksiyon bozukluğunun erken bir göstergesidir. KBH geliştiği zaman ise glomerülden filtre olan  $\beta_2$  mikroglobulin azalacağından vücutta birikim olacaktır (1).

Magnezyum; SDBY hastalarında serum magnezyum yüksekliği sıklıkla görülür, ama klinik olarak belirgin etkisi yoktur (11).

#### **2.1.4.8. Hematolojik Anormallikler**

KBH'nda şiddetle etkilenen sistemlerden biri olan hematopoetik sistemde, sitopenilerden hemostaz bozukluğuna kadar geniş bir spektrumda değişiklikler görülür. Klinik olarak en büyük sorun anemi ve trombosit disfonksiyonlarından kaynaklanır (12). Anemi, normokrom normositer tiptedir. Hastaların serum Hb değeri genellikle 6-8 g civarındadır. Diyaliz öncesi hastaların ortalama % 67 sinde Hct değeri % 30'un altındadır (1).

Kronik böbrek yetmezliğinde anemi başlıca iki mekanizma ile açıklanır; kemik iliğinde eritrosit üretiminin azalması ve eritrosit yaşam süresinin kısalması (13) ki bu durum böbrek tübül hücreleri tarafından salınmakta olan eritropoietinin (EPO) yetersiz yapımı ve salınımı ile olabilmektedir. Normal bir kişideki EPO düzeyi 10-12 mU/ml olup, anemi olduğu takdirde kan EPO düzeyi 100 mU/ml'ye çıkabilmektedir. KBH olanlarda ise kan EPO düzeyi normalin üzerinde olmasına rağmen sağlıklı bir kişideki düzeye çıkamamaktadır. Diğer bir anemi nedeni ise plazmadaki üremik toksinlerdir. Bu üremik toksinler hem eritrosit yaşam süresini kısaltmakta hem de kemik iliğine toksik etki göstererek EPO'in etkisini azaltmakta ve eritrosit yapımını baskılamaktadır. Normal

kişilerde eritrosit yaşam süresi ortalama 120 gün olmasına rağmen KBH olanlarda bu süre 70-80 gündür (1). Üremik hastalarda eritrositlerin yaşam süresinin neden kısaldığı tam olarak bilinmemektedir. Eritrosit adenozin trifosfat (ATP) ının artışı (azalmış Na-K ATPaz aktivitesi ve uyarılmış glikolize bağlıdır), lipid ve fosfolipid membran komponentlerindeki değişiklikler ve pentoz-fosfat şantındaki bozukluk üremide eritrositlerin yaşam süresini kısaltabilir. Karnitinin bu süreçlerden bazılarının altında yatan anahtar faktör olduğu düşünülmektedir. Na-K pompası ve eritrosit membran lipidleri, eritrositlerin bikonkav disk şeklini korumasını sağlayan major faktörlerdir. Üremik tabloda, eritrosit membran lipidleri oksidatif streslerden zarar görürler. Üremik plazma eritrosit Na-K pompasını inhibe eder (13). Diğer bir anemi nedeni de sekonder hiperparatiroidizm nedeni ile kemik iliğinde fibrozisin artmasına bağlı olarak gelişen eritropoezin inhibisyonudur. KBH'nda gastrointestinal sistemden demir emilimi de azalmıştır (1).

KBH'nda trombosit sayısında bir azalma vardır, ancak genellikle normalin alt sınırındadır (1). Bu hastalarda trombosit fonksiyonları bozulabilir (14). Trombosit agregasyonu ve yapışkanlığı bozulmuş olup, bu dolaşımdaki toksinlere bağlıdır. Bilhassa üremik toksinlerden guanidinosüksinik asit, fenol, üre ve prostaglandinler trombosit fonksiyonlarını etkilemektedir. Bu nedenle hastaların kanama zamanları genellikle uzamıştır (1).

#### **2.1.4.9. Kardiovasküler Bozukluklar**

Kalp problemleri dört gruba ayrılarak incelenebilir:

1. Hipertansiyon
2. Ateroskleroz
3. Miyokard fonksiyon bozukluğu
4. Perikardit.

##### **2.1.4.9.1. Hipertansiyon**

Arteriyel hipertansiyon (HT) en sık karşılaşılan komplikasyondur. HT genellikle artmış olan volüme bağlıdır. Ayrıca hastaların renin sekresyonunun ve sempatik aktivitenin artması sonucu vazokonstriksiyon oluşması ve vazodilatatör prostaglandinlerin renal yapımının azalmış olması da hipertansiyon oluşumunda önemli rol oynar. En önemli faktör hastalıklı böbreğin yeterli miktarda sodyumu atamaması nedeni ile vücuttaki suyun

artmasıdır. KBH olanların hemen hemen %90'ında esas nedendir (1).

#### **2.1.4.9.2. Ateroskleroz**

Üremili hastalarda temel aterosklerotik risk faktörleri sık gözlenir. Ayrıca, bu kişilerde aterosklerotik kalp hastalığının hızlı gelişimine neden olabilecek birçok etken görülebilir. Bunların en önemlileri, üremik toksinler, pıhtılaşmaya eğilim, plazma homosistein yüksekliği, insülin direnci, azalmış fibrinolitik aktivite, trombosit fonksiyon bozukluğu, hiperparatiroidizm (kalsiyum-fosfor düzensizlikleri, kalsifikasyon) ve nefrotik sendrom vb. gibi altta yatan hastalıklardır. Koroner arter hastalığı (KAH) üremik hastalarda normal kişilere göre 5-20 kat fazla görülür; yaygın tutulum gösteren karmaşık lezyonlar içerir ve klinik olarak daha hızlı ilerler. KBH olanlarda iskemik kalp hastalığının görülme sıklığı %25-60 arasındadır (15).

#### **2.1.4.9.3. Miyokard Fonksiyon Bozukluğu**

Daha çok diyalize giren hastalarda görülmekte ve miyokarddaki kalsiyum miktarındaki artmaya bağlı olduğu kabul edilmektedir. Hipertansiyona bağlı olarak gelişen sol ventrikül hipertrofisi ve dilate kardiomyopati de sık olarak karşılaştığımız durumlardır (1).

#### **2.1.4.9.4. Perikardit**

Semptomatik perikardit daha az görülürse de konservatif tedavi yapılan hastaların %10 unda oluşur. Diyaliz tedavisinin başlaması ile perikardit bulguları düzelir (1).

#### **2.1.4.10. Gastrointestinal Sistem (GİS) Bozuklukları**

GİS tüm mukozasında ödem, submukozal kanama, mukozal ülserler ve nekroz oluşur. Bu hastaların gastrin düzeyleri yüksektir ve bu nedenle ülser insidansları da artmıştır. İştahsızlık bilhassa yüksek proteinli diyet alan hastalarda en erken ortaya çıkan yakınmadır. Bu, santral sinir sisteminin üremik maddelerle uyarılması ve gastrik mukozadaki değişikliklerden dolayı olmaktadır. Hastalarda sık rastlanan bir belirtide kabızlık olup, sıklıkla diyet ve alınan fosfat bağlayıcı ilaçlar ile ilişkilidir (1).

#### **2.1.4.11. Dermatolojik Bulgular**

Deride idrarla atılamayan ürokrom pigmentinin birikimi ve anemileri nedeni ile hastaların hemen hemen hepsinde deri rengi, kirli-koyu-kahverengidir. Deride kolaylıkla morarmalar, ekimozlar ve peteşiler oluşur. Kaşıntı ileri evre KBH olan kişilerde bilhassa boyun, göğüs, bacak ve kollarda daha belirgindir (1).

#### **2.1.4.12. Nörolojik Bulgular**

Hastalarda erken dönemde mental konsantrasyon yeteneği bozulmuştur. Üremik bulgular ilerledikçe kas çekilmeleri, baş ağrıları, ataksik yürüyüş, flapping tremor, uykuya meyil ve konvülziyonlar görülür ki bu dönemde olan bir hastaya hemen diyaliz yapılmalıdır.

Periferik nöropati belirtileri olarak ayaklarda yanma, rahatsız ayak (Restless leg) sendromu, ayak düşmesi, monopleji veya parapleji görülebilir. Medulla spinalisteki periferik nöropati belirtisi olarak mesanede atoniler, fonksiyon bozukluğu, mesanede fazla miktarda idrar birikmesi ve bunlara bağlı olarak gelişen sık üriner sistem infeksiyonları oluşur.

#### **2.1.4.13. Göz Bulguları**

Nistagmus, miyozis, asimetrik pupil, bulanık görme, kırmızı göz olabilir. Bazı hastalarda keratopati oluşur (1).

#### **2.1.4.14. Endokrin ve Metabolizma bozuklukları**

Üremide endokrin bozukluklar karbonhidrat ve lipid metabolizması, tiroid, büyüme ve üreme fonksiyonlarındaki bozukluklar olarak kendini belli eder. Glukoz tolerans testi anormaldir, üremik toksinlerden olan hippürik asitin glukoz toleransını inhibe eden madde olduğu düşünülmektedir. Üremik durum insulin salınımını bozar. Glukagonun böbreklerden metabolize edilememesi nedeni ile seviyesi yüksektir. T3 ve T4 düzeyleri düşük veya normal olabilir. Hastalar ötiroid görünümüne rağmen hipofiz yanıtı anormaldir. TSH konsantrasyonu genellikle normaldir. Üremide büyüme hormonunun bazal düzeyi böbrek yetmezliğinin derecesi ile orantılı olarak yüksektir. Fakat büyüme geriliği üremik çocuklarda rastlanan bir sorundur. Beraberinde bulunan malnütrisyon, asidoz, renal osteodistrofi, büyümeyi negatif yönde etkileyen diğer faktörlerdir. Üremik kadınlarda FSH,

progesteron ve östradiol düzeyleri normaldir, LH yüksektir, fakat ovülasyondan hemen önce görülen normal siklik yükselme olmaz. Üremik erkeklerde ise LH düzeyindeki artmaya ve testesteron düzeyindeki azalmaya bağlı olarak impotans ve/veya infertilite vardır, spermatogenez olmayabilir bu FSH düzeyindeki yüksekliğe bağlıdır. Prolaktin düzeyi sıklıkla yükselir ve kadınlardaki galaktore ve amenorenin, erkeklerdeki impotansın nedenidir (1). KBH'ndaki lipid anomalileri; düşük HDL kolesterol (HDL), yüksek LDL kolesterol (LDL) ve yüksek trigliserid (TG) düzeyleri şeklinde kısaca özetlenebilir (16). Bu bozuklukların renal hastalığın seyri üzerine olumsuz etkileri olmakta ve bu grup hastalarda dislipidemi kardiyovasküler mortaliteyi artırmaktadır (17).

## **2.1.5. KBH Tedavisi**

### **2.1.5.1. Konservatif Tedavi**

Öncelikle altta yatan hastalığa yönelik tedavi yapılmalıdır. Hipertansiyon, renal arter darlığı, ekstrasellüler sıvı hacminde azalma, kalp yetmezliği, üriner tıkanma, reflü, infeksiyon, toksik maddeler gibi nedenler böbrek yetmezliğinin ilerlemesini etkileyen faktörlerdir ve bunların hızla saptanıp tedavi edilmesi gerekir (18).

KBH tedavisinde amaç sıvı ve elektrolit dengesinin sağlanması ve korunması olmalıdır; sıvı ve elektrolit tedavisinde hastanın böbrek yetmezliğinin derecesi göz önünde tutulmalıdır. İdrarla atılan günlük solüt yükünün yaklaşık 600 mOsm ve bu hastalarda idrarın izostenürik olduğu düşünülürse, solüt birikimi olmaması için hastanın günde 2 litre idrar çıkarması sağlanmalıdır. Akciğerler, dışkı ve ter ile günde 1 litre sıvı kaybedilir. Hastalara solüt birikimini önlemek için günde 3 L sıvı verilmelidir. Ödem, kalp yetmezliği veya kontrolsüz hipertansiyon dışında SDBY'ne kadar tuz kısıtlamasına gerek yoktur, hatta tuz kaybettiren nefrit varsa tuz desteğine gidilmelidir. SDBY'ne girildiğinde hastaların çıkardığı idrar miktarına göre su, sodyum, potasyum kısıtlaması yapılır. Hastaların günde 35 kcal/kg kalori almaları sağlanmalıdır. KBH'da günlük protein alımı 0.6 g/kg ile sınırlandırılmalıdır. Diyalize girmeyen hastalarda 0.3 gr/kg'a indirilir ancak esansiyel aminoasit desteği gerekir. Hemodiyaliz hastalarına 1 gr/kg/gün ve ayaktan devamlı periton diyalizi (SAPD) tedavisi alan hastalara 1.2-1.5 gr/kg/gün protein verilebilir. Hasta KBH tanısı aldığı anda diyetle fosfor kısıtlaması yapılır. Kreatinin klirensi 30 ml/dk altına indiğinde hastalara fosfor bağlayıcı ilaçlar verilir. Üremik kemik hastalığının tedavisinde



fosfor bağlayıcı ilaçlar ve kalsiyum desteğinin yanısıra D vitamini de kullanılır. Vit D sekonder hiperparatiroidiyi azaltır, negatif kalsiyum dengesini olumlu etkiler ve miyopatiyi düzeltir.

Anemi tedavisinde rekombinant insan eritropoetini kullanılmaktadır. Bu tedaviye başlamadan önce demir eksikliği ve folik asit eksikliği gibi nedenler tedavi edilmelidir. Yeterli diyaliz, kan transfüzyonu ve androjen kullanımı da diğer tedavi yöntemleridir. Üremik kanamada tedavi yöntemleri aneminin düzeltilmesi, desmopressin, kriyopresipitat veya östrojen kullanımınıdır. KBH olan tüm hastalar Hepatit B virusuna karşı aşılanmalıdır. Hiperlipidemi için lipit düşürücü ilaçlarla yapılan yerleşmiş standart bir tedavi yoktur. Böbrek yetmezliği olan hastalarda ilaç dozları kreatinin klirensine göre ayarlanmalıdır (11).

#### **2.1.5.2. Renal Replasman Tedavileri**

SDBY olan hastalarda renal replasman tedavileri; hemodiyaliz, periton diyalizi yada renal transplantasyondur (19). SDBY bulunan hastalar her üç tedaviden de zaman içerisinde yararlanmak durumunda kalabilirler. Diyaliz yarı geçirgen bir membran aracılığı ile hastanın kanı ve uygun diyaliz solüsyonu arasında sıvı-solid değişimini esas alan bir tedavi şeklidir (20). Bu tedavilerin amacı; hastayı üremik semptomlardan korumak, sıvı fazlalığı, asit-baz ve elektrolit bozukluklarını kontrol etmek, yeterli protein ve kalori alımına izin verecek üremik toksin temizlenmesini sağlamaktır. Esas sorun renal replasman tedavilerine ne zaman başlanması gerektiğidir. Bu konu hakkında NKF/DOQI tarafından iki klinik kılavuz belirlenmiştir. Bunlardan birincisi rezidüel renal fonksiyona, ikincisi ise nutrisyonel göstergelere dayanmaktadır (21).

##### **2.1.5.2.1. Diyaliz Yöntemleri**

###### **2.1.5.2.1.1. Periton Diyalizi**

Periton boşluğundaki solüt ve su absorpsiyonu periton zarındaki kapiller dolaşım ve lenfatikler yardımıyla olur. Periton zarı toksik maddeleri filtre eden yarı geçirgen zar vazifesi görür (22). Periton diyalizinde vücut ısısına kadar ısıtılmış genelde 2 L diyaliz solüsyonu periton boşluğuna yerleştirilmiş olan kateter vasıtasıyla 10 dakika gibi bir sürede periton boşluğuna verilir. Periton diyaliz tipine göre değişen periyotta bu solüsyonlar periton

boşluğunda bekletilir. Bekleme sürecinden yaklaşık 20 dakika içerisinde diyalizat periton boşluğundan geri alınır ve yeni bir diyalizat tekrar periton

boşluğuna verilir. Bu işlem genel olarak günde 4 kez, haftanın 7 günü uygulanır (23). Periton diyaliz hastaları için altı farklı periton diyaliz yöntemi vardır. Bunlar; sürekli ayaktan periton diyalizi, aletli periton diyalizi, aralıklı periton diyalizi, sürekli siklik periton diyalizi, gece periton diyalizi ve tidal periton diyalizidir. Hem hastanın sosyal şartlarına uygun hem de periton diyalizinin gerek solüt klirensi gerekse ultrafiltrasyon transferini en yükseğe çıkaracak olan bir periton diyaliz yöntemi seçilir.

#### **2.1.5.2.1.2. Hemodiyaliz**

Hemodiyaliz, hastadan alınan kanın antikoagülasyonla vücut dışında makine yardımıyla yarı geçirgen bir membrandan geçirilerek, sıvı solüt içeriğinin yeniden düzenlenip hastaya geri verilmesi işlemidir. Hemodiyaliz işleminin gerçekleştirilmesi için yeterli kan akımı (erişkinde genellikle 200-600 ml/dk) sağlanmalıdır. Yeterli kan akımı sağlanması için kalıcı veya gecici vasküler giriş yolu gereklidir (24).

#### **2.1.5.2.2. Transplantasyon**

Transplantasyon, SDBY'nin seçkin tedavi şeklidir. Çünkü transplantasyon ile diyaliz tedavilerinde olduğu gibi böbrek fonksiyonlarından bazıları değil tamamı yerine getirilir. Ayrıca diyaliz işleminin oluşturduğu fiziksel ve psikolojik zorluklar ortadan kalktığından yaşam kalitesi daha iyidir. Fakat transplantasyon yapılabilmesi için alıcının hayatı tehdit eden ekstarenal komplikasyonlarının olmaması gerekir (19, 25).

## 2.2. LEPTİN

Obesite gen proteini leptin, ilk defa 1994'de Zhang ve arkadaşları tarafından tanımlanmıştır (26, 27). Leptin yapısal olarak tip 1 sitokin süper ailesinin üyesi (28) ve 167 aminoasit içeren protein yapısında bir hormondur (29). İnsanlarda 7. kromozomun uzun kolunda bulunan (7q31) ob/ob geninde kodlanmıştır. İlk defa ob/ob mutant farelerde bir mutajenik gen ürünü olarak belirlenmiştir (30, 31). Molekül ağırlığı 16 kDa'dur ve vücutta birçok alanda fonksiyon gördüğü tespit edilmiştir (26, 27). Anoreksik bir peptiddir. Besin alımı, vücut ağırlığı ve yağ depolanmasının hipotalamik modülasyonunda primer olarak rolü olduğu bilinmektedir. Hipotalamik merkezde, besin alımını azaltıp enerji tüketimini arttıran bir doyumluk faktörü olarak etkilidir (28). Bu sayede leptinin en önemli fonksiyonu vücuttaki yağ miktarını sabit tutmaktır (32). Vücutta başlıca adipoz dokuda sentezlenen leptin, plasenta, iskelet kası, beyin, barsak, gastrik fundus ve meme epiteli tarafından da düşük miktarlarda üretilir. Leptinin dolaşımdaki düzeyleri adipoz dokudaki protein düzeyleri ve leptin mRNA'sı ile pozitif korelidir (33). Yani dolaşımdaki leptin seviyeleri yağ doku kütlesiyle direkt olarak ilişkilidir (28). Leptin düzeyinin ana belirleyicisi vücut yağ kütlesi ve vücut kütle indeksi (BMI) olsa da, bir çok faktör leptinin regülasyonunda rol almaktadır. İnsülin, glukokortikoidler ve prolaktin leptin sentezini stimüle ederken, tiroid hormonları, büyüme hormonu, somatostatin, serbest yağ asitleri, uzun süre soğuğa maruz kalma ve katekolaminler leptin üzerinde inhibitör etki gösterirler (29).

Leptin biyolojik aktif formu olan serbest form, plazma proteinleri ve çözünür leptin izoformu olan Ob-Re ile ilişkili inaktif bağlı form olmak üzere dolaşımda iki formda bulunur (33). Leptinin dolaşımdaki yarı ömrü yaklaşık 30 dakikadır ve pulsatif olarak yemeklerden 2-3 saat sonra salgılanır. Diurnal bir ritmi vardır ve sabah erken saatlerde pik yaparken, öğleden sonra en düşük düzeylere iner (34). Leptin üretiminde vücuttaki adipositlerin büyüklüğü ve yerleşimi etkilidir. Buna karşın bu mekanizmanın geri kalan büyük kısmı henüz bilinmemektedir. Büyük yağ hücreleri küçük yağ hücrelerinden daha fazla oranda leptin içermektedir. Yine deri

altı yağ dokusunda visseral yağ dokusundan daha fazla miktarda leptin salgılanmaktadır (35). Serum düzeyleri kadınlarda erkeklere oranla daha yüksektir. Bu durum kadınlarda yağ dokusu fazlalığı ve ciltaltı/visseral yağ oranının daha fazla olması ile açıklanmaktadır (36).

Leptin başlıca böbrekler yoluyla atılmaktadır. Böbreklerin leptinin atılımındaki rolü, böbrek fonksiyon bozukluğu ve SDBY olanlarda serum leptin düzeyinin yüksek olması ile açıklanmaktadır. Böbrek fonksiyonları normal olan bireylerde net renal atım dolaşımdaki leptinin %12'sidir. Hemodiyalize giren SDBY hastalarında serum leptin düzeyinin 4 kata kadar yükselebildiği gösterilmiştir (37, 38). Leptin glomerüllerde süzöldükten sonra böbrek epitel hücreleri tarafından yıkılır Bundan başka, karaciğer sirozu olan hastalarda da serum leptin düzeyinin yüksek olması, karaciğerin leptin sentezi veya atılımında rolü olabileceğini göstermektedir (39).

### **2.2.1. Fonksiyonları**

Leptinin vücuttaki başlıca rolü, beyin (özellikle hipotalamus) üzerine “negatif feedback” etki ile gıda alımını ve enerji metabolizmasını düzenlemek ve obezite gelişmesini engellemektir (29). Ek olarak hepatik glukoz üretimini baskılar, lipid katabolizmasını uyarır ve pankreatik hücrelerini regüle eder (40). Ayrıca, üreme, hematopoez, lenfopoez, immünite, anjiyogenez, kemik oluşumu ve nöroendokrin fonksiyonların düzenlenmesinde anahtar rol oynadığı saptanmıştır (33).

### **2.2.2. Leptin Reseptörleri (Ob-R)**

Leptin reseptörleri (Ob-R) diyabet (db) geni tarafından şifrelenir ve klas 1 sitokin reseptör süper ailesinin üyesidir (28). Leptin IL-6 ve IL-11 ile yüksek oranda benzerlik gösterirken, leptin reseptörleri de IL-6 ile homoloji göstermektedir. Bilinen leptin reseptörlerinin tümü aynı genin varyantlarıdır (29). db geninin bağlantı yerindeki değişikliklere göre farklı uzunlukta sitoplazmik bölgeleri olan 6 reseptör izoformu belirlenmiştir. Bunlar bir çözünür form (Ob-Re), 4 kısa form (Ob-Ra, Ob-Rc, Ob-Rd, Ob-Rf ) ve Ob-Rb olarak bilinen bir uzun fonksiyonel izoformdur (28). Reseptörler hücre dışındaki ligand bağlayıcı bölge, transmembran ve sitoplazmik sinyal bölgeleri içerir (41).

OB-Rb reseptörleri sinyal transdüksiyonu kapasitesine sahiptirler ve en çok hipotalamusta (nükleus arkuatus) bulunmalarına rağmen vücudun diğer dokularında da (akciğer, böbrek, karaciğer, iskelet kası, kalp, testis, hematopoetik hücreler, yağ dokusu) daha az miktarlarda saptanmışlardır (29). Leptin, özellikle beyinde etkisini OB-Rb reseptörleri aracılığıyla gösterir. Leptin sinyali Janus kinaz (JAK)/ sinyal iletim sistemi ve transkripsiyon aktivatörü (STAT) yoluyla olur. Leptinin OB-Rb reseptörüne bağlanması JAK 1 ve 2'nin otofosforilasyonu ile sonuçlanır. Bunu reseptörün sitoplazmik bölgesinin tirozil-fosforilasyonu izler. Daha sonra STAT3 fosforillenerek aktive olur. Tirozil-fosforile STAT3 homodimerizasyona uğrar, nükleusa geçer ve diğer genlerin ekspresyonunu düzenler (41). Kısa form reseptörler (OB-Ra) ise intrasellüler sinyal için gerekli olan segmentlerin tümünü taşımazlar ve bu nedenle sinyal iletiminde rolleri çok az veya yoktur. OB-Ra reseptörlerinin bulunduğu başlıca dokular ise böbrek, akciğer, pleksus koroideus ve beyin kapillerleridir (29). Ob-Ra leptinin, merkezi sinir sistemine taşınmasında rol alan esas reseptörlerdir (42).

### **2.2.3. Etki Mekanizması**

Leptin; hipotalamus, beyin sapı ve diğer santral sinir sistemi bölgelerindeki spesifik nöronal grupları kontrol eder (41). Leptinin ana etki mekanizması birçok hipofizer hormonun regülasyonunda görev alan ve asıl etkisi iştahı artırmak olan nöropeptid-Y (NPY)'nin arkuat nükleusdan salınımı ve ekspresyonunu inhibe etmektir (29). Leptinin artışı arkuat nükleusta, NPY'ye ilaveten "Agouti-Related Peptide" (AGRP) gibi oreksijenik peptidi de direk olarak baskılamak, lateral hipotalamik alanda (LHA) sentezlenen melanosit konsantre hormon (MCH) ve oreksinleri indirek olarak inhibe eder. Leptin lateral arkuat nükleusdaki nöronlar aracılığıyla üretilen pro-opio melanokortin (POMC)'den derive melanosit stimüle hormon (MSH) ve kokain-amfetamin düzenleyici transkript gibi anoreksik peptidlerin seviyelerini arttırır. Artan bu peptidler de paraventriküler nükleusta (PVN); kortikotropin salgılatıcı hormon (CRH), tirozin salgılatıcı hormon (TRH) ve oksitosin artışına sebep olur. Leptinin AGRP'i baskılaması, AGRP'in MSH'u antagonize etmesini engeller. Leptin sinyali sitokin sinyal baskılayıcı (SOCS3)'nin indüksiyonu yoluyla sonlandırılır.

SOCS3 JAK/STAT sinyalini inhibe eden protein ailesinin bir üyesidir. Nöronlarda SOCS3 yokluğunda, leptinin etkisi artarak STAT3 aktive olur, hipotalamik POMC ekspresyonu artarak besin alımını ve ağırlığı azaltır.

Leptinin net etkisi, iştahı baskılamak, termogenezi uyarmak, yağ asidi oksidasyonunu arttırmak, glukozu azaltmak, vücut ağırlığı ve yağın azaltmaktır (41).

Obezite ve leptin arasındaki ilişkiyi anlatmaya çalışan birden fazla hipotez bulunmaktadır. Obez insanlarda leptin geninde henüz farelerdeki gibi bir mutasyon saptanamasa da, serum leptin konsantrasyonları obezite göstergeleri olan BMI ve vücut yağ kütlesi oranı ile pozitif bir korelasyon göstermektedir. Obez insanlardaki plazma leptin konsantrasyonları her ne kadar obez olmayanlara göre yaklaşık 5 kat kadar yüksek olsa da, serebral sıvıdaki leptin konsantrasyonlarının sadece çok az yüksek olması (29), leptin rezistansını kolaylaştıran ana faktörün santral sinir sistemine leptin transportundaki defekt olduğunu göstermektedir. Leptinin kan-beyin bariyerini geçişinde azalma, kısa leptin reseptör izoformlarının eksikliği ile ilişkilidir. Bu da obezite gelişimine sebep olmaktadır. Ek olarak leptin sinyaline duyarlılıkta azalma ile giden leptine yanıtta yetersizlik hipotezi dikkate alınır. Leptin direnci muhtemelen sitokin sinyal baskılayıcı SOCS3 gibi farklı leptin hedef genlerinin artışı nedeniyle oluşur. Bu genler de leptinin etkilerini hem in vivo hem de in vitro olarak sınırlandırır. SOCS3'ün artışı, obezlerde yüksek leptin seviyelerine rağmen yanıtta azalmayı açıklar (28). Leptinden başka GİS'den de öğün boyutunu ve sıklığını düzenlemek için beyine sinyaller gelir. Vagusla ulaşan hormonal doyumluk sinyalinden ilk bulunanı ve en önemlisi kolesistokinindir. Leptin kolesistokinine olan duyarlılığı da artırır ve böylece öğün hacmi azaltılmış olur. Sonuçta leptin, beyinde kilo alımına neden olan anabolik sinyal iletimini inhibe, enerji harcanmasını arttıran katabolik sinyal iletimini aktive ederek fazla kilo alımına engel olur (29).

Konjenital leptin eksikliği; hiperfaji, bozulmuş termogenez, insülin direnci ve santral hipogonadizm ile ilişkilidir ve leptin tedavisi ile düzelir. Normal insanlar ve kemirgenlerde leptin düzeyi, açlık esnasındaki insülinle uyumlu olarak düşüktür. Düşük leptin düzeyleri; tiroid, büyüme ve üreme hormonlarının baskılanmasına, iştahın uyarılmasına, immünite, termogenez ve sempatik sinir aktivitesinin inhibisyonuna aracılık eder. Obezite leptin üretimi ve yüksek plazma leptin konsantrasyonu ile ilişkilidir. Leptinin keşfinden hemen sonra, obez insan ve kemirgenlerde endojen leptin düzeylerindeki artışın veya ekzojen leptin tedavisinin kilo alımını engelleyemediği fark edildi (41).

#### **2.2.4. Leptin'in Diğer Sistemlere Etkileri**

Gerek leptin defekti (ob/ob), gerekse leptin reseptör defekti (db/db) olan farelerde immün fonksiyonların bozulduğu tespit edilmiştir. Bu bozukluklar başlıca hücre aracılı immün yanıtta olmaktadır ve özellikle viral ve bakteriyel infeksiyonlara karşı yanıtta azalma ve azalmış makrofaj fonksiyonları olarak kendini göstermektedir. Leptin lökosit sentezini uyarır ve EPO hormonunun eritrositlere olan etkisini artırır. Tıpkı bakteriler gibi leptin de makrofajları aktive ederek fagositozu güçlendirir ve onlardan pro ve anti-inflamatuvar sitokin salınımını uyarır. Aynı zamanda yara iyileşmesini kısalttığı ve neovaskülarizasyonu arttırdığı da tespit edilmiştir (29).

Son çalışmalarda leptinin hematopoezin çok erken safhalarında sitokinlerle beraber özellikle T hücreleri ve makrofajlar başta olmak üzere birçok hematopoetik hücrenin gelişmesini etkilediği gösterilmiştir (29).

İnsanlarda leptin seviyelerinin obezite, artmış kemik kütlesi ve kemik oluşum hızı ile pozitif korelasyon gösterdiği bulunmuştur. İnsan kemik iliğinde leptinin osteoblast farklılaşmasını indüklemesi ve adiposit diferansiyasyonunu azaltması, kemik mineral dansitesi ile vücut yağ oranı arasındaki negatif korelasyonu açıklamaktadır (29).

İnsan endotelial hücrelerinde leptin reseptörlerinin olduğu ve leptinin anjiyogenezisi hem in vivo hem de in vitro indüklediği saptanmıştır (29).

İnsanlarda düşük leptin seviyelerinin veya diüurnal ritmin bozulmasının hipotalamik hipogonadizm ve amenore ile sonuçlandığı görülmüştür. Hipotalamustan GnRH, hipofizden FSH, LH ve prolaktin salınımını stimüle ettiği gösterilen leptinin, bu etkisini NPY üzerinden gösterdiği sanılmaktadır. NPY, yüksek konsantrasyonlarda gonadotropin aksı üzerine inhibitör etkilidir. Böylece direkt olarak düşük gıda alımı ve/veya aşırı enerji harcanması gibi koşullarda seviyesi

artarak seksüel matürasyonu ve üremeyi inhibe eder. Ayrıca leptinin gonadotropin ve seks steroid sentezini ve sekresyonunu arttırdığı da saptanmıştır (29).

Leptinin enerji harcanmasında yaptığı en önemli etki termogenezde artış sağlamasıdır. Termogenezde en önemli faktörler “uncoupling” proteinler (UCP)’dir. UCP’ler mitokondrinin iç membranında bulunurlar ve protonların eşleşmesine engel olarak ATP sentezi yerine ısının açığa çıkmasını sağlarlar. Tiroid hormonları UCP2 ve UCP3 ekspresyonunu güçlü bir şekilde uyarırlar ve böylece daha fazla ısının oluşmasını (daha fazla

enerji harcanması) sağlarlar. Leptin tiroid hormonlarının seviyesini ve sempatik sinir sisteminin aktivasyonunu artırarak daha fazla UCP seviyelerinin oluşmasını sağlar ve termogenezi artırır ve böylece obezite gelişiminin önlenmesi için iştahın azaltılması yanında çok önemli bir adım daha atılarak enerji harcanması da artırılmış olur (29).

### 2.3. ADİPONEKTİN

Adiponektin, yağ asidi ve glukoz metabolizmasının düzenlenmesinde önemli rolü olduğu gösterilen, adiposit kökenli plazma proteindir. 1990'ların ortasında birbirinden bağımsız dört farklı araştırma grubu tarafından AdipoQ, apM1 - adipose most abundant gene transcript 1, GBP28 - gelatin-binding protein, Acrp30 - adipocyte complement-related protein 30 gibi farklı adlarla tanımlanmıştır (43). 30 kDa ağırlığında 247 aminoasitlik monomer yapıda bir proteindir (44). Adiponektin adipositlerde fazla miktarda eksprese olur ve dolaşıma salınır. Plazma düzeyi 5-30 µg/ml kadardır ve plazma proteinlerinin %0.01 ini oluşturur. Plazma düzeyi seksüel dimorfizm gösterir. Erkeklerde daha düşük düzeyde bulunur (45, 46). Bu farklılık androjenlerin adiponektin üzerine inhibitör etkisinden kaynaklanır (47).

İnsan adiponektini kromozom 3q27 de bulunan ADİPOQ geni tarafından kodlanmaktadır. 3q27 kromozomu aynı zamanda tip 2 diabet ve metabolik sendrom için duyarlı genleri de taşımaktadır. ADİPOQ geni esasen adipozitlerde eksprese edilmesine rağmen, son çalışmalarda hepatositler, miyotüpler ve iskelet kasında da adiponektin gen ekspresyonunun uyarılabileceği bulunmuştur. Ayrıca kemik oluşumu hücreleri ve kardiyomiyositlerde de adiponektin ekspresyonu olmaktadır. Salgılanan adiponektin N-terminalinde türlere spesifik bir değişken bölgeyi takiben kollajen VIII ve kollajen X ile yüksek homolojide bir kollajen bölge ve

C-terminalinde komplemen faktör C1q'ya önemli derecede benzerlik gösteren globuler bölgeden oluşur (43). Adiponektinin monomer formuna plazmada rastlanmaz (48).

Adiponektin tüm molekül veya daha küçük globuler C terminal bölge fragmanı şeklinde bulunabilir. Dolaşımda adiponektin formları; trimerler (düşük moleküler ağırlıklı-LMW), heksamerler (orta moleküler ağırlıklı-MMW) ve 12-18 trimerden oluşan (yüksek moleküler ağırlıklı-HMW) multimerler şeklinde bulunur. İnsülin duyarlılığını arttırmakta etkili aktif formun adiponektinin HMW multimeri olduğu gösterilmiştir (49). Hücre içinde adiponektinin HMW formu, dolaşımda LMW formu baskındır (50). Adiponektinin HMW formunun proteinin asıl aktif formu olduğu ve total adiponektinden ziyade HMW ve total adiponektin



(HMW+LMW) arasındaki oranın adiponektinin insülin hassasiyeti üzerine etkisini yansıttığı bildirilmiştir (51). Adiponektin proteolize uğradığında yalnız globüler baş kısmını bulunduran globüler formu oluşur (52). Adiponektinin globüler bölgeleri homotrimerler formundadır (24, 25). Adiponektin globüler trimerinin kristal yapısı trimerik TNF- $\alpha$  ile homoloji gösterir (24).

ADIPOQ genindeki mutasyonlar adipozitlerden adiponektin sekresyonunu ve/veya multimerizasyonu bozarak buna bağlı insülin direnci ve tip 2 diabetes gelişimine sebep olur (43). Yapılan çalışmalar antiinflamatuvar ve insülin duyarlılığını artırıcı (53) ve damar koruyucu etkileri olduğunu göstermektedir (44). Adiponektin karaciğer, kalp ve iskelet kaslarında yağ asidi oksidasyonunu arttırmak yoluyla, bu dokuların TG düzeyini azaltarak etkili olur. Ayrıca, kalp ve iskelet kasında glukoz alımını uyarıp, karaciğerde glukoz üretimini inhibe ederek kan glukoz düzeylerini düşürür. Böylelikle insülin duyarlılığını arttırmış olur. Adiponektinin, sentezi ve serum düzeyleri obezitede azalır, kilo kaybıyla birlikte de önemli oranda artar. Adiponektin tüm vücut insülin duyarlılığını artırıcı etkiye sahiptir (43).

### **2.3.1. Adiponektin Reseptörleri**

AdipoR1 ve AdipoR2 olmak üzere 2 adiponektin reseptörü (adipoR) tanımlanmıştır. Bu reseptörler 7 transmembran bölge içermelerine karşın, yapı ve fonksiyonca G proteinle kenetlenen reseptörlerden farklıdır (54).

Adiponektin formlarına olan ilgileri de farklılık gösterir. Başlıca kaslarda bulunan AdipoR1 globüler adiponektine yüksek, posttranslasyonel olarak glikozillenmiş ve hidrosillenmiş tüm adiponektine çok düşük ilgiyle bağlanır. AdipoR2 ise her iki adiponektin formuna da orta düzeyde ilgi gösterir. Her iki reseptör de adiponektin bağlayarak, Peroksizom Proliferatör ile Aktiflenmiş Reseptör- $\alpha$  (PPAR- $\alpha$ ) aktivitesi ve AMP ile Aktiflenmiş Protein Kinaz (AMPK) fosforilasyonunu artırır. Bu da yağ asidi oksidasyonu ve glukoz alımını aktive eder (43). Bu reseptörlerin, pankreatik  $\beta$  hücrelerinde (55) makrofajda ve aterosklerotik lezyonda (56), beyinde (54) ve endotel hücrelerde (57) eksprese olduğu da gösterilmiştir.

### **2.3.2. Adiponektinin Etki Mekanizması**

Adiponektinin etkisini direkt ve indirekt mekanizmalar aracılığı ile gösterdiği düşünülmektedir. Adiponektin, Adipo R1 (kaslarda) ve Adipo R2 (karaciğerde) reseptörleri aracılığı ile direkt etki göstererek;

- Kalp ve iskelet kasında glukoz taşıyıcı 4 (GLUT4) sentezini arttırarak glukoz alımını arttırır.
- Kalp, iskelet kası ve karaciğerde yağ asidi oksidasyonunu arttırır, bu organlarda TG içeriğini azaltır, plazma serbest yağ asidi düzeyini düşürür.
- Karaciğerde glikoneojenik enzimlerin ekspresyonunu ve glukoz salınımını azaltır (43).
- Kas dokusu ve karaciğerde insülin sinyalleşmesinde görevli insülin reseptör tirozin kinaz aktivitesini arttırır (58).

Kas ve karaciğerde adiponektin, yukarıda bahsedilen etkilerini AMPK, PPAR- $\alpha$  ve p38 Mitojenle Aktiflenmiş Protein Kinaz (p38MAPK) sinyal yollarını aktifleyerek sergiler. Öte yandan, adiponektin indirekt etkisini büyük ölçüde TNF- $\alpha$  düzeylerini modüle ederek gösterir. Adipoz dokuda TNF- $\alpha$  ve adiponektin ekspresyonları arasında güçlü ters korelasyon saptanmıştır (50, 59). Adiponektin eksik farelerde adiposit TNF- $\alpha$  mRNA ve plazma TNF- $\alpha$  düzeylerindeki artışın, adiponektini oluşturan adenovirüsün injeksiyonu ile baskılandığı gösterilmiştir (60).

Adiponektinin çoğu antiinflamatuvar ve antiaterojenik etkilerini TNF- $\alpha$  ekspresyonunu baskılayarak sergilediği düşünülmektedir. Adiponektinin antiaterojenik etkileri in vitro ve deneysel çalışmalar ile belirlenmiştir. Bu çalışmalarda, adiponektinin; endotel hücrelerde, TNF- $\alpha$  ile uyarılan vasküler hücre adezyon molekülü (VCAM-1), E-selektin ve intrasellüler hücre adezyon molekülü (ICAM-1) gibi adezyon moleküllerinin ekspresyonunu inhibe ederek, monosit adezyonunu baskıladığı (61, 62), makrofajlarda SR-A gen ekspresyonunu ve köpük hücre oluşumunu azalttığı (62, 63) eksikliğinin, deneysel vasküler hasara cevapta neointimal oluşumu iki kat arttırdığı saptanmıştır (64). Sonuç olarak adiponektin yağ dokusunda üretilen antidiyabetik, antiinflamatuvar ve antiaterojenik bir hormondur.

#### **2.4. TÜMÖR NEKROZ FAKTÖR ALFA (TNF- $\alpha$ )**

Sitokinler hücre içinde sentezlenen ve salındığında hücre membranlarındaki reseptörlerine bağlanarak biyolojik etkilerini gösteren proteinlerdir. Etkiledikleri bölgeye bağlı olarak otokrin, parakrin veya endokrin etki gösterebilirler. Çoğu sitokin inflamasyon esnasında salınır ve birbirleriyle sinerjik veya zıt birçok etkiler (pleiotropik etki) gösterirler

(65). TNF- $\alpha$  da pleiotropik proinflamatuvar bir sitokindir (66). TNF- $\alpha$  73 ve 172. aminoasitlerinde glikolize 185 aminoasitlik bir transmembran proteindir. 212 aminoasitlik inaktif öncül protein olarak sentezlenir. Membranla ilişkili form TNF- $\alpha$  dönüştürücü enzim (TACE) ile parçalanarak biyoaktif çözünür formu oluşturulur. TNF- $\alpha$  17-kDa ağırlığında, nonkovalent bağlı iki, üç veya beş üniteden oluşan multimerdir (67). TNF- $\alpha$  çok farklı hücre tipleri tarafından üretilmektedir. Uyarılmış monosit, fibroblast, endotel hücreleri başta olmak üzere T-hücreleri, B-lenfositler, granülositler, düz kas hücreleri, eozinofiller, kondrositler, osteoblastlar, mast hücreleri, glial hücreler ve keratinositler de stimüle olarak TNF- $\alpha$  sentezi yaparlar. Anne sütü de TNF- $\alpha$  içerir. TNF- $\alpha$  sentezi IL-1, bakteriyel endotoksinler, TNF, trombosit kökenli büyüme faktörü (PDGF) ve Oncostatin M ile oluşan fizyolojik uyarı ile olur. Fibroblastlarda TNF- $\alpha$  sentezi interferon  $\beta$  (INF $\beta$ ), TNF- $\alpha$ , PDGF ve viral infeksiyonlar aracılığıyla uyarılırken, timik stromal hücrelerde nöronal büyüme faktörü (NGF) aracılığı ile olur (67).

TNF- $\alpha$  (kaşektin) aktif makrofajlardan salınırken, TNF'nin bir diğer formu aktif T hücrelerinden salınan TNF- $\beta$  (Lenfotoksin) dir. İki tip TNF reseptörü vardır. Bunlar, sitotoksik aktiviteyi ve fibroblast proliferasyonunu arttıran TNFR Tip I (75-80 kDa) ile T hücre proliferasyonuna neden olan TNFR-Tip II (55-60 kDa)'dir. Buna ek olarak TNF reseptörlerinin çözünebilen formları (sTNFR) da mevcuttur ve bunlar hücre yüzeyindeki TNF reseptörlerinin yıkımı sonucu oluşan proteinlerdir. sTNFR'nin biyolojik önemi TNF ile yarışıp onun etkilerini bloke etmesidir (68). TNF- $\alpha$  aktive makrofaj, lenfosit veya monositler tarafından üretildikten sonra kendi reseptörlerine bağlanır ve I $\kappa$ B (kapa beta inhibitörü) kinaz enziminin transkripsiyonunu ve üretimini uyarır. Bu enzim de nükleer faktör B (NF- $\kappa$ B)'yi aktive eder. Aktive olan NF- $\kappa$ B hücre nükleusuna etki ederek TNF- $\alpha$ 'nın inflamasyon ve immunolojik cevabı içeren biyolojik etkilerini gösterebilmesi için gerekli olan değişik proteinlerin üretimini sağlar (65).

TNF- $\alpha$  kaşektin olarak bilinir, tümör nekrozundan ve kanserde gelişen kilo kaybından sorumludur. Proinflamatuvar sitokin olduğu gibi aynı zamanda bir adipokindir. TNF- $\alpha$ 'nın insülin sinyalinin düzenlenmesinde de önemli rolü vardır. TNF- $\alpha$  da leptin gibi kendi transport sistemiyle beyne geçebilir (42). Vasküler trombus gelişimine, tümör nekrozuna,

inflamasyona, karaciğerden akut faz reaktanların sentezine, kaşeksiye ve ateşe sebep olur; TNF- $\beta$  ise daha zayıf olmak üzere TNF - $\alpha$  gibi etkiler gösterir (69). Septik şok, romatoid artrit, konakçı paraziter hastalıkları ve obezlerde plazma TNF- $\alpha$  miktarı artar. Dolaşımdaki TNF- $\alpha$ 'nın en büyük kaynağı yağ dokusudur. TNF- $\alpha$  mRNA'sı vücut yağı ile koreledir. Deri altı yağ dokusunda üretimi, visseral yağ dokusuna göre 67 kez daha fazladır (70). Obezlerde yağ ve vasküler bağ dokusu hücrelerinde TNF- $\alpha$  reseptörlerinin sentezi artmaktadır. TNF- $\alpha$  bu etkileriyle obezite ve diyabette insülin direncinin gelişmesine katkıda bulunabilir. TNF- $\alpha$ , insülinin yağ ve kas dokusu üzerindeki etkisini inhibe eder, insüline dirençli hayvanlarda lipid yıkımına neden olur. Böylece, TNF apoptoz yolu ile adiposit yıkımını kolaylaştırarak, lipogenezi inhibe ederek ve lipolizi arttırarak yağ dokusu miktarını ayarlamakta ve obezite üzerinde önemli ölçüde koruyucu etki göstermektedir (71). TNF- $\alpha$  tümör hücresinde de apoptotik etkilidir ve insülin reseptör sayısını azaltarak insülin direnci oluşumuna sebep olur, insülin reseptörünün tirozin kinaz aktivitesini bozar, böylece hücrelerin glukoz alımını

azaltır (72). TNF adiponektin ve insülin üretimini azaltırken; leptin, IL-6 ve Plazminojen aktivatör inhibitörü-1 (PAI-1) üretimini arttırır (73). İnflamasyon ve enfeksiyon sırasında gelişen anoreksiden özellikle TNF- $\alpha$ , IL-1 ve IL-6'nın sorumlu olduğu ve sitokinlerin bu etkilerinde kısmen leptinin aracılık ettiği düşünülmektedir (74).

Beta adrenerjik uyarılma TNF salgılanmasını arttırırken, kronik glukokortikoid tedavisi TNF ekspresyonunu inhibe eder (75). TNF- $\alpha$  kullanımı tiroid hücre fonksiyonunun baskılanmasına neden olmaktadır. TNF- $\alpha$ 'nın hipotalamus üzerinde de önemli etkileri vardır. Sıçanlarda intravenöz TNF- $\alpha$  enjeksiyonu GH sekresyonunu uyarır; TSH sekresyonunu ise inhibe eder (71). TNF parakrin biçimde lokal olarak etkili olabildiği gibi hormonlar gibi daha uzak alanlarda da etkili olabilir.

IL-1 $\beta$ , IL-6 ve TNF- $\alpha$  gibi proinflamatuvar sitokinler, hemodiyaliz hastalarında da bazı komplikasyonların ortaya çıkmasına katkıda bulunabilmektedir (75).

## 2.5. İNTERLÖKİN-1 $\beta$

IL-1 hematopoez, inflamasyon ve immünyetede etkili IL-1 $\alpha$  ve IL-1 $\beta$  olarak adlandırılan pleiotropik etkili iki agonistik proteinden oluşan aileyi ifade eder (76). IL-1 $\beta$  inflamasyonun major bir mediatörüdür. Genellikle doku hasarı ve mikrobiyal invazyona konakçının cevabını,

doğal bağışıklık yanıtını başlatıp, yanıtın etkisini artırır. IL-1 $\beta$ , protein antijenlerle karşılaşan farelerde serumda antikor üretimini arttırarak konağın bağışıklık kazanmasına yardımcı olur (77).

IL-1 sitokin ailesi bazı aminoasit kısımları homoloji gösteren 11 farklı ligandı içerir. IL-1Ra, IL-1 $\alpha$  ve IL-1 $\beta$  genleri insanda kromozom 2q14 bölgesine lokalize olmuştur. IL-1'in biyolojik aktivitesi iki farklı gen tarafından üretilen ve aynı reseptöre bağlanan IL-1 $\alpha$ , IL-1 $\beta$  aracılığıyla olur. IL-1 $\alpha$  ve IL-1 $\beta$  %22 oranında benzer aminoasit homolojisi gösterir. Her ikisi de 31 kDa'luk öncül peptidler olarak sentezlenirler ve kırılarak 17 kDa'luk olgun formlarına dönüştürülürler. IL-1Ra, IL-1 $\alpha$  ile %18, IL-1 $\beta$ 'yla ise %26 oranında aminoasit benzerliği gösterir. IL-1 $\beta$  primer olarak makrofajlar tarafından üretilir ve öncül formu olan pro-IL-1 $\beta$  sistein proteaz kaspaz-1(IL-1b dönüştürücü enzim-ICE) ile kırıldıktan sonra oluşan olgun formu salgılanır. IL-1 $\alpha$ 'nın öncül formu ise kalpain proteazlarla ayrılır ve oluşan olgun karboksi uçlu IL-1 $\alpha$  salınır. IL-1 $\alpha$  ve IL-1 $\beta$  arasındaki önemli fark, IL-1 $\beta$ 'nin öncül formu biyolojik olarak inaktifken, IL-1 $\alpha$ 'nın hem öncül formu hem de olgun formu kendi reseptörlerine bağlanarak hücre sel cevap oluşumunu uyarır. Ek olarak, çoğu IL-1 $\alpha$  kalıntıları plazma membranıyla ilişkilidir ve direkt hücreler arası karşılıklı etkileşimi uyararak fonksiyon görür. IL-1 $\alpha$ 'nın öncül formu ise hücre yüzey reseptörüne bağlanmaksızın nükleer translokasyon yoluyla bazı etkiler oluşturur. IL-1Ra da IL-1 $\alpha$  ve IL-1 $\beta$  ile aynı reseptöre bağlanır, fakat hücre içi cevap oluşturamaz. IL-1Ra doğal inhibitör etkisiyle, IL-1 ile hücre yüzey reseptörü arasındaki iletişimi engeller (78). IL-1; hem membran bağlı hem de çözünür olarak sentezlenen üç farklı reseptöre bağlanır. Bunlar IL-1RI, IL-1RII ve IL-1R aksesuar protein (IL-1RACp)'dir. IL-1'in IL-1RI'e bağlanmasını takiben IL-1RACp gelir ve birlikte heterodimerik bir yapı oluştururlar. Bu yapı da nükleer genlerin aktivasyonunu sağlayan IL-1 reseptör ilişkili kinazın (IRAK) aktivasyonunu sağlayarak IL-1 sinyal transdüksiyonunu gerçekleştirir (78).

IL-1 $\alpha$ , IL-1 $\beta$  ve IL-1Ra; mikroplar, mikrobiyal ürünler, sitokinler ve diğer çevresel uyarılarla aktive olan bir çok hücre tarafından üretilir ve salınır. Nonfagositik hücreler çoğunluğu IL-1 $\beta$  olmak üzere çok sınırlı miktarlarda IL-1 $\alpha$  salgırlarken, mononükleer hücreler yüksek miktarlarda IL-1 $\alpha$  ve IL-1 $\beta$  sekrete eder. IL-1'in biyolojik etkileri TNF ile benzerdir ve serbestleşen sitokin miktarına bağlıdır. Tümör immünitesinde T-hücre aracılı immün cevaplarla etkisini gösterir. IL-1'in malign süreçte çok önemli etkileri vardır. Bir

yandan karsinogenezde tümör büyümesi, yayılması ve metastazını sağlarken, diğer yandan tümör büyümesinin sınırlandırılması ile ilgili immün etkili mekanizmaları aktive ederler (76). Önemli olarak, farelerde IL-1 $\beta$ 'nın farklı tümör hücrelerinin invazyonunu ve tümör anjiyogenezini kontrol ettiği gösterilmiştir (77).

İnflamatuvar cevapta; TNF- $\alpha$ , IL-1 $\alpha$  ve IL-1 $\beta$  birlikte alarm sitokinleri olarak tanımlanan, makrofajlar tarafından salgılanan ve inflamasyonu başlatan sitokinlerdir. IL-1 $\alpha$  ve IL-1 $\beta$  kendileri inflamasyona yol açarlar, fakat daha önemlisi proinflamatuvar genlerin sentezini de uyarırlar. Bunlardan en önemlileri siklooksijenaz tip 2 (COX-2), uyarılabilir nitrik oksid sentaz (iNOS), IL-6 ve diğer sitokinlerle kemokinlerdir. IL-1 ve TNF- $\alpha$  kendilerinin ve birbirlerinin üretimini de uyarır ve böylelikle inflamatuvar cevabın hızını arttırlar. Özel olarak IL-1, mononükleer fagositler ve damar endoteline etkiyle IL-1'in daha sonraki sentezini artırır. Aynı zamanda IL-1 ve TNF- $\alpha$  vasküler endotelde kandan doku içine lökosit göçünü sağlayan ICAM-1 gibi adezyon molekülü reseptör sentezini arttırlar. Kemotaktik madde üretiminin artışıyla da lökositlerin lokal olarak birikimini sağlamış olurlar. IL-1 $\beta$  vücut sıvısında kolaylıkla saptanabilir; IL-1 $\alpha$ 'ya göre inflamasyonla daha sıkı ilişkilidir (76).

IL-1, PGE<sub>2</sub> ve lökotrien gibi eikosanoidleri intermediyatör olarak kullanan araziidonik asit metabolizmasını stimüle etme yeteneğine sahiptir. Tip I hipersensitivite gibi allerjik durumlarda, IL-1 bazofil ve eozinofillerden histamin salınımı artışına sebep olabilir ve bu durumda vasküler düz kasın uyarılmasıyla bronkokonstrüksiyona katkıda bulunabilir. IL-1 hematopoietik progenitor hücre proliferasyonunu stimüle eder ayrıca bazı tümör ve virüsle enfekte olmuş hücrelere direkt olarak sitotoksik etkilidir (79).

IL-1 karaciğerden akut faz reaktanları salınımını tetikler (örn.CRP) ve kanda akut faz reaktanlarının seviyesini artırır. Bu artış kan seviyesi korunması gereken albuminin zararına işler. IL-1 bu yeni peptidleri sentezlerken çok miktarda aminoasit harcadığından kas proteinlerinin yıkımına katkıda bulunarak bazı hastalıklara eşlik eden miyalji oluşumuna neden olur. IL-1 septik şokta endotelial hücrelerde NO indüksiyonu aracılığıyla hipotansiyon ve vasküler dilatasyon oluşumuna katkıda bulunur ve kardiyojenik şokta önemli bir mediyatör olabilir (79).

Rekombinan IL-1 $\beta$ , daha az olmak üzere de TNF ve IL-6 deney hayvanlarında ateş oluşumunu uyarmaktadır. Ateşe ek olarak, IL-1 $\beta$ 'nın santral sinir sisteminde başka etkileri de

vardır. Bunlar yavaş uyku dalgası, anoreksi, inflamatuvar ağrı hipersensitivitesi ve tipik olarak da hasar veya enfeksiyonla ilişkili uyarıları içerir. Aynı zamanda IL-1 $\beta$  damar duvan elementleri ve özellikle endotel hücrelerinin fonksiyonunu etkiler. Bunu koagülasyon ve trombozun desteklenmesini içeren farklı yollarla aterosklerozun patogenezine katkıda bulunarak yapar. Böylelikle IL-1 endotel hücrelerine etkiyle pıhtılaşmayı artırır. Ayrıca, IL-1 $\beta$ 'nin kemik hastalığı ve ligament hasarı oluşumunda da rolü vardır. Sıklıkla, IL-1 $\beta$  kondrositlerden metalloproteinazların, sinoviyal hücrelerden de kollajenazların üretimini uyarır. IL-1 $\beta$ 'nin diğer bir karakteristik özelliği, Langerhans adacıklarında insülin üreten hücreleri için toksik olmasıdır. Bu da IL-1 $\beta$ 'nin insülin-bağımlı tip I diyabetin patogenezinde bir rolü olduğunu destekler. Benzer şekilde, akut nörodejenerasyon ve inmede görüldüğü gibi nöronlar için de toksik olabilir (77).

## 2.6. İNTERLÖKİN-6 (IL-6)

IL-6; T hücreleri, B hücreleri, fibroblastlar, endotel hücreleri, monositler, keratinositler, mezenşial hücreler ve bazı tümör hücrelerini içeren farklı hücre tipleri tarafından üretilen, 21-28 kDa ağırlığında ve 212 aminoasitten oluşmuş bir sitokindir (80). B hücre grubu aracılıklı immünglobulin sekresyon ve proliferasyonuna neden olan yetenekli bir ajan olarak IL-6 başlangıçta yardımcı T hücre kültürünün süpernatantında saptanmıştır. Ayrıca birçok hedef hücreye uzayan etkileri olan, önemli bir immün, hematopoetik ve proinflamatuvar sitokin olarak tanınmaktadır (79). IL-6 geni 7p21 kromozomunda haritalanmıştır ve yapısında 4 intron, 4 de ekzon içerir.

IL-6 lipopolisakkarit ve viral enfeksiyonları (örn.HIV) içeren birçok uyaran tarafından akut olarak sentezletirilir. Birçok sitokin (IL-1 $\beta$ , TNF- $\alpha$ , trombosit dkenli büyüme faktörü, interferon- $\gamma$ ), serumda ve değişik doku tiplerinde IL-6 sentezi ve salgısını uyarır (80). IL-6'nın başlıca fonksiyonlarını akut faz reaksiyonları, immün cevabın düzenlenmesi ve hematopoez oluşturmakla birlikte (81) yağ hücresinden de salgılanmasıyla birlikte insüline hassasiyeti de etkilemektedir. Üstelik IL-6, yağ hücresinde diğer hücelere göre daha fazla miktarda üretilir ve yağ hücre fonksiyonlarını otokrin ve parakrin olarak düzenler. Visseral yağ hücrelerinde deri altı yağ hücrelerine göre üretimi 3 kat fazladır.

IL-6 etkisini IL-6 reseptörü (IL-6R) aracılığıyla yapar. IL-6 reseptörü klas-I sitokin reseptör grubundandır (72). IL-6R yaklaşık 340 aminoasitlik kısmı hücre dışı bölümde bulunan 468 aminoasitlik bir reseptördür. IL-6R yaklaşık 30 aminoasitlik bir transmembran

bölge ve 82 aminoasitlik intrastoplazmik segmentten oluşur. IL-6R reseptörleri de IL-6 gibi farklı hücre tiplerinde bol miktarlarda bulunmaktadır (80). Visseral yağ hücresinden salgılanan IL-6 portal yolla karaciğere ulaşarak hepatik TG oluşumunu ve sekresyonunu, prokoagulan madde sentezini artırır ve hipertrigliseridemiye neden olur. IL-6, yağ dokusunun lipoprotein lipaz (LPL) aktivitesini, enerji depolanmasını azaltır, akut faz protein sentezini stimüle eder, hipotalamo-hipofizer aksın aktivitesini artırır, termogenezde CRH sekresyonunu artırır. IL-6 kortizol salınımını, CRH ve ACTH salınımını stimüle ederek artırır. Kortizol ise feedback inhibitör gibi IL-6 üretimini baskılar. Obesitede IL-6 plazma seviyesi artar (72). Böylelikle IL-6 plazmada vücut yağ kitlesi ile korele bir şekilde bulunur (70).

IL-6'nın en iyi tanımlanan etkileri hepatositler ve B lenfositleri üzerindedir.

1) IL-6, fibrinojen, hemopeksin, sistein proteinaz inhibitör,  $\alpha$ 1-antikimotripsin,  $\alpha$ 2-makroglobulin gibi akut faz yanıtına katkıda bulunan birçok plazma proteininin hepatositler tarafından sentezine neden olurken, hepatositlerden albumin sentezini baskılar (68, 80).

2) IL-6, B lenfositlerinden immunglobulin salınımı için bir kofaktör olarak rol oynar. Yani B lenfositlerin ayrışmasının geç dönemlerinde B lenfositleri için büyüme faktörü olarak rol oynar. Benzer şekilde malign plazma hücreleri için de (plasmositoma ya da myelom) büyüme hücresi rolü oynar ve kendi kendine büyüyen plazmasitom hücreleri otokrin büyüme faktörü olarak IL-6'yı salgılar.

Bunlara ilaveten yapılan invitro çalışmalarda, IL-6'nın T hücreleri ve timositlerin kostimulatörü olarak görev yaptığı gösterilmiştir. IL-6 diğer sitokinlerle birlikte kemik iliği hematopoetik ana hücreleri için erken dönemde büyüme kofaktörü olarak etki gösterir (68).

IL-6'nın romatoid artiritte kemiklerde osteoklast formasyonunu artırarak kemik erozyonuna sebep olduğu düşünülmektedir (80). Bazı çalışmalarda IL-6'nın kalp yetmezliğinde hem kötü prognostik faktör hem de tromboembolik komplikasyonlar için bir prediktör olduğu bildirilmiştir. IL-6, potent bir prokoagulan olan doku faktörünü indükleyerek koagulan etki göstermektedir. Ayrıca IL-6, doku faktörü ve von Willebrand faktör seviyelerinin beraber yüksekliğinin, kalp yetersizliğinde hem tromboembolik olay hem de mortalitenin önemli göstergesi olduğu ileri sürülmektedir (69).

Sonuç olarak IL-6 hematopoez ve inflamasyonun düzenlenmesinde çok yönlü rolü



olan bir pleiotropik sitokindir (80).

## 2.7. C- REAKTİF PROTEİN (CRP)

CRP; infeksiyon, inflamasyon, malignensi ve otoimmün hastalıklar gibi birçok durumda serum seviyesi yükselen, polimerik yapıda, plazma yarılanma ömrü 19 saat kadar olan bir akut faz proteinidir. Karaciğerde IL-6'nın kontrolü altında sentezlenir ve normalde serumda çok düşük seviyelerde bulunur. Sağlıklı bireylerin %90 kadarında CRP düzeyleri 0.3 mg/dl'nin altındadır (82).

Akut hastalığı olan bireylerin serumlarında streptococcus pneumoniae'nın hücre duvarındaki c-polisakkaridine bağlanabilen bir maddenin varlığı ilk kez 1930'da tanımlanmıştır. 1941'de bunun bir protein olduğu gösterilmiş ve CRP adı verilmiştir. İnflamatuvar yanıtta artacak olan ilk akut faz reaktanlarındandır.  $Ca^{+2}$  varlığında, CRP yalnız birçok bakteri, mantar ve protozoal parazitte bulunan polisakkariti değil, aynı zamanda lesitin gibi fosfatidilkolinleri, nükleik asitler gibi polianyonları da bağlar.  $Ca^{+2}$  yokluğunda, CRP histonlar gibi polikatyonları bağlar (83). Kompleks oluşunca, CRP, C1q'dan başlamak üzere klasik kompleman yolunu aktive eder. Antikorlar gibi CRP de opsonizasyon, fagositoz ve bakteri, virüs gibi istilacı organizmaların lizisini başlatır. CRP aynı zamanda potansiyel olarak toksik hasarlı dokudan salınan otogen maddeleri de tanır, onları bağlar ve detoksifiye eder veya kandan temizlenmesini sağlar. CRP'nin kendisi opsonizasyondan sonra katabolize olur (84).

CRP en duyarlı akut faz reaktanlarından biri olarak uzun zamandır bilinmektedir; plazma düzeyi genellikle miyokard enfarktüsü, stres, travma, infeksiyon, inflamasyon, cerrahi veya neoplastik proliferasyon sonrası dramatik olarak artar. CRP'nin belirlenmesi organik hastalıkların taranmasında, inflamatuvar hastalığın aktivitesinin değerlendirilmesinde, sistemik lupus eritamatozus (SLE), lösemi veya cerrahi sonrası araya giren infeksiyonların saptanması (plazma düzeyinde sekonder artış) ve bakteriyolojik inceleme için örnek alımının güç olduğu neonatal septisemi ve menenjit takibinde klinik olarak yararlıdır. Dolaşımdaki CRP düzeyleri kardiovasküler hastalık için bağımsız risk faktörü olabilir (83).

CRP yıllarca doku hasarı ve inflamasyonun teşhisinde kullanılmasına rağmen son yıllarda kardiyovasküler ve periferik vasküler hastalıkların teşhisinde de kullanılmaya başlanmıştır. Klinik laboratuvarlarda kullanılan CRP metodları CRP nin akut faz

reaktanı olarak ölçümüne cevap vermektedir. Fakat kardiyovasküler ve periferik vasküler hastalıkların teşhisinde ve riskinin belirlenmesinde CRP'nin kullanılabilmesi için daha düşük konsantrasyonlarda CRP düzeylerini daha sensitif ve spesifik olarak ölçen ve doğruluğu yüksek ölçüm metodları gereklidir (84). Son zamanlarda CRP ölçümünde daha sensitif olan "high sensitif" veya "ultra sensitif" ölçümler geliştirilmiştir. Bu yolla klasik CRP ölçüm sınırı olan 0.3-0.8 mg/dl'nin altına inilmiştir. CRP, hastalık aktivitesinin belirlenmesi, infeksiyonların tanı ve tedavisi, inflamatuvar hastalıkların ayırıcı tanısında kullanılabilir (85). Plazmada 0.8 mg/dl'den daha az konsantrasyonlarda bulunduğundan hassas immünokimyasal metotlar ile ölçümü yapılmaktadır (84).

### 3. GEREÇ VE YÖNTEMLER

#### 3.1. Olguların seçimi

Bu çalışma Kocaeli Üniversitesi Tıp Fakültesi hastanesi merkez laboratuvarı ve Biyokimya A.D.'da yapılmıştır ve Kocaeli Üniversitesi yerel etik kurulunun onayı alınmıştır. Araştırmamızla ilgili hasta örnekleme hastanemizin İç Hastalıkları Nefroloji bölümü diyaliz ünitesinden temin edildi. Çalışma için son dönem KBH tanısı almış ve diyaliz tedavisi başlanmamış 37, hemodiyaliz tedavisi uygulanan 32, periton diyalizi tedavisi uygulanan 34 ve sağlıklı kontrol olarak da 26 kişilik gruplar oluşturuldu. Bu grupların yaş ve cinsiyet yönünden uyumlu olmasına dikkat edildi.

**Grup I (kontrol grubu)**, yaşları 25 ve 70 arasında değişen ( $48,73 \pm 11,52$ ), 15 kadın 11 erkek olmak üzere 26 kişiden oluşmaktadır.

**Grup II (prediyaliz grubu)**, yaşları 21 ve 69 arasında değişen ( $50,24 \pm 13,06$ ), 22 kadın 15 erkek olmak üzere 37 kişiden oluşmaktadır.

**Grup III (periton diyalizi grubu)**, yaşları 21 ve 70 arasında değişen ( $48,11 \pm 14,67$ ), 15 kadın 19 erkek olmak üzere 34 kişiden oluşmaktadır.

**Grup IV (hemodiyaliz giriş grubu)**, yaşları 24 ve 70 arasında değişen ( $48,75 \pm 13,28$ ), 16 kadın 16 erkek olmak üzere 32 kişiden oluşmaktadır.

**Grup V (hemodiyaliz çıkış grubu)**, grup IV'le aynıdır.

Gruplar en az 6 aydır diyaliz tedavisi alan hastalardan seçildi.

Diabetes mellitus ya da başka primer sistemik hastalığı olan kişiler çalışmaya alınmadı.

Prediyaliz hasta grubunda GFH kreatinin klirensi kullanılarak ölçüldü. Prediyaliz grubu kreatinin klirensi  $30 \text{ ml/dk/m}^2$ 'nin altında olan hastalardan oluşturuldu.

#### 3.2. Numunelerin Alımı

Çalışmaya katılan bireylerden 12 saatlik açlık sonrası sabah venöz kan örnekleri alındı. Hemodiyaliz grubu hastaların diyaliz sonrası kanları diyaliz seansından hemen sonra tok karnına alındı. 10 ml'lik düz tüplere alınan kan örnekleri 1 saat içinde 3000 rpm'de 10 dakika santrifüj edildikten sonra çalışılincaya kadar ependorflarda - 80°C'de saklandı. Rutin parametreleri aynı gün içerisinde çalışıldı.

#### 3.3. Kullanılan Cihazlar ve Kitler

Derin dondurucu -80°C	NUAIRE ultralow derin dondurucu
Otoanalizör	Abbott Aeroset
Nefelometre	Beckman Coulter Immage
ELISA cihazı	Elx 800 marka mikroelisa cihazı
Orbital plak karıştırıcı	IKA-Werke typ VX2E
Vortex	Nüve NM 110
Santrifüj	Nüve NF 800R
Distile su cihazı	Nüve NS 112
Leptin kiti	Biosource
IL-1 $\beta$ kiti	Biosource
IL-6 kiti	Biosource
TNF- $\alpha$ kiti	Biosource
Adiponektin kiti	Linco
Kreatinin kiti	Abbott
Üre kiti	Abbott
Glukoz kiti	Abbott
Kolesterol kiti	Abbott
HDL-kolesterol kiti	Abbott
Trigliserit kiti	Abbott
hsCRP	Beckman
Otomatik mikropipetler	Eppendorf

### 3.4. Çalışma Yöntemleri

Serumda; glukoz heksokinaz, kreatinin jaffe (alkalin pikrat), üre üreaz kinetik, total-kolesterol kolesterol oksidaz, HDL-kolesterol direk:non-immunolojik, trigliserit lipaz/gliserol kinaz kolorimetrik metodlarıyla Abbott kiti kullanılarak Abbott Aeroset otoanalizatöründe spektrofotometrik yöntemle çalışıldı. hsCRP nefelometrik olarak Beckman Coulter Immage immunokimyasal sistem cihazında Beckman kiti kullanılarak çalışıldı. Leptin, IL-1 $\beta$ , IL-6, TNF- $\alpha$  Biosource, adiponektin ise Linco'nun ELISA kiti ile Elx 800 mikroelisa cihazında mikroelisa yöntemiyle çalışıldı.

### 3.5. İstatistiksel Yöntemler

İstatistiksel verilerin analizinde SSPS (Statistical Package for the Social Sciences) 13.0 paket programı kullanıldı. Veriler normal dağılıma uymadığından Kruskal-Wallis ve Bonferroni düzeltmeli Mann-Whitney U testleri kullanıldı. Tüm sonuçlar için  $p < 0.05$  ve altındaki değerler istatistiksel olarak anlamlı kabul edildi. Grup içi korelasyon analizlerinde non-parametrik spearman korelasyon testi kullanıldı.

#### 4. BULGULAR

Tüm çalışma grubunun cinsiyet ve yaş grubuna göre, yaş ortalamaları  $\pm$  SD, minimum ve maksimum değerleri tablo 4.1’de verilmiştir. Çalışılan parametrelere göre tüm gruplardaki dağılım ise tablo 4.2’de gösterilmiştir.

**Tablo 4.1.** Çalışma gruplarının yaşa göre dağılımı

	Yaş Ortalama $\pm$ SD	Minimum	Maksimum
Grup 1 (kontrol) n = 26 kadın =15 erkek =11	48,73 $\pm$ 11,52	25 30 25	70 70 70
Grup 2 (prediyaliz) n =37 kadın =22 erkek =15	50,24 $\pm$ 13,06	21 21 34	69 68 69
Grup 3 (periton diyalizi) n = 34 kadın =15 erkek =19	48,11 $\pm$ 14,67	21 21 22	70 70 70
Grup 4 (hemodiyaliz giriş) n = 32 kadın =16 erkek =16	48,75 $\pm$ 13,28	24 31 24	70 70 65

**Tablo 4.2.** Araştırmaya katılan bireylerde çalışılan parametrelerin düzeyleri

<i>Parametreler</i>	<i>Grup1</i> (n=26) (mean $\pm$ SD)	<i>Grup 2</i> (n=37)	<i>Grup 3</i> (n=34)	<i>Grup 4</i> (n=32)	<i>Grup 5</i> (n=32)
---------------------	---	-------------------------	-------------------------	-------------------------	-------------------------

Glukoz # (mg/dl)	94,03 ± 11,91	99,51 ± 9,57	98,41 ± 15,79	91,87 ± 33,23	
Üre * (mg/dl)	29,01 ± 8,31	73,94 ± 27,84	107,26 ± 38,35	139,30 ± 37,23	49,21 ± 18,50
Kreatinin * (mg/dl)	0,94 ± 0,18	2,64 ± 0,99	7,45 ± 3,97	9,52 ± 2,61	3,72 ± 1,06
Trigliserit # (mg/dl)	135,96 ± 68,93	115,16 ± 50,98	146,11 ± 105,27	123,87 ± 77,29	
T.Kolesterol * (mg/dl)	201,07 ± 38,46	173,40 ± 49,43	177,94 ± 38,89	152,81 ± 42,90	
HDL** (mg/dl)	45,88 ±8,92	39,78 ± 9,67	37,64 ± 8,74	37,90 ± 9,48	
hsCRP # (mg/dl)	0,325 ± 0,214	0,633 ± 0,738	0,925 ± 1,796	1,200 ± 2,410	
IL-6* (pg/ml)	4,85 ± 2,19	7,20 ± 7,05	9,38 ± 6,69	18,16 ± 23,35	13,73 ± 13,48
Adiponektin # (ng/ml)	3,75 ± 5,66	5,70 ± 9,96	8,93 ± 14,92	6,70 ± 9,49	10,35 ± 17,81
Leptin** (ng/ml)	7,78 ± 6,48	22,12 ± 29,38	29,28 ± 35,42	16,28 ± 28,06	14,79 ± 27,79
TNF-α* (pg/ml)	8,04 ±4,52	20,52 ± 16,57	32,40 ±11,48	24,51 ± 6,82	23,37 ± 7,75
IL-1β* (pg/ml)	◆	2,21 ± 0,54	2,89 ± 1,22	3,62 ± 2,46	3,22 ± 1,94
<b>BMI (kg/m<sup>2</sup>)</b>	26,07 ±3,58	27,66 ± 4,93	25,95 ± 4,07	23,25 ± 4,70	

Kruskall Wallis testine göre;

\* ; p<0.001

\*\* ; p<0.05

# ; p>0.05

◆ ; < ölçüm sınırları

Bonferroni düzeltmeli Mann-Whitney U testi uygulanarak yapılan gruplar arası çoklu karşılaştırmalar aşağıda belirtilmiştir:

**Tablo 4.3.** Olguların glukoz düzeylerinin istatistiksel karşılaştırması

Gruplar	P
Kontrol-Prediyaliz	p>0.05

Kontrol-Periton Diyalizi	p>0.05
Kontrol-Hemodiyaliz giriş	p>0.05
Prediyaliz-Periton Diyalizi	p>0.05
Prediyaliz-Hemodiyaliz giriş	p>0.05
Periton Diyalizi-Hemodiyaliz giriş	p>0.05

**Tablo 4.4.** Olguların üre düzeylerinin istatistiksel karşılaştırması

Gruplar	P
Kontrol-Prediyaliz	<b>p&lt;0.001</b>
Kontrol-Periton Diyalizi	<b>p&lt;0.001</b>
Kontrol-Hemodiyaliz giriş	<b>p&lt;0.001</b>
Kontrol-Hemodiyaliz çıkış	<b>p&lt;0.05</b>
Prediyaliz-Periton Diyalizi	<b>p&lt;0.001</b>
Prediyaliz-Hemodiyaliz giriş	<b>p&lt;0.001</b>
Prediyaliz-Hemodiyaliz çıkış	<b>p=0.001</b>
Periton Diyalizi-Hemodiyaliz giriş	<b>p&lt;0.001</b>
Periton Diyalizi-Hemodiyaliz çıkış	<b>p&lt;0.001</b>
Hemodiyaliz giriş-Hemodiyaliz çıkış	<b>p&lt;0.001</b>

**Tablo 4.5.** Olguların kreatinin düzeylerinin istatistiksel karşılaştırması

Gruplar	P
Kontrol-Prediyaliz	<b>p&lt;0.05</b>
Kontrol-Periton Diyalizi	<b>p&lt;0.001</b>
Kontrol-Hemodiyaliz giriş	<b>p&lt;0.001</b>
Kontrol-Hemodiyaliz çıkış	<b>p&lt;0.001</b>
Prediyaliz-Periton Diyalizi	<b>p&lt;0.001</b>
Prediyaliz-Hemodiyaliz giriş	<b>p&lt;0.001</b>
Prediyaliz-Hemodiyaliz çıkış	<b>p=0.05</b>
Periton Diyalizi-Hemodiyaliz giriş	<b>p&lt;0.001</b>
Periton Diyalizi-Hemodiyaliz çıkış	<b>p&lt;0.001</b>
Hemodiyaliz giriş-Hemodiyaliz çıkış	<b>p&lt;0.001</b>

**Tablo 4.6.** Olguların trigliserit düzeylerinin istatistiksel karşılaştırması

Gruplar	P
Kontrol-Prediyaliz	p>0.05
Kontrol-Periton Diyalizi	p>0.05
Kontrol-Hemodiyaliz giriş	p>0.05
Prediyaliz-Periton Diyalizi	p>0.05
Prediyaliz-Hemodiyaliz giriş	p>0.05

Periton Diyalizi-Hemodiyaliz giriş	p>0.05
------------------------------------	--------

**Tablo 4.7.** Olguların total kolesterol düzeylerinin istatistiksel karşılaştırması

Gruplar	P
Kontrol-Prediyaliz	<b>p&lt;0.05</b>
Kontrol-Periton Diyalizi	<b>p&lt;0.05</b>
Kontrol-Hemodiyaliz giriş	<b>p&lt;0.001</b>
Prediyaliz-Periton Diyalizi	p>0.05
Prediyaliz-Hemodiyaliz giriş	<b>p=0.05</b>
Periton Diyalizi-Hemodiyaliz giriş	<b>p&lt;0.05</b>

**Tablo 4.8.** Olguların HDL kolesterol düzeylerinin istatistiksel karşılaştırması

Gruplar	P
Kontrol-Prediyaliz	<b>p&lt;0.05</b>
Kontrol-Periton Diyalizi	<b>p=0.001</b>
Kontrol-Hemodiyaliz giriş	<b>p=0.001</b>
Prediyaliz-Periton Diyalizi	p>0.05
Prediyaliz-Hemodiyaliz giriş	p>0.05
Periton Diyalizi-Hemodiyaliz giriş	p>0.05

**Tablo 4.9.** Olguların hsCRP düzeylerinin istatistiksel karşılaştırması

Gruplar	P
Kontrol-Prediyaliz	p>0.05
Kontrol-Periton Diyalizi	p>0.05
Kontrol-Hemodiyaliz giriş	<b>p&lt;0.05</b>
Prediyaliz-Periton Diyalizi	p>0.05
Prediyaliz-Hemodiyaliz giriş	p>0.05
Periton Diyalizi-Hemodiyaliz giriş	p>0.05

**Tablo 4.10.** Olguların IL 6 düzeylerinin istatistiksel karşılaştırması

Gruplar	P
Kontrol-Prediyaliz	p>0.05
Kontrol-Periton Diyalizi	p>0.05
Kontrol-Hemodiyaliz giriş	<b>p&lt;0.001</b>
Kontrol-Hemodiyaliz çıkış	<b>p&lt;0.05</b>
Prediyaliz-Periton Diyalizi	p>0.05



Prediyaliz-Hemodiyaliz giriş	<b>p=0.001</b>
Prediyaliz-Hemodiyaliz çıkış	<b>p&lt;0.05</b>
Periton Diyalizi-Hemodiyaliz giriş	<b>p&lt;0.05</b>
Periton Diyalizi-Hemodiyaliz çıkış	p>0.05
Hemodiyaliz giriş-Hemodiyaliz çıkış	p>0.05

**Tablo 4.11.** Olguların adiponektin düzeylerinin istatistiksel karşılaştırması

Gruplar	P
Kontrol-Prediyaliz	p>0.05
Kontrol-Periton Diyalizi	p>0.05
Kontrol-Hemodiyaliz giriş	p>0.05
Kontrol-Hemodiyaliz çıkış	<b>p&lt;0.05</b>
Prediyaliz-Periton Diyalizi	p>0.05
Prediyaliz-Hemodiyaliz giriş	p>0.05
Prediyaliz-Hemodiyaliz çıkış	p>0.05
Periton Diyalizi-Hemodiyaliz giriş	p>0.05
Periton Diyalizi-Hemodiyaliz çıkış	p>0.05
Hemodiyaliz giriş-Hemodiyaliz çıkış	p>0.05

**Tablo 4.12.** Olguların leptin düzeylerinin istatistiksel karşılaştırması

Gruplar	P
Kontrol-Prediyaliz	<b>p&lt;0.05</b>
Kontrol-Periton Diyalizi	<b>p&lt;0.05</b>
Kontrol-Hemodiyaliz giriş	p>0.05
Kontrol-Hemodiyaliz çıkış	p>0.05
Prediyaliz-Periton Diyalizi	p>0.05
Prediyaliz-Hemodiyaliz giriş	p>0.05
Prediyaliz-Hemodiyaliz çıkış	p>0.05
Periton Diyalizi-Hemodiyaliz giriş	p>0.05
Periton Diyalizi-Hemodiyaliz çıkış	<b>p&lt;0.05</b>
Hemodiyaliz giriş-Hemodiyaliz çıkış	p>0.05

**Tablo 4.13.** Olguların TNF- $\alpha$  düzeylerinin istatistiksel karşılaştırması

Gruplar	P
Kontrol-Prediyaliz	<b>p&lt;0.001</b>
Kontrol-Periton Diyalizi	<b>p&lt;0.001</b>
Kontrol-Hemodiyaliz giriş	<b>p&lt;0.001</b>
Kontrol-Hemodiyaliz çıkış	<b>p&lt;0.001</b>
Prediyaliz-Periton Diyalizi	<b>p&lt;0.001</b>

Prediyaliz-Hemodiyaliz giriş	p>0.05
Prediyaliz-Hemodiyaliz çıkış	p>0.05
Periton Diyalizi-Hemodiyaliz giriş	<b>p&lt;0.05</b>
Periton Diyalizi-Hemodiyaliz çıkış	<b>p=0.001</b>
Hemodiyaliz giriş-Hemodiyaliz çıkış	p>0.05

**Tablo 4.14.** Olguların IL-1 $\beta$  düzeylerinin istatistiksel karşılaştırması

Gruplar	P
Prediyaliz-Periton Diyalizi	p>0.05
Prediyaliz-Hemodiyaliz giriş	<b>p&lt;0.001</b>
Prediyaliz-Hemodiyaliz çıkış	<b>p&lt;0.05</b>
Periton Diyalizi-Hemodiyaliz giriş	p>0.05
Periton Diyalizi-Hemodiyaliz çıkış	p>0.05
Hemodiyaliz giriş-Hemodiyaliz çıkış	p>0.05

**Tablo 4.15.** Olguların BMI düzeylerinin istatistiksel karşılaştırması

Gruplar	P
Kontrol-Prediyaliz	p>0.05
Kontrol-Periton Diyalizi	p>0.05
Kontrol-Hemodiyaliz giriş	<b>p&lt;0.05</b>
Prediyaliz-Periton Diyalizi	p>0.05
Prediyaliz-Hemodiyaliz giriş	<b>p&lt;0.001</b>
Periton Diyalizi-Hemodiyaliz giriş	<b>p&lt;0.05</b>

Üre düzeylerinde, grup I ( $29,01 \pm 8,31$ ) ve grup V ( $49,21 \pm 18,50$ )’te grup II ( $73,94 \pm 27,84$ ), grup III ( $107,26 \pm 38,35$ ) ve grup IV ( $139,30 \pm 37,23$ )’e göre anlamlı düşüklük bulundu ( $p<0.001$ ). Grup I’de grup V’e göre anlamlı düşüklük bulundu ( $p<0.05$ ). Grup II’de, grup III ve IV’e göre anlamlı düşüklük bulundu ( $p<0.001$ ). Grup III’de grup IV’e göre anlamlı düşüklük bulundu ( $p<0.001$ ).

Kreatinin düzeylerinde; grupI ( $0,94 \pm 0,18$ )’de grup II ( $2,64 \pm 0,99$ )’ye ( $p<0.05$ ), grup III ( $7,45 \pm 3,97$ ), grup IV ( $9,52 \pm 2,61$ ) ve grupV ( $3,72 \pm 1,06$ )’e göre

anlamlı düşüklük bulundu ( $p<0.001$ ). Grup II’de grup III, IV ( $p<0.001$ ) ve grup V’e göre anlamlı düşüklük bulundu ( $p=0.05$ ). Grup III’de grup IV’e göre anlamlı düşüklük bulunurken, grup V’te de grup III ve IV’e göre anlamlı düşüklük bulundu ( $p<0.001$ ).

Total kolesterol düzeylerinde; grupI ( $201,07 \pm 38,46$ )’de grup II ( $173,40 \pm 49,43$ ) , grup III ( $177,94 \pm 38,89$ )’ ( $p<0.05$ ) ve grup IV’e ( $152,81 \pm 42,90$ ) ( $p<0.001$ ) göre anlamlı

yükseklik bulundu. Grup II'de grup IV'e göre anlamlı yükseklik bulundu ( $p<0.05$ ). Grup III'de grup IV'e göre anlamlı yükseklik bulundu ( $p=0.05$ ).

HDL düzeylerinde; grup I ( $45,88 \pm 8,92$ )'de grup II ( $39,78 \pm 9,67$ )'ye ( $p<0.05$ ), grup III ( $37,64 \pm 8,74$ ) ve grup IV ( $37,90 \pm 9,48$ ), e göre anlamlı yükseklik bulundu ( $p=0.001$ ).

hsCRp düzeylerinde; grup IV ( $1,200 \pm 2,410$ )'te grup I ( $0,325 \pm 0,214$ )'e göre anlamlı yükseklik bulundu ( $p<0.05$ ).

IL-6 düzeylerinde; grup I ( $4,85 \pm 2,19$ ) ve grup II ( $7,20 \pm 7,05$ )'de grup IV ( $18,16 \pm 23,35$ ) (sırasıyla  $p<0.001$  ve  $p=0.001$ ) ve grup V ( $13,73 \pm 13,48$ )'e ( $p<0.05$ ) göre anlamlı düşüklük bulundu. Grup III ( $9,38 \pm 6,69$ )'de grup IV'e göre anlamlı düşüklük bulundu ( $p<0.05$ ).

Adiponektin düzeylerinde grup I'de ( $3,75 \pm 5,66$ ) grup V'e ( $10,35 \pm 17,81$ ) göre anlamlı düşüklük bulundu ( $p<0.05$ ).

Leptin düzeylerinde; grup II'de ( $22,12 \pm 29,38$ ) grup I ( $7,78 \pm 6,48$ ) ve grup V ( $14,79 \pm 27,79$ ) 'e ( $p<0.05$ ) göre, grup III ( $29,28 \pm 35,42$ )'te grup I'e göre anlamlı yükseklik bulundu ( $p<0.05$ ).

TNF- $\alpha$  düzeylerinde; grup II ( $20,52 \pm 16,57$ ), grup III ( $32,40 \pm 11,48$ ), grup IV ( $24,51 \pm 6,82$ ) ve grup V ( $23,37 \pm 7,75$ )'de grup I ( $8,04 \pm 4,52$ )'e göre anlamlı yükseklik bulundu ( $p<0.001$ ). Grup III'de grup II, IV ve V'e göre anlamlı yükseklik bulundu (sırasıyla  $p<0.001$ ,  $p<0.05$  ve  $p=0.001$ ).

IL-1 $\beta$  düzeylerinde; grup IV ( $3,62 \pm 2,46$ ) ve grup V ( $3,22 \pm 1,94$ )'te grup II'ye göre anlamlı yükseklik bulundu (sırasıyla  $p<0.001$ ,  $p<0.05$ ). Sağlıklı kontrol grubunda IL-1 $\beta$  değerleri ölçüm limitlerinin altında bulundu.

BMI düzeylerinde; grup IV'de ( $23,25 \pm 4,70$ ), grup I ( $26,07 \pm 3,58$ ), grup II ( $27,66 \pm 4,93$ ) ve grup III ( $25,95 \pm 4,07$ )'e göre anlamlı yükseklik bulundu (sırasıyla  $p<0.05$ ,  $p<0.001$ ,  $p<0.05$ ).

Özet olarak; Gruplar arasında IL 6, leptin, adiponektin, TNF- $\alpha$ , IL-1 $\beta$  ve diğer değişkenler normal dağılıma uymadığı için Kruskal Wallis varyans analizi testiyle test edildi. Buna göre IL 6, leptin, TNF- $\alpha$ , IL-1 $\beta$ , üre, kreatinin, t.kolesterol ve HDL kolesterol gruplar arasında anlamlı farklılık gösteriyor.

IL 6'da hemodiyaliz giriş ve çıkış grupları farklılık yaratmaktadır.

TNF- $\alpha$  sağlıklı kontrol grubunda anlamlı derecede düşük, diğer gruplarda ise yüksek bulundu.

Prediyaliz grubunda anlamlı olarak en yüksek seviyeler bulundu.

IL -1 $\beta$  prediyaliz grubunda diğer gruplara göre anlamlı düşük bulundu.

hsCRP’de sağlıklı kontrol ve hemodiyaliz giriş grubu arasında anlamlı farklılık bulundu.

**Tablo 4.16.** Sağlıklı kontrol grubunda hsCRP, IL-6, Adiponektin, Leptin ve TNF- $\alpha$ ’nın korelasyon analizleri

		hsCRP	IL-6	Adiponektin	Leptin	TNF- $\alpha$
Sağlıklı kontrol	hsCRP	$\Phi$	<b>,403(*)</b> <b>,041</b>	<b>-,476(*)</b> <b>,014</b>	$\Phi$	$\Phi$
	IL-6	<b>,403(*)</b> <b>,041</b>	$\Phi$	$\Phi$	$\Phi$	$\Phi$
	Adiponektin	<b>-,476(*)</b> <b>,014</b>	$\Phi$	$\Phi$	$\Phi$	$\Phi$
	Leptin	$\Phi$	$\Phi$	$\Phi$	$\Phi$	$\Phi$
	TNF- $\alpha$	$\Phi$	$\Phi$	$\Phi$	$\Phi$	$\Phi$
	IL-1 $\beta$	$\Phi$	$\Phi$	$\Phi$	$\Phi$	$\Phi$
	TG	$\Phi$	$\Phi$	$\Phi$	$\Phi$	$\Phi$
	T.kol	$\Phi$	$\Phi$	$\Phi$	$\Phi$	$\Phi$
	HDL	$\Phi$	$\Phi$	$\Phi$	<b>,556(**)</b> <b>,003</b>	$\Phi$
	BMI	$\Phi$	$\Phi$	$\Phi$		$\Phi$

**Tablo 4.17.** Prediyaliz grubunda hsCRP, IL-6, Adiponektin, Leptin ve TNF- $\alpha$ ’nın korelasyon analizleri

		hsCRP	IL-6	Adiponektin	Leptin	TNF- $\alpha$
prediyaliz	hsCRP	$\Phi$	<b>,389(*)</b> <b>,017</b>	$\Phi$	$\Phi$	<b>,510(**)</b> <b>,001</b>
	IL-6	<b>,389(*)</b> <b>,017</b>		$\Phi$	$\Phi$	<b>,389(*)</b> <b>,017</b>
	Adiponektin	$\Phi$		$\Phi$	$\Phi$	$\Phi$

	Leptin	Φ		Φ	Φ	Φ
	TNF-α	Φ	<b>,389(*) ,017</b>	Φ	Φ	Φ
	IL-1β	Φ	Φ	Φ	<b>,432(**) ,008</b>	Φ
	TG	Φ	Φ	Φ		Φ
	T.kol	Φ	Φ	Φ		Φ
	HDL	Φ	Φ	Φ		Φ
	BMI	Φ	Φ	Φ		Φ

**Tablo 4.18.** Periton diyalizi grubunda hsCRP, IL-6, Adiponektin, Leptin ve TNF-α'nın korelasyon analizleri

		hsCRP	IL-6	Adiponektin	Leptin	TNF-α
periton diyalizi	hsCRP	Φ	<b>,590(**) ,000</b>	Φ	Φ	Φ
	IL-6	<b>,590(**) ,000</b>	Φ	Φ	Φ	Φ
	Adiponektin	Φ	Φ	Φ	Φ	Φ

	Leptin	Φ	Φ	Φ	Φ	Φ
	TNF-α	Φ	Φ	Φ	Φ	Φ
	IL-1β	Φ	Φ	Φ	Φ	Φ
	TG	Φ	Φ	Φ	Φ	Φ
	T.kol	Φ	Φ	Φ	Φ	Φ
	HDL	<b>-,544(**)</b> <b>,001</b>	Φ	Φ	Φ	<b>-,348(*)</b> <b>,044</b>
	BMI	Φ	Φ	Φ	<b>,408(*)</b> <b>,017</b>	Φ

**Tablo 4.19.** Hemodiyaliz grubunda hsCRP, IL-6, Adiponektin, Leptin ve TNF-α'nın korelasyon analizleri

		hsCRP	IL-6	Adiponektin	Leptin	TNF-α
hemodiyaliz	hsCRP	Φ	<b>,585(**)</b> <b>,000</b>	Φ	Φ	Φ
	IL-6	<b>,585(**)</b> <b>,000</b>	Φ	Φ	Φ	Φ
	Adiponektin	Φ	Φ	Φ	Φ	Φ

	Leptin	Φ	Φ	Φ	Φ	<b>-,365(*) ,040</b>
	TNF-α	Φ	Φ	Φ	<b>-,365(*) ,040</b>	Φ
	IL-1β	Φ	Φ	Φ		Φ
	TG	Φ	Φ	Φ	<b>,363(*) ,041</b>	Φ
	T.kol	Φ	Φ	Φ	<b>,412(*) ,019</b>	Φ
	HDL	Φ	Φ	Φ		Φ
	BMI	<b>,488(**) ,005</b>	Φ	Φ	<b>,410(*) ,022</b>	Φ

**Tablo 4.20.** Sağlıklı kontrol grubunda IL-1β, TG, T.kol, HDL ve BMI'in korelasyon analizleri

		IL-1β	TG	T.kol	HDL	BMI
Sağlıklı kontrol	hsCRP	Φ	Φ	Φ	Φ	Φ
	IL-6	Φ	Φ	Φ	Φ	Φ
	Adiponektin	Φ	Φ	Φ	Φ	Φ
	Leptin	Φ	Φ	Φ	<b>,556(**)</b>	Φ

					<b>,003</b>	
	TNF- $\alpha$	$\Phi$	$\Phi$	$\Phi$	$\Phi$	$\Phi$
	IL-1 $\beta$	$\Phi$	$\Phi$	$\Phi$	$\Phi$	$\Phi$
	TG	$\Phi$	$\Phi$	<b>,440(*)</b> <b>,025</b>	<b>-,389(*)</b> <b>,050</b>	<b>,468(*)</b> <b>,016</b>
	T.kol	$\Phi$	<b>,440(*)</b> <b>,025</b>	$\Phi$	$\Phi$	<b>,522(**)</b> <b>,006</b>
	HDL	$\Phi$	<b>-,389(*)</b> <b>,050</b>	$\Phi$	$\Phi$	$\Phi$
	BMI	$\Phi$	<b>,468(*)</b> <b>,016</b>	<b>,522(**)</b> <b>,006</b>	$\Phi$	$\Phi$

**Tablo 4.21.** Prediyaliz grubunda IL-1 $\beta$ , TG, T.kol, HDL ve BMI'in korelasyon analizleri

		IL-1 $\beta$	TG	T.kol	HDL	BMI
prediyaliz	hsCRP	$\Phi$	$\Phi$	$\Phi$	$\Phi$	$\Phi$
	IL-6	$\Phi$	$\Phi$	$\Phi$	$\Phi$	$\Phi$
	Adiponektin	$\Phi$	$\Phi$	$\Phi$	$\Phi$	$\Phi$
	Leptin	<b>,432(**)</b> <b>,008</b>	$\Phi$	$\Phi$	$\Phi$	$\Phi$
	TNF- $\alpha$	$\Phi$	$\Phi$	$\Phi$	$\Phi$	$\Phi$



	IL-1 $\beta$	$\Phi$	$\Phi$	$\Phi$	$\Phi$	$\Phi$
	TG	$\Phi$	$\Phi$	$\Phi$	$\Phi$	<b>,371(*) ,024</b>
	T.kol	$\Phi$	$\Phi$	$\Phi$	<b>,523(**) ,001</b>	$\Phi$
	HDL	$\Phi$	$\Phi$	<b>,523(**) ,001</b>	$\Phi$	<b>- ,435(**) ,007</b>
	BMI	$\Phi$	<b>,371(*) ,024</b>	$\Phi$	<b>- ,435(**) ,007</b>	$\Phi$

**Tablo 4.22.** Periton diyalizi grubunda IL-1 $\beta$ , TG, T.kol, HDL ve BMI'in korelasyon analizleri

		IL-1 $\beta$	TG	T.kol	HDL	BMI
hemodiyaliz	hsCRP	$\Phi$	$\Phi$	$\Phi$	<b>- ,544(**) ,001</b>	$\Phi$
	IL-6	$\Phi$	$\Phi$	$\Phi$	$\Phi$	$\Phi$
	Adiponektin	$\Phi$	$\Phi$	$\Phi$	$\Phi$	$\Phi$
	Leptin	$\Phi$	$\Phi$	$\Phi$	$\Phi$	<b>,408(*)</b>

						<b>,017</b>
	TNF- $\alpha$	$\Phi$	$\Phi$	$\Phi$	<b>-,348(*)</b>	$\Phi$
					<b>,044</b>	
	IL-1 $\beta$	$\Phi$	$\Phi$	$\Phi$		$\Phi$
	TG	$\Phi$	$\Phi$	$\Phi$		$\Phi$
	T.kol	$\Phi$	$\Phi$	$\Phi$	<b>,466(**)</b>	$\Phi$
					<b>,005</b>	
	HDL	$\Phi$	$\Phi$	<b>,466(**)</b>	$\Phi$	$\Phi$
				<b>,005</b>		
	BMI	$\Phi$	$\Phi$	$\Phi$	$\Phi$	$\Phi$

**Tablo 4.23.** Hemodiyaliz grubunda IL-1 $\beta$ , TG, T.kol, HDL ve BMI'in korelasyon analizleri

		IL-1 $\beta$	TG	T.kol	HDL	BMI
hemodiyaliz	hsCRP	$\Phi$	$\Phi$	$\Phi$	$\Phi$	<b>,488(**)</b>
						<b>,005</b>
	IL-6	$\Phi$	$\Phi$	$\Phi$	$\Phi$	
	Adiponektin	$\Phi$	$\Phi$	$\Phi$	$\Phi$	
	Leptin	$\Phi$	<b>,363(*)</b>	<b>,412(*)</b>	$\Phi$	<b>,410(*)</b>
			<b>,041</b>	<b>,019</b>		<b>,022</b>
	TNF- $\alpha$	$\Phi$	$\Phi$	$\Phi$	$\Phi$	$\Phi$

	IL-1 $\beta$	$\Phi$	$\Phi$	$\Phi$	$\Phi$	$\Phi$
	TG	$\Phi$	$\Phi$	,443(*) ,011	$\Phi$	$\Phi$
	T.kol	$\Phi$	,443(*) ,011	$\Phi$	,372(*) ,036	$\Phi$
	HDL	$\Phi$	$\Phi$	,372(*) ,036	$\Phi$	$\Phi$
	BMI	$\Phi$	$\Phi$	$\Phi$	$\Phi$	$\Phi$

\* : Korelasyon,  $p < 0.05$  seviyesinde anlamlıdır.

\*\* : Korelasyon,  $p < 0.01$  seviyesinde anlamlıdır.

$\Phi$ : Korelasyonda anlamlılık yok.

Yukarıdaki korelasyon tablolarında görüldüğü gibi;

**Sağlıklı kontrol grubunda;** hsCRP ile IL-6 arasında pozitif yönlü ( $r:0.403$ ,  $p < 0.05$ )

ve adiponektin ile negatif yönlü ( $r:-0.476$ ,  $p < 0.05$ ) orta derecede anlamlı;

leptin ile HDL arasında pozitif yönlü güçlü ( $r:0.556$ ,  $p < 0.01$ ) anlamlı;

Trigliserit ile total kolesterol ( $r:0.440$ ,  $p < 0.05$ ), ve BMI ( $r:0.468$ ,  $p < 0.05$ ) arasında pozitif yönlü; HDL ile negatif yönlü ( $r:-0.389$ ,  $p < 0.05$ ) orta derecede anlamlı;

Total kolesterol ile BMI ( $r:0.522$ ,  $p < 0.01$ ) düzeyleri arasında pozitif yönlü

güçlü anlamlı korelasyon bulundu.

**Prediyaliz grubunda;** serum hsCRP ile IL-6 arasında orta derecede ( $r:0.389$ ,  $p < 0.05$ )

ve TNF- $\alpha$  ile güçlü ( $r:0.510$ ,  $p < 0.01$ ) pozitif yönlü anlamlı;

TNF- $\alpha$  ile IL-6 ( $r:0.389$ ,  $p < 0.05$ ) arasında pozitif yönlü orta derecede anlamlı;

Leptin ile IL-1 $\beta$  ( $r:0.432$ ,  $p < 0.01$ ) arasında pozitif yönlü orta derecede anlamlı;

BMI ile trigliserit arasında pozitif yönlü ( $r:0.371$ ,  $p < 0.05$ ) ve HDL ile negatif yönlü ( $r:-0.435$ ,  $p < 0.01$ ) orta derecede anlamlı;

HDL ile total kolesterol ( $r:0.523$ ,  $p < 0.01$ ) düzeyleri arasında pozitif yönlü güçlü anlamlı korelasyon bulundu.

**Periton diyalizi grubunda;** hsCRP ile IL-6 ( $r:0.590$ ,  $p < 0.01$ ) düzeyleri arasında pozitif yönlü güçlü anlamlı;

HDL ile hsCRP düzeyleri arasında negatif yönlü güçlü ( $r:-0.544$ ,  $p<0.01$ ), total kolesterol ile pozitif yönlü orta derecede ( $r:0.466$ ,  $p<0.01$ ) ve TNF- $\alpha$  ile negatif yönlü orta derecede ( $r:-0.348$ ,  $p<0.05$ ) anlamlı;

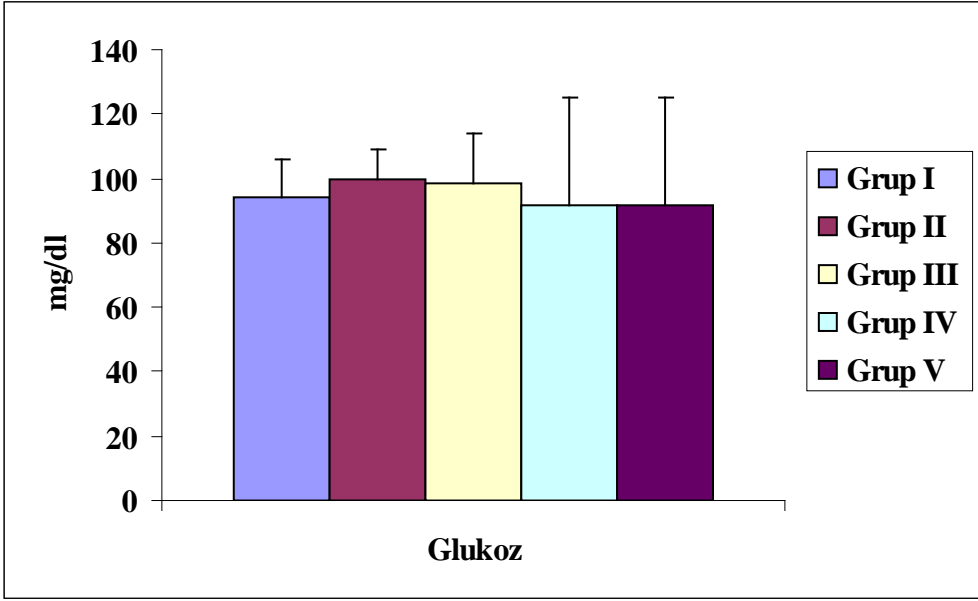
Leptin ile BMI ( $r:0.408$ ,  $p<0.05$ ) düzeyleri arasında pozitif yönlü orta derecede anlamlı korelasyon bulundu.

**Hemodiyaliz grubunda;** hsCRP ile IL-6 arasında güçlü ( $r:0.585$ ,  $p<0.01$ ) ve BMI ile orta derecede ( $r:0.488$ ,  $p<0.01$ ) pozitif yönlü anlamlı;

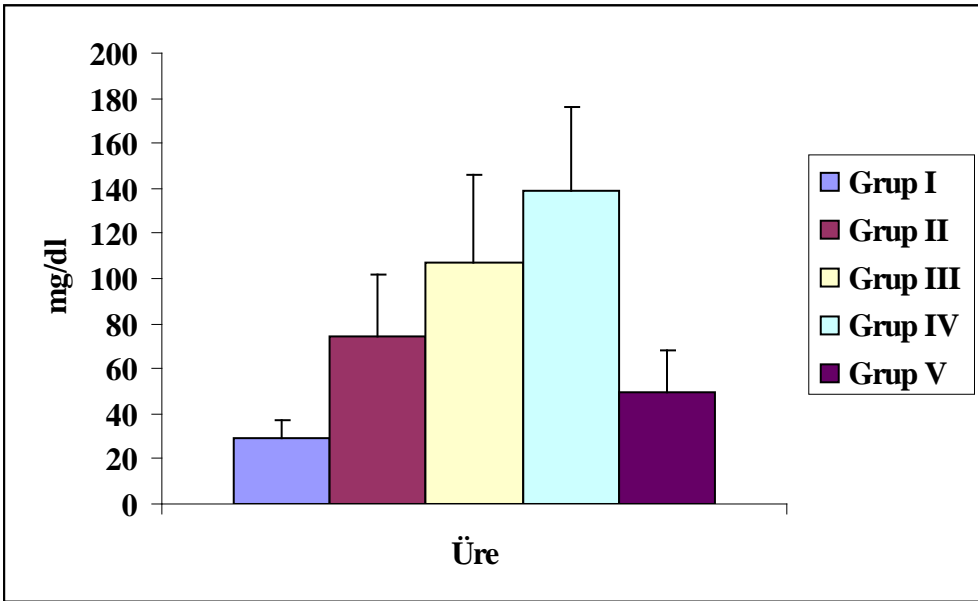
Leptin ile TNF- $\alpha$  arasında negatif yönlü ( $r: -0.365$ ,  $p<0.05$ ), tg ( $r:0.363$ ,  $p<0.05$ ), total kolesterol ( $r:0.412$ ,  $p<0.05$ ) ve BMI ile pozitif yönlü ( $r:0.410$ ,  $p<0.05$ ) orta derecede anlamlı;

Total kol ile tg ( $r:0.443$ ,  $p<0.05$ ) ve HDL ( $r:0.372$ ,  $p<0.05$ ) düzeyleri arasında pozitif yönlü orta derecede anlamlı korelasyon bulundu.

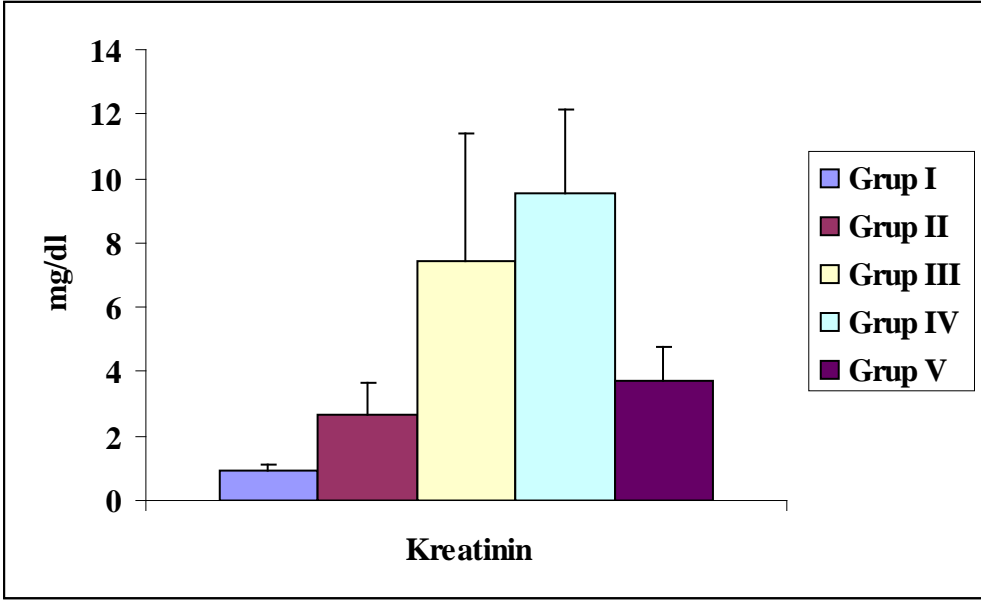
**Grafik 4.1.** Glukoz düzeylerinin gruplara göre dağılımı



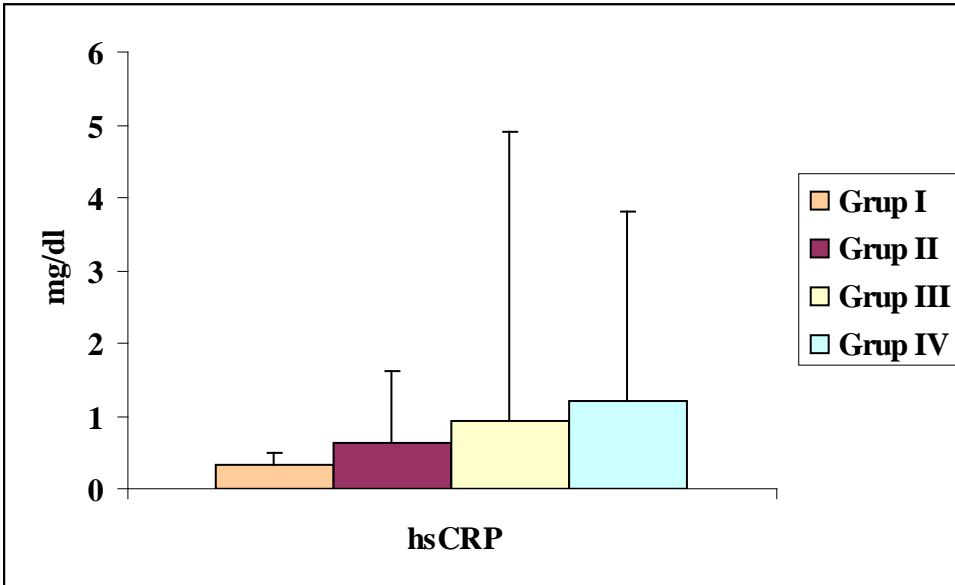
**Grafik 4.2.** Üre düzeylerinin gruplara göre dağılımı



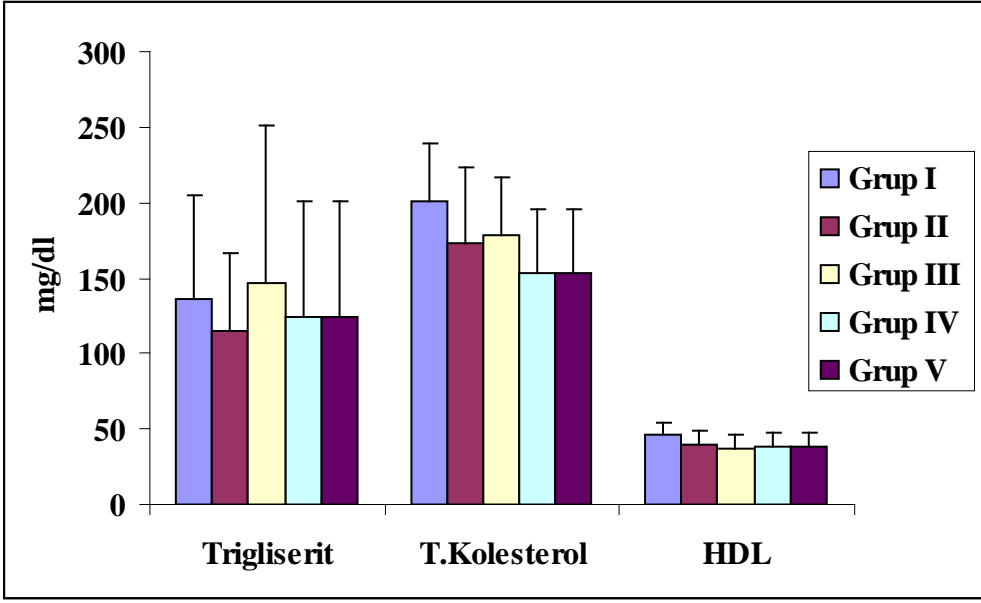
**Grafik 4.3.** Kreatinin düzeylerinin gruplara göre dağılımı



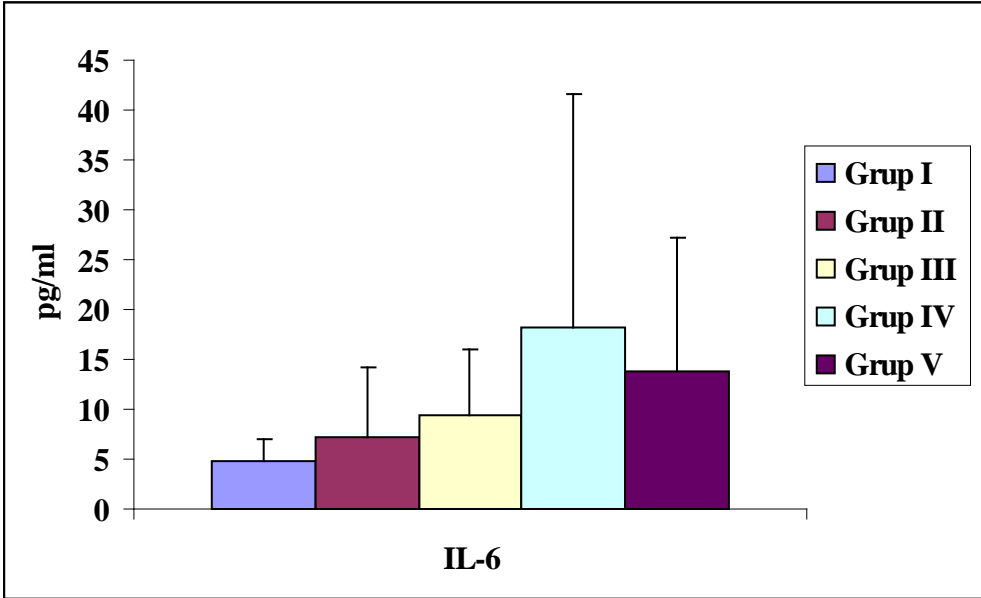
**Grafik 4.4.** hsCRP düzeylerinin gruplara göre dağılımı



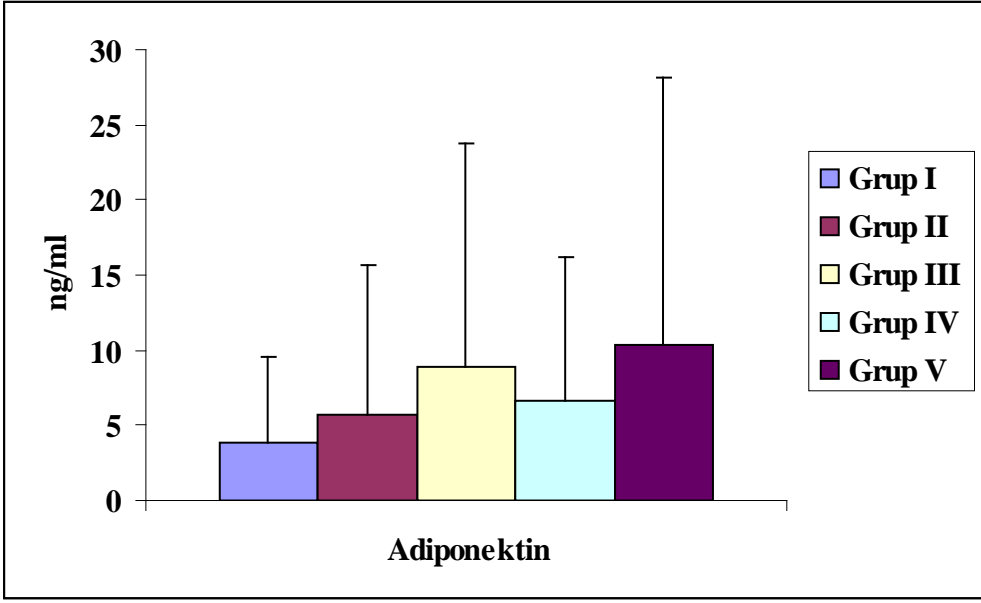
**Grafik 4.5.** Trigliserit, T.Kolesterol, HDL düzeylerinin gruplara göre dağılımı



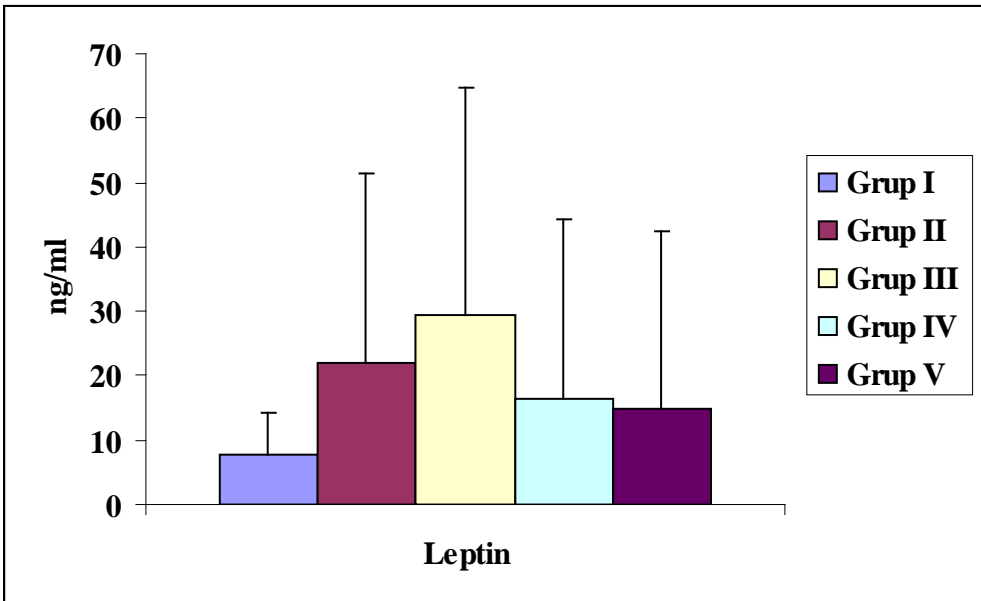
**Grafik 4.6.** IL-6 düzeylerinin gruplara göre dağılımı



**Grafik 4.7.** Adiponektin düzeylerinin gruplara göre dağılımı

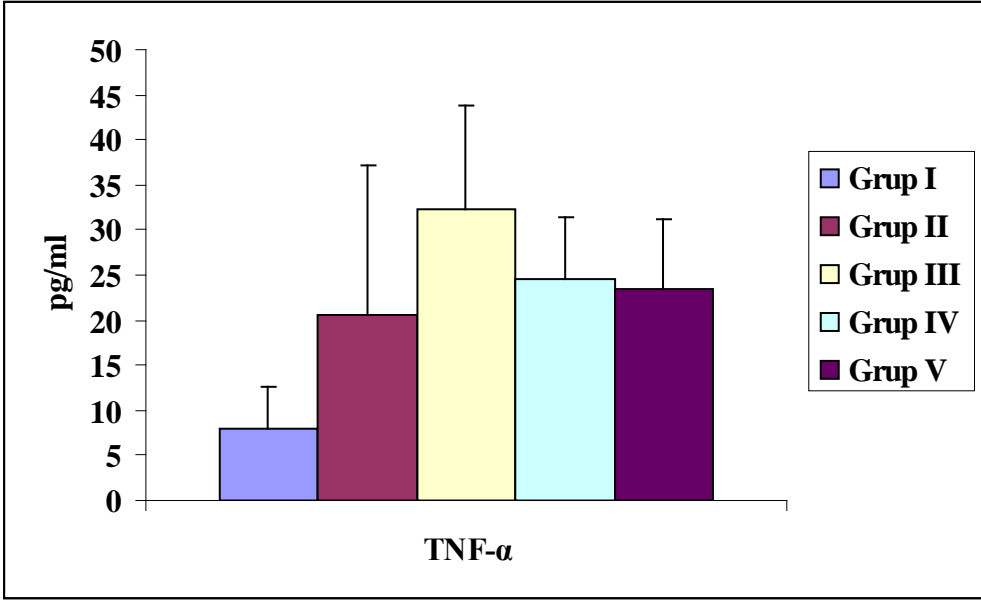


**Grafik 4.8.** Leptin düzeylerinin gruplara göre dağılımı

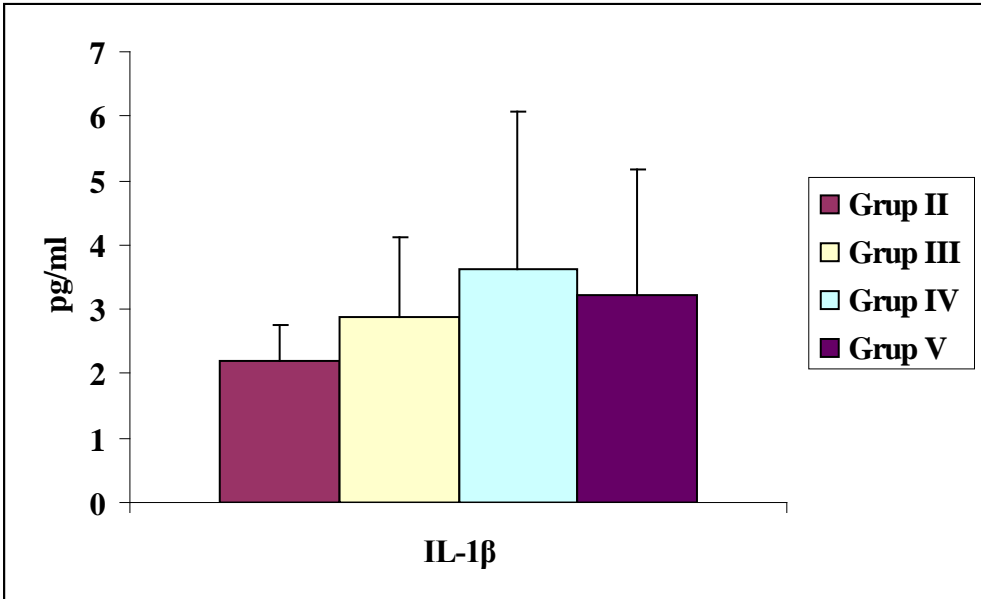


**Grafik 4.9.** TNF- $\alpha$  düzeylerinin gruplara göre dağılımı

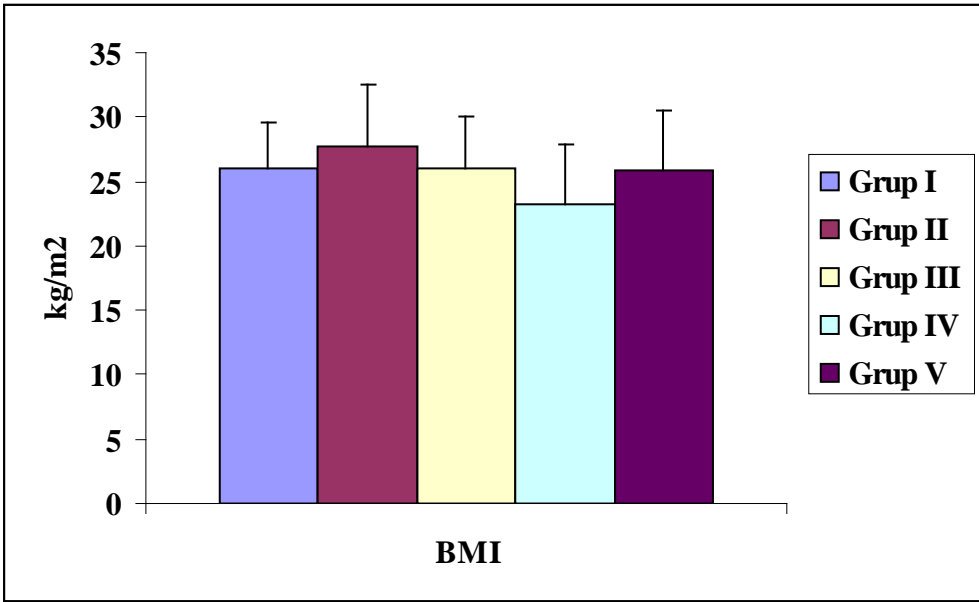




Grafik 4.10. IL-1 $\beta$  düzeylerinin gruplara göre dağılımı



Grafik 4.11. BMI düzeylerinin gruplara göre dağılımı



## 5. TARTIŞMA

KBH primer veya sekonder olarak böbrekleri etkileyen patolojiler sonucu oluşan, tüm organ ve sistemleri ilgilendiren bir klinik tablodur. Başlangıçta ilaç, diyet ve koruyucu tedaviler yeterli olurken; ileri dönemlerde renal replasman tedavileri olan diyaliz ve transplantasyona gereksinim duyulmaktadır (86). SDBY hastalarının renal replasman tedavisinde en sık uygulanan yöntemler HD ve SAPD'dir. Kardiyovasküler hastalıklar, KBH olanlarda sıklıkla görülmekte ve bu hastalardaki mortalite va morbiditenin önemli bir kısmından sorumlu tutulmaktadır. Renal fonksiyonlarda bozulma, koroner arter hastalığı gelişimi için bağımsız bir risk faktörüdür. Kardiyovasküler hastalıklar, SDBY olanlarda en sık ölüm nedenidir (87).

Kronik inflamasyon SDBY'de genel bir özelliktir. Sitokinler immün ve inflamatuvar reaksiyonların asıl araçlarıdır. Bu maddelerin de kalp damar sisteminde hasarlara sebep olduğunu ve bunların kronik böbrek yetmezliğinde kan düzeylerinin değiştiğini gösteren yeni çalışmalar bulunmaktadır. Diyaliz yöntemlerinin birbirlerine karşı çeşitli üstünlükleri bulunmaktadır (88). Farklı tedavi modelleri uygulanan üremik hastalardaki proinflamatuvar sitokinler ve adipositokinler üzerine az bilgi vardır. Biz araştırmamızda, proinflamatuvar ve adipositokinlerin KBH'nda değişen düzeylerini ve bu düzeylerin periton diyalizi ve hemodiyaliz tedavilerinden nasıl etkilendiğini saptamaya çalıştık. Amacımız diyaliz tedavileri arasında sitokinler yönünden bir farklılık olup olmadığını, bu parametrelerin hangi düzeylerde değiştiğini, leptin ve adiponektin ile proinflamatuvar sitokinler arasındaki etkileşimleri ve ikincil olarak da bunlarla kalp hastalığı riski arasındaki ilişkiyi incelemektir.

Klinik çalışmalar SDBY'li hastalarda leptin, adiponektin, IL-1 $\beta$ , TNF- $\alpha$  ve IL-6 gibi adipokinlerin dolaşımdaki seviyelerinin arttığını göstermektedir. Bunun sebebi eliminasyonun azalması olabileceği gibi, artan üretim de sitokin seviyelerinin artışında rol oynayabilir (89, 90, 91, 92, 93, 94). Gerçekten renal fonksiyonların bozulması ile artmış sitokin seviyeleri arasında ilişki gösterilmiştir. Değişik düzeylerdeki böbrek fonksiyon bozukluklarında, kreatinin klirensi, çeşitli sitokinler ve sitokin reseptörleri arasında pozitif korelasyon bulunmaktadır (95).

Çalışmamızda TNF- $\alpha$  düzeylerinde tüm hasta gruplarında sağlıklı kontrol grubuna göre anlamlı yükseklik bulduk. SAPD tedavisi alan hastalarda TNF- $\alpha$  düzeyleri HD tedavisi alan grup ve prediyaliz grubuna göre istatistiksel olarak anlamlı yüksekti (bkz. tablo 4.13, grafik 4.9).

IL-6 düzeyleri tedavi modelleri arasında farklılık gösteriyordu. HD tedavisi alan hastalarda IL-6 düzeyleri tüm gruplara göre belirgin olarak yüksekti. SAPD hastalarında ise kontrol ve prediyaliz grubuna göre gözle görülür bir yükseklik olmasına rağmen istatistiksel olarak anlamlı bir yükseklik bulunamadı (bkz. tablo 4.10, grafik 4.6).

IL-1 $\beta$  düzeyleri, HD tedavisi alan hastalarda prediyaliz grubuna göre istatistiksel olarak anlamlı yüksekti. Diyaliz tedavileri arasında IL-1 $\beta$  açısından istatistiksel olarak anlamlılık bulunmamakla birlikte HD grubunda gözle görülür bir yükseklik vardı (bkz. tablo 4.14, grafik 4.10).

hsCRP düzeylerinde istatistiksel olarak sadece HD tedavisi alan hastalar sağlıklı kontrol grubuna göre anlamlı yükseklik gösteriyordu. Bununla birlikte gruplar arasında yaklaşık 2-3 kat artışlar mevcuttu (bkz. tablo 4.9, grafik 4.4). Bu bulgular da KBH olanlarda genel olarak kronik mikroiinflamasyonun artışı destekler yöndeydi.

TNF- $\alpha$ ; aktif makrofajlar, lenfositler, fibroblastlar ve endotel hücreleri tarafından sentez edilir. Vasküler trombus gelişimine, tümör nekrozuna, inflamasyona, karaciğerden akut faz reaktanların sentezine, kaşeksiye ve ateşe sebep olur (96). Pirojen özelliği olan TNF, aralarında IL-1 ve IL-6'nın da bulunduğu diğer pirojenlerin sekresyonunu uyarmaktadır (97).

Sonuçlarımızla uyumlu olarak Hilkens ve ark. da SAPD hastalarıyla yaptıkları bir çalışmada kontrollerle kıyasladıklarında TNF- $\alpha$  düzeylerinin daha yüksek olduğunu göstermişlerdir (98). Bu bulguyla da SAPD hastalarında sitokin dengesinin proinflamatuvar yöne kaydığını belirtmişlerdir. Yine başka bir çalışmada Jacek ve ark. HD tedavisi alan hastalarda tek bir diyaliz seansı esnasında kan alarak yaptıkları çalışmalarda CRP, IL-1 $\beta$ , IL-6 ve TNF- $\alpha$  düzeylerinde sağlıklı kontrollere göre yüksek düzeyler elde etmişlerdir. Hemodiyaliz esnasında suni diyaliz membranı ile fiziksel temas ve diyalizat sıvısında bulunan monosit aktivasyonundan sorumlu bazı faktörlerin (endotoksinler gibi) etkisi ile (kompleman alternatif yolunu uyararak), monositlerden sitokinlerin salındığı ileri sürülmüştür. Proinflamatuvar sitokinler sadece kompleman faktörleri tarafından aktive edilmemekte bunun yanı sıra diyaliz sıvısında bulunan bakteriyel orjinli ajanlar da direkt olarak periferik mononükleer hücrelerden çeşitli sitokinlerin (IL-1 $\beta$ , TNF- $\alpha$ ) salınımına neden olmaktadır (89). Borazan ve ark. SAPD ve HD tedavisi alan hastalarda serum IL-6, TNF- $\alpha$  ve CRP düzeylerinde sağlıklı kontrollere göre anlamlı yükseklikler bulmuşlar. Fakat bu hastalardan 4 ay sonra tekrar kan alıp değerlendirdiklerinde diyaliz tedavileri açısından

bu parametrelerde değişiklik olmadığını gözlemlemişler ve diyaliz tedavileri arasında sitokinlerin düzeyleri açısından bir farklılık olmadığını öne sürmüşlerdir (99).

TNF- $\alpha$  düzeylerinin SAPD hastalarında yüksek olmasının birden fazla nedene bağlı olabileceğini düşünmekteyiz. Sitokinlerin diyaliz membranlarından farklı düzeylerde temizlenmesini bunların moleküler büyüklüklerine IL-1 $\beta$  (17 kDa), IL-6 (26.5 kDa), TNF- $\alpha$  (biyolojik aktif form olan heterotrimerik formu 51 kDa) bağlayabiliriz. TNF- $\alpha$ 'nın moleküler büyüklüğünün diğerlerinden en az 2-3 kat fazla olması temizlenmesini zorlaştırmış olabilir.

SAPD hastalarının evde yaptıkları manuel uygulamadan ve peritoneal hücrelerin hassasiyetinden kaynaklanan bir inflamasyona yatkınlık olabileceğini düşünmekteyiz. Bu hastalarda TNF- $\alpha$  düzeylerinin daha yüksek olması belki de periton zarının irritasyonuna bağlı olarak sitokinlerin uzaklaştırılmasındaki azalmadan da kaynaklanmış olabilir.

IL-6 uzun zamandır proinflamatuvar sitokin olarak kabul ediliyordu. Fakat bazı çalışmalar IL-6'nın aynı zamanda birçok antiinflamatuvar etkilerinin de olduğunu göstermiştir (100, 101). Çalışmamızda HD hastalarında IL-6 düzeylerini SAPD'li hastalara göre anlamlı yüksek bulduk. HD'li hastalarda yüksek olan IL-6'nın antiinflamatuvar etki ile TNF- $\alpha$  düzeylerini baskılayarak TNF- $\alpha$  seviyelerini azaltmış olabileceğini de düşünmekteyiz.

Proinflamatuvar sitokinlerden IL-6 dolaşımda bulunan pleotropik bir sitokindir, inflamasyondan konakçı savunması ve doku hasarına kadar değişen birçok etkisi olduğu bildirilmiştir. İmmün hücreler, fibroblastlar, endotel hücreleri, iskelet kası ve yağ dokusunu içeren birçok hücre tipi tarafından üretilir. Plazma IL-6 konsantrasyonları insanlarda obezite ve insülin direnciyle pozitif ilişkilidir. Ayrıca,

sadece yağ hücreleri tarafından üretilen IL-6 miktarı total IL-6'nın % 10-30 kadarıdır (102). IL-6'nın böbrek hastalığı olan hastalarda inflamasyonun kötü etkilerinin patofizyolojisinde merkezi bir role sahip olduğu belirtilmiştir (103). Hakikaten, SDBY hastalarında kronik kalp yetmezliği, yüksek kan basıncı, artan vücut yağ kütlesi, insülin direnci ve kronik enfeksiyonlar gibi yaygın olarak bulunan çeşitli faktörlerle artmış IL-6 düzeylerinin ilişkili olduğu gösterilmiştir (95).

Daha önce de belirttiğimiz gibi çalışmamızda HD tedavisi alan hastalarda IL-6 düzeyleri tüm gruplara göre anlamlı olarak yüksekti. HD hastalarıyla yapılan bazı çalışmalar bu hastaların IL-6 düzeylerinde anlamlı yükseklikler olduğunu göstermektedir

(104). HD tedavisi alan hastalarla yaptıkları çalışmalarda IL-6 ve IL-1 $\beta$  düzeylerini yüksek bulan Jacek ve arkadaşları, KBH olup HD tedavisi alan hastalarda çoğunlukla bozulmuş böbrek fonksiyonu ve üremik toksinlerin birikmesine ek olarak kanın biyoyuysuz diyaliz membranlarla doğrudan temasına bağlı olarak immün fonksiyonlarda anormallikler oluştuğunu söylemişlerdir (89). Bazı çalışmalar, HD de IL-6 üretimi veya IL-6'nın inflamatuvar etkilerindeki artışın, biyoyuysuz diyaliz membranları, steril olmayan diyaliz sıvısının kullanımına bağlı olabileceğini göstermişlerdir (95). Memoli ve ark. da HD'li hastalarda muhtemelen biyoyuysuz diyaliz membranlarından veya diyaliz sıvısından kaynaklanabilecek bir monosit aktivasyonu olduğunu düşünmüşlerdir (105). SAPD'de ise uygulama tekniği nedeni ile yabancı membran teması yoktur (106). Ayrıca lokal greft ve fistül enfeksiyonları riski nedeniyle de HD tedavisi başlı başına kendisi enfeksiyon riskini getirebilir (107).

Borazan ve ark. da SAPD ve HD tedavisi alan hastalarla yaptıkları çalışmalarda serum IL-6 düzeylerinde sağlıklı kontrol grubuna göre yüksek seviyeler izlerken, tedavi modeli açısından IL-6 düzeylerinde farklılık bulamamışlardır. Biz ise SAPD hastalarında kontrol grubuna göre gözle görülür bir yükseklik olmasına rağmen istatistiksel olarak anlamlı bir yükseklik bulamadı (99).

Zoccali ve ark.'nın belirttiği gibi klinik olarak belirgin inflamatuvar komplikasyonları olmayan SDBY'li hastalarda, kontamine diyaliz sıvısı veya diyaliz membranlarına maruziyetten bağımsız olarak da, plazma IL-6, IL-1 $\beta$  ve TNF- $\alpha$  ve CRP'in düzeyleri önemli miktarda artmaktadır (108). Bu da prediyaliz ve SAPD grubu hastalarımızda bulduğumuz, IL-6 düzeylerindeki gözle görülür artışı açıklamaktadır.

IL-1 inflamasyon, ateş ve karaciğerden akut faz reaktanlarının (örn CRP) sentezi yanı sıra TNF- $\alpha$ 'nın fonksiyonunu artırır (109, 110). Çalışmamızda HD tedavisi alan hastalarda prediyaliz grubuna göre IL-1 $\beta$  düzeyleri anlamlı olarak yüksekti. (bkz. tablo4.14, grafik4.10). Hemodiyalize bağlı inflamatuvar mediyatörlerin artışı makrofaj ve nötrofillerin aktivasyonu ile açıklanmaktadır. Ancak Lonnemann ve ark. yaptığı çalışmada HD ve sağlıklı kontroller arasında IL-1 $\beta$  düzeyleri açısından bir farklılık bulamamışlardır. Extraselluler IL-1 $\beta$  düzeylerindeki azlığın üretimden çok, hücrelerden salınımında bozukluktan kaynaklanabileceğini belirtmişlerdir (111).

CRP, sentezi çeşitli sitokinler tarafından düzenlenen bir akut faz reaktandır.

İnflamatuvar reaksiyonlarda düzeyleri 1000 kata kadar artabilmektedir. İnflamasyon belirteci olmasının yanı sıra, proinflamatuvar özelliği ile kompleman sistemini aktive edebilir (112).

Artan CRP düzeyleriyle vücut ağırlığı arasında pozitif korelasyon olduğunu gösteren çalışmalar bulunmaktadır (102, 113, 114). Artmış yağ kütlesi ile yüksek CRP düzeyleri arasındaki ilişkinin mekanizması tam olarak açıklanamamıştır. Ancak artan vücut yağı ve yüksek CRP düzeyleri arasındaki ilişkinin, yağ dokudan üretilen IL-6, TNF- $\alpha$  ve IL-1 $\beta$ 'yı içeren sitokinlere bağlı olduğu düşünülmektedir. Taşkapan ve ark.da, çalışmalarında, SAPD hastalarında hsCRP ile TNF- $\alpha$  düzeyleri arasında pozitif ilişki, HD hastalarında hsCRP ile yaş ve kilo arasında pozitif, adiponektin düzeyleri arasında negatif ilişki bulmuşlardır (102). Tersine Fujino ve ark. HD hastalarında, diyaliz süresi yıllar bazında arttıkça vücut yağ kütlesinin azaldığını göstermişler ve CRP ile yağ doku kütlesi arasında negatif ilişki bulmuşlardır. Yağ doku kütle değişikliğinin nutrisyonel değişiklikleri gösteren bir parametre olarak görüldüğünü bildirmişlerdir. Kronik inflamasyonun, yağ doku kütlesinin azalmasına neden olan beslenme bozukluğu ile ilişkili önemli bir faktör olduğunu ve yüksek CRP seviyeleri gösterdiğini bildirmişlerdir (115). Çalışmamızda HD grubunda hsCRP ve proinflamatuvar sitokinler olan IL-1 $\beta$ , IL-6 ve TNF- $\alpha$  düzeylerini anlamlı yüksek bulduk. Korelasyon analizlerinde her iki diyaliz grubunda hsCRP ile IL-6 ve HD grubunda hsCRP ile BMI arasında pozitif yönlü bir anlamlılık bulduk. Bulgularımızın ışığında hsCRP'nin artan düzeylerinin hem sitokinlerle hemde yağ doku kütlesi ile ilişkili olduğunu düşünmekteyiz.

Leptin, enerji homeostazı, hematopoez, inflamasyon ve immunitede etkili olan pleotropik bir moleküldür (116). Iglesias ve ark. tedavi modellerine bakmaksızın, KBH'nda leptin konsantrasyonlarının belirgin bir şekilde arttığını göstermişlerdir. Artmış sekresyon hızı, üreminin etkisi ve azalmış böbrek eliminasyon kapasitesi gibi birçok faktörün KBH'ndaki leptin yüksekliğine sebep olduğunu, bununla birlikte sağlıklı kişilerde olduğu gibi KBH olanlarda da total vücut yağı ve serum insülin konsantrasyonları gibi diğer bazı faktörlerin de leptin konsantrasyonlarını arttırdığını ileri sürmüşlerdir (117).

Böbrek yetmezliğinde oluşan hiperleptineminin mekanizmasını belirlemek ve leptinin KBH'nda gelişen metabolik komplikasyonlardaki rolünü tanımlamak önem kazanmaktadır. Yapılan çalışmalarda KBH'nda hiperleptinemiden başlıca 3 mekanizmanın sorumlu tutulabileceğinden bahsedilmektedir.

Bu hastalarda diğler polipeptit hormonlarda (insülin, glukagon, PTH gibi) olduğu gibi, leptinin klirensinde de azalma beklenir. Ancak, yüksekliğin GFH'nın azalmasına bağlı olduğunu bildiren çalışmalar çoğunlukta olmakla birlikte (118,119) leptin KBH olanlarda her zaman yüksek değildir (120).

Leptin yüksekliğinde sorumlu tutulan diğler mekanizma, kronik inflamasyondur. Hayvanlarda, enerji dengesi ve glukoz metabolizmasını etkileyen bir diğler sistem olan TNF- $\alpha$  ve IL-1 gibi sitokinlerin, leptin mRNA konsantrasyonunda artışa sebep olduğu gösterilmiştir (121, 122).

Leptin ile insülin konsantrasyonu ve vücut ağırlığı arasında ilişki vardır. Üremik olmayan hastalarda olduğu gibi, üremik hastalarda da insülin ve leptin arasında ilişki saptanmıştır (120, 123). Uzun süreli (72 saat) insülin infüzyonu, insanlarda leptin sekresyonunu sitümüle etmektedir (124).

Çalışmamızda leptin düzeylerinde, tedavi modelleri arasında farklılık yoktu. Ancak, SAPD grubunda kontrole göre istatistiksel olarak anlamlı yükseklik varken, HD'de bir fark bulunamadı. (bkz grafik 4.8).

Sağlıklı kişilerdeki leptin düzeyini, primer olarak yağ dokusundaki yapımı belirlese de, dolaşımdan uzaklaştırılmasında böbrek klirensi ana belirleyicidir (125). Yapılan çalışmalarda, diyaliz tedavisi alan (118, 126, 120) ve almayan (118,126, 119) SDBY'li hastalarda vücut yağ kitlesinde bir artış olmaksızın, leptin seviyelerinde belirgin bir artış saptanmıştır. Bir diğler çalışmada prediyaliz grubu, SAPD ve HD tedavisi alan hastalarda yüksek plazma leptin konsantrasyonları gösterilmiştir. Bu hastalarda hiperleptineminin, artan üretim, leptinin böbrek dışı atılımı üzerine (karaciğer (39) ) üreminin sekonder etkileri ve azalmış renal atılım nedeniyle oluşabileceği belirtilmiştir (117, 127). Diez ve ark. diyaliz tedavi modellerine göre serum adipositokinlerinde farklılıklar rapor etmişlerdir. Bulgularına göre; SAPD hastalarında serum leptin seviyeleri HD'li ve prediyaliz hastalarından daha yüksekti (128). Benzer şekilde çalışmamızla uyumlu olarak, Heimbürger ve ark. HD ile leptin seviyesinde değişiklik olmamasına karşın, SAPD uygulanan hastalarda devamlı karbonhidrat kullanılmasıyla vücut yağ kütesinin ve sonuçta leptin seviyesinin belirgin ölçüde arttığını gözlemişlerdir (129). SAPD esnasında sürekli glukoz yüklenmesi leptin düzeylerinde artışa yol açabilir. Glukoz duyarlılığının oluşumunda glukozun heksozaminlere metabolik dönüşümünün etkili olduğu gösterilmiştir (130, 131, 132). Heksozamin biyosentetik yolunun son ürünlerinin doku konsantrasyonlarının artışı, UDP-N-asetilglukozamin (UDP-GlcNAc),



yağdaki düzeylerden daha az olmakla birlikte leptin mRNA ve protein düzeylerinin hızlı ve belirgin olarak yükselmesiyle sonuçlanır. Plazma leptin seviyeleri yanında yağ dokudaki leptin mRNA ve protein düzeyleri de artmaktadır (102, 133).

İnsanlarda serum leptin konsantrasyonlarının vücut yağı ve BMI ile direk ilişkili olduğu belirtilmektedir. Bazı çalışmalarda üremik hastalarda leptin düzeyleri ile vücut yağ kütlesi ve BMI arasında pozitif korelasyon bulunmuştur (117, 129, 134, 135). SAPD hastalarında HD'liler ve kontrollere göre daha yüksek leptin seviyeleri daha önceleri yapılan çalışmalarda da rapor edilmiştir (91, 128, 92). Ancak, SAPD ve HD hastaları BMI ve vücut yağ kütlesi açısından farklılık göstermediğinden, artmış yağ içeriğindense diğer başka faktörlerin SAPD hastalarında yükselen leptin düzeylerine katkıda bulunmasının mümkün olduğunu belirtmişlerdir. Biz de SAPD ve HD tedavisi alan hasta gruplarında leptinle BMI arasında pozitif korelasyon bulduk (bkz. tablo 4.22, tablo 4.23). Tersine, BMI düzeyleri yüksek olan sağlıklı kontrollerde ve prediyaliz grubunda böyle bir korelasyon bulamadık. Bu sebeplerle, yukarıda da belirttiğimiz gibi SAPD uygulanan hastalarda devamlı karbonhidrat kullanılmasıyla vücut yağ kütlesinin ve BMI düzeylerinin yanı sıra, periton diyalizi ve HD hastalarındaki proinflatuvar sitokin yüksekliğinin de leptin seviyesinin artışına katkıda bulunduğunu düşünmekteyiz.

Leptinin doğrudan birçok sitokin üretimini hem *invivo* hem de *in vitro* olarak düzenlediğini gösteren birden fazla çalışma bulunmaktadır (136, 137, 138, 139). Bazı çalışmalarda, leptinin kemirgenlerde Th1 sitokinlerin uyarılmasına; insan monositleri ve sıçan peritoneal makrofajlarında lipopolisakkarid (LPS) uyarısıyla TNF- $\alpha$ , IL-12 ve IL-6'nın üretimini artmasına ve insan term trofoblast hücreleri ve plasentasından IL-6 sekresyonunun stimülasyonuna sebep olduğu bildirilmiştir (140). Hilkens ve ark. SAPD hastalarıyla yaptıkları bir çalışmada kontrollerle kıyasladıklarında yüksek leptin ve TNF- $\alpha$  konsantrasyonları, IL-1 $\beta$  düzeylerinde anlamlı olmayan hafif artışlar ve IL-6 düzeylerinde ise anlamlı bir farklılık gözlememişlerdir. SAPD hastalarında leptin ile TNF- $\alpha$  ve BMI arasında pozitif korelasyon bulmuşlardır. Bu bulgulara göre SAPD hastalarında sitokin ağı dengesinin proinflatuvar yöne kaydığını düşünmüşler. Bu durumun renal fonksiyon kaybına mı yoksa SAPD hastalarında peritoneal hücrelerin indirekt olarak uyarılmasına mı bağlı olduğu bu çalışmada ayırd edilememiştir (98).

Kemirgenlerde yapılan bazı çalışmalar IL-1 $\beta$ 'nin akut olarak (2-8 saat sonra) yağ dokudan leptin geni ekspresyonunu arttırabileceği gibi plazmada leptin düzeylerini de

arttırabileceğini göstermiştir (121, 141). Yine SAPD hastalarında yapılan başka çalışmalarda da leptin (91, 42) ve proinflamatuvar sitokinlerin (143) düzeylerinin arttığı gözlemlenmiştir. TNF- $\alpha$ 'nın yağ dokusundan leptin salınımını uyardığı gibi leptinin de TNF- $\alpha$  sentezini arttırabildiği öne sürülmüştür (144). Hilkens ve ark. da SAPD hastalarında bu iki sitokin arasında kuvvetli pozitif korelasyon bulmuşlar ve SAPD'li hastalarda bu iki sitokin arasında bir pozitif feedback olabileceğini düşünmüşlerdir (98). Prediyaliz grubu hastalarda leptin ve TNF- $\alpha$  arasında pozitif korelasyon bulunması da bizim hipotezimizi destekleyici yönde TNF- $\alpha$ 'nın, yağ dokudan leptinin sentezini arttırdığını düşündürmektedir (bkz. tablo 4.17). Fakat HD tedavisi alanlarda her iki parametrenin düzeyleri de sağlıklı kontrol grubuna göre artmış olmakla birlikte aralarındaki korelasyon negatif yöndeydi (bkz. tablo 4.19). Bu da bize HD hastalarında artan TNF- $\alpha$ 'nın kaynağının yağ dokusundan çok diyaliz tedavisinden kaynaklanan duruma bağlı olduğunu düşündürmektedir. Yukarıda da belirttiğimiz gibi bu hastalarda TNF- $\alpha$  düzeylerinin artışının muhtemelen kontamine diyaliz membranlarından, diyaliz sıvısından veya fistül girişinden kaynaklandığını düşünmekteyiz.

Bir çalışmada, serum leptin düzeyleri, her iki diyaliz grubunda yağ doku kütlesi, serum trigliseridi, total kolesterol ve LDL düzeyleriyle pozitif ilişkiydi. Serum trigliserid ve total kolesterol düzeyleri SAPD hastalarında HD tedavisi alanlardan olarak yüksekti (102). Çalışmamızda da total kolesterol düzeyleri SAPD grubunda HD grubuna göre anlamlı yüksek bulundu. Buna rağmen, sadece HD grubunda leptin ile total kolesterol ve trigliserid arasında pozitif korelasyon bulundu. Nakozono ve ark. serum leptin konsantrasyonunun vücut yağ içeriğinin klinik belirteci olarak değerli olduğunu ve HD hastalarında hiperlipideminin değerlendirilmesine katkıda bulunabileceğini belirtmişlerdir (145). HD hastalarında leptinle total kolesterol, trigliserid düzeyleri gibi klasik metabolik değişkenler ve BMI arasında bulduğumuz pozitif korelasyon da leptinin yağ doku ile olan ilişkisini destekler yöndeydi (bkz. tablo 4.23).

Adiponektinin glukoz ve lipid metabolizmasını düzenleyici rolüne ek olarak, proinflamatuvar sitokinlerin üretimini inhibe edip, antiinflamatuvar sitokinlerin üretimini uyarmak yoluyla etkili olduğu bildirilmiştir. Adiponektin insan makrofajlarından proinflamatuvar sitokin olan IFN $\gamma$ 'nın üretimini baskımlarken, domuz makrofajlarından LPS ile uyarılmış TNF- $\alpha$  ve IL-6 salınımını azaltır (146, 147). KK-Ay obez farelerde LPS ile uyarılmış hepatik TNF- $\alpha$  mRNA ekspresyonunu ve salınımını azaltır, insan lökositlerinden ve domuz makrofajlarından ise antiinflamatuvar sitokinlerden IL-10'un sentezini uyarır

(147, 148). Schaffler ve ark. ise adiponektinin sinovyal fibroblastlarda IL-6 salınımını uyardığını göstermişlerdir (149). Yukarıdaki çalışmalara zıt olarak Lappas ve ark. yaptıkları bir çalışmada adiponektinin TNF- $\alpha$ , IL-6 ve IL-1 $\beta$  düzeylerini artırdığını ve bu bulgulara dayanarak adiponektinin proinflamatuvar etkili olduğunu belirtmişlerdir (140).

Huang ve ark. diyaliz modelleriyle yaptıkları çalışmalarında adiponektin düzeylerinde her iki diyaliz grubunda da sağlıklı kontrol gruplarına göre anlamlı yükseklik bulunmakla birlikte, periton ve hemodiyaliz tedavi modelleri arasında adiponektin açısından anlamlı farklılık gösterememişlerdir (93). Son yıllardaki bir çalışmada da, adiponektin düzeyleri prediyaliz, HD ve SAPD tedavisi alan hastalarda benzer seviyelerde bulunmuştur. Bu çalışmada serum adiponektini SAPD hastalarında diyaliz tedavi süresiyle pozitif, trigliserid düzeyleriyle negatif ilişkiyi, HD hastalarında ağırlıkla negatif, HDL kolesterol ile pozitif korelasyon gösterdiği bulunmuştur (128). Bizim çalışmamızda da bu çalışmalarla uyumlu olarak gruplar arasında adiponektin açısından istatistiksel olarak anlamlı fark yoktu. Buna rağmen SAPD tedavisi alan hasta grubunda HD tedavisi alan, prediyaliz ve sağlıklı kontrol grubuna göre gözle görülen bir artış vardı. Huang ve ark. periton diyalizi grubunda adiponektin ile CRP arasında negatif ilişki bulmuşlar (93). Biz de ise sağlıklı kontrol grubunda adiponektin ile hsCRP arasında negatif korelasyon vardı (bkz. tablo 4.16). Bu bulgu da adiponektinin antiinflamatuvar etkisini destekler yöndeydi. Ouchi ve ark. da (150) adipoz dokudan ekspres edilen CRP mRNA ve adiponektin arasında negatif korelasyon olduğunu bildirmişlerdir. Diğer yandan Kern ve ark. adiponektinin TNF- $\alpha$ 'nın proinflamatuvar etkilerini baskıladığını bildirmişlerdir (151). Zoccali ve ark. ise sadece HD tedavisi alan hastalarla yaptıkları kohort tipi bir çalışmada, serumda yüksek adiponektin düzeyleri rapor etmişlerdir (152). Bu yüksekliğin insülin düzeyleri, insülin sensitivitesi, trigliserid, HDL kolesterol ve von Williebrand faktör seviyeleri gibi metabolik risk faktörleri ile ilişkili olabileceğini düşünmüşlerdir.

Taşkapan ve ark. çalışmalarında sağlıklı kontrolle karşılaştırıldığında HD ve SAPD hastalarının her ikisinde de hsCRP, adiponektin, TNF- $\alpha$  ve IL-6 düzeyleri anlamlı olarak artmış bulmuşlar. Serum leptin düzeyleri SAPD hastalarında HD'liler ve kontrollere göre yüksekti, ama HD hastaları ile kontroller arasında fark yoktu. Her iki diyaliz grubu arasında adiponektin, TNF- $\alpha$  ve IL-6 benzer düzeylerde saptandı. Leptin düzeyleri her iki grupta da serum trigliserit, total ve LDL kolesterol seviyeleriyle pozitif korele iken; diyaliz tedavi modelleri karşılaştırıldığında; SAPD hastalarında serum leptin, trigliserid ve total kolesterol

düzeylerini HD hastalarına göre anlamlı yüksek bulmuşlar (102).

SDBY hastalarında görülen yüksek kardiyovasküler mortalite oranlarının en önemli sebebi aterosklerotik komplikasyonlardır. Diyaliz teknolojisindeki gelişmelere rağmen, diyaliz hastaları arasında kardiyovasküler mortalite oranı hala kabul edilemez yüksekliktedir. Bu hastalarda artan kardiyovasküler mortalitenin büyük bir kısmının hipertansiyon, kronik kalp yetmezliği, dislipidemi ve diabet gibi geleneksel risk faktörleri ile ilgili olduğu aşıkardır. Ancak, yapılan bazı araştırmalar diyaliz hastalarında artan kardiyovasküler mortalite oranına geleneksel olmayan diğer bazı risk faktörlerinin de katkıda bulunabileceği düşündürmüştür (153, 154).

hsCRP aterosklerozun erken dönemini yansıtan bir inflamasyon belirtecidir (155, 156). Serum CRP'i bir akut faz proteini olarak bilinir ve hem genel popülasyonda (157) hem de diyaliz hastalarında artan kardiyovasküler olayların ve düşük sağkalım oranının bir belirtecidir. Epidemiyolojik çalışmalar diyaliz hastalarında artan serum CRP'nin en azından morbidite ve mortalitenin güçlü bir belirteci olduğuna işaret etmektedirler (158). Prospektif özellikli birkaç büyük ölçekli çalışma hsCRP plazma düzeylerinin diğer faktörlerden bağımsız ve güçlü bir şekilde aterosklerotik olayların gelişme riskini önceden haber verici özellikte olduğunu göstermiştir (159).

Adipokinlerin çoğu ateroskleroz, arteriyel hipertansiyon ve bazı glomerülopatiler gibi obeziteyle ilişkili hastalıkların patogeneğinde önemli bir rol oynuyor gibi görünmektedir. Bilindiği gibi aterosklerozun erken döneminde önce endotelial disfonksiyon gelişmektedir. Adipoz dokudan salınan bu maddeler de endotel hücre fonksiyonunu direk veya indirek (örneğin mikroi inflamasyonu uyararak) olarak etkileyerek endotelial disfonksiyona katkıda bulunabilir (49).

Artan CRP ve sitokin düzeyleri kardiyovasküler komplikasyonlar ve mortalite için yüksek risk oluşturduğundan, SDBY'inde inflamasyonun zarar verici etkisi özellikle kardiyovasküler sistemde belirgin olarak görülmektedir (160, 161, 162). Gerçekten, TNF- $\alpha$ , IL-1 ve IL-6 gibi proinflamatuvar sitokinlerin yükselen seviyeleri birkaç patojenik mekanizmayla progresif aterosklerotik kardiyovasküler hastalığa sebep olabilir (162). Özellikle IL-1 $\beta$ , IL-6 ve TNF- $\alpha$  gibi proinflamatuvar sitokinlerin diyaliz hastalarında görülen çeşitli reaksiyonlarda rol oynayabileceği ve mortalite ile ilişkili olabileceği bildirilmiştir (163, 164). Chung ve ark. da yüksek IL-6 düzeylerinin hem HD hem de PD tedavisi alan hastalarda artan mortaliteyle ilişkili olduğu bildirmişlerdir (165). Ayrıca diyaliz esnasında

karotid aterosklerozunun ilerlemesi IL-6 düzeyleri ile ilişkili olabilir denmektedir (166). Leptin asıl olarak yağ dokudan salınan bir proteindir. Önceleri, leptinin iştahı düzenleyen bir doyumluk hormonu olduğuna inanıldı. Birkaç yıl sonra, leptinin çoğunlukla bir beslenme belirteci olarak görünmesiyle birlikte belirgin olarak kilolu olan insanlarda yüksek plazma seviyelerine rağmen besin alımını azaltamadığı görüldü (49).

Leptin reseptörleri endotel hücreleri, trombositler ve monosit/makrofajları içeren periferel dokularda tanımlanmıştır (49, 167, 168). Bu reseptörler potansiyel olarak direk vasküler hasara ve obezlerde yağ dokunun kardiyovasküler sistem üzerine olan zararlı etkilerine aracılık edebilir. Ayrıca beyin sapında lokalize leptin reseptörleri aracılığıyla sempatik sinir sistemi uyarılabilir (49, 169).

İlk olarak, Lembo ve ark. leptinin fenilefrinle vazokonstrükte edilmiş sağlam endotel tabakalı aortik halkaların vazorelaksasyonunu uyardığını rapor etmişlerdir (170). Zanetti ve ark. da benzer şekilde leptinin asetilkolinle uyarılmış nitrik oksid (NO) aracılığıyla rat aortunda relaksasyon yaptığını göstermişlerdir (171). Bu bulgulara zıt bazı çalışmalar da bulunmaktadır. Knudson ve ark. köpeklerde leptinin koroner kan akımı üzerine tek başına bir etkisi olmamasına rağmen, asetilkoline vazodilatör cevabı bozduğunu göstermişlerdir (172). Buna ilaveten, genç sağlıklı bireylerde leptinin yüksek plazma düzeylerinin, adenozinle uyarılmış koroner kan akımını zayıflatmakla ilişkili olduğunu gösteren çalışmalar da mevcuttur (173). Ayrıca yüksek plazma leptin konsantrasyonlarının ateroskleroza katkıda bulunduğuna dair indirek bir kanıt da leptin eksikliği olan farelerle yapılan bir çalışmada gösterilmiştir. Bu fareler vasküler hastalığı hızlandırıcı tüm diğer metabolik faktörlerin katılımına rağmen, ateroskleroz gelişiminden korunmuşlardır (174). Bu korunmanın mekanizması anlaşılammıştır. Leptin T hücreleri içeren hematopoietik hücrelerin farklılaşması ve çoğalmasını uyarabildiğinden, potansiyel mekanizmalardan biri immün sistemin uzayan stimülasyonu gibi görünmektedir (175). Ayrıca, bazı çalışmalarda leptin tedavisinin apolipoprotein E eksikliği olan farelerde trombus formasyonunu ilerlettiği gösterilmiştir (176). Pecoits-Filho ve ark. SDBY hastalarında dolaşımda serbest leptin düzeylerinin arttığını göstermişler ve bu hastalardaki iştahsızlık ve aterosklerotik komplikasyonlarda leptinin rolü olabileceğini öne sürmüşlerdir. Ayrıca çalışmalarında inflamasyon belirteci olan IL-6 ile leptin arasında kuvvetli pozitif korelasyon bulmuşlardır (177).

Leptine ilaveten, adipositlerden salgılanan biyolojik aktif moleküller KVS'in hem

yapısal bütünlüğünü hem de fonksiyonlarını etkilemektedir. Böylece TNF- $\alpha$ , plazminojen aktivatör inhibitör 1 gibi yağ dokusundan salgılanan bazı sitokinler insülin direncinde ve aterosklerotik komplikasyonlarda rol oynamaktadır (152).

Adiponektin yağ hücrelerinden salınan bir diğer adipositokindir. Fakat bazı faydalı ve koruyucu etkileriyle leptinle zıt etkili görünmektedir. Bu etkileri antiinflamatuvar, damar koruyucu ve anitidiabetik özelliklerini içermektedir. Adiponektinin değişik potansiyel yararlı etkilerine rağmen, yeni tanımlanmış proinflamatuvar etkilerinin de olabileceği düşünülmektedir (178). Adiponektin dislipidemi, ateroskleroz, kardiyak hipertrofi ve iskemik hasarın gelişimine karşı koruyucu rolleri olan multifonksiyonel bir proteindir (179, 180). Obezite azalmış adiponektin düzeyleriyle ilişkilidir (180). İnsanlarda hipertrigliseridemi, düşük HDL kolesterol ve azalmış LDL kolesterol partikül hacmi intraabdominal yağ düzeyi ve insülin direncinden bağımsız olarak düşük plazma adiponektin düzeyleriyle korelasyon göstermektedir (102, 180, 181). Yağ dokusunda sentezlenen ve total plazma proteinlerinin yaklaşık %0.01'ni oluşturan adiponektin, deneysel vasküler hasarda, endotel hücrelerinde monosit birikimini engelleyerek koruyucu rol oynamaktadır (45, 61, 152).

Adiponektin reseptörleri iskelet kası, karaciğer ve endotel hücrelerinde bulunmuştur (54). Ouchi ve ark. düşük plazma adiponektin konsantrasyonlularda endotel-bağımlı vazorelaksasyonda bozulma olduğunu göstermişleridir (182). Bununla uyumlu olarak Chen ve ark. adiponektinin edotel bağımlı NO üretimini uyararak etkili olduğunu göstermişlerdir (183). Adiponektin aynı zamanda inflamatuvar uyarıya cevap olarak endotel hücrelerde adhezyon moleküllerinin (VCAM-1; ICAM-1, E-selectin) ekspresyonunu azaltır ve sonuç olarak neointimal proliferasyonu azaltır. Bu, düşük plazma adiponektin konsantrasyonun hipertansiyon ve ateroskleroz ile obezite bağlantısında önemli bir mekanizma olduğunu düşündürmektedir. Adiponektinin antiaterojenik etkisi Apo E-eksikliğiyle spontan olarak ateroskleroz modeli oluşturulan farelerde doğrulanmıştır. Adiponektin antiaterojenik etkileri endotel-bağımsız mekanizmaları da içerir. Adiponektin makrofajlardan TNF- $\alpha$  gibi sitokinlerin üretimini, monosit-kökenli makrofajlarda lipidlerin birikimini baskılar ve makrofajların köpük hücrelere dönüşümünü engeller. Aynı zamanda okside-LDL'nin hücre proliferasyonunu uyarmasını engeller. Ayrıca adiponektinin aterosklerotik plakların stabilizasyonunda da payı vardır (49).

Şimdilerde düşük plazma adiponektin konsantrasyonu kardiyovasküler hastalıklarda

potansiyel risk faktörü olarak tanımlanmaktadır (184, 185). Deneysel çalışmalar kültüre adipositlerde TNF- $\alpha$  ve IL-6'nın adiponektin gen ekspresyonunu inhibe ederek adiponektin sekresyonunu düzenleyebileceğine işaret etmektedir (186, 187). Genel popülasyonda, CRP ve adiponektinin plazma konsantrasyonları arasında ters ilişki bulunmuştur (49, 150, 188).

Renal disfonksiyonu olan hastaların çoğunda değişik düzeylerde lipid anomalileri izlenmektedir. KBH'nın hemen tüm evrelerinde değişik lipid anomalileri görülmektedir. Bu bozuklukların renal hastalığın seyri üzerine olumsuz etkileri olmakta ve bu grup hastalarda dislipidemi kardiyovasküler mortaliteyi artırmaktadır (189). KBH'ndaki lipid anomalileri; yüksek trigliserid, düşük HDL ve yüksek LDL kolesterol düzeyleri şeklinde kısaca özetlenebilir. Pekçok nondiyabetik renal hastalığa sahip vakayı içeren bir çalışmada gösterilmiştir ki; yüksek total kolesterol düzeyi, trigliseridden zengin apolipoprotein B'nin artmış olması ve düşük HDL kolesterol düzeyi renal hastalığın progresyonunu hızlandırmaktadır (190, 191).

Diyaliz tedavileri açısından çalışmamızın sonuçlarını toplu olarak değerlendirirsek;

Çalışmamızda IL-6 düzeyleri de en fazla ve anlamlı olarak HD hastalarında yükselmiştir. Daha önce bahsedildiği gibi IL-6'nın hsCRP'yi sentezlettirici etkisi bulunmaktadır. hsCRP kardiyovasküler hastalıklar açısından bağımsız bir belirteç olduğu ve yaptığımız çalışmaya göre HD hastalarında istatistiksel olarak anlamlı yüksek bulduğumuzdan, yalnızca CRP düzeyleri açısından baktığımızda HD tedavisi alan hasta grubumuzda kalp hastalıklarına yatkınlığın daha fazla olduğunu düşünmekteyiz.

Ancak diğer proinflamatuvar sitokinler olan TNF- $\alpha$  ve leptin düzeylerinin, SAPD'li hastalarımızda anlamlı yüksek olması ve her ne kadar istatistiksel anlamlılık çıkmasa da hsCRP düzeylerinde sağlıklı kontrol grubuna göre yaklaşık 3 kat yüksek olması yukarıdaki düşüncemize ters düşmektedir. Üstelik KVS hastalıklarına karşı koruyucu bir faktör olarak gösterilen adiponektin düzeyleride gruplar arasında anlamlı farklılık göstermemektedir.

Total kolesterol düzeylerinde ise sağlıklı kontrol grubumuzda diğer gruplara göre anlamlı yükseklik vardı (bkz. tablo 4.7, grafik 4.5). Sağlıklı kontrol grubundaki yüksek total kolesterol düzeylerini bu kişilerin yeme alışkanlıkları ve sedanter yaşam nedeniyle olduğunu düşünmekteyiz. Hasta gruplarında ise düzenli diyet tedavisi nedeniyle total kolesterol düzeylerini düşük bulduk. Belki de adiponektin düzeylerinin gözle görülen artışı hasta gruplarımızda total kolesterol seviyelerinin düşüklüğü ile ilişkili olabilir. Hastaların diyet yapmalarının yanı sıra

adiponektin düzeylerinin yüksekliği de (dislipidemik etki ile) hasta gruplarında total kolesterol düzeylerinin sağlıklı gruptan düşük olmasını açıklayabilir. Prediyaliz ve SAPD tedavisi alan hasta grubunda ise HD tedavisi alan gruba göre, istatistiksel olarak anlamlı yükseklik bulundu. Bunun sebebinde HD hastalarında diyet kısıtlamasının daha fazla olması nedeniyle olduğunu düşünmekteyiz.

HDL kolesterol düzeylerinin hasta gruplarında kontrol grubuna göre düşük bulunması bu hastalarda, bize HDL kolesterolün ateroskerozdan koruyucu etkisinin azaldığını düşündürmektedir. Ayrıca SAPD hastalarında HDL ile hsCRP arasında güçlü, TNF- $\alpha$  ile orta derecede negatif korelasyon bulunması da bu düşüncüyü desteklemektedir (bkz. tablo 4.18).

Sonuç olarak, HD hastalarında yüksek bulduğumuz hsCRP, IL-6 ve IL-1 $\beta$ ; SAPD hastalarında ise TNF- $\alpha$  ve leptin düzeyleri nedeniyle, tedavi modelleri açısından farklılık olduğu gördük. HD hasta grubunda hsCRP, IL-6 ve IL-1 $\beta$  düzeylerinin yüksekliği bize bu grup hastalarda kardiyovasküler hastalık riskinin arttığını düşündürmektedir. SAPD hastalarında da, aterosklerotik moleküller olarak kabul edilen total kolesterol, leptin ve TNF- $\alpha$  düzeylerinin yüksekliğide bu grup hastalarında ateroskeroza yatkınlığını göstermektedir. Koruyucu faktörler olan HDL kolesterol ve adiponektin düzeyleri açısından her iki diyaliz grubu arasında anlamlı farkın olmayışı da aslında iki diyaliz tedavisinde ateroskeroza yatkınlık açısından önemli bir fark göstermediğini düşündürmektedir.

## 6. SONUÇLAR VE ÖNERİLER

Diyaliz tedavi modelleri arasında adipositokinler açısından farklılık bulundu. Bazı proinflatuvar sitokinler hemodiyalizde bazıları ise periton diyalizinde anlamlı olarak artmıştı. Buna rağmen, KVS hastalıklarından koruyucu bir faktör olduğu düşünülen adipositokinde ise anlamlı farklılık yoktu. Bu sonuçlarla tedavi modelleri arasında aterosklerotik kalp hastalığı riski açısından bir farklılık olmadığını düşünmekle birlikte,



benzer çalışmaların daha geniş hasta gruplarında tekrarlanması ve aterosklerozla ilgili olan diğer bazı parametrelerin de ölçülmesinin daha faydalı olabileceğini düşünmekteyiz.

## **7. ÖZET**

Bu çalışmada, diyaliz tedavi modelleri açısından proinflamatuvar ve adipositokinler arasında bir farklılık olup olmadığını, birbirleriyle etkileşimlerini ve bu parametrelerle kalp hastalığı riski artışı arasındaki ilişkiyi inceledik.

Bu amaçla, SDBY tanısı almış ve diyaliz tedavisi başlanmamış 37 (22'si kadın, 15'i erkek), HD tedavisi uygulanan 32 (16'sı kadın, 16'sı erkek), SAPD tedavisi uygulanan 34(15'i kadın, 19'u erkek) ve sağlıklı kontrol olarak da 26 (15'i kadın, 11'i erkek) kişilik gruplar oluşturuldu. Gruplarda adiponektin, leptin, TNF- $\alpha$ , IL-1 $\beta$ , IL-6 ELİSA; hsCRP nefelometrik;

trigliserit, total kolesterol, HDL, glukoz, üre ve kreatinin düzeyleri spektrofotometrik yöntemle ölçüldü. Buna göre IL-6, Leptin, TNF- $\alpha$ , IL-1 $\beta$ , üre, kreatinin, t.kolesterol ve HDL gruplar arasında anlamlı farklılık gösteriyordu. TNF- $\alpha$  düzeylerinde; tüm hasta gruplarında sağlıklı kontrole göre anlamlı yükseklik bulundu ( $p<0.001$ ). SAPD grubunda ise HD grubuna göre anlamlı yükseklik bulundu ( $p<0.05$ ). IL 6 düzeylerinde; HD tedavisi alan hastalarda SAPD sağlıklı kontrol ve grubuna göre göre anlamlı yükseklik bulundu (sırasıyla  $p<0.05$  ve  $p<0.001$ ). IL 1  $\beta$  düzeylerinde; HD hastalarında prediyaliz hastalara göre anlamlı yükseklik bulundu ( $p<0.001$ ). Sağlıklı kontrol grubunda IL 1  $\beta$  değerleri ölçüm limitlerinin altında bulundu. hsCRP düzeylerinde; HD grubunda sağlıklı kontrole göre anlamlı yükseklik bulundu ( $p<0.05$ ). Leptin düzeylerinde; SAPD hastalarında sağlıklı kontrole göre anlamlı yükseklik bulundu ( $p<0.05$ ). Adiponektin düzeylerinde gruplar arasında istatistiksel bir anlamlılık yoktu. Tüm gruplarda hsCRP ile IL-6 arasında pozitif korelasyon vardı.

Sonuç olarak, HD hastalarında hsCRP, IL-6 ve IL-1 $\beta$ ; SAPD hastalanda ise total kolesterol, TNF- $\alpha$  ve leptin düzeylerinin yüksekliği, tedavi modelleri açısından farklılık olduğunu ve her iki tedavi modelinde de kardiyovasküler hastalık riskinin arttığını düşündürmektedir. Koruyucu faktörler olan HDL kolesterol ve adiponektin düzeyleri açısından her iki diyaliz grubu arasında anlamlı farkın olmayışı da aslında iki diyaliz tedavisinin de ateroskleroza yatkınlık açısından önemli bir fark göstermediğini düşündürmektedir.

Anahtar kelimeler: KBH, HD, SAPD, Adiponektin, Leptin, TNF- $\alpha$ , IL-1 $\beta$ , IL-6, hsCRP

## 8. ABSTRACT

In this study, we examined whether there are differences between proinflammatories and adipocytokines and their interactions with each other and the relationship of the found parameters with the increase risk of heart diseases.

Groups were formed for this purpose accordingly and included 37 people (22 women and 15 men) who were diagnosed with ESRD and did not receive dialysis treatment, 32 people (16 women and 16 men) who received HD treatment, 34 people (15 women and 19 men) who received CAPD therapy and 26 healthy individuals (15 women and 11 men). The levels of adiponectin, leptin, TNF- $\alpha$ , IL-1 $\beta$ , IL-6 ELISA; hsCRP nefelometric; trigliseride, total cholesterol, HDL, glucose, urea and creatinin were measured using spectrophotometric assays. Based on the results, IL-6, leptin, TNF- $\alpha$ , IL-1 $\beta$ , urea, creatinin, t.cholesterol and

HDL showed statistically meaningful differences among the groups. Levels of TNF- $\alpha$  were meaningfully high in diseased groups when compared with the healthy control ( $p < 0.001$ ). With respect to the HD group, the CAPD group was found to be meaningfully high ( $p < 0.05$ ). IL 6 levels were found to be meaningfully high in HD treatment receiving and CAPD patients in comparison to the healthy individuals ( $p < 0.05$  and  $p < 0.001$ , respectively). IL 1  $\beta$  levels in the healthy control group were found to be below the detection limits. hsCRp levels were found to be meaningfully high in HD treatment receiving group in comparison to the healthy group ( $p < 0.05$ ). Leptin levels were found to be meaningfully high in CAPD patients in comparison to the healthy group ( $p < 0.05$ ). There was no statistically difference among the groups when adiponectin levels were considered.

In conclusion, the results indicated the differences in treatment models based on the meaningfully high levels of hsCRP, IL-6 and IL-1 $\beta$  in HD patients, t. cholesterol, TNF- $\alpha$  and leptin in CAPD patients and let us thought that both treatment models may increase the risk of cardiovascular diseases. The absence of a meaningful relationship between the two dialysis groups in the levels of protective factors like HDL cholesterol and adiponectin in fact showed that the two dialysis treatments did not differ significantly in terms of atherosclerotic tendencies.

Key words: CKD, HD, CAPD, Adiponectin, Leptin, TNF- $\alpha$ , IL-1 $\beta$ , IL-6, hsCRP<sup>9</sup>.

#### **KAYNAKLAR**

1. Biberoglu İ, Süleymanlar G, Ünal, ed. Kronik Böbrek Yetmezliği. *İç Hastalıkları kitabı* [2 nci bas.] Ankara: Güneş Kitabevi, 2003;1:1298-308.
2. Definition and classification of stages of chronic kidney disease. *K/DOQI Clinical Practice Guidelines for Chronic Kidney Disease: Evaluation, Classification and Stratification*. National Kidney Foundation 2002;4(1) (<http://www.kidney.org/>).
3. Cynthia A. Naughton, Pharm D, BCPS. Chronic Kidney Disease: Early Detection and Treatment to Delay Progression. *US Pharm* 2004;11:27-33.
4. Türk Nefroloji Derneği, *Merkezden Gelen Bilgiler* 2003.
5. USRDS 2005 Annual Data Report, *U.S. Renal Data System* (<http://www.usrds.org/>).
6. Dialysis And Transplantation in Turkey, *Türk Nefroloji Derneği-2004 Registry Of The Nephrology*.

7. ERA - EDTA Registry Annual Report 2003.
8. Walsh PC, Retik AB, Vaughan ED, Wein AJ: *Campbell Urology* [8th edn.]. 2002.
9. Köken T. Renal İşlevlerin Değerlendirilmesinde Kullanılan Laboratuvar Yöntemleri Yardımıyla Böbrek Yetmezliğinin Erken Tanınması. *Türkiye Klinikleri Dahili Tıp Bilimleri Nefroloji* 2005;1(38) .
10. K/DOQI Clinical Practice Guidelines for Chronic Kidney Disease: Evaluation, Classification and Stratification. *National Kidney Foundation* 2002;5(4) (<http://www.kidney.org/>).
11. Suki WN. Chronic renal failure and the syndrome of uremia. In: Jacobson H, Striker G, Klahr S. *The Principles and Practice of Nephrology* [2 nd ed.]. Mosby-Yearbook, Inc. Missouri. 1995:596-648.
12. Güler N. Kronik Böbrek Yetmezliğinde Hematolojik Değişiklikler. *Türkiye Klinikleri J Int Med* 2005; 1(21):33-38 .
13. Koşan C, Sever L, Çalışkan S ve ark. Çocuk periton diyalizi hastalarında karnitin tedavisinin eritrosit ozmotik frajilitesine etkisi. *Türk Pediatri Arşivi* 2003; 38( 4):201-8.
14. Ünal A, Kaynar L. Koagülasyon Bozuklukları. *Türkiye Klinikleri J Surg Med Sci* 2007; 3(10):36-40.
15. Bozbaş H, Küçük MA, Yıldırım A ve ark. Kronik böbrek yetmezlikli hastalarda koroner arter lezyonlarının sıklığı, dağılımı ve risk faktörleri. *Türk Kardiyol Dern Arş* 2005; 33:90-95
16. Agarwal R, Curley TM. The role of statins in chronic kidney disease. *Am J Med* 2005; 330: 69-81.
17. Corsini A, Holdaas H. Fluvastatin in the treatment of dyslipidemia associated with chronic kidney failure and renal transplantation. *Renal Failure* 2005; 27: 259-73.
18. Akpolat T, Arık N. Kronik böbrek yetmezliği. *Nefroloji El Kitabı* 1996;186-202.
19. Kronik Böbrek Yetersizliği. Akoğlu E, Süleymanlar G.(Editörler) *Temel İç Hastalıkları kitabı* Ankara: Güneş Kitapevi 1996; 769-76.
20. Akpolat T, Utaş C, Süleymanlar G: *Nefroloji El Kitabı*. 3. baskı. İstanbul: Nobel Tıp Kitabevi, 2002:328-9.
21. Şaşak G, Özdemir FN. Diyalize Başlama Endikasyonları. *Türkiye Klinikleri J IntMed*2006;2(4):1-5.
22. Daugirdas J, Blake P, Ing T. *Diyaliz El Kitabı*. Ankara: Güneş Kitapevi, 2003.

23. William L, Henrich, M.D. *Principles and Practice of Dialysis* [2 nd ed.]. Philodelpia, London, Tokyo: Wolter Kluwer Company, 1999:180-234.
24. Guyton A, Hall J: *Textbook Medikal Physiology*. Hayrunisa Ç ed.[10 th ed.]. İstanbul: Nobel Tıp Kitabevi, 2001; 1220-1242.
25. Roehrborn CG, McConnell JD. *Campbell Urology*, Walsh PC, Retik AB, Vaughan ED, Wein AJ, ed. [8 th edn.]. Philadelphia, Saunders. 2002.
26. Zhang Y, Proenca R, Maffei M and et al. Positional cloning of the mouse obese gene and its human homologue. *Nature* 1994; 372:425-32.
27. Pelleymounter MA, Cullen MJ, Baker MB and et al. Effects of the obese gene product on body weight regulation in ob/ob mice. *Science* 1995; 269:540-3.
28. Otero M, Lago R, Gomez R and et al. Towards a pro-inflammatory and immunomodulatory emerging role of leptin. *Rheumatology* 2006; 45(8):944-50.
29. Aslan K, Serdar Z, Tokullugil HA. Multifonksiyonel Hormon: Leptin. *Uludağ Üniversitesi Tıp Fakültesi Dergisi* 2004;30 (2);113-8.
30. Friedman JM. Role of leptin and its receptors in the control of body weight. In: Blum WF, Kiess W, Rascher W eds. *Leptin-the voice of adipose tissue*. Germany: Johann Ambrosius BarthVerlag,; 1997:3-22.
31. Campfield LA, Smith FJ, Guisez Y and et al. Recombinant mouse ob protein: evidence for a peripheral signal linking adiposity and central neural networks. *Science* 1995; 269:546-9.
32. Klaus S. Adipose tissue as a regulator of energy balance. *Curr Drug Targets* 2004;5:241-50.
33. Lai Q, Lam K, Lu L. Role of Leptin in Immunity. *Cellular & Molecular Immunology* 2007;4(1):1-13.
34. Boden G, Chen X, Mozzoli M and Ryan I. Effect of fasting on serum leptin in normal human subjects. *J Clin Endocrinol Metab* 1996; 81(9):3419- 23.
35. Canello R, Tounian A, Poitou C, Clement K. Adiposity signals, genetic and body weight regulation in humans. *Diabetes Metab* 2004;30:215-27.
36. Ostlund RE, Yang JW, Klein S, Gingerich R. Relationbetween plasma leptin concentration and body fat, gender, diet, age and metabolic covariates. *J Clin Endocrinol Metab*1996; 81: 3909– 13.
37. Jensen MD, Moiler N, Nair KS and et al. Regional leptin kinetics in humans. *Am J Clin*

- Nutr* 1999; 69:18-21.
38. Meyer C, Robson D, Rackovsky N and et al. Role of the kidney in human leptin metabolism. *Am J Physiol* 1997; 273:903-7.
  39. McCullough AJ, Bugianesi E, Marchesini G, Kalhan SC. Gender-dependent alterations in serum leptin in alcoholic cirrhosis. *Gastroenterology* 1998; 115:947-53.
  40. Ahima RS. Metabolic Actions of Adipocyte Hormones: Focus on Adiponectin. *The North American Association for the Study of Obesity* 2006; 14:9-15.
  41. Ahima RS. Adipose Tissue as an Endocrine Organ Obesity. *The North American Association for the Study of Obesity* 2006; 14:242-9.
  42. Pan W, Kastin AJ. Adipokines and the blood-brain barrier. *Peptides* 2007; 28(6):1317-130.
  43. Karbowska J, Kochan Z. Role Of Adiponectin in The Regulation of carbohydrate and lipid metabolism. *Journal Of Physiology And Pharmacology* 2006; 57(6):103-13.
  44. Guzik TJ, Mangalat D, Korbut R. Adipocytokines - novel link between inflammation and vascular function? *J Physiol Pharmacol* 2006;57(4):505-28.
  45. Arita Y, Kihara S, Ouchi N and et al. Paradoxical decrease of an adipose-specific protein, adiponectin, in obesity. *Biochem Biophys Res Commun* 1999; 257:79-83.
  46. Cnop M, Havel PJ, Utzschneider KM and et al. Relationship of adiponectin to body fat distribution, insulin sensitivity and plasma lipoproteins: evidence for independent roles of age and sex. *Diabetologia* 2003; 46:459-69.
  47. Niskanen L, Laaksonen DE, Nyyssonen K and et al. Inflammation, abdominal obesity and smoking as predictors of hypertension. *Hypertension* 2004; 44:859-65.
  48. Pajvani UB, Du X, Combs TB and et al. Structure-function studies of the adipocyte-secreted hormone Acrp 30/adiponectin. Implications for metabolic regulation and bioactivity. *J Biol Chem* 2003; 278:9073-85.
  49. Chudek J, Wiecek A. Adipose tissue, inflammation and endothelial dysfunction. *Pharmacol Rep* 2006; 58:81-8.
  50. Altomonte J, Harbaran S, Richter A, Dong H. Fat depot-specific expression of adiponectin is impaired in Zucker fatty rats. *Metabolism* 2003; 52:958-63.
  51. Pajvani UB, Hawkins M, Combs TB and et al. Complex distribution, not absolute amount of adiponectin, correlates with thiazolidinedion-mediated improvement in insulin sensitivity. *J Biol Chem* 2003; 279:12152-62.

52. Fruebis J, Tsao TS, Javorschi S and et al. Proteolytic cleavage product of 30 kDa adipocyte complement-related protein increases fatty acid oxidation in muscle and causes weight loss in mice. *Proc Natl Acad* 2001; 98:2005-10.
53. Menzaghi C, Trischitta V, Doria A. Genetic Influences of Adiponectin on Insulin Resistance, Type 2 Diabetes, and Cardiovascular Disease. *American Diabetes Association* 2007; 56:1198-209.
54. Yamauchi T, Kamon J, Ito Y and et al. Cloning of adiponectin receptors that mediate antidiabetic metabolic effects. *Nature* 2003; 423:762-9.
55. Kharroubi I, Rasschaert J, Eizirik DL, Cuop M. Expression of adiponectin receptors in pancreatic beta cells. *Biochem Biophys Res Commun* 2003; 312:1118-22.
56. Chinetti G, Zawadzki C, Fruchart JC, Staels B. Expression of adiponectin receptors in human macrophage and regulation by agonists of the nuclear receptors PPAR alpha, PPAR gamma and LXR. *Biochem Biophys Res Commun* 2004; 314: 151-8.
57. Motoshima H, Wu X, Mahadev K, Goldstein BJ. Adiponectin suppresses proliferation and superoxide generation and enhances eNOS activity in endothelial cells treated with oxidized LDL. *Biochem Biophys Res Commun* 2004; 315:264-71.
58. Stefan N, Bunt JC, Salbe AD and et al. Plasma adiponectin concentration in children: relationship with obesity and insulinemia. *J Clin Endocrinol Metab* 2002; 87:4652-6.
59. Lihn AS, Richelsen B, Pedersen SB and et al. Increased expression of adipose tissue cytokines in HIV-associated lipodystrophy implication for the reduced expression and plasma levels of adiponectin. *Am J Physiol Endocrinol Metab* 2003; 285:1072-80.
60. Maeda N, Shimomura I, Kishida K and et al. Diet induced insulin resistance in mice lacking adiponectin/Acrp 30. *Natl Med* 2002; 8:731-7.
61. Ouchi N, Kihara S, Arita Y and et al. Novel modulator of endothelial adhesion molecules: adipocyte-derived plasma protein adiponectin. *Circulation* 1999; 100: 2473-6.
62. Okamoto Y, Kihara S, Ouchi N and et al. Adiponectin reduces atherosclerosis in apolipoprotein E-deficient mice. *Circulation* 2002; 106:2767-70.
63. Yamauchi T, Kamon J, Waki H and et al. Globular adiponectin protected ob/ob mice from diabetes and apo E-deficient mice from atherosclerosis. *J Biol Chem* 2003; 278:2461-8.
64. Kubota N, Terauchi Y, Yamauchi T and et al. Disruption of adiponectin causes insulin resistance and neointimal formation. *J Biol Chem* 2002; 277:25863-6.
65. Vitale RF, Ribeiro Fde A. The role of tumor necrosis factor-alpha (TNF- $\alpha$ ) in bone

- resorption present in middle ear cholesteatoma. *Rev Bras Otorrinolaringol* 2007; 73(1):117-21.
66. Ozaki CK. Cytokines and the Early Vein Graft-Strategies to Enhance Durability. *J Vasc Surg* 2007; 45:92-8.
67. Mukhopadhyay S, Hoidal JR, Mukherjee TK. Role of TNF alpha in pulmonary pathophysiology. *Respir Res* 2006; 11(7):125.
68. Güner İ, Özmen D, Bayındır O. Sitokinler. *T Klin J Med* 1997; 17.
69. Özmen N, Cebeci BS, Kardeşoğlu E. Kalp yetersizliğinde inflamatuvar göstergeler. *Anadolu Kardiyol Derg* 2006; 6:51-4.
70. Ergün A. Yağ Hücreleri ve Salgı Ürünlerinin Fonksiyonları. *Ankara Üniversitesi Tıp Fakültesi Mecmuası* 2003; 56(3):179-88.
71. Altunkaynak BZ, Özbek E. Yağ Dokusu Endokrin bir Organ mıdır? *Dicle Tıp Dergisi*, 2005; 32(4):211-7.
72. Ergün A. Yağ Dokusu ve Yağ Hücreleri. Derleme. *Türkiye Klinikleri J Med* 2005; 25:412-20.
73. Emral R. Adiponektin ve Diğer Sitokinler. *Türkiye Klinikleri J Med* 2006; 26:409-20.
74. Hekimoğlu A. Leptin ve Fizyopatolojik Olaylardaki Rolü. *Dicle Tıp Dergisi* 2006; 33(4):259-67.
75. Yavuz M, Ersoy A, Oral B ve ark. Farklı Sellülozik Membranların Hemodiyaliz Hastalarında Proinflamatuvar Sitokinler Üzerine Akut Etkisi. *Türkiye Klinikleri J Med* 2001; 21:192-6.
76. Apte RN and Voronov E. Interleukin1 a major pleiotropic cytokine in tumor-host interactions. *Seminars in Cancer Biology* 2002; 12(4):277-90.
77. Martinon F , Tschopp J . Inflammatory caspases and inflammasomes: master switches of inflammation. *Cell Death and Differentiation* 2007; 14:10–22.
78. Burger D, Dayer JM, Palmer G, Gabar J. s IL-1 a good therapeutic target in the treatment of arthritis? *Best Practice & Research Clinical Rheumatology* 2006; 20(5): 879-96.
79. Henry JB. Cytokines and Adhesion Molecules. In: Massey HD, McPherson RA. *Clinical Diagnosis and Management by Laboratory Methods* [20th Edition]. 2001; 39:914-917.
80. Park JY, Pillinger MH. Interleukin-6 in the Pathogenesis of Rheumatoid Arthritis. *Bulletin of the NYU Hospital for Joint Disease* 2007; 65(1):4-10.
81. Genç S, Gürdöl F, Salmayenli N ve ark. Kardiyovasküler Hastalıkların Klinik Tanısında



- Tumor Nekroz Faktör- $\alpha$  ve İnterlökin -6'nın önemi. *İstanbul Üniversitesi Tıp Fakültesi Dergisi* 2000; 63(4).
82. Pepys MB. The acute phase response and C-Reactive Protein. In: Weatherall DJ, ed. *Oxford textbook of medicine* [3 rd ed.]. Oxford: Oxford University press,1995;1527-33.
83. Sacks D. Karbonhidratlar. In: Burtis CA, Ashwood ER. *Tietz Fundamentals of clinical chemistry* [5 th ed.]. Philadelphia: WB Saunders Company, 2005: 427-62.
84. Burtis CA : *Tietz textbook of clinical chemistry* [ 3 rd ed.]. Philadelphia: WB Saunders Company,1999.
85. Yıldız M, Gedikli A, Bozdemir MN ve ark. Akut Apendisit Düşünülen Hastalarda 5-Hidroksi İndol Asetik Asit ve Sensitif C-Reaktif Proteinin Tanı Değeri. *Fırat Üniversitesi Sağlık Bilimleri Dergisi (Tıp)* 2006; 20( 6):403-8.
86. Steiner M, Appen von K, Klinkmann H, Ernst B. Superoxide dismutase activity and lipid peroxidation products in patients with chronic renal failure on maintenance haemodialysis. *Nephrol Dial Transplant* 1992:368-9.
87. Maden O, Özlü MF, Demir AD. Böbrek Hastalıkları ve Kalp. *Türkiye Klinikleri J Int Med* 2007; 3(33):38-41.
88. Canestrari F, Buoncristiani U, Galli F and et al. Redox state, antioxidative activity and lipid peroxidation in erythrocytes and plasma of chronic ambulatory peritoneal dialysis patients. *Clin Chim Acta* 1995; 234:127-36.
89. Jacek R and et al. Blood serum levels of IL-2, IL-6, IL-8, TNF- $\alpha$  and IL-1 $\beta$  in patients on maintenance hemodialysis. *Cellular Molecular Immunology* 2006; 3(2):151-4.
90. Axelsson J, Heimbürger O, Lindholm B and Stenvinkel P. Adipose tissue and its relation to inflammation: the role of adipokines. *J Ren Nutr* 2005; 15:131-8.
91. Fontán MP, Rodríguez-Carmona A, Cordido F and García-Buela J. Hyperleptinemia in uremic patients undergoing conservative management, peritoneal dialysis, and hemodialysis: a comparative analysis. *Am J Kidney Dis* 1999; 34:824-31.
92. Rodríguez-Carmona A, Fontán MP, Cordido F and et al. Hyperleptinemia is not correlated with markers of protein malnutrition in chronic renal failure. *Nephron* 2000; 86:274-80.
93. Huang JW, Yen CJ, Chiang HW and et al. Adiponectin in peritoneal dialysis patients: a comparison with hemodialysis patients and subjects with normal renal function. *Am J Kidney Dis* 2004; 43:1047-55.

94. Zoccali C, Mallamaci F and Tripepi G. Adipose tissue as a source of inflammatory cytokines in health and disease: focus on end-stage renal disease. *Kidney Int Suppl* 2003; 84:65-8.
95. Stenvinkel P, Barany P, Heimbürger O and et al. Mortality, malnutrition, and atherosclerosis in ESRD: What is the role of interleukin-6? *Kidney International* 2002; 61:103-8.
96. Baggiolini M, Dewald B, Moser B. Human chemokines: an update. *Ann Rev Immunol* 1997;15:675-700.
97. Genç S, Gürdöl F, Salmayenli N and et al. Kardiovasküler Hastalıkların Klinik Tanısında Tumor Nekroz Faktör- $\alpha$  ve İnterlökin-6'nın önemi. *İstanbul Üniversitesi Tıp Fakültesi Dergisi* 2000;63(4).
98. MGEC Hilkens, MG Netea, JWM Van der Meer and et al. Leptin and proinflammatory cytokines in patients undergoing peritoneal dialysis. *European Journal of Clinical Investigation* 2003; 33:525-6.
99. Borazan A, Üstün H, Üstündağ Y and et al. The effects of peritoneal dialysis and hemodialysis on serum tumor necrosis factor-alpha, interleukin-6, interleukin-10 and C-reactive-protein levels. *Mediators Inflamm* 2004; 13(3):201-4.
100. Opal SM, DePalo VA. Anti-inflammatory cytokines. *Chest* 2000; 117:1162-72.
101. Tilg H, Dinarello CA and Mier JW. IL-6 and APP: anti-inflammatory and immunosuppressive mediators. *Immunol Today* 1997; 18:428-32.
102. Taşkapın MC, Taskapan H, Şahin I ve ark. Serum leptin, resistin, and lipid levels in patients with end stage renal failure with regard to dialysis modality. *Ren Fail* 2007; 29(2):147-54.
103. Bologna RM, Levine DM, Parker TS et al. Interleukin-6 predicts hypoalbuminemia, hypocholesterolemia, and mortality in hemodialysis patients. *Am J Kidney Dis* 1998; 32:107-14.
104. Lee CT, Lee CH, Su Y and et al. The relationship between inflammatory markers, leptin and adiponectin in chronic hemodialysis patients. *Int J Artif Organs* 2004; 27(10):835-41.
105. Memoli B, Romano G, D'arcangelo R and et al. The role of interleukin-6 and of its soluble receptors in the biocompatibility of dialysis treatment. *Semin Nephrol* 2004; 24(5):492-4.

106. Çeliker H, Elkıran B, İlhan N ve ark. Hemodiyaliz ve Periton Diyalizinin Oksidatif Stres Parametreleri Üzerine Etkisi. *Türk Nefroloji Diyaliz ve Transplantasyon Dergisi* 2001; 10(2):88-92.
107. Tarakçıoğlu M, Erbağci AB, Usalan C and et al. Acute effect of hemodialysis on serum levels of the proinflammatory cytokines. *Mediators Inflamm* 2003; 12(1):15-9.
108. Zoccali C, Mallamaci F, Tripepi G. Inflammation and atherosclerosis in end stage renal disease. *Blood Purif* 2003; 21:29-36.
109. Tuğcu C, Kara H. Depresyon, sitokinler ve bağışıklık sistemi. *Klinik Psikofarmakoloji Bülteni* 2003; 13:142-50.
110. Louis A, Cleland JG, Crabbe S and et al. Clinical Trials Update: capricorn, copernicus, miracle, staf, ritz-2, recover and renaissance and cachexia and cholesterol in heart failure. *Highlights of the Scientific Sessions of the American College of Cardiology* 2001; 3:381-7.
111. Lonnemann G, Barndt I, Kaefer V et al. Impaired endotoxin-induced interleukin-1 beta secretion, not total production, of mononuclear cells from ESRD patients. *Kidney Int* 1995; 47:1158-67.
112. Stompor T, Pasowicz M, Sullowicz W et al. An association between coronary artery calcification score, lipid profile, and selected markers of chronic inflammation in ESRD patients treated with peritoneal dialysis. *Am J Kidney Dis* 2003; 41(1):203-11.
113. Barinas-Mitchell E, Cushman M, Meilahn EN and et al. Serum levels of C-reactive protein are associated with obesity, weight gain, and hormone replacement therapy in healthy postmenopausal women. *Am J Epidemiol* 2001; 153:1094-101.
114. Loskutoff D, Samad F. The adipocyte and hemostatic balance in obesity: studies of PAI-1. *Arterioscler Thromb Vasc Biol* 1998;18:1-6.
115. Fujino Y, Ishimura E and Okuno S. C-reactive protein is a significant predictor of decrease in fat mass in hemodialysis patients. *Biomed Pharmacother* 2005; 59:264-8.
116. Ottonello L, Gnerre P, Bertolotto M and et al. Leptin as a Uremic Toxin Interferes with Neutrophil Chemotaxis. *J Am Soc Nephrol* 2004;15:2366-72.
117. Iglesias P, Díez JJ, Fernández-Reyes MJ and et al. Effects of short-term recombinant human growth hormone therapy on plasma leptin concentrations in dialysis patients. *Nephrol Dial Transplant* 2002; 17(2):260-4.

118. Sharma K, Considine RV, Beckie M and et al. Plasma leptin is partly cleared by the kidney and is elevated in hemodialysis patients. *Kidney Int* 1997; 51:1980-5.
119. Young GA, Woodrow G, Kendall S and et al. Increased plasma leptin/fat ratio in patients with chronic renal failure: a cause of malnutrition? *Nephrol Dial Transplant* 1997; 12: 2318-23.
120. Stenvinkel P, Heimbürger O, Lonnqvist F. Serum leptin concentration correlate to plasma insulin concentrations independent of body fat content in chronic renal failure. *Nephrol Dial Transplant* 1997; 12: 1321-5.
121. Grunfeld C, Zhao C, Fuller J et al. Endotoxin and cytokines induce expression of leptin, the ob gene product in hamsters. A role for leptin in the anorexia of infection. *J Clin Invest* 1996; 97: 2152-7.
122. Mantzoros CS, Moschos S, Avramopoulos I and et al. Leptin concentrations in relation to body mass index and the tumor necrosis factor- system in humans. *J Clin Endocrinol Metab* 1997; 82: 3408-13.
123. Shoji T, Nishizawa Y, Emoto M et al. Renal function and insulin resistance as determinants of plasma leptin levels in patients with NIDDM. *Diabetologia* 1997; 40(6):676-9.
124. Kolaczynski JW, Nyce MR, Considine RV and et al. Acute and chronic effect of insulin on leptin production in humans. *Diabetes* 1996; 45: 699-701.
125. Cumin F, Baum HP, Levens N. Leptin is cleared from the circulation primarily by the kidney. *Int J obesity* 1996; 20:1120-6.
  
126. Merabet E, Dagogo-Jack S, Coyne DW and et al. Increased plasma leptin concentrations in end-stage renal disease. *J Clin Endocrinol Metab* 1997; 82: 847-50
127. Dagogo-Jack S, Franklin SC, Vijayan A and et al. Recombinant human insulin-like growth factor-I (IGF-I) therapy decreases plasma leptin concentration in patients with chronic renal insufficiency. *Int J Obes Relat Metab Disord* 1998; 22:1110-5.
128. Diez JJ, Iglesias P. and Fernandez-Reyes MJ. Serum concentrations of leptin, adiponectin and resistin, and their relationship with cardiovascular disease in patients with end-stage renal disease. *Clin Endocrinol* 2005; 62:242-9.

129. Heimbürger O, Lönngvist F, Danielson A and et al. Serum immunoreactive leptin concentrations and its relation to the body fat content in chronic renal failure. *J Am Soc Nephrol* 1997; 8:1423-30.
130. Marshall, S, Bacote V. and Traxinger RR. Discovery of a metabolic pathway mediating glucose-induced desensitization of the glucose transport system. Role of hexosamine biosynthesis in the induction of insulin resistance. *J Biol Chem* 1991; 266(8): 4706-15.
131. Baron AD, Zhu JS, Zhu JH and et al. Glucosamine induces insulin resistance in vivo by affecting GLUT 4 translocation in skeletal muscle. Implications for glucose toxicity. *J Clin Invest* 1995; 96(6):2792-801.
132. Robinson KA, Sens DA and Buse MG. Pre-exposure to glucosamine induces insulin resistance of glucose transport and glycogen synthesis in isolated rat skeletal muscles. Study of mechanisms in muscle and in rat-1 fibroblasts overexpressing the human insulin receptor. *Diabetes* 1993; 42(9):1333-46.
133. Zhang P, Klenk ES, Lazzaro MA and et al. Hexosamines regulate leptin production in 3T3-L1 adipocytes through transcriptional mechanisms. *Endocrinology* 2002; 143(1): 99-106.
134. Nishizawa Y, Shoji T, Tanaka S and et al. Plasma leptin level and its relationship with body composition in hemodialysis patients. *Am J Kidney Dis* 1998; 31: 655–61.
135. Kagan A, Haran N, Leschinsky L and et al. Leptin in CAPD patients: serum concentrations and peritoneal loss. *Nephrol Dial Transplant* 1999; 14:400–5.
136. Fantuzzi G, Faggioni R. Leptin in the regulation of immunity, inflammation, and hematopoiesis. *J Leukoc Biol* 2002; 68:437-46.
137. La Cava A, Alviggi C, Matarese G. Unraveling the multiple roles of leptin in inflammation and autoimmunity. *J Mol Med* 2004; 82:4–11.
138. La Cava A, Matarese G. The weight of leptin in immunity. *Nat Rev Immunol* 2004; 4:371-9.
139. Otero M, Lago R, Lago F and et al. Leptin, from fat to inflammation: old questions and new insights. *FEBS Lett* 2005; 579:295–301.
140. Lappas M, Permezel M, Rice GE. Leptin and Adiponectin Stimulate the Release of

- Proinflammatory Cytokines and Prostaglandins from Human Placenta and Maternal Adipose Tissue via Nuclear Factor- $\kappa$ B, Peroxisomal Proliferator-Activated Receptor- $\gamma$  and Extracellularly Regulated Kinase 1/2. *Endocrinology* 2005;146: 83334-42.
141. Reichlin S, Chen G and Nicolson M. Blood to brain transfer of leptin in normal and interleukin-1beta-treated male rats. *Endocrinology* 2000; 141(6):1951-4.
  142. Nordfors L, Lönnqvist F, Heimbürger O and et al. Low leptin gene expression and hyperleptinemia in chronic renal failure. *Kidney Int* 1998; 54(4):1267-75.
  143. Pereira BJG, Shapiro L, King AJ and et al. Plasma levels of IL-1 $\beta$ , TNF- $\alpha$  and their specific inhibitors in undialysed chronic renal failure, CAPD and haemodialysis patients. *Kidney Int* 1994; 45:890-6.
  144. Wellen KE, Hotamisligil GS. Inflammation, stress and diabetes. *J Clin Invest* 2005; 115:1111-9.
  145. Nakazono H, Nagake Y, Ichikawa H and Makino H. Serum leptin concentrations in patients on hemodialysis. *Nephron* 1998; 80 35-40., 101.
  146. Wolf AM, Wolf D, Rumpold H and et al. Adiponectin induces the anti-inflammatory cytokines IL-10 and IL-1RA in human leukocytes. *Biochem Biophys Res Commun* 2004; 323:630-5.
  147. Wulster-Radcliffe MC, Ajuwon KM, Wang JZ and et al. Adiponectin differentially regulates cytokines in porcine macrophages. *Biochem Biophys Res Commun* 2004; 316:924-9.
  148. Masaki T, Chiba S, Tatsukawa H and et al. Adiponectin protects LPS-induced liver injury through modulation of TNF- $\alpha$  in KK-Ay obese mice. *Hepatology* 2004; 40:177-87.
  149. Schaffler EA, Herfarth H, Grifka J and et al. Adipocytokine-dependent synthesis of IL-6 and MMP-1 in RASF is regulated by p38 MAP kinase and TNF inhibitors. *Arthritis Rheum* 2004; 50:150.
  150. Ouchi N, Kihara S, Funahashi T and et al. Reciprocal association of C-reactive protein with adiponectin in blood stream and adipose tissue. *Circulation* 2003; 107:671-4.
  151. Kern PA, Di Gregorio GB, Lu T and et al. Adiponectin expression from human adipose tissue: relation to obesity, insulin resistance, and tumor necrosis factor-alpha expression. *Diabetes* 2003; 52:1779-85.

152. Zoccali C, Mallamaci F, Tripepi G and et al. Adiponectin, metabolic risk factors, and cardiovascular events among patients with end-stage renal disease. *J Am Soc Nephrol* 2002; 13:134-141.
153. Axelsson J. Obesity in chronic kidney disease: good or bad? *Blood Purif* 2008;26(1):23-9.
154. Dummer CD, Thomé FS, Veronese FV. Chronic renal disease, inflammation and atherosclerosis: new concepts about an old problem. *Rev Assoc Med Bras* 2007;53(5):446-50.
155. Kampus P, Kals J, Ristimae T and et al. High-sensitivity C-reactive protein affects central haemodynamics and augmentation index in apparently healthy persons. *J Hypertens* 2004; 22:1133-9.
156. Matsushita K, Yatsuya H, Tamakoshi K and et al. Comparison of circulating adiponectin and proinflammatory markers regarding their association with metabolic syndrome in Japanese men. *Arterioscler Thromb Vasc Biol* 2006; 26:871-6.
157. Ridker PM, Rifai N, Rose L and et al. Comparison of C-reactive protein and low-density lipoprotein cholesterol levels in the prediction of first cardiovascular events. *N Engl J Med* 2002; 347:1557-65.
158. Zimmermann J, Herrlinger S, Pruy A and et al. Inflammation enhances cardiovascular risk and mortality in hemodialysis patients. *Kidney Int* 1999; 55: 648-58.
159. Ridker PM, Buring JE, Shih J and et al. Prospective study of C-reactive protein and the risk of future cardiovascular events among apparently healthy women. *Circulation* 1998; 98:731-3.
160. Tripepi G, Mallamaci F, Zoccali C: Inflammation markers, adhesion molecules, and all-cause and cardiovascular mortality in patients with ESRD: Searching for the best risk marker by multivariate modeling. *J Am Soc Nephrol* 2005; 16(1):83-8.
161. Zoccali C, Tripepi G, Mallamaci F. Dissecting inflammation in ESRD: do cytokines and C-reactive protein have a complementary prognostic value for mortality in dialysis patients? *J Am Soc Nephrol* 2006;17(3):169-73.
162. Stenvinkel P. Inflammatory and atherosclerotic interactions in the depleted uremic patient. *Blood Purif* 2001;19(1):53-61.
163. Dinarello CA. Cytokines agents provocateurs in hemodialysis? *Kidney Int* 1992; 41:683-94.

164. Kimmel PL, Philips TM, Simmens SJ and et al. Immunologic function and survival in hemodialysis patients. *Kidney Int* 1998; 54(1):236-44.
165. Chung SH, Heimbürger O, Stenvinkel P and et al. Association between residual renal function, inflammation and patient survival in new peritoneal dialysis patients. *Nephrol Dial Transplant* 2003; 18:590-7.
166. Stenvinkel P, Heimbürger O, Jogestrand T. Elevated interleukin-6 predicts progressive carotid artery atherosclerosis in dialysis patients: association with Chlamydia pneumoniae seropositivity. *Am J Kidney Dis* 2002; 39:274-82.
167. Maruyama I, Nakata M, Yamaji K: Effect of leptin in platelet and endothelial cells. Obesity and arterial thrombosis. *Ann N Y Acad* 2000; 902:315-9.
168. Zarkesh-Esfahani H, Pockley G, Metcalfe RA and et al. High-dose leptin activates human leukocytes via receptor expression on monocytes. *J Immunol* 2001; 167:4593-9.
169. Rahmouni K, Haynes WG, Mark AL. Cardiovascular and sympathetic effects of leptin. *Curr Hypertens Rep* 2002; 4:119-25.
170. Lembo G, Vecchione C, Fratta L and et al. Leptin induces direct vasodilation through distinct endothelial mechanisms. *Diabetes* 2000; 49:293-7.
171. Zanetti M, Barazzoni R, Vadori M and et al. Lack of direct effect of moderate hyperleptinemia to improve endothelial function in lean rat aorta: role of calorie restriction. *Atherosclerosis* 2004; 175:253-9.
172. Knudson JD, Dincer UD, Zhang C and et al. Leptin receptors are expressed in coronary arteries, and hyperleptinemia causes significant coronary endothelial dysfunction. *Am J Physiol Heart Circ Physiol* 2005; 289:48-56.
173. Sundell J, Huupponen R, Raitakari OT, Nuutila P, Knuuti J: High serum leptin is associated with attenuated coronary vasoreactivity. *Obes Res* 2003; 11:776-82.
174. Hastay AH, Shimano H, Osuga J and et al. Severe hypercholesterolemia, hypertriglyceridemia, and atherosclerosis in mice lacking both leptin and the low density lipoprotein receptor. *J Biol Chem* 2001; 276:37402-8.
175. Lord GM, Matarese G, Howard JK and et al. Leptin modulates the T-cell immune response and reverses starvation-induced immunosuppression. *Nature* 1998; 394(6699):897-901.



176. Bodary PF, Gu S, Shen Y and et al. Recombinant leptin promotes atherosclerosis and thrombosis in apolipoprotein E-deficient mice. *Arterioscler Thromb Vasc Biol* 2005; 25:119-22.
177. Pecoits-Filho R, Nordfors L, Heimbürger O and et al. Soluble leptin receptors and serum leptin in end-stage renal disease relationship with inflammation and body composition. *European Journal of Clinical Investigation* 2002;32:811-7.
178. Neumeier M, Weigert J, Schaffler A and et al. Different effects of adiponectin isoforms in human monocytic cells. *J Leukoc Biol* 2006; 79:803-8.
179. Shimada K, Miyazaki T and Daida H. Adiponectin and atherosclerotic disease. *Clin Chim Acta* 2004; 344:1-12.
180. Cnop M, Havel PJ and Utzschneider KM Relationship of adiponectin to body fat distribution, insulin sensitivity and plasma lipoproteins: evidence for independent roles of age and sex. *Diabetologia* 2003; 46:459-69.
181. Tschritter O, Fritsche A and Thamer C. Plasma adiponectin concentrations predict insulin sensitivity of both glucose and lipid metabolism. *Diabetes* 2003; 52:239-43.
182. Ouchi N, Ohishi M, Kihara S and et al. Association of hypoadiponectinemia with impaired vasoreactivity. *Hypertension* 2003; 42:231-4.
183. Chen H, Montagnani M, Funahashi T and et al. Adiponectin stimulates production of nitric oxide in vascular endothelial cells. *J Biol Chem* 2003; 45: 45021-6.
184. Dzielińska Z, Januszewicz A, Wiêcek A and et al. Decreased plasma concentration of a novel antiinflammatory protein-adiponectin – in hypertensive men with coronary artery disease. *Thromb Res* 2003; 110:365-9.
185. Nakamura Y, Shimada K, Fukuda D and et al. Implications of plasma concentrations of adiponectin in patients with coronary artery disease. *Heart* 2004; 90:528-33.
186. Fasshauer M, Kralisch S, Klier M and et al. Adiponectin gene expression and secretion is inhibited by interleukin-6 in 3T3-L1 adipocytes. *Biochem Biophys Res Commun* 2003; 301:1045-50.
187. Kappes A, Löffler G: Influences of ionomycin, dibutyryl-cycloAMP and tumour necrosis factor-alpha on intracellular amount and secretion of apM1 in differentiating primary human preadipocytes. *Horm Metab Res* 2000; 32:548-54.
188. Engeli S, Feldpausch M, Gorzelniak K and et al. Association between adiponectin and mediators of inflammation in obese women. *Diabetes* 2003; 52: 942-7.

189. Tschritter O, Fritsche A and Thamer C. Plasma adiponectin concentrations predict insulin sensitivity of both glucose and lipid metabolism. *Diabetes* 2003; 52:239-43.
190. Samuelsson O, Attman PO, Gibson C and et al. Complex apolipoprotein B containing lipoprotein particles are associated with a higher rate of progression of human chronic renal insufficiency. *J Am Soc Nephrol* 1998; 9:1482-8.
191. Cappelli P, Evangelista M, Bonomini M and et al. Lipids in the progression of chronic renal failure. *Nephron* 1992; 62:31-5.