

**T. C.
YÜZÜNCÜ YIL ÜNİVERSİTESİ
TIP FAKÜLTESİ
İÇ HASTALIKLARI ANA BİLİM DALI**

**PERİTON DİYALİZİ HASTALARINDA SERUM VİSFATİN
DÜZEYİNİN BAZI BİYOKİMYASAL VE KLİNİK
PARAMETRELER İLE İLİŞKİSİ**

Dr. Yasemin USUL SOYORAL

YAN DAL UZMANLIK TEZİ

**TEZ DANIŞMANI
Prof. Dr. Reha ERKOÇ**

VAN - 2009

İÇİNDEKİLER

	SAYFA
1. ÖNSÖZ	3
2. ÖZET	4
3. SUMMARY	6
4.KISALTMALAR	7
5. TABLOLAR	8
6. GİRİŞ VE AMAÇ	9
7. GENEL BİLGİLER	10
7.1.Kronik Böbrek Yetmezliği	10
7.1.1.Tanım	
7.1.2. Etiyoloji	
7.1.3. Patogenez	
7.1.4. Klinik Özellikler	13
7.1.5. Tedavi	14
7.2. Periton Diyalizi	15
7.2.1. Tanım	16
7.2.2. Periton Diyaliz İşlemi	17
7.2.3. Diyaliz Solusyonları	18
7.2.4. PET Testi	20
7.2.5. KT/V ve Kreatinin Klirensi	23
7.2.6. Ultrafiltrasyon	24
7.2.7. Periton Diyalizi Komplikasyonları	24
7.2.8. Periton Diyalizinin Metabolik Komplikasyonları	26
7.3.Yağ Dokusu Ve Salgı Ürünlerinin Fonksiyonları	28
7.3.1 Yağ Dokusu Ve Yağ Hücresi	28
7.3.2 Yağ Hücresinin Fonksiyonları	29
7.3.3. Yağ Hücresi Salgı Ürünleri	30
7.3.3.1 Leptin	30
7.3.3.2 Resistin	31
7.3.3.3 IL-6	31
7.3.3.4 TNF α	31
7.3.3.5 Adiponectin	32
7.3.3.6 Adipsin	32

7.3.3.7 ASP	32
7.3.3.8 Anjiotensinojen	32
7.3.3.9 PAI-1(Plazminojen Aktivatör İnhibitör-1)	33
7.3.3.10 TGF- β (Transforming büyüme faktörü- β)	33
7.3.3.11 Makrofaj ve MCP-1	33
7.3.3.12 Visfatin	33
8. MATERYAL VE METOD	35
9. BULGULAR	37
10. TARTIŞMA	42
11. SONUÇLAR	47
12.KAYNAKLAR	48
13.ÖZGEÇMİŞ	56

1.ÖNSÖZ

İhtisas almamda büyük emeği olan, tezimin hazırlanması süresince büyük yardımlarını gördüğüm bizleri her zaman bilimsel araştırma ve öğrenmeye özendiren ve yönlendiren tez danışmanı saygıdeğer hocam İç Hastalıkları ve Nefroloji Bilim Dalı Başkanı Prof. Dr. Reha ERKOÇ'a, üst ihtisas eğitimim boyunca bilgi ve deneyimlerinden istifade ettiğim değerli hocalarım Prof.Dr. İmdat DİLEK, Prof. Dr. Kürşad TÜRKDOĞAN, Doç.Dr. Mustafa ÖZTÜRK, Doç.Dr.Hayriye SAYARLIOĞLU,Doç.Dr.Mehmet SAYARLIOĞLU,Doç. Dr. Mahmut İLHAN ve Doç.Dr.Kevser ONBAŞI'ya ihtisas dönemim boyunca beraber çalıştığım, yardımlaşma, dayanışma ve desteklerini esirgemeyen Yrd.Doç.Dr.Cengiz DEMİR,Yrd.Doç.Dr. Cumhur DÜLGER, Uz. Dr.Rafet METE, Yrd.Doç.Dr.Nedim Turan'a ve tüm araştırma görevlisi arkadaşlarıma, diyaliz hemşireleri Berrin DÜYEN AYDIN, Nuran DEMİR AYDIN , Aysel YILMAZ ve diyaliz personellerine, tezimin laboratuvar çalışmasında yardımlarını gördüğüm Doç.Dr. Haluk DÜLGER ve biyokimya çalışanlarına saygularımı sunar, en içten duygularıyla teşekkür ederim.Tezimin hazırlanması sürecinde desteğini esirgemeyen eşime ayrıca teşekkür ederim.

Dr. Yasemin USUL SOYORAL

2.ÖZET

Soyoral Y, Periton diyalizi hastalarında serum visfatin düzeyinin bazı biyokimyasal ve klinik parametreler ile ilişkisi,Y.Y.U.T.F. İç hastalıkları Yan Dal Uzmanlık Tezi, Van, 2009.

Visfatin son zamanlarda tanımlanan bir adipositokindir. Veriler visfatinin glukoz metabolizması, inflamasyon ve ateroskleroz üzerine muhtemel etkilerine işaret eder. Diyaliz hastalarının durumuna ilişkin sınırlı bilgi mevcuttur. Biz visfatinin periton diyalizi hastalarında çeşitli klinik ve biyokimyasal parametreler üzerine değerlendirmeyi amaçladık.

Bu çalışmaya 41 periton diyalizi hastası (yaş ortalaması $43,7\pm 16,2$; 25'i erkek), 20 sağlıklı kontrol grubu (yaş ortalaması $36,3\pm 10,3$; 11'i erkek) ve 20 hemodiyaliz hastası (yaş ortalaması $42,2\pm 19,2$; 11 erkek) dahil edildi. 12 aydan az süreyle diyalize giren, aktif inflamasyonu ve son üç ay içerisinde peritonit atağı olanlar çalışmadan dışlandı.

Açlık serum visfatin düzeyi ELİSA metoduyla (Human visfatin ELISA kit, Phoenix Pharmaceuticals, Belmont, CA, USA) değerlendirildi. Ve çeşitli klinik ve biyokimyasal parametreler ölçüldü. Periton diyalizi hastaları visfatin düzeyine göre iki gruba ayrıldı.(Visfatin düzeyi düşük olan grubun yaş ortalaması: $42,2\pm 15,6$; 7'si erkek, yüksek olan grubun yaş ortalaması: $45,1\pm 10,4$; 9'u erkek).Ve iki grup BMI, bel ve kalça çevresi, bel/kalça oranı, nabız dakika sayısı, sistolik ve diyastolik kan basıncı, peritoneal kt/V ve CrCl , glukoz, glikolize hemoglobin, trigliserid, total kolesterol, LDL kolesterol, HDL kolesterol, CK, ALP, BUN, kreatinin, total protein, alb, globulin, sodyum, potasyum, magnezyum, kalsiyum, fosfor, ferritin, bikarbonat,FT4,TSH, PTH, insülin, CRP açısından karşılaştırıldı. İki grup arasında diyaliz süresi, yaş ve cinsiyet açısından istatistiksel farklılık yoktu. İstatistik için pearson korelasyon analizi ve t-test kullanıldı.

Periton diyalizi, hemodializ hastaları ve sağlıklı kontrol grubu arasında visfatin düzeyleri açısından istatistiksel farklılık saptanmadı (sırasıyla; $7,71 \pm 4,04$; $7,36\pm 3,71$; $7,70\pm 1,61$, $p=0,63$).İki periton diyalizi grubu karşılaştırdığında visfatin düzeyi yüksek olan grupta trigliserid düzeyi yüksekti($243,8\pm 133,2$; $150,8\pm 65,8$; $p<0,05$).Bu iki PD grubunda yukarıda bahsedilen parametreler açısından farklılık gözlenmedi.

Sonuç olarak visfatin periton diyalizi hastalarında trigliserid düzeyini etkilemekte gibi görünmektedir.Bu hastalarda visfatinin klinik ve metabolik rolünün açığa kavuşması için daha ileri çalışmalara ihtiyaç vardır.

3.SUMMARY

Soyoral Y, The relationship of serum visfatin level with some biochemical and clinical parameters in patients receiving peritoneal dialysis. Y.Y.U. Medical Faculty Internal Medicine Subspeciality Thesis, Van, 2009.

Visfatin is a recently identified adipocytokine. Data indicates its possible effects on glucose metabolism, inflammation and atherosclerosis. There is limited knowledge on its situation regarding dialysis patients. We aimed to evaluate its effect on certain clinical and biochemical parameters in peritoneal dialysis patients. Forty one peritoneal dialysis (pd) patients (mean age; $43,7 \pm 16,2$, 25 men), 20 healthy controls (mean age $36,3 \pm 10,3$, 11 men) and 20 hemodialysis patients (hd) (mean age; $42,2 \pm 19,2$, 11 men) were included in the study. Patients with dialysis duration of less than 12 months, active inflammation and peritonitis attack within 3 months were excluded from the study. Fasting serum visfatin levels were determined by ELISA method (Human visfatin ELISA kit, Phoenix Pharmaceuticals, Belmont, CA, USA) and certain clinical and biochemical parameters were measured. Peritoneal dialysis patients were divided into two groups according to their visfatin levels (lower group, mean age; $42,2 \pm 15,6$, 7 men; higher group, mean age; $45,1 \pm 10,4$, 9 men) and compared to each other in terms of body mass index, waist and hip circumferences, waist-to-hip ratio, pulse, systolic and diastolic blood pressure, peritoneal kt/V and creatinine clearance, serum glucose, glycosilated hemoglobin, triglyceride, total cholesterol, LDL, HDL, CK, alkaline phosphatase, BUN, creatinine, total protein, albumin, globuline, Na, K, Mg, Ca, P, ferritin, bicarbonate, fT4, TSH, PTH and insulin. No statistical difference between two pd groups in terms of dialysis duration, age and gender. Pearson correlation analysis and t tests were used for statistics.

No statistical difference was observed in terms of visfatin levels between pd ($7,71 \pm 4,04$ ng/ml), hd ($7,36 \pm 3,71$ ng/ml) and controls ($7,70 \pm 1,61$ ng/ml). When two PD groups were compared, triglyceride levels were higher in high visfatin group ($243,8 \pm 133,2$ mg/dl vs $150,8 \pm 65,8$, $p < 0,05$). There is no difference was observed between these two pd groups in terms of above mentioned parameters. Also no correlation was observed between visfatin levels and above mentioned parameters in pd group.

In conclusion visfatin seems to effect triglyceride levels in peritoneal dialysis patients, further studies are needed to reveal the clinical and metabolic role of visfatin in these patients.

4. KISALTMALAR

APD	: Aletli periton diyalizi
KBY	: Kronik böbrek yetmezliği
GFR	: Glomerüler filtrasyon hızı
BUN	: Kan üre nitrojeni
HT	: Hipertansiyon
ACEİ	: Anjiyotensin konverting enzim inhibitörleri
AT 2	: Anjiotensin 2 reseptör blokörleri
RAS	: Renin anjiotensin sistemi
SAPD	: Sürekli ayaktan periton diyalizi
SSPD	: Sürekli siklik periton diyalizi
PD	: Periton diyalizi
ESM	: Extrasellüler matriks
TGF β	: Transforming Growth Factor β
IL-1	: İnterlökin -1
TNF α	: Tümör Necrosis Factor α
PET	: Peritoneal Eşitleme Testi
KT/V	: Fraksiyonel üre klirensi
CrCl	: Kreatinin klirensi
PCr	: Plazma kreatinin konsantrasyonu
UF	: Ultrafiltrasyon
LDL	: Düşük dansiteli lipoprotein
HDL	:Yüksek dansiteli lipoprotein
VLDL	: Çok düşük dansiteli lipoprotein
HMGCoA	: Hidroksi metil glutaril CoA
NO	: Nitrik Oksid
DM	: Diabetes Mellitus
PPAR γ	: Peroksizom proliferatör aktive edici faktör γ
PBEF	: Pre B koloni enhancing faktör
GH	: Growth factor
ESRD	: Son dönem böbrek yetmezliği
HD	: Hemodiyaliz
BMI	: Vücut kitle indeksi
VCAM	: Vascular adezyon molekülü -1
ICAM-1	: Intracellüler adezyon molekülü -1

5.TABLolar

	<u>Sayfa</u>
Tablo 1. Çalışmaya alınan hastaların genel özellikleri	36
Tablo 2. PD hastalarının, HD hastalarının ve sağlıklı erişkin grubun visfatin değerlerinin karşılaştırılması	36
Tablo 3. Visfatin düzeyi yüksek olan grupla düşük olan grubun biyokimyasal ve klinik parametreler açısından karşılaştırılması	37-38
Tablo 4. Visfatin düzeyi ile biyokimyasal ve klinik parametrelerin korelasyon analizi	39-40

6. GİRİŞ VE AMAÇ

Son dönem böbrek yetmezliği gelişen hastalarda uygulanan renal replasman tedavileri; hemodiyaliz, periton diyalizi ve renal transplantasyondur. Bu tedavi şekillerinden en ideal gözükeni böbrek transplantasyonu iken, en sık kullanılanı hemodiyalizdir.

Son yıllarda, önceden beri sadece enerji deposu olarak görülen yağ dokusunun aynı zamanda vücudun önemli bir endokrin organı olduğu gösterilmiştir. PD hastaları obesiteye ve visseral yağ dokusu artışına eğilimlidir. Obezitenin periton diyalizi hastalarında inflamasyonu arttırdığı ve yaşam süresini azalttığını gösteren birkaç çalışma yayınlanmıştır.

Son zamanlarda tanımlanan bir adipositokin olan visfatin çoğunlukla visseral yağ dokusundan üretilir. İnsülinmimetik etkisinin olduğu öne sürülmüştür. Bununla birlikte visfatinin patofizyolojik rolü tam olarak anlaşılamamıştır. İn vivo ve in vitro çalışmalar visfatinin insülin resistansı, tip 2 DM, endotelial disfonksiyon ve artmış inflamasyonla ilişkili olabileceğini düşündürmüştür.

Diyaliz hastalarında kardiyovasküler hastalık riski 2-50 kat artmıştır ve kardiyovasküler hastalıklar diyaliz hastalarının mortalitesinin yarısından fazlasından sorumludurlar. Kardiyovasküler hastalık sıklığı klasik risk faktörleri ve bir takım klasik olmayan faktörlerle (vasküler kalsifikasyon, oksidatif stres, insülin rezistansı, hiperhomosisteinemi, kronik inflamasyon vb.) izah edilememektedir. Bu nedenle bu çalışmada KBY ve özellikle de obesiteye ve metabolik sendroma eğilimlerinden dolayı PD hastalarında yeni tanımlanan bir adipositokin olan visfatinin biyokimyasal ve klinik parametreler ile ilişkisini araştırmak amaçlanmıştır.

7. GENEL BİLGİLER

7.1.KRONİK BÖBREK YETMEZLİĞİ

7.1.1.Tanım

Kronik böbrek yetmezliği; kronik renal veya sistemik hastalıklara bağlı olarak nefronların progresif ve geri dönüşümsüz kaybı sonucu oluşan bir sendromdur. Glomerüler filtrasyon hızındaki azalmanın süresi 3–6 aydan daha uzundur. Glomerüler filtrasyon hızı, genellikle yıllar içinde giderek azalır ve bu azalma, altta yatan nedene göre büyük değişkenlik gösterir. Glomerüler filtrasyon değerinde azalmanın sonucu böbreğin sıvı-solüt dengesini ayarlama ve metabolik-endokrin fonksiyonlarında kronik ve ilerleyici kayıp oluşur. Klinik açıdan KBY, asemptomatik böbrek fonksiyon azalmasından üremiye kadar değişen bir spektrum gösterir. Böbrek yetmezliği olan bir hastada; 3 aydan uzun süren azotemi, uzun süreli üremik belirti ve bulgular, renal osteodistrofi belirti ve bulguları, bant keratopati veya konjonktival kalsifikasyonlar, üremik nöropati, anemi, hiperfosfatemi, hipokalsemi, idrar sedimentinde geniş silindirler ve radyolojik incelemede, böbreklerin küçülmüş olarak görülmesi kronik hastalık göstergeleridir (İliçin G ve ark, 1996). KBY tanısında pratikte en çok kullanılan yöntem radyolojik olarak böbreklerin küçük olduğunun gösterilmesidir. Bunun yanında amiloidoz, hidronefroz, polikistik böbrek hastalığı, diyabetik nefropati, multipl miyelom, edinsel immün yetersizlik sendromu ile ilgili nefropati ve böbreğin infiltratif hastalıklarında KBY olmasına rağmen böbrek boyutları küçülmemiş olabilir. Böbrekler küçükse tanı ve ayırıcı tanı amaçlı böbrek biyopsisinin yeri çok sınırlıdır (Vanholder R ve ark, 1994).

7.1.2. Etiyoloji

Her türlü kronik böbrek hastalığı kronik böbrek yetmezliği ile sonuçlanmaktadır. Toplumlar arasında sebepler açısından büyük değişkenlikler vardır. Amerika Birleşik Devletleri'nde kronik böbrek yetmezliğinin başta gelen nedeni diyabetik nefropati (%37,4), hipertansiyon (%26,9) ve glomerülo nefritlerdir (%13,4). Ülkemizde ise çocukluk döneminde genel olarak konjenital anomaliler ve enfeksiyonlar ilk sırayı alırken, erişkinlerde kronik glomerülo nefritler, diyabetik nefropati, hipertansiyon, kronik piyelonefrit/tubulointerstitial nefritler ve ürolojik hastalıklar ön sıraları almaktadır. Ülkemizde hastaların önemli bir bölümü hekime ileri üremik tablo içinde başvurduğu için temelde yatan hastalığın bulunması mümkün olmayabilir.

7.1.3. Patogenez

Kronik böbrek yetmezliğindeki temel patoloji ilerleyici nefron kaybı ve böbrek fonksiyonlarının kalan nefronlarca yürütülmeye çalışılmasıdır. Böbrek fonksiyonlarındaki yetersizlik, geri kalan sağlam nefronlarda oluşan adaptif değişikliklerle geciktirilir. Böbrek hastalığına yol açan sebepler ortadan kaldırılsa bile glomerüllerdeki azalma ilerleyici karakter gösterir ve bu ilerleyicilik önlenemez (Dubrow A and Levin NW, 1995). Glomerüler hipertrofi ve glomerüloskleroza yol açan glomerüler kapiller hipertansiyon ilerleyen böbrek yetersizliğinin gelişmesinde önemli faktörler olarak düşünülmektedir. Kompansatuar glomerüler hipertrofi geri kalan nefronlarda her zaman tübüler hipertrofiyle ilişkilidir. Tübüler hipertrofi artmış enerji tüketimi ile bağlantılıdır. Hayvan modellerinde artmış enerji tüketiminin tübülointerstisyel hasara yol açan reaktif oksijen metabolitlerinin artması ile ilişkili olduğu öne sürülmüştür. KBY'de böbreğin bütün fonksiyonlarında (ultrafiltrasyon, sekresyon, reabsorbsiyon ve endokrin) değişik derecede ilerleyici azalma oluşur. İdrarla atılan birçok metabolizma atığı organizmada birikmeye başlar. Üremik toksin adı verilen bu toksinlerden özellikle küçük ve orta molekül ağırlıklı olanlar üremik toksisiteden sorumlu tutulmaktadır.

Kronik böbrek yetmezliğinde araya giren akut stresler hastayı hızla üremik tabloya sokar. Bu reversibl faktörlerin giderilmesi ile hasta sıklıkla tekrar eski durumuna döner. Kronik böbrek yetmezliğini agreve eden faktörler aşağıda görülmektedir (Stone WJ and Hakim RM, 1995).

- Dehidratasyon
- Konjestif kalp yetmezliği
- Nefrotoksik ajanlar
- Obstrüksiyon
- Kanama
- Hipertansiyon
- Enfeksiyon
- Gebelik

Böbrek yetmezliğinin derecesini belirlemede kullanılan en güvenli yöntem glomerül filtrasyon hızının hesaplanmasıdır. Glomerül filtrasyon hızında meydana gelen ilerleyici ve dönüşümsüz azalma gelişmekte olan KBY'nin en önemli göstergesidir. Glomerül filtrasyon hızının tayininde en sık kullanılan yöntem kreatinin klirensidir. Glomerül filtrasyon hızına göre kronik böbrek yetmezliği beş evreye ayrılarak incelenir (NKF, 2002).

Evre 1: Böbrek rezervinin azalma dönemidir ($GFH \geq 90$). Endojen kreatinin klirensi ile belirlenebilen GFH düşüklüğü dışında KBY'nin klinik ve laboratuvar bulgusu yoktur.

Evre 2: Hafif böbrek yetmezliği dönemidir (GFH : 60–89). Kan üre ve kreatinin konsantrasyonları normalin üst sınırındadır. Böbreğin ekskresyon, biosentetik ve regülatuar fonksiyonları genellikle iyi olduğu için klinik belirti ve/veya bulgu yoktur.

Evre 3: Orta düzeyde böbrek yetmezliği dönemi (GFH :30–59). GFH’da düşmenin yanı sıra BUN, kreatinin değerlerinin normal değerleri aşması, idrar konsantrasyonunda düşme, noktüri, poliüri, polidipsi, hafif anemi ,halsizlik, hipertansiyon, çocuklarda büyüme geriliği gibi KBY’nin erken işaretleri bulunur. Ancak dehidratasyon, hipovolemi, kalp yetmezliği, enfeksiyon, obstrüksiyon ve nefrotoksik ilaç kullanımı gibi araya giren reversibl faktörler hastayı hızla üremik tabloya sokar. Bu faktörler düzeltilirse hasta sıklıkla tekrar eski durumuna kavuşur.

Evre 4: Belirgin böbrek yetmezliği ve klinik üremi dönemi (GFH :15–29). BUN ve kreatinin kalıcı olarak yükselmiş, ikinci dönemdeki semptomlar daha da belirginleşmiş, renal osteodistrofi bulguları, hiperfosfatemi ve hipokalsemi ortaya çıkmış, ürik asit yükselmiştir. Normokrom normositer anemi bulunur. Hafif metabolik asidoz görülür. Özellikle gastrointestinal, kardiyovasküler ve nörolojik sistemlerle ilgili bulgular hakim olmaya başlamıştır.

Evre 5: Terminal üremi dönemi (GFR <15). Yukarıdaki değişiklikler şiddetlenmiş, idrar miktarı rölatif olarak azalmış, tüm organ ve sistemlerle ilgili bulgular ortaya çıkmıştır. Terminal dönemde ortaya çıkan klinik sendrom, üremi olarak tanımlanır. Bu dönem konservatif tedavi ve diyet regülasyonunun yetersiz kaldığı ömür boyu mutlak diyaliz desteğinin gerektiği dönemdir.

7.1.4. Klinik

Kronik böbrek yetmezlikli hastalarda yıllar içinde böbrek fonksiyonlarının giderek kaybolması ile serum düzeyleri yükselen azotlu maddeler ve diğer yıkım ürünlerinin toksik etkileri sonucu üremik sendrom denilen bir çok belirti ve bulgular ortaya çıkar. Üremik sendromda görülen klinik manifestasyonlar aşağıda görülmektedir (Kimmel Paul L, 1998).

Mental ve nörolojik bulgular

Uyku bozuklukları	Huzursuz bacak	Flapping tremor
Konsantrasyon bozukluğu	Polinöropati	İrritabilite, kramp
Demans	Konvülsiyon	Kas güçsüzlüğü
Baş ağrısı	Stupor, koma	Halsizlik
Anksiyete	Fasikülasyonlar	Ayaklarda yanma

Kardiyovasküler sistem

Perikardit	Hipertansiyon	Hipotansiyon
Kardiyomiyopati	Ateroskleroz	Ödem
Diyastolik disfonksiyon	Damar kalsifikasyonu	Aritmi

Solunum sistemi

Plörit	Üremik akciğer	Akciğer ödemi
--------	----------------	---------------

Gastrointestinal sistem

Bulantı, kusma	Gastrit	GIS ülserleri
Pankreatit	Stomatit	Anoreksi
Kabızlık/İshal	Özofajit	Parotit

Hematolojik sistem

Kanama zamanında uzama	Hiperkoagülabilité	Anemi
------------------------	--------------------	-------

Kemik

Osteodistrofi	Hiperparatiroidizm	B2-M Amiloidozis
Kemik kırıkları	Proksimal miyopati	Kas iskelet ağrıları
Aseptik femur başı nekrozu	Gut	Psödogut

Cilt

Kaşıntı	Tırnak atrofisi	Solukluk
Deride kuruluk	Kirli toprak sarısı cilt	
Kutanöz ve subkutanöz kalsifikasyonlar		
Yara iyileşmesinde gecikme		
Damar kalsifikasyonlarına bağlı periferik doku ve parmak nekrozları ve ülserleri		

Endokrin sistem

Amenore	Empotans	Gelişme geriliği
Libido azalması	Anormal glukoz toleransı	İnfertilite
Jinekomasti	Galaktore	Lipid met. bozukluğu

İmmun Sistem

Enfeksiyonlara yatkınlık	Antikor oluşturmada yetmezlik	
Kanser insidansında artış	Lenfosit ve makrofaj fonksiyonlarında bozukluk	

Diğer bulgular

Susama	Hipotermi	Kilo kaybı
--------	-----------	------------

7.1.5. Kronik Böbrek Yetmezliğinin Tedavisi

Kronik böbrek yetmezliği son döneme gelene kadar konservatif olarak tedavi edilir. Genellikle glomeruler filtrasyon hızının < 30-40ml/dakika olduğu hasta gurubunda böbrek yetmezliğinin ilerlemesinin kaçınılmaz olduğu yaygın kabul gören bir düşüncedir. Serum kreatinin düzeyi > 2mg/dl olan kronik böbrek hastalığı gurubunun ancak %5'inde spontan remisyonlar sözkonusudur (İliçin G ve ark, 1996). Kronik böbrek yetmezliğinde progresyonu etkileyen faktörler arasında yaş, cinsiyet, ırk, genetik, proteinüri, hiperlipidemi, HT ve sigara önemli yer alır. Son yıllarda yapılan bir kaç çok merkezli prospektif çalışma bazı terapötik önlemlerin böbrek hastalıklarının ilerlemesini önlemedeki etkinliklerini göstermiştir. KBY'li hastalarda tedavi yaklaşımı řu şekilde düzenlenebilir.

A- KBY'li hastalarda hastalığın progresyonunu etkileyen faktörlere yönelik tedavi:

•Hipertansiyonun tedavisi:

·Sistemik

ACE inhibitörleri, AT2 reseptör blokerleri, diğer antihipertansif ilaçlar

·İntraglomerüler

ACE inhibitörleri, AT2 reseptör blokerleri

Proteinden kısıtlı diyet

•Proteinden kısıtlı diyet

•Fosfor kısıtlaması ve hiperfosfateminin tedavisi

•DM'li hastalarda kan şekerinin sıkı kontrolü

•Lipid düşürücü tedavi

•Glomerül içi trombozun önlenmesi

•Sigara içilmemesi

B- Kronik Böbrek Yetmezliğinde Konservatif Tedavi:

▪Anemi tedavisi

▪Üremik kemik hastalığının tedavisi

▪Hipertansiyon tedavisi

▪Volüm yüklenmesinin tedavisi

▪Hiperkalemi tedavisi

▪Hiperfosfatemi tedavisi

▪Metabolik asidozun tedavisi

C- Renal replasman tedavisi:

Kronik diyaliz tedavisine başlamak için kullanılan en objektif parametre glomerüler filtrasyon değeridir. Kreatinin klirensi 0.1-0.15 ml/dakika/kg düzeyine inince kronik diyaliz tedavisine başlanmalıdır. Pratikte kreatinin klirensi 10ml/dk altına inince veya serum kreatinin düzeyi 12 mg/dl'yi ve kan üre azotu 100 mg/dl'yi aşınca kronik diyaliz tedavisine başlanır. Diyabetik, hiperkatabolik ve yaşlı hastalarda ise kreatinin klirensi 10ml/dk'dan daha yüksek düzeylerde iken kronik diyaliz tedavisine başlamak gerekebilir. Kreatinin klirensi 10ml/dk'nın üzerinde olduğu halde hastalarda, üremiye bağlı nöropati, perikardit, malnütrisyon veya kanama gibi belirti ve bulgular gelişirse de kronik diyaliz tedavisine başlanmalıdır (Akpolat T ve Utaş C, 2001). Kronik böbrek yetmezliğinde renal replasman tedavisi hemodiyaliz, periton diyalizi ve renal transplantasyondan oluşur. Her tedavinin kendine göre avantaj ve dezavantajları vardır. Hastaların özellikleri iyice değerlendirildikten sonra bu tedavilerden biri uygulanır. Gerekğinde birinden diğerine transfer yapılabilir.

7.2. PERİTON DİYALİZİ

7.2.1.Tanım

Periton diyalizi 20 yıl önce uygulanmaya başlanan basit, rahat ve ucuz olması nedeni ile kronik böbrek hastalarında yaygın olarak kullanılan bir renal replasman tedavi yöntemidir. Dünyada yaklaşık 100.000 hasta tarafından kullanılmaktadır. Çocuklarda periton diyalizi hemodiyalize oranla daha çok tercih edilmektedir.

Periton diyalizi, sıvı içeren iki kompartmanı ayıran bir membran zar vasıtasıyla su ve solütlerin transportudur. Bu kompartmanlar; peritoneal kapillerlerdeki kan ve periton boşluğundaki diyaliz solusyonudur. Periton zarı, periton boşluğunu sınırlayan seröz bir zardır. Yetişkinlerde peritoneal membranın yaklaşık ortalama yüzey alanı vücut yüzey alanına eşittir ve 1-2 m² arasındadır (Pawlaczyk K ve ark, 1996). İnfantlarda peritonun yüzey alanı vücut yüzeyine göre adultlardan daha büyüktür. İç organları örten visseral periton, total periton yüzey alanının %80'ini oluşturur, süperior mezenterik arterden kanlanır ve venöz drenajı portal sistem yoluyla sağlanır. Buna karşılık PD'de daha önemli olduğu düşünülen pariyetal periton; karın boşluğunu ve duvarlarını örter, lomber, interkostal ve epigastrik arterlerden kan alır ve inferior vena kavaya drene olur. Periton ve periton boşluğunun ana lenfatik drenajı diyafragmatik peritondaki açık ağızlarla sağlanır ve sağ lenfatik duktusa drene olur (Daugirdas JT ve ark, 2001). Bu lenfatiklerden periton içi partiküller, hücreler, koloidler ve izoozmotik

sıvılar absorbe edilir. Yaklaşık absorpsiyon hızı 0,5–1 ml/dk'dır. Periton zarı, mikrovillusları olan ve ince, kaygan bir sıvı tabakası oluşturan tek tabakalı mezotel hücreleriyle kaplanmış, kollajen ve diğer lifleri, peritoneal kapilleri, lenfatikleri içeren interstisyumdan oluşur (Fox JR ve Wayland H, 1996). Peritoneal kapillerden periton boşluğuna solüt taşınmasında altı anatomik direnç bölgesi vardır. Bunlar:

- Peritoneal kapiller endotel üzerindeki durgun sıvı tabakası
- Kapiller endotel
- Endotel bazal membranı
- İnterstisyum
- Mezotelyum
- Mezotel üzerindeki durgun sıvı tabakası

Transport için en önemli direnci kapiller endotel, endotel bazal membranı ve interstisyum oluşturur. Diyalizer olarak rol oynayan periton, farklı özellikte porlar içeren, heterojen ve yarı geçirgen bir membrandır. Rippe'nin tanımladığı "üç por" modeline göre, peritonda transportun farklı boyuttaki üç çeşit por aracılığı ile meydana geldiği gösterilmiştir (Rippe B ve Haraldsson, B, 1994).

▪Küçük porlar: Peritondaki total por alanının yaklaşık %99'unu kaplayan 40–55 Å yarıçapındaki porlardır. Su ve suda eriyen maddelerin (üre, kreatinin, sodyum, potasyum vb.) transportu esas olarak bu porlardan olur, fakat bu porlar proteinler için geçirgen değildir (Rippe B ve Haraldsson, B, 1994).

▪Geniş porlar: Toplam porların %0.01'ini oluşturan 250 Å yarıçapındaki porlardır. Proteinler gibi makromoleküller ancak konveksiyon yoluyla bu porlardan geçerek taşınabilirler (Fox JR ve Wayland H, 1996).

▪Ultraporlar: 3–5 Å çapındaki küçük transsellüler porlar aquaporinler adı verilen membranlar arası proteinlerden oluşurlar. Bunlar solütleri geçirmeyip suyu geçirdiklerinden suya spesifik kanallar oldukları ve eleme (sieving) işleminden sorumlu oldukları tahmin edilmektedir (Marples D, 2001).

Total peritoneal kan akımının indirekt yöntemle dakikada 50–100 ml arasında olduğu tahmin edilmektedir. Periton diyalizinde diffüzyon, hemodiyalizin tersine kan akımından çok efektif peritoneal yüzey alanına ve diyalizata bağlıdır. Ancak düşük kardiyak outputlu durumlarda (hipotansiyon, kalp yetmezliği) kan akımı çok düştüğü zaman periton diyalizinin yeterliliği azalır. Periton kapillerindeki kan akımı vazodilatörlerce artırılabilir.

Peritoneal transportta, peritoneal kapillerler merkezi rolü oynar. Periton membranından transport, total peritoneal yüzey alanından çok peritoneal kapillerlerin yüzey alanına bağlıdır. Kapillerlerin mezotelyumdan olan mesafesi transporta katılımını belirler. Bütün kapillerin kümülatif katkısı da membranın efektif yüzey alanını ve rezistans özelliklerini belirler. Buna göre periton kapillerine yakın olan periton yüzeyi bölgesi efektif periton yüzey alanını oluşturur (Daugirdas JT ve ark, 2001). Bu nedenle, aynı peritoneal yüzey alanına sahip olan iki hastanın peritoneal vaskülarizasyonu ve dolayısıyla efektif peritoneal yüzey alanı belirgin farklı olabilir.

Periton diyalizi değişimleri sırasında sıvı ve solütlerin uzaklaştırılmasında; diffüzyon, ultrafiltrasyon ve lenfatik drenaj (absorpsiyon) rol oynamaktadır.

a-) Diffüzyon: Membranın iki tarafı arasında konsantrasyon gradienti varlığında, yüksek konsantrasyondan düşüğe doğru gerçekleşir. Peritoneal diyalizde diffüzyon oranlarını solütlerin konsantrasyon farkları, solütlerin molekül ağırlıkları, membran direnci ve efektif peritoneal yüzey alanı etkiler. Üremik solütler ve potasyum kandan diyaliz sıvısına geçerken; glukoz, laktat ve daha az oranda kalsiyum ters yönde hareket eder.

b-) Ultrafiltrasyon: Suyun ozmotik ve hidrostatik basınç gradienti sonucu hareket etmesine bağlı gerçekleşir. Ultrafiltrasyon sadece su transportunu içermez, ultrafiltrasyon hızına bağlı olarak konveksiyon ile solüt transportu da gerçekleşir. Diffüzyonun aksine, konveksiyon ile solüt transportu molekül büyüklüğünden (membran limitinin altında olduğu sürece) bağımsızdır. Ultrafiltrasyon; konsantrasyon gradienti, hidrostatik basınç gradienti, ozmotik ajan için yansıma katsayısı, efektif peritoneal yüzey alanı, peritoneal membranın hidrolik geçirgenliği ve onkotik basınç gradientine göre değişir.

c-) Absorpsiyon: Lenfatikler yoluyla nispeten sabit bir hızda gerçekleşmektedir. Hem solüt, hem sıvı çıkarılmasını engeller. Peritoneal boşluktan sıvı absorbe eden lenfatiklerin etkinliği kişiden kişiye belirgin olarak değişebilir. İntraperitoneal hidrostatik basınç ne kadar yüksekse, o kadar fazla sıvı absorbe edilir (Imholz Al ve ark, 1998).

7.2.2. Periton Diyalizi İşlemi:

PD karın boşluğuna küçük bir operasyonla yerleştirilen, silikon veya poliüretandan yapılan, bir veya iki dacron keçe içeren kateter aracılığı ile yapılır. Dacron keçeler bir ay içinde fibröz doku ve granülasyon dokusu oluşturmaya yönelik lokal inflamatuvar bir cevap uyarırlar. Bu fibröz doku kateter keçesini pozisyonunda

sabitleştirmeye ve cilt yüzeyinden veya periton boşluğundan keçeyi geçerek cilt altı tünele doğru olabilecek bakteriyel migrasyonu önlemeye yarar.

Periton diyalizinin hastanın ihtiyacına göre farklı uygulama şekilleri vardır:

1) Sürekli ayaktan periton diyalizi (SAPD): Karın boşluğunda sürekli olarak diyaliz solüsyonu bulunur. Sıvı genellikle 4–6 saatte bir olmak üzere günde 4 defa değiştirilmekle birlikte, hastanın ihtiyacına göre 3–5 defa olarak da programlanabilir. Karın boşluğuna diyaliz sıvısının verilmesi ve boşaltılması yerçekiminden faydalanılarak manuel olarak gerçekleştirilir.

2) Aletli periton diyalizi (APD): Periton diyaliz makinesi aracılığı ile evde uygulanır. Hasta yatmadan önce set ve solüsyon torbaları makinaya yerleştirilir ve makina hasta için önerilen şekilde programlanır. Gerektiğinde tedavi programı değiştirilebilir. Hasta uyurken makine gece boyunca karın boşluğuna diyaliz sıvısını verir ve programlanan bekleme süresinin sonunda sıvıyı boşaltır. Aletli periton diyalizi, sürekli siklik periton diyalizi (SSPD) ve gece aralıklı periton diyalizi (NIPD) olmak üzere ikiye ayrılır. SSPD’de hasta karnında gün boyu periton diyaliz solüsyonu taşır fakat değişim yapmaz ve bir transfer setine bağlı değildir. Yatma vakti hasta periton diyaliz makinesine bağlanır. NIPD’de hasta siklus periyodunun sonunda karnını tamamen drene eder ve karnı gün boyu kuru kalır.

3) Her iki yöntemin birlikte uygulandığı durumlar: Daha yüksek klirens ve ultrafiltrasyon sağlamak amacıyla son yıllarda SAPD ve APD sıklıkla birlikte kullanılmaya başlamıştır.

7.2.3.Diyaliz Solusyonları:

Diyaliz solüsyonları, şeffaf, yumuşak plastik torbalarda veya daha seyrek olarak, yarı sert plastik kaplarda muhafaza edilir. Erişkin hastalar için SAPD solüsyonları 1.5, 2.0, 2.25, 2.5 veya 3.0 L’lik volümler halinde bulunmaktadır. Genellikle kullanılan torbalar, rutin yıkamaya izin verecek şekilde yaklaşık 100 ml kadar fazla doldurulurlar. PD solüsyonlarında kullanılan osmotik ajan genellikle dekstrozdur. Bu solüsyonların glukoz konsantrasyonları genellikle %1.36, %2.27 ve %3.86 olup yaklaşık osmolariteleri sırasıyla 345, 395 ve 484 mOsm/L’dir. PD solüsyonlarının pH’sı, ısı sterilizasyonu sırasında glukozun yanmasını önlemek için 5,5’e kadar düşürülür. Genellikle iyi tolere edilmekle birlikte bazen asidik pH ağrı yapabilir. Periton diyaliz solüsyonu pH’sının düşük olması lökositlerin fagositoz, bakteri öldürme ve superoksit üretim yeteneklerini bozar Isı ile sterilizasyon işlemi, periton zarı üzerine toksik etkileri olan glukoz yıkım ürünlerinin ortaya çıkmasına yol açar.

Periton diyalizi tedavisinde hastanın kendi periton dokusu yarı geçirgen membran görevini üstlenir. Tedavinin uzun dönemde başarılı olabilmesi için periton membranının yapısal ve fonksiyonel özelliklerinin korunması gerekir. Bununla beraber standart PD solüsyonlarının kullanıldığı bir tedavide zamanla periton membranının yapısal ve fonksiyonel özelliklerinin değişebildiği gözlenmiştir (De Vriese AS ve ark 2001). Bu yapısal değişiklikler arasında interstisyel fibrozis, mezotel ve damar duvarı bazal membranlarında reduplikasyon, damar duvarı media tabakasında hyalinizasyon ve neoanjiogenezis sayılabilir. Bu değişikliklerin nedeni olarak en çok standart solüsyonların biouyumsuz özellikleri suçlanmıştır. Bunlar; asit pH ,yüksek konsantrasyonda glukoz ,yüksek konsantrasyonda glukoz yıkım ürünleri , yüksek konsantrasyonda laktat ,yüksek ozmolarite, ileri glikolizasyon son ürünü oluşturma potansiyelidir (Devuyst O ve ark, 2002). Ayrıca sık tekrarlayan peritonit atakları ve torbalar içindeki plastik partiküller de membranın yapısal ve fonksiyonel özelliklerini bozulmasında katkıda bulunur (Fracasso A ve ark, 1999). Sayılan etiyolojik faktörlerin peritonun yapı ve fonksiyonunu nasıl bozduğu tam olarak anlaşılabilmiş değildir. PD solüsyonlarının, şiddetli ve uzun süreli peritonitlerin mezotel hücresi ve makrofajları uyarması ile salınan büyüme faktörleri ve sitokinlerin fibrotik süreci başlattığı ileri sürülmektedir. Uyarılan mezotel hücreleri ESM proteinleri ile TGF β -1 ve İL-1 sentezini artırırken, makrofajlar da TGF β -1, İL-1, TNF- α gibi fibrojenik sitokinlerin yapımını arttırmaktadır (Chaimovitz C, 1994). Bu sitokinlerden üzerinde en fazla durulan ve en potent olduğu söylenen TGF β -1'dir. Bu sitokin ESM proteinlerinin yapımını artırırken yıkımlarını engellemektedir (Kang DH ve ark, 1999).

Yukarıda sayılanlar gözönünde bulundurularak alternatif solüsyonlar üretilmiştir. Ülkemizde de son yıllarda kullanılmaya başlanan solüsyonlar şunlardır:

Glukoz içermeyen yeni periton diyalizi solüsyonları:

Icodextrin (Extraneal): Nişastanın hidroliziyle elde edilen bir glukoz polimeridir. 16.200 Da ağırlığındadır ve izoozmolardır (Alsop RM, 1994). Düzenli kullanan hastalarda volüm kontrolünün ve kan basıncının kolaylaştığı, lipid profilinin iyileştiğine dair veriler vardır (Woodrov G ve ark, 2000).

Nutrineal: Ozmotik ajan olarak aminoasit içerir (Jones MR ve ark, 1992).

GYÜ Oranı Azaltılmış Glukoz Solüsyonları: Gambrosol Trio ve Balancedir. Tampon madde olarak laktat içerirler. Daha az asidik, fizyolojik ve nötral pH değerine sahiptirler (Tranaeus A, 2000).

GYÜ Oranı Azaltılmış ve Bikarbonat İçeren Glukoz Solusyonları:

Physioneal: Tampon madde olarak hem bikarbonat hem laktat içerir. pH değeri 7.4 dür.

7.2.4. Peritoneal Eşitleme (Dengelenme) Testi (PET):

Her hasta için uygun diyalizerin seçilebildiği hemodiyalizin aksine, periton diyalizi hastaları membranları ile doğarlar. Periton membranının transport özellikleri kişiden kişiye büyük farklar gösterebilir. Günümüzde membran transport özelliklerini değiştirebilecek klinik olarak kanıtlanmış bir yöntem yoktur.

Bir hastanın periton diyaliz reçetesini belirlemede atılacak ilk adım o hastanın periton membran özelliklerini bilmektir. Periton membranının transport özelliklerini belirlemede kullanılan standart yöntem Twardowski (Twardowski ZJ, 1989) tarafından tarif edilen “PET” (Periton Eşitleme Testi)’dir. Batına diyaliz sıvısı verildikten sonra zaman içinde kandaki üre-kreatinin diyalizata geçer ve diyalizattaki miktarı gittikçe artar. Bu arada diyaliz sıvısındaki glukoz da kana geçer ve diyalizattaki miktarı giderek azalır. Periton ne kadar geçirgen ise madde değişimi o kadar hızlı ve büyük miktarda olur. Klinik pratikte peritoneal transport (periton zarının geçirgenliği), üre (D/P üre), kreatinin (D/P Cr), sodyum (D/P Na) ve diğer maddeler için diyalizatla plazma arasındaki dengelenme oranları kullanılarak değerlendirilir. Dengelenme oranları, diffüzyon ve ultrafiltrasyonun etkisini ayırmaktan çok birarada ölçer. Ultrafiltrasyon ve peritoneal transportun değerlendirilmesi için hala en çok PET testi kullanılmaktadır ve bu test genellikle doğru sonuç verir (Twardowski ZJ, 1990). PET testi genellikle tedavi başladıktan 2-4 hafta sonra uygulanır. Daha sonra 6 ayda bir ya da membran transport özellikleri değiştiğinde tekrarlanır.

PET testi protokolü:

▪Hasta gece 2 litre %2.27 dekstroz içeren diyaliz solüsyonu kullanır. 8–12 saatlik bir gece değişiminden sonra, en az 20 dakika süre ile diyaliz solüsyonu drene edilir.

▪Isıtılmış, %2.27 dekstroz içeren 2 litrelik bir diyaliz solüsyonu, torbaya tutturulmuş klamplarla birlikte tartılır. Hasta sırtüstü yatar pozisyonda diyalizat 10 dakikada karına verilir. Hasta, her 400 ml diyaliz solüsyonu verildikçe bir yanından öbür yanına dönmelidir.

▪Tüm diyalizat verildiği an 0 (sıfır) anıdır. 0 ve 120. dakikada 200 ml diyalizat drene edilir. 10 ml örnek glukoz, üre, kreatinin ölçümü için alınır ve 190 ml periton boşluğuna geri verilir. 120. dakikada glukoz, üre, kreatinin için kan örneği alınır.

▪4 saat sonra diyalizat 20 dakikada drene edilir. 10 ml örnek glukoz, üre, kreatinin ölçümü için alınır.

▪Drenajdan sonra, diyalizat ve üzerine tutturulmuş klamplarla birlikte tekrar tartılır. İnfüzyon öncesi ağırlık, drenaj sonrası ağırlıktan çıkarılmak suretiyle ultrafiltrasyon ağırlığı ve dolayısıyla volümü hesaplanmış olur.

Hastaların transport şekli diyalizat/plazma kreatinin (D/P kreatinin) ve D/D0 glukoz dengelenme eğrileri referans persentilleri ile karşılaştırılmasıyla belirlenir. PET testi sonuçlarının yorumlanması:

1.) UF volümü saptanır

2.) 0, 2 ve 4. saatte diyalizat glukoz düzeyi belirlenir ve 4.saat diyalizat/başlangıç diyalizat glukoz (D/D0 glukoz) değeri bulunur. Bu ultrafiltrasyon kapasitesini tanımlar. D/D0 glukoz eğrisi ile D/P kreatinin eğrisi arasında ters bir ilişki vardır ve genellikle onun bir yansımasıdır.

3.) 0, 2 ve 4. saatte diyalizat kreatinin düzeyi belirlenir ve 4. saatte diyalizat/plazma kreatinin oranı (D/P Cr) bulunur. Bu oran solüt transportu hakkında bilgi verir. 4.saatte ortalama D/P Cr oranı 0.65'tir. Hastalar, 4.saatteki D/P Cr oranlarına göre dört kategoriden birine girerler (yüksek, yüksek-orta, düşük-orta ve düşük).

Yüksek transportlu hastalarda üremik toksinler iyi temizlenir, ultrafiltrasyonları ise yetersizdir. Bu hastalar pratikte iyi diyaliz olmaya eğilimlidir. Ancak bu hastalarda glukozun peritondan hızlı emilimi sonucunda ortaya çıkan ultrafiltrasyon yetmezliğine bağlı kronik volüm yükü nedeniyle kardiyovasküler morbidite artmış olabilir. Ayrıca yüksek transportlularda hipoalbuminemi riski de artmıştır. Yüksek transportlu periton, çocuklarda büyümeyi kötü etkileyen faktör olarak kabul edilmektedir. Bu hastalarda doku anabolizması ve büyüme için gerekli olan bazı maddelerin önemli oranda peritondan kaybedildiği gösterilmiştir (Alexander SR ve Warady BA, 1998). Bunlarda sık ve kısa süreli beklemeli değişimler önerilir. Düşük transportlu hastalarda ise üremik toksinler iyi temizlenmez, fakat ultrafiltrasyonları iyidir. Bu hastalarda sıklıkla yetersiz diyalize ait semptomlar mevcuttur ve dehidratasyon yönünden hastalar takip edilmelidir. Düşük transportlularda uzun bekleme süreli, yüksek volümlü değişimler önerilir. Hem diyaliz hem de ultrafiltrasyonun yeterli olduğu yüksek-orta ve düşük-orta transportlu gruplar SAPD için en uygun gruplardır. Birçok faktör PET'in yanlış sonuç vermesine neden olabilir.

Bu faktörler ;

- Rezidüel volüm
- Periton boşluğunda tam olmayan karışma
- Hastanın hidrasyon durumu
- Periton boşluğundan drene edilen sıvının saklanması
- Plazma glukoz düzeyi
- Glukoz ve kreatinin tayinine ilişkin hatalar olarak sıralanabilir.

7.2.5.KT/V ve Kreatinin klirensi (CrCI)

Diyalizde yeterlilik kavramı ilk kez 1983 yılında The National Cooperative Dialysis Study (NVDS) çalışmalarıyla ortaya konmuştur (Laird N.M ve ark, 1983). Periton diyalizinin yeterliliği klinik gözlemler ve biyokimyasal ölçümlerle değerlendirilebilir. Fraksiyonel üre klirensi (Kt/V üre) ve CrCI (kreatinin klirensi), periton diyalizinde diyaliz yeterliliğini ölçmede en sık kullanılan yoldur. Her ikisi de bir peritoneal, bir de rezidüel renal komponent içerir. Kt/V ile SAPD hastasının prognozu arasında ilişki olduğunu gösteren çalışmalar olduğu gibi (Selgas R ve ark, 1993), olmadığını bildiren çalışmalar da vardır (Goodship T.H.J ve ark, 1993). Blake ve ark. diyaliz dozu ile hasta prognozu arasındaki korelasyon gösteren çalışmaları dizayn etmenin zor olduğunu, SAPD hastasındaki diyaliz yeterliliğini, hastanın semptom ve bulgularından yararlanarak değerlendirmenin daha uygun olacağını belirtmişlerdir (Blake P.G ve ark, 1992).

DOQI periton diyalizi çalışma grubu, periton diyalizi hastalarında hem Kt/V'nin, hem de CrCI'nin ilk 6 ay boyunca üç kez, daha sonra her 4 ayda bir ve hastanın klinik durumunda veya periton diyalizi reçetesinde her belirgin değişiklikten sonra ölçülmesi gerektiği önerisini getirmiştir (NKF DOQI, 1997). İdrar klirensi, rezidüel renal fonksiyon ihmal edilebilir düzeye ininceye kadar, her 2 ayda bir ölçülmelidir. Tablo 3'te periton diyalizi için DOQI (Dialysis Outcomes Quality Initiative) ve Kanada Nefroloji Derneği'nin önerilen klirens hedefleri görülmektedir.

Tablo 3. Periton diyalizi için klirens hedefleri

(1) DOQI

	SAPD	SSPD	GAPD
Kt/V haftada	2.0	2.1	2.2
CrCI haftada	60	63	66

(2) Kanada Nefroloji Derneği

(SAPD, SSPD, GAPD)		(SAPD, SSPD, GAPD)	
(Yüksek/yüksek-normal)		(Düşük/düşük-normal)	
Kt/V haftada	2.0		2.0
CrCI haftada	60		50

Periton diyalizindeki hastalarda Kt/V ile CrCI arasında uyumsuzluk sık rastlanan bir durumdur. En sık rastlanan uyumsuzluk Kt/V hedefinin sağlandığı fakat CrCI'nin sağlanmadığı durumdur. Bu durum rezidüel renal fonksiyonunu kaybetmiş olan hastalarda, APD'deki hastalarda ve düşük transportlu hastalarda görülebilir. CrCI hedeflerinin sağlandığı fakat Kt/V hedeflerinin sağlanmadığı durum ise, en sık anlamlı rezidüel renal fonksiyonu olan hastalarda görülür. Periton diyalizi hastalarında mümkünse, her iki hedefi sağlayacak şekilde reçete değiştirilmelidir. Ancak iki klirens hedefinden biri sağlanmışsa ve hasta klinik olarak iyiye, hastanın periton diyalize devam etmesi önerilir. Eğer klirens hedeflerinden hiçbiri sağlanamıyorsa ve hasta klinik olarak da iyi değilse, hemodiyalize geçmesi düşünülmelidir.

Tablo 4'de periton diyaliz hastalarında klirensi belirleyen faktörler görülmektedir (Diaz Buxo JA ve ark, 1999).

Tablo 4. Periton diyaliz hastalarında klirensi belirleyen faktörler

A-Receteye bağlı olmayan faktörler

- Rezidüel renal fonksiyon
- Vücut yapısı
- Peritoneal transport özellikleri

B-Receteye bağlı faktörler

1- APD

- Gündüz değişimlerinin sayısı, volümü ve tonisitesi
- Makinede kalma süresi, siklus sıklığı, değişim volümü

2- SAPD

- Değişim sayısı
- Değişim vol. ve tonisitesi
- Diyaliz solüsy. tonisitesi

7.2.6.Ultrafiltrasyon

Periton diyalizinin önemli bir amacı sıvı dengesinin sağlanmasıdır. Diyaliz hastalarında sıvı yükü kardiyovasküler morbidite ve mortalitenin yüksek olmasında rol oynayabilir ve yüksek transport özelliklerine sahip sürekli ayaktan periton diyalizi hastalarında görülen yüksek mortalite ile ilişkili olabilir. Periton diyalizi sırasında oluşan net sıvı transportu hidrostatik ve osmotik basınçlar ve lenfatik akım tarafından belirlenir (Khanna R, 1999).

Ultrafiltrasyon yetmezliği (UFY), periton diyaliz tedavisini sona erdiren en önemli faktörlerden birisidir ve sıklığı yıllar içinde artar. UFY'ne birinci yıl sonunda %3, altıncı yıldan sonra ise %31 oranında rastlanmaktadır. Yüksek glukoz konsantrasyonlu solüsyonlar kullanılmasına karşın kuru ağırlığa ve normal kan basıncına ulaşamama, şiddetli tuz kısıtlamasına karşın semptomların devam etmesi, hastane tedavisi veya hemodiyaliz gerektirmesi, günde üç veya daha fazla %3,86 dekstrozu konsantrasyonlu sıvı kullanılmasına karşın hala sıvı dengesi kurulamaması ve daha objektif bir tanımla 4 saatlik PET testi sonunda %2,27 dekstrozla 100 ml'den, %3,86 dekstrozla 400 ml'den daha az ultrafiltrasyon yapıyorsa UFY'den bahsedilmektedir (Krediet RT, 1999).

7.2.7.Periton Diyalizinin Komplikasyonları

Periton diyalizi genellikle iyi tolere edilir ve çoğu hasta için etkin bir renal replasman tedavisi sağlar. CAPD'nin komplikasyonları aşağıda gösterilmiştir (Jacobson HR ve ark, 1999).

A-Enfeksiyöz komplikasyonlar:

- Peritoneal enfeksiyon
- Çıkış yeri enfeksiyonu
- Tünel enfeksiyonu

B-Mekanik komplikasyonlar:

- Herni oluşumu
- Genital ödem
- Karın duvarı ve kateter çevresi sızıntısı
- Hidrotoraks
- Sırt ağrısı
- Gastroözafajial reflü

C-Peritonun membran yapısı ve permeabilite değişiklikleri

- Ultrafiltrasyon kaybı
- Peritoneal yapışıklıklar
- Sklerozan peritonit
- Peritoneal klirensin azalması

D-Metabolik komplikasyonlar:

- Glukoz metabolizma bozukluğu
- Protein kaybı
- B-2 M amiloidoz
- Hiponatremi/hipernatremi
- Hipokalemi/hiperkalemi
- Hipomagnezemi
- Lipid anormallikleri
- Renal osteodistrofi
- Yüksek laktat düzeyleri
- Hipo/hiperfosfatemi
- Hipokalsemi/hiperkalsemi

E-Kardiyovasküler ve pulmoner komplikasyonlar

- Aritmi
- Kronik hipotansiyon-hipertansiyon
- Sol ventrikül diyastolik disfonksiyonu
- Bazal atelektazi
- Akut akciğer ödemi
- Zorlu VC'de düşme

F-Diğer komplikasyonlar:

- Pankreatit
- Peritoneal eozinofili
- Hemoperitoneum

7.2.8.PERİTON DİYALİZİNİN METABOLİK KOMPLİKASYONLARI

Glukoz ve yan etkileri

Standart diyaliz solüsyonlarında glukoz; güvenli, ucuz ve konsantrasyonlarında hızlı değişim göstermemesi nedeni ile tercih edilen ozmotik bir maddedir. Uzun dönem periton diyalizi hastalarında glukoz ve yıkım ürünlerinin periton zarı yapısında ve fonksiyonlarında değişikliğe yol açtığı son senelerde yapılan çalışmalarla gösterilmiştir (Davies SJ ve ark, 1996). Glukoz yerine aminoasitler ve icodekstrin benzeri ozmotik maddeler bazı solüsyonlarda kullanılmış olmasına rağmen, glukoz hala yaygın olarak tercih edilmektedir. Glukozun periton zarı üzerine etkilerinin yanı sıra sistemik metabolik etkileri de vardır. Periton diyaliz membranından kolayca diffüzyonla geçebilmektedir. Kişiden kişiye membran geçirgenliği değişmekle birlikte periton boşluğu içerisine konulan glukoz solüsyonun 4 saat sonunda % 20-80 arasında değişen oranlarda geçiş gösterdiği tespit edilmiştir. Periton diyaliz solüsyonlarında düşük, orta veya yüksek konsantrasyonda olmak üzere değişen miktarda glukoz bulunmaktadır. Düşük konsantrasyonda diyaliz solüsyonu ile periton diyalizi yapan bir hasta, günde yaklaşık 800 kaloriyi solüsyon içindeki glukozdan almaktadır. Bu durum malnütrisyonu olan hastalarda avantaj sağlayabileceği gibi, metabolik yan etkilerin gelişimine de neden olabilmektedir (Fronzo RA ve ark, 1978).

Böbrek yetmezliği olan hastalarda insülin direnci olduğu bilinmektedir. İnsülin direnci bu hasta gurubunda aterosklerozis dolayısıyla kardiyovasküler hastalık gelişim riskini arttırmaktadır. Periton solüsyonları sebebi ile hastalara glukoz yüklenmesi, var olan insülin direncini daha fazla artırarak kardiyovasküler hastalık gelişimine neden olmaktadır.

Periton diyaliz başlanmasını takiben hastalarda kilo alımı sıklıkla görülmektedir. Bu durum üreminin giderilmesi ile beslenmenin düzelmesine bağlanmakla birlikte, solüsyonlarla alınan kalorinin katkısı gözardı edilmemelidir. Kilo alımı, yağ miktarındaki artış, kardiyovasküler hastalık gelişimi için bir risk faktörüdür. Bu hasta gurubunda, metabolik sendromun tanı kriterlerinden biri olduğu bilinen obezite gelişebilir. Diyetle kısıtlamaya gitmek malnütrisyon gelişimine neden olmaktadır (Nordfors L ve ark, 2000).

Daha önceden bilinen glukoz intoleransı olmayan hastalarda periton diyalizini takiben hiperglisemi görülebilmektedir. Kötü glisemik kontrolün olduğu hastalarda yaşam beklentisi azalmakta ve komorbiditeye daha sık rastlanmaktadır. Diyabetin komplikasyonlarının ve kardiyovasküler olay sıklığının azaltılması, yaşam süresinin uzatılması için sıkı glisemik kontrol önerilmektedir. Hastalarda glisemik kontrol için oral hipoglisemik ajan, insülin ve insülin reseptör hassasiyetini arttıran ilaçlar önerilmektedir (Diaz Buxo JA ve ark, 1999). Hiperglisemisi olan periton diyaliz hastalarında hiperozmolarite açısından dikkatli olunmalıdır.

Obezite

Diyaliz hastalarında yapılan çalışmalarda yaşam beklentisi açısından sonuçlara bakıldığında, kilosu fazla olan hastalar daha avantajlı görünmektedir. Genel popülasyonda yapılan çalışmalardaki sonuçlar ise aksini göstermektedir. Obezitenin diyaliz hastalarındaki bu koruyucu etkisi hala tam olarak açıklanamamış değildir. Bu durum, mortalitenin malnütrisyona bağlı artışı ile izah edilebilir.

Son yıllarda obezitenin periton diyaliz hastalarında inflamasyonu arttırdığı ve yaşam süresini azalttığını gösteren birkaç çalışma yayınlanmıştır. Periton diyalizi hastalarında obezite, metabolik değişikliklere yol açarak kardiyovasküler hastalık gelişim riskini arttırabilir (Johnson DW ve ark, 2000).

Obesitede insülin direncinin artması iki teoriyle açıklanmaktadır. Birincisi adipoz dokunun aşırı artması depolama kapasitesini aşar. Karaciğer, pankreas ve kas dokusunda lipid birikir. Lipid birikimi insülin rezistansını uyarır ki bu fenomen lipotoksisite olarak bilinir. İkincisi adipoz doku spesifik adipokinlerin salınımını

artmasıdır. Adipokinler sadece yağ dokusunda değil aynı zamanda karaciğer, kas gibi diğer dokularda da insülin sensitivitesini düzenlerler(Jaswinder K ve ark, 2005).

Lipid bozuklukları

Periton diyaliz hastalarında farklı lipid bozuklukları görülmekle birlikte, sıklıkla LDL-kolesterol, trigliserid, apolipoprotein B ve lipoprotein a yüksek, HDL-kolesterol, apo A-1 ise düşük saptanmaktadır. Hemodiyaliz hastaları ile karşılaştırıldığında LDL-kolesterol ve apo B düzeyleri, periton diyalizi hastalarında daha yüksektir (O’Riordan an E ve ark, 2000). Periton diyalizi hastalarındaki lipid profili, aterosklerozise yatkınlık oluşturmaktadır. Periton diyaliz hastalarında yüksek düzeydeki LDL kolesterol yapımından protein kaybının sorumlu olabileceği ileri sürülmektedir. Hipergliseminin trigliserid yapımını arttırdığı, özellikle glukoz intoleransı olan periton diyaliz hastalarında gösterilmiştir. Bu hasta gurubunda lipoprotein lipaz eksikliği ve VLDL-kolesterol yapımında artış hipertrigliserideminin nedeni olarak suçlanmaktadır. Ancak etiyoloji kesin olarak aydınlatılmış değildir. Yüksek lipoprotein a düzeyleri ise malnütrisyon ve inflamasyon ile ilişkilendirilmektedir. HDL-kolesterol düşüklüğünün nedeni kesin olarak bilinmemekle birlikte peritoneal kayıp etkili olabilir. Genel popülasyonda kardiyovasküler hastalık gelişimi için çok güçlü bir risk faktörü olan hiperlipidemi, periton diyalizi hastalarında henüz kesin bir risk faktörü olarak tanımlanmamaktadır(Moberly JB ve ark, 2002).

Periton diyalizi hastalarında hiperlipideminin tedavisi ile kardiyovasküler mortalitenin azaldığını gösteren yapılmış güçlü bir klinik çalışma yoktur. Tüm hastalara diyet ve kilo kaybı önerileri uygulanabilir görünmesine rağmen periton diyalizi hastalarında malnütrisyon gelişimine yol açabileceğinden dikkatli olunması gereklidir. Malnütrisyon riski sebebi ile periton diyalizi hastalarında hipolipidemik ilaç tedavisi ön plana çıkmıştır. HMG-CoA redüktaz inhibitörleri olan statinler güvenle kullanılabilir ajanlardır. Genel popülasyona benzer oranda rabdomiyoliz ve karaciğer fonksiyonlarında bozulma riski vardır. Fibrat gurubu ilaçlar ise, böbrek hastalarında dikkatli kullanılması gereken ajanlardır. Böbrekten atılan bu ilaçların kullanımında doz ayarlanması yapılmalıdır. Fibrat-statin kombinasyonu diyaliz hastalarında önerilmemektedir(K/DOQI, 2003; Li PK ve ark, 1993).

Ezetimib ince barsaktan kolesterol emilimini engelleyen yeni bir ajandır. Böbrek yetmezliğinde güvenle kullanılabilirliğini gösteren çalışmalar mevcuttur. Statin intoleransı olan hastalarda tercih edilebilir(Nutescu EA ve Shapiro NL, 2003).

Bir fosfor bağlayıcı olan sevalemer HCL'nin kolesterol düzeyini %20 azaltığını bildiren çalışmalar vardır. Hiperlipidemisi olan hastalarda fosfor bağlayıcı ajan seçiminde akılda tutulmalıdır (Chertow GM ve ark, 2002).

7.3.YAĞ DOKUSU ve SALGI ÜRÜNLERİNİN FONKSİYONLARI

7.3.1.YAĞ DOKUSU VE YAĞ HÜCRESİ

Modern toplumların pozitif enerji dengesi ile beslenmesi, yağ dokusu artışı ve obeziteye neden olur (Schling P ve Löffler G, 2002). Yağ dokusu hücre sayısı ve büyüklüğü bakımından yaşam boyu enerji ihtiyacı ve tüketimine bağlı olarak, sürekli hacim değişkenliği gösteren bir dokudur (Lopez F, 2002). Yağ hücreleri enerji depolama ve salgılama sürecinde bu fonksiyonlar için çok karışık sistemler tarafından kontrol edilir. Yağ hücresi pasif bir hücre değildir, aksine günlük enerji alımına bağlı olarak sürekli hacim değişkenliği gösteren, ekstrasellüler sıvıya sitokin ve hormon salgılayan bir hücredir (Frühbeck G ve ark, 2001). Yağ hücresi enerji depolamaya ve salgılamaya adapte olmuştur, yağ lipid damlacıkları trigliserit olarak depolanır ve bu damlacıklar hücrenin yaklaşık %90 kadarını oluşturur, geri kalanını diğer hücre organelleri oluşturur (Caro JF ve ark, 1996).

Yağ dokusu kahverengi yağ ve beyaz yağ olmak üzere ikiye ayrılabilir. Kahverengi yağ hücreleri içerdiği çok sayıda mitokondrileri, erişkinde çok az sayıda bulunması ve termoregülasyonda görev alması ile beyaz yağ hücrelerinden farklıdır. Beyaz yağ dokusu, viseral yağ (karın boşluğunda iç organlar etrafında yerleşmiş olan, omental yağ) ve deri altı yağ olmak üzere iki kısımda incelenir (Montague CT ve SO'Rahilly, 2000). Viseral yağ, total vücut yağının %10 kadarını oluşturur ve yaşlanmayla bu oran %20'lere kadar artabilir. Deri altı ve viseral yağ arasında hücre büyüklüğü, membran reseptörleri, kana yağ asidi salgılama ve yağ depolama fonksiyonları bakımından farklılıklar vardır.

Yağ dokusu ve yağ hücreleri kan damarları ile yakın ilişkilidir ve iyi gelişmiş bir kapiller ağa sahiptir. Yağ dokusu kapillerleri, iskelet kası kapillerlerine göre daha geçirgen ve lipoprotein lipaz bakımından zengindir. Yağ dokusu hücreleri kendi aralarında, kapiller endotel ve damar düz kas hücreleri ile sürekli iletişim halindedir.Yağ hücrelerinin hamileliğin 15. haftasından sonra, fibroblastlardan preadipositlere dönüşümü mitozla çoğalarak olur, yaşamın ilk iki yılında preadipositlerden yağ hücreleri oluşur, büyüklük ve sayı olarak en çok bu yıllarda değişime uğrarlar (Young B ve JW Heath, 2000). Puberteye kadar yağ hücre sayısı

çoğalarak artmaya devam eder. Ergenlikten itibaren yağ hücresinde mitoz görülmez, hücreler sayıca artmaz, sadece hücre büyüklüğü değişir (Warden NAS ve CH Warden, 2001).

7.3.2.YAĞ HÜCRESİNİN FONKSİYONLARI

Son 20 yıl içinde hücre kültür çalışmaları ve mikroanaliz yöntemleri ile yağ hücresi fonksiyonlarının moleküler mekanizmaları yavaş yavaş aydınlatılmıştır. Preadipositlerden yağ hücresinin farklılaşması invitro ortamlarda çalışılmış ve yağ hücresinin fonksiyonları incelenebilmiştir (Mohammed-Ali V ve ark, 1997).

Yağ hücresi ve dokusu; pasif enerji deposu ve aktif metabolik bir endokrin organ olarak görev yapar. Yağ hücresine hormonlar ve sitokinler aracılığı ile endokrin, parakrin ve otokrin sinyaller gelir. Yağ hücresi membranında ve stoplazmasında çeşitli hormon ve sitokinlere ait reseptörler bulunur. Bu reseptörlerin uyarılması ile oluşan sinyaller hücre fonksiyonları stimüle veya inhibe ederek düzenlerler. Yağ hücresinde bu sinyaller ile trigliserid depolama veya depolanmış olan yağın yağ asidi şeklinde kana verilmesi sağlanır ve hücreden hormon, bir kısım büyüme faktörleri ve sitokinler salgılanır (Kayaalp SO, 1998).

Yağ hücresinin 3 ana görevi vardır:

1. Metabolizma fazlası enerjiyi, trigliseritlere çevirerek depolamak
2. İhtiyaç durumunda depo trigliseritleri yağ asidine dönüştürerek kana vermek
3. Sinirsel ve hormonal yolla metabolik kontrolü sağlamak

Yağ dokusu vücutta en büyük enerji kaynağıdır ve bu enerji, açlıkta ve ihtiyaç duyulduğunda hızla dolaşıma yağ asitleri şeklinde geçebilecek trigliserit halinde depolanmıştır. Yağ hücrelerinden yağ asitlerinin ve salgıladığı hormon ve sitokinlerin dolaşıma geçişi hormonal sinyallerle kontrol edilir. Yağ hücresine insülin, adrenalin, noradrenalin ve kortizol gibi maddeler etki ederek onun fonksiyonunu düzenlerler (Wiecek A ve ark, 2002). Yağ hücresinden salgılanan leptinin keşfiyle yağ hücresinin merkezi sinir sistemini etkilediği de saptanmıştır (Uysal KT ve ark, 1997). Çünkü leptin reseptörü, en çok besin alımının kontrolü ile ilgili merkez olan hipotalamusta bulunmuştur. Yağ dokusu bir endokrin organ olarak da görev yapmaktadır. Yağ hücresinden leptin den başka resistin, TNF α , adiponektin, adiposin, visfatin, interlökin-6 (IL-6), plazminojen aktivatör inhibitör-1(PAI-1), transforming büyüme faktörü- β (TGF β), anjiotensinojen, asilation-stimülatıng protein, (ASP),insülin benzeri büyüme faktörü (IGF-I), prostoglandin-I2 (PGI2), prostoglandin-F2 α (PGF2 α) gibi çok sayıda proteinin salgılandığı saptanmıştır (Haugen F ve ark, 2001; Shuldiner AR ve ark, 2001).

Acrp30, aguti protein ve aP2 yağ hücresinde bulunan stoplazmik proteinlerden olup Acrp30 ve aguti protein dolaşıma da sekrete edilir ve kanda belirli bir plazma seviyesi oluşturur. Acrp30'un damar hasarında koruyucu özelliğinden bahsedilmektedir. Aguti protein ise hücre içi Ca²⁺ artışından sorumlu olduğu sanılmakta olup daha çok deride etkin olduğu bildirilmektedir. aP2, düşük molekül ağırlıklı, yağ asidini bağlayan stoplazmik proteindir, trigliserit veya yağ asidi oksidasyonunu ve lipolitik hızı kontrol eder.

Yağ hücresi ve karaciğer hücrelerinde glukoz ve yağ asitlerinden trigliserit sentezi ve depolanması insülin tarafından stimüle edilir. İnsülin yağ hücresinde yağ hücre membran lipoprotein lipaz aktivitesini ve hücre içerisine yağ asidi girişini artırır.

7.3.3.YAĞ DOKUSU SALGI ÜRÜNLERİ

7.3.3.1 LEPTİN

Leptin, yağ hücresinden salgılanan ve negatif feedback mekanizma ile hipotalamusa etki ederek besin alımını baskılayan ve enerji harcanmasını arttıran bir hormondur. Enerji homeostasisindeki görevini hipotalamusta bulunan reseptörü (Ob-Rb) aracılığı ile yapar ve nöropeptit-Y sentez ve salgılamasını inhibe eder ve enerji harcanmasını arttırırken besin alımını azaltır (Spiegelman BM, 2001). Leptinin yağ hücresinden salgılanması vücut yağ miktarıyla orantılıdır ve plazmadaki düzeyi daha çok deri altı yağ dokusu miktarı hakkında bilgi verir (Baskin DG ve ark, 1999). Leptin kadınlarda erkeklere oranla yaklaşık iki misli daha fazla miktarda bulunur. Enfeksiyon, endotoksin, sitokinler, TNF- α ve IL-1 leptin üretimini stimüle eder. Leptin kas, karaciğer ve yağ hücresinde glukoneogenezi artırırken glukojenolizi azaltarak glukoz metabolizmasına katılır (Frühbeck G ve ark, 2001). Plazma leptin miktarı artarsa, besin alımı, lipogenez azalır ve enerji harcaması, lipoliz, insüline hassasiyet artar.

Leptinin fizyolojik etkileri :

1. İştah ve vücut ağırlığının düzenlenmesi (hipotalamusu etkileyerek katılır).
2. Değişik hücreleri, Ob-R aracılığı ile stimüle ederek proliferasyon, farklılaşma, fagositozu artırır
3. Kan basıncı homeostasisinde NO salgılanmasını baskılar ayrıca sempatik aktiviteyi arttırarak etkin olur
4. Hipotalamo-hipofiz-gonadal aksta üreme için enerji depolamaya aracılık eder.
5. Anjiogenezi stimüle eder, yara iyileşmesini uyarır hematopoez ve immün sistemi modüle eder
8. Yüksek dozlarda renal tübüler hücrelerde diürez ve natürezini artırır.

7.3.3.2 RESİSTİN

Resistin yağ hücresinde bol miktarda bulunan ve salgılanan hormon olup son yıllarda keşfedilmiştir. Obezite ve Tip 2 DM ile bağlantılıdır, periferik sinyal molekülü olan yeni bir polipeptid olduğu sanılmaktadır. Resistin negatif feedback mekanizma ile periferik etki ederek vücut yağ kitlesini düzenliyor olabilir. Resistinin monositlerin endotel hücresi ile adezyonuna engel olarak aterosklerotik vasküler damar hasarına karşı koruyucu olduğu ileri sürülmektedir. Tip 2 diabette mikroanjiopatiden sorumlu tutulmaktadır. Resistin enjeksiyonlarının farelerde hedef hücrelerin glukoz toleransını azalttığı, insüline hassasiyeti körelttiği ve böylece insülin direncine sebep olduğu görülmüştür (Savage DB ve ark, 2001). Resistin glukoz metabolizmasına etkili insülin antagonisti gibi çalışan hormon olarak görev yaptığı sanılmaktadır. Reseptörü henüz bilinmediğinden hedef hücreler ve dokular saptanamamıştır, fakat karaciğer ve kaslar hedef organ olabilir (Steppan CM ve ark, 2001).

7.3.3.3, IL-6

Yağ hücresinden salgılanan ve insüline hassasiyeti etkileyen sitokinlerdendir. IL-6, bir çok immün hücre (fibroblast, endotel hücre, lökositler, miyosit ve endokrin hücreler) tarafından üretildiği gibi yağ hücresinden de diğer hücrelere göre daha fazla miktarda üretilir. IL-6 yağ hücre fonksiyonlarını otokrin ve parakrin olarak düzenler. Viseral yağ hücrelerinde deri altı yağ hücrelerine göre üretimi üçkat daha fazladır. Viseral yağ hücresinden salgılanan IL-6 portal yolla karaciğere ulaşarak hepatik trigliserit oluşumunu ve sekresyonunu, prokoagulan madde sentezini artırır, ve hipertrigliseridemiye neden olur. IL-6 etkisini IL-6 reseptörü aracılığı ile yapar. IL-6, yağ dokusunun LPL aktivitesini, enerji depolanmasını azaltır, akut faz protein sentezini stimüle eder, hipotalamo-hipofizer aksın aktivitesini artırır. Obezitede IL-6 plazma seviyesi artar(Frühbeck G ve ark, 2001).

7.3.3.4 TNF α

İlk defa makrofajlardan salgılandığı saptanan, immün fonksiyonları modüle eden, TNF α yağ hücresinden de salgılanan bir sitokindir. TNF α , hedef dokuların insuline cevabını etkiler (Wiecek A ve ark, 2002). Septik şok, romatoid artrit, konakçı paraziter hastalıklarda, obezlerde plazma TNF α miktarı artar. Dolaşımdaki TNF α 'nın en büyük kaynağı yağ dokusudur. TNF α mRNA'sı vücut yağı ile koreledir. Obezlerde kilo kaybı ile miktarı azalır. Yağ hücre sayısı ve volümünü düzenler. İnsülin reseptör sayısını azaltarak insülin direnci oluşumuna sebep olur, böylece hücrelerin glukoz alımını azaltır, insülin reseptörünün tirozin kinaz aktivitesini bozar. Lipolizi

stimüle eder, lipogenezi baskılar, yağ hücresinde leptin üretimini artırır (Frühbeck G ve ark, 2001).

7.3.3.5 ADIPONECTIN

Adiponectin, yağ hücresinden insülin stimülasyonu ile salgılanan bir hormondur. Obezlerde ve insülin direnci gelişenlerde plazma seviyesi düşüktür. İn vivo koşullarda adiponektin enjeksiyonlarının plazma serbest yağ asidi miktarını azalttığı görülmüştür. Adiponektinin insülin direncini birçok dokuda düzelttiği de saptanmıştır. İnsülin direnci gelişmiş kemirici hayvanlarda intravenöz adiponektin enjeksiyonları insüline hassasiyeti düzeltir. Doku yağ oksidasyonunu artırır sonuçta dolaşımdaki yağ asidi seviyesi düşer ve karaciğer trigliserid konsantrasyonu azalır. Adiponektin üretimi PPAR γ agonistleri ile stimüle edilir (Frühbeck G ve ark, 2001).

7.3.3.6. ADİPSİN

Yağ hücresinden salgılanan serin özellikli, insanda kompleman faktör-D olarak bilinen bir sitokin proteindir. Yağ hücresi başına düşen adipsin sekresyon miktarı sabittir, yağ hücre büyüklüğü arttıkça sekrete edilen adipsin miktarında artma olmaz. İnsülin ve glukokortikoidler tarafından plazma konsantrasyonu artırılır. Yağ dokusu metabolizması ve kompleman yolları arasında olası ilişkiyi sağlar (Frühbeck G ve ark, 2001).

7.3.3.7.ASP

14-kDa molekül ağırlığında, arginin içeren serum proteindir, obezlerde plazma miktarı artar. ASP yağ hücre metabolizmasında yağ asitlerinin esterleşmesini, trigliserit sentezini stimüle eder ve sentez hızını artırır. Adipsin ve ASP birlikte yağ hücre büyüklüğünü düzenler. Bu proteinin olmaması vücut yağının azalmasına, insüline hassasiyetin gelişmesine neden olur (Frühbeck G ve ark, 2001).

7.3.3.8. ANJİOTENSİNOJEN

Anjiotensinojen büyük oranda karaciğerde sentez edilir, birçok dokuda anjiotensinojen mRNA vardır. Kan basıncı ve elektrolit homeostasisinde görevli anjiotensin II nin öncü maddesidir. Yağ hücresi membranında anjiotensin II reseptörü vardır. Bu reseptörler aracılığı ile preadipositlerin yağ hücresine farklılaşması, besin alımı sinyallerine cevap oluşturulması ve yağ hücresinin büyüklüğünün düzenlenmesi sağlanır (Frühbeck G ve ark, 2001).

7.3.3.9.PAI-1 (Plazminojen Aktivatör İnhibitör-1)

Serin proteaz inhibitör ailesinin üyesidir. Doku plazminojen aktivatörünü inhibe ederek endojen fibrinolitik sistemi düzenler. Özellikle tromboembolik olaylarda plazma konsantrasyonu artar. Obezitede kardiovasküler hastalıklar ile fibrinolitik sistem arasındaki ilişkinin açıklanması bakımından önemlidir. Obezitede ve insülin direnci gelişenlerde plazmada miktarı artar. Visseral yağ dokusundan daha çok salgılanır, fibrinolitik sistemin potent inhibitörüdür ve trombolizi inhibe eder (Frühbeck G ve ark, 2001).

7.3.3.10.TGF-β (Transforming büyüme faktörü- β)

TGF-β, değişik hücreler tarafından üretilir, çok sayıda hücrede büyüme ve hücre tipinin farklılaşmasını sağlar. Adezyon, migrasyon, doku yenilenmesi, yara iyileşmesi gibi hücresel olaylarda etkindir. Obez farelerde TGF-β mRNA düzeyi, obez olmayan farelere göre yüksek bulunmuştur. TGF-β preadipositlerin proliferasyonunu artırır. TGF-β enjeksiyonları PAI-1 sentezini birçok hücrede stimüle eder, PAI-1 mRNA miktarını artırır. Bu artış insülin ve TNFα etkisiyle olan artıştan daha fazladır (Frühbeck G ve ark, 2001).

7.3.3.11.MAKROFAJ VE MCP-1

Obezite adipoz dokuda makrofaj infiltrasyonu ile birlikte. Aktive makrofajlar insülin direnciyle ilişkili TNFα, IL-6 ve MCP-1 gibi inflamatuvar faktörler salgırlar. MCP-1 düzeyleri obez kobaylarda artmıştır. MCP-1, insülinin uyardığı glukoz alımını ve insülin reseptör tirozin fosforilasyonunu azaltarak adipoz dokuda insülin direnci gelişiminde direkt olarak rol oynar. Yine MCP-1 kollateral arterlerde monosit birikimini uyarır ve neointimal formasyonu artırır; bu şekilde de ateroskleroz gelişiminde rolü vardır.

7.3.3.12.VİSFATİN

Son zamanlarda tanımlanan adipokin olan visfatin aynı zamanda PBEF olarak bilinir. 52 Kda ağırlığındadır. PBEF erken evre B hücreleri için büyüme faktörüdür. PBEF geni ilk olarak Samal ve ark. tarafından keşfedilmiştir. 2005'te Fukuhara ve arkadaşları tarafından visfatin olarak yeniden adlandırılmıştır. Visfatin geni 7. kromozomun uzun kolunda kodlanır. Visfatin insan kc, kas, kemik iliği hücreleri, ac, kalp, plasenta, böbrek dokusu, periferik lenfositlerde de bulunur. (Samal B ve ark, 1994) Çoğunlukla visseral yağ dokusundan üretilir. IL7 ve B hücre prekürsörlerini stimüle eder. Ve insülinmimetik etkisinin olduğu öne sürülmüştür. Metabolik

insülinomimetik görünümler örneğin glukoz uptakenin artması ve trigliserid birikimi kültüre edilmiş adiposit, miyosit ve hepatositlerde gösterilmiştir. Kompetitif inhibisyon vasıtasıyla visfatinin insülin reseptörünü aktive ettiği gösterilmiştir. Hepatositlerden glukoz salınımını ve periferal dokulardan glukoz utilizasyonunu stimüle etmek vasıtasıyla hipoglisemik etki gösterir (Fukuhara A ve ark, 2005). Visfatin ekspresyonu 3T3-L1 preadiposit ve adipositlerden sex hormonları ve metabolik hormonlar tarafından hormonal olarak düzenlenir (Kralisch S ve ark, 2005). Son deneysel çalışmalar dexametazon, GH, TNF- α ve izoproteronolün 3T3-L1 adipoz hücrelerde visfatin salınımını uyardığını göstermiştir (Kralisch S ve ark, 1989).Visfatinin aşırı sekresyonu inflamasyona maruz kalmış insan monositik hücrelerde de gözlenmiştir. IL- α ve TNF γ gibi inflamatuvar mediatörler nötrofil apoptozisini inhibe eder, monositlerde visfatinin artışına neden olur (S.H. Jia ve ark, 2004). Visfatinin ayrıca gebelik seyri süresince ve doğum sırasında anlamlı olarak arttığı gösterilmiştir (Morgan SA ve ark, 2008).

Fukuhara ve arkadaşları visfatinin visseral yağ dokusundan subkutan yağ dokusuna oranla çok daha fazla salındığını tanımlamışlardır. İnsanlarda plazma visfatini ile yağ depolarının korelasyonunu göstermişlerdir. Farelere visfatin verilmesi ile plazma glukoz düzeyinde doza bağımlı, insülinle indüklenen glukoz düşüşüne benzer düşüş saptamışlardır. Aynı hipoglisemik etki insülin direnci bulunan ya da insülinopenik (streptozosin ile oluşturulmuş) modellerde de görülmüştür. Bu çalışmada visfatin geninden arındırılmış hayvanların yaşayamadığı, visfatin genini heterozigot formda taşıyan hayvanların ise sağlıklı hayvanlara oranla üçte iki oranında daha düşük visfatin düzeylerine sahip olduğu görülmüştür. Ayrıca visfatin geni için heterozigot hayvanların insülin düzeyleri değişmezken kan şekeri düzeyleri sağlıklı hayvanlara göre daha yüksek bulunmuştur (Fukuhara A ve ark, 2005). Bu çalışmaya göre visfatinin insüline kıyasla glukoz hemostazisine katılımı daha ılımlı görünmektedir. Çünkü plazma visfatin düzeyi farelerde açlık ve toklukla anlamlı değişiklik göstermemiştir. Bununla birlikte heterozigot fareler açlık ya da tokluk süresince daha yüksek glukoz düzeyleri ve glukoz tolerans testlerinde yükseklik sergilemiştir. Bu fonksiyonlarının yanında visfatin aynı zamanda adiposit farklılaşmasını hızlandırmaktadır.

Visfatinin patofizyolojik rolü tam olarak anlaşılamamıştır. İn vivo ve in vitro çalışmalar visfatinin insülin resistansı, tip 2 DM, endotelial disfonksiyon ve artmış inflamasyonla ilişkili olabileceğini düşündürmüştür(Oki K ve ark, 2007).

8. MATERYAL VE METOD

Bu araştırma, Yüzüncü Yıl Üniversitesi Tıp Fakültesi İç Hastalıkları Nefroloji Bilim Dalı'nda yürütüldü. Çalışmaya Sürekli Ayaktan Periton Diyalizi (SAPD) ünitesinde renal replasman tedavisi almakta olan ve son üç ay içerisinde peritonit atağı geçirmemiş, aktif inflamasyonu olmayan toplam 41 hasta dahil edildi. Kontrol grubu olarak 20 sağlıklı gönüllü birey ve en az bir yıl süreyle diyalize giren, aktif inflamasyonu olmayan 20 hemodiyaliz hastası alındı. Çalışmaya dahil edilen 41 hastanın ortalama diyaliz süresi $58,9 \pm 33,7$ ay idi. Hastaların yaş ortalaması $43,6 \pm 13,2$ olup 25'i erkek ve 16'sı kadındı. Kontrol grubu olarak alınan sağlıklı gönüllülerin yaş ortalaması $36,3 \pm 10,3$ olup 9'u erkek, 11'i kadındı. Hemodiyaliz hastalarının yaş ortalaması $42,2 \pm 19,2$ olup 11'i , erkek 9'u kadındı.

Hastalar çalışma için bilgilendirilerek izinleri alındı. Fakülte etik kurulundan çalışma onayı alındı. Hastalardan 12 saatlik açlık sonrası rutin hemogram, sedimentasyon, crp, biyokimya (akş, glikolize hemoglobin, trigliserid, kolesterol, LDL kolesterol, HDL kolesterol, AST, ALT, LDH, CK, ALP, BUN, üre, kreatinin, total protein ,alb, globulin, sodyum, potasyum, magnezyum, kalsiyum, fosfor, demir, demir bağlama kapasitesi, ferritin), kan gazı ve hormon tetkiklerinin (FT4, TSH, PTH, insülin) yanı sıra visfatin için hemogram tüpüne 2 cc kan alındı. Kontrol grubundan sadece visfatin için kan alındı. Alınan kan 5 dakika süreyle 3000 devirde santrifüj edilerek -80 derece buzdolabında dondurularak saklandı. Visfatin düzeyleri özel bir laboratuarda ELX-800 cihazında ELİSA yöntemiyle çalışıldı. Ayrıca tüm hastaların boy, kilo, BMI, bel çevresi, kalça çevresi, bel/kalça oranı, nabız dakika sayısı, sistolik TA, diastolik TA, ortalama arteriyel basınç ve diyaliz yeterliliğini gösteren $kt/V, CrCl$ değerleri ölçülerek kaydedildi. İnsülin rezistansı indexi HOMA (Homeostasis model assesment) açlık plazma glukozu x açlık insülini /22,5 formülü kullanılarak hesaplandı. Kontrol grubu olan 20 hemodiyaliz ve 20 sağlıklı bireyin boy, kilo, BMI, sistolik TA, diastolik TA ,ortalama arteriyel basınç değerleri de kaydedildi. Hastalar visfatin düzeylerine göre 2 gruba ayrıldı. Visfatin düzeyi yüksek olanlar grup 1, düşük olanlar grup 2 olarak adlandırıldı. Visfatin düzeyi yüksek olan grupla düşük olan grup yaş, cins, biyokimyasal ve vücut kompozisyonunu gösteren parametreler açısından karşılaştırıldı. Ayrıca periton hastalarının visfatin değeri hemodiyaliz ve sağlıklı kontrol grubuyla karşılaştırıldı.

Elde edilen veriler kodlanarak bilgisayar programına aktarıldı. SSPS paket programı yardımı ile istatistiksel analiz yapıldı. Verilerin karşılaştırılmasında Independent-samples T testi, chi square ve pearson korelasyon analizi kullanıldı. Veriler ortalama \pm standart deviasyon olarak ifade edildi ve $p<0.05$ olan değerler anlamlı olarak kabul edildi.

9. BULGULAR

Bu çalışmaya alınan 41SAPD hastasının 16'sı kadın, 25 i erkek idi, Yaş ortalaması $43,6\pm 13,2$ idi. Bu hastaların cinsiyet dağılımı, ortalama yaş, ağırlık, boy, BMI ve ortalama periton diyaliz sürelerine ait özellikler tablo 1'te görüldüğü gibiydi.

Tablo 1: Çalışmaya alınan hastaların genel özellikleri

<i>Hastaların Genel Özellikleri</i>	
Cinsiyet (E/K)	25/16
Yaş (yıl)	$43,6\pm 13,2$
Vücut ağırlığı (kg)	$61,7\pm 16,4$
Boy (cm)	$1,60\pm 0,1$
BMI (kg/m ²)	$23,9\pm 6,2$
Diyaliz süresi (ay)	$58,9\pm 33,7$

PD hastalarının visfatin değerlerinin, sağlıklı erişkin grup ve HD hastalarıyla karşılaştırılmasında istatistiksel olarak anlamlı fark saptanmadı. (tablo 2)

Tablo 2: PD hastalarının, HD hastalarının ve sağlıklı erişkin grubun visfatin değerlerinin karşılaştırılması

	PD(n:41)	HD(n:20)	Sağlıklı(n:20)	P
Visfatin	$7,71 \pm 4,04$	$7,36\pm 3,71$	$7,70\pm 1,61$	AD
Yaş	$43,6\pm 13,2$	$42,2\pm 19,2$	$36,3\pm 10,3$	AD*
BMI	$23,9\pm 6,2$	$24,6\pm 6,4$	$24,7\pm 3,6$	AD

*Pd ile sağlıklı kontrol grubu arasında fark bulunmuştur (P=0.03).

Çalışmaya alınan hastalar iki gruba ayrıldı. Visfatin düzeyi yüksek grup ile visfatin düzeyi düşük grup arasında yaş,cinsiyet, sigara kullanımı, antihipertansif kullanımı ve diyaliz süresi açısından fark saptanmadı. Gruplar biyokimyasal ve vücut kompozisyonunu gösteren parametreler açısından karşılaştırıldığında trigliserid düzeyi dışında anlamlı fark saptanmadı (tablo 3).Trigliserid düzeyi visfatin düzeyi yüksek olan

grupta $243,8 \pm 133,2$ mg/dl, visfatin düzeyi düşük olan grupta $150,8 \pm 65,8$ mg/dl olup $p < 0,05$ idi.

Tablo 3: Visfatin düzeyi yüksek olan grupta düşük olan grubun biyokimyasal ve klinik parametreler açısından karşılaştırılması

		Visfatin düzeyi yüksek grup	Visfatin düzeyi düşük grup	p
Hasta Sayısı	K	11	14	AD
	E	9	7	AD
Yaş		$45,1 \pm 10,4$	$42,2 \pm 15,6$	0,49
Diyaliz süresi (ay)		$60,3 \pm 34,4$	$57,7 \pm 34,0$	0,81
BMI (kg/m ²)		$23,8 \pm 4,3$	$24,1 \pm 7,7$	0,87
Bel çev(cm)		$88,7 \pm 11,9$	$87,7 \pm 15,9$	0,83
Kalça çev(cm)		$99,4 \pm 8,6$	$97,7 \pm 15,9$	0,71
Bel/kalça oranı(cm)		$0,89 \pm 0,05$	$0,90 \pm 0,08$	0,84
TA sistolik (mmHg)		132 ± 28	117 ± 22	0,08
TAdiast.(mmHg)		87 ± 20	79 ± 15	0,18
OAP(mmHg)		101 ± 22	93 ± 15	0,16
Hb(g/dl)		$11,2 \pm 2,3$	$11,6 \pm 1,9$	0,60
PLT		239 ± 74	233 ± 105	0,85
WBC($10^6/L$)		$6,9 \pm 2,1$	$6,7 \pm 1,4$	0,62
Sedim		51 ± 18	43 ± 18	0,19
CRP(mg/L)		$7,0 \pm 5,2$	$5,6 \pm 4,8$	0,35
LDL (mg/dl)		$116,0 \pm 34,0$	$103,6 \pm 34,4$	0,25
HDL(mg/dl)		$43,8 \pm 26,4$	$40,3 \pm 14,3$	0,60
TG(mg/dl)		$243,8 \pm 133,2$	$150,8 \pm 65,9$	$< 0,05$
T.kolesterol(mg/dl)		$194,6 \pm 54,6$	$54,6 \pm 36,7$	0,18
Glukoz(mg/dl)		$98,1 \pm 24,5$	$102,5 \pm 36,7$	0,65
HbA1C(%)		$5,9 \pm 0,7$	$6,2 \pm 1,5$	0,54
BUN(mg/dl)		$121,9 \pm 22,7$	$105,5 \pm 37,0$	0,09
Üre(mg/dl)		$9,7 \pm 1,9$	$10,0 \pm 2,6$	0,76
AST(U/L)		$16,2 \pm 8,6$	$22,9 \pm 17,3$	0,13

ALT(U/L)	51±17	43±18	0,96
LDH(U/L)	87±38	127±110	0,12
CK(U/L)	6,7±0,6	6,9±0,5	0,30
T.Protein(mg/dl)	3,6±0,5	3,5±0,4	0,61
Alb(mg/dl)	3,1±0,5	3,4±0,5	0,58
Glob(mg/dl)	138,3±4,1	138,5±2,7	0,80
Na(mmol/L)	4,2±0,7	4,0±0,6	0,35
K(mmol/L)	2,7±0,5	2,6±0,5	0,90
Mg(mmol/L)	9,1±0,9	8,9±1,2	0,68
Ca(mg/dl)	4,3±0,9	4,0±1,2	0,40
P(mg/dl)	28,2±2,3	28,1±2,7	0,94
aPTT(sec)	82,7±36,6	86,4±37,5	0,75
Fe(mg/dl)	142±54	141±5	0,95
FeBK(mg/dl)	778±332	707±341	0,50
Ferritin(ng/dl)	2,8±0,6	3,2±1,2	0,23
fT3(pg/ml)	1,0±0,1	0,9±0,2	0,24
fT4(ng/ml)	430±422	424±343	0,86
TSH(uuu/ml)	16,3±9,6	20,3±17,5	0,52
PTH(pg/ml)	7,4±0,1	7,4±0,1	0,03
İnsülin(uuu/ml)	23,1±3,8	23,6±2,9	0,63

Çalışmaya alınan hastalara ait visfatin düzeyinin biyokimyasal ve vücut kompozisyonunu gösteren parametrelerle korelasyon analizi yapıldı(tablo 4). LDH dışında visfatin düzeyi ile bu parametreler arasında anlamlı ilişki bulunamadı (LDH düzeyi visfatin yüksek olan grupta 373 ± 77 U/L ,visfatin düzeyi düşük olan grupta 460 ± 123 U/L idi.p=0,003; r =0,44).Visfatin düzeyi yüksek olan grupta trigliserid düzeyi istatistiksel olarak anlamlı yüksek bulunmuş olmasına rağmen ,trigliserid ile visfatin arasında yapılan korelasyon analizinde bu ilişki saptanmamıştır (p=0,09;r=2,63).

Tablo 4:Visfatin düzeyi ile biyokimyasal ve klinik parametrelerin korelasyon analizi

		R(korelasyon katsayısı)	p
Hasta Sayısı	K	11	14
	E	9	7
Diyaliz süresi (ay)		0,14	0,38
BMI (kg/m ²)		-0,28	0,20
Bel çev(cm)		0,28	0,10
Kalça çev(cm)		0,27	0,12
Bel/kalça oranı(cm)		0,11	0,53
TA sistolik (mmHg)		0,01	0,94
TAdiast.(mmHg)		0,92	0,56
OAP(mmHg)		-0,01	0,93
Hb(g/dl)		0,24	0,13
PLT		-0,04	0,78
WBC(10 ⁶ /L)		-0,08	0,59
Sedim		-0,28	0,07
CRP(mg/L)		-0,08	0,60
LDL (mg/dl)		0,07	0,65
HDL(mg/dl)		0,06	0,21
TG(mg/dl)		-2,63	0,09
T.kolesterol(mg/dl)		-0,08	0,96
Glukoz(mg/dl)		0,20	0,20
HbA1C(%)		0,06	0,75
Üre(mg/dl)		-0,16	0,31
Kre(mg/dl)		0,02	0,88
AST(U/L)		0,14	0,37
ALT(U/L)		0,28	0,08
ALP(U/L)		-0,17	0,27
LDH(U/L)		0,45	0,003
CK(U/L)		0,17	0,30
T.Protein(mg/dl)		0,21	0,18

Alb(mg/dl)	-0,13	0,38
Na(mmol/L)	-0,01	0,51
K(mmol/L)	-0,23	0,15
Mg(mmol/L)	-0,10	0,50
Ca(mg/dl)	0,07	0,67
P(mg/dl)	-0,24	0,08
aPTT(sec)	0,28	0,66
Fe(mg/dl)	-0,05	0,72
FeBK(mg/dl)	-0,01	0,94
Ferritin(ng/dl)	-0,06	0,70
fT3(pg/ml)	-0,08	0,60
fT4(ng/ml)	-1,61	0,32
TSH(uu/ml)	-0,07	0,64
PTH(pg/ml)	-0,04	0,80
İnsülin(uu/ml)	0,18	0,41
Bikarbonat(mmol/L)	0,06	0,66

10.TARTIŞMA

Son zamanlarda tanımlanan adipokin olan visfatin çoğunlukla visseral yağ dokusundan üretilir. İnsülinomimetik etkisinin olduğu öne sürülmüştür. Metabolik insülinomimetik etkileri örneğin glukoz uptakenin artması ve trigliserid birikimi kültüre edilmiş adiposit, miyosit ve hepatositlerde gösterilmiştir. Kompetitif inhibisyon vasıtasıyla visfatinin insülin reseptörünü aktive ettiği gösterilmiştir. Visfatin hepatositlerden glukoz salınımını ve periferel dokulardan glukoz utilizasyonunu stimüle etmek vasıtasıyla hipoglisemik etki gösterir (Fukuhara A ve ark, 2005) .

Visfatinin patofizyolojik rolü tam olarak anlaşılammıştır. İn vivo ve in vitro çalışmalar visfatinin insülin resistansı, tip 2 DM, endotelyal disfonksiyon ve artmış inflamasyonla ilişkili olabileceğini düşündürmektedir (Oki K ve ark, 2007).

KBY' li hastalarda yaşam süresi kardiyovasküler hastalıklar sebebiyle belirgin olarak azalmıştır. Kardiyovasküler hastalıklar bu hasta popülasyonunda mortalitenin % 50 sinden fazlasının nedenini oluşturur(Sarnak MJ ve ark, 2003).Klasik risk faktörleri KBY'li hastalarda kardiyovasküler hastalıkların yüksek prevalans ve insidansını açıklamaz. Endotelyal disfonksiyon, oksidatif stres ve insülin rezistansı gibi klasik olmayan risk faktörleri de mortalitenin artışına katkıda bulunur. Yağ dokusu hormonal aktif organdır. Ve çok sayıda bioaktif protein üretir.

Yağ dokusu sadece enerji ve vücut ağırlığını değil aynı zamanda insülin rezistansı, endotelyal yapı ,kan lipidleri , inflamasyon, koagülasyon ve fibrinolizisi düzenler(Van Gaal LF ve ark, 2006). KBY adipoz dokudan salınan adipositokinleri de içeren subklinik inflamasyon ve bozulmuş immünite ile ilişkilidir.

Diyaliz hastalarında visfatin düzeyleri ve buna etki eden faktörlerle ilgili kısıtlı sayıda çalışma vardır. Yapılan bir çalışmada HD hastalarında sağlıklı bireylerle kıyaslandığında visfatin düzeyinde farklılık olmadığı saptanmıştır(ErtenY ve ark, 2008). Bir diğer çalışmada ise hemodiyaliz hastalarındaki visfatin düzeyi sağlıklı kontrol grubuna göre anlamlı olarak yüksek bulunmuştur. Bu yükseklik renal fonksiyon bozukluğundan kaynaklanan azalmış klirensle bağlanmıştır(Axelsson J ve ark, 2007). Yılmaz ve ark. 406 nondiyabetik farklı evrelerde KBY li hasta ve 80 sağlıklı gönüllü bireyde yapmış oldukları çalışmada, evre 3,4,5 KBY' li hastalarda visfatin düzeyinin kontrol grubuna nazaran artmış olduğunu ve visfatin düzeyinin GFR ile anlamlı korelasyon gösterdiğini bulmuşlardır. Bu çalışmada KBY li hastalarda visfatinin endotelyal disfonksiyonun markırı olan 'flow mediated dilatasyon' ile ilişkili

olabileceğini belirtmişlerdir(Yılmaz MI ve ark, 2008). Malyszka ve ark. 22 KBY ve 22 sağlıklı gönüllü üzerinde yapmış oldukları çalışmada visfatin düzeyinin sağlıklı gönüllülere göre arttığını ve KBY li hastalarda visfatin ile VCAM -1 (Vascular adezyon molekülü -1) ve ICAM -1 (Intrasellüler adezyon molekülü -1) arasında anlamlı ilişki olduğunu saptamışlardır (Malyszko J ve ark, 2008). Bizim yaptığımız çalışmada ise hemodiyaliz hastaları ve sağlıklı bireylerin visfatin düzeylerinin karşılaştırılmasında istatistiksel olarak anlamlı fark bulunmadı.

Erten ve ark. nın PD ve HD hastalarında yapmış oldukları çalışmada periton diyalizi hastalarında HD hastalarına ve sağlıklı bireylere kıyasla visfatin düzeyi anlamlı olarak yüksek bulunmuştur. Toplam 60 olguluk bu çalışmada bu yükseklik periton diyalizi hastalarında PD solusyonlarına bağlı artmış glukoz yüküne ve periton diyaliz hastalarının BMI'sinin hemodiyaliz hastalarına göre daha yüksek oluşuna bağlanmıştır (ErtenY ve ark, 2008). Yaptığımız çalışmada ise periton diyalizi hastalarındaki visfatin düzeyi ile hemodiyaliz hastaları ve sağlıklı bireyler arasındaki visfatin düzeyi arasında anlamlı fark bulunmadı.

PD hastaları glukoz maruziyetten dolayı obez olmaya meyillidirler. Literatürde PD hastalarında obezitenin ölçüleri ile visfatin arasındaki ilişkiyi gösteren tek çalışma Erten ve ark.'nın yapmış olduğu çalışmadır. Bu çalışmada PD hastalarında visfatin düzeyiyle BMI arasında pozitif ilişki olduğu gösterilmiştir (Erten Y ve ark, 2008). Bizim yapmış olduğumuz çalışmada böyle bir ilişki saptanmadı.

Visfatinin başlangıçta obesite ile ilişkili olabileceği düşünülmüştür. Ancak normal populasyonda visfatinin BMI ile korelasyonu, visseral yağ dokusundan subcutan yağ dokusuna oranla daha fazla salınımı ve bel/kalça oranı ilişkisi ile ilgili olarak çelişkili sonuçlar mevcuttur. Haider ve ark. visfatinin obesite ile ilişkili olduğunu bulmuşlardır (D.G. Haider ve ark, 2006). Berndt ve ark. visfatin ile visseral yağ kitlesi arasında ilişki olmadığını, ancak vücut yağ oranı ile zayıf ilişkili olduğunu bulmuşlardır (Berndt J ve ark, 2005).Hammarstedt ve ark da Barbara ve ark. na benzer şekilde visfatinin obesitede arttığını göstermişlerdir (Hammarstedt A ve ark, 2006; Zahorska-Markiewicz B ve ark, 2007). Pagano ve arkadaşları ise visfatinin obes bireylerde azaldığını rapor etmişlerdir (Pagano C ve ark, 2006). Varma ve ark zayıf bireylerde visseral yağ dokusuna oranla subcutan yağ dokusundan daha fazla visfatin salındığını bulmuşlardır (Varma V ve ark, 2006).

Berndt ve ark. visfatin düzeyinin BMI ile bağımsız ilişkili olduğunu bulmuşlardır (Berndt J ve ark, 2005). Jessica ve ark. visfatin düzeyiyle BMI ve vücut

yağı arasında zayıf bir korelasyon bulmuşlardır. Ancak bel çevresi, kalça çevresi, bel/kalça oranı arasında ilişki bulamamışlardır (Smith J ve ark, 2006). Sredran ve ark. BMI, bel çevresi ve visseral yağ dokusuyla visfatin arasında pozitif korelasyon bulmuşlardır (Sandeep S ve ark, 2006). Chen ve ark. da visfatin düzeyinin bel/kalça oranı ile bağımsız ilişkili olduğunu bulmuşlardır (Chen MP ve ark, 2006). Ching. ve ark. da Jian ve ark. na benzer şekilde bel /kalça oranı ve visfatin arasında ilişki bulamamışlardır. Ayrıca BMI ile visfatin arasında negatif ilişki bulmuşlardır (Chen CC ve ark, 2007; Jian WX ve ark, 2006). Bizim yapmış olduğumuz çalışmada PD hastalarında visfatin düzeyiyle BMI, bel çevresi, kalça çevresi, bel/kalça oranı arasında ilişki bulunamamıştır.

Bir çalışmada morbid obes bireylerde yükselmiş visfatin düzeylerinin gastrik bandajlamayı izleyen insülin sensitivitesinin iyileşmesi ve kilo kaybına paralel olarak anlamlı düştüğü saptanmıştır (D.G. Haider ve ark, 2006). Bu çalışma visfatin ve metabolik sendrom arasındaki ilişkiyi desteklemektedir. Diğer taraftan bu çalışmada visfatin ile bazal insülin rezistansı ve obesitenin hiçbir ölçüsü arasında anlamlı ilişki saptanmamıştır. Yapılmış bazı diğer çalışmalar da visfatin ve insülin rezistansının ölçüleri arasındaki bağımsız ilişkiyi göstermede yetersiz kalmıştır. (Berndt J ve ark, 2005; Pagano C ve ark, 2006; Seo JA ve ark, 2008). Barbara ve ark. zayıflarda visfatin ile insülin arasında, obeslerde ise visfatin ile glukoz düzeyi arasında pozitif ilişki bulmuşlardır (Zahorska-Markiewicz B ve ark, 2007).

KBY'li hastalarda DM sıklığı nedeniyle insülin rezistansı var iken böbrek hastalığının kendisi de glomerüler filtrasyon hızı ile ters orantılı olarak insülin rezistansının artışıyla bağımsız ilişkilidir. Bu durum mortalite artışına sebep olur. Axelson ve ark. KBY li 189 evre 3, 4, ve 149 evre 5 KBY 'li hastalar üzerinde yapmış oldukları çalışmada evre 5 KBY'li hastalarda evre 3-4 ve sağlıklı gruba nazaran visfatin düzeyinin anlamlı olarak daha yüksek olduğunu bulmuşlardır (Axelsson J ve ark, 2007). Ancak visfatin düzeyi ile trunkal yağ kitlesi ve insülin rezistansının markerları arasında korelasyon saptamamışlardır. İnvivo çalışmalarda visfatinin sadece adipositlerden değil aynı zamanda doku makrofajlarından da anlamlı oranda sekrete edildiği gösterilmiştir (Fukuhara A ve ark, 2005). Bu visfatin ile trunkal ya da total yağ kitlesi arasında anlamlı korelasyon bulunamayışını açıklayabilir. Bizim PD hastalarında yapmış olduğumuz çalışmada da insülin rezistansının ölçüleri ile visfatin düzeyi arasında ilişki saptanmadı.

KBY'li hastalar artmış aterojenik lipid profiline sahiptir. Trigliserid, lipoprotein düzeyi artmış, HDL azalmıştır. Bununla birlikte KBY'li hastalarda dislipideminin kardiyovasküler hastalık gelişimine katkıda bulunup bulunmadığı bilinmemektedir (Levrie EG ve ark, 1990). Literatürde diyaliz hastalarında lipid profili ile visfatin arasındaki ilişkiyi araştıran çalışmaya rastlamadık. Normal populasyonda yapılan çalışmalarda farklı sonuçlar ortaya çıkmıştır. Jessica ve ark. nın yapmış oldukları çalışmada HDL-kolesterol ve apo A1 ile visfatin düzeyi arasında korelasyon saptanmışken, Chen ve ark. visfatin ile HDL- kolesterol ve diğer lipoproteinler arasında ilişki bulamamışlardır (Chen MP ve ark, 2006; Smith J ve ark, 2006).Ching ve ark. kadınlarda visfatin düzeyiyle HDL kolesterol ve LDL kolesterol arasında ilişki bulmuşlardır (Chen CC ve ark, 2007).Barbara ve ark. obes bireylerde yapmış oldukları çalışmada LDL-kolesterol, total kolesterol,trigliserid ile visfatin arasında ilişki bulamamışlardır.Choi ve ark. PPAR alfa (Peroksizom proliferatör aktive edici faktör) agonisti olan fenofibrat ile tedavi edilen ratlarda visfatin mRNA düzeylerinin arttığını rapor etmişlerdir (Choi KJ ve ark, 2005). Bununla birlikte insanlarla yapılan bir çalışmada adiposit diferansiyasyonunun regülatörü olarak bilinen bir PPAR- γ agonisti fenofibrat tedavisinin serum visfatin düzeylerini etkilemediği gösterilmiştir (Okı K ve ark, 2007). Ping ve ark. 40 normal birey ve 35 insülin rezistanslı ve hiperlipidemik bireyde visfatin düzeylerini araştırmışlardır. Normal populasyonda visfatin ile visseral yağ depolarının negatif ilişkili olduğunu bulmuşlardır. Ayrıca visfatin düzeyinin HD - kolesterol ile pozitif, trigliserid ile negatif ilişkide olduğunu saptamışlardır. Bu çalışmada hiperlipidemik grupta da benzer sonuçlar bulunmuştur. Bu ilişkinin visseral obesite ve insülin rezistansına bağlı olmadığı, muhtemelen NAD metabolizması ile ilişkili olduğu öne sürülmüştür (Wang P ve ark, 2007).

Biz PD hastalarıyla yapmış olduğumuz çalışmada HDL-kolesterol, LDL-kolesterol, total kolesterol ile visfatin düzeyi arasında ilişki bulamadık. Ancak visfatin düzeyi yüksek olan grupta düşük olan gruba göre trigliserid düzeyinin istatistiksel olarak anlamlı yüksek olduğunu bulduk.Ancak visfatin ile trigliserid arasında yapılan korelasyon analizinde korelasyon saptamadık.

LDH düzeyi açısından her ne kadar visfatin düzeyi yüksek olan grupla düşük olan grup arasında fark yok ise de klinik olarak önemli olmayan (zayıf) bir ilişki saptadık.

Özetle yapmış olduğumuz çalışmada glukoza maruziyetten dolayı obesite ve metabolik sendroma eğiliminde olan PD hastalarında visseral yağ dokusundan

salınan visfatin düzeyi ile HD ve sağlıklı bireylerdeki visfatin düzeyi kıyaslandığında farklılık bulunamamıştır. Ayrıca visfatin düzeyi yüksek olan grupta düşük olan grup arasında biyokimyasal parametreler (glukoz , glikolize hemoglobin, kolesterol, LDL kolesterol, HDL kolesterol, alb ,CRP ,insülin,insülin rezistansının markırı olan HOMA-IR) ve klinik parametreler (boy, kilo, BMI, bel çevresi, kalça çevresi, bel/kalça oranı, ortalama arteriyel basınç ve diyaliz yeterliliğini gösteren kt/V, CrCl) açısından da fark görülememiştir. Bu çalışmada sadece visfatin düzeyi yüksek olan grupta trigliserid düzeyini istatistiksel olarak anlamlı düzeyde yüksek bulduk.

Sonuç olarak yağ dokusundan salınan adipositokin olan visfatinin diyaliz hastalarındaki metabolik durum ve klinik öneminin açıklığa kavuşması için daha ileri çalışmalara ihtiyaç vardır.

11. SONUÇLAR

Bu çalışmaya alınan 41 hastanın 16'sı kadın, 25 i erkek idi, Yaş ortalaması $43,6 \pm 13,2$ idi. PD uygulanan 41 hasta üzerinde yapılan çalışmada PD hastalarının serum visfatin düzeyinin 20 HD hastası ve 20 sağlıklı kontrol grubunun visfatin düzeyi ile karşılaştırılmasında istatistiksel olarak anlamlı fark saptanmadı. Ayrıca PD hastalarının visfatin düzeyi ile hemogram, sedimentasyon, crp, biyokimya (akş, glikolize hemoglobin, trigliserid, kolesterol, LDL kolesterol, HDL kolesterol, AST, ALT, LDH, CK, ALP, BUN, üre, kreatinin, total protein, alb, globulin, sodyum, potasyum, magnezyum, kalsiyum, fosfor, demir, demir bağlama kapasitesi, ferritin), kan gazı, hormon tetkikleri (FT4, TSH, PTH, insülin) yanı sıra klinik parametreler (boy, kilo, BMI, bel çevresi, kalça çevresi, bel/kalça oranı, nabız dakika sayısı, sistolik TA, diastolik TA, ortalama arteriyel basınç ve diyaliz yeterliliğini gösteren kt/V , $CrCl$) ile karşılaştırıldığında visfatin düzeyi yüksek olan grupta düşük olan grup arasında trigliserid düzeyi dışında istatistiksel olarak anlamlı fark saptanmadı. Visfatin düzeyi yüksek olan grupta trigliserid düzeyi istatistiksel olarak anlamlı düzeyde yüksek bulundu. (Trigliserid düzeyi visfatin düzeyi yüksek olan grupta $243,8 \pm 133,2$ mg/dl, visfatin düzeyi düşük olan grupta $150,8 \pm 65,8$ mg/dl olup, $p < 0,007$ idi.)

41 hastanın visfatin düzeyi ile yukarıda sayılan parametreler ile yapılan korelasyon analizinde visfatin düzeyi yüksek olan grupta LDH düzeylerinde klinik önemi olmayan yükseklik saptandı (LDH düzeyi visfatin yüksek olan grupta 373 ± 77 U/L, visfatin düzeyi düşük olan grupta 460 ± 14 U/L idi. $p = 0,003$; $r = 0,44$).

Visfatin düzeyi yüksek olan grupta trigliserid düzeyi istatistiksel olarak anlamlı yüksek bulunmuş olmasına rağmen, trigliserid ile visfatin arasında yapılan korelasyon analizinde bu ilişki saptanmadı ($p = 0,09$; $r = 2,63$).

12. KAYNAKLAR

- Akpolat T, Utaş C. Hemodiyaliz Hekimi El Kitabı. Anadolu Yayıncılık, Kayseri 2001. 23-25.
- Alexander SR, Warady BA. CAPD/CCPD in children (2nd ed). Massachusetts: Kluwer Academic Publishers, 1998:99-118
- Alsop RM. History, chemical ,and pharmaceutical development of icodextrin .Perit Dial Int 1994,14 :14.S5-12.
- Axelsson J, Witasp A, Carrero JJ *et al.* Circulating levels of visfatin/Pre-B-cell colony-enhancing factor 1 in relation to genotype,GFR, body composition, and survival in patients with CKD. *Am J Kidney Dis* 2007; 49: 237–244
- Baskin DG, Breininger JF, Schwartz MW. Leptin receptor mRNA identifies a subpopulation of neuropeptide Y neurones activated by fasting in rat hypothalamus, *Diabetes* 1999 48 : 823-833
- Berndt J, Klötting N, Kralisch S *et al.* Plasma visfatin concentrations of fat depot-specific mRNA expression in humans. *Diabetes* 2005; 54: 2911–2916.
- Blake, P.G., Balaskas E.V., Izatt, S., Oreopoulos D.G.:Is Total Creatinine Clearance A Good Predictor of Clinical Outcomes in Continuous Ambulatory Peritoneal Dialysis? *Peritoneal Dialysis International*, 12:353-358, 1992.
- Caro JF, Sinha MK,Kolaczynski JW, Zhang PL, Considine RV. Leptin : The tale of an obesity gene, *Diabetes* 1996 45 : 1455-1462
- Chaimovitz C: Peritoneal dialysis. *Kidney Int* 45: 1226-1240, 1994
- Chen CC, Li TC,Li CI, Liu CS, Lin WY ,Wu MT,Lai MM,Lin CC.The relationship between visfatin levels and anthropometric and metabolic parameters: association with cholesterol levels in women. *Metabolism Clinical and Experimental* 56 (2007) 1216–1220
- Chen MP, Chung FM, Chang DM *et al.* Elevated plasma level of visfatin/pre-B cell colony enhancing factor in patients with type 2 diabetes mellitus. *J Clin Endocrinol Metab* 2006; 91: 295–299
- Chertow GM, Burke SK,Raggi P:Treat goal working group.Sevelamer attenuates thev progression of coronary and aortic calcification in hemodialysis patients .*Kidney Int* 2002 ;62(1):245-252.
- Choi KJ,Ryu OH ,Lee KW,Kim HY,SeoJA,Kim SG,Kim NH,Choi DS,Baik SH,Choi KM .Effect of PPAR –alpha and –gamma agonist on the expression of

visfatin ,adiponectin,and TNF –alpha in viseeral fat of OLEFT rats .Biochem Biophys Res Commun 2005. 336:747-753

- Clinical Practice Guidelines for Chronic Kidney Disease: Evaluation, Clasification, and Stratification. AJKD, National Kidney Foundation, Vol39 No2 Suppl 1, February 2002.
- D.G. Haider, K. Schindler and G. Schaller *et al.*, Increased plasma visfatin concentrations in morbidly obese subjects are reduced after gastric banding, *J. Clin. Endocrinol. Metab.* 91 (2006), pp. 1578–1581. 94.
- Daugirdas JT, Blake PG, Ing TS (eds). Handbook of dialysis (3rd ed). Philadelphia: Lippincott Williams & wilkins, 2001:281-96
- Davies SJ, Russell L,Bryan j et al.İmpact of peritoneal absorbtion of glucose on appetite,protein catabolism and survival in CAPD patients .Clin Nephrol 1996 ;45(3):194-198.
- De Vriese AS, Mortier S,Lameire NH.What happens to peritoneal membrane in long-term peritoneal dyalysis?Perit Dial Int 2001 ;21 S35-s40.
- Devuyst O,Topley N,Williams JD.Morpholojical and functional changes in dialysed peritoneal cavity .impact of more biocompatible solutions ,Nephrol Dial Transplant 2002;17 S12-S15.
- Diaz Buxo JA, et al. PD adequacy: a model to assess feasibility with various modalities. Kidney Int 1999;55:2493-2501.
- DOQI Peritoneal Dialysis Adequacy Work Group. NKF DOQI clinical Practice guidelines for adequacy of peritoneal dialysis. Am J Kidney Dis 1997;30 (Suppl 2):S67-S136.
- Dubrow A and Levin NW. Biochemical and hormonal alterations in chronic renal failure. In: Jacobson HR, Striker GE, Klahr S. The Principles and Practice of Nephrology. Second ed: 596-603, 1995
- ErtenY, Ebinç FA, Ebinç H; Paşaoğlu H, Demirtaş C, Taçoş G, Koç E, Derici U, Reis KA, Bali M, Arınsoy T,Şindel S. The relationship of visfatin levels to inflammatory cytokines and left ventricular hypertrophy in hemodialysis and continuous ambulatory peritoneal dialysis patients, renal failure 2008, 617 – 623.
- Fox JR and Wayland H. Interstitial diffusion of macromolecules in the rat mesentery. Microvasc Res 1979;18:255.

- Fracasso A, Baggio B, Ossi E, Prete DD, Bonfante L, Bazzato G, Gambaro G: Glycosaminoglycans prevent the functional and morphological peritoneal derangement in an experimental model of peitoneal fibrosis. *Am J Kidney Dis* 33:105-110, 1999
- Fronzo RA, Tobin JD, Rowe JE et al. Glucose intolerans in uremia. Quantification of pancreatic beta cell sensitivity to glucose and tissue sensitivity to insulin. *J Clin Invest* 1978;62(2).425-435.
- Frühbeck G, J Gomez-Ambrosi, FJ Muruzabal, M A Burrell. The adipocyte : a model for integration of endocrine and metabolic signalling in energy metabolism regulation. *Am J Physical Endocrine Metal* 2001. 280 : E827-E847
- Fukuhara A, Matsuda M, Nishizawa M, Segawa K, Tanaka M, Kishimoto K, Matsuki Y, Murakami M, Ichisaka T, Murakami H, Watanabe E, Takagi T, Akiyoshi M, Ohtsubo T, Kihara S, Yamashita S, Makishima M, Funahashi T, Yamanaka S, Hiramatsu R, Matsuzawa Y, Shimomura I. Visfatin: a protein secreted by visceral fat that mimies the effects of insulin. *Science*. 2005 Jan 21; 307(5708):426-30.
- Goodship, T.H.J, Deetjen-Passlick, J., War, M.K., Wilkinson, R.: Adequacy of Dialysis and Nutritional Status in CAPD. *Nephrol. Dial. Transplant.*, 8:1366-1371, 1993.
- Hammarstedt A, Pihlajamaki J, Sopasakis VR, et al. Visfatin is an adipokine but it is not regulated by thiazolidinediones. *J Clin Endocrinol Metab* 2006;91:1181-4.
- Haugen F, Jorgensen A, Drevon CA, Trayhurn P. Inhibition by insulin of resistin gene expression in 3T3-L1 adipocytes. *FEBS Letters* 2001;507 : 105-108
- Imholz, Al, Koomen, GC, Voorn, WJ, et al. Day-to day variability of fluid and solute transport in upright and recumbent positions during CAPD. *Nephrol Dial Transplant* 1998; 13:146.
- İliçin G, Biberoğlu K, Ünal S, Akalın S, Süleymanlar G. *Temel İç Hastalıkları. Güneş kitabevi* 1996: 769-802.
- Jacobson HR, Striker GE, Klahr S. *The Principles and Practice of Nephrology. Second ed:* 700-712, 1995
- Jaswinder K. Sethi and Antonio Vidal-Puig, Visfatin: the missing link between intra-abdominal obesity and diabetes? *Trends in Molecular Medicine* 2005:344-347

- Jian WX, Luo TH, Gu YY, et al. The visfatin gene is associated with glucose and lipid metabolism in a Chinese population. *Diabet Med* 2006;23:967-73.
- Johnson DW, Heirzig KA, Purdie DM, et al. Is obesity a favorable prognostic factor in peritoneal dialysis patients? *Perit Dial Int.* 2000 ;20(6):715-721.
- Jones MR, Martis L, Algrim CE, et al. Amino acid solutions for CAPD: rationale and clinical experience. *Miner Electrolyte Metab* 1992;18:309-15
- Kang DH, Hong YS, Lim HJ, Choi JH, Han DS, Yoon K: High glucose solution and spent dialysate stimulate the synthesis of transforming growth factor- β 1 of human peritoneal mesothelial cells: Effect of cytokine costimulation. *Perit Dial Int* 19:221-230, 1999
- Kayaalp SO. Rasyonel Tedavi Yönünden Tıbbi Farmakoloji, Hacettepe- Taş, 1998, 2. Cilt, 8. Baskı:1241
- Khanna R: Applied peritoneal physiology. *Semin Dial* 12: 32-37, 1999
- Kimmel Paul L. Management of the patient with chronic renal disease. *Primer on kidney disease* second edition 1998, NKF. 433–440.
- Kralisch S, Klein J, Lossner U, Bluher M, Paschke R, Stumvoll M, et al. Hormonal regulation of the novel adipocytokine visfatin in 3T3 L1 adipocytes. *J Endocrinol* 2005;185:R1-R8.
- Kralisch S, Klein J, Lossner U, Bluher M, Paschke R, Stumvoll M, Fasshauer M . Interleukin-6 is a negative regulator of visfatin gene expression in 3T3-L1 adipocytes. *Am J Physiol Endocrinol Metab* 1989:586-590.
- Krediet RT: The peritoneal membrane in chronic peritoneal dialysis. *Kidney Int* 55:341-356, 1999
- Laird, N.M, Berkey, C.S., Lowrie, E.G.: Modeling Success of Failure of Dialysis Therapy: The National Cooperative Dialysis Study. *Kidney Int.*, 23(Suppl.13):101-106, 1983.
- Levrie EG, Lew NL: Death risk in hemodialysis patients :The predictive value of commonly measured variables and an evaluation of death rate differences between facilities. *Am J Kidney Dis* 15:458-482, 1990.
- Li PK, Mak TW, Lam CW et al. Lovastatin treatment of dyslipoproteinemia in patients on CAPD. *Perit Dial Int* 1993 ,13(2):428-430 .
- Lopez F. Pharmacological treatment of obesity. *Drugs* 2002; 62(6) : 915-944

- Malyszko J, Malyszko JS, Pawlak K, Mysliwiec M. Visfatin and apelin, new adipocytokines, and their relation to endothelial function in patients with chronic renal failure. *Adv Med Sci.* 2008;53:32-6.
- Marples, D. Aquaporins: Roles in renal function and peritoneal dialysis. *Perit Dial Int* 2001; 21:212.
- Moberly JB, Attman PO, Samuelsson O et al. Alterations in lipoprotein composition in peritoneal dialysis patients. *Perit Dial Int* 2002;22(2):220-228.
- Mohammed-Ali V, S Goodrick, A Rawesh, D R Katz, J M Miles, J S Yudkin, S Klein, S W Coppel. Subcutaneous adipose tissue releases interleukin-6 but not Tumor necrosis factor- α , in vivo. *J Clin Endocrinol Metab* 1997; 82 : 4196-4200
- Montague C T, SO'Rahilly, Causes and Consequences of visceral adiposity. *Diabetes* 2000 ; 49 : 883-888
- Morgan SA, Bringolf JB, Seidel ER. Visfatin expression is elevated in normal human pregnancy. *Peptides.* 2008 Aug;29(8):1382-9. Epub 2008 Apr 26.
- National Kidney Foundation .K/DOQI clinical practice guidelines for managing dyslipidemias in chronic kidney disease .*Am J Kidney Dis* 2003 ;41:1-91.
- Nordfors L, Heimbürger O, Lonnqvist F et al. Fat tissue accumulation during peritoneal dialysis is associated with a polymorphism in uncoupling protein 2. *Kidney Int* 2000 ;57(4):1713-1719
- Nutescu EA, Shapiro NL, Ezetimibe: A selective cholesterol absorption inhibitor. *Pharmacotherapy* 2003;23(11).1463-1474.
- O'Riordan an E, O'Donoghue DJ, Karla PA et al. Changes in lipid profiles in nondiabetic ,nephrotic patients commencing continuous ambulatory peritoneal dialysis. *Adv Perit Dial.*2000;16:313-316.
- Oki K, Koide J, Nakanishi S, Nakashima R, Yamane K. Fenofibrate increases high molecular weight adiponectin in subjects with hypertriglyceridemia .*Endocrine Journal* 2007 ,54(3),431-435
- Oki K, Yamane K, Kamei N, Nojima H, Kohno n. Circulating visfatin level is correlated with inflammation ,but not with insulin resistance. *Clinical Endocrinology* (2007),796-800.
- Pagano C, Pilon C, Olivieri M, et al. Reduced plasma visfatin/pre-B cell colony-enhancing factor in obesity is not related to insulin resistance in humans. *J Clin Endocrinol Metab* 2006;91:3165-70.

- Pawlaczyk, K, Kuzlan, M, Wieczorowska-Tobis, K, et al. Species-dependent topography of the peritoneum. *Adv Perit Dial* 1996; 12:3.
- Rippe, B, Haraldsson, B. Transport of macromolecules across microvascular walls: The two-pore theory. *Physiol Rev* 1994; 74:163.
- S.H. Jia, Y. Li, J. Parodo, A. Kapus, L. Fan and O.D. Rotstein *et al.*, Pre-B cell colony-enhancing factor inhibits neutrophil apoptosis in experimental inflammation and clinical sepsis, *J. Clin. Invest.* 113 (2004), 1318–1327.
- Samal B., Sun, Y., Stearns, G., Xie, C., Suggs, S. & McNiece, I. (1994) Cloning and characterization of the cDNA encoding a novel human pre-B-cell colony-enhancing factor. *Molecular Cell Biology*,14, 1431–1437.
- Sandeep S,Velmurugan K,Deepa R,Mohan V. Serum visfatin in relation to visceral fat, obesity, and type 2 diabetes mellitus in Asian Indians *Metabolism Clinical and Experimental* 56 (2007) 565– 570
- Sarnak MJ, Levey AS, Schoolwerth AC, Coresh J, Culeton B, Hamm LL, McCullough PA, Kasiske BL, Kelepouris E, Klag MJ, Parfrey P, Pfeffer M, Raij L, Spinosa DJ, Wilson PW;. American Heart Association Councils on Kidney in Cardiovascular Disease, High Blood Pressure Research, Clinical Cardiology, and Epidemiology and Prevention. Kidney disease as a risk factor for development of cardiovascular disease: a statement from the American Heart Association Councils on Kidney in Cardiovascular Disease, High Blood Pressure Research, Clinical Cardiology, and Epidemiology and Prevention. *Circulation.* 2003 Oct 28; 108(17):2154-69.
- Savage DB, Sewter CP, Klenk ES, Segal DG, VidalPuig A, Considine RV, O’Rahilly S. Resistin / Fizz3 expression in relation to obesity and peroxisome proliferator-activated receptor-action in humans.*Diabetes* 2001;50 : 2199-2202
- Schling P, Löffler G. Cross talk between adipose tissue cell, impact on pathophysiology. *News Physiol Sci.* 2002; 17 : 99-104
- Selgas, R., Bajo, M.A., Fernandez-Reyes, M.J., Bosque, E., Lopez Revuelta, K., Jimenez, C., Borrego, F., Alvaro, F.:An Analysis of Adequacy of dialysis in a Selected Population on CAPD for Over 3 Years: The Influence of Urea and Creatinine Kinetics. *Nephrol. Dial. Transplant.*,8: 1244-1253, 1993.
- Seo JA, Jang ES, Kim BG, Ryu OH,Ki HY, Lee KW, Kim SG,Choi KM, Baik SH, Choi SDand Kim NH. Plasma visfatin levels are positively associated with circulating interleukin-6 in apparently healthy Korean women. *Diabetes*

Research and Clinical Practice Volume 79, Issue 1, January 2008, Pages 108-111

- Shuldiner AR, Yang R, Gong DW. Resistin, Obesity, and Insulin Resistance The emerging role of the adipocyte as an endocrine organ. *N Engl J Med* 2001, 345(18) : 1345-1346
- Smith J, Al-Amri M, Sniderman A and Cianflone K. *Clinical Endocrinology* (2006) 65 , 667–672 Visfatin concentration in Asian Indians is correlated with high density lipoprotein cholesterol and apolipoprotein
- Spiegelman BM. Obesity and the regulation of energy balance. *Cell* 2001;104 : 531-543
- Stepan CM, Bailey ST, Bhat S, Brown EJ, Banerjee RR, Wright CM, Patel HR, Ahima RS, Lazar MA The hormone resistin links obesity to diabetes. *Nature* 2001, 409 : 307-312
- Stone WJ and Hakim RM. Therapeutic options in the management of end-stage renal disease. *The Principles and Practice of Nephrology*. Second ed: 650-654, 1995
- Temel İç Hastalıkları. İliçin G, Biberoglu K, Ünal S, Akalın S, Sülaymanlar G (eds). Güneş kitabevi 1996: 777-801.
- Tranaeus A. Long term study of a bicarbonate /lactate –based peritoneal dialysis solution clinical benefits. The bicarbonate /lactate Study Grup . *Perit Dial Int* 2000 ;20(5):516 -23.
- Twardowski ZJ. Clinical value of standardized equilibration tests in CAPD patients. *Blood Purif* 1989;7:95-108
- Twardowski ZJ. The fast peritoneal equilibration tests. *Semin Dial* 1990;3:141
- Uysal KT, Wiesbrock SM, Marino MW, Hotamisligil GS. Protection from obesity- induced insulin resistance in mice lacking function. *Nature* 1997; 389(9) : 610-614 TNF
- Van Gaal LF, Mertens IL, De Block CE. Mechanisms linking obesity with cardiovascular disease. *Nature*. 2006 Dec 14; 444(7121):875-80.
- Vanholder R, De Smet R, Hsu C, Vogeleere P, Ringoir S. Uremic toxicity: the middle molecule hypothesis revisited. *Seminars in Nephrology* 1994; 14: 205-218.

- Varma V, Yao-Borengasser A, Rasouli N, et al. Human visfatin expression: relationship to insulin sensitivity, intramyocellular lipid and inflammation. *J Clin Endocrinol Metab* 2006
- Wang P, van Greevenbroek MM, Bouwman FG, Brouwers MC, van der Kallen CJ, Smit E, Keijzer J, Mariman EC. The circulating PBEF/NAMPT/visfatin level is associated with a beneficial blood lipid profile. *Pflugers Arch*. 2007 Sep;454(6):971-6. Epub 2007 Apr 12.
- Warden N A S, C H Warden. Biological influences on obesity. *Paediatric Clinics of North America* 2001; 48(4) : 879-891
- Wiecek A, F Kokot, J Chudek, M Adamczak. The adipose tissue a novel endocrine organ of interest to the nephrologist. *Nephrol Dial Transplant* 2002; 17 :191-195
- Woodroff G, Oldroyd B, Stables G, et al. Effects of icodextrin in automated peritoneal dialysis on blood pressure and bioelectrical impedance analysis. *Nephrol Dial Transplant* 2000;15(6):862-6.
- Yilmaz MI, Saglam M, Carrero JJ, Qureshi AR, Caglar K, Eyileten T, Sonmez A, Cakir E, Yenicesu M, Lindholm B, Stenvinkel P, Axelsson J. Serum visfatin concentration and endothelial dysfunction in chronic kidney disease. *Nephrol Dial Transplant*. 2008 Mar; 23(3):959-65.
- Young B, JW Heath. *Wheaters functional histology a text and color atlas* Churchill Livingstone 2000 :
- Zahorska-Markiewicz B, Olszanecka-Glinianowicz M, Janowska J, Kocetak P, Semik-Grabarczyk E, Michał Holecki M, Dabrowski P, Skorupa A. Serum concentration of visfatin in obese women. *Metabolism Clinical and Experimental* 56 (2007) 1131–1134

12.ÖZGEÇMİŞ

1974 yılında Şanlıurfada doğdum. İlköğrenimimi Şanlıurfa Atatürk ilkokulunda, ortaöğrenimimi Malatya Atatürk ortaokulunda, Lise öğrenimimi ise Bingöl lisesinde tamamladım. 1997 yılında Ege üniversitesi Tıp Fakültesinden mezun oldum. 1997–2002 yılları arasında Diyarbakır Dicle Ünivesitesi İç Hastalıkları ihtisasımı tamamladım.2005 yılında Yüzüncü Yıl Üniversitesi Tıp Fakültesi İç Hastalıkları Nefroloji yan dal ihtisasına başladım. Evli ve 2 çocuk annesiyim.