



**T.C. SAĞLIK BİLİMLERİ ÜNİVERSİTESİ
ANKARA DIŞKAPI YILDIRIM BEYAZIT SAĞLIK UYGULAMA VE
ARAŞTIRMA MERKEZİ**

İÇ HASTALIKLARI KLİNİĞİ

**EVRE 3-5 PREDİYALİZ KRONİK BÖBREK
HASTALARINDA KARACİĞER FONKSİYON TESTLERİ
İLE KARDİYOVASKÜLER RİSK FAKTÖRLERİ
ARASINDAKİ İLİŞKİNİN İNCELENMESİ**

Dr. Tamer Selen

TIPTA UZMANLIK TEZİ

ANKARA/2018



**T.C. SAĞLIK BİLİMLERİ ÜNİVERSİTESİ
ANKARA DIŞKAPI YILDIRIM BEYAZIT SAĞLIK UYGULAMA VE
ARAŞTIRMA MERKEZİ**

İÇ HASTALIKLARI KLİNİĞİ

**EVRE 3-5 PREDİYALİZ KRONİK BÖBREK
HASTALARINDA KARACİĞER FONKSİYON TESTLERİ
İLE KARDİYOVASKÜLER RİSK FAKTÖRLERİ
ARASINDAKİ İLİŞKİNİN İNCELENMESİ**

Dr. Tamer Selen

**Tez Danışmanı:
Doç. Dr. Hadim Akoğlu**

TIPTA UZMANLIK TEZİ

ANKARA/2018

TEŞEKKÜR

İç hastalıkları uzmanlık eğitimim süresince bilgi, görüş ve deneyimleriyle eğitimime katkı sağlayan değerli hocalarım **Prof. Dr. Mehmet YILDIZ** ve **Prof. Dr. Seyit İbrahim AKDAĞ** başta olmak üzere tüm rotasyonlar sırasında emeği geçen hocalarıma,

Tezimin hazırlanmasının her aşamasında çok büyük emekleri olan ve hiçbir fedakarlığı benden esirgemeyen değerli tez hocam **Doç. Dr. Hadim AKOĞLU**'na,

Bilgi ve deneyimlerini benimle paylaşan, başasistanımız **Uzm. Dr. Sanem ÖZTEKİN** başta olmak üzere tüm uzmanlarıma,

Asistanlık eğitimime birlikte başladığım ve bu süre boyunca dostluklarıyla hep yanımda olan **Dr. Serhat ÇELİK**'e, **Dr. Rasim Eren CANKURTARAN**'a ve **Dr. Merve İNCE**'ye daha sonra aramıza katılan eş kıdemlilerim **Dr. Büşra Betül ÇAĞIR** ve **Dr. Nermin KARAKURT**'a, Dışkapı Dahiliye ailesinin bana kattığı dostlardan biri olan **Dr. Yavuz Emre PARLAR**'a, bu aileye katılmamı sağlayan **Dr. Cem SELİM**'e ve diğer tüm asistan arkadaşlarıma,

Birlikte bir ekip olarak çalıştığım tüm hemşire ve yardımcı sağlık personeline,

Üzerimde emeği çok büyük olan beni bugünlere getiren değerli ailem annem **Birsen SELEN** ve babam **Ertuğrul SELEN**'e, tez hazırlığım sırasında teknik bilgi birikimini ve yeteneğini benden esirgemeyen değerli kardeşim **Alper SELEN**'e

Hayatı birlikte paylaştığım, her zaman desteğini hissettiğim beni hiç yalnız bırakmayan kıymetli eşim **Op. Dr. Sevgi SELEN**'e, sessizliği ve tüm şirinliğiyle hayatıma neşe katan minik karamelim **Bensu SELEN**'e sevgi, saygı ve şükranlarımı sunarım.

Dr. Tamer SELEN

İÇİNDEKİLER

Sayfa No:

TEŞEKKÜR.....	i
İÇİNDEKİLER	ii
TABLO LİSTESİ.....	iv
ŞEKİL LİSTESİ.....	v
ÖZET	vi
ABSTRACT.....	viii
SİMGELER VE KISALTMALAR.....	x
1. GİRİŞ VE AMAÇ.....	1
2. GENEL BİLGİLER	3
2.1. Kronik Böbrek Hastalığı	3
2.1.1. Tanım ve Evre	3
2.1.2. Etiyoloji.....	4
2.2. Kardiyovasküler Hastalıklar ve Kronik Böbrek Hastalığı	5
2.3. Kronik Böbrek Hastalığında Kardiyovasküler Hastalık Risk Faktörleri	6
2.3.1. Geleneksel Risk Faktörleri.....	7
2.3.2. Geleneksel Olmayan Risk Faktörleri	7
2.4. Metabolik Sendrom.....	9
2.4.1. Tanım	9
2.4.2. Epidemiyoloji.....	9
2.4.3. Tanı Kriterleri.....	10
2.4.4. Metabolik Sendrom Bileşenleri.....	10
2.5. Non-Alkolik Yağlı Karaciğer Hastalığı	11
2.5.1. Tanım	11
2.5.2. Epidemiyoloji ve Risk Faktörleri	14
2.5.3. Patogenez	15
2.5.4. Klinik, Laboratuvar ve Görüntüleme Yöntemleri.....	16
2.5.5. Kardiyovasküler Hastalıklarla İlişkisi.....	17

2.6. Karaciğer Fonksiyon Testleri ile Kardiyovasküler Hastalık Riski	
Arasındaki İlişki	18
2.6.1. Karaciğer Fonksiyon Testlerine Genel Bakış.....	18
2.6.2. Kardiyovasküler Hastalık Risk Değerlendirmesinde	
Karaciğer Fonksiyon Testlerinin Yeri.....	20
3. GEREÇ VE YÖNTEMLER	21
3.1. Araştırmanın Yeri.....	21
3.2. Araştırmaya Katılan Gönüllü/Hasta Araştırma Grubu.....	21
3.3. Araştırmanın Tipi	22
3.4. Araştırmanın Veri Toplama Aracı	22
3.5. Verilerin Toplanması	22
3.6. Verilerin Analizi.....	22
3.7. İstatistiksel Analiz.....	22
4. BULGULAR.....	23
5. TARTIŞMA.....	29
6. SONUÇ.....	33
7. KAYNAKLAR.....	35
8. ÖZGEÇMİŞ.....	45

TABLO LİSTESİ

Sayfa No:

Tablo 2.1. KDIGO kılavuzuna göre kronik böbrek hastalığının evreleri.....	3
Tablo 2.2. Kronik böbrek hastalığı risk faktörleri	4
Tablo 2.3. 2016 yılı sonu itibarıyla prevalan hemodiyaliz hastalarının etyolojik nedenlere göre dağılımı.....	5
Tablo 2.4. Kronik böbrek hastalığında geleneksel ve geleneksel olmayan kardiyovasküler hastalık risk faktörleri.....	6
Tablo 2.5. Türkiye Endokrinoloji ve Metabolizma Derneği Metabolik Sendrom Tanı Kriterleri	10
Tablo 2.6. NAYKH: Sekonder ve Gruplandırılmayan Nedenler	13
Tablo 2.7. Karaciğer Yağlanması Sonografik Bulgular ve Evreleme	17
Tablo 4.1. Çalışma popülasyonunun demografik özellikleri.....	24
Tablo 4.2. Çalışma popülasyonunda biyokimyasal parametreler.....	25
Tablo 4.3. Çalışma popülasyonunda karaciğer fonksiyon testleri ile (AST, ALT, GGT) biyokimyasal kardiyovasküler risk faktörleri arasındaki korelasyonun incelenmesi.....	26
Tablo 4.4. Çalışma popülasyonunda eGFR ile biyokimyasal kardiyovasküler risk faktörleri arasındaki korelasyonun incelenmesi.....	27
Tablo 4.5. Çalışma popülasyonunda karaciğer fonksiyon testleri ile (AST, ALT, GGT) biyokimyasal kardiyovasküler risk faktörleri arasındaki anlamlı korelasyon sonuçlarının eGFR açısından düzeltildikten sonra incelenmesi	28

ŞEKİL LİSTESİ

Sayfa No:

Şekil 2.1. Metabolik Sendrom Bileşenleri	11
Şekil 2.2. Non-alkolik yağlı karaciğer hastalığı spektrumu.....	12
Şekil 2.3. Çoklu Vuruş Hipotezi	15
Şekil 2.4. NAYKH Patogenezi	16
Şekil 4.1. Hastaların kronik böbrek hastalığı evrelerine göre dağılımı	23



ÖZET

Amaç: Kronik böbrek hastalığı (KBH), böbrek fonksiyonlarında ilerleyici ve geri dönüşümsüz bir azalma ile karakterize bir sendromdur. Kardiyovasküler hastalıklar (KVH) KBH'da en önemli morbidite ve mortalite nedenidir. Toplum bazlı çalışmalarda karaciğer fonksiyon testleri olan gama glutamil transferaz (GGT), alanin aminotransferaz (ALT) ve aspartat amino transferaz (AST) düzeylerinin kardiyovasküler hastalık risk belirteci olabileceği öne sürülmektedir. Bu çalışmanın amacı diyaliz öncesi kronik böbrek hastalarında karaciğer fonksiyon testlerinin (ALT, AST, GGT) biyokimyasal kardiyovasküler hastalık (KVH) risk faktörleri ile ilişkisinin incelenmesidir.

Gereç ve Yöntem: Çalışmaya erişkin yaş grubunda toplam 246 evre 3-5 prediyaliz kronik böbrek hastası dahil edildi. Hastaların demografik verileri, karaciğer fonksiyon testleri (ALT, AST ve GGT) ve biyokimyasal kardiyovasküler risk parametreleri hasta dosyalarından retrospektif olarak kaydedildi. Her hasta için CKD-EPI formülü kullanılarak glomerüler filtrasyon hızı (eGFR) hesaplandı.

Bulgular: ALT ile biyokimyasal kardiyovasküler risk faktörleri arasında yapılan korelasyon analizi sonucunda ALT ile GFR, serum albümin, trigliserid ve 25-OH vit D arasında pozitif korelasyon; ALT ile serum kreatinin, CRP (c reaktif protein) ve iPTH (intact parathyroid hormone) arasında negatif korelasyon saptandı. AST; GFR, serum albumin, HDL-C (High Density Lipoprotein Cholesterol) ve 25-OH vit D ile pozitif korele, serum kreatinin, CRP, iPTH ile negatif korele bulundu. GGT; GFR, CRP ve trigliserid ile pozitif korele, HDL-C ile negatif korele bulundu. ALT, AST, GGT ile GFH arasında pozitif korelasyon saptandı. Biyokimyasal kardiyovasküler risk faktörleri ile GFH arasındaki ilişkisinin incelenmesi sonucunda serum albümin, trigliserid ve 25-OH vit D düzeyi ile GFH arasında pozitif korelasyon; serum kreatinin, CRP, iPTH, albuminüri ile GFH arasında negatif korelasyon saptandı. Serum HDL-C düzeyi ile GFH arasında korelasyon saptanmadı. GFR açısından düzeltme yapılarak tekrar korelasyon analizi yapıldığında karaciğer fonksiyon testleri ile biyokimyasal kardiyovasküler risk faktörleri arasında anlamlı bir korelasyon saptanmadı.

Sonuç: Evre 3-4-5 prediyaliz kronik böbrek hastalarında karaciğer fonksiyon testleri (ALT, AST, GGT) GFH ile yakın korelasyon göstermektedir. Bu hasta grubunda karaciğer fonksiyon testlerinin biyokimyasal kardiyovasküler risk faktörleri ile saptanan ilişkisi GFH'na bağımlı olup, GFH'dan anlamlı olarak etkilenmektedir.

Anahtar Kelimeler: Karaciğer fonksiyon testleri; kardiyovasküler hastalık riski; kronik böbrek hastalığı



ABSTRACT

Introduction and Objective: Chronic kidney disease (CKD) is a syndrome characterized by progressive and irreversible deterioration of renal function. Cardiovascular disease (CVD) remains the leading cause of morbidity and mortality in patients with CKD. Liver function tests including gamma glutamyltransferase (GGT), alanine aminotransferase (ALT), and aspartate aminotransferase (AST) are proposed to be emerging markers of cardiovascular disease risk in population-based studies. This study aimed to evaluate the possible relationship between liver function tests (ALT, AST, GGT) and biochemical cardiovascular risk factors in predialysis CKD patients.

Material and Method: A total of 246 adult patients with stage 3-5 CKD-ND were included in the study. Demographics, liver function tests (ALT, AST, and GGT), and biochemical cardiovascular risk parameters were recorded from patients' charts retrospectively. GFR was calculated for each patient using CKD-EPI equation (eGFR).

Results: Correlation analysis of ALT with biochemical cardiovascular risk factors revealed positive correlations with serum albumin, triglyceride, 25-hydroxyvitamin D and negative correlations with serum creatinine, CRP and iPTH. AST was positively correlated with GFR, serum albumin, HDL-C, and 25-hydroxyvitamin D and negatively correlated with serum creatinine, CRP and iPTH. GGT was positively correlated with GFR, CRP and triglyceride, and negatively correlated with HDL-C. ALT, AST, and GGT were all positively correlated with GFR. Correlation analysis of biochemical cardiovascular risk factors with GFR revealed positive correlations between serum albumin, triglyceride, 25-hydroxyvitamin D and GFR, and negative correlations between serum creatinine, CRP, iPTH and albuminuria. HDL-C did not correlate with GFR. After adjusting for GFR, no correlations were found between liver function tests and biochemical cardiovascular risk factors.

Conclusion: Liver function tests (ALT, AST, GGT) significantly correlated with GFR in stage 3-5 CKD-ND patients. The relationships between liver function

tests and biochemical cardiovascular risk factors were significantly influenced by GFR in this patient group.

Key Words: Cardiovascular disease risk; chronic kidney disease; liver function tests



SİMGELER VE KISALTMALAR

ANA	: Anti-nükleer Antikor
ALP	: Alkaline Phosphatase
ALT	: Alanin Aminotransferaz
AST	: Aspartat Aminotransferaz
CREDIT	: Chronic Renal Disease In Turkey
CRP	: C Reaktif Protein
DM	: Diabetes Mellitus
GFH	: Glomerüler Filtrasyon Hızı
GGT	: Gama Glutamil Transferaz
H₂O₂	: Hidrojen Peroksit
HOCL	: Hipoklor asit
HDL-C	: High Density Lipoprotein Cholesterol
HT	: Hipertansiyon
IL-6	: İnterlökin-6
İBH	: İnflamatuvar barsak hastalığı
İBD	: İnce barsak diversiyonu
iPTH	: İntact parathyroid hormone
KKB	: Kalsiyum kanal blokerleri
KAH	: Koroner Arter Hastalığı
KBH	: Kronik Böbrek Hastalığı
K/DOQI	: National Kidney Foundation Kidney Disease Outcomes Quality Initiative
KVH	: Kardiyovasküler Hastalık
LDL	: Low Density Lipoprotein
LMVI	: Left ventricular mass index
NAYKH	: Non-alkolik Yağlı Karaciğer Hastalığı
SDBH	: Son Dönem Böbrek Hastalığı
SVH	: Sol Ventrikül Hipertrofisi
TG	: Trigliserit
TNF-a	: Tümör Nekroz Faktör Alfa
VKİ	: Vücut Kitle İndeksi
VLDL	: Very Low Density Lipoprotein

1. GİRİŞ VE AMAÇ

Kronik böbrek hastalığı (KBH), glomerül filtrasyon hızında (GFH) zamanla ortaya çıkan, ilerleyici ve genellikle geri dönüşümsüz bir azalmayı ifade eder. KBH tüm dünyada ve ülkemizde önemli morbidite ve mortalite nedenlerinin başında gelmektedir. Tüm dünyada KBH oranı % 10-16 arasında değişmektedir [1]. CREDIT (Chronic Renal Disease In Turkey) çalışmasına göre ülkemizde tüm nüfusun %15.7'sinde kronik böbrek hastalığı mevcuttur; nüfusun %5.09'unda ise, kronik böbrek hastalığına bağlı olarak, son döneme ilerleme riski olan orta veya ileri derecede böbrek yetersizliği gelişmiştir [2].

KBH olan bireylerde kardiyovasküler hastalıkların sık görüldüğü ve yaşam sürelerinin kısaldığı bilinmektedir [3]. Erken ve hızlanmış ateroskleroz bu hasta grubunda artmış kardiyovasküler mortalite için oldukça önemli bir nedendir [4]. Aterosklerozun günümüzde en önemli nedenlerinden biri ise metabolik sendromdur. Metabolik sendromlu hastalarda KAH (koroner arter hastalığı) riski 3 kat artmıştır. Kardiyovasküler mortalite metabolik sendromlu hastalarda %12 iken, metabolik sendromu olmayanlarda bu oran %2.2'dir [5].

Non-alkolik yağlı karaciğer hastalığı, (NAYKH) metabolik sendromun bileşenlerinden olup, alkol almayan kişilerde alkole bağlı yağlı karaciğer hastalığının histolojik özellikleri ile birlikte olan sık rastlanan bir karaciğer hastalığıdır. NAYKH'nin klinik önemi genel popülasyonda sık oluşundan ve siroza ilerleme potansiyelinden kaynaklanır [6, 7]. Hastalığın en sık rastlanılan bulgusu normalin 1-3 kat kadar üzerine çıkabilen ALT ve AST yüksekliğidir. Nadir bazı olgularda transaminaz artışı daha yüksek seviyelerde olabilir ancak bu durum genelde kısa süreli ve geçicidir. GGT birçok hastada normalin üstündedir. Olguların yarısından azında hafif alkali fosfataz artışı görülebilir [8].

Yakın zamanda yapılan toplumsal bazlı çalışmalarda karaciğer fonksiyon testlerinin kardiyovasküler hastalıklarla ilişkisi incelenmiştir. GGT'nin hepatobiliyer disfonksiyon ve alkole bağlı steato hepatoz belirteci olmasının yanında, kardiyovasküler hastalıkların patogenezinde ve klinik değerlendirmesinde de bağımsız bir risk faktörü olduğu saptanmıştır. Hatta GGT'nin karaciğer fonksiyonları

ve alkol kullanımının etkisinden bağımsız olarak kardiyovasküler olay gelişimi ve buna bağlı mortalite ile ilişkili olduğu bulunmuştur [9]. Yüksek GGT düzeyleri ile kardiyovasküler olay riskinde artış arasındaki ilişkinin, GGT'nin pro-inflamatuar ve pro-oksidan aktivitesinin ateroskleroz gelişimini indüklemesinden, ayrıca direkt olarak ateromatöz plak oluşumu içinde rol almasından kaynaklandığı düşünülmektedir [10]. ALT ile kardiyovasküler risk arasındaki ilişkiyi inceleyen daha az sayıda çalışma olmakla birlikte vasküler hastalık riski ile arasında U şeklinde bir ilişki olduğu gösterilmiştir. Ayrıca ALT düzeyleri ile kardiyovasküler hastalık prognozu arasında negatif korelasyon olduğu saptanmıştır. ALT düzeyleri ile artmış kardiyovasküler hastalık riski arasındaki ilişkinin temelini, ALT'nin nonalkolik yağlı karaciğer hastalığı; endotel disfonksiyonu ve vasküler hasar; inflamasyon; oksidatif stres ve bozulmuş hemostaz gelişiminde rol oynamasının oluşturabileceği belirtilmektedir [11].

Aterosklerotik hastalıklar, KBH'da yüksek morbidite ve mortaliteye neden olmaları nedeniyle erken dönemde tanınmaları uygun tedavi açısından gereklidir. Bu nedenle KBH'da kardiyovasküler riski öngörebilen belirteçlerin ortaya konması oldukça önem taşımaktadır. Bu alanda birçok çalışma yapılmış olmasına rağmen halen kardiyovasküler hastalıklar açısından yüksek riskli hastaları tam olarak öngörebilen belirteçler mevcut değildir. Bu çalışmanın amacı diyaliz öncesi kronik böbrek hastalarında karaciğer fonksiyon testlerinin (ALT, AST, GGT) kardiyovasküler hastalık risk faktörleri ile ilişkisinin incelenmesi ve yüksek riskli hastaları öngörüdeki rolünün değerlendirilmesidir.

2. GENEL BİLGİLER

2.1. Kronik Böbrek Hastalığı

2.1.1. Tanım ve Evre

Kronik böbrek hastalığı; glomerüler filtrasyon değerinde azalmanın sonucu olarak böbreğin sıvı-elektrolit dengesini ayarlama, metabolik-endokrin fonksiyonlarında kronik ve ilerleyici bozulma durumu olarak tanımlanabilir [1]. GFH'a bakılmaksızın, en az 3 aydır olan böbrek hasarının, patolojik, biyokimyasal veya radyolojik olarak gösterilmesi veya böbrek hasarı dikkate alınmaksızın, GFH'ın 3 aydan daha uzun süreli 60 mL/dk/1.73m²'den düşük olması, KBH'ı tanımlar [1]. Böbrek fonksiyonlarının ilerleyici kaybı sonunda son dönem böbrek yetmezliği ile noktalanır.

Gerek evrensel bir dil kullanmak, gerekse tedavi kolaylığı açısından 2012 yılında KDIGO (Kidney Disease Improving Global Outcomes) çalışma grubu, GFH'a göre hastaları 5 evreye ayırdı (Tablo 2.1).

Tablo 2.1. KDIGO kılavuzuna göre kronik böbrek hastalığının evreleri

KBH'DA GLOMERÜLER FİLTASYON HIZI (GFH)		
GFH KATEGORİ	GFH (ml/dk/1.73m ²)	ADLANDIRMA
EVRE 1	≥90	Normal ya da yüksek
EVRE 2	60-89	Hafifçe azalmış
EVRE 3	30-59	Orta derecede azalmış
3a	30-44	Hafif - Orta derecede azalmış
3b	45-59	Orta - Ağır derecede azalmış
EVRE 4	15-29	Ağır derecede azalmış
EVRE 5	<15	Son dönem böbrek yetmezliği

2.1.2. Etyoloji

KBH'nin gelişimi ve olumsuz sonuçları açısından risk artışına yol açan durumlar ve etkenler “risk faktörleri” olarak tanımlanır. KBH için risk faktörlerini tanımlamak; gerek yüksek risk grubunda yer alan bireylere yapılacak tarama testleri ile hastalığın erken evrede saptanması ve ilerlemesinin engellenmesi, gerekse KBH'nın olumsuz sonuçlarının azaltılması bakımından oldukça önemlidir. KBH risk faktörleri Tablo 2.2’de gösterilmiştir [12-15].

Tablo 2.2. Kronik böbrek hastalığı risk faktörleri

İleri yaş	Diabetes mellitus (DM)	İlaç toksisitesi
Ailede KBH öyküsü	Hipertansiyon (HT)	Kontrolsüz hipertansiyon
Böbrek kitlesinde azalma	Otoimmün hastalıklar	Proteinüri/albuminüri
Düşük doğum ağırlığı	Sistemik Enfeksiyonlar	Kötü glisemik kontrol
İrk	Üriner enfeksiyonlar	Obezite
Düşük sosyoekonomik durum	Üriner sistem taşları	Dislipidemi
Düşük eğitim düzeyi	Üriner sistem obstrüksiyonu	Sigara içme

Kronik böbrek hastalığı birçok nedene bağlı olarak gelişebilir. Bu etyolojik faktörler arasında prerenal nedenler (uzun süreli renal arter stenozu, bilateral renal arter embolisi); renal nedenler (DM, HT, kronik glomerülonefritler, kronik tubulointerstisyel nefritler, amiloidoz, kistik hastalıklar); postrenal nedenler (uzun süreli üriner sistem obstrüksiyonu) sayılabilir [13]. Ülkemizde ise Türkiye Nefroloji Derneği'nin 2016 yılı sonu itibarıyla hazırladığı rapora göre hemodiyaliz hastalarının etyolojik nedenlere göre dağılımını gösteren tablo sunulmuştur (Tablo 2.3).

Tablo 2.3. 2016 yılı sonu itibarıyla prevalan hemodiyaliz hastalarının etyolojik nedenlere göre dağılımı

	n	%
Diabetes mellitus / Diabetes mellitus	2.512	35.36
Tip 1 diabetes mellitus / Type 1 diabetes mellitus	352	4.94
Tip 2 diabetes mellitus / Type 2 diabetes mellitus	2.167	30.42
Hipertansiyon / Hypertension *	1.817	25.51
Glomerülonefrit / Glomerulonephritis	487	6.84
Polikistik böbrek hastalıkları / Polycystic kidney diseases	350	4.91
Amiloidoz / Amyloidosis	156	2.19
Tübülointerstisyel nefrit / Tubulointerstitial nephritis	99	1.39
Obstrüktif nefropati / Obstructive nephropathy	95	1.33
Renal vasküler hastalık / Renal vascular disease	74	1.04
Diğer / Other	571	8.01
Etyolojisi bilinmeyen / Unknown etiology	956	13.42
Toplam / Total	7.124	100

* Hipertansiyonun primer değil, kronik böbrek yetmezliğine bağlı oluşan sekonder hipertansiyon olduğuna dair kuvvetli şüpheler vardır.

2.2. Kardiyovasküler Hastalıklar ve Kronik Böbrek Hastalığı

Kardiyovasküler hastalıklar, günümüzde gelişmiş ve gelişmekte olan ülkelerde başta gelen mortalite ve morbidite nedenlerindendir [16]. Kardiyovasküler hastalıklar; koroner kalp hastalıkları, periferik damar hastalıkları, inme, konjestif kalp yetmezliği, konjenital kalp hastalıkları, romatizmal kalp hastalıkları, hipertansif hastalıklar ve aritmiler gibi kalbe ve vasküler sisteme ait problemleri içeren hastalık gruplarıdır [17]. KBH olan bireylerde kardiyovasküler hastalıklarla daha fazla karşılaştıkları görülmekte ve bu hastaların yaşam sürelerinin kısaldığı bilinmektedir [3]. Bu hasta popülasyonunda kardiyovasküler olayların temelini ise erken ve hızlanmış ateroskleroz oluşturmaktadır.

Ateroskleroz, değişken miktarlarda lipoprotein, ekstrasellüler matriks (kollajen, proteoglikan, glikozaminoglikan), vasküler düz kas hücreleri, inflamatuvar hücreler (monosit-makrofaj grubu, T lenfositler, mast hücreleri, dendritik hücreler)

ve anjiyogenezden meydana gelen plak oluşumudur [18]. Aterosklerozun patogeneğinde “Shear stres” rol alır. Shear stres vasküler sistemde akan kanın sürtünmesine bağlı olarak endotelde meydana gelen tanjensial gerilimdir ve kuvvet birimleri (dyn/cm²) ile tanımlanır [19]. KBH’nın ilk evrelerinden itibaren artmış olan bu aterosklerotik süreç kardiyovasküler mortalitenin artışında belirleyici niteliktedir [20].

2.3. Kronik Böbrek Hastalığında Kardiyovasküler Hastalık Risk Faktörleri

Kardiyovasküler aterosklerotik süreci hızlandıran ve oluşumunu kolaylaştıran faktörler kardiyovasküler hastalık risk faktörleri olarak adlandırılmaktadır. Bu risk faktörleri KBH hastalarında iki grupta incelenebilir. Bunlar DM, HT ve dislipidemi gibi KAH geleneksel risk faktörlerine ek olarak KBH’a özgü bir takım geleneksel olmayan risk faktörleridir [21]. Geleneksel ve KBH’a özgü geleneksel olmayan kardiyovasküler risk faktörlerinin başlıcaları sunulmuştur [22] (Tablo 2.4).

Tablo 2.4. Kronik böbrek hastalığında geleneksel ve geleneksel olmayan kardiyovasküler hastalık risk faktörleri

GELENEKSEL RİSK FAKTÖRLERİ	GELENEKSEL OLMAYAN RİSK FAKTÖRLERİ
Yaşlılık	Albüminüri
Erkek cinsiyet	Hiperhomosisteinemi
Hipertansiyon	Anemi
Yüksek total kolesterol	Anormal kalsiyum/fosfor metabolizması
Yüksek LDL-kolesterol	Ekstrasellüler hacim yüklenmesi/elektrolit dengesizliği
Düşük HDL-kolesterol	Oksidatif stres
Dişabet	İnflamasyon
Sigara	Malnutrisyon
Hareketsizlik	Trombojenik faktörler
Menopoz	Uyku bozuklukları
Kardiyovasküler hastalık öyküsü	Bozuk nitrik oksid-endotelin dengesi
Sol ventrikül hipertrofisi	Lp(a) lipoprotein

2.3.1. Geleneksel Risk Faktörleri

Yaş: Yaşlanma ile endotel disfonksiyonu arasında paralel bir ilişki mevcuttur. Yaş ilerledikçe arteriyel elastisite ve vasküler vazodilatasyon kabiliyeti azalır [23].

Diabetes Mellitus: Kronik hiperglisemi, proteinler ve makromoleküllerin non-enzimatik glikasyonuna neden olur. Diyabetik hastalarda düşük dansiteli lipoprotein (LDL) seviyeleri ve oksidatif stres yüksektir. Yağ asitlerinin yüksek seviyeleri ve hiperglisemi, fosfolipidlerin oksidasyonunu artırır. Mevcut oksidasyon trombosit agregasyonuna ve protrombotik sürece eğilim yaratmaktadır [23].

Hipertansiyon: HT, KBH'da sık görülür. Evre 1-4 KBH'da %70-80, son dönem böbrek hastalığında (SDBH) ise %80-90 oranında HT görülmektedir [24, 25].

Dislipidemi: Evre 3-4 KBH'lı hastalarda dislipidemi sık görülmektedir. Serum trigliserid (TG), çok düşük dansiteli lipoprotein (VLDL) seviyesi yüksekliği, serum yüksek dansiteli lipoprotein (HDL) seviyesi düşüklüğü, serum LDL (Low Density Lipoprotein) seviyesi normal veya yüksek olması ile karakterizedir [3]. Bu hastalardaki diğer dislipidemi değişikliği ise, lipoprotein a düzeylerinin artmasıdır [26].

Sigara: Sigara içimi endotel disfonksiyonu ve akabinde trombüs oluşumuna yatkınlık oluşturur. Oluşan trombüsler endotel hasarı ve aterom plaklarının yüzeyinde meydana gelir, genellikle asemptomatik seyreder. Zamanla mikrotrombüslerin çoğalması sonucu arteriyel oklüzyon meydana gelir [27].

2.3.2. Geleneksel Olmayan Risk Faktörleri

Albuminüri: Albuminüri ve sonraki aşaması olan proteinüri endotel disfonksiyonunu, ateroskleroz sürecini ve böbrek hasarını dolaylı olarak gösteren belirteçlerdir. Hipertansiyonu ve DM'si olmayan hastalarda, albuminüri ile tüm nedenlere bağlı mortalite ve kardiyovasküler olaylar arasında ilişki bulunmuştur [28]. HOPE (Heart Outcomes Prevention Evaluation) çalışmasında, mikroalbuminüri ile miyokard infarktüsü, inme ve kardiyovasküler ölümlerle ilişki gösterilmiş olup üriner albuminde her 0.4 mg/mmol'lük artışın major kardiyovasküler olaylarda % 5.9 artışa neden olduğu saptanmıştır [29].

Anemi: Aneminin kardiyak outputu geri dönüşümlü olarak artırması sonucu sol ventrikül diyastolik çap ve volümü artar. Artan diyastolik çap ve volüm kompanzatuvar hipertrofiye ve akabinde kardiyak “remodelling”e neden olur. KBH hastalarındaki geri dönüşümsüz bu süreç hipertrofi ve arteriyoskleroz ile sonuçlanır [30]. SDBH’daki aneminin, SVH’ne (sol ventrikül hipertrofisi) neden olduğu dolayısıyla da kalp yetmezliği gelişimine yatkınlık yarattığı ve mortaliteye neden olduğu gösterilmiştir [31].

Kalsiyum ve fosfat metabolizması: Mediyal kalsifikasyonun gelişmesinde serum kalsiyum ve fosfor düzeyleri belirleyici rol almaktadır. Özellikle diyaliz hastalarında yapılan çalışmalar, serum fosfor düzeylerinin, tüm nedenlere ve kardiyovasküler nedenlere bağlı mortaliteyle ilişkili olduğunu göstermiştir [32-34]. Serum kalsiyum düzeyleri de fosfor kadar yüksek riskli olmasa da tüm nedenlere ve KVH’lara bağlı mortalite ile korelasyon göstermektedir [32, 33].

Sol ventrikül hipertrofisi: KBH olan bireylerde SVH gelişmesine sebep olan etmenler; anemiye ikincil artmış kardiyak output, ekstraselüler volüm artışı, diyalizin arteriyovenöz girişi, HT, anormal damar sertliğidir [34]. Diyalize giren SDBH’da 5 yıllık mortalite hızı; LMVI (Left ventricular mass index) $>125 \text{ g/m}^2$ olanlarda, $\text{LMVI} < 125 \text{ g/m}^2$ göre iki kat daha fazladır [35].

İnflamasyon ve Oksidatif stres: Kronik böbrek hastalarının yaklaşık %50’sinde CRP, fibrinojen, IL-6 (interlökin-6), TNF- α (tümör nekroz faktör-alfa) gibi inflamatuvar göstergeler artmıştır [36, 37]. Artan bu inflamatuvar sitokinler diyaliz hastalarında ve muhtemelen evre 3-4 KBH’lı bireylerde kardiyovasküler ve tüm nedenlere bağlı artan mortalite riski ile ilişkilidir [38]. İnflamasyon KBH’nın tüm evrelerinde yaygın olarak görülmektedir. Serbest oksijen radikalleri vücutta fizyolojik koşullarda oluşur ve paylaşılmamış bir elektron içeren reaktif moleküllerdir. Hidrojen peroksit (H_2O_2), hipoklorik asit (HOCl) gibi serbest oksijen ürünleri ve serbest radikaller (hidroksil radikali, nitrik oksit) vücutta aralıksız oluşmaktadır. Oluşan serbest radikaller anti-oksidan sistemlerle detoksifiye edilir. KBH’lı hastalarda reaktif oksijen ürünlerinin artmasıyla beraber oksidan ve anti-oksidan mekanizmalar arasındaki dengenin oksidan mekanizmalar lehine kayması

aterojenik lipidlerin peroksidasyonuna neden olur. Bu aterojenik lipidler KVH gelişimindeki artışı da beraberinde getirmektedir [39, 40].

Kronik böbrek hastalığının kardiyovasküler hastalık risk faktörleri incelendiğinde hemen hepsinin sonunda kronik bir inflamasyon ve akabinde aterosklerotik süreç görülmektedir. Aterosklerozun günümüzde en önemli nedenlerinden biri ise metabolik sendromdur. Metabolik sendromlu hastalarda KAH riski 3 kat artmıştır. Kardiyovasküler mortalite ise metabolik sendromlu hastalarda %12 iken, metabolik sendromu olmayanlarda bu oran %2.2 dir [41].

2.4. Metabolik Sendrom

2.4.1. Tanım

Metabolik sendrom, insülin direnciyle başlayan abdominal obezite, glukoz intoleransı veya diyabetes mellitus, dislipidemi, hipertansiyon ve koroner arter hastalığı gibi sistemik bozuklukların birbirine eklendiği ölümcül bir endokrinopatidir. Metabolik sendrom ayrıca insülin direnci sendromu, polimetabolik sendrom, ölümcül dördü ve uygarlık sendromu gibi farklı terimlerle de tanımlanmaktadır [41]. Gerald M Reaven, 1988 yılında insülinle uyarılmış glukoz uptake'ine direnç, glukoz intoleransı, hiperinsülinemi, artmış VLDL, azalmış HDL-kolesterol düzeyleri ve hipertansiyondan oluşan, beraberinde iskemik kalp hastalığı riskinin yükseldiği bulgular bütününe “Sendrom X” adını vermiştir [42].

2.4.2. Epidemiyoloji

Metabolik sendrom prevalansı erişkinlerde ortalama %22, 20-29 yaş gurubunda % 6.7, 60-69 yaş gurubunda ise % 43.5 oranında görülmektedir. TEKHARF çalışmasına göre, 2000 yılı itibariyle Türkiye genelinde 30 yaş ve üzerindeki 9.2 milyon kişide metabolik sendrom mevcuttur ve KAH geliştiren bireylerin % 53'ü aynı zamanda metabolik sendrom hastasıdır. Ülkemizde metabolik sendrom görülme sıklığı, erkeklerde % 28, kadınlarda ise % 40 gibi oldukça yüksek değerlerdedir [41].

2.4.3. Tanı Kriterleri

Metabolik sendrom için kullanılan tanı kriterleri Dünya Sağlık Örgütü (WHO), Ulusal Kolesterol Eğitim Programı-Yetişkin Tedavi Paneli III (NCEP-ATP III), Amerikan Klinik Endokrinologlar Birliği (AACE) ve Uluslararası Diyabet Federasyonu (IDF) tarafından tanımlanmıştır.

Ülkemizde de metabolik sendrom tanı kriterleri tanımlanmıştır (Tablo 2.5) [41]. Türkiye Endokrinoloji Metabolizma Derneği metabolik sendrom tanısında mutlaka insülin direncinin olması gerektiğini savunmaktadır.

Tablo 2.5. Türkiye Endokrinoloji ve Metabolizma Derneği Metabolik Sendrom Tanı Kriterleri

Aşağıdakilerden en az biri	Aşağıdakilerden en az ikisi
• Diabetes mellitus • Bozulmuş glukoz toleransı • İnsülin direnci	• Hipertansiyon (sistolik kan basıncı >130, diyastolik kan basıncı >85 mmHg veya antihipertansif kullanıyor olmak) • Dislipidemi (trigliserid düzeyi > 150 mg/dl veya HDL düzeyi erkekte < 40 mg/dl, kadında < 50 mg/dl) • Abdominal obezite (VKİ > 30 kg/m² veya bel çevresi: erkeklerde > 94 cm, kadınlarda > 80 cm)*

* Yerel veriler olmadığından IDF 2005 kılavuzunda Avrupalılar için önerilen değerler baz alınmıştır.

2.4.4. Metabolik Sendrom Bileşenleri

Metabolik sendrom bileşenleri insülin direnci, dislipidemi, obezite, hipertansiyon, tip 2 diyabetes mellitus, koroner kalp hastalığı, endotel disfonksiyonu, non-alkolik yağlı karaciğer, hiperkoagülabilitate, polikistik over sendromu ve subklinik inflamasyondan oluşmaktadır [41] (Şekil 2.1).

METABOLİK SENDROM BİLEŞENLERİ



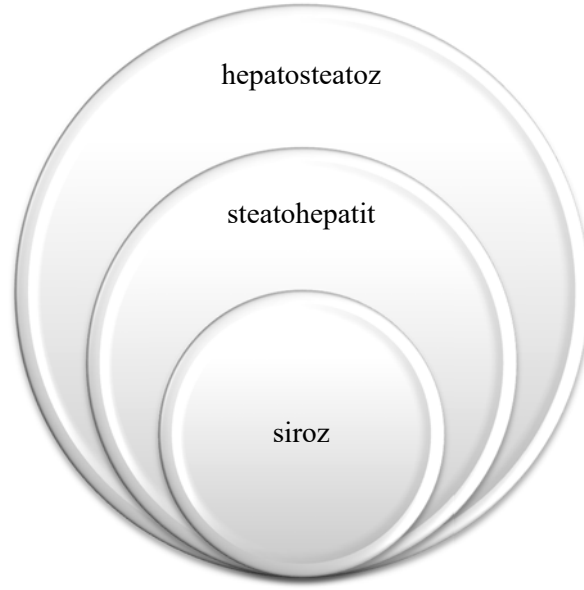
Şekil 2.1. Metabolik Sendrom Bileşenleri

2.5. Non-Alkolik Yağlı Karaciğer Hastalığı

2.5.1. Tanım

Karaciğer yağlanması, histopatolojik incelemede hepatositlerin %5'ten fazlasında yağ vakuollerinin görülmesi veya lipid miktarının karaciğer ağırlığının %5'inden daha fazla olması şeklinde tanımlanmaktadır [43]. Yağlı karaciğer hastalıkları alkolik ve non-alkolik olmak üzere iki grupta incelenir.

Non-alkolik yağlı karaciğer hastalığı, metabolik sendromun bir bileşeni olup dünyada en sık karşılaşılan kronik karaciğer sorunu olarak ortaya çıkmaktadır. Karaciğer yağlanması çoğu zaman başka bir karaciğer hastalığı veya sistemik bir hastalık ile beraber olması nedeniyle uzun yıllar ayrı bir hastalık olarak kabul görmemiştir [44]. NAYKH ilk olarak 1980 yılında Mayo Kliniği'nde Ludwig ve arkadaşları tarafından alkol kullanmayan hastalarda gelişen, alkolün yol açtığı karaciğer yağlanmasına benzeyen bir karaciğer hastalığı olarak tanımlanmış [45]. NAYKH karaciğerde basit bir yağlanmadan (hepatosteatoz), transaminaz yüksekliği (steatohepatit), hatta siroza kadar uzanabilen bir seyir izler [41] (Şekil 2.2).



Şekil 2.2. Non-alkolik yağlı karaciğer hastalığı spektrumu

NAYKH, alkole bağlı olmayan tüm karaciğer yağlanmasını kapsar. Hastalığın; psödoalkolik karaciğer hastalığı, yağlı karaciğer hepatiti, diyabetik hepatit, non-alkolik laenneck hepatiti, steatonekroz gibi çok değişik adları da mevcuttur [46, 47]. NAYKH etyolojisine göre 3 grupta incelenir bunlar; primer, sekonder ve sınıflandırılmayan gruptur.

Metabolik sendrom nedeniyle oluşan NAYKH primer grubu oluşturmaktadır. Sekonder ve sınıflandırılmayan nedenler ise Tablo 2.6’ da özetlenmiştir [48, 49].

Tablo 2.6. NAYKH: Sekonder ve Gruplandırılmayan Nedenler

NAYKH Sekonder Nedenleri			
Metabolik/Genetik	İlaçlar	Cerrahi	Diğer
Disbetalipoproteinemi	Kortikosteroidler	Obezite tedavisinde Gastropleksi	İBD
Parsiyel lipodistrofi	Aspirin	Geniş ince bağırsak rezeksiyonu	İBH
Hızlı kilo verme	Didanosin	Jejuno-ileal bypass	AIDS
Akut açlık	Warfarin	Biliopankreatik diversiyon	Çevresel toksinler
Wolman hastalığı	Tetrasiklin		
Gebeliğin yağlı karaciğeri	Metotreksat		
Galaktozemi	L-asparaginaz		
Total parenteral beslenme	Sentetik östrojen		
Glikojen depo hastalığı	Zidovudin		
Wilson hastalığı	Kokain		
Weber-Christian hastalığı	Valproik asit		
	Tamoksifen		
	Amiodaron		
	KKB		
	Perheksilin		
Gruplandırılmayan NAKKH			
Demir yüklenmesi			
İntestinal bakteriyel aşırı gelişim			
Kronik HCV hepatitinde görülen karaciğer yağlanması			

İBH, inflamatuvar barsak hastalığı; İBD, ince barsak diversiyonu; KKB, kalsiyum kanal blokerleri

2.5.2. Epidemiyoloji ve Risk Faktörleri

Yapılan görüntüleme yöntemleri ve otopsi çalışmalarının sonuçlarına göre ABD ve batı toplumlarında yetişkinlerin yaklaşık %20-30'unda karaciğer yağlanması olduğu ve bunların %10'unda NAYKH olduğu bildirilmiştir [50]. Ülkemizde ise yapılan METSAR araştırmasında metabolik sendromluların %70-80'inde NAYKH görülmüştür [51]. Risk faktörleri aşağıda sıralanmıştır:

Kadın Cinsiyet: Karaciğer yağlanması erkeklerde kadınlardan daha fazla görülmektedir. Bu durumu erkeklerdeki yağ hücrelerinin abdominal dağılımı ve visseral obezitenin baskınlığına bağlayan görüşler vardır.

Obezite: NAYKH sıklığı obez bireylerde normal kilolulara göre daha fazla tespit edilmiştir. Ratziu ve arkadaşları VKİ (Vücut Kitle İndeksi) $> 25 \text{ kg/m}^2$ ve karaciğer enzim anormallikleri olan 93 obez hastanın karaciğer biyopsilerinde %30 oranında septal fibrozis ve %10 oranında siroz tespit etmiştir [52]. USG verilerine göre alkol kullanan obez bireylerde NAYKH oranı %95 iken obez olmayanlarda bu oran %46'dır [53].

Diabetes Mellitus: NAYKH tanılı bireylerin tanı anında %30'undan fazlasında tip 2 DM tespit edilmiştir [54]. Tip 2 diyabet ve glukoz intoleransı obeziteden bağımsız olarak NAYKH için risk faktörüdür [52, 55].

Genetik Faktörler: Ailede steatohepatit veya kriptojenik siroz hikayesinin NAYKH için risk faktörü olduğu belirtilmiştir. Willner ve ark. NAYKH olan 90 hastanın %1'inin 1. dereceden akrabalarının etkilendiğini göstermiştir. Karaciğer lipid metabolizmasının sentez, depolanma ve trigliseridlerin karaciğerden çıkışını düzenleyen ve enzimleri kodlayan genlerde poliformizm olması steatozun derecesini belirler. Bu hastalarda mikrozomal trigliserid transfer protein (MTP) geninde poliformizm saptanmıştır. Bu proteinleri kodlayan enzimlerde genetik poliformizm, NAYKH'na zemin hazırlar [56].

Dislipidemi: Hiperlipidemili hastaların yaklaşık yarısında USG incelemesinde NAYKH olduğu bulunmuş ve NAYKH riskini lipid bozukluklarından en çok hipertrigliserideminin arttırdığı saptanmıştır [57].

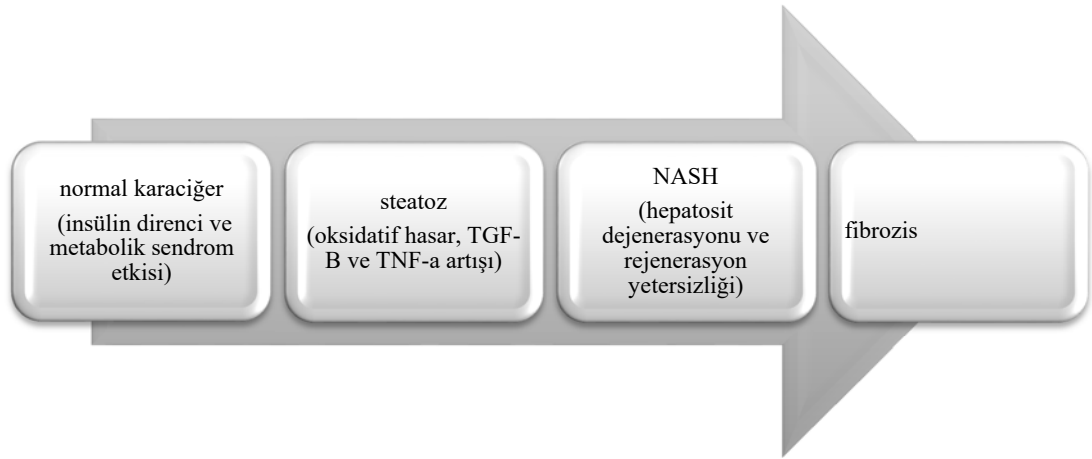
Beslenmeyle İlgili Faktörler: Doymuş yağ ve kolesterolden zengin beslenme, vitamin E ve C'den daha düşük diyetle beslenme NAYKH için birer risk faktörüdür. Diyete doymamış yağ asitleri ilavesi ise yağlanmayı azaltıp, insülin duyarlılığını arttırmaktadır. Uzun süreli total parenteral nutrisyonla beslenme de hepatosteatoza yol açmaktadır.

İntestinal Bakteriyemi: NAYKH olanlarda sağlıklı kontrol grubuna göre ince barsaklarda artmış bakteriyel aşırı çoğalma olduğu bulunmuştur. İntestinal bakterilerin aşırı artmasının hepatik inflamatuvar sitokin üretimine neden olarak, oksidatif stresi artırdığı, NAYKH patogenezinde rol aldığı ileri sürülmüştür [58].

2.5.3. Patogenez

Karaciğerde trigliserid damlacıklarının birikimi ve buna bağlı olarak meydana gelen hepatoselüler hasarın patogenezinin multifaktöriyel olduğu fakat patogenezde en önemli predispozan faktörün insülin direnci olduğu düşünülmektedir [59].

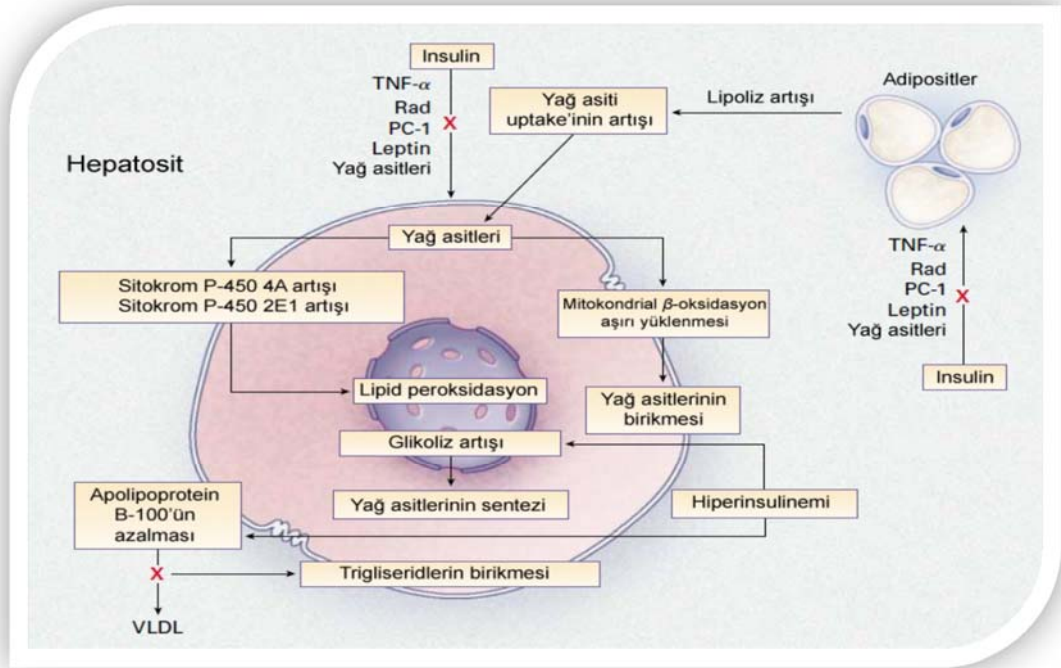
1998 yılında ilk olarak e Day ve James tarafından “çift vuruş” hipotezi ileri sürülmüş, günümüzde ise bu hipotez yerini daha çok kabul gören “çoklu vuruş” hipotezine bırakmıştır [60] (Şekil 2.3).



Şekil 2.3. Çoklu Vuruş Hipotezi

TGF-β, transforming growth faktör-β; TNF-α, tümör nekroz faktör-α

Hepatosteatoz, hepatositlerdeki lipid sentezi ile eliminasyonu (oksidasyon ve hepatosit dışına taşınma) arasındaki dengenin sentez lehine bozulması sonucu meydana gelir. Hiperinsulinemi ve insülin direnci varlığında karaciğerde serbest yağ asiti alım artışı, bu yağ asitlerinin lipid peroksidasyonu ve mitokondriyel oksidasyon artışı, VLDL partiküllerinin salınım bozukluğu ve parçalanmasının artması sonucu steatoz meydana gelir. Takiben oksidatif stres ve sitokinler aracılığı ile hepatosit hasarı, inflamasyon ve sonuçta fibrozis gelişimi ile sonuçlanan NAYKH oluşur [61] (Şekil 2.4).



Şekil 2.4. NAYKH Patogenezi

2.5.4. Klinik, Laboratuvar ve Görüntüleme Yöntemleri

NAYKH tanısı olan hastalar genellikle asemptomatiktir. NAYKH sıklıkla tesadüfen karaciğer enzim yüksekliği veya görüntülemelerde hepatomegali saptanması üzerine yapılan ileri tetkik esnasında saptanmaktadır [62]. Semptomatik olanlarda ise özellikli bir bulgu yoktur. Hastaların bazıları yorgunluk, halsizlik, sağ üst kadranda ağrı, dolgunluk veya rahatsızlık hissi ile başvurabilir. Basit yağlanmada yaklaşık %50 vakada karaciğer enzim yüksekliği izlenirken, ilerlemiş vakalarda bu oran %80 civarındadır. Transaminaz yüksekliği 2 ile 3 kat oranında olup serum ALT

düzeyi AST'den yüksektir. ALP ve GGT değerleri de yüksek düzeyde olabilir ve normalin üst sınırının 2-3 katı civarına yükselebilir. Ancak, NAYKH ilişkili siroz vakaları hariç serum bilirubin düzeyi, protrombin zamanı ve albumin değerleri tipik olarak normal izlenir. NAYKH saptanan bireylerin yaklaşık üçte birinde herhangi bir otoimmün bir hastalık olmadan anti-nükleer antikor (ANA) titreleri pozitif bulunabilir [63]. Fizik muayenede ise hepatomegali çoğu hasta için tek bulgudur [64].

Karaciğer yağlanması tanısında en sık kullanılan görüntüleme yöntemi karaciğer ultrasonografisidir. Sonografik görüntüye göre hepatosteatoz üç grupta incelenir [63] (Tablo 2.7). Ayrıca bilgisayarlı tomografi ve manyetik rezonans görüntüleme sık kullanılan görüntüleme yöntemleri arasındadır [65]. Hiçbir radyolojik yöntem hepatosteatoz, steatohepatit ve fibrozis formlarını ayırt edemez. NAYKH spektrumunun ayırıcı tanısı karaciğer biyopsisi ile yapılır [66].

Tablo 2.7. Karaciğer Yağlanmasında Sonografik Bulgular ve Evreleme

Evre	Sonografik Bulgu
Grade 1 hepatosteatoz	Hafif difüz ekojenite artışı mevcuttur, diyafram ve intrahepatik damarların duvarları normal görünümündedir.
Grade 2 hepatosteatoz	Orta derecede ekojenite artışı, diyafram ve intrahepatik damar duvarları görüntüsünde hafif silinme mevcuttur.
Grade 3 hepatosteatoz	Belirgin eko artışı, diyafram, intrahepatik damar duvarları ve sağ lob posterioru görüntüsünde ileri derecede veya tamamen silinme mevcuttur.

2.5.5. Kardiyovasküler Hastalıklarla İlişkisi

NAYKH ve metabolik sendrom arasında güçlü ilişki, KVH gelişmesinde NAYKH'nın önemini daha da arttırmaktadır [67, 68]. Dört yüz yirmi vakalı bir kohort çalışmasında NAYKH olan hastalar 8 yıl süre ile takip edilmiş, çalışma sonunda bu hastalarda mortalitenin arttığı, en sık mortalite nedenlerinin ise KVH ve

malignite olduğu belirtilmiştir [65]. NAYKH tanısının sonografik olarak konduğu bir kohort çalışmasında, orta yaşlı erkek işçilerle, NAYKH olmayan kontroller karşılaştırılmış, obezite ve diğer risk faktörlerinden bağımsız olarak NAYKH ile KVH arasında anlamlı bir ilişki saptanmıştır [68].

NAYKH seyrinde gelişen karaciğer komplikasyonlarından portal hipertansiyon ve siroz, karaciğer dışı en önemli komplikasyonlarından ise ateroskleroza bağlı kardiyovasküler morbidite ve mortalite göz önüne alındığında, mevcut hastalığın ilerleyişini durdurmak ve komplikasyonları engellemek temel amaçtır. Tedavi seçenekleri daha çok patogeneizde yer alan diyabet, obezite, oksidatif stres, hiperlipidemi gibi etyolojik faktörleri hedef almalıdır. NAYKH tanılı kişiler mutlaka takibe alınmalı, takipler en fazla altı aylık periyotlarla olmalıdır. Karaciğer enzimleri yüksek saptanan hastalarda risk faktörleri gözden geçirilerek, farmakolojik/non-farmakolojik tedavi yöntemleri uygulanmalıdır. Tedaviye rağmen takiplerde karaciğer enzimleri yüksek seyreden hastalarda tercih karaciğer biyopsisi olmalıdır.

2.6. Karaciğer Fonksiyon Testleri ile Kardiyovasküler Hastalık Riski Arasındaki İlişki

2.6.1. Karaciğer Fonksiyon Testlerine Genel Bakış

Gama glutamil transferaz, alanin aminotransferaz ve aspartat aminotransferaz karaciğer hastalıklarında yaygın olarak kullanılan hepatik belirteçlerdir. Serum aminotransferazları olarak adlandırılan ALT ve AST karaciğer hücre hasarının hassas göstergeleridir. Bu enzimler, alanin ve aspartat üzerinde bulunan alfa-amino gruplarının ketoglutarat üzerindeki alfa-keto gruplarına transferini katalize ederek pirüvat ve okzaloasetat oluşumunu sağlar. Belirli bir karaciğer hastalığının olmadığı normal durumda serum ALT ve AST düzeyleri 30-40 IU/L'nin altındadır [69]. Bu enzimlerin kaynağı kesin olarak bilinmemekle beraber ALT ve AST düzeylerinden zengin dokulardan orijin aldığı düşünülmektedir. ALT en yüksek konsantrasyonda karaciğer dokusunda bulunmaktadır. AST ise giderek azalan oranda sırasıyla karaciğer, kalp kası, iskelet kası, böbrekler, beyin, pankreas, akciğer, lökosit ve

eritrositler içerisinde bulunmakta olup, karaciğer hastalığı için özgüllüğü ALT'ye göre daha azdır [70].

Serum aminotransferaz aktivitesi ALT ve AST'nin dolaşıma katılım ve dolaşımdan temizlenme hızına bağlıdır. ALT ve AST düzeylerindeki artış, çoğunlukla aminotransferazlardan zengin dokularda hasar veya yıkımı, ya da hücre membran geçirgenliğindeki değişime ikincil dolaşıma kaçıışı yansıtmaktadır. Serum aminotransferazlarının klirensi retiküloendotelyal sistemde katabolize edilerek sağlanır. AST, ALT'ye göre daha hızlı katabolize olmaktadır. AST'nin klirensi temel olarak hepatik sinüzoidal hücrelerde olmaktadır. Aminotransferazların klirensinde biliyer veya üriner atılımın önemi yoktur, çünkü idrarda enzim düzeyleri tespit edilemeyecek kadar düşük olup, safrada da oldukça az konsantrasyonda tespit edilmiştir [71].

Bazı durumlarda serum aminotransferaz düzeyleri yanlış-yüksek veya yanlış-düşük ölçülebilir. Eritromisin ve furosemid gibi ilaçlar yanlış-yüksek sonuçlara yol açabilir. Kronik böbrek hastalığı olanlarda ve kronik diyaliz hastalarında aminotransferaz düzeyleri normalin alt sınırında olacak şekilde düşük bulunur. Kesin nedeni bilinmemekle birlikte bu hastalarda bulunabilen pridoksin eksikliği (pridoksal fosfat transaminazlar için gerekli bir koenzimdir) veya üremik toksinler içinde yer alan bir "inhibitör faktör"ün etyolojide rol oynadığı ileri sürülmektedir. Gerçekten de hemodiyaliz sonrası yapılan ölçümlerde serum AST düzeylerinin yükseldiği, seruma üre eklendiğinde ise AST düzeylerinde düşme olmadığı gözlemlenmiştir. Bu durum üreden bağımsız olarak diyaliz sonrası "inhibitör faktör"ün ortamdan uzaklaştırılmasıyla AST düzeylerinde yükselme olduğunu göstermektedir [72, 73].

GGT, gama-glutamil grubunun glutatyon gibi gama-glutamil peptidlerden diğer peptidlere ve L-aminoasitlere transferini katalize eder. Genel olarak, hücre içi başlıca anti-oksidan faktör olan glutatyonun hücre dışı katabolizmasından sorumludur [74]. GGT, böbrek, pankreas, karaciğer, dalak, kalp beyin gibi birçok dokudaki hücre membranlarında bulunmaktadır. Aminoasit transferinde rol oynadığı düşünülmektedir [75]. Normal bireylerde serum konsantrasyonu 0-30 IU/L arasında değişmektedir. Karaciğer, safra yolları ve pankreas kaynaklı hastalıklarda serum GGT düzeyi yükselmektedir. Diğer karaciğer fonksiyon testleri normalken izole

GGT yüksekliği aşırı alkol kullanımının veya alkolik karaciğer hastalığının bir belirtici olabilir [76].

2.6.2. Kardiyovasküler Hastalık Risk Değerlendirmesinde Karaciğer Fonksiyon Testlerinin Yeri

Yakın zamanda yapılan toplumsal bazlı çalışmalarda karaciğer fonksiyon testlerinin kardiyovasküler hastalıklarla ilişkisi incelenmiştir. GGT'nin hepatobiliyer disfonksiyon ve alkole bağlı steato hepatoz belirtici olmasının yanında, kardiyovasküler hastalıkların patogeneğinde ve klinik değerlendirmesinde de bağımsız bir risk faktörü olduğu saptanmıştır. Hatta GGT'nin karaciğer fonksiyonları ve alkol kullanımının etkisinden bağımsız olarak kardiyovasküler olay gelişimi ve buna bağlı mortalite ile ilişkili olduğu bulunmuştur [9]. Yüksek GGT düzeyleri ile kardiyovasküler olay riskinde artış arasındaki ilişkinin, GGT'nin pro-inflamatuar ve pro-oksidan aktivitesinin ateroskleroz gelişimini indüklemesinden, ayrıca direkt olarak ateromatöz plak oluşumu içinde rol almasından kaynaklandığı düşünölmektedir [10]. ALT ile kardiyovasküler risk arasındaki ilişkiyi inceleyen daha az sayıda çalışma olmakla birlikte vasküler hastalık riski ile arasında U şeklinde bir ilişki olduğu gösterilmiştir. Ayrıca ALT düzeyleri ile kardiyovasküler hastalık prognozu arasında negatif korelasyon olduğu saptanmıştır. ALT düzeyleri ile artmış kardiyovasküler hastalık riski arasındaki ilişkinin temelini, ALT'nin nonalkolik yağlı karaciğer hastalığı; endotel disfonksiyonu ve vasküler hasar; inflamasyon; oksidatif stres ve bozulmuş hemostaz gelişiminde rol oynamasının oluşturabileceği belirtilmektedir [11].

3. GEREÇ VE YÖNTEMLER

3.1. Araştırmanın Yeri

Araştırma T.C. Sağlık Bilimleri Üniversitesi Dışkapı Yıldırım Beyazıt Eğitim ve Araştırma Hastanesi Nefroloji Kliniği'nde yapılmıştır. Hastaların mevcut tetkiklerine ilave bir tetkik yapılmamıştır. Hastaların rutin tedavilerine müdahale edilmemiştir. Hastaların tanı, tedavi ve takip sürecindeki yapılan rutin testler hasta dosyalarından taranıp bilgileri kayıt edilmiştir.

3.2. Araştırmaya Katılan Gönüllü/Hasta Araştırma Grubu

Çalışma T.C. Sağlık Bilimleri Üniversitesi, Ankara Dışkapı Yıldırım Beyazıt Sağlık Uygulama ve Araştırma Merkezi Nefroloji Kliniğini ve Polikliniğinde yapıldı. 2014-2017 yılları arasında düzenli poliklinik takibi olan kronik böbrek hastaları retrospektif olarak tarandı. Erişkin yaş grubundaki evre 3, evre 4 ve evre 5 kronik böbrek hastalığı çalışmaya dahil etme kriteri olarak kabul edildi. Çalışma grubunda kronik-aktif karaciğer hastalığı, kronik-aktif otoimmün veya inflamatuvar hastalık, aktif malignite veya malignansi öyküsü, kronik-aktif inflamasyon ve/veya enfeksiyöz hastalık, hemodiyaliz veya periton diyalizi tedavisi, böbrek transplantasyonu dışlama kriteri olarak belirlendi. Çalışma protokolü Dışkapı Yıldırım Beyazıt Eğitim ve Araştırma Hastanesi Eğitim Planlama Kurulu'na sunularak gerekli onay alındı. Çalışmaya dahil edilen hastaların demografik verileri (yaş, cinsiyet, boy, kilo, VKİ, DM ve HT varlığı) ve biyokimyasal parametreleri (hemoglobin, beyaz küre, üre, kreatinin, AST, ALT, GGT, ALP, serum kalsiyum, fosfor, Ca x P, iPTH, 25-OH vit D, serum albumin, ürik asit, ferritin, trigliserid, HDL-C, LDL-C, Total kolesterol, CRP, 24 saatlik idrarda albumin atılımı) kaydedildi. Her hasta için CKD-EPI formülü kullanılarak glomerüler filtrasyon hızı (eGFR) hesaplandı.

3.3. Araştırmanın Tipi

Çalışmamız "Retrospektif Kesitsel Araştırma" olarak planlandı.

3.4. Araştırmanın Veri Toplama Aracı

Araştırma sürecinde hastaların verileri hastane kayıt sisteminden elde edilmiştir.

3.5. Verilerin Toplanması

Hastaların demografik verileri ve rutin hastane işleyişi içerisinde yapılmış olan biyokimyasal test sonuçları hastane sisteminden alınarak kaydedilmiştir. Hastalardan çalışmaya yönelik herhangi bir ek biyokimyasal tetkik istenmemiştir. Hastalara çalışmaya yönelik herhangi bir invazif/non-invazif girişim yapılmamıştır.

3.6. Verilerin Analizi

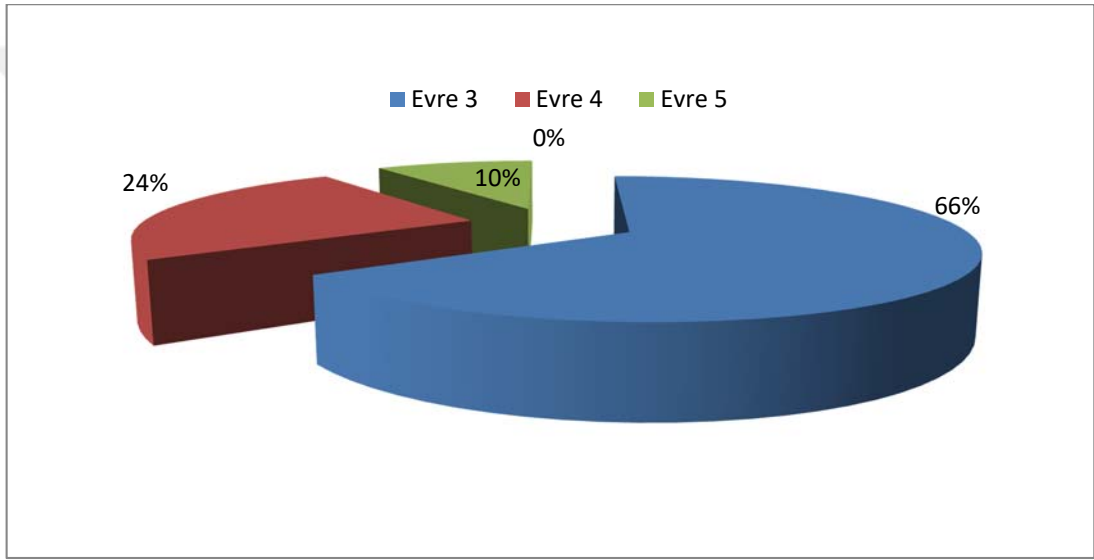
Verilerin toplanmasını takiben SPSS programı kullanılarak tüm verilerin istatistiksel analizi yapılmıştır.

3.7. İstatistiksel Analiz

Değişkenlerin normal dağılıma uygunluğunun kontrolü için Kolmogorov-Smirnov testi kullanıldı. Tanımlayıcı istatistiksel yöntemler olarak; normal dağılım gösteren devamlı sayısal değişkenler için ortalama $\pm$ standart sapma, normal dağılım göstermeyen sayısal değişkenler için ortanca (Q1-Q3), kategorik değişkenler için sayı, % kullanıldı. Devamlı değişkenler arasındaki ilişkiler, bazı değişkenlerin normal dağılıma uymaması nedeniyle- Spearman korelasyon katsayısı ile ifade edilmiştir. Ancak, GFR'den kaynaklanan (eş değişken faktör) bu devamlı değişkenler (ALT, AST, GGT, CRP, serum albümini, albüminüri, TG, HDL-C, iPTH, 25-OH-D) üzerindeki ikincil ilişkilerin etkisini ortadan kaldırarak gerçek ilişkiyi incelemek üzere parsiyel korelasyon analizi yapılmıştır. $P < 0.05$ ise test istatistiksel olarak anlamlı kabul edildi. Tüm hesaplamalar için SPSS 20.0 versiyonu kullanıldı.

4. BULGULAR

Çalışmaya toplam 246 hasta dahil edilerek verileri analiz edildi. Hastaların %45.1'ni erkek cinsiyet oluşturmaktaydı. Hastaların %65.9'unda evre 3, %24.4'ünde evre 4 ve %9.7'sinde evre 5 (diyalize girmeyen) kronik böbrek hastalığı saptandı (Şekil 1). Komorbidite olarak hastaların % 73.2'sinde arteriyel hipertansiyon, %29.3'ünde diyabetes mellitus eşlik etmekteydi. Hastaların demografik özellikleri Tablo 1'de gösterilmiştir.



Şekil 4.1. Hastaların kronik böbrek hastalığı evrelerine göre dağılımı

Tablo 4.1. Çalışma popülasyonunun demografik özellikleri

Parametre	Hasta grubu (n = 246)
Yaş (yıl)	65.3 ± 13.5
Erkek cinsiyet, n (%)	111 (45.1)
Boy (cm)	163.5 ± 7.5
Ağırlık (kg)	70.1 ± 8.2
VKİ (kg/m ²)	26.2 ± 1.9
DM varlığı, n (%)	72 (29.3)
Hipertansiyon varlığı, n (%)	180 (73.2)
KBH evresi, n (%)	
Evre III	162 (65.9)
Evre IV	60 (24.4)
Evre V	24 (9.7)

DM, diyabetes mellitus; KBH, kronik böbrek hastalığı; VKİ, vücut kitle indeksi. Normal dağılım gösteren devamlı değişkenler ortalama (standart sapma), asimetrik dağılım gösteren değişkenler ortanca (interkuartil aralık), kategorik değişkenler sayı (yüzde) şeklinde gösterilmiştir.

Biyokimyasal kardiyovasküler risk parametreleri açısından hastalar analiz edildiğinde; ortanca eGFR düzeyi 37 ml/dk/1.73 m², Ca x P düzeyi 32.9 (mg/dL)², serum iPTH düzeyi: 100 ng/L, serum 25-OH vit D düzeyi 13.3 ng/mL, serum trigliserid düzeyi 150 mg/dL, serum HDL-C düzeyi 44 mg/dL, serum LDL-C düzeyi 139 mg/dL, serum total kolesterol düzeyi 198 mg/dL, serum CRP düzeyi 5 mg/dL, 24 saatlik idrarda albümin atılımı 273 mg/gün, ortalama serum albümin düzeyi 4.10 g/dL, serum ürik asit düzeyi 7.3 mg/dL olarak saptandı. Çalışma popülasyonunda karaciğer fonksiyon testleri incelendiğinde ortanca serum AST düzeyi 18 U/L, serum ALT düzeyi 15 U/L, serum GGT düzeyi 23 U/L olarak tespit edildi. Çalışma popülasyonuna ait biyokimyasal parametreler Tablo 2’de gösterilmiştir.

Tablo 4.2. Çalışma popülasyonunda biyokimyasal parametreler

Parametre	Hasta grubu (n = 246)
Hemoglobin (g/dL)	12.5 ± 2.0
Beyazküre (no./mm ³)	7,800 ± 2,200
Üre (mg/dL)	63 (47-89)
Kreatinin (mg/dL)	1.63 (1.35-2.37)
eGFR (mL/dk/1.73 m ²)	37 (24-46)
AST (U/L)	18 (15-23)
ALT (U/L)	15 (11-21)
GGT (U/L)	23 (17-32)
ALP (U/L)	91 (74-114)
Serum kalsiyum (mg/dL)	9.2 ± 0.7
Serum fosfor (mg/dL)	3.7 ± 0.8
Ca x P (mg/dL) ²	32.9 (29.2-37.9)
iPTH (ng/L)	100 (55-191)
25-OH vit D (ng/mL)	13.3 (8.8-23.1)
Serum albumin (g/dL)	4.10 ± 0.45
Ürik asit (mg/dL)	7.3 ± 1.7
Ferritin ((ng/mL)	52 (26-83)
Serum trigliserid (mg/dL)	150 (103.8-219.5)
HDL-C (mg/dL)	44 (37-52)
LDL-C (mg/dL)	139 (110-168)
Total kolesterol (mg/dL)	198 (166-240)
CRP (mg/dL)	5 (3-10)
Albuminüri (mg/gün)	273 (38-1206)

CRP, C-reaktif protein. Normal dağılım gösteren devamlı değişkenler ortalama (standart sapma), asimetrik dağılım gösteren değişkenler ortanca (interkuartil aralık), kategorik değişkenler sayı (yüzde) şeklinde gösterilmiştir

Kronik böbrek hastalarında karaciğer fonksiyon testleri ile kardiyovasküler risk faktörleri arasındaki ilişkinin incelenmesi amacıyla serum AST, ALT, GGT düzeyleri ile biyokimyasal kardiyovasküler risk faktörleri olarak belirlenen GFR, serum kreatinin, CRP, serum albümin, total kolesterol, trigliserid, HDL-C, LDL-C, iPTH, Ca x P, ürik asit, 25-OH vit D ve 24 saatlik idrarda albümin düzeyi arasında

korelasyon analizi yapıldı. ALT ile GFR, serum albümin, trigliserid, 25-OH vit D arasında pozitif korelasyon; ALT ile serum kreatinin, CRP ve iPTH arasında negatif korelasyon saptandı. AST ile GFR, serum albumin, HDL-C ve 25-OH vit D arasında pozitif korelasyon; AST ile serum kreatinin, CRP, iPTH arasında negatif korelasyon; AST ile albuminüri arasında istatistiksel anlamlılığa yakın negatif korelasyon saptandı. GGT ile GFR, CRP ve trigliserid arasında pozitif korelasyon; GGT ile HDL-C arasında negatif korelasyon saptandı. Çalışma popülasyonunda karaciğer fonksiyon testleri ile biyokimyasal kardiyovasküler risk faktörleri arasındaki korelasyon analizi Tablo 3'te gösterilmiştir.

Tablo 4.3. Çalışma popülasyonunda karaciğer fonksiyon testleri ile (AST, ALT, GGT) biyokimyasal kardiyovasküler risk faktörleri arasındaki korelasyonun incelenmesi[#]

Kardiyovasküler risk faktörleri	ALT		AST		GGT	
	Korelasyon katsayısı (r)	p-değeri	Korelasyon katsayısı (r)	p-değeri	Korelasyon katsayısı (r)	p-değeri
GFR	0.307	0.000*	0.309	0.000*	0.169	0.021*
Serum kreatinin	-0.191	0.003*	-0.285	0.000*	-0.116	0.113
CRP	-0.209	0.004*	-0.171	0.021*	0.232	0.005*
Serum albumin	0.214	0.001*	0.228	0.000*	0.001	0.994
Total kolesterol	0.048	0.478	0.123	0.072	-0.107	0.161
Trigliserid	0.177	0.006*	0.001	0.987	0.162	0.027*
HDL-C	-0.024	0.716	0.218	0.001*	-0.237	0.002*
LDL-C	0.049	0.449	0.101	0.125	-0.050	0.502
iPTH	-0.234	0.000*	-0.258	0.000*	-0.134	0.075
Ca x P	-0.039	0.559	-0.039	0.565	0.015	0.846
Ürik asit	-0.050	0.443	-0.031	0.642	0.103	0.164
25-OH vit D	0.177	0.011*	0.245	0.000*	0.010	0.898
Albuminüri	-0.044	0.549	-0.146	0.051	0.039	0.637

[#] Korelasyon katsayıları ve istatistiksel anlamlılıklar Spearman testi ile hesaplanmıştır.

* İstatistiksel anlamlılık için tip 1 hata düzeyi %5 olarak belirlenmiştir.

Çalışmamızda incelenen karaciğer fonksiyon testlerinin GFR ile yakın korelasyon gösterdiği tespit edildi. Bu nedenle karaciğer fonksiyon testlerinin biyokimyasal kardiyovasküler risk faktörleriyle olan korelasyon nedeninin GFR'deki değişim olup olmadığını analiz etmek için, karaciğer fonksiyon testleri ile korelasyon gösteren tüm biyokimyasal kardiyovasküler risk faktörleri GFR ile korelasyon analizine alındı. Sonuç olarak serum albümin, trigliserid ve 25-OH vit D düzeyi GFR ile pozitif korelasyon gösterirken, serum kreatinin, CRP, iPTH, albuminüri ile GFR arasında negatif korelasyon saptandı. Serum HDL-C düzeyi ile GFR arasında korelasyon saptanmadı. Çalışma popülasyonunda eGFR ile biyokimyasal kardiyovasküler risk faktörleri arasındaki korelasyon analizi Tablo 4'te gösterilmiştir.

Tablo 4.4. Çalışma popülasyonunda eGFR ile biyokimyasal kardiyovasküler risk faktörleri arasındaki korelasyonun incelenmesi[#]

Kardiyovasküler risk faktörleri	eGFR	
	Korelasyon katsayısı (r)	p-değeri
Serum kreatinin	-0.871	0.000*
CRP	-0.165	0.025*
Serum albumin	0.286	0.000*
Trigliserid	0.143	0.026*
HDL-C	0.053	0.418
iPTH	-0.608	0.000*
25-OH vit D	0.211	0.002*
Albuminüri	-0.444	0.000*

[#] Korelasyon katsayıları ve istatistiksel anlamlılıklar Spearman testi ile hesaplanmıştır.

* İstatistiksel anlamlılık için tip 1 hata düzeyi %5 olarak belirlenmiştir.

Çalışmamızda incelenen karaciğer fonksiyon testlerinin ve karaciğer fonksiyon testleri ile korele olan biyokimyasal kardiyovasküler risk faktörlerinin her ikisinin de GFR'den etkilendiği saptandı. Bu nedenle GFR'nin etkisini ortadan kaldırmak amacıyla, karaciğer fonksiyon testleri (AST, ALT, GGT) ile biyokimyasal

kardiyovasküler risk faktörleri (CRP, serum albümin, trigliserid, HDL-C, iPTH, 25-OH vit D, albuminüri) arasındaki anlamlı korelasyon sonuçları eGFR açısından düzeltme yapılarak tekrar korelasyon analizine alındı. Sonuç olarak AST, ALT, GGT ile hiçbir biyokimyasal kardiyovasküler risk faktörü arasında anlamlı bir korelasyon olmadığı, yalnızca AST ile HDL-C düzeyleri arasında istatistiksel anlamlılığa yakın bir ilişki olduğu saptandı. Çalışma popülasyonunda karaciğer fonksiyon testleri ile (AST, ALT, GGT) biyokimyasal kardiyovasküler risk faktörleri arasındaki anlamlı ilişkinin eGFR açısından düzeltildikten sonra yapılan korelasyon analizi Tablo 5'te gösterilmiştir.

Tablo 4.5. Çalışma popülasyonunda karaciğer fonksiyon testleri ile (AST, ALT, GGT) biyokimyasal kardiyovasküler risk faktörleri arasındaki anlamlı korelasyon sonuçlarının eGFR açısından düzeltildikten sonra incelenmesi[#]

Kardiyovasküler risk faktörleri	ALT		AST		GGT	
	Korelasyon katsayısı (r)	p-değeri	Korelasyon katsayısı (r)	p-değeri	Korelasyon katsayısı (r)	p-değeri
CRP	-0.018	0.858	-0.028	0.784	0.163	0.104
Serum albumin	0.102	0.309	0.126	0.209	-0.129	0.197
Trigliserid	0.111	0.215	-0.039	0.663	0.074	0.409
HDL-C	0.054	0.594	0.193	0.053	-0.170	0.089
iPTH	0.109	0.277	-0.086	0.390	0.052	0.608
25-OH vit D	-0.022	0.809	0.025	0.780	-0.130	0.145
Albuminüri	-0.041	0.651	-0.065	0.466	0.035	0.694

[#] Korelasyon katsayıları ve istatistiksel anlamlılıklar Spearman testi ile hesaplanmıştır. İstatistiksel anlamlılık için tip 1 hata düzeyi %5 olarak belirlenmiştir.

5. TARTIŞMA

Çalışmamızda incelenen karaciğer fonksiyon testleri ile GFH arasında anlamlı bir pozitif korelasyon saptandı. GFH'daki azalmaya paralel olarak serum ALT, AST ve GGT düzeylerinde azalma olduğu görüldü. Serum aminotransferaz düzeylerinin kronik böbrek hastaları ve kronik diyalize giren hastalarda normal sınırın alt limitine yakın düşük olduğu bilinmektedir. Ancak bunun kesin nedeni tam olarak anlaşılmamış olup, öne sürülen bazı görüşler vardır. Bu görüşlerden bir tanesi kronik böbrek hastalarında görülen pridoksin eksikliğidir. Pridoksin normal bireylerde ALT ve AST enzim aktivitesi için koenzim görevi yapan pridoksal fosfat için gereklidir. Diğer bir görüşe göre üremik ortamda bulunan bir çeşit “inhibitör faktör” nedeniyle ALT ve AST düzeyleri düşük bulunmaktadır [72, 73]. Bir çalışmada, diyaliz sonrası dönemde diyaliz öncesine göre AST değerlerinde yükselme olduğu saptanmıştır. Bu bulgu, diyaliz ile “inhibitör faktör”ün uzaklaştırılmasıyla AST düzeylerinin yükseldiği görüşünü desteklemektedir. Ek olarak bu etkinin üreye bağlı olmadığı, çünkü normal seruma üre eklenmesiyle AST düzeylerinde bir azalma olmadığı gösterilmiştir. Yine aynı gözlemsel çalışmada serum AST düzeyinin böbrek transplantlı hastalarda renal fonksiyon ile korele olduğu, rejeksiyon geliştiğinde veya hemodiyaliz ihtiyacı başladığında AST düzeyinin de azaldığı saptanmıştır [77]. Fabrizi ve ark. yaptığı bir çalışmada diyalize giren hastalar, prediyaliz kronik böbrek hastaları ve sağlıklı bireylerde serum aminotransferaz düzeyleri bakılmış ve prediyaliz kronik böbrek hastaları ve diyaliz hastalarında sağlıklı bireylere göre serum aminotransferaz düzeylerinin daha düşük olduğu gösterilmiştir. Sonuç olarak serum transaminaz düzeylerinin diyalize girmeden önce, henüz kronik böbrek hastalığı döneminde iken düşmeye başladığı ileri sürülmüştür [78]. ALT ve AST'den farklı olarak, kronik böbrek hastalığının serum GGT düzeyi üzerine etkisi ile ilgili fazla veri yoktur. Ancak, GGT düzeylerinin son dönem böbrek hastalığı olanlarda çoğunlukla normal olduğu, %10 hastada ise açıklanamayan GGT yüksekliği saptandığı belirtilmektedir [79]. Çalışmamızda GFH'da azalma ile birlikte GGT düzeylerinde de azalma olduğu gözlemlenmiştir. Bu bulgunun aksine, evre 3-5 kronik böbrek hastalarında GGT ile

endotel disfonksiyonu arasındaki ilişkiyi inceleyen bir çalışmada, serum GGT ile GFH arasında negatif anlamlı bir korelasyon bulunmuştur [80]. Ancak söz konusu çalışmada endotel disfonksiyonunu etkileyen faktörler açısından hasta grubu oluşturulurken oldukça selektif davranıldığı görülmektedir. Ayrıca evre 5 hastaların hangi oranda diyaliz tedavisi aldığı belirtilmemiştir. Aynı şekilde hasta popülasyonu incelendiğinde hastaların %35'lik kısmını evre 5 kronik böbrek hastalarının oluşturduğu görülmektedir. Bizim çalışmamızda ise evre 5 hastaların hiçbiri diyalize girmemekte, toplam çalışma popülasyonunun %9.7'sini oluşturmaktaydı. Dolayısıyla söz konusu çalışmadaki hasta popülasyonu ile bizim çalışmamızdaki hasta popülasyonu kronik böbrek hastalığı evrelerine göre hasta dağılımı açısından birbirine uymamaktadır. Bizim çalışmamızdaki kronik böbrek hastalığı evrelerine göre hasta dağılım paterni toplumsal bazdaki dağılıma paralellik göstermektedir [81].

Serum GGT, genel popülasyonda kardiyometabolik bir belirteç olarak kabul edilmektedir. Çeşitli çalışmalarda, GGT düzeyleri ile hem kardiyovasküler hem de tüm nedenlere bağlı mortalite arasında anlamlı, bağımsız bir ilişki saptanmıştır. Ayrıca, yüksek GGT düzeylerinin koroner arter hastalığı ve kalp yetersizliğinde kötü prognoz belirteci olduğu saptanmıştır [82, 83]. GGT'nin aterosklerotik plak oluşumunda, erozyonunda ve rüptüründe biyolojik olarak saptanması, ayrıca prooksidan etkisinin gösterilmesi kardiyovasküler mortalite ile olan ilişkisini açıklayabilir niteliktedir [84]. GGT'nin kardiyovasküler risk ve mortalite yönünden prediktif önemi kronik böbrek hastalarında da incelenmiştir. Bir çalışmada GGT düzeyinin evre 4-5 prediyaliz hastalarda mortalitenin bağımsız bir belirteci olduğu öne sürülmüştür [85]. Ayrıca GGT düzeylerinin diyalize giren son dönem böbrek yetmezlikli hastalarda total ve kardiyovasküler mortalite ile güçlü ve bağımsız olarak ilişkili olduğu saptanmıştır [86]. Diğer bir çalışmada, yüksek GGT düzeylerinin hemodiyalize giren hastalarda tüm nedenlere bağlı mortalite, kardiyovasküler mortalite, infeksiyon ilişkili mortalite ve kardiyovasküler nedenlere bağlı hospitalizasyon açısından bağımsız bir risk faktörü olduğu gösterilmiştir [87]. Ancak kronik böbrek hastalarında GGT ile kardiyovasküler risk ve mortalite arasındaki ilişkinin nedenleri tam olarak açıklanamamaktadır. Bir çalışmada renal fonksiyonlardaki azalmaya bağlı olarak artan GGT düzeylerinin oksidan aktivitede

artışa yol açarak kardiyovasküler olumsuz olaylara yol açabileceği öne sürülmüştür [80]. Bizim çalışmamızda, kronik böbrek hastalarında GFH azaldıkça GGT düzeylerinin düşmesi bahsedilen bulgularla ters düşmektedir. Çünkü kronik böbrek hastalığı evresi ilerledikçe GGT'nin azalması durumunda pro-oksidan etkinin azalmasının bekleneneği açıktır. Bizim çalışmamızın bahsi geçen diğer çalışmalarla çelişki içinde olmasının bazı nedenleri olabilir. Öncelikle, kronik böbrek hastalarında GGT ile kardiyovasküler risk arasındaki ilişkiyi inceleyen bu çalışmalara bakıldığında çalışılan hasta grubunun GFH açısından oldukça dar bir aralıkta olduğu veya kronik böbrek hasta popülasyonunu uygun şekilde temsil edemediği görülmektedir. Yine bu çalışmalarda incelenen kardiyovasküler risk faktörlerini etkilememesi bakımından dışlama kriterlerinin oldukça seçici olduğu görülmektedir. Bu durumda elde edilen sonuçlardan kronik böbrek hasta popülasyonuna yönelik genelleme yapılması uygun olmayabilir.

Çalışmamızda karaciğer fonksiyon testleri ile korelasyon gösteren HDL-C dışındaki tüm biyokimyasal kardiyovasküler risk faktörlerinin aynı zamanda GFH ile de korele olduğu saptanmıştır. Nitekim, GFH açısından düzeltme sonrası tekrar yapılan korelasyon analizinde karaciğer fonksiyon testleri ile biyokimyasal kardiyovasküler risk faktörleri arasında herhangi bir ilişki bulunamamıştır. Bu durumda bizim çalışmamızda GFH'nin hem karaciğer fonksiyon testlerini hem de biyokimyasal kardiyovasküler risk faktörlerini önemli ölçüde etkilediği görülmektedir. Ayrıca karaciğer fonksiyon testleri ile biyokimyasal kardiyovasküler risk faktörleri arasındaki potansiyel ilişkinin aslında GFH'daki değişime bağlı olduğu anlaşılmaktadır. Bu sonuç, kronik böbrek hastalarında GGT düzeylerinin kardiyovasküler risk ile ilişkisinin değerlendirildiği durumlarda mutlaka GFH etkisinin de gözönünde bulundurulması gerektiğini göstermektedir.

Her ne kadar çalışma grubumuz, genel kronik böbrek yetmezlikli hasta popülasyonunun evrelere göre dağılım paternine uygunluk gösterse de, çalışmamızdaki toplam hasta sayısı özellikle evre 4 ve evre 5 hasta grubunda alt grup analizi yapmak için yeterli değildi. Ayrıca çalışmanın retrospektif kesitsel türde olması neden-sonuç ilişkisi açısından çıkarım yapılmasına uygun değildi. Sonuç olarak, bu çalışmada evre 3-4-5 prediyaliz kronik böbrek hastalarında karaciğer

fonksiyon testlerinin GFH ile pozitif korelasyon gösterdiğini saptadık. Bu hasta grubunda karaciğer fonksiyon testlerinin biyokimyasal kardiyovasküler risk faktörleri ile saptanan ilişkisi GFH'na bağımlı olup, GFH'dan anlamlı olarak etkilenmektedir.



6. SONUÇ

• Toplam 246 evre 3-4-5 prediyaliz kronik böbrek hastasında karaciğer fonksiyon testlerinin (ALT, AST, GGT) biyokimyasal kardiyovasküler risk faktörleri ile ilişkisinin incelenmesi sonucunda:

- ALT ile GFR, serum albümin, trigliserid, 25-OH vit D arasında pozitif korelasyon;
- ALT ile serum kreatinin, CRP ve iPTH arasında negatif korelasyon;
- AST ile GFR, serum albumin, HDL-C ve 25-OH vit D arasında pozitif korelasyon;
- AST ile serum kreatinin, CRP, iPTH arasında negatif korelasyon;
- GGT ile GFR, CRP ve trigliserid arasında pozitif korelasyon;
- GGT ile HDL-C arasında negatif korelasyon saptandı.

• Çalışmamızda incelenen karaciğer fonksiyon testleri (ALT, AST, GGT) ile GFH arasında pozitif korelasyon saptandı.

• Biyokimyasal kardiyovasküler risk faktörleri ile GFH arasındaki ilişkisinin incelenmesi sonucunda:

- Serum albümin, trigliserid ve 25-OH vit D düzeyi ile GFH arasında pozitif korelasyon;
- Serum kreatinin, CRP, iPTH, albuminüri ile GFH arasında negatif korelasyon saptandı.
- Serum HDL-C düzeyi ile GFH arasında korelasyon saptanmadı.

• Karaciğer fonksiyon testleri ile biyokimyasal kardiyovasküler risk faktörleri arasındaki anlamlı korelasyon sonuçları eGFR açısından düzeltme yapılarak tekrar korelasyon analizine alındığında, AST, ALT, GGT ile hiçbir biyokimyasal kardiyovasküler risk faktörü arasında anlamlı bir korelasyon saptanmadı.

- Evre 3-4-5 prediyaliz kronik böbrek hastalarında karaciğer fonksiyon testleri (ALT, AST, GGT) GFH ile yakın korelasyon göstermektedir.

- Evre 3-4-5 prediyaliz kronik böbrek hastalarında karaciğer fonksiyon testlerinin (ALT, AST, GGT) biyokimyasal kardiyovasküler risk faktörleri ile saptanan ilişkisi GFH'na bağımlı olup, GFH'dan anlamlı olarak etkilenmektedir.



7. KAYNAKLAR

- [1] K/DOQI clinical practice guidelines for chronic kidney disease: evaluation, classification, and stratification, American journal of kidney diseases : the official journal of the National Kidney Foundation, 39 (2002) S1-266.
- [2] B. Altun, G. Suleymanlar, C. Utas, T. Arinsay, K. Ates, T. Ecder, T. Camsari, K. Serdengeçti, Prevalence, awareness, treatment and control of hypertension in adults with chronic kidney disease in Turkey: results from the CREDIT study, Kidney & blood pressure research, 36 (2012) 36-46.
- [3] F.J. Feehally J, Johnson RJ., Comprehensive Clinical Nephrology, Mosby Elsevier 3rd Edition (2007) 839-852.
- [4] M.J. Landray, D.C. Wheeler, G.Y. Lip, D.J. Newman, A.D. Blann, F.J. McGlynn, S. Ball, J.N. Townsend, C. Baigent, Inflammation, endothelial dysfunction, and platelet activation in patients with chronic kidney disease: the chronic renal impairment in Birmingham (CRIB) study, American journal of kidney diseases : the official journal of the National Kidney Foundation, 43 (2004) 244-253.
- [5] T.E.M. Derneği, Metabolik Sendrom Klavuzu, Metabolik Sendrom Çalışma Grubu, (2009).
- [6] J.B. Dixon, P.S. Bhathal, N.R. Hughes, P.E. O'Brien, Nonalcoholic fatty liver disease: Improvement in liver histological analysis with weight loss, Hepatology (Baltimore, Md.), 39 (2004) 1647-1654.
- [7] A. Sonsuz, Birol Baysal, Karaciğer Yağlanması ve Nonalkolik Steatohepatit, Güncel Gastroenteroloji, 15.2 (2011) 98-106.
- [8] A.T. Yalçın AU, Akpolat T, Utağ C, Süleymanlar G, Kronik Böbrek Yetmezliği, Nobel Tıp Kitabevi (2007) 283-323.
- [9] E. Ruttman, L.J. Brant, H. Concini, G. Diem, K. Rapp, H. Ulmer, Gamma-glutamyltransferase as a risk factor for cardiovascular disease mortality: an epidemiological investigation in a cohort of 163,944 Austrian adults, Circulation, 112 (2005) 2130-2137.

- [10] M. Emdin, A. Pompella, A. Paolicchi, Gamma-glutamyltransferase, atherosclerosis, and cardiovascular disease: triggering oxidative stress within the plaque, *Circulation*, 112 (2005) 2078-2080.
- [11] S.K. Kunutsor, T.A. Apekey, H. Khan, Liver enzymes and risk of cardiovascular disease in the general population: a meta-analysis of prospective cohort studies, *Atherosclerosis*, 236 (2014) 7-17.
- [12] C. National Guideline, KDIGO 2012 clinical practice guideline for the evaluation and management of chronic kidney disease, (2013).
- [13] A.S. Levey, J. Coresh, Chronic kidney disease, *Lancet* (London, England), 379 (2012) 165-180.
- [14] E. Lederer, R. Ouseph, Chronic kidney disease, *American journal of kidney diseases : the official journal of the National Kidney Foundation*, 49 (2007) 162-171.
- [15] H.D. Brazie M, Lippincott Williams & Willkins, *Renal Disease*, 6th (2008) 245-308.
- [16] C.H. Hennekens, Increasing burden of cardiovascular disease: current knowledge and future directions for research on risk factors, *Circulation*, 97 (1998) 1095-1102.
- [17] C. Diehm, S. Lange, H. Darius, D. Pittrow, B. von Stritzky, G. Tepohl, R.L. Haberl, J.R. Allenberg, B. Dasch, H.J. Trampisch, Association of low ankle brachial index with high mortality in primary care, *European heart journal*, 27 (2006) 1743-1749.
- [18] H.C. Stary, A.B. Chandler, R.E. Dinsmore, V. Fuster, S. Glagov, W. Insull, Jr., M.E. Rosenfeld, C.J. Schwartz, W.D. Wagner, R.W. Wissler, A definition of advanced types of atherosclerotic lesions and a histological classification of atherosclerosis. A report from the Committee on Vascular Lesions of the Council on Arteriosclerosis, American Heart Association, *Circulation*, 92 (1995) 1355-1374.
- [19] C.J. Slager, J.J. Wentzel, F.J. Gijzen, A. Thury, A.C. van der Wal, J.A. Schaar, P.W. Serruys, The role of shear stress in the destabilization of vulnerable

- plaques and related therapeutic implications, *Nature clinical practice. Cardiovascular medicine*, 2 (2005) 456-464.
- [20] U. Schwarz, M. Buzello, E. Ritz, G. Stein, G. Raabe, G. Wiest, G. Mall, K. Amann, Morphology of coronary atherosclerotic lesions in patients with end-stage renal failure, *Nephrology, dialysis, transplantation : official publication of the European Dialysis and Transplant Association - European Renal Association*, 15 (2000) 218-223.
 - [21] S. Jono, A. Shioi, Y. Ikari, Y. Nishizawa, Vascular calcification in chronic kidney disease, *Journal of bone and mineral metabolism*, 24 (2006) 176-181.
 - [22] M.J. Sarnak, A.S. Levey, Cardiovascular disease and chronic renal disease: a new paradigm, *American journal of kidney diseases : the official journal of the National Kidney Foundation*, 35 (2000) S117-131.
 - [23] S. Kinlay, P. Ganz, Role of endothelial dysfunction in coronary artery disease and implications for therapy, *The American journal of cardiology*, 80 (1997) 11i-16i.
 - [24] V.M. Buckalew, Jr., R.L. Berg, S.R. Wang, J.G. Porush, S. Rauch, G. Schulman, Prevalence of hypertension in 1,795 subjects with chronic renal disease: the modification of diet in renal disease study baseline cohort. Modification of Diet in Renal Disease Study Group, *American journal of kidney diseases : the official journal of the National Kidney Foundation*, 28 (1996) 811-821.
 - [25] J.C. Longenecker, J. Coresh, N.R. Powe, A.S. Levey, N.E. Fink, A. Martin, M.J. Klag, Traditional cardiovascular disease risk factors in dialysis patients compared with the general population: the CHOICE Study, *Journal of the American Society of Nephrology : JASN*, 13 (2002) 1918-1927.
 - [26] T. Quaschnig, et al., Abnormalities in uremic lipoprotein metabolism and its impact on cardiovascular disease., *American journal of kidney diseases : the official journal of the National Kidney Foundation*, 38 (2001) s14-19.

- [27] H.A. Hadi, C.S. Carr, J. Al Suwaidi, Endothelial dysfunction: cardiovascular risk factors, therapy, and outcome, *Vascular health and risk management*, 1 (2005) 183-198.
- [28] C.A. Johnson, A.S. Levey, J. Coresh, A. Levin, J. Lau, G. Eknoyan, Clinical practice guidelines for chronic kidney disease in adults: Part I. Definition, disease stages, evaluation, treatment, and risk factors, *American family physician*, 70 (2004) 869-876.
- [29] J. Kendrick, M.B. Chonchol, Nontraditional risk factors for cardiovascular disease in patients with chronic kidney disease, *Nature clinical practice. Nephrology*, 4 (2008) 672-681.
- [30] L. G., Pathophysiology of cardiovascular damage in the early renal population, *Nephrology, dialysis, transplantation : official publication of the European Dialysis and Transplant Association - European Renal Association*, 16 suppl 2 (2001) p. 3-6.
- [31] R.N. Foley, P.S. Parfrey, J.D. Harnett, G.M. Kent, D.C. Murray, P.E. Barre, The impact of anemia on cardiomyopathy, morbidity, and and mortality in end-stage renal disease, *American journal of kidney diseases : the official journal of the National Kidney Foundation*, 28 (1996) 53-61.
- [32] G.A. Block, P.S. Klassen, J.M. Lazarus, N. Ofsthun, E.G. Lowrie, G.M. Chertow, Mineral metabolism, mortality, and morbidity in maintenance hemodialysis, *Journal of the American Society of Nephrology : JASN*, 15 (2004) 2208-2218.
- [33] E.W. Young, T. Akiba, J.M. Albert, J.T. McCarthy, P.G. Kerr, D.C. Mendelssohn, M. Jadoul, Magnitude and impact of abnormal mineral metabolism in hemodialysis patients in the Dialysis Outcomes and Practice Patterns Study (DOPPS), *American journal of kidney diseases : the official journal of the National Kidney Foundation*, 44 (2004) 34-38.
- [34] D. Rucker, M. Tonelli, Cardiovascular risk and management in chronic kidney disease, *Nature reviews. Nephrology*, 5 (2009) 287-296.

- [35] A.K. Stenvinkel P, Ketteler M., Cardiovascular disease in chronic kidney disease., Comprehensive Clinical Nephrology. 3th ed., 3th (2007) 839-852.
- [36] R. Jofre, P. Rodriguez-Benitez, J.M. Lopez-Gomez, R. Perez-Garcia, Inflammatory syndrome in patients on hemodialysis, Journal of the American Society of Nephrology : JASN, 17 (2006) S274-280.
- [37] N.D. Vaziri, F. Oveisi, Y. Ding, Role of increased oxygen free radical activity in the pathogenesis of uremic hypertension, Kidney international, 53 (1998) 1748-1754.
- [38] L.U. Mailloux, W.E. Haley, Hypertension in the ESRD patient: pathophysiology, therapy, outcomes, and future directions, American journal of kidney diseases : the official journal of the National Kidney Foundation, 32 (1998) 705-719.
- [39] J. Galle, Oxidative stress in chronic renal failure, Nephrology Dialysis Transplantation, 16 (2001) 2135-2137.
- [40] C. Tetta, S. Biasioli, R. Schiavon, P. Inguaggiato, S. David, V. Panichi, M.L. Wratten, An overview of haemodialysis and oxidant stress, Blood purification, 17 (1999) 118-126.
- [41] Türkiye Endokrinoloji Metabolizma Derneği, Metabolik Sendrom Çalışma Grubu, Metabolik Sendrom Klavuzu, (2009) 7-10.
- [42] G.M. Reaven, Banting lecture 1988. Role of insulin resistance in human disease, Diabetes, 37 (1988) 1595-1607.
- [43] Ş.B. Özden A, Yılmaz U, Soykan İ (editörler), Gastroenteroloji., Türk Gastroenteroloji Vakfı; 1. baskı., (2002) 593-604.
- [44] Ş.H. Yurdakul İ, Tuncer MM, Göksoy E., Gastroenterolojide Klinik Yaklaşım, İstanbul Deomed Medikal Yayıncılık, (2004) 171-180.
- [45] J. Ludwig, T.R. Viggiano, D.B. McGill, B.J. Oh, Nonalcoholic steatohepatitis: Mayo Clinic experiences with a hitherto unnamed disease, Mayo Clinic proceedings, 55 (1980) 434-438.

- [46] D.H. Akbar, A.H. Kawther, Non-alcoholic fatty liver disease and metabolic syndrome: what we know and what we don't know, *Medical Science Monitor*, 12 (2005) RA23-RA26.
- [47] S.G. Sheth, F.D. Gordon, S. Chopra, Nonalcoholic steatohepatitis, *Annals of internal medicine*, 126 (1997) 137-145.
- [48] J. Ludwig, D.B. McGill, K.D. Lindor, Review: nonalcoholic steatohepatitis, *Journal of gastroenterology and hepatology*, 12 (1997) 398-403.
- [49] M.F. Abdelmalek, A.M. Diehl, Nonalcoholic fatty liver disease as a complication of insulin resistance, *The Medical clinics of North America*, 91 (2007) 1125-1149, ix.
- [50] B.A. Neuschwander-Tetri, S.H. Caldwell, Nonalcoholic steatohepatitis: summary of an AASLD Single Topic Conference, *Hepatology (Baltimore, Md.)*, 37 (2003) 1202-1219.
- [51] METSAR, Metsar Çalışması, Türkiye Metabolik Sendrom Araştırması, (2005).
- [52] V. Ratziu, P. Giral, F. Charlotte, E. Bruckert, V. Thibault, I. Theodorou, L. Khalil, G. Turpin, P. Opolon, T. Poynard, Liver fibrosis in overweight patients, *Gastroenterology*, 118 (2000) 1117-1123.
- [53] S. Saadeh, Z.M. Younossi, E.M. Remer, T. Gramlich, J.P. Ong, M. Hurley, K.D. Mullen, J.N. Cooper, M.J. Sheridan, The utility of radiological imaging in nonalcoholic fatty liver disease, *Gastroenterology*, 123 (2002) 745-750.
- [54] O.F. James, C.P. Day, Non-alcoholic steatohepatitis (NASH): a disease of emerging identity and importance, *Journal of hepatology*, 29 (1998) 495-501.
- [55] H. Cortez-Pinto, M.E. Camilo, Non-alcoholic fatty liver disease/non-alcoholic steatohepatitis (NAFLD/NASH): diagnosis and clinical course, *Best practice & research. Clinical gastroenterology*, 18 (2004) 1089-1104.
- [56] I.R. Willner, B. Waters, S.R. Patil, A. Reuben, J. Morelli, C.A. Riely, Ninety patients with nonalcoholic steatohepatitis: insulin resistance, familial

tendency, and severity of disease, *The American journal of gastroenterology*, 96 (2001) 2957-2961.

- [57] K.K. Assy N, Mymin D, Levy C, Rosser B, Minuk G., Fatty infiltration of liver in hyperlipidemic patients, *Dig Dis Sci*, 45 (2000) 1929-1934.
- [58] A.J. Wigg, I.C. Roberts-Thomson, R.B. Dymock, P.J. McCarthy, R.H. Grose, A.G. Cummins, The role of small intestinal bacterial overgrowth, intestinal permeability, endotoxaemia, and tumour necrosis factor alpha in the pathogenesis of non-alcoholic steatohepatitis, *Gut*, 48 (2001) 206-211.
- [59] F.T. Gören B, Nonalkolik Yağlı Karaciğer Hastalığı, *Türkiye Klinikleri J Med Sci*, 25 (2005) 841-849.
- [60] S.A. Polyzos, J. Kountouras, C. Zavos, The multi-hit process and the antagonistic roles of tumor necrosis factor-alpha and adiponectin in non alcoholic fatty liver disease, *Hippokratia*, 13 (2009) 127-127.
- [61] P. Angulo, Nonalcoholic fatty liver disease, *The New England journal of medicine*, 346 (2002) 1221-1231.
- [62] J.M. Clark, F.L. Brancati, A.M. Diehl, The prevalence and etiology of elevated aminotransferase levels in the United States, *The American journal of gastroenterology*, 98 (2003) 960-967.
- [63] L.A. Adams, K.D. Lindor, P. Angulo, The prevalence of autoantibodies and autoimmune hepatitis in patients with nonalcoholic Fatty liver disease, *The American journal of gastroenterology*, 99 (2004) 1316-1320.
- [64] A.M. Diehl, Nonalcoholic steatohepatitis, *Seminars in liver disease*, 19 (1999) 221-229.
- [65] L.A. Adams, J.F. Lymp, J. St Sauver, S.O. Sanderson, K.D. Lindor, A. Feldstein, P. Angulo, The natural history of nonalcoholic fatty liver disease: a population-based cohort study, *Gastroenterology*, 129 (2005) 113-121.
- [66] D.R. LaBrecque, Z. Abbas, F. Anania, P. Ferenci, A.G. Khan, K.L. Goh, S.S. Hamid, V. Isakov, M. Lizarzabal, M.M. Penaranda, J.F. Ramos, S. Sarin, D. Stimac, A.B. Thomson, M. Umar, J. Krabshuis, A. LeMair, *World*

Gastroenterology Organisation global guidelines: Nonalcoholic fatty liver disease and nonalcoholic steatohepatitis, *Journal of clinical gastroenterology*, 48 (2014) 467-473.

- [67] S. Sookoian, C.J. Pirola, Non-alcoholic fatty liver disease is strongly associated with carotid atherosclerosis: a systematic review, *Journal of hepatology*, 49 (2008) 600-607.
- [68] Y.C. Lin, H.M. Lo, J.D. Chen, Sonographic fatty liver, overweight and ischemic heart disease, *World journal of gastroenterology*, 11 (2005) 4838-4842.
- [69] H.Y. Kim, C.W. Kim, C.D. Lee, J.Y. Choi, C.H. Park, S.H. Bae, S.K. Yoon, K. Han, Y.M. Park, Can "healthy" normal alanine aminotransferase levels identify the metabolically obese phenotype? Findings from the Korea national health and nutrition examination survey 2008-2010, *Dig Dis Sci*, 59 (2014) 1330-1337.
- [70] R. Rej, Aspartate aminotransferase activity and isoenzyme proportions in human liver tissues, *Clinical chemistry*, 24 (1978) 1971-1979.
- [71] Y. Kamimoto, S. Horiuchi, S. Tanase, Y. Morino, Plasma clearance of intravenously injected aspartate aminotransferase isozymes: evidence for preferential uptake by sinusoidal liver cells, *Hepatology (Baltimore, Md.)*, 5 (1985) 367-375.
- [72] A.A. Nanji, Decreased activity of commonly measured serum enzymes: causes and clinical significance, *The American journal of medical technology*, 49 (1983) 241-245.
- [73] J.Y. Guh, Y.H. Lai, C.Y. Yang, S.C. Chen, W.L. Chuang, T.C. Hsu, H.C. Chen, W.Y. Chang, J.H. Tsai, Impact of decreased serum transaminase levels on the evaluation of viral hepatitis in hemodialysis patients, *Nephron*, 69 (1995) 459-465.
- [74] J.B. Whitfield, Gamma glutamyl transferase, *Critical reviews in clinical laboratory sciences*, 38 (2001) 263-355.

- [75] D.M. Goldberg, Structural, functional, and clinical aspects of gamma-glutamyltransferase, CRC critical reviews in clinical laboratory sciences, 12 (1980) 1-58.
- [76] E. Ivanov, D. Adjarov, M. Etarska, T. Stankushev, K. Brumbarov, M. Kerimova, Elevated liver gamma-glutamyl transferase in chronic alcoholics, Enzyme, 25 (1980) 304-308.
- [77] G.A. Cohen, J.A. Goffinet, R.K. Donabedian, H.O. Conn, Observations on decreased serum glutamic oxalacetic transaminase (SGOT) activity in azotemic patients, Annals of internal medicine, 84 (1976) 275-280.
- [78] F. Fabrizi, G. Lunghi, S. Finazzi, P. Colucci, A. Pagano, C. Ponticelli, F. Locatelli, Decreased serum aminotransferase activity in patients with chronic renal failure: impact on the detection of viral hepatitis, American journal of kidney diseases : the official journal of the National Kidney Foundation, 38 (2001) 1009-1015.
- [79] A. Fine, W.B. McIntosh, Elevation of serum gamma-glutamyl transpeptidase in end-stage chronic renal failure, Scottish medical journal, 20 (1975) 113-115.
- [80] M.I. Yilmaz, F. Turgut, M. Kanbay, M. Saglam, A. Sonmez, H. Yaman, S. Demirbas, H.U. Unal, M. Gok, M. Karaman, S.A. Ay, E. Demirkaya, A. Covic, J.J. Carrero, Serum gamma-glutamyltransferase levels are inversely related to endothelial function in chronic kidney disease, International urology and nephrology, 45 (2013) 1071-1078.
- [81] G. Suleymanlar, C. Utas, T. Arinsoy, K. Ates, B. Altun, M.R. Altiparmak, T. Ecdar, M.E. Yilmaz, T. Camsari, A. Basci, A.R. Odabas, K. Serdengecti, A population-based survey of Chronic RENal Disease In Turkey--the CREDIT study, Nephrology, dialysis, transplantation : official publication of the European Dialysis and Transplant Association - European Renal Association, 26 (2011) 1862-1871.
- [82] J.E. Mason, R.D. Starke, J.E. Van Kirk, Gamma-glutamyl transferase: a novel cardiovascular risk biomarker, Preventive cardiology, 13 (2010) 36-41.

- [83] G. Poelzl, C. Eberl, H. Achrainger, J. Doerler, O. Pachinger, M. Frick, H. Ulmer, Prevalence and prognostic significance of elevated gamma-glutamyltransferase in chronic heart failure, *Circulation. Heart failure*, 2 (2009) 294-302.
- [84] S. Jiang, D. Jiang, Y. Tao, Role of gamma-glutamyltransferase in cardiovascular diseases, *Experimental & Clinical Cardiology*, 18 (2013) 53-56.
- [85] F. Caravaca-Fontan, L. Azevedo, M.A. Bayo, B. Gonzales-Candia, E. Luna, F. Caravaca, High levels of both serum gamma-glutamyl transferase and alkaline phosphatase are independent predictors of mortality in patients with stage 4-5 chronic kidney disease, *Nefrologia : publicacion oficial de la Sociedad Espanola Nefrologia*, 37 (2017) 267-275.
- [86] M.C. Postorino M, Tripepi G, Zoccali C., Gammaglutamyltransferase in ESRD as a predictor of all-cause and cardiovascular mortality: another facet of oxidative stress burden., *Kidney Int Suppl.* , 111 (2008) 64-66.
- [87] W.Y. Park, E.S. Koh, S.-H. Kim, Y.O. Kim, D.C. Jin, H.C. Song, E.J. Choi, Y.-L. Kim, Y.-S. Kim, S.-W. Kang, Serum Gamma-Glutamyltransferase Levels Predict Clinical Outcomes in Hemodialysis Patients, *PloS one*, 10 (2015) e0138159.

8. ÖZGEÇMİŞ

I- BİREYSEL BİLGİLER

Adı-Soyadı : Tamer Selen
Doğum yeri ve tarihi : Altındağ/ANKARA 22.09.1989
Uyruğu : T.C.
Medeni durumu : Evli
Askerlik durumu : Tecilli
İletişim adresi ve tel. : Pamuklar mah. Sivas cad. Prestij Vadi Konutları no:12 A
blok no:29 Yenimahalle/ANKARA
Yabancı dili : İngilizce

II- EĞİTİMİ

Ankara Dışkapı Yıldırım Beyazıt EAH İç Hastalıkları Asistan Hekimi / 2014-
Gaziosmanpaşa Üniversitesi Tıp Fakültesi / 2007-2013
Ümitköy Anadolu Lisesi / Ankara / 2003-2007
Kuyubaşı İlköğretim Okulu / Ankara / 1996-2003

III- ÜNVANLARI

Pratisyen Hekim / 2013
Asistan Hekim / 2014-

IV- MESLEKİ DENEYİMİ

Sivas Koyulhisar İlçe Hastanesi / 2013-2014 / Pratisyen Hekim
Ankara Dışkapı Yıldırım Beyazıt EAH İç Hastalıkları Asistan Hekimi / 2014-

V- BİLİMSEL YAYINLARI

1. PRIMRY MALIGN MESENCHYMAL TUMOR OF THE BREAST:
A RARE CASE
Fatih Karataş, Süleyman Şahin, Aydın Aytekin, Muhammet Bekir
Hacıoğlu, **Tamer Selen**, Merve İnce, Gökşen İnanç İmamoğlu, Ebru
Sarı, Mustafa Altınbaş
3. KARADENİZ MEME KONGRESİ 25-29 MART 2015 SAMSUN
2. PRETIBIAL EDEMA DUE TO TAMOXIFEN

Aydın Aytekin, Süleyman Şahin, Fatih Karataş, Muhammet Bekir Hacıoğlu, Merve İnce, **Tamer Selen**, Gökşen İnanç İmamoğlu, Ebru Sarı, Mustafa Altınbaş

3. KARADENİZ MEME KONGRESİ 25-29 MART 2015 SAMSUN

3. CONTRALATERAL BREAST CARCINOMA WITH DIFFERENT HISTOLOGICAL SUBTYPE OCCURRING DURING ADJUVANT CHEMOTHERAPY TREATMENT GIVEN FOR PRIOR BREAST CANCER – CASE REPORT

Süleyman Şahin, Aydın Aytekin, Fatih Karataş, Muhammet Bekir Hacıoğlu, **Tamer Selen**, Merve İnce, Serhat Çelik, Ebru Sarı, Gökşen İnanç İmamoğlu, Mustafa Altınbaş

3. KARADENİZ MEME KONGRESİ 25-29 MART 2015 SAMSUN

4. ÇÖLYAK KRİZİYLE BAŞLANGIÇ GÖSTEREN BİR GLUTEN ENTEROPATİSİ

Tamer Selen, Merve İnce, Serhat Çelik, Rasim Eren Cankurtaran, Fatih Karaahmet

TÜRKİYE KLİNİKLERİ GASTROENTEROHEPATOLOJİ DERGİSİ - 2014 CİLT NO:21 SAYI:2

5. PREOPERATİF SAPTANAN ANTİFOSFOLİPİD ANTİKOR SENDROMU - OLGU SUNUMU

Tamer Selen, Çiğdem Pala Öztürk, Özge Soyer Kösemehmetoğlu, Harika Okutan

3. HEMATOLOJİK ONKOLOJİ VE KEMİK İLİĞİ TRANSPLANTASYON SEMPOZYUMU

4-7 ŞUBAT 2016

6. SÜİSİT AMAÇLI, YÜKSEK DOZ PRİDOKSİN(B6 VİTAMİNİ) ALIMINA BAĞLI LAKTİK ASİDOZ VE NÖBET: OLGU SUNUMU

Tamer Selen, Serhat Çelik, Sanem Öztekin, Mehmet Yıldız

19. ULUSAL İÇ HASTALIKLARI KONGRESİ (11-15 EKİM 2017 ANTALYA)

7. AKUT PANKREATİTİN NADİR BİR SEBEBİ: MEZENTERİK PANNİKÜLİT

Serhat Çelik, Semra Taş, **Tamer Selen**, Büşra Betül Çağır, Rasim Eren Cankurtaran, Merve İnce, Mehmet Yıldız

19. ULUSAL İÇ HASTALIKLARI KONGRESİ (11-15 EKİM 2017 ANTALYA)