



T.C.  
ULUDAĞ ÜNİVERSİTESİ  
TIP FAKÜLTESİ  
İÇ HASTALIKLARI ANABİLİM DALI  
NEFROLOJİ BİLİM DALI

HEMODİYALİZ HASTALARINDA  
SERUM VİSFATİN DÜZEYİ İLE KARDİOVASKÜLER HASTALIK  
VE SERUM BİYOKİMYASAL PARAMETRELERİ ARASINDAKİ İLİŞKİ

YAN DAL UZMANLIK TEZİ  
Uzm. Dr. Nimet AKTAŞ

BURSA – 2012



T.C.  
ULUDAĞ ÜNİVERSİTESİ  
TIP FAKÜLTESİ  
İÇ HASTALIKLARI ANABİLİM DALI  
NEFROLOJİ BİLİM DALI

HEMODİYALİZ HASTALARINDA  
SERUM VİSFATİN DÜZEYİ İLE KARDİOVASKÜLER HASTALIK  
VE SERUM BİYOKİMYASAL PARAMETRELERİ ARASINDAKİ İLİŞKİ

YAN DAL UZMANLIK TEZİ  
Uzm. Dr. Nimet AKTAŞ

TEZ DANIŞMANI  
Prof. Dr. Mustafa GÜLLÜLÜ

BURSA – 2012

## İÇİNDEKİLER

Türkçe Özet	.....	ii
İngilizce Özet	.....	v
Giriş	.....	1
Gereç ve Yöntem	.....	20
Bulgular	.....	25
Tartışma	.....	45
Kaynaklar	.....	62
Teşekkür	.....	73
Özgeçmiş	.....	75

## ÖZET

Kronik Böbrek Hastalığı (KBH), tüm ülkelerde giderek artan sıklıkta görülen bir sağlık sorunudur. KBH'nın en önemli morbidite ve mortalite nedeni kardiovasküler hastalıklardır. Geleneksel kardiovasküler (KV) risk faktörleri KBH'da görülen artmış riski tek başına açıklayamamaktadır. Üremi ile ilişkili, geleneksel olmayan, bazı risk faktörlerinin de bu artıştan sorumlu olması olasıdır. KBH'da yağ dokusundan salınan çeşitli adipokinlerin beslenme, obezite, endotelial disfonksiyon, kardiyovasküler hastalık (KVH), glukoz metabolizması üzerine etkileri gösterilmiştir. Çalışmamızda bir adipokin olan visfatinin, son dönem böbrek yetmezliğindeki (SDBY) yeri ve rolünü araştırdık, ayrıca kardiyovasküler hastalıklar ve risk faktörleri ile ilişkisini inceledik.

Çalışmada diyabet varlığı dışlanmış 40 sağlıklı kontrol (SK) grubu, 28 renal fonksiyonları normal, koroner arter hastalığı mevcut olan kontrol (KK) grubu olmak üzere iki kontrol grubu oluşturduk. Çalışma grubu ise gene diyabet varlığı dışlanmış hemodiyaliz tedavisi alan hastalardan oluşuyordu. Bu hastaların 30'unda herhangi bir koroner arter hastalığı hikayesi yokken (HD grubu), diğer 32 hastada kanıtlanmış koroner arter hastalığı mevcuttu (HDK grubu). Katılımcılardan anamnestik bilgiler alındı. Tam bir fizik muayene ve antropometrik ölçümler yapıldı. Laboratuvar tetkikleri için kan alınarak serumları ayrıldıktan sonra uygun saklama koşullarında saklandı.

Yaş ortalamaları SK grubunda 47,5 (31-79), KK grubunda 58 (47-88), HD grubunda 59,5 (35-79), HDK grubunda ise 62,5 (44-79) yıl idi. SK grubunda kadın cinsiyet diğer gruplardan daha ağırlıklı olarak saptandı. Diğer gruplar arasında cinsiyet dağılımı benzerdi. Boy, diyastolik kan basıncı, bel ve kalça ölçümleri gruplar arası benzer olmasına rağmen, vücut ağırlığı, vücut kitle indeksi ve vücut yağ oranı, yönünden gruplar arası farklılık mevcuttu. Vücut ağırlığı ve VKI yönünden SK grubu ile hemodiyaliz hastalarını içeren her iki çalışma grubunda da anlamlı farklılık varken, kontrol grupları arasında böyle bir fark gözlenmedi. Vücut yağ oranı ise SK grubu ile

diğer tüm gruplar arasında farklı olarak tespit edildi. Açlık glukozu, insülin ve HOMA-IR kontrol grubu ile HDK arasında anlamlı derecede farklı olarak tespit edildi. Serum üre, kreatinin, ürik asit, kalsiyum (Ca), fosfor (P), albümin, alkalen fosfataz (ALP), total kolesterol, low density lipoprotein (LDL), high density lipoprotein (HDL), trigliserid (TG), hemoglobin(Hb), hematokrit (Htc) değerlerinin gruplar arası farklı oldukları gözlemlendi. CRP düzeyleri SK-HD grubu dışında benzer özelliklerdeydi ve PTH düzeyleri ise beklendiği şekilde kontrol ve çalışma grupları arasında farklı olarak gözlemlendi.

Serum visfatin düzeyi ortalamaları öncelikle, SK ve KK gruplarından oluşan kontrol grubu ile HD ve HDK grubundan oluşan çalışma grubu arasında karşılaştırıldı. Serum visfatin düzeyi kontrol grubunda 30,51 ng/ml (9,1- 55,3), çalışma grubunda 35,745 ng/ml (9,21- 61,64) olarak tespit edildi. Gruplar arasında istatistiki anlamlı farklılık mevcuttu ( $p=0,014$ ). Korelasyon analizinde kontrol grubunda serum visfatin düzeyinin üre ( $r=0,275$   $p=0,023$ ), kreatinin ( $r=0,285$   $p=0,018$ ), ürik asit ( $r=0,250$   $p=0,040$ ), total kolesterol ( $r=-0,246$   $p=0,043$ ), TG ( $r=-0,259$   $p=0,033$ ) ve PTH ( $r=0,262$   $p=0,031$ ) ile korele olduğu gözlenirken, çalışma grubunda ise serum visfatin düzeyinin insülin ( $r=0,269$   $p=0,039$ ), HOMA-IR ( $r=0,277$   $p=0,033$ ), ürik asit ( $r=0,263$   $p=0,039$ ) ile korele olduğu gözlemlendi.

Çalışmayı oluşturan tüm 4 grubun serum visfatin düzeyi ortalamaları SK grubunda 26,52 ng/ml (9,10-7,18), KK grubunda 33,68 ng/ml (13,25-55,3), HD grubunda 35,96 ng/ml (11,62-6,61), HDK grubunda 35,74 ng/ml (9,21-61,64) şeklinde tespit edildi. Serum visfatin düzeyine göre SK grubu ile diğer tüm gruplar arasında istatistiki farklılık varken, diğer gruplar arasında anlamlı düzeyde herhangi bir farklılık bulunmadı. Korelasyon analizinde serum visfatin düzeyinin SK grubunda serum TG düzeyi ile ( $r=-0,359$   $P$   $p=0,023$ ), KK grubunda sistolik kan basıncı ( $r=0,496$   $p=0,007$ ), üre ( $r=0,469$   $p=0,012$ ), kreatinin ( $r=0,381$   $p=0,045$ ), HD grubunda ürik asit ( $r=0,394$   $p=0,031$ ) düzeyleri ile korele iken HDK grubunda ise herhangi bir parametre ile korelasyon tespit edilmedi.

Serum visfatin düzeyine göre oluşturulan gruplarda (serum visfatin düzeyi 40 ng/ml altında olan grup ve serum visfatin düzeyi 40 ng/ml üzerinde

olan grup) çalışma kapsamında değerlendirilen parametrelerin tümünde gruplar arasında herhangi bir farklılık gözlenmedi.

Hemodiyaliz hastalarında serum visfatin düzeyinin KVH ve risk faktörleri ile ilişkisini araştırdığımız çalışmamızın bulguları ışığında visfatinin KVH üzerine olan etkilerinin olabileceğini, ancak bu etkilerin SDBY’de daha az net olduğunu gözlemlendi. Çalışmanın sonucu olarak genel popülasyonda serum visfatin düzeyinin KV bir belirteç olabileceği ancak hemodiyaliz hastalarında kontrol grubuna göre daha yüksek düzeyde saptanmakla birlikte KVH göstergesi olarak kullanılamayacağı düşünülmüştür. KVH fizyopatolojisinde önemli yeri olan geleneksel olmayan risk faktörlerinin geniş hasta ve sağlıklı kontroller arasında karşılaştırılması altta yatan iltihabi sürecin anlaşılmasını sağlayarak sağkalım süresinin artışına katkıda bulunabilir.

**Anahtar Kelimeler:** Kronik böbrek hastalığı, hemodiyaliz, kardiyovasküler risk faktörleri, visfatin

## **SUMMARY**

### **Correlation of serum visfatin levels with cardiovascular disease and serum biochemical parameters in hemodialysis patients**

Chronic kidney disease (CKD) is a health issue that is seen increasingly in all of the countries. Cardiovascular (CV) diseases cause substantial morbidity and mortality in CKD. Traditional CV risk factors alone can not explain the increased risk that is seen in CKD. It is possible that some of the risk factors that are related to uremia and are not traditional can be responsible for the increase. In CKD the effect of several adipokins secreted from the fat tissue on feeding, obesity, endothelial dysfunction, cardiovascular disease and glucose metabolism has been shown. In our study we evaluated the role of visfatinin; an adipokin, on end stage renal disease (ESRD), apart from that we also investigated its relation with CV diseases and risk factors.

In the study two control groups were formed. One of them included 40 healthy people without diabetes mellitus diagnosis and the other included 28 patients with normal renal functions who had coronary artery disease. The study group consisted of patients undergoing hemodialysis without diabetes mellitus diagnosis. Thirty of these patients had no coronary artery disease history. The other 32 patients had established coronary artery disease. A complete physical examination and anthropometric measurements were done in all the study patients. The serum samples from the study group were stored according to the manufacturer's guidelines.

The average of ages were 47.5 (31-79) in the SK group, 58 (47-88) in the KK group, 59.5 (35-79) in the HD group and 62.5 (44-79) years in the HDK group. It was found that most of the patients in the SK group were female. The gender diversity was similar in other groups. Although height, diastolic blood pressure, waist and thigh measurements were similar between groups, weight, body mass index, body fat ratio were different

between groups. In case of weight, VKI there was difference in SK group and the group with hemodialysis patients however there was no difference between control groups. Body fat ratio was found different in SK-KK, SK-HD, SK-HDK groups. Starvation glucose, insulin, and HOMA-IR levels were different between control and HDK groups. It was found that serum urea, creatinine, uric acid, calcium (Ca), phosphor (P), albumin, alkaline phosphatase (ALP), total cholesterol, low density lipoprotein (LDL), high density lipoprotein (HDL), triglycerides (TG), hemoglobin (Hb), hematocrit (Htc) values differed between groups. CRP levels were similar except for the SK-HD groups and PTH levels were different between control and study groups as expected.

The mean levels of serum visfatin were compared between control group (including SK and KK groups) and study group (including HD and HDK groups). The average level of visfatin were 30,51 ng/ml (9,1-55,3) in control group and 35,745 ng/ml (9,21-61,64) in study group, this was statistically significant ( $p = 0,014$ ). In correlation analysis in control group serum visfatin level correlated with urea ( $r=0,275$   $p=0,023$ ), creatinine ( $r=0,285$   $p=0,018$ ), uric acid ( $r=0,250$   $p=0,040$ ), total cholesterol ( $r=-0,246$   $p=0,043$ ), TG ( $r=-0,259$   $p= 0,033$ ) and PTH ( $r=0,262$   $p=0,039$ ). In study group it was correlated with serum insulin ( $r=0,269$   $p=0,039$ ), HOMA-IR ( $r=0,277$   $p=0,033$ ), uric acid ( $r=0,263$   $p=0,039$ ) levels.

The average level of serum visfatin was 26,52 ng/ml (9,10-7,18) in SK group, 33,68 ng/ml (13,25-55,3) in KK group, 35,96 ng/ml (11,62-6,61) in HD group, 35,74 ng/ml (9,21-61,64) in HDK group. Whereas there was statistically significant difference between SK and other groups in case of serum visfatin levels, no significant difference was found between other groups. In correlation analysis serum visfatin levels were correlated with triglyceride in SK group ( $r=-0,35$   $p=0,023$ ), with systolic blood pressure ( $r=0,496$   $p=0,007$ ), urea ( $r=0,469$   $p=0,012$ ), creatinin ( $r=0,38$   $p=0,045$ ) in KK and with uric acid ( $r=0,394$   $p=0,031$ ) in HD group. In HDK group no correlation was found with any parameter.



When the groups were analysed according to the serum visfatin levels (the group with serum visfatin level under 40 ng/ml and the other group with serum visfatin level above 40 ng/ml) the parameters investigated in the study did not differ between groups.

It is likely that visfatin has effects on CV disease however this effect is somewhat less in SDBY. As a result visfatin can be a marker in CV disease in normal population however although the level was higher in hemodialysis patients than control patients we think that it can not be used as a marker for cardiovascular disease. Evaluating non-traditional factors that takes role in phsyopathology of CV disease in patient and healthy populations may contribute to understanding of inflammatory process underlying disease and this can improve survival.

**Keywords:** Chronic kidney disease, hemodialysis, cardiovascular risk factors, visfatin

## GİRİŞ

KBH'ı çeşitli hastalıklara bağlı olarak oluşan mutlak nefron sayısı ve fonksiyonlarındaki azalma ile karakterize kronik, progresif ve geri dönüşümsüz bir sendromdur. KBH'nın tanım ve evrelendirilmesi 2002 yılında Nationale Kidney Foundation (NKF-KDOQI) tarafından yayınlanarak, 2004 yılında Kidney Disease İmroving Global Outcome (KDIGO) tartışma konferansında da modifiye edilmiştir. KBH, tüm ülkelerde giderek artan sıklıkta görülmektedir. Dünyada ve ülkemizde artık epidemik halini almış önemli bir halk sağlığı sorunudur (1, 2).

KBH'nın en önemli morbidite ve mortalite nedeni KVH'dır (3-5). Bu hastalarda, KV mortalite genel popülasyon ile kıyaslandığında 10-20 kat daha fazladır (6) . Bu artmış risk KBH'nın tüm evrelerinde mevcuttur ve birçok hasta, son dönem böbrek yetmezliğine ulaşmadan, KV olayları nedeniyle kaybedilir. Geleneksel KV risk faktörleri KBH'da görülen artmış riski tek başına açıklayamamaktadır. Üremi ile ilişkili, geleneksel olmayan, bazı risk faktörlerinin de bu artıştan sorumlu olması olasıdır (7, 8). Son dönem böbrek yetmezliği (SDBY) olan hastalarda KV risk faktörlerinin iyi tanımlanması ve geri döndürülebilir risk faktörlerinin kaldırılması morbidite ve mortalite riskini azaltacaktır.

Adipoz doku, enerji birikim organı olmasının yanında önemli endokrin ve immün fonksiyonları da mevcuttur; bu etkilerini adipokinler olarak adlandırılan çeşitli aktif moleküller aracılığı ile gerçekleştirirler. Bunların içinde TNF- $\alpha$ , leptin, interlökin-6 (IL-6), adiponektin, resistin gibi maddeler vardır. Visfatin son yıllarda tanımlanan bir adipokindir. Obezite, insülin direnci, HT gibi metabolik sendromun çeşitli komponentleri adipokinlerle güçlü şekilde ilişkili olduğu saptandı (9). KBH'da da adipokinlerin beslenme, obezite, endotelial disfonksiyon, KVH, glukoz metabolizması üzerine etkileri gösterilmiştir (10). Visfatin enerji biosentezinde hız sınırlayıcı basamağı katalizleyen bir enzim olması nedeniyle, hücrelerin enerji mevcudiyeti, fonksiyonu ve sürvisi için kritik bir önemi vardır. İnflamasyon, hipoksi, kötü

beslenme ve artmış enerji açığı durumunda visfatin hücrenin yaşaması ve fonksiyonları için destekleyicidir. Hayvan çalışmalarında, visfatinin kardiyoprotektif etkileri özellikle tanımlanmıştır (11), ancak insan çalışmalarında hipervisfatineminin özellikle SDBY olan hastalarda bozulmuş endotelial fonksiyonlar, artmış KV olaylar ve yüksek mortalite ile ilişkili olduğunu gösteren kanıtlar vardır (12).

Biz bu çalışmamızda, SDBY’de serum visfatin düzeyinin KVH ve risk faktörleri ile ilişkisini incelemeyi hedefledik. Bu amaçla tüm gruplarda diyabet varlığı dışlanmış 40 sağlıklı kontrol grubu, 28 kanıtlanmış koroner arter hastalığı olan renal fonksiyonları korunmuş kontrol grubu ve 32 KVH hikayesi-kanıtı olan ile 30 klinik ve laboratuvar olarak KVH kanıtı olmayan 62 hemodiyaliz hastası olmak üzere 4 grupta toplam 132 gönüllü çalışmaya alındı. Gruplar arasında serum visfatin düzeylerinin farklılığı araştırılarak KVH ile ilişkisi değerlendirildi. Ayrıca serum visfatin düzeyinin geleneksel ve KBH’na özgü risk faktörleri ile ilişkisini göstermek amacı ile antropometrik ölçümler ve üre, kreatinin, total kolesterol, HDL, LDL, TG, ürik asit, albümin, insülin direnci, CRP, PTH gibi biokimyasal ve inflamatuvar markerlar ile ilişkisini inceledik.

## **Tanım**

KBH tanımı altta yatan çeşitli hastalıklara bağlı olarak gelişen, 3 aydan daha uzun süredir mevcut olan böbrek yapı ve fonksiyonlarındaki değişikliklerle karakterize heterojen bir grup hastalığı yansıtmaktadır. Bu olay böbrek fonksiyonlarının bir göstergesi olan glomerül filtrasyon hızında (GFH) zamanla gelişen, ilerleyici ve geri dönüşümsüz bir azalmayla karakterizedir. Tanı GFH’da azalma olsun ya da olmasın 3 ay veya daha fazla devam eden böbrek hasarı bulgusunun olması ya da böbrek hasarı olsun yada olmasın 3 ay veya daha uzun süreli GFH’ının 60 ml/dak/1.73 m<sup>2</sup> altında olması ile konulmaktadır. Böbrek hasarı görüntüleme yöntemleri, patolojik olarak veya artmış üriner albümin ekskresyonu, idrar sediment anomalileri gibi biyokimyasal olarak tespit edilir (1, 2). Böbrek

fonksiyonlarının ilerleyici olarak kaybı renal replasman tedavisi gerektiren SDBY ile sonuçlanır.

### **Evreleme**

GFH'da azalmanın süresi altta yatan hastalık, renal lezyonun tipi, eşlik eden hipertansiyon (HT) gibi komorbid durumların varlığı, diyet gibi birçok faktör nedeni ile değişkenlik göstermektedir. KBH'nın evrelendirilmesi böbrek fonksiyonlarının bir göstergesi olan GFH temel alınarak yapılmaktadır (13). İlk kez 2002 yılında K/DOQI tarafından yapılan evrelendirmede hastalar 5 evreye ayrılmaktadır (Tablo-1).

Bu sınıflandırmada GFH'nın eşik değerleri ampirik şekilde belirlenmiştir, ancak hastalarda tedavinin düzenlenmesi ve kılavuzların uygulanması açısından kolaylık sağlamaktadır.

**Tablo-1:** Kronik Böbrek Hastalığı Evreleri

<b>Evre</b>	<b>Tanım</b>	<b>GFH(ml/dk/1,73 m<sup>2</sup>)</b>
1	Normal veya GFH ile birlikte böbrek hasarı	90
2	Hafif GFH ile birlikte böbrek hasarı	60-89
3	Orta derecede GFH	30-59
4	Ağır derecede GFH	15-29
5	Böbrek yetmezliği (son dönem)	< 15

GFH: Glomerüler filtrasyon hızı

### **KBH'nın sıklığı ve önemi**

KBH sıklığı giderek artan, SDBY ve KV komplikasyonlara neden olan toplumsal bir sağlık sorunudur.USRDS (United States Renal Data system) verilerine göre 2009 yılı itibarıyla SDBY prevalansı milyonda 1738, insidensi

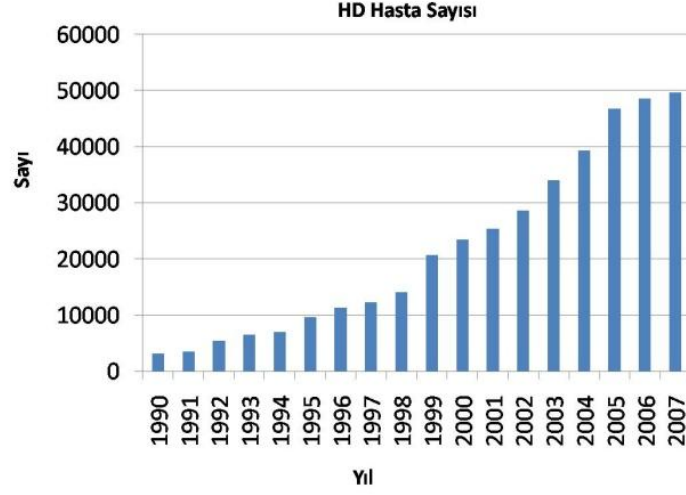
ise milyonda 355'dir. Bu rakamlar 1990'dan sonra artış göstermekle birlikte, 1999'dan beri daha sabit seyretmektedir (14).

SDBY'den önceki evrelerde böbrek fonksiyon bozukluğu olan kişi sayısı ise çok daha fazladır. Amerikan toplumunda uzun yıllardır yürütülen, NHANES (National Health and Nutrition Examination Survey) çalışmasının 2004-2008 yılları arasındaki sonuçlarına göre, toplumda 20 yaşın üzerindeki erişkinlerde, KBH prevalansı %15,8'dir. Prevalanslar yaşlılarda gençlere göre daha yüksektir (60 yaş üstü %45,7; 40-59 yaş arası %12,8; 20-39 yaş arası %6,2). Bu oranlar yaşlanmakta olan toplumlar için daha da büyük bir sorunun olduğunu ortaya koymaktadır. Yirmi yaşın üzerindeki KBH'da, 1988-1994 yılları arasındaki verilere göre, %14,5 olan prevalansın yeni verilerde % 15,8 (15) bulunması, nüfusun yaşlanması, diyabetes mellitus (DM) sıklığındaki ve KBH'nın tanısındaki artışa bağlanabilir (16).

Türkiye de SDBY nedenleri ile ilgili en sağlıklı veriler Türk Nefroloji Derneği (TND) tarafından elde edilmiştir. 2010 yılında Türkiye'de SDBY prevalansı milyonda 853, insidansı milyonda 264 bulunmuştur. 2010 yıl sonu itibariyle renal replasman tedavisi (RRT) uygulanan toplam erişkin hasta sayısı 62903 olup bunların %78.7'si hemodiyaliz, %8.8'i periton diyalizi ve %12.5'u renal transplantasyon hastasıdır (17). TND verilerine göre, RRT alan hasta sayısında yıllara göre bir artış izlenmektedir (Tablo-2).

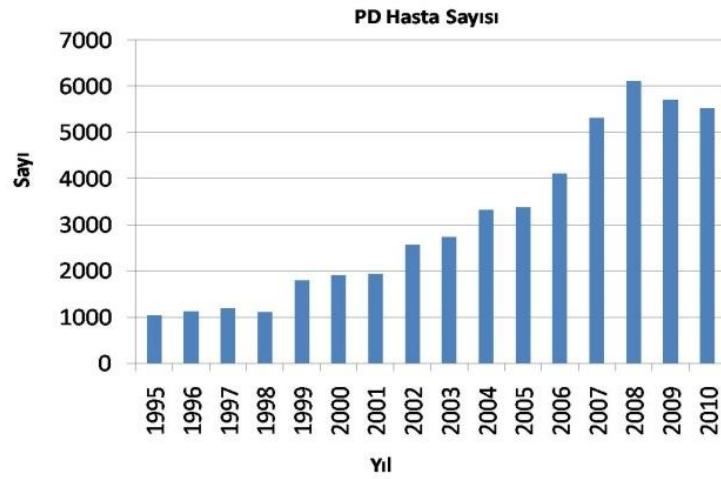
**Tablo-2:**Türk Nefroloji Derneğinin (TND) Türkiye’de Diyaliz Hasta Sayısına Ait Verileri

**Tablo-2.1 : Yıllara Göre Türkiye’deki HD Hasta Sayısı**



\* T.C. Sağlık Bakanlığı Verilerine Göre

**Tablo-2.2 : Yıllara Göre Türkiye’deki PD Hasta Sayısı**



\* T.C. Sağlık Bakanlığı Verilerine Göre

Türk toplumunda KBH'ı prevalansını tespit etmek, KBH'ı ile KV risk faktörleri arasındaki ilişkiyi incelemek amacı ile yapılan CREDIT çalışması 2011 yılında yayınlanmıştır. 10748 kişinin katıldığı çalışmada, 10056 katılımcıda kreatinin ve GFH değerlendirilirken, 9064 katılımcıda mikroalbüminüri ölçümü ve idrar analizi yapılabilmektedir. Değerlendirmeler sonucunda GFH'da orta-şiddetli derecede azalma %4,4 oranında tespit edilmiştir (GFH 30-59 ml/dk olanlarda %4,1, GFH 15-29 ml/dk olanlarda %0,24, <15 ml/dk olanlarda %0,13). Mikroalbüminüri % 10,2, makroalbüminüri %2 oranında tespit edilmiştir. KBH prevalansı ise %15,7 bulunmuştur. Yaşla birlikte prevalansta artmaktadır. Evrelere göre prevalans Tablo-3'te sunulmuştur (18).

**Tablo-3:** KBH Evrelerine Göre Prevalans

KBH EVRE	CREDIT Çalışmasına Göre Prevalans
1	% 5,4
2	%5,2
3	%4,7
4	%0,3
5	%0,2

KBH: Kronik böbrek Hastalığı

### **Etiyoloji**

Son 20 yılda SDBY insidensinde dramatik artış ve etiyojide de göreceli bir değişim yaşanmıştır. Geçmiş dönemlerde en sık tespit edilen etiyojisi glomerülonefritler iken diyabetik ve hipertansif nefropati günümüzde ilk sırada yer alan nedenlerdir. Etiyojideki bu değişimin nedeni glomerülonefritlerin daha efektif tedavi edilmesi, DM prevalansının artması,

DM ve HT olan hastalarda mortalitenin azalmış olması nedeni ile bu hastaların daha ileri yaşa ulaşabilmesidir (19). Türkiye’de TND 2010 verilerine göre SDBY ile hemodiyaliz tedavisi alan hastaların etiyolojik nedenlere göre dağılımı Tablo- 4’ te gösterilmiştir.

**Tablo-4:** Türkiye’de HD Hastalarının Etiyolojik Nedenlere Göre Dağılımı

<b>2010 yıl sonu itibarıyla kronik HD programında izlemde olan hastaların etiyolojik nedenlere göre dağılımı (735 Merkez)</b>	<b>n</b>	<b>%</b>
Diyabetes mellitus (DM)	11966	30.5
Tip 1 DM	1744	4.4
Tip 2 DM	10252	26.1
Hipertansiyon	10681	27.2
Glomerülonefrit	2939	7.5
Polikistik böbrek hastalıkları	1930	4.9
Piyelonefrit	1236	3.2
Amiloidoz	806	2.1
Renal vasküler hastalık	319	0.8
Diğer	3562	9.1
Etiyoloji bilinmiyor	5376	13.7
Kayıp (bilgi yok)	392	1.0
Toplam	39237	100.0

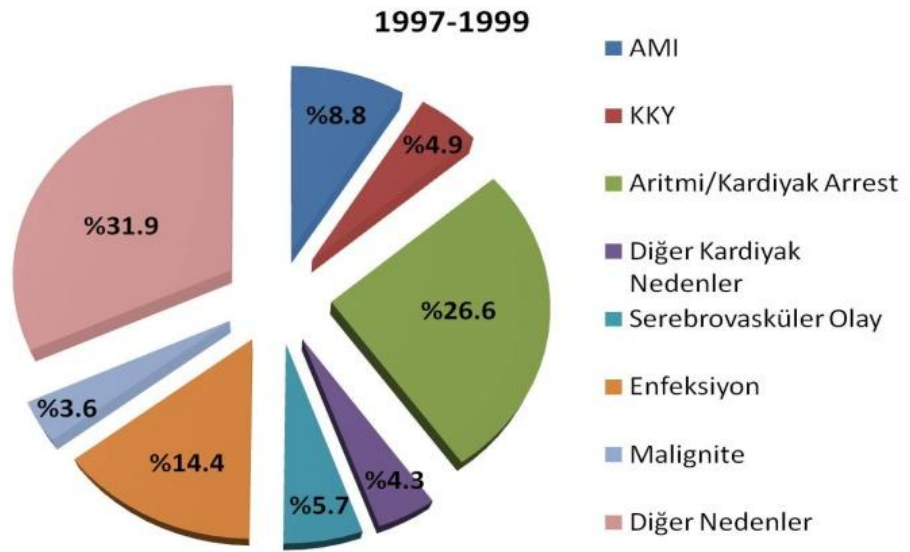
HD:Hemodiyaliz



## KBH'da morbidite ve mortalite

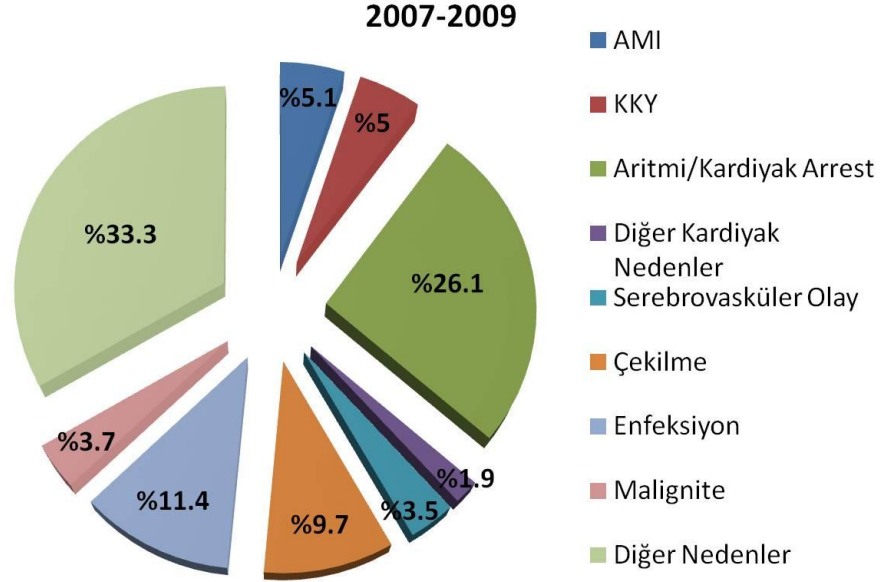
KBH'ı olan hastalarda mortalite KBH'ı olmayan popülasyona göre 3-5 kat artmıştır. Bu artış KBH'ı olan popülasyonda yaş, cinsiyet, önceden olan hospitalizasyon ve komorbid durumların varlığı göz önünde bulundurularak yapılan düzeltme sonrasında bile devam etmektedir (1,4 kat) (20). Mortalitedeki bu artış SDBY'de ön planda olmakla birlikte tüm evrelerdeki KBH'ını kapsamaktadır. USRDS verilerine göre 2004-2008 yılları arasında diyalize başladıktan sonraki ilk yıldaki mortalite önceki yıllara kıyasla %12-14 oranına kadar azalmakla birlikte halen normal popülasyona göre oldukça yüksektir. SDBY'nin yıllık mortalitesi %20 civarındadır (21) ( Şekil 1-2).

### 1997-1999 Yılları Arasında Diyaliz Hastalarındaki Ölüm Nedenleri



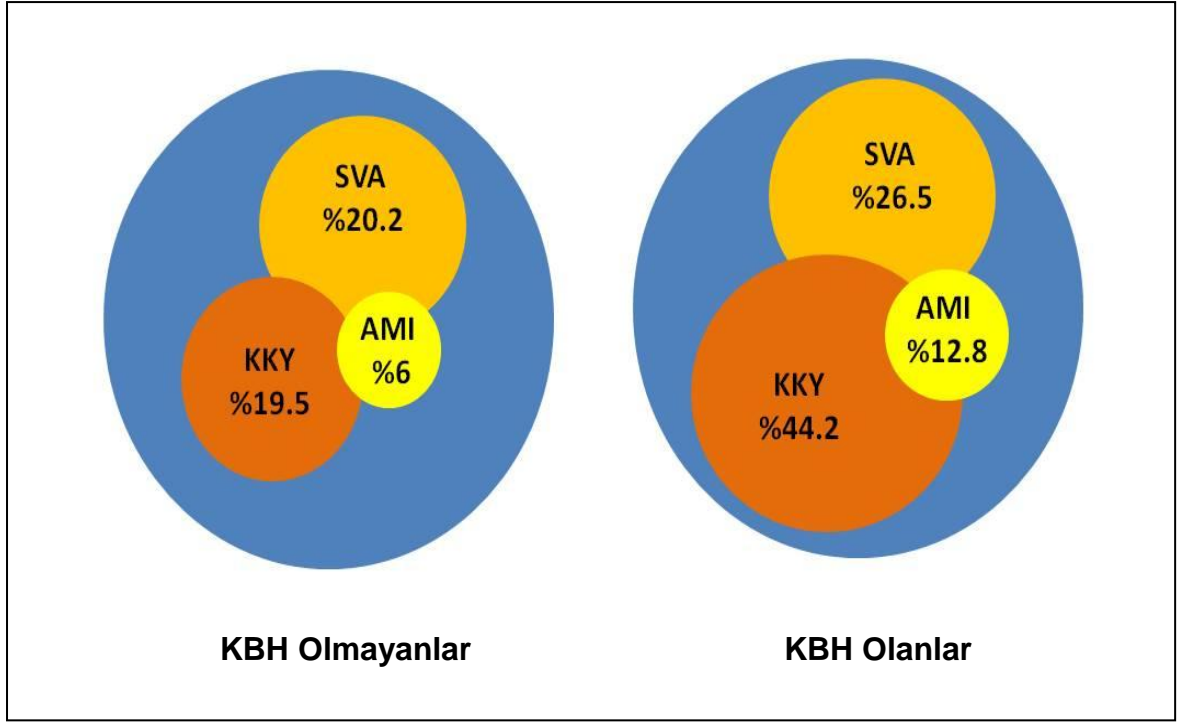
**Şekil-1:** 1997-1999 Yılları Arası Diyaliz Hastalarındaki Ölüm Nedenleri (USRDS Verileri)

## 2007-2009 Yılları Arasında Diyaliz Hastalarındaki Ölüm Nedenleri



**Şekil-2:** 2007-2009 Yılları Arası Diyaliz Hastalarındaki Ölüm Nedenleri (USRDS Verileri)

RRT alan hastalarda en önemli mortalite ve morbidite nedeni KVH olup, tüm ölümlerin yaklaşık %50'sinden sorumludur. Erişkin SDBY hastalarında KVH mortalitesi genel popülasyona kıyasla 20 ile 30 kat daha yüksektir (22). Hemodiyaliz ve periton diyalizi hastalarında KAH prevalansı %40'ların üzerindedir (23). KV risk oranları KBH'nın evresi ile değişiklik göstermektedir. Evre 1 KBH'da proteinürinin derecesine göre değişirken, Evre 2'de 1,5 kat, Evre 3'de 2-4 kat, Evre 4'de 4-10 kat, Evre 5'te 10-50 kat genel popülasyona göre artmış oranlarda tespit edilmektedir (24). 2010 USRDS verilerine göre KBH olan ve olmayan popülasyondaki KVH oranları Şekil-3'de sunulmuştur.



**Şekil-3:** 2009, KBH olan ve olmayan hastalarda KVK (USRDS)

Ülkemizde TND'nin verilerine göre ölüm nedenleri arasında KVK'lar, hemodiyaliz hastalarında %53; periton diyalizi hastalarında %49.1 ile ilk sırada yer almaktayken (17), hastaneye yatış nedenleri arasında hemodiyaliz hastalarında %20.9; periton diyalizi hastalarında ise %13.2 ile KVK'lar ikinci sırada yer almaktadır (25).

KBY'deki artmış KVK riski, hem artmış olan geleneksel risk faktörleri hem de üremi ile ilişkili risk faktörlerinden kaynaklanmaktadır (Tablo-5) (26). Framingham Kalp Çalışması'nda KVK gelişiminden sorumlu olan risk faktörlerinin aynı zamanda KBY'nin gelişimine de neden olduğu tespit edilmiştir (27).

**Tablo-5: KBH'da Risk Faktörleri**

GELENEKSEL RİSK FAKTÖRLERİ	GELENEKSEL OLMAYAN RİSK FAKTÖRLERİ
Yaşlılık	Albüminüri
Erkek Cinsiyet	Hiperhomosisteinemi
Hipertansiyon	Anemi
Yüksek total kolesterol	Anormal Ca/P metabolizması
Yüksek LDL kolesterol	Ekstraselüler hacim yüklenmesi/elektrolit dengesizliği
Düşük HDL kolesterol	Oksidatif stres
Diyabet	İnflamasyon
Sigara	Malnütrisyon
Hareketsizlik	Trombojenik faktörler
Menopoz	Uyku bozuklukları
Kardiyovasküler Hastalık Öyküsü	Bozuk nitrik oksid-endotelin dengesi
Sol Ventrikül Hipertrofisi	Lp(a)

KBH: Kronik böbrek hastalığı LDL:Low density lipoprotein, HDL:High density lipoprotein, Ca:Kalsiyum, P:Fosfor, Lp(a): lipoprotein (a)

Çalışmalarda primer hipertansiyonu olan hastalarda hafif derecede renal yetmezliğin, subklinik son organ hasarı olan sol ventrikül hipertrofisi (SVH) ve karotis ateroskleroza ile ilişkili olduğu tespit edilmiştir (28). Günümüzde hemodiyaliz teknolojisindeki gelişmeler ve erken evre KBH'nın daha iyi izlemi bu hasta grubunun yaşam süresini önemli derecede arttırmıştır (29, 30), ancak enfeksiyonlar ve aterosklerotik olaylar hala önemli bir morbidite ve mortalite sebebidir. Bu nedenle özellikle aterosklerotik olaylar için prediktör ve prognostik göstergeler arayışları sürmektedir (31).

Diyaliz tedavisine başlanan hastalarda, yeni ateromatöz KAH'nın ortaya çıkışını klinik olarak belirlenmesi zordur. Çünkü angiografik olarak belirgin koroner ateromlar olmadan da miyokardial iskemi semptomları ortaya çıkabilir. Diyalize yeni başlanan hastaların yaklaşık üçte birinde konjestif kalp yetmezliğinin klinik belirtileri, dörtte birinde angina ve yaklaşık %10'unda

miyokard enfarktüsü hikayesi zaten bulunmaktadır (32). Çalışmalar KVH'ın KBH'nın erken evrelerinden itibaren geliştiğini ortaya koymaktadır (31).

### **Ateroskleroz**

Günümüzde aterosklerozun (AS) damar endotelini aktive eden veya zedeleyen etkenlere karşı kronik inflamatuvar bir yanıt olduğu düşünülmektedir. KAH, periferik damar hastalığı ve beyin damar hastalığına neden olan AS, değişken miktarlarda lipoprotein (Lp), ekstraselüler matriks (kollojen, proteoglikan, glikozaminoglikan), vasküler düz kas hücreleri, inflamatuvar hücreler (monosit-makrofaj grubu, T lenfositler, mast hücreleri, dentritik hücreler) ve angiogenezden meydana gelen plak oluşumudur (33).

Aterogenezin gelişiminde arter duvarında ve dolaşımında yer alan çeşitli hücreler aktif olarak bu süreçte katılmaktadırlar. Bu hücreler:

**Endotel Hücresi:** Endotel seçici geçirgen olmayan bir bariyer ve trombojenik olmayan bir yüzey olup prostaglandin I<sub>2</sub> ( PG I<sub>2</sub>), nitrik oksit (NO), endotelin, angiotensin konvertin enzim (ACE), trombosit kaynaklı büyüme faktörü (PDGF), fibroblast büyüme faktörü (FGF), tümör nekrotizan faktör- $\alpha$  TNF-  $\alpha$ ) ve interlökin-1 (IL-1) gibi metabolik olarak aktif bir takım mediatörler salgılar. Bu mediatörler bağ dokusu yapımında rol almaktadır. Aterogenezde bir dizi zincirleme olayı tetikleyen hücredir ve okside LDL'nin hedef hücreleridir (34).

**Düz Kas Hücreleri:** Aterosklerotik plağın gelişiminde, medial tabakadan intimaya göç ederek AS'un fibroproliferatif sürecinde görev alır. Plakta bu hücrelerin görülmesi lezyonun ilerlediğinin göstergesidir. Düz kas hücreleri bir yandan çeşitli büyüme faktörleri ve sitokinler salgılayarak, diğer yandan Lp'i fagosite edip kolesterol esterleri şeklinde depolayarak aterogenez sürecinde yer alan köpük hücrelerini oluştururlar (34).

**Makrofajlar:** Lp'leri fagosite ederek, lipit yüklü hale gelen makrofajlar, AS'un tespit edilebilen en erken lezyonu olan yağlı çizgilenmelerin yapısında en fazla bulunan hücrelerdir (34).

**Trombositler:** Aterogenezin hemen her aşamasında lezyon üzerinde trombosit kümeleri görülebilir. İçerdikleri granüllerde çok sayıda değişik mitojenler, sitokinler ve vazoaktif maddeler taşırlar (35).

**T-Lenfositleri:** Hem CD 4+, hem de CD 8+ T hücrelerine aterosklerotik lezyonlarda rastlanmaktadır. Bu nedenle aterosklerozun patogenezinde immün sisteminde rol oynadığı düşünülmektedir (36).

**AS Gelişimi:** AS'un gelişiminde çeşitli faktörlerin özellikle okside LDL partiküllerinin damar endoteline verdiği hasar sonucu gelişen endotel disfonksiyonu ilk basamağı oluşturmaktadır. Endotele tutunduktan sonra subendotelyal alana geçen monositler burada makrofajlara dönüşür. Okside LDL partiküllerini fagosite ederek parçalayan ve kolesterol esterleri biçiminde depo eden makrofajlar köpük hücrelerine dönüşürler. Bu köpük hücreleri inflamatuvar sitokinler ve prokoagülan faktörler salgılar. Bu salgılanan faktörler lokal vazokonstrüksiyona, bu bölgenin trombositlerle ilişkiye girmesine, düz kas hücrelerinin aktivasyonuna ve hücre dışı matriks yapımına neden olarak hasarı daha da ağırlaştırırlar (37, 38). Düz kas hücrelerinin üzerinde bulunan çöpçü hücreler, okside LDL'yi fagosite ederek köpük hücreleri oluşturur (37). Lezyon ilerledikçe hücre dışında da lipit birikmeye başlar. Ekstraselüler lipidin iki kaynağı vardır; (1) Dolaşımdaki LDL'nin doğrudan doğruya intima tabakasındaki proteoglikanlara bağlanması (2) köpük hücrelerinin ölmesi sonucu depolanmış olan kolesterol esterlerinin açığa çıkması. Hücre dışı lipidin çoğunluğu ikinci yoldan kaynaklanmaktadır. Aktif plakta lipit çekirdek çevresindeki makrofajlar tarafından üretilen metalloproteinazlar bağ dokusu yıkımına neden olurlar. Oluşan lipit çekirdek, intima tabakasının bağ dokusu yapısı içinde kolesterol ve hücre yıkım ürünleri ile dolu yapıları meydana getirir. Olgunlaşmış aterom plağında lipit çekirdeğin üstü, fibröz bir başlıkla örtülür. Bu yapı çoğunlukla düz kas hücreleri ve onların ürettiği bağ dokusundan oluşur. Zaman içinde düz kas hücrelerinin sayısı artar. Düz kas hücreleri tarafından kollajen yapımı olurken bir yandan da proteazlar tarafından sürekli bağ dokusu yıkımı olmaktadır. Lipit çekirdek ve etrafındaki fibröz başlıktan oluşan ilerlemiş lezyona fibroaterom adı verilir. Fibröz başlık ne kadar kalınsa plak o kadar stabil,

fibröz başlık ne kadar inceyse, yırtılmaya o kadar yatkın ve dolayısıyla plakta komplikasyonlara o kadar açıktır (36).

### **Adipoz doku ve adipokinler**

Obezite, başta özellikle modern toplumlarda olmak üzere tüm dünyada giderek artma gösteren, epidemik olarak yayılan, sosyoekonomik problemlere yol açan ve insan sağlığını tehdit eden bir hastalıktır. Son yıllarda yağ dokusunun (adipoz doku) basit bir enerji deposu olmadığını aktif bir endokrin organ olduğu anlaşılmıştır (39).

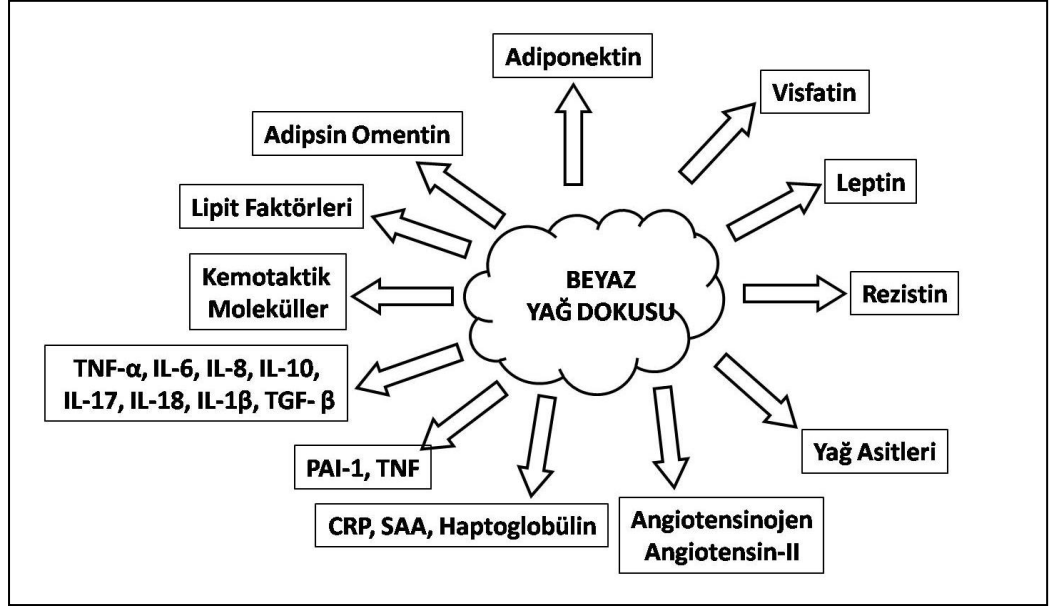
Memelilerde predominant yağ dokusu beyaz yağ dokusudur (BYD). BYD, çoğunlukla adipositler (yağ hücresi) olmak üzere makrofajlar, fibroblastlar, adiposit öncülleri ve çeşitli hücre tiplerini barındıran yüksek oranda vaskülarizasyonu ve inervasyonu olan ince bir bağ dokusu ile çevrilmiş yapılardan oluşur (40). Adipoz doku hücre sayısı ve büyüklüğü bakımından, enerji ihtiyacı ve tüketimine bağlı olarak sürekli hacim değişkenliği gösteren bir dokudur. Adipositler, etkilerini ekstraselüler sıvıya adipositokin ya da daha doğru bir tanımlamayla adipokin olarak adlandırılan çeşitli sitokinler ve hormonlar salgılayarak gerçekleştirirler. Hücrelerden salgılanan bu adipokinler endokrin, otokrin ve parakrin etki gösterirler.

Adipositlerin 3 ana görevi vardır:

- 1- Metabolizma fazlası enerjiyi, trigliseridlere çevirerek depolamak
- 2- Enerji açığı durumlarında depo trigliseridleri yağ asidine dönüştürerek kana vermek
- 3- Sinirsel ya da hormonal yolla metabolik kontrolü sağlamak

İnsülin, adrenalin, noradrenalin ve kortizol yağ hücresine etki ederek fonksiyonlarını düzenlerler. Adipositlerden salgılanan leptinin keşfiyle yağ hücresinin merkezi sinir sisteminde etkilediği saptanmıştır. Yağ dokusu bir endokrin organ olarak ta görev yapmaktadır. Adipoz dokuda leptin dışında, resistin, TNF- $\alpha$ , adiponektin, adiposin, IL-6, plazminojen aktivatör inhibitör-1 (PAI-1), transforming büyüme faktörü- $\beta$  (TGF-  $\beta$ ), anjiotensinojen, insülin

benzeri büyüme faktörü 1 (IGF-1), prostaglandin-I2 (PGI2), prostaglandin F2 $\alpha$  (PGF2  $\alpha$ ) gibi çok sayıda protein salgılandığı saptanmıştır (41) (Şekil-4). Yağ dokusu, başlıca iletişim aracı olarak, adipokinleri kullanarak başta karaciğer, kas, beyin, üreme sistemi, pankreas  $\beta$  hücreleri ve vasküler yatak olmak üzere birçok dokuyu etkilemektedir (42).



**Şekil-4:** Yağ Dokusundan Salgılanan Adipokinler

Son yıllarda yapılan çalışmalarda adipoz dokuda salgılanan çeşitli adipokinlerin KVH ve AS ile yakın ilişkisinden bahsedilmektedir. Adipokinlerin AS'un patogenezinde, inflamasyonda rol alarak etkili olduğu düşünülmektedir. Leptin, KV risk faktörlerinden bağımsız olarak KVH patogenezinde rol oynadığı tespit edilen ilk sitokinlerden biridir. Resistininde aterosklerotik risk faktörleri ile ilişkisi tanımlanmıştır. Adiponektin ise leptin ve resistinin aksine kardiyoprotektif etkileri tanımlanan koruyucu bir faktör olarak izole edilmiştir ve obezite, metabolik sendromun diğer komponentleri ile adiponektin düzeyi azalmaktadır (43). Visfatinle ilgili hayvan çalışmalarında, kardiyoprotektif etkileri tanımlanırken (11), insan çalışmalarında hipervisfatineminin özellikle SDBY olan hastalarda bozulmuş endotelial fonksiyonlar, artmış KV olaylar ve yüksek mortalite ile ilişkili olduğunu



gösteren kanıtlar vardır (12). Aşağıda belli başlı bazı adipokinler ve etkileri belirtilmiştir:

**Leptin:** Adipositlerden salgılandıktan sonra negatif feedback mekanizması ile hipotalamusa etki ederek besin alımını baskılayan ve enerji harcanmasını arttıran bir hormondur. Leptinin adipositlerden salgılanması vücut yağ miktarı ile orantılıdır ve plazmadaki düzeyi daha çok deri altı yağ dokusu miktarı hakkında bilgi verir (44). Kadınlarda erkeklere oranla yaklaşık iki misli daha fazla miktarda bulunur. Leptin kas, karaciğer ve yağ hücresinde glukoneogenezi artırırken glukojenolizi azaltarak glukoz metabolizmasına katılır. Plazma leptin miktarı artarsa, besin alımı, lipogenez azalır ve enerji harcaması, lipoliz, insüline hassasiyet artar. Leptin fizyolojik olarak iştah ve vücut ağırlığını düzenlemek, çeşitli hücrelerde proliferasyon, farklılaşma, fagositozu arttırmak, NO salgılanmasını baskılayarak ve sempatik aktiviteyi arttırarak kan basıncını düzenlemek, angiogenezi stimüle ederek yara iyileşmesini uyarmak, hematopoez ve immün sistemi modüle etmek, yüksek dozlarda renal tübüler hücrelerde diürez ve natriürezi arttırmak gibi bazı fonksiyonlara da sahiptir (45). Leptin, aynı zamanda platelet agregasyonunu indükleyerek, arteryel trombozu hızlandırarak ve anormal fibrinolizisile ilişkili olarak KVH için bağımsız bir risk faktörüdür (46-48). Bir çalışmada serum leptin düzeylerinin miyokard enfarktüsü sonrası trombolitik tedavi sonrası düştüğü gösterilmiştir (49).

**Resistin:** Yağ hücresinde bol miktarda bulunur. Obezite ve Tip 2 DM ile bağlantılıdır. Resistinin, negatif feedback mekanizması ile periferik etki ederek vücut yağ kitlesini düzenlediği düşünülmektedir. Resistinin monositlerin endotel hücresi ile adezyonuna engel olarak aterosklerotik vasküler damar hasarına karşı koruyucu olduğu ileri sürülmektedir. Ancak resistinin, diyabetik hastalarda inflamatuvar markerlarla korele olduğu ve KVH gelişimini tahmin ettirici bir parametre olabileceği de çalışmalarda gösterilmiştir. Ayrıca Tip 2 DM'de mikroanjiopatiden de sorumlu tutulmaktadır (50). Resistin enjeksiyonlarının farelerde hedef hücrelerin glukoz toleransını azalttığı, insüline hassasiyeti körelttiği ve böylece insülin direncine sebep olduğu gözlenmiştir (51). Başka bir çalışmada ise serum resistin

düzeylerinin, hipertansiyonu olan hastalarda KVH için bir risk faktörü olan artmış karotis intima media kalınlığı ile korele olduğu bildirilmiştir (52).

**Adiponektin:** 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 TG konsantrasyonu azalır. Adiponektin üretimi PPAR $\alpha$  agonistleri ile stimüle edilir (45). Adiponektinin DM ve KVH'ın artmış şiddeti ile düzeylerinin azaldığı görülmektedir (53). Popülasyona dayalı bir çalışmada daha aterojenik olduğu bilinen daha düşük dansitedeki LDL ve düşük adiponektin düzeyleri arasında ilişki tespit edilmiştir (54).

**Adipsin:** Yağ hücresinden salgılanan serin özellikli, insanda kompleman faktör-D olarak bilinen bir sitokin proteindir. Yağ hücresi başına düşen adipsin sekresyon miktarı sabittir, yağ hücresinin büyüklüğü arttıkça sekrete edilen adipsin miktarında değişiklik oluşmaz. İnsülin ve glukokortikoidler tarafından plazma konsantrasyonu artırılır. Yağ dokusu metabolizması ve kompleman arasındaki ilişkiyi sağlar (45).

**Visfatin:** Daha önceki dönemlerde erken B lenfositleri için bir büyüme faktörü olarak tanımlanan ve "pre-B cell colony enhancing factor" (PBEF) olarak adlandırılan visfatinin daha sonra bir adipokin olarak yağ dokusu kompartmanlarında ve adipositlerde ekspresse edildiği saptanmıştır (55, 56). Çoğunlukla viseral yağ dokusundan üretilir. PBEF geni ilk olarak Samal ve ark. tarafından keşfedilmiş, 2005'te Fukuhara ve ekibi (57) tarafından visfatin olarak yeniden adlandırılmıştır. Visfatin geni 7. kromozomun uzun kolunda kodlanır. Visfatin insan karaciğer, kas, kemik iliği hücreleri, akciğer, kalp, plasenta, böbrek dokusu, periferik lenfositlerde de bulunur. IL 7 ve B hücre prekürsörlerini stimüle eder. Visfatin, insan osteoblastları üzerinde insülinomimetik etkiyede sahip olduğu gösterilmiş ve insülinomimetik oldukları öne sürülmüştür (58). Metabolik insülinomimetik

görünümler, örneğin glukoz uptakeinin artması ve trigliserid birikimi kültürde edilmiş adiposit, miyosit ve hepatositlerde gösterilmiştir. Kompetitif inhibisyon vasıtasıyla visfatinin insülin reseptörünü aktive ettiği gösterilmiştir. Hepatositlerden glukoz salınımını ve periferik dokulardan glukoz utilizasyonunu stimüle etmek yoluyla hipoglisemik etki gösterir (59). İnsülinomimetik etki gösteren tek adipokindir. Visfatin ekspresyonu preadiposit ve adipositlerden seks hormonları ve metabolik hormonlar tarafından hormonal olarak düzenlenir (60). Son deneysel çalışmalar deksametazon, GH, TNF- $\alpha$  ve izoproterenolün preadipositlerden visfatin salınımını uyardığını göstermiştir (61). Visfatinin aşırı sekresyonu inflamasyona maruz kalmış insan monositik hücrelerde de gözlenmiştir. IL- $\alpha$  ve TNF- $\gamma$  gibi inflamatuvar mediatörler nötrofil apoptozisini inhibe eder, monositlerde visfatinin artışına neden olur (62). Visfatinin ayrıca gebelik seyri süresince ve doğum sırasında anlamlı olarak arttığı gösterilmiştir (63).

Fukuhara ve ark. (59) visfatinin viseral yağ dokusundan subkutan yağ dokusuna oranla daha çok salındığını tanımlamışlardır. İnsanda plazma visfatinini 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. Bu çalışmaya göre visfatinin insüline kıyasla glukoz homeostazisine katılımı daha ılımlı görünmektedir. Çünkü plazma visfatin düzeyi farelerde açlık ve toklukla anlamlı değişim 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 (64).

Visfatin inflamatuvar bir süreç olan AS'da proinflamatuvar bir adipokin olması nedeniyle direkt bir etki gösterirken, lipid ve glukoz metabolizmasını etkileyerek indirekt yoldan da bu süreçte katkıda bulunur (65). Bir çalışmada visfatinin aterosklerotik plaklar içinde kuvvetli şekilde ekspresye edildiği ve AS'un anahtar hücresi olan lipid yüklü makrofajlar içinde lokalize olduğu gösterilmiş ve aterosklerotik lezyonlar üzerinde lokal ve endokrin olarak etkileri olduğu düşünülmüştür (66). Visfatinin lökositlerden IL-1 $\beta$ , TNF- $\alpha$  ve özellikle IL-6 ekspresyonunu aktive ederek ve monositik THP-1 hücrelerinde monosit matris metalloproteinaz-9'u arttırarak ve onların salınımını regüle ederek inflamatuvar etkilerini gösterirler. Dolayısıyla visfatin, inflamasyon yoluyla AS gelişimine katkıda bulunan bir adipokindir (57,67,68). Visfatinin plak destabilizasyonunda da rolü olduğu ve özellikle akut koroner sendromda daha belirgin olmak üzere KVH'da artmış düzeylerde bulunduğu tespit edilmiş ve bu etki monosit-mononükleer hücre fonksiyonlarını etkileyerek aterosklerotik plaklarda visfatin birikimi ile ilişkilendirilmiştir (65). Keza visfatinin insan umbilikal ven endotelial hücrelerinde anjiogenezi indüklediği rapor edilmiştir (69). Aterosklerotik lezyonların destabilizasyonuna bu mekanizmanında katkısı olabileceği düşünülmektedir. Visfatin ve KVH arasında herhangi bir ilişki saptayamayan çalışmalarda mevcuttur (70). Dolayısıyla visfatin ve KVH ilişkisinin netlik kazanabilmesi için ileri çalışmalara ihtiyaç duyulmaktadır.

## GEREÇ VE YÖNTEM

Bu çalışmaya Uludağ Üniversitesi Tıp Fakültesi Tıbbi Araştırmalar Etik Kurulu tarafından 2 Eylül 2010 tarihinde 2010-8/2 karar numarası ile onay verilmesi sonrası hasta alımına başlanmıştır. Çalışmada yer alan kontrol ve çalışma grupları Nisan 2011 ve Kasım 2011 tarihleri arasında oluşturulmuştur. Sağlıklı kontrol grubu (SK) ile koroner arter hastalığı olan renal fonksiyonları korunmuş kontrol grubu (KK) olmak üzere iki kontrol grubu ve hemodiyaliz programında olan KVH kanıtı olmayan (HD), gene hemodiyaliz programında olan ancak kanıtlanmış KVH'ı olan (HDK) iki hemodiyaliz grubu olmak üzere toplam 4 farklı grup oluşturulmuştur.

SK grubunda 40, KK grubunda 28, HD grubunda 30, HDK grubunda 32 olmak üzere toplam 130 kişi çalışmaya katıldı.

Kontrol ve çalışma grupları aşağıda belirtilen kabul edilme ve dışlanma kriterlerine uyularak çalışmaya alınmışlardır. SK grubu Uludağ Üniversitesi Tıp Fakültesi (UÜTF) İç Hastalıkları polikliniğine başvuran kişilerden, kanıtlı KVH'ı olan renal fonksiyonları korunmuş kontrol grubu da UÜTF Kardiyoloji Bilim Dalı Hemodinami laboratuvarında angiografi yapılan çalışmaya katılmayı kabul eden hastalardan oluşturulmuştur. KVH'ı olan ve olmayan HD grupları ise UÜTF Hemodiyaliz Ünitesi ile Bursa ili sınırları içinde yer alan Çekirge Devlet Hastanesi Hemodiyaliz Ünitesi ve gene Bursa ili sınırları içinde yer alan özel Uludağ Diyaliz, Bursa Diyaliz, Ren-Tıp RTS Diyaliz, Marmara Diyaliz, Yıldırım AKA Diyaliz Merkezleri'nde dahil edilme kriterlerini karşılayan ve çalışmaya katılmaya onay vermiş hemodiyaliz (HD) hastalarından oluşturulmuştur. UÜTF dışındaki merkezlerden çalışmaya alınan hastalar için ilgili merkezlerden ve Bursa İl Sağlık Müdürlüğünden gerekli izinler çalışma öncesinde alınmıştır.

### **Sağlıklı Kontrol Grubunun Dahil Edilme Kriterleri:**

- 1- 18 yaşından büyük olmak,
- 2- HT, DM, KVH, aktif enfeksiyon varlığı, malignite, kronik karaciğer hastalığı, romatolojik yada inflamatuvar karakterde herhangi bir hastalığı olmamak,
- 3- Büyüme hormonu ve kortikosteroid kullanımı olmamak,
- 4- Normal renal fonksiyonu olmak.

### **Normal Renal Fonksiyonlu KVH'ı Olan Kontrol Grubu Dahil Edilme Kriterleri:**

- 1- 18 yaşından büyük olmak,
- 2- DM, malignite, aktif enfeksiyon, kronik karaciğer hastalığı, romatolojik yada inflamatuvar karakterde herhangi bir hastalığı olmamak,
- 3- Büyüme hormonu, kortikosteroid kullanımının olmaması,
- 4- Normal renal fonksiyonu olmak.

### **HD Grubu Dahil Edilme Kriterleri:**

- 1- 18 yaşından büyük olmak,
- 2- En az 6 aydır hemodializ programında olmak,
- 3- HT, DM, aktif enfeksiyon varlığı, malignite, kronik karaciğer hastalığı, romatolojik yada inflamatuvar karakterde herhangi bir hastalığı olmamak,
- 4- Büyüme hormonu, kortikosteroid kullanımının olmaması.

### **Kontrol Grubunun Dışlanma Kriterleri:**

- 1- 18 yaşından küçük olmak,
- 2- Çalışmaya katılmaya onay vermemiş olmak,
- 3- HT (sadece sağlıklı gönüllülerde), KVH (sadece sağlıklı gönüllüler ve KVH'ı olmayan HD grubu), DM, aktif enfeksiyon varlığı, malignite,

- kronik karaciğer hastalığı, romatolojik yada inflamatuvar karakterde herhangi bir hastalığa sahip olmak,
- 4- Büyüme hormonu, kortikosteroid kullanımının mevcudiyeti.

### **Çalışma planı**

- 1- Hasta ilk başvurusu sırasında çalışmaya alınma/alınmama kriterlerine göre değerlendirildi,
- 2- Anamnez alındı ve fizik muayeneleri yapıldı, EKG çekildi,
- 3- Kan basıncı ölçülerek, antropometrik ölçümleri yapıldı,
- 4- Hasta kan örnekleri alındı,
- 5- Elde edilen örnekler  $-80^{\circ}\text{C}$  derecede çalışma sonlanana dek saklandı ve tüm örnekler birlikte değerlendirildi.

Çalışmaya katılan tüm bireylerden aydınlatılmış onam formu alındıktan sonra ayrıntılı anamnezleri alındı. Katılımcılar yaş, cinsiyet, sigara kullanımı, HT, DM, dislipidemi, kalp hastalığı, geçirilmiş serebrovasküler olay, periferik arter hastalığı, böbrek yetmezliği etiyojisi, diyaliz süreleri, HD bilgileri açısından sorgulandılar. Sonrasında genel fizik muayeneleri yapıldı. Tüm katılımcılarda arteriyel kan basıncı ve antropometrik ölçümler (vücut ağırlığı, boy, vücut yağ oranı, bel ve kalça çevresi) ölçümleri yapıldı.

Katılımcılarda KVH varlığı, daha önce geçirilmiş herhangi bir KVH'ı, serebrovasküler hastalık yada periferik arter hastalığı hikayesinin olmaması ve KVH'a ait herhangi bir semptom tanımlanmaması (istirahat yada eforla oluşan angina, efor dispnesi, paroksizmal nokturnal dispne), kardiyak açıdan fizik muayenelerinin normal olması ve elektrokardiogramda (EKG) herhangi bir patolojik bulgu saptanmaması sonucunda dışlandı. KVH varlığı olan hastalarda aşağıdaki özelliklerden en az birinin mevcut olmasıyla tanımlandılar; daha önce geçirilmiş kanıtlı miyokard enfarktüsü hikayesi mevcudiyeti, koroner stent uygulanması, geçirilmiş koroner arter by-pass hikayesi olması veya yukarıda belirtilen iskemik semptom yada EKG bulguları nedeni ile koroner angiografi yapılarak en az %40 darlık tespit edilmesi.

Sağlıklı kontrol grubu ve normal renal fonksiyonlu KVH'ı olan kontrol grupları oluşturulurken serum kreatinin değeri > 1,2 mg/dl üzerinde olan kişiler çalışmaya alınmadılar.

Hastaların ilk değerlendirmesi sonrası kontrol grubunda 8-12 saat açlık sonrası, saat 08.30-10.00 arasında, HD grubunda ise diyalize girmedikleri en uzun periyodun sonunda 8-12 saat açlık sonrasında diyalize giriş öncesinde hemogram, üre, kreatinin, Ca, P, alkalen fosfataz (ALP), albümin, total protein, ürik asit, total kolesterol, TG, HDL, LDL, açlık kan şekeri (AKŞ), insülin, parathormon (PTH), C-Reaktif Protein( CRP), Visfatin ölçümleri için venöz kan örnekleri alındı. Visfatin için antikoagülan içermeyen tüplere alınan 5'er cc kan 5 dakika 5000 devir/dakika hızla çevrilerek serumları ayrıştırıldıktan sonra tümü ile birlikte çalışılmak üzere -800C derecede saklandı. Diğer laboratuvar analizleri günlük çalışıldı.

Hastaların boy uzunlukları, ayaklar birleşik durumda, topuklar, baş ve kalça arka bölüme yaslandırılarak ölçüldü.

Vücut ağırlığı ölçümleri olgular üzerinde anlamlı ağırlık farkı oluşturmayacak (yaklaşık 0,1 kg) giysiler varlığında ve ayakkabısız iken aynı tartı aleti ( Fakir marka) ile ölçümler yapıldı.

Vücut kitle indeksi (VKİ) ( $\text{kg/m}^2$ ): = Vücut ağırlığı(kg)/ Boy(m)<sup>2</sup> formülü ile hesaplandı.

Kan basıncı ölçümleri sağ koldan (HD hasta grubunda fistülsüz koldan) 10 dakika dinlenme sonrası civalı manometre ile ölçümleri yapıldı. Vücut kompozisyonu ölçümü ise segmental vücut analiz monitörü (Fakir-magno) ile yapıldı. Cihazın çalışma prensibi "Bio Impedance Analiz"dir. 50 kHz elektrik akımı 5 ayrı vücut bölgesine gönderilerek toplam vücut yağsız kitlesi (gr), toplam vücut yağ kitlesi( gr) ile beraber vücut yağ oranı analiz edildi.

Hemogram Symex XT 1000 cihazı ile impedans yöntemi ile, AKŞ, üre, kreatinin, ürik asit, total kolesterol, TG, HDL, LDL, total protein, albümin, AST, ALT, demir, demir bağlama, Ca, P, ALP parametreleri spektrofotometrik yöntemle Architect C 16000 cihazı ile, ferritin, PTH ise ECLIA yöntemi ile Architect I 2000 cihazı ile, İnsülin ECLIA yöntemi ile COBAS E411, CRP ise



nefelometrik yöntemle Siemens cardiofaz cihazı ile çalışılmıştır. Serum visfatin düzeyi ELISA yöntemi ile Phoenix Pharmaceuticals, Belmont CA marka Visfatin C-terminal ELISA hazır kiti ile çalışılmıştır.

İnsülin direnci HOMA-IR = [açlık insulin(U/ml) x kan şekeri (mmol/l)] /22.5 yöntemi ile hesaplandı. mg/dL olarak ölçülen kan şekeri değeri 0,055 dönüştürücü kat sayı ile çarpılarak mmol/L'ye dönüştürüldü (71).

### **İstatistiksel analizler**

Verinin istatistiksel analizi SPSS13.0 istatistik paket programında yapılmıştır. Verinin normal dağılım gösterip göstermediği Shapiro-Wilk testi ile incelenmiştir. Çalışmada homojen dağılım gösteren sayısal veriler ortalama  $\pm$  standart sapma (SD), heterojen dağılım gösteren veriler ise ortanca (medyan, minimum-maksimum) olarak ifade edilmiştir. Normal dağılmayan veri için iki grup karşılaştırmasında Mann-Whitney U testi ve ikiden fazla grup karşılaştırmasında Kruskal Wallis testi kullanılmıştır. Değişkenler arasındaki ilişkiler Pearson korelasyon veya Spearman korelasyon katsayıları ile incelenmiştir. Kategorik verinin karşılaştırılmasında Pearson Ki-kare testi veya Fisher'in Kesin Ki-kare testi kullanılmıştır. Anlamlılık düzeyi  $\alpha=0.05$  olarak belirlenmiştir.

## BULGULAR

Çalışmada SK grubunda 40 kişi (%30,8), KK kontrol grubunda ise 28 kişi (%21,5) mevcuttu. Kontrol grubu toplam 68 bireyden oluşmaktaydı. Çalışma grupları, HD grubunda 30 katılımcı (%23,1), HDK grubunda 32 (%24,6) katılımcı olmak üzere toplam 62 bireyden oluşuyordu. Bu hastaların cinsiyet dağılımı, ortalama yaş, vücut ağırlığı, boy, VKI, vücut yağ oranları ve ortalama diyaliz sürelerine ait özellikler Tablo-6'da görüldüğü gibiydi.

**Tablo-6:** Çalışmaya Alınan Hastaların Genel Özellikleri

	<b>SK Grubu (n=40)</b>	<b>KK Grubu (n=28)</b>	<b>HD Grubu (n=30)</b>	<b>HDK Grubu (n=32)</b>	<b>p</b>
Yaş (yıl)	47,5 (31-79)	58 (47-88)	59,5 (35-79)	62,5 (44-79)	<b>&lt;0,001*</b>
Cinsiyet (kadın/erkek)	23/17	5/23	11/19	9/23	<b>0,005*</b>
Boy (cm)	164,5 (148-187)	168,5 (155-180)	165 (142-185)	164 (139-180)	0,034(AD)
Vücut ağırlığı (kg)	77,985±15,426	75,710±12,083	68,13±14,107	68,121±14,315	<b>0,005*</b>
VKI (kg/m <sup>2</sup> )	28,35 (19,6-37,9)	25,7 (19,44-36,58)	24,66 (18,28-37,5)	24,48 (18,29-40,04)	<b>0,003*</b>
Vücut yağ oranı (%)	32,7 (19,3-60)	23,75 (12,3-49,8)	23,5 (10,8-60)	24 (14,8-60)	<b>0,008*</b>
Diyaliz süresi (ay)			46,5 (12-228)	62 (13-216)	0,459(AD)

SK: Sağlıklı kontrol grubu, KK: Koroner arter hastalığı olan kontrol grubu, HD: Koroner arter hastalığı olmayan hemodiyaliz grubu, HDK: Koroner arter hastalığı olan hemodiyaliz grubu, p= İstatistiksel anlamlılık, AD: Anlamlı değil, \*: Anlamlı, VKI: Vücut kitle indeksi

Çalışmamızda gruplar arasında yaş, cinsiyet, vücut ağırlığı, VKI, vücut yağ oranı bakımından istatistiksel olarak farklılık mevcuttu. Gruplar arasında boy ortalamaları yönünden farklılık yoktu. Yaş açısından SK-KK (p<0,001), SK-HD (p=0,001) ve SK-HDK (p<0,001) grupları arasında anlamlı farklılık

mevcutken diğer gruplar arasında böyle bir farklılık gözlenmedi. Cinsiyet açısından SK-KK ( $p=0,002$ ), SK-HDK ( $p=0,0024$ ) arasında anlamlı farklılık mevcuttu. Vücut ağırlığı yönünden SK-HD ( $p=0,024$ ), SK-HDK ( $p=0,021$ ) ve VKI yönünden SK-HD ( $p=0,003$ ), SK-HDK ( $p=0,002$ ) grupları arasında anlamlı farklılık varken, kontrol grupları arasında böyle bir fark gözlenmedi. Vücut yağ oranı ise SK-KK ( $p=0,006$ ), SK-HD ( $p=0,004$ ), SK-HDK ( $p=0,007$ ) gruplarında anlamlı farklı olarak tespit edildi, diğer gruplar arasında böyle bir fark saptanmadı.

HD ve HDK grupları primer renal hastalık etiyojilerine göre sınıflandırıldığında her iki grupta da en sık nedeni etiyojisi bilinmeyenler ve hipertansif nefropatinin oluşturduğu görüldü (Tablo-7).

**Tablo-7:** Hemodiyaliz Grubunun Kronik Böbrek Hastalığı Nedenleri

	Koroner Arter Hastalığı Olmayanlar (n=30)		Koroner Arter Hastalığı Olanlar (n=32)	
	n	(%)	n	(%)
HT	5	16,7	6	18,8
Nefrolityazis	4	13,3	0	0
Soliter böbrek	1	3,3	0	0
Aterosklerotik renal hastalık	0	0	1	3,1
Etiyojisi bilinmeyenler	14	46,7	18	56,3
Obstrüktif üropati	0	0	1	3,1
Glomerüler hastalıklar	3	10,0	5	15,6
Polikistik böbrek	3	10,0	1	3,1

HT: Hipertansiyon

HT varlığı açısından değerlendirildiğinde SK grubunda toplam 6 hastada (%15) mevcutken, KK grubunda 12 hastada (%42,9), HD grubunda 19 hastada (%63,3), HDK grubunda 25 hastada (%78,1) mevcuttu. HT varlığı açısından SK-KK ( $p=0,022$ ), SK-HD ( $p<0,001$ ), SK-HDK ( $p<0,001$ ) ve KK-HDK ( $p=0,011$ ) grupları arasında istatistiki anlamlılık mevcutken, diğer gruplar arasında anlamlı bir ilişki tespit edilmedi. Hastaların klinik karakteristik özellikleri Tablo-8'de belirtilmiştir.

**Tablo-8:** Hastaların Klinik Karakteristik Özellikleri

	<b>SK Grubu (n=40)</b>	<b>KK Grubu (n=28)</b>	<b>HD Grubu (n=30)</b>	<b>HDK Grubu (n=32)</b>	<b>p</b>
Sistolik KB (mmHg)	117,5 (90-160)	120 (90-150)	140 (90-160)	124,5 (90-160)	<b>0,003*</b>
Diyastolik KB (mmHg)	80 (60-90)	80 (60-90)	80 (60-100)	79 (60-90)	0,646 (AD)
Bel (cm)	94,72±12,25	94,25±11,86	93,8±11,63	94,71±12,57	0,988 (AD)
Kalça (cm)	104,12±9,45	101,64±8,60	101,06±9,12	101,01±8,93	0,409 (AD)

SK: Sağlıklı kontrol grubu, KK: Koroner arter hastalığı olan kontrol grubu, HD: Koroner arter hastalığı olmayan hemodiyaliz grubu, HDK: Koroner arter hastalığı olan hemodiyaliz grubu,  $p=$  İstatistiki anlamlılık, AD: Anlamlı değil, \*: Anlamlı KB: Kan basıncı

Gruplar arasında diyastolik kan basıncı, bel ve kalça ölçümleri arasında herhangi bir anlamlı farklılık saptanmazken, sistolik kan basınçları SK-HD ( $p=0,001$ ) ve KK-HD ( $p=0,005$ ) grupları arasında anlamlı düzeyde farklılık saptandı. HD grubunda sistolik kan basınçları kontrol gruplarına göre anlamlı derecede daha yüksekti.

Hastaların biyokimyasal parametrelerinin ortalamaları ve gruplar arası karşılaştırılmaları ise Tablo-9'da belirtilmiştir.

**Tablo-9:** Hastaların Biyokimyasal Parametrelerinin Değerlendirilmesi

	<b>SK Grubu (n=40)</b>	<b>KK Grubu (n=28)</b>	<b>HD Grubu (n=30)</b>	<b>HDK Grubu (n=32)</b>	<b>p</b>
AKŞ (mg/dL)	88,5 (62-109)	87,5 (59-108)	92 (52-106)	98 (72-108)	<b>&lt;0,001*</b>
İnsülin (µu/ml)	8,1 (1,4-130,3)	8,9 (2,4-61,4)	12,15 (0,7-69,6)	20,30 (1,2-74,6)	<b>&lt;0,001*</b>
HOMA-IR	1,61 (0,25-30,53)	1,92 (0,45-14,23)	2,92 (0,08-17,16)	5,04 (0,22-19,32)	<b>&lt;0,001*</b>
Üre (mg/dL)	28 (16-61)	31 (21-58)	128,5 (80-199)	130 (54-232)	<b>&lt;0,001*</b>
Kreatinin (mg/dL)	0,7 (0,6-1,1)	0,8(0,6-1,2)	9,7(4,5-14,9)	8,1 (2,4-13)	<b>&lt;0,001*</b>
Ürik asit (mg/dL)	4,25 (2,6-8,2)	5,85 (2-10,7)	5,9 (4,7-9,1)	6,1 (3,6-10,29)	<b>&lt;0,001*</b>
Ca (mg/dL)	9,45 (8,4-10,1)	9,4 (7,9-10,5)	9,25 (8,5-10,9)	8,7 (7,7-10,9)	<b>&lt;0,001*</b>
P (mg/dL)	3,2 (1,9-4,2)	3,1 (2,1-5,0)	4,9 (3,3-7,8)	5 (2,6-8,3)	<b>&lt;0,001*</b>
Albümin(g/dL)	4,2 (3,6-4,9)	4,1 (2,9-4,9)	3,8 (3,3-4,4)	3,95 (3,1-4,5)	<b>&lt;0,001*</b>
ALP(IU/l)	60 (31-148)	67 (38-131)	89 (50-449)	89,5 (52-216)	<b>&lt;0,001*</b>
Total kolesterol (mg/dL)	201,5 (150-280)	176,5 (122-259)	153,5 (114-255)	184 (94-261)	<b>&lt;0,001*</b>
HDL (mg/dL)	45,5 (28-63)	39 (27-66)	34,5 (19-50)	30,5 (19-60)	<b>&lt;0,001*</b>
LDL (mg/dL)	129,5 (79-195)	108 (65-181)	88,4 (51-241)	97,6 (51-166)	<b>&lt;0,001*</b>
TG (mg/dL)	116,5 (47-368)	118,5 (54-327)	114 (51-372)	195 (50,4-500)	<b>&lt;0,001*</b>

p= İstatistikî anlamlılık, \*:Anlamlı, SK: Sağlıklı kontrol grubu, KK: Koroner arter hastalığı olan kontrol grubu, HD: Koroner arter hastalığı olmayan hemodiyaliz grubu, HDK: Koroner arter hastalığı olan hemodiyaliz grubu, AKŞ: Açlık kan şekeri, HOMA-IR: Homeostatic Model Assesment-Insulin Resistance, Ca: Kalsiyum, P: Fosfor, ALP: Alkalin fosfat, HDL: High density lipoprotein, LDL: Low density lipoprotein, TG: Trigliserid

Serum AKŞ SK-HDK ( $p<0,001$ ), KK-HDK ( $p=0,003$ ), insülin düzeyleri SK-HDK ( $p=0,001$ ), KK-HDK ( $p=0,002$ ) ile HOMA değeri SK-HDK ( $p=0,001$ ), KK-HDK ( $p=0,001$ ) grupları arasında farklı iken, diğer gruplar arasında herhangi bir fark gözlenmedi. Serum üre, kreatinin değerleri SK-KK ( $p=0,001$ ), SK-HD ( $p<0,001$ ), SK-HDK ( $p<0,001$ ), KK-HD ( $p<0,001$ ), KK-HDK ( $p<0,001$ ) grupları arasında farklıydı. Ürik asit değeri SK-KK ( $p=0,002$ ), SK-HD ( $p<0,001$ ), SK-HDK ( $p<0,001$ ) grupları arasında farklı idi. Ca değerleri; SK-HDK ( $p<0,001$ ), KK-HDK ( $p<0,001$ ), HD-HDK ( $p=0,003$ ) grupları arasında farklı iken, P düzeyinde ise; SK-HD ( $p<0,001$ ), SK-HDK ( $p<0,001$ ), KK-HD ( $p<0,001$ ), KK-HDK ( $p<0,001$ ) grupları arasında farklılık gözlemlendi. Albümin düzeyi; SK-HD ( $p<0,001$ ), SK-HDK ( $p=0,001$ ), KK-HD ( $p=0,002$ ) grupları arasında, ALP; düzeyi ise SK-HD ( $p<0,001$ ), SK-HDK ( $p<0,001$ ), KK-HDK ( $p=0,001$ ) grupları arasında farklı idi. Total kolesterol; sadece SK-HD ( $p<0,001$ ) grubunda farklı iken, LDL düzeyi; SK-KK ( $p=0,008$ ) ve SK-HDK ( $p<0,001$ ) gruplarında farklı idi. TG ve HDL düzeyleri ise; SK-HDK ( $p<0,001$ ), KK-HDK ( $p=0,002$ ) ve HD-HDK ( $p=0,001$ ) grupları arasında farklı olarak saptandı.

Hastaların hematolojik parametrelerinin ortalamaları ve gruplar arası karşılaştırılmaları ise Tablo-10'da belirtilmiştir.

**Tablo-10:** Hastaların Hematolojik Parametrelerinin Değerlendirilmesi

	<b>SK Grubu (n=40)</b>	<b>KK Grubu (n=28)</b>	<b>HD Grubu (n=30)</b>	<b>HDK Grubu (n=32)</b>	<b>p</b>
Hb (g/dL)	14,1 (9,3-16,4)	13,8 (11-16,5)	11,3 (9,55-13,1)	11,8 (8,06-14,8)	<b>&lt;0,001*</b>
Hct (%)	40,8 (28,4-47,5)	41,85 (32,8)	32,95 (29-38,9)	35 (23,23-44,8)	<b>&lt;0,001*</b>
Fe (mg/dL)			58 (18-131)	63,5 (14-155)	<b>0,024*</b>
Fe bağlama (mg/dL)			197,5 (26-309)	211,5 (132-356)	<b>0,044*</b>
Ferritin (ng/ml)			692,45 (67,6-1585)	784 (44-1830)	<b>0,019*</b>

SK: Sağlıklı kontrol grubu, KK: Koroner arter hastalığı olan kontrol grubu, HD: Koroner arter hastalığı olmayan hemodiyaliz grubu, HDK: Koroner arter hastalığı olan hemodiyaliz grubu, p= istatistiki anlamlılık, \*:Anlamlı, Hb: Hemoglobin, Hct: Hematokrit, Fe: Demir

Hb ve Hct değerleri sadece SK-KK ve HD-HDK grupları arasında istatistiki bir fark saptanmazken, diğer tüm gruplar arasında belirgin farklılık tespit edildi. HD ve HDK grubu dializ yeterliliği açısından karşılaştırıldığında HDK grubunun Kt/V değerlerinin (p=0,0192) istatistiki anlamlı olacak şekilde düşük olduğu gözlemlendi.

Hastaların CRP ve parathormon (PTH) ortalamaları ve gruplar arası karşılaştırmaları ise Tablo-11'de belirtilmiştir.

**Tablo-11:** Grupların CRP ve PTH düzeylerinin karşılaştırılması

	<b>SK Grubu (n=40)</b>	<b>KK Grubu (n=28)</b>	<b>HD Grubu (n=30)</b>	<b>HDK Grubu (n=32)</b>	<b>p</b>
CRP (mg/dL)	0,34 (0,3-1,48)	0,35 (0,3-7,26)	0,69 (0,1-2,08)	0,46 (0,1-2,3)	<b>&lt;0,001*</b>
PTH (pg/ml)	50,65 (21,7-129,9)	69,35 (19,1-235,4)	443 (7,7-2431)	232,07 (3,12-1076,8)	<b>&lt;0,001*</b>

SK: Sağlıklı kontrol grubu, KK: Koroner arter hastalığı olan kontrol grubu, HD: Koroner arter hastalığı olmayan hemodiyaliz grubu, HDK: Koroner arter hastalığı olan hemodiyaliz grubu, p= İstatistiki anlamlılık, \*: Anlamlı, CRP: C-Reaktif Protein, PTH: Parathormon

Serum CRP düzeylerinde sadece SK-HD ( $p<0,001$ ) grupları arasında fark saptanırken diğer gruplar arasında istatistiki anlamlı farklılık yoktu. PTH düzeyleri beklendiği şekilde SK-HD ( $p<0,001$ ), SK-HDK ( $p<0,001$ ), KK-HD ( $p<0,001$ ), KK-HDK ( $p<0,001$ ) grupları arasında farklı iken, SK-KK ile HD-HDK grupları arasında belirgin bir farklılık gözlenmedi.

Serum visfatin düzeyi öncelikle kontrol grubu (SK+KK) ile çalışma grubu (HD+HDK) arasında kıyaslandı. Tablo-12'de gruplardaki ortalama serum visfatin düzeyleri belirtilmiştir. Serum visfatin düzeyi çalışma grubunda istatistiki anlamlı ( $p= 0,014$ ) şekilde kontrol grubuna göre yüksek tespit edildi.



**Tablo-12:** Serum Visfatin Düzeylerinin Kontrol ve Çalışma Grubundaki Ortalama Değerleri

Serum Visfatin Düzeyi	Median değer ng/ml	Minimum ng/ml	Maksimum ng/ml	p
Kontrol grubu (n=68)	30,51	9,1	55,30	<b>0,014*</b>
Çalışma grubu (n=62)	35,745	9,21	61,64	

p= istatistiki anlamlılık, \*:Anlamlı

Kontrol ve çalışma grupları arasında yapılan serum visfatin düzeyinin korelasyon analizinde kontrol grubunda serum visfatin düzeyinin üre, kreatinin, ürik asit, total kolesterol, TG ve PTH ile korele olduğu gözlenirken, çalışma grubunda ise serum visfatin düzeyinin insülin, HOMA-IR, ürik asit ile korele olduğu gözlemlendi. Kontrol ve çalışma gruplarında parametrelerin serum visfatin düzeyi ile korelasyon değerlendirmesi Tablo-13a ve 13b'de sunulmuştur. Yaş ve cinsiyet, serum visfatin düzeyinin korelasyon analizinde gruplar arasında farklılık göstermemiştir.

**Tablo-13a:** Kontrol ve Çalışma Gruplarında Serum Visfatin Düzeyinin Demografik, Antropometrik ve Biyokimyasal Parametreler ile Korelasyon Analizi

	Kontrol Grubu (n=68)		Çalışma Grubu (n=62)	
	r	P	r	p
Diyaliz süresi (ay)			-0,160	0,214
Sistolik KB (mmHg)	0,213	0,081	0,159	0,218
Diyastolik KB (mmHg)	-0,053	0,669	0,038	0,769
Boy (cm)	0,087	0,481	-0,039	0,761
Vücut ağırlığı (kg)	-0,058	0,640	0,132	0,308
VKI (kg/m <sup>2</sup> )	-0,102	0,409	0,155	0,230
Yağ oranı(%)	-0,116	0,348	0,180	0,161
Bel ölçümü (cm)	0,001	0,994	0,128	0,323
Kalça ölçümü (cm)	-0,071	0,564	0,060	0,641
AKŞ (mg/dL)	0,008	0,946	0,129	0,322
İnsülin (µu/ml)	0,135	0,271	<b>0,269*</b>	<b>0,039*</b>
HOMA-IR	0,136	0,269	<b>0,277*</b>	<b>0,033*</b>
Üre (mg/dL)	<b>0,275*</b>	<b>0,023*</b>	-0,043	0,738
Kreatinin (mg/dL)	<b>0,285*</b>	<b>0,018*</b>	0,124	0,336
Ürik asit (mg/dL)	<b>0,250*</b>	<b>0,040*</b>	<b>0,263*</b>	<b>0,039*</b>
Ca (mg/dL)	-0,048	0,699	-0,098	0,448
P (mg/dL)	0,001	0,993	-0,121	0,349
Albümin (g/dL)	0,016	0,895	0,005	0,972

r=korelasyon katsayısı, p=istatistiki anlamlılık, VKI: Vücut kitle indeksi, AKŞ: Açlık kan şekeri, HOMA-IR: Homeostatic Model Assesment-Insulin Resistance, Ca: Kalsiyum, P: Fosfor.

**Tablo-13b:** Kontrol ve Çalışma Gruplarında Serum Visfatin Düzeyinin Demografik, Antropometrik ve Biyokimyasal Parametreler ile Korelasyon Analizi Tablosunun Devamı

	Kontrol Grubu (n=68)		Çalışma Grubu (n=62)	
	r	P	r	P
ALP (IU/L)	0,052	0,678	-0,113	0,386
T.Kolesterol(mg/dL)	<b>-0,246*</b>	<b>0,043*</b>	0,054	0,675
HDL (mg/dL)	0,014	0,909	-0,078	0,545
LDL (mg/dL)	-0,184	0,136	-0,028	0,833
TG (mg/dL)	<b>-0,259*</b>	<b>0,033*</b>	0,212	0,101
Hb (g/dL)	0,068	0,592	-0,110	0,396
Hct (%)	0,042	0,742	-0,077	0,550
Fe (mg/dL)			-0,083	0,519
Fe Bağlama (mg/dL)			0,206	0,108
Ferritin (ng/ml)			-0,047	0,716
Kt/V			-0,040	0,755
URR			-0,079	0,541
CRP (mg/dL)	0,160	0,192	0,067	0,603
PTH (pg/ml)	<b>0,262*</b>	<b>0,031*</b>	-0,020	0,877

r= Korelasyon katsayısı, p= İstatistiki anlamlılık, ALP: Alkalen fosfataz, T.Kolesterol: Total kolesterol, HDL: High density lipoprotein, LDL: Low density lipoprotein, TG: Trigliserid, Hb: Hemoglobin, Hct: Hematokrit, Fe: Demir, CRP: C-Reaktif Protein, PTH: Parathormon

Tüm grupların ( SK, KK, HD, HDK ) serum visfatin düzeyi ortalamaları ve gruplar arası p değerleri Tablo-14 ve 15’de sunulmuştur.

**Tablo-14:** Serum Visfatin Düzeylerinin Tüm Gruplardaki Ortalamaları

	SK	KK	HD	HDK
Serum Visfatin Düzeyi (ng/ml)	26,52 (9,10-7,18)	33,68 (13,25-55,3)	35,96 (11,62-6,61)	35,74 (9,21-61,64)

SK: Sağlıklı kontrol grubu, KK: Koroner arter hastalığı olan kontrol grubu, HD: Koroner arter hastalığı olmayan hemodiyaliz grubu, HDK: Koroner arter hastalığı olan hemodiyaliz grubu,

**Tablo-15:** Serum Visfatin Düzeylerine Göre Grupların İstatistikî Karşılaştırmaları

Gruplar	p değeri
SK-KK	<b>0,007*</b>
SK-HD	<b>0,001*</b>
SK-HDK	<b>0,004*</b>
KK-HD	0,773
KK-HDK	0,976
HD-HDK	0,972

SK: Sağlıklı kontrol grubu, KK: Koroner arter hastalığı olan kontrol grubu, HD: Koroner arter hastalığı olmayan hemodiyaliz grubu, HDK: Koroner arter hastalığı olan hemodiyaliz grubu

Gruplar arası değerlendirmede SK grubunun KK grubu dahil diğer tüm gruplardan anlamlı derecede düşük olduğu tespit edildi. KK grubunun serum visfatin düzeyi hemodiyaliz gruplarından daha düşük olmasına rağmen bu istatistikî anlamlılık taşımadığı saptandı.

Tüm dört grubun serum visfatin düzeyi ile demografik veri, antropometrik ölçümler ve biyokimyasal parametrelerin korelasyon analiz değerlendirilmeleri yapıldı. Cinsiyet ve hipertansiyon varlığının çalışma gruplarında serum visfatin düzeyi ile korele olmadığı görüldü. Gruplara göre diğer parametreler ile visfatin düzeyinin korelasyon analizi bulguları Tablo-16a ve 16b'de sunulmuştur.

**Tablo-16a:** Gruplara Göre Serum Visfatin Düzeyinin Demografik Antropometrik ve Biyokimyasal Parametreler ile Korelasyon Analizi

	SK Grubu (n=40)		KK Grubu (n=28)		HD Grubu (n=30)		HDK Grubu (n=32)	
	r	p	r	p	r	p	r	p
Yaş (yıl)	-0,168	0,300	0,233	0,234	0,163	0,390	0,072	0,696
Diyaliz süresi(ay)					0,062	0,746	-0,322	0,072
Sistolik KB (mmHg)	0,15	0,925	<b>0,496*</b>	<b>0,007*</b>	0,305	0,102	0,049	0,790
Diyastolik KB (mmHg)	-0,180	0,265	0,131	0,506	0,251	0,181	-0,099	0,588
Boy (cm)	-0,027	0,870	0,025	0,898	0,049	0,797	-0,113	0,540
Vücut ağırlığı (kg)	-0,089	0,584	0,053	0,790	0,159	0,401	0,113	0,539
VKI (kg/cm <sup>2</sup> )	-0,062	0,703	0,046	0,816	0,135	0,478	0,172	0,345
Yağ oranı (%)	0,017	0,918	-0,021	0,914	0,046	0,811	0,291	0,106
Bel ölçümü (cm)	-0,039	0,812	0,066	0,739	0,263	0,160	0,036	0,846
Kalça ölçümü (cm)	-0,045	0,781	-0,003	0,987	-0,026	0,892	0,126	0,491
AKŞ (mg/dL)	0,051	0,753	-0,034	0,863	0,065	0,734	0,204	0,272
İnsülin (µu/ml)	0,234	0,146	0,067	0,733	0,350	0,068	0,203	0,274
HOMA-IR	0,234	0,146	0,063	0,749	0,340	0,077	0,225	0,223
Üre (mg/dL)	0,015	0,928	<b>0,469*</b>	<b>0,012*</b>	-0,185	0,326	0,045	0,807
Kreatinin (mg/dL)	-0,026	0,874	<b>0,381*</b>	<b>0,045*</b>	0,097	0,610	0,155	0,396
Ürik asit (mg/dL)	0,016	0,921	0,224	0,252	<b>0,394*</b>	<b>0,031*</b>	0,199	0,275
Ca (mg/dL)	-0,006	0,969	-0,060	0,763	-0,033	0,865	-0,157	0,390
P (mg/dL)	0,083	0,613	-0,133	0,500	-0,054	0,779	-0,160	0,382

SK: Sağlıklı kontrol grubu, KK: Koroner arter hastalığı olan kontrol grubu, HD: Koroner arter hastalığı olmayan hemodiyaliz grubu, HDK: Koroner arter hastalığı olan hemodiyaliz grubu, r= Korelasyon katsayısı, p= İstatistik anlamlılık, KB :Kan basıncı VKI: Vücut kitle indeksi, AKŞ: Açlık kan şekeri, HOMA-IR: Homeostatic Model Assesment-Insulin Resistance, Ca: Kalsiyum, P: Fosfor.

**Tablo-16b:** Gruplara Göre Serum Visfatin Düzeyinin Demografik Antropometrik ve Biyokimyasal Parametreler ile Korelasyon Analizi Tablosunun Devamı

	SK Grubu (n=40)		KK Grubu (n=28)		HD Grubu (n=30)		HDK Grubu (n=32)	
	r	p	r	p	r	p	r	p
Albümin(g/dL)	0,154	0,341	0,002	0,992	0,122	0,520	-0,071	0,698
ALP(IU/L)	-0,074	0,651	0,085	0,675	-0,077	0,690	-0,243	0,180
T.Kolesterol (mg/dL)	-0,048	0,767	-0,269	0,166	-0,210	0,914	0,108	0,555
HDL (mg/dL)	0,278	0,083	-0,087	0,658	-0,270	0,148	0,029	0,875
LDL (mg/dL)	0,069	0,673	-0,268	0,177	0,039	0,842	-0,110	0,550
TG (mg/dL)	<b>-0,359*</b>	<b>0,023*</b>	-0,235	0,230	0,158	0,413	0,251	0,166
Hb (g/dL)	0,051	0,762	-0,016	0,937	-0,231	0,219	-0,046	0,802
Hct (%)	0,073	0,666	-0,093	0,639	-0,159	0,403	-0,040	0,829
Fe (µg/dL)					0,156	0,411	-0,216	0,236
Fe Bağlama (µg/dL)					0,241	0,199	0,185	0,311
Ferritin (ng/ml)					0,242	0,197	-0,243	0,179
Kt/V					-0,188	0,320	0,095	0,605
CRP (mg/dL)	-0,260	0,106	0,170	0,387	0,46	0,809	0,080	0,663
PTH (pg/ml)	0,163	0,316	0,213	0,277	-0,101	0,596	0,093	0,612

SK: Sağlıklı kontrol grubu, KK: Koroner arter hastalığı olan kontrol grubu, HD: Koroner arter hastalığı olmayan hemodiyaliz grubu, HDK: Koroner arter hastalığı olan hemodiyaliz grubu, r= Korelasyon katsayısı, p= İstatistik anlamlılık, ALP: Alkalen fosfataz, T.Kolesterol: Total kolesterol, HDL: High density lipoprotein, LDL: Low density lipoprotein, TG: Trigliserid, Hb: Hemoglobin, Hct: Hematokrit, Fe: Demir, CRP: C-Reaktif Protein, PTH: Parathormon

Serum visfatin düzeyinin SK grubunda serum TG düzeyleri ile ilişkisi saptanırken, KK grubunda sistolik kan basıncı, serum üre ve kreatinin değerleri ile korele olduğu görüldü. HD grubunda ürik asit ile ilişkili iken, HDK

grubunda serum visfatininin herhangi bir parametre ile korele olmadığı gözlemlendi.

Serum visfatin düzeyine göre normal (2.3-40 ng/ml) olan grup ile serum visfatin düzeyi yüksek olan (>40ng/ml) şeklinde tüm gruplardaki hastalar sınıflandırıldığında dağılımlarının Tablo-17'deki gibi olduğu görüldü.

**Tablo-17:** Serum Visfatin Düzeyi Normal ve Yüksek Olan Katılımcıların Gruplara Göre Dağılımı

	Serum Visfatin Düzeyi		Toplam
	2.3-40 ng/ml (n=106)	>40 ng/ml (n=24)	
SK Grubu	37 (%92,5)	3 (%7,5)	40 (%100)
KK Grubu	21 (%75)	7 (%25)	28 (%100)
HD Grubu	25 (%83,3)	5 (%16,7)	30 (%100)
HDK Grubu	23 (%71,9)	9 (%28,1)	32 (%100)

SK: Sağlıklı kontrol grubu, KK: Koroner arter hastalığı olan kontrol grubu, HD: Koroner arter hastalığı olmayan hemodiyaliz grubu, HDK: Koroner arter hastalığı olan hemodiyaliz grubu.

Serum visfatin düzeyine göre çalışmaya katılan tüm hastalardan oluşturulan serum visfatin düzeyi normal ve yüksek gruplar arasında yaş ve cinsiyet açısından herhangi istatistiksel anlamlı bir ilişki saptanmadı. Hipertansiyon varlığı açısından da gruplar arasında herhangi bir farklılık tespit edilmedi. Tablo-18a ve 18b'de ise serum visfatin düzeyi ile çalışmaya katılan tüm bireylerden karşılaştırılan parametrelerin gruplara göre ortalama değerleri sunulmuştur.



**Tablo-18a:** Çalışmaya Katılan Tüm Katılımcıların Serum Visfatin Düzeyine Göre Sınıflandırılması ile Oluşan Gruplarda Parametrelerin Ortalamaları ve İstatistiki Karşılaştırılması

	Serum Visfatin Düzeyi		p
	2.3-40 ng/ml (normal) Median (min- max)	>40 ng/ml (yüksek) Median (min- max)	
Yaş (yıl)	54,5 (31-88)	60,5 (35-82)	0,059
Diyaliz süresi (ay)	60,5 (12-228)	33 (13-180)	0,081
Sistolik KB (mmHg)	120 (90-160)	130 (90-160)	0,010
Diastolik KB (mm/Hg)	80 (60-100)	80 (60-100)	0,228
Boy (cm)	166 (142-187)	165 (139-180)	0,670
Vücut ağırlığı (kg)	69 (43,2-116)	75,6 (49,8-95)	0,644
VKI (kg/m <sup>2</sup> )	25,8 (18,28-40,04)	26,96 (20,72-37,5)	0,439
Yağ oranı (%)	24,6 (10,8-60)	27,65 (15, 90-60)	0,483
Bel (cm)	94 (61-124)	94 (75-117)	0,306
Kalça (cm)	102,5 (75-128)	102 (85-115)	0,799
AKŞ (mg/dL)	92 (59-109)	95,5 (52-108)	0,207
İnsülin (µu/ml)	10,5 (1-69,6)	12,45 (0,70-130,3)	0,116
HOMA-IR	2,03 (0,15-17,16)	2,6 (0,08-30,53)	0,095
Üre (mg/dL)	44,5 (16-203)	78,5 (23-232)	0,277
Kreatinin (mg/dL)	1 (0,6-14,9)	5,4 (0,6-13)	0,169

p= İstatistiki anlamlılık, KB:Kan basıncı VKI: Vücut kitle indeksi, AKŞ: Açlık kan şekeri, HOMA-IR: Homeostatic Model Assesment-Insulin Resistance.

**Tablo-18b:** Çalışmaya Katılan Tüm Katılımcıların Serum Visfatin Düzeyine Göre Sınıflandırılması ile Oluşan Gruplarda Parametrelerin Ortalamaları ve İstatistiki Karşılaştırılması Tablosunun Devamı

	Serum Visfatin Düzeyi		p
	2.3-40 ng/ml (normal) Median (min- max) (n=106)	>40 ng/ml (yüksek) Median (min- max) (n=24)	
Ürik asit (mg/dL)	5,3 (2-10,7)	5,95 (2,8-9,1)	0,070
Ca (mg/dL)	9,2 (7,7-10,9)	8,95 (7,86-10,2)	0,182
P (mg/dL)	3,8 (1,9-8,3)	3,65 (2,6-8)	0,964
Albümin (g/dL)	4,1 (3-4,8)	4,15 (2,9-4,9)	0,923
ALP (IU/L)	71 (31-321)	72 (52-449)	0,671
T.kolesterol (mg/dL)	188 (109-280)	172,5 (94-238)	0,205
HDL (mg/dL)	38,5 (19-66)	33 (19-53)	0,043
LDL (mg/dL)	119 (53,6-241)	98,58 (50,92-217)	0,055
TG (mg/dL)	124 (47-372)	125 (50,4-500)	0,806
Hb (g/dL)	12,7 (8,06-16,5)	11,98 (10,3-15,8)	0,394
Hct (%)	37,85 (23,23-48,1)	36 (29,6-46,1)	0,244
CRP (mg/dL)	0,385 (0,1-2,66)	0,44 (0,08-7,26)	0,737
PTH (pg/ml)	84,65 (7,7-2431)	117,35 (3,12-1495,9)	0,453

p= İstatistiki anlamlılık, Ca: Kalsiyum, P: Fosfor, ALP: Alkalen fosfataz, T.Kolesterol: Total kolesterol, HDL: High density lipoprotein, LDL: Low density lipoprotein, TG: Trigliserid, Hb: Hemoglobün, Hct: Hematokrit, Fe: Demir, CRP: C-Reaktif Protein, PTH: Parathormon

Serum visfatin düzeyine göre oluşturulan grupların çalışma kapsamında değerlendirilen parametrelerle yapılan karşılaştırmalarında herhangi bir parametre ile istatistiki anlamda bir ilişki saptanmadı. Ancak gruplar arasında yaş, sistolik kan basıncı, kilo, VKI, yağ oranı, AKŞ, insülin, HOMA-IR, üre, kreatinin, ürik asit, CRP, PTH değerlerinin rölatif olarak visfatin düzeyi yüksek grupta yüksek olduğu görüldü.

Yukarıda yapılan gruplandırma çalışmaya dahil edilen tüm hasta gruplarını içermekteydi, ardından sadece çalışma grubunu oluşturan HD ve HDK grupları arasında serum visfatin düzeyine göre benzer gruplandırma yapıldı. Gruplar arasında parametrelerle ilişkisi araştırıldı (Tablo-19a-19b) , herhangi bir parametre ile istatistiki anlamda bir ilişki saptanmadı.

**Tablo-19a:** Hemodiyaliz Grubunda Serum Visfatin Düzeyine Göre Parametrelerin İstatistikî Karşılaştırması

	Serum Visfatin Düzeyi		p
	2.3-40 ng/ml (normal) Median (min- max) (n=48)	>40 ng/ml (yüksek) Median (min- max) (n=14)	
Diyaliz süresi (ay)	60,5 (12-228)	33 (13-180)	0,081
Sistolik KB (mmHg)	130 (90-160)	135 (90-160)	0,550
Diyastolik KB (mmHg)	80 (60-100)	80 (60-100)	0,604
Boy (cm)	165 (142-185)	159,5 (139-180)	0,145
Vücut ağırlığı (kg)	66,9 (43,2-99,2)	68 (49,8-94)	0,755
VKI (kg/m <sup>2</sup> )	24,36 (18,28-40,04)	26,96 (20,72-37,5)	0,170
Yağ oranı (%)	22,2 (10,8-60)	28,85 (15,9-60)	0,070
Bel(cm)	95 (70-124)	94,5 (75-115)	0,359
Kalça(cm)	101,5 (83,5-128)	102,5 (85-115)	0,414
AKŞ ( mg/dL)	97 (63-106)	102 (52-108)	0,105
İnsülin (µu/ml)	16,3 (1-69,6)	18,8 (0,7-74,6)	0,301
HOMA-IR	3,81 (0,15-17,16)	4,58 (0,08-19,32)	0,233
Üre (mg/dL)	130 (79-203)	125 (54-232)	0,078
Kreatinin (mg/dL)	9 (4,5-14,9)	8,7 (2,4-13)	0,506
Ürik asit (mg/dL)	5,9 (3,8-10,2)	6,35 (3,6-9,1)	0,566

p= İstatistikî anlamlılık, KB:Kan basıncı VKI: Vücut kitle indeksi, AKŞ: Açlık kan şekeri, HOMA-IR: Homeostatic Model Assesment-Insulin Resistance.

**Tablo-19b:** Hemodiyaliz Grubunda Serum Visfatin Düzeyine Göre Parametrelerin İstatistikî Karşılaştırması Tablosunun Devamı

	Serum Visfatin Düzeyi		p
	2.3-40 ng/ml (normal) Median (min- max)	>40 ng/ml (yüksek) Median (min- max)	
Ca (mg/dL)	9,0 (7,7-10,9)	8,7 (7,86-10,2)	0,095
P (mg/dL)	5,15 (2,6-8,3)	4,6 (3,4-8,0)	0,175
Albümin (g/dL)	3,9(3,2-4,5)	3,85(3,1-4,4)	0,767
ALP (ıu/l)	92(50-321)	68,5(52-449)	0,098
T.kolesterol (mg/dL)	180 (109-261)	174 (94-238)	0,833
HDL (mg/dL)	32,5 (19-60)	32,5 (19-50)	0,428
LDL (mg/dL)	95,3 (53,6-241)	98,58 (50,92-217)	0,526
TG (mg/dL)	138,8 (51-372)	204 (50,4-500)	0,275
Hb (g/dL)	11,5 (8,06-14,8)	11,45 (10,2-12,6)	0,730
Hct (%)	34,4 (23,23-44,80)	34,5 (29,6-38,8)	0,833
CRP (mg/dL)	0,64 (0,01-2,2)	0,58 (0,08-2,3)	0,893
PTH (pg/ml)	376,64 (7,7-2431)	215,87 (3,12-1495,9)	0,138
Fe (mg/dL)	59 (14-155)	65 (31-101)	0,544
Fe bağlama (mg/dL)	201,5 (26-356)	211,5 (135-293)	0,204
Ferritin (ng/ml)	837,45 (44-1830)	664 (202-1585)	0,953
Kt/V	1,44 (1,01-2,38)	1,51 (1,18-2,32)	0,674

p= İstatistikî anlamlılık, Ca: Kalsiyum, P: Fosfor, ALP: Alkalen fosfataz, T.Kolesterol: Total kolesterol, HDL: High density lipoprotein, LDL: Low density lipoprotein, TG: Trigliserid, Hb: Hemoglobin, Hct: Hematokrit, Fe: Demir, CRP: C-Reaktif Protein, PTH: Parathormon

## TARTIŞMA

KVH, KBH'nın tüm evrelerinde en önemli ölüm nedenidir. DM ve HT gibi KBY'nin en sık etiyolojisini oluşturan hastalıklar yaygın AS neden olarak KVH riskini arttırmaktadırlar (6, 14, 22, 72). AS gelişimi için bilinen geleneksel risk faktörleri; ileri yaş, erkek cinsiyet, aile öyküsü, sigara kullanımı, DM, hiperlipidemi, HT, obezite, stres ve sedanter yaşamdır (6, 22, 73, 74). SDBY'de AS'un geleneksel risk faktörlerine ek olarak, üremi, hipoproteinemi, sekonder hiperparatiroidizm, vasküler kalsifikasyonlar, homosistein düzeylerinde artma, kazanılmış hiperkoagülabilite gibi faktörlerin AS'u ve bunun sonucu olarak KVH'ı hızlandırdığı düşünülmektedir (27, 73-75).

KBY'de aterosklerotik risk faktörleri çok sayıdadır ve bunlar arasında da çeşitli ilişkilerin varlığından söz edilmektedir (19, 74-76). Bu nedenle KBY hastalarında aterosklerotik risk faktörlerini saptamak ve bu faktörlerin AS oluşumuna hangi yollarla ve ne oranda katkıda bulduklarını belirtmek oldukça zordur. Çalışmamızda yaş, cinsiyet, boy, vücut ağırlığı, VKI, bel çevresi, kalça çevresi, vücut yağ oranı, insülin direnci ve CRP aterosklerotik risk faktörleri olarak incelenmiştir. Gruplar arasında yaş, cinsiyet, vücut ağırlığı açısından istatistiksel olarak anlamlı düzeyde farklılıklar vardı. Yaş ve cinsiyet açısından yapılan grupların karşılaştırmalarında SK grubunun diğer tüm gruplardan daha genç ve ağırlıklı olarak kadınlardan oluştuğu görüldü. SK ve KK grubunun ise HD hastalarını içeren çalışma grubundan vücut ağırlıklarının daha fazla olduğu gözlemlendi. Ancak istatistiki anlamlılık sadece SK-HD ve SK-HDK grupları arasında mevcuttu. Çeşitli çalışmalarda HT, hiperlipidemi, erkek cinsiyet, yaş ve sigaranın AS için bağımsız bir risk faktörü olduğu gösterilmiştir (77-79). Genel popülasyonda sık olarak gözlenen aterosklerotik risk faktörleri KBY'de de sık olarak bulunmaktadır. Literatürde Zoungas ve ark. (80) KBY'li hastalarda yaş, kan basıncı, sigara, lipitler, HD süresi faktörlerini regresyon modelinde incelediğinde sadece yaşın KVH'ın bir göstergesi olarak kabul edilen karotis intima media kalınlığı için belirleyici olduğunu ortaya koymuştur. İleri yaşla birlikte hem hücreler

arası madde elemanları hem de düz kas hücreleri artarak ateroskleroza katkıda bulunduğu tespit edilmiştir (81). Bu konuda kabul gören bir diğer görüş ise; öncelikle diğer risk faktörleri ile temas süresinin artmasına bağlı olarak AS riskinin arttığıdır, bu görüş birçok kişi tarafından yaşlanmanın kendi başına AS'a yol açmasından daha olası görülmektedir (82).

Obezite, genel popülasyonda KVH ve erken ölümler, için artmış bir risk faktörü olmasına rağmen, KBY'nin sürvisi üzerine olan etkisi halen tartışmalıdır (83, 84). Obezite ve Tip 2 DM'da insülin direnci ve viseral yağ dokusu birikimi arasında ilişki tespit edilmiştir ve viseral yağ dokusu, insülin direnci de artmış KV risk ile ilişkili bulunmuştur (85). Genel popülasyonun aksine, HD hastalarında düşük VKI ve vücut yağ oranı bir malnütrisyon bulgusu olarak artmış mortalite ile ilişkilidir (83, 84). Ancak bazı çalışmalar da KBY'de artmış vücut yağ oranının sağ kalım oranını arttırdığı gösterilememiştir (86). Biz çalışmamızda oluşturduğumuz gruplar arasında vücut ağırlığı ve VKI'ni sağlıklı kontrol grubunda HD hastalarını içeren çalışma grubundan daha yüksek olarak tespit ettik. Bu sonuç diyaliz grubunda daha sık malnütrisyon görülmesi ile açıklanmıştır. Vücut yağ oranı ise SK grubunda diğer tüm gruplara göre daha yüksek oranda tespit edildi.

Genel obezitenin göstergesi olan VKI ve vücut yağ oranından çok, abdominal obeziteyi yansıtan bel çevresi ile bel/kalça oranının KV morbidite ve mortaliteyi daha güçlü bir şekilde tahmin ettirdiği çeşitli çalışmalarda gösterilmiştir (87, 88). Subklinik AS'un bir belirteci olarak karotis intima media kalınlığının bel çevresi ve bel/kalça oranı ile, VKI'nden daha güçlü bir şekilde ilişkili olduğu ortaya konmuştur (89). Bel çevresi ve bel/kalça oranı gibi antropometrik ölçümleri KBY'de malnütrisyonu yansıtan bir göstergedir ve KV mortalite ve morbiditeyi etkilemektedir (90, 91). Biz çalışmada oluşturduğumuz gruplar arasında bel ve kalça çevresi ölçümleri arasında anlamlı bir fark tespit etmedik.

HT'un ve özellikle sistolik kan basıncının gerek RRT alan hastalarda, gerekse genel popülasyonda AS'u hem başlatıcı hem de hızlandırıcı etkilerinin olduğu gösterilmiştir (92). Kan basıncı regülasyonunun sağlanması ile aterosklerotik KVH sıklığı ve uç organ hasarı sıklığı azalmaktadır (92-94).

Modelimizde diyastolik kan basınçları arasında herhangi bir anlamlı farklılık saptanmazken, sistolik kan basınçlarının HD grubunda her iki kontrol grubundan anlamlı derecede yüksek olduğu, ancak bu farkın HDK grubu ile kontrol grupları arasında gözlenmediği tespit edildi ( $p < 0,005$ ). KBY'de HT'un en önemli nedeni hipervolemidir, bunun yanı sıra renin-angiotensin-aldosteron sisteminin aktivasyonundaki artışa sekonder gelişen vasküler direnç artışı, endotelial hücre aracılı vazodilatasyonda bozulma, sempatik sinir sistemi aktivitesindeki artış ve eritropoetin kullanımı da hipertansiyona katkıda bulunan diğer faktörlerdir (95). Çalışmaya alınan sağlıklı kontrol grubu hipertansif olmayan bireylerden oluşturulduğundan dolayı, bu grupta sistolik kan basıncının diğer gruplara göre daha düşük olması beklenen bir bulguydu. HD hasta grubunda görülen sistolik kan basıncı yüksekliği literatür ile uyumlu olarak bulundu, ancak HDK grubunun göreceli olarak HD grubundan düşük olması bu grupta diyaliz ilişkili hemodinamik instabiliteden de sorumlu olan kötü sol ventrikül performansı ve azalmış kardiyak rezerv ile ilişkilendirilmiştir (96, 97).

Tüm böbrek hastalıklarında lipit metabolizma bozukluğu ve dislipidemi sık karşılaşılan bir sorundur (98). Lipoprotein konsantrasyon ve kompozisyonları üremik ortamda değişmektedir (98-100). Lp'in oksidasyonu çeşitli mekanizmalarla AS'u hızlandırmaktadır (100). SDBY'deki en yaygın lipit anormalliği serum TG seviyelerinde artış ve HDL düzeylerindeki azalmadır. Ayrıca LDL, IDL, VLDL ve Apo B'nin serumda düzeyleri de artmaktadır (99). Bu aterosjenik partiküllerin artışı böbrek hastalığının ilerlemesine de katkıda bulunmaktadır. Çalışmamızda serum TG ve HDL düzeylerinde SK-HDK, KK-HDK ve HD-HDK gruplarında istatistiki olarak anlamlı fark tespit edildi ( $p < 0,001$ ). Serum TG düzeyi HDK grubunda en yüksek iken, HDL SK grubunda en yüksek, HDK grubunda ise en düşük düzeyde saptandı. Çalışmamızda hastaların lipit düşürücü ajan açısından sorgulanmaması nedeni ve hem KK grubu, hem de HD hastalarını içeren çalışma grubunda ki lipit profil karşılaştırmalarının sağlıklı şekilde değerlendirilemeyeceği sonucuna varılmakla beraber, gene de sonuçlar



gruplardaki (özellikle HDK grubunda) artmış KVH sıklığını açıklayacak şekilde tespit edildi.

SDBY’i mevcut hastalarda fosfatın (P) bozulmuş renal ekskresyonuna bağlı hiperfosfatemi gelişir. Bu grup hastalarda yüksek serum Ca ve P düzeylerinin ve yüksek Ca x P ürünlerinin KBY’ deki prematür KVH’a neden olan vasküler kalsifikasyonla yakın ilişkisi tespit edilmiştir (101-103). Yüksek P düzeyinin vasküler bir toksin olduğu düşünülmektedir. Serum P düzeyinin kötü kontrolünün vasküler kalsifikasyon progresyonunu hızlandırdığı ortaya konmuştur. Deneysel çalışmalarda KBY’de normalin üst sınırındaki serum P düzeylerinde bile Ca’un vasküler düz kas hücrelerinin mineralizasyonunu stimüle ederek vasküler kalsifikasyon gelişiminde rol oynadığı gösterilmiştir (104, 105). Sağlıklı bireylerde, normal sınırlar içinde yer alan daha yüksek serum P düzeylerinin artmış insülin direnci, artmış metabolik sendrom parametreleri ve daha fazla oranda geleneksel KV risk skoru ile birlikteliği gösterilmiştir (106, 107). Framingham çalışmasında normal sınırlar içindeki P düzeyinin 1 mg/dl’lik artışının KV olay gelişim riskini %31 arttırdığı tespit edilmiştir (108). Bazı popülasyon çalışmalarında renal hastalığı olmayan bireylerde, serum Ca düzeyinin de KV olayların bir tahmin ettiricisi olabileceği öne sürülmüştür (108). Bir çalışmada Ca-D vitamini desteği alan kadınlarda Ca desteği almayanlara göre KVH riskinin arttığı tespit edilmiştir (109). Çalışmamızda gruplar arasında serum P ve Ca düzeylerinin beklenildiği şekilde farklı olduğu tespit edildi. Serum P düzeyinin HD hastalarından oluşan çalışma grubunda, kontrol grubuna göre belirgin yüksek olduğu görüldü. Serum Ca düzeyleri ise HDK grubunda kontrol grupları olan SK ve KK grubuna göre daha düşük düzeylerde tespit edildi, HD grubunun serum Ca düzeylerinin daha normal sınırlar içinde tutulduğunu saptadık.

Sekonder hiperparatiroidi böbrek yetmezliğinin erken evrelerinden itibaren KBY’li hastalarda görülmektedir. Yüksek PTH düzeyleri osteoklast aktivitesini arttırarak, artmış kemik rezorpsiyonuna neden olur. KBY’de PTH seviyeleri mineral metabolizması üzerine etkileri ile artmış vasküler kalsifikasyonla ilişkili bulunmuştur (110, 111). Çalışmamızda beklenildiği

şekilde kontrol grubu olan SK ve KK grupları ile HD hastalarından oluşan çalışma grubumuz arasında serum PTH seviyelerini belirgin olarak ( $p < 0,001$ ) farklı tespit ettik. Çalışma grubunda daha yüksek serum PTH seviyeleri mevcutken, çalışma grubunu oluşturan HD ve HDK grupları arasında istatistiki olarak anlamlı bir farklılık gözlenmedi.

Hiperüriseminin, kronik böbrek hastalığı, hipertansiyon, koroner arter ve kalp hastalığı, serebrovasküler hastalık ve diabetes mellitus ile ilişkisi tanımlanmıştır. Vücuttaki başlıca antioksidan olan ürik asidin serumdaki artmış düzeylerinin AS ve endotelial disfonksiyona katkıda bulunarak, renovasküler HT ve KVH oluşumuna katkıda bulunduğu inanılmaktadır (112). Framingham çalışmasında hiperürisemi hem koroner arter hastalığı, hem de hem de kalp yetmezliği için bir risk faktörü olarak sunulmuştur (113). Renal replasman tedavisine başlanan 294 hastada serum ürik asit düzeyi  $\geq 9$  mg/dl olan hastalarda iki kat artmış mortalite tespit edilmiştir (114). Biz de çalışmamızda sağlıklı kontrol grubu ile diğer tüm gruplar arasında istatistiki olarak anlamlı düzeyde fark tespit ettik ( $p < 0,001$ ). Sağlıklı kontrol grubunda serum ürik asit düzeyinin diğer gruplardan daha düşük olduğu gözlemlendi. Diğer gruplar arasında ise önemli bir fark gözlenmedi. Bu hem koroner arter hastalığını varlığı, hem de renal yetmezlik varlığı ile ilişkili idi.

KBH'ı ile ilişkili prematür AS'daki en önemli problem geleneksel risk faktörlerinin yanı sıra üremik duruma özgü klinik ve metabolik bozuklukların belirlenmesidir. Üremide geleneksel risk faktörleri artmıştır, ancak bu durum hızlanmış AS'u tek başına açıklayamamaktadır. Günümüzde geleneksel risk faktörlerinin dışında oksidatif stres ve inflamatuvar süreçte rol oynayan çeşitli mekanizmaların (HOMA-IR, CRP, albümin, çeşitli adipokinler gibi) AS etyopatogenezinde önemli rol oynadığı yapılan çalışmalarla belirtilmektedir.

C-reaktif protein karaciğer tarafından sentezlenen bir akut faz proteindir ve sentezi başlıca akut faz sitokini olan IL-6 salınımı ile uyarılır (115, 116). Son yıllardaki çalışmalarda AS ile inflamasyonun yakın ilişkide olduğu görüşü hakim olup, bir çok çalışmada aterosklerotik göstergelerle CRP'nin yakın ilişkisi olduğunu bildirmiştir (115-117). Bu ilişki KBY ve HD hastalarında da bildirilmiştir (115, 116, 118). Çalışmamızda literatürle uyumlu

olacak şekilde HD hasta grubumuzda, kontrol grubuna göre serum CRP düzeyleri daha yüksek bulundu, ancak sadece SK grubu ile HD grubu arasında istatistiksel anlamlılık mevcuttu. Bu bulgumuz inflamasyon-AS hipotezi ile uyumludur. Yakın dönemde CRP' nin AS'un ilerleme hızı ile daha çok ilişkili olduğu ileri sürülmüştür (116).

Epidemiyolojik çalışmalarda insülin direncinin KVH için bir risk faktörü olduğu ortaya konmuştur (119). İnsülin direnci; dislipidemi, obezite, DM ve HT ile ilişkilidir (119-121). HT'a %30-50 oranında insülin direncinin eşlik ettiği bildirilmiştir ve birçok çalışmada kan basıncı ile açlık plazma insülini arasındaki anlamlı ilişki gösterilmiştir (120). HT olsun ya da olmasın KBY sürecinde de hastalar insülin direncine yatkın olabilirler (122). Çalışmamızda HOMA-IR değerleri beklendiği şekilde düşükten yükseğe doğru sırasıyla SK-KK- HD- HDK gruplarında bulundu. HD hastalarını içeren çalışma grubunda, HOMA-IR kontrol grubuna göre belirgin yüksek saptanmıştır. Ancak istatistiksel anlamlılık sadece SK- HDK ve KK- HDK grupları arasında mevcuttu ( $p<0,001$ ). Bu bulgu insülin direncinin, HD grubunda KV risk faktörü olduğu hipotezini destekler yöndedir.

Diyaliz tedavisi gören hastalarda hipoalbuminemi sıklığı ile kardiyak mortalite riskinde artış olduğu literatürde bildirilmiştir. Kardiyak mortalitedeki bu artışın negatif bir akut faz reaktanı olan albuminin, inflamasyon durumlarında serum düzeylerinin azalmasına bağlı olduğu belirtilmiştir (123). Ross ve ark. (124) çalışmalarında albumin düzeyinde düşme ile birlikte Lp(a) ve apo B düzeylerinde artış tespit etmişlerdir. Bu nedenle hipoalbuminemi AS'u artırır. Ancak hipoalbumineminin kardiyak mortaliteyi arttırmasındaki rolünün daha çok kalp yetmezliği ile ilgili olduğunu gösteren veriler de mevcuttur (123, 125). Çalışmamızda albumin düzeyi literatürle uyumlu olacak şekilde diyaliz hastalarını içeren çalışma grubunda kontrol grubuna göre daha düşük düzeyde tespit edildi, istatistiksel anlamlılık ise SK- HD, SK-HDK ve KK- HD grupları arasında saptandı ( $p<0,001$ ). HD-HDK grupları arasında serum albumin düzeyleri açısından belirgin bir fark yoktu.

Yağ dokusu artık günümüzde bir depolama organından çok metabolik olarak oldukça aktif bir endokrin organ olarak algılanmaya

başlanmıştır (126-129). Yağ dokusunun proinflatuar sitokinlerde dahil olmak üzere bazı aktif metabolik bileşikleri salgıladığına dair kanıtlar giderek artmaktadır (127). Bu faktörler arasında leptin, adiponektin, resistin, angiotensinojen, TNF- $\alpha$ , plazminojen aktivatör inhibitör- 1, IL-6 ve son yıllarda tanımlanan visfatin salgılanmaktadır. Bu nedenle obez hastalarda ve KBY'de olduğu gibi adipokinlerin renal klirensinin bozulduğu durumlarda artmış düzeyleri ile ilişkili olarak insülin direnci ve hızlanmış AS'a neden olabilirler (127).

Son yıllarda tanımlanan bir adipokin olan visfatin bu moleküllerden biridir, hem nikotinamid fosforibozil transferaz (NAMPT), hem de Pre-B cell colony enhancing faktör-1 (PBEF-1) olarak bilinen ve birçok dokuda bulunan bir enzimdir. Bu molekül nikotinamid adenin dinükleotid (NAD) sentezinin hız sınırlayıcı basamağını katalizleyen intraselüler bir enzimdir ve hücre hasarı belirteci olarak salgılanabileceği düşünülmektedir (129, 130). Bilindiği gibi NAD enerji biosentezinde rol oynayan bir moleküldür. Bu nedenle, visfatinin hücrelerin enerji mevcudiyeti, fonksiyonu ve yaşamı için kritik bir önemi olduğu kanıtlanmıştır. İnflamasyon, hipoksi, kötü beslenme ve artmış enerji açığı durumunda visfatin hücrenin yaşaması ve fonksiyonları için destekleyicidir (131).

Plazma visfatin düzeyinin obezite, DM, metabolik sendrom, KVH, dislipidemi gibi durumlarda serum düzeylerinin arttığı çeşitli çalışmalarda gösterilmiştir. Gene sistemik lupus eritematosus, romatoid artrit, inflamatuvar barsak hastalıkları, psöriazis gibi immün sistem hastalıklarında, AS, endotelyal disfonksiyon, akut akciğer hasarı ve inflamasyon durumlarında hem serumda hem de vasküler düz kas hücrelerinde düzeylerinin arttığı tespit edilmiştir. Ancak sirozda düzeylerinin azaldığı tespit edilmiştir, insülin direnci ile ilgili ise farklı sonuçlar bildirilmiştir (64, 127, 132-142).

Hayvan çalışmalarında, visfatinin kardiyoprotektif etkileri özellikle tanımlanmıştır (11). İnsanlarda serum visfatin düzeyi ile KVH ilişkisini inceleyen çalışmalarda farklı sonuçlar gözlenmekle birlikte, çoğu çalışma serum visfatin düzeyi ile bu ilişkiyi ortaya koymuştur. Aynı zamanda visfatin düzeyinin çeşitli KV risk faktörleri ile ilişkisinde gösterilmiştir. İnsanlarda

visfatin dahil çeşitli adipokinlerin, aterosklerotik lezyonlar içinde ekspresse oldukları gözlenmiş ve aterosklerotik plaklar üzerine lokal ve endokrin etkileri olabileceği ileri sürülmüştür (143, 144). Dahl ve ark. (66) karotis ve koroner aterosklerotik plakları olan semptomatik hastalarda aterosklerotik lezyonlardaki lipit yüklü makrofajlarda visfatinin güçlü bir şekilde eksprese edildiğini göstermişlerdir. Çalışmanın sonucunda fonksiyonel düzeylerde visfatinin THP-1 monositlerde ve periferik mononükleer hücrelerde matriks metallo proteinaz-9 ve inflamatuvar sitokinlerin potent bir indükleyicisi olarak direkt etki ile ve glukoz homeostazisi üzerine olan etkileri ile indirekt olarak aterogenezin patogenezinde rol aldığı düşünülmüştür (145). Uz ve ark. nın (146) çalışmasında koroner arter hastalığı şüphesi ile 64 hastada multislice bilgisayarlı tomografi ile koroner kalsiyum skorları Agatson ölçüm yöntemi ile hesaplanmış ve serum visfatin düzeyi ile ilişkisi incelenmiştir. Çalışma sonunda serum visfatin düzeyi ile koroner kalsiyum skorları arasında herhangi bir ilişki saptanmamıştır. Başka bir çalışmada endotelial disfonksiyon ile serum visfatin düzeyi araştırılmış, bu amaçla DM'li hastalarda akım ilişkili vazodilatasyonun serum visfatin düzeyi ile negatif korelasyonu saptanmış ve endotelial disfonksiyonu destekleyen bir bulgu olarak değerlendirilmiştir (147). Liu ve ark. (65) ise çalışmalarında toplam 253 hastayı, koroner arter hastalığı olmayan kontrol grubu, en az bir damarda %50'den fazla darlığı olan kronik koroner arter hastalığı olan grup ve miyokard enfarktüsü ya da anstabl angina pectoris tablosu ile başvuran akut koroner sendromlu grup olmak üzere 3 gruba ayırmışlar ve bu gruplarda serum visfatin düzeyi, monosit kemoatraktan protein-1, IL-6 ve yüksek duyarlıklı CRP düzeylerini değerlendirmişlerdir. Akut koroner sendrom grubunda KV risk faktörlerinden bağımsız olarak serum visfatin düzeyinin 6,5 kat daha yüksek olduğu gözlenmiş ve visfatinin plak destabilizasyonu ve aterogenezde önemli bir rol oynayabileceği ileri sürülmüştür. Aynı zamanda bu çalışmada kronik koroner arter hastalığı grubunun da koroner arter hastalığı olmayan gruba göre daha yüksek serum visfatin düzeylerine sahip olduğu görülmüştür. Serum visfatin düzeyi ile KV risk faktörlerinin araştırıldığı başka bir çalışmada, bozulmuş açlık glukozu olan 55 hastada kilo, kan

basıncı, serum bazal glukoz, Lp(a), CRP, insülin, total kolesterol, LDL, HDL, TG düzeyleri, inflamatuvar markerlar serum visfatin düzeyi ile karşılaştırılmış, serum visfatin düzeyleri yüksek olan grubun beklenildiğinin aksine daha düşük kilo, VKI, yağ oranına sahip olduğu görülmüştür, bu çalışmada da serum visfatin düzeyinin insülin direnci ile ilişkisi saptanmamış, ancak TNF- $\alpha$  gibi inflamatuvar sitokinlerle ilişkili olduğu tespit edilmiştir (148). Choi ve ark.nın (149) yaptıkları çalışmada koroner arter hastalığı ve kontrol grubunda serum lipokalin-2 ve visfatin düzeyleri değerlendirilerek metabolik sendrom parametreleri ile ilişkisi değerlendirilmiş, serum visfatin düzeyinin gruplar arasında ve metabolik sendrom parametreleri ile herhangi bir ilişkisi gösterilememiştir. Zhong ve ark.nın (136) çalışmasında karotiste aterom plağı olan ve olmayan metabolik sendromlu hastalarda serum visfatin düzeyleri değerlendirilmiş, serum visfatin düzeyinin hem metabolik sendromu olanlarda kontrol grubuna göre, hem de karotiste aterom plağı olanlarda olmayanlara göre daha yüksek düzeyde olduğu görülmüştür. Bu çalışmada serum visfatin düzeyinin, KV risk faktörü olan serum LDL kolesterol düzeyleri ile korele olduğu gözlenmiştir. Ancak bir başka çalışmada 49 kanıtlanmış koroner arter hastalığı olan birey ile 42 kişiden oluşan sağlıklı kontrol grubunda serum visfatin ve lipokalin-2 düzeyleri ölçülmüş ve KV risk faktörleri ile ilişkisi araştırılmıştır. Serum visfatin düzeyinde gruplar arasında bir fark gözlenmezken, herhangi bir metabolik parametre ile ilişkisi ortaya konamamıştır (70).

Renal yetmezlikte KV komplikasyonlara neden olan AS ve geleneksel olmayan risk faktörlerinden endotelial disfonksiyon, bu grupta başlıca mortalite nedeni olan KV komplikasyonlarla ilişkilidir (150). Yılmaz ve ark. (151) diyabetik olmayan 406 farklı evrelerdeki KBY hastasında serum adiponektin ve visfatin düzeyi ile endotelial disfonksiyonu yansıtan akım ilişkili dilatasyonu değerlendirmişler, serum visfatin düzeyinin evre 1-2 hariç tüm hasta gruplarında GFH ile negatif yönde korele şekilde artmış düzeyde tespit edilen çalışmada ayrıca visfatinin akım ilişkili dilatasyon ile pozitif korelasyonu gözlenmiştir. Axelsson ve ark. (152) tarafından yapılan çalışmada ise evre 3-5 149 KBY'li hastada endotelial hasarın bir belirteci

olan solubl vasküler hücre adezyon molekülü (VCAM)-1 düzeyleri ile serum visfatin düzeyinin bağımsız şekilde korele olduğu gözlenmiştir. Başka bir çalışmada ise diyaliz hastalarında TG, yüksek duyarlıklı CRP, IL-6, TNF- $\alpha$ , koagülasyon belirteçleri (protrombin fragman 1+2, trombin-antitrombin kompleksi, doku plazminojen aktivatörü, plazminojen aktivatör inhibitör tip-1 (PAI-1), endotelyal hasar belirteçleri (von willebrand faktör (vWF), trombomodülin, intraselüler adezyon molekülü (ICAM ), VCAM, CD 146) parametreleri serum visfatin düzeyi ile karşılaştırılmıştır. Diyaliz hastalarında TG, yüksek duyarlıklı CRP, IL-6, TNF- $\alpha$ , vWF, protrombin fragman 1+2, trombin-antitrombin kompleksi, trombomodülin, ICAM , VCAM, CD 146, PAI-1, leptin, visfatin düzeylerinin yüksek olduğu gözlenmiş ve serum visfatin düzeylerinin endotelyal hasar belirteçlerinden CD 146, ICAM, IL-6 ile ayrıca diğer adipokinlerin, Kt/V, yüksek duyarlıklı CRP ile korele olduğu gözlenmiştir (137). Ziegelmer ve ark. (141) 32 diyabetik, 30 diyabetik olmayan 62 HD hastası ve 60 kişilik sağlam renal fonksiyonlu kontrol grubunda KV risk faktörlerini içeren çeşitli parametreler ile gene olası KV risk faktörleri olarak düşünülen resistin, IL-6 gibi diğer adipokinler ile serum visfatin düzeyi ilişkisini incelemişlerdir. Serum adiponektin, resistin, visfatin düzeylerinin diyaliz hastalarında kontrol grubuna göre arttığı ve bunun bozulmuş renal klirens ile ilişkili olduğu belirtilmiş, ancak çalışmada serum visfatin düzeyi sadece resistin düzeyi ile ilişkili olduğu görülmüştür. Nüsken ve ark. (133) ise 74 HD hastası ve 35 sağlıklı kontrol grubunda demografik veriler , antropometrik ölçümler, CRP, lipit profili, HOMA-IR değerlerini içeren çeşitli KV risk faktörleri ile serum visfatin düzeyi ilişkisini incelemişlerdir. Serum visfatin düzeyi ile güçlü bir KV risk faktörü olan HDL düzeyleri arasında ters yönde korelasyon tespit edilmiş, ancak diğer parametreler ile herhangi bir korelasyon gözlenmemiştir. SDBY'li hastalarda sol ventrikül hipertrofi (SVH) prevalansı oldukça yüksek olup KV nedenlere bağlı ölüm için prediktör olduğu düşünülmektedir ve prognostik değeri birçok çalışma ile kanıtlanmıştır. Bu konu ile ilgili Erten ve ark. (153) HD ve periton diyalizi hastalarında serum visfatin düzeyi ve inflamatuvar belirteçlerin SVH'i ile ilişkisini incelemişlerdir. Bu çalışmada serum visfatin düzeyinin özellikle

periton diyalizi grubunda daha belirgin olmak üzere diyaliz grubunda kontrol grubuna göre yüksek saptandığı, serum visfatin düzeyinin IL-6 ya da TNF- $\alpha$  gibi proinflamatuvar sitokinlerle ilişkili olduğu tespit edilmiştir. Gene bu çalışmada serum visfatin düzeyi ile sol ventrikül diyastolik fonksiyon parametrelerinin negatif yönde ilişkili olduğu, ancak sol ventrikül kitle indeksi ile herhangi bir ilişkisinin olmadığı gözlenmiştir.

Çalışmalarda farklı sonuçlar bildirilmekle birlikte başlıca yağ dokusu kaynaklı bir adipositokin olan visfatinin insülin duyarlılığı üzerine olan etkilerinden çok proinflamatuvar özellikleri ve lipit profili üzerine olan etkileri ile SDBY'de KV olayları arttırdığı yönünde kanıtlar ağırlık kazanmaktadır. HD hastalarında KV hastalık ve risk faktörleri ile serum visfatin düzeyinin ilişkisini incelemeyi hedeflediğimiz çalışmamızda, öncelikle gruplarımızı renal fonksiyonları normal olan kontrol grubu ve HD giren çalışma grubu olarak ikiye ayırdık. Serum visfatin düzeyi kontrol grubunda ortalama değer 30,51 ng/ml iken çalışma grubumuzda 35,745 ng/ml olarak tespit edildi. Bu farklılık istatistiki olarak anlamlı düzeyde idi ( $p=0,014$ ). Bu bulgumuzun literatürle benzer olduğu gözlemlendi. Yukarıda bahsedilen çalışmalarda (137, 141, 151-153) HD grubundaki yüksek serum visfatin değerlerinin visfatinin bozulmuş renal klirensine ya da başka bir çalışmada belirtildiği gibi santral visfatin direncine cevap olarak salınımının artmasına bağlı olabileceği düşünülmektedir (154). Aynı zamanda HD grubunda endotelial disfonksiyonun AS'un önemli nedenlerinden biri olduğu düşünülürse, bir hücre hasar belirteci olarak yükselmesi diğer bir olasılık olarak görülmektedir (129, 130).

Serum visfatin düzeyinin KV risk faktörleri ile ilişkisini incelemek amacı ile gruplar arasında korelasyon analizi uyguladık. Kontrol grubunda yaptığımız korelasyon analizinde ise serum visfatin düzeyinin serum üre, kreatinin, ürik asit, total kolesterol, TG ve PTH düzeyleri ile korele olduğunu tespit ettik. Visfatin düzeyinin renal fonksiyon kaybının derecesi ile korele olması (133, 155) serum üre ve kreatinin değerleri ile korelasyonu açıklamaktadır. Bir KV risk faktörü olarak renal fonksiyon kaybı ile visfatinin korelasyonu, visfatinin KVH gelişimine katkıda bulunan bir faktör olabileceğini



düşündürmüştür. Serum visfatin ve ürik asit düzeyi ilişkisini araştıran çok sayıda çalışma olmamasına rağmen Zhong ve ark.nın (136) herhangi bir renal hastalığı olmayan metabolik sendromlu hastalarda serum visfatin düzeyi ile ürik asit arasında böyle bir ilişki saptamamışlardır. Gene bazı çalışmalarda AS ve metabolik sendromu olan gruplarda serum visfatin düzeyi ve ürik asit arasında herhangi bir ilişki gözlenmemiştir (65, 138). Ancak çalışmamızda KV bir risk faktörü olarak düşünülen ürik asitin, serum visfatin düzeyi ile korelasyonu, visfatinin KVH patogeneğinde rol oynayabileceği düşüncesini destekleyen bir bulgu olarak değerlendirilmiştir. Visfatin ile KV risk faktörü olarak lipit parametreleri arasındaki ilişkiyi araştıran çalışmalar arasında, Zhong ve ark. (136) tarafından yapılan çalışmada metabolik sendromlu hastalarda serum visfatin düzeyi ve LDL kolesterol arasında pozitif korelasyon saptanmıştır, bunun visfatinin AS'u kolaylaştırıcı bir özelliği olabileceği düşünülmüştür. Kostapanos ve ark. (156) koroner arter hastalığı olmayan 80 hiperlipidemik hastaya rosuvastatin tedavisi düzenlemişler ve tedavi öncesi ile tedaviden 12 hafta sonra serum visfatin düzeylerini değerlendirmişlerdir. Bu çalışmada rosuvastatin tedavisi sonrası antilipemik etkiden bağımsız şekilde serum visfatin düzeylerinin düştüğü saptanmıştır. Bunun ilacın yeni bir antiaterojenik özelliği olabileceği düşünülmüştür. Oki ve ark. (157) benzer bir çalışmada hipertrigliseridemi tedavisinde kullanılan fenofibratin benzer bir adipokin olan serum adiponektin düzeyine etkilerini incelemişler ancak herhangi bir ilişki tespit etmemişlerdir. Başka bir çalışmada 244 erkek, 256 kadın toplam 500 katılımcının serum visfatin, insülin, plazma glukoz düzeyi ile lipit profil ve ürik asit düzeyleri ölçülmüştür, sadece kadınlarda serum visfatin düzeyinin HDL kolesterol düzeyleri ile pozitif yönde, LDL kolesterol düzeyleri ile negatif yönde korele olduğu kadınlarda lipit metabolizması üzerine olumlu etkilerinin olduğu gösterilmiştir, visfatin ve kolesterol düzeylerindeki korelasyondaki bu cinsiyet farklılığının östrojene bağlı olabileceği düşünülmüştür. Bu çalışma, diğer çalışmalardan farklı olarak serum visfatin düzeyinin KV risk faktörü olarak hiperlipidemiye kadınlarda olumlu yönde etkilediğini göstermiştir. Burada visfatinin, kolesterol homeostazisini kolesterol ester transfer proteinini inhibe ederek düzenliyor

olabileceği belirtilmiştir (138). Ancak bu etki tam olarak henüz açıklanmamıştır. Biz çalışmamızda KBY olmayan kontrol grubunda serum PTH ile serum visfatin düzeyinin ilişkisini saptadık. Ancak literatürde bu konuda herhangi bir çalışmaya rastlanmamıştır. Bu konunun benzer bulgularla desteklenmesi durumunda ileri araştırmalara gerek duyulacaktır.

Çalışma grubunda ise serum visfatin düzeyinin insülin, HOMA-IR, serum ürik asit düzeyleri ile korele olduğu görülmüştür. Visfatin ilk olarak periferik kanda lenfositlerden izole edilmiş ve insülin sensitivitesine neden olan insülin benzeri etkiler sergilediği gözlenmiştir. SDBY’de insülin direncinin KV risk faktörü olarak tespit edilmesi, bu hasta grubunda serum visfatin düzeyi ile insülin direnci ilişkisini gündeme getirmiştir (122). Ancak insan çalışmalarında bu konuda farklı sonuçlar bildirilmiştir. SDBY grubunda yapılan çeşitli çalışmalarda serum visfatin düzeyi ile insülin direnci arasında herhangi bir ilişki saptanmamıştır (133, 141, 153). Çalışmamızda literatürden farklı olarak SDBY’de serum visfatin düzeyinin KV risk faktörü olan insülin direnci ile ilişkisini tespit ettik. Bu bulgunun SDBY’de serum visfatin düzeyi ile KV hastalık ilişkisini desteklediğini düşünmekteyiz. Ancak literatürde bu konuda bildirilen farklı sonuçlar, bu ilişkinin karmaşık olduğunu, muhtemelen farklı parametrelerden etkilendiğini göstermektedir. Bu konunun iyi düzenlenmiş çalışmalarla açıklığa kavuşturulması gerekmektedir.

HD hastalarından oluşan çalışma grubumuzda, hem genel popülasyonda hem de SDBY’de tanımlanan bir diğer KV risk faktörü olan ürik asidin, serum visfatin düzeyi ile korele olduğunu gördük. Bu korelasyonun çalışma grubunda görülen artmış KV riski açıkladığını düşünmekteyiz, ancak literatürde bu konu ile ilgili henüz yeterli veri mevcut değildir. Çalışma grubunda, visfatinin proinflamatuvar bir adipokin olması nedeni ile KV risk faktörü olarak CRP ve serum albümin düzeyleri ile ilişkisi olabileceği düşündüren bulguların mevcudiyetine rağmen (68), çalışmamızda bu yönde bir korelasyon tespit etmedik.

Çalışma dizaynında oluşturulan tüm 4 grubun (SK, KK, HD, HDK) değerlendirmesinde ortalama visfatin düzeyi SK grubunda 26,52 ng/ml, KK grubunda 33,68 ng/ml, HD grubunda 35,96 ng/ml, HDK grubunda ise 35,74

ng/ml olarak tespit edildi. En düşük düzey SK grubunda tespit edildi, SK grubu ile diğer kontrol grubu olan KK grubu dahil tüm gruplar arasında istatistiki anlamlılık düzeyinde farklılık tespit edildi. Bir diğer kontrol grubu olan KK grubunda serum visfatin düzeyinin çalışma grubuna göre sadece bir miktar düşük olduğu gözlemlendi, bu farkın istatistiki anlamlılığı yoktu. SK grubuna göre KK grubundaki serum visfatin düzeyi yüksekliğinin aterosklerotik lezyonlar içinde visfatinin ekspresyonuna bağlı olduğunu ve visfatinin KVH patogenezinde yer alabileceğini düşündürmüştür (66, 143, 144). Çalışmalarda serum visfatin düzeyi ile herhangi bir yaş, cinsiyet ilişkisi bildirilmemesine rağmen (65, 138, 142, 159), SK grubunun KK grubuna göre daha genç olması ve daha fazla sayıda kadın içermesi gözönünde tutulması gereken bir noktadır.

Grupların tek tek yapılan serum visfatin düzeyi korelasyon analizlerinde SK grubunda serum TG düzeyleri ile korelasyon gözlemlendi, bir KV risk faktörü olan dislipidemi ile visfatinin bu ilişkisi anlamlı kabul edildi. Ancak diğer gruplarda, bu verinin değerlendirilmesinde antilipemik ilaç kullanımının yaygın olması ve çalışmada ilaç anamnezinin sorgulanmaması, ayrıca KK grubu ile çalışma grubunda malnütrisyon sıklığının yüksek olması nedeni ile doğru değerlendirmenin yapılamayacağı görüşündeyiz.

KK grubunda ise serum visfatin düzeyinin sistolik kan basıncı, serum üre ve kreatinin değerleri ile korele olduğu gözlemlendi. Chen ve ark. (138) serum visfatin düzeyi ile antropometrik ve metabolik parametreleri karşılaştırdıkları çalışmalarında sistolik ve diyastolik kan basıncı ile serum visfatin düzeyi ile herhangi bir korelasyon saptanmamıştır. Diğer çalışmalarda da kan basıncı düzeyleri ile serum visfatin düzeyi arasında herhangi bir ilişki tespit edilmemiştir (65, 159). Çakır ve ark. (160) 46 yeni tanı HT ve 30 kontrol grubunda serum visfatin düzeylerini karşılaştırmışlar ve HT grubunda visfatin düzeylerini yüksek bulmuşlardır. Bu çalışmada normal kontrol grubunda da prehipertansif bireylerin, normal kan basıncına sahip bireylere göre daha yüksek serum visfatin düzeyleri olduğu gözlemlenmiştir. Çalışmalar serum visfatin düzeyinin renal fonksiyon kaybının derecesi ile korele şekilde arttığı gösterilmiştir (133, 155). KK grubunda kreatinin düzeyi

1,2 mg/dl'nin altında olan kişiler alınmasına rağmen farklı düzeyde GFH değerlerine sahip olabilecekleri ve bunun serum visfatin düzeyini etkileyebileceği düşünülmüştür. Bu grupta, serum visfatin düzeyi ile korelasyon analizi bulguları literatür ile uyumlu şekilde tespit edildi.

HD grubunda serum visfatin düzeyine göre yapılan korelasyon analizinde serum ürik asit düzeyleri ile pozitif korele olduğu görüldü. Ürik asit, hem genel popülasyonda hem de SDBY'de tanımlanan KV risk faktörüdür. RRT alan SDBY'de ürik asit düzeylerinin 9 mg/dl üzerinde olmasının KV mortaliteyi iki kat arttırdığı tespit edilmiştir (114). Literatürde, HD hasta grubunda KV risk faktörü olarak serum ürik asit düzeylerinin, visfatin ile ilişkisini araştıran bir çalışmaya rastlanmamıştır. Bu konuda tek bir çalışmada 87 periton diyalizi yapılan SDBY hastasında daha yüksek düzeyde VKI, total kolesterol, ürik asit ve serum visfatin düzeyleri belirtilmiş, ancak serum visfatin düzeyi ile ürik asit arasında herhangi bir korelasyon gözlenmemiştir (161). Bu konuda daha ileri araştırmalara gerek duyulmaktadır. Çalışmamızda HDK grubunda ürik asit ile böyle bir korelasyonun olmaması farklı etkenlerinde katkısı olabileceğini düşündürdü, çalışma parametreleri içinde HD-HDK grupları arasında istatistiki olarak farklı tespit edilen TG, HDL düzeyleri ve demir metabolizması ile ilişkili parametrelerin, ürik asit yada serum visfatin düzeyine olan etkileri böyle bir sonuca neden olmuş olabilir.

HDK grubunda ise serum visfatin düzeyinin korelasyon analizinde herhangi bir parametre ile korele olmadığı görüldü.

Serum visfatin düzeyine göre çalışmaya katılan tüm katılımcılardan serum visfatin düzeyi 40 ng/ml'nin altında olan (normal visfatin düzeyli grup) ve üzerinde olanlar (yüksek visfatin düzeyli grup) olmak üzere iki grup oluşturuldu. Gruplar arası demografik, antropometrik ve laboratuvar parametrelerinin karşılaştırılmasında herhangi bir istatistiki anlamlı farklılık mevcut değildi. İki grup arasında yaş, sistolik kan basıncı, vücut ağırlığı, VKI, yağ oranı, AKŞ, insülin, HOMA-IR, üre, kreatinin, ürik asit, CRP, PTH değerlerinin sayısal olarak rölatif şekilde visfatin düzeyi yüksek grupta daha yüksek olduğu görüldü. Visfatin düzeyi yüksek olan gruptaki örneklem sayısının az olmasının sonuçları etkilemiş olabileceği düşünülmüştür. Serum

visfatin düzeyine göre benzer gruplama sadece çalışma grubuna da uygulanmış, ve benzer şekilde parametreler arasında istatistiki anlamlı farklılık saptanmamıştır. Serum visfatin düzeyine göre yapılan gruplandırmada elde edilen sonuçlarda, serum visfatin düzeyinin bireysel değişkenliğinin de katkıda bulunabileceği düşünülmüştür. Bu konu ile ilişkili olarak, bireylerde renal ve kardiyak hastalığın değişik evrelerinde farklı visfatin düzeylerinin olabileceği ve SDBY’de mutlak değerden çok serum visfatin düzeyi değişikliklerinin KVH ve KV risk açısından önemli olabileceği düşünülmeli gereken diğer bir olasılıktır. Ancak bu konu ile ilgili düzenlenmiş prospektif, randomize bir çalışma yapılmamıştır.

SDBY’li hastalarda KVH’ın en sık mortalite nedeni olmasından dolayı metabolik ve KV risk faktörlerinin tek bir parametre ile takip edilme olanağını veren bir arayış sözkonusudur. İdeal olanı bu metodların invaziv olmayan, güvenilir, hızlı, ucuz, tekrarlanabilir olmasıdır. Bu amaçla planlanan çalışmamızdaki verilerin ve diğer çalışmaların ışığı altında RRT alan SDBY’li hastalarda artmış serum visfatin düzeyinin artmış KV olaylarla birlikte oluşan mortalitede artış ile ilişkili olduğu düşünülmüştür. Renal fonksiyon düzeyleri ile yakın ilişkili olan serum visfatin düzeyinin aterosklerotik plaklardan salınımının gösterilmesi bu grup hastalarda KVH’ın bir göstergesi olabileceğini kanıtlamıştır. Bu sonuç kontrol grupları arasında doğrulanmıştır. HD grubunda koroner arter hastalığının gösteren görüntüleme yöntemlerinin yapılmamış olması bu çalışmanın eksik noktalarındandır.

HD hastalarında serum visfatin düzeyinin KVH ve risk faktörleri ile ilişkisini araştırdığımız çalışmamızın bulguları ışığında visfatinin KVH üzerine olan etkilerinin olabileceğini, ancak bu etkilerin SDBY’de daha az net olduğunu gözlemlendi. Çalışmanın sonucu olarak, genel popülasyonda serum visfatin düzeyinin KV bir belirteç olabileceği ancak HD hastalarında kontrol grubuna göre daha yüksek düzeyde saptanmakla birlikte KVH göstergesi olarak kullanılamayacağı düşünülmüştür. KVH fizyopatolojisinde önemli yeri olan geleneksel olmayan risk faktörlerinin geniş hasta ve sağlıklı kontroller arasında karşılaştırılması altta yatan iltihabi sürecin anlaşılmasını sağlayarak sağkalım süresinin artışına katkıda bulunabilir.

## Sonuç

- Çalışma, serum visfatin düzeyi ile SDBY'de KVH ve risk faktörlerinin ilişkisini araştırmak amacı ile yapıldı.
- Kontrol grubu sağlıklı bireyler (n=40) ve normal renal fonksiyonlu KVH'ı mevcut bireyler (n=28) olmak üzere iki gruptan oluşturuldu.
- Çalışma grubu KVH'ı olan (n=32) ve olmayan HD hastaları (n=30) olmak üzere iki grup içeriyordu.
- Serum visfatin düzeyi, çalışma grubunda sağlıklı kontrol grubuna göre belirgin yüksek olarak tespit edildi.
- KVH'ı olan normal renal fonksiyonlu kontrol grubunda serum visfatin düzeyleri sağlıklı kontrol grubuna göre yüksek olarak tespit edilirken, HD hastalarından oluşan çalışma gruplarıyla benzer düzeylerdeydi.
- Genel popülasyonda serum visfatin düzeyinin KVH belirteci olarak kullanılabileceği düşünüldü.
- Koroner arter hastalığı olan ve olmayan HD grupları arasında serum visfatin düzeyinde anlamlı farklılık tespit edilmedi. Bu bulgular, serum visfatin düzeylerinin HD hastalarında KVH için bir belirteç olmadığı düşündürmektedir.
- HD grubundaki yüksek serum visfatin düzeylerinin bozulmuş renal klirens, santral visfatin direncine cevap olarak yada üremik ortamda hücre hasar belirteci olarak artmış salınımına bağlı olabileceği düşünüldü.
- Tüm HD hastalarını içeren çalışma grubunda, serum visfatin düzeyi bu grupta KV risk faktörü olarak kabul edilen insülin direnci ve ürik asit düzeyleri ile korele idi.
- HD grubunda, serum visfatin düzeyinin KVH'ı olmayan grupta sadece ürik asit ile korele olduğu gözlenirken, KVH'ı olan grupta parametreler ile herhangi bir korelasyon yoktu.
- Serum visfatin düzeyine göre yapılan gruplandırmada ise grupların herhangi bir parametre ile korelasyonu gözlenmedi.

## KAYNAKLAR

1. National Kidney Foundation. K/DOQI clinical practice guidelines for chronic kidney disease: evaluation, classification, and stratification. Am J Kidney Dis 2002; 39: 1-266. (cited Available from: [www.kidney.org/professionals/kdoqi/](http://www.kidney.org/professionals/kdoqi/)). ( 17.05.2012 )
2. Levey AS, Eckardt KU, Tsukamoto Y, et al. Definition and classification of chronic kidney disease: a position statement from Kidney Disease: Improving Global Outcomes (KDIGO). Kidney Int 2005; 67: 2089-100.
3. Patient Mortality and Survival. Patient mortality and survival. United States Renal Data System Am J Kidney Dis 1998; 32 (2 Suppl 1): 69-80.
4. Akoğlu E, Süleymanlar G. Kronik Böbrek Yetmezliği. " İç Hastalıkları". Editörler: G İliçin, K Biberöğlu, G Süleymanlar, S Ünal. 2. Baskı, Güneş Kitabevi Ltd. Şti, Ankara: 2003". 1298-1308.
5. Foley RN, Murray AM, Herzog CA, et al. Chronic kidney disease and the risk for cardiovascular disease, renal replacement, and death in the United States Medicare population, 1998 to 1999. J Am Soc Nephrol, 2005; 16: 489-95.
6. Foley RN, Parfrey PS and Sarnak MJ. Clinical epidemiology of cardiovascular disease in chronic renal disease. Am J Kidney Dis 1998; 32 (Suppl 3): 112-9.
7. Sarnak MJ, Coronado BE, Greene T et al. Cardiovascular disease risk factors in chronic renal insufficiency. Clin Nephrol 2002; 57: 327-35.
8. Zoccali C, Mallamaci F, Tripepi G. Traditional and emerging cardiovascular risk factors in end-stage renal disease. Kidney Int Suppl 2003; 85: 105-10.
9. Guzik TJ, Mangalat D, Korbut R. Adipocytokines- novel link between inflammation and vascular function? J Physiol Pharmacol 2006; 57: 505-28.
10. Rubicek T, Bartlova M, Krajickova J, et al. Increased production of proinflammatory cytokines in adipose tissue of patients with end-stage renal disease. Nutrition 2009; 25: 762-8.
11. Lim SY, Davidson SM, Paramanathan AJ et al. The novel adipocytokine visfatin exerts direct cardioprotective effects. J Cell Mol Med 2008; 12: 1395-403.
12. de Mutsert R, Groontendorst DC, Axelsson J, Boeschoten EW, Krediet RT, Dekker FW; NECOSAD Study Group. Excess mortality due to interaction between protein-energy wasting, inflammation and cardiovascular disease in chronic dialysis patients. Nephrol Dial Transplant 2008; 23: 2957-64.
13. Hsu CY, Chertow GM. Chronic renal confusion: insufficiency, failure, dysfunction or disease. Am J Kidney Dis 2000; 36: 415-18.
14. Incidence, prevalence, patient characteristics, and treatment modalities. United States Renal Data System (USRDS) 2010 (cited Available from: [www.usrds.org/adr.htm](http://www.usrds.org/adr.htm)). (17.05.2012).

15. Chronic Kidney Disease In General Population. United States Renal Data System (USRDS) 2010 ( cited Available from: [www.usrds.org/adr.htm](http://www.usrds.org/adr.htm)). (17.05.2012).
16. Mokdad AH, Bowman BA, Ford ES, Vinicor F, Marks JS, Kaplan JP. The continuing epidemics of obesity and diabetes in the United States. *JAMA* 2001; 286: 1195-200.
17. Registry Of The Nephrology, Dialysis And Transplantation In Turkey (2010). Türk Nefroloji Derneği veri Tabanı 2012 ( cited available from: [www.tsn.org.tr](http://www.tsn.org.tr)). (17.05.2012).
18. Süleymanlar G, Utaş C, Arinsoy T, et al. A population-based survey of Chronic Renal Disease In Turkey-the CREDIT study. *Nephrol Dial Transplant* 2011. 26: 1862-71.
19. Lazarus JM, Brenner BM. Chronic renal failure. In: Fauci AS, Braunwald E (eds). *Harrison's Principles of Internal Medicine*. 14 th edition. USA: The McGrawHill Companies; 1998. 1513-20.
20. Morbidity and Mortality In Patients With Chronic Kidney Disease. United States Renal Data System (USRDS) 2010 ( cited Available from: [www.usrds.org/adr.htm](http://www.usrds.org/adr.htm)). (17.05.2012).
21. Mortality. United States Renal Data System (USRDS) 2010 (cited Available from: [www.usrds.org/adr.htm](http://www.usrds.org/adr.htm)). (17.05.2012).
22. Foley RN, Parfrey PS. Cardiovascular disease and mortality in ESRD. *J Nephrol*. 1998; 11: 239-45.
23. Sarnak MJ, Levey AS, Schoolwerth AC, et al. 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. *Hypertension* 2003; 42: 1050-65.
24. Schiffrin EL, Lipman ML, Mann JF. Chronic Kidney Disease: Effects on the cardiovascular system. *Circulation*. 2007; 116: 85-97.
25. Registry Of The Nephrology, Dialysis And Transplantation In Turkey (2005). Türk Nefroloji Derneği Veri Tabanı 2012 ( cited available from: [www.tsn.org.tr](http://www.tsn.org.tr)). (17.05.2012).
26. Sarnak MJ, Levey AS. Cardiovascular disease and chronic renal disease: a new paradigm. *Am J Kidney Dis* 2000; 35 (4 Suppl 1): 117-31.
27. Culeton BF, Larson MG, Wilson PW, Evans JC, Parfrey PS, Levy D. Cardiovascular disease and mortality in a community-based cohort with mild renal insufficiency. *Kidney Int* 1999; 56: 2214-9.
28. Leoncini G, Viazzi F, Parodi D et al. Mild renal dysfunction and subclinical cardiovascular damage in primary hypertension. *Hypertension* 2003; 42: 14-8.
29. İkizler TA, Wingard RL, Harvell J, Shyr Y, Hakim RM. Association of morbidity with markers of nutrition and inflammation in chronic hemodialysis patients: a prospective study. *Kidney Int* 1999; 55: 1945-51.
30. Oishi K, Nagake Y, Yamasaki H, et al. The significance of atherogenic indices in patients on hemodialysis. *Am J Nephrol* 2000; 20: 107-15.



31. Benetos A, Safar M, Rudnichi A et al. Pulse pressure: A predictor of long-term cardiovascular mortality in a French male population. *Hypertension* 1997; 30: 1410-5.
32. Tyralla K, Amann K. Morphology of the heart and arteries in renal failure. *Kidney Int Suppl* 2003; 84: 80-3.
33. Stary HC, Chandler AB, Dinsmore RE et al. 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* 1995; 92: 1355-74.
34. Ross R. The pathogenesis of atherosclerosis-an update. *N Engl J Med* 1986; 314: 488-500.
35. Smith EB, Keen GA, Grant A, Stirk C. Fate of fibrinogen in human arterial intima. *Atherosclerosis* 1990; 10: 263-75.
36. Salonen JT, Yla-Herttuala S, Yamamoto R et al. Autoantibody against oxidised LDL and progression of carotid atherosclerosis. *Lancet* 1992; 339: 883-7.
37. Özgen Z (Editör). Aterosklerozun patogenezi. Koroner kalp hastalığı, primer ve sekonder korunma. 1. Baskı. İstanbul: Argos iletişim hizmetleri; 2001.
38. Annex BH, Denning SM, Channon KM et al. Differential expression of tissue factor protein in directional atherectomy specimens from patients with stable and unstable coronary syndromes. *Circulation* 1995. 91: 612-22.
39. Sharma AM, Staels B. Review: Peroxisome proliferator-activated receptor gamma and adipose tissue-understanding obesity-related changes in regulation of lipid and glucose metabolism. *J Clin Endocrinol Metab* 2007; 92: 386-95.
40. Ahima RS. Adipose tissue as an endocrine organ. *Obesity (Silver spring)* 2006; 14 (Suppl 5): 242-9.
41. Koerner A, Kratzsch J, Kiess W. Adipocytokines: leptin-the classical, resistin-the controversial, adiponectin-the promising, and more to come. *Best Pract Res Clin Endocrinol Metab* 2005; 19: 525-46.
42. Scherer PE. Adipose tissue: from lipid storage compartment to endocrine organ. *Diabetes* 2006; 55: 1537-45.
43. Amasyali B, Kilic A, Celik T, Iysoy A. A new frame in thromboembolic cardiovascular disease: Adipocytokine. *Int J Cardiol* 2010; 139: 100-2.
44. 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: 823-33.
45. Frühbeck G, Gomez-Ambrosi J, Muruzabal FJ, Burrel MA. The adipocyte: a model for integration of endocrine and metabolic signalling in energy metabolism regulation. *Am J Physical Endocrinol Metab* 2001; 280: 827-47.
46. Konstantinides S, Schafer K, Koschnick S, Loskutoff DJ. Leptin-dependent platelet aggregation and arterial thrombosis suggests a mechanism for atherothrombotic disease in obesity. *J Clin Invest* 2001; 108: 1533-40.

47. Söderberg S, Olsson T, Eliasson M, Johnson O, Ahren B. Plasma leptin levels are associated with abnormal fibrinolysis in men and postmenopausal women. *J Intern Med* 1999; 245: 533-43.
48. Wolk R, Berger P, Lennon RJ, Brilakis ES, Johnson BD, Somers VK. Plasma leptin and prognosis in patients with established coronary atherosclerosis. *J Am Coll Cardiol* 2004; 44: 1819-24.
49. Amasyali B, Aytemir K, Kose S et al. Admission plasma leptin level strongly correlates with the success of thrombolytic therapy in patients with acute myocardial infarction. *Angiology* 2006-2007; 57: 671-80.
50. Reilly MP, Lehrke M, Wolfe ML, Rohatgi A, Lazar MA, Rader DJ. Resistin is an inflammatory marker of atherosclerosis in humans. *Circulation* 2005; 111: 932-9.
51. Savage DB, Sewter CP, Klenk ES et al. Resistin/Fizz3 expression in relation to obesity and peroxisome proliferator-activated receptor-gamma action in humans. *Diabetes* 2001; 50: 2199-202.
52. Shin HJ, Park S, Yoon SJ et al. Association between serum resistin and carotid intima media thickness in hypertension patients. *Int J Cardiol* 2008; 125: 79-84.
53. Yamamoto Y, Hirose H, Saito I, Nishikai K, Saruta T. Adiponectin, an adipocyte-derived protein, predicts future insulin resistance: two-year follow-up study in Japanese population. *J Clin Endocrinol Metab* 2004; 89: 87-90.
54. Behre CJ, Fagerberg B, Hultén LM, Hulthé J. The reciprocal association of adipocytokines with insulin resistance and C-reactive protein in clinically healthy men. *Metabolism* 2005; 54: 439-44.
55. Arner P. Visfatin—a true or false trail to type 2 diabetes mellitus. *J Clin Endocrinol Metab* 2006; 91: 28-30.
56. Hammarstedt A, Pihlajamäki J, Rotter Sopasakis V, Gogg S, Jansson PA, Laakso M, Smith U. Visfatin is an adipokine, but it is not regulated by thiazolidinediones. *J Clin Endocrinol Metab* 2006; 91: 1181-4.
57. Samal B, Sun Y, Stearns G, Xie C, Suggs C, McNiece I. Cloning and characterization of the cDNA encoding a novel human pre-B-cell-colony-enhancing factor. *Mol Cell Biol* 1994; 14: 1431-7.
58. Xie H, Tang SY, Luo XH et al. Insulin-like effects of visfatin on human osteoblasts. *Calcif Tissue Int* 2007; 80: 201-10.
59. Fukuhara A, Matsuda M, Nishizawa M et al. Visfatin: a protein secreted by visceral fat that mimics the effects of insulin. *Science* 2005; 307: 426-30.
60. Kralisch S, Klein J, Lossner U et al. Hormonal regulation of the novel adipocytokine visfatin in 3T3 L1 adipocytes. *J Endocrinol* 2005; 185: 1-8.
61. Kralisch S, Klein J, Lossner U et al. Interleukin-6 is a negative regulator of visfatin gene expression in 3T3-L1 adipocytes. *Am J Physiol Endocrinol Metab* 2005; 586-90.
62. Jia SH, Li Y, Parodo J et al. Pre-B cell colony-enhancing factor inhibits neutrophil apoptosis in experimental inflammation and clinical sepsis. *J Clin Invest* 2004; 113: 1318-27.
63. Morgan SA, Bringolf JB, Seidel ER. Visfatin expression is elevated in normal human pregnancy. *Peptides* 2008; 29: 1382-9.

64. Oki K, Yamane K, Kamei N, Nojima H, Kohno N. Circulating visfatin level is correlated with inflammation, but not with insulin resistance. *Clin Endocrinol* 2007; 67: 796-800.
65. Liu SW, Qiao BS, Yuan JS, Liu DQ. Association of plasma visfatin levels with inflammation, atherosclerosis and acute coronary syndromes in humans. *C Endocrinol* 2009; 71: 202-7.
66. Dahl TB, Ynedestad A, Skjelland M et al. Increased expression of visfatin in macrophages of human unstable carotid and coronary atherosclerosis: possible role in inflammation and plaquedestabilization. *Circulation* 2007; 115: 972-80.
67. McGlothlin JR, Gao L, Lavoie T et al. Molecular cloning and characterization of canine pre-B-cell colony-enhancing factor. *Biochem Genet* 2005; 43: 127-41.
68. Moschen AR, Kaser A, Enrich B, et al. Visfatin, an adipocytokine with proinflammatory and immunomodulating properties. *J Immunol* 2007; 178: 1748-58.
69. Adya R, Tan BK, Punn A, Chen J, Randeve HS. Visfatin induces human endothelial VEGF and MMP-2/9 production via MAPK and P13K/Akt signalling pathways: novel insights into visfatin-induced angiogenesis. *Cardiovasc Res* 2008; 78: 356-65.
70. Choi KM, Lee JS, Kim EJ et al. Implication of lipocalin-2 and visfatin levels in patients with coronary heart disease. *Eur J Endocrinol* 2008; 158: 203-7.
71. Hatemi H, Yumuk VD, Turan N et al. Prevalance of overweight and obesity in Turkey. *Metab Syndr Relat Disord* 2003; 1: 285-90.
72. Chambless LE, Heiss G, Folsom AR et al. Association of coronary heart disease incidence with carotid arterial wall thickness and major risk factors: the Atherosclerosis Risk in Communities (ARIC) Study 1987-1993. *Am J Epidemiol* 1997; 146: 483-94.
73. Kawagishi T, Nishizawa Y, Konishi T et al. High-resolution B-Mode ultrasonography in evaluation of atherosclerosis in uremia. *Kidney Int* 1995; 48: 820-6.
74. Jungers P, Massy ZA, Nguyen Khoa T et al. Incidence and risk factors of atherosclerotic cardiovascular accidents in predialysis chronic renal failure patients: a prospective study. *Nephrol Dial Transplant* 1997; 12: 2597-602.
75. Jaradat MI, Molitoris BA. Cardiovascular disease in patients with chronic kidney disease. *Semin Nephrol* 2002; 22: 459-73.
76. Brown C. Chronic renal failure and uremic syndrome. Retarding progression of kidney disease. In: Floege J, Johnson RJ, Freehally J (eds). *Comprehensive Clinical Nephrology*. 4nd edition. USA; Elsevier Limited; 2010: 919-27.
77. O'Leary DH, Polak JF, Kronmal RA et al. Distrubution and correlates of sonographically detected carotid artery disease in the Cardiovascular Health Study. The CHS Collaborative Research Group. *Stroke* 1992; 23: 1752-60.
78. Heiss G, Sharrett AR, Barnes R, Chambless LE, Szklo M, Alzola C. Carotid atherosclerosis measured by B-mode ultrasound in populations:

- associations with cardiovascular risk factors in the ARIC study. *Am J Epidemiol* 1991; 134: 250-6.
79. Wagenknecht LE, D'Agostino R Jr, Savage PJ, O'Leary DH, Saad MF, Haffner SM. Duration of diabetes and carotid wall thickness. The Insulin Resistance Atherosclerosis Study (IRAS). *Stroke* 1997; 28: 999-1005.
  80. Zoungas S, Ristevski S, Lightfoot P et al. Carotid artery intima-medial thickness is increased in chronic renal failure. *Clin Exp Pharmacol Physiol* 2000; 27: 639-41.
  81. Libby P, Sukhova G, Lee RT, Liao JK. Molecular biology of atherosclerosis. *Int J Cardiol* 1997; 62 (Suppl 2): 23-9.
  82. Zimarino M, Cappelletti L, Venarucci V et al. Age-dependence of risk factors for carotid stenosis: an observational study among candidates for coronary arteriography. *Atherosclerosis* 2001; 159: 165-73.
  83. Kalantar-Zadeh K, Kuwae N, Wu DY et al. Associations of body fat and its changes over time with quality of life and prospective mortality in hemodialysis patients. *Am J Clin Nutr* 2006; 83: 202-10.
  84. de Mutsert R, Snijder MB, van der Sman-de Beer F et al. Association between body mass index and mortality is similar in the hemodialysis population and the general population at high age and equal duration of follow-up. *J Am Soc Nephrol* 2007; 18: 967-74.
  85. Wajchenberg BL. Subcutaneous and visceral adipose tissue their relation to metabolic syndrome. *Endocr Rev* 2000; 21: 697-738.
  86. Stenvinkel P, Lindholm B. Resolved: being fat is good for dialysis patients: the Godzilla effect: con. *J Am Soc Nephrol* 2008; 19: 1062-4.
  87. Yusuf S, Hawken S, Ounpuu S et al. INTERHEART Study Investigators. Obesity and the risk of myocardial infarction in 27 000 participants from 52 countries: a case control study. *Lancet* 2005; 366: 1640-9.
  88. Balkau B, Deanfield JE, Depres JP et al. International day for the evaluation of the abdominal obesity (IDEA). A study of waist circumference, cardiovascular disease and diabetes mellitus in 168 000 primary care patients in 63 countries. *Circulation* 2007; 116: 1942-51.
  89. Yan RT, Yan AT, Anderson TJ et al. The differential association between various anthropometric indices of obesity and subclinical atherosclerosis. *Atherosclerosis* 2009; 207: 232-8.
  90. Sagun G, Kantarci G, Mesci B et al. Frequency of cardiovascular risk factors and metabolic syndrome in patients with chronic kidney disease. *Clin Med Res* 2010; 8: 135-41.
  91. Stosovic M, Stanojevic M, Smic-Ogrizovic S, Jovanovic D, Djukanovic L. The predictive value of anthropometric parameters on mortality in haemodialysis patients. *Nephrol Dial Transplant* 2011; 26: 1367-74.
  92. MacMahon S, Peto R, Cutler J et al. Blood pressure, stroke, and coronary heart disease. Part 1, prolonged differences in blood pressure: prospective observational studies corrected for the regression dilution bias. *Lancet* 1990; 335: 765-74.
  93. Brown JH, Hunt LP, Vites NP, Short CD, Gokal R, Mallick NP. Comparative mortality from cardiovascular disease in patients with chronic renal failure. *Nephrol Dial Transplant* 1994. 9: 1136-42.

94. Savage T, Clarke AL, Giles M, Tomson CR, Raine AE. Calcified plaque is common in the carotid and femoral arteries of dialysis patients without clinical vascular disease. *Nephrol Dial Transplant* 1998; 13: 2004-12.
95. Chazot C, Charra B, Laurent G et al. Interdialysis blood pressure control by long hemodialysis sessions. *Nephrol Dial Transplant* 1995; 10: 831-7.
96. Nette RW, van den Dorpel MA, Krepel HP et al. Hypotension during hemodialysis results from an impairment of arteriolar tone and left ventricular function. *Clin Nephrol* 2005; 63: 276-83.
97. De Simone G. Left ventricular geometry and hypotension in end stage renal disease: a mechanical perspective. *J Am Soc Nephrol* 2003; 14: 2421-7.
98. Burdick L, Periti M, Salvaggio A et al. Relation between carotid artery atherosclerosis and time on dialysis. A non-invasive study in vivo. *Clin Nephrol* 1994; 42: 121-6.
99. Cheung AK, Wu LL, Kablitz C, Leypoldt JK. Atherogenic lipids and lipoproteins in hemodialysis patients. *Am J Kidney Dis* 1993. 22: 271-6.
100. Kimak E, Solski J, Janicka L, Duma D, Zagojska M. Plasma lipoproteins in patients with chronic renal failure (CRF). *Int Urol Nephrol* 1997; 29: 597-601.
101. London GM, Marchais SJ, Guerin AP, Meltivier F, Adda H. Arterial structure and function in end stage renal disease. *Nephrol Dial Transplant* 2002; 17: 1713-24.
102. Speer MY, Yang HY, Brabb T et al. Smooth muscle cell give rise to osteochondrogenic precursors and chondocytes in calcifying arteries. *Circ Res* 2009; 104: 733-41.
103. Raggi P, Boulay A, Chasan-Taber S et al. Cardiac calcification in adult hemodialysis patients. A link between end-stage renal disease and cardiovascular disease? *J Am Coll Cardiol* 2002; 39: 695-701.
104. Kestenbaum B, Sampson JN, Rudser KD et al. Serum phosphate levels and mortality risk among people with chronic kidney disease. *J Am Soc Nephrol* 2005; 16: 520-8.
105. Yang H, Curinga G, Giachelli C. Elevated extracellular calcium levels induce smooth muscle cell matrix mineralization in vitro. *Kidney Int* 2004; 66: 2293-9.
106. Lippi G, Montagnana M, Salvagno GL, Targher G, Guidi GC. Relation between serum phosphate and cardiovascular risk factors in a large cohort of adult outpatients. *Diabetes Res Clin Pract* 2009; 84: e3-5.
107. Kestenbaum BR, Adeney KL, de Boer IH, Ix JH, Shlipak MG, Siscovick DS. Incidence and progression of coronary calcification in chronic kidney disease: the Multi-Ethnic Study of Atherosclerosis. *Kidney Int* 2009; 76: 991-8.
108. Dhingra R, Sullivan LM, Fox CS et al. Relations of serum phosphorus and calcium levels to the incidence of cardiovascular disease in the community. *Arch Intern Med* 2007; 167: 879-85.
109. Bolland MJ, Grey A, Avenell A, Gamble GD, Reid IR. Calcium supplements with or without vitamin D and risk of cardiovascular events: reanalysis of the Women's Health Initiative limited access dataset and meta-analysis. *BMJ* 2011; 342: 2040-4.

110. National Kidney Foundation. K/DOQI clinical practice guidelines for bone metabolism and disease in chronic kidney disease. *Am J Kidney Dis* 2003; 42 (Suppl 3): 1-201.
111. Nitta K. Vascular calcification in patients with chronic kidney disease. *Ther Apher Dial* 2011; 15: 513-21.
112. Riegersperger M, Covic A, Goldsmith D. Allopurinol, uric acid, and oxidative stress in cardiorenal disease. *Int Urol Nephrol* 2011; 43: 441-9.
113. Krishnan E. Hyperuricemia and incident heart failure. *Circ Heart Fail* 2009; 2: 556-62.
114. Suliman ME, Johnson RJ, Garcia-Lopez E et al. J-shaped mortality relationship for uric acid in CKD. *Am J Kidney Dis* 2006; 48: 761-71.
115. Zoccali C, Benedetto FA, Mallamaci F et al. Inflammation is associated with carotid atherosclerosis in dialysis patients. *Creed Investigators. Cardiovascular Risk Extended Evaluation in Dialysis Patients. J Hypertens* 2000; 18: 1207-13.
116. Stenvinkel P, Heimbürger O, Paultre F et al. Strong association between malnutrition, inflammation and atherosclerosis in chronic renal failure. *Kidney Int* 1999; 55: 1899-911.
117. Haverkate F, Thompson SG, Pyke SD, Gallimore JR, Pepys MB. Production of C-reactive protein and risk of coronary events in stable and unstable angina. *European Concerted Action on Thrombosis and Disabilities Angina Pectoris Study Group. Lancet* 1997; 349: 462-6.
118. Oh J, Wunsch R, Turzer M et al. Advanced coronary and carotid arteriopathy in young adults with childhood-onset chronic renal failure. *Circulation* 2002; 106: 100-5.
119. Goldstein BJ. Insulin resistance as the core defect in Type 2 diabetes mellitus. *Am J Cardiol* 2002; 90: 3-10.
120. Vanuzzo D, Pilotto L, Mirolo R, Pirelli S. Cardiovascular risk and cardiometabolic risk: an epidemiological evaluation. *G Ital Cardiol* 2008; 9 (Suppl 1): 6-17.
121. Semenkovich CF. Insulin resistance and atherosclerosis. *J Clin Invest* 2006; 116: 1813-22.
122. Becker B, Kronenberg F, Kielstein JT et al. Renal insulin resistance syndrome, adiponectin and cardiovascular events in patients with kidney disease: the mild and moderate kidney disease study. *J Am Soc Nephrol* 2005; 16: 1091-8.
123. Foley RN, Parfrey PS, Harnett JD, Kent GM, Murray DC, Barre PE. Hypoalbuminemia, cardiac morbidity, and mortality in stage renal disease. *J Am Soc Nephrol* 1996; 7: 728-36.
124. Ross EA, Shah GM, Kashyap ML. Elevated plasma lipoprotein(a) levels and hypoalbuminemia in peritoneal dialysis patients. *Int J Artif Organs* 1995; 18: 751-6.
125. Cueto Manzano AM. Hypoalbuminemia in dialysis. Is it a marker for malnutrition or inflammation? *Rev Invest Clin* 2001; 53: 152-8.
126. Guebre-Egziabher F, Bernhard J, Funahashi T, Hadj-Aissa A, Fouque D. Adiponectin in chronic kidney disease is related more to metabolic disturbances than to decline in renal function. *Nephrol Dial Transplant* 2005; 20: 129-34.

127. Axelsson J, Stenvinkel P. Role of fat mass and adipokines in chronic kidney disease. *Curr Opin Nephrol Hypertens* 2008; 17: 25-31.
128. Scherer PE, Williams S, Fogliano M, Baldini G, Lodish HF. A novel serum protein similar to C1q, produced exclusively in adipocytes. *J Biol Chem* 1995; 270: 26746-9.
129. Wang T, Zhang X, Bheda P, Revollo J, Imai S, Wolberger C. Structure of Nampt/PBEF/visfatin, a mammalian NAD<sup>+</sup> biosynthetic enzyme. *Nat Struct Mol Biol* 2006; 13: 661-2.
130. Ronqvaux A, Shea RJ, Mulks MH, et al. Pre-B-cell colony enhancing factor, whose expression, is up-regulated in activated lymphocytes, is a nicotinamide phosphoribosyltransferase, a cytosolic enzyme involved in NAD biosynthesis. *Eur J Immunol* 2002; 32: 3225-34.
131. Yang H, Yang T, Baur JA et al. Nutrient-sensitive mitochondrial NAD<sup>+</sup> levels dictate cell survival. *Cell* 2007; 130: 1095-107.
132. Falcao-Pires I, Castro- Chaves P, Miranda-Silva D, Lourenço AP, Leite-Moreira AF. Physiological, pathological and potential therapeutic roles of adipokines. *Drug Discov Today* 2012 (baskıda)
133. Nüsken KD, Petrasch M, Rauh M et al. Active visfatin is elevated in serum of maintenance haemodialysis patients and correlates inversely with circulating HDL cholesterol. *Nephrol Dial Transplant* 2009; 24: 2832-8.
134. de Boer JF, Bahr MJ, Böker KH, Manns MP, Tiedge UJ. Plasma levels of PBEF/Nampt/visfatin are decreased in patients with liver cirrhosis. *Am J Physiol Gastrointest Liver Physiol* 2009; 296: 196-201.
135. de Luis DA, Gonzales Sagrado M, Conde R, Aller Z, Izaola O, Romero E. Effect of a hypocaloric diet on serum visfatin in obese non-diabetic patients. *Nutrition* 2008; 24: 517-21.
136. Zhong M, Tan HW, Gong HP, Wang SF, Zhang Y, Zhang W. Increased serum visfatin in patients with metabolic syndrome and carotid atherosclerosis. *Clin Endocrinol* 2008; 69: 878-84.
137. Malyszko J, Malyszko JS, Mysliwiec M. Visfatin and endothelial function in dialyzed patients. *Nephrology* 2010; 15: 190-6.
138. Chen CC, Li TC, Li CI et al. The relationship between visfatin levels and anthropometric and metabolic parameters: association with cholesterol levels in women. *Metabolism* 2007; 56: 1216-20.
139. Wang P, van Greevenbroek MJ, Bouwman FG et al. The circulating PBEF/NAMPT/visfatin level is associated with a beneficial blood lipid profile. *Pflugers Arch* 2007; 454: 971-6.
140. Varma V, Yao-Borengasser A, Rasouli N et al. Human visfatin expression: Relationship to insulin sensitivity, intramyocellular lipids, and inflammation. *J Clin Endocrinol Metab* 2007; 92: 666-72.
141. Ziegelmeier M, Bachmann A, Seeger J et al. Adipokines influencing metabolic and cardiovascular disease are differentially regulated in maintenance hemodialysis. *Metabolism* 2008; 57: 1414-21.
142. Moschen AR, Kaser A, Enrich B et al. Visfatin, an adipocytokine with proinflammatory and immunomodulating properties. *J Immunol* 2007; 178: 1748-58.

143. Tedqui A, Mallat Z. Cytokines in atherosclerosis: pathogenic and regulatory pathways. *Physiol Rev* 2006; 86: 515-81.
144. Wu ZH, Zhao SP. Adipocyte: a potential target for the treatment of atherosclerosis. *Med Hypotheses* 2006; 67: 82-6.
145. Sethi JK, Vidal-Puig A. Visfatin: the missing link between intraabdominal obesity and diabetes? *Trends Mol Med* 2005. 11: 344-7.
146. Uz O, Kardeşoğlu E, Yiğiner O et al. The relationship between coronary calcification and the metabolic markers of osteopontin, fetuin-A and visfatin. *Turk Kardiol Dern Ars* 2009; 37: 397-402.
147. Takebayashi K, Suetsugu M, Wakabayashi S, Aso Y, Inukai T. Association between plasma visfatin and vascular endothelial function in patients with type 2 diabetes mellitus. *Metabolism* 2007; 56: 451-8.
148. de Luis DA, Sagrado MG, Conde R, Aller R, Izaola O. Relation of visfatin to cardiovascular risk factors and adipocytokines in patients with impaired fasting glucose. *Nutrition* 2009. <http://dx.doi.org/10.1016/j.nut.2008.11.005> (Abstract).
149. Choi KM, Lee JS, Kim EJ et al. Implication of lipocalin-2 and visfatin levels in patients with coronary heart disease. *Europ J Endocrinol* 2008. 158: 203-7.
150. Lindner A, Charra B, Sherrard DJ, Scribner BH. Accelerated atherosclerosis in prolonged maintenance hemodialysis. *N Eng J Med* 1974; 290: 697-701.
151. Yılmaz MI, Sağlam M, Carrero JJ et al. Serum visfatin concentration and endothelial dysfunction in chronic kidney disease. *Nephrol Dial Transplant* 2008; 23: 959-65.
152. Axelsson J, Witasz 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.
153. Erten Y, Ebinç FA, Paşaoğlu H et al. The relationship of visfatin levels to inflammatory cytokines and left ventricular hypertrophy in hemodialysis and continuous ambulatory peritoneal dialysis patients. *Ren Fail* 2008; 30: 617-23.
154. Carrero JJ, Witasz A, Stenvinkel P et al. Visfatin is increased in chronic kidney disease patients with poor appetite and correlates negatively with fasting serum aminoacids and triglyceride levels. *Nephrol Dial Transplant* 2010; 25: 901-6.
155. Kato A, Odamaki M, Ishida J, Hishida A. Relationship between serum pre-B cell colony-enhancing factor/ visfatin and atherosclerotic parameters in chronic hemodialysis patients. *Am J Nephrol* 2009; 29: 31-5.
156. Kostapanos MS, Derdemezis CS, Filippatos TD et al. Effect of rosuvastatin treatment on plasma visfatin levels in patients with primary hyperlipidemia. *Eur J Pharmacol* 2008; 578: 249-52.
157. Oki K, Koide J, Nakanishi S, Nakashima R, Yamane K. Fenofibrate increases high molecular weight adiponectin in subjects with hypertriglyceridemia. *Endocr J* 2007; 54: 431-5.



158. Dahl TB, Yndestad A, Skjelland M et al. Increased expression of visfatin in macrophages of human unstable carotid and coronary atherosclerosis: possible role in inflammation and plaque destabilization. *Circulation* 2007; 115: 972-80.
159. Dogru T, Sonmez A, Tasci I et al. Plasma visfatin levels in young male patients with uncomplicated and newly diagnosed hypertension. *J Hum Hypertens* 2007; 21: 173-5.
160. Gunes F, Akbal E, Cakir E, Akyurek O, Altunbas M, Ozbek M. Visfatin may be a novel marker for identifying stages of essential hypertension in advanced age patients. *Intern Med* 2012. 51: 553-7.
161. Karakan S, Sezer S, Özdemir Acar FN, Haberal M. The Relationship of Visfatin levels with insulin resistance and left ventricular hypertrophy in peritoneal dialysis patients. *Ren Fail.* 2012; 16 (baskıda).

## TEŞEKKÜR

Öncelikle yan dal uzmanlık eğitimi aldığım Uludağ Üniversitesi Tıp Fakültesi İç Hastalıkları Ana Bilim Dalı ve Nefroloji Bilim Dalı Başkanımız Sayın Prof. Dr. Mustafa Yurtkuran hocama, eğitimimiz boyunca göstermiş olduğu içten ve yoğun emekten dolayı teşekkür ediyorum.

Gerek uzmanlık ve gerekse yan dal uzmanlığı yaptığım süre içinde tanıdığım olduğum ve birlikte çalışmaktan onur duyduğum eğitimimin her safhasında olduğu kadar tezim ile ilgili tüm süreçlerde yakın ilgi ve desteğini esirgemeyen, birlikte çalışıyor olmaktan her zaman şeref duyduğum Sayın tez hocam Prof. Dr. Mustafa Güllülü hocama, ayrıca Prof. Dr. Kamil Dilek, Prof.Dr. Mahmut Yavuz ve Prof.Dr. Alparslan Ersoy hocalarıma en içten teşekkürlerimi sunuyorum.

Birlikte zevkle çalıştığım, artık arkadaştan çok kardeşlerim yerine koyduğum nefrolojinin diğer yan dal uzmanı çalışma arkadaşlarıma içtenlikle teşekkür ediyorum.

Nefroloji klinik, poliklinik, hemodiyaliz , periton diyalizi ve transplantasyon ünitesinde birlikte görev aldığımız, hepsini tanımaktan büyük onur ve mutluluk duyduğum tüm ekip arkadaşlarıma çok teşekkür ediyorum.

Çalışmamın veri toplama aşamasında desteklerini esirgemeyen UÜTF Genel Dahiliye Bilim Dalı başkanı sayın hocam Prof. Dr. Celalettin Demircan'a, UÜTF Hemodinami laboratuvarı'nda çalışma olanağı sunan UÜTF Kardiyoloji Ana Bilim Dalı başkanı sayın Prof.Dr. Ali Aydınlar hocama ve hemodinami laboratuvarı çalışanlarına, UÜTF Hemodiyaliz ünitesinde görevli tüm hemşire ve sağlık personeline, dış merkezlerdeki hemodiyaliz ünitesinde görevli tüm hekim arkadaşlarıma ve tüm hemşirelere iyi niyetli tüm yardımları için teşekkürü borç biliyorum.

Çalışma sırasında kullandığımız kitlerin araştırılması, temini, çalışma kanlarının saklanması ve çalışılması konusunda benden çok daha fazla emeği olan UÜTF Mikrobiyoloji Anabilim Dalı Başkanı Prof. Dr. Güher Göral hocama en içten dileklerle teşekkür ediyorum. UÜTF İmmünoloji Bilim

Dalında alışan Doç.Dr. Ferah Budak, çalışmamda canla başla, gece gündüz demeden uğraşan gerçek dostlarım Sayın Raziye lker ve Sayın Figen Aymak'a sonsuz teşekkürlerimi sunuyorum. Çalışmamın biyokimya ayağında UÜTF biyokimya laboratuvarlarını kullanma imkanlarını sunan Sayın Prof. Dr. Emre Sarandl'e ve parametrelerin çalışılmasında emeği olan Araştırma Görevlisi Dr. Burak Asıltaş ve Dr. Ebru Açıkgöz'e sonsuz teşekkürlerimi sunuyorum.

Tezimin istatistikleri için canla başla uğraşan Sayın Güven zkaya'ya ve dizayn ve yazım aşamasında yanımda olan Sayın Mehmet Kovacıoğlu'na en içten dileklerle teşekkür ediyorum.

Hayatımın her aşamasında yanımda olan beni her konuda cesaretlendirerek arkamda duran, olduğu gibi kabul ederek bağırlarına basan, sevgilerini esirgemeyen rahmetli babama, çok sevgili anneme ve canım kardeşlerime minnet ve şükranlarımı sunuyorum. Ailem kadar yakın, sevgili kardeşim Emel Yılmaz'a bana verdiği maddi ve manevi sonsuz destekler ve bana katlanma sabrı gösterdiği için sonsuz teşekkürlerimi sunuyorum, iyi ki varsın. Hayatımda iyi, kötü, her rolde yer alan tüm aktörlere beni ben yaptıkları için teşekkür ederim.

Tüm sahip olduklarımı bana lffeden yüce yaratıcıma şükürler olsun.

## ÖZGEÇMİŞ

12/05/1970'de İstanbul'da doğdum. İlk, Orta, Lise öğrenimimi aynı şehirde tamamlayıp 1987 yılında İstanbul Üniversitesi Tıp Fakültesi'nde eğitimime başladım.

1993 yılında mezun olarak Aralık 1993-Ağustos 1994 tarihleri arasında Kastamonu Daday Merkez İl Sağlık Ocağı'nda mecburi hizmet görevimi yaptım.

Ağustos 1994'de Uludağ Üniversitesi Tıp Fakültesi İç Hastalıkları Anabilim Dalı'nda İhtisasa başlayıp, 29/11/1999'da "SLE Nefritinde Klinikopatolojik Korelasyon" tezimle İç Hastalıkları Uzmanlığımı tamamladım.

Aralık 1999-Şubat 2002 tarihleri arasında Özel Bursa Doruk Tıp Merkezinde İç hastalıkları uzmanı olarak çalıştım. Şubat 2002-Ağustos 2006 tarihleri arasında Bursa Şevket Yılmaz Hastanesi İç Hastalıklarında uzman olarak görev yaptım.

Ağustos 2006-Şubat 2008 tarihleri arasında da Bursa Yüksek İhtisas Eğitim ve Araştırma Hastanesi İç Hastalıkları Bilim Dalı'nda uzman olarak görev yaptım.

Şubat 2008'de U.Ü.T.F. İç Hastalıkları Anabilim Dalı Nefroloji Bilim Dalı'nda yandal ihtisasına başladım.

Dr. Nimet Aktaş