

**T. C.
FIRAT ÜNİVERSİTESİ
TIP FAKÜLTESİ
İÇ HASTALIKLARI ANABİLİM DALI**

**SON DÖNEM BÖBREK YETMEZLİĞİ HASTALARINDA
SERUM VE TÜKÜRÜKTE ADİPONUTRİN DÜZEYLERİNİN
ARAŞTIRILMASI**

**UZMANLIK TEZİ
Dr. Selçuk TURGUT**

**TEZ DANIŞMANI
Prof. Dr. Bilge AYGEN**

**ELAZIĞ
2017**

DEKANLIK ONAYI

Prof. Dr. Ahmet KAZEZ

DEKAN VEKİLİ

Bu tez Uzmanlık Tezi standartlarına uygun bulunmuştur.

Prof. Dr. Emir DÖNDER

İç Hastalıkları Anabilim Dalı Başkanı

Tez tarafımızdan okunmuş, kapsam ve kalite yönünden Uzmanlık Tezi olarak kabul edilmiştir.

Prof. Dr. Bilge AYGEN _____

Danışman

Uzmanlık Tezi Değerlendirme Jüri Üyeleri

..... _____

..... _____

..... _____

..... _____

..... _____

TEŞEKKÜR

Dört yıl süresince, uzmanlık öğrenimime büyük katkıları olan başta tez danışmanım Prof. Dr. Bilge AYGEN olmak üzere sayın hocalarım; Prof. Dr. Emir DÖNDER, Prof. Dr. İ. Halil BAHÇECİOĞLU, Prof. Dr. Ayhan DOĞUKAN, Prof. Dr. Yusuf ÖZKAN, Prof. Dr. Mehmet YALNIZ, Prof. Dr. Hüseyin ÇELİKER, Prof. Dr. S. Serdar KOCA, Prof. Dr. Orhan Kürşat POYRAZOĞLU, Doç. Dr. Ulvi DEMİREL, Yrd. Doç. Dr. Kader UĞUR, Yrd. Doç. Dr. Asude AKSOY, Yrd. Doç. Dr. Ömür Gökmen SEVİNDİK'e teşekkür ederim.

Tezimin başlangıcından sonuna kadar olan tüm aşamalarında yardımlarını esirgemeyen saygıdeğer hocam Prof. Dr. Süleyman AYDIN'a teşekkür ederim.

Herşeyden önce her zaman yanımda olan, zorlu tıp eğitimi ve uzmanlık eğitimimde yanımda olan, annem Nahide TURGUT'a ve babam Mehmet TURGUT'a, kardeşlerim Fatih TURGUT'a, Nazan ERMAN'a, Yusuf TURGUT'a teşekkür ederim.

Romatoloji Anabilim Dalı'nda yan dal eğitimi alan ağabeyim Dr. Ahmet KARATAŞ'a ve İç Hastalıkları Anabilim Dalı'nda beraber görev yaptığım Dr. Soykan BİÇİM, Dr. Maşallah ÇAKIRER ile uzmanlık tezimi tamamlamada en az benim kadar emeği olan Dr. Ahmet GÜLMEZ kardeşime teşekkür ederim.

Uzmanlık eğitimim süresince beraber çalıştığım tüm asistan arkadaşlarıma, yan dal eğitimi alan ağabeylerime, iç hastalıkları servis ve polikliniklerinde çalışma arkadaşlarım olan tüm hemşire, personellere teşekkür ederim.

ÖZET

SON DÖNEM BÖBREK YETMEZLİĞİ HASTALARINDA SERUM VE TÜKÜRÜKTE ADİPONUTRİN DÜZEYLERİNİN ARAŞTIRILMASI

Bu çalışmada, rutin olarak hemodiyaliz programına dâhil olan kronik böbrek yetmezliği (KBY) hastalarında, enzimatik aktivite olarak lipaza benzerlik gösteren patatin-like phospholipase domain-containing protein 3 (PNPLA3) geni ile kodlanan bir açılgliserol O-açıltransferaz enzimi veya kalsiyum bağımsız fosfolipaz A2-epsilon enzimi olan adiponutrinin serum ve tükürük düzeylerinin değerlendirilmesi amaçlandı.

Çalışma için rutin hemodiyaliz programına alınan 55 son dönem böbrek yetmezliği (SDBY) hastası ve 30 sağlıklı gönüllü değerlendirildi. Hastaların ve sağlıklı kişilerin yaş, cinsiyet gibi demografik özellikleri kayıt edildi. Ardından kan ve tükürük numuneleri alındı. Mevcut numunelerden adiponutrin, aspartat aminotransferaz (AST), alanin aminotransferaz (ALT), üre, kreatinin, amilaz, lipaz, insülin ve HOMA-IR düzeyleri çalışıldı.

Çalışmaya alınan hastaların ve kontrol grubunun cinsiyet dağılımı benzerdi. Yaş ortalamaları hemodiyaliz grubunda $52,2 \pm 11,2$ yıl, kontrol grubunda $42,4 \pm 5,0$ yıl idi. Serum üre, kreatinin, amilaz, lipaz, insülin ve HOMA-IR düzeyleri, SDBY olup hemodiyaliz tedavisi altında olan hastalarda, kontrol grubuna göre istatistiksel olarak anlamlı olacak şekilde yüksek tespit edildi ($p < 0,05$). Serum aminotransferaz düzeyleri son dönem böbrek yetmezlikli hemodiyaliz hastalarında kontrol grubuna göre daha düşük tespit edildi. Kontrol grubuyla karşılaştırıldığında SDBY hastalarında serum ALT düzeyleri istatistiksel olarak daha düşük bulundu ($p < 0,05$).

ELISA yöntemi ile SDBY hastalarında ve kontrol grubunda serum ve tükürük adiponutrin düzeylerine bakıldı. Hemodiyaliz tedavisi altında olan hastalarda serum adiponutrin düzeyleri kontrol grubuna göre yüksek tespit edildi ve istatistiksel olarak anlamlı bulundu ($p < 0,05$). Tükürük adiponutrin düzeyleri SDBY olup hemodiyaliz tedavisi altında olan hastalarda kontrol grubuna göre yüksek tespit edildi. Tespit etmiş olduğumuz bu değerler istatistiksel olarak anlamlı değildi ($p > 0,05$).

Sonuç olarak hemodiyaliz tedavisi uygulanan SDBY hastalarında adiponutrin düzeyi normal kontrol grubuna göre daha yüksek düzeylerde saptanmıştır. Son

dönem böbrek yetmezliği hastalarında adiponutrin düzeyi artışının bu hastalarda görülen kardiyovasküler risk artışıyla ilişkisi konusunda yeni çalışmalara ihtiyaç vardır.

Anahtar Kelimeler: Son dönem böbrek yetmezliği, PNPLA3, adiponutrin, lipaz



ABSTRACT

THE INVESTIGATION OF THE LEVEL OF ADIPONUTRIN IN THE SERUM AND SALIVA ON END STAGE KIDNEY DISEASE PATIENTS

In this study, we aimed that to evaluate the level of serum and saliva adiponutrin which is a calcium independent phospholipase A2-epsilon enzyme or similar about enzymatic activity to lipase and an acylglycerol O-acyltransferase enzyme its gene coded by patatin-like phospholipase domain-containing protein 3 (PNPLA3) on the patients who had chronic kidney failure (CKF) admitted to routine hemodialysis.

Routine hemodialysis program admitted 55 end stage kidney disease patients and 30 healthy volunteer was evaluated for this study. Patients and healthy ones demographic characteristics like age, gender was recorded. After that blood and saliva samples were taken. Adiponutrin, aspartat aminotransferase (AST), alanin aminotransferase (ALT), urea, creatinine, amylase, lipase, insulin and HOMA-IR levels was studied from samples.

The distribution of gender on patients and control group were similar. The mean of age in hemodialysis group was $52,22 \pm 11,2$ year, $42,4 \pm 5,0$ year in control group. Serum urea, creatinine, amylase, lipase, insulin and HOMA-IR levels on the patient who had end stage kidney disease was admitted to hemodialysis was statistically higher according to the control group ($p < 0,05$). The serum aminotransferase levels were lower in the patients with ESRD on hemodialysis than control group. Serum ALT levels in the ESRD patients were significantly lower compared with controls ($p < 0,05$).

Serum and saliva adiponutrin levels were evaluated with ELISA method on end stage kidney disease patients and control group. The serum adiponutrin levels were higher in patiens undergoing hemodialysis treatment than that in the control group and this results were statistically significant ($p < 0,05$). Saliva adiponutrin levels were higher in patients with end stage kidney disease undergoing hemodialysis treatment with respect to the control group. But this results were not statistically meaningful ($p > 0,05$).

As a result, adiponutrin levels were found higher in patients with end stage renal disease treated with hemodialysis than in normal control group. There is a need

for new studies on the relationship between increased adiponutrin levels in patients with end-stage renal disease and increased cardiovascular risk in these patients.

Key Words: End stage kidney disease, PNPLA3, adiponutrin, lipase



İÇİNDEKİLER

BAŞLIK SAYFASI	i
DEKANLIK ONAYI	ii
TEŞEKKÜR	iii
ÖZET	iv
ABSTRACT	vi
İÇİNDEKİLER	viii
TABLO LİSTESİ	xi
ŞEKİL LİSTESİ	xii
KISALTMALAR LİSTESİ	xiii
1. GİRİŞ	1
1.1. Böbreklerin Gelişimi	1
1.1.1. Pronefroz	1
1.1.2. Mezonefroz	2
1.1.3. Metanefroz	3
1.1.4. Böbreğin Anatomisi	4
1.1.4.1. Böbreğin Kılıfları	5
1.1.4.2. Capsula Fibrosa	6
1.1.4.3. Capsula Adiposa	6
1.1.5. Böbreğin Komşulukları	6
1.1.5.1. Sağ Böbrek	6
1.1.5.2. Sol Böbrek	7
1.1.5.3. Böbreklerin Yapısı	7
1.1.5.4. Cortex Renalis	7
1.1.5.5. Medulla Renalis	7
1.1.5.6. Sinus Renalis	8
1.1.5.7. Böbreğin Kanal Sistemi (Tubulus Renalis)	8
1.1.6. İdrar Kanalcıkları	8
1.1.7. İdrar Kanalcıklarının Histolojik Ayrımı	9
1.1.8. Böbreğin Damarları	11
1.2. Kronik Böbrek Yetmezliği	13

1.2.1. Kronik Böbrek Hastalığı Kliniği	18
1.2.2. Kronik Böbrek Yetmezliğinde Klinik ve Laboratuvar Belirti ve Bulgular	18
1.2.2.1. Sıvı Elektrolit Bozuklukları	18
1.2.2.2. Mental ve Nörolojik Bulgular	18
1.2.2.3. Psikiyatrik Bozukluklar	18
1.2.2.4. Göz Bulguları	19
1.2.2.5. Gastrointestinal Sistem	19
1.2.2.6. Hematolojik-İmmünolojik Sistem	19
1.2.2.7. Kardiyovasküler ve Pulmoner Sistemlerdeki Bulgular	19
1.2.2.8. Dermatolojik Bozukluklar	19
1.2.2.9. Metabolik Bozukluklar	19
1.2.2.10. Üreme Sistemi	20
1.2.2.11. Diğer Bulgular	20
1.2.2.12. Kemik, Fosfor ve Kalsiyum Anormallikleri	20
1.2.2.13. KBY’de Kardiyovasküler ve Pulmoner Bozukluklar	22
1.2.2.14. Kronik Böbrek Yetmezliğinde Karbonhidrat Metabolizması	24
1.2.2.15. Hemodiyaliz Hastalarında Görülen Lipid Metabolizma Bozuklukları	25
1.2.2.16. Kronik Böbrek Yetmezliğinde Hematolojik Anormallikler	27
1.2.3. Kronik Böbrek Yetmezliği Tedavisi	28
1.2.3.1. Hemodiyaliz	31
1.2.3.1.1. Diyaliz Endikasyonları	31
1.2.3.1.2. Hemodiyaliz Tedavisinin Avantajları	31
1.2.3.1.3. Hemodiyaliz Tedavisinin Dezavantajları	32
1.2.3.1.4. Hemodiyaliz Komplikasyonları	32
1.2.3.1.4.1. Hemodiyalizde Akut Komplikasyonlar	32
1.2.3.1.4.2. Hemodiyalizde Kronik Komplikasyonlar	32
1.3. Adiponutrin (PNPLA3)	34

2. GEREÇ VE YÖNTEM	37
2.1. Çalışmadaki Hasta ve Kontrol Grubu Sayısı	37
2.2. Numunelerin Alınması	37
2.3. Laboratuvar İncelemeleri	37
2.4. ELISA Kiti İçin Önerilen Protokol	38
2.5. İstatistiksel İşlemler	38
3. BULGULAR	39
3.1. Serum Üre Düzeyi	39
3.2. Serum Kreatinin Düzeyi	39
3.3. Serum AST Düzeyi	39
3.4. Serum ALT Düzeyi	39
3.5. Serum Amilaz Düzeyi	40
3.6. Serum Lipaz Düzeyi	40
3.7. Serum İnsülin Düzeyi	40
3.8. Serum Adiponutrin Düzeyi	40
3.9. Tükürük Adiponutrin Düzeyi	41
3.10. Hemoglobin Ölçümleri	41
3.11. Hematokrit Ölçümleri	42
3.12. Serum Glukoz Düzeyi	42
3.13. Serum Total Protein Düzeyi	42
3.14. Serum Albumin Düzeyi	42
3.15. Serum Total Kolesterol Düzeyi	42
3.16. Serum HDL Kolesterol Düzeyi	42
3.17. Serum LDL Kolesterol Düzeyi	43
3.18. Serum Triglisericid Düzeyi	43
3.19. HOMA-IR Skoru	43
3.20. Diabetik HD Hastaları ile Nondiabetik HD Hastalarında Serum Adiponutrin Düzeyi	43
3.21. Serum Adiponutrin Düzeyi ile Diğer Parametrelerin Korelasyonu	43
4. TARTIŞMA	45
5. KAYNAKLAR	57
6. ÖZGEÇMİŞ	82

TABLO LİSTESİ

Tablo 1. Kronik böbrek hastalığının evreleri	15
Tablo 2. Bölgelere göre KBY etiyolojisi	16
Tablo 3. Böbrek yetmezliği gelişimini kolaylaştıran faktörler	16
Tablo 4. Kronik böbrek yetmezliğinde diyetin protein içeriği	29
Tablo 5. Biyokimyasal parametreler	44
Tablo 6. Demografik parametreler	44



ŞEKİL LİSTESİ

Şekil 1.	Böbreğin ve böbrek üstü bezinin önden görünümü	5
Şekil 2.	Nefron ve toplayıcı kanallar	11
Şekil 3.	Böbreğin arter ve venöz sistemi	13
Şekil 4.	Serum adiponutrin ölçümünün (ng/mL) ortalaması ve gruplar arasındaki değişimi	40
Şekil 5.	Tükrük adiponutrin ölçümü (ng/mL) ortalaması ve gruplar arasındaki değişimi	41



KISALTMALAR LİSTESİ

ACE	: Anjiyotensin dönüştürücü enzim
ALT	: Alanin aminotransferaz
AST	: Aspartat aminotransferaz
BUN	: Kan üre azotu
Ca	: Kalsiyum
DM	: Diabetes mellitus
GFR	: Glomerüler filtrasyon hızı
HDL	: High Densitiy Lipoprotein
HOMA-IR	: Homeostatic Model Assessment-Insulin Resistance
HT	: Hipertansiyon
HTGL	: Hepatik Triglicerid Lipaz
KBH	: Kronik böbrek hastalığı
KBY	: Kronik böbrek yetmezliği
KVH	: Kardiyovasküler hastalık
KY	: Kalp yetmezliği
LDL	: Low Density Lipoprotein
LPL	: Lipoprotein lipaz
mRNA	: Mitokondriyal ribonükleik asit
P	: Fosfor
PTH	: Parathormon
PNPLA3	: Patatin-like phospholipase domain-containing protein 3
RAAS	: Renin-anjiyotensin aldosteron sistemi
RRT	: Renal replasman tedavisi
SAPD	: Sürekli ayaktan periton diyalizi
SDBY	: Son dönem böbrek yetmezliği

1. GİRİŞ

1.1. Böbreklerin Gelişimi

İnsan embriyosunda böbrekler, kranialden kaudale doğru farklılaşan ve intermediate mezodermin oluşturduğu pronefroz, mesonefroz ve metanefroz adı verilen üç sistemden gelişir (1).

Bu organlar biri diğerinin değişmiş şekli olmayıp, yeniden meydana gelen organlardır. Pronefroz rudimenterdir ve görev yapmaz. İlkel balıklarda kalıcı böbreği oluşturur. Mezonefroz erken fetal dönemde kısa bir süre için görev yapar; kurbağa ve balıklarda kalıcı böbreği şekillendirirler. Metanefroz'dan ise, insanda kalıcı böbrek oluşur.

1.1.1. Pronefroz

İlk segment saplarının parietal mesoblastlarının her birinden dışa, yani ektoderme doğru olan divertiküller vasıtasıyla pronefroz sahasında birbiri ardına segmental olarak bir sürü pronefroz kanalcıkları meydana gelir. Bu sırada ilk segment saplarının somitlere giden tarafı kaybolduğu halde, yan plaklara olan bağımlılıkları 'tamamlayıcı kanalcıklar' adı verilen çukur borucuklar halinde devamlı olarak kalır. Bu tamamlayıcı kanalcıklar, pronefroz kanalcıklarına doğru uzanır ve onların gövde boşluğu ile bağlantı kurmalarını sağlarlar. Tamamlayıcı kanalcıkların pronefroz kanalcıklarına ağızlandığı ve bu suretle onların gövde boşluğu ile bağlantı kurduğu yerler huni tarzında genişleyerek ve epitellerinde titretiler tüyler hasıl olarak pronefroz hunileri adı verilen tüylü hunileri teşkil ederler (2, 3).

Birbiri ardına segmental olarak duran pronefroz kanalcıkları ortak bir kanal (Pronefroz Kanalı) halinde birleşirler; bu ortak kanal, kaudal tarafa doğru büyüyerek kloakanın ventral kısmına ağızlanır ve bu suretle primer üreteri (Wolff kanalını) teşkil eder (2).

Pronefroz'un faaliyete geçtiği amniyonsuz hayvanlarda (Cyklostom ve Amphibia sürfelerinde) amnionluların kloakasına kıyaslanabilecek olan boşluk, anus vasıtasıyla serbest olarak dışarıya açılır. Ekskret maddesini (idrarı) ihtiva eden gövde boşluğu sıvısı, ağızları kaudal tarafa doğru açık olan ve tüyleri pronefroz

kanalcıklarına doğru hareket eden huniler (Nephrostomlar) vasıtasıyla tekrar pronefroz kanalına gelerek buradan dışarıya sevk edilir (2).

Omurgalıların faaliyette bulunan pronefroz'larında idrar, Coelom duvarından gelişen ve aort dallarından beslenen arterial damar yumakcıkları (Glomeruli) vasıtasıyla kandan gövde boşluğuna süzülmetedir. Pronefroz böbrekler, memelilerde fonksiyonel değildir, yalnız pronefroz kanalı körelmez ve böbreğin yeni generasyonuna boşaltıcı kanal hizmetini görür (2-5).

1.1.2. Mezonefroz

Mezonefroz kanalcıkları da, ilk segment saplarından menşe almakta ve böylece birbiri ardına sıralanan solid hücre kümelerinden meydana gelmektedir (2). Bu kanalcıkların bir ucu ilk böbrek kanalı ile birleşir ve bu andan başlayarak ilk böbrek kanalı Wolff kanalı adını alır. Kanalcığın kör olan arka ucu genişler. Aorta'dan gelen küçük bir dal bu geniş ucun yakınında birçok kapillerlere ayrılır. Kapillerler birçok kıvrıntılar yaparak bir yumak (glomerulus) meydana getiriler ve bu yumaklar kanalcıkların genişlemiş kör uçlarına sokulurlar. Bu sırada kanal duvarının bir kısmı itilmiş olur ve glomerulus'ların etrafını saran, iki yapraktan yapılmış bir kapsül meydana gelir. Bowman kapsülü denilen bu kapsülün iki yaprağı arasında dar bir aralık vardır. Glomerulus'lardan gelen idrar, kapsülün iç yaprağında süzülür ve bu dar aralığa geçer. Buradan kanalcıklar ve Wolff kanalı aracılığı ile kloakaya dökülür. Şu halde mezonefroz böbrekte idrarın izlediği yol her taraftan kapalıdır ve bu yolun karın boşluğu ile bağlantısı yoktur. Glomerulus ve Bowman kapsülü beraber Malpighi cismini meydana getirirler. Mezonefroz böbrek kanalcıkları, ilk borucuklar gibi kısa kalmazlar. Uzunluğuna büyür ve kıvrımlar yaparlar (3).

İnsanlarda ise orta böbreğin 3-5 lumbal segmentler yüksekliğinde bulunan ve kaybolmayan parçası kranial ve kaudal olmak üzere iki parçaya ayrılır. Üst parçadan erkeklerde ductuli efferentes, kadınlarda epoophoronda'da görülen transver kanalcıklar meydana gelirler. Alt parçanın kanalcıklarından erkeklerde paradidymis, kadınlarda paraophoron meydana gelir. Wolff kanalının yukarı kısmından erkeklerde ductus epididymis, ductus deferens ve ductus ejaculatorius meydana gelir. Kadınlarda ise Wolff kanalının büyük bir kısmı yok olur. Yalnız küçük bir parçası,

epoophoron'da görülen longitudinal kanal şeklinde embriyolojik artık olarak kalır (3).

1.1.3. Metanefroz

Son böbrek, böbreğin üçüncü ve en çok gelişmiş şeklidir. İki taslaktan meydana gelir. Bunlardan biri üreter tomurcuğu, diğeri de mezoderm'den menşeyini alan nefrogen dokudur (2-4).

Üreter tomurcuğu Wolff kanalının arka tarafında, kanalın kloakaya açıldığı yere yakın olmak üzere evvela yuvarlak bir çıkıntı şeklinde ortaya çıkar. Tomurcuk kısa bir zamanda bir boru şeklini alır ve retroperitoneal bağ dokusu içinde evvela arkaya, sonra yukarıya doğru uzanır. Bu sırada üreter tomurcuğu daha arkada bulunan nefrogen doku ile karşılaşır ve yukarıya doğru çıkarken bu dokuyu da beraberinde getirir. Bir boru şeklini alan tomurcuğun yukarı kısmı genişler ve pelvis renalis'in taslağını meydana getirir. Bu taslağa propelvis adı verilir. Propelvis'in üst kenarından çıkan uzantılar nefrogen dokunun içine doğru büyür ve burada birçok ince dallara ayrılır. Bu şekilde calices renales ve toplayıcı kanalların da temelleri atılmış olur. Üreter tomurcuğundan meydana gelen borunun alt parçası, boru şeklini muhafaza eder ve uzunluğuna büyüyerek üreteri meydana getirir. Wolff kanalının bir çıkıntısı olan üreter tomurcuğundan meydana gelen ve böbreğin üretrogen parçalarını yapan pelvis renalis, calices renales ve toplayıcı kanallar, oluşan idrarı dışarıya iletmekle görevlendirilen parçalardır. Bunlardan nefrogen doku içinde gelişen toplayıcı kanallar evvela kör olarak bu doku içinde sonlanırlar. Böbreğin idrarı hazırlayıcı kısımları ise nefrogen dokudan meydana gelir (2).

Üreter tomurcuğu arkaya ve yukarıya doğru uzanırken nefrogen dokunun içine sokulduğu ve bu dokuyu da beraber getirdiği bilinmektedir. Bu şekilde nefrogen doku, tomurcuğun üst ucunun büyük bir kısmını saran bir kabuk meydana getirir. Boru ucunun genişlemesi, pelvis renales, calices renales ve toplayıcı kanalların meydana gelmesi ile bunları saran nefrogen kabuk da genişler, büyür. Toplayıcı kanallar nefrogen dokudan yapılmış bu kabuğun içinde kabuğun dış yüzeyine doğru uzanırlar ve kör distal uçlarından başlamak üzere daha ince kanallara ayrılırlar. Ayrılma kanalın sonuna kadar devam etmez ve pelvis'e yakın kısımda kanallar bitişik kalırlar. Bu şekilde meydana gelen yeni kanallar tekrar aynı şekilde,

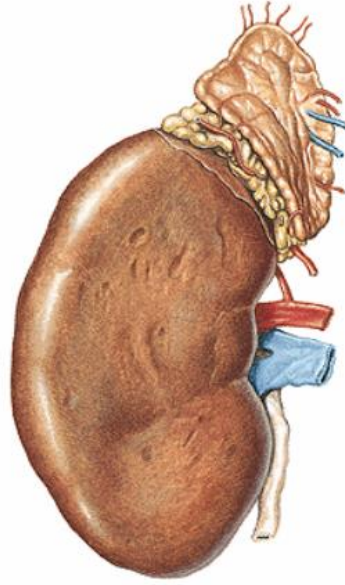
yani kör uçlardan başlayarak aşağıya doğru olmak üzere, daha ince kanallara ayrılır. Yeni meydana gelen kolların bu şekilde ayrılması birçok defalar tekrarlanır ve bronşial sistemde olduğu gibi burada da dallı budaklı ağaca benzeyen bir kanal sistemi meydana gelir. Böylece meydana gelen incecik toplayıcı kanalların sayısı milyonu aşar. Kanalların distal uçları evvela nefrogen doku içinde kör olarak sonlanırlar, proksimal uçları gitgide birbirleriyle birleşirler; pelvis'e yaklaştıkça kanalların sayıları da gitgide azalır ve sonunda calices renales'e dökülen büyük kanallar kalır. Bu şekilde böbrek taslağının içinde kanallardan yapılmış koniler meydana gelir. Konilerin tepeleri pelvis renalis'e, tabanları böbreğin dış yüzüne bakarlar (2, 3).

Toplayıcı kanalların kör uçlarını saran nefrogen dokuya mensup hücreler kanal uçlarının üzerinde kapak şeklinde yuvarlak cisimcikler meydana getirirler. Kısa bir zaman içinde bu cisimcikler armut şeklini alırlar ve ortalarında boşluk meydana gelir. Bunlara pronefron denir. Pronefron'un geniş tarafından çıkan bir uzantı toplayıcı kanalların kör ucuna yapışır. Bir müddet sonra bunları birbirinden ayıran membran yok olur ve bu şekilde protonefron boşluğu toplayıcı kanala açılmış olur. Protonefron'un diğer tarafı uzunluğuna büyür ve (S) harfi şeklinde kıvrılarak üst ve alt olmak üzere iki kavis meydana gelir. Alt kavsin ucu genişler ve buraya sokulan küçük bir arter dalının kapillerlerinden yapılmış glomerulus'u sararak Bowman kapsülü adını alır. Bu şekilde glomerulus ve bu glomerulus'un her tarafını saran Bowman kapsülünden meydana gelen cisimciğe corpuscula renis veya Malpighi cisimleri denir. Üst kavis uzunluğuna fazla büyük ve çeşitli şekilde kıvrıntılar yaparak tubuli contorti proksimalis, tubuli contorti distalis ve Henle kavsi adı verilen ve kesilmeden birbirleriyle uzanan idrar kanalcıklarını meydana getirir. Malpighi cisimcikleri ve bu cisimlere ait olan idrar kanalcıklarını çeşitli parçaları ile birlikte, nefron adı verilen ve böbreğin idrar yapan elementlerini yaparlar. Nefrojen dokudan menşeyini alan nefronların uretrogen orjinli olan toplayıcı kanallarla birleşmesiyle böbreğin kanal sistemi tamamlanmış olur (2, 3).

1.1.4. Böbreğin Anatomisi

Böbrekler, metabolizma artıklarının büyük kısmının vücuttan uzaklaştırılmasını sağlayan bir çift organdır (6). Ayrıca kan basıncının

düzenlenmesinde etkili olan renin'in ve eritrositlerin şekillenmesinde görev alan eritropoetinin üretiminde ve vitamin D'ye, hidroksil gruplarının eklenmesinde görev yapar (1). Karın arka duvarının en üst kısmında ve columna vertebralis'in her iki yanında bulunurlar. Böbreklerin her tarafını gevşek bağ dokusu ve yağ dokusu sarar, ön yüzünü periton örter. Üst uçları 12. göğüs omurunun üst kenarı, alt uçları ise 3. bel omuru seviyesinde bulunur. Karın boşluğunun sağ üst kısmında karaciğerin bulunması nedeniyle, sağ böbrek soldakine oranla biraz aşağıda bulunur. Böbreklerin uzun eksenini, omurgaya hemen hemen paraleldir. Her bir böbrek yaklaşık 11,5 cm uzunluğunda, 5-7 cm genişliğinde ve 2,5 cm kalınlığındadır. Ağırlığı erişkin erkeklerde, 125 ile 170 gr, kadınlarda ise 115 ile 155 gr kadardır. Böbrekler kuru fasulye şeklinde olup, facies anterior ve facies posterior olmak üzere iki yüzü, margo medialis ve margo lateralis olmak üzere iki kenarı, extremitas superior ve extremitas inferior olmak üzere iki de ucu vardır (7-10).



Şekil 1. Böbreğin ve böbrek üstü bezinin önden görünümü (11).

1.1.4.1. Böbreğin Kılıfları

Böbreği içten dışa doğru capsula fibrosa, capsula adiposa ve fascia renalis olmak üzere üç kılıf sarar (3, 6, 9, 12).

1.1.4.2. Capsula Fibrosa

Böbreği dıştan saran, ince fakat sağlam fibröz bir kılıftır. Böbrek hilusuna geldiğinde iki yaprağa ayrılır. Bu yapraklardan birisi, böbrek hilus'unda bulunan yapıların üzerine atlayarak, onların adventitiası olarak devam eder. Diğer yaprak ise hilum renale'den içeri girer ve papillalar hariç olmak üzere, sinus renalis'in iç yüzünü örter (3, 9, 12).

1.1.4.3. Capsula Adiposa

Capsula fibrosa'yı dıştan saran bir yağ tabakasıdır. Bu yağ tabakası böbrek hilusundan geçerek sinus renalis'e girer ve sinus renalis'teki yapılar arasındaki boşlukları doldurur (3, 9, 12).

Fascia Renalis: Karın duvarındaki fascia subserosa'nın capsula adiposayı dıştan saran bölümüne, fascia renalis denir. Peritoneum ile fascia endoabdominalis arasında bulunan fascia subserosa, böbreğin dış kenarı yakınında yoğunlaşır ve iki yaprağa ayrılır. Bu yaprakların birisi böbreğin ön, diğeri ise arka tarafından geçerek mediale doğru uzanır. Fascia prerenalis de denilen ön yaprak, medialde böbrek damarları, v. cava inferior ve aorta'nın önünden geçerek karşı tarafın aynı yaprağı ile birleşir. Fascia retrorenalis de denilen arka yaprak, ön yapraktan daha kalındır. Arka yaprak m. psoas major'un fasiası ve fascia prevertebralis ile kaynaşır (3, 9, 12).

1.1.5. Böbreğin Komşulukları

1.1.5.1. Sağ Böbrek

Önde glandula suprarenalis dextra, karaciğer, duodenum'un 2. kısmı ve flexura coli dextra, alt ucun küçük bir bölümü, incebağırsak kıvrımları ile komşuluk yapar. Sadece karaciğer ve ince bağırsak ile sağ böbrek arasında peritoneum bulunur. Diğer komşularıyla arasında peritoneum bulunmaz, dolayısıyla bunlar fascia renalis'e yapışık durumdadırlar. Arkada diafragma, recessus costodiaphragmaticus, 12. kaburga, m. psoas major, m. quadratus lumborum ve m. transversus abdominis ile komşuluk yapar. N. subcostalis (T12), n. iliohypogastricus ve n. ilioinguinalis (L1) böbreğin lateralinde aşağı doğru seyrederler (6, 8, 9, 12).

1.1.5.2. Sol Böbrek

Önde glandula suprarenalis sinistra, dalak, mide, pankreas, flexura coli sinistra ve jejunum ile komşuluk yapar. Bu komşuların sadece dalak ve jejunum periton aracılığıyla komşuluk yapar. Diğer komşularıyla aralarında peritoneum bulunmaz, dolayısıyla bunlar fascia renalis'e yapışık durumdadırlar. Arkada diafragma, recessus costa diaphragmaticus, 11. ve 12. kaburgalar, m. psoas major, m. quadratus lumborum, m. transversus abdominis ile komşudur. Nervus subcostalis (T12), n. iliohypogastricus ve n. ilioinguinalis (L1) böbreğin lateralinde aşağı doğru seyrederek (6, 8, 9, 12).

1.1.5.3. Böbreklerin Yapısı

Taze bir böbreği kenarlarından geçen bir kesitle ikiye ayırarak kesit yüzeyini incelediğimizde, renk ve fonksiyon bakımından farklı iki bölümden oluştuğunu görürüz. Daha açık renkli olan dış kısmına cortex renalis, daha koyu renkli olan iç kısmına ise medulla renalis denir (9).

1.1.5.4. Cortex Renalis

Papilla renalis'ler dışında pyramis renalis'leri çepeçevre saran böbrek dokusudur. İki kısımdan oluşur. Birinci kısım capsula fibrosa ile pyramis renalis'lerin tabanı arasında yer alır. Bu kısım büyüteç ile incelendiğinde, medullar cevhere ait uzantılar (pars radiata) ile bunların etrafını saran koyu renkli cortex renalis bölümüne pars convoluta denir. Cortex renalis'te corpusculum renale'ler (Malpighi cisimcikleri) ve idrar kanalcıklarının bir kısmı yer alır. Malpighi cisimcikleri toplu iğne başı büyüklüğünde, kırmızı nokta şeklinde görülür. İkinci kısım Malpighi piramitleri arasında yer alır. Sinus renalis'e kadar sütun şeklinde uzanır. Bu sütuna columna renalis adı verilir (6, 9, 12).

1.1.5.5. Medulla Renalis

Böbrek sinus'unun etrafında sıralanmış koni biçiminde cisimlere ayrılmıştır. Bunlara pyramides renales veya Malpighi piramidleri denir. Bu piramidlerin basis pyramis denilen taban kısımları böbreğin dış yüzüne, papilla renalis denilen tepe kısımları ise sinus renalis'e yönelmiştir. Pyramis renalis'ler birbirine değmeyecek

şekilde sinus renalis etrafında dizilmişlerdir. Bunların arasında columna renalis (Bertin sütunları) denilen kortikal cevher uzantıları bulunur. Üç boyutlu olarak düşünüldüklerinde, bir pyramis renalis'in sadece papilla renalis kısmı hariç olmak üzere, diğer yüzleri tamamen kortikal cevherle sarılıdır. İşte bir pyramis renalis ve bunu saran kortikal cevher bölümüne bir böbrek lobu (lobus renalis) denir. Kesitlerde koyu kırmızı renkte olan pyramis renalis'lerin taban kısımlarından kortikal cevhere parmak gibi uzantılar girer. Medullar cevhere uzanan bu uzantılara pars radiata (Ferrein uzantıları) denir (6, 9, 12).

1.1.5.6. Sinus Renalis

Böbreğin içinde yer alan, böbreğin şekline uyan bir boşluktur. Capsula fibrosa hilum renale'den içeri girerek sinus renalis'in iç yüzünü örter. Bu boşluğun içinde kaliks renalis'ler, pelvis renalis, böbreğin damarları ve sinirleri bulunur. Ayrıca bu oluşumların arasında kalan boşlukları da yağ dokusu doldurur (9, 12).

1.1.5.7. Böbreğin Kanal Sistemi (Tubulus Renalis)

Glomerulus'da süzülen idrar, bir takım kanal sisteminden geçerek, sonunda papilla renalis'deki foramen papillare denilen deliklerden kalikslere dökülür. İşte süzülmenin başladığı yerden sonlanma yerine kadar olan kanal sistemine tubulus renalis denir. Tubulus renalis hem menşe, hem de fonksiyon bakımından farklı iki bölümden oluşur (9). Bunlardan birincisi idrar kanalcıkları olup bir diğeri ise toplayıcı kanallardır.

1.1.6. İdrar Kanalcıkları

İdrarın kandan süzülerek hazırlanması ile ilgili olup, menşeyini nefrojen dokudan alır. Bu kanal sistemi capsula glomerularis (Bowman kapsülü) ile başlar. Bowman kapsülünün içinde glomerulus denilen damar yumağı bulunur. Glomerulus ve bunu saran Bowman kapsülüne birlikte corpusculum renale denilir. Her bir böbreğin kortikal cevherinin pars convoluta denilen bölümünde yaklaşık 1.250.000 adet corpusculum renale bulunur. Corpusculum renale'nin damarların girip çıktığı kutbuna polus vaskularis, süzülen idrarın çıktığı kutbuna ise polus tubularis denilir. Her bir Bowman kapsülünden bir adet idrar kanalcığı başlar. Bu kanallar böbrek dokusunun muhtelif kısımlarında birçok kıvrıntılar yaparak uzanır ve sonunda

toplayıcı kanallara açılırlar. Seyri esnasında bir takım genişleme ve daralmalar gösteren idrar kanalcıkları, birbirleriyle anastomoz yapmazlar. Bu bölüme ait kanalcıklarda glomerulusta kandan süzülen idrarın suyu tekrar emilerek kan dolaşımına geçer. Her bir corpusculum renale ve buna ait idrar kanalcığı, kandan idrarı süzen bir birim oluşturur (9). Böbreğin fonksiyonel ünitesi olan bu birime nefron denir. Yaklaşık olarak insan böbreği 1.250.000 adet nefron içerir. Buna karşın erişkin bir sıçan böbreğinde yaklaşık 30.000 ile 34.000 arasında nefron bulunur. Nefron metanefrik blastemadan orijin alır. Robert F. ve David E. (13) çalışmalarında 2 tip nefron olduğunu belirtmişlerdir. Bunlar superficial ve juxtamedullar nefronlardır. Bir başka kaynakta ise nefron, kortikal ve juxtamedullar nefron olarak ikiye ayrılmış ve kortikal nefron ise superficial ve midcortical nefron olmak üzere ikiye ayrılmıştır. Kortikal nefronlar toplam nefronun %85'ni oluşturur. Juxtamedullar nefronlar ise geri kalan %15 lik kısmı oluşturur (14, 15).

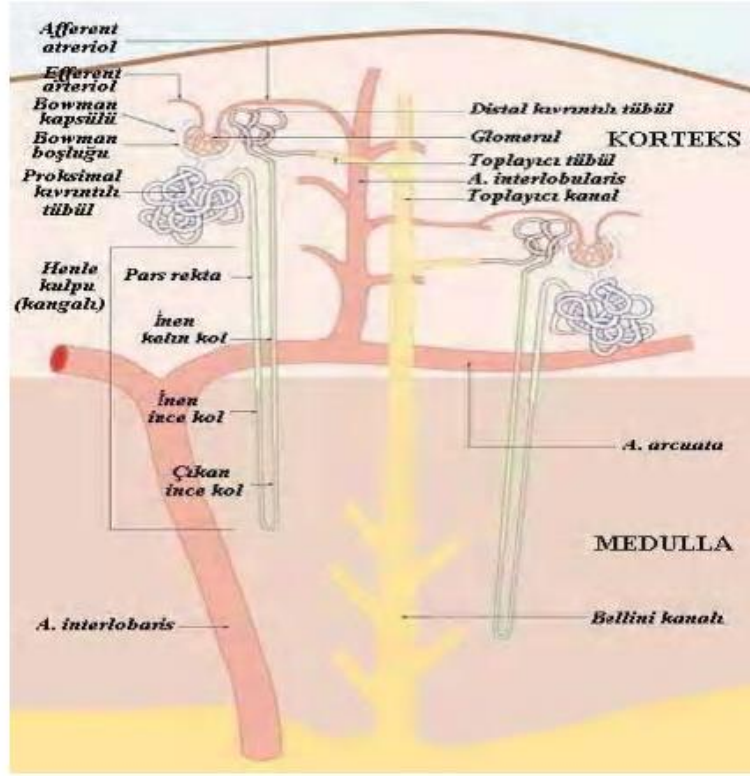
İdrar kanalcıkları dış görünüş ve durum bakımından 3 parçaya ayrılırlar. İdrar kanalcığının Bowman kapsülünden sonra gelen birinci parçası Malpighi cisimciğinin etrafında birçok kıvrımlar yapar. Bu parçaya tubuli contortis proximalis denir. Bu tubul kortikal cevherde bulunur. İdrar kanalcığının bundan sonra gelen parçasına Henle kavsi denir. Henle kavsinin biri inen diğeri yükselen olmak üzere iki parçası vardır. İnen ve yükselen parçalar birbirine paralel olarak ve böbrek sinus'una radier durumda uzanırlar. Henle kavislerinin uzunluğu çok değişiktir. Kısa kavisler böbreğin dış yüzüne yakın olan Malpighi cisimciklerine ait olup medullar uzantılar içerisinde bulunurlar. Uzun kavisler Malpighi piramitlerine sokulur ve sinus'a uzanırlar. Henle kavsinin yükselen parçası tekrar aynı Malpighi cisimciğinin yakınlarına döner ve burada birçok kıvrımlar yaparak tubuli contortis distalis'i meydana getirir. Bu parçanın distal ucu toplayıcı kanalcıkla birleşir (3).

1.1.7. İdrar Kanalcıklarının Histolojik Ayrımı

İdrar kanalcıkları histolojik bakımdan beş bölüme ayrılır. Bunlar temel parça, henle kavsinin inen ince parçası, Henle kavsinin kalın parçası, ara parça, bağlayıcı parça.

İdrar Kanalcıklarının Histolojik Ayrımı

- **Temel Parça:** Bu parça Bowman kapsülünden başlar ve tubuli contorti proksimalis ile Henle kavsinin inen parçasının bir kısmını içine alır. Temel parçanın, şekil bakımından biri kıvrıntılı, diğeri düz olmak üzere iki parçası vardır (pars convoluta ve pars recta). Temel parçanın hücreleri prizmatik veya kubik biçimde olup sitoplazmasında bulunan granül ve Heindenhein çizgileri yüzünden saydam değildir. Boşluğa bakan yüzlerinde tüyler bulunur.
- **Henle Kavsinin İnce Parçası:** İdrar kanalcığının bu parçasının uzunluğu çok değişik olup, bazen Henle kavsinin inen parçasının yalnız bir parçasını işgal eder. Bazen de kavsin tepesini aşarak, yükselen parçasının bir parçasını da meydana getirir. Bu parça damar endoteline benzer yassı epitel hücrelerinden yapılmıştır.
- **Henle Kavsinin Kalın Parçası:** Bu parça histolojik yapı bakımından, kısmen temel parçaya benzer. Yalnız burada hücrelerin serbest yüzlerinde tüyler bulunmaz. Burada da epitelyum hücreleri kübik biçimdedir. Fakat temel parça hücrelerine nazaran daha alçaktır. Hücrelerin bazal kısımlarında Heindenhein çizgileri ve distal kısımlarında granüller görülür. Bundan dolayı, temel parçada olduğu gibi, burada da hücreler saydam değil ve boyandıkları zaman koyu renk alırlar.
- **Ara Parça:** Bu parça tubuli contorti distalis'e tekabül eder. Burada kanalcık duvarının dış yüzünde, hafif kabartılar görülür. Bu parçanın hücreleri Henle kavsinin kalın parçasındaki hücrelere benzerler.
- **Bağlayıcı Parça:** Bu parça çok kısa ve tubuli renales contorti distalis tekabül eden ara parçayı toplayıcı kanalcık ile birleştirir (3).



Şekil 2. Nefron ve toplayıcı kanallar

Böbreğin Segmentleri: Böbrek, kan damarlarının dağılımı sahasına göre beş segmente ayrılır. Bunlardan birisi üst kutupta (segmentum superius), birisi alt kutupta (segmentum inferius), ikisi ön yüzün orta kısmında (segmentum anterius superius, segmentum anterius inferius), biri de arka yüzün orta kısmında (segmentum posterius) bulunur (9, 12).

Böbreğin Lenf Drenajı: Lenf damarları üç pleksus oluşturur. Bunlardan birincisi tubulus renalis'lerin çevresinde, ikincisi fascia renalis'in altında, üçüncüsü de corpus adiposum pararenale'de bulunur. Birinci pleksusdaki damarlar birleşerek 3-4 ana dal oluşturur. Hilum renale'den çıkarken diğer iki pleksus'un damarları ile birleşirler. Böbrekten çıkan lenf damarları v. renalis'i takip ederek aorta'nın yan tarafındaki nodi lymphatici lumbales'e açılırlar (9, 12).

1.1.8. Böbreğin Damarları

A. renalis'ler her iki tarafta birinci ve ikinci lumbal omurlar arasındaki discus intervertebralis hizasında dik açı ile aorta'dan ayrılır. Ancak böbreklerin durumundan dolayı sol arter sağ arterden biraz daha yukarıda bulunur. A. renalis'ler hilum renalis'e gelince böbrek segmenti sayısınca dala ayrılır. A. segmentalis denilen

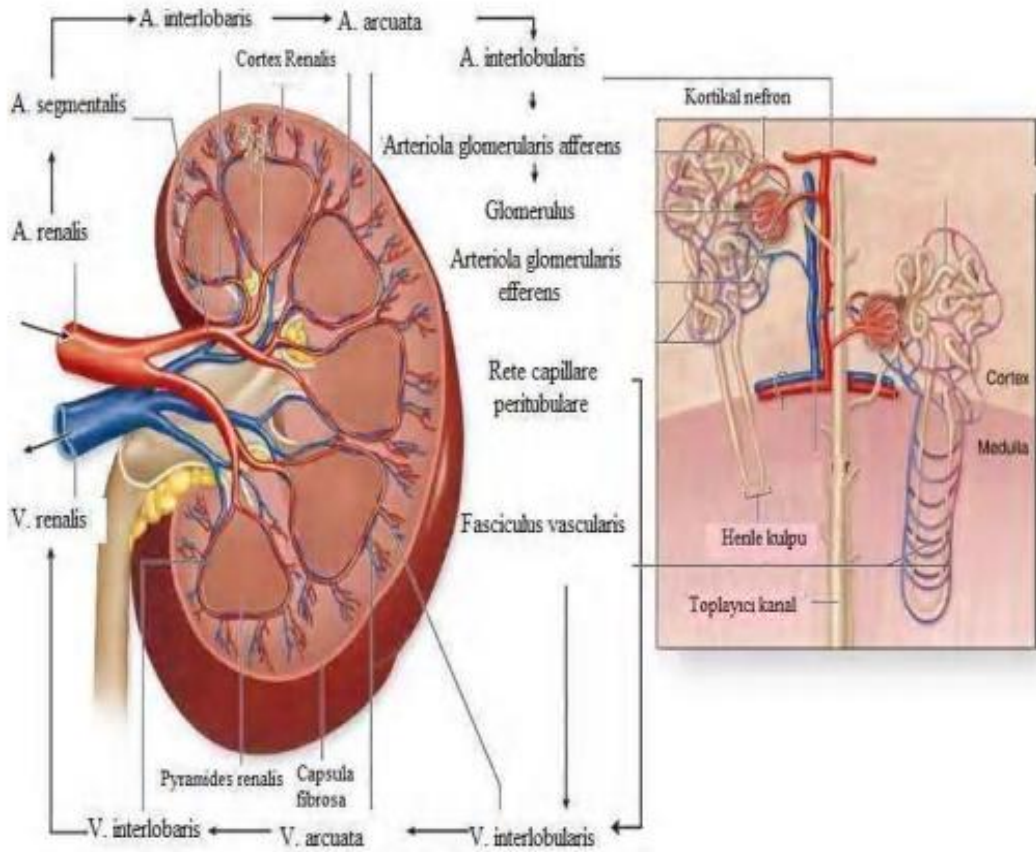
bu damarların çoğu pelvis renalis'in ön tarafından geçer. Fakat bazen 1 veya 2 tanesi en arkadan geçer. A. segmentalis'ler böbrek lobları arasında a. interlobaris dallarına ayrılır. A. interlobaris'ler kortikal ve medullar cevher hizasında yan tarafa kıvrılarak iki cevher arasında bir kavis şeklinde uzanırlar. A. arcuata denilen bu arterler, birbirleriyle anastomoz yapmazlar. A. arcuata'lardan dik olarak çıkan ince dallara, a. interlobularis adı verilir. A. interlobularis'ten yanlara doğru uzanan ince dallara arteriola glomerularis afferens denilir. Bunlar capsula glomerularis'in damar kutbundan girerek içeride rete capillare glomerulare denilen kılcal damar yumağını oluşturur. Bu kılcal damar yumağı, tekrar birleşerek arteriola glomerulare efferens'i oluşturur. Bu da, arterin girdiği kutuptan çıkarak v. interlobularis'e açılır (Şekil 3).

V. interlobularis de arterleri takip ederek sırasıyla v. arcuata, v. interlobularis, v. segmentalis ve sonuçta v. renalis olarak v. cava inferior'a açılır (3, 6, 9, 12, 16).

Arteriola glomerularis efferens, kortikal cevhere gelince tekrar kılcal dallara ayrılır. Bu kılcal damarlar menşeyini nefrojen dokudan alan idrar kanalcıklarının etrafında rete capillare peritubulare corticale denilen bir ağ oluştururlar. Bu ağdaki kan, konsantre olup yavaş seyrederek. İdrar kanalcığındaki idrar ise fazla diluedir. Bu nedenle kan, idrar kanalındaki suyu tekrar emer. Bu şekilde glomerulustan süzülerek Bowman kapsülüne geçen suyun büyük bir kısmı, bu ağ vasıtasıyla tekrar emilmiş olur. Bu emilme esnasında bir takım maddeler de kan dolaşımına tekrar geri döner (3, 8, 9, 12).

Medullar cevheri besleyen arteriolea rectae medullares, kısmen a. interlobaris ve a. interlobularis'lerden çıkar, kısmen vas efferens'lerden meydana gelirler (3).

Böbreğin Sinirleri: Böbreğin sinirleri plexus renalis aracılığıyla gelir. Plexus renalis'e gelen sempatik lifler ganglia coeliaca, plexus coeliacus, ganglia aorticorenalia, n. splanchnicus imus, n. splanchnicus lumbalis I ve plexus aorticus abdominalis'ten; parasempatik sinir lifleri ise n. vagus'tan gelir. Plexus renalis'e ait sinir lifleri a. renalis'in dalları çevresinde tubulus renalis'lere, özellikle kortikal tübüllere, glomerulus'lara ve damarlara ulaşır. Bu sinirler temelde vasomotor olup, sempatik sinir lifleri damarları daraltarak geçen kan miktarını azaltır (6, 9, 12).



Şekil 3. Böbreğin arter ve venöz sistemi

1.2. Kronik Böbrek Yetmezliği

Kronik böbrek yetmezliği, ilerleyici bir böbrek hastalığı varlığında, böbreğin metabolik ve endokrin fonksiyonlarının kalıcı kaybı olarak tanımlanabilir (17). Kronik böbrek yetmezliği, mutlak nefron sayısı ve fonksiyonlarındaki azalma ile sonuçlanan ve sıklıkla son dönem böbrek yetmezliğine götüren pek çok etiyolojik nedeni olan, patofizyolojik bir süreçtir. Son dönem böbrek yetmezliği ise böbrek fonksiyonlarının geri dönüşümsüz kaybı ile karakterize ve hayatı tehdit eden üremiden korumak için hastaya renal replasman tedavisinin (RRT) uygulandığı klinik bir tablodur (18-21). Üremi ise akut veya KBY'nin sonucu oluşan ve tüm organlardaki fonksiyon bozukluğunu yansıtan klinik ve laboratuvar bir sendromu tanımlar (22).

Kronik böbrek hastalığı, temelde yatan böbrek hastalığının etiyolojisi ne olursa olsun en az 3 ay süren objektif böbrek hasarı ve/veya GFH 60 ml/dk/1,73 m² nin altına inmesi durumu olarak tanımlanmaktadır. Böbrek hasarına ait kanıtlar yapısal veya fonksiyonel nitelikte olabilir; bu bulgular idrar, kan testleri,

görüntüleme çalışmalarından ve böbrek biyopsisinden elde edilebilir. Böbrek hasarının sık rastlanan ve kolayca saptanabilen göstergesi proteinürüdür.

Kronik böbrek yetmezliğinin fizyopatolojisi altta yatan primer hastalığa özgü başlatıcı mekanizmalar içerir. Bunun yanında, iş gören kitlenin azalması sonucunda ortaya çıkan ve ilerleyici bir özellik gösteren mekanizmalar da mevcuttur. Böbreğin iş gören kitlesinin azalması sağlam nefronlarda fonksiyon artışına ve hipertrofiye neden olur. Bu kompensatris hipertrofi, başlangıçta adaptasyon olarak gelişen hiperfiltrasyona bağlıdır ve vazoaaktif moleküller, sitokinler ve büyüme faktörleri ile oluşturulur. Glomerüler hiperfiltrasyon ise glomerül kapiller basıncı ile birlikte plazma akımının artması ile gerçekleştirilir. Sonuçta kısa süreli bu değişiklikler kalan nefron kitlesinde skleroza zemin hazırlayan maladaptif değişikliklere yol açar ki bu da altta yatan hastalığa göre değişmeksizin glomerüllerde skleroza neden olur (22). Çalışmalar glomerül sklerozunun gelişiminde belirli evrelerin varlığını göstermiştir. İlk evrede endotel hasarı ve inflamasyon oluşur, bunu ikinci evrede mezengial proliferasyon takip eder ve nihayet üçüncü evrede ise glomerüler skleroz ve fibrozis meydana gelir (1). Sağlam kalan nefronların fonksiyonlarını azaltan bu patolojik yol, altta yatan primer hastalık aktivitesini yitirse bile devam eder. Bu fizyopatolojik mekanizmada renin-anjiyotensin aldosteron sisteminin (RAAS) aktivasyonu önemli rol oynar. İntrarenal RAAS aktifleşerek hem başlangıçtaki adaptif hiperfiltrasyona hem de ardından gelişen maladaptif hipertrofi ve skleroza katkıda bulunur. Renin-anjiyotensin aldosteron sisteminin aktivasyonunun uzun süreli bu maladaptif etkileri, kısmen, transforme edici büyüme faktörü (transforming growth faktör-TGF) gibi büyüme faktörleri ile oluşturulur (22).

Glomerüler filtrasyon hızının azalmasının bir göstergesi olarak serum üre ve kreatinin seviyesi yükselse bile GFR normalin %30'una düşmediği sürece hastalar asemptomatik kalabilir. Bununla birlikte, çok dikkatli bir şekilde yapılan muayenede, genellikle, böbrek yetmezliğinin erken klinik ve laboratuvar bulguları ortaya çıkarılabilir. Bunlar, noktüri, hafif düzeyde anemi, hafif güç kaybı, iştah azalması ve erken beslenme bozukluklarıdır. Laboratuvar incelemelerinde ise kalsiyum ve fosfor anormallikleri saptanabilir. Glomerüler filtrasyon hızı %30'un altına indiği zaman klinik belirtiler artar, böbrek yetmezliği ilerledikçe klinik tablo ağırlaşır ve biyokimyasal anormallikler gelişir. Hipovolemi, kontrolsüz hipertansiyon,

nefrotoksik ilaç kullanımı, radyokontrast maddeler ve enfeksiyonlar nedeniyle hafif ve orta derecedeki böbrek yetmezliği hızla ilerleyebilir (22).

İlerleyici böbrek parankim hastalığında olası komplikasyonları tahmin ederek önlem almak ve tedaviyi planlamak için "Evreleme" yöntemi kullanılır. Ulusal Böbrek Vakfı'nın (NKF) önerdiği evreleme Tablo 1'de verilmiştir (23).

Tablo 1. Kronik böbrek hastalığının evreleri

EVRE	TANIM	GFR (ml/dk/1.73 m²)
1	Normal veya artmış GFH ile birlikte böbrek hasarı	>90
2	Hafif derecede azalmış GFH ile birlikte böbrek hasarı	60-89
3	Orta derecede azalmış GFH ile birlikte böbrek hasarı	30-59
4	Ağır derecede azalmış GFH ile birlikte böbrek hasarı	15-29
5	Son dönem böbrek yetmezliği	<15 veya diyaliz

Ülkemizde Türk Nefroloji Derneği verilerine göre son 10 yılda SDBY insidansında iki ve prevalansında beş kat artış gözlenmiştir. Son dönem böbrek yetmezliğinin önde gelen nedenleri yetişkinlerde diabetes mellitus (DM) ve hipertansiyon (HT), çocuklarda ise veziko üreteral reflü ve primer glomerüler hastalıklardır (Tablo 2). Ülkemizde yapılan CREDIT çalışması sonuçlarına göre genel yetişkin popülasyonda kronik böbrek hastalığı oranı %15.7 olarak saptanmıştır (22).

Son 20 yılda SDBY insidansında dramatik bir artış olmuştur. Bunun yanında KBY'nin etiyolojisinde göreceli bir değişim yaşanmıştır. Geçmişte KBY'nin en sık nedeni glomerülonefritler iken günümüzde toplumlara göre değişiklik göstermekle birlikte, en sık neden diabetik ve hipertansif nefropatilerdir. Etiyolojideki bu değişimin sebebi, glomerülonefritlerin daha efektif tedavi edilmesi, diabetik ve hipertansiyonlu hastalarda mortalitenin azalmış olmasıdır. Genellikle ömrün uzaması ve erken kardiyovasküler mortalitenin azalması KBY'li hastaların ortalama yaşını arttırmıştır. KBY'li hastaların bir kısmında ise etiyoloji tespit edilemez (22).

Tablo 2. Bölgelere göre KBY etiyojisi

Hastalık (%)	Avrupa	A.B.D.	Türkiye
Diabetes mellitus	12	44.9	36.6
Hipertansiyon	10	26.8	27.4
Glomerülonefritler	25	8.8	7.3
Kistik böbrek hastalığı	8	2.3	4.2
Ürolojik nedenler	19	1.7	2.3
Diğer nedenler	11	11.1	11.3
Etiyojisi bilinmeyenler	15	4.8	10.5

Böbreğin parankim hastalıklarında KBY ortaya çıkışını ve SDBY'ne ilerlemesini kolaylaştıran bazı risk faktörleri vardır. Bu faktörler aşağıdaki tabloda belirtilmiştir (Tablo 3).

Tablo 3. Böbrek yetmezliği gelişimini kolaylaştıran faktörler

İleri yaş	Hiperlipidemi
Etnik köken ve ırk	İnsülin direnci
Cinsiyet	Proteinüri
Düşük sosyoekonomik düzey	Yüksek kan basıncı
Sigara	Tıbbi bakım yetersizliği
Alkol	Yoksulluk
Aile öyküsü	Kurşun ve diğer ağır metallere maruziyet
Analjezik bağımlılığı	Oksidatif stres
Uyuşturucu alışkanlığı	

Renal replasman tedavisi uygulanmakta olan 64 yaş üstü erkek hastalarda 5 yıllık sağ kalım, kolon ve prostat kanseri olanlarla karşılaştırıldığında daha kötüdür. Aynı durum kadın hastalar için meme ve kolon kanseri olanlarla karşılaştırıldığında da geçerlidir (19). Diyaliz tedavisi uygulanan SDBY hastalarında mortalitenin en önemli sebebi KVH'dır. Diyaliz tedavisi başlangıcında KY olan hastalarda mortalite oranı 2 kat artar (18). Foley ve çalışma grubunun düzenlediği prospektif bir çalışmada, 433 hasta RRT'nin başlangıcından itibaren yaklaşık 10 yıl izlenmiş, KVH prevalansının daha RRT'nin başlangıcında oldukça yüksek olduğu belirtilmiş; hastaların %14.1'inde KAH, %18.8'inde anjina pectoris, %30.8'inde KY, %7.4'ünde disritmi ve %8.4'ünde periferik vasküler hastalık saptanmıştır. Hastaların %43.9'unda bu klinik durumlardan en az birinin bulunduğu tespit edilmiştir (20).

Son dönem böbrek yetmezlikli hastalarda diyaliz tedavisinin henüz başlangıcında KVH sıklığının bu kadar yüksek olması, bu hasta grubunda kardiyovasküler sisteme yönelik olumsuzlukların KBY'nin daha erken safhalarında

başladığını düşündürmektedir (8). Levy ve çalışma grubu, Framingham Kalp Çalışması'na dahil edilmiş erişkin yaş grubundaki 6223 bireyi 15 yıl boyunca izlemiş, erkeklerin %9'unda, kadınlarında %8'inde, çalışma başlangıcında hafif derecede böbrek yetmezliği (kreatinin değeri erkeklerde 1.5-3 mg/dl, kadınlarda ise 1.4-3 mg/dl) olduğunu saptamışlardır. Çalışmada, hafif derecede böbrek yetmezliği olan grupta KVH prevalansının %20 olduğu ve bu kişilerin KVH için tanımlanmış geleneksel risk faktörlerine daha fazla sahip olduğuna dikkat çekilmiştir. Kardiyovasküler hastalığın ve risk faktörlerinin bu hasta grubundaki yüksek prevalansı, aynı risk faktörlerinin böbrek yetmezliğinin gelişmesi için de önemli olduğunu göstermektedir. Bu çalışmanın önemli sonuçlarından birisi de, KVH'nın gelişmesinin önlenemesinin, KBY'nin erken dönemlerinde risk faktörlerinin belirlenmesi ve bu risk faktörlerinin kontrol altına alınması ile mümkün olduğudur (21).

Kardiyovasküler hastalığın gelişmesine yol açan HT, hiperlipidemi, DM gibi risk faktörlerinin çoğu KBY'li hastalarda sıkça bulunmaktadır. Ancak, böbrek yetmezliği olan hastalar bu risk faktörlerinden başka, böbrek yetmezliğinin kendisi ile ilgili olan birçok olumsuz şartlara da sahiptir. Kronik böbrek yetmezliğinin komplikasyonları ya da göstergeleri olan, anemi, HT, proteinüri, volüm yüklenmesi, hiperparatiroidizm, üremik toksinler, hiperhomosisteinemi, inflamasyon, malnutrisyon gibi durumlar KVH'nın progresyonuna katkıda bulunur. Kronik böbrek yetmezliği ve KVH'nın ilişkisi ve birlikteliği karmaşık bir durumdur. Bu spektrumun en sonunda, en yüksek mortaliteye sahip olan SDBY ve KY'nin birlikteliği bulunurken, en başında ise prevalansı net olarak belirlenemeyen KBY ve KVH için yüksek riskli hastalar bulunur (18).

Genel popülasyon için tanımlanmış kardiyovasküler risk faktörleri KBY hastaları için de geçerlidir. Framingham Kalp Çalışması'nda da gösterildiği üzere KVH'lar için tanımlanmış risk faktörleri aynı zamanda böbrek yetmezliğinin gelişmesine de yol açmaktadır (21). Leoncini ve ark. (23) yaptıkları çalışmada da Framingham Çalışması'nın sonuçlarını destekleyen sonuçlar elde edilmiştir. Bu çalışmada, tedavi almamış primer HT'u olan hastalarda tespit edilen hafif derecedeki renal yetmezliğin, subklinik son organ hasarı olan sol ventrikül hipertrofisi (SVH) ve karotis aterosklerozu ile ilişkili olduğu sonucuna varılmıştır. Kronik böbrek

yetmezliğinin seyrinde ortaya çıkan anemi, hiperhomosisteinemi, yüksek lipoprotein (a) ve oksidatif stres gibi durumlar, KVH oluşumuna katkıda bulunur. Son dönem böbrek yetmezliğinde gelişen volüm yüklenmesi, proteinüri, anemi, kalsiyum-fosfor metabolizması bozukluğu, hiperparatiroidizm, üremik toksinlerin varlığı, malnutrisyon ve inflamasyon, KBY hastalarında doğrudan üremi ile ilişkili olan risk faktörleridir.

1.2.1. Kronik Böbrek Hastalığı Kliniği

Hastaların klinik semptom ve bulguları böbrek yetmezliğinin derecesi ve gelişme hızı ile yakından ilişkilidir. Hastaların ilk semptomları; halsizlik, nokturi, nefes darlığı, çarpıntı, idrar miktarında azalma, hipertansiyon, el, ayaklar ve göz etrafında dem en önemli belirtilerdir. Böbrek yetmezliğinin erken dönemlerinde belirtiler çok belirgin olmayabilir. Tek belirti, geceleri sık idrara kalkma olabilir.

1.2.2. Kronik Böbrek Yetmezliğinde Klinik ve Laboratuvar Belirti ve Bulgular

1.2.2.1. Sıvı Elektrolit Bozuklukları

Hipovolemi, hipervolemi, hipernatremi, hipokalemi, hiperpotasemi, hiperfosfatemi, metabolik asidoz, hipermagnezemi

1.2.2.2. Mental ve Nörolojik Bulgular

Depressif bulgular: İsteksizlik, halsizlik, mental durgunluk, konsantrasyon yeteneğinde bozulma, intihar isteği, hatırlamada kusurlar, iştahsızlık, uykuya eğilim, stupor, prekoma. İrritatif bozukluklar: Anksiyete, fasikülasyonlar, kas çekilmeleri, baş ağrısı, serebellar ataksi, flapping tremor, baş dönmesi, kompulsif bozukluklar, santral bulantı, konvülziyonlar. Periferal: Kaşıntı, parestezi, ayaklarda yanma, ayaklarda kasılma ve düşme, monopleji, parapleji, hissi ve motor kusurlar, mesane atonisi ve fonksiyon bozuklukları

1.2.2.3. Psikiyatrik Bozukluklar

Kişilik bozuklukları, anormal davranışlar, fotofobi, organik psikoz, selektif amnezi, inkar, ilaç ve gıda kleptomanisi

1.2.2.4. Göz Bulguları

Nistagmus, miyozis, asimetrik pupil, gözlerde yanma, körlük, kırmızı göz sendromu, bant keratopati

1.2.2.5. Gastrointestinal Sistem

Membran problemleri: Keilitis, glossit, stomatit, parotit, özofajit, enterit, pankreatit, kolit, ileus

Fonksiyonel problemler: İştahsızlık, bulantı, kusma, hematemez, kabızlık, ishal, karında şişkinlik

Histopatolojik problemler: Peptik ülser, gastrointestinal sistemde multipl ülserler

1.2.2.6. Hematolojik-İmmünolojik Sistem

Normokrom normositer anemi, eritrosit fragilitesinde artış, kanama, lenfopeni, infeksiyonlara yatkınlık, immün hastalıkların yatışması, kanser, mikrositik anemi (alüminyuma bağlı), aşıyla sağlanan immünitede azalma, tüberkülin gibi tanısal testlerde bozulma, azalmış T hücre fonksiyonu, fagositoz ve kemotaksiste bozulma, lenfoid sistemde atrofi, yara iyileşmesinde gecikme

1.2.2.7. Kardiyovasküler ve Pulmoner Sistemlerdeki Bulgular

Kardiyak: Perikardit, kardiyomegali, konjestif kalp yetmezliği, hipertansiyon, aritmiler, damar kalsifikasyonları, hızlanmış ateroskleroz

Pulmoner: Plörezi, üremik akciğer, Cheynes-Stokes veya Kussmaul solunumu

1.2.2.8. Dermatolojik Bozukluklar

Solukluk, kaşıntı, deride kserozis, üremik tuzlar (frost), purpura ve ekimoz, döküntü, ürokromik cilt ve tırnak rengi, deri ve deri altı dokularda kalsifikasyonlar, periferik doku ve parmak nekrozları, deri ülserleri, kalsiflaksis

1.2.2.9. Metabolik Bozukluklar

Karbonhidrat intoleransı, insülin direnci, hiperlipidemi, hiperürisemi, gut ve pseudogut, kas-iskelet ağrıları, kuvvetsizlik, proksimal miyopati, kemik ağrıları,

kemik kırıkları, aseptik femur başı nekrozu, büyüme ve gelişmede gerilik, hiperparatiroidi, hiperprolaktinemi

1.2.2.10. Üreme Sistemi

Hipogonadizm, impotans, libidoda azalma, amenore, infertilite, jinekomasti, galaktore, abortus

1.2.2.11. Diğer Bulgular

Hipotermi ve pirojen reaksiyonlarda azalma, susuzluk, kilo kaybı, üremik ağız kokusu, miyopati, yumuşak doku kalsifikasyonu, akkiz renal kistik hastalık, karpal tünel sendromu, noktüri (24-26).

Kronik böbrek yetmezliği olan hastalarda araya giren böbrek dışı bazı faktörler böbrek yetmezliğinin daha da kötüleşmesine yol açarlar. Bu faktörler ortadan kaldırılırsa böbrek yetmezliğinin eski haline dönmesi mümkün olabilir. Böbrek yetmezliğini kötüleştiren başlıca faktörler: Dehidratasyon, hipotansiyon, enfeksiyon, kontrolsüz hipertansiyon, primer hastalıkta alevlenme (SLE, vaskülit, DM gibi), hiperürisemi, ishal, kardiyak sorunlar, nefrotoksik ajanlar (parenteral kontrast madde kullanımı, ACE inhibitörü, anjiyotensin 2 reseptör blokerleri, NSAİ ilaçlar, tetrasiklin vb. diğer ilaçlar), aneminin derinleşmesidir (24).

Kronik böbrek yetmezliği vücuttaki bütün sistemleri etkilemektedir, birçok sistemde değişikliklere yol açmaktadır.

1.2.2.12. Kemik, Fosfor ve Kalsiyum Anormallikleri

Kemik hastalığının semptomları SDBY olan hastaların diyaliz öncesi dönemde %10'undan azında görülmekle birlikte radyolojik anormallikler %35 ve histolojik anormallikler ise %90 oranında görülmektedir. Son dönem böbrek yetmezliği olan hastalarda başlıca iki tip kemik hastalığı gözlenir. Osteitis fibrosa olarak bilinen yüksek döngülü kemik hastalığı ve osteomalazi ve adinamik kemik hastalığı ile karakterize düşük döngülü kemik hastalığıdır (27).

Hiperfosfatemi, ilerlemiş böbrek yetmezliğinin bir özelliğidir ve GFR 20 ml/dk'nın altına düştüğünde görülmeye başlar. Hiperfosfatemi, sekonder hiperparatiroidinin ana nedenidir. Fosfat direk paratiroid bezi üzerine etki ederek, indirekt olarak plazma kalsiyumunu düşürüp böbreklerden kalsitriol üretimini

azaltarak bu etkiyi oluşturur. Diyetle fosfor alımının azaltılması, gastrointestinal sistemden fosfat bağlayıcı ajanlar kullanılarak serum fosfor düzeyi azaltılabilir ve hiperparatiroidinin kontrolüne katkıda bulunulabilir (27).

Kalsitriolun normal koşullar altında paratiroid bez üzerine hem direkt hem de indirekt yolla negatif feed-back etkisi vardır. Proksimal tübülüsler üzerine hiperfosfateminin 1 alfa hidroksilaz enzimini baskılayıcı etkisi ve böbrek yetmezliği nedeniyle azalmış renal doku sebebiyle kalsitriol üretiminin baskılanması görülmektedir. Bununla birlikte nodüler transformasyonda büyüyen paratiroid bezinde kalsitriol reseptör sayısında down regulasyonun da olduğu tespit edilmiştir (27-28).

Kronik böbrek yetmezliği hastalarında toplam plazma kalsiyumu normale göre düşüktür. Bununla birlikte KBY'li hastalar hipokalsemiyi daha iyi tolere ederler. Kronik böbrek yetmezliği ile birlikte olan metabolik asidoz hipokalseminin nöromusküler belirtilerini dengeler. Hipokalsemi oluşumunda vitamin D eksikliğine bağlı gastrointestinal sistemden kalsiyum emiliminin azalması, serum fosfat yüksekliğinden dolayı kalsiyum fosfat tuzlarının yumuşak dokulara çökmesi ve kalsiyum reseptör ekspresyonunun azalması rol oynamaktadır (27).

Kronik böbrek yetmezliğinin erken evrelerinde yükselmiş olan PTH, serum kalsiyum, fosfor, kalsitriol değerlerini normale getirebilir. Bu nedenle hipokalsemi, hiperfosfatemi ve kalsitriol eksikliği KBY'nin ileri aşamalarında gözlenir. Bununla birlikte erken evrelerde yükselmiş PTH ile birlikte artan osteoklastik ve osteoblastik aktivite yüksek döngülü kemik hastalığına neden olur. Ayrıca kronik üremik asidoz da osteoblastik kemik oluşumunu inhibe edip, osteoklastik kemik yıkımını stimüle ederek buna katkıda bulunur (13).

Osteomalazik kemik hastalığı daha nadir olarak görülmektedir. D vitamini eksikliği, malabsorpsiyon, epitelyal 1 alfa hidroksilaz aktivitesindeki azalma, proteinüri nedeniyle D vitamini bağlayan proteinin kaybı, alüminyum toksitesi gibi nedenlere bağlanmaktadır. Kemik histolojisinde osteoid artışı, mineralizasyon defektleri izlenir. Kliniğe proksimal miyopati, kosta, pelvis, vertebralarda patolojik kırıklar hakimdir. Düşük döngülü kemik hastalığı belirgin alüminyum depolanması olmaksızın da görülebilmektedir. Aplastik renal distrofi hastalar relatif olarak düşük PTH seviyelerine sahiptir. Özellikle diabetikler, ileri yaş grubu hastalar,

paratiroidektomi yapılmış hastalar, sürekli ayaktan periton diyalizi (SAPD) hastaları ve kontrolsüz aktif D vitamini kullanan hastalar adinamik kemik hastalığı gelişimi için risk altındadır. Patogenezi tam olarak açıklanamamış değildir. Klinik olarak osteomalazik forma benzemektedir. Kronik böbrek yetmezliği olan hastalar özellikle diyaliz hastaları alüminyum birikimi riski taşırlar. Alüminyum birikiminin nedeni böbrek klirensinin azalması, alüminyum içeren fosfor bağlayıcı ilaçlar, özellikle diyalizat ile yüksek alüminyum transferidir. Alüminyum, eritropoetine dirençli anemi, diyaliz demansı şeklinde santral sinir sistemi değişiklikleri yanı sıra düşük döngülü kemik hastalığına yol açar. Hastalar yaygın kemik ve eklem ağrılarında yakınır, kas güçsüzlüğü ve spontan kırıklar görülebilir (24, 27).

Diyaliz tedavisinden yıllar sonrasında SDBY hastalarında oluşan bir diğer iskelet sistemi lezyon tipi beta 2 mikroglobulin birikim ile ilişkili amiloid depolanmasıdır. Bu sendrom kendini klinikte karpal tünel sendromu, ellerde tenosinovit, omuz artropatisi, kemik kistleri, servikal spondiloartropati ve servikal psödötümörler olarak gösterir (24, 27).

1.2.2.13. KBY’de Kardiyovasküler ve Pulmoner Bozukluklar

Üremide su ve tuz birikimi sıklıkla konjestif kalp yetmezliği ve pulmoner ödeme sonuçlanır. Kronik böbrek yemezliğinin en sık komplikasyonu hipertansiyondur. Üremide volüm yüklenmesi hipertansiyonun başlıca sebebidir. Normotansif durum prediyaliz hastasında uygun diüretik tedavi, diyaliz hastasında ise yoğun ultrafiltrasyon ile sağlanır. Bununla birlikte oluşan hiperreninemi nedeniyle su ve tuz kaybettirilmesine rağmen bazı hastalar hipertansif kalabilirler. Eritropoietin kullanımı yine tansiyonu artırıcı bir diğer etken olabilir. Kronik böbrek yetmezliği hastalarında büyük oranda sol ventrikül hipertrofisi veya dilate kardiyomiyopati görülür. Bu durumlar primer olarak uzamış hipertansiyon ve ekstraselüler sıvı volüm yüklenmesi ile ilişkilidir. Yine anemi ve av fistül, yüksek debili kalp yetmezliği oluşturabilir. Bu iki durum KBY’li hastalarda morbidite ve mortaliteyi aşikâr olarak artırır (27).

Hastada tuz kaybettiren böbrek hastalıklarının olması (medüller kistik hastalık, kronik tübülointerstisyel hastalık ve papiller nekroz) veya hastada volüm kaybı olması halinde KBY’nde hipertansiyon görülmez (27).

Kronik böbrek yetmezliğinde hipertansiyon tedavisinde iki ana hedef vardır. Kronik böbrek yetmezliğinin ilerleyişini azaltmak, strok, kardiyovasküler hastalık gibi hipertansiyonun ekstra-renal komplikasyonlarından korunmaktır. Bu nedenle kan basıncının 130/85 mmHg’nin altına çekilmesi hedeflenmektedir (27).

Kan basıncı kontrolünde volüm kontrolü esas olup olup normovolemik duruma gelindiğinde hipertansiyon devam ederse antihipertansif ajanlar tedaviye eklenir. Başlangıç tedavisi olarak aşırı volüm yükünden korunmak amacıyla tuz kısıtlaması ve diüretik (furosemid) tedavi uygulanır (27). Antihipertansif tedavide genellikle ACE inhibitörleri ve anjiotensin reseptör blokerleri tercih edilen ajanlardır. İleri evre KBY’nde bu ajanların hiperkalemi yapıcı etkisine karşı dikkatli olmak gerekir. ACE inhibitörleri ve anjiotensin reseptör blokerlerinin proteinüriyi azaltıcı etkileri ile renal hastalığın progresyonunu önleyici etkileri ve sempatik aktiviteyi baskılayıcı etkileri ile kardiyovasküler komplikasyonları önleyici etkileri olduğu belirtilmektedir (29, 30). ACE inhibitörlerinin ayrıca renovasküler hastalık durumunda GFR’yi hızla düşürme riskleri olduğundan bu durum dikkatle değerlendirilmelidir. Yine kalsiyum kanal blokerleri ve alfa blokerler hipertansiyon tedavisinde seçilebilecek diğer ajanlardır (27).

Hipertansiyon, hiperhomosisteinemi ve lipid anormallikleri ateroskleroza artırır, koroner ve periferik vasküler hastalık gelişimine zemin hazırlar. Mevcut olan nefrotik sendrom da hiperlipidemi ve hiperkoagülabilite, vasküler hastalık riskini artırır. Yine altta yatan hastalıklar (diabetes mellitus ve hipertansiyon, KBY’nin en sık sebepleri) kardiyovasküler hastalık riskini artırmaktadır (27).

Perikardit, KBY’nde görülebilen diğer bir kardiyak komplikasyondur. Üremik durumun bir komplikasyonu olarak ortaya çıkar. Bunun dışında daha nadir olarak viral, malignite, tüberküloz, akut myokart infarktüsü gibi nedenlere bağlı olarak da KBY hastalarında görülebilir. Bazen kardiyak tamponada yol açacak kadar sıvı toplanabilir ve sıvı viral perikarditinkinden daha hemorajiktir. Üremik perikardit tespit edilirse diyaliz tedavisi endikasyonu oluşur (27).

1.2.2.14. Kronik Böbrek Yetmezliğinde Karbonhidrat Metabolizması

Kronik böbrek yetmezliği olan hastalarda birçok nedene bağlı olarak karbonhidrat metabolizması bozukluğu gelişir (31). Böbrekler insülin metabolizması ve insülin klirensinde önemli role sahiptir. Aynı zamanda böbrekler insülin metabolizması bozukluklarında hedef organlardır. Kronik böbrek yetmezliğinde insülinin ekskresyon, metabolizma ve hedef organ duyarlılığında değişiklikler ortaya çıkar. Bu değişiklikler üremik sendromun gelişiminde önemli rol oynar. Glomerül filtrasyon değeri 40 ml/dakikanın altına inince insülin klirensinde azalma olur; ancak GFH 20 ml/dk nin altına inince insülin yarılanma ömründe uzama gözlenir. Kronik böbrek yetmezliğinde açlık hiperglisemisi, kendiliğinden oluşan hipoglisemi, hiperinsülinemi, glukoz yüklenmesine karşı azalmış, normal veya artmış insülin yanıtı, insüline karşı çevresel direnç, insülin yıkımında azalma ve DM'lu hastalarda insülin gereksiniminde azalma gözlenmiştir. İnsülinin yıkımında ve klirensinde azalma diabetik KBY'li hastalarda insülin ihtiyacını azaltır. Aynı zamanda diabetik olmayan KBY'li hastalarda oluşan hipoglisemilerde de rol oynar (31, 32). Kronik böbrek yetmezliği olan hastalarda glukoz tolerans bozukluğuna insülin direnci ve insülin sekresyon bozukluğu da katkıda bulunur. Ancak, bu hastalarda bazal plazma insülin düzeyi normal veya çok az artmış olarak bulunabilir (32). Böbrek yetmezlikli hastalarda üremik ortam ve diabet gibi primer hastalıklar artmış insülin direncine katkıda bulunmaktadır. İnsülin direnci, karaciğer, iskelet kasları gibi hedef organlarda insülinin azalmış biyolojik etkisi olarak tanımlanır. Diğer bir ifade ile hücrenin insüline bağlı glukoz alımında bozulma olarak ifade edilebilir. İnsülin direnci, normal insülin miktarlarına göre optimal olmayan biyolojik yanıt ile karakterizedir. Glukoz, lipid veya protein metabolizması değişiklikleri gibi çeşitli biyolojik süreçler bu durumdan etkilenebilmektedir. Üremide glukoz metabolizması bozulmuştur. Üremi ve bozulmuş glukoz metabolizması arasında karmaşık bir ilişki vardır. Bozulmuş glukoz metabolizması, bozulmuş insülin sekresyonu, bozulmuş insülin duyarlılığı veya her ikisine de neden olabilir. Üremide insülinin salınım, metabolizma ve doku duyarlılığında bozukluklar saptanmaktadır. Kronik böbrek yetmezliğindeki insülin direncinden kas hücrelerinin glukoz alımındaki azalma da sorumlu tutulmaktadır. Hafif ve orta dereceli böbrek fonksiyon bozukluğu olan hastalarda dokuların insülin duyarlılığının bozulduğu gösterilmiştir. Böbrek

yetmezliği olan hastalarda mevcut olan üremik ortam insülin direncinin oluşmasına katkıda bulunmaktadır. GFR 50 ml/dk'nın altına düştüğünde insülin direnci tespit edilmektedir. Üremik toksinler, metabolik asidoz, anemi, sekonder hiperparatiroidi, inflamasyon, RAAS hiperaktivitesi, vitamin D eksikliği, fiziksel hareketsizlik gibi pek çok faktör katkıda bulunmasına rağmen KBY'deki insülin direncinin mekanizması hala açık değildir (33, 34).

Kronik böbrek yetmezlikli hastalardaki glukoz metabolizması bozukluğu hemodiyalizle kısmen düzelebilmektedir. Kronik böbrek yetmezliği olan hastalarda HD tedavisinden sonra insülin duyarlılığının anlamlı derecede arttığı saptanmıştır. Bu da üremili hastanın serumunda insülinin biyolojik etkilerini bozan ve diyalizle uzaklaştırılabilecek faktörlerin varlığını göstermektedir. Uygulanan HD tedavisi ile üremik toksinlerin temizlenmesinin beta hücre cevabı ve insüline doku hassasiyetini arttırdığı ifade edilmiştir (34). Yapılan bir çalışmada 3 aylık CCPD tedavisinin HD tedavisine göre insülin duyarlılığını daha fazla arttırdığı gösterilmiştir (35). Ayrıca glukagon, kortizol, katekolaminler ve büyüme hormonunun da klirenslerinin azaldığı göz önünde tutulmalıdır (36). Çevresel direnç hemen tüm hastalarda olmasına rağmen, glukoz tolerans bozukluğu bir kısım hastada görölmektedir. Az miktardaki hastada ise glukoz yüklenmesi sırasında diabet bulguları elde edilmektedir (34).

1.2.2.15. Hemodiyaliz Hastalarında Görölen Lipid Metabolizma Bozuklukları

Hemodiyaliz hastalarında lipid metabolizması anormallikleri sıklıkla görölr ve başlıca artmış plazma TG düzeyleri ve azalmış HDL düzeyleri ile karakterizedir. VLDL gibi Apo-B taşıyan TG'den zengin lipoproteinler ve kalıntı partikülleri ile beraber IDL birikimi KBY olan hastalarda sık olarak görölmektedir (37, 38). Plazma LDL kolesterol düzeyi genellikle yükselmemiştir. Bununla beraber daha küçük ve yoğun TG'den zengin LDL kronik renal yetersizlik ve HD hastalarında da bildirilmiştir. Büyüklük ve kompozisyondaki bu değişikliklerin ek bir risk faktörü olabileceği belirtilmektedir (39, 40). Kalıntı lipoproteinler de aterojenik olarak kabul edilir ve HD hastalarında kalıntı partiküller birikmektedir (41). Hipertrigliseridemi TG'den zengin lipoproteinlerin üretimlerinin artması veya temizlenmesinin azalmasından ya da her ikisinden birlikte köken almaktadır (42). Hemodiyaliz

hastalarında bozuk katabolizma lipoprotein lipaz (LPL) ve hepatik trigliserid lipaz (HTGL) aktivitesinin azalması ile ilgilidir. Bu post heparin lipolitik aktivitenin azalması ile gösterilmiştir. Bu anormalliğin mekanizması tam olarak anlaşılammıştır, fakat kısmen periferik insülin direnci ile ilgili olabileceği düşünülmektedir (42). Ayrıca renal yetersizlikte, muhtemelen apolipoprotein kompozisyonlarında meydana gelen değişiklikler sonucu LPL için substrat olan, TG'den zengin lipoproteinlerin substrat özelliklerinin bozulmasında rol oynayabileceği, bunun kısmen artmış Apo-CIII düzeyi ve/veya ApoCII/Apo-CIII oranının azalmasına bağlı olduğu belirtilmektedir. Apo-CII, LPL aktivitesi için bir kofaktördür, oysa Apo-CIII bu aktiviteyi baskılamaktadır (43, 44). Lipoprotein lipaz aktivitesinin azalması şilomikron ve VLDL'nin katabolizmasının azalmasına, HTGL aktivitesinin azalması ise şilomikron kalıntılarının ve IDL'nin birikimine yol açmaktadır (42). Lipoproteinlerin apolipoprotein içeriği, ligand reseptör etkileşmesi, hücrel uptake ve lipid partiküllerinin kliresinde önemlidir. LDL reseptörü ile hücrel alımının azalması sonucu dolaşımda kalan kalıntı partiküller makrofajlar tarafından çöpçü reseptörleri ile alınarak ateroskleroza katılmaktadır (42, 45).

Oksidatif olarak değişikliğe uğramış lipoproteinlerin aterosklerozda önemli rol oynadıkları kabul edilmektedir. Son dönem böbrek yetmezliği olan hastalarda lipid peroksidasyonunun artmış olduğu gösterilmiştir (46). Oksidatif olarak değişikliğe uğramış LDL, dolaşımdaki monositler için kemotaktik olması, makrofajların hareketlerini inhibe etmesi, hücre kültürlerinde sitotoksik olması, endotelial hücrelerden kemotaktik faktörlerin salınımını uyarması, endotelial hücrelerden koloni uyarıcı ve monosit kemotaktik faktörlerin salınımına neden olması gibi ek bir takım özellikleri nedeni ile nativ LDL'den daha aterojeniktir (47). Son dönem böbrek yetmezliği olan hastalarda oksidatif stresin anormal lipid metabolizmasını ve aterosklerozisi uyaran faktörlerden biri olabileceği düşünülmüştür (48). Eritrosit membranlarında azalmış antioksidan aktivite ve artmış ROM üretimi hastaları oksidatif strese maruz bırakmakta ve böylece oksidasyona LDL'nin duyarlılığını artırmaktadır. Hemodiyaliz ve periton diyalizi ile tedavi olan hastalardan alınan LDL'nin oksidasyona duyarlılığının artmış olduğu Maggi ve ark. (49) tarafından yapılan bir araştırmada gösterilmiştir. Oksidatif olarak değişikliğe uğramış LDL, normal LDL reseptörlerince tanınıp alınamayacağı için

makrofajlardaki çöpçü reseptörlerle alınmaktadır. Bu olayda normal reseptör aracılıklı alımda görülen regülasyon olmadığı için makrofajlar oksitlenmiş LDL yapısındaki lipoproteinleri fagosite ederek köpük hücrelerine dönüşmektedir (50).

Hemodiyaliz hastalarında HDL konsantrasyonları düşük olarak bulunmaktadır (37, 38, 51). Lesitin-kolesterol açıltransferaz ve HTGL aktivitelerinin azalması HDL3'ün HDL2'ye dönüşümünü bozar. Hemodiyaliz hastalarının serumlarından elde edilen 500-2000 D moleküler ağırlıklı bir subfraksiyonun insan hepatoma hücrelerince apo-AI üretimini inhibe ettiği gösterilmiştir. Bu bulgu lipoprotein bileşenleri olan proteinlerin sentezlerinin değişmesinin, HD hastalarındaki anormal lipoprotein profilinden sorumlu olabileceğini düşündürmektedir (52). Kardiyovasküler hastalıklar için bağımsız bir risk faktörü olan serum Lp(a) düzeylerinin HD hastalarında yüksek olduğu saptanmıştır (53, 54). HD hastalarında serum Apo E konsantrasyonları da yüksek olarak bulunmuştur (37).

1.2.2.16. Kronik Böbrek Yetmezliğinde Hematolojik Anormallikler

Anemi, KBY'nin en önemli ve en sık görülen komplikasyonlarından biridir. Kronik böbrek yetmezliğinde görülen semptomların çoğundan sorumludur (24). Anemi tipik olarak normokrom, normositerdir ve hipoproliferatif özelliktedir. Tedavi edilmeyen anemi de dokulara oksijen verilmesinde ve kullanımında azalma, kardiyak debide artma, sol ventrikül hipertrofisi, angina pectoris, mental ve kognitif fonksiyonlarda bozulma, kadınlarda ve erkeklerde hormonal bozukluklar, cinsel fonksiyon bozuklukları, bağışıklık yanıtında bozulma, çocuklarda büyüme ve gelişme geriliğine yol açabilmektedir (24). Kronik böbrek yetmezliğinde aneminin üç ana mekanizması mevcuttur. Bunlar, nispi eritropoietin (Epo) eksikliği, kısalmış eritrosit yaşam süresi ve kemik iliğinin baskılanmasıdır. Bunların dışında anemi oluşumuna katkıda bulunan diğer faktörler diyalizer ve setlerde kan kalması, gastrointestinal sistem, cilt ve mukozalardan kanamalar, demir ve diğer besinsel eksiklikler, hiperparatiroidizme bağlı sekonder kemik iliği fibrozisi ve alüminyum toksitesi, folat eksikliği, hipotiroidizmdir. Kronik böbrek yetmezliğindeki trombosit fonksiyon bozukluğu da anemi oluşumunda rol oynamaktadır (24, 27, 55).

Kronik böbrek yetmezliğinde anemi tedavisinde ilk olarak oral veya parenteral demir tedavisi ile demir depoları doldurulmalıdır. Demir depolarının

doldurulması sonrası eritropoietin tedavisi subkutan ya da iv yoldan uygulanabilir. Demir ve eritropoietin tedavisiyle birlikte eritrosit yapımının temel komponentleri olan vitamin B12, folik asit desteği de yapılmalıdır. Yeterli substrat desteği ve eritropoietin tedavisine rağmen inatçı anemi akla yetersiz diyaliz, alüminyum toksitesi, kontrolsüz hiperparatiroidizm, kronik kan kaybı, hemoliz, malnutrisyon, malignite gibi durumları akla getirmeli ve gerekli önlemler alınmalıdır. Anemi tedavisinde kan transfüzyonu mümkün olduğunca en son uygulanmalıdır (27).

Anormal hemostaz KBY’de siktir. Cerrahi yaralardan kanama, intrakraniyal, perikardiyal ve gastrointestinal kanamalar özellikle önemlidir. Kanama zamanında uzama, trombosit faktör 3 aktivitesinde azalma, anormal trombosit agregasyonu ve adezivitesi ve bozulmuş trombosit protrombin tüketimi pıhtılaşma defektlerine katkıda bulunur (27).

Üremide lökosit oluşumunda ve fonksiyonundaki değişiklikler enfeksiyona yatkınlığı artırır. Lenfoid yapılarda atrofi ve lenfopeni, lökosit fonksiyonlarındaki bozukluklar akut inflamatuvar cevapta yetersizliğe neden olur. Yine üremik hastalarda muhtemelen üreminin hipotalamik ısı kontrol merkezine etkisi nedeniyle enfeksiyonlarda ateş cevabının düşük olması durumu söz konusudur. Ayrıca çeşitli böbrek hastalıklarında ve böbrek nakli sonrasında kullanılan steroid ve immünsupresifler enfeksiyon riskinin artmasına katkıda bulunurlar (27).

1.2.3. Kronik Böbrek Yetmezliği Tedavisi

Kronik böbrek yetmezliğinin tedavisi bir takım unsurları içermektedir:

1. Böbreklerin fonksiyonel rezervini doğru bir şekilde saptamak
2. Fonksiyonel kapasiteyi düşüren reversible faktörlerin düzeltilmesi
3. İlerlemenin durdurulması ya da yavaşlatılması
4. Üremik komplikasyonların önlenmesi ve tedavisiyle yaşam süre ve kalitesinin artırılması
5. Altta yatan hastalığın tedavisi
6. Bunların yanında renal replasman tedavisi, tedavi temellerinden birini oluşturmaktadır. Renal replasman tedavisi hemodiyaliz, periton diyaliz ya da böbrek nakli ile sağlanabilir (30).

Böbrek yetmezliğine sebep olan ve ilerlemesine zemin hazırlayan altta yatan hastalıkların tedavisi ve risk faktörlerinin önlenmesi gerekmektedir. Bu hastalıklar ve faktörler DM, hipertansiyon, otoimmün hastalıklar, sistemik enfeksiyonlar, nefrotoksik ilaçlar ve kontrast maddeler, üriner obstruksiyon, dehidratasyon, kanama vb. olabilir (27, 30).

Kronik böbrek yetmezliğinin ilerlemesini önlemede tedavi prensiplerinden biri de protein kısıtlamasıdır (27, 30). Kronik böbrek yetmezlikli hastalar diyetle fazla protein aldıkları zaman vücutta üremenin klinik ve metabolik rahatsızlıklarını artıran nitrojen artıkları ve inorganik iyonlar birikir. Diyetle protein kısıtlaması çoğu üremik semptomu önleyebilir ve nefron hasarını azaltabilir (27). Bununla birlikte aşırı protein kısıtlaması malnutrisyon olasılığını artırmaktadır. Alınan diyet karbonhidrattan zengin ve enerji içeriği zengin olmalıdır bununla birlikte esansiyel aminoasitleri içermelidir. ABD Ulusal Böbrek Vakfı (NKF-DOQI) tarafından beslenme kılavuzu ile önerilen günlük protein içeriği belirlenmiştir ve öneriler Tablo 4'te gösterilmiştir (30).

Tablo 4. Kronik Böbrek Yetmezliğinde Diyetin Protein İçeriği (30).

HASTA GRUBU	PROTEİN MİKTARI
GFR< 25 ml/dk	0,6-0,75 gr/kg
Hemodiyaliz	1,2 gr/kg
Periton diyalizi	1,2-1,3 gr/kg

İlerleyici nefron kaybını önlemede diğer önemli noktalar kan basıncı kontrolü ve hiperlipideminin düzeltilmesidir. Kronik böbrek yetmezliği hastaları için önerilen kan basıncı 130/80 mmHg olarak belirlenmiştir. Proteinüri nefron kaybının ve böbrek yetmezliğinin ilerlemesinde önemli bir faktör olduğu için proteinürinin azaltılması önemlidir. Kan basıncı kontrolü ve proteinüri azaltmak için kullanılacak ilk seçenek ilaçlar kontrendikasyon (renal arter stenozu, hiperkalemi vb) yoksa ACE inhibitörleri ve anjiotensin 2 reseptör blokerleridir. Bu ilaçlar kan basıncının azaltılması yanında glomerül içi basıncı ve proteinüriyi azaltırlar (30). Diğer kullanılabilir antihipertansif ajanlar kalsiyum kanal blokerleri ve alfa blokerler olabilir (27).

Hiperlipideminin tedavisinde hedef, LDL kolesterol değerini 100 mg/dl'nin, trigliserid değerini 200 mg/dl'nin altına çekmektir. Tedavide diyet, egzersiz ile birlikte fenofibrat ve statin grubu ilaçlar kullanılabilir (56). Tedavi ve ilerlemeyi

önlemede bir diğer durum sıvı-elektrolit dengesinin sağlanmasıdır. Altta yatan hastalık, komplikasyonların durumuna ve böbreğin durumuna göre sıvı alımı dengeli olarak sağlanmalıdır. Ödem, kalp yetmezliği veya kontrolsüz hipertansiyon gibi durumların varlığı dışında da SDBY'ne kadar tuz tüketimi konusunda dikkatli davranmaları gerekir.

Son dönem böbrek yetmezliği geliştiğinde de tuz ve potasyum alımının kısıtlanması gerekmektedir (30).

Kronik böbrek yetmezliğinin tedavisinde oluşan aneminin tedavisi, üremik kemik hastalığının önlenmesi ve tedavisi, kardiyovasküler riskin azaltılması, gastrointestinal semptomların azaltılması ve oluşabilecek komplikasyonların önlenmesi önemli tedavi prensipleridir (30).

Kronik böbrek yetmezliğinde immünitinin bozulması ve karşılaşma riskinin fazla olması nedeniyle hepatit B aşısı ve her yıl sonbaharda influenza aşısı yapılmalıdır (30).

Hiperhomosisteinemi ve kardiyovasküler risk artışı ile ilişkilendirilen B vitamin (B6, B12) eksikliği ve folik asit eksikliği yerine konarak giderilmelidir (57).

Nefrotoksik ilaçlardan kaçınarak korunma ve kullanılan ilaç dozlarının kreatinin klirensine göre ayarlanması önemli bir tedavi prensibidir (30).

Ayrıca hastaların mobilize olmaları sağlanmalı ve uygun egzersiz ile aktif ve sosyal yaşama devam etmeleri sağlanmalıdır (30).

Son dönem böbrek yetmezliği gelişen hastalara renal replasman tedavisi başlanması gerekir. Bu replasman tedavileri hemodiyaliz, periton diyaliz ve renal transplantasyon şeklinde olabilir.

1.2.3.1. Hemodiyaliz

Hemodiyaliz hastadan alınan kanın bir membran aracılığı ve bir makine yardımı ile sıvı ve solüt içeriğinin yeniden düzenlenmesidir. Sıvı ve solüt hareketi genellikle hastanın kanından diyalizata doğrudur. Bu diyalizatın uzaklaştırılması ile hastada mevcut olan sıvı solüt dengesizliği normale yaklaştırılır. Hemodiyaliz tedavisinde difüzyon ve ultrafiltrasyon olmak üzere iki temel prensip vardır (58, 59).

Böbrek yetmezliği nedeniyle uygulanan ekstrakorporeal tedavilerde temel ilke hastanın vücudunun dışında sıvı ve solütlerin kandan uzaklaştırılması ve/veya eklenmesidir. Bu işlem sırasında hastanın kanı, yapay kan geçirmeyen membran içeren bir diyalizer veya hemofiltreden sürekli olarak geçirilir. Hemodiyaliz işleminin gerçekleşmesi için yeterli kan akımı sağlanmalı ve bir membran ile makine kullanılmalıdır. Yeterli olan kan akımının sağlanması için; kalıcı (arteriovenöz fistül, kalıcı tünelli katater gibi) veya geçici vasküler giriş yolu (geçici diyaliz katateri gibi) sağlanmalıdır. Diyalizin etkinliğini arttırmak amacıyla diyalizat ve kan akımları ters yönlüdür (59, 60).

1.2.3.1.1. Diyaliz Endikasyonları

Akut böbrek yetmezliği ve kronik böbrek yetmezliğinde kreatin klirensi 10-15 ml/dk altına indiğinde kronik hemodiyaliz tedavisine başlanabilir.

Bunun dışında kreatinin klirensi bu değerlere düşmese bile hipervolemi, hiperpotasemi, metabolik asidoz ve üremik komplikasyonların (perikardit, plörit, ensefelopati, üremik akciğer, kanama, bulantı kusma, inatçı kaşıntı, kontrol edilemeyen hipertansiyon vb.) gelişmesi durumunda da kronik hemodiyaliz tedavisi başlanabilir (58).

Ayrıca diyaliz tedavisi; hiperkalsemi, hiperürisemi, hiperfosfatemi, metabolik asidoz, hiponatremi, yüksek doz ilaç alımı ve zehirlenme gibi durumlarda da uygulanabilir (58).

1.2.3.1.2. Hemodiyaliz Tedavisinin Avantajları

- Hastanın diyaliz tedavisi sırasında haftada 2–3 kez 4–6 saat meşgul olması ve diğer zamanlarda serbest olması,
- Metabolik dengeyi daha az etkilediği için şişmanlığın daha az olması,

- Malnutrisyon ile daha az karşılaşılması,
- Hastaneye yatma gereksiniminin daha az olması,
- Karına ait komplikasyon görülmemesi,
- Serum trigliseridlerinin düşürülmesi,
- Etkili potasyum uzaklaştırılmasıdır.

1.2.3.1.3. Hemodiyaliz Tedavisinin Dezavantajları

- Vasküler giriş yeri problemleri,
- Diyet ve sıvı kısıtlaması,
- Heparinizasyon gereksinimi,
- Fazla araç gereksinimi,
- Diyaliz sırasında dengesizlik sendromu ve hipotansiyon,
- Anemiye neden olan artmış kan kaybı,
- Özel yetişmiş personel gereksinimidir (58, 61).

1.2.3.1.4. Hemodiyaliz Komplikasyonları

1.2.3.1.4.1. Hemodiyalizde Akut Komplikasyonlar

1. Hemodiyalizde sık görülen fakat daha az tehlikeli olan komplikasyonlar: Hipotansiyon, kas krampları, bulantı kusmalar, baş ağrıları, göğüs ve sırt ağrıları, ateş ve titreme, antikoagülasyona bağlı komplikasyonlar.

2. Hemodiyalizde daha az görülen fakat ciddi olan komplikasyonlar: Disequilibrium sendromu, aşırı duyarlılık reaksiyonları, aritmiler, kalp tamponadı, intrakranial kanamalar, konvulziyonlar, hemoliz, hava embolisi, kardiyopulmoner arrest (kalp durması).

1.2.3.1.4.2. Hemodiyalizde Kronik Komplikasyonlar

Hemodiyalizin kronik komplikasyonları; üremi, asetat birikimi, alüminyum toksisitesi, yetersiz diyaliz veya yetersiz beslenmeye bağlı olarak gelişir.

- ✓ Hematolojik komplikasyonlar: Anemi, kanama diatezi, hipokomplementemi, lökopeni ve enfeksiyona eğilim.
- ✓ Kardiyovasküler sistem komplikasyonları: Hipertansiyon, iskemik kalp hastalığı, kalp yetmezliği, perikardit.

- ✓ Gastrointestinal sistem komplikasyonları: Gastroenterit, GİS kanaması, konstipasyon, karaciğer hastalıkları, asit.
- ✓ İskelet sistemi komplikasyonları: Üremik kemik hastalığı (renal osteodistrofi)
- ✓ Dermatalojik komplikasyonlar: Üremik kaşıntı ve küçük damarlardaki kalsifikasyonlara bağlı gelişen cilt nekrozları.
- ✓ Metabolik ve endokrin komplikasyonlar: Hiperlipidemi, endokrin anormallikleri, infertilite ve seksüel fonksiyon bozuklukları.
- ✓ Nörolojik komplikasyonlar: Alüminyum nörotoksitesisi, üremik periferik nöropati.
- ✓ Enfeksiyonlar: Hepatitler, HIV.
- ✓ Fistül komplikasyonları
- ✓ Diyaliz amiloidozu
- ✓ Psikososyal sorunlar (58, 62).

Periton Diyalizi

Periton diyalizi, yenidoğan veya küçük çocuklarda, damar yolu erişim sorunu olan hemodiyaliz hastalarında, transplantasyon bekleyenlerde, antikoagülasyonun riskli olduğu diyaliz hastalarında ve bir merkezde düzenli hemodiyaliz tedavi görmesi yaşam koşulları açısından güç olan hastalarda tercih edilir. Peritoneal fibrozisi ve plöroperitoneal sızıntısı (hidrotoraks) olan hastalarda mutlak kontraendikedir. Periton diyalizin avantajları, disequilibrium sendromunun nadir görülmesi, hipertansiyonun kolay kontrolü, rezidüel böbrek fonksiyonlarının daha iyi korunması, hepatit bulaşma riskinin düşük olması, diyalize ilişkin semptomların az görülmesi, rutin antikoagülasyon gerektirmemesi, eritropoietin ihtiyacının daha az olması, paratiroid hormon düzeylerinin daha iyi kontrolü, daha serbest diyet, kolay uygulanabilirlik şeklinde sıralanabilir. En önemli dezavantajları ise peritonit riski, potansiyel akciğer ödemi, protein kaybı, hipertrigliseridemi, malnütrisyon ve dinamik kemik hastalığı riskinin fazla olmasıdır (63).

Renal Transplantasyon

Renal transplantasyon, diyaliz tedavisi ile karşılaştırıldığında, yüksek yaşam kalitesi, düşük morbidite ve mortalite oranlarıyla, SDBY hastalarında başlıca ve en önemli tedavi yöntemidir (64). Günümüzde renal transplantasyon, canlı vericiden

allograft renal transplantasyon, kadavradan allograft renal transplantasyon şeklinde yapılabilmektedir. Transplantasyon yapılabilmesi için alıcının hayatı tehdit eden ekstra renal komplikasyonlarının olmaması gerekir. Kardiyovasküler hastalık, transplantasyon sonrası 10 yıl içerisinde fonksiyone grefti olan hastalarda en önemli mortalite nedenlerindedir (65).

1.3. Adiponutrin (PNPLA3)

Patatin-like phospholipase domain-containing protein 3 (PNPLA3) olarak da bilinen adiponutrin insanlarda PNPLA3 geni ile kodlanan bir açilgliserol O-açiltransferaz enzimi veya kalsiyum bağımsız fosfolipaz A2-epsilon enzimidir. Adiponutrin geni lipojenik genlerin özelliklerini sergiler. Adiponutrin geni 13.31 bantta (22q13.31) 22. kromozomun uzun kolunda yer almaktadır. Gen 40,750 baz çiftinden oluşmaktadır. Genin yukarı kısmında birçok transkripsiyon faktörü için bağlanma bölgeleri tespit edilmesine rağmen bu genin regülasyonu şu anda tam bilinmemektedir (66, 67).

Adiponutrin adipositlerde triaçilgliserol hidrolizine aracılık eden bir triaçilgliserol lipazdır. Patatin benzeri fosfolipaz domeni içeren protein 3, triaçilgliserol hidrolizi gibi yağ asitlerinin metabolizması ile ilişkilidir. Adiponutrin spesifik olarak adipoz dokuda eksprese edilen yeni bir transmembran proteindir. Bu olgun protein uzunluğu 481 amino asit ve tahmin edilen molekül ağırlığı 52,865 kilodaltondur. Bilinen iki izoformu vardır. Ancak bunların fonksiyonel önemi tam olarak bilinmemektedir (66, 67).

Membrana bağlı görünen bu kodlanmış protein enerji kullanımı/depolama dengesinde rol oynayabilir. Adiponutrin, son zamanlarda tanımlanan üç adiposit lipazından biridir. Bu proteinler, adipositlerdeki triaçilgliserol sentezinin şimdiye kadar bilinmeyen bir yolağı olan transaçilaz etkinliğini muhafaza etmektedir. Adiponutrin, triaçilgliserol lipaz ve açil gliserol O-açiltransferaz aktivitesine sahip olduğundan bu özellik hem anabolik hem de katabolik süreçlere katılmalarını sağlayabilir (68). Literatürdeki bazı çalışmalarda adiponutrinin muhtemelen lipaz aktivitesine sahip olmadığı iddia edilmiştir (69-71). Patatin-like phospholipase domain-containing protein 3 ekspresyonu, yağ dokusu ve karaciğerde metabolik kontrol altındadır. Adiponutrin mRNA düzeyleri açlıkta düşük, karbonhidratla

beslenme ile artmaktadır. Obez kişilerde, kısa veya uzun süreli kalori kısıtlayıcı diyetler adiponutrin gen ekspresyonunda azalma ile ilişkili bulunmuştur. Adipoz dokuda, adiponutrin ekspresyonu ile insülin duyarlılığı ve glukoz metabolizması arasında güçlü bağlantı olduğu ileri sürülmüştür. Diabetik olmayan obez ve non-obez bireylerde adiponutrin mRNA düzeylerinin açlık glukoz düzeyleri ve insülin duyarlılığı ile ilişkili olduğu gösterilmiştir. Ayrıca, PNPLA3 geninde tek nükleotid polimorfizmi, rs738409 polimorfizmi, PNPLA3 I148M variantı karaciğer yağ içeriği ve nonalkolik karaciğer yağlanması ile ilişkili bulunmuştur (72-82).

Patatin-like phospholipase domain-containing protein 3 lipid metabolizmasında rol oynamaktadır. Saflaştırılmış PNPLA3 proteinin hidrolaz aktivitesinin ağır bastığı hem hidrolaz hem de lizofosfatidik asit transaçilaz etkilerinin olduğu gösterilmiştir. Ancak, in-vivo fonksiyonu ve fizyolojik ilgiliği tartışmalıdır. Adiponutrin rs738409 polimorfizmi, proteinin hidrolize edici fonksiyon kaybı ve hepatik trigliserit birikimi ile ilişkilendirilmiştir Hidrolaz aktivitesi hipotezi ile uyumlu olarak, 148 M mutasyonu ile hepatik çok düşük-yoğunluklu lipoprotein salgılanmasında görece bir azalma insanlarda ve in vitro olarak gösterilmiştir (83-87).

Yüksek yağla beslenen ratlarda antisense oligonükleotidler ile tedavi hepatik ve adipoz PNPLA3 ekspresyonunu azaltmıştır. Bu da hepatik diaçil gliserol (DAG) birikiminin ve PKCε aktivasyonunun azalmasıyla ilişkili olarak hepatik insülin direncini azaltmaktadır. Bu nedenle PNPLA3'ün inhibisyonunun NAFLD ilişkili hepatik insülin direnci için yeni tedavi yaklaşımı olabileceği ileri sürülmüştür (88).

Hepatosteatozu olan obez adölesanlarda yakın zamanlı bir çalışmada, I148M varyantının linoleik asitten elde edilen oksitlenmiş metabolitler ile karaciğer hasarının sağlam bir biyobelirteci olan sitokeratin 18 fragmanı arasındaki ilişkiyi modüle ettiği gösterilmiştir (89).

Adiponutrin/PNPLA3 geni yağ dokusunda ve karaciğerde eksprese edilir. Endojen PNPLA3, farelerde esasen yağ dokusu içinde eksprese edilir. Karaciğerde PNPLA3 mRNA'nın hepatositlerde eksprese edildiği ancak Kupffer hücrelerinde eksprese edilmediği belirtilmiştir (69, 71, 81, 90). Ayrıca, PNPLA3 sinüzoidal perisitlerde eksprese edilmektedir (91). PNPLA3'ün böbrek perisitlerinin düzenlenmesinde yer alıp almadığı şu an bilinmemektedir. Romeo ve ark. (92)

PNPLA3 G alelinin, böbrek perisitlerinin dengesiz bir aktivasyonundan dolayı böbrek hastalığı ile ilişkili olabileceğini öne sürmüştür.

Musso ve ark. (93) kesitsel bir çalışmayla PNPLA3 rs738409 polimorfizminin varlığının daha düşük tahmini glomerüler filtrasyon hızı (eGFR) ve daha yüksek mikroalbuminüri ve KBH prevalansı ile ilişkili olduğunu göstermiştir. Nonalkolik yağlı karaciğer hastalığı varlığı ve şiddeti, KBH'nın artmış risk ve ciddiyetiyle ilişkili bulunmuştur (94). Başka bir çalışmada da normal vücut ağırlığına sahip PNPLA3 GG genotip taşıyıcılarında, CC genotipi taşıyanlara kıyasla böbrek fonksiyonlarında bozulma bulunduğunu saptamışlardır (95).

Ancak, günümüzde VKI ve insülin direnci ile ilişkisi de dahil olmak üzere, SDBY hastalarında böbrek fonksiyonu üzerinde PNPLA3 polimorfizminin etkisi veya SDBY hastalarında serum adiponutrin düzeyleri ile ilgili herhangi bir çalışma mevcut değildir.

2. GEREÇ VE YÖNTEM

2.1. Çalışmadaki Hasta ve Kontrol Grubu Sayısı

Bu araştırma, Fırat Üniversitesi Hastanesi Hemodiyaliz Ünitesinde tedavi gören yaşları 17-78 yıl arasında olan 30'u erkek 25'i kadın olmak üzere toplam 55 hasta ve yaşları 19-56 yıl arasında olan 12'si erkek 18'i kadın olmak üzere toplam 30 sağlıklı kontrol grubu üzerinde yapılmıştır. Aktif inflamatuvar veya enfeksiyöz hastalığı olanlar, malignite, tiroid rahatsızlıkları, psikiyatrik bozukluklar, koagülopati, gebelik, malabsorbsiyon sendromu olanlar, steroid tedavisi, anti-inflamatuvar, immünomodülatör ve antioksidan tedavi alan hastalar çalışma dışı bırakıldı. Hastaların ve sağlıklı kişilerin yaş, cinsiyet gibi demografik özellikleri kayıt edildi.

Hastalardan ve kontrol grubundan çalışmaya gönüllü katıldıklarına dair yazılı onay formu alındı. Bu çalışma için Fırat Üniversitesi Klinik Araştırmalar Etik Kurulu onayı alındı.

2.2. Numunelerin Alınması

Tüm hastalardan ve sağlıklı kişilerden gerekli laboratuvar incelemeleri için yaklaşık 12 saatlik açlık sonrası kan örnekleri alındı. Hemodiyaliz hastalarında kan alma işlemi diyaliz öncesinde yapıldı. Kontrol grubunda antekübital venden alınan kan örneklerinde tam kan sayımı, biyokimyasal, hormonal ve serolojik incelemeler yapıldı. Bu amaçla kanlar farklı tüplere konuldu.

2.3. Laboratuvar İncelemeleri

Hastaların tam kan sayımı, standart EDTA'lı tüplere alınan 2 cc kandan Fırat Tıp Fakültesi Hastanesi Hematoloji Laboratuvarında Beckman Coulter LH 780 Analyzer (Beckman, USA) cihazında Couter LYSE S Diff-lytic Reagent kiti ile otomatik olarak çalışıldı.

Ayrıca biyokimyasal incelemeler için anti-koagülansız alınan kanlar 37 °C'de 20 dakika inkübe edildikten sonra dakikada 2500 devirde 5 dakika çevrilerek serumlar elde edildi. Serumlar ayrıldıktan sonra kan üre, kreatinin, serum glukozu, AST, ALT, amilaz, lipaz, insülin, total protein, albümin, total kolesterol, trigliserid,

yüksek dansiteli kolesterol (HDL-kolesterol), düşük dansiteli kolesterol (LDL-kolesterol) düzeyleri Abbott Aeroset (Sentinel Diagnostic, Milano, Italy) otoanalizörde Abbott marka (Sentinel Diagnostic Milano, Italy) ticari kitlerle otomatik olarak çalışıldı.

Homeostasis Model Assessment-İnsülin Direnci (HOMA-IR) hesaplanması için örneklerden elde edilen değerlerin matematiksel işlemde kullanılmak üzere ortalamaları alınarak, serum glukoz değeri mg/dl, insülin değeri ise $\mu\text{U/ml}$ birimine çevrildi. Elde edilen veriler insülin direnci ölçümü için hazırlanmış olan formüllere konarak sonuçlar elde edildi. İnsülin direnci; açlık insülin ($\mu\text{U/ml}$) \times açlık glukoz (mg/dl) değerinin 405'e bölünmesi ile hesaplandı.

Adiponutrin düzeyi ölçümü için tüm biyolojik numuneler toplandıktan sonra (real assay diagnostic) ELISA kitleri kullanılarak; üretici firma tarafından önerilen protokole göre ölçüldü.

2.4. ELISA Kiti İçin Önerilen Protokol

ELISA kiti double-antikor sandwich tekniği ile çalışmaktadır. Çalıştığımız ELISA kiti (Katalog No: 201-12-7346) insan serum, kan plazma ve diğer ilişkili dokularda çalışmaktadır. İnsan adiponutrinini monoklonal antikor enzim kutucuğuna yerleştirildi, sonrasında biotin ile işaretli human adiponutrin eklenip streptavidin-HRP ile birleşerek immun kompleks oluşmu için inhibe edildi.

Bağlanamayan enzimi uzaklaştırmak için yıkama yapıldı ve tekrar inhibe edildi. Sonrasında Cromogen solüsyon B eklendi, solüsyon rengi maviye dönüştüğü gözlemlendi. Sonra asit eklenerek solüsyonun final rengi sarı olduğu gözlemlendi. Renk parlaklığı ile örnekteki insan kaynaklı adiponutrin düzeyi arasında korelasyon olduğu gözlemlendi.

2.5. İstatistiksel İşlemler

Elde edilen veriler IBM-SSPS 22 bilgisayar programında student t testi ve paired t testleri kullanarak analiz edildi. $P < 0.05$ değeri istatistiksel olarak anlamlı kabul edildi. Çalışmada sürekli değişkenler betimleyici istatistik olarak medyan (minimum-maksimum), kategorik değişkenler ise frekans ve ilgili yüzde değerleriyle birlikte verildi.

3. BULGULAR

Çalışmamızda SDBY olup hemodiyaliz tedavisi gören 55 hasta ve kronik böbrek yetmezliği olmayan 30 sağlıklı kişiye ait olan kanlardan elde ettiğimiz serumlardan AST, ALT, üre, kreatinin, amilaz, lipaz, insülin, hemoglobin, hematokrit, glukoz, total protein, albümin, total kolesterol, HDL kolesterol, LDL kolesterol, trigliserid değerleri çalışıldı. Hastalardan elde edilen kan ve tükürük numunelerinden ELISA yöntemi ile serum ve tükürük adiponutrin seviyeleri çalışıldı. Çalışmamızda elde ettiğimiz veriler tablo-5'te belirtilmiştir.

3.1. Serum Üre Düzeyi

Serum üre düzeyleri, SDBY olup hemodiyaliz tedavisi altında olan hastalarda (146,81±42,07 mg/dl) olarak saptanmış olup, kontrol grubuna göre (29,10±6,12 mg/dl) istatistiksel olarak anlamlı olacak şekilde yüksek tespit edilmiştir (p<0,05).

3.2. Serum Kreatinin Düzeyi

Serum kreatinin düzeyleri, SDBY olup hemodiyaliz tedavisi altında olan hastalarda (5,37±1,88 mg/dl) olarak saptanmış olup, kontrol grubuna göre (0,80±0,20 mg/dl) istatistiksel olarak anlamlı olacak şekilde yüksek tespit edilmiştir (p<0,05).

3.3. Serum AST Düzeyi

Son dönem böbrek yetmezliği nedeniyle HD tedavisi altında olan hastalarda serum AST düzeyleri 19,74±8.99 U/L olarak saptanmış olup kontrol grubuna göre (21,33±8,44 U/L) istatistiksel olarak anlamlı olmayacak şekilde düşük tespit edilmiştir (p>0,05).

3.4. Serum ALT Düzeyi

Kontrol grubunda serum ALT düzeyleri 23,13±9,46 U/L olarak saptanmıştır. Son dönem böbrek yetmezliği olup hemodiyaliz tedavisi altında olan hastalarda serum ALT düzeyleri 19,61±13,02 U/L olarak saptanmıştır. Kontrol grubuyla karşılaştırıldığında HD grubunda serum ALT değerleri istatistiksel olarak anlamlı olacak şekilde düşük tespit edilmiştir (p<0,05).

3.5. Serum Amilaz Düzeyi

Serum amilaz düzeyleri, SDBY olup hemodiyaliz tedavisi altında olan hastalarda (81,69±28,54 U/L) olarak saptanmış olup, kontrol grubuna göre (62,90±18,88 U/L) yüksek tespit edilmiştir. Bu değerler istatistiksel olarak anlamlı tespit edilmiştir (p<0,05).

3.6. Serum Lipaz Düzeyi

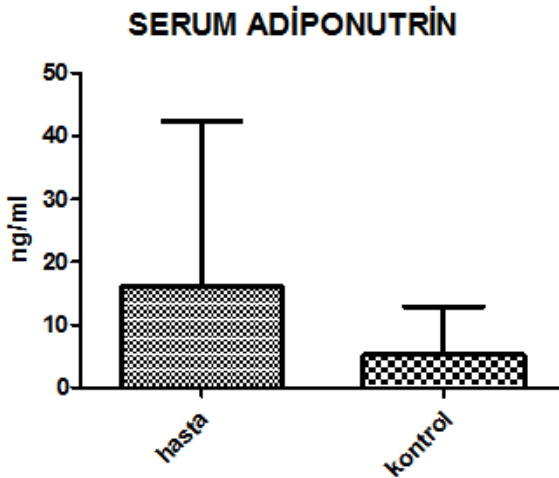
Serum lipaz düzeyleri, SDBY olup hemodiyaliz tedavisi altında olan hastalarda (97,74±47,02 U/L) olarak saptanmış olup, kontrol grubuna göre (40,63±11,24 U/L) yüksek tespit edilmiştir. Bu değerler istatistiksel olarak anlamlı tespit edilmiştir (p<0,05)

3.7. Serum İnsülin Düzeyi

Serum insülin düzeyleri, SDBY olup hemodiyaliz tedavisi altında olan hastalarda (41,29±20,26) olarak saptanmış olup, kontrol grubuna göre (17,28±6,57) yüksek tespit edilmiştir. Tespit etmiş olduğumuz bu değerler istatistiksel olarak anlamlıdır (p<0,05).

3.8. Serum Adiponutrin Düzeyi

Çalışmada mevcut olan 2 grubun, ELISA yöntemi ile çalışılan parametrelerinden serum adiponutrin ölçümünün (ng/mL) ortalamasını ve gruplar arasındaki değişimini gösteren Şekil 4 aşağıda verilmiştir.

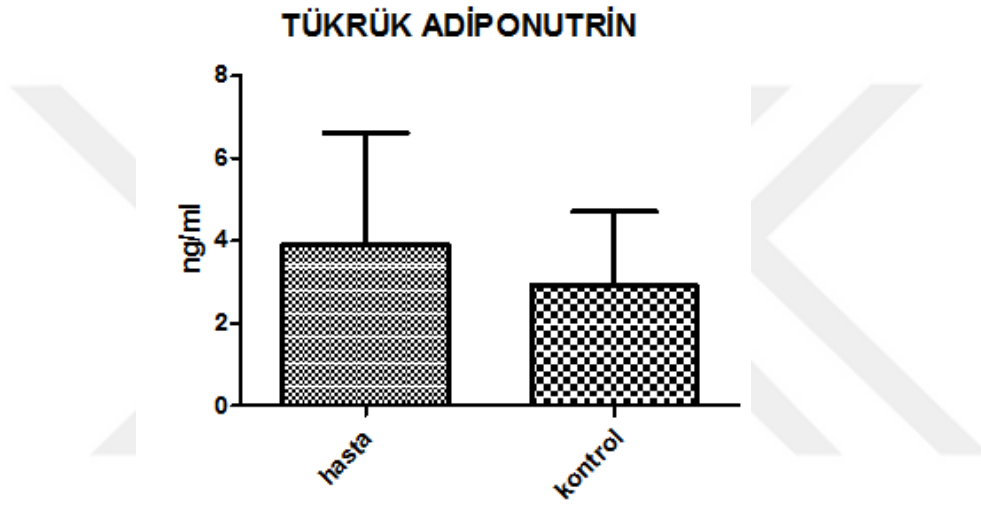


Şekil 4. Serum adiponutrin ölçümünün (ng/mL) ortalaması ve gruplar arasındaki değişimi

ELISA yöntemi ile saptanmış olduğumuz serum adiponutrin düzeyleri, SDBY olup hemodiyaliz tedavisi altında olan hastalarda ($16,23 \pm 3,50$ ng/ml) olarak saptanmış olup, kontrol grubuna göre ($5,28 \pm 1,39$ ng/ml) yüksek tespit edilmiştir. Tespit etmiş olduğumuz bu yükseklik istatistiksel olarak anlamlıdır ($p < 0,05$).

3.9. Tükürük Adiponutrin Düzeyi

Çalışmada mevcut olan 2 grubun, ELISA yöntemi ile çalışılan parametrelerinden tükürük adiponutrin ölçümünün (ng/mL) ortalamasını ve gruplar arasındaki değişimini gösteren Şekil 5 aşağıda verilmiştir.



Şekil 5. Tükürük adiponutrin ölçümü (ng/mL) ortalaması ve gruplar arasındaki değişimi

ELISA yöntemi ile saptanmış olduğumuz tükürük adiponutrin düzeyleri, SDBY olup hemodiyaliz tedavisi altında olan hastalarda ($3,88 \pm 2,72$ ng/ml) olarak saptanmış olup, kontrol grubuna göre ($2,90 \pm 1,80$ ng/ml) yüksek tespit edilmiştir. Tespit etmiş olduğumuz bu yükseklik istatistiksel olarak anlamlı değildir ($p > 0,05$).

3.10. Hemoglobin Ölçümleri

Hemoglobin düzeyleri, SDBY olup hemodiyaliz tedavisi altında olan hastalarda ($10,52 \pm 1,13$) olarak saptanmış olup, kontrol grubuna göre ($13,36 \pm 1,67$) düşük tespit edilmiştir. Tespit etmiş olduğumuz bu değerler istatistiksel olarak anlamlıdır ($p < 0,05$).

3.11. Hematokrit Ölçümleri

Hematokrit düzeyleri, SDBY olup hemodiyaliz tedavisi altında olan hastalarda (32,21±3,02) olarak saptanmış olup, kontrol grubuna göre (40,70±4,66) düşük tespit edilmiştir. Tespit etmiş olduğumuz bu değerler istatistiksel olarak anlamlıdır (p<0,05).

3.12. Serum Glukoz Düzeyi

Serum glukoz düzeyleri, SDBY olup hemodiyaliz tedavisi altında olan hastalarda (131,29±42,98 mg/dl) olarak saptanmış olup, kontrol grubuna göre (87,56±8,18 mg/dl) yüksek tespit edilmiştir. Tespit etmiş olduğumuz bu değerler istatistiksel olarak anlamlıdır (p<0,05).

3.13. Serum Total Protein Düzeyi

Serum total protein düzeyleri, SDBY olup hemodiyaliz tedavisi altında olan hastalarda (6,98±0,65) olarak saptanmış olup, kontrol grubuna göre (7,73±0,44) düşük tespit edilmiştir. Tespit etmiş olduğumuz bu değerler istatistiksel olarak anlamlıdır (p<0,05).

3.14. Serum Albumin Düzeyi

Serum albumin düzeyleri, SDBY olup hemodiyaliz tedavisi altında olan hastalarda (3,52±0,60) olarak saptanmış olup, kontrol grubuna göre (4,00±0,40) düşük tespit edilmiştir. Tespit etmiş olduğumuz bu değerler istatistiksel olarak anlamlıdır (p<0,05).

3.15. Serum Total Kolesterol Düzeyi

Serum total kolesterol düzeyleri, SDBY olup hemodiyaliz tedavisi altında olan hastalarda (163,61±44,83) olarak saptanmış olup, kontrol grubuna göre (143,30±23,84) yüksek tespit edilmiştir. Tespit etmiş olduğumuz bu değerler istatistiksel olarak anlamlıdır (p<0,05).

3.16. Serum HDL Kolesterol Düzeyi

Serum HDL düzeyleri, SDBY olup hemodiyaliz tedavisi altında olan hastalarda (36,85±5,33) olarak saptanmış olup, kontrol grubuna göre (41,70±7,03)

düşük tespit edilmiştir. Tespit etmiş olduğumuz bu değerler istatistiksel olarak anlamlıdır ($p<0,05$).

3.17. Serum LDL Kolesterol Düzeyi

Serum LDL kolesterol düzeyleri, SDBY olup hemodiyaliz tedavisi altında olan hastalarda ($87,54\pm42,79$) olarak saptanmış olup, kontrol grubuna göre ($78,70\pm23,47$) yüksek tespit edilmiştir. Ancak tespit etmiş olduğumuz bu değerler istatistiksel olarak anlamlı değildir.

3.18. Serum Trigliserid Düzeyi

Serum trigliserid düzeyleri, SDBY olup hemodiyaliz tedavisi altında olan hastalarda ($150,92\pm39,63$) olarak saptanmış olup, kontrol grubuna göre ($124,30\pm18,07$) yüksek tespit edilmiştir. Tespit etmiş olduğumuz bu değerler istatistiksel olarak anlamlıdır ($p<0,05$).

3.19. HOMA-IR Skoru

Hesaplanan HOMA-IR skoru SDBY olup hemodiyaliz tedavisi altında olan hastalarda ($2,90\pm1,28$) olarak saptanmış olup, kontrol grubuna göre ($1,10\pm0,30$) yüksek tespit edilmiştir. Saptanmış olduğumuz bu değerler istatistiksel olarak anlamlıdır ($p<0,05$).

3.20. Diabetik HD Hastaları ile Nondiabetik HD Hastalarında Serum Adiponutrin Düzeyi

Serum adiponutrin düzeyleri, diabetik HD hastalarında ($n=23$), ($11,01\pm4,18$) olarak saptanmış olup, diabetik olmayan HD hastalarına ($n=32$) göre ($17,75\pm4,90$) düşük tespit edilmiştir. Saptanmış olduğumuz bu değerler istatistiksel olarak anlamlı tespit edilememiştir ($p>0,05$).

3.21. Adiponutrin Düzeyi ile Diğer Parametrelerin Korelasyonu

Adiponutrin düzeyleri ile yaş, VKI, hemoglobin, hematokrit, glukoz, HOMA-IR, total protein, albümin, total kolesterol, HDL kolesterol, LDL kolesterol, trigliserid, AST, ALT, amilaz, lipaz, insülin, üre, kreatinin düzeyleri arasında korelasyon saptanmadı.

Tablo 5. Biyokimyasal Parametreler

Parametreler	Gruplar		p
	HASTA GRUBU (n=55)	KONTROL (n=30)	
Üre (mg/dl)	146,81±42,07	29,10±6,12	<0,05
Kreatinin (mg/dl)	5,37±1,88	0,80±0,20	<0,05
AST (U/L)	19,74±8,99	21,33±8,44	>0,05
ALT (U/L)	19,61±13,02	23,13±9,46	<0,05
Amilaz (U/L)	81,69±28,54	62,90±18,88	<0,05
Lipaz (U/L)	97,74±47,02	40,63±11,24	<0,05
İnsülin (µU/ml)	41,29±20,26	17,28±6,57	<0,05
Serum adiponutrin (ng/ml)	16,23±3,5	5,28±1,39	<0,05
Tükürük adiponutrin (ng/ml)	3,88±2,72	2,90±1,80	>0,05
Hemoglobin (g/dl)	10,52±1,13	13,36±1,67	0,000
Hematokrit	32,21±3,02	40,70±4,66	0,000
Glukoz (mg/dl)	131,29±42,98	87,56±8,18	0,000
Total protein (g/dl)	6,98±0,65	7,73±0,44	0,000
Serum Albumin (g/dl)	3,52±0,60	4,00±0,40	0,000
Total Kolesterol (mg/dl)	163,61±44,83	143,30±23,84	0,024
HDL Kolesterol (mg/dl)	36,85±5,33	41,70±7,03	0,01
LDL Kolesterol (mg/dl)	87,54±42,79	78,70±23,47	0,298
Trigliserid (mg/dl)	150,92±39,63	124,30±18,07	0,01
HOMA-IR	2,90±1,28	1,10±0,30	0,000

Tablo 6. Demografik Parametreler

Parametreler	Gruplar	
	Kontrol	Hasta
Yaş Ortalaması	42,4	52,2
Cinsiyet Dağılımı	18 Kadın 12 Erkek	25 Kadın 30 Erkek
Vücut kilosu ortalaması	62	66,3
VKI (kg/m ²)	21,2	22,8

4. TARTIŞMA

Tüm dünyada olduğu gibi ülkemizde de kronik diyaliz veya böbrek transplantasyonu gerektiren SDBY hızlı bir şekilde artış göstermektedir. Kardiyovasküler sistem hastalıkları, KBY hastalarında ölümün en önemli nedenidir. Kronik böbrek yetmezliğinin HD tedavisinin gerekmediği erken evrelerinde bile kardiyovasküler olay insidansı artmaktadır (96-97). Hipertansiyon, sigara, hiperlipidemi, obezite, DM veya ailede koroner arter hastalığı hikayesi gibi geleneksel kardiyovasküler risk faktörlerinin yanı sıra, üremik durum, insülin direnci, kronik inflamasyon, endotelial disfonksiyon ve artmış oksidatif stres gibi geleneksel olmayan risk faktörleri ateroskleroza katkıda bulunarak sağlıklı normal popülasyona göre bu hastalarda beklenen yaşam süresini kısaltmaktadır (98). Tüm bu nedenlerle KBH hastalarında KVH'nin erken öngörülmesi ve önlenmesi önemlidir.

İnsülin direnci SDBY hastaları arasında oldukça yaygındır ve KVH gelişiminde ve tüm nedenlere bağlı mortalitede önemli bir risk faktörü olarak kabul edilmektedir. Hiperinsülinemi, endotel disfonksiyonu ve endotel proliferasyonunu artırarak, endotelial nitrik oksit üretimini azaltıp, oksidatif stresi ve kronik inflamasyonu uyararak, plazminojen aktivatör inhibitör-1 düzeylerini artırıp fibrinolitik aktivite bozukluğu oluşturarak ve aterojenik lipoprotein anormalliklerine neden olarak koroner arter hastalığına katkıda bulunmaktadır. İnsülin direnci aterosklerozun patogeneğinde rol almasına ek olarak HT'nun oluşmasına neden olarak da kardiyovasküler olumsuz etki yapmaktadır (99).

Metabolik sendromun komponentlerinden olan insülin direnci, HT, obezite ve düşük HDL kolesterol düzeyleri KVH için major risk faktörü olmanın yanında KBH riskini de artırmaktadır. Bu artıştaki mekanizmaya yıllar içinde insülin direnci nedeni ile oluşmuş hiperinsülinemik durum katkıda bulunmaktadır. İnsülin direnci ile KBH insidansı ve ilerlemesi arasında ilişki mevcuttur. Böbrek yetmezliğinde insülin direnci ve hiperinsülineminin renal hasar ile ilişkili olduğu gösterilmiştir. Glomerülo nefritli hastalarda HOMA parametresi ve KBH progresyon hızı arasında ve plazma insülin seviyeleri ile yaşla ilişkili renal bozulma progresyon hızı arasında bir bağlantı gözlenmiştir (100-101).

İnsülin, renal hücrelerde proliferasyona ve insülin benzeri büyüme faktörü I (IGF-I) ve TGF- β gibi büyüme faktörlerinin yapımının artmasına neden olur. İnsülin aynı zamanda mesangial hücrelerde anjiyotensin 2 tip 1 reseptörlerinin ekspresyonunu arttırır. Bu durum böbrekteki AT-2 düzeyinin artışına neden olarak, ekstraselüler matriks proteinlerinin sentezine ve mesangial hücre proliferasyonunun artmasına yol açar (102).

Hiperinsülinemi ve insülin direnci, sodyumun renal emiliminin artışı, sempatik aktivitenin artması, artmış RAAS aktivitesi, endotel ve podosit fonksiyonlarının değişimi, dislipidemi ve hiperglisemi gibi mekanizmalar yoluyla KBH gelişimine ve ilerlemesinde yatkınlığa neden olur. İnsülin direnci ve hiperinsülinemiye bağlı olarak endotelial nitrik oksit üretimi azalır ve oksidatif stres artar (103,104).

Bu bulgulara dayanarak, insülin direncinin değiştirilebilir bir risk faktörü ve SDBY'li kişilerde KVH mortalitesinin bağımsız bir öngörücüsü olduğu açıktır. Ayrıca, insülin direncinin KBH sonuçlarını iyileştirmek için potansiyel bir hedef olduğu düşünülebilir.

Çeşitli klinik sonuçlar insülin direnci ile ilişkilendirilmiştir. İnsülin direnci klinik olarak genellikle hiperinsülinemi, hiperglisemi, glukoz intoleransı ve dislipidemi ile birlikte görülür. Çalışmamızda kontrol grubu ile karşılaştırıldığında HOMA-IR indeksi HD grubunda anlamlı olarak yüksek olarak saptandı. Kontrol grubuyla karşılaştırıldığında insülin düzeyleri HD grubunda daha yüksekti. Bulgularımız kontrol grubuna göre insülin direncinin HD tedavisi alan SDBY hastalarında arttığını göstermektedir.

Kronik böbrek yetmezliğinde insülinin sekresyon, metabolizma ve hedef organ duyarlılığında bozulma ile birlikte karbonhidrat ve lipid metabolizmasında da önemli değişiklikler meydana gelir. İnsülin direnci ve hiperinsülinemi de aterojenik plazma lipid profili ile ilişkilidir. Kronik böbrek yetmezliğinde hiperlipidemi sıklığı artmıştır. Son dönem böbrek yetmezliği hastalarında hipertrigliseridemi ile birlikte düşük HDL kolesterol düzeyi en sık görülen lipid anomalisidir (37, 38). İnsülin, lipoprotein lipaz enziminin uyarandır. Lipoprotein lipaz, şilomikronların ve VLDL'nin periferik yıkımında görev alır. Hemodiyaliz hastalarında bozuk

katabolizma lipoprotein lipaz ve HTGL aktivitesinin azalması ile ilişkilidir. Bu anomalliğin nedeni tam olarak anlaşılammakla birlikte kısmen periferik insülin direnci ile ilişkilidir. Periferik insülin aktivitesinin azalması sonucu primer uyarımı insülin olan lipoprotein lipaz aktivitesinde azalma oluşur. Lipoprotein lipaz aktivitesinin azalması şilomikron ve VLDL katabolizmasının azalmasına, HTGL aktivitesinin azalması ise şilomikron kalıntılarının ve IDL'nin birikmesine neden olmaktadır (42, 52). Yaptığımız çalışmada kontrol grubu ile karşılaştırıldığında HD grubunda TG düzeyinde istatistiksel olarak anlamlı yükseklik tespit edildi. Çalışmamızda total kolesterol ve LDL kolesterol düzeyleri kontrol grubuna göre HD grubunda daha yüksek saptandı. Kontrol grubuna göre HD grubunda HDL kolesterol düzeyi anlamlı olarak daha düşük bulundu.

İnsülinin başlıca fonksiyonları arasında, iskelet kasları tarafından glukoz alımının uyarılması, hepatik glukoz üretiminin inhibisyonu ve yağ dokularında lipoliz inhibisyonu yer alır. Kronik böbrek hastalığında insülin direnci etiyolojisinin multifaktöriyel olduğu ve inflamasyon, üremik toksinler, adipokinler, lipotoksisite gibi kompleks bir ağ içerdiği ileri sürülmüştür (32, 34). Bunlar da insülin reseptör sinyal yolağının edinilmiş bir kusuruna yol açmaktadır. Özellikle yağ doku biyolojisi ve enerji metabolizmasının düzenlenmesindeki rolü ile ilgili artan bilgiler, ektopik lipid birikimi ve insülin direncini birbirine bağlayan lipotoksisite hipotezi oluşturmuştur. Lipotoksisite olarak adlandırılan toksik lipid türlerinin hücre içi birikiminin, protein kinaz C'nin aktivasyonu ve insülin sinyallemede bozulmaları tetiklediği düşünülmektedir. Ek olarak üremik ortamın adiposit fizyolojisini değiştirdiği bilinmektedir. Adipoz doku, inflamatuvar sitokinlerin ve oksidatif mediatörlerin üretimi için büyük bir alan olarak kabul edilmektedir. Böbrek yetmezliği, sistemik inflamasyona yol açan yağ doku disfonksiyonunu ve adipokinlerin ve serbest yağ asitlerinin artmış plazma seviyelerini indükler. Son dönem böbrek yetmezliği hastalarında yağ kitlesinin ve abdominal subkutan yağın insülin direncinin belirleyicileri olduğu gösterilmiştir. Visseral yağ dokusu birikimi gibi subkutanöz yağ dokusu birikiminin HD hastalarında insülin direnci ve ateroskleroz üzerinde önemli bir etkiye sahip olabileceği ileri sürülmüştür (105, 106).

PNPLA3 geni, adiponutrin olarak bilinen patatin benzeri fosfolipaz 3'ü kodlar. Bu molekül başlangıçta kalsiyumdan bağımsız fosfolipaz A2 ailesinin bir üyesi

olarak tanımlandı ve hem triaçilgliserol lipaz hem de açilgliserol transaçilaz aktivitesine sahipti (68). Membran bağı olduğu anlaşılan kodlanmış protein, adipositlerdeki enerji kullanımı/depolama dengesinde yer alır. Enerji subkutanöz veya visseral karın bölgelerinde bulunan yağ dokusunda triaçilgliserol olarak depolanır. Enerjinin salınımı, dolaşımdaki insülin, kortizol, büyüme hormonu ve katekolaminler de dahil olmak üzere lipoliz hızını düzenleyerek birçok faktör tarafından yönetilir. Adiponutrin, lipid metabolizmasına göre adipozit homeostazını ayarlamak için yeni bir sinyal yoluna da katılabilir (76, 107). Adiponutrin, yağ dokusunun majör hormona duyarlı lipazı olan PNPLA2'ye (adiposit TG lipaz-ATGL) benzerdir ve hem PNPLA2 hem de PNPLA3, in vitro TG hidrolaz aktivitesine sahiptir (68). Kumari ve ark (84), PNPLA3'ün farelerde ve insanlarda bir TG hidrolaz olarak işlev gördüğünü doğrulamışlar, ancak spesifik TG hidrolaz aktivitesinin yağ trigliserid lipazından çok daha düşük olduğunu bulmuşlardır.

Literatürdeki bazı çalışmalarda ise adiponutrinin muhtemelen lipaz aktivitesine sahip olmadığı iddia edilmiştir Adiponutrinin, beslenme koşullarında, özellikle karbonhidrat alımı durumunda yağ dokusunda lipojenik işlevler yerine getirdiği ifade edilmiş buna karşın, adiposit TG lipaz (ATGL, PNPLA2) ve hormona duyarlı lipaz gibi lipolizin ana araçlarının, yeniden beslenme ile aktive edilmekten ziyade inhibe edildiği belirtilmiştir. PNPLA3'ün yeniden beslenmeye tepki olarak up-regülasyonu enzimin katabolizma yerine lipid yeniden biçimlendirmesinde rol aldığını düşündürmektedir. Adiponutrin'in biyokimyasal fonksiyonu belirsizdir, ancak muhtemelen yağ ve karaciğer dokularında enerji mobilizasyonu ve lipid depolamayı kolaylaştıran lipojenik transasetilaz aktivitesi olduğu düşünülmektedir (69-71).

Adiponutrin/PNPLA3 geni yağ dokusunda ve karaciğerde yüksek oranda eksprese edilir (78, 81). Endojen PNPLA3, farelerde esas olarak yağ dokusunda eksprese edilir (69). Yağ dokusu ile karşılaştırıldığında insan karaciğerinde daha yüksek seviyelerde PNPLA3 mRNA eksprese edilmektedir. Ayrıca PNPLA3 mRNA'nın hepatositlerde eksprese edildiği ancak Kupffer hücrelerinde eksprese edilmediği belirtilmiştir (71, 90). PNPLA3, sinüzoidal perisitlerde de eksprese edilmektedir (91). PNPLA3'ün böbrek perisitlerinin biyolojik davranışının düzenlenmesinde, yani glomerüler filtrasyonun regülasyonunda önemli rol oynayan

podositlerin düzenlenmesinde yer alıp almadığı şu an bilinmemektedir. Romeo ve ark. (92) PNPLA3 G alelinin, glomerüler filtrasyonun düzenlenmesinde önemli rol oynayan böbrek perisitlerinin (glomerüler podositler) dengesiz bir aktivasyonundan dolayı böbrek hastalığı ile ilişkili olabileceğini öne sürmüştür.

Adiponutrin, diyet ve obezite bağlantılı protein olarak düşünülmektedir. PNPLA3'ün kontrolü, beslenme döngüsünden etkilenir. Adiponutrinin, adiposit enerji depolamasını veya geri dönüşümünü teşvik edebileceği ve adiposit metabolizmasında katabolik lipolitik rol yerine bir anabolik lipojenik rol oynadığı ileri sürülmüştür (68).

Adiponutrin ekspresyonu açlık ile aşağı düzenlenir ve lipogenezdeki rolünü düşündüren yüksek bir karbonhidrat diyeti ile yeniden beslenmeyle ilgili olarak hızla indüklenir (73-75). PNPLA3 proteininin oleik asit, palmitik asit, glukoz ve insülin gibi çeşitli beslenme faktörleri tarafından indüklenebildiği ifade edilmiştir. PNPLA3'ün promoter aktivitesinin, doza bağımlı bir şekilde glukoz konsantrasyonları tarafından düzenlendiği gösterilmiştir. Birlikte ele alındığında, bu bulgularla adiponutrinin lipolizden çok lipid sentezinde yer aldığı ancak lipid sentezini teşvik eden biyokimyasal etkinliğin bilinmediği ileri sürülmüştür (73, 76, 81).

Obezite, adipoz dokuda artmış adiponutrin mRNA düzeyleri ile ilişkili bulunmuştur (77). Adiponutrin mRNA ekspresyonunun genetik olarak obez sıçanlarda artması adiponutrin ile obezite arasında bir bağ olduğunu göstermektedir. Obezitenin kemirgen bir modeli olan fa/fa obez Zucker ratlarda adiponutrin mRNA seviyelerinde artış tespit edilmiştir (75). PNPLA3 mRNA'nın, obezlerde visceral ve subkutanöz yağ dokuda ve b/ob farelerin karaciğerinde yüksek düzeyde eksprese edildiği gösterilmiştir (69, 78). Obes olmayan olgularla karşılaştırıldığında obez olgularda adiponutrin mRNA ekspresyon seviyeleri, subkutanöz (2.3 ± 0.2 kat, $P = 0.026$) ve visceral yağ dokusunda (2.9 ± 0.3 kat, $P = 0.006$) belirgin olarak daha yüksek saptanmıştır. Glukoz konsantrasyonunun tek başına artırılması adiponutrin mRNA ekspresyonunu önemli ölçüde etkilememiş. Glukoz ile birlikte insülin eklenmesi artmış ekspresyon ile sonuçlanmıştır. Obezite ile ilişkili adiponutrin mRNA artışı obezitedeki hiperinsülinemiye sekonder olabilir diye düşünülmüştür.

Obezite ile ilişkili adiponutrin tek nokta polimorfizmleri, adiponutrin mRNA ekspresyon ve bazal adiposit lipoliz değişiklikleri ile ilişkili olup, obez deneklerde adiponutrinin baskın rolü lipolitik olmaktan ziyade lipojenik, yani transaçilaz aktivitesini yansıtmaktadır (77). Başka bir çalışmada obez Zucker ratlarda aşırı eksprese edildiği kasıktaki depo hariç, adiponutrin ekspresyonu, yağsız ve obez hayvanlarda benzer bulunmuştur. Yağsız ratlarda, 14 saatlik açlık, incelenen tüm depoların adiponutrin mRNA düzeylerini büyük ölçüde düşürürken, 3 saatlik yeniden besleme, kontrol hayvanlarında bulunan seviyelerin iyileşmesini sağlamıştır. Yağsız ratlarda aç bırakıldıktan sonra gözlemlenen mRNA ekspresyonundaki azalma hem aşırı kilolu Wistar hem de obez Zucker ratlarda belirgin bulunmamıştır. Obez Zucker ratlarda yeniden besleme sonrasında iyileşme saptanmamıştır. Farklı yağ doku depolarındaki adiponutrin ekspresyonunun, beslenme koşullarıyla yüksek oranda düzenlendiği, ancak bu düzenlemenin obez ratlarda bozulduğu ifade edilmiştir (79).

Diyete bağlı obezite modelinde adiponutrinin nutrisyonel regülasyonunun bozulduğu başka bir çalışma da gösterilmiştir. Genç yaştaki hayvanlarda ve 6 aylık normal kilolu ratlarda adiponutrin mRNA seviyelerinin açlık ile azaldığı ve seviyelerinin tekrar beslenme ile düzeldiği ifade edilmiştir. Bu modelin, hem kahverengi hem de beyaz yağ depolarında izlendiği ve özellikle beslenme koşullarındaki akut değişikliklere duyarlı mezenterik depoda belirgin olduğu belirtilmiştir. Bununla birlikte, bu beslenme tepkisinin kafeterya tipi diyete bağlı obez hayvanlarda tamamen ortadan kalktığı, açlık/yeniden beslenmeye bağlı olarak adiponutrin ekspresyonunda herhangi bir değişiklik gözlenmediği bildirilmiştir. Kontrol ratlarına kıyasla hiperlipidemik bir diyet alımı nedeniyle % 11 aşırı kilolu 6 aylık Wistar ratlarda adiponutrin besin cevabı bozulmuş olmasına rağmen akut açlık/yeniden beslenme koşullarına cevabın mevcut olduğu fakat kafeterya tipi diyetle beslenen Wistar sıçanlarında (%37 aşırı kilolu) adiponutrin ekspresyonunun nutrisyonel olarak düzenlenmesinin tamamen kaybolduğu saptanmıştır. Adiponutrin'in beslenme koşullarına tepki vermesindeki bozulma derecesinin, obezite/fazla kilo artışına neden olan diyetin tipi (kafeterya veya hiperlipidemik diyet) veya vücut ağırlığındaki artışın derecesi ile ilişkili olabileceği iddia edilmiştir. Ayrıca 6 aylık kontrol ratlarında açlık ile adiponutrin ekspresyonunda %56 oranında

azalma gözlemlenirken 3 aylık ratlarda %85 oranında azalma saptandığı belirtilmiş; adiponutrinin nutrisyonel yanıtında sadece obezite ile değil, aynı zamanda yaşla ilişkili de bir değişiklik olabileceği ileri sürülmüştür (82). Yaptığımız çalışmada adiponutrin seviyeleri ile yaş veya BMI arasında korelasyon saptayamadık.

PNPLA3'ün hepatic lipid metabolizmasında da önemli bir rol oynadığı ileri sürülmüştür. PNPLA3'teki rs738409 (I148 M) varyantı ile yağlı karaciğer hastalığının patogenezi arasında kuvvetli bir ilişki olduğu bildirilmiştir. PNPLA3 gen/protein fonksiyonu ile ilgili olarak I148M varyantının fonksiyon kazanması nedeniyle hepatic lipid sentezini teşvik ettiği gösterilmiştir (90). Yapılan bir çalışma rs738409 PNPLA3 G alelinin adiposit hücre boyutunda morfolojik değişikliklerle ilişkili olduğunu ortaya koymuştur (89). Adiponutrin rs738409 polimorfizmi, proteinin hidrolize edici fonksiyon kaybı ve hepatic trigliserid birikimi ile ilişkilendirilmiştir (108). Ek olarak rs738409 varyantı morbid obezite ve tip 2 diabet gibi nonalkolik yağlı karaciğer hastalığı ile ilişkili komorbidite olan hastalarda yağlı karaciğer ile ilişkili bulunmuştur (109). Bazı çalışmalarda ise adiponutrin eksikliğinin yağlı karaciğer hastalığı ile ilişkili olmadığı iddia edilmiştir (87, 110). Yüksek klinik önemi olmasına rağmen, adiponutrinin moleküler fonksiyonu ve I148M varyantının hepatic metabolizmayı nasıl etkilediği belirsizdir. Adiponutrinin, besin kontrollü bir lizofosfatidik asit transferaz olarak işlev gördüğü ileri sürülmüştür. Yapılan çalışmada yüksek sakkaroz diyeti alan vahşi tipli fareler, karaciğerde adiponutrin up-regülasyonu ve lizofosfatidik asit transferaz aktivitesinde eş zamanlı bir artış sergilemiştir. Adiponutrin yetersiz farelerde hepatic lizofosfatidik asit transferaz aktivitesinde diyetle indüklenen artış azaltılır. Bu çalışmada adiponutrinin lizofosfatidik asidi, fosfatidik aside dönüştürmede lizofosfatidik asit transferaz aktivitesi sergilediği ve enzimin lokal lipid sentezine katkıda bulunabileceği ileri sürülmüştür. Özellikle, insan adiponutrininin I148M varyantı artmış lizofosfatidik asit transferaz aktivitesi sergiler, artmış hücre lipid birikimine yol açar (84). Adiponutrinde bir kayıp veya fonksiyon kazancının, nonalkolik yağlı karaciğer hastalığı biyolojisinde böylesine güçlü bir etkiyi açıklayıp açıklayamayacağı sorusu araştırılmaktadır. Gliserol-3-fosfat açıltransferaz, gliserolipid sentezinde başlangıç ve hız sınırlayıcı adımları katalize etmektedir. Gliserol-3-fosfat açıltransferaz izoformları hepatic steatoz, insülin direnci ve obezite

gelişiminde önemli rol oynayabilmektedir. PNPLA3 ve gliserol-3-fosfat açıltransferaz etkileşiminin karaciğer yağ içeriğini ne derece modüle ettiği önemlidir. PNPLA3 ve gliserol-3-fosfat açıltransferaz, gliserolipid metabolizma yolları, trigliserid biyosentetik süreci ve nonalkolik yağlı karaciğer hastalığı patogenezinde bir etkileşimi açıklayabilecek açıltransferaz aktivitesi de dahil olmak üzere benzer metabolik yollarda yer alır. Bu yüzden, nonalkolik yağlı karaciğer hastalığı patobiyolojisinde rs738409'un rolünün bir kazanç veya fonksiyon kaybıyla ilişkili olup olmadığı sorusunu, lipidlerle ilgili yollardaki PNPLA3'e atfedilen biyolojik fonksiyonların diğer ilgili proteinlerle paylaşıldığı için cevaplamanın zor olacağı ileri sürülmüştür (111, 112).

Nonalkolik karaciğer yağlanması varlığının ve ciddiyetinin KBH'nin artmış risk ve ciddiyetiyle ilişkili olduğu ve KBH'nin önlenmesi ve tedavisinde bir hedef olabileceği gösterilmiştir. Yapılan gözlemsel çalışmaların meta-analizinde, nonalkolik steatohepatitin varlığı ve şiddeti, geleneksel risk faktörlerinden bağımsız olarak artmış KBH insidansı ve KBH evresi ile ilişkilendirilmiştir. PNPLA3 rs738409 polimorfizminin varlığının daha düşük tahmini GFR (eGFR) ve kesitsel çalışma yoluyla mikroalbuminüri ve KBH'nin daha yüksek prevalansı ile ilişkili olduğu ileri sürülmüştür. Tüm denekler arasında normal ağırlığa sahip PNPLA3 G/G genotip taşıyıcılarının, C/C genotiplerinden daha düşük eGFR'ye sahip olduğu saptanmıştır. PNPLA3 G/G genotipinin, gözlem süresi boyunca nonalkolik karaciğer yağlanması olmayan kişilerde dahil düşük eGFR ile de ilişkili olduğu gösterilmiştir. Gelecekte bu konuda yapılacak yeni araştırmalar, nonalkolik yağlı karaciğer hastalığı olan bireylerde böbrek hastalığının ilerlemesini önlemek için stratejileri ve müdahaleleri değerlendirecektir (93, 94).

Başka bir çalışmada da PNPLA3 rs738409 polimorfizminin böbrek fonksiyonundaki düşüşü doğrudan etkilediği ifade edilmiştir. Normal vücut ağırlığına sahip PNPLA3 GG genotip taşıyıcılarında, CC genotip taşıyanlara kıyasla böbrek fonksiyonlarında bozulma bulunduğu saptanmıştır. PNPLA3 rs738409 polimorfizmi ile böbrek fonksiyonundaki düşüş arasındaki ilişkinin altında yatan mekanizmalar halen net değildir. Normal kilolu da olsa PNPLA3 G/G genotipi taşıyıcılarının

nonalkolik yağlı karaciğer hastalığı ve böbrek fonksiyon bozukluğunun varlığı açısından dikkatle izlenmesi önerilmektedir (95).

Literatürde SDBY olgularında serum adiponutrin düzeyi ile ilgili olarak yapılmış bir çalışmaya rastlayamadık. Adiponutrinin amino asit dizisi klasik salgı sinyali içermediği için yalnızca bir hücre içi membran ilişkili protein olarak düşünülmüştür. Daha sonra Winberg ve ark (113) tarafından bazal koşullar altında ve oleat mevcudiyetinde adiponutrinin HepG2'den salındığını gösterilmiştir. Adiponutrinin HepG2 hücrelerinde ApoB100 ile birlikte bulunduğu ve kısmen plazmada ApoB100 ile ilişkili olduğu ileri sürülmüştür. Adiponutrinin ApoB100 içeren lipoprotein parçacıklarının ortak salgılanması olasıdır. Ayrıca, obezite ve karaciğer steatozu ile ilişkilendiren yayınlanmış çalışmalar açısından düşünüldüğünde adiponutrin dolaşımında incelemek ve potansiyel bir hedef doku ve reseptör bulmanın ilginç olacağı, plazma adiponutrin ölçümlerinin karaciğeri değerlendirmek ve diğer metabolik özellikler için klinik bir belirteç olma potansiyeline sahip olacağı ifade edilmiştir. Bu çalışmada adiponutrinin plazma konsantrasyonu 0,8-2,5 µg/ml bulunmuştur. Çalışmamızda kontrol grubunda serum adiponutrin düzeyini 5.28±1.39 ng/ml, tükürük adiponutrin düzeyini ise 2.9±1.80 ng/ml olarak saptadık. Ölçümlerdeki bu değişikliğin nedeninin farklı ELISA kitlerinden kaynaklandığını düşünüyoruz. Yapmış olduğumuz çalışma hem sağlıklı kontrol grubunda hem de HD tedavisi uygulanan SDBY hastalarında serum ve tükürük adiponutrin düzeylerini gösteren ilk çalışmadır. Çalışmamızda sağlıklı kontrol grubuna göre HD grubunda plazma ve tükürük adiponutrin düzeylerini daha yüksek olarak saptadık. Hemodiyaliz grubunda hem serum hem tükürük adiponutrin düzeylerinin sağlıklı kontrol grubuna göre daha yüksek saptanması adiponutrinin metabolizmasında veya klirensinde böbreklerin rol alabileceğini düşündürmektedir. Hemodiyaliz hastalarında adiponutrinin renal klirensinde azalma veya renal metabolizmasında bozulmadan dolayı böyle bir yükseklik olabileceğini düşünmekteyiz. Hemodiyaliz grubunda serum adiponutrin seviyelerindeki yükseklik istatistiksel olarak anlamlı saptanırken, kontrol grubuna göre HD grubunda tükürük adiponutrin seviyelerinde görülen yükseklik istatistiksel olarak anlamlı değildi. Bu durum özellikle SAPD hastalarının eklenmesi ile daha geniş katılımlı çalışmalarda karşılaştırılmalı olarak daha ayrıntılı ve kapsamlı bir şekilde değerlendirilebilir.

Ayrıca HD işleminin adiponutrin düzeyinde değişiklik yapıp yapmadığı ve diyaliz membran tiplerinin etkisi açısından konunun araştırılmasını içeren çalışmalara ihtiyaç vardır.

Glukoz ve insülin, adiponutrin ekspresyonunun potansiyel düzenleyicileri gibi gözükmektedir. İnsan adiponutrin/PNPLA3 geninin promoter bölgesi, glukoz ve insülin tarafından regüle edilmektedir. İnsülin ve glukoz infüzyonu ile adiponutrin ekspresyonu indüklenir. İnsülin ve glukozun birlikte verilmesinin aditif etkileri gösterilmiştir (72, 74, 76, 81).

Bir normoglisemik popülasyonda PNPLA3 I148M polimorfizminin insülin direnci ile ilişkisi bildirilmiştir (114). PNPLA3 ile obezite arasındaki ilişki teyit edilmiş, ek olarak rs738409 varyantı insülin sekresyonu ile ilişkilendirilmiştir (115). Başka çalışmalarda ise PNPLA3 148M allelinin hepatik yağ içeriğindeki sistematik bir artışla ilişkili olduğu, ancak glukoz homeostazı veya lipoprotein metabolizmasında büyük değişikliklerle ilişkili olmadığı iddia edilmiştir. PNPLA3-148M alleli ile BMI, açlık glukozu ve insülin dahil olmak üzere insülin duyarlılığı endeksleri arasında herhangi bir ilişki bulunmamıştır. Bu sonuçların adiponutrin I148M polimorfizmi ile BMI, insülin direnci veya plazma triaçil gliserol seviyeleri arasındaki ilişkinin olmadığı gözlenen insan çalışması ile paralel bulunduğu ifade edilmiştir (116, 117). Obez bireylerde yapılan çalışmada karaciğer yağını arttıran ve hepatik hasara neden olan PNPLA3'teki genetik bir varyantın insülin direnci veya plazma lipidlerinin dolaşımdaki seviyeleri üzerinde büyük bağımsız bir etkisi olmadığı saptanmıştır. Karaciğer lipid metabolizmasında PNPLA3'ün fizyolojik rolünü değerlendirmek ve I148M dizi varyasyonunun artmış hepatik yağ içeriğine ve ardından hepatosit hasarına neden olup olmadığını belirlemek için daha fazla fonksiyonel çalışma gerektiği ve hepatik yağ seviyeleri üzerinde birincil etkisi olan genetik varyantları olan kişilerin detaylı metabolik değerlendirmesinin, insülin direnci, karaciğer yağ birikimi ve nonalkolik yağlı karaciğer hastalığı arasındaki nedensel bağlantıların doğasını aydınlatmaya yardımcı olacağı ileri sürülmüştür (118). Başka bir çalışmada da standart veya yüksek sukroz/yüksek yağlı diyetle beslenen farelerde PNPLA3 kaybı yağlı karaciğer, karaciğer enzim düzeyi veya insülin direnciyle ilişkili bulunmamıştır (110).

PNPLA3 I148M polimorfizminin karaciğer enzim düzeyleri ile ilişkisini bildiren çalışmalar da mevcuttur. PNPLA3 I148M polimorfizmi (rs738409), obez çocuklarda karaciğer yağ içeriği ve plazma ALT seviyeleri ile kuvvetli bir şekilde ilişkili bulunmuştur. Normal ağırlıkta veya kilolu çocuklarda PNPLA3 I148M polimorfizminin yüksek ALT seviyeleri ile ilişkisi saptanmıştır (119). Aynı şekilde PNPLA3 rs738409 risk alleli, yaş, cinsiyet, BMI ve tip 2 diabet için ayarlanarak yüksek ALT veya AST seviyeleri ile ilişkili bulunmuştur (120).

Romeo ve ark. (116) çalışmasında SNP rs738409, 1.800'den fazla siyah ırk veya 1000'den fazla Avrupalı Amerikalıda ALT veya AST seviyeleri ile ilişkili bulunmamış; sadece 597 İspanyolda ALT ve AST düzeyleri ile anlamlı bir ilişki bulunmuştur. Başka bir çalışmada ise adiponutrin tek nokta polimorfizmi ile karaciğer enzim düzeyleri, hepatik ve sistemik inflamasyon belirteçleri arasında ilişki bulunamamıştır (117).

Çalışmamızda adiponutrin düzeyleri ile yaş, VKI, glukoz, insülin, HOMA-IR, AST ve ALT dahil olmak üzere diğer biyokimyasal parametreler arasında korelasyon saptayamadık.

Yapmış olduğumuz çalışmada serum amilaz ve lipaz düzeyleri, SDBY olup HD tedavisi altında olan hastalarda, kontrol grubuna göre istatistiksel olarak anlamlı olacak şekilde daha yüksek tespit edilmiştir. Saptamış olduğumuz bu sonuç Bastani ve ark. (121) yapmış olduğu SDBY hastalarında serum amilaz düzeylerinde tespit ettikleri artış ile uyumlu bulunmuştur. Caruana ve ark. (122) yapmış olduğu çalışmada HD hastaları, SAPD yapan hastalar ve sağlıklı kişiler arasındaki serum amilaz ve lipaz seviyeleri karşılaştırılmıştır. Bu çalışmada da kronik diyaliz hastalarında serum amilaz ve lipaz düzeyleri sağlıklı insanlara göre yüksek saptanmıştır. Ayrıca bu çalışmada HD'e giren hastalarla SAPD uygulayan hastalarda serum amilaz ve lipaz düzeyleri benzer şekilde daha yüksek tespit edilmiştir. Her iki çalışma da yapmış olduğumuz çalışmayı destekler niteliktedir.

Kronik böbrek hastalığında insülin direncinin patogenezinde adipokinlerin patofizyolojik rolü hala tam olarak net değildir. Renal atılım azaldığı için üremik hastaların plazmasında adipokinler belirgin şekilde yükselir. Yağ dokusundan salınan

adipokinler, KBH ve diğerk hastalık durumlarındaki insülin direncini değerlendirmek için yeni bir fırsat sunabilir (103, 123). Çalışmamızda sağlıklı kontrol grubuna kıyasla SDBY hastalarında serum adiponutrin düzeyleri anlamlı olarak daha yüksek saptandı. Adiponutrin düzeyleri ile HOMA-IR ve lipid parametreleri arasında herhangi bir korelasyon saptayamamıza rağmen SDBY’de adiponutrin ile kardiyovasküler risk artışı arasında ilişki olup olmadığı konusunda yeni çalışmalara ihtiyaç vardır.

Sonuç olarak çalışmamızda sağlıklı kontrol grubuyla karşılaştırıldığında HD tedavisi uygulanan SDBY hastalarında serum ve tükürük adiponutrin seviyeleri daha yüksek saptanmıştır. Bu durum adiponutrinin metabolizması veya klirensinde böbreklerin rolü olabileceğini düşündürmektedir. Çalışmamız SDBY hastalarında serum ve tükürük adiponutrin düzeylerinin incelendiğı ilk çalışmadır. Bununla birlikte serum ve tükürük adiponutrin düzeyleri için daha geniş örneklem seçimi ve SDBY hastalarında PNPLA3 geninin genetik varyasyonunun da araştırıldığı daha geniş kapsamlı çalışmalarla birlikte değerlendirilmesi gerektiğı düşünölmektedir.

5. KAYNAKLAR

1. Yakan B, Özdamar S, Kutlubay R. Histoloji ve Embriyoloji Ders Notları; Endokrin Sistem, Üriner Sistem, Genital Sistem. Kayseri: Erciyes Üniversitesi Tıp Fakültesi Yayınları, 1998: 44: 54-82.
2. Maskar Ü. Embriyoloji Ders Kitabı 4.Baskı, İstanbul: Sermet Matbaası, 1976: 144-157.
3. Odar İV. Anatomi Ders Kitabı. Hacettepe –Taş Yay, 1986: 230-255.
4. Patten BM. Human Embryology. 3rd ed, Blakiston Division. McGraw-Hill Book Co, 1968.
5. Cira L, Cornerio J, Kelley R. Temel Histoloji. (Çev. Yener A) s.59-74. İstanbul, Barış Kitabevi, 1998.
6. Richard SS. Michael AL. Clinical Anatomy 2. Baskı. USA: Blackweel, Publishing, 1993: 199-206.
7. Miriam AW. Anatomy and physiology of the kidney: AORN Journal, 1998.
8. Kuran O. Sistematik Anatomi. 1. Baskı, İstanbul: Filiz Kitabevi, 1983: 489-499.
9. Arıncı K, Elhan A. Anatomi, 2. Baskı Ankara: Ankara Üniversitesi Tıp Fakültesi Anatomi Anabilim Dalı, 1997: 392-396.
10. Vande Graaf M, Human Anatomy. Fifth Edition. Eclipse Lib, 2008: 657-664.
11. Putz R, Pabst R, Sobotta, Atlas of Human Anatomy 12. Edition, Lipincott Williams & Wilkins, 1994: 124-128.
12. Cumhuriyet M, Sancak B. Fonksiyonel Anatomi Baş, Boyun ve İç Organlar 1.Baskı Ankara: ODTÜ Yayıncılık, 1999: 290- 295.
13. Reilly RF, David H. Ellison. Mammalian Distal Tubule: physiology, pathophysiology, and molecular anatomy. Physiol Rev 2000; 80: 277-313.
14. Chmielewski C. Renal anatomy and overview of nephron function. Nephrology N J 2003; 30: 24-28.
15. Aktümsek A. Anatomi ve Fizyoloji İstanbul: Nobel Kitabevi, 2005: 404-417.

16. Seeley R, Stephens T. Essentials of Anatomy Physiology. Second Ed. McGray Hill, 2016: 490-494.
17. El Nahas M. Chronic renal failure and uremic syndrome. Progression of chronic renal failure. Johnson RJ, Freehally J. Comprehensive Clinical Nephrology. 2nd edition Philadelphia: Masby Elsevier Limited, 2003: 843-856.
18. Jaradat MI, Molitoris BA. Cardiovascular disease in patients with chronic kidney disease. Semin Nephrol 2002; 22: 459-473.
19. USRDS, Annual Data Report 5. Patient mortality and survival. Am J Kidney Dis 1998; 32: 69-80.
20. Foley RN, Parfrey PS, Harnett JD, Kent GM, Martin CJ, Murray DC, et al. Clinical and echocardiographic disease in patients starting end-stage renal disease therapy. Kidney Int 1995; 47: 186-192.
21. 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: 2214-2219.
22. Lazarus JM, Brenner BM. Chronic renal failure. Fauci AS, Braunwald E, Isselbacher KJ, Wilson JD, Martin JB, Kasper DL, Hauser SL, Longo DL (eds). Harrison's Principles of Internal Medicine. 14th edition. USA: The McGrawHill Companies, 1998: 1513-1520.
23. Leoncini G, Viazzi F, Parodi D, Vettoretti S, Ratto E, Ravera M, et al. Mild renal dysfunction and subclinical cardiovascular damage in primary hypertension. Hypertension 2003; 42: 14-8.
24. Şahin İ. Kronik Böbrek Yetmezliğinde Çölyak Hastalığı Prevelansı ve Çölyak Hastalığı Saptanan Olgularda Çölyak Hastalığının Beslenme Parametreleri, Anemi ve Sekonder Hiperparatiroidi Üzerine Etkileri. Yan Dal Uzmanlık Tezi, Van: Yüzüncü Yıl Üniversitesi Tıp Fakültesi, İç Hastalıkları Anabilim Dalı Nefroloji Bilim Dalı, 2004.
25. Akoğlu A, Süleymanlar G. Kronik böbrek yetmezliği: İliçin G, Biberöğlü K, Süleymanlar G, Ünal S (eds). İç Hastalıkları, 2. Baskı, Ankara: Güneş Kitabevi, 2003: 1298-1308.

26. Kevin OR, Hladik GA. Kronik böbrek yetmezliği. Runge MS, Greganti MA (eds). (çev: Üstündağ S). Netter İç Hastalıkları. Ankara: Güneş Kitabevi, 2009: 748-754.
27. Skorecki K, Green J, Brenner BM. Kronik Böbrek Yetmezliği. Braunwald E, Fauci AS, Kasper DL (eds). Harrison İç Hastalıklar Prencipleri. İstanbul: Nobel Tıp Kitabevleri Ltd.Şti, McGraw Hill Co, 2004: 1551-1562.
28. Taskapan H, Wei M, Oreopoulos DG. 25(OH) vitamin D3 in patients with chronic kidney disease and those on dialysis: rediscovering its importance. *Int Urol Nephrol* 2006; 38: 323-329.
29. Hausberg M, Mann J, Kühn K. The kidneys and hypertension. *Dtsch Med Wochenschr* 2008; 133: 1853-1856.
30. Yalçın AU, Akpolat T. Kronik böbrek yetmezliği. Akpolat T, Utaş C, Süleymanlar G (eds). *Nefroloji El Kitabı*, 4. Baskı, İstanbul: Nobel Yayınevi, 2007: 283-323.
31. Fadda GZ, Massry SG. Glucose and insulin metabolism. Massry SG, Glassock RJ (eds). *Textbook of Nephrology*. Williams Williams, 3rd. edition; Baltimore 1995; 1390-1396.
32. Mak RH, De Fronzo RA. Glucose and lipid metabolism in uraemia. *Nephron* 1992; 61: 377-382.
33. Fadda GZ, Akmal M, Premdas FH. Insulin release from pancreatic islets: Effects of CRF and excess PTH. *Kidney Int* 1988; 33: 1066-1080.
34. Robert HK, Mak K, De Fronzo RA. Glucose and insulin metabolism in uraemia. *Nephron* 1992; 61: 337- 382.
35. Mak RH. Insulin resistance in uremia: effect of dialysis modality. *Pediatr Res* 1996; 40: 304-308.
36. Schaefer F, Ritz E, Kokot F. Disorders of carbohydrate metabolism in uraemia. In Schrier RW, Gottschalk CW. (eds). *Diseases of Kidney*. Little. Brown and Company. 5 th. edition. Boston 1993: 2845-2871.

37. Senti M, Romero R, Botet-Pedro J, Pelegri A, Nogues X, Prat-Rubies J. Lipoprotein abnormalities in hyperlipidemic and normolipidemic men on hemodialysis with chronic renal failure. *Kidney Int* 1992; 41: 1394-1399.
38. Şen S, Akıncı A, Saydam G, Köse K, Tamer S. Son dönem böbrek yetmezlikte hastalarda lipid, lipoprotein ve apoprotein düzeyleri. *SSK Tıp Bülteni* 1991; 9: 21-25.
39. O'Neal D, Lee P, Murphy B, Best J. Low-density lipoprotein particle size distribution in end-stage renal disease treated with hemodialysis or peritoneal dialysis. *Am J Kidney Dis* 1996; 27: 84-91.
40. Rajman I, Harper L, McPake D, Kendall MJ, Wheeler DC: Low-density lipoprotein subfraction profiles in chronic renal failure. *Nephrol Dial Transplant* 1998; 13: 2281-2287.
41. Oda H, Yorioka N, Okushin S, Nishida Y, Kushihata S, Ito Takafumi I, Yamakido M: remnant like particle cholesterol may indicate atherogenic risk in patients on chronic hemodiaysis. *Nephron* 1997; 76: 7-14.
42. Wanner C, Frommherz K, Hörl WH: Hyperlipoproteinemia in chronic renal failure: pathophysiological and therapeutic aspects. *Cardiology* 1991; 78: 202-217.
43. Arnadottir M, Thysel H, Dallongeville J, Fruchart JC, Nilsson-Ehle P. Evidence that reduced lipoprotein lipase activity is not a primary pathogenetic factor for hypertriglyceridemia in renal failure. *Kidney Int* 1995; 48: 779-784.
44. Alsayed N, Rebourced R. Abnormal concentration of CII, CIII, and E apolipoproteins among apolipoprotein B containing, B-free, and A-I containing lipoprotein particles in hemodialysis patients. *Kidney Int* 1999; 56: 248-250.
45. Königer M, Quasching T, Wanner C, Schollmeyer P, Kramer-Guth A: Abnormalities in lipoprotein metabolism in hemodialysis patients. *Kidney Int* 1999; 56: 248-250.
46. Paul JL, Salt ND, Soni T, Poignet JL, Lindenbaum A, Man NK, Moatti N, Raichvarg: lipid peroxidation abnormalities in hemodialyzed patients. *Nephron* 1993; 64: 106-109.
47. Steinberg D. Antioxidants and atherosclerosis. *Circulation* 1991; 84: 1420-1425.

48. Mune M, Yukawa S, Kishino M, Otani H, Kimura K, Nishikawa O, et al. Effect of vitamin E on lipid metabolism and atherosclerosis in ESRD patients. *Kidney Int* 1999; 56: 126-129.
49. Maggi E, Bellazzi R, Falaschi F, Frattoni A, Perani G, Finardi G, Gazo A, et al. Enhanced LDL oxidation in uremic patients: an additional mechanism for accelerated atherosclerosis. *Kidney Int* 1994; 45: 876-883.
50. Canbek E. Ateroskleroz patogenezi. Editör: Clair RW. *Kardioloji Derlemeri* 1997; 1: 11-19.
51. Attman PO, Alaupovic P. Lipid and apolipoprotein profiles of uremic dyslipoproteinemia-relation to renal function and dialysis. *Nephron* 1991; 57: 401-410.
52. Wiecek A, Schaefer F, Wanner C, Ritz E. Metabolic disorders. Davison AM, Cameron JS, Grunfeld JP, Kerr DNS, Ritz E, Winerls CG (Eds.) *Oxford Textbook of Clinical Nephrology*, Vol. 3 third ed. Oxford University Press, 1998: 1836-1853.
53. Kronenberg F, Utermann G, Dieplinger H. Lipoprotein (a) in renal disease. *Am J Kidney Dis* 1996; 27: 1-25.
54. Webb AT, Reaveley DA, O'Donnell M, O'Connor B, Seed M, Brown EA: Lipoprotein(a) in patients on maintenance haemodialysis and continous ambulatory peritoneal dialysis. *Nephrol Dial Transplant* 1993; 8: 609-613.
55. Arık N, Sungur C, Ersoy FF, Süleymanlar G. Son dönem böbrek yetmezliği tedavisi. İliçin G, Biberoğlu K, Süleymanlar G, Ünal S (eds). *İç Hastalıkları*, 2. Baskı, Ankara: Güneş Kitabevi, 2003: 1308–1340.
56. Thomas R, Kanso A, Sedor JR. Chronic kidney disease and its complications. *Prim Care* 2008; 35: 329–344.
57. Mallat SG, Aoun M. Hyperhomocysteinemia and its role in chronic renal failure. *Saudi J Kidney Dis Transpl* 2002; 13: 336–343.
58. Akpolat T, Utaş C. Renal replasman tedavisi, diyaliz hakkında genel bilgiler, hemodiyaliz. Akpolat T, Utaş C, Süleymanlar G (eds). *Nefroloji El Kitabı* 4. Baskı, İstanbul: Nobel Yayınevi, 2007: 324–339.

59. Akpolat T, Utaş C, Hemodiyaliz, Hemodiyaliz Hekimi El Kitabı İstanbul: Güneş Tıp Kitapları, 2001: 15–22.
60. Utaş C, Akpolat T. Diyaliz Genel Bilgileri. Akpolat T, Utaş C (eds). Hemodiyaliz Hemşire El Kitabı 3. Baskı, İstanbul: Güzel Sanatlar Matbaası A.ř, 2001: 29–38.
61. Lewis SM, Collier IC, Heitkemper M. Nursing assesment and management. medical surgical nursing assesment and management of clinical problems. Fourty Edition. Osby 2013: 1392–1401.
62. Çınar MS. Hemodiyaliz komplikasyonları. Akoğlu E. Çınar MS, Tuğlular S (ed), Hemodiyaliz El Kitabı. Ankara: Sağlık Bakanlığı Tedavi Hizmetleri Genel Müdürlüğü, 2000: 27–60.
63. William L, Henrich MD. Principles and Practice of Dialysis. 2th Edn. Philodelpia: Wolter Kluwer Company, 1999: 180-234.
64. Rigatto C. Clinical epidemiology of cardiac disease in renal transplant recipients. Semin Dial 2003; 16; 106-110.
65. Kasiske BL, Vasquez MA, Harmon WE. Recommendations for the outpatient survelience of renal transplant recipients. J Am Soc Nephrol 2000; 11: 1-86.
66. Wilson PA, Gardner SD, Lambie NM, Commans SA, Crowther DJ. Characterization of the human patatin-like phospholipase family. J Lipid Res 2006; 47: 148-152.
67. Kienesberger PC, Oberer M, Lass A, Zechner R. Mammalian patatin domain containing proteins: a family with diverse lipolytic activities involved in multiple biological functions. J Lipid Res 2009; 50: 63-68.
68. Jenkins CM, Mancuso DJ, Yan W, Sims HF, Gibson B, Gross RW. Identification, cloning, expression, and purification of three novel human calcium-independent phospholipase A2 family members possessing triacylglycerol lipase and acylglycerol transacylase activities. J Biol Chem 2004; 279: 48968-48975.
69. Lake AC, Sun Y, Li JL, Kim JE, Johnson JW, Li D, et al. Expression, regulation, and triglyceride hydrolase activity of Adiponutrin family members J Lipid Res 2005; 46: 2477-2487.

70. Kershaw EE, Hamm JK, Verhagen LA, Peroni O, Katic M, Flier JS. Adipose triglyceride lipase: function, regulation by insulin, and comparison with adiponutrin. *Diabetes* 2006; 55: 148-157.
71. Huang Y, He S, Li JZ, Seo YK, Osborne TF, Cohen JC, Hobbs HH. A feed-forward loop amplifies nutritional regulation of PNPLA3. *Proc Natl Acad Sci* 2010; 27: 7892-7897.
72. Moldes M, Beauregard G, Faraj M, Peretti N, Ducluzeau PH, Laville M, et al. Adiponutrin gene is regulated by insulin and glucose in human adipose tissue. *Eur J Endocrinol* 2006; 155: 461-468.
73. Polson DA, Thompson MP. Adiponutrin mRNA expression in white adipose tissue is rapidly induced by meal-feeding a high-sucrose diet. *Biochemical and Biophysical Research Communications* 2003; 301: 261-266.
74. Polson DA, Thompson MP. Macronutrient composition of the diet differentially affects leptin and adiponutrin mRNA expression in response to meal feeding. *J Nutr Biochem* 2004; 15: 242-246.
75. Baulande S, Lasnier F, Lucas M, Pairault J. Adiponutrin, a transmembrane protein corresponding to a novel dietary- and obesity-linked mRNA specifically expressed in the adipose lineage. *J Biol Chem Chemistry* 2001; 276: 336-344.
76. Liu YM, Moldes M, Bastard JP, Bruckert E, Viguerie N, Hainque B, et al. Adiponutrin: a new gene regulated by energy balance in human adipose tissue. *J Clin Endocrinol and Metabolism* 2004; 89: 2684-2689.
77. Johansson LE, Hoffstedt J, Parikh H, Carlsson E, Wabitsch M, Bondeson AG, et al. Variation in the adiponutrin gene influences its expression and associates with obesity. *Diabetes* 2006; 55: 826-833.
78. Steinberg GR, Kemp BE, Watt MJ. Adipocyte triglyceride lipase expression in human obesity. *Am J Physiol Endocrinol Metab* 2007; 293: 958-964.
79. Caimari A, Oliver P, Palou A. Regulation of adiponutrin expression by feeding conditions in rats is altered in the obese state. *Obesity* 2007; 15: 591-9.

80. Chen LZ, Xin YN, Geng N, Jiang M, Zhang DD, Xuan SY. PNPLA3 I148M variant in nonalcoholic fatty liver disease: demographic and ethnic characteristics and the role of the variant in nonalcoholic fatty liver fibrosis. *World J Gastroenterol* 2015; 21: 794-802.
81. Rae-Whitcombe SM, Kennedy D, Voyles M, Thompson MP. Regulation of the promoter region of the human adiponutrin/PNPLA3 gene by glucose and insulin. *Biochem Biophys Res Commun* 2010; 402: 767-72.
82. Oliver P, Caimari A, Diaz-Rua R, Palou A. Diet-induced obesity affects expression of adiponutrin/PNPLA3 and adipose triglyceride lipase, two members of the same family. *International Journal of Obesity* 2012; 36, 225-232.
83. Huang Y, Cohen JC, Hobbs HH. Expression and Characterization of a PNPLA3 Protein Isoform (I148M) Associated with Nonalcoholic Fatty Liver Disease. *J Biol Chem* 2011; 286: 85-93.
84. Kumari M, Schoiswohl G, Chitraju C, Paar M, Cornaciu I, Rangrez AY, et al. Adiponutrin functions as a nutritionally regulated lysophosphatidic acid acyl transferase. *Cell Metab* 2012; 15: 691-702.
85. Pingitore P, Pirazzi C, Mancina RM, Motta BM, Indiveri C, Pujia A, et al. Recombinant PNPLA3 protein shows triglyceride hydrolase activity and its I148M mutation results in loss of function. *Biochim Biophys Acta* 1841; 2014: 574-580.
86. Pirazzi C, Adiels M, Burza MA, Mancina RM, Levin M, Ståhlman M, et al. Patatin-like phospholipase domain-containing 3 (PNPLA3) I148M (rs738409) affects hepatic VLDL secretion in humans and in vitro. *J Hepatol* 2012; 57: 1276-1282.
87. Basantani MK, Sitnick MT, Cai L, Brenner DS, Gardner NP, Li JZ, et al. Pnpla3/Adiponutrin deficiency in mice does not contribute to fatty liver disease or metabolic syndrome. *J Lipid Res* 2011; 52: 318-329.
88. Kumashiro N, Yoshimura T, Cantley JL, Majumdar SK, Guebre-Egziabher F, Kursawe R, et al. Role of patatin-like phospholipase domain-containing 3 on lipid-induced hepatic steatosis and insulin resistance in rats. *Hepatol Baltim Md* 2013; 57: 1763-772.

89. Maglio C, Pirazzi C, Pujia A, Valenti L, Romeo S. The PNPLA3 I148M variant and chronic liver disease: When a genetic mutation meets nutrients. *Food Research Int* 2014; 63: 239-243.
90. Hoekstra M, Li Z, Kruijt JK, Van Eck M, Van Berkel TJ, Kuiper J. The expression level of non-alcoholic fatty liver disease-related gene PNPLA3 in hepatocytes is highly influenced by hepatic lipid status. *J Hepatol* 2010; 52: 244-251.
91. Pirazzi C, Valenti L, Motta BM, Valenti L, Motta BM, Pingitore P, et al. PNPLA3 has retinyl-palmitate lipase activity in human hepatic stellate cells. *Hum Mol Genet* 2014; 23: 4077- 4085.
92. Romeo S, Dongiovanni P, Petta S, Pihalajamaki J, Valenti L. PNPLA3 I148M genetic variant and kidney disease. *Hepatology* 2014; 27642.
93. Musso G, Cassader M, Gambino R. PNPLA3 rs738409 and TM6SF2 rs58542926 gene variants affect renal disease and function in NAFLD. *Hepatology* 2015; 62: 658-659.
94. Musso G, Gambino R, Tabibian JH, Ekstedt M, Kechagias S, Hamaguchi M, et al. Association of non-alcoholic fatty liver disease with chronic kidney disease: a systematic review and meta-analysis. *PLoS Med* 2014; 11: 1001680
95. Oniki K, Saruwatari J, Izuka T, Kajiwara A, Morita K, Sakata M et al. Influence of the PNPLA3 rs738409 polymorphism on non-alcoholic fatty liver disease and renal function among normal weight subjects. *PLoS One* 2015; 22: 0132640.
96. US Renal Data System (USRDS) Annual Report, 2010.
97. Henry RM, Kostense PJ, Bos G. Mildrenal insufficiency is associated with increased cardiovascular mortality: the hoorn study. *Kidney Int* 2002; 62: 1402-1407.
98. Stevens PE, Levin A. Evaluation and management of chronic kidney disease: synopsis of the kidney disease: improving global outcomes 2012 clinical practice guideline. *Article Ann Int Med*, 2013.
99. Shinohara K, Shoji T, Emoto M, Tahara H, Koyama H, Ishimura E, et al. Insulin resistance as an independent predictor of cardiovascular mortality in patients with end-stage renal disease. *J Am Soc Nephrol* 2002; 13:1894-1900.

100. Oterdoom LH, de Vries AP, Gansevoort RT, de Jong PE, Gans RO, Bakker SJ. Fasting insulin modifies the relation between age and renal function. *Nephrol Dial Transplant* 2007; 22: 1587-1592.
101. Kaartinen K, Syrjanen J, Porsti I, Harmoinen A, Pasternack A, Huhtala H, et al. Insulin resistance and the progression of IgA glomerulonephritis. *Nephrol Dial Transplant* 2007; 22: 778-83.
102. Sarafidis PA, Ruilope LM. Insulin resistance, hyperinsulinemia, and renal injury: mechanisms and implications. *Am J Nephrol* 2006; 26: 232-44.
103. Liao MT, Sung CC, Hung KC, Wu CC, Lo L, Lu KC. Insulin Resistance in Patients with Chronic Kidney Disease. *J Biomed Biotechnol* 2012; 691369.
104. El-Atat FA, Stas SN, McFarlane SI, Sowers JR. The relationship between hyperinsulinemia, hypertension and progressive renal disease. *J Am Soc Nephrol* 2004; 15: 2816-27.
105. Samuel VT, Shulman GI. Mechanisms for insulin resistance: common threads and missing links. *Cell* 2012; 148: 852-871.
106. Gotoh H, Gohda T, Tanimoto M, Gotoh Y, Horikoshi S, Tomino Y. Contribution of subcutaneous fat accumulation to insulin resistance and atherosclerosis in haemodialysis patients. *Nephrol Dial Transplant* 2009; 24: 3474-3480.
107. Zechner R, Strauss JG, Haemmerle G, Lass A, Zimmermann R. Lipolysis: pathway under construction. *Curr Opin Lipidol* 2005; 16: 333-340.
108. Huang Y, Cohen JC, Hobbs HH. Expression and characterization of a PNPLA3 protein isoform (I148M) associated with nonalcoholic fatty liver disease. *J Biol Chem* 2011; 286: 37085-37093.
109. Petit JM, Guiu B, Masson D, Duvillard L, Jooste V, Buffier P, et al. Specifically PNPLA3-mediated accumulation of liver fat in obese patients with type 2 diabetes. *J Clin Endocrinol Metab* 2010; 95: 430-436.
110. Chen W, Chang B, Li L, Chan L. Patatin-like phospholipase domain-containing 3/adiponutrin deficiency in mice is not associated with fatty liver disease. *Hepatology* 2010; 52: 1134-42.

111. Sookoian S, Pirola CJ. PNPLA3, the triacylglycerol synthesis/hydrolysis/storage dilemma, and nonalcoholic fatty liver disease. *World J Gastroenterol* 2012; 18: 6018-6026.
112. Gimeno RE, Cao J. Review Thematic review series: glycerolipids. Mammalian glycerol-3-phosphate acyltransferases: new genes for an old activity. *J Lipid Res* 2008; 49: 2079-2088.
113. Winberg EM, Motlagh MK, Stenkula KG, Holm C, Jones HA. Adiponutrin: A multimeric plasma protein. *Bioch and Bioph* 2014; 446: 1114-1119.
114. Wang CW, Li HY, Shin SJ et al. The PNPLA3 I148M polymorphism is associated with insulin resistance and nonalcoholic fatty liver disease in a normoglycaemic population. *Liver Int* 2011; 31: 1326–1331.
115. Johansson LE, Lindblad U, Larsson CA et al. Polymorphisms in the adiponutrin gene are associated with increased insulin secretion and obesity *Eur. J. Endocrinol* 2008; 159: 577-583.
116. Romeo S, Kozlitina J, Xing C, Pertsemlidis A, Cox D, Pennacchio LA et al. Genetic variation in PNPLA3 confers susceptibility to nonalcoholic fatty liver disease. *Nat Genet* 2008; 40: 1461-1465.
117. Speliotes EK, Butler JL, Palmer CD, Voight BF, Hirschhorn JN. PNPLA3 variants specifically confer increased risk for histologic nonalcoholic fatty liver disease but not metabolic disease. *Hepatology* 2010; 52: 904-912.
118. Romeo S, Sentinelli F, Dash S, Yeo GS, Savage DB, Leonetti F et al. Morbid obesity exposes the association between PNPLA3 I148M (rs738409) and indices of hepatic injury in individuals of European descent. *Int J Obes* 2010; 34: 190-194.
119. Associations of I148M variant in PNPLA3 gene with plasma ALT levels during 2-year follow-up in normal weight and overweight children: the PANIC study. *Pediatr Obes* 2015;10: 84-90.
120. Flores YN, Velazquez-Cruz R, Ramirez P, Banuelos M, Zhang ZF, Yee HF et al. Association between PNPLA3 (rs738409), LYPLAL1 (rs12137855), PPP1R3B (rs4240624), GCKR (rs780094), and elevated transaminase levels in overweight/obese Mexican adults. *Mol Biol Rep* 2016; 43: 1359-1369.

- 121.** Bastani B, Mifflin TE, Lovell MA. Serum amylases in chronic and end-stage renal failure: effects of mode of therapy, race, diabetes and peritonitis. *Am J Nephrol* 1987; 7: 292 -299.
- 122.** Caruana RJ, Altman R, Fowler B. Correlates of amylase and lipase levels in chronic dialysis patients. *Int J Artif Organs* 1988; 11: 454-456.
- 123.** Jonas A, Peter S. Role of fat mass and adipokines in chronic kidney disease. *Current Opinion in Nephrology Hypertension* 2008; 17: 25-31.



6. ÖZGEÇMİŞ

1984 yılında Malatya’da doğdum. İlk, ortaöğretimimi Malatya’da tamamladım. 2003 yılında İnönü Üniversitesi Tıp Fakültesi’ni kazandım ve kayıt yaptırdım. 2010 yılında mezun oldum. 2010-2012 yılları arasında İstanbul’da Sağlık Bakanlığı’na bağlı çeşitli kuruluşlarda görev yaptım. 2012 yılında Fırat Üniversitesi Tıp Fakültesi İç Hastalıkları Anabilim Dalı’nda Uzmanlık Eğitimime başladım. Halen devam etmekteyim.

