



**T.C.
ABANT İZZET BAYSAL ÜNİVERSİTESİ
TIP FAKÜLTESİ
İÇ HASTALIKLARI ANABİLİM DALI**

**SON DÖNEM BÖBREK YETMEZLİKLİ HASTALARDA
HİPERVOLEMİNİN ADİPONEKTİN DÜZEYİ ÜZERİNE ETKİSİ**

**İÇ HASTALIKLARI UZMANLIK TEZİ
DR. ÖZLEM KOÇAK**

**TEZ DANIŞMANI
YRD. DOÇ. DR. MUHİTTİN ERTİLAV**

BOLU 2012



**“BÜYÜK İŞLER, MÜHİM TEŞEBBÜSLER; ANCAK, MÜŞTEREK
MESA-İ İLE KABİL-İ TEMİNDİR.”**

MUSTAFA KEMAL ATATÜRK, 1925

ÖNSÖZ

Uzmanlık eğitimim süresince değerli bilgi ve deneyimlerinden her zaman faydalandığım, bu çalışmanın tüm aşamalarında bana danışmanlık yaparak yardımlarını esirgemeyen tez hocam Yard. Doç. Dr. Muhittin Ertılav'a;

İç Hastalıkları uzmanlık eğitimim boyunca yakın ilgi ve öğretileri nedeniyle yetişmemde emeği bulunan başta Anabilim dalı başkanı sayın Prof. Dr. Haluk ŞAVLI olmak üzere tüm öğretim üyelerine;

Dört yıllık uzmanlık eğitimim boyunca gerek rotasyon görevleri gerekse dolaylı yollarla eğitimime katkı yapan diğer anabilim dallarındaki öğretim üyelerine ve tüm meslektaşlarıma;

Bu tezin çalışma safhasında; emeği geçen Prof. Dr. Mehmet YAZICI'ya, Yrd. Doç. Dr. Serkan ÖZTÜRK'e ve Dr. Mehmet ÖZYAŞAR'a, merkez laboratuvarında görevli doktor ve teknisyenlere, hemodiyaliz merkezinde görevli doktor, tüm hemşire ve teknik personele ;

En büyük destekçim ailem ve can dostlarıma;

Yorucu, sabırlı ve özverili desteklerinden dolayı ayrı ayrı teşekkür ederim .

Dr. Özlem KOÇAK

İÇİNDEKİLER

ÖNSÖZ	3
İÇİNDEKİLER	4
KISALTMALAR	5
TABLolar LİSTESİ	6
ŞEKİLLER LİSTESİ	7
1. GİRİŞ VE AMAÇ	8
2. GENEL BİLGİLER	9
2.1 KRONİK BÖBREK YETMEZLİĞİ	9
2.1.1 Kronik Böbrek Yetmezliği Tanım	9
2.1.2 Kronik Böbrek Yetmezliği Epidemiyolojisi	9
2.1.3 Kronik Böbrek Yetmezliği Etiyolojisi	10
2.1.4 Kronik Böbrek Yetmezliği Patofizyolojisi	10
2.1.5 Kronik Böbrek Yetmezliği Kliniği	11
2.1.6 Kronik Böbrek Yetmezliğinde Tedavi	13
2.2 KRONİK BÖBREK YETMEZLİĞİ VE KARDİOVASKÜLER HASTALIKLAR	14
2.3 KRONİK BÖBREK YETMEZLİĞİNDE HİPERTANSİYON	16
2.4 KRONİK BÖBREK YETMEZLİĞİNDE HİPERVOLEMİ	18
2.5 KRONİK BÖBREK YETMEZLİĞİNDE İNFLAMASYON	20
2.6 ADİPONEKTİN	22
2.6.1 Adiponektinin Yapısı	22
2.6.2 Adiponektin Sekresyonu	24
2.6.3 Adiponektin Etkisi	25
2.6.4 Kronik Böbrek Yetmezliğinde Adiponektin	27
2.6.5 Üremik Ortamdaki Aterogenez ve Endotel Fonksiyonunda Adiponektinin Kompleks Rolü	28
2.6.6 Kronik Böbrek Yetmezliğinde İnflamasyon ve Adiponektin İlişkisi	29
2.6.7 Kronik Böbrek Yetmezliğinde Metabolik Sendrom ve Adiponektin İlişkisi	29
2.6.8 Düşük Adiponektin Düzeyi İle Obezite ve Proteüniüri Arasındaki İlişki	30
2.6.9 Adiponektin ve Böbrek Yetmezliği Progresyonu	31
2.6.10 Kronik Böbrek Yetmezliğinde Adiponektin Yüksekliği ve Etkileri	32
3. MATERYAL ve METOD	34
3.1.Çalışma dizaynı ve hastalar	34
3.2 Ekokardiyograflerin Yapılması	34
3.3 Laboratuvar Analizi	35
3.4 Dışlama Kriterleri	35
3.5 İstatik Yöntemi	35
4. BULGULAR	37
5. TARTIŞMA	48
6. ÖZET	55
7. SUMMARY	57
8. KAYNAKLAR	59

KISALTMALAR

GFR: Glomeruler Filtrasyon Rate
K/DOQI: Kidney Disease Outcomes Quality Initiative
KBY: Kronik Böbrek Yetmezliği
SDBY: Son Dönem Böbrek Yetmezliği
HT: Hipertansiyon
KDIGO: Kidney Disease Improving Global Outcome
NKF: National Kidney Foundation
HD: Hemodiyaliz
PD: Periton Diyalizi
DM: Diabetes Mellitus
WHO: World Health Organization
KVH: Kardiyovasküler Hastalık
LVH: Left ventrikül hipertrofi
KAH: Koroner Arter Hastalığı
DKB: Diyastolik Kan Basıncı
KB: Kan Basıncı
SKB: Sistolik Kan Basıncı
ADPN : Adiponektin
RAAS : Renin-Anjiyotensin-Aldosteron Sistemi
TNF : Tümör Nekrozis Faktör
ADPN : Adiponektin
VCCI : Vena cava inferior kollaps indeksi
PPAR- α : Peroxisome proliferator-activated receptor- α
AMPK: Adenozin monofosfat protein kinaz
MAPK : Mitogen-activated protein kinaz
LAD : Sol atrium çapı
PW: Arka duvar
IVS: İnterventriküler septum
LVH: Sol ventrikül hipertrofisi
RRT : Renal replasman tedavisi
SVKİ : Sol ventrikül kitle indeksi
GBP-28: Gelatin binding protein of 28 kDa
APm1: Adipose most abundant gene traskript 1
Acrp30: Adipocyte complement-related protein of 30 kDa
LMW: Low-molecular weight adiponectin
MMW: Middle-molecular weight adiponectin
HMW: High-molecular weight 12- to 18-mer adiponectin
TZD: Tiazolidindion
AKŞ: Açlık Kan Şekeri
TG: Triglicerit
PDGF-BB: Platellet derived growth factor-BB
HB-EGF: Heparin binding epidermal growth faktör benzeri growth faktör
MCP: Monosit kemotaktik protein
ANP: Atrial natriüretik peptit
BNP: Brain natriüretik peptit
TGF- β : Transforming growth faktör
BIA: Biyoimpedans analizi

TABLolar LİSTESİ

Tablo 1. National Kidney Foundation Kidney Disease Qutcome Quality Initiative (K/DOQI) Kronik Böbrek Yetmezliği Evrelemesi

Tablo 2. 2010 yıl sonu itibarıyla kronik HD programında izlemde olan hastaların etyolojik nedenlere göre dağılımı

Tablo 3. Kronik Böbrek Yetmezliği Klinik Belirtileri

Tablo 4 : Böbrek Yetersizliğinde Kardiyovasküler Hastalıklar İçin Risk Faktörleri

Tablo 5. Hemodiyaliz Hastalarında Hipertansiyon Mekanizmaları

Tablo 6. KBY hastalarında sağkalım ve ADPN düzeyleri arasındaki ilişkiyi gösteren çalışmalar

Tablo 7. Gruplara Göre Olguların Demografik Özellikleri

Tablo 8. Gruplara Göre Olguların Kan Basıncı ve Laboratuar Ölçümleri

Tablo 9. Hastaların KBY nedenleri

Tablo 10. Gruplara Göre Olguların Diyaliz Nedeni Yönünden Dağılımı

Tablo 11. Grupların ekokardiyografik bulguları ve KTO ölçümleri

Tablo 12. Grupların vena cava inferior kollaps indeklerinin karşılaştırılması

Tablo 13. VCCI Düzeylerine Göre Olguların IVS, PW, LA, KTO ve Kan Basıncı Değerleri Yönünden Dağılımı

Tablo 14. VCCI ile Bazı Klinik Ölçümler Arasındaki Korelasyon Katsayısı ve Önemlilik Düzeyleri

Tablo 15. Anti-HT Kullanmayan ve Anti-HT Kullanan Gruplara Göre Olguların Klinik Sonuçları

Tablo 16. Tüm Olgular, Normovolemik ve Hipervolemik Gruplar İçerisinde Cinsiyet Gruplarına Göre SKB ve DKB Düzeyleri

Tablo 17: Grupların ADPN değerlerinin karşılaştırılması

Tablo 18. Tüm Olgular, Normovolemik ve Hipervolemik Grupları İçerisinde Cinsiyet Gruplarına Göre Adiponektin Düzeyleri

Tablo 19. Tüm Olgular İçerisinde Anti-HT Kullanıp Kullanmamaya Göre Adiponektin Ölçümleri

Tablo 20. Tüm Olgular İçerisinde Beden Kitle İndeksi ve Adiponektin Ölçümleri

Tablo 21. Gruplar İçerisinde Beden Kitle İndeksi ve Adiponektin Ölçümleri

Tablo 22. Adiponektin ile Bazı Klinik Ölçümler Arasındaki Korelasyon Katsayısı ve Önemlilik Düzeyleri

ŞEKİLLER LİSTESİ

Şekil 1. ADPN nin moleküler yapısı

Şekil 2. Adiponektin reseptörleri

Şekil 3. Üremik ortamda ki ADPN metabolizması ve etkileri

Şekil 4. Normovolemik ve Hipervolemik Grupların IVS Düzeylerinin Dağılımı

Şekil 5. Normovolemik ve Hipervolemik Grupların PW Düzeylerinin Dağılımı

Şekil 6. Normovolemik ve Hipervolemik Grupların LAD Düzeylerinin Dağılımı

Şekil 7. Normovolemik ve Hipervolemik Grupların Vena Cava İnferior Kollaps İndeksine Göre Dağılımı

Şekil 8. Grupların ortalama adiponektin düzeyleri (ng/ml)

Şekil 9. Normovolemik ve Hipervolemik Grupları İçerisinde Cinsiyet Gruplarına Göre Adiponektin Düzeylerinin Dağılımı

1.GİRİŞ VE AMAÇ

Son dönem böbrek yetmezliği (SDBY), tüm dünyada olduğu gibi ülkemizde de ciddi bir sağlık sorunudur. Ülkemizde halen 50-60 bin civarında SDBY olgusu vardır. Bu grup hastaların en sık ve ciddi morbidite ve mortalite nedeni, dünyada olduğu gibi ülkemizde de kardiyovasküler hastalık (KVH) nedenli komplikasyonlardır (1,2).

SDBY olgularında gözlenen KVH'nın en temel nedenlerinden biri, bu hasta grubunda görülen hipervolemi ilişkili sol ventrikül hipertrofisi (LVH) ve hipertansiyondur (3).

SDBY olgularında görülen hipervolemi (dolayısı ile LVH-hipertansiyon) kronik inflamasyona ve ateroskleroza neden olarak KVH'a yol açar (4). Sonuç olarak SDBY olgularında oluşan hipervolemi, kronik inflamasyon ve ateroskleroz yaratarak, bu grup olgularda gözlenen kardiyovasküler nedenli mortalitenin başlıca nedeni kabul edilebilir (1-5).

Hipertansif ve diyabetik hastalarda ileride gelişebilecek kardiyovasküler anormalliklerin erken tahmininde çeşitli belirleyiciler ile ilgili çok sayıda çalışma mevcuttur. Bu belirleyicilerin en yenilerinden birisi de adiponektindir. Adiponektin düzeyi ile kardiyovasküler anormallik ilişkisini inceleyen çalışma sayısında, relatif olarak son yıllarda artmış bilgi birikimine rağmen, bu belirleyicilerin SDBY hastalarındaki önemi ve bu hastalarda sıklıkla görülen kardiyovasküler olaylarla ilişkisini inceleyen çalışma sayısı azdır. Son dönemde dünyada yapılan bazı çalışmalar, hemodiyaliz hastalarında, adiponektin ile ateroskleroz arasındaki ilişkiye odaklanmıştır (6). Bu çalışmaların önemli bir kısmı, hemodiyaliz hastalarındaki kardiyovasküler nedenli mortalite ve morbidite ile adiponektin düzeyi arasındaki ilişki üzerine kurgulanmıştır (7-10).

Ancak bu çalışmaların hiçbirinde, hemodiyaliz hastalarında gözlenen aterosklerozun temel nedenlerinden biri olan hipervolemi ile adiponektin düzeyleri arasındaki ilişki ortaya konmamıştır. SDBY hastalarında KVH'nın erken tanısında yaşanan zorluklar gözönüne alındığında kolay ölçülebilen bir marker olan adiponektin düzeyi ile KVH ilişkisinin saptanmasının ileride gelişebilecek morbidite ve mortalitenin erken öngörüsünde değerli bilgiler sağlayacağı düşünülebilir.

Bu nedenle planladığımız çalışmada, hemodiyaliz hastalarındaki adiponektin düzeyleri ile mevcut volüm durumu arasında istatistiksel anlamlı bir ilişkinin olup olmadığı amaçlanmıştır.

2. GENEL BİLGİLER

2.1.KRONİK BÖBREK YETMEZLİĞİ

2.1.1 Kronik Böbrek Yetmezliği Tanım

Kronik Böbrek Yetmezliği (KBY), altta yatan böbrek hastalığının nedeninden bağımsız olarak 3 aydan uzun süren objektif böbrek hasarı ve/veya glomerüler filtrasyon hızının (GFR) 60 ml/dk/1.73 m²'nin altına inmesi durumu olarak tanımlanmaktadır (11). KBY'nin tanımı ve evrelerine ilişkin kılavuz 2002 yılında National Kidney Foundation Kidney Disease Outcomes Quality Initiative (NKF-K/DOQI) tarafından yayınlamıştır. 2004 yılında da Kidney Disease Improving Global Outcome (KDIGO) Tartışma Konferansında modifiye edilmiştir. K/DOQI kılavuzlarına göre KBY'nin evreleri ve bu evrelerdeki klinik yaklaşım Tablo 1'de özetlenmiştir (11).

Tablo 1. National Kidney Foundation Kidney Disease Outcome Quality Initiative (K/DOQI) Kronik Böbrek Yetmezliği Evrelemesi

Evre	Tanım	Şiddet	Sınıflandırma	Klinik Yaklaşım
		GFR ml/ dk		
1	Yüksek veya normal GFR li böbrek hasarı	≥ 90	Albuminuri, proteinüri hematuri	Tarama KBY riskinin azaltılması İlerlemenin yavaşlatılması
2	Hafif düzeyde azalmış GFR'li böbrek hasarı	60-89	Albuminuri, proteinüri hematuri	İlerleme hızının tahmin edilmesi
3	Orta düzeyde azalmış GFR	30-59	Kronik renal yetmezlik	Komplikasyonların tanımlanması ve tedavisi
4	Şiddetli düzeyde azalmış GFR	15-29	Kronik renal yetmezlik Geç renal Yetmezlik	Renal replasman tedavisi için hazırlık
5	Böbrek yetmezliği	<15	Renal yetmezlik, Üremi, Son dönem böbrek yetmezliği	Diyaliz veya transplantasyon

2.1.2 Kronik Böbrek Yetmezliği Epidemiyoloji

KBY sürecinde, altta yatan hastalıklara göre progresyon değişebilmekle birlikte, bazı hızlı ilerleyici glomerülofritlerde aylar içinde, diyabet (DM) ve hipertansiyon (HT) gibi kronik hastalıklarda 20-30 yıl gibi uzun bir sürecin sonunda KBY tablosu oturmaktadır. Türkiye Nefroloji Derneği Böbrek Kayıt verileri raporlarında 2004 yılında KBY tanısı alan yeni hastaların sayısı 14902 olarak rapor edilmiştir (12).

2.1.3 Kronik Böbrek Yetmezliği Etiyolojisi

Böbreklerin geri dönüşümsüz işlev kaybına neden olan hastalıkların Türkiye’de ve dünyada benzer hastalıklara bağlı ve benzer oranlarda olduğu rapor edilmektedir. Hemen her yerde ilk sırada diyabet, ikinci sırada hipertansiyon ve üçüncü sırada glomerüler hastalıklara bağlı olmakta ve bu ilk üç neden tüm vakaların % 60-80’ini meydana getirmektedir. Türkiye’de KBY etiyolojisi Tablo 2’de özetlenmiştir (13).

Tablo 2. 2010 yıl sonu itibarıyla kronik HD programında izlemde olan hastaların etyolojik nedenlere göre dağılımı.

	n	%
Diabetes mellitus	11966	30.5
Tip 1 DM	1744	4.4
Tip 2 DM	10252	26.1
Hipertansiyon*	10681	27.2
Glomerülonefrit	2939	7.5
Polikistik böbrek hastalıkları	1930	4.9
Piyelonefrit	1236	3.2
Amiloidoz	806	2.1
Renal vasküler hastalık	319	0.8
Diğer	3562	9.1
Etyoloji bilinmiyor	5376	13.7
Kayıp (bilgi yok)	392	1.0
Toplam	39237	100.0

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

2.1.4 Kronik Böbrek Yetmezliği Patofizyolojisi

KBY’nin fizyopatolojisi altta yatan etyolojik hastalığa özgü başlatıcı mekanizmalarla birlikte renal kitlenin azalması sonucunda ortaya çıkan ve ilerleyici bir özellik gösteren mekanizmalar içerir. Renal kitledeki bu azalma, sağlam nefronlarda fonksiyon artışına ve hipertrofiye neden olur. Başlangıçta adaptasyon olarak gelişen hiperfiltrasyona bağlı bu kompensatris hipertrofi, vazoaktif moleküller, sitokinler ve büyüme faktörleri ile oluşturulur. Glomerüler hiperfiltrasyon ise glomerül kapiller basıncı ile birlikte

plazma akımının artması sonucu oluşur. Sonuçta kısa süreli bu değişiklikler, altta yatan hastalık ne olursa olsun, kalan nefron kitlesinde skleroza zemin hazırlayan maladaptif değişiklikleri başlatır ve glomerüllerde skleroza neden olur. Sağlam kalan nefronların fonksiyonlarını azaltan bu patolojik yol, altta yatan primer hastalık inaktif hale gelse bile devam eder.

Bu fizyopatolojik mekanizmada renin-anjiyotensin-aldosteron sisteminin (RAAS) aktivasyonu önemli rol oynar. Intrarenal RAAS aktifleşerek hem başlangıçtaki adaptif hiperfiltrasyona, hem de gelişen maladaptif hipertrofi ve skleroza katkıda bulunur. RAAS aktivasyonunun uzun süreli bu etkileri, kısmen, transforme edici büyüme faktörü (transforming growth faktör- TGF- β) gibi büyüme faktörleri ile oluşturulur (14).

Glomerüler filtrasyon hızının (GFH) azalmasının bir göstergesi olarak serum üre ve kreatinin seviyesi artsa bile GFH normalin %30'una düşmediği sürece hastalar asemptomatik kalabilir. Bununla birlikte noktüri, hafif güç kaybı, iştah azalması, erken beslenme bozuklukları ve kalsiyum-fosfor anormallikleri, anemi gibi böbrek yetmezliğinin erken klinik ve laboratuvar bulguları ortaya çıkabilir. GFH %30'un altına indiği zaman klinik belirtiler artar, böbrek yetmezliği ilerledikçe klinik tablo ağırlaşır ve biyokimyasal anormallikler gelişir.

Hafif ve orta derecedeki böbrek yetmezliğinde, hiper veya hipovolemi, kontrolsüz hipertansiyon, nefrotoksik ilaç kullanımı, radyokontrast maddeler ve enfeksiyonlar gibi nedenlerle böbrek yetmezliği hızla ilerler ve aşikar üremi belirtileri ve bulguları ortaya çıkar. GFH % 5-10'un altına indiğinde son dönem böbrek yetmezliğinden söz edilir ve bu hastalar diyaliz, renal transplantasyon gibi renal replasman tedavilerine ihtiyaç duyarlar (14).

2.1.5 Kronik Böbrek Yetmezliği Kliniği

Hastaların klinik semptom ve bulguları böbrek yetmezliğinin derecesi ve gelişme hızı ile yakından ilişkilidir. Hastaların ilk semptomları; halsizlik, noktüri, nefes darlığı, çarpıntı, idrar miktarında azalma, hipertansiyon, el, ayaklar ve göz etrafında ödem en önemli belirtilerdir. Böbrek yetmezliğinin erken dönemlerinde belirtiler çok belirgin olmayabilir. Tek belirtisi, geceleri sık idrara kalkma olabilir. Gece idrara kalkan bir hastada, başka bir neden yoksa bunun nedeni böbrek yetmezliği olabilir. KBY'de görülen klinik belirtiler Tablo 3'de sunulmuştur (15).

En hızlı ortaya çıkan bozukluk, atık maddelerin kanda birikmesidir. Bunun sonucu hastalarda halsizlik, iştahsızlık, kaşıntı, sabah bulantısı, ağızda ve nefesinde kötü koku şikayetleri olur. Bu belirtilerin hepsine üremi denir.

Böbrek plazma akımının yaklaşık %20'si glomerülden filtre olur. Glomerül filtrasyon değerinin ölçülmesi en önemli tanı yöntemlerindendir ve normal değeri 70-145 ml/dakikadır. Kan üre azotu ve kreatinin düzeylerindeki yükselme ya da kreatinin klirensindeki azalma ile böbrek yetmezliği tanısı kolaylıkla konur.

İdrar incelemesi, radyolojik yöntemler, kanın biyokimyasal incelemesi ve diğer laboratuvar incelemeleri böbrek yetmezliğinin nedenini anlamaya yöneliktir. KBY tanısında pratikte en çok kullanılan yöntemlerden birisi, radyolojik yöntemle böbreklerin küçük olduğunun gösterilmesidir (15).

Tablo 3. Kronik Böbrek Yetmezliği Klinik Belirtileri

Sıvı-Elektrolit Bozukluğu	Hipervolemi, hiponatremi, metabolik asidoz, hiperpotasemi
Sinir sistemi	Stupor, koma, uyku bozuklukları, polinöropati, kramp, yorgunluk
Gastrointestinal sistem	Hıçkırık, gastrit, ülser, kanama, kronik hepatit
Hematoloji	Anemi, kanama
İmmünoloji	Lenfopeni, enfeksiyonlara yatkınlık
Kardiyovasküler sistem	Hipertansiyon, ödem, kardiyomiyopati, aterosklerozis
Pulmoner sistem	Plevral sıvı, pulmoner ödem
Cilt	Kaşıntı, geç yara iyileşmesi, solukluk, tırnak atrofisi, döküntü
Metabolik-endokrin	Glikoz intoleransı, hiperlipidemi, büyüme geriliği, impotans
Kemik	Hiperparatroidi, amiloidoz, D vitamini bozuklukları
Diğer	Susuzluk, kilo kaybı, hipotermi

2.1.6 Kronik Böbrek Yetmezliğinde Tedavi

Böbreklerin en önemli görevi, vücudumuzdaki zararlı ve atık maddeleri (üre, kreatinin, ürik asit gibi) süzerek vücuttan idrar yolu ile atmaktır. Diğer önemli görevleri, bazı minerallerin (tuz, potasyum, fosfor, kalsiyum, magnezyum), suyun, glukozun ve proteinlerin dengede tutulmasını sağlamaktır. Çeşitli hormonlar salgılayarak tansiyonu dengede tutmak, kan yapımında ve D vitamininin kullanılmasında da önemli rolü vardır. Böbrek yetmezliği durumlarında, tüm bu dengeler bozulmaya başlar.

Böbrek yetmezliği tedavisindeki amaç, zararlı ve atık maddeleri kandan uzaklaştırmak ve bozulmuş dengeleri yerine koymaktır.

Kronik böbrek yetmezliği olan hastalarda kreatinin klirensi 10 ml/dk altına inince renal replasman tedavisine (RRT) başlanmaktadır. Bu amaçla kullanılan 3 önemli tedavi yöntemi vardır (14,15):

1-Hemodiyaliz

2-Periton diyalizi

3-Renal transplantasyon

Diyaliz: Vücutta birikmiş toksik maddelerin ve aşırı suyun bir membran aracılığı ile vücuttan uzaklaştırılması işlemidir. Yarı geçirgen bir membran aracılığı ile hastanın kanı ve uygun diyaliz solüsyonu arasında sıvı-solüt değişimini temel alır. Diyaliz iki şekilde yapılmaktadır (16):

Hemodiyaliz: Hemodiyaliz, kanın vücut dışında bir makine aracılığıyla temizlenip vücuda geri verilmesi işlemidir. Hemodiyalizde, kan vücut dışına alınıp, diyalizör olarak adlandırılan bir yapı içindeki sentetik bir yarı geçirgen membran vasıtasıyla diyalizat ile karşılaştırılmakta ve diyaliz işlemini takiben kan tekrar vücut içine alınmaktadır.

Periton Diyalizi: Son dönem böbrek yetmezliğinde giderek yaygınlaşan bir tedavi şeklidir. Periton diyalizinde, hemodiyalizden farklı olarak özel bir membran yerine, periton membranı kullanılır. Periton diyalizi iki şekilde uygulanır:

1- Sürekli ayaktan periton diyalizi (SAPD)

2- Aletli periton diyalizi (APD)

Renal transplantasyon: Bir başka insandan (canlı veya kadavra) alınan böbreğin, böbrek fonksiyonlarını yitirmiş olan hasta insana, cerrahi operasyonla nakledilmesidir. Başarılı böbrek transplantasyonlarında hem böbrek fonksiyonları yerine getirilir, hem de hastalar için sürekli diyaliz işlemlerinin oluşturduğu fiziksel ve patolojik zorluklar ortadan kalkar ki bu nedenle yaşam kalitesi daha iyidir. Canlı vericiden yapılan transplantasyonla 5 yıllık survival % 90 -95 civarındadır (15,16).

2.2 Kronik Böbrek Yetmezliği ve Kardiyovasküler Hastalıklar

KVH'lar, SDBY hastalarında önde gelen mortalite nedenidir ve SDBY'li hastalarda bütün ölümlerin yaklaşık yarısından sorumludur (17). Bu hastaların büyük bir çoğunluğunda erken ölümler inme, myokard infarktüsü ve kalp yetmezliği gibi KVH'a bağlıdır.

KVH'dan ölümün göreceli riskinin, genel popülasyon ile karşılaştırıldığında KBY hastalarında 20-40 kat daha yüksek olduğu bildirilmiştir (18). KVH'dan kaynaklanan yıllık ölüm oranının ise yaklaşık %9 olduğu tespit edilmiş ve riskin SDBY'deki hızlanmış ateroskleroza bağlı olabileceği öne sürülmüştür (19). Hızlanmış aterosklerozla birlikte SDBY hastalarında görülen fonksiyonel ve/veya yapısal kardiyovasküler değişiklikler bu artmış sıklığa katkıda bulunan önemli faktörlerdir (13,19-21). Sol ventrikül hipertrofisi/işlev bozukluğu ve iskemik kalp hastalığı sıklığı, bu popülasyonda oldukça yüksektir.

RRT uygulanmakta olan 64 yaş üstü, erkek hastalarda kolon ve prostat kanseri olanlarla, kadın hastalarda meme ve kolon kanseri olanlarla karşılaştırıldığında 5 yıllık sağ kalım daha kötüdür (22).

Diyaliz tedavisi başlangıcında KKY olan hastalarda mortalite oranı 2 kat artar (23). Foley ve çalışma grubunun düzenlediği prospektif bir çalışmada, 433 hasta RRT'nin başlangıcından itibaren yaklaşık 10 yıl izlenmiş, KVH prevalansının RRT'nin başlangıcında oldukça yüksek olduğu belirtilmiş; hastaların %14.1'inde KAH, %18.8'inde anjina pectoris, %30.8'inde KKY, % 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 (24). SDBY'li hastalarda diyaliz tedavisinin başlangıcında KVH sıklığının artmış olması, kardiyovasküler sisteme yönelik olumsuzlukların KBY'nin daha erken safhalarında başladığını düşündürmektedir (25). Levy ve arkadaşları, Framingham Kalp Çalışması'na katılmış 6223 bireyi 15 yıl boyunca izlemiş, erkeklerin %9'unda, kadınların da %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. KVH'ın 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'ın gelişmesinin önlenemesinin, KBY'nin erken dönemlerinde risk faktörlerinin belirlenmesi ve bu risk faktörlerinin kontrol altına alınması ile mümkün olduğudur (26).

HD hastalarında kardiyovasküler hastalıkların patogenezinin temelinde sodyum ve sıvı retansiyonuna sekonder oluşan hipertansiyon, bozulan sol ventrikül sistölü ve vasküler endotel hasarı rol oynamaktadır. Foley ve arkadaşları yaş, diyabet, hemoglobin, iskemik kalp hastalığı ve serum albümin düzeyi için ayarlama yapıldıktan sonra ortalama arter basıncında her 10 mmHg'lık artışın progresif konsantrik sol ventrikül hipertrofisi, de novo iskemik kalp hastalığı ve de novo konjestif kalp yetmezliği gelişimi ile bağımsız olarak korelasyon göstermekte olduğunu göstermişlerdir (27). Diyaliz hastalarında LVH ve/veya iskemik kalp hastalığına yol arak ölüme götüren olaylar zincirinde rol oynayan muhtemel kardiyovasküler risk faktörleri tablo 4'te gösterilmiştir (17, 28-30).

Tablo 4 : Böbrek Yetersizliğinde Kardiyovasküler Hastalıklar İçin Risk Faktörleri

Klasik Risk Faktörleri

- o Dislipidemi (hiperkolesterolomi, düşük Yüksek Dansiteli Lipoprotein (HDL), hipertrigliseridemi, yüksek Çok Düşük Dansiteli Lipoprotein (VLDL), yüksek lipo(a), artmış lipid peroksidasyonu)
- o Hiperinsülinemi
- o Hiperkoagülabilite
- o HT
- o Sigara
- o Sedanter yaşam tarzı
- o Obesite

Üremiye Spesifik Diğer Nedenler

- o Hiperparatroidizm
- o Fosfat retansiyonu
- o İyotrojenik demir yüklenmesi
- o Yetersiz diyaliz
- o Hiperhomosisteinemi: Folat ve piridoksin eksikliği
- o Endotel disfonksiyonu: Artmış plazma endotelin düzeyi, bozulmuş nitrik oksit üretimi, asimetrik dimetilarginin birikimi, artmış oksidatif stres, hiperhomosisteinemi
- o Matriks proteinlerinin karbomilasyonu
- o Lipoproteinlerin karbomilasyonu
- o Azalmış anti-oksidan koruyuculuğu (lipid peroksidasyon ve otoantikorlar düşük dansiteli lipoproteini (LDL) okside etmesiyle oluşur)

2.3 Kronik Böbrek Yetmezliğinde Hipertansiyon

Diyaliz hastalarında optimal KB düzeyi ile ilgili değişik görüşler olmakla birlikte, ideal KB sınırı, antihipertansif ilaç almaksızın yapılan ölçümlerin 140/90 mmHg'nın altında olmasıdır.

Hemodiyalize giren hastaların en yaygın özelliklerinden biri hipertansif olmalarıdır. Avrupa ve ABD’ deki çeşitli yayınlarda hemodiyaliz hastalarındaki hipertansiyon prevalansı % 70 ile % 90 arasında bildirilmiştir (31). Rocco ve arkadaşlarının yaptığı cross-sectional bir çalışmada 1238 kronik hemodiyaliz hastasında diyalizden hemen önce ortalama sistolik kan basıncı 152.4 ± 25.0 mmHg olarak saptanmıştır ve JNC VII raporunda bildirilen normal değerlerle karşılaştırıldığında hastaların ancak %30’undan azında normal kabul edilebilecek değerler saptanmıştır (32). Ritz ve arkadaşları kronik diyaliz tedavisindeki diyabetik hastaların % 96’sında, nondiyabetik hastaların % 93’ünde hipertansiyon kontrolü için antihipertansif tedaviye ihtiyaç duyulduğunu rapor etmişlerdir (33). Dhakal ve arkadaşlarının yaptıkları çalışmada ise 96 kronik hemodiyaliz hastasının % 67’sinde yüksek sistolik kan basıncı (>150 mmHg) ve yüksek diyastolik kan basıncı (>90 mmHg) saptanmış olup, diyaliz hastalarında hipertansiyonun kontrol edilemediğini bildirmişlerdir (34).

Diyaliz hastalarında sıklığı ve şiddeti artan HT, kardiyovasküler hastalıklar (KVH)’a bağlı morbidite ve mortaliteyi artırır (35). Bu nedenle bu hastalarda hipertansiyon kontrolü önemlidir. Kontrolsüz hipertansiyon, ya böbrek yetmezliğine neden olmakta ya da böbrek yetmezliği progresyonunu hızlandırmaktadır (36).

Hipertansiyon kontrolü hemodiyaliz hastalarında kardiyovasküler hastalık insidansını azaltmak yolundaki en önemli adımdır. Bu hastalardaki hipertansiyon patofizyolojisinin kompleks, multifaktoriyel ve tam olarak anlaşılmamasından dolayı, HD hastalarının çok az bir kısmı yeterli kan basıncı kontrolüne sahiptir. Son dönem böbrek yetmezliği hastalarında hipertansiyon gelişmesinden sorumlu olabilecek mekanizmalar Tablo 5’ de gösterilmiştir (37).

Tablo 5. Hemodiyaliz Hastalarında Hipertansiyon Mekanizmaları

Böbreğe bağlı mekanizmalar

Renin-Angiotensin sisteminde düzensizlik ve sempatik hiperaktivite

Doğal renal vazodilatör faktörlerde kayıplar

Damarsal mekanizmalar

Artmış kalsiyum/fosfat üretimi

Sekonder hiperparatiroidizm

Damar kalsifikasyonu ve sertliği

İlaçlar ve toksinler

Dekonjestanlar ve semptomimetikler

Rekombinant insan eritropoietini

Sigara

Toksin maruziyeti

Üremik toksinler

Dolaşımdaki faktörler

Nitrik oksid sisteminin endojen inhibitörleri (ADMA)

Damar Na-K-ATPaz sisteminin endojen inhibitörleri

Paratiroid hormon

Hücre dışı sıvıda artış

Kan hacmine bağımlı vazoaktif maddeler

Tuz diyetinde uyumsuzluk ve hekimlerce ihmal edilmesi

Hemodiyaliz tedavisi

Diyalizat Na ve K konsantrasyonları

Kuru ağırlığı fazla olarak hesaplama

2.4 Kronik Böbrek Yetmezliğinde Hipervolemi

Hemodiyaliz hastalarındaki hipertansiyon patogenezi multifaktoriyeldir, bununla birlikte majör risk faktörlerinden en önemlileri, ekstrasellüler volüm artışı ve sodyum alımıdır. Hipervolemi, HD hastalarında mortalitenin bağımsız ve güçlü prediktörüdür (38). Sistolik KB çoğunlukla volüm bağımlıdır, tekrarlayan volüm yüklenmeleri sol ventrikül

dilatasyonu ve sol ventrikül hipertrofisine sebep olarak erken ölümlere neden olur. İnterdiyalitik kilo alımı ve mortalite arasında ters ilişki olduğu gösterilmiştir (39).

İnterdiyalitik dönemde fazla alınan sıvının hemodiyaliz sırasında tam olarak uzaklaştırılamaması hemodiyaliz hastalarında sıklıkla inatçı hipertansiyona neden olmaktadır. Pekçok diyaliz hastasında sıvı dengesinin iyi kontrol edilemediği, hastaların aylar, hatta yıllarca hipervolemik kaldıkları bildirilmektedir (40,41). Grekas ve arkadaşları yaptıkları bir çalışmada, vakaların %90'ında sodyum ve volüm yükü tespit etmiş, geri kalan %10' luk grupta ise yüksek renin aktivitesi saptamışlardır (42). Tuz alımı ve esansiyel HT arasındaki kapalı ilişki epidemiyolojik (43), uzun dönem takip çalışmaları (44) ve hayvan deneyleriyle (45) gösterilmiştir. Bu çalışmalarda tuz alımı arttıkça HT riskinde anlamlı derecede artış olduğu rapor edilmiş; tuz alımının kısıtlanmasıyla yükselmiş olan KB kontrolü sağlanmış veya HT sekellerinde azalma saptanmıştır (46).

Hipertansif hemodiyaliz hastalarında TA değerlerini hedef değerlere ulaştırmanın zor olduğu bilinmektedir. Ancak yeterli diyaliz ve ultrafiltrasyon yapılmasıyla hastaların %80-90' ında normal kan basıncı değerleri elde edilebilir (47,48). Blumberg ve arkadaşları tarafından yapılan bir çalışmada hemodiyaliz hastalarındaki hipertansiyonun, volüm yükünün düzeltilmesi ile kontrol altına alınabileceği gösterilmiştir (49).

Bu gözlemler Fransa Tassin' de yapılan bir çalışmaya hipotez kaynağı olmuştur. Hastalara uzun süreli, yavaş ultrafiltrasyonlu hemodiyaliz tedavisi uygulanmış (haftada üç kez, sekiz saat); hastaların diyet ile tuz alımı kısıtlanmıştır. Başlangıçta hastaların % 89'u antihipertansif ilaçlarla tedavi edilirken 3 ay sonra hastaların sadece % 5'inde antihipertansif ilaç kullanma ihtiyacı olduğu saptanmıştır. Bu tedavi rejimini uygulayan hastalarda tedavinin 1. ayında ekstrasellüler sıvı volümü normal hale getirildiği halde, hastaların % 90' ında kan basıncı daha sonraki 8 ay boyunca düşmeye devam etmiştir. Gecikme fenomeni terimi (lag fenomen) ekstrasellüler sıvının hızlı bir şekilde düzeltilmesi ile birlikte prediyaliz kan basıncında daha kademeli bir azalma arasındaki gecikmeyi tanımlamak için kullanılmıştır (47,50). Ayrıca bu hastalarda, ilk aydan sonra, diyaliz öncesi serum kreatinin düzeylerinde artış gözlenmiştir. Bu durum ise altta yatan anabolik durumu göstermektedir. Bu nedenle ilk aydan sonraki kuru ağırlık artışlarının ekstrasellüler volümdeki değişikliklerin iyi bir göstergesi olmadığına inanılmaktadır (47,51).

Uzun-yavaş hemodiyaliz diğer diyaliz merkezlerindeki hastalara da uygulanmış, hastalarca iyi tolere edilmiş ve Tassin grubundaki çalışmayla benzer sonuçlar elde edilmiştir. Charra ve arkadaşlarının yaptıkları çalışmada, 3 ay sonra 90 hastadan 89'unun, 8 saatlik

diyaliz seansından 5 saatlik diyaliz seansına geçilmesine rağmen, artık antihipertansif ilaç kullanımına ihtiyaçları kalmadığı gösterilmiştir (52). Ayrıca bu hastalarda sağkalım oranlarının da konvansiyonel hemodiyaliz programında olanlardan çok daha iyi olduğu ifade edilmektedir (5 yıllık; %87, 10 yıllık %75, 15 yıllık; %55, 20 yıllık %43) (53).

Rocco ve arkadaşları, HEMO çalışmasındaki bazal verileri kullanarak kronik hemodiyaliz hastalarındaki hipertansiyona yönelik risk faktörlerini incelemişler ve kan basıncı ile diyaliz sırasında yapılan total ultrafiltrasyon volümü arasında lineer olmayan bir ilişki olduğunu göstermişlerdir (32). Bu çalışmada 2,5 kilogramdan fazla ultrafiltrasyon ihtiyacı olan hastalarda prediyalitik kan basınçlarının, daha az ultrafiltrasyon ihtiyacı olan hastalara göre daha yüksek olduğunu ve ek olarak 2,5 kilogramın altında total ultrafiltrasyon yapılan hastalarda daha fazla ultrafiltrasyon yapılan gruba göre post diyaliz kan basınçlarının daha yüksek olduğunu bildirmişlerdir (32).

Rahman ve arkadaşları, hipertansif hastalarda progresif interdiyalitik kilo alımı ile diastolik kan basıncı arasındaki lineer artışa dikkati çekerken; interdiyalitik kilo alımının her bir kilogramı için prediyalitik diastolik kan basıncında yaklaşık 4.1 mmHg'lık bir artış gösterdiğini saptamışlardır (54).

Bazı diyaliz hastalarında aşırı kilo alımı ve ödeme karşı hipertansiyon gelişmez, bu da hipertansif hastaların interdiyalitik periyot boyunca volüm artışlarına verdikleri vazodilatatör cevabın bireysel farklılık gösterebilmesine bağlanmıştır (31). Diyaliz hastalarında mevsimsel olarak, sistolik ve diastolik kan basıncı, vücut ağırlığı ve interdiyalitik kilo alımlarında değişkenlik olduğu gösterilmiştir. Ortam ıslısının ve göreceli nemin de sistolik ve diastolik kan basıncı, vücut ağırlığı ve interdiyalitik kilo alımı ile ilişkili olduğu bildirilmiştir (55). Bu çalışmalarda kan basıncındaki değişimlerin, ekstrasellüler volüm değişikliklerinden günler-haftalar sonra ortaya çıktığı, bu nedenle akut ve kronik volüm değişikliklerinin birbirinden farklı nedenlerle oluştuğu vurgulanmıştır.

2.5 Kronik Böbrek Yetmezliğinde İnflamasyon

Son dönem böbrek yetmezliği, kronik inflamatuvar süreçtir. SDBY hastaları normal popülasyona göre 10 kat daha yüksek serum proinflamatuvar sitokin düzeylerine sahiptir. Stenvinkel ve arkadaşları (56) prediyaliz hastalarında CRP düzeyinin artmış olduğunu göstermişlerse de, HD hastalarının % 35-60' ında inflamasyon bulguları mevcut olup bu oran prediyaliz hastalarına göre daha yüksektir (57).

SDBY hastalarında, proinflatuar sitokin düzeylerinin artmasının çeşitli sebepleri vardır. Bu hastalarda, ağız boşluğu ve dişeti enfeksiyonları gibi persistan enfeksiyonların varlığı, sitokin klirensinde azalma, bunlara ek olarak HD hastalarında greft ve fistül enfeksiyonları, biyouyumsuz diyalizat ve membran kullanımı inflamasyona neden olurken, PD hastalarında ise peritonitler, kontamine diyalizattan endotoksine maruz kalma inflamasyona neden olmaktadır (58,59). Diyaliz esnasında kullanılan biyouyumsuz membranlar ve kontamine diyalizat sıvıları IL-1, IL-6 ve TNF- α gibi proinflatuar sitokinlerin salınmasına yol açar. Artmış sitokinlerin uyarısı ile reaktif oksijen ürünleri oluşur, bu ürünler de sitokinlerin transkripsiyon faktörü olan nükleer faktör kappa-B 'yi aktive eder (60-62). Artan serum pro-inflatuar sitokinlerin iştahsızlık, ateş, bulantı-kusma, aterosklerotik plak gelişimi ve albümin sentezinin blokajı gibi birçok sistemik etkileri vardır (63).

Hemodiyaliz hastalarında yükselmiş CRP ve hipoalbüminemi bağımsız ve güçlü iki mortalite göstergesidir. CRP yüksekliği ve hipoalbüminemi, artmış proinflatuar sitokin düzeyleri, fibrinojen ve solübl adezyon molekülleri ile ilişkilidir ve kötü durumu yansıtır. Bunları ilk tetikleyen ve akut faz yanıtına neden olan durumlar tam olarak anlaşılmamıştır (64). Ek olarak hipoalbüminemi ilerleyici sol ventrikül dilatasyonu, kalp yetmezliği ve kalp kapak hastalığı ile ilişkilidir. Son yapılan yayınlarda KBY hastalarında kronik inflamasyona yol açan esas nedenin hipervolemi olduğu ortaya konmuştur (65-67).

Böbrek yetmezliği olan ve/veya renal replasman tedavisi alan hastalarda, malnütrisyon, inflamasyon ve aterosklerozun her biri, ayrı ayrı morbidite ve mortalite nedenidir. Hem prediyaliz hem de diyaliz hastalarında malnütrisyon, inflamasyon ve ateroskleroz sıklığı artmıştır. Bergström ve arkadaşlarının yaptıkları çalışmada, inflamasyonun bir göstergesi olan CRP'nin SDBY hastalarında sağkalımın güçlü bir belirleyicisi olduğunu tespit etmişlerdir (68). HD hastalarında serum CRP düzeyi 3.3 mg/l'den, 15.7mg/l'ye yükseldiğinde tüm hastalıklardan ölümden 4.6 kat, kardiyovasküler nedenlere bağlı ölümlerde ise 5.5 kat artış olduğu gösterilmiştir (67).

Serum albümin düzeyi ise SDBY hastalarında mortalitenin güçlü bir belirleyicisidir. İnflamasyon varlığında serum albümin düzeyi belirgin şekilde baskılandığından, artmış inflamasyon bulguları taşıyan hastalar, daha düşük serum albümin düzeyine sahiptir. Bu nedenle inflamasyon bulguları taşıyan hastaların sağkalımı inflamasyonunun şiddetiyle azalmaktadır. Ayrıca IL-1 ve TNF- α 'nın ketoasid dehidrogenazı uyarak kas katabolizmasını artırdığı, artmış proinflatuar sitokinlerin ubiquitin proteozom yolağı ile protein katabolizmasını artırarak kas yıkımına ve albümin sentezinin azalmasına neden olduğu bildirilmiştir (69). İnflamasyon bulguları taşıyan hastalarda eritropoetin direncine sık

rastlanıldığı, proinflatuar sitokinler IL-1, IL-6 ve TNF- α 'nın eritropoezi inhibe ettiği (70) ve bu hastaların sağkalımının, inflamasyonun şiddeti ile azaldığı bildirilmiştir (71-73).

KBY hastalarında hipervoleminin inflamasyona neden olarak kardiyovasküler morbidite veya mortaliteye neden olduğu, normovolemi sağlanan hastalarda inflamasyon belirteçlerinin önemli derecede azaldığı gösterilmiştir (4,74).

Wanner ve arkadaşlarının 280 stabil HD hastasında yaptıkları bir çalışmada; 4 yıllık izlem sonunda hastaların %43.9'nun öldüğünü, bu ölümlerin de % 58.5'nin kardiyovasküler nedenlerden kaynaklandığını tespit etmişlerdir. Ayrıca bu hastalarda, hs-CRP düzeyi ile ölüm arasında pozitif ilişki gösterilmiştir (65).

Diyaliz hastalarında yapılan ve uzun süreli izlemi olan bir çalışmada CRP düzeyleri ile ekokardigrafik sol ventrikül kitle indeksi (SVKİ) ve sağkalım arasında ilişki bildirilmiştir (75).

2.6 ADİPONEKTİN

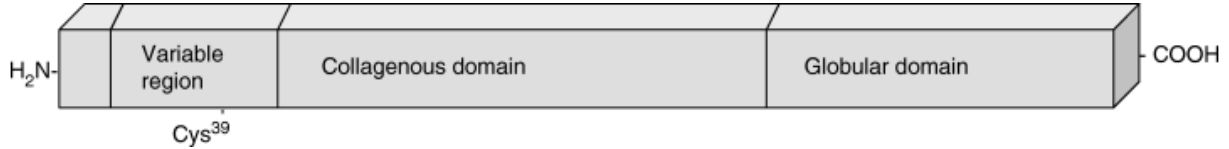
2.6.1 Adiponektin Yapısı

Adipoz doku; TNF (76), leptin (77), resistin (77), adiponektin (77) ve plazminojen aktivatör inhibitörü-1 (78) gibi adipokinler olarak adlandırılan, hormon olarak görev yapan, inflamasyon ve aterosklerozda önemli rolleri olan çeşitli proteinleri üreten ve sekrete eden metabolik bir organdır (77,79). Bu faktörler çeşitli biyolojik ve fizyolojik süreçleri etkileyerek genel vücut homeostazında önemli görevler üstlenirler. Bu süreçlerden bazıları, insülin, lipid ve glikoz metabolizması, enerji dengesinin düzenlenmesi, koagülasyon, anjiyogenez ve vasküler remodellingdir (80).

Adiponektin, adipoz dokuda bol miktarda bulunan gene transcript 1 (apM1)'in gen ürünüdür. (81). Esas olarak beyaz adipoz dokudan sentez edilir, farklılaşmış adipositlerde üretilip dolaşıma verilmektedir (82). Adiponektin ekspresyonu subkutan yağ dokusunda visseral yağ dokusudan daha fazla olmaktadır (83). ADPN'nin molekül ağırlığı 30 kD'dur, serum düzeyi diğer proteinlerden daha yüksek olup total serum proteininin %0,01'ine eşittir (84). Adiponektin; Gelatin binding protein of 28 kDa (GBP-28), Adipose most abundant gene traskript 1 (APm1) , AdipoQ ve Adipocyte comlement-related protein of 30 kDa (Acrp30) gibi değişik isimlerle de tanınmaktadır (82,85,86). Dolaşımda düşük, orta ve yüksek molekül ağırlıklı olmak üzere 3 formu vardır (low-molecular weight (LMW) trimer, a middle-

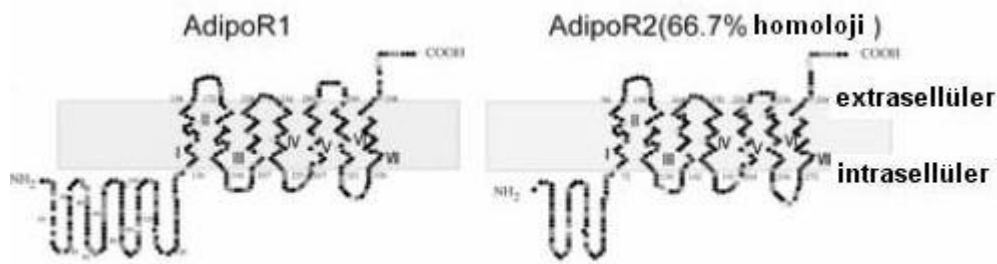
molecular weight (MMW) hexamer, high-molecular weight (HMW) 12- to 18-mer adiponectin). Her bir subfraksiyonun dolaşımında belirli görevleri olduğuna inanılır (87,88).

İnsan adiponektin geni 3q27 kromozomu üzerindedir ve üç ekson ile iki introndan kodlanır. 244 aminoasitten oluşan bu proteinin; amino terminali olan N terminal sinyal dizisi bölgesi, kısa bir değişken bölge, kollajen bölge ve karboksi terminali olan globüler bölge olmak üzere 4 bölümden oluştuğu düşünülmektedir (82) (Şekil 1).



Şekil 1. ADPN'nin moleküler yapısı

Adiponektinin şu ana kadar tanımlanan AdipoR1 ve AdipoR2 olarak adlandırılan iki adet reseptörü bulunmaktadır. AdipoR1 başlıca çizgili kastan, AdipoR2 ise başlıca karaciğerden eksprese olur. Her ikisi de 7 transmembran alanlı reseptörlerdendir ve PPAR- α (peroxisome proliferator-activated receptor- α), AMPK (5'-AMP-activated protein kinase) ve MAPK (mitogen-activated protein kinase) sinyal moleküllerini aktive etmek suretiyle etki gösterirler. (83,89).



Şekil 2 : Adiponektin reseptörleri

Adiponektinin yıkımı hakkında çok fazla bilgi bulunmamaktadır ancak ilerlemiş böcek yetmezliği olan hastalarda adiponektin düzeyinin artışı, böbreklerin adiponektin yıkımda rol oynayabileceğini düşündürmektedir (8).

2.6.2.ADPN sekresyonu

Adiponektin geninde genetik varyasyon, obezite, insülin direnci ve hiperinsülinemi, dislipidemi, metabolik sendrom, koroner arter hastalığı (KAH), oksidatif stres ve karbonhidrattan zengin diyetle beslenme durumlarında adiponektin seviyesinin azaldığı; anjiotensinverting enzim inhibitörleri (ACE-İ) ve anjiotensin 2 reseptör blokerleri (ARB) ile tedavi, kalp yetmezliği, kronik böbrek yetmezliği gibi hastalıklarda ve vücut kitle indeksinin azaltılması ile adiponektin seviyesinin arttığı gösterilmiştir (90). Adiponektinin serum konsantrasyonu açlıkta daha yüksek seviyelerde iken postprandiyal ADPN seviyeleri düşmektedir (82). Adiponektin üretimi PPAR- γ (peroxisome proliferator-activated receptor- γ) agonistleri ile de uyarılabilmektedir [91, 92]. Tiazolidindionların (TZD) hem in vivo hemde in vitro olarak adiponektin mRNA ekspresyonunu arttırdığı gösterilmiştir. Diyabetik hastalarda plasebo kontrollü olarak yapılan bir çalışmada, 6 ay kadar roziglitazon tedavisi verilen hastalarda plazma adiponektin seviyelerinin iki kat arttığı izlenmiştir (93). İnsülin direnci olmayan kişilerde yapılan çalışmada, iki hafta boyunca roziglitazon tedavisi verilen bireylerde, plazma adiponektin seviyelerinin %130 oranında arttığı gözlemlenmiştir (94). Emziren kadınlarda adiponektin düzeylerinin düşük bulunması, prolaktinin adiponektin seviyeleri üzerinde negatif etkisi olduğunu göstermektedir. Bromokriptin ise uyarıcı özelliكتedir (95). Bunlara ek olarak; soğuğa maruz kalma, adrenalectomi ve IGF-1, adiponektin düzeyini arttırmaktadır (96,97). Adiponektin gen ekspresyonuna etkili diğer faktörlerden olan glukokortikoidler, β -adrenerjik agonistler ve TNF- α ise adiponektin düzeylerini azaltmaktadır (98). Glukokortikoidler ve katekolaminlere bağlı gelişen insülin direncinde, bu hormonlara bağlı gelişen adiponektin üretim ve ekspresyonundaki azalmanın sorumlu olabileceği düşünülmüştür (99).

Yapılan çalışmalarda düşük adiponektin düzeylerinin aterojenik lipit profili ile yakın ilişkili olduğu saptanmıştır. Plazma adiponektin düzeyleri insülin, açlık kan şekeri (AKŞ), trigliserit (TG) ve VKİ değerleri ile negatif korelasyon gösterirken, HDL-C ile pozitif korelasyon gösterir (100-102). Ayrıca ADPN düzeyinin vücut yağ oranı, bel kalça oranı ve intraabdominal yağ miktarı ile negatif yönlü korelasyon gösterdiği bildirilmiştir (88,103). Yang WS. ve arkadaşları, gastrik cerrahi uygulanmış 22 morbid obez olguyu ortalama 8 ay izlemiş, VKİ'deki %21'lik azalmaya, serum adiponektin düzeylerinde %46'lık artış olduğunu göstermişlerdir (104).

Adiponektin düzeyleri kişilerin etnik yapısıyla da ilişkilidir. Yapılan bir çalışmada, ırksal açıdan bakıldığında, aynı VKİ'ye sahip Kafkas ırkından olan bireylerde, Pima-indian

ırkından yerlilerden daha yüksek adiponektin düzeyleri olduğu tespit edilmiştir (88). Farklı ırklarda adiponektin düzeyi farklılıklarını araştıran bir başka çalışmada, VKİ ayarlanmış gruplar kıyaslandığında Kafkas ırkından olan bireylerde Indio-Asyalılara göre daha yüksek serum adiponektin düzeyleri saptanmıştır (105).

Adiponektinin, erkeklerde kadınlara oranla daha düşük olduğunu gösteren çalışmalar (97,106,107) olduğu gibi cinsiyetle ilişkisinin olmadığını gösteren çalışmalar (88,108) da mevcuttur.

2.6.3 Adiponektin Etkisi

Son yıllarda, rekombinant adiponektin ürünleri kullanılarak doku ve hücre düzeyinde çalışılmış ve ADPN etkileri daha net anlaşılmaya başlanmıştır. Adiponektinin lipit ve glukoz metabolizmasında önemli bir regülatör olduğu gösterilmiştir (109). Adiponektin verilmesi, insülin duyarlılığında artma ve glukoz düzeylerinde azalma ile sonuçlanmıştır (82,83,86,99,110,111). Rodentlere ADPN verilmesi ile iskelet kasında insülin duyarlı tirozin fosforilasyonunun arttığı gösterilmiştir (110). Daha sonra yapılmış bir çalışmada insanlarda da benzer etkiler görülmüştür (99).

Obeziteyle ilişkili lipodistrofi ve insülin direncinde, ADPN düzeyleri düşük bulunmuş ve adiponektin uygulanması metabolik parametrelerde iyileşme sağlamıştır (109). Yapılan bir çalışmada insülin dirençli lipoatrofik farelere tek başına adiponektin fizyolojik dozlarda verilmesi insülin direncini kısmen düzelttiği saptanmıştır (110).

İskelet kası ve karaciğerde glikoz kullanımını ve yağ asidi oksidasyonunu uyarır. Bu etkinin 5'-AMP kinaz aracılığıyla olduğu düşünülmektedir. Yamauchi ve arkadaşlarının fareler üzerinde yaptıkları bir çalışmada adiponektinin hem iskelet kası hem de karaciğerde 5' AMP kinaz'ı aktive ettiği gösterilmiştir (112). 5'-AMP kinaz'ın glikoz ve lipid metabolizmasında ve enerji harcanımının düzenlenmesinde kritik bir rol oynadığına inanılır.

Adiponektin, çizgili kaslarda glukoz kullanımını ve yağ asidi oksidasyonunu uyarır. Fare iskelet kasında yapılan çalışmalarda adiponektinin, yağ asidi taşınması ve oksidasyonunda rol oynayan CD36, Acyl-CoA oxidase ve uncoupling protein gibi proteinlerin gen ekspresyonunu artırarak yağ yıkılması ve artmış enerji harcamasına neden olduğu gösterilmiştir (110).

Fare karaciğerinde ise adiponektinin düşük dozları CD36 gibi yağ asidi taşıma proteinlerinin ekspresyonunu azaltarak, karaciğere yağ asidi akışını azalttığı ve böylece karaciğer yağ asidi içeriğinde düşme ve glukoneogenezde azalmaya yol açtığı gösterilmiştir

(110). Adiponektin, insülin duyarlılığını arttırıcı etkiye sahiptir (110). Bu etkiyle karaciğerde non-esterifiye yağ asidi çıkışı azaltır ve yağ asidi oksidasyonunu arttırır. Hücrelerde glukoneojenik enzimlerden fosfoenolpiruvat karboksikinas ve glukoz 6 fosfataz enzimlerinin azalmasına neden olarak (113), glukoneogenezi inhibe eder; glukoz üretimini azaltır (114,115). İzole hepatositler kullanılarak yapılan bir çalışmada adiponektinin subfizyolojik seviyelerdeki insülin düzeyi ile hepatik glukoz üretimini azaltabildiği gösterilmiştir (116). Ayrıca Adiponektin, plazmadan glikozun, trigliseridlerin ve serbest yağ asitlerinin temizlenmesini kolaylaştırır. Glukoz klirensini arttırarak plazma glukoz düzeylerinde düşmeye yol açar (82).

Plazma adiponektin düzeylerinin, insüline direnç görülen bazı durumlarda azaldığı bildirilmiştir. Tip 2 DM, obezite, KAH ve HT'da serum adiponektin düzeyleri düşük bulunmuştur (88). Plazma adiponektin düzeylerinin KAH'ı olan diyabetik kişilerde KAH'ı olmayan diyabetik kişilere göre daha düşük bulunması adiponektinin antiaterojenik birtakım özelliklere sahip olduğunu göstermektedir (100,102). Jansson PA. ve arkadaşları (117) tarafından yapılan bir çalışmada, adiponektin seviyeleri ile karotis intima media kalınlığı arasında ters yönlü bir ilişki elde edilmiş, endotel disfonksiyonunun göstergelerinden biri olan reaktif hiperemi sırasındaki ön kol kan akımı, adiponektin seviyeleri ile ilişkili bulunmuştur (118). Adiponektin vasküler düz kaslarda depolanıp damar duvarını KAH riskine karşı korumaktadır (119,120).

Adiponektin, TNF- α ve benzeri sitokinlerin makrofajlardan salınımını baskılar (82,121). Adiponektin, 'sınıf A makrofaj scavenger reseptör' inhibisyonu yolu ile makrofajların köpük hücrelerine dönüşümünü inhibe eder. Ayrıca damar düz kas hücrelerinin proliferasyonu önler ve migrasyonunu engeller (121). PDGF-BB (platellet derived growth factor-BB)'ye direkt bağlanarak PDGF-BB ile uyarılan çizgili kas hücrelerinin migrasyon ve proliferasyonunu da baskılar. Yapılan çalışmalarda, TNF- α ile uyarılmış endotelial hücrelerde HB-EGF (heparin binding epidermal growth faktör benzeri growth faktör)'nin ekspresyonunun adiponektin tarafından baskılandığı gösterilmiştir (122). Bu in vitro çalışmalar, adiponektinin endotelial hücreler üzerine doğrudan etki göstererek anti-aterosklerotik bir faktör gibi davranabildiğini göstermektedir. Ouchi ve arkadaşlarının yaptıkları bir çalışmada, adiponektinden yoksun farelerin mekanik olarak hasara uğratılmış arter duvarlarında, çizgili kas hücrelerinin artışı ve şiddetli intimal kalınlaşma gösterilmiş, adiponektin desteği yapılması ile arterial intimal kalınlaşmanın düzeldiği gözlemlenmiştir (123).

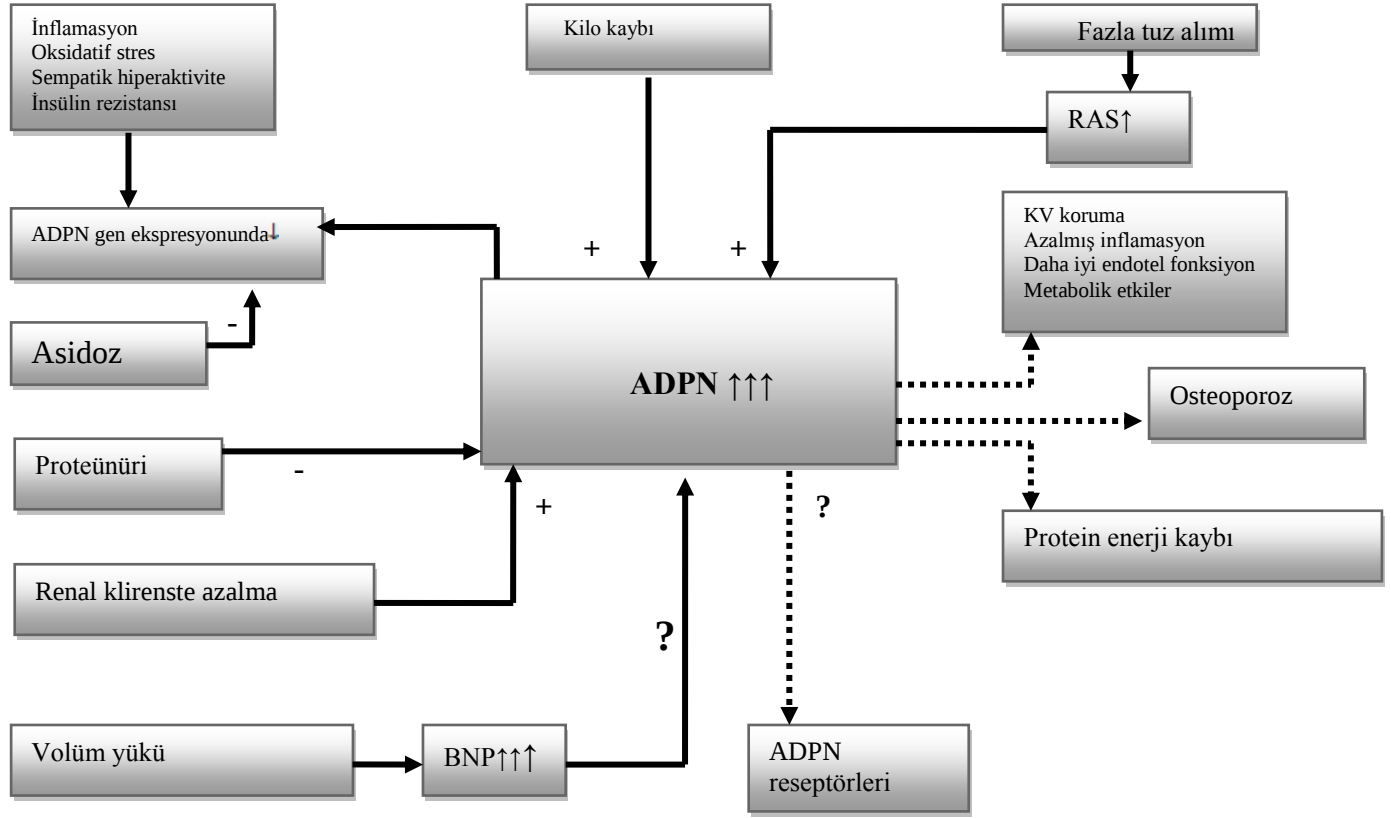
Yapılan bir çalışmada kronik böbrek yetersizliğine bağlı hemodiyalize giren hastalarda adiponektin düzeylerinin sağlıklı bireylere göre daha yüksek olduğu bulunmuştur (8). Ancak KBY hastalarında, ADPN düzeylerinde ki bu anormal artışın biyolojik etkileri hala tam olarak anlaşılamamıştır.

2.6.4 Kronik Böbrek Yetmezliğinde Adiponektin

Yapılan çalışmalarda ADPN düzeyi ile renal fonksiyonun zıt ilişkili olduğu gösterilmiştir (124,125). Hiperadiponektinemi ile KBY progresyonu paralellik gösterir, bu nedenle en yüksek ADPN seviyelerine son dönem böbrek yetmezliği olan hastalarda rastlanır (126,127). HD ve PD hastalarında sağlıklı bireylere göre plazma ADPN düzeyi 3 kat yüksektir (128,129). Ayrıca normal renal fonksiyonlu nefrotik sendromlu hastalarda proteüni derecesi ile ADPN düzeyinin pozitif korele olduğu gösterilmiştir (130,131). Gross proteinüri ile ilişkili yüksek adiponektin düzeyleri, nefrotik sendrom ile tetiklenen endotel hasarını azaltmak için bir savunma mekanizması olarak ortaya sürülmüştür (130).

Üremik ortamdaki ADPN seviyesinin yüksekliği hala tam olarak anlaşılamamıştır. Fakat bu hastalarda ki ADPN ligand/reseptör reaktivitesi arasındaki dengenin kaybı, ADPN klirensinin azalması ve üremideki metabolik dengesizliklerin ADPN yüksekliğinin potansiyel nedenleri olabileceği düşünülmüştür (130,132,133). Başarılı renal transplantlarda ADPN düzeyinin sağlıklı bireylerdeki düzeylere inmesi de azaldığı gösterilmiştir (134).

SDBY hastalarında ADPN gen ekspresyonunun azaldığı gösterilmiştir bu da ADPN'nin renal retansiyonuna neden olan feed-back mekanizma ile açıklanabilir (135). Ek olarak plazma yüksek ADPN seviyesi, ADPN adipositlerdeki adipoR2 gen ekspresyonunu inhibe ederek kendi üretimini azaltabilir (136). Bununla birlikte bu hastalarda ki hipoksi (137), oksidatif stres (138), sempatik aşırı aktivite (139), TNF ve IL-6 artışının (140), ADPN transkripsiyonunu ve m-RNA değerlerini inhibe ettiği ve asidotik, pro-oksidatif, pro-inflamatuar üremik ortamın da düşük ADPN gen ekspresyonunun sürdürülmesine katkıda bulunduğu bildirilmiştir (141) (Şekil 3)



Şekil 3: Üremik ortamda ki ADPN metabolizması ve etkileri

2.6.5 Üremik Ortamdaki Aterogenez ve Endotel Fonksiyonunda Adiponektinin

Kompleks rolü

ADPN'nin antiaterojenik özelliklerinin olduğu ve böbrek hastalığı olmayan bireylerde düşük ADPN düzeylerinin KVH için önemli bir belirleyici olduğu bildirilmiştir (142). KBY hastalarında vasküler hastalık ve ateroskleroz progresyonundaki ADPN etkileri tam olarak açıklanamamıştır.

ADPN'nin antiaterojenik etkisi endotel nitrik oksit üretimini artırılması, endotel hücre apoptozisinin korunması, insülin etkisinin artırılması, neointimal formasyonun baskılanması, plak stabilizasyonu ve kolesterol uptake artışı ile gerçekleşir (143). Yakın zamanda yapılan çalışmalar düşük ADPN'li pre-diyaliz KBY hastalarında karotis arteriosklerozu prevalansının daha yüksek olduğunu göstermiştir (144). Bunlara ek olarak Tsushima ve arkadaşlarının yaptığı 12 aylık gözlemsel çalışmada ADPN'nin HD hastalarındaki intima media kalınlığı progresyonunda bağımsız belirleyici faktör olduğu bildirilmiştir (145). Kato ve arkadaşlarının yaptığı 67 HD hastasını içeren çalışmada, HMW/Total ADPN oranının nabız dalga hızı ile ölçülen aort sertliği ile pozitif ilişkili olduğunu göstermişlerdir (146). Wang ve arkadaşlarının

147 PD hastası ile yaptıkları çalışmada, adiponektin- fibrinojen-CRP düzeyini ve diyastolik kan basıncını karotis intima media kalınlığı ile ilişkili bulunmuştur (119).

Ratlarda ADPN'nin renal sempatik sinir aktivitesini ve kan basıncını etkilediği gösterilmiştir; bu etki otonom sinir aktivitesini ve kardiyovasküler fonksiyonları etkilemesine bağlanmıştır; ki bu da ADPN'nin kardiyoprotektif etkisini açıklar (147). Bununla birlikte Malyszko ve arkadaşları yüksek ADPN li üremik hastalarda daha fazla endotelial disfonksiyonu olduğunu bildirmişlerdir (148).

Yılmaz ve arkadaşlarının yaptıkları çalışmada diyabetik olmayan farklı evrelerdeki 406 KBY hastası incelenmiş, yüksek ADPN seviyesinin inflamasyon ve insülin rezistansından bağımsız olarak endotel disfonksiyonu ile ilişkili olduğunu doğrulamıştır (149). Aynı gruptaki renal transplantasyonu takiben ADPN düzeylerinde azalma ile birlikte endotel disfonksiyonunda normalizasyon olduğu görülmüştür (150). Bu paradoksal sonuçlara dayanarak böbrek hastalarındaki endotelial zarar ve artmış kardiyovasküler riske karşı regülatuar yanıt olarak ADPN seviyesinin arttığı iddia edilmiştir (151).

2.6.6 Kronik Böbrek Yetmezliğinde İnflamasyon ve Adiponektin İlişkisi

Adiponektin, TNF, IL-6 gibi proinflamatuvar sitokinleri baskılayarak ve anti-inflamatuvar sitokin IL-10 ekspresyonunu artırarak anti-inflamatuvar özellik gösterir (152,153). Nora ve arkadaşlarının yaptığı çalışmada, yüksek ADPN seviyelerinin daha iyi kardiyometabolik profil ile ilişkili olduğu gösterilmiştir (154). SDBY hastalarda, ADPN değerleri, CRP ve fibrinojen ile negatif koreledir (127,129,155). Alman Diyaliz ve Diabet Çalışma Grubunun 1255 tip 2 DM hastanın 6 aylık post-hoc analizinde ADPN yüksekliğinin hastalığın kötü prognozunu yansıttığı ve inflamasyona kontr-regülataur yanıt olarak seviyesinin arttığı sonucuna varılmıştır (156). SDBY hastalarında ADPN ve IL-6, CRP, TNF arasında anlamlı zıt ilişki olduğu gösterilmiştir. Diyaliz hastalarında in vitro ve in vivo çalışmalarla oksidatif stres ve pro-inflamasyonun ADPN gen ekspresyonunu azalttığı gösterilmiştir (157).

2.6.7 Kronik Böbrek Yetmezliğinde Metabolik Sendrom ve Adiponektin İlişkisi

Zoccali ve arkadaşlarının yaptığı bir çalışmada, kompleks üremik ortamda 'adiponektin, kardiyovasküler sistem için koruyucu bir faktör olarak görülür' hipotezini destekleyici şekilde, ADPN'nin çeşitli metabolik risk faktörleri ile ilişkili olduğu

gösterilmiştir (8). Daha sonraki çalışmalar, HD veya diyaliz tedavisi almayan hasta gruplarında ADPN değerlerinin HDL-C düzeyleri ile pozitif korele; TG düzeyleri ile negatif korele olduğunu doğrulamıştır (127,129,158). Ek olarak HD hastalarında ADPN ile eritrosit n-3 yağ asitleri arasında direk bir ilişki ve n-6 yağ asitleri arasında zıt bir ilişkinin gösterilmesi nedeniyle, kronik böbrek yetmezlikli hastalarda n-3 yağ asitleri desteğinin etkisi daha fazla dikkati haketmektedir. Ayrıca çalışmalar, HD hastalarında olduğu gibi diyabetik nefropatide de ADPN ile insülin rezistans indeksi ve açlık insülin değerleri arasında güçlü pozitif ilişki olduğunu göstermiştir (159,160).

Genel popülasyonda olduğu gibi, ADPN, KBY hastalarında vücut kompozisyonundan etkilenir. HD hastalarında ADPN değerleri ile BMI ve DEXA ile ölçülen vücut kompartmanları arasında negatif korelasyon olduğu bildirilmiştir (127,161). Hızlı kilo kaybı bu hastalarda ADPN regülasyonu için güçlü bir uyarıcı olabilir. Yapılmış bir vaka kontrol çalışmasında artmış ADPN seviyelerinin ölüm öncesi sistemik yıkımın derecesini yansıttığı gösterilmiştir (162). Lee ve ark iyi beslenen HD hastalarına göre malnutrisyonlu HD hastalarında ADPN seviyesinin daha yüksek olduğunu göstermişlerdir (160). Benzer şekilde kanser ve kalp yetmezlikli hastalarda, yıkım ve düşük kas kitlesinin hem yüksek ADPN ve hem de yüksek CRP düzeyleri ile ilişkili olduğu bulunmuştur (157,163,164).

2.6.8 Düşük Adiponektin Düzeyi İle Obezite ve Proteüni Arasındaki İlişki

Yapılan çalışmaların çoğunda renal bozukluk olsun veya olmasın diyabetik hastalarda, plazma düşük ADPN seviyeleri ile artmış üriner albümin ekskresyonu (UAE) arasında direk korelasyon olduğu bildirilmiştir (165-168). Obezitenin KVH ve diğer hastalıklar (HT, DM, Ateroskleroz) için predispozan olduğunun gösterilmesinden beri hipoadiponektemi ile UAE arasındaki ilişki önem kazanmıştır (169).

ADPN, AMPK (adenozin monofosfat protein kinaz) aktivasyonunu artırarak podositleri onarır (antiproliferatif etki). Sharma ve arkadaşları ADPN geninin baskılanmasıyla, UAE'nun ve podositlerde bozulmanın arttığını bildirmişlerdir (170). 5/6 nefrektomi yapılan ratlarda, ADPN tedavisinin proteüniyi ve fibrozisi azalttığı gösterilmiştir (171).

Yapılan yeni çalışmalar hiperadiponektinemisinin erken evre diyabetik nefropatiyi anlamlı derecede azalttığını göstermiştir (172). Bu etkiyi AdipoR1 reseptörü üzerinden AMPK stimülasyonu ve reaktif oksijen alanlarının inhibisyonu ile gerçekleştirdiğine inanılır. Sharma ve arkadaşları yüksek yağ ağırlıklı diyetle cevap olarak stimüle olan AMPK'ın; renal

hipertrofi, idrar H_2O_2 ve renal monosit kemotaktik protein (MCP-1) i azaltması nedeniyle kritik rol oynadığını bildirmişlerdir (173). Bir başka çalışmada, ratlarda ADPN nin AMPK- α fosforilasyonunu artırdığı gösterilmiştir. Bu bulgular böbrek hastalığındaki inflamasyonda AMPK yolu üzerinden ADPN'nin belki de anahtar regülatör olduğunu desteklemektedir (170). Bu bulgular ışığında AMPK yolu aktivasyonunu aktive eden egzersiz , metformin gibi girişimler, böbreği insülin rezistansı, obezite ve inflamasyondan koruyan potansiyel seçenekler olabilir (174-176).

2.6.9 Adiponektin ve Böbrek Yetmezliği Progresyonu

Son yapılan çalışmalar ADPN' nin KBY de progresif renal sklerozda önemli mediatör olabileceğini göstermiştir. Kollerits ve arkadaşları, KBY'li erkek hastalarda KBY progresyonunda yüksek ADPN seviyelerinin bağımsız prediktör olduğunu göstermişlerdir (131). ADPN' nin yüksek enerji kaybıyla ilişkisinden dolayı, KBY hastaları yüksek ADPN seviyesinden yararlanamayabilir veya yüksek ADPN düzeyinin etkilerine bireysel direnç ve/veya biyoaktivitesinde cinsiyete spesifik farklılıklar gelişebilir (151).

Diabetik nefropatili tip 1 diabetik İskandinav hastalarda yapılan bir çalışmada artmış ADPN nin SDBY progresyonunda bağımsız prediktör olduğu bildirilmiştir (177). Fin tip 1 DM hastalarında yapılan çalışmada yüksek ADPN düzeylerinin makroalbuminüriden SDBY e gidişin progresyonunu gösterdiği belirtilmiştir (168). Danimarka, Finlandiya ve Fransa'daki tip1 diyabetli hastaların katıldığı büyük ölçekli bir çalışmada adiponektin geninin promotor bölgesinde genetik polimorfizmin diyabetik nefropati ile ilişkili olduğu gösterilmiştir (178). Mevcut kanıtlar adiponektinin böbrek hastalığının progresyonunda rol oynayabileceğini düşündürmektedir. Non-alkolik yağlı karaciğer hastalığı, obezite ve metabolik sendromda yaygın bir durumdur. Sharma ve arkadaşları bu yaygın görülen durumun, hayvanlarda ve insanlarda adiponektin üretimini bastıran fetuin-A'nın yüksek plazma değerleri ve artan UAE ile bağlantılı olabileceğini iddia etmişlerdir (179,180). Biyopsi ile kanıtlanmış non-alkolik yağlı karaciğer hastalığı olanlarda eşleştirilmiş kontrol grubuna göre glomerüler filtrasyon hızında ılımlı düşüş ve anormal UAE ve KBY sıklığında artış olduğu gösterilmiştir (181). Bu yüzden böbrek hastalığının hızlı progresyonunu önlemek için KBY hastalarındaki yağlı karaciğer tanısı ve önlenmesine daha fazla dikkat edilmelidir (151).

2.6.10 Kronik Böbrek Yetmezliğinde Adiponektin Yüksekliği ve Etkileri

Adiponektinin antiaterojenik ve kardiyoprotektif özellikleri olmasına rağmen, üremik ortamdaki adiponektin ve mortalite arasındaki ilişkide, karmaşık, tutarsız ve çelişkili sonuçlar bulunmaktadır. İlk ve küçük çaplı çalışmalarda, yüksek ADPN seviyesinin kardiyovasküler mortaliteyi azalttığı bildirilmiştir (8). Son zamanlarda yapılan daha büyük çaplı çalışmalarda ADPN artışının artmış mortalite ile ilişkili olduğu rapor edilmiştir (182). MDRD çalışmasında, her 1 µg/ml ADPN artışında KVH mortalitenin % 6 arttığı gösterilmiştir (7). 438 tip 1 diyabetik hastanın katıldığı diğer gözlemsel bir çalışmada, yüksek serum adiponektin düzeylerinin SDBY progresyonunu ve ek olarak artmış mortalite riskini de gösterdiği raporlanmıştır (177).

Antiaterojenik ve antiinflamatuvar özellikleri olduğu bilinen ADPN'nin düşük seviyelerinin nasıl sağkalım avantajı sağladığını anlamak kolay değildir. Yüksek riskli hastalarda (KBY gibi) (adiponektin üretim kapasitesi bozulmamışsa) üremik ortamın aterojenik etkilerine karşı korunmak için ADPN düzeyleri artmış olabilir. Bununla birlikte, yüksek adiponektin seviyesi devam eden yıkım sürecini yansıtabilir, hatta enerji tüketimini başlatabilir; bu durum hiperadiponektinemisinin artmış ölüm riski ile ilişkisini açıklayabilir (151). Bununla birlikte Ohaschi ve arkadaşlarının yaptığı bir çalışmada, yıkıma uğrayan hastalar dışlandığında, HD hastalarında, artmış ADPN düzeylerinin, mortalite için anlamlı bir prediktör olmadığı gösterilmiştir (9). Kalp yetmezliği hastaları gibi yıkıcı komponentle birlikte olan diğer kronik hastalıklarda da yüksek ADPN ve kötü sonlanım arasındaki bağlantının gösterildiği vurgulanmalıdır (183). 5243 hastanın 10 yıldan fazla takip edildiği vaka-kontrol çalışmasında, yüksek adiponektinin non-kardiyovasküler mortalitenin bağımsız bir göstergesi olduğu gösterildi ki bunun da sistemik yıkımla ilişki olabileceği bildirilmiştir (162). Böbrek hastalarındaki yüksek ADPN ve devam eden yıkım süreci arasındaki kuvvetli ilişki hiperadiponektinemi ve böbrek hastalarında artmış mortalite arasındaki en önemli bağlantı olabilir, bununla birlikte, bu hasta grubundaki düşük rezidüel renal fonksiyon da yüksek adiponektin ve kötü sonuçları arasında gözlenen paradoksal ilişkiye katkıda bulunabilir (183). Adiponektin artmış serum düzeyleri erkek diyaliz hastalarında kemik mineral yoğunluğunda azalma ile ilişkili bulunmuştur ve adiponektin genel popülasyondaki kemik mineral yoğunluğu ile negatif bağlantısı olan en ilişkili adipokindir ki bu da hiperadiponektinemi ve kötü sonlanımlar arasındaki diğer bağlantıları açıklayabilir (184).

Son olarak, in vitro ortamda, natriüretik peptitlerin insan adipositler tarafından gerçekleştirilen ADPN üretimini artırdığı gösterilmiştir (185) ki, kronik volüm yükü, yalnızca kalp hastalarında değil aynı zamanda azalmış rezidüel renal fonksiyonu olan son dönem böbrek hastalarında da artmış mortalite ve yükselmiş adiponektin düzeyleri arasındaki daha ileri bir bağlantıyı gösteriyor olabilir (151). ADPN, üremik ortamın pro-aterojenik etkilerinden korunmak için salınsa da koruyucu mekanizmalar yeterli olmayabilir. ADPN izoformları farklı etkilere neden olabilmektedir, ADPN etkisine direnç veya ADPN reseptör seviyelerindeki değişikliklerin nasıl geliştiği henüz bilinmemektedir, karmaşık üremik ortamdaki ADPN' in rolünü anlamaya yönelik çalışmalara ihtiyaç vardır. Şu an ki bilgilerimize göre KBY veya diğer hastalarda hiperadiponektineminin kardiyovasküler sonuçlar üzerine yararlı etkilerini gösteren girişimsel çalışmalar yoktur.

Tablo 6. KBY hastalarında sağkalım ve ADPN düzeyleri arasındaki ilişkiyi gösteren çalışmalar

Çalışma	Hastalık	Sayı	Cinsiyet	Yaş(yıl)	Takip Süresi(ay)	ADPN(μ g/ml)	ADPN etkisi	Tartışma
Zoccali ve ark (8)	HD	227	125/102	60 $\pm$ 15	31 $\pm$ 13	15.0 $\pm$ 7	Her 1 μ g/ml ADPN $\uparrow$ KVH riskinde %3 $\downarrow$	Düşük ADPN seviyeleri KVH risk belirleyicisi (mortalite değil)
Iwashima ve ark(126)	KBY/ EVRE 1-5	150	102/48	Mevcut değil	32	4.8(3.0,9.8)	Her 1 μ g/ml ADPN $\uparrow$ KVH da %13 $\downarrow$	Düşük ADPN seviyeleri KVH mortalite ile ilişkili
Ignacy ve ark (155)	HD	80	34/46	47 $\pm$ 2	23 $\pm$ 16	29.0 $\pm$ 2	Düşük değerler daha kötü survival ile ilişkili	Düşük ADPN sağkalım predüktörü
Drechsler ve ark (156)	T2DM HD	1249	687/562	66	48	13.8	ADPN artışı KVH ve diğer nedenlere bağlı mortaliteyi %20 $\uparrow$	ADPN artışı mortalite ile ilişkili
Menon ve ark (7)	CKD 3-4	820	495/325	52 $\pm$ 12	120	12.8 $\pm$ 0.8	1 μ g/ml 3% ve 6% risk $\uparrow$ KVH and all-cause mortalite	ADPN artışı mortalite ile ilişkili
Ohashi ve ark (9)	HD	85	51/34	64 $\pm$ 2	36	ulaşılamamış	Yüksek ADPN seviyesi mortalite ile ilişkili	Yüksek ADPN mortalite ile ilişkili
Rao ve ark (10)	HD	182	85/97	63 $\pm$ 12	12-77	17.2 $\pm$ 8.8	ADPN'nin 1 SD artışı - tüm nedenlere bağlı mortaliteyi 56% $\uparrow$ -KVH ilişkili mortalite 50% $\uparrow$	ADPN artışı mortalite ile ilişkili

3. MATERYAL ve METOD

3.1.Çalışma dizaynı ve hastalar

Çalışmamızda Abant İzzet Baysal Üniversitesi Tıp Fakültesi Hemodiyaliz Ünitesi, İzzet Baysal Devlet Hastanesi Hemodiyaliz Ünitesi ve Bolu ilindeki özel diyaliz merkezlerinde diyalize giren hastalar incelendi. Çalışmaya alınan tüm olgular haftada 3 kez 4 saat hemodiyalize girmektedir. HD'deki kan akımı 250 ile 300 ml/dk ve diyalizat akımı 500 ml/dk olarak standardize edildi. Olguların tamamında bikarbonatlı diyaliz yöntemi uygulandı.

Serum glukoz, BUN, kreatinin, kolesterol, trigliserit düzeyleri Roch kitleri kullanılarak otoanalizer (İntegra 600) (Mannheim, Germany) olarak değerlendirildi. Serum adiponektin düzeyi için alınan 10 cc kan tüpte pıhtılaşmaya bırakıldıktan sonra santrifüj edilerek elde edilen serum iki ayrı tüpe alınarak -80 derecede çalışılmak üzere saklandı. Tüm örnekler toplandıktan sonra AİBÜ Tıp Fakültesi Biyokimya Laboratuvarı'nda çözülerek Quantikine Human Adiponectin Platinum ELISA e-Bioscience Kit ile değerlendirildi. Standart solüsyonlardan elde edilen absorban değerlerinden yararlanılarak bir grafik eğrisi elde edildi. Hasta serumlarından elde edilen absorban değerleri bu grafik eğrisi üzerinde standart serumlardan elde edilen değerlerle kıyaslanarak pikogram /ml üzerinden adiponektin miktarı belirlendi.

Çalışmaya katılan tüm bireylerin en az beş dakika oturur pozisyonda istirahati sonrasında kan basınçları ölçüldü. Kan basıncı 140/90mmHg ve/veya üzerindeki hastalar ve/veya antihipertansif ilaç kullanmakta olanlar hipertansif hasta olarak kabul edildi. Hastaların kilo ve boyları ölçüldü. Kilo (kg)/ boy (m)² formülüyle vücut kitle indeksi (BMI) hesaplandı. Tüm hastaların fizik muayene bulguları ayrıntılı olarak kaydedildi. Hastaların telekardiyografileri çekilerek kardiyotorasik indeks hesaplandı.

3.2.Ekokardiyografik değerlendirme

Çalışmalar boyunca 2 boyutlu M-modlu standart ekokardiyografi cihazı kullanıldı (General Electric VINGMED VIVID 3 Pro ile 2.25 MHz prob). Ölçümler Amerikan Ekokardiyografi Derneğinin önerilerine göre sırtüstü pozisyonda gerçekleştirildi. Çalışmada hastaların interventriküler septum (IVS), arka duvar (PW) kalınlığı ve sol atriyum çapı (LAD) hafta ortası HD seansından önce, istirahatten 10 dakika sonra supin pozisyonda ölçüldü. Transducer subksifoidal bölgeye yerleştirilerek uzun ve kısa aks görüntülerde VCI'nın

diafragmanın hemen altındaki hepatik segmenti ölçülerek elde edildi. Ölçümler sırasında hastanın valsalva manevrasından kaçınmasına dikkat edilerek VCI çapı maksimal inspiryum ve ekspiryum sırasında ölçüldü. "Kollaps İndeks = (ekspiryumdaki maksimum çap- derin inspiryumdaki minimal çap) / ekspiryumdaki maksimum çap" formülü kullanılarak VCI kollaps indeks hesaplandı (186).

3.3 Dışlama Kriterleri

- 6 aydan daha kısa süreli hemodiyalize giren hastalar
- İnceleme öncesi 3 aylık dönemde akut bir hastalık geçirenler
- Serum total kolesterolü $\geq 200\text{mg/dl}$ ve/veya trigliserid $\geq 150\text{mg/dl}$ ve/veya lipid düşürücü ilaç kullananlar
- Kalp yetmezliği
- Myokard infarktüsü
- Ciddi periferik damar hastalığı
- Kardiyomiyopatisi olanlar
- Kronik karaciğer hastalığı
- Belirgin kalp kapak hastalığı olanlar (özellikle sol ventrikül çaplarında değişikliğe neden olabilecek orta – ciddi mitral ya da aort yetmezliği)
- Morbid obez ve aşırı kilolu hastalar
- Gönüllü olarak katılmak istemeyenler

3.4. İstatiksel İncelemeler

Verilerin analizi SPSS for Windows 11.5 paket programında yapıldı. Sürekli değişkenlerin dağılımının normale yakın olup olmadığı Shapiro Wilk testiyle varyansların homojenliği ise Levene testiyle araştırıldı. Tanımlayıcı istatistikler sürekli değişkenler için ortalama $\pm$ standart sapma veya ortanca (en küçük-en büyük) olarak kategorik değişkenler ise olgu sayısı ve (%) şeklinde gösterildi. Gruplar arasında ortalamalar yönünden farkın önemliliği Student's t testi ile değerlendirildi. Gruplar arasında ortanca değerler yönünden farkın önemliliği bağımsız grup sayısı iki olduğunda Mann Whitney U testi ile ikiden fazla grup arasındaki farkın önemliliği ise Kruskal Wallis testi ile incelendi. Nominal değişkenler Pearson'un Ki-Kare ya da Fisher'in Kesin Sonuçlu Ki-Kare testiyle değerlendirildi. Sürekli

değişkenler arasında istatistiksel olarak anlamlı korelasyon olup olmadığı Spearman'ın Korelasyon testiyle incelendi. $p < 0,05$ için sonuçlar istatistiksel olarak anlamlı kabul edildi.

4.BULGULAR

123 HD hastasının fizik muayeneleri ayrıntılı olarak yapıldı. Her hastanın telekardiyografileri çekilerek kardiyotorasik indeks hesaplandı. Hastaların ekokardiyografileri yapıldı. Fizik muayenede hipertansiyon, pretibial ödem ve akciğerde başka nedene bağlı olmaksızın konjestif dinleme bulgularının varlığı (bu bulguların hepsinin varlığı ya da ikili kombinasyonları ya da kliniğe göre tek tek var olmaları), telekardiyografide kardiyotorasik oranının 0.49'un üzerinde olması (başka neden olmaksızın), ekokardiyografide başka neden olmaksızın interventriküler septum (IVS) ve/veya arka duvar (PW) kalınlığının 11 mm'den ve/veya sol atriyum çapının (LAD) başka neden olmaksızın 40 mm'den fazla olması durumlarında hastalar hipervolemik olarak kabul edildi.

Değerlendirmeler sonucunda toplam 80 hasta, 40 normovolemik (grup-1), 40 hipervolemik (grup-2) olarak 2 gruba ayrıldı.

Çalışmada 51 erkek (% 64), 29 kadın (%36) olmak üzere toplam 80 hastanın sonuçları değerlendirildi. Olguların ortalama yaşları 53 ± 16 yıl, ortalama hemodiyalize giriş süreleri 6 ± 4 yıl olarak tespit edildi. Çalışma gruplarının demografik özellikleri Tablo 7'de sunulmuştur.

Tablo 7: Gruplara Göre Olguların Demografik Özellikleri

Değişkenler	Normovolemik (n:40)	Hipervolemik (n:40)	p-değeri
Yaş (yıl)	48,7±17,4	59,5±13,4	0,003
Cinsiyet			0,816
<i>Erkek</i>	25 (%62,5)	26 (%65,0)	
<i>Kadın</i>	15 (%37,5)	14 (%35,0)	
Diyaliz Süresi (yıl)	4 (0,5-18)	5 (0,5-18)	0,487
Beden Kitle İndeksi (kg/m²)	22,8±4,3	23,7±4,4	0,349

Normovolemik gruba göre hipervolemik grubun SKB, DKB ve ortalama arteriyel kan basıncı (AKB) istatistiksel anlamlı olarak daha yüksek idi ($p<0,05$). Normovolemik grubun AKŞ düzeyi hipervolemik gruba göre anlamlı olarak daha düşüktü ($p=0,019$). Diğer parametreler açısından iki grup arasında anlamlı fark yoktu ($p>0,05$) (Tablo 8).

Tablo 8: Gruplara Göre Olguların Kan Basıncı ve Laboratuvar Ölçümleri

Değişkenler	Normovolemik (n:40)	Hipervolemik (n:40)	p-değeri
Sistolik Kan Basıncı (mm/Hg)	125,0 (100,0-160,0)	140,0 (90,0-160,0)	<0,001
Diastolik Kan Basıncı (mm/Hg)	80,0 (60,0-110,0)	80,0 (60,0-100,0)	0,036
Açlık Kan Şekeri (mg/dL)	90 (65-213)	107,5 (72-260)	0,019
Hemoglobin (g/dL)	11,5±1,2	11,6±1,0	0,594
Hematokrit (%)	34,3±3,5	34,6±3,0	0,753
Total Kolesterol (mg/dL)	158,0 (100,0-198,0)	150,0 (91,0-191,0)	0,522
Trigliserid (mg/dL)	115,0 (40,0-180,0)	110,0 (45,0-190,0)	0,299
LDL (mg/dL)	97,1±19,4	91,9±22,9	0,282
Kreatinin (mg/dL)	8,2±2,1	7,6±2,2	0,170
Albümin (gr/dl)	4,2±0,3	4,1±0,2	0,885
Ortalama AKB	93,3 (73,3-120,0)	100,0 (70,0-116,7)	0,003
CRP (mg/L)	1,1 (0,1-20,0)	1,3 (0,1-21,0)	0,179
Adiponektin(ng/ml)	1120,5 (102,0-13130,0)	2722,0 (320,0-21338,0)	0,004

Çalışma grubundaki hastaları etyolojilerine göre sınıflandırdığımızda en büyük grubu hipertansif nefropatinin oluşturduğu görüldü (Tablo 9-10).

Tablo 9: Hastaların KBY nedenleri

Diyaliz Nedeni	n	%
DM	23	% 28.8
HT	37	% 46.3
Polikistik Böbrek	5	% 6.3
Glomerulonefrit	8	% 10
Diğer	7	% 8.8

Tablo 10: Gruplara Göre Olguların Diyaliz Nedeni Yönünden Dağılımı

Diyaliz Nedeni	Normovolemik (n:40)	Hipervolemik (n:40)
DM	9(%25)	14(%31.5)
HT	15(%37.5)	22(%58.5)
Polikistik Böbrek	4 (%10)	1 (%2.5)
Glomerulonefrit	7 (%17.5)	1(%2.5)
Diğer	5(%10)	2(%5)

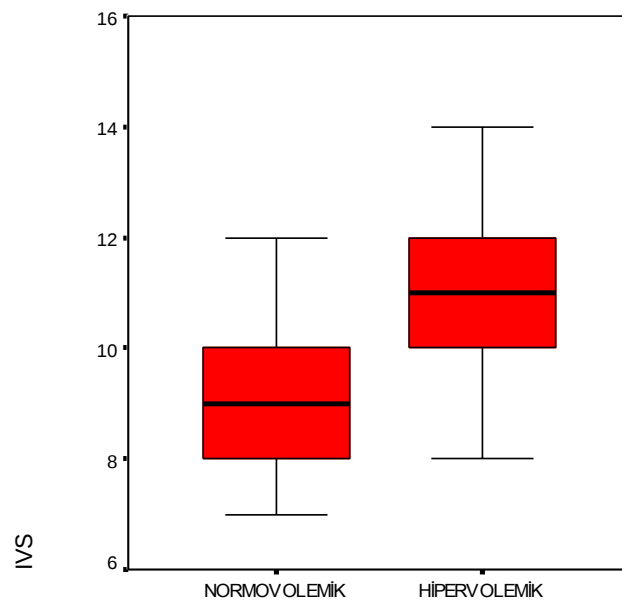
Grupların ekokardiyografik bulguları karşılaştırıldığında normovolemik gruba göre hipervolemik grubun IVS, PW, LA düzeyi istatistiksel anlamlı olarak daha yüksekti (Tablo11), (Şekil 4-5-6). Her iki grup arasında kardiyotorasik oranlar (KTO) açısından bakıldığında Grup 1’de, KTO’nın daha düşük olduğu ve istatistiksel anlamlılık gösterdiği gözlemlendi (p: 0.000), (Tablo 11).

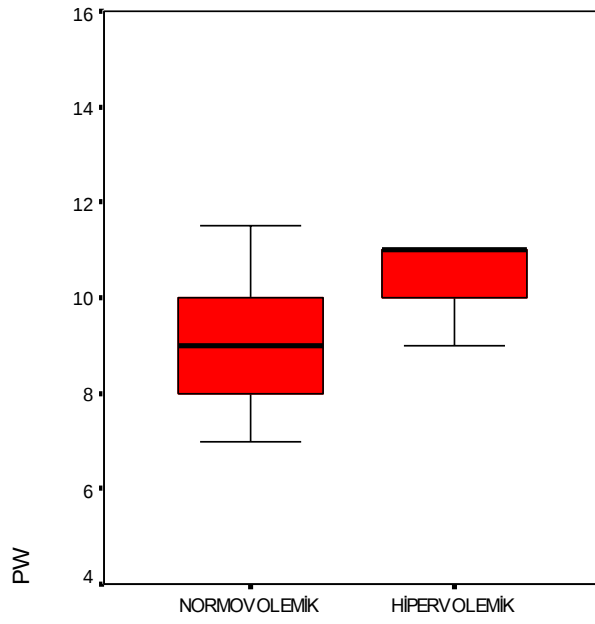
Tablo 11: Grupların ekokardiyografik bulguları ve KTO ölçümleri

	Grup 1(n:40)	Grup 2 (n:40)	p
EF (%)	58,9±4,1	58,1±4,6	0,446
IVS (mm)	9,3 ±1,5	11,1±1,8	0,000
LAD (mm)	36,9±4,1	43,1±6,1	0,000
PW (mm)	9,1±1,3	10,8±1,8	0,000
KTO	0,44±0,04	0,55±0,04	0,000

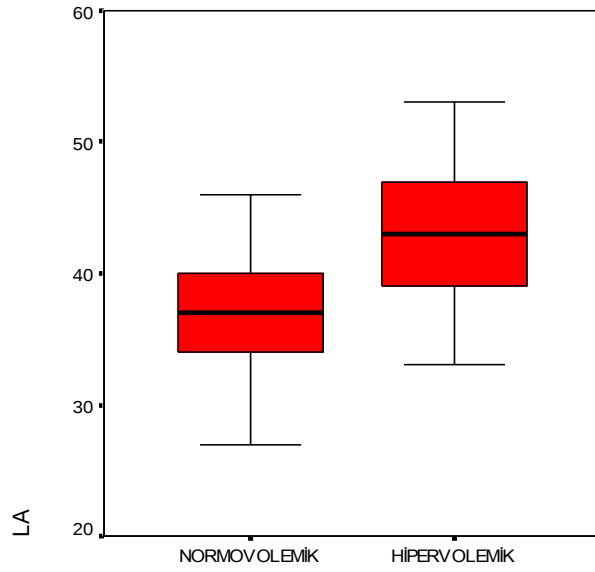
Grup 1: Normovolemik

Grup 2: Hipervolemik

**Şekil 4.** Normovolemik ve Hipervolemik Grupların IVS Düzeylerinin Dağılımı



Şekil 5. Normovolemik ve Hipervolemik Grupların PW Düzeylerinin Dağılımı



Şekil 6. Normovolemik ve Hipervolemik Grupların LAD Düzeylerinin Dağılımı

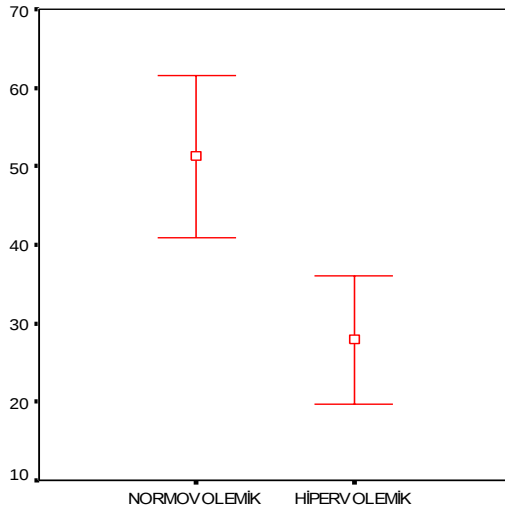
Normovolemik gruba göre hipervolemik grubun VCCİ anlamlı olarak daha düşük idi ($p<0,000$) (Tablo 12), (Şekil 7).

Tablo 12: Grupların vena cava inferior kollaps indeklerinin karşılaştırılması

	Grup 1(n:40)	Grup 2 (n:40)	p
VCCI	51,2±10,4	27,9 ± 8,14	0,000

Grup 1: Normovolemik

Grup 2: Hipervolemik



Şekil 7. Normovolemik ve Hipervolemik Grupların Vena Cava İnförior Kollaps İndeksine Göre Dağılımı

Vena cava inferior kollaps indeksi ile KTO, IVS, PW ve LA arasında ters yönlü istatistiksel olarak anlamlı korelasyon görülmüştür ($p < 0,001$). VCCI ile EF arasında ise istatistiksel olarak anlamlı korelasyon görülmemiştir ($p = 0,884$). VCCI ile hem SKB hem de DKB arasında ters yönlü anlamlı korelasyon bulundu ($r = -0,515$ ve $r = -0,347$). Ayrıca, VCCI > 40 olan grubun VCCI $40-75$ arasında olan gruba göre hem SKB hem de DKB düzeyi anlamlı olarak daha yüksekti ($p < 0,001$ ve $p = 0,036$). Vcikolla ile CRP arasında ise anlamlı korelasyon bulunmamıştır ($p > 0,05$) (Tablo 13-14).

Tablo 13. VCCI Düzeylerine Göre Olguların IVS, PW, LA, KTO ve Kan Basıncı Değerleri Yönünden Dağılımı

Değişkenler	%40-%75 (n:40)	<%40 (n:40)	p-değeri
IVS>11 mm	7 (%17,5)	22 (%55,0)	<0,001
PW>11 mm	2 (%5,0)	8 (%20,0)	0,043
LA>40	6 (%15,0)	26 (%65,0)	<0,001
KTO>0.49	9 (%22,5)	38 (%95,0)	<0,001
SKB	125 (100-160)	140 (90-160)	<0,001
DKB	80 (60-110)	80 (60-100)	0,036

Tablo 14. VCCI ile Bazı Klinik Ölçümler Arasındaki Korelasyon Katsayısı ve Önemlilik Düzeyleri

Değişkenler	Korelasyon Katsayısı	p-değeri
IVS	-0,499	<0,001
PW	-0,541	<0,001
EF	0,017	0,884
LA	-0,504	<0,001
KTO	-0,696	<0,001
CRP	-0,093	0,410
SKB	-0,515	<0,001
DKB	-0,347	0,002

Çalışmaya katılan hastaların % 72'si antihipertansif ilaç kullanırken, hipervolemik olan grupta antihipertansif ilaç kullanımı % 77.5, normovolemik olan grupta ise % 65 olarak saptandı. Anti-HT ilaç kullanmayan gruba göre Anti-HT ilaç kullanan grupta SKB ve DKB düzeyi istatistiksel anlamlı olarak daha yüksekti ($p<0,05$). Anti-HT ilaç kullanmayan gruba göre Anti-HT ilaç kullanan grupta IVS ve PW düzeyi istatistiksel anlamlı olarak daha yüksekti ($p<0,01$). Anti-HT ilaç kullanmayan grup ile Anti-HT ilaç kullanan grup arasında EF, LA, KTO ve Vcikkollaps indeksi yönünden ise istatistiksel olarak anlamlı farklılık bulunmamıştır ($p>0,05$). AKŞ ile yaş arasında ve AKŞ ile SKB arasında pozitif yönlü anlamlı

korelasyon saptandı ($r=0,470$ ve $r=0,325$). AKŞ ile DKB arasında anlamlı korelasyon bulunmadı ($p=0,982$).

Tablo 15. Anti-HT Kullanmayan ve Anti-HT Kullanan Gruplara Göre Olguların Klinik Sonuçları

Değişkenler	Anti-HT (-) (n:23)	Anti-HT (+) (n:57)	p-değeri
SKB	120 (90-150)	140 (90-160)	0,002
DKB	70 (60-100)	80 (60-110)	0,002
IVS	9 (7-13)	10 (7-15)	<0,001
PW	9 (8-14)	10 (6-15)	0,007
EF	60 (50-70)	58 (47-65)	0,673
LA	40 (29-51)	39 (27-53)	0,598
KTO	0,48±0,06	0,51±0,07	0,094
VCCI	44,1±18,4	37,8±13,1	0,172

Kadın ve erkekler arasında hem SKB hem de DKB düzeyleri istatistiksel olarak benzerdi ($p>0,05$). Normovolemik grup içerisinde de kadın ve erkekler arasında hem SKB hem de DKB düzeyleri istatistiksel olarak benzerdi ($p>0,05$). Hipervolemik grup içerisinde de kadın ve erkekler arasında hem SKB hem de DKB düzeyleri istatistiksel olarak benzerdi ($p>0,05$). Normovolemik grup içerisinde yaş ile SKB arasında ve yaş ile DKB arasında anlamlı korelasyon bulunmamıştır ($p>0,05$). Hipervolemik grup içerisinde de yaş ile SKB arasında ve yaş ile DKB arasında anlamlı korelasyon bulunmamıştır ($p>0,05$) (Tablo 16).

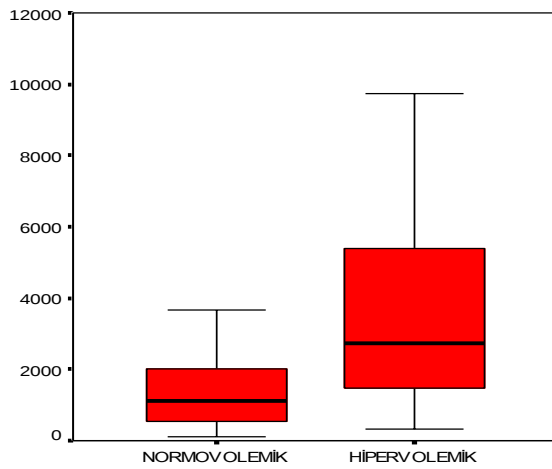
Tablo 16. Tüm Olgular, Normovolemik ve Hipervolemik Gruplar İçerisinde Cinsiyet Gruplarına Göre SKB ve DKB Düzeyleri

Gruplar	Erkek	Kadın	p-değeri
SKB			
Normovolemik	120 (100-160)	130 (100-140)	0,912
Hipervolemik	140 (90-150)	140 (90-160)	0,376
Tüm Olgular	130 (90-160)	140 (90-160)	0,671
DKB			
Normovolemik	80 (60-90)	80 (60-110)	0,455
Hipervolemik	80 (60-100)	80 (60-90)	0,705
Tüm Olgular	80 (60-100)	80 (60-110)	0,806

Hipervolemik ve normovolemik grup ADPN düzeyleri açısından karşılaştırıldığında, hipervolemik grupta ADPN düzeyinin 2.5 kat daha yüksek olduğu görüldü (p:0,004) (Tablo 17/Şekil 8).

Tablo 17: Grupların ADPN değerlerinin karşılaştırılması

	Grup 1(n:40)	Grup 2 (n:40)	p
ADPN (ng/ml)	1120,5 (102,0-13130,0)	2722,0 (320,0-21338,0)	0,004



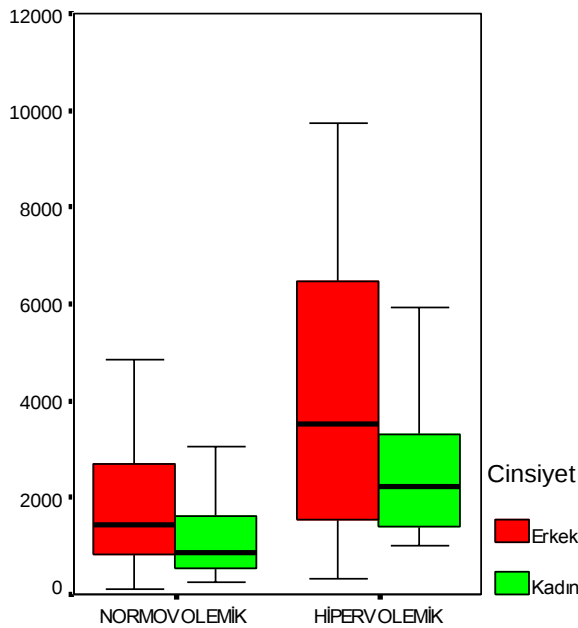
Şekil-8: Grupların ortalama adiponektin düzeyleri (ng/ml)

Kadınlara erkeklerin ADPN düzeyleri benzerdi ($p=0,123$). Hem erkekler hem de kadınlar içerisinde normovolemik gruba göre hipervolemik grubun adiponektin düzeyi anlamlı olarak daha yüksekti ($p=0,009$ ve $p=0,002$) (Tablo 18, Şekil 9) Normovolemik kadın grubu içerisinde, normovolemik erkek grubu içerisinde, hipervolemik kadın grubu içerisinde, hipervolemik erkek grubu içerisinde yaş ile ADPN arasında anlamlı korelasyon bulunmamıştır ($p>0,05$).

Tablo 18. Tüm Olgular, Normovolemik ve Hipervolemik Grupları İçerisinde Cinsiyet Gruplarına Göre Adiponektin Düzeyleri

Gruplar	Erkek	Kadın	p-değeri ^a
Normovolemik	1449(102-13130)	880 (259-3070)	0,255
Hipervolemik	3531 (320-21338)	2233 (1005-7045)	0,210
p-değeri ^b	0,009	0,002	
Tüm Olgular	2026 (102-21338)	1449 (259-7045)	0,123

a: Gruplar içerisinde kadın ve erkekler arasında yapılan karşılaştırmalar, b: Cinsiyet grupları içerisinde normovolemik ve hipervolemik grupları arasında yapılan karşılaştırmalar.



Şekil 9. Normovolemik ve Hipervolemik Grupları İçerisinde Cinsiyet Gruplarına Göre Adiponektin Düzeylerinin Dağılımı

ADPN değerleri ile ekokardiyografik bulgular karşılaştırıldığında istatistiksel anlamlı fark bulunmadı ($p>0,05$). Anti-HT ilaç kullanmayan gruba göre Anti-HT ilaç kullanan grupta adiponektin düzeyi istatistiksel anlamlı olarak daha yüksekti ($p=0,032$) (Tablo 19).

Tablo 19. Tüm Olgular İçerisinde Anti-HT Kullanıp Kullanmamaya Göre Adiponektin Ölçümleri

	Ortalama	p değeri
Anti-HT		0,032
Kullanmayan	972 ng/ml (102-13998)	
Kullanan	2000 ng/ml(213-21338)	

Hem normovolemik hem de hipervolemik grubu içerisinde AKŞ ile Adiponektin arasında anlamlı korelasyon bulunmadı ($p>0,05$).

Her 2 grupta ADPN düzeyi ile BMI arasında anlamlı ilişki saptanmadı (Tablo 20-21).

Tablo 20. Tüm Olgular İçerisinde Beden Kitle İndeksi ve Adiponektin Ölçümleri

Değişkenler	Ortalama	p-değeri
Beden Kitle İndeksi		0,386
<18.5 kg/m ²	1825 ng/ml (259-8800)	
18.5-24.99 kg/m ²	1520 ng/ml (102-15797)	
25.0-29.99 kg/m ²	1760 ng/ml (213-21338)	

Tablo 21. Gruplar İçerisinde Beden Kitle İndeksi ve Adiponektin Ölçümleri

Değişkenler	Normovolemik (n:40)	Hipervolemik (n:40)
Beden Kitle İndeksi		
<18.5 kg/m ²	1797 ng/ml (259-8800)	2402 ng/ml (397-6376)
18.5-24.99 kg/m ²	830 ng/ml (102-2900)	2681 ng/ml (320-15797)
25.0-29.99 kg/m ²	958,5 ng/ml (213-13130)	3779 ng/ml (1071-21338)
p-değeri	0,054	0,218

CRP ile adiponektin arasında anlamlı korelasyon görülmemiştir ($p>0,05$).

KTO düzeyi 0.49'un üzerinde olan grubun adiponektin düzeyi KTO düzeyi 0.49'dan az olan gruba göre anlamlı olarak daha yüksekti ($p<0,001$). Adiponektin ile vcikollaps indeksi arasında ters yönlü anlamlı korelasyon görülmüştür ($r=-0,425$ ve $p<0,001$). VCIC oranı <40 olan grubun adiponektin düzeyi anlamlı olarak daha yüksekti ($p<0,001$).

IVS, PW, EF ve LA düzeyleri ile adiponektin arasında anlamlı korelasyon görülmemiştir ($p>0,05$)

Tablo 22. Adiponektin ile Bazı Klinik Ölçümler Arasındaki Korelasyon Katsayısı ve Önemlilik Düzeyleri

Değişkenler	Korelasyon Katsayısı	p-değeri
IVS	0,142	0,210
PW	0,168	0,137
EF	0,152	0,179
LA	0,104	0,359
CRP	-0,028	0,807
VCCI	-0,425	$<0,001$

VCCI <40 olan grupta IVS >11 mm olma oranı, PW >11 mm olma oranı, LA >40 olma oranı, KTO >0.49 olma oranı $40-75$ grubuna göre anlamlı olarak daha fazla idi ($p<0,05$).

ADPN düzeyleri ile sistolik kan basıncı ve diastolik kan basıncı arasında ilişki bulunmamıştır ($p>0,05$)

5.TARTIŞMA

Dünyada olduğu gibi ülkemizde de son dönem böbrek hastalığı, önemli ölçüde morbidite ve mortaliteye neden olması ve yanı sıra bu hastalığın tedavisi için verilen emek ve ekonomik gider açısından (ve giderek son dönem böbrek hastalığı vakalarının artıyor olması nedeni ile) ciddi bir sağlık sorunudur.

Halen ülkemizde yaklaşık 50-60 bin son dönem böbrek hastalığı olgusu bulunmaktadır ve bu rakamın önümüzdeki zamanda giderek aratacağı düşünüldüğünde bu hastalığın doğru, etkin ve ucuz tedavi edilebilmesi, ülkemiz için çok daha önem kazanmaktadır. Burada temel iki sorun bulunmaktadır:

Birincisi, son dönem böbrek yetmezliğine neden olan hastalıkların oluşumunun engellenmesi ve etkin tedavilerinin yapılmasıdır. Bu açıdan dünyada diabetes mellitus ve arteriyel hipertansiyon, KBY oluşumunda, progresyonunda ve morbiditeye, mortaliteye olumsuz katkı bakımından etkili olan iki temel sorundur.

Bizim çalışmamızda etiyolojik olarak birinci sırada hipertansiyon ve hemen ardından diabetes mellitus gelmektedir.

İkincisi ise bugüne kadarki elde edilen bilgiler ışığında, son dönem böbrek yetmezliğinde temel sorunun, hastalığın direk kendisi değil ancak oluşturduğu komplikasyonların doğru ve etkin kontrolü olduğu görülmektedir. Bu açıdan bakıldığında bu komplikasyonlar içinde morbidite ve mortalite anlamında hastayı en çok tehdit eden problemler, kardiyovasküler sistemle ilişkili olanlardır.

Ekokardiyografi ile belirlenen sol ventrikül hipertrofisi ve sol ventrikül disfonksiyonu, SDBY hastalarında sıkça karşılaşılan kardiyovasküler değişikliklerdendir ve bu değişiklikler bu hasta grubunda mortalite için bağımsız bir risk faktörüdür (187-189). Sol ventrikül hipertrofisi ve disfonksiyonu, vazoaktif maddeler, lokal olarak yapılan büyüme faktörleri ile mekanik uyarılar arasındaki etkileşimin sonucu ve volüm yükü ya da sol ventrikül basıncının etkisiyle uzun süreli olarak artan myokardın iş yüküne yanıtındaki uyum süreciyle ortaya çıkar (14). Ayrıca bu süreçte doğal olarak hipertansiyon ve anemi de önemli rol oynar (190). KVH'lar SDBY hastalarında mortalitenin esas nedenidir (17,18,191).

Son zamanlarda yapılan çalışmalarda kronik inflamasyonun, SDBY hastalarında yaygın olduğu ve çeşitli patogenetik mekanizmalar yoluyla malnütrisyon ve progressif aterosklerotik KVH'a neden olabileceği gösterilmiştir (191,192). İnflamasyon KVH'ın altta yatan nedeni olabileceği gibi, vasküler hasarın direkt bir nedeni de olabilir (191). Bu nedenle SDBY

seyrinde kronik inflamasyonun nasıl gerçekleştiği, tedavinin etkinliği ve sonuçları açısından oldukça önem kazanmaktadır.

Yapılan bazı çalışmalarda, KBY sürecinde kronik inflamasyonun temel nedenlerinin başında hipervolemi olduğu bildirilmektedir (65-67). Bu ise SDBY olgularındaki hipervoleminin doğru tespitin ve etkin kontrolünün önemini ortaya koyar. Hemodiyaliz hastalarında hipervoleminin doğru tespiti, kuru ağırlık kavramının ortaya çıkmasına neden olmuştur. Kesin bir tanımlama olmamakla birlikte hemodiyaliz hastasında doğru kuru ağırlık, birçok merkezde klinik olarak belirlenir ve genellikle volüm yükü olmadan hastanın tolere edebildiği interdiyalitik semptom ve hipotansiyon olmaksızın en düşük ağırlığı yansıtır (193). Son zamanlarda birkaç farklı teknik, kuru ağırlığı doğru belirlemek için standardize edilmeye çalışılmıştır (194-196). Sıvı durumunun değerlendirilmesinde atriyal natriüretik pepti (ANP) (197), brain natriüretik peptid (BNP), cGMP (195) gibi biyokimyasal parametreler, biyoimpedans analizi (BIA) ve inferior vena cava çapı gibi daha objektif metodlar denenmiştir. Mitral akım ve pulmoner ven doppler spektrumunun da mevcut sıvı durumunu değerlendirmede tamamlayıcı potansiyele sahip olduğu bildirilmiştir (198).

Ayrıca telekardiyografide kardiyotorasik oranın hesaplanması, ekokardiyografide interventriküler septumun (IVS) ve arka duvar kalınlığının (PW) ve sol atriyum çapının (LAD) ölçümleri de kuru ağırlığın doğru tahmininde kullanılan diğer yöntemlerdir. Ekokardiyografi ile ek olarak vena kava kollaps indeksinin hesaplanması ve yine vena kavanın çapının vücut yüzey alanına göre değerlendirilmesi de yarar sağlayan yöntemlerdir. Bizim çalışmamızda, hipervolemik kabul ettiğimiz olgularda, normovolemik kabul ettiğimiz olgulara göre telekardiyografide kardiyotorasik oran anlamlı yüksekti (Normovolemik grup KTO: $0,44 \pm 0,04$ Hipervolemik grup KTO: $0,55 \pm 0,04$; $p:0,000$).

Yine aynı şekilde çalışmamızda hipervolemiyi kanıtlamak için, ekokardiyografik incelemeler yapıldı. Hipervolemik kabul edilen olgularda, normovolemik gruba göre ekokardiyografide, IVS, PW ve LAD anlamlı olarak daha yüksekti (Tablo-11, $p=0.000$). Buna karşın her iki grup arasında ejeksiyon fraksiyonu açısından fark yoktu (Tablo-11, $p=0.446$). İncelediğimiz hasta grubunun vena kava inferior kollaps indeksi (VCCI) değerlendirildiğinde, hipervolemik kabul edilen grupta, normovolemik gruba göre VCCI anlamlı ölçüde düşüktü (Tablo: 12 $p: 0,000$). (VCCI değerlendirilmesinde, kollaps indeks %40'ın altına inerse olgular hipervolemik, %75'in üzerine çıkarsa olgular hipovolemik olarak kabul edilmektedir.) VCCI ile KTO, IVS, PW, LAD, SKB ve DKB arasında da anlamlı olmak üzere ters yönlü bir korelasyonu tespit ettik (Tablo-14).

Tüm bu veriler ışığında, bir hemodiyaliz hastası için, anamnez ve fizik muayene yanısıra KTO artıyorsa, EKO'da IVS, PW ve LAD normalin üst sınırını geçiyorsa ve de yine EKO'da VICC %40'ın altına iniyorsa, tüm bu bulguları açıklayacak bariz başka bir neden yoksa, bu hastayı hipervolemik kabul etmek akla yatkın görünmektedir.

Son zamanlarda, adipoz doku bir depolama organından daha çok metabolik olarak aktif bir endokrin organ olarak anılmaktadır (86,199,200). Yağ dokusunun; proinflamatuvar sitokinler de dahil olmak üzere bazı aktif metabolik bileşikler salgıladığına dair kanıtlar giderek artmaktadır (200). Adipoz dokudan salınan metabolik bileşiklerden biri olan ADPN, kollajen benzeri proteindir. Yapılan çalışmalarda ADPN'nin antiaterojenik, antiinflamatuvar ve antidiyabetik özellikleri olduğu gösterilmiştir (100,199,201). Düşük ADPN değerleri, diabet (202), metabolik sendrom (203), dislipidemi (84), lipodistrofi ve aterosklerotik kardiyovasküler hastalıklarla (204) ile ilişkilidir.

KBY hastalarında ADPN seviyesinin normal popülasyona göre değişmediğini gösteren çalışmalar olmakta birlikte (199,201); bunun tam tersine, kronik böbrek yetmezliğinde ADPN seviyesinin arttığını gösteren çalışmalar da bulunmaktadır (88,106). Öte yandan Elokely A ve arkadaşlarının yaptığı çalışmada, diyabetik olsun ya da olmasın, kardiyovasküler sistem hastalığı olan üremik olgularda, kardiyovasküler sistem hastalığı olmayan üremik olgulara göre ADPN düzeyleri anlamlı düşük (normal popülasyona göre anlamlı yüksek olmakla birlikte) tespit edilmiştir (205). Benzer sonuca, Becker B ve arkadaşlarının hafif ve orta düzey böbrek yetmezliği olan olgular arasında yaptığı bir çalışmada ulaşılmıştır (125). Hem Ignacy W (155) ve hem de Becker B (125) ve arkadaşlarının yaptıkları çalışmalarda hafif orta böbrek yetmezliği yanısıra hemodiyaliz olgularında da düşük ADPN düzeylerinin bir kötü prognoz göstergesi olduğu belirtilmektedir. Buna karşılık Yaturu S ve arkadaşlarının yaptığı bir çalışmada ise, kardiyovasküler sistem hastalığı olan üremik olgularda, normal kontrol olgularına göre ADPN düzeylerinde azalma saptanmamıştır (206,207). Ayrıca bazı çalışmalarda insülin direncinin ADPN düzeyini baskıladığı bildirilmektedir (90,208,209). Abdal ve arkadaşlarının yaptığı, 133 hemodiyaliz hastasının yaklaşık 32 ay izlendiği çalışmada ADPN seviyesi düşük olan hastalarda KVH riskinin 1.96 kat artmış olduğunu gösterdiler (210). Yine bir çalışmada hemodiyaliz hastalarında kardiyovasküler hastalık riski açısından CRP düzeylerinin olduğu gibi, adiponektin düzeylerinin de iyi bir gösterge olduğu ortaya konulmuştur (65,129).

Tüm bunlara karşın, ADPN düzeyleri ile böbrek yetmezliği arasındaki ilişkide volümün ADPN düzeylerini etkileyip etkilemediği araştırılmamıştır. Bu nedenle son dönem böbrek yetmezliğinde kuru ağırlığın daha kolay ve kısa yoldan doğru tespitinde, volüm

durumuna dönük olarak yukarıdaki verilere paralel hassas yeni bir gösterge olabilmesi bakımından, çalışmamızda, ADPN düzeyleri değerlendirildi.

Çalışmamıza alınan hipervolemisi olduğu düşünülen olgularda, normovolemik olduğu düşünülen olgulara göre, ADPN düzeyi anlamlı olmak üzere 2.5 kat daha yüksekti (Tablo-17, $p<0.001$). Zucchelli ve arkadaşlarına (211) göre, primer kardiyak hastalığı olmayan böbrek yetmezlikli olgularda 0.50'den daha büyük kardiyotorasik oran (KTO) hipervolemiye işaret etmektedir. Bizim çalışmamızda da aynı sonuca ulaştık ve de KTO'ı 0.49'un üzerinde olan hasta grubunda, bu oranın 0.49'un altında olan gruba göre ADPN düzeyleri anlamlı yüksekti ($p:0.004$).

Yine hipervoleminin tespiti açısından VCCI ile ADPN düzeyleri arasında anlamlı negatif korelasyon saptandı ($p<0.001$). Ancak bu verilere karşın, çalışmamızda hipervolemik olsun ya da olmasın, çalışmaya katılan olguların EKO bulguları ile ADPN düzeyleri arasında anlamlı bir ilişkinin olmadığını tespit ettik.

Çalışmaya aldığımız hastalara, antihipertansif ilaç alan ya da almayan olgular şeklinde baktığımızda ilginç olarak, antihipertansif ilaç alan grupta almayan gruba göre ADPN düzeyleri anlamlı daha yüksekti (Tablo-19, $p=0.032$).

Tüm bu sonuçlar ışığında, EKO bulguları ile ADPN düzeyleri arasındaki ilişkisizlik hariç tutulursa, son dönem böbrek yetmezliği olan hemodiyaliz olgularında, ADPN ile volüm durumu arasında anlamlı pozitif bir korelasyonun olduğu söylenebilir.

Çalışmamızda ADPN düzeyleri ile ilişkili ek gözlemleri de belirtirsek:

- 1- Bazı literatürlerin tersine ADPN düzeyinin yaş (103,212,213) ya da cinsiyetle (97,106,107) anlamlı değişiklik göstermediğini saptadık.
- 2- Yapılan çalışmalarda ADPN seviyesi ile BMI arasında negatif korelasyon olduğu bildirilmiştir (127,161). Lee ve arkadaşları hemodiyaliz hastalarındaki beslenme durumu ile ADPN ilişkisini inceledikleri, 44 HD hastasının dahil edildiği çalışmada serum ADPN değerinin malnutrisyonlu hastalarda anlamlı derecede daha yüksek olduğunu göstermişlerdir (160). Çalışmamızda obez ve morbid obez olgu olmamakla birlikte ADPN düzeyleri ile BMI arasında anlamlı bir ilişki saptamadık.
- 3- ADPN düzeyi ile CRP arasında da anlamlı bir ilişki saptamadık. Bu veri, ADPN düzeylerinin KBY'deki inflamatuvar süreç için bir gösterge ya da etken faktör olmadığı ve belki de volüm değişikliklerinden daha çok etkilendiği düşüncesini akla getirmektedir.

Yine de yakın zamanlarda yapılan çalışmalarla serum adiponektin düzeylerinin prediyaliz ve bizim çalışmamızda olduğu gibi diyaliz (SDBY) döneminde yükseldiğinin gösterilmesine

rağmen, bu artışın böbrekten adiponektin klirensindeki bozulmadan mı kaynaklandığı, kompensatuar mekanizmanın bir komponenti olarak artmış kardiyovasküler riski azaltmaya yönelik mi olduğu, yoksa SDBY’de bilinenin aksine yükselmelerinin kötü prognostik faktör mü olduğu tam olarak açıklanamamıştır (86,199,200,206,207,214).

KBY’de hipertansiyon sıklığı % 80 - 90’dır. Arteriyel kan basıncının ekstrasellüler sıvı volümüyle anlamlı derecede korelasyon gösterir ve tuz kısıtlaması, diüretik tedavi, ultrafiltrasyon ile volüm fazlalığı giderildiğinde, hastaların normotansif olduğu bildirilmiştir (49,215). KBY hastalarının çoğunda bulunan ve hipertansiyona neden olan hipervolemi, bazen de normal, hatta düşük kan basıncıyla birlikte bulunabilir ve bu gibi durumlarda, hipervolemi genellikle fark edilmez. Birçok diyaliz hastasında sıvı dengesinin iyi kontrol edilemediği, hastaların çoğunlukla aylar, hatta yıllarca hipervolemik kalabildikleri bildirilmektedir (40,41). Charra ve arkadaşları yaptıkları bir çalışmada yeterli diyaliz ve ultrafiltrasyon ile HD hastalarının % 98’inde antihipertansif ilaç kullanmaksızın kan basıncı kontrolü sağlandığını bildirmişlerdir (52) .

Hipertansif hastalardaki adiponektin seviyelerini araştıran birçok çalışma bulunmaktadır. Hipertansif hastalarda adiponektin seviyelerinin düşük olduğunu gösteren yayınlar olduğu kadar yüksek olduğunu gösteren yayınlar da mevcuttur. Mallamaci F. ve ark.nın yapmış oldukları bir çalışmada; hipertansif bireylerde ki adiponektin düzeylerini, normotansif bireylere göre daha yüksek olarak bulmuşlardır (216). Adamczak M. ve ark. (217) tarafından yapılan bir çalışmada da esansiyel hipertansiyonu (EHT) olan 21’i erkek 11’i kadın toplam 33 hasta, kontrol grubu olarak ise 20’si erkek 13’ü kadın toplam 33 birey çalışmaya alınmış, çalışmanın sonucunda plazma adiponektin düzeyleriyle SKB ve DKB ölçümleri arasında belirgin negatif yönlü bir korelasyon bulunmuştur. Bu çalışmada ayrıca, EHT’li bireylerin normotansif bireylere göre daha düşük adiponektin düzeylerine sahip olduğu gösterilmiştir. (217). Yamamoto Y. ve ark.’nın yapmış oldukları bir başka çalışmada normal kiloya sahip 967 Japon katılımcı incelenmiş, katılımcıların plazma adiponektin düzeyleriyle SKB ve DKB ölçümleri arasında negatif yönlü bir korelasyon saptanmıştır (218). Tsioufis C. ve ark. tarafından yapılan başka bir çalışmada adiponektin seviyeleri ile HT süresi, SKB ve DKB değerleri arasında negatif yönlü bir korelasyon olduğu bildirilmiştir (213).

Framingham kalp çalışması ve Amerikan ulusal komitenin yedinci raporunda (JNC-V II) sistolik KB ’nın diyastolik KB ’dan daha önemli kardiyovasküler risk faktörü olduğu rapor edilmiştir (219,220). Yüksek SKB, nabız basıncında artışa yol açarak HD hastalarında ölümlerin temel göstergesi olarak kabul edilmektedir (221). Charra B tarafından yazılan bir review’da, hemodiyaliz hastalarında gözlenen hipotansiyonun erken mortaliteye ait artan

riskin bir göstergesi olduğu buna karşın, hipertansiyonun ise geç dönem mortalitenin bir nedeni olduğu bildirilmektedir (222).

Yaptığımız bu çalışmada hipervolemik olan grupta sitolik ve diyastolik kan basıncının normovolemik hasta grubuna göre anlamlı daha yüksek olduğu saptandı (sistolik kan basıncı için $p<0.001$, diyastolik kan basıncı için $p<0,05$ Tablo 8). Ortalama arteriyel kan basıncı da hipervolemik grupta anlamlı daha yüksekti ($p<0.05$, Tablo 8). Sistolik ve diyastolik kan basıncı ile VCCI arasında anlamlı ters korelasyon olduğu tespit edildi ($r=-0,515$ ve $r=-0,347$, Tablo 14). Ancak sistolik ve diyastolik kan basıncı ile ADPN düzeyleri arasında ise herhangi anlamlı bir ilişki saptanmadı.

Çalıştığımız hasta grubunda, %72 oranında antihipertansif ilaç kullanıldığı, bu oranın hipervolemik grupta %77.5 normovolemik grupta ise %65 olduğu tespit edildi. Antihipertansif ilaç alan grupta EKO'da IVS ve PW değerleri anlamlı daha yüksekti ($p<0.01$) ve hipervolemik grubun da kendi içinde antihipertansif tedavi alan hastalarda sol ventrikül hipertrofisi anlamlı daha yüksekti. Buna karşın antihipertansif ilaç alan ve almayan gruplar arasında EF, LAD, KTO ve VCCI arasında anlamlı fark yoktu.

Bu gözlemler, hemodiyaliz hasta grubunda volüm kontrolünün yapılamadığını, olguların %70-80' ninin antihipertansif ilaç kullandığını göstermektedir. Öte yandan, üstelik hipervolemik kabul edilen hasta grubunda, antihipertansif tedavi verilenlerde, sol ventrikül verilerinin anlamlı daha kötü olduğunu saptamış olduk. Görünen o ki hemodiyaliz hastalarında, ciddi tuz kısıtlaması ve sıkı volüm kontrolü yapılmadığı sürece antihipertansif ilaç kullanımının hastaya bir yarar sağlamadığı ortadadır. Diyaliz hastalarındaki hipertansiyonun en az %80'ninin kronik hipervolemiden kaynaklandığı (223-225), interdiyalitik kilo alımının (yani tuz kısıtlamasının yapılmadığı!) %3'ten fazla olduğu olgularda miyokard infarktüsü, konjestif kalp yetmezliği, aort anevrizması, intraserebellar kanama riskinin daha fazla olduğu (226) gerçeğini tekrar vurgulamak gerekir.

Tüm bunlara karşın, hemodiyaliz hastalarında kuru ağırlığın tespitine dönük altın standart bir yöntem halen yoktur. Temel olarak anamnez, fizik muayene, telede KTO, deneyimli kişilerce yapılan EKO'da IVS, PW ve LAD ve de vena kava inferior kollaps indexinin tespiti, biyoimpedans incelemeleri hemodiyaliz hastasının volüm durumunun belirlenmesinde birlikte değerlendirilmesi gereken verilerdir. Ayrıca BNP, ANP gibi markerler yanısıra volüm durumunun tespitinde ADPN düzeylerinin de katkı sağlayabileceği kanısındayız.

Ek olarak, çalışmamızın bazı eksik yönleri de bulunmaktadır:

1. ADPN'nin volüm durumu ile olan ilintisi, daha çok sayıda hasta ile incelenmesi gerekmektedir.

2. Bunun yanısıra çalışmamızda sağlıklı popülasyonun ADPN düzeylerinin olmamasını da (her ne kadar her iki grubu birbirine göre kontrol olarak kabul etsek de) bir eksiklik olarak kabul ediyoruz.
3. Ayrıca ADPN'nin alt formlarının da ayrı ayrı değerlendirilmesi daha ayrıntılı bilgiler edinmemizi sağlayacaktır.

Sonuç olarak inflamasyon, KBY'li hastalarda sıkça karşılaşılan ve birçok komplikasyonla ilişkili bir durumdur. Diyaliz hastalarında inflamasyona yol açan önemli nedenlerden biri volüm yüklenmesidir. Hipervolemik olan hastalarda ADPN'nin anlamlı olarak yüksek bulunması, artmış volüm yükünün, komplikasyonlarla ilişkili inflamasyonun şiddetini artırdığını düşündürmektedir. Ayrıca hipervoleminin kalp ve damarlar üzerine olan direk mekanik olumsuz etkilerini de görmezlikten gelemeyiz. KBY hastalarında arzu edilen yaşam kalitesinin ve sağkalımın, ciddi tuz kısıtlaması ve etkin ultrafiltrasyon işlemi ile sıkı volüm kontrolü sağlanmasına bağlı olduğu vurgulanmalıdır.

6. ÖZET

6.1. Amaç

Bu çalışmada, hemodiyaliz tedavisi alan son dönem böbrek hastalığı olan hipervolemik hastalarda, adiponektin düzeyi ile mevcut hipervolemi arasında anlamlı istatistiksel ilişkinin olup olmadığının tespit edilmesi amaçlanmıştır.

6.2. Materyal ve Metod

Çalışmamızda Abant İzzet Baysal Üniversitesi Tıp Fakültesi Hemodiyaliz Ünitesi, İzzet Baysal Devlet Hastanesi Hemodiyaliz ünitesi ve Bolu ilindeki özel diyaliz merkezlerinde diyalize giren hastalar cross-sectional olarak incelendi. 123 HD hastasının fizik muayeneleri ayrıntılı olarak yapıldı. Hastaların rutin biyokimyasal parametreleri, ADPN değerleri çalışıldı. Ekokardiyografileri yapılarak LAD, IVS, PW ölçüldü, vena cava inferior kollaps indeksleri hesaplandı. Sonuçta çalışmaya 80 hasta dahil edildi, hastalar bulgularına göre 40 hipervolemik, 40 normovolemik olarak 2 gruba ayrıldı.

6.3. Bulgular

Çalışmada 51 erkek (% 64) , 29 kadın (%36) olmak üzere toplam 80 hastanın sonuçları değerlendirildi. Olguların ortalama yaşları 53 ± 16 yıl, ortalama hemodiyalize giriş süreleri 6 ± 4 yıl olarak tespit edildi. Çalışma grubundaki hastaları etiyolojilerine göre sınıflandırdığımızda en büyük grubu hipertansif nefropatinin oluşturduğu görüldü. Grupların ekokardiyografik bulguları karşılaştırıldığında normovolemik gruba göre hipervolemik grubun IVS, PW, LA düzeyi istatistiksel anlamlı olarak daha yüksekti. Hipervolemik ve normovolemik grup ADPN düzeyleri açısından karşılaştırıldığında ,hipervolemik grupta ADPN düzeyinin 2.5 kat daha yüksek olduğu görüldü. ADPN değerleri ile ekokardiyografik bulgular karşılaştırıldığında istatistiksel anlamlı fark bulunmadı. Anti-HT ilaç kullanmayan gruba göre Anti-HT ilaç kullanan grupta adiponektin düzeyi istatistiksel anlamlı olarak daha yüksekti. Her 2 grupta ADPN düzeyi ile BMI-yaş-cinsiyet arasında anlamlı ilişki saptanmadı.

6.4. Tartışma

Hemodiyaliz hastalarında hipervoleminin doğru tespiti, kuru ağırlık kavramının ortaya çıkmasına neden olmuştur. Hemodiyaliz hastalarında kuru ağırlığın tespitine yönelik altın standart bir yöntem halen yoktur. Temel olarak anamnez, fizik muayene, telekardiyografide KTO, deneyimli kişilerce yapılan EKO'da IVS, PW ve LAD ve de vena kava inferior kollaps indexinin tespiti, biyoimpedans incelemeleri hemodiyaliz hastasının volüm durumunun belirlenmesinde birlikte değerlendirilmesi gereken verilerdir. Yapılan çalışmalarda ADPN düzeyleri ile böbrek yetmezliği arasındaki ilişkide volümün ADPN düzeylerini etkileyip etkilemediği araştırılmamıştır. Bu nedenle son dönem böbrek yetmezliğinde kuru ağırlığın daha kolay ve kısa yoldan doğru tespitinde, volüm durumuna dönük olarak yukarıdaki verilere paralel hassas yeni bir gösterge olabilmesi bakımından, çalışmamızda, ADPN düzeyleri değerlendirildi. Hipervolemik olan hastalarda anlamlı olarak yüksek bulunan ADPN'nin volüm durumunun tespitinde BNP, ANP gibi markerler yanısıra ADPN düzeylerinin de katkı sağlayabileceği kanısındayız.

Anahtar kelimeler: Kronik Böbrek Yetmezliği, Kardiyovasküler Hastalıklar, Hipervolemi, Adiponektin

7. SUMMARY

7.1. Objective

In this study, the aim is to determine statistically significant relationship between adiponectin levels and the current hypervolemia in hypervolemic patients with end stage renal disease receiving hemodialysis.

7.2. Materials and methods

In our study, the dialysis patients were examined cross-sectional in Abant İzzet Baysal University Faculty of Medicine Hemodialysis Unit, Bolu İzzet Baysal State Hospital hemodialysis unit and dialysis centers. 123 HD patients were physically examined in detail. The routine biochemical parameters, ADPN levels evaluated. Echocardiography was performed in LAD, IVS, PW were measured, and the inferior vena cava collapse index was calculated. Eventually 80 patients were included in the study, according to the findings patients were divided into 2 groups; 40 hypervolemic and 40 normovolemic.

7.3. Results

In this study, 51 male (64%), 29 female (36%) totally 80 patients were evaluated. The mean age of the patients was 53 ± 16 years, mean duration of hemodialysis entry was 6 ± 4 years. When we categorize patients according to their etiologies in the study group the largest group was hypertensive nephropathy. When we compare the echocardiographic findings between hypervolemic and normovolemic groups IVS, PW, LA was significantly higher in hypervolemics. When we compare ADPN levels between hypervolemic patients and normovolemic patients, ADPN levels was found to be 2.5 times higher in hypervolemic patients. There was no statistically significant difference between ADPN levels and echocardiographic findings. The ADPN level was significantly higher in the group who uses Anti-HT medication than who do not uses. There was no significant association between age-sex-BMI and ADPN level.

7.4. Discussion

The correct identification of hypervolemia in hemodialysis patients, has led to the emergence of the notion of dry weight. There is still no gold standart method to determine the dry weight in hemodialysis patients. Basically, history, physical examination, Chest-X CTO, IVS, PW and collapse index of the inferior vena cava in the LAD determination in echocardiography done by skilled people, bioimpedance studies should be evaluated in hemodialysis patients to determine the status of the volume data. The studies between ADPN levels and renal dysfunctions has not been investigated the effectiveness of volume on ADPN level. For this reason ADPN levels evaluated to be a new and sensitive marker to determine dry weight in ESRD patients more easier practical and properly. We believe that the ADPN levels which was found to be significantly higher in hypervolemic patients will contribute to the determination of volume status as well as markers such as BNP and ANP.

Keywords : CVD, ESRD , hypervolemia , adiponectin

8. KAYNAKLAR

1. Agarwal R. Hypervolemia is associated with increased mortality among hemodialysis patients. *Hypertension*, 2010. 56(3): p. 512-517.
2. Kircelli F, Asci G, Yılmaz M, Sevinc Ok G, Demirci MS, Toz H, Akcicek F, Ok E, Ozkahya M. The impact of strict volume control strategy on patient survival and technique failure in peritoneal dialysis patients. *Blood purification*, 2011. 32(1): p. 30-37.
3. Ozkahya M, Toz H, Qzerkan F, Duman S, Ok E, Basci A, Mees EJ. et al. Impact of volume control on left ventricular hypertrophy in dialysis patients. *Journal of nephrology*, 2002. 15(6): p. 655.
4. Ortega O, Gallar P, Muñoz M, Rodríguez I, Carreño A, Ortiz M, Molina A, Olié A, Lozano L, Vigil A. Association between C-reactive protein levels and N-terminal pro-B-type natriuretic peptide in pre-dialysis patients. *Nephron Clinical Practice*, 2004. 97(4): p. c125-c130.
5. Ozkahya M, Ok E, Cirit M, Aydin S, Akçiçek F, Başçi A, Dorhout Mees EJ. Regression of left ventricular hypertrophy in haemodialysis patients by ultrafiltration and reduced salt intake without antihypertensive drugs. *Nephrology Dialysis Transplantation*, 1998. 13(6): p. 1489-1493.
6. Odamaki M, Furuya R, Kinumura Y, Ikegaya N, Kumagai H. Association between plasma adiponectin concentration and visceral fat accumulation in hemodialysis patients. *Nephron Clinical Practice*, 2006. 102(1): p. c8-c13.
7. Menon V, Li L, Wang X, Greene T et al. Adiponectin and mortality in patients with chronic kidney disease. *Journal of the American Society of Nephrology*, 2006. 17(9): p. 2599-2606.
8. Zoccali C, Mallamaci F, Tripepi G, Benedetto FA, et al. Adiponectin, metabolic risk factors, and cardiovascular events among patients with end-stage renal disease. *Journal of the American Society of Nephrology*, 2002. 13(1): p. 134-141.
9. Ohashi N, Kato A, Misaki T, Sakakima M, Fujigaki Y, Yamamoto T, Hishida A. Association of serum adiponectin levels with all-cause mortality in hemodialysis patients. *Internal medicine (Tokyo, Japan)*, 2008. 47(6): p. 485.
10. Rao M, Li L, Tighiouart H, Jaber BL, Pereira BJ, Balakrishnan VS. Plasma adiponectin levels and clinical outcomes among haemodialysis patients. *Nephrology Dialysis Transplantation*, 2008. 23(8): p. 2619-2628.

11. Levey AS, Eckardt KU, Tsukamoto Y, Levin A, Coresh J, Rossert J, De Zeeuw D, Hostetter TH, Lamiere N, Eknoyan G. Definition and classification of chronic kidney disease: a position statement from Kidney Disease: Improving Global Outcomes (KDIGO). *Kidney international*, 2005. 67(6): p. 2089-2100.
12. Türk Nefroloji Derneği Merkez bilgileri dönem, 2004.
13. Türkiye 2010 yılı Ulusal Hemodiyaliz, Transplantasyon ve Nefroloji Kayıt Sistemi Raporu, 2010.
14. Brenner BM, G.J. Chronic renal failure in Harrison's Principles of internal Medicine 2005, New York. p. 1653-1654.
15. Yenice M. Kronik Böbrek Yetmezliği, 2001. p. 212-224.
16. Akpolat T, Yalçın A. Kronik Böbrek Yetmezliği. *Nefroloji El Kitabı*, Utaş C, Akpolat T, Süleymanlar G, Editor 1999, Nobel Kitabevi. p. 275-305.
17. Tomson C. Cardiovascular Disease in Chronic Renal Failure, in *Comprehensive Clinical Nephrology* F.J. Johnson JR, Editor 2000: Spain. p. 1-14.
18. Collins A.J. et al. Cardiovascular disease in end-stage renal disease patients. *American journal of kidney diseases*, 2001. 38(4): p. S26-S29.
19. Locatelli F, Pozzoni P, Tentori F. Epidemiology of cardiovascular risk in patients with chronic kidney disease. *Nephrology Dialysis Transplantation*, 2003. 18(suppl 7): p. vii2-vii9.
20. Collins AJ. Cardiovascular mortality in end-stage renal disease. *The American journal of the medical sciences*, 2003. 325(4): p. 163.
21. Paparello J, A Kshirsagar and D Batlle. Comorbidity and cardiovascular risk factors in patients with chronic kidney disease. 2002. Elsevier.
22. USRDS, Annual Data Report 5. Patient mortality and survival. *Am J Kidney Disease* 1998. p. 32:69-80.
23. Raine A, Margreiter R, Brunner FP, Ehrich JH, Geerlings W, et al. Report on management of renal failure in Europe, XXII, 1991. *Nephrology, dialysis, transplantation: official publication of the European Dialysis and Transplant Association-European Renal Association*, 1992. 7: p. 7.
24. Foley RN, Parfrey PS, Harnett JD, Kent GM, Martin CJ, Murray DC, Barre PE. Clinical and echocardiographic disease in patients starting end-stage renal disease therapy. *Kidney international*, 1995. 47(1): p. 186-192.
25. Drüeke TB. Aspects of cardiovascular burden in pre-dialysis patients. *Nephron*, 2000. 85(1): p. 9-14.

26. 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 international*, 1999. 56(6): p. 2214-2219.
27. Foley RN, Parfrey PS, Harnett JD, Kent GM, Murray DC, Barre PE. Impact of hypertension on cardiomyopathy, morbidity and mortality in end-stage renal disease. *Kidney international*, 1996. 49(5): p. 1379-1385.
28. Foley RN, Parfrey PS and Sarnak MJ. Clinical epidemiology of cardiovascular disease in chronic renal disease. *American journal of kidney diseases: the official journal of the National Kidney Foundation*, 1998. 32(5 Suppl 3): p. S112.
29. Türkmen F , Ersan C. Hemodiyaliz Seminerleri, 2002: İstanbul. p. 339-353.
30. H, G. Klinik Kardiyoloji, 2002: İstanbul. p. 799-812.
31. Salem M. Hypertension in the hemodialysis population? High time for answers. *American journal of kidney diseases: the official journal of the National Kidney Foundation*, 1999. 33(3): p. 592-594.
32. Rocco MV, Yan G, Heyka RJ, Benz R, Cheung AK . Risk factors for hypertension in chronic hemodialysis patients: baseline data from the HEMO study. *American journal of nephrology*, 2001. 21(4): p. 280-288.
33. Ritz E, Strumpf C, Katz F, Wing AJ, Quellhorst E. Hypertension and cardiovascular risk factors in hemodialyzed diabetic patients. *Hypertension*, 1985. 7(6 Pt 2): p. II118.
34. Dhakal MP, Sloand JA and Schiff MJ. Prevalence of hypertension and adequacy of blood pressure control in hemodialysis patients. *Dialysis & transplantation*, 2000. 29(10): p. 628-637.
35. Tozawa M, Iseki K, Iseki C, Takishita S.et al. Pulse pressure and risk of total mortality and cardiovascular events in patients on chronic hemodialysis. *Kidney international*, 2002. 61(2): p. 717-726.
36. Nefroloji El Kitabı, Utaş C, Akpolat T, Süleymanlar G, Editor 2000, Nobel Tıp Kitapevleri: İstanbul. p. 306-337.
37. Wilson J, T Shah and A.R. Nissenson. Hypertension in hemodialysis patients: Role of Sodium and Volume in the Pathogenesis of Hypertension in Hemodialysis. 2004. Wiley Online Library.
38. Wizemann V, Wabel P, Chamney P, Zaluska W, Moissl U, Rode C. The mortality risk of overhydration in haemodialysis patients. *Nephrology Dialysis Transplantation*, 2009. 24(5): p. 1574-1579.

39. Amann K. and E. Ritz. Microvascular disease—the Cinderella of uraemic heart disease. *Nephrology Dialysis Transplantation*, 2000. 15(10): p. 1493-1503.
40. Shaldon S. Adequacy of long-term hemodialysis. *Current Opinion in Nephrology and Hypertension*, 1992. 1(2): p. 197.
41. S Golf, P Lunde, A Abrahamsen and A Oyri. Effect of hydration state on cardiac function in patients on chronic haemodialysis. *British heart journal*, 1983. 49(2): p. 183-186.
42. Grekas D, Bamichas G, Bacharaki D, Goutzaridis N, Kasimatis E. Hypertension in chronic hemodialysis patients: current view on pathophysiology and treatment. *Clinical nephrology*, 2000. 53(3): p. 164-168.
43. MacGregor, G.A. Sodium is more important than calcium in essential hypertension. *Hypertension*, 1985. 7(4): p. 628-640.
44. Hofman A, A Hazebroek and H.A. Valkenburg. A randomized trial of sodium intake and blood pressure in newborn infants. *JAMA: the journal of the American Medical Association*, 1983. 250(3): p. 370-373.
45. Ball C and G. Meneely. Observations on dietary sodium chloride. *Journal of the American Dietetic Association*, 1957. 33(4): p. 366.
46. Joossens J.V. and J. Geboers. Salt and hypertension. *Preventive medicine*, 1983. 12(1): p. 53-59.
47. D'Amico, M. and F. Locatelli. Hypertension in dialysis: pathophysiology and treatment. *Journal of nephrology*, 2002. 15(4): p. 438-445.
48. Scribner B. A personalized history of chronic hemodialysis. *American journal of kidney diseases: the official journal of the National Kidney Foundation*, 1990. 16(6): p. 511-519.
49. A Blumberg, RM Hegstrom, BH Scribner, WB Nelp. Extracellular volume in patients with chronic renal disease treated for hypertension by sodium restriction. *The Lancet*, 1967. 290(7506): p. 69-73.
50. Charra B, J Bergstrom and BH Scribner. Blood pressure control in dialysis patients: importance of the lag phenomenon. *American journal of kidney diseases*, 1998. 32(5): p. 720-724.
51. K Ruffmann, A Mandelbaum, J Bommer, M Schmidli and E Ritz. Doppler echocardiographic findings in dialysis patients. *Nephrology Dialysis Transplantation*, 1990. 5(6): p. 426-431.

52. Charra B. Control of blood pressure in long slow hemodialysis. *Blood purification*, 1994. 12(4-5): p. 252-258.
53. Scribner B, Calemard E, Ruffet M et al: Survival as an index of adequacy of dialysis. *Kidney Int* 1992; 41: 1286–1291, Survival as an index of adequacy of dialysis. *Kidney international*, 1992. 41: p. 1286-1291.
54. Rahman M, Dixit A, Donely V, Grupta S, et al. Factors associated with inadequate blood pressure control in hypertensive hemodialysis patients. *American journal of kidney diseases*, 1999. 33(3): p. 498-506.
55. Tozawa M, Iseki K, İseki C, Morito O, et al. Seasonal blood pressure and body weight variation in patients on chronic hemodialysis. *American journal of nephrology*, 1999. 19(6): p. 660-667.
56. Stenvinkel P, Heimbürger O, Paultre F, Diczfalusy U, et al. Strong association between malnutrition, inflammation, and atherosclerosis in chronic renal failure. *Kidney international*, 1999. 55(5): p. 1899-1911.
57. Heimbürger O, Qureshi AR, Blanner WS, Berglund L, Stenvinkel P. Hand-grip muscle strength, lean body mass, and plasma proteins as markers of nutritional status in patients with chronic renal failure close to start of dialysis therapy. *American journal of kidney diseases*, 2000. 36(6): p. 1213-1225.
58. Stenvinkel P. The role of inflammation in the anemia of end-stage renal disease. *Nephrology Dialysis Transplantation*, 2001. 16(suppl 7): p. 36-40.
59. Memoli B, Postiglione L, Cianciaruso B, Bisesti V, et al. Role of different dialysis membranes in the release of interleukin-6-soluble receptor in uremic patients. *Kidney international*, 2000. 58(1): p. 417-424.
60. Herbelin A, Nguyen AT, Zingraff J, et al. Influence of uremia and hemodialysis on circulating interleukin-1 and tumor necrosis factor alpha. *Kidney Int*, 1990. 37(1): p. 116-125.
61. Luger A, Kovarik J, Stummvoll HK, Urbanska A, Luger TA. et al. Blood-membrane interaction in hemodialysis leads to increased cytokine production. *Kidney Int*, 1987. 32(1): p. 84-88.
62. Lander H.M. An essential role for free radicals and derived species in signal transduction. *The FASEB journal*, 1997. 11(2): p. 118-124.
63. Kalantar-Zadeh K, Ikizler TA, Block G, et al. Malnutrition-inflammation complex syndrome in dialysis patients: causes and consequences. *American journal of kidney diseases*, 2003. 42(5): p. 864-881.

64. Kaysen G.A. The microinflammatory state in uremia: causes and potential consequences. *Journal of the American Society of Nephrology*, 2001. 12(7): p. 1549-1557.
65. Wanner C, Zimmermann J, Schwedler S, Metzger T. Inflammation and cardiovascular risk in dialysis patients. *Kidney international*, 2002. 61: p. S99-S102.
66. Yeun J. and G.A. Kaysen. Factors influencing serum albumin in dialysis patients. *American journal of kidney diseases*, 1998. 32(6): p. S118-S125.
67. Zimmermann J, Herrlinger S, Pruy A, Metzger T, Wanner C. Inflammation enhances cardiovascular risk and mortality in hemodialysis patients. *Kidney international*, 1999. 55(2): p. 648-658.
68. Bergstrom J. and B Lindholm. Malnutrition, cardiac disease, and mortality: an integrated point of view. *American journal of kidney diseases*, 1998. 32(5): p. 834-841.
69. Mitch WE, Du J, Bailey JL, Price SR. Mechanisms causing muscle proteolysis in uremia: the influence of insulin and cytokines. *Mineral and electrolyte metabolism*, 1999. 25(4-6): p. 216-219.
70. Jelkmann W, Pagel H, Wolff M, Fandrey J. Monokines inhibiting erythropoietin production in human hepatoma cultures and in isolated perfused rat kidneys. *Life sciences*, 1992. 50(4): p. 301-308.
71. Means RT Jr and Krantz SB. Progress in understanding the pathogenesis of the anemia of chronic disease. *Blood*, 1992. 80(7): p. 1639.
72. Macdougall I.C. Role of uremic toxins in exacerbating anemia in renal failure. *Kidney international*, 2001. 59: p. S67-S72.
73. Bologa R.M, Levine DM, Parker TS, Cheigh JS, et al. Interleukin-6 predicts hypoalbuminemia, hypocholesterolemia, and mortality in hemodialysis patients. *American journal of kidney diseases*, 1998. 32(1): p. 107-114.
74. Yılmaz R. Ultrafiltrasyon ve hemodiyaliz sıklığının BNP ve CRP üzerine etkisi: Kardiyak fonksiyon bozukluğu, inflamasyon ve hipervolemi ilişkili mi? 22. Ulusal Nefroloji, Hipertansiyon, Diyaliz ve Transplantasyon Kongresi Özet Kitabı, 2005. p. 8.
75. Wang A.Y, Wang M, Woo J, Lam CW. Inflammation, residual kidney function, and cardiac hypertrophy are interrelated and combine adversely to enhance mortality and cardiovascular death risk of peritoneal dialysis patients. *Journal of the American Society of Nephrology*, 2004. 15(8): p. 2186-2194.

76. Cawthorn W.P. and J.K. Sethi. TNF- α and adipocyte biology. *FEBS letters*, 2008. 582(1): p. 117-131.
77. Ailhaud G. Adipose tissue as a secretory organ: from adipogenesis to the metabolic syndrome. *Comptes rendus biologies*, 2006. 329(8): p. 570-577.
78. Hauner H. Secretory factors from human adipose tissue and their functional role. *Proceedings of the Nutrition Society*, 2005. 64(2): p. 163-170.
79. Ailhaud G. Some new aspects on adipose tissue development. *Diabetes/metabolism reviews*, 1992. 8(1): p. 3-7.
80. Fantuzzi G. Adipose tissue, adipokines, and inflammation. *Journal of Allergy and Clinical Immunology*, 2005. 115(5): p. 911-919.
81. Maeda K, Okubo K, Shimomura I, et al. cDNA cloning and expression of a novel adipose specific collagen-like factor, apM1 (diobest abundant gene transcript 1). *Biochemical and biophysical research communications*, 1996. 221(2): p. 286-289.
82. Berg A.H, T.P. Combs. and P.E. Scherer. ACRP30/adiponectin: an adipokine regulating glucose and lipid metabolism. *Trends in Endocrinology & Metabolism*, 2002. 13(2): p. 84-89.
83. Nishizawa H, Shimomura I, Kischida K, et al. Androgens decrease plasma adiponectin, an insulin-sensitizing adipocyte-derived protein. *Diabetes*, 2002. 51(9): p. 2734-2741.
84. Kadowaki T. and T Yamauchi. Adiponectin and adiponectin receptors. *Endocrine reviews*, 2005. 26(3): p. 439-451.
85. Nakano Y, Tobe T, Choi- Miura N, et al. Isolation and characterization of GBP28, a novel gelatin-binding protein purified from human plasma. *Journal of biochemistry*, 1996. 120(4): p. 803-812.
86. Scherer P.E, Williams S, Fogliano M, et al. A novel serum protein similar to C1q, produced exclusively in adipocytes. *Journal of Biological Chemistry*, 1995. 270(45): p. 26746.
87. Wang Y, Lam KS, Yau MH, Xu Aet al. Post-translational modifications of adiponectin: mechanisms and functional implications. *Biochem. J*, 2008. 409: p. 623-633.
88. Weyer C, Funahashi T, Tanaka S, Hotta K, et al. Hypoadiponectinemia in obesity and type 2 diabetes: close association with insulin resistance and hyperinsulinemia. *Journal of Clinical Endocrinology & Metabolism*, 2001. 86(5): p. 1930-1935.

89. Yamauchi T, Kamon J, Ito Y, Tsuchida A, Yokomizo T, Kita S et al. Cloning of adiponectin receptors that mediate antidiabetic metabolic effects. *Nature*, 2003. 423(6941): p. 762-769.
90. Kadowaki T, Yamuchi T, Kubota T, Hara K, et al. Adiponectin and adiponectin receptors in insulin resistance, diabetes, and the metabolic syndrome. *Journal of Clinical Investigation*, 2006. 116(7): p. 1784.
91. Goldstein B.J. Insulin resistance as the core defect in type 2 diabetes mellitus. *The American journal of cardiology*, 2002. 90(5): p. 3-10.
92. Frühbeck G, Gomez-Ambrosi J, et al. The adipocyte: a model for integration of endocrine and metabolic signaling in energy metabolism regulation. *American Journal of Physiology-Endocrinology And Metabolism*, 2001. 280(6): p. E827-E847.
93. Yang W.S, Jeng JY, Wu TJ, et al. Synthetic peroxisome proliferator-activated receptor- γ agonist, rosiglitazone, increases plasma levels of adiponectin in type 2 diabetic patients. *Diabetes Care*, 2002. 25(2): p. 376-380.
94. Combs T.P, Wagner J.A, Berger J, et al. Induction of adipocyte complement-related protein of 30 kilodaltons by PPAR γ agonists: a potential mechanism of insulin sensitization. *Endocrinology*, 2002. 143(3): p. 998-1007.
95. Asai-Sato M, Okamoto M, Endo M, et al. Hypoadiponectinemia in lean lactating women: Prolactin inhibits adiponectin secretion from human adipocytes. *Endocrine journal*, 2006. 53(4): p. 555.
96. Fasshauer M, Klein J, Neuman S, Eszlinger M. Hormonal regulation of adiponectin gene expression in 3T3-L1 adipocytes. *Biochemical and biophysical research communications*, 2002. 290(3): p. 1084-1089.
97. Rajala M.W. and P.E. Scherer. Minireview: the adipocyte—at the crossroads of energy homeostasis, inflammation, and atherosclerosis. *Endocrinology*, 2003. 144(9): p. 3765-3773.
98. Haluzik M, J. Parizkova. Adiponectin and its role in the obesity-induced insulin resistance and related complications. *Physiological research*, 2004. 53(2): p. 123-130.
99. Shimada K, T Miyazaki and H Daida. Adiponectin and atherosclerotic disease. *Clinica chimica acta*, 2004. 344(1): p. 1-12.
100. Ouchi N, Kihara S, Arita Y, et al. Novel modulator for endothelial adhesion molecules: adipocyte-derived plasma protein adiponectin. *Circulation*, 1999. 100(25): p. 2473-2476.

101. Matsubara M, S Maruoka and S Katayose. Decreased plasma adiponectin concentrations in women with dyslipidemia. *Journal of Clinical Endocrinology & Metabolism*, 2002. 87(6): p. 2764-2769.
102. Hotta K, Funahashi T, Arita Y, Takahashi M, et al. Plasma concentrations of a novel, adipose-specific protein, adiponectin, in type 2 diabetic patients. *Arteriosclerosis, Thrombosis, and Vascular Biology*, 2000. 20(6): p. 1595-1599.
103. Cnop M, Havel PJ, Utzschneider KM, Carr D.B, et al. Relationship of adiponectin to body fat distribution, insulin sensitivity and plasma lipoproteins: evidence for independent roles of age and sex. *Diabetologia*, 2003. 46(4): p. 459-469.
104. Yang W.S, Lee W.J, Funahashi T, et al. Weight reduction increases plasma levels of an adipose-derived anti-inflammatory protein, adiponectin. *Journal of Clinical Endocrinology & Metabolism*, 2001. 86(8): p. 3815-3819.
105. Valsamakis G, Chetty R, McTern G, et al. Fasting serum adiponectin concentration is reduced in Indo-Asian subjects and is related to HDL cholesterol. *Diabetes, Obesity and Metabolism*, 2003. 5(2): p. 131-135.
106. Arita Y, Khira S, Ouchi N, et al. Paradoxical decrease of an adipose-specific protein, adiponectin, in obesity. *Biochemical and biophysical research communications*, 1999. 257(1): p. 79-83.
107. Shand B, Scott RS, Elder PA, George P. Plasma adiponectin in overweight, nondiabetic individuals with or without insulin resistance. *Diabetes, Obesity and Metabolism*, 2003. 5(5): p. 349-353.
108. Comuzzie A.G, Funahashi T, Sonneberg G, et al. The genetic basis of plasma variation in adiponectin, a global endophenotype for obesity and the metabolic syndrome. *Journal of Clinical Endocrinology & Metabolism*, 2001. 86(9): p. 4321-4325.
109. Oh D.K, T. Ciaraldi and R.R. Henry. Adiponectin in health and disease. *Diabetes, Obesity and Metabolism*, 2007. 9(3): p. 282-289.
110. Yamauchi T, Kamon J, Waki H, et al. The fat-derived hormone adiponectin reverses insulin resistance associated with both lipoatrophy and obesity. *Nature medicine*, 2001. 7(8): p. 941-946.
111. Chandran M, Phillips SA, Ciaraldi T, et al. Adiponectin: more than just another fat cell hormone? *Diabetes Care*, 2003. 26(8): p. 2442-2450.

112. Yamauchi T, Kamon J, Minokoshi Y, et al. Adiponectin stimulates glucose utilization and fatty-acid oxidation by activating AMP-activated protein kinase. *Nature medicine*, 2002. 8(11): p. 1288-1295.
113. Combs T.P, Berg AH, Obici S, Scherer PE, et al. Endogenous glucose production is inhibited by the adipose-derived protein Acrp30. *Journal of Clinical Investigation*, 2001. 108(12): p. 1875-1881.
114. Xu A, Wang Yu, Keshaw H, et al. The fat-derived hormone adiponectin alleviates alcoholic and nonalcoholic fatty liver diseases in mice. *Journal of Clinical Investigation*, 2003. 112(1): p. 91-100.
115. Wang Y, Xu A, Knight C, Xu LY, et al. Hydroxylation and glycosylation of the four conserved lysine residues in the collagenous domain of adiponectin. *Journal of Biological Chemistry*, 2002. 277(22): p. 19521.
116. Berg A.H, Combs TB, Du X, et al. The adipocyte-secreted protein Acrp30 enhances hepatic insulin action. *Nature medicine*, 2001. 7(8): p. 947-953.
117. Jansson P.A, Pellme F, Hammarstedt A, et al. A novel cellular marker of insulin resistance and early atherosclerosis in humans is related to impaired fat cell differentiation and low adiponectin. *The FASEB journal*, 2003. 17(11): p. 1434-1440.
118. Shimabukuro M, Higa N, Asachi T, Oshiro Y, et al. Hypoadiponectinemia is closely linked to endothelial dysfunction in man. *Journal of Clinical Endocrinology & Metabolism*, 2003. 88(7): p. 3236-3240.
119. Masaki T, Chiba S, Tatsukawa H, et al. Adiponectin protects LPS-induced liver injury through modulation of TNF- α in KK-Ay obese mice. *Hepatology*, 2004. 40(1): p. 177-184.
120. Chinetti G, Zawadzki C, Fruchart J.C, Staels B. Expression of adiponectin receptors in human macrophages and regulation by agonists of the nuclear receptors PPAR [alpha], PPAR [gamma], and LXR. *Biochemical and biophysical research communications*, 2004. 314(1): p. 151-158.
121. Ouchi N, Kihara S, Arita Y, Nischida M et al. Adipocyte-derived plasma protein, adiponectin, suppresses lipid accumulation and class A scavenger receptor expression in human monocyte-derived macrophages. *Circulation*, 2001. 103(8): p. 1057-1063.
122. Arita Y, Kihara S, Ouchi N, Maeda K, et al. Adipocyte-derived plasma protein adiponectin acts as a platelet-derived growth factor-BB-binding protein and regulates growth factor-induced common postreceptor signal in vascular smooth muscle cell. *Circulation*, 2002. 105(24): p. 2893-2898.

123. Ouchi N, Kihara S, Funasachi T, Nakamura T, et al. Reciprocal association of C-reactive protein with adiponectin in blood stream and adipose tissue. *Circulation*, 2003. 107(5): p. 671-674.
124. Kruger I, H Huisman and A Schutte. The relationship between adiponectin, ageing and renal function in a bi-ethnic sample. *Regulatory peptides*, 2011.
125. Becker B, Kronenberg F, Kielstien JT, et al. Renal insulin resistance syndrome, adiponectin and cardiovascular events in patients with kidney disease: the mild and moderate kidney disease study. *Journal of the American Society of Nephrology*, 2005. 16(4): p. 1091-1098.
126. Iwashima Y, Horio T, Kumada M, Suzuki Y, et al. Adiponectin and renal function, and implication as a risk of cardiovascular disease. *The American journal of cardiology*, 2006. 98(12): p. 1603-1608.
127. Stenvinkel P, Marchlewska A, Pecoits-Filho R, et al. Adiponectin in renal disease: relationship to phenotype and genetic variation in the gene encoding adiponectin. *Kidney international*, 2004. 65(1): p. 274-281.
128. Vanholder R, De Smet R, Glorieux G, Argilés A, Baurmeister U, Brunet P, et al. Review on uremic toxins: classification, concentration, and interindividual variability. *Kidney international*, 2003. 63(5): p. 1934-1943.
129. Huang J.W, Yen CJ, Chiang HW, Tsai TJ, Wu KD. Adiponectin in peritoneal dialysis patients: a comparison with hemodialysis patients and subjects with normal renal function. *American journal of kidney diseases*, 2004. 43(6): p. 1047-1055.
130. Zoccali C, Mallamaci F, Panuccio V, Tripepi G. Adiponectin is markedly increased in patients with nephrotic syndrome and is related to metabolic risk factors. *Kidney international*, 2003. 63: p. S98-S102.
131. Kollerits B, Fliser D, Heid I M, Ritz E, Kronenberg F. Gender-specific association of adiponectin as a predictor of progression of chronic kidney disease: the Mild to Moderate Kidney Disease Study. *Kidney international*, 2007. 71(12): p. 1279-1286.
132. Shen Y, P.W. Peake and J.J. Kelly. Should we quantify insulin resistance in patients with renal disease?(Review Article). *Nephrology*, 2005. 10(6): p. 599-605.
133. Isobe T, Saitoh S, Takagi S, Takeuchi H, Chiba Y, et al. Influence of gender, age and renal function on plasma adiponectin level: the Tanno and Sobetsu study. *European journal of endocrinology*, 2005. 153(1): p. 91-98.

134. Chudek J, Adamczak M, Karkoszka H, Budzinski G, Ignacy W, et al. Plasma adiponectin concentration before and after successful kidney transplantation. 2003. Elsevier.
135. Marchlewska A, Stenvinkel P, Lindholm B, Danielsson A, et al. Reduced gene expression of adiponectin in fat tissue from patients with end-stage renal disease. *Kidney international*, 2004. 66(1): p. 46-50.
136. Bauche I.B, Ait El Mkaem S, Rezsohazy R, et al. Adiponectin downregulates its own production and the expression of its AdipoR2 receptor in transgenic mice. *Biochemical and biophysical research communications*, 2006. 345(4): p. 1414-1424.
137. Zappalà G. and M.M. Rechler. IGFBP-3, hypoxia and TNF-[alpha] inhibit adiponectin transcription. *Biochemical and biophysical research communications*, 2009. 382(4): p. 785-789.
138. Barazzoni R, Beranrdi A, Biasia F, Semolic A, et al. Low fat adiponectin expression is associated with oxidative stress in nondiabetic humans with chronic kidney disease—impact on plasma adiponectin concentration. *American Journal of Physiology-Regulatory, Integrative and Comparative Physiology*, 2007. 293(1): p. R47-R54.
139. Lam JC, Xu A, Tam S, Khong PI, Yao TJ, Lam DC, Lai AY, et al. Hypoadiponectinemia is related to sympathetic activation and severity of obstructive sleep apnea. *Sleep*, 2008. 31(12): p. 1721.
140. Bruun JM, Lihn AS, Verdich C et al. Regulation of adiponectin by adipose tissue-derived cytokines: in vivo and in vitro investigations in humans. *American Journal of Physiology-Endocrinology And Metabolism*, 2003. 285(3): p. E527-E533.
141. Disthabanchong S, Niticharoenpong K, Radinahamed P et al. Metabolic acidosis lowers circulating adiponectin through inhibition of adiponectin gene transcription. *Nephrology Dialysis Transplantation*, 2011. 26(2): p. 592-598.
142. Sattar N, Wannamethee G, Sarwar N, et al. Adiponectin and Coronary Heart Disease A Prospective Study and Meta-Analysis. *Circulation*, 2006. 114(7): p. 623-629.
143. Barseghian A, D Gawande and M Bajaj. Adiponectin and vulnerable atherosclerotic plaques. *Journal of the American College of Cardiology*, 2011. 57(7): p. 761-770.
144. Hayashi M, Shibata R, Takahashi H, Ishii H, et al. Association of Adiponectin with Carotid Arteriosclerosis in Predialysis Chronic Kidney Disease. *American journal of nephrology*, 2011. 34(3): p. 249-255.

145. Tsushima M, Terayama Y, Momose A, Funyu T, et al. Progression of atherosclerosis in hemodialysis patients: effect of adiponectin on carotid intima media thickness. *Journal of atherosclerosis and thrombosis*, 2008. 15(4): p. 213.
146. Kato A, Odamaki M, Ishida J, et al. Association of high-molecular-weight to total adiponectin ratio with pulse wave velocity in hemodialysis patients. *Nephron Clinical Practice*, 2008. 109(1): p. c18-c24.
147. Tanida M, Shen J, Horii Y, Matsuda M, Kihara S, Funahashi T, et al. Effects of adiponectin on the renal sympathetic nerve activity and blood pressure in rats. *Experimental biology and medicine*, 2007. 232(3): p. 390-397.
148. Malyszko J, Malyszko JS, Brozosko S, et al. Adiponectin is related to CD146, a novel marker of endothelial cell activation/injury in chronic renal failure and peritoneally dialyzed patients. *Journal of Clinical Endocrinology & Metabolism*, 2004. 89(9): p. 4620-4627.
149. Yilmaz MI, Saglam M, Carrero JJ, Qureshi AR, Caglar K, et al. Serum visfatin concentration and endothelial dysfunction in chronic kidney disease. *Nephrology Dialysis Transplantation*, 2008. 23(3): p. 959-965.
150. Yilmaz MI, Saglam M, Carrero JJ, Qureshi AR, Caglar K, et al. Normalization of endothelial dysfunction following renal transplantation is accompanied by a reduction of circulating visfatin/NAMPT. A novel marker of endothelial damage? *Clinical transplantation*, 2009. 23(2): p. 241-248.
151. Jia T, Carrero JJ, Lindholm B, Stenvinkel P. The complex role of adiponectin in chronic kidney disease. *Biochimie*, 2012.
152. Yokota T, Oritani K, Takahashi I, et al. Adiponectin, a new member of the family of soluble defense collagens, negatively regulates the growth of myelomonocytic progenitors and the functions of macrophages. *Blood*, 2000. 96(5): p. 1723-1732.
153. Wulster-Radcliffe MC, Ajuwon KM, Wang J, Christian JA, Spurlock ME. Adiponectin differentially regulates cytokines in porcine macrophages. *Biochemical and biophysical research communications*, 2004. 316(3): p. 924-929.
154. Norata GD, Baragetti I, Raselli S, et al. Plasma adiponectin levels in chronic kidney disease patients: Relation with molecular inflammatory profile and metabolic status. *Nutrition, Metabolism and Cardiovascular Diseases*, 2010. 20(1): p. 56-63.
155. Ignacy W, Chudek J, Adamczak M, et al. Reciprocal association of plasma adiponectin and serum C-reactive protein concentration in haemodialysis patients with

- end-stage kidney disease—a follow-up study. *Nephron Clinical Practice*, 2005. 101(1): p. c18-c24.
156. Drechsler C, Krane V, Winkler K, et al. Changes in adiponectin and the risk of sudden death, stroke, myocardial infarction, and mortality in hemodialysis patients. *Kidney international*, 2009. 76(5): p. 567-575.
 157. Park SH, Carrero JJ, Lindholm B, Stenvinkel P. Adiponectin in chronic kidney disease has an opposite impact on protein-energy wasting and cardiovascular risk: two sides of the same coin. *Clinical nephrology*, 2009. 72(2): p. 87-96.
 158. Yu ZZ, Ni ZH, Gu LY, et al. Adiponectin is related to carotid artery plaque and a predictor of cardiovascular outcome in a cohort of non-diabetic peritoneal dialysis patients. *Blood purification*, 2008. 26(4): p. 386-393.
 159. Guo LL, Y Pan and HM. Jin. Adiponectin is positively associated with insulin resistance in subjects with type 2 diabetic nephropathy and effects of angiotensin II type 1 receptor blocker losartan. *Nephrology Dialysis Transplantation*, 2009. 24(6): p. 1876-1883.
 160. Lee YJ, S Cho and SR Kim. The Association between Serum Adiponectin Levels and Nutritional Status of Hemodialysis Patients. *Renal Failure*, 2011. 33(5): p. 506-511.
 161. Tsao Y.T, et al. Association of plasma adiponectin and cardiovascular risk profiles in nondiabetic uremic patients on peritoneal dialysis. *JN journal of nephrology*, 2008. 21(5).
 162. Matsumoto M, S Ishikawa and E Kajii. Adiponectin and noncardiovascular death: a nested case-control study. *Metabolism*, 2008. 57(6): p. 811-818.
 163. Smiechowska J, Utech A, Taffet G, et al. Adipokines in patients with cancer anorexia and cachexia. *Journal of Investigative Medicine*, 2010. 58(3): p. 554.
 164. Carrero JJ, Brodin L, Lindholm B and Stenvinkel P. Adiponectin in chronic kidney disease: Dr Jekyll and Mr Hyde. *Kidney international*, 2009. 75(1): p. 120-121.
 165. Hadjadj S, Aubert R, Fumeron F, et al. Increased plasma adiponectin concentrations are associated with microangiopathy in type 1 diabetic subjects. *Diabetologia*, 2005. 48(6): p. 1088-1092.
 166. Komaba H, Igaki N, Goto S, Yokota K, et al. Increased serum high-molecular-weight complex of adiponectin in type 2 diabetic patients with impaired renal function. *American journal of nephrology*, 2006. 26(5): p. 476-482.

167. Leth H, Anderson KK, Frystyk J, et al. Elevated levels of high-molecular-weight adiponectin in type 1 diabetes. *Journal of Clinical Endocrinology & Metabolism*, 2008. 93(8): p. 3186-3191.
168. Saraheimo M, Forsblom C, Thorn L, Wadén J, et al. Serum adiponectin and progression of diabetic nephropathy in patients with type 1 diabetes. *Diabetes Care*, 2008. 31(6): p. 1165-1169.
169. Hsu C, McCulloch CE, Iribarren C, et al. Body mass index and risk for end-stage renal disease. *Annals of internal medicine*, 2006. 144(1): p. 21.
170. Sharma K, Ramachandrarao S, Qiu G, Usui HK, et al. Adiponectin regulates albuminuria and podocyte function in mice. *The Journal of clinical investigation*, 2008. 118(5): p. 1645.
171. Ohashi K, Iwatani H, Kihara S, et al. Exacerbation of albuminuria and renal fibrosis in subtotal renal ablation model of adiponectin-knockout mice. *Arteriosclerosis, Thrombosis, and Vascular Biology*, 2007. 27(9): p. 1910-1917.
172. Nakamaki S, Satoh H, Kudoh A, Hayashi Y, Hirai H and Watanabe T. Adiponectin reduces proteinuria in streptozotocin-induced diabetic Wistar rats. *Experimental biology and medicine*, 2011. 236(5): p. 614-620.
173. Declèves AE, Mathew AV, Cunard R, Sharma K, et al. AMPK Mediates the Initiation of Kidney Disease Induced by a High-Fat Diet. *Journal of the American Society of Nephrology*, 2011. 22(10): p. 1846-1855.
174. Kelly M, Keller C, Avilucea PR, Keller P, Luo Z, Xiang X, et al. AMPK activity is diminished in tissues of IL-6 knockout mice: the effect of exercise. *Biochemical and biophysical research communications*, 2004. 320(2): p. 449-454.
175. Musi N, Hirshman MF, Nygren J, Svanfeldt M, Bavenholm P, et al. Metformin increases AMP-activated protein kinase activity in skeletal muscle of subjects with type 2 diabetes. *Diabetes*, 2002. 51(7): p. 2074-2081.
176. Richter EA. and NB Ruderman. AMPK and the biochemistry of exercise: implications for human health and disease. *The Biochemical journal*, 2009. 418(2): p. 261.
177. Jorsal A, Tarnow L, Frystyk J, Lajer M, et al. Serum adiponectin predicts all-cause mortality and end stage renal disease in patients with type I diabetes and diabetic nephropathy. *Kidney international*, 2008. 74(5): p. 649-654.
178. Vionnet N, Trequet D, Kazeem G, Gut I, et al. Analysis of 14 candidate genes for diabetic nephropathy on chromosome 3q in European populations. *Diabetes*, 2006. 55(11): p. 3166-3174.

179. Ix JH. and K Sharma. Mechanisms linking obesity, chronic kidney disease, and fatty liver disease: the roles of fetuin-A, adiponectin, and AMPK. *Journal of the American Society of Nephrology*, 2010. 21(3): p. 406-412.
180. Hennige AM, Staiger H, Wicke C, Machicao F, et al. Fetuin-A induces cytokine expression and suppresses adiponectin production. *PLoS One*, 2008. 3(3): p. e1765.
181. Targher G, Bertolini L, Rodella S, Lippi G, et al. Relationship between kidney function and liver histology in subjects with nonalcoholic steatohepatitis. *Clinical Journal of the American Society of Nephrology*, 2010. 5(12): p. 2166-2171.
182. Stenvinkel P. Adiponectin in chronic kidney disease: a complex and context sensitive clinical situation. *Journal of Renal Nutrition*, 2011. 21(1): p. 82-86.
183. Kistorp C, Faber J, Galatius S, Gustafsson F, Frystyk J, et al. Plasma adiponectin, body mass index, and mortality in patients with chronic heart failure. *Circulation*, 2005. 112(12): p. 1756-1762.
184. Okuno S, Ishimura E, Norimine K, Tsuboniwa N, Kagitani S, et al. Serum adiponectin and bone mineral density in male hemodialysis patients. *Osteoporosis International*, 2011: p. 1-9.
185. Tsukamoto O, Fujita M, Kato M, Yamazaki S, et al. Natriuretic peptides enhance the production of adiponectin in human adipocytes and in patients with chronic heart failure. *Journal of the American College of Cardiology*, 2009. 53(22): p. 2070-2077.
186. Cheriex EC, Leunissen KM, Janssen JH, Mooy JM, Hoof JP. Echography of the inferior vena cava is a simple and reliable tool for estimation of 'dry weight' in haemodialysis patients. *Nephrology Dialysis Transplantation*, 1989. 4(6): p. 563-568.
187. London GM, Pannier B, Guerin AP, Blacher J, et al. Alterations of left ventricular hypertrophy in and survival of patients receiving hemodialysis: follow-up of an interventional study. *Journal of the American Society of Nephrology*, 2001. 12(12): p. 2759-2767.
188. Zoccali C, Benedetto FA, Mallamaci F, Tripepi G, et al. Left ventricular mass monitoring in the follow-up of dialysis patients: prognostic value of left ventricular hypertrophy progression. *Kidney international*, 2004. 65(4): p. 1492-1498.
189. Zoccali C, Benedetto FA, Mallamaci F, Tripepi G, et al. Prognostic impact of the indexation of left ventricular mass in patients undergoing dialysis. *Journal of the American Society of Nephrology*, 2001. 12(12): p. 2768-2774.
190. Venkatesan J and WL Henrich. Anemia, hypertension, and myocardial dysfunction in end-stage renal disease. 1997.

191. Stenvinkel P. Inflammation in end-stage renal failure: could it be treated? *Nephrology Dialysis Transplantation*, 2002. 17(suppl 8): p. 33-38.
192. Gordon SM, Oettinger CW, Bland LA, Oliver JC, et al. Pyrogenic reactions in patients receiving conventional, high-efficiency, or high-flux hemodialysis treatments with bicarbonate dialysate containing high concentrations of bacteria and endotoxin. *Journal of the American Society of Nephrology*, 1992. 2(9): p. 1436-1444.
193. Henderson LW. Symptomatic hypotension during hemodialysis. *Kidney Int*, 1980. 17(5): p. 571-576.
194. Kouw PM, Kooman JP, Cheriex EC, Olthof CG, et al. Assessment of postdialysis dry weight: a comparison of techniques. *Journal of the American Society of Nephrology*, 1993. 4(1): p. 98-104.
195. Lauster F, Gerzer R, Weil J, Fulle HJ, Schiffl H. Assessment of dry body-weight in haemodialysis patients by the biochemical marker cGMP. *Nephrology Dialysis Transplantation*, 1990. 5(5): p. 356-361.
196. Kouw PM, Olthof CG, Ter Wee PM, Oe LP, Donker AJ, et al. Assessment of post-dialysis dry weight: An application of the conductivity measurement method. *Kidney Int*, 1992. 41(2): p. 440-4.
197. Anderson JV, Raine AE, Proudler A, Bloom SR. Effect of haemodialysis on plasma concentrations of atrial natriuretic peptide in adult patients with chronic renal failure. *Journal of endocrinology*, 1986. 110(2): p. 193-196.
198. London GM, Pannier B, Guerin AP, Marchais SJ, et al. Cardiac hypertrophy, aortic compliance, peripheral resistance, and wave reflection in end-stage renal disease. Comparative effects of ACE inhibition and calcium channel blockade. *Circulation*, 1994. 90(6): p. 2786-2796.
199. Guebre-Egziabher F, Bernhard J, Funahashi T, et al. Adiponectin in chronic kidney disease is related more to metabolic disturbances than to decline in renal function. *Nephrology Dialysis Transplantation*, 2005. 20(1): p. 129-134.
200. Axelsson J and P Stenvinkel. Role of fat mass and adipokines in chronic kidney disease. *Current Opinion in Nephrology and Hypertension*, 2008. 17(1): p. 25.
201. Díez JJ, Iglesias P, Fernandez-Reyes MJ, et al. Serum concentrations of leptin, adiponectin and resistin, and their relationship with cardiovascular disease in patients with end-stage renal disease. *Clinical endocrinology*, 2005. 62(2): p. 242-249.

202. Phillips SA, Ciaraldi TP, Kong AP, Bandukwala R, et al. Modulation of circulating and adipose tissue adiponectin levels by antidiabetic therapy. *Diabetes*, 2003. 52(3): p. 667-674.
203. Bays H, L Mandarino and RA DeFronzo. Role of the adipocyte, free fatty acids, and ectopic fat in pathogenesis of type 2 diabetes mellitus: peroxisomal proliferator-activated receptor agonists provide a rational therapeutic approach. *Journal of Clinical Endocrinology & Metabolism*, 2004. 89(2): p. 463-478.
204. Shetty GK, Econimides PA, Horton ES, et al. Circulating adiponectin and resistin levels in relation to metabolic factors, inflammatory markers, and vascular reactivity in diabetic patients and subjects at risk for diabetes. *Diabetes Care*, 2004. 27(10): p. 2450-2457.
205. Elokely A, Shoukry A, Ghonemy TA, Atia M, Amr G. Association of adiponectin with cardiovascular events in diabetic and non-diabetic hemodialysis patients. *Saudi Journal of Kidney Diseases and Transplantation*, 2012. 23(4): p. 736.
206. Yaturu S, Reddy RD, Rains J, Jain SK. Plasma and urine levels of resistin and adiponectin in chronic kidney disease. *Cytokine*, 2007. 37(1): p. 1-5.
207. Yaturu S, Daberry RP, Rains J, Jain S. Resistin and adiponectin levels in subjects with coronary artery disease and type 2 diabetes. *Cytokine*, 2006. 34(3-4): p. 219-223.
208. Zoccali C, Benedetto A, Mallamaci F, Tripepi G, et al. Inflammation is associated with carotid atherosclerosis in dialysis patients. *Journal of hypertension*, 2000. 18(9): p. 1207.
209. Matsubara M, S. Katayose and S. Maruoka. Decreased plasma adiponectin concentrations in nondiabetic women with elevated homeostasis model assessment ratios. *European journal of endocrinology*, 2003. 148(3): p. 343-350.
210. Abdallah E, Waked E, Nabil M, El-Bendary O. Adiponectin and Cardiovascular Outcomes among Hemodialysis *Patients*. *Kidney and Blood Pressure Research*, 2012. 35(4): p. 247-253.
211. Zucchelli P, A Santoro and A Zuccala. Genesis and control of hypertension in hemodialysis patients. 1988.
212. Daimon M, Oizumi T, Saitoh T, et al. Decreased serum levels of adiponectin are a risk factor for the progression to type 2 diabetes in the Japanese population. *Diabetes Care*, 2003. 26(7): p. 2015-2020.

213. Tsioufis C, Dimitriadis K, Chatzis D, Vasiliadou C, et al. Relation of microalbuminuria to adiponectin and augmented C-reactive protein levels in men with essential hypertension. *The American journal of cardiology*, 2005. 96(7): p. 946-951.
214. Taskapan MC, Taskapan H, Sahin I, Keskin L, et al. Serum leptin, resistin, and lipid levels in patients with end stage renal failure with regard to dialysis modality. *Renal Failure*, 2007. 29(2): p. 147-154.
215. Zucchelli P, et al. Management of hypertension in dialysis. *The International journal of artificial organs*, 1980. 3(2): p. 78.
216. Mallamaci F, Zoccali C, Cuzzola F, Tripepi G, Cutrupi S, et al. Adiponectin in essential hypertension. *Journal of nephrology*, 2002. 15(5): p. 507.
217. Adamczak M, Wiecek A, Funahashi T, Chudek J, Kokot F, et al. Decreased plasma adiponectin concentration in patients with essential hypertension. *American journal of hypertension*, 2003. 16(1): p. 72-75.
218. Yamamoto Y, Hirose H, Saito I, Tomita M, et al. Correlation of the adipocyte-derived protein adiponectin with insulin resistance index and serum high-density lipoprotein-cholesterol, independent of body mass index, in the Japanese population. *Clinical Science*, 2002. 103(2): p. 137-142.
219. Izzo Jr, Levy D and Black HR. Importance of systolic blood pressure in older Americans. *Hypertension*, 2000. 35(5): p. 1021-1024.
220. Chobanian A.V. Bakris GL, Black HR, et al. Seventh report of the joint national committee on prevention, detection, evaluation, and treatment of high blood pressure. *Hypertension*, 2003. 42(6): p. 1206-1252.
221. Klassen PS, Lowrie EG, Reddan DN, et al. Association between pulse pressure and mortality in patients undergoing maintenance hemodialysis. *JAMA: the journal of the American Medical Association*, 2002. 287(12): p. 1548-1555.
222. Charra B. Does hypertension impact on the mortality of hemodialysis patients?]. *Néphrologie & thérapeutique*, 2007. 3: p. S162.
223. Cheigh J, Milite C, Sullivan JF, Rubin AL and Stenzel KH. Hypertension is not adequately controlled in hemodialysis patients. *American journal of kidney diseases: the official journal of the National Kidney Foundation*, 1992. 19(5): p. 453.
224. Fishbane S, E Natke and JK. Maesaka. Role of volume overload in dialysis-refractory hypertension. *American journal of kidney diseases*, 1996. 28(2): p. 257-261.

225. Lins R, Elseviers M, Rogiers P, Van Hoeyweghen RJ, De Raedt H, et al. Importance of volume factors in dialysis related hypertension. *Clinical nephrology*, 1997. 48(1): p. 29-33.
226. Holmberg B and BG. Stegmayr. Cardiovascular conditions in hemodialysis patients may be worsened by extensive interdialytic weight gain. *Hemodialysis International*, 2009. 13(1): p. 27-31.