



**BAŞKENT ÜNİVERSİTESİ
TIP FAKÜLTESİ**

**Çocuk Sağlığı ve Hastalıkları Anabilim Dalı
Pediatrik Nefroloji Bilim Dalı**

**KRONİK DİYALİZ TEDAVİSİ YAPILAN ÇOCUKLARDA SERUM LEPTİN VE
PLAZMİNOJEN AKTİVATÖR İNHİBİTÖR-1 DÜZEYLERİ**

Yan Dal Uzmanlık Tezi

Dr. Pınar Işık Ağras

Ankara, 2006



**BAŞKENT ÜNİVERSİTESİ
TIP FAKÜLTESİ**

**Çocuk Sağlığı ve Hastalıkları Anabilim Dalı
Pediatrik Nefroloji Bilim Dalı**

**KRONİK DİYALİZ TEDAVİSİ YAPILAN ÇOCUKLARDA SERUM LEPTİN VE
PLAZMİNOJEN AKTİVATÖR İNHİBİTÖR-1 DÜZEYLERİ**

Yan Dal Uzmanlık Tezi

Dr. Pınar Işık Ağras

Tez Danışmanı: Prof.Dr.Esra Baskın

Ankara, 2006

ÖZET

Kronik diyaliz tedavisi yapılan çocuklarda serum leptin ve plazminojen aktivator inhibitör-1 düzeyleri. Başkent Üniversitesi Tıp Fakültesi, Pediatrik Nefroloji Bilim Dalı Yandal Uzmanlık Tezi, Ankara, 2006.

Kardiyovasküler komplikasyonlar erişkin kronik böbrek yetmezliği (KBY) hastalarındaki mortalitenin büyük çoğunluğunun nedeni olarak karşımıza çıkmaktadır. Son yıllarda obezite ve kardiyovasküler mortalitenin bilinen ilişkisi, insülin rezistansı, dislipidemi ve yüksek leptin düzeyleri gibi obezite ilişkili durumlar bazında irdelenmiştir. Kronik böbrek yetmezliğinde de, artan plazma leptin düzeylerinin kardiyovasküler hastalık riskini etkilemesi mümkündür. Kronik böbrek yetmezliği hastalarında hemostatik ve fibrinolitik sistem bozuklukları sık görülmektedir. Plazminojen aktivator inhibitör-1 (PAİ-1), fibrinolitik sistemde anahtar role sahiptir. Çeşitli hasta popülasyonlarında leptin ve PAİ-1 düzeylerinin ilişkileri gösterilmiştir. Bu çalışmada, çocukluk çağında hemodiyaliz (HD) ve periton diyalizi (PD) hastalarında serum leptin ve PAİ-1 düzeylerini karşılaştırmak, birbirleri ile ilişkilerini incelemek ve kardiyovasküler hastalık riskine olası katkılarını araştırmak amaçlanmıştır.

Çalışmaya 36 HD(19 kız, 17 erkek), 19 PDhastası (10 kız, 9 erkek) ve 15 sağlıklı çocuk(9 kız, 6 erkek) alındı. Hastaların yaşları, KBY'ne neden olan primer hastalığı, diyaliz süresi, kullandıkları ilaçlar, eritropoetin dozu, boy ve vücut ağırlıkları kaydedildi; haftalık eritropoetin dozları ve vücut kitle indeksleri (VKİ) hesaplandı. Çalışmaya alınan tüm bireylerden, tam kan sayımı, biyokimyasal parametreler, serum demiri, demir bağlama kapasitesi, ferritin, parathormon, eritrosit sedimentasyon hızı, C-reaktif protein, PT, PTT, fibrinojen, serum leptin ve PAİ-1 düzeyleri çalışıldı. Sol ventrikül hipertrofisi varlığı ekokardiyografik veya telekardiyografik inceleme ile belirlendi.

Çalışmaya toplam 70 birey alındı. Ortalama yaş HD grubunda 15.0 ± 2.8 , PD grubunda 13.0 ± 3.5 ve kontrol grubunda 14.5 ± 2.7 yıl idi. Ortalama serum leptin düzeyi HD grubunda 16.0 ± 32.4 , PD grubunda 11.2 ± 29.1 ve kontrol grubunda 9.6 ± 12.2 ng/mL olarak saptandı. Leptin düzeyleri, VKİ ve cinsiyetten bağımsız olarak HD grubunda PD ve kontrol grubundan anlamlı olarak yüksek bulundu ($r^2 = 0.565$, adjusted $r^2 = 0.536$, $p < 0.05$). Ortalama serum PAİ-1 düzeyleri HD grubunda 1515.5 ± 1190.2 , PD grubunda 763.6 ± 915.7 ve kontrol grubunda 735.5 ± 808.6 ng/mL idi.

Ortalama PAI-1 düzeyleri, HD grubunda PD ve kontrol grubundan anlamlı olarak yüksek bulundu ($p<0.05$). Ortalama leptin ve PAI-1 düzeyleri sol ventrikül hipertrofisi olanlarda, olmayanlara göre yüksekti ($p<0.05$). PAI-1, VKİ den bağımsız olarak leptin düzeyleri ile korelasyon göstermekteydi ($r^2=0.353$, adjusted $r^2=0.321$, $p<0.0001$). Leptin, serum total protein ve albumin düzeyi ile anlamlı pozitif korelasyon göstermekteydi (sırasıyla, $r=0.369$ ve $r=0.343$, $p<0.05$). PAI-1 düzeyleri ile haftalık eritropoetin dozu ve eritropoetin/hematokrit düzeyi arasında anlamlı pozitif korelasyon saptandı.(sırasıyla, $r= 0.464$ ve $r=0.439$, $p<0.05$).

Sonuç olarak, KBY li hasta grubunda serum leptin düzeyleri ile PAI-1 düzeyleri arasında VKİ ve cinsiyetten bağımsız olarak anlamlı bir ilişki olduğu görülmüş ve sol ventrikül hipertrofisi ile leptin ve PAI-1 düzeylerinin ilişkili olduğu saptanmıştır. Bu veriler, KBY hastalarında görülen kardiyovasküler komplikasyonların gelişimine artmış serum leptin düzeylerinin de etkili olabileceğini düşündürmektedir.

Anahtar kelimeler: Kronik böbrek yetmezliği, leptin, PAI-1, kardiyovasküler mortalite.

Serum leptin and plasminogen activator inhibitor-1 levels in children on chronic dialysis treatment. Başkent University, Department of Pediatric Nephrology. Thesis on Pediatric Nephrology, Ankara, 2006.

Cardiovascular complications are the leading cause of mortality in adult patients with chronic renal failure (CRF). The wellknown relationship between obesity and cardiovascular mortality has been recently evaluated on the basis of obesity associated conditions like insulin resistance, dyslipidemia and high leptin levels. It is possible that elevated serum leptin levels affect the risk of cardiovascular disease. Disorders of fibrinolytic and hemostatic system are frequently encountered in patients with CRF. Plasminogen activator inhibitor-1 (PAI-1) has a key role in fibrinolytic system. The relationship between leptin and PAI-1 levels has been demonstrated in various patient groups. In this study, we aimed to compare the serum leptin and PAI-1 levels, evaluate their relationship and their contribution to the risk of cardiovascular disease in children on hemodialysis (HD) and peritoneal dialysis (PD).

Thirty-six patients (19 female, 17 male) on HD, 19 patients (10 female, 9 male) on PD and 15 healthy subjects (9 female, 6 male) were included in the study. The age, the disease causing CRF, duration of dialysis, drugs used, dose of erythropoietin, height and weight of the subjects were recorded. The weekly erythropoietin dose and body mass index (BMI) of the subjects were calculated. Blood samples were drawn from all subjects for complete blood count, biochemical parameters, serum iron, iron binding capacity, parathormon, erythrocyte sedimentation rate, C- reactive protein, PT, PTT, fibrinogen, serum leptin and PAI-1 levels. The presence of left ventricular hypertrophy was determined by echocardiographic or telecardiographic examination. A total of 70 subjects were included in the study. The mean age was 15.0 ± 2.8 years in HD, 13.0 ± 3.5 years in PD and 14.5 ± 2.7 years in control group. The mean serum leptin levels were found to be 16.0 ± 32.4 , 11.2 ± 29.1 and 9.6 ± 12.2 ng/mL in HD, PD and control group, respectively. Serum leptin levels were significantly higher in HD group when the effects of BMI and sex were controlled ($r^2 = 0.565$, adjusted $r^2 = 0.536$, $p < 0.05$). The mean PAI-1 levels were 1515.5 ± 1190.2 , 763.6 ± 915.7 and 735.5 ± 808.6 ng/mL in HD, PD and control group, respectively. The mean PAI-1 level of HD group was significantly higher than that of PD and control group ($p < 0.05$). The mean leptin and PAI-1 levels of patients with left ventricular hypertrophy were significantly higher than those of patients without left ventricular hypertrophy

($p < 0.05$). PAI-1 levels were correlated with leptin levels, which was independent of the effect of BMI ($r^2 = 0.353$, adjusted $r^2 = 0.321$, $p < 0.0001$). Serum leptin levels were correlated with serum total protein and albumin levels ($r = 0.369$ ve $r = 0.343$, respectively, $p < 0.05$). PAI-1 levels were correlated with weekly erythropoietin dose and erythropoietin/hematocrit ratio ($r = 0.464$ ve $r = 0.439$, respectively, $p < 0.05$).

In conclusion, the results of our study revealed that serum leptin and PAI-1 levels are correlated independent of the effect of BMI and sex in CRF patients. There is a relationship between the presence of left ventricular hypertrophy and serum leptin and PAI-1 levels. These findings suggested that elevated serum leptin levels in CRF patients may contribute to the development of cardiovascular complications.

Key words: Chronic renal failure, leptin, PAI-1, cardiovascular mortality.

İÇİNDEKİLER	Sayfa
Özet ve anahtar sözcükler	i
İçindekiler dizini	v
Kısaltmalar dizini	vii
Tablolar dizini	viii
Şekiller dizini	ix
1.GİRİŞ VE AMAÇ	1
2. GENEL BİLGİLER	3
2.1. Çocukluk Çağında Son Dönem Böbrek Yetmezliği	3
2.1.1.Çocukluk Çağı Son Dönem Böbrek Yetmezliğinde Etioloji ve Klinik Bulgular	3
2.1.2.Çocukluk Çağı Son Dönem Böbrek Yetmezliğinde Kardiyovasküler Bozukluklar	4
2.2. Leptin	6
2.2.1. Leptin Geni	6
2.2.2. Leptin Reseptörü	7
2.2.3. Leptinin Fonksiyonları	9
2.2.4. Leptin ve fibrinolitik sistem ilişkisi	13
2.3. Kronik Böbrek Yetmezliğinde Leptin	14
2.3.1. Leptinin Renal Klerensi	14
2.3.2. Leptinin Üremik Anoreksideki Rolü	15
2.3.3. Üremik Hastalarda Leptinin Diğer Fonksiyonları	16
2.4. Kronik Böbrek Yetmezliğinde Hemostaz	16
2.4.1. Kronik Böbrek Yetmezliğinde Koagülasyon Faktörleri	16
2.4.2. Kronik Böbrek Yetmezliğinde Fibrinolitik Sistem	18
2.4.3. Kronik Böbrek Yetmezliğinde İnhibitör Sistem	19
2.5. Kronik Böbrek Yetmezliğinde Plasminojen Aktivatör İnhibitor-1	20
2.5.1. Plazminojen Aktivatör İnhibitör-1	20
2.5.2. PAİ-1 Geni ve Polimorfizmi	23
2.5.3. PAİ-1 ve Kardiyovasküler Hastalık	25
2.5.4.Kronik Böbrek Yetmezliğinde Plazminojen Aktivatör İnhibitör-1	25

2.5.5. PAİ-1, Vücut Kitle İndeksi ve Leptin İlişkisi	26
3. HASTALAR VE METOD	27
3.1.Hastalar	27
3.1.1. Çalışmaya Alınma Kriterleri	27
3.1.2. Hemodiyaliz Hastaları	27
3.1.3. Periton Diyalizi Hastaları	28
3.1.4. Kontrol Bireyleri	28
3.2. Vücut Kitle İndeksi ve Eritropoetin dozu	28
3.3. Kan Örnekleme	29
3.4. Laboratuvar İncelemeleri	29
3.5. Leptin Metod	30
3.6. PAİ-1 Metodu	30
3.7. Sol Ventrikül Hipertrofisi Değerlendirmesi	30
3.8. İstatistik İncelemeler	30
4. BULGULAR	32
4.1. Demografik Bulgular	32
4.2. Hematolojik Parametreler ve Eritropoetin ile İlgili Bulgular	34
4.3. Lipid Profili Bulguları	35
4.4. Akut faz reaktanları ve bazı biyokimyasal parametreler ile ilgili bulgular	35
4.5.Serum Leptin Düzeyleri	36
4.6. Plasminojen Aktivatör İnhibitör-1 düzeyleri	39
4.7. Serum leptin ve PAI-1 düzeylerine cinsiyetin etkisi	40
4.8. Sol ventrikül hipertrofisi varlığının etkisi	41
4.9. Korelasyonlar	43
4.9.1. Leptin-PAİ-1 ilişkisi	43
4.9.2. Serum leptin düzeyi ile diğer parametreler arasındaki ilişkiler	44
4.9.3. Serum PAI-1 düzeyleri ile diğer parametreler arasındaki ilişkiler	45
5.TARTIŞMA	49
6.SONUÇLAR	58
7.KAYNAKLAR	60

KISALTMALAR

SDBY	:Son dönem böbrek yetmezliği
KBY	:Kronik böbrek yetmezliği
KVH	:Kardiyovasküler hastalık
PAİ-1	:Plazminojen aktivatör inhibitör-1
ob	:Obezite mutasyonu
db	:Diabet mutasyonu
Ob-R	:Leptin reseptörü
JK	: Janus kinaz
STAT	:Sinyal transdüktör aktivatör transkripsiyon
PD	:Periton diyalizi
HD	:Hemodiyaliz
t-PA	:Doku plazminojen aktivatörü
u-PA	:İdrar plazminojen aktivatörü
VKİ	:Vücut kitle indeksi
SVH	:Sol ventrikül hipertrofisi
HDL	:Yüksek dansiteli lipoprotein
LDL	: Düşük dansiteli lipoprotein
VLDL	: Çok düşük dansiteli lipoprotein

TABLolar	Sayfa
Tablo 2.1. KBY hastalarında görülen kardiyovasküler bozukluklar	5
Tablo 2.2. Leptin gen ekspresyonunun etkileyen faktörler	7
Tablo 2.3. İştah ve obezitenin çalışıldığı değişik fare modelleri	8
Tablo 2.4. Leptinin santral ve periferik etkileri	11
Tablo 2.5. Plasminogen aktivatör inhibitörleri	23
Tablo 4.1. Çalışma gruplarının demografik ve antropometrik bulguları	33
Tablo 4.2. Çalışma gruplarının hematolojik bulguları	34
Tablo 4.3. Çalışma gruplarının bazı biyokimyasal parametreler, lipid profili ve akut faz reaktanları ile ilgili bulguları.	36
Tablo 4.4. Çalışma gruplarının serum leptin and PAİ-1 düzeyleri bulguları	38
Tablo 4.5. Serum total protein ve albumün düzeylerine göre median serum leptin değerleri (minimum-maksimum)	39
Tablo 4.6. Cinsiyete göre VKİ, leptinemi durumu ve PAİ-1 bulguları	40
Tablo 4.7. Sol ventrikül hipertrofisi olan ve olmayan hastaların bulguları	42
Tablo 4.8. Log leptin ve PAİ'in yaş, VKİ, eritropoetin dozu, nütrisyon belirleyicileri, inflamasyon belirleyicileri ve kardiyovasküler risk faktörleri ile korelasyonlar	47
Tablo 4.9. Hemoglobin, hematokrit, VKİ , log leptin ve PAİ-1 arasındaki ilişki	48

ŞEKİLLER

	Sayfa
Şekil 1.1. Çalışmanın incelemeyi amaçladığı ilişkiler	2
Şekil 2.1. Leptinin besin alımı ve enerji harcaması düzenlemesindeki rolü	10
Şekil 2.2. Fibrinolitik ve koagülasyon sistemleri	19
Şekil 2.3. Plasminojen aktivatör inhibitör-1'in fonksiyonları	21
Şekil 2.4. PAİ-1 geni	23
Şekil 2.5. PAİ-1 gen regülasyonu	24
Şekil 4.1. Çalışma gruplarında ortalama serum leptin ve VKİ	37
Şekil 4.2. Çalışma gruplarında ortalama serum PAİ-1 düzeyleri	39
Şekil 4.3. Cinsiyete göre ortalama serum leptin ve VKİ	41
Şekil 4.4. Serum PAİ-1 düzeyleri ile log leptin arasındaki ilişki.	43
Şekil 4.5. Serum PAİ-1 düzeyleri ile eritropoetin/hematokrit oranları arasındaki ilişki	45

1.GİRİŞ VE AMAÇ

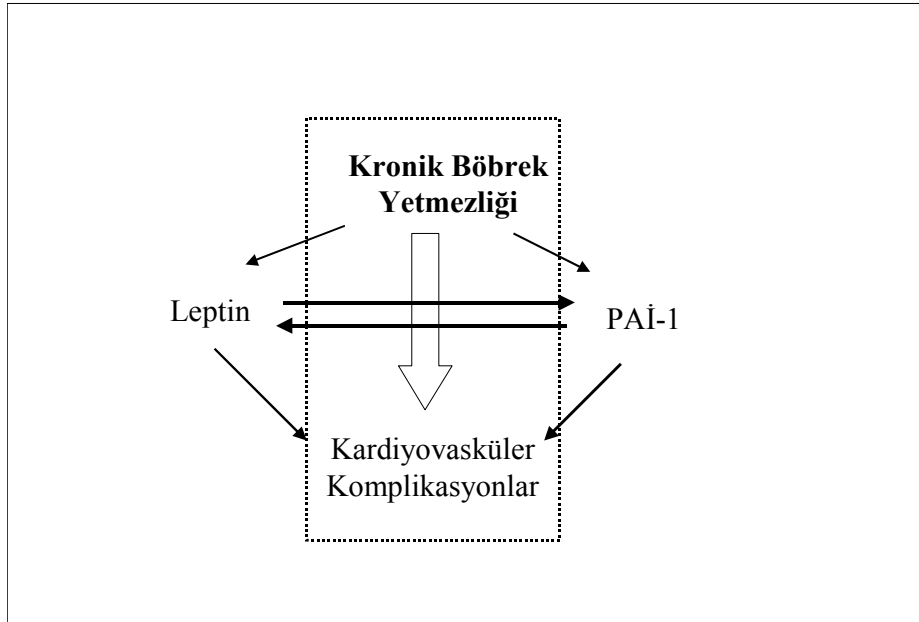
Kardiyovasküler komplikasyonlar erişkin kronik böbrek yetmezliği hastalarındaki mortalitelerin büyük çoğunluğunda, çocukların ise %25'inde mortalitenin nedeni olarak karşımıza çıkmaktadır (1, 2). Erişkin son dönem böbrek yetmezliği (SDBY) hastalarında kardiyovasküler hastalık geniş bir biçimde araştırılmış olmasına rağmen çocuklarda bu konudaki bilgiler sınırlıdır. Günümüzde artık erişkin dönemde ortaya çıkan kardiyovasküler hastalığa zemin oluşturan faktörlerin etkilerinin çocukluk döneminden itibaren başladığı bilinmektedir. Renal replasman tedavisinin başarısı, kronik böbrek yetmezliği (KBY) hastalarında yaşam süresi beklentisini uzatmıştır. Doğal olarak çocuk hastalar, gerek kronik böbrek yetmezliğinin gerekse replasman tedavilerinin yoğunluğunu artırdığı kardiyovasküler risk faktörlerine daha uzun süre maruz kalmaktadırlar. Bu nedenle, çocukluk yaş grubundaki diyaliz hastalarında bu risk faktörlerinin tanınması, bu komplikasyonların önlenmesine yönelik yaklaşımların geliştirilmesine yardımcı olacaktır.

Son yıllarda obezite ve kardiyovasküler mortalitenin bilinen ilişkisi, insülin rezistansı, dislipidemi gibi obezite ile ilişkili durumlar bazında irdelenmiştir. Özellikle "leptin" hormonunun bulunması ve fonksiyonlarının tanımlanması bu konudaki çalışmalara çeşitlilik kazandırmıştır. Leptin, adipositlerden salgılanan bir hormondur ve besin alımı ve vücut ağırlığının düzenlenmesinde anahtar role sahiptir. Böbreğin plazma leptin klerensine katkıda bulunduğu bilinmektedir (3). Böbrek yetmezliğinde pek çok düşük-molekül ağırlıklı protein gibi leptinin de plazma konsantrasyonu artmaktadır. Leptinin, obezlerde ve diğer hasta popülasyonlarında kardiyovasküler hastalık (KVH) riski ile ilişkileri gösterilmiştir. KBY hastalarında artan leptin düzeylerinin obeziteye benzer şekilde kardiyovasküler mortaliteyi etkilemesi mümkündür.

Benzer şekilde son yıllarda hemostatik faktörlerin KVH patogenezindeki rolü de pek çok araştırmaya konu olmuştur. KBY hastalarında da hemostatik faktörler diyaliz tedavileri, vasküler giriş, peritoneal protein kaybı, antikoagülasyon uygulanması gibi pek çok nedenle etkilenmektedir.

Fibrinolitik sistem bozukluklarının KVH ve ateroskleroz gelişiminde önemli olduğu bilinmektedir (4). Plasminojen aktivatör inhibitör-1(PAİ-1), fibrinolitik sistemde anahtar enzim görevi yapan plazminin inhibitörüdür ve artmış PAİ-1 düzeylerinin kardiyovasküler hastalık için bir risk faktörü olduğu ileri sürülmektedir (5).

Bu bilgiler ışığında, genel ve diğer hasta popülasyonlarında ilişkileri gösterilmiş olan serum leptin ve PAİ-1 düzeylerinin KBY hastalarında önemli bir mortalite nedeni olan KVH gelişiminde rolü olabileceği düşünülmüştür. Literatürde, çocuk ve adolesan KBY hastalarda leptin ve PAİ-1 düzeylerini birlikte inceleyen bir çalışmaya rastlanmamıştır. Bu çalışmada, çocukluk çağına hemodiyaliz ve periton diyalizi hastalarında serum leptin ve PAİ-1 düzeylerini karşılaştırmak, birbirleri ile ilişkilerini incelemek ve kardiyovasküler komplikasyonlara olası katkılarını araştırmak amaçlanmıştır (Şekil 1.1).



Şekil 1.1. Çalışmanın incelemeyi amaçladığı ilişkiler

2. GENEL BİLGİLER

2.1. Çocukluk Çağında Son Dönem Böbrek Yetmezliği

2.1.1. Çocukluk Çağı Son Dönem Böbrek Yetmezliğinde Etiyoloji ve Klinik Bulgular

Kronik böbrek yetmezliği (KBY), glomerüler filtrasyonda düşmeye neden olan kalıcı böbrek fonksiyonu kaybı olarak tanımlanır ve yüksek morbidite ve mortalitesi olan bir hastalıktır. Ülkemizde kronik böbrek yetmezliği çocukluk çağında da önemli bir sağlık problemi olmaya devam etmektedir.

Çocuklarda böbrek yetmezliği insidansı, bir milyon popülasyonda yılda 1.6-5 olarak bildirilmiştir (6). Çocukluk çağında kronik böbrek yetmezliğinin başta gelen iki nedeni konjenital ürolojik anormallikler ve kronik glomerülonefritlerdir. İlk 6 yaşta en sık karşılaşılan etioloji üriner sistemin konjenital malformasyonları ve gelişimsel anomalileridir (örneğin obstrüktif üropati, vezikoureteral reflü, renal hipoplazi, polikistik böbrek hastalığı). Kronik glomerülonefritlere bağlı SDBY daha çok geç çocukluk dönemi ve adolesan yaşlarda görülür. Ülkemizde ise SDBY'nin en sık nedeni vezikoureteral reflü ve obstrüktif üropatlere bağlı kronik pyelonefrit gibi erken tanı ve uygun tedavi ile önlenmesi mümkün olan hastalıklardır.

Kronik böbrek yetmezliğinin klinik bulguları aşağıdaki bozukluklara bağlıdır:

1. Üremik toksinlerin birikimi: Kronik böbrek yetmezliği, normalde böbrekler tarafından ekskrete edilen veya metabolize edilen bazı maddelerin vücutta birikimi ile karakterizedir. Üremik toksinler adı verilen bu toksik bileşiklerin birikimi hedef organlarda fonksiyon bozukluğuna neden olur.

2. Renal hormonların sentezinin azalması: eritropoetin, 1,25-dihidroksi Vit D₃

3. Sıvı elektrolit dengesinin bozulması

4. Endojen hormonlara son organ yanıtının bozulması: Büyüme hormonu gibi

Bu bozukluklar sonucunda ortaya çıkan komplikasyonlar arasında kardiyovasküler hastalık (KVH), anemi, büyüme geriliği, malnütrisyon ve renal osteodistrofi bulunmaktadır.

2.1.2. Çocukluk Çağı Son Dönem Böbrek Yetmezliğinde Kardiyovasküler Bozukluklar

Renal replasman tedavisinin başarısı, KBY hastalarında yaşam süresi beklentisini uzatmıştır. Son dönemde KBY hastalarında görülen mortalitenin sadece renal replasman tedavisi ile ilişkili değil, diğer organ sistemleri, özellikle kardiyovasküler hastalıklar açısından risk faktörlerine uzun süre maruz kalmaktan kaynaklanan kronik hastalıklarla da ilişkili olduğu gözlenmiştir. Çelişkili olarak, diyaliz veya renal transplantasyon tedavisi bir yandan renal fonksiyon kaybı bulgularını düzeltirken diğer taraftan kardiyovasküler risk faktörlerini artırmaktadır. Bu nedenle, KBY tedavisinin eşlik eden hastalık durumlarına da odaklanması uzun dönem "survival" ın düzelmesi açısından önemlidir.

Kardiyovasküler sistem ile ilgili sorunlara SDBY olan çocuklarda sıklıkla rastlanır (7, 8). Bu sorunlar, SDBY olan çocuklarda mortalite ve morbiditenin önemli sebeplerindedir. Kardiyovasküler sistem kökenli mortalitenin, diyaliz tedavisi uygulanan çocuklarda %51, transplantasyon sonrası ise %37 oranında görüldüğü bildirilmiştir (9). Önceki dönemlerde, KBY hastalarında görülen kardiyovasküler komplikasyonların ya acil tedavi gerektiren akut olayların sonucu ya da etiyolojik nedene bağlı olarak gerektiği düşünülürdü. Örneğin, aritmiler elektrolit dengesizlikleri, konjestif kalp yetmezliği ise sıvı retansiyonu ile ilişkili olarak değerlendirilirdi. Yine sol ventriküler dilatasyon ve hipertrofi, hipertansiyonun kaçınılmaz bir sonucu olarak görülmekte ve hipertansiyonun tedavisi komplikasyonların önlenmesine odaklanmamaktaydı. Son 20 yılda ise, tedavilerdeki gelişmeler ve klinik sonuçlardaki düzelmeler sonucunda, bu eski bakış açısının

değişmesi gereği doğmuştur. Örneğin, eritropoietin tedavisi ile ağır kronik anemi düzeltilirken, bir yandan da kompensatuar sol ventrikül hipertrofisi önlenmekte ve insidansı düşmektedir. Böylece tedavi, uzun dönem kardiyovasküler komplikasyonların önlenmesinde etkili olmaktadır (1).

Tablo 2.1. KBY hastalarında görülen kardiyovasküler bozukluklar

Hemodinamik faktörler	Hipervolemi, hipovolemi, hipertansiyon, anemi, arteriovenöz fistüller, perikardit
Humoral faktörler	Renin-anjiyotensin sisteminin stimülasyonu, sempatik sistem hiperaktivitesi, paratiroid hormonun aşırı salgılanması
Metabolik faktörler	Metabolik asidoz, elektrolit bozuklukları (K,Ca,P), malnutrisyon (hipoalbuminemi), dislipidemi
Vasküler bozukluklar	Ateroskleroz, endotelyal disfonksiyon, vaskülitler, vasküler kalsifikasyon
Toksik faktörler	Üremik toksinler, okside düşük dansiteli lipoprotein, kompleman aktivasyon ürünleri, akut faz reaktanları, asimetric dimetilarginin yüksekliği, hiperhomosisteinemi, ileri glukozilasyon son ürünleri, demir ve alüminyum fazlalığı, ilaçlar.

KBY ile ilişkili kardiyak sorunlar oldukça çeşitlidir (Tablo 2.1). Perikardiyal hastalık, aritmiler, sol ventrikül fonksiyon bozuklukları ve koroner arter hastalığı bunlar

arasındadır (10, 11). Perikardiyal hastalık, daha çok altta yatan hastalığa ya da uremiye bağlı inflamasyona ikincil olarak gelişmektedir. Aritmilerin ise elektrolit dengesizliği, kardiyomyopati, ilaçlar ve diyalizin myokardiyal repolarizasyon üzerine etkisi ile ilişkili olduğu düşünülmektedir. Kronik anemi, hipertansiyon, intravasküler volüm stresi ve üremi sol ventrikül disfonksiyonuna neden olmaktadır. Koroner arter hastalığı hipertansiyon ve dislipidemi gibi klasik risk faktörlerinin kümelenmesinin yanısıra, proinflamatuvar durum ve endotel disfonksiyonu ile de ilişkilidir. Ek olarak, C-RP, lipoprotein, lipoprotein a, homosistein ve trombotik faktörler KBY ile olumsuz yönde etkilenmektedir. KBY hastalarında hastaneye yatışların %20'si aritmi, %10'u kardiyomyopati, %3'ü ise kardiyak arrest nedeni ile olmaktadır (12).

2.2. Leptin

2.2.1. Leptin Geni

Yarım yüzyıl kadar önce obezite (ob) ve diabet (db) olmak üzere iki resesif mutasyonun, farelerde hiperfaji, azalmış enerji harcaması, erken başlangıçlı obezite ve diabet gelişimine neden olduğu saptandı (13). Douglas Coleman ve ark., 1970'lerde ob/ob farelerde yaptıkları deneylerde, dolaşımda bulunan ve fenotiplerini açıklayacak bir faktörün eksik olduğunu, db/db farelerin ise bu faktöre dirençli olduğunu bildirdi (14). Ek çalışmalar bu faktörün reseptörünün hipotalamusta yerleştiğini gösterdi. 1994 yılında Freidman ve ark. tarafından ob geninin pozisyonel klonlanması ve identifikasyonu, bu gözlemleri doğruladı (15). Ob geni ürünü, Yunanca "*leptos*"= ince kelimesinden köken alan leptin olarak isimlendirilmiştir. Leptin vücut ağırlığı kontrolü için afferent sinyal olarak görev yapmaktadır. Farelerde leptin geni 4.5 kilobazlık bir transkript kodlar ve bu da 16 kDa ağırlığında bir protein ortaya çıkarır. Leptin geni, 3 ekzondan meydana gelir ve farelerde 6., insanda 7. kromozom üzerinde bulunmaktadır (16).

Leptin temel olarak yağ dokusunda üretilmekle birlikte, yakın dönemdeki çalışmalarda plasenta, mide fundusu ve iskelet kasında da leptinin üretildiği gösterilmiştir (17). Salgılanan leptin, plasmada serbest monomer olarak veya diğer moleküllere bağlanarak dolaşır. Serum leptin düzeyi ile total yağ dokusu kitlesi

arasında güçlü bir pozitif korelasyon bulunmaktadır (18). Adipositlerdeki, leptin sentezi çeşitli hormonların kontrolü altındadır. Glukokortikoidler, insülin ve proinflamatuvar sitokinler (interlökin-1, tümör nekrosis faktör- α , ve lipopolisakkaridler) leptin yapımını artırırken, testesteron ve tiroid hormonları azaltırlar. Kadınlarda serum leptin düzeyleri daha yüksek bulunmaktadır; ayrıca kronik böbrek yetmezliğinde leptin gen ekspresyonu azalmaktadır (Tablo 2.2)(16).

Tablo 2. 2. Leptin gen ekspresyonunun etkileyen faktörler

<i>Leptin geni ekspresyonunu artıranlar</i>	<i>Leptin geni ekspresyonunun azaltanlar</i>
Obezite	Açlık
Cinsiyet-Kadın	Egzersiz
İnsülin	Kronik böbrek yetmezliği
Sitokinler (IL-1, TNF- α)	Menopoz
Kortikosteroidler	
Puberte	

Homozigot ob geni mutasyonu mutlak leptin eksikliğine neden olur. Ob/ob farelerin hiperfajik, hipotermik, infertil ve morbid obez hale geldikleri görülmüştür. Bu farelere ekzojen leptin verilmesi, bu anormallikleri düzelterek kilo kaybına neden olmuştur (17). İnsanda leptin geni mutasyonları nadirdir (19). Tablo 2.3'de hayvan modellerinde leptin geni ve reseptöründeki mutasyonlar ve bunların etkileri özetlenmiştir.

2.2.2. Leptin Reseptörü

Leptin reseptörü (Ob-R) klas-1 sitokin reseptör ailesine dahildir ve interlökin-6 reseptörü ile ortak özellikler gösterir (20). En az 6 farklı Ob-R izoformu saptanmıştır. Bunlardan 5'inde transmembran bölgeler bulunmaktadır. Ob-R nin kısa izoformu (Ob-Ra), hemen hemen incelenen tüm dokularda saptanmakla birlikte, bulunduğu her yerde fonksiyonel olup olmadığı bilinmemektedir. Bu izoform ayrıca koroid pleksusta saptanmış ve leptinin beyin- omur ilik sıvısına geçişinde rol oynadığı düşünülmüştür.

Uzun Ob-R izoformu (Ob-Rb) daha çok hipotalamusta bulunmaktadır ve diğer beyin bölgeleri ile periferik dokularda bulunmamaktadır. Leptinin Ob-R'e bağlanması dimerizasyona neden olmakta ve janus kinaz (JK)/sinyal transdüktör ve aktivatör transkripsiyon (STAT) yollarını aktive etmektedir. Fosforile STAT nükleusa transloke olur (16).

Tablo 2.3. İştah ve obezitenin çalışıldığı değişik fare modelleri

<i>Model</i>	<i>Fonksiyonel bozukluk</i>	<i>Leptin gen ekspresyonu</i>	<i>Leptin rezistansı</i>
ob/ob (tip-1)	Leptin mRNA yapımında yirmi kat artış	İnaktif protein yapımı ile sonuçlanan mutasyon	Yok
ob/ob (tip-2)	Hiç matür mRNA sentezlenemez.	Protein yapımının hiç olmadığı mutasyon	Yok
db/db	Leptin reseptör (JK/STAT) fonksiyonunda kayıp	Leptin mRNA upregülasyonu	Total rezistans
Zucker fa/fa	Fonksiyonel leptin reseptör eksikliği	Leptin mRNA upregülasyonu	Artmış rezistans

Db/db farede, Ob-Ra'nın transkripsiyonu defektiftir ve bu fareler leptine karşı hassas değildir. Ob-Rc ve Ob-Rd'nin fonksiyonları tam olarak bilinmemekle birlikte leptinin kan-beyin bariyerinden transportunda görev aldıkları düşünülmektedir. Çözünebilir reseptör Ob-Re'nin ise dolaşımdaki leptinin bağlanma ve aktivasyonuna katkıda bulunan bir transport proteini olduğu düşünülmektedir (21).

Leptinin biyolojik etkileri çoğunlukla hipotalamusta odaklanmakla birlikte leptin reseptörünün çok sayıda izoformuna ait mRNA, pankreas, karaciğer, reproduktif , hematopoetik organlar ve kemik gibi pek çok periferik dokuda saptanmıştır (22).Uzun izoform Ob-Rb'nin tüm dokularda bulunmadığı ancak böbrekte saptandığı

bilinmektedir. Bu durum, leptinin böbrek dokusunda da fonksiyonel etkilerinin olduğunu göstermektedir. Leptin reseptörünün pek çok organda bulunması, gerçek bir pleotropik hormon olarak leptinin enerji metabolizmasının yanı sıra, çeşitli periferel fonksiyonları yönettiğini düşündürmektedir.

2.2.3. Leptinin Fonksiyonları

Leptinin enerji dengesini kontrol ettiği akış şeması şekil 2.1'de özetlenmiştir (23). Kalori alımındaki artış ve enerji harcamasında azalma adipozit boyutunda artışa neden olur. Bu durum henüz tam olarak bilinmeyen bir şekilde leptin yapımı ve salınımında artışa neden olur.

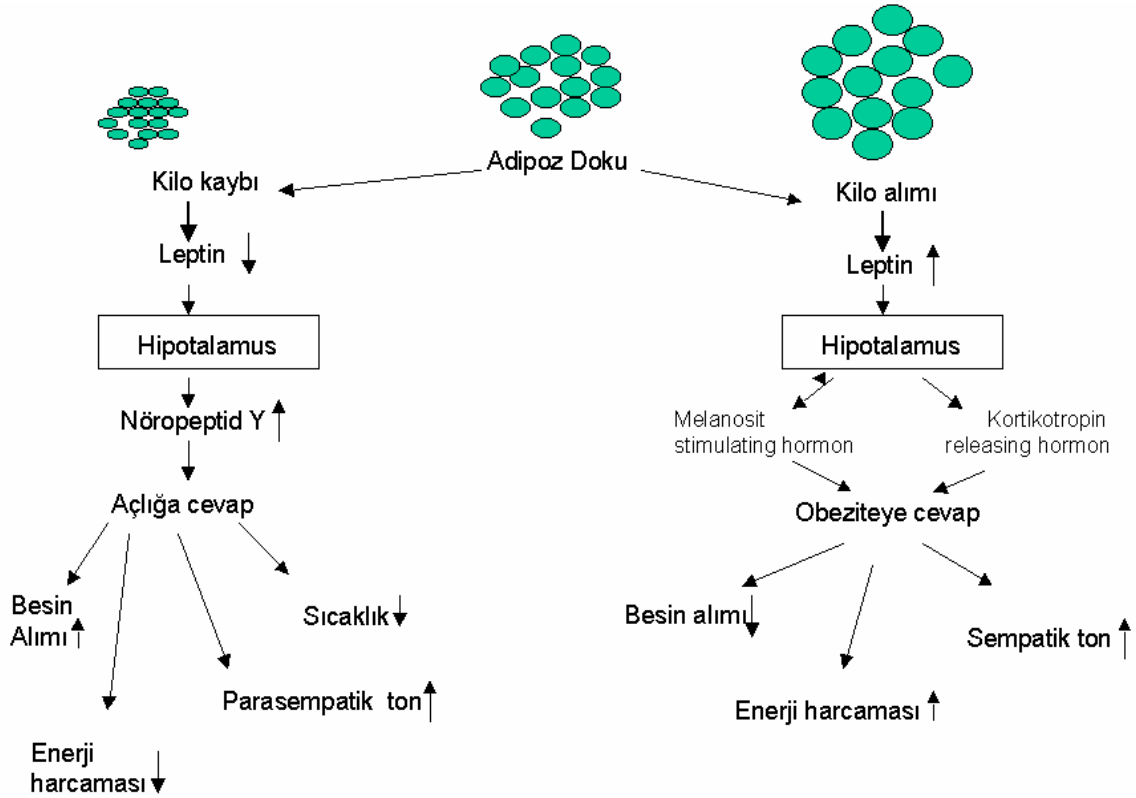
Leptinin santral etkileri:

Leptin dolaşıma salındıktan sonra leptin bağlayıcı proteinlere bağlanır ve sonunda koroid pleksusta bulunan reseptörler aracılığı ile beyin-omurilik sıvısına geçer. Hipotalamusta, leptin reseptörüne bağlanma bir sinyal kaskadını harekete geçirir ve bu da, çeşitli genlerin aktivasyon ve deaktivasyonuna neden olur. Leptinin hipotalamustaki temel etkisi, nöropeptid Y yapımını azaltmaktır. Nöropeptid Y bilinen en güçlü iştah uyarıcıdır. Ayrıca, leptin paraventriküler nükleusda bir başka yiyecek alımı inhibitorü olan kortikotropin releasing hormon salınımını artırır (22). Ek olarak, yeme davranışı üzerine etkisi olan melanokortinlerin salınımının leptin tarafından uyarıldığı bilinmektedir (24). Beyindeki serotonin sistemleri de iştahın nöral regülasyonunda görev alırlar ve muhtemelen leptin ve serotonin reseptörleri beslenme ve vücut ağırlığı kontrolünde etkileşmektedirler. Tüm bu etkiler sayesinde leptin, iştahta azalmaya ve enerji harcamasında artışa, sonuçta kilo kaybına neden olur (23)(Şekil 2).

Genelde, dolaşımdaki leptin konsantrasyonu adipoz doku miktarı ile orantılıdır. Adipoz doku kitlesindeki değişiklikler, leptin konsantrasyonunda değişikliklere neden olur. Kilo alımı leptin konsantrasyonunu belirgin şekilde artırır.

Leptin sentezi çeşitli hormonlar ve farmakolojik ajanlarla da kontrol edilir (25). İnsülin ve dekzametazon leptin sentezini uyarırken, testesteron ve β -adrenerjik agonistler leptin yapımını inhibe ederler (23).

Leptin ile vücut yağ kitlesi arasında güçlü bir korelasyon olmasına rağmen dolaşan leptin düzeyleri normal kilolu ve obez kişilerde çok fazla kişiler arası değişiklikler göstermektedir. Leptin kan-beyin bariyerinden pasif difüzyonla geçemeyecek bir büyüklüğe sahiptir. Beyin-omurilik sıvısına leptin geçişi, doyumabilir ve sıcaklık duyarlı bir transport mekanizması aracılığı ile olur (22). Bu durum, yüksek leptin düzeyine sahip obez kişilerde leptinin fonksiyonlarına karşı olan direnci açıklamaktadır. Buna göre, obez kişilerde hipotalamus, doymuş olan transport mekanizmaları nedeni ile anormal derecede yüksek leptin düzeylerine maruz kalmaz. Bunun sonucunda obez kişi yemeye devam eder (22).



Şekil 2.1. Leptinin besin alımı ve enerji harcaması düzenlemesindeki rolü

Leptinin hipotalamusa ulaşmasını etkileyen bir diğer faktör de proteine bağlanmasıdır. İnsanda dolaşan leptinin %60-98'i serum proteinlerine bağlıdır, ancak obezlerde serbest leptin oranı artmıştır (26) ve bu durum da leptin rezistansına katkıda bulunur.

İştah üzerine etkisinin yanısıra, ek bir mekanizma olarak leptin enerji harcamasını artırarak vücut ağırlığının kontrolüne katkıda bulunur. Leptinin enerji harcamasını artırma mekanizmalarının kahverengi yağ dokusunda artmış termogenez, artmış sempatik sinir aktivitesi ve norepinefrin devri olduğu düşünülmektedir (27). Bir başka mekanizma ise leptinin anjiogenez üzerine lokal uyarıcı etkisidir. Leptinin yaptığı bu lokal anjogenik uyarısı yağ depolarından lipid salınımının etkinliğini artırmaktadır (28).

Leptinin periferik etkileri

Leptin reseptörünün izoformlarının, pek çok periferik dokuda bulunduğu bildirilmiştir. Bu da, leptinin santral etkilerinin yanısıra çok sayıda periferik etkisi olduğunu düşündürmektedir (Tablo 2.4).

Pankreas

Ob-R'ünün bir varyantının, pankreatik ve hepatik hücrelerde bulunduğu görülmüştür. Hiperinsülinemik farelerde, leptinin pankreatik insülin sekresyonunu doza bağlı olarak inhibe ettiği görülmüştür (29).

Tablo 2.4. Leptinin santral ve periferik etkileri

<i>Santral Sinir Sistemindeki Etkiler</i>	<i>Periferik Organlardaki Etkiler</i>
İştahı azaltır Enerji harcamasını artırır	Pankreatik insülin salınımını inhibe eder Diürez ve natriürezini artırır Sempatik sinir istemini uyarır Anjiogenezi uyarır Hematopoezi artırır

Diürez-Natriürez

Böbrek dokusunun Ob-Rb reseptörünü eksprese ettiği gösterilmiştir. Deney hayvanlarında akut leptin infüzyonunun böbrek kan akımı ve glomerüler filtrasyonu artırmadan, direk tübüller üzerine etkiyerek, diürez ve natriürece neden olduğu görülmüştür (30).

Sempatik Sinir Sistemi

Leptinin intraserebro-ventriküler infüzyonu sempatik sinir sistemi aktivitesini artırmakta ve iskelet kasına kan akımını azaltmaktadır (31). Sıçanlarda santral sinir sisteminde kronik leptin düzeyi yüksekliğinin kalp hız ve kan basıncını artırdığı saptanmıştır. Bu durum obezite ilişkili hipertansiyonda rol oynayabilir.

Anjiogenez-Hematopoez

Leptinin, damar gelişimini uyarıcı bir anjiogenik faktör olduğu düşünülmektedir (32). Pek çok sitokin, biyolojik etkilerini hemopoetin reseptör ailesi üzerinden gerçekleştirmektedir. Leptin reseptörü de sitokin reseptör ailesinin bir üyesidir. Son zamanlardaki çalışmalar leptinin hematopoezin çeşitli basamaklarında ve makrofaj fonksiyonunun kontrolünde rol oynadığını göstermektedir (33). Leptin reseptörünün CD34+ plöripotent hematopoetik kök hücrelerde eksprese edildiği gösterilmiştir. İn vitro çalışmalarda leptinin hematopoetik kök hücre farklılaşması ve proliferasyonunu uyardığını göstermiştir. Leptin ile eritropoetin etkileri arasında sinerjizm olabileceği düşünülmektedir (34). Leptinin, matür makrofajlar üzerine de uyarıcı etkisi bulunmaktadır.

Kemik iliğinde bulunan adipozitlerin görevi tam olarak bilinmemektedir ve insan kemik iliği hücrelerinden yapılan kültürlerde yüksek oranda leptin ekspresyonu olduğu saptanmıştır (35). Bu bulgular, kemik iliğinde bulunan adipozitlerin leptin salgılayarak, komşuluklarındaki hematopoetik kök hücreleri etkileyebileceğini düşündürmektedir.

2.2.4. Leptin ve fibrinolitik sistem ilişkisi

Obezitede arteriyel ve venöz tromboz riskinin arttığı ve bu durumun obezitede artmış kardiyovasküler morbidite ve mortalitenin önemli bir belirleyicisi olduğu bilinmektedir (36). Çeşitli çalışmalarda obezlerde hemostatik dengenin protrombotik duruma neden olacak şekilde bozulduğu gösterilmiştir (36).

Obez ve normal vücut ağırlıklı kadın hastalarda yapılan çalışmalarda, obez hastalarda fibrinojen, von Willebrand faktör gibi protrombotik faktörler ve faktör VII plazma düzeylerinin yüksek olduğu saptanmıştır. Özellikle, plazma von Willebrand faktörün direk olarak santral yağ dağılımı ile diğer metabolik ve metabolik olmayan değişkenlerden bağımsız olarak korele olduğu görülmüştür. Yine obez erkeklerde yapılan bir çalışmada plazma fibrinojen ve vWF düzeylerinin yüksek, plazma fibrinojen düzeylerinin santral yağ dağılımı ile korele olduğu görülmüştür (37).

Leptinin obezlerde görülen tromboza eğilim ve hemostatik dengesizliğe katkıda bulunduğu bilinmekte ve obezite ile kardiyovasküler mortalite artışı arasındaki ilişkide sorumlu olduğu düşünülmektedir. Leptin eksikliği olan farelerde yapılan çalışmalarda, arteriyel hasarlanma sonrası tromboz sürelerinin uzadığı, dışardan leptin verilmesinin bu durumu düzelttiği gözlenmiştir (38). Leptinin; platelet agregasyonunu, leptin reseptör eksikliği olan hayvanlarda uyarmadığı gözlenmiştir. Bu nedenle, leptinin plateletler üzerinde etkisinin direk reseptör üzerinden olduğu düşünülmüştür. Obezlerde görülen düzeylerde leptin konsantrasyonlarının hem platelet hem de endotel hücreleri üzerine etkiyerek trombotik eğilimi arttırdığı görülmüştür (39). Sağlıklı kadınlarla karşılaştırıldığında, obez kadınlarda leptin, von Willebrand faktör, faktör VIIa ve protrombin1+2'nin belirgin şekilde yüksek olduğu ve leptin düzeylerinin bu faktör düzeyleri ile anlamlı korelasyon gösterdiği saptanmıştır (36). Kilo kaybının ise, hem endotelial hem de koagülatif faktör düzeylerinde düşmeye neden olduğu görülmüştür. Bu sonuçlar, yüksek leptin düzeylerinin fibrinolitik aktivitede azalmaya neden olduğunu düşündürmektedir.

2.3. Kronik Böbrek Yetmezliğinde Leptin

2.3.1. Leptinin Renal Klerensi

Leptin molekülü 16 kDa ağırlığında olduğu için, glomerüler klerensi mümkün olmaktadır. İnsanlarda yapılan çalışmalarda, leptin düzeyi aorta ve renal venden alınan kan örneklerinde ölçülmüş ve normal renal fonksiyonu olan erişkinlerde leptin düzeyinin böbrekten geçerken %12 oranında azaldığı saptanmıştır. Orta derecede renal yetmezliği olan hastalarda, renal vasküler yatakta leptin klerensi olmadığı görülmüştür (40). Elde edilen veriler böbreğin leptin klerensinde majör rol oynadığını göstermektedir. Bu verileri destekler şekilde, tip-II diabet hastalarında yapılan bir çalışmada serum kreatinini ile plasma leptin düzeyleri arasında anlamlı pozitif korelasyon saptanmıştır (41).

Hayvan deneylerinde ise, radyoaktif olarak işaretlenmiş leptin kullanılarak, bilateral nefrektomili sıçanlarda leptin klerensinin %19 oranında azaldığını saptanmıştır (23). Ek olarak, idrar örneklerinde leptin saptanamamış ve renal vendede leptin metabolitlerine rastlanmamıştır. Bu bulgu da, leptinin glomerülden filtre olduğunu ve proksimal tübülden geri emildiğini göstermektedir. Radyoaktif olarak işaretlenmiş leptinin tüm vücut klerensinin 5.4 ml/dk/kg olduğu ölçülmüş ve bunun leptinin renal klerensinden (5.3 ml/dk/kg) çok az farklı olduğu görülmüştür. Bu sonuç, böbreklerin neredeyse leptin klerensinin %100'ünden sorumlu olduğunu göstermektedir. Sıçanlarda yapılan in vivo çalışmalarda, leptinin renal eliminasyonundaki temel mekanizmanın glomerüler filtrasyondan çok, böbrek dokusu tarafından "uptake" ve yıkımı olduğu öne sürülmüştür (3). Renal transplantasyon sonrası, serum leptin düzeylerinin normale döndüğünün gösterilmesi de, böbreğin leptin metabolizmasındaki rolünü desteklemektedir (42). Ancak leptin düzeyleri tüm KBY hastalarında yüksek değildir. Özellikle düşük vücut kitle indeksine sahip, düşük plasma insülin düzeyi olan erkek hastaların leptin düzeyleri normal hatta, düşük bulunabilir. KBY hastalarının bir kısmında diğer dokuların, özellikle iç organların leptin metabolizması konusunda daha aktif duruma geldiğine dair bulgular vardır (43). Yine KBY 'nde artmış leptin düzeylerinin negatif feedback ile adipozitlerden leptin salınımını azaltması da muhtemeldir. Üremik hastalarda, artmış leptin

düzeyleri nedeni ile “down—regülasyon” sonucunda ob geni ekspresyonunun daha düşük olduğunu gösteren çalışmalar vardır (44). Böylece üremide serum leptin düzeyleri temel olarak iki mekanizmadan etkilenmektedir:

1. Böbrekten atılımın azalması
2. Adipoz dokudan leptin yapımının negatif feedback ile inhibisyonu

İkinci mekanizmanın baskın olması bazı KBY hastalarında görülen normal serum leptin düzeylerini açıklayabilir.

Üremik hastalarda leptin düzeylerini etkileyen başka bir faktör de kronik inflamasyondur. Bu hastalarda artmış sitokin yapımı armıştır. C-reaktif protein (CRP) düzeyi yüksek olan hastalarda leptin mRNA ekspresyonunun arttığı görülmüştür (45).

Sağlıklı kişilerde leptin yapımını uyarıcı artmış vücut kitle indeksi ve hiperinsülinemi gibi nedenler üremik hastalarda da leptin mRNA'yı uyarır. Üremik hastalarda leptin ile insülin düzeyleri arasında direk korelasyon olduğu gösterilmiştir (46). Sonuçta, üremik hastalarda insülin leptinin güçlü bir modülatörüdür. Bu açıdan, KBY hastalarında büyüme hormonu ve “insülin like growth factor-1” verilmesi, serum leptin düzeylerini etkilemektedir.

2.3.2. Leptinin Üremik Anoreksideki Rolü

Üremi sıklıkla yetersiz gıda alımı ve malnütrisyonu neden olur. Üremideki artmış serum leptin düzeyleri, eğer leptin reseptörleri “down-regüle” olmamış ise pek çok metabolik süreci etkiler. Leptinin üremik hastalarda iştahı baskılayabilmesi için, dolaşımdaki leptinin büyük oranda proteine bağlanmamış olması, leptin reseptöründe, post-reseptör uyarıda ve leptinin kan-beyin-bariyerini geçmesinde bir sorun olmaması gereklidir (22). Bunlar üremik hastalarda henüz iyi dokümente edilmiş değildir. Ancak çeşitli kesitsel çalışmalarda üremik hastalarda leptin ve anoreksi arasındaki ilişki incelenmiştir. Bazı çalışmalarda üremik hastalarda leptin /vücut kitle indeksi oranı ile diyetle protein alımı arasında negatif korelasyon saptanmış, bu bulgu leptinin malnütrisyonu katkıda bulunduğunu desteklemiştir (22).

Ayrıca üremik çocuklarda, leptin düzeyi ile spontan enerji alımı arasında negatif korelasyon saptanmıştır (47). Buna karşılık, bazı çalışmalarda ise üremik hastalarda leptin düzeyi ile yakın dönemde vücut ağırlığı değişimi ve nütrisyonel durum arasında ilişki gösterilememiştir (48) ve leptinin daha çok iyi nütrisyonel durumun bir göstergesi olabileceği öne sürülmüştür. Bu nedenle, leptinin üremik hastalardaki anoreksiye katkısını açıklamak için yeni çalışmalara ihtiyaç vardır.

2.3.3. Üremik Hastalarda Leptinin Diğer Fonksiyonları

Leptinin pankreatik insülin salınımı üzerine etkileri üremik hastalarda incelendiğinde, hayvan deneylerindeki sonuçlara benzer şekilde, serum leptin düzeyinin vücut yağ yüzdesine oranla arttığı durumlarda, plasma insülin düzeylerinin artmadığı gözlenmiştir (46). Bu bulgular da, hiperleptineminin üremik hastalarda görülen glokoz intoleransına katkıda bulunduğunu düşündürmektedir.

Leptinin natriürez ve diürez ile sempatik sinir sistemi aktivasyonu gibi etkileri göz önüne alındığında; özellikle natriürez fonksiyonuna dirençli ancak sempatik sinir sistemi uyarımına dirençli olmayan obez ve üremik hastalarda neden tuza hassas hipertansiyon gelişiminin sık olduğu açıklanabilir.

Hematopoetik sistem üzerine etkileri göz önüne alındığında, üremik hastalarda leptin düzeyi ile haftalık eritropoietin dozu arasında negatif ilişki olduğu gösterilmiştir (49). Bu bulgular, üremik hastalarda leptin gibi eritropoetin dışı hematopoetik faktörlerin eritropoez üzerine etkilerinin olduğunu göstermektedir.

2.4. Kronik Böbrek Yetmezliğinde Hemostaz

2.4.1. Kronik Böbrek Yetmezliğinde Koagülasyon Faktörleri

Kronik böbrek yetmezliğinde, hem kanama eğilimi, hem de hiperkoagubilité bir arada bulunur (50). KBY hastalarında trombosit disfonksiyonu ve hemodiyaliz sırasında uygulanan aralıklı antikoagülasyon hemorajik komplikasyonlar için bir risk oluştururken, trombotik olaylar da önemli sıklıkta görülmektedir. Vasküler giriş

trombozu, koroner arter oklüzyonları, serebral vasküler, santral retinal ven, subklavian ven trombozları sık görülen trombotik komplikasyonlar arasındadır. Doğal olarak, özellikle hemodiyaliz hastalarında lokal ve hemodinamik faktörler bu komplikasyonların gelişmesinde önemli rol oynamaktadır. Ancak, çeşitli, koagülasyon faktörleri, inhibitör ve fibrinolitik faktörlerin miktar ve fonksiyonlarındaki değişiklikler yada aralarındaki dengenin bozulması da bu duruma katkıda bulunmaktadır. Bu açıdan, KBY hastalarında yapılan çeşitli çalışmalarda faktör VIII düzeylerinde yükselme, fibrinolitik aktivitede bozulma, antitrombin-III eksikliği ve serbest protein S düzeylerinde azalma gösterilmiştir (51-56). Vaziri ve ark.(54) hemodiyaliz hastalarında yaptıkları bir çalışmada, faktör XII düzeyini kontrol grubuna benzer bulmakla birlikte, aktivitesini düşük bulmuşlardır. Faktör XII aktivite indeksindeki (aktivite/antijen oranı) bu düşüklük, daha önce iskemik kalp hastalığı olan hastalarda da bildirilmiştir (57). Benzer şekilde faktör IX aktivite indeksi de düşük bulunmuştur. Buna karşılık, KBY hastalarında von Willebrand antijeninin belirgin şekilde yüksek olduğunu bildiren çalışmalar mevcuttur (58). Bir endotel kökenli protein olan von Willebrand faktörünün artması endoteli ilgilendiren bir strese işaret etmektedir ve benzer şekilde nefrotik sendrom, stabil olmayan anjina pectoris, fatal kardiyovasküler hastalık, esansiyel hipertansiyon gibi protrombotik durumlarda da arttığı gözlenmiştir. Ayrıca KBY hastalarında faktör VII düzeyi de artmış bulunmuştur (56). Genel popülasyonda da, artmış faktör VII düzeyleri ile kardiyovasküler hastalık arasında ilişki olduğu gösterilmiştir (59) (Şekil 2.2).

KBY hastalarında koagülasyonun ortak yolunda da pek çok anormallikler saptanmıştır. Örneğin faktör X ve II'nin aktivite indeksleri düşük saptanmıştır. Koagülasyon faktörlerinin aktivite indekslerindeki azalmanın, bu proteinlerin düşük düzeyde aktivasyonunu takiben meydana gelen inaktivasyona bağlı olabileceği düşünülmektedir (58). Ayrıca bazı üremik inhibitörlerin de bu proteinlerin azalmış aktivite indekslerine katkısı olabilir.

Literatürdeki çalışmalarda, KBY hastalarında fibrinojen düzeyi yüksek saptanmıştır (52). Genel popülasyonda hiperfibrinojeneminin iskemik kalp hastalığı açısından bağımsız bir risk faktörü olarak bildirilmiştir (58). Bu nedenle, hiperfibrinojenemi KBY hastalarında lipid bozuklukları, hipertansiyon, insülin rezistansı ve vasküler

kalsifikasyon gibi çok sayıda risk faktörünün yanı sıra, bu popülasyonda görülen iskemik kalp hastalığı riskine katkıda bulunmaktadır (60).

Sadece ultrafiltrasyon yapılmasına rağmen, plazma von Willebrand faktör ve fibrinojen konsantrasyonlarında hemodiyaliz sonrası belirgin azalma olduğu görülmüştür. Bu durumun, hemodiyaliz sırasında koagülasyon sistemi ve trombositlerin aktivasyonu ile ilgili olarak nonenzimatik koagülasyon faktörlerinin tüketilmesine bağlı olduğu düşünülmektedir (61). Ayrıca, bu proteinlerin diyaliz membranı ve setlerde adsorbe olması da katkıda bulunmaktadır.

2.4.2. Kronik Böbrek Yetmezliğinde Fibrinolitik Sistem

Hemodiyaliz hastalarında ekstrakorporeal dolaşımın koagülasyon sistemini olduğu kadar fibrinolitik sistemi de aktive ettiği bilinmektedir (62). Fibrinolitik sistem aktivasyonunun koagülasyon sistemi aktivasyonuna sekonder olduğu düşünülmektedir (63).

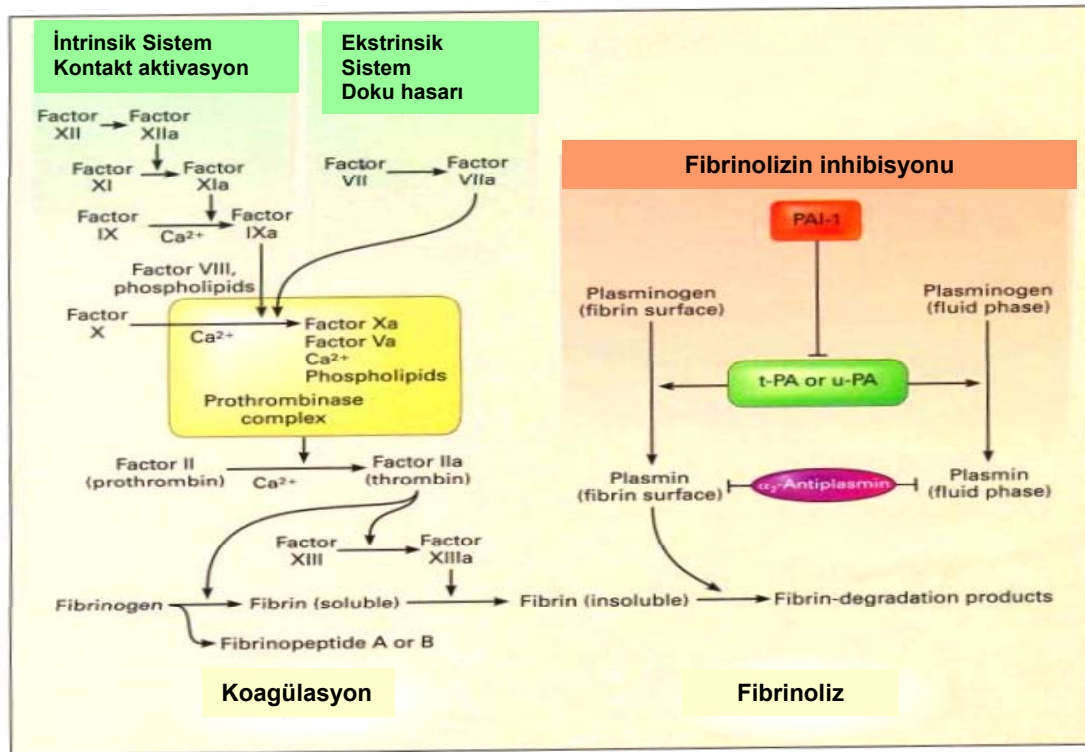
KBY hastalarında fibrinolitik aktivitede görülen belirgin bozukluklar bildirilmiştir (55, 64). Bu bozukluklar, nonspesifik üremik materyal birikimine bağlanmıştır. Defektif fibrinolitik sistem aktivitesinin hemodiyaliz sırasında geçici olarak düzeldiğinin görülmesi de, inhibitör maddelerin uzaklaştırılması ve plasminojen aktivatör salınımı ile açıklanabilir.

KBY hastalarında plasminojen ve uyarılmamış doku plasminojen aktivatör (t-PA) düzeylerinin düşük olduğu gösterilmiştir. Benzer şekilde çok potent bir plasmin inhibitörü olan α_2 - antiplasmin antijen konsantrasyonunda artışla birlikte, antiplasmin aktivitesinde düşüş bildirilmiştir. Bu bulgu, daha çok aktiviteden yoksun ancak antijen konsantrasyonlarının korunmasına neden olan plazmin- α_2 -antiplasmin komplekslerinin varlığına bağlanabilir. Literatürde KBY hastalarında plazmin-- α_2 -antiplasmin komplekslerinin artmış olduğunu gösterilmiştir. Bu bulgu, fibrinolizisin *in vivo* olarak aktive olduğuna işaret etmektedir.

2.4.3. Kronik Böbrek Yetmezliğinde İnhibitör Sistem

KBY hastalarında antitrombin III düzeyinde azalma, total protein S konsantrasyonunda artışa karşın fonksiyonel olarak serbest protein S düzeyinde azalma gösterilmiştir ve bu bulgular bir hiperkoagülasyon durumuna işaret etmektedir (54, 59). Protein C aktivitesinin hemodiyaliz hastalarında normal düzeylerde olup, hemodiyaliz sonrası arttığını bildiren yayınlar mevcuttur (59, 63).

Hemodiyaliz hastalarına benzer şekilde periton diyalizi hastalarında (PD) hiperkoagübilite ve buna sekonder hiperfibrinoliz gelişmektedir (63). PD hastalarında ekstrakorporeal dolaşım için heparin gerekmemektedir. Ancak daha farklı mekanizmalar ile hiperkoagülasyona eğilim artmaktadır (63).



Şekil 2.2. Fibrinolitik ve koagülasyon sistemleri

Bu mekanizmalardan biri PD hastalarında transperitoneal protein kaybıdır. Nefrotik sendromlu hastalara benzer şekilde transperitoneal protein kaybı hepatik protein

sentezini uyarmakta; bunun sonucunda diğer proteinlerle birlikte bazı koagülasyon faktörlerinin de yapımı artmaktadır.

Periton sıvısında bulunan glukozun emilimi ile artmış kalori alımı PD hastalarında hiperlipidemiye eğilimi artırmaktadır. PD hastalarında koagülasyon ve fibrinolitik aktivitenin lipid bozuklukları ile ilişkili olduğu bildirilmektedir (65).

2.5. Kronik Böbrek Yetmezliğinde Plasminojen Aktivatör İnhibitor-1

2.5.1. Plazminojen Aktivatör İnhibitor-1

Plasminojen aktivatör inhibitörleri, serin proteaz inhibitörleri ailesindedir ve kanın koagülasyonunda merkezi düzenleyici bir role sahiptir. Bu inhibitör ürokinaz tip ve doku tipi plasminojen aktivatörleri ile protein –C için bir hedef olarak işlev görür. PAİ-1 ler, serin proteaz inhibitörleri içinde in vivo olarak ayrı aktif ve inaktif (latent) konfirmasyonlar göstererek bir farklılık gösterirler.

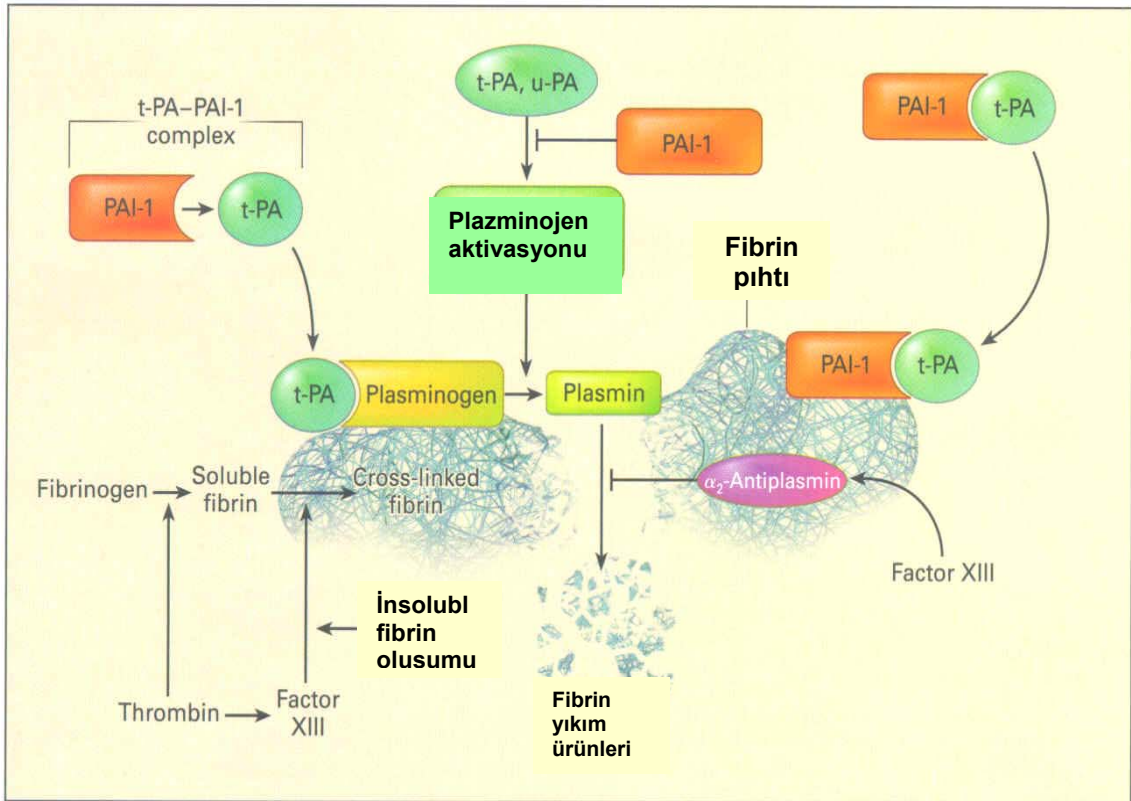
İki majör plasminojen aktivatör inhibitöründen ağırlıkta olanı PAİ-1 dir (Tablo 2.5) Yaklaşık 52000-M (48 kDa) ağırlığında, 379 amino asitten oluşan, tek zincirli, sisteinden fakir bir glikoproteindir. Endotel hücreleri, monosit, makrofaj, hepatosit, adiposit ve plateletlerden salgılanmaktadır. PAİ-1in salınımı sitokinler, büyüme faktörleri, global inflamatuvar yanıt içinde yer alan lipoproteinler tarafından uyarılır.

PAİ-1'nin, doku plasminojen aktivatörü ile gösterdiği hızlı etkileşim fibrinolizisin düzenlenmesinde majör bir kontrol noktası oluşturmaktadır (Şekil 2.3). Oldukça hareketli olan reaktif santral halka plasminojen aktivatörlerinin hızlı inhibisyonundan sorumludur. Yine bu bölge sayesinde unstabil aktif PAİ-1, stabil inaktif formuna dönüşür (37 °C t_{1/2}, 2 saat). İnaktif form, üre, guanidin hidroklor gibi denatüranlar tarafından kısmi olarak tekrar aktive edilebilir.

Trombositler trombin tarafından uyarıldığında PAİ-1 trombosit yüzeyinden salgılanır ve oluşan pıhtıyı prematür lizisten korur. Bu mekanizma, dolaşımda lokal olarak PAİ-

1 in konsantrasyonunun artmasına neden olur. Trombin ayrıca endotelden de PAI-1 salınımını uyarır (66).

Plazmin, fibrinin yıkımından sorumlu enzimdir. Trombüs yüzeyinde plazminojenin t-PA ve idrar plazminojen aktivatör (u-PA) tarafından kısmi olarak kesilmesi ile ortaya çıkar. Hem plazminojen, hem de t-PA fibrin yüzeyine bağlanırlar. Ancak bunun için, t-PA 'in PAI-1 'in inhibe edici etkisinden korunuyor olması gerekir ki, bu durum plazminojen aktivasyonunu ve fibrin yıkımını kolaylaştırır. Fibrinin polimerizasyonu, fibrine bağlı bulunan plazminojenin t-PA tarafından aktivasyonunu artırır. Bunun sonucunda, fibrinin yıkılması plazminojenin fibrin üzerinde yeni bağlanma noktaları açılmasına neden olur. Bu şekilde, üç boyutlu fibrin ağı içinde artan miktarlarda plazmin oluşması sağlanır. Öte yandan, fibrinin faktör 13'e bağlanması, t-PA bağlanma noktalarının



Şekil 2.3. Plasminojen aktivatör inhibitör-1'in fonksiyonları

maskelenmesine neden olur. Bu gözlemler, fibrinin kendi oluşma ve yıkımını , fibrin oluşumunun değişik aşamalarında fibrinolitik proteinlerin spesifik bağlanma noktalarının saklanma ve ekspozite olması gibi mekanizmalarla kontrol ettiğini göstermektedir (66) (Şekil 2.3).

Fibrinolitik reaksiyonlar fibrin yüzeyine sınırlı kalmakta ve sistemik hale gelmemektedir. Plazmin ve t-PA, inhibitörleri olan α_2 -antiplazmin ve PAI-1 tarafından inaktive edilmekten korunmaktadır. Ancak, PAI-1 de fibrine bağlanır ve bu bağlanma t-PA ve u-PA üzerindeki inhibitör etkisinin devamını sağlar. T-PA 'nın fibrine bağlanması, PAI-1 in inhibitör etkisini kısmi olarak açıklamaktadır. PAI-1 trombositlerde aktive olduktan sonra fibrine bağlı olarak pıhtı içine yerleşir ve t-PA ve u-PA ye devam eden inhibitör etkisi ile pıhtının lizise karşı direncini ve stabilitesini artırır.

PAI-1, t-PA ve u-PA 'in en hızlı etki eden inhibitörüdür. PAI-1' i fazla eksprese eden transgenik farelerde, doğumdan sonraki iki hafta içinde kuyruk ve arka bacak venlerinde trombotik oklüzyon görülmektedir. PAI-1 eksikliği olan farelerde trombositten zengin arteriyel trombusun t-PA tarafından daha hızlı lizise uğradığı saptanmıştır. Bu da, PAI-1' in inhibisyonunun trombusun devamını sağlamakta önemli olduğunu düşündürmektedir (66). Öte yandan PAI-1 eksikliği olan farelerde fertilitite, yaşam süresi, doku histolojisi ve gelişimin normal olduğu, kanamaya eğilim olmadığı saptanmıştır. Ancak komplet PAI-1 eksikliği olan bir hastada nisbeten şiddetli kanama diyatezi gözlenmiştir.

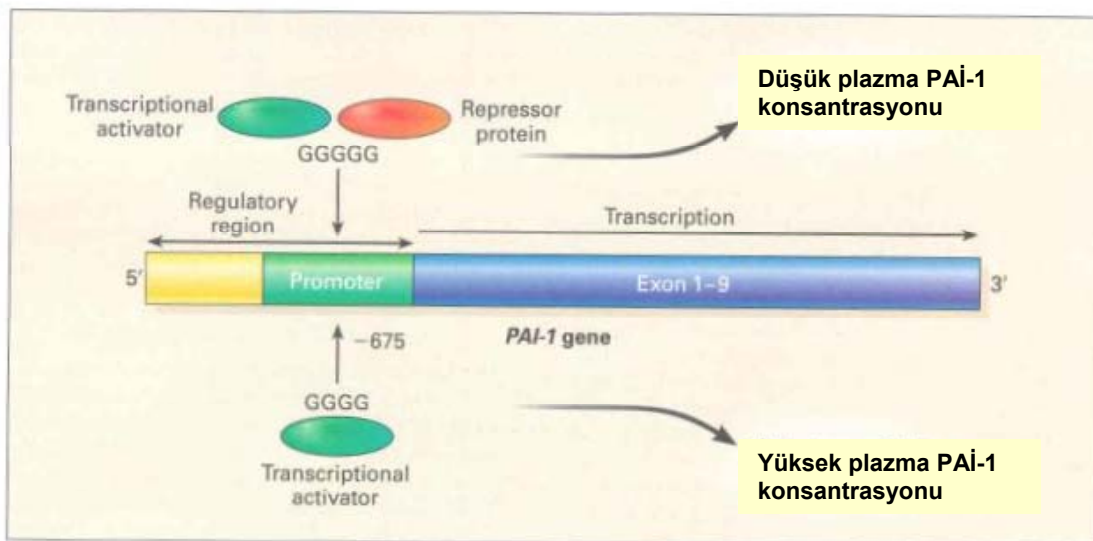
PAI-2 ise başlangıçta plasentadan pürifiye edilmiştir. PAI-2 393 amino asitlik bir serpin ailesi üyesidir. PAI-2 yi kodlayan gen 18q21-23 üzerinde yerleşmiştir ve 8 ekzonu vardır. PAI-2 47000 –M nonglikozile ve 60000-M glikozile olmak üzere iki formda mevcuttur. Fibrosarkom hücreleri ve lökositlerden salgılanır. İnsanda PAI-2 monosit ve makrofajların, inflamatuvar medyatörlere cevap olarak ürettiği major ürünlerden biridir. Fonksiyonel olarak hem çift zincirli t-PA hem de çift zincirli u-PA yı inhibe eder. Ancak, tek zincirli t-PA ve u-PA'da üzerinde çok etkili değildir. Sadece hamilelikte PAI-2 nin anlamlı kan düzeyleri saptanmıştır.

Tablo 2.5. Plasminogen aktivator inhibitörleri

	PAİ-1	PAİ-2
Molekül ağırlığı	52000	60000 (glikozile) 47000 (nonglikozile)
Amino asitler	402	393
İlgili kromozom	7	18
Sentez yeri	Endotel hücreleri, Monosit ve makrofajlar, Hepatositler, Adipositler	Plasenta, Monosite ve makrofajlar, Tümör hücreleri
Plasma konsantrasyonu (µg/ml)	0. 02	Belirlenmemiş
Serpin reaktif bölge	Arg346-Met347	Arg358-Thr359
Spesifite	u-PA=t-PA	u-PA >t-PA

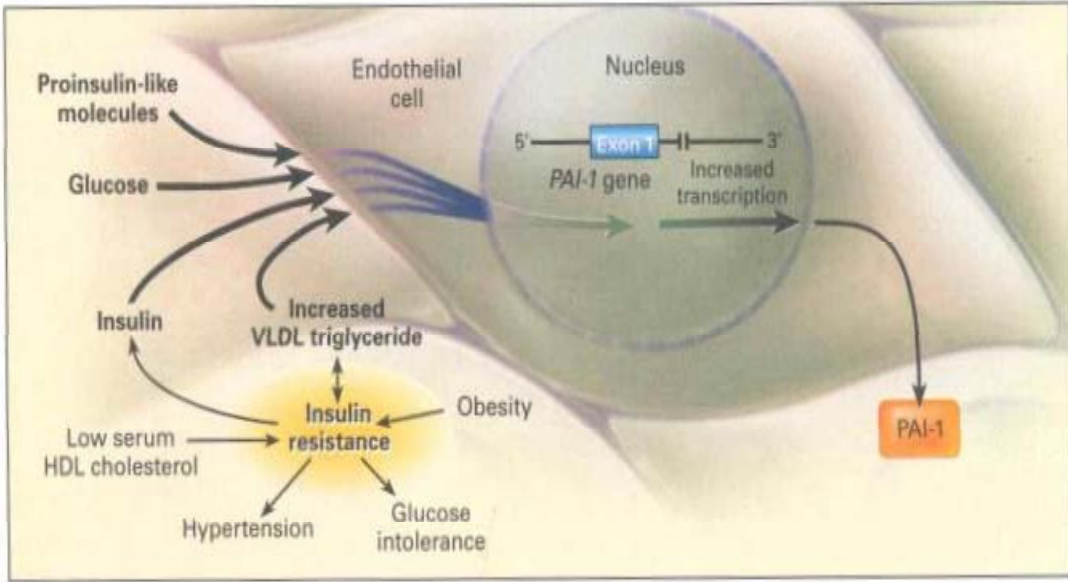
2.5.2. PAİ-1 Geni ve Polimorfizmi

İnsan geni kromozom 7 üzerinde bulunmaktadır ve 9 ekzon, 8 intron içermektedir (Şekil 2.4).



Şekil 2.4. PAİ-1 geni

PAI-1 genini regüle eden bölge ilk 187 baz çiftlik 5' ucunda endotel hücreleri ve fibroblast hücrelerine spesifik element ; -90 ve +75 pozisyonları arasında glukokortikoide cevaplı bölge ve -791 ve -546 bazları arasında "transforming growth factor- β " ya cevaplı bölge içermektedir. İnflamatuar sitokinler, lipopolisakkaridler, interlekin-1, tümör nekrozis faktör- α , TGF- β , çok düşük dansiteli lipoprotein (VLDL), anjiotensin II, trombin ve forbol esterleri PAI-1 ekspresyonunu, t-PA sentezini etkilemeden, mesaj ve protein düzeyinde artırmaktadır.



Şekil 2.5. PAI-1 gen regülasyonu

PAI-1 geni içinde çok sayıda polimorfizm tanımlanmıştır. Bunlar, sitozin-adenin (CA) dinükleotid tekrarı, *Hind*III restriksiyon-fragman-uzunluk polimorfizmi ve promotor bölgede tek baz çifti polimorfizmi (4 ya da 5 guanidin çifti; 4G/5G) şeklinde olabilmektedir. 4G alleleline homozigot olan hastalar (4G/4G genotipi), 5G alleleline homozigot olan hastalara (5G/5G fenotipi) oranla %25 oranında daha yüksek plazma

PAI-1 konsantrasyonuna sahiptir (67). In vitro çalışmalarda, transkripsiyon düzenleyici proteinlerin bu bölgeye bağlanmasında farklılıklar saptanmıştır. 4G alleli gen transkripsiyonunda artış ile ilişkilidir. Ayrıca in vitro çalışmalarda, trigliseritlerin 4G allelinin transkripsiyonu üzerine etkili olduğu görülmüştür. Çeşitli klinik ve laboratuvar çalışmaları, insülin rezistans sendromunda trigliseritlerin etkisi ile PAI-1 sentez ve salınımını bozulduğu ve bu değişikliklerin ateromatöz risk ile ilişkili olduğunu göstermiştir. Yaklaşık 1200 sağlıklı birey ve birinci derece yakınları üzerinde yapılan çalışmada, 4G allelinin miyokard enfarktüsü ile ilişkili olduğu saptanmıştır (66) (Şekil 2.5).

2.5.3. PAI-1 ve Kardiyovasküler Hastalık

Damar duvarında fibrin depolanmasında fibrinolitik sistemin düzenleyici rolü, vasküler hastalıkların gelişiminde bu sistemdeki bozuklukların ne derecede etkili olduğu sorusunu gündeme getirmiştir. Teoride, yüksek PAI-1 konsantrasyonlarında fibrinolizde bir miktar azalma ve bunun sonucunda fibrin birikimi ve trombus oluşumunda artış olması beklenir. Gerçekten de, yüksek PAI-1 konsantrasyonlarının çeşitli trombotik hastalıklara neden olduğu görülmüştür (68). Yine koroner arter hastalığı ile yüksek plazma PAI-1 düzeyleri arasında ilişki olduğu bildirilmiştir (2).

2.5.4. Kronik Böbrek Yetmezliğinde Plazminojen Aktivatör İnhibitör-1

KBY hastalarında diğer fibrinolitik faktörlerin yanı sıra PAI-1 düzeylerini de inceleyen çeşitli çalışmalar mevcuttur. Takamura (2) ve Irish (69), HD hastalarında serum PAI-1 düzeylerini kontrol ve PD hastalarından daha düşük bulmuşlardır. Bunun yanı sıra Gris ve ark. HD hastalarında PAI-1 düzeyinin artmış olduğunu göstermişlerdir (70). Ayrıca bu konuda daha bilinmeyen bazı mekanizmaların da rol oynayabileceği akılda tutulmalıdır.

2.5.5. PAİ-1, Vücut Kitle İndeksi ve Leptin İlişkisi

Çalışmalarda, obez kişilerde plazma PAİ-1 düzeyinin obez olmayanlara göre daha yüksek olduğu gösterilmiştir. Estelles ve ark. (71), 102 obez ve 105 sağlıklı çocuk üzerinde yaptıkları çalışmada, obez grupta PAİ-1 düzeylerinin sağlıklı kontrollere göre anlamlı şekilde yüksek olduğunu saptamışlardır. PAİ-1 düzeyleri vücut kitle indeksi (VKİ) ile anlamlı korelasyon göstermektedir. Obez çocukların 3 aylık izlemlerinde kilo kaybının PAİ-1 düzeylerinde düşmeye yol açtığı, beraberinde de fibrinolitik aktivitede düzelme geliştiği gözlenmiştir. Obezite ile yüksek PAİ-1 düzeylerine bağlı hipofibrinolitik fonksiyon arasındaki ilişkinin, obezlerde görülen kardiyovasküler komplikasyonlardan sorumlu olabileceği düşünülmektedir.

PAİ düzeyleri ile obezite ve VKİ arasındaki bu ilişki ve korelasyonun PAİ-1 in yağ dokusundan salınımının, başta insülin olmak üzere çeşitli obezite ilişkili faktörler tarafından uyarılması olduğunu öne sürenler vardır. Bunun yanı sıra artmış yağ kitlesi de PAİ-1 düzeyleri üzerinde etkilidir. Bunu destekler şekilde, plazma PAİ-1 düzeylerinin metabolik ve metabolik olmayan değişkenlerden bağımsız olarak, visseral yağ kitlesi ile korelasyon gösterdiği görülmüştür (37).

Öte yandan obezite ve VKİ ile yakın ilişki gösteren leptin düzeylerinin PAİ-1 düzeylerine etkisini inceleyen çalışmalar da mevcuttur. Hem leptin hem de PAİ-1'nin adipozitede sentezleniyor olması nedeni ile leptin ve PAİ-1 arasında da korelasyon görülmesi beklenebilir. Marvi ve ark (72), hipokorik diyet ile 3 ay boyunca izleyerek kilo verdirdikleri kadınlarda leptin, VKİ ve PAİ-1 düzeylerinin ilişkisini araştırmışlardır. PAİ-1 düzeylerinin hem leptin düzeyleri hem de VKİ ile ilişkili olduğunu ancak multivaryans analizde PAİ-1 düzeylerinin asıl belirleyicisinin VKİ olduğunu saptamışlardır. De Mitrio ve ark (73), 61 diyabetik olmayan kadında leptin ile PAİ-1 düzeylerinin ilişkisini incelemişler ve yine PAİ-1 düzeylerinin hem VKİ, hem de leptin düzeyleri ile ilişkili olduğunu göstermişlerdir. Ancak Marvi ve ark.(72), bu bulgularından farklı olarak, PAİ-1 düzeyleri ile leptin arasındaki pozitif korelasyonun VKİ etkisi kaldırıldıktan sonra da korunduğunu göstermişlerdir.

3. HASTALAR VE METOD

3.1.Hastalar

3.1.1. Çalışmaya Alınma Kriterleri

Çalışma Başkent Üniversitesi, Ankara, Adana ve Konya Araştırma ve Uygulama Hastaneleri'nde düzenli diyaliz programında olan veya düzenli aralıklarla bölümümüzde kontrol edilen kronik böbrek yetmezlikli hastalarda planlandı.

Çalışmaya alınma kriterleri aşağıdaki şekilde belirlendi:

1. Karaciğer fonksiyon testlerinin normal sınırlarda olması
2. Yakın zamanda inflamasyon/enfeksiyon ile ilgili belirti ve bulgular saptanmamış olması
3. Bilinen trombüs öyküsünün olmaması
4. Son bir ay içinde kan transfüzyonu almamış olması.

Bu kriterlere uyan 36 hemodiyaliz ve 19 periton diyalizi hastası çalışmaya alındı. Kontrol grubu olarak yaş ve cinsiyet yönünden benzer özelliklere sahip olan 15 sağlıklı çocuk alındı.

Tüm hastaların, boyları, vücut ağırlıkları, kronik böbrek yetmezliğine neden olan primer hastalıkları, diyaliz süreleri, kullandıkları antihipertansif ve fosfor bağlayıcı ilaçlar, intravenöz demir veya D vitamini kullanımı kaydedildi.

Çalışma, Başkent Üniversitesi Etik Kurulu tarafından onaylandı. Çalışmaya katılan her birey için yazılı bilgilendirilmiş onay alındı.

3.1.2. Hemodiyaliz Hastaları

Çalışmaya alınan 36 hemodiyaliz hastasının yaşları 9-19 yıl arasında değişmekteydi ve 19'u kız,17'si erkekti. Kronik böbrek yetmezliğine neden olan primer hastalık 16 'sında ürolojik nedenler, 2'sinde nefronfitizis, 9'unda kronik glomerülonefrit, 1'inde tübülointerstisyel nefrit, 1'inde renal agenezi, 1'inde polikistik böbrek hastalığı idi ve

6'sında KBY nedeni bilinmemekte idi. Bu gruptaki hastalardan 16'sı antihipertansif tedavi, 3'ü IV demir, 8'i intravenöz D vitamini tedavisi almaktaydı. Vitamin D tedavisi parathormon düzeylerine göre düzenlenmekteydi. Fosfor bağlayıcı olarak kalsiyum asetat ve kalsiyum karbonat kullanılmaktaydı.

Hemodiyaliz hastaları haftada 2-3 kez 4 saat süre ile hemofan membranlar kullanılarak, A-V fistül aracılığı ile ve bikoarbonatlı solüsyonlarla diyalize alınmaktaydı.

3.1.3. Periton Diyalizi Hastaları

Çalışmaya alınan 19 periton diyalizi hastasının yaşları 6-18 yıl arasında değişmekteydi ve 10'u kız, 9'u erkekti. Kronik böbrek yetmezliğine neden olan primer hastalık 8'sında ürolojik nedenler, 2'sinde nefronofitizis, 1'inde polikistik böbrek, 3'ünde kronik glomerülonefrit, 3'ünde renal agenezi idi ve 2'sinde KBY 'e neden olan hastalık bilinmemekteydi. Bu gruptaki hastaların 9'u antihipertansif tedavi, 2'si IV demir ve 4'ü IV D vitamini tedavisi almaktaydı. Fosfor bağlayıcı olarak kalsiyum asetat ve kalsiyum karbonat kullanılmaktaydı.

Periton diyalizi hastalarında, %1.36-3.86 glukoz içeren solüsyonlar kullanılmaktaydı. Hastaların 8'ine aletli periton diyalizi, 11'ine sürekli ayaktan periton diyalizi uygulanmaktaydı.

3.1.4. Kontrol Bireyleri

Çalışmaya alınan 15 kontrol bireyinin yaşları 9 ile 18 yıl arasında değişmekteydi ve 9'u kız, 6'sı erkekti. Kontrol grubu, fizik inceleme ve laboratuvar tetkiklerinde patolojik bulgu saptanmayan sağlıklı çocuklardan oluşmaktaydı.

3.2. Vücut Kitle İndeksi ve Eritropoetin dozu

Vücut kitle indeksi (VKİ) vücut ağırlığının (kg) boyun (m) karesine bölünmesi ile hesaplandı. Toplam 55 diyalize giren hastanın 6'sı dışında hepsi eritropoetin tedavisi almaktaydı. Eritropoetin için haftalık kilogram başına eritropoetin dozu ve eritropoetin/Hematokrit oranları hesaplandı.

3.3. Kan Örnekleme

Kan örnekleri tüm bireylerden, gece boyu açlığı takiben sabah erken saatte (08:00) olacak şekilde; hemodiyaliz hastalarında hemodiyalize girmeden önce, periton diyaliz hastaları ve kontrol bireylerinde rutin kontrol sırasında alındı.

PAI-1 çalışılmak üzere kan örnekleri periferik venden venöz staz olmadan 21 G iğne kullanılarak, 0.3 mL %3.8 sodyum sitrat içeren tüplere alındı. Örneklemeden hemen sonra 1000 rpm'de 15 dk santrifuj edilerek trombositden fakir plasma elde edildi ve örnekler analiz edilene kadar -20°C'de saklandı.

3.4. Laboratuvar İncelemeleri

Çalışmaya alınan tüm bireylerden, tam kan sayımı, serum glukoz, BUN, kreatinin, ürik asit, total protein, albumin, trigliserit, LDL, HDL, VLDL, demir (Fe), demir bağlama kapasitesi (FeBK), ferritin, parathormon, eritrosit sedimentasyon hızı, C-reaktif protein, PT, PTT, fibrinojen, serum leptin ve PAI-1 düzeyleri çalışıldı.

3.5. Leptin Metodu

Serum leptin düzeyleri, Biosource Leptin ELISA kit (Katalog No: KAP2281, BioSource Europe S.A., Belçika) ile çalışıldı. Standart, kontrol ve örneklerden 50 µl alınarak, uygun kuyucuklara yerleştirildi. Her kuyucukta 100 µl anti-leptin koagülat ve 50 µl inkübasyon buffer eklendi. Oda sıcaklığında horizontal olarak karıştırılarak 700 rpm de 2 saat süresince inkübe edildi. Her kuyucuktaki sıvı aspire edildi. Plateler her well içine 0.4 ml BioSource Wash solüsyonu eklenip aspire edilerek yıkandı. Takip eden 15 dk içinde, her welle 100 µl kromojenik solüsyon eklenerek, plateler oda sıcaklığında güneş ışığından korunarak horizontal olarak karıştırılarak 700 rpm de 30 dakika süresince inkübe edildi. Ardından her kuyucuğa 200 µl "stop reagent" eklendi. İzleyen 3 saat içinde absorbanslar 450 ve 490 nm de okunarak sonuçlar hesaplandı. Kullanılan kit için normal değerler lean erkek popülasyon için 2.4 ± 1.1 ng/ml, lean kadın popülasyon için 6.6 ± 3.0 ng/ml idi.

3.6. PAİ-1 Metodu

Serum PAİ-1 düzeyleri, PAİ-1 Activity Assay Kit (Katalog No: ECM610, Chemicon International, Inc., CA, USA) ile çalışıldı. Bu kitin test prensibi, aktif u PA tarafından yıkılabilen ve 405 nm de optik densitesi ile saptanabilen bir kromojenik sübstrat kullanmaktır. PAİ-1 standardı aktivasyon buffer kullanılarak aktive edildi.

Doksan altı kuyucuklu bir "plate"nin her kuyucuğuna 10-150 µl aktive PAİ-1 içeren örnek veya PAİ-1 pozitif kontrolü eklendi. Total hacim 150 µl olacak şekilde deiyonize su eklendi. Ardından her kuyucuğa 20 µl Assay Buffer ve 10 µl uPA standart solüsyonu eklenerek, 15-20 dk 37 °C'de inkübe edildi. Kromojenik sübstrat 2 ml deiyonize su ile rehidrate edildi. Her welle 20 µl kromojenik sübstrat eklendi. Tekrar 2 saat süresince 37 °C'de inkübe edildi. Absorbanslar standart mikropate okuyucu ile 405 nm de okundu.

3.7. Sol Ventrikül Hipertrofisi Değerlendirmesi

Hemodiyaliz ve periton diyalizi hastalarının son 3 ay içerisinde yapılmış olan ekokardiyografik ve telekardiyografik incelemelerinden sol ventrikül hipertrofisi (SVH) varlığı konusunda veriler elde edildi. Hemodiyaliz ve PD grubundaki toplam 55 hasta sol ventrikül hipertrofisi varlığına göre gruplandı.

3.8. İstatistik İncelemeler

Çalışılan örnekleme plazma leptin konsantrasyonu normal dağılıma uymadığı için logaritmik transformasyon yapılarak analizlerde kullanıldı. Devamlı değişkenlerin grup ortalamaları farklarının değerlendirilmesinde tek yönlü ANOVA testi kullanıldı. Değişkenlerin özelliklerine uygun olarak aralarındaki korelasyon varlığı ve korelasyonun derecesi Pearson ve Sperman bağıntı analizleri kullanılarak yapıldı. Tanımlayıcı istatistik olarak ortalama ve standart sapma kullanıldı. Dağılım aralığı geniş olan verilerde ise ortanca (minimum-maksimum) kullanıldı. Çalışma gruplarında, bir bağımlı değişkenin ortalamaları karşılaştırılırken, söz konusu değişkene etki eden başka değişkenlerin etkisini ortadan kaldırması amacı ile kovaryans analizi kullanıldı. Bağımlı bir değişkenle , ikiden fazla bağımsız değişken

arasındaki bağımsız ilişkiler çoklu regresyon analizi ile değerlendirildi. Tüm istatistiksel analizler “ SPSS 11.0 for Windows” programında yapıldı. P değerinin 0,05’den küçük olması istatistiksel önemlilik sınırı olarak kabul edildi.

4. BULGULAR

4.1. Demografik Bulgular

Çalışma 39'u kız, 31'i erkek toplam 70 birey üzerinde yapıldı. Hemodiyaliz grubunun 19'u kız, 17'si erkek; PD grubunun 10'u kız, 9'u erkek ve kontrol grubunun 9'u kız, 6'sı erkek idi. Ortalama yaş HD grubunda 15.0 ± 2.8 , PD grubunda 13.0 ± 3.5 ve kontrol grubunda 14.5 ± 2.7 yıl idi. HD, PD ve kontrol grupları ortama yaş, cinsiyet dağılımı açısından benzerdi.

Ortalama vücut ağırlığı HD grubunda 34.6 ± 10.9 , PD grubunda 33.7 ± 11.5 ve kontrol grubunda 50.5 ± 10.3 kg idi. Ortalama boy HD grubunda 141.5 ± 14.4 , PD grubunda 135.5 ± 16.9 ve kontrol grubunda 159.9 ± 13.4 cm idi. Bireylerin hesaplanan VKİ leri HD grubunda 16.9 ± 3.0 , PD grubunda 17.7 ± 2.9 ve kontrol grubunda 19.8 ± 2.9 kg/m^2 bulundu. Kontrol grubunda ortalama vücut ağırlığı, boy ve VKİ HD ve PD grubundan daha yüksekti ($p < 0.05$); HD ve PD grubu arasında fark yoktu ($p > 0.05$).

Ortalama diyaliz süresi HD grubunda 3.5 ± 2.5 (1-13) ve PD grubunda 3.4 ± 2.5 (1-9) yıl idi. HD ve PD grubundaki hastalar ortalama diyaliz süreleri, KBY'ye neden olan primer hastalık, antihipertansif ilaç kullanımı, intravenöz demir ve kalsiyum preparatı kullanımını açısından benzerdi.

Çalışmaya alınan bireylerin demografik özellikleri tablo 4.1'de verilmiştir.

Tablo 4.1. Çalışma gruplarının demografik ve antropometrik bulguları

	Hemodiyaliz n=36	Periton Diyalizi n=19	Kontrol n=15	P değeri
Yaş (Yıl)	15 0 ± 2.8	13.0± 3.5	14. 5 ± 2.7	>0. 05
Cinsiyet (Kız/Erkek)	19/17	10/9	9/6	>0. 05
Vücut Ağırlığı (kg)	34.6 ± 10. 9	33.7 ± 11.5	50. 5 ± 10. 3	<0. 05
Boy (cm)	141.5 ± 14.4	135.5 ± 16. 9	159.9 ± 13.4	<0. 05
VKİ (kg/m ²)	16.9 ± 3.0	17.7 ± 2.9	19. 8 ± 2. 9	<0. 05
Diyaliz Süresi (Yıl)	3.5 ± 2. 5	3.4 ± 2.5		>0. 05
Primer Hastalık				
Ürolojik nedenler	16	8		
Nefronoftizis	2	2		
Kronik glomerulonefrit	9	3		
Tübüloint. Nefrit	1	-		
Renal Agenezi	1	3		
Polikistik böbrek hast.	1	1		
Bilinmeyen	6	2		
Antihipertansif İlaç Kullanımı	16	9		>0.05
IV Demir Kullanımı	3	2		>0.05
IV D Vitamini Kullanımı	8	4		>0.05

4.2. Hematolojik Parametreler ve Eritropoetin ile İlgili Bulgular

HD ve PD hastalarında ortalama hemoglobin, hematokrit, eritrosit sayısı , MCV , RDW değerleri arasında fark yoktu ($p>0.05$); kontrol grubunda HD ve PD grubundan farklıydı ($p<0.05$). Her üç grup arasında ortalama serum demiri ve demir bağlama kapasitesi açısından fark yoktu. Ortalama ferritin düzeyi, HD ve PD grubunda, kontrol grubuna göre yüksekti ($p<0.05$).

Ortalama haftalık eritropoetin dozu HD grubunda 219 ± 82 , PD grubunda 167 ± 85 ü/kg/hafta; ortalama eritropoetin/hematokrit oranı HD grubunda 7.7 ± 3.1 , PD grubunda 5.8 ± 3.2 idi. Her ortalama iki değer de HD grubunda daha yüksek olmasına rağmen, aralarındaki fark istatistiksel olarak anlamlı bulunmadı ($p>0.05$). Ortalama PT, aPTT ve fibrinojen değerleri her üç grupta birbirine benzerdi (Tablo 4.2).

Tablo 4.2. Çalışma gruplarının hematolojik bulguları

	Hemodiyaliz n=36	Periton Diyalizi n=19	Kontrol n=15
Hemoglobin (g/dL)*	9.8 ± 1.8	9.9 ± 1.5	13.0 ± 0.8
Hematokrit (%)*	28.8 ± 6.3	28.9 ± 4.1	38.3 ± 2.2
Eritrosit sayısı* ($10^6 / \text{mm}^3$)	3.3 ± 0.7	2.9 ± 0.6	4.6 ± 0.3
MCV (fL)*	86.6 ± 5.2	85.7 ± 3.9	81.9 ± 7.2
Trombosit ($10^5/\text{mm}^3$)*	225 ± 76	282 ± 94	305 ± 80
Serum Demiri ($\mu\text{g/dL}$)	71 ± 29	90 ± 58	69 ± 23
Serum Demir Bağlama Kapasitesi (mg/dL)	230 ± 68	235 ± 39	277 ± 42
Ferritin (ng/mL)*	387 ± 369	333 ± 542	25 ± 20
Eritropoetin / Hematokrit	7.7 ± 3.1	5.8 ± 3.2	-
PT(sn)	13.9 ± 3.2	14.5 ± 2.1	12.9 ± 0.5
PTT (sn)	36.7 ± 20.9	38.5 ± 30.0	29.0 ± 2.0
Eritropoetin dozu (ü/kg/hafta)	219 ± 82	167 ± 85	

* $p<0.05$

4.3. Lipid Profili Bulguları

Çalışmaya alınan bireylerin lipid profillerine ait bulgular tablo 4.3 'de özetlenmiştir.

Ortalama kolesterol değerleri HD grubunda 164 ± 39 , PD grubunda 191 ± 37 , kontrol grubunda 158 ± 25 mg/dL idi. Bu değerler, PD grubunda, HD ve kontrol grubundan yüksek ($p < 0.05$); HD ve kontrol grubunda birbirinden farksızdı ($p > 0.05$).

Hemodiyaliz grubunda ortalama HDL değeri 41 ± 15 , VLDL değeri 36 ± 21 ve trigliserit değeri 160 ± 73 mg/dL; PD grubunda ortalama HDL değeri 39 ± 10 , VLDL değeri 36 ± 21 ve trigliserit değeri 184 ± 110 mg/dL ; kontrol grubunda ortalama HDL değeri 53 ± 10 , VLDL değeri 17 ± 7 ve trigliserit değeri 86 ± 36 mg/dL olarak saptandı. Ortalama HDL, VLDL ve trigliserit değerleri HD ve PD grubunda benzerdi ($p > 0.05$); her iki grupta da kontrol grubundan yüksekti ($p < 0.05$).

Ortalama kolesterol/HDL oranları HD grubunda 4.3 ± 1.3 , PD grubunda 4.9 ± 1.2 ve kontrol grubunda 3.0 ± 0.4 olarak saptandı; bu değerler HD ve PD grubunda birbirinden farksız ancak her ikisinde de kontrol grubundan yüksekti ($p < 0.05$).

Ortalama LDL değerleri her üç grupta birbirine benzerdi ($p > 0.05$).

4.4. Akut faz reaktanları ve bazı biyokimyasal parametreler ile ilgili bulgular

HD ve PD grubunun serum BUN, kreatinin ve ürik asit değerleri kontrol grubundan yüksekti ($p < 0.05$). Ortalama AST ve ALT değerleri her üç grupta birbirinden farksızdı ($p > 0.05$) (Tablo 3).

Ortalama serum total protein düzeyi HD grubunda 7.1 ± 0.7 , PD grubunda 6.5 ± 0.9 ve kontrol grubunda 7.5 ± 0.3 gr/dL; ortalama serum albumin düzeyi 4.2 ± 0.6 HD grubunda, PD grubunda 3.4 ± 0.6 ve kontrol grubunda 4.5 ± 0.3 gr/dL idi. Ortalama serum total protein ve albumin değeri PD grubunda HD ve kontrol grubundan düşük ($p < 0.05$), HD grubunda kontrol grubuna benzerdi ($p > 0.05$).

Ortalama serum CRP , ferritin ve fibrinojen düzeyleri HD ve PD grubunda birbirinden farksız ancak kontrol grubuna göre daha yüksekti ($p<0.05$). (Tablo 4.3).

Tablo 4.3. Çalışma gruplarının bazı biyokimyasal parametreler, lipid profili ve akut faz reaktanları ile ilgili bulguları.

	Hemodiyaliz n=36	Periton Diyalizi n=19	Kontrol n=15
BUN (mg/dL)	72 ± 25	67 ± 16	17 ± 3*
Kreatinin (mg/dL)	8.2 ± 2.1	10.7 ± 3.0	0.6 ± 0.1*
Ürik Asit (mg/dL)	6.4 ± 2.2	6.7 ± 1.3	4.0 ± 0.9
AST (IU/L)	17 ± 6	21 ± 8	21 ± 5
ALT (IU/L)	13 ± 7	17 ± 13	15 ± 5
Kolesterol (mg/dL)	164 ± 39	191 ± 37*	158 ± 25
HDL (mg/dL)	41 ± 15	39 ± 10	53 ± 10*
LDL (mg/dL)	94 ± 30	110 ± 32	86 ± 18
VLDL (mg/dL)	32 ± 13	36 ± 21	17 ± 7*
Kolesterol/HDL	4.3 ± 1.3	4.9 ± 1.2	3.0 ± 0.4*
Trigliserit (mg/dL)	160 ± 73	184 ± 110	86 ± 36*
Total Protein (gr/dL)	7.1 ± 0.7	6.5 ± 0.9*	7.5 ± 0.3
Albumin (gr/dL)	4.2 ± 0.6	3.4 ± 0.6*	4.5 ± 0.3
C-Reaktif Protein (mg/L)	8.1 ± 8.2	7.5 ± 7.0	2.9 ± 3.1*
Eritrosit Sedimentasyon Hızı(mm/sa)	42 ± 25	70 ± 33	12 ± 7*
Fibrinojen (mg/dL)	3.35 ± 0.95	3.48 ± 0.92	2.75 ± 0.54*
Ferritin	387 ± 369	333 ± 542	25 ± 20*
Transferin (mg/dL)	197 ± 53	200 ± 28	287 ± 24

* $p<0.05$

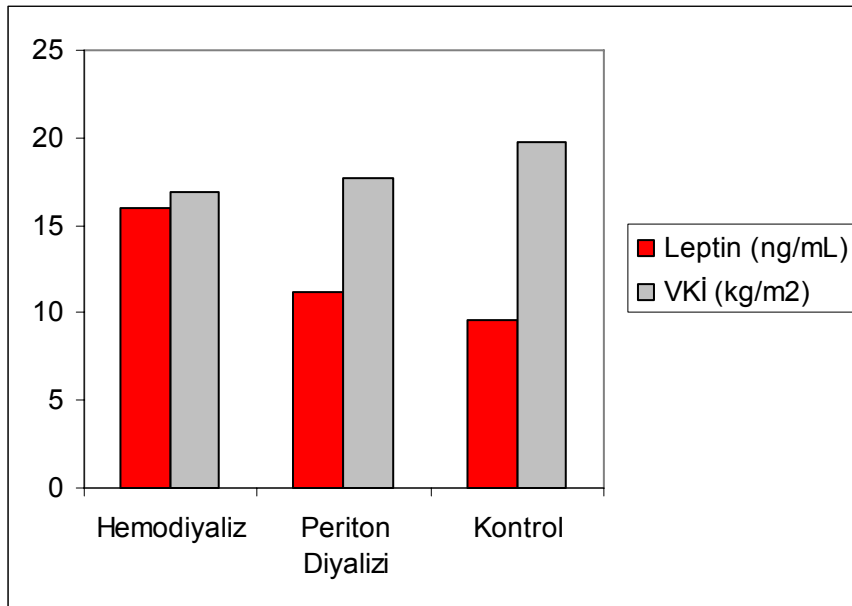
Ortalama eritrosit sedimentasyon hızı, HD grubunda 42 ± 25 , PD grubunda 70 ± 33 ve kontrol grubunda 12 ± 7 mm/sa bulundu . Üç grup arası fark istatistiksel olarak anlamlı idi ($p < 0.05$).

4.5.Serum Leptin Düzeyleri

Serum leptin ve VKİ ile ilgili bulgular tablo 4.4'te özetlenmiştir.

Bireylerin hesaplanan VKİ leri HD grubunda 16.9 ± 3.0 , PD grubunda 17.7 ± 2.9 ve kontrol grubunda 19.8 ± 2.9 kg/m² idi ve HD ve PD grubunda kontrol grubundan düşüktü ($p < 0.05$).

Ortalama serum leptin düzeyi HD grubunda 16.0 ± 32.4 , PD grubunda 11.2 ± 29.1 ve kontrol grubunda 9.6 ± 12.2 ng/mL olarak saptandı. Leptin dağılımı normal dağılıma uymadığı için logaritmik transformasyon yapıldı. Hasta gruplarının karşılaştırılmasında cinsiyet ve VKİ'nin serum leptin düzeyi üzerine etkilerini ortadan kaldırmak için , kovaryans analizinde VKİ ve cinsiyet yan-değişkenler olarak modele eklendi. Bu durumda Log-leptin , VKİ ve cinsiyetten bağımsız olarak HD grubunda PD ve kontrol grubundan anlamlı olarak yüksek bulundu ($r^2 = 0.565$, adjusted $r^2 = 0.536$, $p < 0.05$). (Şekil 4.1)



Şekil 4.1. Çalışma gruplarında ortalama serum leptin ve VKİ .

Ortalama leptin /VKİ oranları HD grubunda 0.8 ± 1.7 , PD grubunda 0.5 ± 1.1 ve kontrol grubunda 0.4 ± 0.5 olarak saptandı. Ortalama leptin /VKİ oranları HD grubunda, PD ve kontrol grubundan yüksek olmasına rağmen, aradaki fark istatistiksel olarak anlamlı değildi ($p>0.05$).

Tablo 4.4. Çalışma gruplarının serum leptin and PAİ-1 düzeyleri bulguları

	Hemodiyaliz n=36 Ort ± SD (Minimum- maksimum)	Periton Diyalizi n=19 Ort ± SD (Minimum- maksimum)	Kontrol n=15 Ort ± SD (Minimum- maksimum)	P değeri
VKİ(kg/m ²)	16.9 ± 3.0 (10.2-25.1)	17.7 ± 2.9 (14.2-26.2)	19.8 ± 2.9 (16.2-28.2)	p<0.05
Leptin (ng/mL)	16.0 ± 32.4 (0.1-165.2)	11.2 ± 29.1 (0.1-126.1)	9.6 ± 12.2 (0-42.7)	p>0.05
Leptin /VKİ	0.8 ± 1.7 (0.01-8.92)	0.5 ± 1.1 (0.01-4.83)	0.4 ± 0.5 (0.01-1.52)	p>0.05
PAI-1 (ng/mL)	1515.5 ± 1190.2 (50-3800)	763.6 ± 915.7 (90-2800)	735.5 ± 808.6 (63-2100)	p<0.05

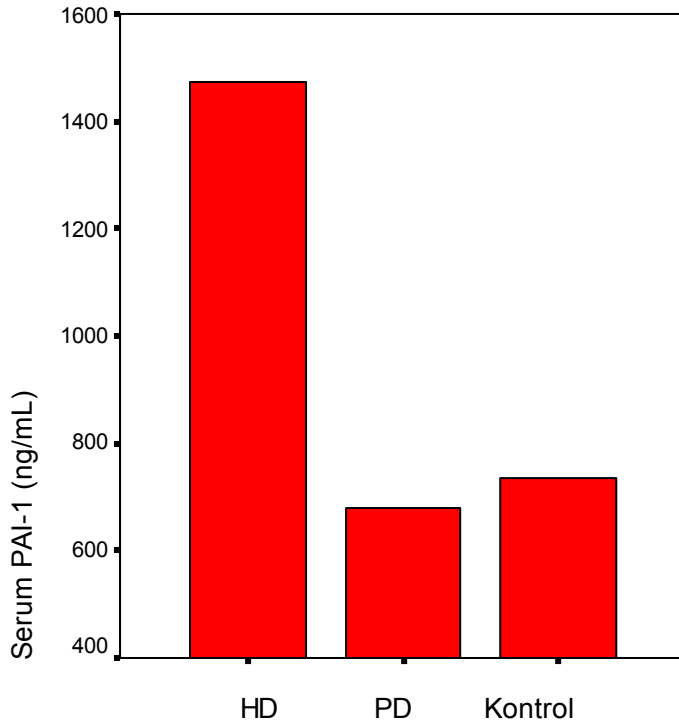
Ayrıca ortalama serum leptin düzeyleri, hastalar serum albümin ve total protein düzeylerine göre gruplanarak karşılaştırıldı (Tablo 4.5). Ortanca serum leptin düzeyi albümin düzeyi 4 gr/dL'den düşük olanlarda 1.6 ve yüksek olanlarda 3.7 ng/mL ; serum total protein düzeyi 6 gr/dL'den düşük olanlarda 0.8 ve yüksek olanlarda 3.3 ng/mL olarak saptandı. Aradaki fark istatistiksel olarak anlamlı idi ($p<0.05$). Kovaryans analizinde VKİ ek değişken olarak modele eklenip etkisi kontrol edildikten sonra da, serum albümin ve total protein düzeyine göre, serum leptin düzeyindeki fark korunmaktaydı (sırasıyla, $r^2= 0.471$, adjusted $r^2= 0.454$ ve $r^2= 0.514$, adjusted $r^2= 0.599$, $p<0.05$).

Tablo 4.5. Serum total protein ve albumin düzeylerine göre median serum leptin değerleri (minimum-maksimum)

	Serum leptin düzeyi (ng/mL)	P değeri
Serum total protein		
< 6 gr/dL	0.8 (0.1-8.5)	<0.05
> 6 gr/dL	3.3 (0-165)	
Serum albumin (gr/dL)		
<4 gr/dL	1.6 (0.1-126)	<0.05
>4 gr/dL	3.7 (0.1-165)	

4.6. Plasminojen Aktivatör İnhibitör-1 düzeyleri

Ortalama serum PAİ-1 düzeyleri HD grubunda 1515.5 ± 1190.2 , PD grubunda 763.6 ± 915.7 ve kontrol grubunda 735.5 ± 808.6 ng/mL idi. Ortalama PAİ-1 düzeyleri, HD grubunda PD ve kontrol grubundan anlamlı olarak yüksek bulundu ($p < 0.05$) (Tablo 4.4) (Şekil 4.2).



Şekil 4.3. Çalışma gruplarında ortalama serum PAİ-1 düzeyleri

4.7. Serum leptin ve PAI-1 düzeylerine cinsiyetin etkisi

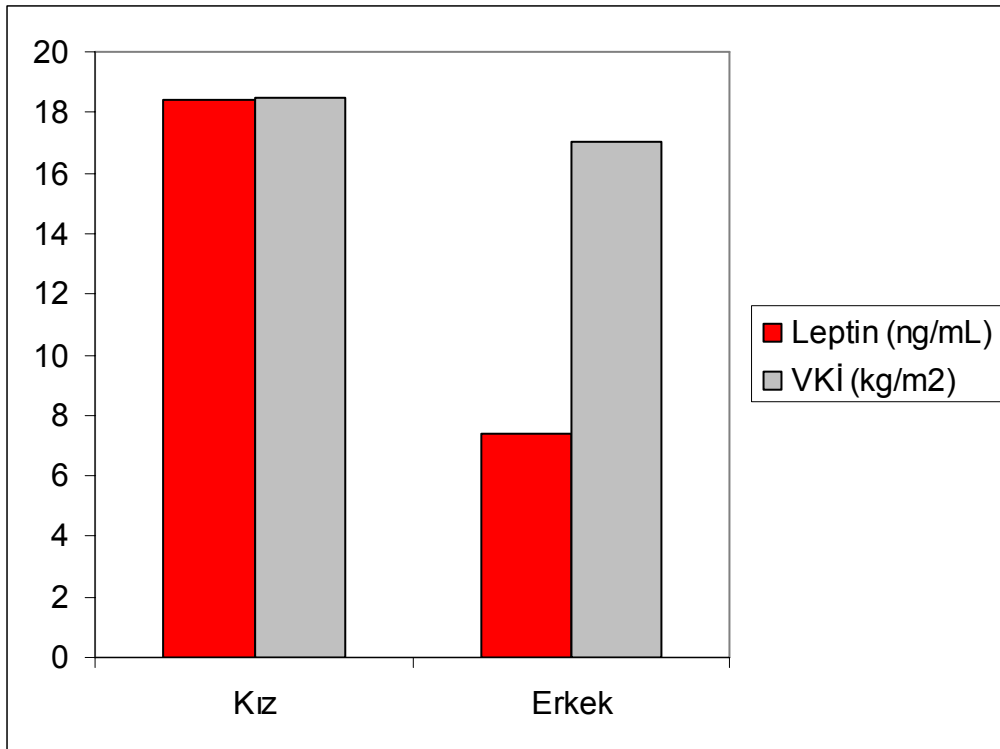
Ortalama serum leptin düzeyi kızlarda 18.4 ± 30.9 , erkeklerde 7.4 ± 23.6 ; leptin/VKİ kızlarda 0.92 ± 1.59 , erkeklerde 0.36 ± 0.93 olarak saptandı. Ortalama VKİ arasında kız ve erkekler arasında fark yoktu ($p>0.05$). Ortalama leptin ve leptin/VKİ değerleri kızlarda erkeklerden anlamlı olarak yüksekti ($p<0.05$) (Tablo 6). Kovaryans analizinde VKİ modele ek değişken olarak eklendiğinde cinsiyetin log leptini VKİ'nden bağımsız olarak etkilediği ve kadınlardaki yüksekliğin korunduğu görüldü ($r^2=0.512$, adjusted $r^2=0.496$, $p<0.05$) (Şekil 4.3).

Ortalama PAI-1 değerleri kızlarda 1317 ± 1040 , erkeklerde 918 ± 1171 şeklinde kızlarda daha yüksek olmakla birlikte arasındaki fark istatistiksel olarak anlamlı değildi ($p>0.05$).

Tablo 4.6. Cinsiyete göre VKİ, leptinemi durumu ve PAI-1 bulguları

	Kız n=39 Ort \pmSD (Maksimum-Minimum)	Erkek n=31 Ort \pmSD (Maksimum-Minimum)
VKİ(kg/m ²)	18.5 ± 3.2 (14.2 -28.0)	17.0 ± 2.9 (10.2 – 26.2)
Serum leptin (ng/mL)*	18.4 ± 30.9 (0.9-165)	7.4 ± 23.6 (0.0-126.5)
Leptin /VKİ*	0.92 ± 1.59 (0.06-8.92)	0.36 ± 0.93 (0.0-4.83)
PAI-1 (ng/mL)	1282 ± 1048 (0.0-3100)	888 ± 1163 (0.0-3800)

* $p<0.05$



Şekil 4.3. Cinsiyete göre ortalama serum leptin ve VKİ

4.8. Sol ventrikül hipertrofisi varlığının etkisi

Hemodiyaliz ve PD grubundaki toplam 55 hastanın 27(%49)'sinde SVH mevcuttu. SVH olan ve olmayan grup ortalama yaş ve VKİ açısından benzerdi ($p>0.05$). (Tablo 4.7)

SVH olanlarda ortalama diyaliz süresi, olmayanlardan uzundu (Sırasıyla, 4.0 ± 2.0 ve 2.7 ± 1.9 yıl, $p<0.05$).

SVH olanlarda ortalama leptin düzeyi (33.7 ± 4.8 ng/mL) olmayanlardan (3.0 ± 3.7 ng/mL) anlamlı olarak yüksekti ($p<0.05$). Leptin /VKİ, SVH olanlarda (1.6 ± 2.3 ng/mL), olmayanlardan (0.2 ± 0.2 ng/mL) yüksekti ($p<0.05$). Kovaryans analizinde VKİ cinsiyet ve diyaliz süresi etkisi kontrol edildikten sonra da, SVH olan hastalarda leptin düzeylerindeki yükseklik korunmaktaydı ($r^2 = 0.595$, adjusted $r^2 = 0.570$, $p<0.05$)

Ortalama serum PAİ-1 düzeyi, SVH olanlarda 1780 ± 1081 , olmayanlarda 810 ± 921 ng/mL olarak saptandı. SVH olanlardaki yükseklik istatistiksel olarak anlamlı idi ($p<0.05$). Diyaliz süresinin SVH üzerindeki etkisini ortadan kaldırmak için, kovaryans analizinde ek değişken olarak modele eklendi. Bu durumda da, PAİ-1 düzeyinin SVH

olan grupta diyaliz süresinden bağımsız olarak yüksek olduğu görüldü ($r=0.237$, $r^2=0.206$, $p<0.05$).

SVH olan ve olmayan grupta serum lipid profili ve eritropoetin /hematokrit açısından anlamlı fark saptanmadı ($p>0.05$) (Tablo 4.7).

Tablo 4.7. Sol ventrikül hipertrofisi olan ve olmayan hastaların bulguları

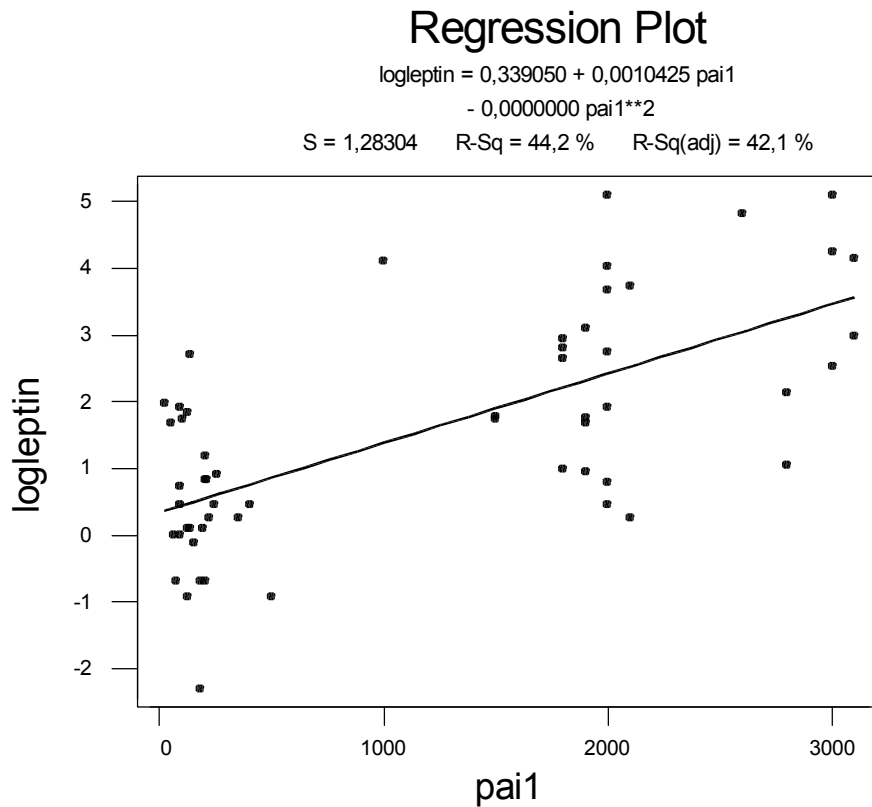
	Sol ventrikül hipertrofisi olanlar (n=27)	Sol ventrikül hipertrofisi olmayanlar (n=28)
Yaş (yıl)	15.1 ± 3.7	14.1 ± 3.1
VKİ (kg/m ²)*	18.6 ± 3.7	16.8 ± 1.8
Diyaliz süresi (yıl)*	4.0 ± 2.0	2.7 ± 1.9
Eritropoetin/Hematocrit	7.7 ± 3.0	6.3 ± 3.6
Kolesterol (mg/dL)	177 ± 39	166 ± 33
HDL (mg/dL)	41 ± 10	39 ± 14
LDL (mg/dL)	106 ± 27	92 ± 34
VLDL (mg/dL)	32 ± 15	34 ± 17
Trigliserit (mg/dL)	161 ± 75	168 ± 83
Kolesterol/HDL	4.6 ± 1.5	4.3 ± 1.2
Total protein (gr/dL)	7.1 ± 0.7	6.8 ± 0.9
Eritrosit sedimentasyon hızı (mm/sa)	46 ± 26	60 ± 30
C-reaktif protein (mg/L)	7.5 ± 7.5	8.0 ± 8.0
Fibrinojen (mg/dL)	3.4 ± 1.0	3.2 ± 0.8
Ferritin (ng/mL)	360 ± 431	371 ± 460
Leptin (ng/mL)*	33.7 ± 4.8	3.0 ± 3.7
Leptin/VKİ (kg/m ²)*	1.6 ± 2.3	0.2 ± 0.2
PAİ-1 (ng/mL)*	1780 ± 1081	810 ± 921

* $p<0.05$

4.9. Korelasyonlar

4.9.1. Leptin-PAI-1 İlişkisi

Leptin düzeyi arttıkça, PAI-1 düzeyi anlamlı şekilde artmaktaydı ($r=0.578$, $p<0.001$). Lineer regresyon analizinde modele VKİ ve cinsiyet ek değişkenler olarak eklendi. Bu şekilde, VKİ etkisi ve cinsiyet etkisi kontrol edildikten sonra da PAI-1 düzeyleri log-leptin arasında anlamlı pozitif korelasyon korunmaktaydı ($r^2=0.353$, adjusted $r^2=0.321$, $p<0.0001$). Diğer bir deyişle PAI-1, VKİ den bağımsız olarak leptin düzeyleri ile korelasyon göstermekteydi (Şekil 4.4).



Şekil 4.4. Serum PAI-1 düzeyleri ile log leptin arasındaki ilişki.

4.9.2. Serum leptin düzeyi ile diğer parametreler arasındaki ilişkiler

Serum leptin düzeyi ile diğer parametreler arasındaki ilişkiler tablo 4.8 ve tablo 4.9'da özetlenmiştir.

Log-leptin ile, VKİ arasında pozitif korelasyon mevcuttu ($r=0.581, p<0.05$). Yaş arttıkça, log-leptin anlamlı olarak artmaktaydı ($r=0.468, p<0.05$).

Log leptin, hematokrit ile pozitif korelasyon göstermekteydi ($r=0.367, p<0.05$). Log leptin ile haftalık eritropoetin dozu ve eritropoetin /hematokrit oranları arasında anlamlı korelasyon gözlenmedi ($p>0.05$). VKİ ile hemoglobin ve hematokrit düzeyi arasında pozitif korelasyon saptandı (sırasıyla, $r=0.262$ ve $r=0.334, p<0.05$).

Log leptin nütrisyon belirleyicilerinden serum total protein ve albumin düzeyi ile anlamlı pozitif korelasyon göstermekteydi (sırasıyla, $r=0.369$ ve $r=0.343, p<0.05$). Çalışma grupları ayrı ayrı ele alınarak bakıldığında PD grubunda albumin ile leptin korelasyonunun HD grubuna göre daha güçlü olduğu (sırasıyla, $r=0.509$ ve $r=0.336, p<0.05$); kontrol grubunda ise korelasyonun anlamlı olmadığı görüldü ($p>0.05$). Lineer regresyonda VKİ ek değişken olarak modele eklendiğinde, korelasyonların korunduğu gözlemlendi ($r^2=0.706, \text{adjusted } r^2=0.498, p<0.05$).

Log leptin, inflamasyon belirleyicilerinden fibrinojen ile anlamlı korelasyon göstermekteydi ($r=0.423, p<0.05$). Ancak eritrosit sedimentasyon hızı, CRP ve ferritin ile arasında anlamlı ilişki gösterilemedi ($p>0.05$).

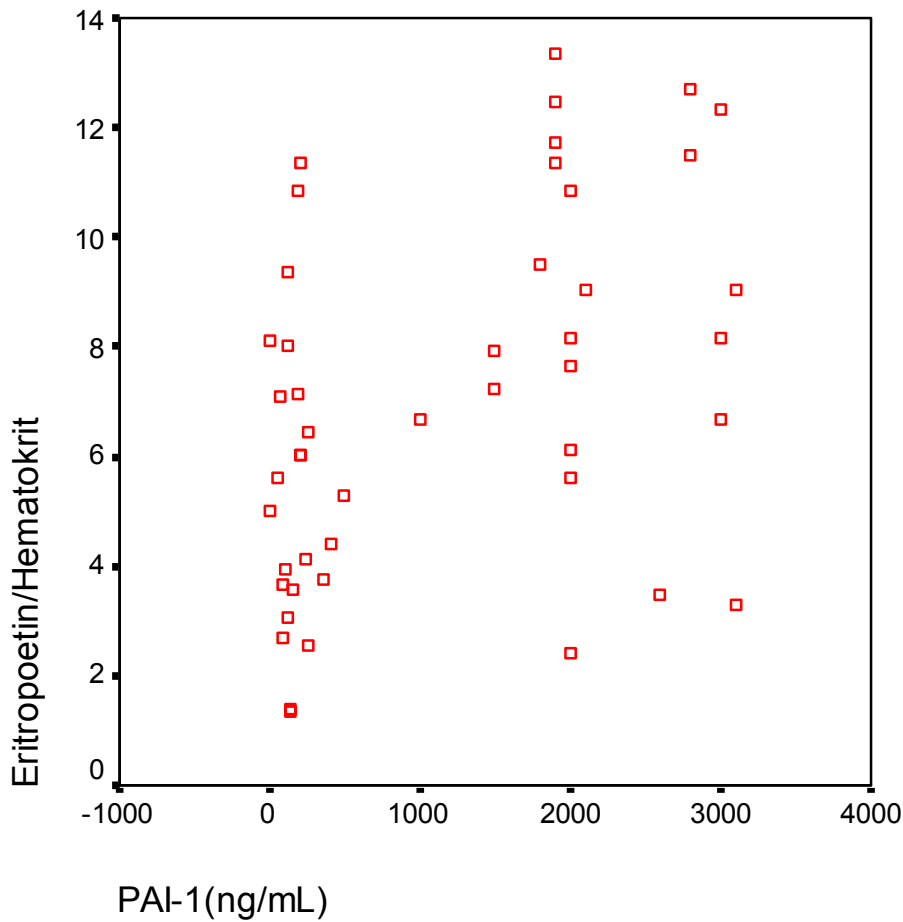
Kardiyovasküler risk faktörleri olarak değerlendirilen parametrelerden LDL ve kolesterol/HDL oranı ile log leptin arasında anlamlı pozitif korelasyon saptandı (sırasıyla, $r=0.283, r=0.260, p<0.05$). Sol ventrikül hipertrofisi varlığında, anlamlı şekilde log leptin artmaktaydı ($r=0.537, p<0.05$).

4.9.3. Serum PAI-1 düzeyleri ile diğer parametreler arasındaki ilişkiler

Serum PAI-1 düzeyleri ile diğer parametreler arasındaki ilişkiler tablo 4.8 ve tablo 4.9'da özetlenmiştir.

PAI-1 düzeyleri ile VKİ ve yaş arasında zayıf bir pozitif korelasyon olduğu görüldü (sırasıyla, $r=0.296$, $r=0.259$, $p<0.05$).

PAI-1 düzeyleri ile haftalık eritropoetin dozu ve eritropoetin/hematokrit düzeyi arasında anlamlı pozitif korelasyon saptandı. (sırasıyla, $r=0.464$ ve $r=0.439$, $p<0.05$). (Şekil 4.5). PAI-1 düzeyleri hemoglobin ve hematokrit düzeyleri ile anlamlı korelasyon göstermekteydi ($p>0.05$).



Şekil 4.5. Serum PAI-1 düzeyleri ile eritropoetin/hematokrit oranları arasındaki ilişki.

PAI-1 düzeyleri ile nütrisyon belirleyicileri arasında anlamlı korelasyon saptanmadı.

Kardiyovasküler risk faktörlerinden LDL ve kolesterol/HDL oranı le PAI-1 arasında anlamlı pozitif korelasyon saptandı (sırasıyla, $r=0.288$ ve $r=0.305$, $p<0.05$). Sol ventrikül hipertrofisi varlığı ile PAI-1 değerleri anlamlı korelasyon göstermekteydi; sol ventrikül hipertrofisi varlığında PAI-1dzeyi artmaktaydı ($r=0.445$, $p<0.05$).

Tablo 4.8. Log leptin ve PAI'in yaş, VKİ, eritropoetin dozu, nütrisyon belirleyicileri, inflamasyon belirleyicileri ve kardiyovasküler risk faktörleri ile korelasyonlar

	Log Leptin (r)	P değeri	PAI-1 (r)	P değeri
Log leptin (ng/mL)	-	-	0.560	<0.001
PAI-1 (ng/mL)	0.560	<0.001		
Yaş (yıl)	0.468	0.003	0.259	0.033
VKİ (kg/m ²)	0.581	<0.001	0.296	0.013
Leptin/VKİ	0.648	<0.001	0.455	<0.001
Haftalık eritropoetin dozu (ü/kg/hafta)	0.057	AD	0.464	0.001
Eritropoetin /Hematokrit	0.081	AD	0.439	0.002
Nütrisyon belirleyicileri				
Total protein (gr/dL)	0.369	0.003	0.191	AD
Albümin (gr/dL)	0.343	0.005	0.216	AD
Kolesterol (mg/dL)	0.192	AD	0.167	AD
Trigliserid (mg/dL)	0.050	AD	0.113	AD
Transferin	0.281	AD	0.146	AD
İnflamasyon belirleyicileri				
ESH (mm/sa)	-0.017	AD	-0.394	0.018
C-reaktif protein (mg/L)	-0.276	AD	-0.091	AD
Fibrinojen (mg/dL)	0.423	0.001	0.173	AD
Ferritin	0.001	AD	-0.057	AD
Kardiyovasküler Risk Faktörleri				
Trigliserid (mg/dL)	0.192	AD	0.167	AD
Kolesterol (mg/dL)	0.050	AD	0.113	AD
HDL (mg/dL)	0.006	AD	-0.038	AD
LDL (mg/dL)	0.283	0.035	0.288	0.028
VLDL (mg/dL)	-0.050	AD	0.099	AD
Kolesterol/HDL	0.260	0.049	0.305	0.018
Sol ventrikül hipertrofisi varlığı	0.537	<0.001	0.445	0.004

Tablo 4.9. Hemoglobin, hematokrit, VKİ , log leptin ve PAİ-1 arasındaki ilişki

	VKİ	Log leptin	PAİ-1
Hemoglobin (gr/dL)	r: 0. 262 p:0. 029	r:0. 193 p>0. 05	r: -0. 171 p>0. 05
Hematokrit(%)	r:0. 334 p:0. 005	r:0. 367 p:0. 002	r:0. 001 p>0. 05
Haftalık eritropoetin dozu (ünite/kg/hafta)	r:0.007 p>0. 05	r: 0. 057 p>0. 05	r:0. 464 p:0. 001
Eritropoetin /Hematokrit	r:-0. 049 p>0. 05	r:0. 081 p>0. 05	r: 0. 439 p:0. 002

5. TARTIŞMA

Böbrekler insülin, paratiroid hormon ve glukagon gibi pek çok sayıda polipeptid hormonun klerensinde rol oynadıkları için böbrek yetmezliğinde azalmış klerense bağlı olarak leptin birikimi olacağı beklenebilir (74). Ancak KBY'li hastalarda artmış leptin düzeyleri değişmez bir bulgu değildir ve üremideki artmış leptin düzeylerinin nedeni tam olarak anlaşılmış değildir. Ancak, azalmış glomerüler filtrasyon, KBY'li hastalarda görülen kronik inflamasyon ve hiperinsülineminin leptin düzeylerini etkilediği bilinmektedir (74). Nordfords ve ark (74) ise KBY'li hastalarda serum leptin düzeyi ve ob gene ekspresyonunu incelediklerinde, bu hastalarda hiperleptinemi ile birlikte ob gen ekspresyonunda azalma olduğunu göstermişlerdir. Bu bulgu, leptin atılımı azaldığında ob gen ekspresyonunu azaltacak bir negatif feed back mekanizmasının bulunduğunu düşündürmektedir. Bu durumda, KBY hastalarında, leptin düzeyleri yüksekliğinin artmış sentezden çok azalmış atılımdan kaynaklandığı sonucu çıkarılabilir.

VKİ'ne göre artmış serum leptin düzeylerine rağmen, literatürdeki pek çok çalışmada KBY'li hastalarda, VKİ ile serum leptin düzeyleri arasındaki pozitif korelasyonun korunduğu bildirilmiştir (40, 75-77). Bu bulgulara benzer şekilde, bizim çalışmamızda da KBY'li hastalarda serum leptin düzeyleri ile VKİ arasında orta-güçlü korelasyon olduğu görülmüştür.

Serum leptin düzeylerinin kadınlarda erkeklere göre daha yüksek olduğu hem normal popülasyonda hem de çeşitli hasta gruplarında yapılan çalışmalarda bildirilmiştir (40, 75-77). Bizim KBY'li hasta grubumuzda da benzer şekilde kadınlarda ortalama leptin düzeyleri anlamlı şekilde yüksek bulunmuştur.

Çalışmamızda, serum leptin düzeyi VKİ ve cinsiyet etkisi kontrol edildikten sonra HD hastalarında yüksek bulunmuştur. Bu konuda literatürde farklı sonuçlar bildirilmiştir. HD hastalarında serum leptin düzeylerinin daha yüksek olduğunu bildiren çalışmalar olmakla birlikte, bazı çalışmalarda da PD hastalarında serum leptin düzeylerinin daha yüksek olduğu görülmüştür. Örneğin Sharma ve ark. (40), HD hastalarında kontrollere göre yüksek serum leptin düzeyleri saptamışlar; Howard ve ark (76), HD ve PD hastalarında birbirine benzer ancak kontrol grubundan yüksek leptin düzeyleri

bildirmişler; Tsujimoto ve ark (78), PD hastalarında kontrol grubuna benzer sonuçlar elde etmişler; Kagan (75), Landt (80) ve Arkouche (79) ve arkadaşları ise PD hastalarında HD ve kontrol gruplarına göre yüksek serum leptin düzeyleri bildirmişlerdir. Bu çelişen bildirimlerin çeşitli açıklamaları olabilir.

Leptinin dolaşımında hem serbest hem de proteine bağlı olarak bulunduğu bilinmektedir (81). Her ne kadar KBY hastalarında proteine bağlanmanın arttığı bilinmekte ise de, Widjaja ve ark.(82), yaptıkları çalışmada KBY hastalarında yüksek leptin düzeylerinin proteine bağlı fraksiyondan çok serbest leptindeki artışa bağlı olduğunu göstermişlerdir. Öte yandan, serbest leptin düzeyinin VKİ ile iyi korelasyon gösterdiği, zayıf kişilerde proteine bağlı, obezlerde ise serbest leptin fraksiyonunun arttığı bildirilmiştir (83). Farklı çalışmalarda, hasta gruplarının farklı ortalama VKİ'ye sahip olmalarına bağlı olarak veya protein bağlanmasına etki eden diğer faktörler nedeni ile serbest ve bağlı fraksiyon oranlarındaki farklılıklar, gerek periton gerekse hemodiyaliz ile leptin klerensini ve serum leptin düzeyini etkileyebilir.

Hemodiyaliz hastalarında kullanılan hemodiyaliz filtrelerinin leptin klerensini etkilediği gösterilmiştir. "High flux " filtreler serum serbest leptin düzeyinde %24-30 azalma sağlamaktadır ancak, "low-flux" filtreler ile bir değişiklik gözlenmemiştir (82). Serum leptin düzeyindeki bu düşme filtrelerdeki delik büyüklüğü ile açıklanabilir. "High flux " filtrelerin delik büyüklüğü daha fazla olup, 50 kDa 'a kadar moleküllerin geçişine izin verir. Bu nedenle 16 kDa büyüklüğündeki serbest leptin filtrelerden süzülebilirken, 200 kDa büyüklüğüne ulaşan proteine bağlı leptin deliklerden geçememektedir. Bizim hastalarımızda "low flux" filtreler kullanılmaktaydı. Bu da; bizim çalışmamızda serum leptin düzeylerinin HD hastalarında yüksek bulunmasının bir nedeni olabilir. Leptinin hemodiyalizle bir miktar temizlenmesi durumunda bile, kan örnekleme sisteminin diyalize girişte yapılması yüksek serum leptin değerleri elde edilmesine neden olabilir. Ancak yine de, leptinin aralıklı temizlenmesi nedeni ile HD hastalarının hiperleptinemiye daha çok maruz kaldığı düşünülebilir.

Periton diyaliz hastalarında, peritoneal diyalizatta sürekli glukoz emilimine bağlı hiperinsülinemi, vücut yağ kitlesinde ve proinflamatuvar sitokin salınımında artışın leptin sentezini artırdığı düşünülmektedir (79, 84). Periton diyalizi sırasında, leptinin diyalizata geçtiği ve atılımının gerçekleştiği gösterilmiştir(79). Leptinin peritoneal

leptin klerensi üre ve kreatinin gibi çok düşük molekül ağırlıklı moleküllere göre sınırlıdır. Ancak periton diyalizatına yine kendisinden düşük moleküler ağırlığa sahip olan β_2 -mikroglobulinden daha fazla geçtiği görülmüştür (79). PD hastalarında , düşük molekül ağırlıklı bir hormon olan leptinin serbest fraksiyonu için daha stabil ve devamlı bir klerens sağlanması ve örnekleme de periton diyalizinin devam ettiği sırada yapılması, serum leptin düzeylerinin bu hasta grubunda daha düşük bulunmasına katkıda bulunabilir.

Ayrıca PD hastalarında, proteine bağlı leptinin transperitoneal kaybı da üzerinde durulması gereken bir konudur. Nitekim, bulgularımıza göre serum leptin düzeyleri serum total protein ve albumin düzeyleri ile pozitif korelasyon göstermektedir ve bu korelasyon PD hastalarında HD hastalarında olduğundan daha güçlüdür. Ayrıca serum total proteini 6 gr/dL'den ve albumini 4gr/dL'den düşük olanlarda leptin düzeyi belirgin olarak düşük bulunmuştur. Total protein ve albuminin nütrisyon belirleyicileri olduğu da göz önüne alınarak, serum leptin düzeylerindeki farkın vücut yağ kitlesi ile de ilgili olarak farklı olabileceği akla gelebilir. Ancak çalışmamızda, VKİ etkisi giderildikten sonra da serum leptin düzeylerindeki farkın korunduğu görülmüştür. Bu bulgular, PD hastalarında hipoalbuminemiye neden olan transperitoneal protein kaybının düşük serum leptin düzeylerine katkıda bulunabileceği hipotezini destekler niteliktedir.

Bu durumda serum leptin düzeyine anlamlı şekilde etki eden birden fazla faktör bulunmaktadır. Özellikle hasta grupları arasındaki farklar değerlendirilirken, diğer faktörlerin etkilerinin de kontrol edilmesi gerekir. Uygun istatistiksel yöntemlerin kullanılmaması durumunda, elde edilen sonuçlar her zaman olmasa da yanıltıcı olabilir. Bizim çalışmamızda, kadınlarda leptin düzeylerinin anlamlı şekilde yüksek olduğu saptanmıştır. VKİ nin serum leptin düzeyi üzerinde belirleyici etkisi vardır. Bu nedenle, regresyon analizi yapılmış, cinsiyet ve VKİ ek-değişkenler olarak modele eklenmiş ve HD hastalarında bu faktörlerin etkisi giderildikten sonra serum leptin düzeyleri yüksek bulunmuştur.

Bu bilgiler ışığında, hastaların genel beslenme durumları, VKİ, cinsiyeti, HD hastalarında kullanılan filtrelerin özellikleri, PD hastalarında transperitoneal protein kaybının boyutu ve verilerin değerlendirilmesinde kullanılan istatistiksel yöntemler gibi

pek çok faktör, diyaliz hastalarında saptanan leptin düzeylerini etkilemektedir. VKİ ve yaş açısından benzer gruplar üzerinde yaptığımız çalışmamızda, tartışılan muhtemel nedenlere bağlı olarak HD hastalarımızda serum leptin düzeyi daha yüksek bulunmuş ve HD hastalarımızın hiperleptineminin olumsuz etkilerine daha çok maruz kaldığı saptanmıştır.

Bulgularımıza göre, PAİ-1 düzeylerinin HD grubunda PD ve kontrol grubundan anlamlı olarak yüksek olduğu görülmüştür . Bugüne kadar yapılan çalışmalarda, bu konuda farklı sonuçlar bildirilmiştir. Irish (69) ve Tamura (2), HD hastalarında, PD hastaları ve kontrol grubuna göre PAİ-1 düzeylerinin daha düşük olduğunu göstermişlerdir.

Ancak, son yıllarda yapılan pek çok çalışmada ise HD hastalarında, PAİ-1 de dahil olmak üzere endotel ilişkili hücre glikoprotein düzeylerinin arttığı gösterilmiştir (70, 85-87). Gris ve ark. (70), bilinen kardiyovasküler problemi olmayan 22 HD hastasında diyaliz öncesi alınan örneklerde, PAİ-1 düzeylerinin kontrol grubuna göre daha yüksek olduğunu saptamışlardır.

KBY hastalarında PAİ-1 düzeylerindeki yüksekliğin subklinik endotel hasarı ile ilişkili olduğu düşünülmektedir (2, 85). Tamura ve ark (2), çalışmalarında KBY hastalarında artmış PAİ-1 düzeylerine rağmen, t-PA düzeyinin düşük olmadığını hatta yüksek olduğunu saptamışlardır. Doku plasminojen aktivatörü ve PAİ-1 vasküler endotelden salgılanmaktadır. Hasarlanmış damar duvarından yavaş ve devamlı bir t-PA ve PAİ-1 salınımı olmaktadır (2). Bu durumda hem t-PA hem de PAİ-1 düzeylerinin yüksek bulunmasının aterojenik vasküler hasarın sebebinden çok, sonucu olabileceğini ileri sürmüşlerdir. Ancak PAİ-1 düzeyi yüksekliğini endotel hasarına bağlamadan önce yüksek PAİ-1 düzeylerine katkıda bulunan diğer potansiyel mekanizmalar gözden geçirilmelidir.

Bunlardan biri , KBY hastalarındaki kronik inflamasyondur. PAİ-1'in akut faz reaktanı olduğu kabul edilmektedir. Özellikle HD hastalarında, diyaliz membranı teması nedeni ile aralıklı sitokin aktivasyonu sonucu tekrarlanan akut faz reaksiyonunun PAİ-1 düzeylerinin yükselmesine sebep olduğu ileri sürülmüştür (69, 70). Bu teoriyi destekler şekilde çeşitli çalışmalarda PAİ-1 ile CRP, IL-6, gibi akut faz reaktanları

arasında korelasyon gösterilmiştir. Bunun yanısıra literatürde PD ve HD hastalarında sitokin aktivasyonu düzeyinin benzer olduğunu ve diyaliz sırasında PAİ-1 düzeyinde artış olmadığını bildiren çalışmalar da mevcuttur (87). Bizim çalışmamızda da, HD ve PD gruplarında sedim, ,CRP, fibrinojen ve ferritin düzeyleri kontrol grubundan yüksek bulunmuştur. Ancak, PAİ-1 ve sözü edilen akut faz reaktanları arasında anlamlı ilişki gösterilememiştir.

Bunlara ek olarak, yapılan pek çok çalışmada PAİ-1 düzeylerinin obezite ve dislipidemi parametreleri ile anlamlı korelasyonlar gösterdiği saptanmıştır (82, 85). Bizim çalışmamızda da, PAİ-1 düzeyleri LDL ve TK/HDL ile anlamlı olarak korelasyon göstermektedir. PAİ-1 düzeylerinin, KVH açısından önemli risk faktörleri ile de ilişki göstermesi, PAİ-1 in ateroskleroz ve KVH da sadece endotel hasarı ile ilişkili bir sonuç olmaktan çok, patogeneze de katkıda bulunan bir faktör olduğunu düşündürmektedir.

PAİ-1 düzeylerinin VKİ ile korelasyonu çeşitli çalışmalarda gösterilmiştir (72,73). Mitrio ve ark (73), premenopozal kadınlarda, Mavri ve ark (72) obez kadınlarda yaptıkları çalışmalarda serum PAİ-1 düzeyleri ile VKİ arasında anlamlı pozitif ilişki saptamışlardır. Diyaliz hastalarında yapılan çalışmalarda da benzer sonuçlar elde edilmiştir. Tamura ve ark (65) PAİ-1 ile VKİ arasında orta derecede ($r=0.551$), Irish (69) ise orta-zayıf derecede ($r=0.390$) pozitif korelasyon saptamışlardır. Bizim çalışmamızda da PAİ-1 düzeyleri, literatürdeki bulgulara benzer şekilde VKİ ile zayıf ($r=0.296$) korelasyon göstermiştir. Bu durumda, yüksek VKİ ile fibrinolitik sistem ilişkisinin KVH açısından risk oluşturabileceği düşünülebilir.

Çalışmamızın en dikkat çeken bulgusu, KBY'li hastalarda PAİ-1 düzeylerinin leptin düzeyleri ile anlamlı orta derecede pozitif korelasyon göstermesidir. Malyzsko ve ark (84), PD tedavisi alan çocuklarda leptin ile hemostatik parametreler arasındaki ilişkiyi incelemiş; serum leptin düzeyinin, doku faktör yolu inhibitörü, protein C, trombomodulin ve ristosetin ile uyarılmış trombosit agregasyonu ile pozitif korelasyon gösterdiğini saptamıştır. Literatürde çocukluk çağındaki KBY hastalarında leptin ve PAİ-1 ilişkisini inceleyen bir çalışmaya rastlanmamıştır.

Leptin sentezinin tamamına yakını adipoz dokusunda gerçekleşmekte ve insanlarda leptin düzeyi yağ birikiminin belirleyicisi olarak düşünülmektedir. Her ne kadar korelasyonlar, biyolojik sebep-sonuç ilişkisini göstermese de, leptin ile PAİ-1 düzeyleri arasındaki bağımsız ilişki, leptin sentezindeki artışın PAİ-1 sentezinde artışla paralel olduğunu göstermektedir. Hepatosit ve endotel hücrelerinin PAİ-1 sentezledikleri iyi bilinmekle birlikte, bu antifibrinolitik faktörün adipozitlerde de sentezlendiği son yıllarda gösterilmiştir (73). Bu nedenle, PAİ-1 ve leptin düzeylerindeki paralel artışın vücuttaki yağ birikimi ile ilişkili olduğu düşünülebilir.

Ancak çalışmamızda PAİ-1 düzeyleri ile leptin arasındaki anlamlı korelasyonun VKİ'nden bağımsız olduğu gösterilmiştir. Bu sonuç, De Mitrio ve ark. larının premenopozal kadınlar üzerinde yaptığı çalışmanın sonuçları ile benzerdir. Bu çalışmada da, PAİ-1 düzeylerinin leptin düzeyleri ile VKİ'den bağımsız olarak korele olduğu saptanmıştır. Bu durumda, leptinin ve PAİ-1'in adipoz dokuda sentezlendiği ve artan yağ dokusunun da PAİ-1 düzeylerine katkısı göz ardı edilemez. Ancak, leptin ve PAİ-1 düzeyleri arasındaki anlamlı korelasyonun VKİ'nden bağımsız olarak devam etmesi de leptin düzeylerinin yağ dokusunun etkisinden bağımsız ve direk bir etki ile PAİ-1 sentezini artırma olasılığını akla getirmektedir. HD hasta grubumuzda VKİ'nin diğer gruplara göre düşük olmasına rağmen hem leptin hem de PAİ-1 düzeylerinin anlamlı şekilde yüksek olması bu görüşümüzün doğruluğunu desteklemektedir. Ancak yine de unutulmamalıdır ki, korelasyonlar her zaman biyolojik sebep-sonuç ilişkilerini yansıtmaz. Leptinin PAİ-1 sentezi üzerine olabilecek direk etkisi hipotezini araştırmak için in vitro çalışmalara ihtiyaç vardır.

PAİ-1 ile leptin düzeyleri arasındaki ilişki, KBY hastalarında serum leptin düzeylerindeki değişikliklerin, tromboza eğilime ve bununla ilişkili komplikasyonlara ve uzun dönemde KVH riskine katkıda bulunabileceğini düşündürmektedir.

Son yıllarda leptinin hematopoezdeki yerine dikkat çekilmektedir. Leptin ve reseptörü özellikle anemik durumlarda hematopoezde rol oynamaktadır(88). Leptin reseptörü, hematopoetin reseptör ailesindedir, ve hematopoez, lenfopoez ve myelopoez üzerinde kök hücre düzeyinde etki göstermektedir (88). İnsanda kemik iliğinde %50 oranında adipozitlerin bulunması da aktif hematopoezde leptinin rolünü yansıtmaktadır. Ek olarak, leptinin eritropoezde eritropoetin ile sinergistik davrandığı

gösterilmiştir. KBY'li hastalarda da yüksek leptin düzeylerinin anemi ve eritropoetin ihtiyacı ile ilişkisini inceleyen çalışmalar yapılmıştır. Stenvinkel ve ark. (88), diyalize girmeyen KBY'li hastalarda yaptıkları çalışmada leptinin hemoglobin düzeyi ile pozitif, haftalık eritropoetin dozu ile negatif korelasyon gösterdiğini saptamışlardır. Ayrıca hemoglobin düzeyinin vücut yağ kitlesi ile ilişkili olduğunu göstermişlerdir. Bunun aksine, Malyzsko ve ark (84), yine KBY'li hastalarda leptin ile haftalık eritropoetin dozu arasında anlamlı bir ilişki saptamamışlardır. Ek olarak, Takeda ve ark (89) leptin ile eritropoetin dozu arasında negatif ilişki saptamışlardır. Bizim çalışmamızda da, log leptin ile hematokrit arasında orta-zayıf derecede pozitif korelasyon olduğunu saptanmıştır. Leptin ile eritropoetin dozu arasında anlamlı bir bulunmamıştır. Deneysel çalışmalarda leptinin eritropoez üzerine etkisi belirgin olarak saptanmakla birlikte, pek çok faktörün anemi ve eritropoetin ihtiyacı üzerine etki etmesi nedeni ile KBY'li hasta grubunda bu ilişkinin gösterilmesinde zorluk yaşanmaktadır. Literatürdeki sonuçların farklılığı çok büyük oranda bundan kaynaklanmaktadır.

Eritropoetin tedavisinin diyalize giren hastalarda trombotik olayları arttırdığı ve bu durumun fibrinoliz bozukluklarından kaynaklandığı bildirilmiştir (90, 91). Yapılan çeşitli in vitro çalışmalarda, eritropoetin endotel hücre kültürlerinde PAİ-1 salınımını, denovo protein ve mRNA sentezini artırarak uyardığı gösterilmiştir (92, 93). Stenver ve ark (94), hemodiyalize giren hastalarda 6 aylık eritropoetin tedavisi sonrası platelet fonksiyonları ve fibrinolitik parametrelerden PAİ-1, t-PA ve euglobin lizis zamanı arasındaki ilişkileri incelemişler, eritropoetin hemostatik sistem üzerinde belirgin bir etkisi olmadığını görmüşlerdir. Bunun aksine, in vitro çalışmaları destekler şekilde, eritropoetin tedavisinin fibrinolitik sistemi olumsuz etkilediğini gösteren klinik çalışmalar da mevcuttur. Barawski ve ark (95), hemodiyaliz hastalarında 4 hafta süre ile eritropoetin tedavisi ile, diğer endotel proteinlerindeki artışa paralel olarak PAİ-1 antijen düzeylerinde %50'ye varan artış saptamışlar; PAİ-1 düzeyi pik değerlere ulaşan iki hastada trombotik problemler gözlemlemişlerdir. Bunun sonucunda, eritropoetin tedavisinin vasküler endotel aktivasyonuna neden olduğu ve bu şekilde kardiyovasküler riske katkıda bulunduğu sonucuna varmışlardır. Bizim bulgularımız da, haftalık eritropoetin dozu ve eritropoetin/hematokrit oranlarının serum PAİ-1 düzeyi ile orta derecede pozitif korele olduğunu göstermektedir. Kesitsel çalışmamızın bu bulgusu, yine bir sebep-sonuç ilişkisi

göstermek için yetersiz olmakla birlikte eritropoetin tedavisinin, fibrinolizi olumsuz yönde etkilediği ve trombotik eğilimi arttırdığı yolundaki literatür bilgileri ile uyumludur.

Çalışmamızda, KBY hastalarında hiperleptinemi ve PAİ-1 düzeylerinin kardiyovasküler hastalık ve morbiditeye katkısı bağlamında bulgularımızı değerlendirirken, KBY'li hastalar sol ventrikül hipertrosi olan ve olmayan iki gruba ayrılarak da incelenmiştir. Bir KVH risk faktörü olarak değerlendirilen sol ventrikül hipertrofisi varlığına göre ayrılan bu iki grup arasında sedim, CRP, fibrinojen ve ferritin gibi inflamatuvar belirleyiciler, serum proteinleri, lipid profili ve eritropoetin dozu açısından anlamlı farklılıklar saptanmamıştır. Beklendiği şekilde sol ventrikül hipertrofisi olan hastalarda diyaliz süresinin daha uzun olduğu görülmüştür. Öte yandan, sol ventrikül hipertrofisi olanlarda VKİ'nin daha yüksek bulunmuştur. VKİ'ndeki artışın kardiyovasküler riske katkısı artık iyi bilinen bir konudur. Bunun yanı sıra sol ventrikül hipertrofisi olan hastalarda serum leptin düzeyinin ve leptin/VKİ'nin olmayan gruba göre belirgin şekilde yüksek olduğu görülmüştür. Bir başka deyişle, sol ventrikül hipertrofisi olan hastalarda serum leptin düzeyi VKİ'le orantısız olarak yüksek saptanmıştır. İstatistiksel yöntemlerle VKİ, cinsiyet ve diyaliz süresinin etkisi kontrol edildikten sonra da, bu hastalarda leptin yüksekliğinin korunduğu görülmüştür. Bu bulgular, yüksek serum leptin düzeylerinin KBY'li hastalarda kardiyovasküler riske katkısını destekler niteliktedir.

Fibrinolitik bozuklukların da, kardiyovasküler hastalık riskini artırdığı bilinmektedir. Northwick Park Kalp Çalışması, genç erkeklerde çalışma başlangıcında düşük plazma fibrinolitik aktivite saptanmasının uzun dönem izlemde koroner arter hastalığı insidansında artış ile ilişkili olduğunu göstermiştir (96). Ek olarak, İsveç'te yapılan yüksek koroner arter hastalığı riski olan bir popülasyonda yapılan çalışmada, yüksek PAİ-1 düzeylerinin ilk akut miyokard enfarktüsü için predikte edici olabildiği gösterilmiştir (97). Oloffson ve ark. (5) anjinalı hastalarda PAİ-1 düzeylerinin yüksek olduğunu saptamışlardır. Benzer şekilde Hamsten ve ark. (98) da, erişkin miyokard enfarktüsü geçiren hastalarda PAİ-1 düzeylerinin normal popülasyona göre yüksek bulmuşlardır. Bizim hasta grubunuz kardiyovasküler hastalık riskinin daha düşük olduğu çocuk yaş grubunu kapsamaktadır. KBY'li çocuklarda PAİ-1 ile kardiyovasküler hastalık riskini araştıran bir çalışmaya rastlanmamıştır. Bizim bulgularımıza göre, sol ventrikül hipertrofisi olan KBY'li hastalarda serum PAİ-1

düzeyleri anlamlı şekilde artırmıştır. Yine VKİ ve diyaliz süresi gibi sol ventrikül hipertrofisine etkisi olan diğer faktörler kontrol edildikten sonra da, bu yükseklik korunmaktadır. Bu bulgular, PAİ-1 düzeylerinin sol ventrikül hipertrofisi ile ilişkili olduğunu ve KBY'li çocuklarda kardiyovasküler riske katkıda bulunduğunu düşündürmektedir.

Sonuç olarak, KBY li hasta grubunda serum leptin düzeyleri ile PAİ-1 düzeyleri arasında VKİ ve cinsiyetten bağımsız bir ilişki olduğu görülmüş ve sol ventrikül hipertrofisi ile leptin ve PAİ-1 düzeylerinin ilişkili olduğu saptanmıştır. Tüm bu veriler ışığında KBYli hastalarda önemli bir mortalite nedeni olan kardiyovasküler ve trombotik hastalıkların kompleks ve multifaktöriyel patogenezinin, serum PAİ-1 düzeyleri ile gösterilen ilişkisi dolayısı ile yüksek serum leptin düzeylerinin de katkısının olduğu sonucuna varılabilir.

SONUÇLAR

1. Log-leptin , VKİ ve cinsiyetten bağımsız olarak HD grubunda PD ve kontrol grubundan anlamlı olarak yüksek bulundu. Bu bulgu, hemodiyaliz hastalarının hiperleptinemiye daha fazla maruz kaldığı düşündürmektedir.
2. Ortanca serum leptin düzeyinin albümin düzeyi 4 gr/dL ve total protein düzeyi 6 gr/dL'in üstünde olanlarda daha yüksek olduğu görüldü. Ayrıca log leptin nütrisyon belirleyicilerinden serum total protein ve albumin düzeyi ile anlamlı pozitif korelasyon göstermekteydi. Bu nedenle, özellikle periton diyalizi hastalarında transperitoneal protein kaybı düşük serum leptin düzeyine katkıda bulunabilir.
3. Literatürle uyumlu olarak ortalama serum leptin ve leptin/VKİ değerleri kızlarda erkeklerden anlamlı olarak yüksekti.
4. Çalışmamızda, sağlıklı birey ve diğer hasta gruplarında da gösterildiği gibi, KBY hastalarında da leptin ile VKİ arasında pozitif korelasyonun korunduğu gösterildi.
5. Ortalama serum PAİ-1 düzeyleri, HD grubunda PD ve kontrol grubundan anlamlı olarak yüksek bulundu. Bu duruma HD hastalarındaki subklinik endotel hasarı ve kronik inflamasyonun sebep olabileceği ve ayrıca serum leptin düzeyi ile olan ilişkisinin katkıda bulunabileceği düşünülmüştür.
6. Serum PAİ-1 düzeyi ile log leptin arasında VKİ ve cinsiyetin etkisi kontrol edildikten sonra da korunan bir pozitif korelasyon mevcuttu. Diğer bir deyişle PAİ-1, VKİ'den bağımsız olarak leptin düzeyleri ile korelasyon göstermekteydi. Bu bulgu, leptinin ortak sentez bölgesi olan yağ dokusu etkisinden bağımsız ve direk bir etki ile PAİ-1 sentezini artırma olasılığı akla getirmektedir.
7. Sol ventrikül hipertrofisi olanlarda ortalama serum leptin ve PAİ-1 düzeyi anlamlı olarak yüksek bulundu. Ayrıca hem log leptin hem serum PAİ-1

düzeyleri ile kardiyovasküler hastalık risk faktörleri olarak değerlendirilen parametrelerden LDL ve kolesterol/HDL oranı arasında anlamlı pozitif korelasyonlar saptandı. Bu verilere dayanarak, KBY hastalarında yüksek serum leptin ve PAİ-1 düzeylerinin, kardiyovasküler komplikasyon gelişimine katkıda bulunabileceği düşünüldü.

8. PAİ-1 düzeyleri ile haftalık eritropoetin dozu ve eritropoetin/hematokrit düzeyi arasında anlamlı pozitif korelasyon saptandı.

KAYNAKLAR

1. Parekh RS, Gidding SS. Cardiovascular complications in pediatric end stage renal disease. *Ped Nephrol* 2005;20:125-131.
2. Tomura S, Nakamura Y, Doi M, Ando R, Ida T, Chida Y, Ootsuka S, Shinoda T, Yanagi H, Tsuchiya S, Marumo F. Fibrinogen, coagulation factor VII, tissue plasminogen activator, plasminogen activator inhibitor-1, and lipid as cardiovascular risk factors in chronic hemodialysis and continuous ambulatory peritoneal dialysis patients. *Am J Kidney Dis.* 1996 Jun;27(6):848-54.
3. Cumin F, Baum HP, Levens N. Leptin is cleared from the circulation primarily by the kidney. *Int J Obes Relat Metab Disord.* 1996 Dec;20(12):1120-6.
4. Hamsten A, Wiman B, de Faire U, Blomback M. Increased plasma leptin levels of a rapid inhibitor of tissue plasminogen activator in young survivor of myocardial infarction. *N Eng J Med* 1985;19:1557-1563.
5. Olofsson BO, Dahlen G, Nilsson TK. Evidence for increased levels of plasminogen activator inhibitor and tissue plasminogen activator in plasma of patients with angiographically verified coronary artery disease. *Eur Heart J* 1989;10:77-82.
6. Kher KK. Chronic renal failure. In: *Clinical pediatric nephrology*, Ed:Kher KK, Makker SP, 1992, McGraw-Hill, New York, 501-541.
7. Svendsen OL, Hassager C, Christiansen C, Nielsen JD, Winther K. Plasminogen activator inhibitor-1, tissue-type plasminogen activator, and fibrinogen: Effect of dieting with or without exercise in overweight postmenopausal women. *Arterioscler Thromb Vasc Biol.* 1996 Mar;16(3):381-5.
8. Sundell Ib, Dahlgren S, Ranby M, Lundin E, Stenling R, Nilsson TK. Reduction of elevated plasminogen activator levels during modest weight loss. *Fibrinolysis* 1999;3:51-53.
9. Peternel P, Stegnar m, Marvi A, Salobir-Pajije B. The effect of fasting and/or body weight reduction on tissue-type plasminogen activator(t-PA) and plasminogen activator inhibitor (PAI-1). *Fibrinolysis* 1994;8:41-43.
10. Parekh RS, Carroll CE, Wolfe RA, Port FK. Cardiovascular mortality in children and young adults with end-stage kidney disease. *J Pediatr.* 2002 Aug;141(2):191-7.

11. Mitsnefes MM. Pediatric end-stage renal disease: heart as a target. *J Pediatr*. 2002 Aug;141(2):162-4.
12. Chavers BM, Li S, Collins AJ, Herzog CA. Cardiovascular disease in pediatric chronic dialysis patients. *Kidney Int*. 2002 Aug;62(2):648-53.
13. Ingalls AM, Dickie MM, Snell GD. Obese, a new mutation in the house mouse. *Obes Res*. 1996 Jan;4(1):101.
14. Coleman DL, Hummel KP. Effects of parabiosis of normal with genetically diabetic mice. *Am J Physiol*. 1969 Nov;217(5):1298-304.
15. Zhang Y, Proenca R, Maffei M, Barone M, Leopold L, Friedman JM. Positional cloning of the mouse obese gene and its human homologue. *Nature*. 1994 Dec 1;372(6505):425-32. Erratum in: *Nature* 1995 Mar 30;374(6521):479.
16. Wolf G, Chen S, Han DC, Ziyadeh FN. Leptin and renal disease. *Am J Kidney Dis*. 2002 Jan;39(1):1-11.
17. Auwerx J, Staels B. Leptin. *Lancet*. 1998 Mar 7;351(9104):737-42.
18. Leal-Cerro A, Considine RV, Peino R, Venegas E, Astorga R, Casanueva FF, Dieguez C. Serum immunoreactive-leptin levels are increased in patients with Cushing's syndrome. *Horm Metab Res*. 1996 Dec;28(12):711-3.
19. Rau H, Reaves BJ, O'Rahilly S, Whitehead JP. Truncated human leptin (delta133) associated with extreme obesity undergoes proteasomal degradation after defective intracellular transport. *Endocrinology*. 1999 Apr;140(4):1718-23.
20. Leal-Cerro A, Considine RV, Peino R, Venegas E, Astorga R, Casanueva FF, Dieguez C. Serum immunoreactive-leptin levels are increased in patients with Cushing's syndrome. *Horm Metab Res*. 1996 Dec;28(12):711-3.
21. Rosenbaum M, Leibel RL, Hirsch J. Obesity. *N Engl J Med*. 1997 Aug 7;337(6):396-407.
22. Stenvinkel P, Lonnqvist F, Schalling M. Molecular studies of leptin: implications for renal disease. *Nephrol Dial Transplant*. 1999 May;14(5):1103-12.
23. Sharma K, Considine RV. The Ob protein (leptin) and the kidney. *Kidney Int*. 1998 Jun;53(6):1483-7.
24. Schwartz MW, Seeley RJ, Campfield LA, Burn P, Baskin DG. Identification of targets of leptin action in rat hypothalamus. *J Clin Invest*. 1996 Sep 1;98(5):1101-6.

25. Stephens TW, Basinski M, Bristow PK, Bue-Valleskey JM, Burgett SG, Craft L, Hale J, Hoffmann J, Hsiung HM, Kriauciunas A, et al. The role of neuropeptide Y in the antiobesity action of the obese gene product. *Nature*. 1995 Oct 12;377(6549):530-2.
26. Houseknecht KL, Mantzoros CS, Kuliawat R, Hadro E, Flier JS, Kahn BB. Evidence for leptin binding to proteins in serum of rodents and humans: modulation with obesity. *Diabetes*. 1996 Nov;45(11):1638-43.
27. Scarpace PJ, Matheny M, Pollock BH, Tumer N. Leptin increases uncoupling protein expression and energy expenditure. *Am J Physiol*. 1997 Jul;273(1 Pt 1):E226-30.
28. Haynes WG, Morgan DA, Walsh SA, Mark AL, Sivitz WI. Receptor-mediated regional sympathetic nerve activation by leptin. *J Clin Invest*. 1997 Jul 15;100(2):270-8.
29. Cohen B, Novick D, Rubinstein M. Modulation of insulin activities by leptin. *Science*. 1996 Nov 15;274(5290):1185-8.
30. Jackson EK, Li P. Human leptin has natriuretic activity in the rat. *Am J Physiol*. 1997 Mar;272(3 Pt 2):F333-8.
31. Dunbar JC, Hu Y, Lu H. Intracerebroventricular leptin increases lumbar and renal sympathetic nerve activity and blood pressure in normal rats. *Diabetes*. 1997 Dec;46(12):2040-3.
32. Sierra-Honigmann MR, Nath AK, Murakami C, Garcia-Cardena G, Papapetropoulos A, Sessa WC, Madge LA, Schechner JS, Schwabb MB, Polverini PJ, Flores-Riveros JR. Biological action of leptin as an angiogenic factor. *Science*. 1998 Sep 11;281(5383):1683-6.
33. Cioffi JA, Shafer AW, Zupancic TJ, Smith-Gbur J, Mikhail A, Platika D, Snodgrass HR. Novel B219/OB receptor isoforms: possible role of leptin in hematopoiesis and reproduction. *Nat Med*. 1996 May;2(5):585-9.
34. Gainsford T, Willson TA, Metcalf D, Handman E, McFarlane C, Ng A, Nicola NA, Alexander WS, Hilton DJ. Leptin can induce proliferation, differentiation, and functional activation of hemopoietic cells. *Proc Natl Acad Sci U S A*. 1996 Dec 10;93(25):14564-8.
35. Laharrague P, Larrouy D, Fontanilles AM, Truel N, Campfield A, Tenenbaum R, Galitzky J, Corberand JX, Penicaud L, Casteilla L. High expression of leptin

- by human bone marrow adipocytes in primary culture. *FASEB J.* 1998 Jun;12(9):747-52.
36. Guagnano MT, Romano M, Falco A, Nutini M, Marinopiccoli M, Manigrasso MR, Basili S, Davi G. Leptin increase is associated with markers of the hemostatic system in obese healthy women. *J Thromb Haemost.* 2003 Nov;1(11):2330-4.
37. De Pergola G, Pannacciulli N. Coagulation and fibrinolysis abnormalities in obesity. *J Endocrinol Invest.* 2002 Nov;25(10):899-904.
38. Konstantinides S, Schafer K, Loskutoff DJ. The prothrombotic effects of leptin possible implications for the risk of cardiovascular disease in obesity. *Ann N Y Acad Sci.* 2001 Dec;947:134-41; discussion 141-2.
39. Maruyama I, Nakata M, Yamaji K. Effect of leptin in platelet and endothelial cells. Obesity and arterial thrombosis. *Ann N Y Acad Sci.* 2000 May;902:315-9.
40. Sharma K, Considine RV, Michael B, Dunn SR, Weisberg LS, Kurnik BR, Kurnik PB, O'Connor J, Sinha M, Caro JF. Plasma leptin is partly cleared by the kidney and is elevated in hemodialysis patients. *Kidney Int.* 1997 Jun;51(6):1980-5.
41. Shoji T, Nishizawa Y, Emoto M, Maekawa K, Hiura Y, Tanaka S, Kawagishi T, Okuno Y, Morii H. Renal function and insulin resistance as determinants of plasma leptin levels in patients with NIDDM. *Diabetologia.* 1997 Jun;40(6):676-9.
42. Kokot F, Adamczak M, Wiecek A. Plasma leptin concentration in kidney transplant patients during the early post-transplant period. *Nephrol Dial Transplant.* 1998 Sep;13(9):2276-80.
43. Garibotto G, Russo R, Franceschini R, Robaudo C, Saffioti S, Sofia A, Rolandi E, Deferrari G, Barreca T. Inter-organ leptin exchange in humans. *Biochem Biophys Res Commun.* 1998 Jun 18;247(2):504-9.
44. Nordfors L, Lonqvist F, Heimbürger O, Danielsson A, Schalling M, Stenvinkel P. Low leptin gene expression and hyperleptinemia in chronic renal failure. *Kidney Int.* 1998 Oct;54(4):1267-75.
45. Pereira BJ, Shapiro L, King AJ, Falagas ME, Strom JA, Dinarello CA. Plasma levels of IL-1 beta, TNF alpha and their specific inhibitors in undialyzed chronic renal failure, CAPD and hemodialysis patients. *Kidney Int.* 1994 Mar;45(3):890-6.

46. Stenvinkel P, Heimbürger O, Lonnqvist F. Serum leptin concentrations correlate to plasma insulin concentrations independent of body fat content in chronic renal failure. *Nephrol Dial Transplant*. 1997 Jul;12(7):1321-5.
47. Daschner M, Tonshoff B, Blum WF, Englaro P, Wingen AM, Schaefer F, Wühl E, Rascher W, Mehls O. Inappropriate elevation of serum leptin levels in children with chronic renal failure. European Study Group for Nutritional Treatment of Chronic Renal Failure in Childhood. *J Am Soc Nephrol*. 1998 Jun;9(6):1074-9.
48. Dagogo-Jack S, Ovalle F, Landt M, Gearing B, Coyne DW. Hyperleptinemia in patients with end-stage renal disease undergoing continuous ambulatory peritoneal dialysis. *Perit Dial Int*. 1998 Jan-Feb;18(1):34-40.
49. Stenvinkel P, Heimbürger O, Lonnqvist F, Barany P. Does the ob gene product leptin stimulate erythropoiesis in patients with chronic renal failure? *Kidney Int*. 1998 May;53(5):1430-1.
50. Assoud M, Eknoyan G. Does the choice of renal replacement therapy adversely affect the hypercoagulability associated with renal disease? *Am J Nephrol* 1998;18(3):186-92.
51. Homma T, Ichikawa T. Studies of fibrinolytic activity of uremic and longterm hemodialytic patients with special reference to fibrinolytic inhibitor. *Biochem Exp Biol*. 1979;15(3):229-36.
52. Nishimoto K, Yamagami S, Katoh Y, Kishimoto T, Maekawa M, Okada K, Matsuo O. Coagulation and fibrinolysis in chronic renal failure. Change in tissue-type plasminogen activator activity. *ASAIO Trans*. 1986 Jul-Sep;32(1):478-81.
53. Winter M, Needham J, Mackie I, Cameron JS. Impaired vessel wall response to venous occlusion in patients with chronic renal failure on maintenance hemodialysis. *Clin Nephrol*. 1984 Dec;22(6):307-13.
54. Vaziri ND, Toohey J, Paule P, Alikhani S, Hung E. Coagulation abnormalities in patients with end-stage renal disease treated with hemodialysis. *Int J Artif Organs*. 1984 Nov;7(6):323-6.
55. Panicucci F, Sagripanti A, Vispi M, Pinori E, Lecchini L, Barsotti G, Giovannetti S. Comprehensive study of haemostasis in nephrotic syndrome. *Nephron*. 1983;33(1):9-13.

56. Baskin E, Duman O, Besbas N, Ozen S. Hypercoagulopathy in a hemodialysis patient: are elevations in factors VII and VIII effective? *Nephron*. 1999;83(2):180
57. Vaziri ND, Kennedy SC, Kennedy D, Gonzales E. Coagulation, fibrinolytic, and inhibitory proteins in acute myocardial infarction and angina pectoris. *Am J Med*. 1992 Dec;93(6):651-7.
58. Vaziri ND, Gonzales EC, Wang J, Said S. Blood coagulation, fibrinolytic, and inhibitory proteins in end-stage renal disease: effect of hemodialysis. *Am J Kidney Dis*. 1994 Jun;23(6):828-35.
59. Hultin MB. Fibrinogen and factor VII as risk factors in vascular disease. *Prog Hemost Thromb*. 1991;10:215-41.
60. Wilhelmsen L, Svardsudd K, Korsan-Bengtson K, Larsson B, Welin L, Tibblin G. Fibrinogen as a risk factor for stroke and myocardial infarction. *N Engl J Med*. 1984 Aug 23;311(8):501-5.
61. Sultan Y, London GM, Goldfarb B, Toulon P, Marchais SJ. Activation of platelets, coagulation and fibrinolysis in patients on long-term haemodialysis: influence of cuprophan and polyacrylonitrile membranes. *Nephrol Dial Transplant*. 1990;5(5):362-8.
62. Nakamura Y, Chida Y, Tomura S. Enhanced coagulation-fibrinolysis in patients on regular hemodialysis treatment. *Nephron*. 1991;58(2):201-4.
63. Kobayashi M, Yorioka N, Yamakido M. Hypercoagulability and secondary hyperfibrinolysis may be related to abnormal lipid metabolism in patients treated with continuous ambulatory peritoneal dialysis. *Nephron*. 1997;76(1):56-61.
64. Agras PI, Baskin E, Cengiz N, Kirazli S, Saatci U, Ozbek N. Global fibrinolytic capacity in children on dialysis. *Thromb Res*. 2005;115(3):185-9.
65. Tomura S, Nakamura Y, Doi M, Ando R, Ida T, Chida Y, Ootsuka S, Shinoda T, Yanagi H, Tsuchiya S, Marumo F. Fibrinogen, coagulation factor VII, tissue plasminogen activator, plasminogen activator inhibitor-1, and lipid as cardiovascular risk factors in chronic hemodialysis and continuous ambulatory peritoneal dialysis patients. *Am J Kidney Dis*. 1996 Jun;27(6):848-54.
66. Epstein FH. Plasminogen activator inhibitor-1 and coronary artery disease. *New Eng J Med* 2000;June 15:1792-1801.

67. Dawson S, Hamsten A, Wilman B, Henney A, Homphries S. Genetic variation at the plasminogen activator inhibitor-1 locus is associated with altered levels of plasminogen activator inhibitor-1 activity. *Arterioscler Thromb* 1991;11:183-190.
68. Wilma B, Ljunberg B, Chmielewska J, Urden G, Blomback M, Johnson H. The role of fibrinolytic system in deep venous thrombosis. *J Lab Clin Med* 1985; 105:265-70.
69. Irish AB. Plasminogen activator inhibitor-1 activity in chronic renal disease and dialysis. *Metabolism*. 1997 Jan;46(1):36-40.
70. Gris JC, Branger B, Vecina F. Increased cardiovascular risk factors and features of endothelial activation and dysfunction in dialyzed uremic patients. *Kidney Int* 1994;46:807-813.
71. Estelles A, Dalmau J, Falco C, Barbel O, Remedios C, Francisco E, Aznar J. Plasma PAI-1 levels in obese children-Effect of weight loss and influence of PAI-1 promoter 4G/5G genotype. *Tromb Haemost* 2001;86:647-52.
72. Marvi A, Stegnar M, Krebs M, Sentocnik JT, Geiger M, Binder BR. Impact of adipose tissue on plasma plasminogen activator inhibitor-1 in dieting obese women. *Arterioscler Thromb Vasc Biol* 1999;19:1582-1587.
73. Mitrio V, Pergola G, Vettor R, Marino R, Sciaraffia M, Pagano C, Scaraggi FA, Lorenzo LD, Giorgino R. Plasma plasminogen activator inhibitor-1 is associated with plasma leptin irrespective of body mass index, body fat mass, and insulin and metabolic parameters in premenopausal women. *Metabolism* 1999;48:960-964.
74. Nordfords L, Lönnqvist F, Heimbürger O, Danielsson A, Schalling M, Stenvinkel P. Low leptin gene expression and hyperleptinemia in chronic renal failure. *Kidney Int* 1997;51:1267-1275.
75. Kagan A, Haran N, Leschinsky L, Shuali N, Rapaport J. *Nephrol Dial Transplant* 1999;14:400-405.
76. Howard JK, Lord GM, Clutterbuck EJ, Ghatei MA, Pusey CD, Bloom SR. Plasma immunoreactive leptin concentration in end-stage renal disease. *Clin Sci(Lond)*. 1997 Aug;93(2):119-26.
77. Chudek J, Adamczak M, Kania M, Holowiecka A, Rozmus W, Kokot F, Wiecek A. Does plasma leptin concentration predict the nutritional status of

- hemodialyzed patients with chronic renal failure? *Med Sci Monit* 2003;9:377-382.
78. Tsujimoto Y, Shoji T, Tabata T, Morita A, Emoto M, Nishizawa Y, Morii H. Leptin in peritoneal dialysate from continuous ambulatory peritoneal dialysis. *Am J Kidney Dis* 1999; 34:832-838.
79. Arkouche W, Juillard L, Delawari E, Lasne Y, Combarous F, Sibai-Galland R, Traeger J, Laville M, Fouque D. Peritoneal clearance of leptin in continuous ambulatory peritoneal dialysis. *Am J Kidney Dis*. 1999 Nov;34(5):839-44.
80. Landt M, Parvin A, Dagogo S, Bryant B, Coyne DW. Leptin elimination in hyperleptinemic peritoneal dialysis patients. *Nephrol Dial Transplant* 1999;14:731-737.
81. Sinha MK, Opentanova I, Ohannesian JP, Kolaczynski JW, Heiman ML, Hale J, Becker GW, Bowsher RR, Stephens TW, Caro JF. Evidence of free and bound leptin in human circulation. Studies in lean and obese subjects and during short-term fasting. *J Clin Invest*. 1996 Sep 15;98(6):1277-82.
82. Widjaja A, Keilstein JT, Horn R, Mühlen A, Klein V, Brabant G. Free serum leptin but not bound leptin concentrations are elevated in patients with end-stage renal disease. *Nephrol Dial Transplant* 2000;15:846-850.
83. Widjaja A, Stratton IM, Horn R, Holman RR, Turner R, Brabant G. UKPDS 20: plasma leptin, obesity, and plasma insulin in type 2 diabetic subjects. *J Clin Endocrinol Metab*. 1997 Feb;82(2):654-7.
84. Malyszko J, Wolczynski S, Malyszko J, Mysliwiec M. Leptin correlates with hemostatic parameters in CAPD patients. *Nephron* 2002;92:721-724.
85. Segarra A, Chagon P, Martinez-Eyarre, Argelaguer X, Vila J, Moliner E, Bartolome J, Camps J, Moliner E, Pellegrini A, Marco F, Olmos A, Piera L. Circulating levels of plasminogen activator inhibitor-1, tissue plasminogen activator and thrombomodulin hemodialysis patients: Biochemical correlations and role as independent predictors of coronary stenosis. *J Am Soc Nephrol* 2001; 12:1255-1263.
86. Haaber AB, Eidemak I, Jensen T, Feldt-Rasmussen B, Stranggaard S. Vascular endothelial cell function and cardiovascular risk factors in patients with chronic renal failure. *J Am Soc Nephrol* 1995;5:1581-1584.

87. Ishii Y, Yano S, Maezawa A, Tsuchida A, Wakamatsu R, Naruse T. Evaluation of blood coagulation-fibrinolysis system in patients receiving chronic hemodialysis. *Nephron* 1996;73:407-412.
88. Stenvinkel P, Haimburger O, Lannovist F, Brany P. Does the ob gene product leptin stimulate erythropoiesis in patients with chronic renal failure. *Kidney International* 1998;53:1430-1431.
89. Takeda A, Toda T, Shinora S, Mogi Y, Matsui N. Factors contributing to higher hematocrit levels in hemodialysis patients not receiving human erythropoietin. *Am J Kidney Dis* 2002;40:104-9.
90. Aunsholt NA, Alhbom G, Steffensen G, Glud T. Fibrinolytic capacity in hemodialysis patients treated with recombinant erythropoietin. *Nephron* 1992;62:284-288.
91. Opatrny KJ, Vit L, Opatrna S, Bodlakova B, Sulkova S, Opatrny K, Kristian M. The effect of erythropoietin on fibrinolysis in hemodialyzed patients. *Cas Lek Cesk* 1995;134:136-8.
92. Nagai T, Akizawa T, Kohjiro S, Koiwa F, Nabeshima K, Niikura K, Kina K, Kanamori N, Kinugasa E, Ideura T. rHuEPO enhances the production of plasminogen activator inhibitor-1 in cultured endothelial cells. *Kidney Int* 1996;50:102-7.
93. Stasko J, Drouet L, Soria C, Mazoyer E, Caen J, Kubisz P. Erythropoietin and granulocyte colony stimulating factor increase plasminogen activator inhibitor-1 release in HUVEC culture. *Thromb Res.* 2002 ;105(2):161-4.
94. Stenver D, Jeppesen L, Neilsen B, Dalsgaard NJ, Headersdal C, Mehlsen J, Winter K. The effect of erythropoietin on platelet function and fibrinolysis in chronic renal failure. *Int J Artif Organs* 1994;17:141-5.
95. Barawski J, Mysliwiec M. Effects of recombinant erythropoietin therapy on circulating endothelial markers in hemodialysis. *Clin Appl Thromb Hemost* 2003;9:349-52.
96. Meade TW, Ruddock V, Stirling Y, Chakrabarti R, Miller GJ. Fibrinolytic activity and clotting factors and long-term incidence of systemic heart disease in the Northwick Park Heart Study. *Lancet* 1993;343:1076-9.
97. Thogersen AM, Jansson JH, Boman K. High plasminogen activator inhibitor and tissue plasminogen activator levels precede a first myocardial infarction

in both men and women:evidence for the fibrinolytic system as an independent primary risk factor. *Circulation* 1998;98:2241-7.

98. Hamsten A, Wiman B, de Faire U, Blomback M. Increased plasma levels of a rapid inhibitor of tissue plasminogen activator in young survivors of myocardial infarction. *N Eng J Med* 1985;313:1557-63.