



Hemodiyaliz Hastalarında Salusin Alfa ve Beta Düzeylerinin Ateroskleroz ile İlişkisi

Program Kodu: 1002

Proje No: 215S173

Proje Yürütücüsü:
Doç. Dr. Savaş SİPAHİ

Araştırmacı(lar):

Prof Dr Mustafa ALTINDİŞ
Yrd Doç Dr Hamad DHEİR
Yrd Doç Dr Mehmet Bülent VATAN
Uz Dr Yakup Ersel AKSOY
Arş Gör Dr Seyyid Bilal AÇIKGÖZ
Arş Gör Dr Mehmet YILDIRIM

OCAK 2017
SAKARYA



Önsöz

Kronik böbrek hastalığı (KBH) toplumda giderek daha sık görülmektedir. Hastalar son dönem böbrek yetmezliği aşamasına ulaştıklarında mortalite oranları çok yüksektir. Diyaliz hastalarında ölümün en önemli sebebi kardiyovasküler hastalıklardır. KBH hızlanmış ateroskleroz ve artmış inflamasyonla karakterizedir. Salusinler (alfa ve beta) ateroskleroz prosesinde yeni tanımlanmış belirteçlerdir. Salusin alfa anti-aterojenik bir faktör olarak davranırken, salusin beta proaterojenik bir faktör olarak etki etmektedir. Bu ikisi arasındaki denge etkilenen vasküler yatağın kaderini belirleyecek ve plak oluşumu ve ilerlemesine yol açabilmektedir.

Çalışma kapsamında hemodiyaliz hastalarında ve sağlıklı gönüllü kontrollerde salusin değerleri alfa ve beta olarak kan örneklerinden çalışıldı. Hastalarda doppler ultrasonografi ile common karotis arterden karotis intima media kalınlığı ölçülecek, aynı şekilde nabız dalga hızı parametreleri de her hasta için ölçüldü. Sonrasında ise hastalardan hemodiyalizde rutin takibin parçası olan biyokimyasal ve hematolojik parametrelerde ölçümler yapılarak sonuçlar kaydedildi.

Şu ana kadar salusinler diyaliz hastalarında henüz çalışılmamıştır. Salusin alfanın ve betanın diyaliz hastalarında hiç çalışılmamış olması bu sonucun literatürde ilk defa bildirilmesine olanak sağlayacaktır.

Çalışma TÜBİTAK tarafından 1002 "Hızlı Destek Projesi" olarak 215S173 no ile 01/01/2016-01/01/2017 tarihleri arasında desteklenmiştir.

Projenin başlatılması ve takibinde desteklerini esirgemeyen TÜBİTAK ekibinden Emine Firdevs Yıldırım ve Zeynep Alkan'a ayrıca proje çalışanlarıma teşekkürü borç bilirim.



İçindekiler

Tablo ve Şekil listeleri	iii
Özet	iv
Abstract	v
Sonuç Raporu Ana Metni	1
Giriş	1
Literatür Özeti	1
Gereç ve Yöntem	5
Bulgular	9
Tartışma/Sonuç	12
Kaynaklar	14

Tablo ve Şekil Listeleri

Tablo 1. Çalışma gruplarının demografik ve temel biyokimyasal özellikleri	9
Tablo 2. Hasta ve sağlıklı grupların salusin alfa ve beta düzeyleri	10
Tablo 3. Hasta ve sağlıklı grupların NDH sonuçları	11
Tablo 4. Hasta grubunda salusin alfa ile KA-İMK ve NDH arasındaki korelasyon analizi	11
Tablo 5. Kontrol grubunda salusin alfa ile KA-İMK ve NDH arasındaki korelasyon analizi	11
Tablo 6. Hasta grubunda salusin beta/salusin alfa oranı ile KA-İMK ve NDH arasındaki korelasyon analizi	12
Şekil 1. Hasta ve sağlıklı grupta salusin alfa ve betan değerlerinin grafik ile gösterilmesi	10

Hemodiyaliz hastalarında kardiyovasküler nedenli mortalite ve morbidite oldukça yüksektir. Bu durum hızlanmış ateroskleroz ve artmış inflamasyonla karakterizedir. Salusinler (alfa ve beta) ateroskleroz prosesinde yeni tanımlanmış moleküllerdir. Salusin alfa anti-aterojenik bir faktör olarak davranırken, salusin beta proaterojenik bir faktör olarak etki etmektedir. Bu ikisi arasındaki denge etkilenen vasküler yatağın kaderini belirleyecek ve plak oluşumu ve ilerlemesine yol açabilmektedir.

Bu kesitsel çalışmada hemodiyaliz hastalarında ve sağlıklı popülasyonda Salusinler (alfa ve beta) ile common karotis arterden karotis intima media kalınlığı (KA-İMK) ve nabız dalga hızı (NDH) parametreleri ölçüldü.

Hemodiyaliz hastalarındaki salusin alfa ve salusin beta değerleri ile sağlıklı kontroller mukayese edildiğinde; çalışmamızda gerek hemodiyaliz hasta popülasyonunda gerekse sağlıklı popülasyonda salusin alfa düzeyleri ve ateroskleroz belirteçleri olan KA-İMK (sırasıyla hasta ve sağlıklı $r:-,330$, $p:,000$ ve $r:-,223$, $p:,035$) ve NDH (sırasıyla hasta ve sağlıklı $r:-,210$, $p:,005$ ve $r:-,378$, $p:,000$) arasında negatif korelasyon izlendi . Hastalarda salusin beta/alfa oranı ile KA-İMK ve NDH arasında da korelasyon izlendi. (sırasıyla $r:,190$, $p:,012$ ve $r:,155$, $p:,041$) bu çalışmamızın önemli bir çıktısıdır. Ayrıca alt grup analizinde diyabetik hastalarda Salusin alfa düzeyinin düşük bulundu.

Anahtar Kelimeler: hemodiyaliz, salusin alfa, salusin beta, ateroskleroz

Abstract



The ratio of cardiovascular mortality and morbidity are high in hemodialysis patients. This is characterized by accelerated atherosclerosis and increased inflammation. Salusins (alpha and beta) are newly defined molecules in the process of atherosclerosis. While salusin alpha acts as an anti-atherogenic factor, salusin beta acts as a beta proatherogenic factor. The balance between these two molecules determine the fate of vascular space, cause plaque formation and progression.

In this cross-sectional study, salusins (alpha and beta), carotid intima media thickness from carotid artery and pulse wave velocity parameters were measured in hemodialysis patients and healthy population.

When the salusin alpha and salusin beta values in hemodialysis patients are compared with healthy population, in our study, we found a negative correlation between salusin alpha levels and CA-IMT ($r:-,330$, $p:,000$ and $r:-,223$, $p:,035$, respectively) and PWV ($r:-,210$, $p:,005$ and $r:-,378$, $p:,000$, respectively). We also found the correlation between salusin beta/alpha ratio and CA-IMT, PWV in the patients ($r:,190$, $p:,012$ and $r:,155$, $p:,041$, respectively). This is an important data of our study. Further, in the subgroup analysis, the level of salusin alpha was low in diabetic patients.

Key words: hemodialysis, salusin alpha, salusin beta, atherosclerosis



Sonuç Raporu Ana Metni

1. Giriş

Son dönem böbrek hastalığı (SDBH) nedeniyle hemodiyaliz tedavisi görmekte olan hastalarda kardiyovasküler nedenli mortalite genel popülasyona oranla oldukça yüksektir (Sarnak ve Levey, 2000). Bu hasta grubunda yüksek olan kardiyovasküler nedenli mortalite hızlanmış ateroskleroz ile birlikte (Baigent vd.,2000).

Son dönemde ateroskleroz ile ilgili olarak "salusinler" tanımlanmıştır. Salusin alfa; anti-aterojenik, salusin beta ise proaterojenik olduğu saptanan moleküllerdir (Shichiri vd.,2003). Hemodiyaliz hastalarında düzeylerine ilişkin bilgi yoktur.

Hemodiyaliz hastalarında salusin alfa ve beta düzeylerinin saptanması ve buna etki eden faktörlerin tanımlanması bu hasta grubunda salusin bazlı tedavilerin yolunu açacak ve artmış kardiyovasküler mortaliteyi azaltabilecektir.

2. Literatür Özeti

2.1. KRONİK BÖBREK HASTALIĞI

KBH, farklı patofizyolojik nedenlerle oluşan, anormal böbrek fonksiyonu ile birliktelik gösteren ve glomerüler filtrasyon hızında (GFH) ilerleyici azalma ile karakterize bir durumdur (Bargman ve Skorecki,2013). Kronik böbrek yetmezliği kriterlerinde 3 aydan uzun süren; albuminüri (>30 mg/gün), idrar sediment anormallikleri, tübüler fonksiyon anormallikleri, anormal histolojik bulgular saptanması, görüntülemeyle saptanmış yapısal anormallikler, böbrek nakli öyküsü olması ve/veya GFH'nın <60 ml/dk/1,73 olması bulunmaktadır (Inker vd.,2014). Bu kriterlerden bir tanesinin varlığı KBH tanısının konulması için yeterlidir. KBH bir çok nedenle gelişebilir; bu nedenlerin sıklığı ülkelere göre değişiklik göstermektedir. KBH'ında patogeneizde izlenen süreç, ilerleyici nefron kaybı sürecidir. Böbrekte hasar yapan orjinal hastalık ne olursa olsun glomeruloskleroz, ekstramedüller matriks artışı, periglomerüler ve interstisyel fibrozis, tübüler atrofi histopatolojik olarak saptanır. Bu durum primer nedenden bağımsız olarak böbrek hastalığı ilerledikçe ortak mekanizmaların rol aldığı göstermektedir (Yalçın ve Akpolat, 2007).

GFH hastalıkta ve sağlıkta tüm böbrek fonksiyonlarının en iyi göstergesidir.

Renal replasman tedavi gereksinimi bulunan Evre 5 KBY'li hastalar(GFR <15ml/dk/1.73m²) için hemodiyaliz, periton diyalizi ve böbrek nakli seçenekleri mevcuttur (Bargman ve Skorecki,2013).



Türkiye Kronik Böbrek Hastalığı Prevalansı Araştırması (CREDIT) 2009 yılında Türk Nefroloji Derneği tarafından yapılmıştır. Türkiyede 18 yaş üstünde kronik böbrek hastalığı görülme sıklığı %15,7 'dir. 2016 yılı verilerine göre ülkemizde hemodiyaliz tedavisi gören hasta sayısı 56951 olup 9590 hasta 2015 yılında hemodiyaliz tedavisine başlamıştır. Periton diyalizi yapan hasta sayısı 3909 olup 2015 yılında periton diyalizine başlayan hasta sayısı 995'dir. 2015 yılında böbrek transplantasyonu yapılan hasta sayısı 1012'dir.(Türk Nefroloji Derneği, 2016)

2.1.1. KRONİK BÖBREK HASTALIĞI VE ATEROSKLEROZ, ATEROSKLEROTİK KARDİOVASKÜLER HASTALIK

KBH ile beraber görülen en büyük sorun artmış kardiyovasküler mortalite ve morbiditedir. Bu ilerleyici vasküler kalsifikasyon nedeniyle görülmektedir. KBH hastalarında direkt grafilerde vasküler kalsifikasyon ilk olarak 1976 yılında gösterilmiştir. Yayınlanan otopsi serilerinde %50-80 gibi yüksek sıklıkta vasküler kalsifikasyon gösterilmiştir. (London vd., 2003; Kuzela vd.,1977)

Bevc ve arkadaşları koroner kalp hastalığı riski SDBH hastalarda genel popülasyona nazaran daha fazla olduğunu ortaya koymuşlardır (Bevc vd., 2006). Sarnak ve Levey ise hemodiyaliz hastalarının kardiyovasküler hastalıklar yönünden yüksek prevalansa sahip olduğunu ve hemodiyaliz hastalarının ölümlerinin %50'si kardiyovasküler hastalığa bağlı olduğunu bildirmişlerdir (Sarnak ve Levey, 2000). Baigent ve arkadaşları ise SDBH hastalarında mortalitenin ve morbiditenin en önemli nedeninin aterosklerotik vasküler komplikasyonların olduğunu bildirmişlerdir (Baigent vd.,2000). Hemodiyaliz hastalarında kardiyovasküler hasarın patogenezi karmaşıktır. Bu hastalar ileri aterosklerozun klasik risk faktörlerini taşıdığı gibi aynı zamanda kronik renal hastalığa sekonder ortaya çıkan risk faktörlerini de taşımaktadır. Artış gösteren kalsifikasyon uyarıcılarının (hiperfosfatemi, hiperkalsemi, artmış okside LDL kolesterol, hiperleptinemi) ve azalan kalsifikasyon inhibitörlerinin (matrix Gla protein, fetuin, osteoprotegerin, osteopontin) rolü de konuşulmaktadır.

2.2. SALUSİNLER

Salusinler 2003 yılında Shichiri ve arkadaşları tarafından yeni sınıf vazoaktif peptidler olarak tanımlandı. Salusinler salusin alfa ve salusin beta olarak sırasıyla 28 ve 20 aminoasitten oluşan peptidlerdir (Shichiri vd.,2003). DNA nın torsion dystonia ilişkili gen (TOR2A) bölgesinden salınan biyoaktif peptidler preprosalusin adı ile salusin moleküllerinin prekürsörleridir. 242 aminoaside sahip olan preprosalusin N- terminal ucundan 26 aminoasid uzaklaştırılarak 216 aminoasidlik prosalusin molekülüne çevrilir (Shichiri vd.,2003). Preprosalusin vasküler düz kas hücreleri ve endotelial hücrelerden yüksek

oranda salınmaktadır.(Shichiri vd.,2003) Salusinlerin sentezlenmesi ve ekspresyonu insan, fare ve rat dokularında böbrek, santral sinir sistemi ve vasküler sistemden gerçekleşir. (Suzuki vd.,2007) Salusinler, koroner aterosklerotik plaklardan da eksprese edilirken; salusin alfanın ekspresyonu salusin betanın ekspresyonuna oranla daha düşük oranda izlenmektedir. (Watanebe vd., 2008) İn vivo olarak yapılan bir çalışmada koroner arter hastalığı olanlarda koroner arter bypass greft operasyonları sırasında salusin betanın aortanın media tabakası ve media tabakasında vasküler düz kas hücrelerindeki fibroblastlarca sentezlendiği gösterilmiştir.(Aydın vd., 2012) Salusin betanın salınımı tümör nekrozis faktör (TNF-alpha) lipopolisakkaridler gibi inflamatuvar sitokinlerce uyarılmaktadır. (Sato vd., 2008) Salusin beta salusin alfaya oranla daha fazla hidrofobik aminoasid rezidüsü içermektedir ve her iki molekül ayrı fizikokimyasal özelliklere sahiptir.(Shichiri vd.,2003) Her iki salusin hücre yüzeyinde ayrı reseptörlere bağlandığı düşünülmese rağmen spesifik reseptörleri henüz tanımlanamamıştır. (Wang vd.,2006)

Salusinlerin hemodinamik aktivitelere çeşitli etkileri bulunmaktadır. Fareler üzerinde yapılan çalışmalarda Salusin betanın nörohipofizden arjinin-vazopressin ve oksitosin salınımını uyardığı saptanmıştır.(Saito vd.,2008) Aynı zamanda salusin betanın paraventriküler nukleus içine mikroenjeksiyonu norepinefrin ve arjinin-vazopressin salınımı ile kan basıncını arttırır.(Chen vd., 2013)

Ateroskleroz oluşumunda ve progresyonunda salusinlerin rol oynadığı ileri sürülmektedir. (Zhou vd., 2014) Salusin beta endotel hücrelerinde monosit kemoatraktan protein 1 (MCP1) , interlökin-1beta, NADPH oksidaz 2, vasküler hücre adezyon molekülü-1 (VCAM 1) ekspresyonunu uyarır. Böylece endotel hücrelerine monosit adezyonunu kolaylaştırır.(Koya vd., 2012) Ayrıca makrofların köpük hücreye dönüşümünü ve açil koenzim A transferaz 1 (ACAT-1) ekspresyonunu arttırır. (Watanebe vd., 2008) Vasküler düz kas hücre ve fibroblast proliferasyonunu uyarır. (Shichiri vd.,2003) Bu etkilerle proaterojenik etki gösterir. Diğer taraftan salusin alfa makrofaj köpük hücre formasyonunu ve ACAT-1 ekspresyonunu azaltarak antiaterojenik etki göstermektedir. (Watanebe vd., 2008)

2.2.1. SALUSİNLERİN ATEROSKLEROTİK LEZYON GELİŞİMİNE ETKİLERİ

Salusinlerin aterosklerotik lezyon oluşumunun modülasyonunda rol aldığı invivo olarak gösterilmiştir. Salusinlerin bolus enjeksiyonlarında oluşan hipotansif etkiden kurtulmak için Watanabe ve arkadaşları apo-E reseptörü içermeyen farelere salusin betayı kronik subkutan infüzyon halinde uygulamışlardır. Salusin betanın bu farelerde kan basıncı düzeyi, serum total kolesterol düzeyi ve kan şekeri düzeylerini etkilemeden dikkate değer bir şekilde aortadaki aterosklerotik lezyonları ve makrofaj infiltrasyonlarını arttırdığı gösterilmiştir. (Watanabe vd., 2011)

Ayrıca antisalusin beta antikorunun apo-E reseptörü içermeyen farelere kronik infüzyonu ile aterosklerotik lezyon gelişiminden korunduğu gösterilmiştir. Bunun aksine salusin alfanın kronik infüzyonu aortik aterosklerotik lezyon gelişimini makrofaj infiltrasyonunu önemli ölçüde azaltarak baskıladığı da gösterilmiştir. (Nagashima vd., 2012)

Okside LDL tarafından indüklenen köpük hücre oluşumu salusin beta kronik infüzyonu yapılan apo-e reseptörü içermeyen hastalarda önemli derecede artmışken salusin alfa kronik infüzyonu yapılan farelerde azalmıştır.(Nagashima vd., 2012) Salusin alfa ACAT-1 ekspresyonunu azaltırken salusin beta ACAT-1 ekspresyonunu arttırarak ateroskleroz gelişimine katkıda bulunmuştur.(Watanebe vd., 2008)

2.2.2. SALUSİNLER VE ATEROSKLEROTİK KARDİOVASKÜLER HASTALIK İLİŞKİSİ

Sınırlı sayıda çalışmada insanlarda serum salusin alfa ve salusin beta düzeyleri ile koroner arter hastalığı arasındaki ilişkiler incelenmiştir. Koroner arter hastalığı olan hastalar sağlıklı kontroller ile mukayese edildiğinde salusin alfa düzeylerinin daha düşük, salusin beta düzeylerinin ise daha yüksek olduğu saptanmıştır.(Watanabe vd., 2011) Bununla birlikte koroner arter hastalığı ne kadar şiddetli, anjiyografide plak yükü ne kadar fazla ise salusin alfa düzeyinin de o derece düşük olduğu gösterilmiştir.

2.3. KAROTİS İNTİMA MEDİA KALINLIĞI

Ateroskleroz endotel disfonksiyonu sonrası intima tabakasında lipoprotein partikülleri ile lökositlerin toplanması ile başlayan ve oluşan köpüksü makrofaj hücrelerinin birikimi ile ilk olarak yağlı çizgilenme şeklinde oluşan bir süreçtir. Bu süreçte media tabakasındaki düz kas hücreleri de proliferasyon olarak aterosklerotik plakları oluşmaya başlamaktadır. Aterosklerotik değişiklikler ultrasonografi, manyetik rezonans görüntüleme ile değerlendirilebilir (Kuller vd., 1994). Ancak B-mod ultrasonografi ile aterosklerotik plak yokken arter duvarındaki değişiklikler ucuz, güvenilir ve tekrar edilebilir bir yöntem olarak tanımlanabilmektedir. (Kuller vd., 1994; Touboul vd., 2007). Karotis arterde oluşan aterosklerotik değişiklikler tüm vücuttaki ateroskleroza yansıtılmakta olup, genel popülasyonda ve son dönem böbrek yetmezlikli (SDBY) hastalarda kardiyovasküler morbidite ve mortalitenin habercisi olarak kabul edilmektedir (Zoccali vd., 2002; Nishizawa vd., 2003). Bu yüzden , günümüzde yüksek çözünürlüklü B-mode ultrasonografi incelemesi ile karotis arterde intima-media kalınlığının (KA-İMK) ölçülmesi sistemik ve koroner aterosklerozun güvenilir bir göstergesi olarak kullanılmakta olup non-invaziv bir tanı yöntemidir (Schulte-Altdorneburg vd., 2001; Persson vd., 1994). Tam bir fikir birliği olmamasına karşın 1 mm den fazla intima kalınlığı anormal olarak kabul edilmektedir.

KA-İMK artışı ve aterosklerotik plak oluşumu artmış koroner kalp hastalığı risk faktörleriyle pozitif korelasyon göstermektedir (Bevc vd., 2006). Ayrıca KA-İMK artışı hemodiyaliz (HD) hastalarında artmış ölüm riski ile ilişkili olduğu ortaya konulmuştur (Sarnak ve Levey, 2000) . Atasoyu ve arkadaşları SDBH hastalarında değişik mekanizmalarla meydana gelen aterosklerozun belirlenerek koruyucu önlemlerin alınması hasta sağkalımı için önemli olduğunu bildirmişlerdir (Atasoyu vd., 2005). Dolayısıyla HD hastalarında KA-İMK artışının saptanarak ateroskleroz riskinin ortaya konması önem arz etmektedir.

2.4. NABIZ DALGA HIZI ANALİZİ

Arteriyel sertlik ve buna bağlı gelişen hemodinamik sonuçlar kötü kardiyovasküler prognozun ve uç organ hasarı gelişiminin bağımsız göstergesidir (Vlachopoulos vd., 2010; Laurent vd., 2006). Periferik akım sinyallerinin noninvaziv analizi arteriyel sertlik değerlendirilmesinde yaygın olarak kullanılmaktadır (Mancia vd., 2013; Mitchell vd., 2010). Sol ventrikül sistolik fonksiyonları ve arteriyel sistemin fiziksel özellikleri, arteriyel nabız dalga şekillerini değiştirebilir (O'Rourke 1971). Nabız distensibilitesi kardiyak kasılma ve genişleme ile birlikte arterlerin genişleme ve kasılma kapasitesinin bir ölçüsüdür. Yaş, hipertansiyon ve diğer kardiyovasküler risk faktörleri arter duvarının yapısal ve fonksiyonel özelliklerini değiştirmek suretiyle arteriyel distensibilitede azalmaya yol açarlar. Bu durum sık görülen kardiyovasküler hastalıklar için ortak bir patofizyolojik mekanizma oluşturur. Nabız dalgası hızı aortik sertliğin ölçülmesinde altın standart olarak kabul edilmektedir. Nabız dalgası ölçümleri aortik sertlik için bir surrogate belirteçtir ve kardiyovasküler olaylar ile yakın ve iyi korelasyonu gösterilmiştir (Vlachopoulos vd., 2010)

Ölçülen nabız dalga hızı arteriyel elastisite ve rölatif kompliyans (arteriyel distansibilite) ile ters orantılıdır. Arteriyel sistemin çapı, duvar kalınlığı, elastikiyeti ve içerdiği kanın yoğunluğu nabız dalga hız ölçümünü etkilemektedir. Günümüzde nabız dalga hızını otomatik olarak ölçen cihazlar (Complior Colson ve SphygmoCor cihazları) mevcuttur (Rajzer vd., 2008). Son dönemde brakial manşon temelli ambulatuvar osillometrik cihazlar nabız dalga hız analizinde etkin olarak kullanılmaya başlanmıştır.

3. Gereç ve Yöntem

3.1. Çalışma grubu

Çalışmaya, 180 hemodiyaliz hastası, 90 sağlıklı gönüllü alındı. En az 3 aydır haftada 3 gün 4 saat hemodiyaliz tedavisi gören 18-80 yaş arası hastalar ve kontrol grubu olarak benzer yaş grubundan olup herhangi bir kronik hastalığı olmayan son 3 ay içerisinde infeksiyöz hastalık geçirmemiş olan sağlıklı erişkinler alındı. Böbrek işlev bozukluğu geçici olanlar, son üç ay içerisinde aktif infeksiyöz/inflamatuvar olay veya akut iskemik vasküler hastalık öyküsü

olanlar, kronik inflamasyona neden herhangi bir ek hastalığı olan hastalar, kronik karaciğer hastalığı olanlar, hepatit serolojisi pozitif olan hastalar ve yazılı onam vermeyenler çalışma dışında tutuldu.

Hastaların Sağlık Bakanlığı Diyaliz Yönetmeliği gereği üç ayda bir değerlendirilmesi gereken tetkikleri için haftanın ilk hemodiyaliz seansı öncesi kanları alınırken salusin düzeylerinin çalışılması için ekstra bir tüp kan alınarak alınarak -40°C soğutucuda saklandı. Sağlıklı gönüllülerin ise sabah açlık kanları alınarak – 40°C soğutucuda saklandı.

ARAŞTIRMAYA DAHİL EDİLME VE EDİLMEME KRİTERLERİ

HASTA GÖNÜLLÜLERİN

Çalışmaya alınma kriterleri:

- 18-80 yaş arası olmak
- En az 3 ay haftada 3 kez 4 saat hemodiyaliz tedavisi alıyor olmak
- Çalışmaya alınmayı kabul etmek

Çalışmaya alınmama kriterleri:

- 18 yaş altı ve 80 yaş üstü olmak
- Son 3 ay içerisinde aktif infeksiyöz/inflamatuvar olay öyküsü olması
- Böbrek işlev bozukluğu geçici olanlar
- Akut iskemik vasküler hastalık öyküsü olanlar
- Kronik inflamasyona neden olabilen herhangi bir ek hastalığı olanlar
- Hepatit serolojisi pozitif hastalar
- Yazılı onam vermeyenler çalışma dışında tutuldu.

SAĞLIKLI GÖNÜLLÜLERİN

Çalışmaya alınma kriterleri:

- 18-80 yaş arası olmak
- Çalışmaya alınmayı kabul etmek
- Kronik hastalık bulunmaması

Çalışmaya alınmama kriterleri:

- 18 yaş altı ve 80 yaş üstü olmak
- Son 3 ay içerisinde aktif infeksiyöz/inflamatuvar olay öyküsü olması
- Akut iskemik vasküler hastalık öyküsü olanlar
- Kronik inflamasyona neden olabilen herhangi bir ek hastalığı olanlar
- Hepatit serolojisi pozitif hastalar
- Yazılı onam vermeyenler

3.2. Temel klinik karakteristikler

Hastaların demografik verileri (Cinsiyet, doğum tarihi, diyaliz başlangıç tarihi, kronik böbrek yetmezliği nedeni, ek hastalığı olup olmadığı, boyu, kilosu, damar yolu ve açılış tarihi, hepatit serolojisi, almakta olduğu medikal tedavi) ve laboratuvar verileri (Hemogram, CRP, ferritin, glisemi, üre, kreatinin, Na, K, P, Ca, ürik asid, Total protein, albümin, ALT, AST, ALP, bikarbonat, HA1c, kolesterol, trigliseride, LDL kolesterol, HDL kolesterol, PTH kt/V) dosyalarından alındı.

Sağlıklı gönüllülerin ise demografik veri ve laboratuvar verileri salusin düzeyleri için kan alındığı gün alındı.

3.3. Salusin alfa ve beta düzeylerinin çalışılması

Serum salusin alfa ve salusin beta düzeyleri için toplanılan örnekler -80°C de saklandı ve işlem günü çözülerek toplu olarak ELISA yöntemi ile Tıbbi Mikrobiyoloji laboratuvarında çalışıldı. Çalışma prospektüs bilgileri (Hangzhou Eastbiopharm Co. Ltd. PCR) eşliğinde 50-100ul hasta serum/plazma örneği mikroELISA yöntemi ile test edildi, reaksiyon 450 nm dalga boyunda okuyucuda okutuldu.

3.4. Karotis intima media tabaka kalınlığı ölçümü

Kan alımının gerçekleştiği gün hastaların ve sağlıklı gönüllülerin Radyoloji Anabilim dalında karotis doppler usg eşliğinde “karotis intima media tabaka kalınlığı” ölçümü yapıldı. Çalışmamızda KA-İMK ölçümü B-mode inceleme ile Toshiba Aplio 400 marka ve model üst düzey renkli Doppler Ultrasonografi cihazı ile yüksek çözünürlüklü merkez frekansı 7.5mHz (5-12mHz) lineer prob kullanılarak yapıldı. Uygulama tek bir radyolog tarafından hasta supin pozisyonda yatarken boynuna karşı tarafa doğru yaklaşık 20-45° açı verilerek yapıldı. Arteria karotis kommunis (AKK)'in proksimal (bifurkasyondan 1 cm sonrası), orta (bifurkasyondan 4 cm sonrası) ve distal (bulbusun ilk 1 cm'lik kısmı) kesimlerinde posterior duvardan intima media kalınlığı ölçülecek ve üç ölçümün aritmetik ortalaması alındı. Değerlendirmelerin laminer akımın olduğu yerlerden yapılması, büyük plak görülen veya türbülant akımın saptandığı yerlerden yapılmaması planlandı. Planlanan ölçüm şekline uygun olarak sağ ve sol karotis intima kalınlığı saptanıp ortalaması karotis intima media kalınlığı olarak kayıt edildi.

3.5 Nabız dalga analizi

Ölçümler brakial osillometrik kan basıncı dalgalarını gösteren ambulatuar kan basıncı monitorizasyon sistemi (Mobil-O-Graph NG, I.E.M, Stolberg, Germany) ile yapıldı (Bu cihazın kullanımı Avrupa Hipertansiyon Derneği tarafından onaylanmıştır). Hastalar yaklaşık

15 dakika dinlendikten sonra oturur pozisyonda sol brakial arter seviyesine manşon bağlanarak ölçümlerin alındı. Hastaların işlemde en az 30 dk önce sigara kullanımları veya kafein içeren içecek tüketimleri sorgulandıktan sonra ölçüme geçildi.

Manşon cihaz tarafından tespit edilen sistolik kan basıncının 35 mmHg üstüne kadar otomatik olarak şişmektedir. Brakial kan akımının tamamen durduğu bu zaman aralığında bazı ölçümler alınarak kaydedilmektedir. Kan basıncı ölçümü sırasında manşon basıncının kademe kademe düştüğü sırada basınç dalga formları yine dijital ortamda cihaz hafızasına kaydedilmektedir. Ölçülen dalga formları özel otomatik matematiksel algoritmalarla sahip program tarafından analiz edilmekte; ve santral kan basıncı formları elde edilmektedir. Ardından ARCSolver programı tarafından nabız dalga hız ölçümleri (NDH) hesaplanmaktadır. Cihaz tarafından hesaplanan parametreler şunlardır: augmentasyon basıncı (AP), augmentasyon indeksi (Aix), nabız dalga hızı (NDH) ve nabız basıncı amplifikasyon (PPampl). AP; kan basıncı trasesinde ikinci eğim noktasındaki basınç ile ilk eğim noktasındaki basıncın farkı olarak tanımlanmıştır. Aix; kalp hızının 75/dk olarak standardize edilmesinin ardından AP/nabız basıncı olarak tanımlanmıştır. PPampl ise; santral nabız basıncı/brakial nabız basıncı formülü ile hesaplanmaktadır.

3.6 İstatistiksel analiz

Saptanan değerler SPSS versiyon 21,0 (SPSS, Chicago, İL) istatistik yöntemi kullanılarak değerlendirildi. Çalışma verileri değerlendirilirken değişkenlerin normal dağılım gösterip göstermediği Kolmogorov-Smirnov testi ile değerlendirildi. Normal dağılım gösteren sayısal değişkenlerin merkezi dağılım ölçütleri ortalama±standart sapma olarak normal dağılım göstermeyen sayısal değişkenlerin ise ortanca (en küçük değer- en yüksek değer) olarak belirtildi. Kategorik veriler yüzde (%) ile ifade edildi. Normal dağılım gösteren sayısal değişkenlerde gruplar arası farklılıkların karşılaştırılmasında Student-t testi, normal dağılım göstermeyen sayısal değişkenlerin gruplar arası farklılıklarının karşılaştırılmasında ise Mann Whitney U testi kullanıldı. Kategorik değişkenlerin değerlendirilmesinde Ki-kare testi kullanıldı. Normal dağılım göstermeyen sayısal değişkenler arasındaki ilişkinin değerlendirilmesinde Spearman korelasyon analizi kullanıldı. P değerinin 0,05 ten küçük olması istatistiksel olarak anlamlı kabul edildi.

4. Bulgular

Çalışmaya alınan 180 hemodiyaliz hastası ve 90 sağlıklı gönüllüye ait demografik özellikler ve biyokimyasal parametreler tablo 1 de gösterilmiştir.

Tablo 1. Çalışma gruplarının demografik ve temel biyokimyasal özellikleri

	Hasta (n=180)		Kontrol (n=90)		p
	Ort±SS	Medyan (Min-Max)	Ort±SS	Medyan (Min-Max)	
Yaş (Yıl)	56,6±12,9	59,0 (18-78)	53,2±15,1	50,5 (24-80)	,033*
BMI (kg/m ²)	25,5±5,2	25,1 (15,7-43,6)	26,5±4,2	26,4 (17,2-37,1)	,114**
CİNSİYET (E/K)	116(%64.4) / 64 (% 35.6)		54 (%60) / 36 (%40)		,476***
SİGARA (Paket X Yıl)	28.4±23,0	20,0(0.2-105,0)	22.9±24.9	15,0(2.0-100.0)	0,070*
KREATİNİN (mg/dL)	9.1±2.3	9.0(4.0-17.4)	0.8±0.1	0.8(0.5-1.4)	,000*
KALSİYUM (mg/dL)	8.5±0.7	8.6(6.8-10.8)	9.3±0.2	9.4(8.7-10.0)	,000**
FOSFOR (mg/dL)	4.9±1.2	5.0(2.5-8.7)	2.9±0.5	3.0(2.0-4.7)	,000*
ALBÜMİN (g/dL)	4.0±0.3	4.0(1.8-4.9)	4.1±0.23	4.2(3.5-4.7)	,000*
ÜRİKASİT (mg/dL)	6.4±1.1	6.3(3.3-11.2)	5.2±1.36	5.2(0.3-8.0)	,000*
CRP (mg/L)	12.7±23.6	6.6(0.4-275)	4.4±3.5	3.1(3.1-28.3)	,000*
ALP(U/L)	175.8±108.5	151(55-784)	83.6±23.8	78(35-145)	,000*
PTH(pg/mL)	623.2±517.5	487.9(0.0-3718.0)	59.6±25.7	55.9(20.3-166.3)	,000*
FERRİTİN(ng/mL)	502.7±266.6	470(19-1522)	72.8±67.1	52(4-329)	,000**
TOTAL KOLESTEROL (mg/dL)	165.3±36.6	161(91-256)	207.1±37.2	202(130-287)	,000*
LDL (mg/dL)	96.8±33.4	94(33-188)	145.8±31.0	145(91-224)	,000**
HDL (mg/dL)	38.9±11.8	38(21-84)	49.1±11.4	48(28-78)	,000*
TRİGLİSERİD (mg/dL)	148.1±57.8	152(33-461)	137.3±60.8	120(52-311)	,054*
BİKARBONAT(mmol/L)	21.6±1.6	22.0(14.0-25.0)	23.8±3.2	24.0(17.0-29.0)	,000*
HCT (%)	34.4±4.0	34.7(23.8-46.4)	41.5±4.3	42.0(26.6-51.9)	,000*

* Mann Whitney U testi

** Student T test

*** Ki-Kare testi

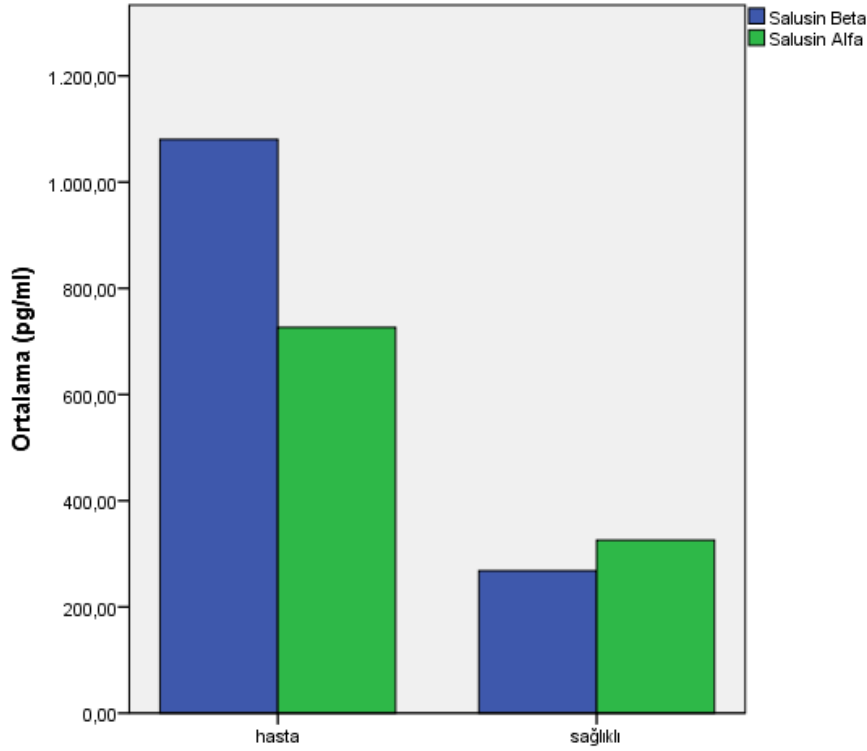
Hasta grubunda diyaliz süresi 64,4±52,1ay idi. Hastaların hemodiyaliz süresi ile Salusin düzeyleri arasında korelasyon mevcuttu sırasıyla alfa ve beta için; $r=0,279$ $p<,000$ ve $r=,325$ $p<,000$.

Hasta grubunun %32.2 sinde (58 hasta), diyabetes mellitus, %73 ünde (132) hipertansiyon mevcuttu. Grupların salusin alfa ve beta değerleri Tablo 2 de sunulmuştur.

Tablo 2. Hasta ve sağlıklı grupların salusin alfa ve beta düzeyleri

	Hasta (n=174)		Kontrol (n=90)		p*
	Ort±SS	Medyan (Min-Max)	Ort±SS	Medyan (Min-Max)	
SALUSİN_ALFA (pg/ml)	726,3±578,7	729,0(2.0-1982,5)	325,7±303,6	196,0(32,9-1003,8)	,000*
SALUSİN_BETA (mg/dL)	1080,4±757,1	974,8(30,4-2561,5)	268,0±409,0	25,8 (6,8-1513,4)	,000*
BETA/ALFA ORANI (mg/dL)	2,37±2,89	2.0(0.03-24.3)	0,46±0,51	0,21(0,04-3,13)	,000*

*Mann-Whitney U testi



Şekil 1. Hasta ve sağlıklı grupta salusin alfa ve betan değerlerinin grafik ile gösterilmesi

Çalışmaya alınan olguların KA-İMK sonuçları hasta ve sağlıklı gruplarda $0,92 \pm 0,21$ ve $0,67 \pm 0,16$ mm olarak saptandı ($p < ,000$). Yapılan NDH sonuçları ise Tablo 3 de belirtildi.

Tablo 3. Hasta ve sağlıklı grupların PWA sonuçları

	Hasta (n=180)		Kontrol (n=90)		p
	Ort±SS	Medyan (Min-Max)	Ort±SS	Medyan (Min-Max)	
OGMENTASYON BASINC (mmHg)	9.5±8.0	7 (1-38)	6.5±4.9	5(1- 23)	,007*
AUGMENTASYON İNDEKSİ (%)	22.9±11.5	23 (1-53)	19.2±11.7	17 (1-55)	,010*
NDH (m/s)	8.8±1.1	8.7 (4.0-13.8)	7.3±2.1	6.6(4.5-13.3)	,000**

* Mann Whitney U testi

** Student T test

Hastaların %35,6 (64 hasta) sının NDH si yüksekti, sağlıklı grupta ise bu oran %13.3 (12 hasta) idi. Augmentasyon indeksi yüksek olan olgular ise sırasıyla; 32 (%17.8) ve 11 (%12.2) saptandı. Hem hasta hem de sağlıklı grupta Salusin alfa düzeyleri ile KA-İMK ve PWA arasında korelasyon saptandı (tablo 4 ve 5). Salusin beta düzeyleri ile korelasyon saptanamadı. Çalışmamızda saptanan Salusin beta/alfa oranı ile KA-İMK ve NDH arasında korelasyon mevcuttu (Tablo 6).

Tablo 4. Hasta grubunda salusin alfa ile KA-İMK ve NDH arasındaki korelasyon analizi

Değişken		Ortalama KA-İMK	NDH
Salusin Alfa (pg/ml)	<i>R</i>	-0,330	-0,210
	<i>p-value</i>	,000	,005

Tablo 5. Kontrol grubunda salusin alfa ile KA-İMK ve PWV arasındaki korelasyon analizi

Değişken		Ortalama KA-İMK	NDH
Salusin Alfa (pg/ml)	<i>R</i>	-0,223	-0,378
	<i>p-value</i>	,035	,000

Tablo 6. Hasta grubunda salusin beta/salusin alfa oranı ile KA-İMK ve NDH arasındaki korelasyon analizi

Değişken		Ortalama KA-MK	NDH
Salusin Beta/Salusin Alfa oranı	<i>R</i>	0,190	0,155
	<i>p-value</i>	,012	,041

5. Tartışma/Sonuç

Bu çalışmada hemodiyaliz hastalarının sağlıklı kontrollere göre daha yüksek salusin alfa ve salusin beta düzeylerine sahip olduğunu gösterilmiştir (Tablo 3). Çalışmamızda gerek

sağlıklı gerekse hasta popülasyonda salusin düzeyleri daha önceki çalışmalara göre yüksek saptanmıştır (Kolakowska vd 2015). Hemodiyaliz hasta popülasyonunda yapılan ilk çalışma olması ve bu hasta grubunun özelliği nedeniyle yüksek salusin düzeyleri öngörülmüştü. Fakat sağlıklı grupta da saptanan yüksek salusin değerlerinin bizim sağlıklı grubumuzun da görece olarak daha yaşlı olmasına bağlandı. Yapılan Spearman korelasyon analizi ile yaş ve Salusin düzeyleri arasında korelasyon gösterildi. Hasta grubunda salusin alfa düzeyi 1000'in üzerinde gelen 45 hastanın, salusin beta düzeyi 1600 'ün üzerinde gelen 63 hastanın değerleri serum dilüe edilerek saptanabildi.

Daha önce yapılan çalışmalarda salusin alfanın anti-aterojenik peptit olarak rolü angio ile kanıtlanmış koroner arter hastalarında ve hipertansif hastalarda Watanabe ve ekibi tarafından gösterilmişti (Watanabe vd 2008, Watanabe vd 2011). Song-lin Du ve arkadaşlarında koroner arter hastalığı ile Salusin alfa düzeyleri arasındaki ilişkiyi göstermişlerdi (Song-lin du vd 2013). Ayrıca salusin betanın da pro atorejnik etkisi de bildirilmişti (Nakayama vd 2009). Fakat bu konuda hemodiyaliz hastalarıyla ilgili veri yoktu. Kimoto ve arkadaşları tarafından yapılan bir çalışmada GFR azaldıkça Salusin düzeyinin azaldığı vurgulanmıştı ama hemodiyaliz hastaları ile ilgili veri vermemişlerdi (Kimoto vd 2010).

Çalışmamızda ayrıca Salusin beta/alfa oranı da hasta ve sağlıklı grup arasında farklı bulundu (sırasıyla medyan (min-max) 2.0 (0.03-24.3) ve 0,21(0,04-3,13) $p < 0,00$). Bu bulgu hasta ve sağlıklı grup arasındaki bozulmuş/hızlanmış aterosklerotik süreci vurgulaması açısından çok önemliydi. Watanabe ve ekibi daha önce yaptıkları çalışmalarda salusin alfa ve betanın ateroskleroz üzerine karşıt etkilerinden bahsetmişlerdir fakat böyle bir orana vurgu yapılmamıştır. Hipertansif hastalarda ve iskemik kalp hastalarında salusin alfa düzeylerindeki düşüklüğe vurgu yapılmıştır (Watanabe vd 2008,2011)

Her iki grup arasında aterosklerozun güvenilir bir kanıtı olan KA-İMK ve NDH ölçümleri de farklıydı. KA-İMK sırasıyla hasta ve sağlıklı grupta $0,92 \pm 0,21$ mm ve $0,67 \pm 0,16$ mm'idi. ($p < 0,00$) (sırasıyla hasta ve sağlıklı). NDH ölçümlerinden, pulse wave velocity ve augmentasyon index de hasta ve sağlıklı grup arasında anlamlı olarak farklıydı (sırasıyla 8.8 ± 1.1 ve 7.3 ± 2.1 $p < 0,00$; 22.9 ± 11.5 ve 19.2 ± 11.7 $p < 0,01$).

Salusin alfa ve beta düzeyleri ile iyi bilinen ateroskleroz belirteçleri olan KA-İMK ve NDH sonuçlarını incelediğimizde; hem hasta hem de sağlıklı grup Salusin alfa değerleri ile KA-İMK ve NDH ölçümler arasında korelasyon saptandı (Tablo 4 ve 5). Salusin alfa değerleri yüksek olan hastaların KA-İMK daha ince ve NDH ölçümleri daha iyiydi. Bu bulgu daha önce yapılmış olan çalışmalarda gösterildiği gibi Salusin alfanın antiaterojenik özelliğini her iki grupta da göstermesi açısından önemliydi (Watanabe vd 2008,2011). Yine bu çalışmada saptadığımız Salusin beta/alfa oranı da benzer şekilde her iki grupta da ateroskleroz belirteci olması açısından önemliydi (Tablo 6).

Salusin düzeyleri ile diyabetik olan ve olmayan hasta grubunu karşılaştırdığımız alt grup analizinde; Salusin alfa düzeyleri diyabetik grupta daha düşük 337,8 (2,0-1806,6) nondiyabetik grupta 754,6 (3,7-1982,5) yüksek saptandı ($p<,003$); Salusin beta/alfa oranı diyabetik grupta yüksek nondiyabetik grupta daha düşüktü 2,2 (,04-24,3) ve 1,7 (,03-19,8) ($p<,008$).

Hipertansif olan ve olmayan hasta grubunda ise; Salusin alfa düzeyleri açısından anlamlı bir fark saptanamadı. Ti ve arkadaşları esansiyel hipertansiyonu olan hasta grubunda Salusin alfa için bu farkı tanımlamışlardı (Ti Y vd. 2012). Bizim çalışmamızda Hemodiyaliz hasta grubunda ise diyastolik kan basıncı ile Salusin beta düzeyleri arasında zayıf pozitif korelasyon bulundu ($p<,046$).

Çalışmamızda ayrıca alt grup analizi olarak ateroskleroz üzerine etkileri bilinen ilaç grupları olan antihipertansif ilaçlar ve antihiperlipidemik ilaçlar ile salusin düzeylerinin ilişkisine de baktık fakat tedaviye yön verecek bir bağlantı saptayamadık. Daha önce Grzegorzewska ve arkadaşları lipid düşürücü tedavinin Salusin alfa ekspresyonuna yol açtığını göstermişlerdi (Grzegorzewska A E vd 2014).

Sonuç olarak, çalışmamızda gerek hemodiyaliz hasta popülasyonunda gerekse sağlıklı popülasyonda salusin alfa düzeyleri ve ateroskleroz arasında ilişki saptandı. Hemodiyaliz hasta grubunda ateroskleroz nedeni olabilecek pek çok ek faktörün olması rol almış olabilir. Hasta ve sağlıklı gruptaki salusin beta/alfa oranı çalışmamızın önemli bir çıktısıdır. Ayrıca diyabetik hastalarda Salusin alfa düzeyinin düşük bulunması da literatüre ek katkı yapacaktır. Çalışmamızda tedaviye yönelik bir ipucu maalesef saptanamamıştır. Çalışmanın eksik bir noktası salusin alfa ve beta proteinlerinin hemodiyaliz işleminden etkilenme miktarıdır ki bunun için ek çalışmalara ihtiyaç olacaktır.

Çalışmanın çıktılarını özetleyecek olursak;

- Hemodiyaliz hastalarının sağlıklı kontrollere göre daha yüksek salusin alfa ve salusin beta düzeylerine sahip olduğunu gösterildi.
- Salusin düzeylerinin yaş ile arttığı saptandı.
- Salusin beta/alfa oranı da hasta ve sağlıklı grup arasında farklı bulundu. Salusin beta/alfa oranı da benzer şekilde her iki grupta da ateroskleroz belirteci olması açısından önemliydi.
- Her iki grup arasında aterosklerozun güvenilir bir kanıtı olan KA-İMK ve NDH ölçümleri de farklıydı.
- Salusin alfa değerleri ile KA-İMK ve NDH ölçümleri arasında korelasyon saptandı. Salusin alfa değerleri yüksek olan hastaların KA-İMK daha ince ve NDH ölçümleri daha iyiydi.

- Salusin alfa düzeyleri diyabetik grupta daha düşük, nondiyabetik grupta yüksek saptandı. Salusin beta/alfa oranı da diyabetik grupta yüksek nondiyabetik grupta daha düşüktü
- Hemodiyaliz hasta grubunda ise diyastolik kan basıncı ile Salusin beta düzeyleri arasında zayıf pozitif korelasyon bulundu.
- Çalışmamızda hastaların almakta oldukları tedaviler ile salusin düzeyleri arasında korelasyon saptanmadı.

6. KAYNAKLAR

- [1] Atasoyu, E.M., Ünver, S., Nalbant, S. ve Evrenkaya R. 2005."Hemodiyaliz Hastalarında Geleneksel ve Yeni Ateroskleroz Belirteçleri Arasındaki İlişki", Türk Nefroloji Diyaliz ve Transplantasyon Dergisi , 14(1), 32-37.
- [2] Aydın, S., Eren, M.N., Aydın, S., Özercan, I.H. ve Dağlı, A.F.2012." The bioactive peptides salusins and apelin-36 are produced in human arterial and venous tissues and the changes of their levels during cardiopulmonary bypass", Peptides, 37 (2), 233-239.
- [3] Baigent, C., Burbury, K. ve Wheeler, D. 2000. "Premature cardiovascular disease in chronic renal failure", Lancet, 356(9224),147-52.
- [4] Bargman , J.M. ve Skorecki, K. 2013. Sayfa1761-71.Harrison's Principles of Internal Medicine. Editörler: Fauci, A.S., Braunwald, E., Kasper, D.L., Hauser, S.L., Longo, D.L., Jameson, J.L., Loscalzo, J. New York: McGraw-Hill.
- [5] [Bevc, S.](#), [Hojs, R.](#), [Ekart, R.](#) ve [Hojs-Fabjan, T.](#) 2006. "Atherosclerosis in hemodialysis patients: traditional and nontraditional risk factors", [Acta Dermatovenerol Alp Pannonica Adriat Journal](#), 15(4), s151-157.
- [6] Bramwell, J.C. ve Hill, A.V. 1922. "The velocity of the pulse wave in man", Proceeding of the Royal Society of London, 93 (652), 298-306.
- [7] Chen, W.W., Sun, H.J., Zhang, F., Zhou, Y.B., Xiong, X.Q., Wang, J.J. ve Zhu, G.Q. 2013." Salusin- β in paraventricular nucleus increases blood pressure and sympathetic outflow via vasopressin in hypertensive rats", Cardiovascular Research , 98(3), 344-351.
- [8] Du, S.L., Wang, W.J., Wan, J., Wang, Y.G., Wang, Z.K. ve Zhang, Z. 2013. "Serum salusin- α levels are inversely correlated with the presence and severity of coronary artery disease", Scand J Clin Lab Invest. 73(4):339-343.
- [9] Grzegorzewska, A.E., Niepoliski, L., Sikora, J., Janków, M., Jagodziński, P.P. ve Sowińska, A. 2014. "Effect of lifestyle changes and atorvastatin administration on dyslipidemia in hemodialysis patients: a prospective study", Pol Arch Med Wewn.,124(9):443-451.

- [10] Inker, L.A., Astor, B.C., Fox, C.H., Isakova, T., Lash, J.P., Peralta, C.A., Kurella Tamura, M. ve Feldman, H.I. 2014. "KDIGO US commentary on the 2012 KDIGO clinical practice guideline for the evaluation and management of CKD", *American Journal of Kidney Diseases*, 63(5), 713-735.
- [11] Kimoto, S., Sato, K., Watanabe, T., Suguro, T., Koyama, T. ve Shichiri, M. 2010. "Serum levels and urinary excretion of salusin- α in renal insufficiency", *Regulatory Peptides* 162, 129–132.
- [12] Kolakowska, U., Kuroczycka E., Wasilewska, A. ve Olański W. 2015 "Is the serum level of salusin- β associated with hypertension and atherosclerosis in the pediatric population?", *Pediatr Nephrol* 30, 523–531
- [13] Koya, T., Miyazaki, T., Watanabe, T., Shichiri, M., Atsumi, T., Kim-Kaneyama, J.R. ve Miyazaki, A. 2012. " Salusin- β accelerates inflammatory responses in vascular endothelial cells via NF- κ B signaling in LDL receptor-deficient mice in vivo and HUVECs in vitro ", *The American Journal of Physiology: Heart and Circulatory Physiology* , 303 (1), H96-105.
- [14] Kuller, L., Borhani, N., Furberg, C., Gardin, J., Manolio, T., O'Leary, D., Psaty, B. ve Robbins, J. 1994. "Prevalence of subclinical atherosclerosis and cardiovascular disease and association with risk factors in the Cardiovascular Health Study", *American Journal of Epidemiology*, 139 (12), 1164-1179.
- [15] Kuzela, D.C., Huffer, W.E., Conger, J.D., Winter, S.D. ve Hammond, W.S. 1977. "Soft tissue calcification in chronic dialysis patients", *American Journal of Pathology*, 86(2), 403-424.
- [16] Laurent, S., Cockcroft, J., Van Bortel, L., Boutouyrie, P., Giannattasio, C., Hayoz, D., Pannier, B., Vlachopoulos, C., Wilkinson, I. ve Struijker-Boudier, H. 2006. "Expert consensus document on arterial stiffness: methodological issues and clinical applications", *European Heart Journal*, 27(21), 2588–2605.
- [17] London, G.M., Guerin, A.P., Marchais, S.J., Metivier, F., Pannier, B. ve Adda, H. 2003. "Arterial media calcification in end-stage renal disease: impact on all-cause and cardiovascular mortality", *Nephrology Dialysis Transplant*, 18, 1731-1740.
- [18] Mancia, G., Fagard, R., Narkiewicz, K., Redon, J., Zanchetti, A. ve Böhm, M. 2013. "ESH/ESC guidelines for the management of arterial hypertension: the Task Force for the Management of Arterial Hypertension of the European Society of Hypertension (ESH) and of the European Society of Cardiology (ESC) ", *European Heart Journal*, 34(28), 2159–2219.
- [19] Mitchell G.F., Hwang S.J., Vasan R.S., Larson M.G., Pencina M.J., Hamburg N.M., Vita, J.A., Levy, D. ve Benjamin, E.J. 2010. "Arterial stiffness and cardiovascular events: the Framingham Heart Study", *Circulation*, 121(4), 505–511.

- [20] Nagashima, M., Watanabe, T., Shiraishi, Y., Morita, R., Terasaki, M., Arita, S., Hongo, S., Sato, K., Shichiri, M., Miyazaki, A. ve Hirano, T. 2012." Chronic infusion of salusin-alpha and -beta exerts opposite effects on atherosclerotic lesion development in apolipoprotein E-deficient mice ", *Atherosclerosis*, 212(1) , 70-77.
- [21] Nakayama, C, Shichiri M., Sato K., Hirata Y. 2009 "Expression of prosalusin in human neuroblastoma cells", *Peptides* , 30: 1362-1367
- [22] Nishizawa, Y., Shoji, T., Maekawa, K., Nagasue, K., Okuna, S., Kim, M., Emoto, M., Ishimura, E., Nakatani, T., Miki, T.ve Inaba, M. 2003. "Intima-media thickness of carotid artery predicts cardiovascular mortality in hemodialysis patients", *American Journal of Kidney Diseases*, 41, 76-79.
- [23] O'Rourke, M.F. 1971. "The arterial pulse in health and disease", *American Heart Journal*, 82(5), 687-702.
- [24] Persson, J., Formgren, J., Israelsson, B. ve Berglund, G. 1994. "Ultrasound Determined Intima-Media Thickness and Atherosclerosis. Direct and Indirect Validation ". *Arteriosclerosis and Thrombosis*,14 (2), 261–264.
- [25] Rajzer, M.W., Wojciechowska, W., Klocek, M., Palka, I., Brzozowska-Kiszka, M.ve Kawecka-Jaszcz, K. 2008. "Comparison of aortic pulse wave velocity measured by three techniques: Complior, SphygmoCor and Arteriograph", *Journal of Hypertension*, 26(10), 2001-2007.
- [26] Saito, T., Dayanithi, G., Saito, J., Onaka, T., Urabe, T., Watanabe, T.X., Hashimoto, H., Yokoyama, T., Fujihara, H., Yokota, A., Nishizawa, S., Hirata, Y., Ueta, Y.2008." Chronic osmotic stimuli increase salusin-beta-like immunoreactivity in the rat hypothalamo-neurohypophyseal system: Possible involvement of salusin-beta on $[Ca^{2+}]_i$ increase and neurohypophyseal hormone release from the axon terminals", *Journal of Neuroendocrinology*, 20(2),207-219.
- [27] Sarnak, M.J.ve Levey, A.S. 2000. " Cardiovascular disease and chronic renal disease: a new paradigm", *American Journal of Kidney Diseases*, 35(4), 117–131.
- [28] Sato, K., Koyama, T. ve Shichiri, M.2008." Biosynthesis and secretion of salusin-alpha from human cells", *Peptides*, 29(12), 2203-2207.
- [29] Schulte-Altedorneburg, G., Droste, D.W., Felszeghy, S., Kellermann, M., Popa, V., Hegedüs, K., Hegedüs, C., Schmid, M., Modis, L., Ringelstein, E.B. ve Csiba, L. 2001. "Accuracy of in vivo carotid B-mode ultrasound compared with pathological analysis. Intima-media thickening, lumen diameter, and cross-sectional area", *Stroke*, 32 (7), 1520-1524.
- [30] Shichiri, M., Ishimaru, S., Ota, T., Nishikawa,T.,Isogai, T. ve Hirata, Y.2003." Salusins:newly identified bioactive peptides with hemodynamic and mitogenic activities",*Nature Medicine*,9(9),1166-1172.

- [31] Suzuki, N., Shichiri, M., Akashi, T., Sato, K., Sakurada, M., Hirono, Y., Yoshimoto, T., Koyama, T. ve Hirata, Y. 2007. " Systemic distribution of salusin expression in the rat " , Hypertension Research, 30(12) ,1255-1262.
- [32] Thomas, W., Ammer, M., Rammer, M., Adji, A., O'Rourke, M.F., Wassertheure, S., Rosenkranz, S. ve Eber, B. 2009. " Noninvasive determination of carotid-femoral pulse wave velocity depends critically on assessment of travel distance: a comparison with invasive measurement", Journal of Hypertension, 27 (8), 1624-1630.
- [33] Ti, Y., Wang, F., Wang, Z., Wang, X., Zhang, W., Zhang, Y. ve Bu, P. 2012. "Associations of serum salusin-alpha levels with atherosclerosis and left ventricular diastolic dysfunction in essential hypertension", Journal of Human Hypertension 26, 603-609.
- [34] Touboul, P.J., Hennerici, M.G., Meairs, S., Adams, H., Amarenco, P., Bornstein, N., Csiba, L., Desvarieux, M., Ebrahim, S., Fatar, M., Hernandez Hernandez, R., Jaff, M., Kownator, S., Prati, P., Rundek, T., Sitzer, M., Schminke, U., Tardif, J.C., Taylor, A., Vicaut, E., Woo, K.S., Zannad, F. ve Zureik, M. 2007. "An update on behalf of the Advisory Board of the 3rd and 4th Watching the Risk Symposium, 13th and 15th European Stroke Conferences, Mannheim, Germany, 2004, and Brussels, Belgium, 2006", Cerebrovascular Diseases, 23(1), 75-80.
- [35] Türk Nefroloji Derneği. "Türkiye'de Renal Replasman Tedavisi Genel Bilgiler". http://www.tsn.org.tr/folders/file/registry_kitabi_2014.pdf, Son erişim tarihi: 12 Mayıs 2015.
- [36] Vlachopoulos, C., Aznaouridis, K. ve Stefanadis, C. 2010. "Prediction of cardiovascular events and all-cause mortality with arterial stiffness: a systematic review and meta-analysis", Journal of the American College of Cardiology, 55 (13), 1318–1327.
- [37] Wang, Z., Takahashi, T., Saito, Y., Nagasaki, H., Ly, N.K., Nothacker, H.P., Reinscheid, R.K., Yang, J., Chang, J.K., Shichiri, M. ve Civelli, O. 2006. " Salusin beta is a surrogate ligand of the mas-like G protein-coupled receptor MrgA1", European Journal of Pharmacology, 539(3), 145-150
- [38] Watanabe, T., Nishio, K., Kanome, T., Matsuyama, T.A., Koba, S., Sakai, T., Sato, K., Hongo, S., Nose, K., Ota, H., Kobayashi, Y., Katagiri, T., Shichiri, M. ve Miyazaki, A. 2008. "Impact of salusin-alpha and -beta on human macrophage foam cell formation and coronary atherosclerosis", Circulation, 117(5), 638–648.
- [39] Watanabe, T., Sato, K., Itoh, F., Iso, Y., Nagashima, M., Hirano, T. ve Shichiri, M. 2011. " The roles of salusins in atherosclerosis and related cardiovascular diseases " , Journal of the American Society of Hypertension, 5(5), 359-365.
- [40] Yalçın, A.U. ve Akpolat, T. 2007. 283-323. Nefroloji El Kitabı. Editörler: Akpolat, T., Utaş, C., Süleymanlar, G. İstanbul: Nobel Tıp Kitabevleri.



[41] Zhou, C.H., Liu, L., Liu, L., Zhang, M.X., Guo, H., Pan, J., Yin, X.X., Ma, T.F. ve Wu, Y.Q. 2014." Salusin-beta not salusin alpha promotes vascular inflammation in ApoE-Deficient mice via the I- κ B α /NF- κ B Pathway ", Plos One, 9(2), e91468.

[42] Zoccali, C., Benedetto, F.A., Maas, R., Mallamaci, F., Tripepi, G., Malatino, L.S. ve Böger, R. 2002. "Asymmetric dimethylarginine, C-reactive protein, and carotid intima-media thickness in end-stage renal disease", Journal of American Society of Nephrology, 13(2), 490-496.

TÜBİTAK
PROJE ÖZET BİLGİ FORMU

Proje Yürütücüsü:	Doç. Dr. SAVAŞ SİPAHİ
Proje No:	215S173
Proje Başlığı:	Hemodiyaliz Hastalarında Salusin Alfa ve Beta Düzeylerinin Ateroskleroz ile İlişkisi
Proje Türü:	1002 - Hızlı Destek
Proje Süresi:	12
Araştırmacılar:	MEHMET BÜLENT VATAN, MEHMET YILDIRIM, YAKUP ERSEL AKSOY, MUSTAFA ALTINDİŞ, SEYYİD BİLAL AÇIKGÖZ, HAMAD DHEİR
Danışmanlar:	
Projenin Yürütüldüğü Kuruluş ve Adresi:	SAĞLIK BAKANLIĞI SAKARYA Ü. EĞİTİM VE ARAŞTIRMA HASTANESİ
Projenin Başlangıç ve Bitiş Tarihleri:	01/01/2016 - 01/01/2017
Onaylanan Bütçe:	17510.0
Harcanan Bütçe:	17509.0
Öz:	<p>Kronik böbrek hastalığı (KBH) toplumda giderek daha sık görülmektedir. Hastalar son dönem böbrek yetmezliği aşamasına ulaştıklarında mortalite oranları çok yüksektir. Diyaliz hastalarında ölümün en önemli sebebi kardiyovasküler hastalıklardır. KBH hızlanmış ateroskleroz ve artmış inflamasyonla karakterizedir. Salusinler (alfa ve beta) ateroskleroz prosesinde yeni tanımlanmış belirteçlerdir. Salusin alfa anti-aterojenik bir faktör olarak davranırken, salusin beta proaterojenik bir faktör olarak etki etmektedir. Bu ikisi arasındaki denge etkilenen vasküler yatağın kaderini belirleyecek ve plak oluşumu ve ilerlemesine yol açabilmektedir.</p> <p>Çalışma kapsamında hemodiyaliz hastalarında ve sağlıklı gönüllü kontrollerde salusin değerleri alfa ve beta olarak kan örneklerinden çalışıldı. Hastalarda doppler ultrasonografi ile common karotis arterden karotis intima media kalınlığı ölçülecek, aynı şekilde nabız dalga hızı parametreleri de her hasta için ölçüldü. Sonrasında ise hastalardan hemodiyalizde rutin takibin parçası olan biyokimyasal ve hematolojik parametrelerde ölçümler yapılarak sonuçlar kaydedildi.</p> <p>Şu ana kadar salusinler diyaliz hastalarında henüz çalışılmamıştır. Salusin alfanın ve betanın diyaliz hastalarında hiç çalışılmamış olması bu sonucun literatürde ilk defa bildirilmesine olanak sağlayacaktır.</p> <p>Çalışma TÜBİTAK tarafından 1002 ?Hızlı Destek Projesi? olarak 215S173 no ile 01/01/2016-01/01/2017 tarihleri arasında desteklenmiştir.</p> <p>Çalışmanın çıktılarını özetleyecek olursak;</p> <p>?Hemodiyaliz hastalarının sağlıklı kontrollere göre daha yüksek salusin alfa ve salusin beta düzeylerine sahip olduğunu gösterildi.</p> <p>?Salusin düzeylerinin yaş ile arttığı saptandı.</p> <p>?Salusin beta/alfa oranı da hasta ve sağlıklı grup arasında farklı bulundu. Salusin beta/alfa oranı da benzer şekilde her iki grupta da ateroskleroz belirteci olması açısından önemliydi.</p> <p>?Her iki grup arasında aterosklerozun güvenilir bir kanıtı olan KA-İMT ve PWA ölçümleri de farklıydı.</p> <p>?Salusin alfa değerleri ile KA-İMT ve PWA ölçümler arasında korelasyon saptandı. Salusin alfa değerleri yüksek olan hastaların KA-İMT daha ince ve PWA ölçümleri daha iyiydi.</p> <p>?Salusin alfa düzeyleri diyabetik grupta daha düşük, nondiyabetik grupta yüksek saptandı. Salusin beta/alfa oranı da diyabetik grupta yüksek nondiyabetik grupta daha düşüktü</p> <p>?Hemodiyaliz hasta grubunda ise diyastolik kan basıncı ile Salusin beta düzeyleri arasında zayıf pozitif korelasyon bulundu.</p> <p>?Çalışmamızda tedaviye yönelik bir ipucu maalesef saptanamadı.</p>
Anahtar Kelimeler:	hemodiyaliz, salusin alfa, salusin beta, ateroskleroz

Fikri Ürün Bildirim Formu Sunuldu
Mu?:

Hayır

TÜBİTAK