



**BAŞKENT ÜNİVERSİTESİ TIP FAKÜLTESİ
İÇ HASTALIKLARI ANA BİLİM DALI
NEFROLOJİ BİLİM DALI**

**DİYALİZ HASTALARINDA PLAZMA GHRELİN DÜZEYİNİN
MALNÜTRİSYON İLE İLİŞKİSİ**

**NEFROLOJİ UZMANLIK TEZİ
Dr. Murathan UYAR**

ANKARA - 2006

BAŞKENT ÜNİVERSİTESİ TIP FAKÜLTESİ
İÇ HASTALIKLARI ANA BİLİM DALI
NEFROLOJİ BİLİM DALI

DİYALİZ HASTALARINDA PLAZMA GHRELİN DÜZEYİNİN
MALNÜTRİSYON İLE İLİŞKİSİ

NEFROLOJİ UZMANLIK TEZİ

Dr. Murathan UYAR

TEZ DANIŞMANI

Doç. Dr. Siren SEZER

ANKARA - 2006

TEŞEKKÜR

Öncelikle nefroloji yan dal uzmanlık eğitimime olanak sağlayan değerli hocam Prof. Dr. Mehmet Haberal'a en içten saygı ve şükranlarımı sunmayı bir borç bilirim.

Uzmanlık eğitimim ve tez hazırlığım süresince bilgi ve deneyimlerinden yararlandığım, her zaman desteğini gördüğüm saygıdeğer hocalarım, başta Prof. Dr. F. Nurhan Özdemir ve tez danışmanı hocam Doç. Dr. Siren Sezer olmak üzere Yrd. Doç. Dr. Turan Çolak ve Uzm. Dr. Beril Akman'a, birlikte çalıştığım yan dal asistanı arkadaşlarıma, istatistik çalışmalarındaki yardımlarından dolayı Dr. Zübeyde Arat'a,

Teşekkürlerimi sunarım.

Dr. Murathan Uyar
MAYIS - 2006

İÇİNDEKİLER

	Sayfa No
SİMGELER VE KISALTMALAR DİZİNİ	v
TABLolar DİZİNİ	vi
ŞEKİLLER DİZİNİ	vii
ÖZET	viii
İNGİLİZCE ÖZET	ix
GİRİŞ VE AMAÇ	1
GENEL BİLGİLER	3
GEREÇLER VE YÖNTEM	25
SONUÇLAR	27
TARTIŞMA	35
KAYNAKLAR	39

SİMGELER VE KISALTMALAR

- KBY : Kronik böbrek yetmezliği
GFH : Glomerüler filtrasyon hızı
AGE : Glikolizasyon son ürünleri
iPTH : intakt paratiroid hormon
PEM : Protein enerji malnütrisyonu
SGD : Subjektif global değerlendirme
MİS : Malnütrisyon inflamasyon skoru
nPKH : Normalize protein katabolizma hızı
VKİ : Vücut kitle indeksi
NKF : Amerika Birleşik Devletleri Ulusal Böbrek Vakfı
DMS : Diyaliz Malnütrisyon Skoru
CRP : C-reaktif protein
DNA : Deoksiribonükleik asit
mRNA: Messenger ribodeoksinükleik asit
NPY/AGRP: Nöropeptid Y/ agouti related peptid
POMK: Proopiomelanokortin
AMPK: Adenozinmonofosfat-aktive protein kinaz
HD : Hemodiyaliz
PD : Periton diyalizi
SDBK : Serum demir bağlama kapasitesi
TNF- α : Tümör nekroz faktörü- α
İL : İnterlökin

TABLULAR DİZİNİ

Tablo No	Sayfa No
Tablo 1. Subjektif Global Değerlendirme Formu	13
Tablo 2. Malnütrisyon İnflamasyon Skoru	16-17
Tablo 3. Ghrelin sekresyonuna etki eden faktörler	20
Tablo 4. Çalışmaya alınan hastaların özellikleri	27
Tablo 5. Biyokimyasal parametreler, nütrisyonel ve inflamatuvar veriler	29
Tablo 6. SGD sonuçlarının dağılımı	28
Tablo 7. Ghrelin ve diğer parametrelerin karşılaştırılması	32
Tablo 8. SGD'ye göre hastaların ghrelin düzeyi	33
Tablo 9. Multivariat lojistik regresyon analizi	33

ŞEKİLLER DİZİNİ

Şekil No	Sayfa No
Şekil 1. İnsan ghrelini	16
Şekil 2. . Ghrelin düzeyinin dağılımı	30
Şekil 3. İyi beslenmiş ve malnütrisyonlu hastaların ghrelin düzeyleri	31
Şekil 4. Ghrelin ile MİS arasındaki korelasyon	34

ÖZET

Ghrelin, ana olarak midedeki endokrin hücrelerde sentezlenen yeni bir hormondur. Öncelikle güçlü bir büyüme hormonu salgılatıcı hormon olarak tanımlanmış olmasına karşın insanlarda, iştah ve vücut ağırlığının fizyolojik bir düzenleyicisi olduğu anlaşılmıştır. Ghrelin salgısının böbrek yetmezliği olan hastalarda değiştiği bilinmektedir. Çalışmamızda, kronik böbrek yetmezliği hastalarında serum ghrelin düzeylerini ölçmeyi ve belirli nütrisyonel ve inflamatuvar belirteçlerle ilişkisini araştırmayı amaçladık.

Çalışmaya 28 hemodiyaliz (HD) ve 30 periton diyalizi (PD) hastası alındı. Hastaların serum ghrelin düzeyleri yaş ve cinsiyet olarak eş 21 sağlıklı gönüllü ile karşılaştırıldı. Hastaların serum ghrelin düzeyi dışında yaş, cinsiyet, diyaliz süresi, vücut kitle indeksi (VKİ), serum albumin, total kolesterol, LDL, HDL, trigliserid, intakt paratiroid hormon (iPTH), C-reaktif protein (CRP), serum demir bağlama kapasitesi (SDBK), BUN, kreatinin, periton sıvısı BUN, kreatinin, albumin düzeyleri gibi demografik ve laboratuvar verileri değerlendirildi. Subjektif global değerlendirme (SGD) ve malnütrisyon inflamasyon skoru (MİS) tüm hastalara uygulandı.

Serum ghrelin düzeyleri hem HD ($42,8 \pm 30,1$ pg/ml, $P=,000$) hem de PD ($28,5 \pm 15,0$ pg/ml, $P=,000$) hastalarında sağlıklı kontrol grubuna ($15,6 \pm 5,7$ pg/ml) göre yüksek saptandı ancak iki diyaliz grubu arasında anlamlı fark bulunamadı ($P=,02$; Benferroni düzeltilmesine göre $P < 0,016$ anlamlı). Hastaların laboratuvar verileri karşılaştırıldığında PD hastalarında ghrelinin hiçbir parametre ile anlamlı korelasyon göstermediği HD hastalarında ise MİS ile pozitif, albumin değeriyle ise negatif bir korelasyon gösterdiği bulundu. Subjektif global değerlendirme testine göre iyi beslenmiş hastalarla malnütrisyonlu hastaları karşılaştırdığımızda malnütrisyonlu hastaların ghrelin düzeylerinin daha yüksek olduğu ($P=0,026$), VKİ'lerinin ($P=0,000$) ve trigliserid düzeylerinin ($P=0,008$) daha düşük olduğu saptandı. Ghrelin düzeyine etki ettiği düşünülen nütrisyonel ve inflamatuvar parametreler ile bir multipl lojistik regresyon modeli yapıldığında ise sadece MİS değerinin anlamlı olduğu görüldü ($P=0,042$).

Serum ghrelin düzeyi hem HD hem de PD hastalarında benzer şekilde yükselmektedir. Hastanın nütrisyonel durumu ghrelin düzeyi üzerinde güçlü bir belirleyicidir. Malnütrisyon kronik HD ve PD tedavisi altındaki hastalarda serum ghrelin düzeyini artırmaktadır.

Anahtar Kelimeler: kronik böbrek yetmezliği, ghrelin, malnütrisyon ve inflamasyon

ABSTRACT

Ghrelin is a novel protein hormone mainly synthesized in gastric endocrine cells. Although it was initially identified as a potent growth hormone secretagogue, it has been also characterised as a physiologic regulator of appetite and body weight in humans. Ghrelin secretion was known to be altered in patients with renal failure. We aimed to quantify serum ghrelin levels and to explore correlations between ghrelin and selected nutritional and inflammatory markers in patients with chronic renal failure (CRF). We studied 28 haemodialysis (HD) and 30 peritoneal dialysis (PD) patients, and compared their serum ghrelin levels with that of 21 age matched healthy controls. Besides ghrelin levels, the laboratory and demographic data including age, gender, dialysis duration, body mass index (BMI), serum albumine, total cholesterol, LDL, HDL, triglyceride, intact parathyroid hormone (iPTH), C- reactive protein (CRP), total iron binding capacity, BUN, creatinine peritoneal dialysate BUN, creatinine, albumine levels were studied. Subjective global assessment (SGA) test and malnutrition inflammation scoring (MIS) were performed to all patients.

Serum ghrelin levels were higher in HD (42.8 ± 30.1 pg/ml, $P=0.000$) and PD (28.5 ± 15.0 pg/ml, $P=0.000$) patients than in healthy controls (15.6 ± 5.7 pg/ml). Hemodialysis patients had higher level of serum ghrelin levels than PD patients (not significant). When laboratory data were compared, ghrelin had no significant correlation with any parameter in PD patients whereas a positive correlation with MIS and negative correlation with albumine were present in HD patients. Patients with some degree of malnutrition, either low, moderate or high, according to SGA test had also higher levels of ghrelin ($P<0.026$), lower BMI ($P=0,000$) and triglyceride levels ($P=0,008$) than the ones without malnutrition. When a multiple logistic regression analysis was performed to identify the influence of nutritional and inflammatory parameters on ghrelin, MIS was found to be significant ($P=0,042$).

Serum ghrelin levels were similarly increased both in HD and PD patients. Nutritional status of the patients is a strong determinant of serum ghrelin levels. Malnutrition might be a prominent cause of increased ghrelin levels in CRF patients on chronic HD or PD therapy.

Keyword: Chronic renal failure, ghrelin, malnutrition and inflammation

I. GİRİŞ VE AMAÇ

Hasta bakımı ve diyaliz tekniklerinde önemli gelişmeler kaydedilmesine karşın diyaliz hastalarında mortalite hızı hala kabul edilebilir olmaktan uzaktır. Son dönem böbrek yetmezliği olan hastalarda artmış kardiyovasküler olay riski, bu hasta grubundaki morbidite ve mortalite açısından birinci sıradaki yerini korumaktadır. Bu riski oluşturan faktörler henüz kesin olarak bilinmemesine nedenleri çoğunlukla multifaktöriyeldir. Geleneksel risk faktörlerinin yanı sıra geleneksek olmayan risk faktörlerinin üzerinde daha çok durulmaya başlanmıştır. Bunlar, kronik inflamasyon, artmış oksidatif stres, lipoprotein metabolizma bozuklukları, hiperhomosisteinemi, anemi, hiperparatiroidizm, malnütrisyon ve diyaliz tedavisinin kendisine bağlı nedenlerdir.

Programlı diyaliz hastalarında yüksek mortalite ve hospitalizasyona yol açan nedenler arasında protein-enerji malnütrisyonu ve inflamasyon listenin başında yer almaktadır. Protein enerji malnütriyonu sıklığı, diyaliz modalitesine, hasta popülasyonuna ve ölçüm tekniklerine göre %18 ile %75 arasında değişmektedir. İlk olarak Schribner ve arkadaşları tarafından 1960'lı yıllarda diyaliz hastalarında tanımlanmıştır. Malnütrisyon riski, hastaların diyaliz tedavisi almadıkları kompanse dönemde bile mevcuttur. Erken tanı konması ve nedenlerin ortadan kaldırılması önemlidir. Protein enerji malnütrisyonu görülme sıklığı arttıkça mortalitenin de arttığı gösterilmiştir son yıllarda tanı, tedavi ve önlenmesi ile ilgili deneysel ve klinik birçok çalışmanın yapılmasına neden olmuştur. Diyaliz hastalarında malnütrisyon ve inflamasyon sıklıkla birlikte ve malnütrisyon inflamasyon kompleks sendromu ya da malnütrisyon inflamasyon ateroskleroz sendromu olarak tanımlanır. Aktive olan inflamatuvar sitokinlerin diyaliz hastalarında albumin sentezini inhibe ettiği, iştahı ve kas protein sentezini azaltarak malnütrisyon gelişimine yol açtığı gösterilmiştir.

Diyaliz hastalarında beslenme ve inflamatuvar durumu belirlemek için basit ya da karmaşık birçok yöntem kullanılmaktadır. Bunların arasında subjektif global değerlendirme ve ondan türetilmiş olan malnütrisyon inflamasyon skoru son dönem böbrek hastalığı olan hastaların beslenme ve inflamatuvar durumlarını belirlemede basit, kolay uygulanabilen, morbidite ve mortaliteyle ilişkisi gösterilmiştir skorlama yöntemleridir.

Ghrelin, ilk kez 1999 yılında tanımlanmış olan, açlığa bağlı olarak mideden salgılanan, güçlü oreksijenik etkiye sahip bir hormondur. İmmunohistokimyasal ve in situ hibridizasyon

alışmaları ghrelin reseptörlerinin iştahın düzenlendiği hipotalamusun arkuat nükleusunda NPY/AGRP (agouti related peptid) nöronlarında bulunduğunu göstermiştir. Ghrelin uygulanan hastalarda yemek alımının arttığı saptanmıştır.

Biz de çalışmamızda merkezimizdeki diyaliz hastalarında ghrelin düzeyi ve ghrelin düzeyinin subjektik global değerlendirme, malnütrisyon inflamasyon skoru ve diğer beslenme parametreleriyle ilişkisini araştırmayı amaçladık.

II. GENEL BİLGİLER

1. Son Dönem Böbrek Yetmezliği

Böbreğin kronik, ilerleyici ve geri dönüşümsüz doku yıkımı ile birlikte gelişen fonksiyon kaybına ve buna bağlı ortaya çıkan klinik tabloya kronik böbrek yetmezliği denilmektedir (KBY). Kronik böbrek yetmezliği glomeruler filtrasyon hızında (GFH) ve histolojik olarak nefron sayısında azalma ile karakterizedir. Fonksiyonel nefronlarda bu kaybı gidermek için bazı değişiklikler olsa da zamanla son dönem böbrek yetmezliği ortaya çıkmaktadır.

1.1 Etiyoloji

Kronik böbrek yetmezliğinin etiyolojik dağılımı ülkeden ülkeye, ırk ve cinsiyete göre farklılık göstermektedir. Bununla birlikte dünyanın her yerinde diyabete bağlı KBY gelişen hasta oranı giderek artmaktadır (1). Ülkemizde de yeni KBY tanısı alan hastalarda en sık görülen neden diyabetes mellitustur. En sık görülen diğer iki neden de kronik glomerulonefrit ve hipertansiyondur (2). Bunların dışında sık rastlanan diğer nedenler şunlardır (3):

- Ürolojik hastalıklar
- Böbreğin kistik hastalıkları
- Kronik interstisyel nefrit
- Amiloidoz
- Enfeksiyonlar
- Kollajen doku hastalıkları ve malignansiler
- Nefrotoksinler
- Analjezik nefropatisi
- Nedeni bilinmeyenler

1.2. KBY'nin İlerleyişi ve Evreleri

Kronik böbrek hastalığının ilerleyerek kronik böbrek yetmezliği evresine gelmesi neden olan hastalığın evresine, ilerleyişine ve hastadan kaynaklanan faktörlere göre değişmektedir. Böbrek fonksiyonlarının azalması az sayıda hastada sabit bir oranda gerçekleşirken büyük bir çoğunlukta bu değişim doğrusal bir ilişki sergilememekte, hızlanma,

yavaşlama ya da duraklama ile giden ve önceden kestirilemeyen dalgalı bir seyir göstermektedir. Böylece böbrek hastalığı bazı hastalarda on yılları bulan yavaş bir seyirle ilerlerken bazı hastalarda ise aylar içerisinde KBY sürecine girmektedir (4).

Amerika Birleşik Devletleri Ulusal Böbrek Vakfı (National Kidney Foundation) tarafından ilk kez 2002 yılında hazırlanan kılavuzda kronik böbrek hastalığı evrelendirilmiştir (5). Evreleme GFH'ya göre yapılmıştır. Buna göre :

- GFH \geq 90 ve KBY risk faktörlerinin varlığı artmış risk
 - GFH \geq 90 ve böbrek hasarı varlığı, evre 1
 - GFH = 60 – 89, GFH'da hafif azalma ile böbrek hasarı, evre 2
 - GFH = 30 – 59, GFH'da orta derecede azalma, evre 3
 - GFH = 15 – 29, GFH'da ileri derecede azalma, evre 4
 - GFH = \leq 15 ya da diyaliz, böbrek yetmezliği, evre 5
- şeklindedir.

1.3. Patofizyoloji

Kronik böbrek yetmezliği ve üremi tablosunun patojenik temeli böbreğin nefron kitlesi ve diğer dokularının kaybına bağlı olarak gelişen fonksiyon yetersizliğidir. Bu yetersizlik böbreğin tüm fonksiyonlarını kapsamaktadır. Azotemi, böbrek yetmezliği ilerledikçe azotlu atık maddelerin birikimini ifade eder. Üremi ise karmaşık multiorgan sistem bozukluklarının klinik olarak belirginleştiği daha ileri evre böbrek yetmezliğini belirtmektedir. Üremik toksisitenin ana nedeni olmasa da üre iştahsızlık, yorgunluk, kusma ve baş ağrısı gibi KBY semptomlarından sorumlu tutulmaktadır. Üre dışında:

- Guanido bileşikler,
- urat ve hipüratlar,
- nükleik asit son ürünleri,
- poliaminler, miyoinositol, fenoller, benzoatlar ve indoller
- glikozilasyon son ürünleri (AGE)
- alifatik amin metabolizması son ürünleri
- glukuronokonjugatlar ve aglikonlar

gibi diğer azotlu ya da azotsuz atıkların üreminin ciddi semptomlarına yol açtığı düşünülmektedir. Aynı zamanda böbreğin metabolik ve endokrin fonksiyonu da

bozulmaktadır. Bu durumda anemi, malnütrisyon, karbonhidrat metabolizma bozukluğu, yağ metabolizmasında bozukluk, enerji kullanımında yetersizlik ve metabolik kemik hastalığı ortaya çıkar. Parathormon, insulin, glukagon, luteinize hormon ve prolaktin yıkımlarında bozulma ve artmış üretim nedeniyle yükselirken, eritropoietin ve 1,25 dihidroksikolekalsiferol üretimlerindeki azalmaya bağlı olarak düşmektedir. Bunlara göre üreminin patofizyolojisi ikiye ayrılabilir: 1) Protein katabolizma ürünlerinin birikimi, 2) sıvı elektrolit imbalansı ve hormonal anormallikler.

1.4. Klinik bulgular

1.4.1. Cilt bulguları

Üremik hastalar cilt bulguları açısından oldukça zengindir. Cilt kuru ve incelmıştır. Turgor tonusu azalmış olabilir. Kaşıntı izleri ve purpuralar olabilir. Hastalarda gecikmiş yara iyileşmesi, tırnak atrofisi, hiperpigmentasyon, üremik döküntü, ülserasyon, nekroz görülebilir.

1.4.2. Nöromusküler Sistem Bulguları

Üremik hastalar depresyona yatkınlık gösterirler. Anksiyete bozukluğu ve psikoz da daha sık görülür. Stupor, koma, konuşma bozuklukları, uyku bozuklukları, demans, konvülsiyon, başağrısı, sersemlik, irritabilite, konsantrasyon bozuklukları gibi santral bulguların yanında huzursuz bacak (restless leg) sendromu ve miks tip polinöropati görülebilir. Üremide nöromusküler irritabilite artışına bağlı olarak hıçkırık, kas krampları, fasikülasyonlar flapping tremor ve tetani de izlenebilir.

1.4.3. Solunum Sistemi Bulguları

Asidoza bağlı Kussmaul solunumu ve ürenin ağızda amonyağa parçalanması sonucu nefeste amonyak kokusu duyulabilir. Hipervolemiye bağlı nefes darlığı, ortopne, boyun venöz dolgunluğu, plevral sıvı ve ince raller saptanabilir.

1.4.4. Kardiyovasküler Sistem Bulguları

Kronik böbrek yetmezliğinde kalp hastalıkları siktir ve en önemli mortalite nedenidir. Renin sekresyonunun artışı ve volüm fazlalığı nedeniyle oluşan hipertansiyon siktir. Hipertansiyon, hiperlipidemi, anemi, hipoalbuminemi, kardiyomiyopati, metastatik kalsifikasyonlar ve elektrolit imbalansı kalp hastalıkları için zemin oluşturur.

1.4.5. Gastrointestinal Sistem Bulguları

İnatçı hıçkırık, bulantı ve kusma erken dönemde ortaya çıkmaktadır. Gastrointestinal sistemin herhangi bir yerinde ülserler görülebilir. Gastrointestinal kanama riski yüksektir. Ayrıca stomatit, pankreatit, kronik hepatit, intestinal obstrüksiyon da görülebilir.

1.4.6. Hematolojik Bulgular

Normokrom normositer anemi, eritrosit fragilitesinde artış, kanama, lenfopeni, enfeksiyonlara yatkınlık, immün hastalıkların yatışması, kanser, mikrositik anemi (alüminyuma bağlı), aşya yanıtızlık, tüberkulin gibi tanısai testlerde yanıt azalması, B ve T lenfosit fonksiyon bozukluğu, trombosit fonksiyon bozukluğu görülebilir.

1.4.7. Endokrin Sistem Bulguları

Periferik dokularda insulın direnci, hipertrigliseridemi sıktır. Dolaşımdaki tiroksin, büyüme hormonu, aldosteron ve kortizol düzeylerinde anormallikler olmasına karşın hipofiz, tiroid ve adrenal bez fonksiyonları görece normaldir. Üremik erkeklerde sıklıkla libido azalması ve impotans görülür. Kadınlarda ise amenore, anovulatuvar siklus ve libido azalması görülür. Bunlar luteinize hormon ve prolaktin düzeyinde artış, folikül stimulant hormone ve testosterone düzeylerindeki azalmaya bağlıdır.

1.4.8. Üremik Kemik Hastalığı Bulguları

Serum fosfat düzeyindeki artışla birlikte serum iyonize kalsiyum değerlerinde ve aktif vitamin D üretiminde azalma sonucu artan intakt paratiroid hormon (iPTH) düzeyleri, bunun sonucunda da kemikten kalsiyum mobilizasyonu ve kemik mineralizasyonunda azalma üremik kemik hastalığının ana nedenidir. Hastalarda osteomalazi, osteitis fibroza sistika ve osteoporoz gelişir. Mevcut metabolik asidoz da kalsiyumun mobilizasyonuna katkıda bulunur. Serum kalsiyum ve fosfor çarpımının 55'in üzerinde olması metastatik kalsifikasyon riskini artırır. Ayrıca kullanılan alüminyumlu fosfor bağlayıcılar kemik hastalığına yol açabilir.

1.4.9. Sıvı – Elektrolit ve Asit – Baz Denge Bozukluğuna Bağlı Bulguları

Sodyum ve sıvı dengesi genellikle 500 ml üzerinde idrar çıkaran hastalarda korunmuştur. Şiddetli kusma, ishal gibi sıvı kayıplarında ciddi hipovolemi gelişebileceği gibi aşırı sodyum ve sıvı alımlarında da hipervolemi bulguları ortaya çıkar. Oligürik ve anürik hastalarda potasyum düzeyleri tehlikeli boyutlara ulaşabilir. Ayrıca hipopotasemi, hiperfosfatemi, metabolik asidoz ve hipermagnezemi de görülmektedir.

1.5. Tanı ve Tedavi

Kan üre azotu ve serum kreatinin düzeylerinin yükselmesi ya da kreatinin klerensindeki azalma ile böbrek yetmezliği tanısı konulabilmektedir. Ancak sorunun akut ya da kronik olduğu mutlaka ayırt edilmelidir. Ayırımıda kullanılan en pratik yöntem böbrek boyutlarının radyolojik olarak değerlendirilmesidir. Kronik böbrek yetmezliğinde böbrekler normalden küçüktür (6). Tedavide amaç:

- Nedenlerin belirlenmesi ve olası tedavisi
- Hastalığın ilerlemesini yavaşlatmak
- Üreminin tedavisi
- Yandaş hastalıkların kontrolü
- Renal replasman tedavisinin yan etkilerinin kontrolü
- Uzun dönemde ortaya çıkması beklenen komplikasyonların kontrolü olmalıdır.

Koruyucu tedaviyle üremik bulgu ve belirtilerin kontrol edilemediği hastalarda diyaliz modaliteleri ya da transplantasyonla renal replasman tedavisi yapılmalıdır. Ek sorunu olmayan KBY hastalarında renal replasman tedavileri renal transplantasyon, hemodiyaliz ve periton diyalizini kapsamaktadır.

2. Protein Enerji Malnütrisyonu

Hasta bakımı ve diyaliz tekniklerinde önemli gelişmeler kaydedilmesine karşın diyaliz hastalarında mortalite hızı hala kabul edilebilir olmaktan uzaktır. Amerika Birleşik Devletleri'nde toplam %20 civarında olan mortalite hızı ülkemizde 2003 yılı rakamlarına göre hemodiyaliz hastalarında %13,3, periton diyalizi hastalarında %9,3 olarak saptanmıştır (7). Bu hastalar aynı zamanda artmış hospitalizasyon sayısına ve düşük yaşam kalitesine sahiptirler (8). Ülkemizdeki kardiyovasküler hastalıklar diyaliz hastalarında mortalite ve morbiditenin en önemli nedenini oluşturmaktadır (7). Son dönem böbrek yetmezliği hastalarının sayısı hızla artmaktadır. Milyon nüfus başına düşen hasta sayısı 1995 yılında 73,4 iken 2003 yılında 118'e yükselmiştir ve artış eğilimi içindedir (7). Bu sağlık bütçesi için ağır bir yük oluşturmaktadır. Bu nedenlerle yetersiz diyaliz yapılmasına etki eden etkenleri saptayıp başarılı biçimde ortadan kaldırmak önem kazanmaktadır. Yakın zamana kadar diyaliz tedavisi ve uygulanan tekniklerin kötü sonuçların ana nedeni olduğuna inanılırdı ancak, günlük diyaliz dozunun

artırıldığı ya da yüksek akımlı diyalizörlerin kullanıldığı yeni çalışmalarda mortalite ve hospitalizasyon oranında anlamlı değişiklikler saptanamamıştır (9). Bu nedenle yetersiz diyalize neyin yol açtığı ve nasıl baş edileceği sorusu yanıtızsız kalmaktadır.

Programlı diyaliz hastalarında yüksek mortalite ve hospitalizasyona yol açan nedenler arasında protein-enerji malnütrisyonu (PEM) ve inflamasyon listenin başında yer almaktadır. Epidemiyolojik çalışmalar diyaliz hastalarında malnütrisyon ve inflamasyon bulguları ile klinik sonuçlar arasında güçlü bir ilişki olduğunu göstermiştir (10,11). Ayrıca çalışmalarda bu iki durumun KBY hastalarında eşzamanlı bulunduğu ve birine yol açan faktörlerin diğerine de yol açtığı saptanmıştır (11, 12). Bu nedenle malnütrisyon inflamasyon kompleksi ya da malnütrisyon, inflamasyon ve ateroskleroz sendromu terimleri kullanılmaktadır.

Protein-enerji malnütrisyonu, yağ kaybı olsun ya da olmasın vücudun protein rezervlerinde azalma durumu ya da yetersiz gıda alımına bağlı olarak gelişen ve uygun beslenmeyle düzelebilen fonksiyonel kapasite azalması olarak tanımlanabilir. PEM diyaliz hastalarında sık görülen, mortalite ve morbiditeyi artıran ve yaşam kalitesini düşüren bir etkidir (13, 14). Sıklığı, diyaliz modalitesine, hasta popülasyonuna ve ölçüm tekniklerine göre %18 ile %75 arasında değişmektedir (14, 16).

Diyalize giren hastalarda PEM nedenleri çok açık değildir ancak bazı olası nedenler şunlardır (16, 17):

- Yetersiz Gıda Alımı
 - İştahsızlık
 - Diyet kısıtlamaları
- Diyaliz sırasındaki nütrisyonel kayıplar
 - Diyalizata kayıp
 - Diyalizöre yapışma
 - Periton diyalizatına kayıp
- Eşlik eden hastalıkların neden olduğu hiperkatabolizma
 - Kardiyovasküler hastalıklar
 - Diyabet komplikasyonları
 - Enfeksiyon ve/ya da sepsis
- Diyalize bağlı hiperkatabolizma
 - Negatif protein dengesi

- Negatif enerji dengesi
- Üremiye bağlı endokrin bozukluklar
 - İnsülin direnci
 - Büyüme hormonu IGF-1 direnci
 - Glukagona artmış hassasiyet
 - Hiperparatiroidi
 - Artmış leptin düzeyi
- Metabolik asidoz
- Sık kan kaybına bağlı nütrisyonel kayıplar

Bu nedenlerin bazıları aynı zamanda inflamasyona da yol açmaktadır. Burdan da anlaşılacağı gibi diyaliz hastalarında malnütrisyon ve inflamasyon ilişkisinin kökeni nedensel boyuta kadar inmektedir.

Protein enerji malnütrisyonu, diyaliz tedavisinden önce, glomerüler filtrasyon hızı 55 mg/dk'nın altına düşmesiyle başlamaktadır. Hipoalbuminemi, hipotransferinemi ve hipokolesteroleminin kronik böbrek hastalığının ilk evreleriyle başlayıp geliştiği "Modification of Renal Disease Study" ile gösterilmiştir (18).

Diyaliz hastalarının protein-enerji nütrisyonel durumunun değerlendirilmesinde hastanın diyet alımı, biyokimyasal parametreleri ve vücut yapısı kullanılır. Bu üç kategori içindeki kriterlerini kullanan bileşik değerlendirme indeksleri de kullanılmaktadır. Bu indekslerin en bilinenleri subjektif global değerlendirme (SGD) ve malnütrisyon inflamasyon skoru (MİS)dur (19, 20). Bütün olarak bakıldığında diyaliz hastalarında protein-enerji nütrisyonel durumunun değerlendirilmesinde kullanılan ölçüm araçları:

- Nütrisyonel alım
 - Direk: diyet günlükleri, anketler
 - İndirek: üre azot oluşumuna bağlı: normalize total azot oluşumunun protein eşleniği ya da normalize protein katabolizma hızı (nPKH)

- Vücut yapısı
 - Ağırlık temelli ölçümler: vücut kitle indeksi (VKİ), ödemsiz yağsız ağırlık
 - Antropometrik ölçümler: deri katlantı kalınlığı, ekstremite kas kitlesi
 - Total vücut elementleri: total vücut potasyumu
 - Enerji ışını temelli yöntemler: dual enerji x-ray absorbsiyometri, biyoelektrik empedans analizi
 - Diğer enerji ışını temelli yöntemler: total vücut azotu
 - Sualtı ağırlığı
- Skorlama yöntemleri
 - Subjektif global değerlendirme ve modifikasyonları (malnütrisyon inflamasyon skoru, Kanada-ABD versiyonu)
 - Hemodiyaliz prognostik nütrisyonel indeksi
- Laboratuvar parametreleri
 - Viseral proteinler (negatif akut faz reaktanları): albumin, prealbumin, transferrin
 - Lipidler: kolesterol, trigliserid, diğer lipid ve lipoproteinler
 - Somatik proteinler ve azotlu bileşikler: kreatinin, serum üre nitrojeni
 - Büyüme faktörleri: İGF-1, leptin
 - Periferik lenfosit sayısı

olarak sınıflandırılabilir. Amerika Birleşik Devletleri Ulusal Böbrek Vakfı'nın (NKF) yayınladığı diyaliz kılavuzlarında (K/DOQI) da yukardaki parametre ve uygulamaların bazılarının düzenli olarak (serum albumin, VKİ, SGD, nPKH, diyet günlükleri ve anketler), bazılarının gerektiğinde (serum prealbumin, deri katlantı kalınlığı, ekstremite kas kitlesi, dual enerji x-ray absorbsiyometrisi), bazılarının da tanıyı güçlendirmesi bakımından (serum üre nitrojeni, kreatinin ve lipid düzeyleri) takibinin yapılmasını önermektedir (28).

Çalışmalar, diyaliz hastalarında klinik sonlanımı etkileyen malnütrisyon belirteçlerinin diyetle azalmış protein ve enerji alımı, azalmış vücut ağırlığı, azalmış VKİ, azalmış total vücut yağ oranı, azalmış total vücut nitrojeni, azalmış total vücut potasyumu, azalmış ekstremite kas kitlesi, düşük serum albümin, prealbumin, transferin, kolesterol ve kreatinin konsantrasyonları

ile SGD ve MİS gibi bileşik değerlendirme indeksleri olduğunu göstermiştir (21, 22, 23, 24, 25, 26, 27).

Her ne kadar çeşitli ölçüm araçları ve kriterler geliştirilse de hiçbiri tek başına nutrisyon durumunun kesin belirteci olamamaktadır çünkü hem hidrasyon hem de süregelen inflamasyonun varlığı beslenme göstergelerini nutrisyonel durumdan bağımsız olarak belirgin derecede değiştirebilmektedir. Tüm bu yöntemlerin pratik uygulamada nutrisyonel durumu değerlendirmede yeri olsa da hepsinin kendine has sınırlamaları vardır. Örneğin serum albumin, prealbumin ve transferin negatif akut faz reaktanıdır ve inflamasyonu yansıtabilmektedir (19). Ayrıca albüminin yarı ömrü uzun (21 gün) olduğu için erken dönemde yanıltıcı sonuçlar verebilmektedir. Transferin düzeyi ise eritropoietin ve demir tedavisinden etkilenebilmektedir. Antropometrik ölçümlerde ise standardizasyonun KBY hastalarına uyarlanmasında sorun yaşanmış ve bu konuda tam bir fikir birliği oluşmamıştır. Yine ölçüm yapan kişiler arasında farklılıklar olabilmesi ve antropometrik ölçülerin değişmesinin uzun zaman alması nedeniyle tek başına değil diğer ölçüm yöntemleriyle birlikte değerlendirilmesi önerilmektedir (29). Daha teknik yöntemlerinse (total vücut potasyumu, total vücut azotu, dual enerji x-ray absorpsiyometri, biyoelektrik empedans analizi, sualtı ağırlığı vb) maliyet, bulunabilirlik, hasta tarafından kabul edilebilirlik ve bazılarında da düşük de olsa radyasyona maruz kalma gibi sorunları vardır. Bunlar arasında total vücut azotu ölçümü vücut protein depolarını göstermede altın standart olarak kabul edilmektedir (30). Günlük protein alımını ölçmede kullanılan bir diğer yöntem olan PKH'nin ise diyaliz yeterliliğindeki değişikliklerden, artmış katabolizmadan ya da anabolizan süreçten, alınan günlük protein miktarındaki değişikliklerden etkilendiği; ödem ve obezite varlığında gerçek değerleri yansıtamadığı bilinmektedir. PKH'nin sağlıklı sonuç verebilmesi için hastaların tam bir nitrojen dengesinde olması gerekmektedir.

2.1. Subjektif Global Değerlendirme

Subjektif global değerlendirme (SGD), aslen hastanede yatan postoperatif hastaların nutrisyonel durumlarını değerlendirmek için geliştirilen ancak diğer beslenme durumu bozuk hastalarda da kullanılan bir ölçektir (31) (Tablo 1). Diyaliz hastalarında yapılan çalışmalarda SGD'ye göre nutrisyon durumu bozuk olan hastalarda mortalite oranları da yüksek bulunmuş ve diyaliz hastalarının değerlendirilmesinde uygun bir seçenek olduğu gösterilmiştir.

Değerlendirme öykü ve fizik muayeneye dayanır. Öykü dört kriterden oluşur ve son altı aydaki kilo değişimini değerlendirir:

1. Gastrointestinal semptomlar (bulantı, iştahsızlık, kusma, ishal)
2. Alınan diyet
3. Fonksiyonel kapasite
4. Komorbidite

Bu kriterler A, normal ya da iyi beslenmiş; B, kısmen anormal ya da orta derecede beslenme bozukluğu; C, ileri derecede anormal ya da ağır malnütrisyon olarak skorlanır. Fizik muayenede de üç kriter vardır:

1. Triseps ya da mid-aksiller hatta derialtı yağ dokusu kaybı
2. Deltoid ve kuadrisepte kas erimesi
3. Bilek ödemi ya da asit varlığı

Bu kriterler de 1, hafif; 2, orta; 3, ağır olmak üzere sınıflandırılır. Verilerin tamamı değerlendirilerek hastaya üç SGD skorundan biri verilir: A, iyi beslenmiş; B, hafif orta malnütrisyon; C, ağır malnütrisyon. Skorlama sadece rakamsal bir ölçek olmadığı için A, B ve C'lerin sayısına bakarak karar vermek doğru değildir. Doktorun hasta hakkındaki genel görüşü de dikkate alınmalıdır.

2.2 Malnütrisyon İnflamasyon Skoru

Subjektif global değerlendirilmenin revize edilmesiyle “Diyaliz Malnütrisyon Skoru” (DMS) adıyla yeni bir ölçek oluşturulmuştur (32). Bu ölçekte asit ve ödem atılarak yerine diyaliz süresi eklenmiştir. Her kriter 1(normal)’den 5(çok ağır)’e kadar derecelendirilmiştir. Böylece hastanın 7 (normal) ile 35 (ağır malnütrisyon) arasında bir DMS skoru ortaya çıkmaktadır. Daha sonrasında bu ölçeklerin daha ayrıntılı ve nesnel olabilmesi için 7 DMS kriteri revize edilip üç yeni kriter (VKİ, serum albumin düzeyi ve total demir bağlama kapasitesi) eklenerek yeni bir ölçek oluşturulmuştur. Derecelendirme de 5’ten 4’e düşürülmüştür. Böylece oluşan yeni sistem “*Malnütrisyon İnflamasyon Skoru*” olarak adlandırılmıştır. Yapılan çalışmalarda diyaliz hastalarında MIS’in mortalite ve morbiditeyle ilişkili olduğu da saptanmıştır (20). On MIS kriterinin toplamı 0 (normal) ile 30 (ağır malnütrisyon) arasında değişmektedir ve skor ne kadar yüksekse o kadar şiddetli malnütrisyon ve inflamasyonu yatsıtmaktadır (20). Tablo 2’de de görüldüğü gibi skorlama beslenme öyküsü, fizik muayene, KVI ve laboratuvar bulgularından oluşmaktadır. Soruları açarsak:

Eğer hastada katı gıda alımı normale diyet alımı 0 olarak skorlanır. Hafif suboptimal katı gıda alımı 1, sadece sıvı gıda ya da orta derecede katı gıda alımı 2, uzun dönemde hayatla bağdaşmayacak kadar az günlük besin alımı ise 3 olarak skorlanır.

Hastanın gastrointestinal yakınmaları ise iyi iştah ve yakınma yoksa 0, hafif iştah kaybı ya da hafif bulantı varsa 1, arasıra kusma ya da orta düzeyde diğer gastrointestinal yakınmalar varsa 2, ishal ya da sık kusma ya da ciddi iştahsızlık varsa 3 şeklinde skorlanır.

Normal fonksiyonel kapasite 0, orta derecede ya da zaman zaman oluşan nefes darlığı ya da sık oluşan yorgunluk hissi 1, aktiviteye bağlı zorlanma 2, hafif hareketlerde kısıtlanma ya da yatağa ve/veya sandalyeye bağlı kalma durumu 3 olarak skorlanır.

Başka bir medikal sorun yoksa ve hasta bir yıldan az bir süredir diyaliz tedavisi altındaysa skor 0; diyaliz süresi 1-4 yıl arasında ve hafif derecede komorbid durumlarda skor 1; konjestif kalp yetmezliği (klas III ya da IV), kliniği mevcut AIDS, ciddi koroner arter hastalığı, metastaz yapmış malinite varlığı, orta ya da ciddi kronik obstrüktif akciğer hastalığı gibi hastalıklardan birisi ya da 4 yıldan uzun süreli diyaliz öyküsü varsa skor 2; bu hastalıklardan 2 ya da daha fazlası varsa skor 3’tür.

Fizik muayene kısmı 2 bileşenden oluşmaktadır. Vücut yağ depoları ve kas erimesi aynı şekilde iyiden kötüye doğru skorlanır.

Diyaliz mortalitesinde önemli bir belirteç olan VKİ ise 20'den büyükse 0; 18-19,99 ise 1; 16-17,99 ise 2; 16'dan düşükse 3 olarak skorlanır.

Son MİS bölümü ise laboratuvar verileridir. Serum albumin ve total demir bağlama kapasitesi değerlendirilir. Serum albumin ve total serum demir bağlama kapasitesi, hem mortalite hem de hastanın nütrisyonel durumu hakkında bilgi vermesi açısından önemlidir. İyiden kötüye göre skorlanır.

3. İnflamasyon

İnflamasyon, doku harabına ya da travmaya karşı hasarı sınırlamak ya da hasara neden olan etkeni ortadan kaldırmak için vücudun gösterdiği lokal koruyucu tepkidir. Akut faz reaksiyonu, inflamasyona eşlik eden ve artmış proinflamatuvar sitokin yanıtıyla ilişkili bir fenomendir (33). Bu reaksiyonla birlikte vücudun homeostatik mekanizmaları savunma ve uyum amaçlı yeni bir düzene girer. Burdan da anlaşılacağı gibi inflamasyon vücudun korunma amaçlı fizyolojik bir tepkisidir (34). İnflamasyon çok yüzeysel olabileceği gibi bir ya da birkaç organa hatta tüm organizmaya yayılabilir. İnflamasyon uzarsa ve kronik akut faz reaksiyonu haline yani kalıcı hale gelirse iştah azalması, iskelet kasında artmış protein yıkımı, kas ve yağ dokusu kaybı, hiperkatabolizma, endotel hasarı ve ateroskleroz gibi yan etkiler ortaya çıkabilir (34).

İnflamatuvar süreç KBY hastalarında sık görülmektedir. Asyalı hastalarda daha az oranlarda görülmeyle birlikte Kuzey Amerika ve Avrupalı diyaliz hastalarının yaklaşık %30 - %60'ında inflamatuvar belirteçler yüksek saptanmaktadır (35, 36, 37). Son zamanlarda, PEM'e ek olarak inflamatuvar süreçlerin de ateroskleroz oluşuma dolayısıyla KBY hastalarında en önemli mortalite ve morbidite kaynağı olan kardiyovasküler hastalıklara katkı yaptığı düşünülmektedir. Renal yetmezlik bir takım mekanizmalarla inflamatuvar süreçleri tetikleyebilir. Bunlar:

- KBY'ye bağlı nedenler
 - Proinflamatuvar sitokinlerin klerensinde azalma
 - Sıvı yüklenmesi
 - Oksidatif stres (oksijen radikallerinin oluşumu)
 - Karbonil stres (pentosidin ve AGE)

Tablo 2

MALNUTRİSYON İNFLAMASYON SKORU (M.İ.S.)			
(A) Hastanın medikal öyküsü:			
1- Kuru ağırlığında değişim (son üç aydaki toplam değişim):			
0	1	2	3
Kuru ağırlıkta azalma yok ya da kilo kaybı <0.5 kg	Hafif kilo kaybı (≥ 0.5 kg ama <1 kg)	1 kg'den fazla kayıp ama <5%	Kilo kaybı >5%
2- Diyet alımı:			
0	1	2	3
İyi iştah ve diyet paterninde değişiklik yok	Bir şekilde suboptimal katı gıda alımı	Sıvı diyet	Hipokalorik sıvı diyet ya da açlık
3- Gastrointestinal (GI) semptomlar:			
0	1	2	3
İyi iştah, semptom yok	Hafif semptomlar, kötü iştah ya da seyrek bulantı	Ara sıra kusma ya da orta GI semptomlar	Sık ishal ya da kusma ya da ağır iştahsızlık
4- Fonksiyonel kapasite (beslenmeye bağlı fonksiyonel kapasite kaybı):			
0	1	2	3
Normal-düzelmiş fonksiyonel kapasite, iyi hissetme	Temel hareketlerde ara sıra zorlanma, or sık yorgunluk hissetme	Normalde bağımsız yapılanbilen hareketlerde zorlanma(ör:tuvalete gitme)	Yatalak ya da sandalyeye bağımlı ya da çok az ya hiç hareket etmeme
5- Diyalizde geçen yıllar dahil komorbidite varlığı:			
0	1	2	3
Bir yıldan kısa süredir diyalizde ve sağlık sorunu yok	1-4 yıldır diyaliz, ya da hafif komorbidite (MKD* hariç)	>4 yıl diyalizde, ya da orta komorbidite (bir MKD* dahil)	Herhangi bir ağır, çoklu komorbidite(2 ya da daha çok MKD*)
(B) Fizik Muayene (SGD kriterlerine göre):			
6- Azalmış yağ depoları ya da subkutan yağ dokusu kaybı (göz altları, triseps, biceps, göğüs):			
0	1	2	3
Normal (değişim yok)	hafif	orta	ağır
7- Kas erimesi bulguları (şakak, klavikula, skapula, kostalar, quadriseps, diz, interosseous):			
0	1	2	3
Normal (değişim yok)	hafif	orta	ağır
(C) Vücut kitle indeksi:			
8- Vücut kitle indeksi: VKİ = Ağırlık(kg) / boy²(m)			
0	1	2	3
VKİ ≥ 20 kg/m ²	VKİ: 18-19.99 kg/m ²	VKİ: 16-17.99 kg/m ²	VKİ<16 kg/m ²
(D) Laboratuvar Parametreleri:			
9- Serum albumin:			
0	1	2	3
Albumin ≥ 4.0 g/dL	Albumin: 3.5-3.9 g/dL	Albumin: 3.0-3.4 g/dL	Albumin: <3.0 g/dL
10- Serum TDBK (total Demir Bağlama Kapasitesi): ♣			
0	1	2	3
TDBK ≥ 250 mg/dL	TDBK: 200-249 mg/dL	TDBK: 150-199 mg/dL	TDBK: <150 mg/dL
Toplam Skor = Yukardakilerin toplamı (0-30):			

Tablo 2 (Devam)

*MKD (Major Komorbid Durumlar): Konjestif kalp yetmezliği Klass III or IV, aktif AIDS, ağır koroner arter hastalığı, orta ağır KOAH, major nörolojik sekel, ve metastatik malignansi varlığı ya da yeni kemoterapi

- Azalmış antioksidan düzeyleri (Vitamin E, vitamin C, karotenoidler, selenyum, glutatyon)
- PEM ve gıda alımında azalma
- Komorbid durumların varlığı
- İnflamatuvar hastalıkların böbrek tutulumu (Systemik lupus eritemotosus)
- Diyalize bağlı faktörler
 - Hemodiyaliz
 - Diyaliz setleri
 - Düşük biyouyumlu diyaliz membranları
 - Tam saflaştırılmamış su ya da diyalizat kullanımı
 - Geridifüzyon
 - Graftlardaki yabancı maddeler (ör: politetonfluoroetilen)
 - İntravenöz kateterler
 - Periton Diyalizi
 - Peritonit atakları
 - Periton kateterine karşı yabancı cisim reaksiyonu
 - Periton diyaliz sıvısına sürekli maruz kalma şeklinde özetlenebilir (38).

Buradan da görülebileceği gibi PEM'in kendisi ve PEM'e yol açan bazı etkenler inflamasyona da yol açmaktadır. Özellikle komorbid durumların varlığı diyaliz hastalarında inflamasyonun başlaması ve sürmesinde önemli rol oynarlar.

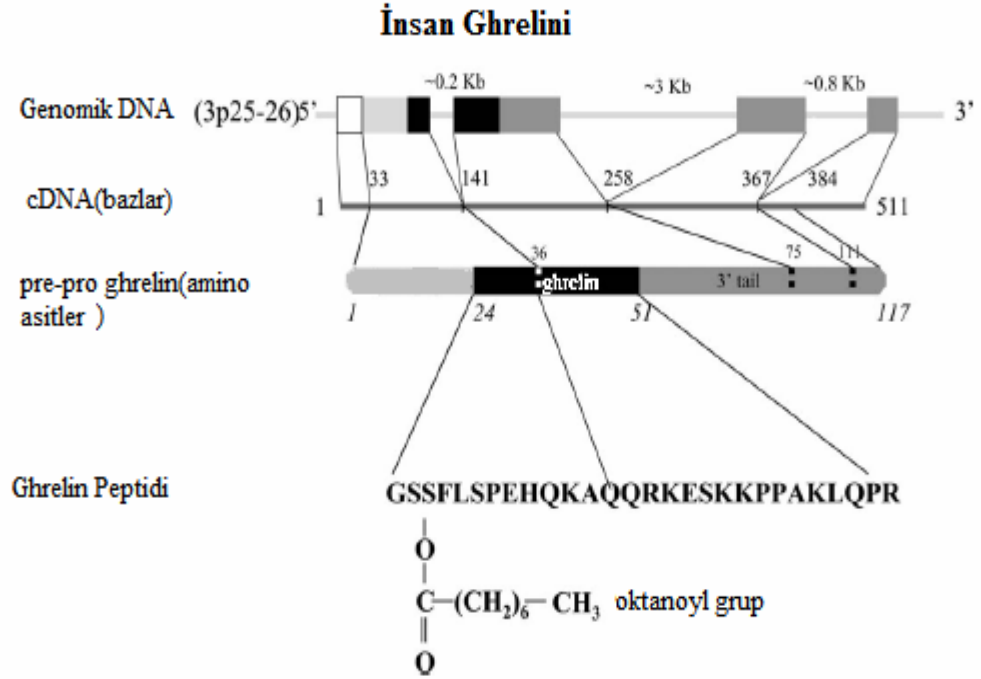
Diyaliz hastalarındaki inflamasyonun derecesini değerlendirmede kullanılan ortak tek bir yöntem henüz bulunamamıştır. Serum CRP ya da ferritin gibi akut faz reaktanları akut dönemde yükselmektedir. Serum albumin ya da transferin gibi negatif akut faz reaktanlarının ise serum düzeyleri inflamatuvar süreçte düşmektedir. Birçok negatif akut faz reaktanı da kötü beslenmeyle düzeyleri düştüğü için aynı zamanda nütrisyonel belirteç olarak da

kullanılmaktadır. Bu yüzden bu belirteçlerin malnütrisyon ve inflamasyonun hangisi için sensitif ve spesifik olduğu net değildir.

4. Ghrelin

1996 yılında ana olarak hipotalamus ve hipofiz bezde bulunan, ve büyüme hormonu salgılatıcı reseptör (growth hormone secretagogue receptor: GHS-R) olarak adlandırılan G-proteinine bağlı bir reseptör bulunmuştur. Bu reseptörün endojen ligandı da 1999 yılında saptanmış ve ghrelin adı verilmiştir (39). Ghrelin sözcüğü, büyüme hormonu salgısını artırdığı için, Proto-Hindu-Avrupa kökenli olan ve büyüme anlamına gelen “*ghre*” ile “*relin*” sözcüklerinin birleşiminden oluşmaktadır. Ghrelin molekülü, N-terminalinin üçüncü amino asidinde yağ asidi modifikasyonu olan 28 amino asitlik bir peptiddir (Şekil 1). Üçüncü N-terminal amino asit olan serinin hidroksil grubunun hidrojen atomu $C_7H_{15}CO$ şeklinde hidrofobik bir yağ asidi ile oktanillenmiştir. Ghrelin molekülü dışında insanda daha önce hiç bir peptidde bu tür bir posttranslasyonel modifikasyon görülmemiştir. Ghrelinin biyolojik olarak aktif başka varyantları da saptanmıştır. Ancak hepsinde de Ser³ oktanillenmesi hormonun biyoaktivitesi, özellikle büyüme hormonu salgılanması ve iştah regülasyonu için gerekli gözükmektedir. Desoktanil ya da desaçil formu ise açilli formuna göre serumda çok daha fazla miktarlarda bulunmakla birlikte aktivitesi hala tartışılmaktadır (40).

İnsanda ghrelin geni 3. kromozomda bulunmaktadır (3p25-26). Beş ekzon ve üç introndan oluşmaktadır. Bu cDNA'dan 117 amino asitlik prepro-ghrelin sentezlenir. Prepro-ghrelin, 23 amino asitlik sinyal peptidi ve 66 amino asitlik kuyruk kısmı ile 28 amino asitlik ghrelin peptidini de içeren 94 amino asitlik pro-ghrelin sentezlenir. Ghrelin peptidinin ilk 4 ya da 5 rezidüsü (Gly-Ser-Ser(n-oktanoyl)-Phe-Leu) deney ortamında kalsiyum mobilizasyonu için yeterlidir (41). Ser³'nin hidroksil grubunun daha uzun alifatik zincirli ya da doymamış ya da dallı zincirli oktanil gruplarla açillenmesi ghrelin aktivitesini etkilemezken daha kısa zincirli gruplar aktiviteyi belirgin derecede azaltmaktadır.



Şekil 1. İnsan ghrelini

Ghrelin ilk olarak mideden izole edilmiştir (39). Midede fundusta bulunur. Pilorik bölgede saptanmaz. Midede ghrelin salgılayan hücreler yuvarlak ya da ovaldır ve lümeden daha çok kapiller yatağa yakındırlar. Midedeki kromogranin-A immünreaktif endokrin hücrelerin yaklaşık %20'si ghrelin mRNA'sı içermektedir (42). Ghrelin için immünohistokimyasal olarak boyanan hücrelerin küçük bir kısmı ince ve kalın bağırsakta bulunur. Buradaki ghrelin salgılayan hücreler iki tiptir: lümenle bağlantılı (açık) hücreler ve lümenle açık olmayan (kapalı) hücreler. Dolaşımdaki ghrelinin büyük kısmının mideden, yaklaşık %30 kadarının bağırsaklardan salgılandığı düşünülmektedir. Gastrektomi sonrasında dolaşımdaki ghrelin düzeyi yaklaşık %80 düşmektedir (43). Gastrointestinal sistem dışında ghrelin, hipotalamusta, hipofiz bezde, immün sistem hücrelerinde, akciğer hücrelerinde, plasentada, overlerde, testislerde, böbreklerde ve pankreasta hormon ya da mRNA düzeyinde saptanmıştır (44, 45, 46). Bunların dışında hipofiz adenomlarında, nöroendokrin tümörlerde,

tiroid ve medüller tiroid karsinomlarında, akciğer ve pankreasın endokrin tümörlerinde ghrelin mRNA ekspresyonu gösterilmiştir.

4.1 Ghrelin'in regülasyonu

Ghrelin, sentezinden etki yerine kadar birçok basamakta regüle edilir:

- Ghrelin geninin transkripsiyon ve translasyonu
- Post-translasyonel modifikasyon
- Mide, hipotalamus ve diğer organlardan salım hızı
- Dolaşımdaki bağlayıcı proteinler
- Kan-beyin bariyerinden geçiş hızı
- Böbrek ya da karaciğerden temizlenme hızı
- Diğer ghrelin reseptör ligandlarının etkisi
- Ghrelin reseptörlerinin ekspresyonu
- Ghrelin reseptörlerinin intraselüler ikincil habercileri

Ghrelin sekresyonunu artıran ve azaltan etkenler tablo 3'de verilmiştir. Dolaşımdaki ghrelin düzeyi açlıkta artıp yemek sonrası azalacak şekilde gün içinde değişmektedir. Ayrıca genellikle geceleri daha yüksek düzeyde olup 02.00-04.00 arasında düşüş gösterecek şekilde bir diüurnal değişkenlik de göstermektedir.

Tablo 3. Ghrelin sekresyonuna etki eden faktörler

Artıranlar	Azaltanlar
Açlık, Düşük VKİ	Tokluk, Yüksek VKİ
Leptin	Glukoz
GHRH	İnsülin
Tiroid Hormonları	Somatostatin
Testosteron	Büyüme Hormonu
Parasempatik Aktivite	Ghrelin
	Peptid YY
	Ürokortin-1

4.1.1 Açlık ve yiyecek alımı

Endojen ghrelin düzeyi akut ve kronik beslenme durumuna göre değişmektedir. Açlık sırasında yükselen düzey, yemek sonrası 60-120. dakikalarda maksimuma ulaşan hızlı bir düşüşe geçer. Bu düşüş alınan kaloriyle doğru orantılıdır (47). Açlık, mideden ghrelin salgısını artırırken hipotalamus ya da hipofiz bez ghrelin salgısını değiştirmez. Uzun süreli açlık bazal ghrelin düzeylerinde belirgin bir değişikliğe yol açmaz. Bu da ghrelin düzeyindeki temel tepkinin açlıktan çok yemek alımına bağlı olduğunu düşündürmektedir. Açlıkta artan ghrelin düzeyinin güçlü bir oreksijenik etkiye sahip olduğu kişiyi yemek yemeye yönlendirdiği bilinmektedir (48). Yemek sonrası hızlı düşüşün mide kaynaklı olmadığı yapılan deneylerde gösterilmiştir. Mideye glukoz solüsyonu verildiğinde düşen ghrelin düzeyi aynı miktarda salın verildiğinde değişmemektedir. Yine aynı deneyde gastrik boşalma engellenirse hem salın hem de glukoz solüsyonu değişikliğe neden olmamaktadır. Oysa gastrik geçişe izin verildiğinde glukoz solüsyonuyla ghrelin düzeyi düşmektedir. Bu veriler gastrik distansiyonun ya da kemoreseptör uyarımının ghrelin salgısına etki etmediğini göstermektedir. Bu da post gastrik faktörlerin varlığını düşündürmektedir (49).

Serum ghrelin düzeyi anoreksiya nervoza gibi düşük VKİ olan bireylerde normal bireylere göre yüksekken obez bireylerde ise daha düşüktür (50). Obez bireyler kilo verdiklerinde serum ghrelin düzeyi artarken anoreksiyalı hastalar kilo aldıklarında ghrelin düzeyi azalmaktadır.

4.1.2. Glukoz ve diyet

Normal insanlarda 50 gram intravenöz ya da oral glukoz verilmesiyle oluşturulan hiperglisemi ghrelin düzeyini baskılamaktadır. Tip 2 diyabetes mellitus hastalarında da bu etki gözlenirken tip 1 diyabetes mellitus hastalarında yemek sonrası ghrelin düzeyi değişmemektedir (51). Fare deneylerinde yüksek yağ içerikli diyet midede ghrelin gen ekspresyonunu artırırken, insanlarda düşük yağ içerikli diyet kiloyu azaltırken ghrelin düzeyini değiştirmemektedir (52). Karbonhidrat ağırlıklı bir diyet ise yağdan zengin diyete göre ghrelin düzeyini daha çok azaltmaktadır. Saf proteinden oluşan bir yemek ghrelin düzeyinde beklenen postprandiyal düşüşe yol açmamaktadır (53).

4.1.3. İnsülin

İnsülin, ghrelin salgısını inhibe etmektedir. Ghrelin, öglisemik hiperinsülinemik klemp uygulaması sırasında verilen insülin miktarıyla orantılı olarak azalır. Bu azalma serum glikoz

düzeyinden bağımsızdır (54). İnsülin yanıtının ghrelin düzeyi için major bir düzenleyici olduğu sanılmaktadır.

4.1.4. *Leptin ve diğer hormonlar*

Leptin eksikliği olan hastalarda ghrelin düzeyleri VKİ ile uyumlu olacak şekilde düşüktür. Ancak altı sağlıklı deneğe fizyolojik ve suprafizyolojik dozlarda leptin verilmesi sonrasında ghrelin düzeyinde belirgin değişiklikler olmamıştır. Bu nedenle leptinin vucüt yağ kütlesinden bağımsız olarak ghrelin düzeyinde düzenleme yapmadığı düşünülmektedir (55). Büyüme hormonu, somatostatin, kortistatin, urocortin-I, melatonin, hipertiroidizm, ve hipotestosteronizm ghrelin düzeyini azaltırken hipotirodizm artırmaktadır.

4.1.5. *Bağırsak hormonları*

Pankreatik polipeptid infüzyonu deney sıçanlarında gastrik ghrelin mRNA ekspresyonunu azaltırken insanda herhangi bir değişikliğe yol açmamaktadır. Peptid YY ise hem açlıkta hem de postprandiyal dönemde ghrelin düzeyini azaltmaktadır. Oksintomodulin, hem yiyecek alımını hem de ghrelini azaltmaktadır. Gastrin, kolesistokinin ve glukagon ise hem düzeyini hem de etkinliğini artırmaktadır.

4.1.6. *Parasempatik aktivite*

Parasempatik aktivitenin yani yüksek vagal tonusun açlığa bağlı ghrelin artışında önemli rolü vardır. Vagotomi, açlığa bağlı ghrelin yükselmesini inhibe ederken atropin enjeksiyonu da açlık ghrelin düzeyini azaltmaktadır (56).

4.2. **Ghrelinin Etkileri**

Ghrelin vücutta birçok sisteme etki etmektedir. Bazı sistemler üzerindeki etkisi:

- Büyüme hormonu salgılanmasını artırır
- ACTH ve kortizol salgılanması artırır
- Prolaktin salgılanması artırır
- İştahı artırır
- Karbonhidrat metabolizmasını düzenler
- Gastrik motiliteyi artırır
- İmmunomodulatuar etkisi vardır
- Uykuyu düzenler
- Kalp üzerinde inotropik etkisi vardır

- Vazodilatasyon yapar
 - Termoregülasyonu azaltır
- şeklinde özetlenebilir.

Ghrelinin beslenme üzerindeki etkisi 2000 yılında başlayan çalışmaların sonucunda belirginleşmeye başlamıştır. Bu çalışmaların ilkinde iki hafta boyunca subkutan olarak ghrelin verilen farelerin büyüme hormonundan bağımsız olarak kilo aldıkları saptanmıştır (57). Nöropeptid Y (NPY) gibi diğer oreksijenik peptidler etkilerini sadece beyine verildiklerinde gösterirken ghrelin periferik uygulamada da etkisini gösterebilmektedir.

İmmunohistokimyasal ve in situ hibridizasyon çalışmaları ghrelin reseptörlerinin iştahın düzenlendiği hipotalamusun arkuat nükleusunda NPY/AGRP (agouti related peptid) nöronlarında bulunduğunu göstermiştir (58). NPY ve AGRP antikoru verildiğinde ghrelince bağlı yiyecek alımı bozulmaktadır. Ghrelin NPY ve AGRP nöronlarını uyarırken proopiyo melanokortin (POMK) içeren nöronları indirek olarak inhibe etmektedir. Tüm bunların toplu etkisi ise beslenmenin tetiklenmesidir. Leptin ise ghrelinin tam tersi etki göstermektedir. Ghrelin ayrıca hipotalamik hücrelerde adenozinmonofosfat-aktive protein kinaz (AMPK) aktivitesini uyarır. AMPK, hücre içi enerji alıcısı gibi davranarak uygun enerji düzeyini belirler. Hipotalamus hücrelerinde AMPK'nin aktivasyonu besin alımını artırır. AMPK, hipotalamusun iştah kontrolünde önemli bir rol oynamaktadır (59). Serotonin gibi diğer hipotalamik peptid ve nörotransmitterlerin de ghrelinin iştah artırıcı etkisine katkıda bulunduğu düşünülmektedir.

Ghrelinin iştahla ilgili etkileri düşünüldüğünde vagus sinirinin önemli bir yer aldığı görülmektedir. Abdomenden gelen vagal aferentler nükleus traktus solitarius üzerinde sonlanırlar. Gelen veri buradan otonom sinir sistemi ile hipotalamus da dahil olmak üzere beynin diğer bölgelerine dağılır. Yakın zamanda sıçanlarda yapılan bir çalışmada vagus aferent sinirlerinde ghrelin reseptörlerinin sentezlenip aferent terminallere taşındığı gösterilmiştir (60). Vagal aferentlerin bloke edilmesiyle periferik ghrelince iştah artışı yanıtı bozulmaktadır.

Özet olarak ghrelinin üç olası yolla iştah artırdığı sanılmaktadır:

1. Dolaşımdaki ghrelin, oreksijenik NPY/AGRP nöronlarına ve arkuat nükleus üzerindeki sonlanım noktalarına ulaşarak bunları aktive eder, aktivasyon ile de anoreksijenik POMK nöronları baskılanır.

2. Dolaşımdaki ve midede üretilen ghrelin vagal aferentler aracılığıyla nükleus solitariusu, o da hipotalamik iştah düzenleyici nükleusları uyarır.

3. Hipotalamusta lokal olarak üretilen ghrelin, hipotalamustaki oreksijenik NPY/AGRP nöronlarını uyarır.

Bu üç sistem arasında iştahın ayarlanmasıyla ilgili güçlü bir etkileşim olduğu, regülasyonun birbirlerinden bağımsız olmadığı düşünülmektedir.

III. GEREÇLER VE YÖNTEM

Çalışmamıza Başkent Üniversitesi Ankara Hastanesi Nefroloji bölümü tarafından izlenen, en az altı aydır programımızda olan; kronik inflamatuvar hastalığı, malinitesi, ağır karaciğer hastalığı, aktif enfeksiyonu, transplantasyon öyküsü, tip 1 diyabetes mellitusu ve rezidüel renal fonksiyonu olmayan 18 yaşından büyük 28 hemodiyaliz ve 30 periton diyalizi hastası alındı. Çalışma öncesi hastalara bilgi verilerek hastaların yazılı onayı alındı. Yaş ve cinsiyet oranı olarak eş 21 sağlıklı kontrol grubu belirlendi.

Hemodiyaliz tedavisi hemofan zarlar (modifiye selulozik, düşük geçirgenlikli, semisentetik, hollow fiber, nonpirojen, etilen oksit ile sterilize edilmiş, tek kullanımlık) kullanılarak hastaların kan akımı 300-350 ml/dk ve diyalizat akımı 500 ml/dk olacak şekilde 4-4,5 saat olarak standardize edildi. Diyalizat, 34 mEq/l bikarbonat, 5 mmol/l asetat, 1,75 mmol/l kalsiyum, 140 mmol/l sodyum, 2 mmol/l potasyum, 0,5 mmol/l magnezyum içermekteydi ve sıcaklığı 37⁰C şeklindeydi. Diyalizer yüzey alanı, ağırlığı 80 kg'ın üzerinde olan hastalarda 1,8 m², 50-80 kg arası 1,6 m² ve 50 kg'dan düşük olan hastalarda 1,4 m² olacak şekilde ayarlandı. Hastaların hesaplanan Kt/V oranı en az 1,2 idi.

Periton diyalizi tedavisi alan hastalara klerens gereksinimine göre günlük 2 – 2,5 L ile 4 – 5 değişim, ultrafiltrasyon gereksinimine göre de glukoz içeriği %1,36, %2,27 ve %3,86 olan periton diyaliz solüsyonlarının kombinasyonları kullanıldı. Kullanılan periton diyaliz solüsyonlarında 132 mmol/l sodyum, 102 mmol/l klor, 1,75 mmol/l kalsiyum, 0,75 mmol/l magnezyum ve 35 mmol/l laktat içermekteydi. Hastaların hesaplanan Kt/V oranları en az 1,8 idi.

Hemodiyaliz hastalarının vücut ağırlığı, boy, cilt kalınlığı gibi ölçümleri seans bitiminden 30 dakika sonra, periton hastalarında ise karın içersindeki sıvı tamamen boşaldıktan sonra yapıldı. Yağ dokusu değerlendirmesi triseps ya da mid-aksiller hatta derialtı yağ dokusu ile, kas kaybı ise deltoid ve kuadrisepte kas erimesi kontrolü ile ve ödem ayak bileğinde ödem ve asit varlığı ile değerlendirildi. Kilogram cinsinden vücut ağırlığı, boyun metre cinsinden ölçümünün karesine bölünerek vücut kitle indeksi hesaplandı.

Hastaların subjektif global değerlendirme ve malnütrisyon inflamasyon skoru ölçekleri daha önce tanımlandığı gibi (Tablo 1 ve 2) bu iş için eğitilen tek ve aynı hekim tarafından kan alımının yapıldığı gün uygulandı. Hastaların MİS değerleri kaydedildi ve hastalar SGD'ye göre iyi beslenmiş ve malnütrisyonlu olarak iki gruba ayrıldı.

Hastaların bütün laboratuvar verileri, Başkent Üniversitesi Ankara Hastanesi'nde aylık rutin tetkikler şeklinde çalışıldı. Kan örnekleri haftabaşı, en az 8 saatlik açlık sonrasında sabah 8-9 saatleri arasında hemodiyaliz hastalarından , periton diyalizi hastalarından ve kontrol grubundan alındı. Periton diyalizi hastalarında kan, günün ilk değişimi yapıldıktan sonra alındı. Aletli periton diyalizi yapılan hastalardan kan hasta açken ve belirtilen saatlerde makinadan ayrıldıktan 30 dakika sonra alındı. Diyaliz öncesi alınan kan örneğinde; plazma albumin, total kolesterol, LDL, HDL, trigliserid, kan üre nitrojeni (BUN), kreatinin, C-reaktif protein (CRP), hemoglobin, lökosit, sodyum (Na), potasyum (K), kalsiyum (Ca), fosfor (P), iPTH düzeyleri ve serum demir bağlama kapasitesi (SDBK) ile periton sıvısı albumin, BUN ve kreatinin düzeyleri hastanemizde kullanılan standart yöntemlerle ölçüldü. Hastaların diyaliz yeterliliği Kt/V olarak hesaplandı. Hastaların demografik özellikleri ve renal yetmezlik etiyolojileri kaydedildi

Plazma ghrelin düzeyi için alınan örnekler +4°C'ye soğutulmuş Na-EDTA ve aprotinin içeren tüplere konuldu. Zaman geçirilmeden +4°C'de 1500 g altında santrifüj edilerek işlemin yapılacağı ana kadar -70°C'de donduruldu. Plazma ghrelin düzeyi, tam uzunlukta oktanilli insan ghrelinini saptayan standart radioimmunoassay kullanılarak ölçüldü (Phoenix Pharmaceuticals, Belmont, CA, USA). Ghrelin düzeyini ölçmek için, daha önceden ekstrakte edilen plazma örneklerine antikor eklenerek +4°C'de 24 saat inkübe edildi. Daha sonra ¹²⁵I eklenerek 24 saat daha inkübe edildi. Keçi anti-tavşan Ig G serumu ve normal tavşan serumu eklendi. Doksan dakika oda sıcaklığında inkübe edildikten sonra RIA tamponu eklendi. Binyediyüz g hızında 20 dakika santrifüj edilen karışımın süpernatanı atıldıktan sonra ölçüm yapılarak sonuçları hesaplandı.

İstatistiksel analiz için SPSS 11.0 for Windows kullanıldı. Veriler ortalama \pm SD ya da yüzde olarak verildi. Çoklu grup karşılaştırmaları Kruskal-Wallis ve One Way Anova ile yapıldı. Post Hoc testler olarak Benferroni düzeltmeli Mann Whitney U ve Tukey HSD testleri kullanıldı. Bağımsız iki grup karşılaştırmaları Student t test ve Mann Whitney U testleri ile sürekli değişkenler Pearson ve Spearman's rho korelasyon testleri ile değerlendirildi. Benferroni düzeltmesinde $p < 0.016$, diğer testlerde $p < 0.05$ anlamlı kabul edildi.

IV. SONUÇLAR

Çalışmaya 21 erkek (%36,2) ve 37 kadın (%63,8) olmak üzere toplam 58 hasta alındı. Hastalarımızın yaş ortalaması $45,0 \pm 14,1$ (20-79) yıl; ortalama diyaliz süresi $68,3 \pm 57,6$ (6-264) ay olarak bulundu. SDBY nedeni %15,5 (n=9) glomerulonefrit, %10,3 (n=9) amiloidoz, %5,2 (n=3) piyelonefrit, %6,9 (n=4) polikistik böbrek hastalığı, %15,5 (n=9) hipertansiyon, %1,7 (n=1) diyabetik nefropati, %3,4 (n=4) nefrolitiazis, %41,4 (n=24) bilinmeyen şeklindeydi (Tablo 4).

Tablo 4. Çalışmaya alınan hastaların özellikleri

	Hemodiyaliz	Periton Diyalizi	Kontrol
Sayı	28	30	21
Yaş (yıl)	$49,9 \pm 15,2$	$48,7 \pm 12,0$	$44 \pm 7,1$
Cins (% erkek/kadın)	53,6/46,4	20/80	30/70
Diyaliz süresi (ay)	$90,6 \pm 71,5$	$47,5 \pm 28,8$	
Etiyoloji (n/%)			
• Glomerulonefrit	5/17,9	3/10	
• Amiloidoz	6/21,4	0	
• Piyelonefrit	1/3,6	2/6,7	
• PKB	2/7,1	2/6,7	
• HT	4/14,3	5/16,7	
• Diyabetik nefropati	0	1/3,3	
• Nefrolitiazis	1/3,6	1/3,3	
• Diğer/Bilinmeyen	9/32,1	16/53,3	

Çalışmaya alınan hastaların ağırlık ortalamaları $63,9 \pm 11,8$ kg ($40,6-96,6$ kg), VKİ dağılımları ise >20 kg/m² olanlar %84,5, $18-19,9$ kg/m² olanlar %12,1, $<17,99$ kg/m² olanlar %3,4 olarak saptandı. Periton diyalizi (PD) hastalarının VKİ ortalaması $26,5 \pm 3,9$ kg/m², hemodiyaliz (HD) hastalarının VKİ ortalaması $21,7 \pm 3,3$ kg/m², kontrol grubunun ise $24,2 \pm 4,6$ kg/m² olarak bulundu. Vücut kitle indeksi değerlendirildiğinde HD ve PD hastaları ile kontrol grubu arasında anlamlı fark yokken (sırasıyla $P=0,084$ ve $P=0,097$) PD hastalarının VKİ, HD hastalarından anlamlı olarak daha yüksek bulundu ($P=0,000$). Malnütrisyon inflamasyon skoru HD hastaları için $6,7 \pm 2,4$, PD hastaları için $5,5 \pm 2,3$ olarak hesaplandı. Her ne kadar MİS PD hastalarında daha düşük olsa da iki grup arasındaki fark istatistiksel olarak anlamlı bulunmadı. Hastaların biyokimyasal parametreleri, nutrisyonel ve inflamatuvar verileri Tablo 5'te verilmiştir.

Subjektif global değerlendirmede ise hastaların %58,6'sının ($n=34$) iyi beslenmiş, %37,9'unun ($n=22$) hafif-orta malnütrisyonlu, %3,4'ünün ($n=2$) de ağır malnütrisyonlu olduğu görüldü. Periton diyalizi uygulanan hastaların hiçbirinde ağır malnütrisyon saptanmadı (Tablo 6).

Kruskal Wallis testine göre plasma ghrelin düzeyleri hem HD ($42,8 \pm 30,1$ pg/ml, $P=0,000$) hem de PD ($28,5 \pm 15,0$ pg/ml, $P=0,000$) hastalarında sağlıklı kontrol grubuna ($15,6 \pm 5,7$ pg/ml) göre yüksek saptandı ancak iki diyaliz grubu arasında anlamlı fark bulunamadı ($P=,02$) (Şekil 2).

Hastaların ghrelin düzeyi ile laboratuvar, nutrisyonel ve inflamatuvar verileri ile arasındaki ilişki univariat analizle değerlendirildi (Tablo 7). Tüm hastalar değerlendirildiğinde ghrelin ile VKİ, MİS ve albumin düzeyi ile anlamlı ilişki bulundu. Ancak HD ve PD grupları ayrı ayrı ele alındığında PD hastalarında ghrelinin hiçbir parametre ile anlamlı korelasyon göstermediği HD hastalarında ise MİS ile pozitif, albumin değeriyle ise negatif bir korelasyon gösterdiği bulundu.

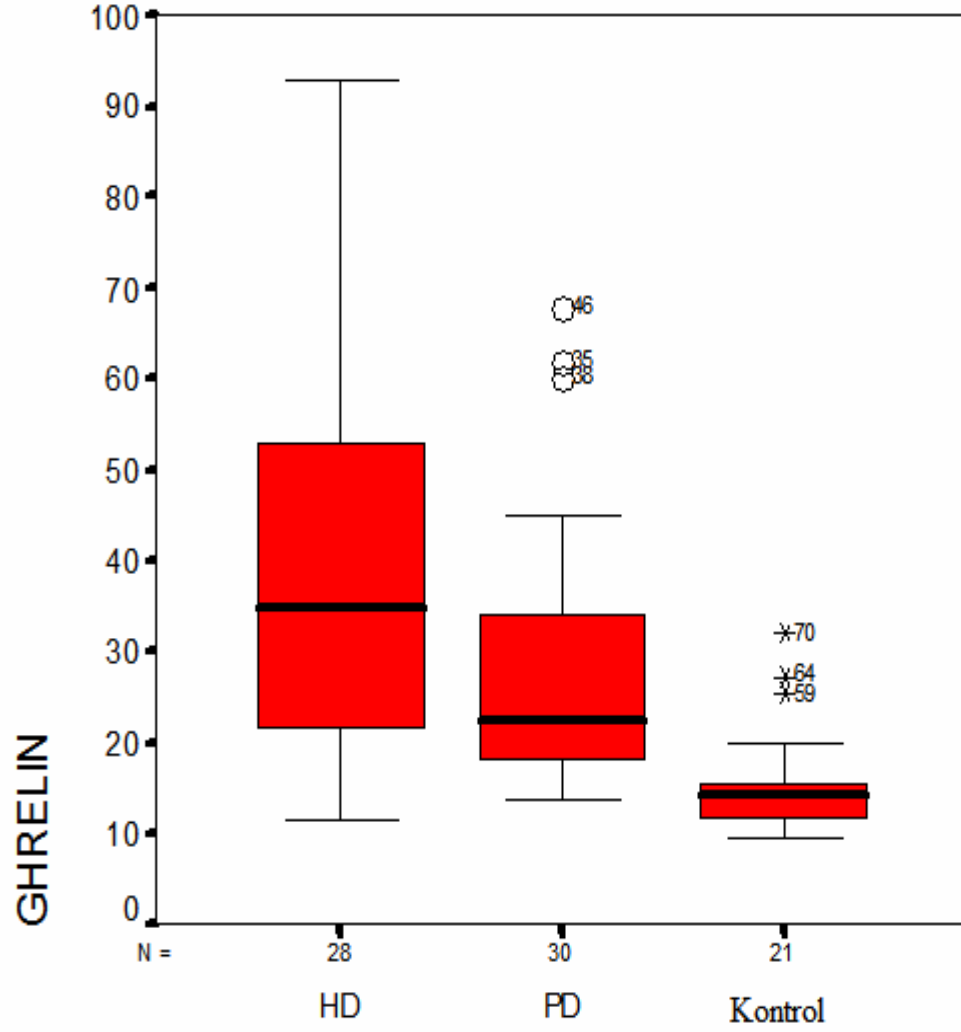
Tablo 5. Biyokimyasal parametreler, nütrisyonel ve inflamatuvar veriler

	Hemodiyaliz	Periton Diyalizi	P
Yaş (yıl)	49,9±15,2	48,7±12,0	0,741
Hemoglobin (mg/dl)	10,3±1,8	11,0±1,4	0,091
Hematokrit (%)	31,7±5,8	33,5±4,2	0,178
Lökosit (n/mm ³)	6607,1±2756,5	7814,5±2295,2	0,075
Glukoz (mg/dl)	85,1±22,6	101,0±24,8	0,014
BUN (mg/dl)	77,2±18,4	45,9±12,9	0,000
Kreatinin (mg/dl)	9,3±2,6	9,0±1,9	0,678
Sodyum (mEq/L)	139,7±2,7	139,0±3,6	0,408
Potasyum (mEq/L)	5,4±0,7	4,1±0,6	0,000
Kalsiyum (mg/dl)	8,9±0,9	9,0±0,7	0,621
Fosfor (mg/dl)	5,07±1,0	4,5±1,2	0,079
iPTH (pg/dl)	550,2±416,8	381,0±307,97	0,086
C-reaktif protein (mg/dl)	9,2±12,9	14,8±19,0	0,202
Albumin (g/dl)	4,03±0,4	4,1±0,4	0,218
SDBK (mg/dl)	206±40,4	167,6±44,9	0,001
Total Kolesterol (mg/dl)	161,8±33,3	196,2±33,4	0,000
Trigliserid (mg/dl)	156,0±53,5	252,6±161,1	0,005
VKİ (kg/m ²)	21,7±3,3	26,5±3,9	0,000
MİS	6,7±2,4	5,5±2,3	0,072

SDBK: Serum demir bağlama kapasitesi, VKİ: Vücut kitle indeksi, MİS: Malnütrisyon inflamasyon skoru

Tablo 6. SGD sonuçlarının dağılımı

	Hemodiyaliz	Periton Diyalizi
İyi beslenmiş (%)	13 (46,4)	21 (70)
Orta-hafif malnütrisyon (%)	13 (46,6)	9 (30)
Ağır malnütrisyon (%)	2 (7,1)	0 (0)

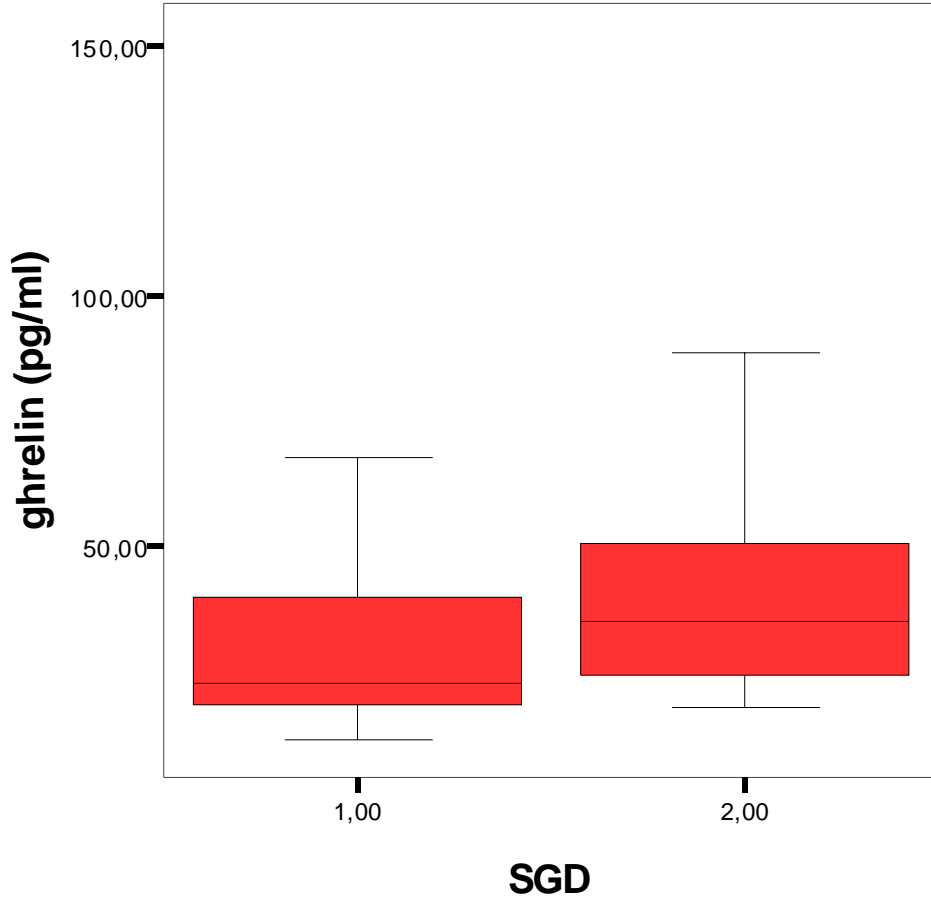


Şekil 2. Ghrelin düzeyinin dağılımı (ghrelin: pg/ml), ($P < 0,0,16$ anlamlı)

Subjektif global değerlendirme testine göre iyi beslenmiş hastalarla malnütrisyonlu hastaları karşılaştırdığımızda, malnütrisyonlu hastaların ghrelin düzeylerinin daha yüksek olduğu ($28,6 \pm 14,6$ pg/ml ve $45,0 \pm 31,8$ pg/ml, $P = 0,026$) (Şekil 3), VKİ'lerinin ($26,9 \pm 4,1$ kg/m² ve $21,6 \pm 3,2$ kg/m², $P = 0,000$) ve trigliserid düzeylerinin ($244,2 \pm 157,0$ mg/dl ve $159,2 \pm 63,0$ mg/dl, $P = 0,008$) daha düşük olduğu saptandı (Tablo 8). Aynı hastaları hemodiyaliz ve PD hastaları olarak ayırdığımızda ise HD hastalarında ghrelin ($P = 0,022$) ve VKİ ($P = 0,004$) ile

fark korunurken PD hastalarında VKİ (P=0,002) ve trigliserid (P=0,032) düzeyleri arasında anlamlı fark olduğu görüldü.

Ghrelin düzeyine etki ettiği düşünölen nÖtrisyonel ve inflamatuvar parametreler ile bir multipl lojistik regresyon modeli yapıldığında ise sadece MİS değerinin anlamlı olduğu görüldü (Tablo 9, Şekil 4).



Şekil 3. İyi beslenmiş ve malnütrisyonlu hastaların ghrelin düzeyleri (P=0,026). 1: İyi beslenmiş, 2: Malnütrisyonlu

Tablo 7. Ghrelin ve diğ er parametrelerin karşı laştırılması

	Hemodiyaliz	Periton Diyalizi	Tüm Hastalar
Yaş	-0,206 (0,294)	0,108 (0,570)	-0,091 (0,495)
Diyaliz süresi	0,000 (0,999)	-0,033 (0,864)	0,106 (0,429)
VKİ	-0,278 (0,152)	0,012 (0,952)	-284 (0,031)
MİS	0,493 (0,008)	0,164 (0,414)	0,420 (0,001)
Hemoglobin	0,136 (0,489)	-0,267 (0,154)	-0,050 (0,710)
Hematokrit	0,117 (0,554)	-0,243 (0,195)	-0,038 (0,776)
Lökosit	0,341 (0,076)	-0,093 (0,624)	0,117 (0,382)
Glukoz	0,000 (0,998)	-0,088 (0,643)	-0,123 (0,359)
BUN	-0,252 (0,196)	-0,105 (0,582)	0,068 (0,613)
Kreatinin	-0,363 (0,058)	0,127 (0,503)	-0,197 (0,138)
Sodyum	-0,320 (0,097)	0,031 (0,874)	-0,119 (0,378)
Potasyum	-0,038 (0,848)	-0,222 (0,247)	0,130 (0,335)
Kalsiyum	0,057 (0,774)	0,152 (0,421)	0,059 (0,660)
Fosfor	-0,033 (0,869)	0,173 (0,362)	0,107 (0,426)
iPTH	-0,319 (0,098)	-0,092 (0,635)	-0,167 (0,215)
C-reaktif protein	0,273 (0,160)	-0,218 (0,255)	0,001 (0,995)
Albumin	-0,441 (0,019)	-0,114 (0,548)	-0,337 (0,010)
SDBK	-0,057 (0,777)	-0,264 (0,158)	0,015 (0,913)
Total Kolesterol	0,152 (0,448)	-0,107 (0,573)	-0,246 (0,065)
Trigliserid	0,114 (0,578)	-0,052 (0,787)	-0,158 (0,246)

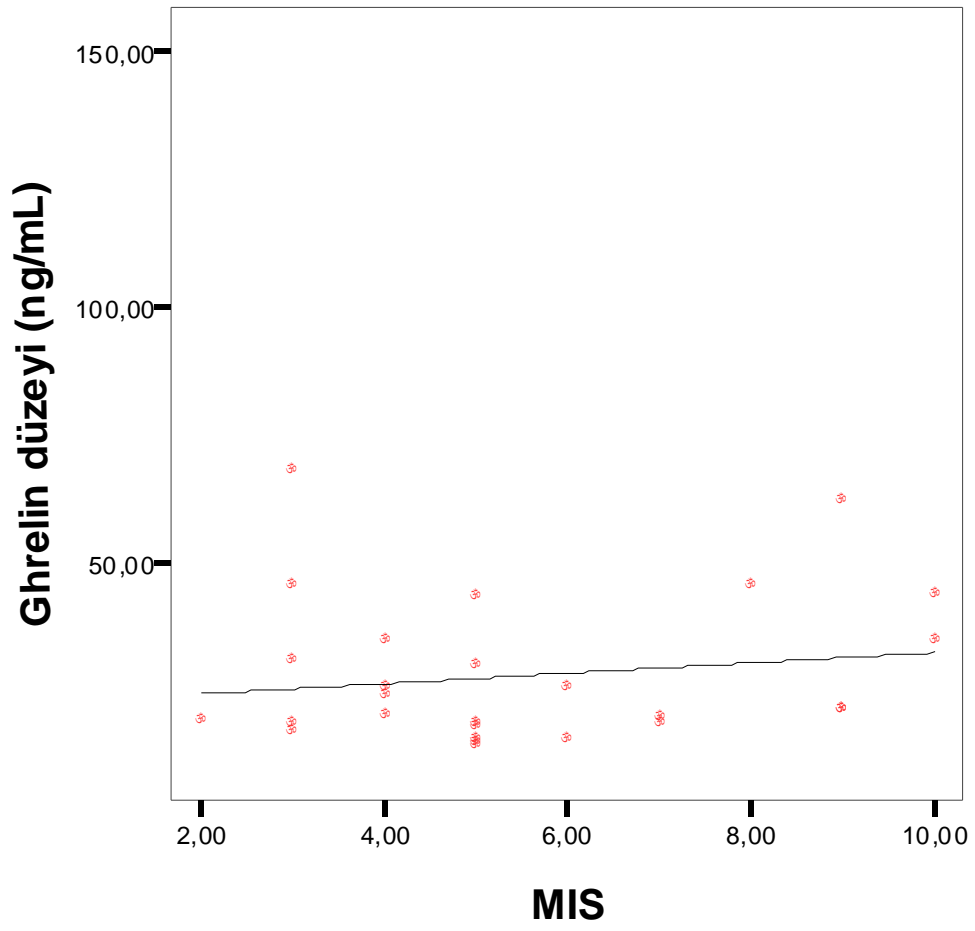
r(P)

Tablo 8. SGD'ye göre hastaların ghrelin düzeyi

	İyi beslenmiş	Malnütrisyon	P
Ghrelin (pg/ml)	28,6±14,6	45,0±31,8	0,026
VKI (kg/m ²)	26,9±4,1	21,6±3,2	0,000
Trigliserid (mg/dl)	244,2±157,0	159,2±63,0	0,008

Tablo 9. Multivariat lojistik regresyon analizi

	B	%95 Konfidans Aralığı	P
MİS	3,56	1,32/4,33	0,042
VKI	-0,35	-1,50/1,84	0,696
BUN	-0,10	-0,95/0,35	0,575
Albumin	-11,05	-17,53/23,70	0,203
SDBK	8,63	-0,26/0,11	0,325
Total Kolesterol	-0,10	-0,28/0,17	0,293
Trigliserid	-1,86	-0,07/0,03	0,570
Diyaliz Modalitesi	-6,515	-29,496/16,467	0,0571



Şekil 4. Ghrelin ile MİS arasındaki korelasyon

V. Tartışma

Dünyada ve ülkemizde kronik böbrek yetmezliği olan hastaların sayısı gittikçe artmaktadır. Tedavideki gelişmelere karşın bu hasta grubunda mortalite hala yüksektir. Mortaliteye etki eden faktörlerin başında PEM'in geldiği artık bilinmektedir (13, 14). Protein enerji malnütrisyonuna yol açan etkenler çok net olmamakla birlikte üremiye bağlı iştahsızlık, üremiye bağlı endokrin bozukluklar, KBY'ye eşlik eden hastalıklar, diyet kısıtlaması, diyaliz tekniğinden dolayı meydana gelen kayıplar, enfeksiyon varlığı, artan oksidatif ve karbonil stres ve özellikle kronik inflamasyon varlığı gibi nedenlerin patogeneizde birlikte rol aldıkları düşünülmektedir.

İnflamatuvar süreçler de KBY hastalarında sık görülmektedir. İnflamasyon ve PEM'in patogenezinde ortak nedenlerin varlığı, her iki durumun da birbiriyle yakından ilişkili olduğunun göstergesidir. Bu iki durumun varlığının aterosklerotik süreci hızlandırarak KBY hastalarında en büyük mortalite ve morbidite nedeni olan kardiyovasküler hastalıkların oluşumuna katkı yaptığı düşünülmektedir. Böbrek hastalığının seyrinde renal fonksiyon kötüleştikçe proinflamatuvar sitokinlerin plazma konsantrasyonu artmaktadır. Azalmış renal klerens, oksidatif stres, doku perfüzyonunda azalma, bağırsak geçirgenliğinde değişiklik, sıvı yüklenmesi, üremik toksinler ve diyalize bağlı faktörler bu artışa neden olur. Diyaliz hastalarında plazma tümör nekroz faktörü- α (TNF- α), interlökin-1 (İL-1) ve İL-6 düzeyleri artmakta ve beslenme durumuyla yakın korelasyon göstermektedir (61, 62). İL-6 özellikle vücut yapısıyla yakından ilişkilidir. İL-6 ile tetiklenen akut faz yanıtı, yüksek enerji gerektiren ve hepatik protein sentezini artıran, dolayısıyla serbest amino asit gereksinimini yükselten bir süreçtir (62). Bu da kas yıkımı anlamına gelmektedir.

Görüldüğü gibi diyaliz hastalarında iyi beslenme ve dolayısı ile kronik inflamasyonu indükleyen önemli bir nedenin ortadan kaldırılması, mortalitenin azaltılması ve hayat kalitesinin yükseltilmesinde önemli bir hedef olmaktadır.

İlk olarak bir büyüme hormonu salgılatıcı hormon olarak tanımlanan ghrelinin, iştah regülasyonu ve vücut ağırlığının ayarlanmasında önemli bir rol oynadığı saptanmıştır. Beslenmeyle ilgili birçok nöropeptid genellikle doygunluğu ayarlarken ghrelin yiyecek alımını artıran ve ayarlayan tek peptid olarak gözükmektedir (63, 64).

Biz de bu çalışmamızda hemodiyaliz ve periton diyalizi hastalarında plazma ghrelin düzeyi ve ghrelin düzeyi ile hastaların nütrisyonel ve inflamatuvar parametrelerinin ilişkisini incelemeyi amaçladık.

Çalışmamızda plazma total ghrelin düzeyinin HD ve PD hastalarında sağlıklı kontrol grubuna göre orta derecede ama anlamlı olarak arttığını saptadık. Hemodiyaliz ve periton diyalizi hastaları karşılaştırıldığında ise HD hastalarının plazma ghrelin düzeyinin daha yüksek olduğunu ancak istatistiksel anlam taşımadığını gördük. Literatürde de yapılan az sayıda çalışmada kronik böbrek yetmezliği olan hastalarda ghrelin düzeyleri yüksek saptanmış, bu yükseklik, HD hastalarında PD hastalarına göre istatistiksel fark taşımaya da daha belirgin bulunmuştur (65, 66). Bir çalışmada dolaşımdaki ghrelinin büyük çoğunluğunun (%94) inaktif olduğu düşünülen desaçil ghrelin olduğu bildirilmiştir (66). Sadece aktif (açillenmiş) kısmı dikkate alındığında kontrol grubu ile KBY hastaları arasında farklılık bulunmamıştır. Aynı çalışmada HD ile belirgin derecede ghrelin temizlendiği ve idrarda yüksek düzeyde ghrelin atıldığı saptanmıştır. Bu da böbreklerin ghrelin metabolizmasında önemli rol oynadıklarını göstermektedir.

Çalışmamızda PD hastalarının VKİ, kontrol grubunun VKİ'nden farklı değilken HD hastalarınınkinden anlamlı derecede yüksek bulunmuştur. Yine PD hastalarının hiçbirinde subjektif global değerlendirme indeksine göre ağır malnütrisyon saptanmamış ve hafif-orta malnütrisyonlu hasta oranı da yaklaşık 1/3 düzeyinde kalmıştır. Ek olarak PD hastalarının trigliserid ve total kolesterol düzeyleri yüksektir. Tüm bunlar aradaki ghrelin düzey farkını açıklayabilir: Birincisi, PD hastalarının VKİ daha yüksek ve SGD'ye göre malnütrisyonu daha azdır. Vücut kitle indeksi arttıkça ghrelinin düştüğü bilinmektedir. Ek olarak, IV glukozun ghrelin düzeyini azalttığı gösterildiğinden PD diyalizat sıvısındaki glukoz ghrelin sekresyonunu hem direk hem de insulin miktarını artırarak azaltabilir (54). Her ne kadar PD diyalizat sıvısında ghrelin düzeyini ölçen çalışmalar henüz yoksa da PD'nin süreklilik özelliği -çalışma için alınan kanların HD öncesi alındığı da düşünülürse- ghrelinin klerensini HD'ye göre artırarak daha düşük ghrelin düzeyine neden olabilir.

Çalışmamızda kreatinin ile ghrelin arasında bir bağlantı gösteremedik. Oysa daha önce yapılan ancak kompanse böbrek hastalarının ghrelin düzeylerini araştıran bir çalışmada serum kreatinin ile ghrelin düzeyi arasında belirgin bir ilişki bulunmuştur (66). Bu çalışmada erken dönem hemodiyalize alınmayan böbrek hastaları da incelendiğinden, bizim hastalarımızın o

hastalara göre belirgin derecede dar bir kreatinin dağılım aralığına sahip olmaları ile durum açıklanabilir.

Çalışmaya aldığımız diyaliz hastalarında plazma ghrelin düzeyinin VKİ, MİS ve albumin düzeyi ile ilişkili olduğunu gördük. Hemodiyaliz ve PD gruplarını ayrı ayrı değerlendirdiğimizde ise HD'de MİS ile pozitif, albumin ile negatif bir ilişki varken PD'de herhangi bir ilişki saptamadık. Malnütrisyon inflamasyon skorunun diyaliz hastalarında beslenme, mortalite, morbidite ve inflamasyon ile ilişkili olduğu gösterilmiştir (20). Albumin de malnütrisyon belirteçlerinden biridir. Çalıştığımız diğer inflamatuvar parametrelerin korelasyon göstermemesi ve SGD'de malnütrisyonu olan hastalarda daha yüksek seviyelerin saptanması, MİS skorlamasında inflamatuvar faktörlerden çok nütrisyonel faktörlerin etkisi olduğunu düşündürmektedir. Dolayısıyla ghrelin düzeyinin, böbrekten eliminasyonu dışında beslenme durumuyla da yakından ilişkili olduğunu gösterdik. Daha önce de değindiğimiz gibi SGD bulguları da bu ilişkiyi destekler görünmektedir. Subjektif global değerlendirmede iyi beslenmişler ve malnütrisyonlu hastaları karşılaştırdığımızda malnütrisyonlu hastalarda VKİ'nin düşük, ghrelin düzeyinin anlamlı olarak yüksek olduğunu saptadık. Hemodiyaliz ve PD gruplarını incelediğimizde ise sadece hemodiyaliz grubunda bu farkın olduğunu gördük. Bunda PD grubundaki SGD'ye göre malnütrisyonlu hasta sayısının az olmasının etkisi olduğunu düşünmekteyiz.

Böbrek yetmezliği hastalarında malnütrisyon, inflamasyon ve aterosklerozun yakın ilişkisi son yıllarda yoğun ilgi çekmektedir. Karmaşık bir patogeneze sahip olan bu kavramda inflamasyonun varlığının fizyolojik iştah mekanizmalarını ve ağırlık regülasyonunu bozabileceği olasılığı özellikle dikkate değerdir. Örneğin, inflamasyonun plazma leptin düzeyini artırarak iştah üzerinde negatif bir etkiye sahip olduğu düşünülmektedir (67). Çalışmamızda ghrelin ile potansiyel inflamasyon belirteçleri arasında bir korelasyon saptayamadık. Ancak İL-6, ferritin, TNF- α gibi farklı inflamatuvar belirteçlerin de değerlendirilmesi ile ghrelinin inflamasyonla olan ilişkisi daha net anlaşılacaktır.

Çalışmaya alınan hastaların nütrisyonel ve inflamatuvar parametreleri ile ghrelin arasındaki korelasyon incelendiğinde, diğer çalışmaların aksine nütrisyonel belirteçlerle herhangi bir korelasyon saptanmazken, sadece MİS ile pozitif korelasyon saptandı (67). Bu bulgu ile ghrelin düzeyinin, her ne kadar KBY hastalarında malnütrisyonun albumin, SDBK,

BUN, total kolesterol gibi direk belirteçleri ile direk ilişki göstermese de MİS ile pozitif korelasyonu nedeniyle dolaylı bir ilişki içinde olduğu söylenebilir.

Ancak çalışmamızın bazı eksiklikleri de vardır. Öncelikle örnek sayısı azdır. Çalışmaya daha çok hasta alınmasıyla daha anlamlı sonuçlar bulunacağı açıktır. Diğer yandan ghrelina etki eden ya da etkisini antagonize eden leptin, insülin, büyüme hormonu, nöropeptid YY gibi hormonların ve İL-6, TNF- α gibi inflamasyon belirteçlerinin de eş zamanlı ölçümü, ghrelinin periton diyalizi ve hemodiyalizdeki klerensinin de belirlenmesi ile bu hormonun KBY hastalarındaki yeri daha da netleşecektir. Ayrıca total ghrelinin yerine aktif ghrelininle yapılacak çalışmalar daha kesin sonuçlar verecektir.

Sonuç olarak, plazma ghrelinin düzeyleri HD ve PD hastalarında normal bireylere göre anlamlı düzeyde artmıştır. Periton diyalizi hastalarının VKİ ve SGD indeksine göre beslenme durumları HD hastalarına göre daha iyidir ve dolayısıyla ghrelinin düzeyleri daha düşüktür. Plazma ghrelinin düzeyleri sadece MİS skoru ile pozitif korelasyon göstermektedir. Her ne kadar kullanılan diyaliz modaliteleri ve kinetikleri farklı olsa da diyaliz hastalarında plazma ghrelinin düzeyi klerensinin azalmasının yanında malnütrisyon varlığında kötü beslenmeye bir yanıt olarak artmaktadır.

VI. Kaynaklar

1. Diyaliz Tedavisi. Nissenson AR, Fine RN, eds. Süleymanlar G, Erek E (Çeviri editörleri), 3. Baskı, Güneş Kitabevi, Ankara: 2004, ss 1-6
2. Süleymanlar G, Serdengeçti K, Erek E. Türkiyede son dönem böbrek yetmezliğinin epidemiyolojisi. *Türkiye Klinikleri J Int Med Sci*, 1(21): 1-8, 2005
3. Comprehensive Clinical Nephrology. Johnson RJ, Feehally J, eds. Second edition, Mosby, Newyork, 2003, ss 858-859
4. Levey AS. Nephrology Forum: Measurement of renal function in chronic renal disease. *Kidney Int* 38: 167-84, 1990
5. K/DOQI Clinical Practice Guidelines for Chronic Kidney Disease: Evaluation, Classification, and Stratification. Part 4. Definition and classification of stages of chronic kidney disease. *Am J Kidney Dis* 39(ek 1): s46-s75, 2002
6. Böbrek ve Elektrolit Hastalıkları. Schrier RW, ed. Süleymanlar G (Çeviri editörü), 6. Baskı, Güneş Kitabevi, Ankara. 2005, ss 456-459
7. Sağlık Bakanlığı Tedavi Hizmetleri Genel Müdürlüğü 31.12.2003 tarihi itibariyle hazırlanmış olan Diyaliz Merkezleri Mecur Durum Raporu. Ağustos 2004, Ankara
8. Kalantar-Zadeh K, Kopple JD, Block G, Humphreys MH. Association among SF-36 quality of life measures and nutrition, hospitalization, and mortality in hemodialysis. *J Am Soc Nephrol* 12: 2797-2806, 2001
9. Eknoyan G, Beck GJ, Cheung AK, et al. Effect of dialysis dose and membrane flux in maintenance hemodialysis. *N Engl J Med* 347: 2010-2019, 2002
10. Fung F, Sherrard DJ, Gillen DL, Kestenbaum B, Seliger S, Ball A, Stehman-Breen C. Increased risk for cardiovascular mortality among malnourished end-stage renal disease patients. *Am J Kidney Dis* 40: 307-314, 2002
11. Zimmermann J, Herrlinger S, Pruy A, Metzger T, Wanner C. Inflammation enhances cardiovascular risk and mortality in hemodialysis patients. *Kidney Int* 55: 648-658, 1999
12. Stenvinkel P, Heimbürger O, Paultre F, Diczfalusy U, Wang T, Berglund L, Jogestrand T. Strong association between malnutrition, inflammation, and atherosclerosis in chronic renal failure. *Kidney Int* 55: 1899-1911, 1999
13. Kopple JD. Nutritional status as a predictor of morbidity and mortality in maintenance dialysis patients. *ASAIO J* 43: 246-250, 1997
14. Kopple JD, Zhu X, Lew NL, Lowrie EG. Body weight-for-height relationships predict mortality in maintenance hemodialysis patients. *Kidney Int* 56: 1136-1148, 1999
15. Mehrotra R, Kopple JD. Nutritional management of maintenance dialysis patients: Why aren't we doing better? *Annu Rev Nutr* 21: 343-379, 2001
16. Kopple JD. Pathophysiology of protein-energy wasting in chronic renal failure. *J Nutr* 129 (ek 1) : S247-S251, 1999
17. Qureshi AR, Alvestrand A, Danielsson A, Divino-Filho JC, Gutierrez A, Lindholm B, Bergstrom J. Factors predicting malnutrition in hemodialysis patients: A cross-sectional study. *Kidney Int* 53: 773-782, 1998
18. Kopple JD, Greene T, Chumlea WC, et al. Relationship between nutritional status and the glomerular filtration rate: Results from the MDRD study. *Kidney Int* 57: 1688- 1703, 2000
19. Kalantar-Zadeh K, Kleiner M, Dunne E, et al. Total iron-binding capacity-estimated transferrin correlates with the nutritional Subjective Global Assessment in hemodialysis patients. *Am J Kidney Dis* 31: 263-272, 1998
20. Kalantar-Zadeh K, Kopple JD, Block G, Humphreys MH. A malnutrition-inflammation score is correlated with morbidity and mortality in maintenance hemodialysis patients. *Am J Kidney Dis* 38: 1251-1263, 2001
21. Kalantar-Zadeh K, Supasyndh O, Lehn RS, McAllister CJ, Kopple JD. Normalized protein nitrogen appearance is correlated with hospitalization and mortality in hemodialysis patients with Kt/V greater than 1.20. *J Ren Nutr* 13: 15-25, 2003
22. Kopple JD, Zhu X, Lew NL, Lowrie EG. Body weight-for-height relationships predict mortality in maintenance hemodialysis patients. *Kidney Int* 56: 1136-1148, 1999

23. Leavey SF, McCullough K, Hecking E, Goodkin D, Port FK, Young EW. Body mass index and mortality in 'healthier' as compared with 'sicker' haemodialysis patients: Results from the Dialysis Outcomes and Practice Patterns Study (DOPPS). *Nephrol Dial Transplant* 16: 2386 - 2394, 2001
24. Pollock CA, Ibels LS, Allen BJ, et al. Total body nitrogen as a prognostic marker in maintenance dialysis. *J Am Soc Nephrol* 6: 82-88, 1995
25. Sreedhara R, Avram MM, Blanco M, Batish R, Mittman N. Prealbumin is the best nutritional predictor of survival in hemodialysis and peritoneal dialysis. *Am J Kidney Dis* 28: 937-942, 1996
26. Kopple JD, Mehrotra R, Suppasynndh O, Kalantar-Zadeh K. Observations with regard to the National Kidney Foundation K/DOQI clinical practice guidelines concerning serum transthyretin in chronic renal failure. *Clin Chem Lab Med* 40: 1308-1312, 2002
27. Neyra NR, Hakim RM, Shyr Y, Ikizler TA. Serum transferrin and serum prealbumin are early predictors of serum albumin in chronic hemodialysis patients. *J Ren Nutr* 10: 184-190, 2000
28. National Kidney Foundation: K/DOQI clinical practice guidelines for nutrition in chronic renal failure. *Am J Kidney Dis* 35(Ek 2): S1-S140, 2000
29. Ahuja TS, Mitch WE. The evidence against malnutrition as a prominent problem for chronic dialysis patients. *Seminars in Dialysis* 17(6): 427-431, 2004
30. Pollock CA, Ibels LS, Allen BJ, et al. Total body nitrogen as a prognostic marker in maintenance dialysis. *J Am Soc Nephrol* 6: 82-88, 1995
31. Wolfson M, Strong C. Assessment of nutritional status in dialysis patients. *Adv Ren Replace Ther* 3: 174-179, 1996
32. Kalantar-Zadeh K, Kleiner M, Dunne E, Lee GH, Luft FC. A modified quantitative Subjective Global Assessment of nutrition for dialysis patients. *Nephrol Dial Transplant* 14: 1732-1738, 1999
33. Gabay C, Kushner I. Acute-phase proteins and other systemic responses to inflammation. *N Engl J Med* 340: 448- 454, 1999
34. Suffredini AF, Fantuzzi G, Badolato R, Oppenheim JJ, O'Grady NP. New insights into the biology of the acute phase response. *J Clin Immunol* 19: 203-214, 1999
35. Yeun JY, Levine RA, Mantadilok V, Kaysen GA. C-Reactive protein predicts all-cause and cardiovascular mortality in hemodialysis patients. *Am J Kidney Dis* 35: 469-476, 2000
36. Zoccali C, Benedetto FA, Mallamaci F, et al. Inflammation is associated with carotid atherosclerosis in dialysis patients. Creed Investigators. Cardiovascular Risk Extended Evaluation in Dialysis Patients. *J Hypertens* 18: 1207-1213, 2000
37. Iseki K, Tozawa M, Yoshi S, Fukiyama K. Serum C-reactive protein (CRP) and risk of death in chronic dialysis patients. *Nephrol Dial Transplant* 14: 1956-1960, 1999
38. Kalantar-Zadeh K, Ikizler TA, Block G, Avram MM, Kopple JD. Malnutrition-Inflammation Complex Syndrome in Dialysis Patients: Causes and Consequences. *Am J of Kidney Dis* 42(5): 864-881, 2003
39. Kojima M, Hosoda H, Date Y, Nakazato M, Matsuo H, Kangawa K. Ghrelin is a growth-hormone-releasing acylated peptide from stomach. *Nature* 402: 656-660, 1999
40. Thompson NM, Gill DA, Davies R, Loveridge N, Houston PA, Robinson IC, Wells T. Ghrelin and des-octanoyl ghrelin promote adipogenesis directly in vivo by a mechanism independent of GHS-R1a. *Endocrinology* 145: 232-242, 2004
41. Bednarek MA, Feighner SD, Pong SS, McKee KK, Silva M, Warren VA, Howard AD, Van der Ploeg LHT, Heck JV. Structure and function studies on the new growth hormone releasing peptide, ghrelin: minimal sequence of ghrelin necessary for activation of growth hormone secretagogue receptor 1a. *J Med Chem* 43: 4370-4376, 2000
42. Date Y, Kojima M, Hosoda H, Sawaguchi A, Mondal MS, Suganuma T, Matsukura S, Kangawa K, Nakazato M. Ghrelin, a novel growth hormone-releasing acylated peptide, is synthesized in a distinct endocrine cell type in the gastrointestinal tracts of rats and humans. *Endocrinology* 141: 4255-4261, 2000
43. Leonetti F, Silecchia G, Iacobellis G, Ribaldo MC, Zappaterreno A, Tiberti C, Iannucci CV, Perrotta N, Bacci V, Basso MS, Basso N, Di Mario U. Different plasma ghrelin levels after laparoscopic gastric bypass and adjustable gastric banding in morbid obese subjects. *J Clin Endocrinol Metab* 88: 4227-4231, 2003
44. Korbonits M, Bustin SA, Kojima M, Jordan S, Adams EF, Lowe DG, Kangawa K, Grossman AB. The expression of the growth hormone secretagogue receptor ligand ghrelin in normal and abnormal human pituitary and other neuroendocrine tumors. *J Clin Endocrinol Metab* 86: 881-887, 2001
45. Gualillo O, Caminos JE, Blanco M, Garcia-Caballero T, Kojima M, Kangawa K, Dieguez C, Casanueva FF. Ghrelin, a novel placental-derived hormone. *Endocrinology* 142: 788-794, 2001

46. Tena-Sempere M, Barreiro ML, Gonzalez LC, Gaytan F, Zhang FP, Caminos JE, Pinilla L, Casanueva FF, Dieguez C, Aguilar E. Novel expression and functional role of ghrelin in rat testis. *Endocrinology* 143: 717–725, 2002
47. Callahan HS, Cummings DE, Pepe MS, Breen PA, Matthys CC, Weigle DS. Postprandial suppression of plasma ghrelin level is proportional to ingested caloric load but does not predict intermeal interval in humans. *J Clin Endocrinol Metab* 89: 1319–1324, 2004
48. Cummings DE, Purnell JQ, Frayo RS, Schmidova K, Wisse BE, Weigle DS. A preprandial rise in plasma ghrelin levels suggests a role in meal initiation in humans. *Diabetes* 50: 1714–1719, 2001
49. Williams DL, Cummings DE, Grill HJ, Kaplan JM. Meal related ghrelin suppression requires postgastric feedback. *Endocrinology* 144: 2765–2767, 2003.
50. Shiiya T, Nakazato M, Mizuta M, Date Y, Mondal MS, Tanaka M, Nozoe S, Hosoda H, Kangawa K, Matsukura S. Plasma ghrelin levels in lean and obese humans and the effect of glucose on ghrelin secretion. *J Clin Endocrinol Metab* 87: 240–244, 2002
51. Holdstock C, Ludvigsson J, Karlsson FA. Abnormal ghrelin secretion in new onset childhood Type 1 diabetes. *Diabetologia* 47(1): 150–1, 2003
52. Weigle DS, Cummings DE, Newby PD, Breen PA, Frayo RS, Matthys CC, Callahan HS, Purnell JQ. Roles of leptin and ghrelin in the loss of body weight caused by a low fat, high carbohydrate diet. *J Clin Endocrinol Metab* 88: 1577–1586, 2003
53. Knerr I, Groschl M, Rascher W, Rauh M. Endocrine effects of food intake: insulin, ghrelin, and leptin responses to a single bolus of essential amino acids in humans. *Ann Nutr Metab* 47: 312–318, 2003
54. Anderwald C, Brabant G, Bernroider E, Horn R, Brehm A, Waldhausl W, Roden M. Insulin-dependent modulation of plasma ghrelin and leptin concentrations is less pronounced in type 2 diabetic patients. *Diabetes* 52: 1792–1798, 2003
55. Chan JL, Bullen J, Lee JH, Yiannakouris N, Mantzoros CS. Ghrelin levels are not regulated by recombinant leptin administration and/or three days of fasting in healthy subjects. *J Clin Endocrinol Metab* 89: 335–343, 2004
56. Williams DL, Grill HJ, Cummings DE, Kaplan JM. Vagotomy dissociates short- and long-term controls of circulating ghrelin. *Endocrinology* 144: 5184–5187, 2003
57. Tschöp M, Smiley DL, Heiman ML. Ghrelin induces adiposity in rodents. *Nature* 407: 908–913, 2000
58. Traebert M, Riediger T, Whitebread S, Scharrer E, Schmid HA. Ghrelin acts on leptin-responsive neurones in the rat arcuate nucleus. *J Neuroendocrinol* 14: 580–586, 2002
59. Andersson U, Filipsson K, Abbott CR, Woods A, Smith K, Bloom SR, Carling D, Small CJ. AMP-activated protein kinase plays a role in the control of food intake. *J Biol Chem* 279: 12005–12008, 2004
60. Date Y, Murakami N, Toshinai K, Matsukura S, Nijijima A, Matsuo H, Kangawa K, Nakazato M. The role of the gastric afferent vagal nerve in ghrelin-induced feeding and growth hormone secretion in rats. *Gastroenterology* 123 1120–1128, 2002
61. Herbelin A, Nguyen AT, Zingraff J, Urena P, Descamps-Latscha B. Influence of uremia and hemodialysis on circulating interleukin-1 and tumor necrosis factor alpha. *Kidney Int* 37(1):116–25, 1990
62. Bologna RM, Levine DM, Parker TS, Cheigh JS, Serur D, Stenzel KH, Rubin AL. Interleukin-6 predicts hypoalbuminemia, hypocholesterolemia, and mortality in hemodialysis patients. *Am J Kidney Dis* 32(1):107–14, 1998
63. Guebre-Egziabher F, Bernhard J, Geelen G, Malvoisin E, Hadj-Aissa A, Fouque D. J. Leptin, adiponectin, and ghrelin dysregulation in chronic kidney disease. *Renal Nutr* 15(1): 116–120, 2005
64. Neary NM, Small CJ, Wren AM, et al. Ghrelin increases energy intake in cancer patients with impaired appetite: acute, randomized, placebo-controlled trial. *J Clin Endocrinol Metab* 89: 2832–2836, 2004
65. Perez-Fonta M, Cordido F, Rodriguez-Carmona A, Peteiro J, Garcia-Naveiro R, Garcia-Buela J. Plasma ghrelin levels in patients undergoing haemodialysis and peritoneal dialysis. *Nephrol Dial Transplant* 19: 2095–2100, 2004
66. Yoshimoto A, Mori K, Sugawara A, Mukoyama M, Yahata K, Suganami T, Takaya K, Hosoda H, Kojima M, Kangawa K, Nakao K. Plasma ghrelin and desacyl ghrelin concentrations in renal failure. *J Am Soc Nephrol* 13: 2748–2752, 2002
67. Stenvinkel P, Lindholm B, Lonnqvist F, Katzarski K, Heimbürger O. Increases in serum leptin levels during peritoneal dialysis are associated with inflammation and a decrease in lean body mass. *J Am Soc Nephrol* 11: 1303–1309, 2000