

Periton Diyalizi ve Hemodiyaliz Uygulanan Hastalarda Plazma Ghrelin Düzeyinin Malnutrisyonla İlişkisi

Plasma Ghrelin Levels Might be Related to Malnutrition in Patients Receiving Renal Replacement Therapy

Murathan UYAR,^a
Siren SEZER,^a
Zübeyde ARAT,^a
Mehmet HABERAL,^a
Sibel ERTEK,^a
Fatma Nurhan ÖZDEMİR^b

^aNefroloji BD,
^bGenel Cerrahi AD,
Başkent Üniversitesi Tıp Fakültesi,
Ankara

Geliş Tarihi/Received: 14.02.2013
Kabul Tarihi/Accepted: 12.09.2013

Bu çalışma, 43. ERA-EDTA Kongresi
(15-18 Temmuz 2006, Glasgow-İngiltere)'nde
sunulmuştur.

Yazışma Adresi/Correspondence:
Murathan UYAR
Başkent Üniversitesi Tıp Fakültesi,
Nefroloji BD, Ankara,
TÜRKİYE/TURKEY
murathanu@yahoo.com

ÖZET Amaç: Ghrelin, ana olarak midedeki endokrin hücrelerde sentezlenen bir hormondur. Öncelikle güçlü bir büyüme hormonu salgılatıcı hormon tanımlanmış olmasına karşın insanlarda, iştah ve vücut ağırlığının fizyolojik bir düzenleyicisi olduğu anlaşılmıştır. Çalışmamızda, kronik böbrek yetmezliği hastalarında plazma ghrelin düzeylerini ölçmeyi ve belirli nutrisyonel ve inflamatuvar belirteçlerle ilişkisini araştırmayı amaçladık. **Gereç ve Yöntemler:** Çalışmaya 28 hemodiyaliz (HD) ve 30 periton diyalizi (PD) hastası alındı. Hastaların plazma ghrelin düzeyleri yaş ve cinsiyet olarak eş 21 sağlıklı gönüllü ile karşılaştırıldı. Hastaların demografik ve laboratuvar verileri değerlendirildi. Subjektif global değerlendirme (SGD) ve malnutrisyon inflamasyon skoru (MİS) tüm hastalara uygulandı. **Bulgular:** Plazma ghrelin düzeyleri hem HD (42,8±30,1 pg/mL, p=0,000) hem de PD (28,5±15,0 pg/mL, p=0,000) hastalarında sağlıklı kontrol grubuna (15,6±5,7 pg/mL) göre yüksek saptandı, ancak iki diyaliz grubu arasında anlamlı bir fark bulunamadı (p=0,02; Benferroni düzeltmesine göre p<0,016 anlamlı). Hastaların laboratuvar verileri karşılaştırıldığında PD hastalarında ghrelinin hiçbir parametre ile anlamlı ilişki göstermediği, HD hastalarında ise MİS ile pozitif, albumin değeriyle negatif bir ilişki gösterdiği bulundu. Subjektif global değerlendirme testine göre malnutrisyonu olmayan hastalarla malnutrisyonlu hastaları karşılaştırdığımızda malnutrisyonlu hastaların ghrelin düzeylerinin daha yüksek olduğu (p=0,026), beden kitle indekslerinin (p=0,000) ve trigliserid düzeylerinin (p=0,008) daha düşük olduğu saptandı. Ghrelin düzeyine etki ettiği düşünülen nutrisyonel ve inflamatuvar parametrelerle bir multipl lojistik regresyon modeli yapıldığında ise sadece MİS değerinin anlamlı olduğu görüldü (p=0,042). **Sonuç:** Plazma ghrelin düzeyi hem HD hem de PD hastalarında benzer şekilde yükselmektedir. Hastanın nutrisyonel durumu ghrelin düzeyi üzerinde güçlü bir belirleyicidir. Malnutrisyon, kronik HD ve PD tedavisi altındaki hastalarda plazma ghrelin düzeyini artırmaktadır.

Anahtar Kelimeler: Ghrelin; böbrek yetmezliği, kronik; malnutrisyon; inflamasyon

ABSTRACT Objective: Ghrelin is a novel protein hormone mainly synthesized in gastric endocrine cells. It is a potent physiologic regulator of appetite and body weight in humans. We aimed to quantify plasma ghrelin levels and to explore correlations between ghrelin and selected nutritional and inflammatory markers in patients with chronic renal failure (CRF). **Material and Methods:** We studied 28 haemodialysis (HD) and 30 peritoneal dialysis (PD) patients, and compared their plasma ghrelin levels with that of 21 age matched healthy controls. Besides ghrelin levels, the laboratory and demographic data were studied. Subjective global assessment (SGA) test and malnutrition inflammation scoring (MIS) were performed to all patients. **Results:** Plasma 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). 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 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, MIS was found to be significant (p=0.042). **Conclusion:** Plasma ghrelin level was similarly increased both in HD and PD patients. Nutritional status of the patients is a strong determinant of plasma ghrelin level. Malnutrition might be a prominent cause of increased ghrelin level in CRF patients on chronic HD or PD therapy.

Key Words: Ghrelin; kidney failure, chronic; malnutrition; inflammation

Hasta bakımı ve diyaliz tekniklerinde önemli gelişmeler kaydedilmesine karşın diyaliz hastalarında ölüm hızı hâlâ kabul edilebilir olmaktan uzaktır. Son dönem böbrek yetmezliği olan hastalarda artmış kardiyovasküler olay riski, bu hasta grubundaki morbidite ve ölüm hızı açısından birinci sıradaki yerini korumaktadır. Bu riskin oluşumu çoğunlukla birden fazla faktöre bağlıdır. Geleneksel risk faktörlerinin yanı sıra geleneksel olmayan risk faktörlerinin üzerinde de durulmaya başlanmıştır. Bu faktörler, kronik inflamasyon, artmış oksidatif stres, lipoprotein metabolizma bozuklukları, hiperhomosisteinemi, anemi, hiperparatiroidizm, malnutrisyon ve diyaliz tedavisinin kendisine bağlı nedenlerdir.

Kronik diyaliz hastalarında yüksek ölüm hızı ve hastaneye yatışa yol açan nedenlerin başında protein-enerji malnutrisyonu ve inflamasyon gelmektedir. Protein enerji malnutrisyonu sıklığı, diyaliz biçimine, hasta nüfusuna ve ölçüm tekniklerine göre %18-75 arasında değişmektedir. İlk kez 1960'lı yıllarda, Scribner ve ark. tarafından diyaliz hastalarında tanımlanmıştır.¹ Malnutrisyon riski, hastaların diyaliz tedavisi almadıkları kompanse dönemde bile mevcuttur. Erken tanı ve nedenlerin ortadan kaldırılması önemlidir. Protein enerji malnutrisyonu görülme sıklığı arttıkça ölüm hızının da arttığı gösterilmiştir, son yıllarda tanı, tedavi ve önlenmesi ile ilgili deneysel ve klinik birçok çalışmanın yapılmasına neden olmuştur. Diyaliz hastalarında malnutrisyon ve inflamasyon sıklıkla birliktedir ve "malnutrisyon inflamasyon kompleks sendromu" ya da "malnutrisyon inflamasyon ateroskleroz sendromu" olarak tanımlanmaktadır. Aktive olan inflamatuvar sitokinlerin diyaliz hastalarında albumin sentezini inhibe ettiği, iştahı ve kas protein sentezini azaltarak malnutrisyon gelişimine yol açtığı gösterilmiştir.

Diyaliz hastalarında beslenme ve inflamatuvar durumu belirlemek için basit ya da karmaşık birçok yöntem kullanılmaktadır. Bunlardan subjektif global değerlendirme ve ondan türetilmiş olan malnutrisyon inflamasyon skoru, son dönem böbrek hastalarının beslenme ve inflamatuvar durumlarını belirlemede basit, kolay uygulanabilen, morbidite

ve ölüm hızı ilişkisinin gösterildiği skorlama yöntemleridir.^{2,3}

Ghreltin, ilk kez 1999 yılında tanımlanmış, açlığa bağlı olarak mideden salgılanan, güçlü oreksijenik (iştah açıcı) etkiye sahip bir hormondur.⁴ İmmünohistokimyasal ve in situ hibridizasyon çalışmaları, ghreltin reseptörlerinin, iştahın düzenlendiği hipotalamusun arkuat nukleusunda NPY/AGRP (agouti related peptid) nöronlarında bulunduğunu göstermiştir.⁵ Ghreltin uygulanan hastalarda yemek alımının arttığı saptanmıştır.

Hemodiyaliz (HD) ve periton diyalizi (PD) hastalarının, plazma ghreltin düzeyi bakımından aynı çalışma kapsamında karşılaştırıldığı yeterli sayıda araştırma yoktur.⁶

Bu çalışmada, diyaliz hastalarında ghreltin düzeyi ve ghreltin düzeyinin subjektif global değerlendirme, malnutrisyon inflamasyon skoru ve diğer beslenme parametreleriyle ilişkisinin araştırılması amaçlanmıştır.

GEREÇ VE YÖNTEMLER

Çalışmamıza Başkent Üniversitesi Ankara Hastanesi Nefroloji Bölümü tarafından izlenen, en az altı aydır programımızda olan; kronik inflamatuvar hastalığı, malignitesi, ağır karaciğer hastalığı, aktif enfeksiyonu, transplantasyon öyküsü, Tip 1 diyabetes mellitus (DM)'u ve rezidüel renal fonksiyonu olmayan 18 yaşından büyük 28 hemodiyaliz, 30 periton diyalizi hastası alındı; yaş ve cinsiyet oranı olarak eş 21 sağlıklı kontrol grubu belirlendi. Çalışma öncesi hastalara bilgi verilerek yazılı onamları alındı. Başkent Üniversitesi Etik Kurulundan onay alındı.

Hemodiyaliz tedavisi hemofan zarlar (modifiye selülozik, düşük geçirgenlikli, yarı sentetik, 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 içermekte idi ve sıcaklığı da 37°C şeklinde idi. 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 içermekte idi. 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 içerisindeki sıvı tamamen boşaltıldıktan sonra yapıldı. Yağ dokusu değerlendirmesi triceps ya da mid-aksiller hatta deri altı 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 beden kitle indeksi (BKİ) hesaplandı.

Hastaların subjektif global değerlendirme ve malnutrisyon inflamasyon skoru ölçekleri, daha önce tanımlandığı gibi, 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 malnutrisyonlu olarak iki gruba ayrıldı. Hastaların bütün laboratuvar verileri, Başkent Üniversitesi Ankara Hastanesinde aylık rutin tetkikler şeklinde çalışıldı. Kan örnekleri haftabaşı, en az 8 saatlik açlık sonrasında sabah saat 08.00-09.00 arasında hemodiyaliz (HD) hastalarından, periton diyalizi (PD) hastalarından ve kontrol grubundan alındı. PD hastalarında kan, günün ilk değişimi yapıldıktan sonra alındı. Aletli PD yapılan hastalardan kan hasta açken ve belirtilen saatlerde makineden 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 geçirmeden +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, ABD). Ghrelin düzeyini ölçmek için, daha önceden ekstrakte edilen plazma örneklerine antikor eklenerek +4°C'de 24 saat inkübe edildi. Daha sonra I¹²⁵ eklenerek 24 saat daha inkübe edildi. Keçi, anti tavşan IgG serumu ve normal tavşan serumu eklendi. Doksan dakika oda sıcaklığında inkübe edildikten sonra RİA tamponu eklendi. 1700 g hızında 20 dakika santrifüj edilen karışımın süpernatanı atıldıktan sonra ölçüm yapılarak sonuçları hesaplandı.

İstatistiksel analiz için SPSS 15.0 for Windows kullanıldı. Veriler ortalama ± SD ya da yüzde olarak verildi. Çoklu grup karşılaştırmaları Kruskal-Wallis ve One Way Anova ile yapıldı. "posthoc" 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 ilişki testleri ile değerlendirildi. Benferroni düzeltmesinde p<0,016, diğer testlerde p<0,05 anlamlı kabul edildi.

BULGULAR

Çalışmaya 21 (%36,2)'i erkek ve 37 (%63,8)'si kadın olmak üzere toplam 58 hasta alındı. Hastalarımızın yaş ortalaması 45,0±14,1 (20-79) yıl; ortalama diyaliz süresi 68,3±57,6 (6-264) ay olarak bulundu. Hastaların özellikleri Tablo 1'de görülmektedir.

Çalışmaya alınan hastaların ağırlık ortalamaları 63,9±11,8 kg (40,6-96,6 kg) yıl, BKİ 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.

TABLO 1: Çalışmaya alınan hastaların özellikleri.

	Hemodiyaliz	Periton diyalizi	Kontrol
Sayı	28	30	21
Yaş (yıl)	49,9±15,2	48,7±12,0	44±7,1
Cins (% erkek/kadın)	53,6/46,4	20/80	30/70
Diyaliz süresi (ay)	90,6±71,5	47,5±28,8	
Etiyoloji (n/%)			
Glomerülo nefrit	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	
Dişabetik nefropati	0	1/3,3	
Nefrolityazis	1/3,6	1/3,3	
Diğer/bilinmeyen	9/32,1	16/53,3	

PKB: Polikistik böbrek hastalığı; HT: Hipertansiyon.

PD hastalarının BKİ ortalaması 26,5±3,9 kg/m², HD hastalarının BKİ ortalaması 21,7±3,3 kg/m², kontrol grubunun ise 24,2±4,6 kg/m² olarak bulundu. BKİ değerlendirildiğinde HD ve PD hastaları ile kontrol grubu arasında anlamlı bir fark yok iken (sırasıyla p=0,084 ve p=0,097) PD hastalarının BKİ, HD hastalarından anlamlı olarak daha yüksek bulundu (p=0,000). Malnutrisyon inflamasyon skoru HD hastaları için 6,7±2,4, PD hastaları için 5,5±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 hesaplandı (Tablo 2).

Subjektif global değerlendirmede ise hastaların %58,6 (n=34)'sının malnutrisyonu olmayan, %37,9 (n=22)'unun hafif-orta malnutrisyonlu, %3,4 (n=2)'ünün de ağır malnutrisyonlu olduğu görüldü. Periton diyalizi uygulanan hastaların hiçbirinde ağır malnutrisyon saptanmadı, hafif-orta malnutrisyonlu hasta oranı da yaklaşık 1/3 düzeyinde kaldı.

Kruskal Wallis testine göre plazma ghrelin düzeyleri hem HD (42,8±30,1 pg/mL, p=0,000) hem de PD (28,5±15,0 pg/mL, p=0,000) hastalarında sağlıklı kontrol grubuna (15,6±5,7 pg/mL) göre yüksek saptandı, ancak iki diyaliz grubu arasında anlamlı bir fark bulunamadı (p=0,02) (Şekil 1).

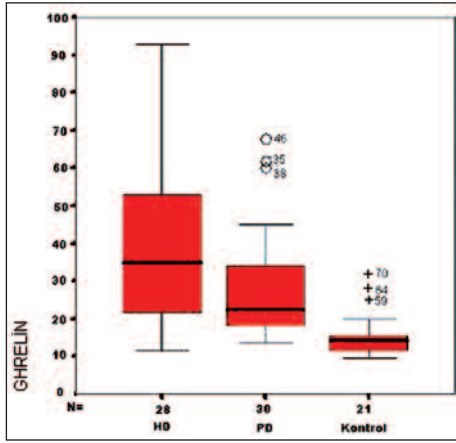
Hastaların ghrelin düzeyi ile laboratuvar, nutrisyonel ve inflamatuvar verileri arasındaki ilişki univariat analizle değerlendirildi (Tablo 3). Tüm hastalar değerlendirildiğinde, ghrelin ile BKİ, MİS ve albumin düzeyi arasında anlamlı ilişki bulundu. Ancak HD ve PD grupları ayrı ayrı ele alındığında, PD hastalarında ghrelinin hiçbir parametre ile anlamlı ilişki göstermediği, HD hastalarında ise MİS ile pozitif, albumin değeriyle ise negatif bir ilişki gösterdiği saptandı.

Subjektif global değerlendirme testine göre malnutrisyonu olmayan hastalarla malnutrisyonlu hastaları karşılaştırdığımızda, malnutrisyonlu hastaların ghrelin düzeylerinin daha yüksek olduğu (28,6±14,6 pg/mL ve 45,0±31,8 pg/mL, p=0,026), BKİ'lerinin (26,9±4,1 kg/m² ve 21,6±3,2 kg/m², p=0,000) ve trigliserid düzeylerinin (244,2±157,0 mg/dL ve 159,2±63,0 mg/dL, p=0,008) daha düşük olduğu saptandı (Tablo 4). Aynı hastaları hemodiyaliz ve PD hastaları olarak ayırdığımızda ise HD hastalarında ghrelin (p=0,022) ve BKİ (p=0,004) ile

TABLO 2: Biyokimyasal parametreler, nutrisyonel 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
BKİ (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; BKİ: Beden kitle indeksi; MİS: Malnutrisyon inflamasyon skoru; BUN: Kan üre nitrojeni; iPTH: Intact parathormon.



ŞEKİL 1: Ghrelin düzeyinin dağılımı (ghrelin: pg/mL), HD ve PD (p=0,02), HD ve kontrol (p=0,000), PD ve kontrol (p=0,000).

TABLO 3: Ghrelin ve diğer parametrelerin karşılaştırılması.

	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)
BKİ	-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)

SDBK: Serum demir bağlama kapasitesi; BKİ: Beden kitle indeksi; MİS: Malnutrisyon inflamasyon skoru; BUN: Kan üre nitrojeni; iPTH: Intact parathormon.

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

Ghrelin düzeyine etki ettiği düşünülen nutrisyonel ve inflamatuvar parametreler ile bir multipl lojistik regresyon modeli yapıldığında ise sadece

MİS değerinin anlamlı olduğu görüldü (Tablo 5, Şekil 2).

TARTIŞMA

Tedavideki gelişmelere karşın diyaliz hastalarında ölüm hızı hâlâ yüksektir. Ölüm hızına etki eden faktörlerin başında PEM'in geldiği artık bilinmektedir.^{7,8}

İnflamatuvar süreçler de kronik böbrek yetmezliği hastalarında sık görülmektedir.⁹ İnflamasyon ve PEM'in oluşumunda ortak nedenlerin varlığı, her iki durumun da birbiriyle yakından ilişkili olduğunun göstergesidir. Bu iki durumun varlığının aterosklerotik süreci hızlandırarak kronik böbrek yetmezliği hastalarında en büyük ölüm ve morbidite nedeni olan kardiyovasküler hastalıkların oluşumuna katkı yaptığı düşünülmektedir.¹⁰ Diyaliz hastalarında iyi beslenme ve dolayısıyla kronik inflamasyonu tetikleyen önemli bir nedenin ortadan kaldırılması, ölüm hızının ve hayat kalitesinin yükseltilmesinde önemli bir hedef olmaktadır.

İlk olarak bir büyüme hormonu salgılatıcı hormon olarak tanımlanan ghrelinin, iştah düzenlenmesi ve vücut ağırlığının ayarlanmasında önemli bir rol oynadığı saptanmıştır. Beslenmeyle ilgili

TABLO 4: Subjektif global değerlendirme testine göre hastaların ghrelin düzeyi.

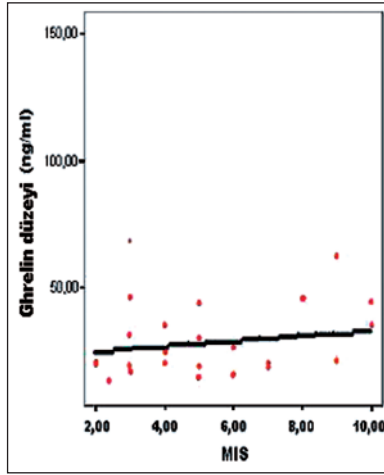
	Malnutrisyon yok	Malnutrisyon	p
Ghrelin (pg/mL)	28,6±14,6	45,0±31,8	0,026
BKİ (kg/m ²)	26,9±4,1	21,6±3,2	0,000
Trigliserid (mg/dL)	244,2±157,0	159,2±63,0	0,008

BKİ: Beden kitle indeksi.

TABLO 5: Multivariat lojistik regresyon analizi.

	B	%95 konfidans aralığı	p
MİS	3,56	1,32/4,33	0,042
BKİ	-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

SDBK: Serum demir bağlama kapasitesi; BKİ: Beden kitle indeksi; MİS: Malnutrisyon inflamasyon skoru; BUN: Kan üre nitrojeni; iPTH: Intact parathormon.



ŞEKİL 2: Ghrelin ile MİS arasındaki ilişki.

birçok nöropeptid genellikle doygunluğu ayarlar-ken, ghrelin yiyecek alımını artıran ve ayarlayan tek peptid olarak gözükmemektedir.^{11,12}

Çalışmamızda, plazma total ghrelin düzeyinin HD ve PD hastalarında sağlıklı kontrol grubuna göre orta derecede, ama anlamlı olarak arttığını saptadık. HD ve PD hastaları karşılaştırıldığında ise HD hastalarının plazma ghrelin düzeyinin daha yüksek olduğunu, ancak istatistiksel açıdan bir anlam taşımadığını gördük. Literatürde de yapılan çalışmalarda kronik böbrek yetmezliği olan hastalarda ghrelin düzeyleri yüksek saptanmış, bu yükseklik, HD hastalarında PD hastalarına göre istatistiksel olarak bir fark taşımasa da daha belirgin bulunmuştur.^{6,13,14} Bir çalışmada, dolaşımdaki ghrelinin büyük çoğunluğunun (%94) inaktif olduğu düşünülen desaçil ghrelin olduğu bildirilmiştir.¹³ Sadece aktif (açillenmiş) kısmı dikkate alındığında kontrol grubu ile kronik böbrek yetmezliği hastaları arasında farklılık bulunamamıştır. Aynı çalışmada, HD ile belirgin derecede ghrelinin temizlendiği ve idrarda yüksek düzeyde ghrelin atıldığı saptanmıştır. Bu da böbreklerin ghrelin metabolizmasında önemli rol oynadıklarını göstermektedir.

Çalışmamızda PD hastalarının BKİ, kontrol grubunun BKİ'nden farklı değil iken, HD hastalarınınkinden anlamlı derecede yüksek bulunmuştur. Yine PD hastalarının hiçbirinde subjektif global değerlendirme indeksine göre ağır malnutrisyon saptanmamış ve hafif-orta malnutrisyonlu 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 subjektif global değerlendirme testine göre malnutrisyonu daha azdır. Beden kitle indeksi arttıkça ghrelinin düştüğü bilinmektedir. Ek olarak, IV glukozun ghrelin düzeyini azalttığı gösterildiğinden, PD diyalizat sıvısındaki glukoz, ghrelin sekresyonunu hem direkt hem de insülin miktarını artırarak azaltabilir.¹⁵ Ayrıca, PD yapan hastalarda ghrelin klerensinin kreatinin klerensi ile doğru orantılı olduğu ve sık değişimlerin klerensi artırdığı da gösterilmiştir.¹⁶

Çalışmamızda serum kreatinin düzeyi 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.¹³ Bu çalışmada erken dönem hemodiyalize alınmayan böbrek hastaları da incelendiğinden, rezidüel böbrek fonksiyonunun ghrelin temizlenmesini artırdığı gözönüne alındığında, idrar çıkışı olmayan bizim hastalarımızın o hastalara göre belirgin derecede dar bir kreatinin dağılım aralığına sahip olmaları ile durum açıklanabilir.

Çalışmaya aldığımız diyaliz hastalarında plazma ghrelin düzeyinin BKİ, MİS ve albumin düzeyi ile ilişkili olduğunu gördük. Çalıştığımız diğer inflamatuvar parametrelerin ilişki göstermemesi ve subjektif global değerlendirme testinde malnutrisyonu olan hastalarda daha yüksek seviyelerin saptanması, MİS skorlamasında inflamatuvar faktörlerden çok nutrisyonel faktörlerin etkisi olduğunu düşündürmektedir. Bu bulgu ghrelin düzeyinin, böbrekten atılımı dışında, beslenme durumuyla da yakından ilişkili olduğunu kuvvetle düşündürmektedir. Daha önce de değindiğimiz gibi subjektif global değerlendirme testi bulguları da bu ilişkiyi destekler görünmektedir. Subjektif global değerlendirmede malnutrisyonu olmayan hastalara malnutrisyonlu hastaları karşılaştırdığımızda malnutrisyonlu hastalarda BKİ'nin düşük, ghrelin düzeyinin anlamlı olarak yüksek olduğunu saptadık. Hemodiyaliz ve PD gruplarını incelediğimizde ise sadece hemodiyaliz grubun da bu farkın olduğunu gördük. Bu sonuç, PD

grubunda subjektif global değerlendirme testine göre malnutrisyonlu hasta sayısının az olmasının etkisi olduğunu işaret edebilir.

Böbrek yetmezliği hastalarında inflamasyonun varlığının fizyolojik iştah mekanizmalarını ve ağırlık regülasyonunu bozabileceği olasılığı özellikle dikkate değerdir.¹⁷ İnflamasyonun plazma leptin düzeyini artırarak iştah üzerinde negatif bir etkiye sahip olduğu da gösterilmiştir.¹⁸ Hemodiyaliz ve PD hastalarının ayrı ayrı değerlendirildikleri çalışmalarda malnutrisyon ve aterosklerotik süreçle ghrelin düzeyinin ilişkili olabileceği bildirilmiştir.^{19,20} Çalışmamızda, hastaların nutrisyonel ve inflamatuvar parametreleri ile ghrelin arasındaki ilişki incelendiğinde, diğer çalışmaların aksine nutrisyonel ve inflamatuvar belirteçlerle herhangi bir ilişki saptanmazken, sadece MİS ile pozitif ilişki saptandı. Bu bulgu ile ghrelin düzeyinin; her ne kadar kronik böbrek yetmezliği hastalarında malnutrisyonun albumin, SDBK, BUN, total kolesterol gibi direkt belirteçleri ile direk ilişki göstermese de MİS ile pozitif ilişkisi nedeni ile, malnutrisyonla dolaylı bir ilişki içinde olduğu söylenebilir.

Ancak çalışmamızın bazı eksiklikleri de vardır. Ghreline etki eden ya da etkisini antagonize eden leptin, insülin, büyüme hormonu, nöropep-

tid YY gibi hormonların ve interlökin-6, tümör nekroze edici faktör- α gibi inflamasyon belirteçlerinin de eş zamanlı ölçümü; ghrelinin PD ve HD'deki klerensinin de belirlenmesi ile bu hormonun kronik böbrek yetmezliği hastalarındaki yeri daha da netleşecektir. Ayrıca, total ghrelin yerine aktif ghrelinle yapılacak çalışmalar daha kesin sonuçlar verecektir.

SONUÇ

Plazma ghrelin düzeyleri HD ve PD hastalarında normal bireylere göre anlamlı düzeyde artmıştır. PD hastalarının BKİ ve subjektif global değerlendirme indeksine göre beslenme durumları HD hastalarına göre daha iyidir ve dolayısıyla ghrelin düzeyleri daha düşüktür. Plazma ghrelin düzeyleri sadece MİS skoru ile pozitif ilişki göstermektedir. Her ne kadar kullanılan diyaliz biçimleri ve kinetikleri farklı olsa da, diyaliz hastalarında plazma ghrelin düzeyi, klerensinin azalmasının yanında malnutrisyon varlığında kötü beslenmeye bir yanıt olarak artmaktadır.

Teşekkür

Bu çalışmaya plazma ghrelin düzeyini çalışarak katkıda bulunan Dr. Neval Yurttutan'a teşekkür ederiz.

KAYNAKLAR

- Scribner BH, Buri R, Caner JE, Hegstrom R, Burnell JM. The treatment of chronic uremia by means of intermittent hemodialysis: a preliminary report. *Trans Am Soc Artif Intern Organs* 1960;6:114-22.
- Wolfson M, Strong C. Assessment of nutritional status in dialysis patients. *Adv Ren Replace Ther* 1996;3(2):174-9.
- 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* 1999;14(7):1732-8.
- Kojima M, Hosoda H, Date Y, Nakazato M, Matsuo H, Kangawa K. Ghrelin is a growth-hormone-releasing acylated peptide from stomach. *Nature* 1999;402(6762):656-60.
- Willesen MG, Kristensen P, Rømer J. Co-localization of growth hormone secretagogue receptor and NPY mRNA in the arcuate nucleus of the rat. *Neuroendocrinology* 1999;70(5):306-16.
- Pérez-Fontán M, Cordido F, Rodríguez-Carmona A, Peteiro J, García-Naveiro R, García-Buela J. Plasma ghrelin levels in patients undergoing haemodialysis and peritoneal dialysis. *Nephrol Dial Transplant* 2004;19(8):2095-100.
- Kopple JD. Nutritional status as a predictor of morbidity and mortality in maintenance dialysis patients. *ASAIO J* 1997;43(3):246-50.
- Kopple JD, Zhu X, Lew NL, Lowrie EG. Body weight-for-height relationships predict mortality in maintenance hemodialysis patients. *Kidney Int* 1999;56(3):1136-48.
- Kopple JD. Pathophysiology of protein-energy wasting in chronic renal failure. *J Nutr* 1999;129(1S Suppl):247S-251S.
- Pecoits-Filho R, Lindholm B, Stenvinkel P. The malnutrition, inflammation, and atherosclerosis (MIA) syndrome--the heart of the matter. *Nephrol Dial Transplant* 2002;17(Suppl 11):28-31.
- Guebre-Egziabher F, Bernhard J, Geelen G, Malvoisin E, Hadj-Aissa A, Fouque D. Leptin, adiponectin, and ghrelin dysregulation in chronic kidney disease. *J Ren Nutr* 2005;15(1):116-20.
- Neary NM, Small CJ, Wren AM, Lee JL, Druce MR, Palmieri C, et al. Ghrelin increases energy intake in cancer patients with impaired appetite: acute, randomized, placebo-controlled trial. *J Clin Endocrinol Metab* 2004;89(6):2832-6.
- Yoshimoto A, Mori K, Sugawara A, Mukoyama M, Yahata K, Suganami T, et al. Plasma ghrelin and desacyl ghrelin concentrations in renal failure. *J Am Soc Nephrol* 2002;13(11):2748-52.
- Ozkaya O, Buyan N, Bideci A, Gonen S, Ortac E, Fidan K, et al. Osteoprotegerin and RANKL serum levels and their relationship with serum ghrelin in children with chronic renal failure and on dialysis. *Nephron Clin Pract* 2007;105(4):c153-8.

15. Anderwald C, Brabant G, Bernroider E, Horn R, Brehm A, Waldhäusl W, et al. Insulin-dependent modulation of plasma ghrelin and leptin concentrations is less pronounced in type 2 diabetic patients. *Diabetes* 2003;52(7):1792-8.
16. Chang CC, Hung CH, Chen HL, Hwang KL, Lin CY. Peritoneal transport characteristics and dwelling time significantly impact ghrelin clearance in peritoneal dialysis patients. *Nephrol Dial Transplant* 2007;22(1):224-8.
17. Stenvinkel P, Lindholm B, Lönnqvist 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* 2000;11(7):1303-9.
18. Oner-lyidogan Y, Gurdol F, Kocak H, Oner P, Cetinalp-Demircan P, Caliskan Y, et al. Appetite-regulating hormones in chronic kidney disease patients. *J Ren Nutr* 2011;21(4):316-21.
19. Caliskan Y, Gorgulu N, Yelken B, Yazici H, Oflaz H, Elitok A, et al. Plasma ghrelin levels are associated with coronary microvascular and endothelial dysfunction in peritoneal dialysis patients. *Ren Fail* 2009;31(9):807-13.
20. Caliskan Y, Yelken B, Gorgulu N, Ozkok A, Yazici H, Telci A, et al. Comparison of markers of appetite and inflammation between hemodialysis patients with and without failed renal transplants. *J Ren Nutr* 2012;22(2):258-67.