



Araştırma Makalesi

Peritondiyalizi ve Hemodiyaliz Hastalarında Prokalsitonin ile Ateroskleroz ve Malnutrisyon Arasındaki İlişki

Muammer Bilici ^a, Eyüp Külah ^b

^a İç hastalıkları Anabilim Dalı, Tıp Fakültesi, Bülent Ecevit Üniversitesi, dalı, Zonguldak, Türkiye

^b Nefroloji Bilim dalı, Tıp Fakültesi, Başkent Üniversitesi, İstanbul, Türkiye

**MAKALE
BİLGİSİ**

Gönderilme Tarihi:
20.11.2016

Düzeltilme:
02.01.2017

Kabul:
05.03.2017

Sorumlu Yazar:
Muammer Bilici
drmbilici@hotmail.com

Anahtar Kelimeler:
İnflamasyon, malnutrisyon,
ateroskleroz, prokalsitonin,
C- Reaktif Protein

Ö Z E T

Bu çalışmada, son dönem böbrek yetmezliği (SDBY) nedeniyle diyaliz uygulanan hastalarda inflamasyon belirteci olarak prokalsitoninin (PRC), ateroskleroz ve malnutrisyon ile ilişkisini değerlendirmeyi amaçladık.

Çalışmaya, SDBY nedeniyle haftada 3 kez hemodiyaliz (HD) tedavisi uygulanan 14'ü kadın 22'si erkek ve periton diyalizi (PD) uygulayan 13'ü kadın 25'i erkek hasta dahil edildi. Hastalar, ateroskleroz ve malnutrisyon varlığına göre gruplandırıldı. Hasta grupları ile inflamasyon belirteçleri arasındaki ilişki istatistiksel olarak analiz edildi.

Çalışmaya alınan HD ve PD hastalarının yaş ortalaması sırasıyla 59,3±11,3 ve 50,7±14,9 yıl idi. Ateroskleroz ve malnutrisyon olan HD hastalarında PRC düzeyleri daha yüksek bulundu (sırasıyla, p<0,001 ve p=0,036). HD hastalarında PRC ile CRP (c-reaktif protein) arasında kuvvetli pozitif bir korelasyon gözlemlendi (p<0,001, r=0,62). PD hastalarında aterosklerozu olanlarda PRC düzeyleri istatistiksel olarak daha yüksek iken malnutrisyon olanlarda anlamlı fark bulunmadı (sırasıyla, p<0,001 ve p=0, 0,414). Ayrıca PD hastalarında PRC ile CRP arasında korelasyon gözlenmedi (p=0,362, r=-0,16).

Diyaliz hastalarında, hem ateroskleroz riskinin hem de malnutrisyonun artmasında inflamasyon önemli bir rol oynamaktadır. PRC ve CRP düzeylerin kombine edilmesi diyaliz hastalarında kronik inflamasyonun güvenilir bir belirteci olacaktır.



Research Article

The Relationship between Malnutrition, Atherosclerosis and Procalcitonin among The Patients on Hemodialysis and Peritoneal Dialysis

Muammer Bilici ^a, Eyüp Külah ^b

^a *Department of Internal Medicine, Faculty of Medicine, Bulent Ecevit University, Zonguldak, Turkey*

^b *Department of Nephrology, Faculty of Medicine, Başkent University, Ankara, Türkiye*

ARTICLE INFORMATION

Date of Submission
20.11.2016

Revision:
02.01.2017

Accepted:
05.03.2017

Correspondence Author:
Muammer Bilici
drmbilici@hotmail.com

Key Words:
İnflammation, malnutrition,
atherosclerosis, procalcitonin,
C-Reactive Protein

ABSTRACT

Aim: In this study, we aimed to determine the relationship between inflammation and both malnutrition and atherosclerosis among the patients on hemodialysis and peritoneal dialysis

Materials and Methods: Total of 74 (27 women and 47 men) consecutive hemodialysis (HD) and peritoneal dialysis (PD) patients were enrolled in the study. Patients with known previous malign neoplasms and chronic inflammatory diseases were excluded. Patients were grouped according to the presence of atherosclerosis and malnutrition. The levels of inflammation markers among groups were analyzed statistically.

Results: The mean of ages of HD and PD patients were 59.3±11.3 and 50.7±14.9 years respectively. The levels of procalcitonin (PRC) were higher among atherosclerotic and malnourished dialysis patients (p<0.001 and p=0.036, respectively). Considering the patients on hemodialysis, there were significant correlation between the inflammatory parameters CRP and PRC, and the development of malnutrition. However this significant correlation was not observed among the patients on CAPD despite they had increased levels of CRP and PRC (p<0.001, r=0.62 and p=0.362, r=-0.16, respectively). **Conclusion:** Malnutrition, atherosclerosis and inflammation are all closely related among the patients on dialysis therapy. Combination of PRC and CRP is assumed to become a reliable marker of inflammation in dialysis patients.

© 2017 Bulent Ecevit University All rights reserved.

1. Giriş

Diyaliz tedavisindeki son gelişmelere rağmen, son dönem böbrek yetmezliği (SDBY) olan hastalarda mortalite ve morbidite oranı çok yüksek seyretmektedir. Üremik malnutrisyon, kronik inflamasyon ve aterosklerotik kalp damar hastalıkları kronik böbrek hastalıklı (KBH) hastalarda yüksek oranda görülmektedir ve mortalite ile morbiditeyi etkileyen önemli risk faktörleridir. ⁽¹⁾

Malnutrisyon birçok faktörün etkili olduğu bir bulgudur. KBH hastalarında beslenme durumu; yetersiz diyaliz sıklığı, diyaliz kayıpları, hormonal değişiklikler ve anemi gibi nedenlerden etkilenmektedir. ^(2, 3) Ayrıca çalışmalarda artmış CRP (c-reaktif protein) seviyelerinin malnutrisyon, hipoalbuminemi, eritropoetin direnci, yüksek lipoprotein (a), düşük HDL konsantrasyonu ve yüksek fibrinojen düzeyleri ile ilişkili olduğu gösterilmiştir. ^(4, 6) Ateroskleroz ise temel olarak

çocukluk çağında gelişmeye başlayan kronik inflamatuvar bir süreç olup endotel disfonksiyonu ve okside olmuş LDL partiküllerinin endotele zarar vermesi sonucu gelişir. (7, 8) Üremi ve diyalize bağlı olarak SDBY hastalarında proinflamatuvar sitokin ve diğer inflamatuvar faktörlerin yüksekliği ile ilişkili olarak ateroskleroz gelişimi ve endotel işlev bozukluğu olabileceği düşünülmektedir. (9, 11)

Günümüzde, KBH hastalarında, nutrisyonel ve inflamatuvar belirteçler ile kardiyovasküler hastalık arasında kuvvetli bağlantı varlığı gösterilmiştir. (6, 12, 15) Ateroskleroz riskinin azaltılması ile SDBY tanısı ile takip edilen hastalarda gerek mortalite gerekse morbiditede önemli düzeyde azalma sağlanacaktır.

Biz bu çalışmada, HD ve PD uygulanmakta olan hastaları ayrı ayrı gruplandırarak aterosklerozu ve malnutrisyonu olan ve olmayan hastalarda prokalsitonin (PRC) ile diğer inflamasyon belirteçlerin yerinin araştırılmasını amaçladık.

2. Materyal Metod

Bu çalışma; yazar MB'nin doktora tezi (Zonguldak Karaelmas Üniversitesi Tıp Fakültesi Nefroloji Bilim Dalı, 2009-2010) verilerinin geriye yönelik analizi ile yapıldı. İlgili tez çalışması; prospektif, gözlemsel olarak planlanmış ve SDBY olan ardışık 74 hastayı içeriyordu. Bilinen malign hastalığı, akut veya KBH dışı ek kronik inflamatuvar hastalığı olan hastalar çalışmaya alınmadı. HD ve PD uygulanmakta olan hastalar ayrı ayrı gruplandırarak aterosklerozu ve malnutrisyonu olan ve olmayanlar olarak alt gruplara ayrıldı.

Hastaların yaş, cinsiyet, eğitim durumu, medeni durumu, hemodiyaliz alma süresi ve sıklığı, periton diyalizi süresi ve değişim sayısı bilgileri hastalarla karşılıklı görüşme yoluyla elde edilmiştir. Hastalarda aşikar aterosklerotik hastalık varlığı anamnez, fizik muayene ve laboratuvar tetkikleri ile araştırıldı. Bunun için telekardiyografi, ekokardiyografi, daha önce yapılmış ise koroner anjiyografi ve karotis arter doppleri kullanıldı. Amerikan Ekokardiyografi Cemiyetinin önerdiği şekilde, sol ventrikül kitlesi ve kitle indeksi Devereux metoduna göre hesaplandı. (16) Hastalar, yapılan değerlendirme sonucunda ateroskleroz bulguları tespit edilenler ateroskleroz riski yüksek, olmayanlar ise ateroskleroz riski düşük olmak üzere iki gruba ayrıldı. Ateroskleroz riski yüksek olan hastaların seçilme kriterleri Tablo 1'de gösterilmiştir.

Tablo 1. Aterosklerozu olan hastaların seçilme kriterleri

1. Ateroskleroz sorgulamasında hastaların anjina, geçirilmiş miyokard enfarktüsü ve/veya serebrovasküler olay, bypass veya perkütan koroner anjioplasti hikayesi
2. Posteroanterior akciğer grafisinde arkus aortada kalsifik plak
3. Elektrokardiografide iskemik değişiklikler
4. Ekokardiyografide bölgesel duvar hareket bozukluğu
5. Karotis doppler ultrasonografisinde aterom plağı saptanan ve/veya intima media kalınlığı (0,75 mm ve üstü)

Malnutrisyon sıklığını, buna eğilim yaratan faktörleri ve hastaların beslenme durumunu üç kategoride; antropometrik ölçümler, biyokimyasal parametreler ve Subjektif Global Değerlendirme (SGD) yapılarak değerlendirildi.

Hastaların inflamasyon belirteçleri olarak serum CRP, PRC, fibrinojen ve ferritin değerlerin son 6 aylık ortalamaları alındı.

2.1. Biyokimyasal Ölçümler

HD hastaları için kan örnekleri tedaviye girmeden, hafta ortası diyaliz günü işlem öncesi ve PD hastalarının kanları karın boşken sabah 8-10 arasında alındı. Alınan venöz kan örneklerinde serum albümin ve kalsiyum düzeyleri kolorimetrik yöntemle, prealbümin düzeyi ise türbidimetrik yöntemle ölçüldü (ADVIA 2400 Chemistry Systems. Siemens Healthcare Diagnostic, Tarrytown, New York). Hemoglobin düzeyi, Coulter STKS hücre analizörü ile ölçüldü. Fosfor düzeyi spektrofotometrik yöntemle tetkik edildi (ADVIA 2400 Chemistry Systems. Siemens Healthcare Diagnostic, Tarrytown, New York). Potasyum iyon seçici elektrot (ISE) kullanılan indirekt potansiyometrik yöntemle tayin edildi (ADVIA 2400 Chemistry Systems. Siemens Healthcare Diagnostic, Tarrytown, New York). HDL, trigliserid ve total kolesterol düzeyleri enzimatik kolorimetrik yöntemle ölçüldü (ADVIA 2400 Chemistry Systems. Siemens Healthcare Diagnostic, Tarrytown, New York). LDL Friedewald formülü ile hesaplandı. Ferritin düzeyleri kemiluminesans immunometrik ölçüm ile (Immulate 2000 Siemens Healthcare Diagnostics) değerlendirildi. Fibrinojen fotooptik yöntemle Sigma Diagnostik reaktifi ile AMAX 200 Amelung cihazında ölçüldü. PRC enzim linked floresan assay (ELFA) yöntemi ile Vidas (Biomérieux, Fransa) cihazında tetkik edildi. CRP

düzeyi turbidimetrix latex aglütinasyon metodu ile ölçüldü (Biosystems, SA, Spain).

2.2. Antropometrik Ölçümler

Hemodiyalize giren hastaların vücut ağırlıkları giysilerle ve ayakkabısız olarak hemodiyaliz çıkışında alınmış olup, PD olan hastaların ise her gün diyaliz olduklarından ödem oluşmadığından dolayı kontrole geldiği gün aç karnına ölçülüp kaydedilmiştir. Boy uzunluğu ölçümü, boy ölçer baskülün uzunluk ölçme aleti ile yapılmıştır. Vücut kitle indeksi (VKİ), vücut ağırlığının boyun metre karesine bölümü ile elde edilmiştir. Triseps deri kıvrım kalınlığı (TDKK) Holtain marka kaliper kullanılarak fistül olmayan sol kol doksan derece bükülüp omuzda akromion ve dirsekte olekranon çıkıntıları arası nokta esnemeyen bir mezür ile ölçülüp bulunarak işaretlenip, kol serbest bırakıldıktan sonra katman sol elin işaret ve başparmağı ile tutulup sağ elle kaliperle ölçüm yapılmıştır. Üst orta kol çevresi (ÜOKÇ) fistül olmayan koldan, kol dirsekten 90 derece bükülerek, omuzda akromion çıkıntısı ile ve dirsekte olekranon çıkıntısı arasındaki orta nokta işaretlenerek esnek olmayan mezür ile ölçülmüştür.

2.3. Subjektif Global Değerlendirme (SGD)

SGD hastalar anamnez ve fizik muayene bulguları gözden geçirilerek değerlendirildi. (17, 18) Sonuçlar tespit edilen özelliklere göre hastaların beslenme durumunu gösterecek şekilde A, B, C olmak üzere (A: beslenme durumu iyi B: hafif ve orta derecede beslenme bozukluğu veya şüpheli beslenme bozukluğu C: ağır beslenme bozukluğu) sınıflandırıldı. Değerlendirme sonunda A grubuna dahil edilen hastalar beslenme durumu iyi, B ve C grubuna dahil edilenler ise beslenme durumu kötü olarak kabul edildi.

2.4. Karotis İntima-Media Kalınlığı (KİMK)

Bütün hastalarda hem sol hem sağ kommon karotis arterden anterolateral, posterolateral ve mediolateral olmak üzere üç yönde KİMK ölçümleri ATL HDI 5000 marka ultrason ile 5-7,5 MHz lineer güç çevirici kullanılarak yapıldı.

2.5. İstatistiksel Analiz

İstatistiksel değerlendirme SPSS (Versiyon 13.0) programı kullanılarak yapıldı. Sayısal değişkenlerin normal dağılıma uygunlukları Kolmogorov-Smirnov testi ile incelendi. Sayısal değişkenler için tanımlayıcı istatistikler

ortalama±standart sapma, kategorik yapıdaki veriler için sayı ve yüzde olarak ifade edildi. Kategorik yapıdaki değişkenler bakımından grupların karşılaştırılması Ki-kare ve Fisher Kesin Ki-kare testi ile yapıldı. Parametrik test varsayımları sağlandığında sayısal değişkenler bakımından iki grubun karşılaştırılmasında iki ortalama arasındaki farkın önemlilik testi, sağlanmadığında ise Mann-Whitney U testi kullanıldı. İki değişken arasındaki doğrusal ilişki Pearson korelasyon analizi ile incelendi. Sonuçlar %95 güven aralığında değerlendirildi ve $p < 0.05$ değeri anlamlı kabul edildi.

3. Bulgular

Çalışmaya alınan HD ve PD hastalarının yaş ortalaması sırasıyla 59.3 ± 11.3 ve 50.7 ± 14.9 yıl idi. SGD'ye göre beslenme durumu bakımından HD hastalarında %41.7 ve PD'lilerde %60.5 oranında malnutrisyon bulguları saptandı ($p > 0.05$). HD hastalarında, ateroskleroza olanlarda serum albumin ($p < 0.001$) düzeyi anlamlı olarak düşük ve CRP ($p < 0.001$), PRC ($p < 0.001$) düzeyleri anlamlı bir şekilde yüksek olduğu belirlendi. Malnutrisyonu olanlarda ise serum albumin ($p < 0.001$) düzeyleri daha düşük ve CRP ($p < 0.001$), PRC ($p = 0.036$) istatistiksel olarak anlamlı bir şekilde daha yüksekti (Tablo 2). HD grubunda PRC ile CRP arasında kuvvetli pozitif bir korelasyon gözlemlendi ($p < 0.001$, $r = 0.62$).

PD hastalarında, ateroskleroza olanlarda serum albumin düzeyi anlamlı olarak düşük ($p = 0.018$) ve CRP ($p = 0.006$) düzeyi, sağ İMK ($p < 0.001$) ile sol İMK ($p < 0.001$), ölçümleri anlamlı olarak daha yüksekti. Ancak PRC ($p = 0.319$) değerleri için anlamlı bir fark bulunmadığı görüldü. Malnutrisyonu olanlarda serum albumin ($p < 0.001$), fosfor ($p = 0.034$), TDKK ($p = 0.016$) değerleri anlamlı derecede daha düşüktü. CRP ($p = 0.728$) ve PRC ($p = 0.414$) ortalama değerleri malnutrisyon olanlarda daha yüksek olmasına rağmen diğer grupla karşılaştırıldığında istatistiksel olarak anlamlı bulunmadı (Tablo 3). PD grubunda PRC ile CRP arasında ise korelasyon gözükmemekteydi ($p = 0.362$, $r = -0.16$).

Tablo 2. HD hastalarının demografik, antropometrik ölçümler ve laboratuvar özellikleri

	HD (n=36)					
	Ateroskleroz (+) (n=28)	Ateroskleroz (-) (n=8)	p	Malnütrisyon (+) (n=15)	Malnütrisyon (-) (n=21)	p
Yaş (yıl)	60,8±9,8	54,1 ±15,1	0,140	61,3±11,4	57,9±11,2	0,385
Cinsiyet(E/K)%	64,3/35,7	50/50	0,683	9/6	13/8	1,00
Süre (ay)	21,1±18,8	16,8±16,4	0,563	23,3±23,2	18,0±13,7	0,394
VKİ (kg/m ²)	26,4±4,1	24,2±4,9	0,220	25,9±4,9	25,9±4,0	0,990
ÜOKÇ (cm)	25,4±3,3	24,2±2,4	0,342	24,3±3,4	25,6±2,8	0,293
TDKK (cm)	12,9±4,7	15,0±4,1	0,261	11,6±5,5	14,6±3,3	0,071
Albumin (mg/dl)	3,3±0,5	4,4±0,1	<0,001	2,9±0,2	4,1±0,3	<0,001
Prealbumin(mg/dL)	30,2±8,0	33,2±16,9	0,480	28,5±6,6	32,5±12,3	0,268
Fosfor (mg/dL)	4,5±1,4	4,1±1,2	0,487	4,4±1,4	4,4±1,4	0,987
Kolesterol(mg/dL)	162,8±41,4	166,3±15,1	0,716	207,4±55,6	180,6±39,5	0,115
Sağ İMK (mm)	0,90±0,24	0,62±0,08	<0,001	0,77±0,23	0,67±0,18	0,155
Sol İMK (mm)	0,95±0,29	0,63±0,07	<0,001	0,81±0,24	0,68±0,11	0,026
CRP (mg/L)	15,9±5,2	4,3±1,6	<0,001	17,8±4,6	10,2±6,2	<0,001
PRC (ng/mL)	0,20±0,12	0,09±0,04	<0,001	0,23±0,11	0,14±0,11	0,036
Fibrinojen(mg/dl)	428,5±151,8	394,1±103,4	0,553	474,0±146,2	382,8±128,9	0,056
Ferritin (ng/dl)	799,2±421,0	754,0±440,2	0,792	814,3±396,0	771,2±444,0	0,766

HD: Hemodiyaliz, E: Erkek, K: Kadın, ÜOKÇ: Üst orta kol çevresi, TDKK: Triseps deri kıvrım kalınlığı, VKİ: Vücut kitle indeksi, İMK: Karotis intima media kalınlığı, PRC: prokalsitonin, CRP: C reaktif protein

Tablo 3. PD hastalarının demografik, antropometrik ölçümler ve laboratuvar özellikleri

	PD (n=38)					
	Ateroskleroz (+) (n=27)	Ateroskleroz (-) (n=11)	p	Malnütrisyon (+) (n=23)	Malnütrisyon (-) (n=15)	p
Yaş (yıl)	55,6±12,0	38,6±14,9	0,001	53,8±12,0	45,9±17,9	0,148
Cinsiyet(E/K)%	77,8/22,2	36,4/63,6	0,024	16/7	9/6	0,797
Süre (ay)	46,9±33,2	45,2±34,4	0,889	43,5±32,5	51,0±34,7	0,504
VKİ (kg/m ²)	27,5±4,1	26,5±11,0	0,773	26,5±4,6	28,3±9,1	0,496
ÜOKÇ (cm)	27,6±2,3	25,4±6,3	0,281	26,4±3,5	28,0±4,4	0,235
TDKK (cm)	13,9±3,3	13,2±5,3	0,650	12,5±3,1	15,6±4,3	0,016
Albumin (mg/dl)	3,1±0,4	3,7±0,7	0,018	2,9±0,3	3,9±0,3	<0,001
Prealbumin(mg/dL)	39,1±12,8	45,8±19,3	0,224	38,5±13,0	45,0±17,4	0,200
P(mg/dL)	4,2±1,1	4,4±0,8	0,641	4,0±1,1	4,7±0,9	0,034
Kolesterol(mg/dL)	201,0±54,1	186,6±43,4	0,440	207,4±55,6	180,6±39,5	0,115
Sağ İMK (mm)	0,80±0,22	0,56±0,92	<0,001	0,77±0,23	0,67±0,18	0,155
Sol İMK (mm)	0,82±0,21	0,60±0,08	<0,001	0,81±0,24	0,68±0,11	0,026
CRP (mg/L)	16,4±7,6	8,6±6,8	0,006	14,6±8,3	13,6±8,1	0,728
PRC (ng/mL)	0,45±0,95	0,42±0,47	0,319	0,54±1,0	0,30±0,16	0,414
Fibrinojen(mg/dl)	510,9±135,9	489,7±135,6	0,665	523,7±141,4	475,8±121,6	0,289
Ferritin (ng/dl)	640,9±432,0	741,5±505,0	0,539	715,0±498,9	601,1±367,2	0,453

4. Tartışma

SDBY hastalarında ölümlerin yaklaşık %55'inden aterosklerotik kalp hastalığının sorumlu

olduğu bilinmektedir ^(12,19). Bu hasta grubunda, malnütrisyon da yüksek oranda eşlik etmektedir ve farklı diyaliz yöntemleri uygulanan hastalarda benzer olduğu bildirilmiştir ^(20,21). Yapılan çalışmalar

KBH hastalarında, inflamasyon ile kardiyovasküler hastalıklar arasında oluşan kuvvetli etkileşime benzer bir ilişkinin inflamasyon ile malnutrisyon arasında da olduğunu göstermektedir⁽¹²⁾

Leaway ve ark. düşük serum albumin düzeyinin visseral protein depolarındaki azalmayı ve protein malnutrisyonunu yansıttığını belirtmişlerdir.⁽²²⁾ Stenvinkel ve ark. da HD hastalarında yapmış oldukları bir çalışmada malnutrisyonlu hastalarda olmayanlara oranla anlamlı derecede albumin düzeylerinde düşüş ve kardiyovasküler hastalık riskinde artış saptamışlardır.⁽¹²⁾ Hipoalbuminemisinin KBH hastalarında primer nedeninin besin alımındaki azalma olduğu belirtilir. Ancak bu durum böbrek yetmezliği bulunmayan olgularda hipoalbuminemiye sıklıkla yol açmamaktadır. Malnutrisyon olmayan HD hastalarında da bazen albumin düzeyleri düşük olmakta ve malnutrisyon derecesine göre azalmaktadır. Ayrıca malnutrisyon olan ve olmayan diyaliz öncesi hastalar arasında serum albumin seviyeleri arasında anlamlı bir fark bulunmamaktayken, inflamasyon varlığında değişiklik göstermektedir.⁽²³⁾ İnflamasyon bunu albumin sentezini baskılayarak ve damar dışına albumin transferini sağlayarak yapmaktadır ve böylece yetersiz protein alımı ile birlikte inflamasyon, serum albumin düzeyinde anlamlı bir azalmaya neden olmaktadır.⁽²⁴⁾ Serum albumin düzeyi 3.5 g/dl'nin altında olan ve diyaliz dozu, protein katabolizma hızı arasında fark olmayan hasta gruplarında ise en önemli farkın serum akut faz proteinlerinde olduğu gösterilmiştir.⁽²⁵⁾

Pro-inflamatuvar sitokinler; IL-1, IL-6, TNF ve CRP, KBH hastalarında yüksek düzeyde bulunabilmektedir.⁽²⁶⁾ Bazı çalışmalar, böbrek yetmezlikli hastalarda serum IL-6, IL-1, ve TNF- α düzeylerinde anlamlı artış göstermiş ancak diyaliz ve prediyaliz hastaları arasında fark gözlenmemişken^(27, 28), bazı çalışmalarda yeni diyalize başlayan hastalarda inflamatuvar belirteçlerde yükselme bulunmuştur.⁽²⁹⁾

Bologa ve ark.'nın HD hastalarında yaptığı bir çalışmada artmış sitokin seviyesinin düşük albumin ile korele olduğu ve hasta sağ kalım oranını etkilediği vurgulanmıştır.⁽³⁰⁾ Bergström ve ark. ise HD tedavisinin ilk yılında olan hastalarda, CRP'nin serum albumin düzeyini en iyi gösteren parametre olduğunu ve mortalite riskini albumin düzeyinden daha iyi öngördüğünü belirtmişlerdir.⁽⁴⁾ Stenvinkel ve ark. yapmış oldukları çalışmada malnutrisyonlu hastalarda inflamatuvar bir sürece işaret eden, anlamlı bir şekilde yüksek CRP düzeyleri tespit etmişlerdir.⁽¹²⁾ Zimmerman ve ark. CRP ve albumin

ikilisinin HD hastalarında bütün ölüm nedenleri için bağımsız göstergesi olduğunu bulmuştur.⁽⁶⁾

HD hastalarında, yeni bir inflamasyon belirteci olan PRC ile diğer belirteçlerin ilişkisini göstermek için yapılan bir çalışmada, PRC ile IL-6 ve CRP arasında kuvvetli bir pozitif korelasyon varken prealbumin arasında negatif korelasyon izlenmiş,⁽³¹⁾ Level ve ark. 62 HD hastasında plasma PRC düzeylerini ölçerek malnutrisyon ve inflamasyon belirteci olarak kullanılan albumin, prealbumin, CRP, IL-6, fibrinojen ile korelasyonunu çalışmışlar,⁽³²⁾ PRC düzeyleri ile CRP, IL-6 ve fibrinojen arasında pozitif korelasyon varken albumin ile negatif korelasyon bulmuşlar. Ancak PRC düzeyleri ile prealbumin arasında ve diğer malnutrisyon parametreleri arasında bir ilişki bulmamışlar ve HD hastalarında PRC'nin güvenilir bir inflamasyon belirteci olduğunu göstermişlerdir. Chauveau ve ark. HD hastalarında yapmış oldukları bir çalışmada beraber artmış CRP ve PRC düzeylerini malnutrisyonla ilişkili bulmuşlar.⁽³³⁾ Benzer olarak Schmidt ve ark. HD hastalarında sistemik infeksiyon bulgusu olmadığı halde kronik mikroinflamasyonun bir göstergesi olarak PRC düzeylerinde artış göstermişler,⁽³⁴⁾ Güz ve ark. PD hastalarında PRC'nin CRP ve diğer geleneksel inflamasyon belirteçleriyle ilişkisini göstermek için 51 PD, 74 HD ve 34 üremik olmayan hasta ile yapmış oldukları çalışmada PD hastalarında PRC düzeylerinin üremik olmayan gruba göre yüksek olmasına rağmen HD grubu ile aralarında anlamlı bir fark gözlemlenmemişler ve inflamasyonun belirlenmesinde, takibinde CRP gibi belirteçlere yardımcı olarak kullanılabileceğini belirtmişlerdir.⁽³⁵⁾

Bizim çalışmamızda, PD hastalarında malnutrisyon prevalansı yüksek olmakla birlikte HD hastaları arasında anlamlı bir fark bulunmadı. HD ve PD hastalarında malnutrisyon saptananlarda serum albumin düzeyleri istatistiksel olarak anlamlı bir şekilde düşüktü. Malnutrisyon tespit edilenlerde PRC ve CRP düzeyleri ile serum albumin arasında negatif bir korelasyon vardı ancak prealbumin ile arasında bir ilişki yoktu. Ayrıca CRP ile PRC arasında pozitif bir korelasyon gözlenmekteydi. Bu bulgular Level ile Visvardis ve ark.'nın çalışmalarına benzerdi^(31, 32). PRC ve CRP düzeylerin kombine edilmesi, serum albumin düzeyini daha iyi gösteren bir parametre olacağını göstermektedir.

KBH'da ateroskleroza etkileyen faktörler araştırıldığında; yaş ve cinsiyet gibi iki risk faktörü eşitlendiğinde CRP yüksekliğinin ateroskleroz riski

için bağımsız olarak etkili bir faktör olduğu belirlenmiştir⁽¹²⁾. Wanner ve ark.'nın 280 stabil HD hastasında yaptıkları bir çalışmada; 4 yıllık izlem sonunda hastaların %44'ünün öldüğünü, bu ölümlerin de %60'ının kardiyovasküler nedenlerden kaynaklandığını tespit etmişlerdir. Ayrıca bu hastalarda, CRP düzeyi ile ölüm arasında pozitif ilişki gösterilmiştir⁽³⁶⁾. Angela ve ark. tarafından PD hastalarında CRP'nin HD hastalarında olduğu gibi kardiyovasküler mortalite ile kuvvetli ilişkisi olup olmadığını çalışmışlar ve PD hastalarında da anlamlı olarak bağımsız prognostik değer ifade ettiğini göstermişlerdir.⁽³⁷⁾ Visvardis ve ark. HD hastalarında PRC ile IL-6 ve CRP arasında kuvvetli bir pozitif korelasyon saptamışlardır⁽³¹⁾. Sylvie ve ark. da PD hastalarında benzer bir sonuç bulmuşlar⁽³⁴⁾.

Bizim çalışmamızda da HD grubunda CRP ve PRC ateroskleroza olanlarda anlamlı bir şekilde yüksek bulundu. PD hastalarında ateroskleroza olanlarda CRP düzeylerinde anlamlı bir yükseklik vardı ama beraberinde PRC'nin ortalama değerleri yüksek olduğu halde istatistiksel olarak anlamlı bir fark bulunmadı. Bu durum belki bu grupta yaş ve cinsiyet eşitsizliğine bağlı olabilir. Literatürdekine benzer bir şekilde HD grubunda PRC ile CRP arasında kuvvetli pozitif bir korelasyon gözlemlerken PD grubunda ise böyle bir ilişki bulamadık. Bu da çalışmanın küçük ölçekte yapılmış olmasından kaynaklanıyor olabilir. Çalışma sonuçlarına göre HD hastalarında kronik inflamasyonu değerlendirmede PRC ve CRP birlikte kullanımının ayrı ayrı kullanımlarından daha duyarlı olabileceği söylenebilir. Bu bulguları destekleyecek geniş kapsamlı ileri çalışmalara ihtiyaç olacaktır.

5. Sonuç

Diyaliz hastalarında malnutrisyon, ateroskleroz ve inflamasyon birbirleriyle çok yakından ilişkili faktörlerdir. İnflamasyonun daha çok malnutrisyonla birlikte olduğu ve dolaylı yoldan ateroskleroza neden olabileceği düşünülebilir. İnflamasyon belirteçlerinden CRP ile PRC düzeylerin kombine edilmesi diyaliz hastalarında kronik inflamasyonun güvenilir bir belirteci olacaktır. Patojenezin daha iyi anlaşılmasıyla SDBY hastalarındaki kabul edilemez derecede yüksek olan morbidite ve mortalite oranlarının azalmasını ümit etmekteyiz.

Kaynaklar

1. Sezer S, Ozdemir FN, Arat Z, Turan M, Haberal M. Triad of malnutrition, inflammation, and

atherosclerosis in hemodialysis patients. *Nephron*. 2002;91(3):456-62.

2. Hakim RM, Levin N. Malnutrition in hemodialysis patients. *Am J Kidney Dis*. 1993;21(2):125-37.
3. Lazarus JM. Nutrition in hemodialysis patients. *Am J Kidney Dis*. 1993;21(1):99-105.
4. Bergström JHO, Heimbürger O, Lindholm B, Qureshi Ar. Elevated serum c reactive protein is a strong predictor of increased mortality and low serum albumin in hemodialysis (HD) patients. *J Am Soc Nephrol* 1995; 6:573.
5. Lobbodez T, Pujo M, el Haggan W, Hurault de Ligny B, Levaltier B, Ryckelynck JP. Prevention of malnutrition in peritoneal dialysis patients. *Nephrologie*. 2003;24(7):387-9.
6. Zimmermann J, Herrlinger S, Pruy A, Metzger T, Wanner C. Inflammation enhances cardiovascular risk and mortality in hemodialysis patients. *Kidney Int*. 1999;55(2):648-58.
7. Papayianni A, Alexopoulos E, Giamalis P, Gionanlis L, Belechri AM, Koukoudis P, et al. Circulating levels of ICAM-1, VCAM-1, and MCP-1 are increased in haemodialysis patients: association with inflammation, dyslipidaemia, and vascular events. *Nephrol Dial Transplant*. 2002;17(3):435-41.
8. Salonen JT, Yla-Herttuala S, Yamamoto R, Butler S, Korpela H, Salonen R, et al. Autoantibody against oxidised LDL and progression of carotid atherosclerosis. *Lancet*. 1992 11;339(8798):883-7.
9. Valente AJ, Rozek MM, Sprague EA, Schwartz CJ. Mechanisms in intimal monocyte-macrophage recruitment. A special role for monocyte chemoattractant protein-1. *Circulation*. 1992;86(6 Suppl):III20-5.
10. Sarnak MJ, Levey AS. Cardiovascular disease and chronic renal disease: a new paradigm. *Am J Kidney Dis*. 2000;35(4 Suppl 1):S117-31.
11. London GM, Fabiani F, Marchais SJ, de Vernejoul MC, Guerin AP, Safar ME, et al. Uremic cardiomyopathy: an inadequate left ventricular hypertrophy. *Kidney Int*. 1987;31(4):973-80.

12. Stenvinkel P, Heimbürger O, Paulsen F, Diczfalussy U, Wang T, Berglund L, et al. Strong association between malnutrition, inflammation, and atherosclerosis in chronic renal failure. *Kidney Int.* 1999;55(5):1899-911.
13. Stenvinkel P, Heimbürger O, Wang T, Elinder C-G, Bergström J, Lindholm B. A syndrome of malnutrition, inflammation and atherosclerosis (MIA) is associated with elevated serum hyaluronan and increased mortality in chronic renal failure (CRF). *J Am Soc Nephrol* 1999; 10: 182A
14. Ikizler TA, Wingard RL, Harvell J, Shyr Y, Hakim RM. Association of morbidity with markers of nutrition and inflammation in chronic hemodialysis patients: a prospective study. *Kidney Int.* 1999;55(5):1945-51.
15. Keane WF, Collins AJ. Influence of comorbidity on mortality and morbidity in patients treated with hemodialysis. *Am J Kidney Dis.* 1994 Dec;24(6):1010-8.
16. Devereux RB. Method of recognition and assessment of left ventricular hypertrophy. *Medicographia* 1995;17:12.
17. Detsky AS, McLaughlin JR, Baker JP, Johnston N, Whittaker S, Mendelson RA, et al. What is subjective global assessment of nutritional status? *JPEN J Parenter Enteral Nutr.* 1987 Jan;11(1):8-13.
18. Sezer S, Ozdemir FN, Afsar B, Colak T, Kizay U, Haberal M. Subjective global assessment is a useful method to detect malnutrition in renal transplant patients. *Transplant Proc.* 2006;38(2):517-20.
19. Cheung AK, Sarnak MJ, Yan G, Berkoben M, Heyka R, Kaufman A, et al. Cardiac diseases in maintenance hemodialysis patients: results of the HEMO Study. *Kidney Int.* 2004;65(6):2380-9.
20. Marckmann P. Nutritional status of patients on hemodialysis and peritoneal dialysis. *Clin Nephrol.* 1988;29(2):75-8.
21. Tonbul HZ, Demir M, Altintepe L, Guney I, Yeter E, Turk S, et al. Malnutrition-inflammation-atherosclerosis (MIA) syndrome components in hemodialysis and peritoneal dialysis patients. *Ren Fail.* 2006;28(4):287-94.
22. Leavey SF, Strawderman RL, Jones CA, Port FK, Held PJ. Simple nutritional indicators as independent predictors of mortality in hemodialysis patients. *Am J Kidney Dis.* 1998;31(6):997-1006.
23. Stenvinkel P, Heimbürger O, Lindholm B, Kaysen GA, Bergstrom J. Are there two types of malnutrition in chronic renal failure? Evidence for relationships between malnutrition, inflammation and atherosclerosis (MIA syndrome). *Nephrol Dial Transplant.* 2000;15(7):953-60.
24. Kaysen GA, Stevenson FT, Depner TA. Determinants of albumin concentration in hemodialysis patients. *Am J Kidney Dis.* 1997;29(5):658-68.
25. Kaysen GA, Rathore V, Shearer GC, Depner TA. Mechanisms of hypoalbuminemia in hemodialysis patients. *Kidney Int.* 1995;48(2):510-6.
26. Plata-Salaman CR. Cytokines and anorexia: a brief overview. *Semin Oncol.* 1998;25(1 Suppl 1):64-72.
27. Herbelin A, Urena P, Nguyen AT, Zingraff J, Descamps-Latscha B. Elevated circulating levels of interleukin-6 in patients with chronic renal failure. *Kidney Int.* 1991;39(5):954-60.
28. Pereira BJ, Shapiro L, King AJ, Falagas ME, Strom JA, Dinarello CA. Plasma levels of IL-1 beta, TNF alpha and their specific inhibitors in undialyzed chronic renal failure, CAPD and hemodialysis patients. *Kidney Int.* 1994;45(3):890-6.
29. Pereira BJ, Poutsika DD, King AJ, Strom JA, Narayan G, Levey AS, et al. In vitro production of interleukin-1 receptor antagonist in chronic renal failure, CAPD and HD. *Kidney Int.* 1992;42(6):1419-24.
30. Bologa RM, Levine DM, Parker TS, Cheigh JS, Serur D, Stenzel KH, et al. Interleukin-6 predicts hypoalbuminemia, hypocholesterolemia, and mortality in hemodialysis patients. *Am J Kidney Dis.* 1998;32(1):107-14.
31. Visvardis G, Griveas I, Fleva A, Giannakou A, Papadopoulou D, Mitsopoulos E, et al. Relevance of procalcitonin levels in comparison

- to other markers of inflammation in hemodialysis patients. *Ren Fail.* 2005;27(4):429-34.
32. Level C, Chauveau P, Delmas Y, Lasseur C, Pelle G, Peuchant E, et al. Procalcitonin: a new marker of inflammation in haemodialysis patients? *Nephrol Dial Transplant.* 2001;16(5):980-6.
33. Chauveau P, Level C, Lasseur C, Bonarek H, Peuchant E, Montaudon D, et al. C-reactive protein and procalcitonin as markers of mortality in hemodialysis patients: a 2-year prospective study. *J Ren Nutr.* 2003;13(2):137-43.
34. Opatrna S, Klaboč J, Opatrny K, Jr., Holubec L, Tomsu M, Sefrna F, et al. Procalcitonin levels in peritoneal dialysis patients. *Perit Dial Int.* 2005;25(5):470-2.
35. Guz G, Colak B, Hizel K, Reis KA, Erten Y, Bali M, et al. Procalcitonin and conventional markers of inflammation in peritoneal dialysis patients and peritonitis. *Perit Dial Int.* 2006;26(2):240-8.
36. Wanner C, Zimmermann J, Schwedler S, Metzger T. Inflammation and cardiovascular risk in dialysis patients. *Kidney Int Suppl.* 2002 (80):99-102.
37. Wang AY, Woo J, Lam CW, Wang M, Sea MM, Lui SF, et al. Is a single time point C-reactive protein predictive of outcome in peritoneal dialysis patients? *J Am Soc Nephrol.* 2003;14(7):1871-9.

