

CELAL BAYAR ÜNİVERSİTESİ TIP FAKÜLTESİ

İç Hastalıkları Anabilim Dalı

Nefroloji Bilim Dalı

**PREDİYALİTİK HASTALARDA VOLÜM PARAMETRELERİ İLE
MALNUTRİSYON ALT TIPLERİ ARASINDA İLİŞKİ**

NEFROLOJİ YAN DAL UZMANLIK TEZİ

Uzm. Dr. Dilek ASLAN KUTSAL

Tez Danışmanı

Prof. Dr. Seyhun KÜRŞAT

Manisa, 2012

ÖNSÖZ

Nefroloji yan dal eğitimim boyunca bilgi ve tecrübesinden faydalandığım, eğitimime çok büyük katkısı bulunan, zorlandığım her anda desteğini gördüğüm değerli bilim dalı başkanımız Prof. Dr. Seyhun KÜRŞAT'a şükran ve minnetlerimi sunarım. Ege Üniversitesi Nefroloji Bilim Dalı'nda değerli bilgileri, deneyimleri ve vizyonları ile bana yön veren değerli hocalarım Prof. Dr. Fehmi AKÇİÇEK, Prof. Dr. Ali BAŞÇI, Prof. Dr. Ercan OK, Prof. Dr. Hüseyin TÖZ, Prof. Dr. Mehmet ÖZKAHYA ve Doç. Dr. Gülay AŞÇI'ya çok teşekkür ederim.

Bu tezin tüm aşamalarında fikirleri ile değerli katkılarda bulunan ve her aşamasında görüşlerinden yaralandığım sevgili hocam Prof. Dr. Seyhun KÜRŞAT'a en içten teşekkürlerimi sunmayı bir borç bilirim. İhtisas sürem boyunca ve bu tezin hazırlanması aşamasında birlikte çalıştığım, kader arkadaşım ve ortağım Uzm. Dr. Ayça KENDİRCİ İNCİ'ye, değerli hocam Prof. Dr. Cevval ULMAN'a, birlikte çalışmaktan mutlu olduğum sevgili Uzm. Dr. Hale AKAN'a, yardımlarından dolayı çok teşekkür ederim. Diyalizde birlikte çalıştığım Selver ve Külter hemşire hanımlara, dahiliye bölümünde birlikte çalıştığım tüm asistan arkadaşlarıma, Kardiyoloji bölümündeki tüm asistan arkadaşlarıma ve Ege Üniversitesi Nefroloji bilim dalında beraber çalıştığım tüm doktor arkadaşlarıma yardım ve destekleri için çok teşekkür ederim.

En büyük destekçim ve hayat arkadaşım, sevgili eşim **Cemil KUTSAL**'a ve ihtisasımla beraber büyüyen sevgili kızım **IRMAK**'a, daima sevgi ve destekleriyle yanımda olan aileme, göstermiş oldukları anlayış ve sabırdan dolayı sonsuz şükran ve teşekkürlerimi sunarım.

Dilek ASLAN KUTSAL

İÇİNDEKİLER

SAYFA

I. GİRİŞ	1
II. GENEL BİLGİLER	3
2.1. KRONİK BÖBREK YETMEZLİĞİ	
2.1.1. Tanım ve Evrelendirme.....	3
2.1.2. Etyoloji ve Prevalans.....	4
2.2. KRONİK BÖBREK YETMEZLİĞİ VE KARDİOVASKÜLER HASTALIKLAR.....	5
2.3 KRONİK BÖBREK YETMEZLİĞİ VE MALNUTRİSYON	
2.3.1. Tanım ve Malnutrisyon Değerlendirme.....	8
2.3.2. Nutrisyonel Durumun Değerlendirilmesi.....	9
2.3.3. Malnutrisyon Nedenleri.....	11
2.4. İNFLAMASYON BELİRTEÇLERİ	
2.4.1. hs-CRP.....	17
2.4.2. IL-6.....	18
2.4.3. IL-1 β	18
2.4.4. TNF- α	19
2.5. KRONİK BÖBREK YETMEZLİĞİ-VOLÜM-MALNUTRİSYON.....	20
2.6. MALNUTRİSYON, İNFLAMASYON ve ATEROSKLEROZİS (MIA) SENDROMU.....	22
III. GEREÇ ve YÖNTEM.....	24

3.1.Human Transferrin, IL-1 β , Human TNF- α , Fetuin-A, human IL-6, prealbümin,NT-ProBNP,hs-CRP,IGFBP3,IGF-1çalışma metodları.....	24
3.2.Malnutrisyonun Değerlendirilme.....	27
3.3. Ekokardiyografik Değerlendirme.....	28
3.4. İstatistiksel Analiz.....	29

IV. BULGULAR.....	30
V.TARTIŞMA.....	38
VI. ÖZET.....	47
VII.İNGİLİZCE ÖZET.....	49
VIII. KISALTMALAR.....	51
IX.KAYNAKLAR.....	53

I-GİRİŞ

Kronik böbrek yetmezliği olan hastalarda renal fonksiyonların azalması ile vücutta toksik atık maddelerin yanı sıra su ve tuz birikimine bağlı ortaya çıkan volüm fazlalığı ve birlikte yetersiz protein ve enerji alımı öne çıkmaktadır. Renal replasman tedavisine başlanmamış olan hastalarda glomeruler filtrasyon hızının 50 ml/dak/1.73m² 'nin altına inmesi ile oral alımın bozulmaya başladığı ve böbrek yetmezliği ilerledikçe bu bozulmanın arttığı ve malnütrisyon zemin hazırladığı saptanmıştır. Kronik böbrek yetmezliği olan hastalarda malnütrisyon %40'lara varan yüksek oranlarda görülmekte ve kardiyovasküler mortaliteyi arttıran bağımsız bir risk faktörü olarak tanımlanmaktadır.

Kronik böbrek yetmezliğinde malnütrisyon etyolojisi komplekstir. Malnutrisyon Tip 1 ve Tip 2 olmak üzere iki alt gruba ayrılmıştır. Tip 1,üremik sendroma bağlı iştahsızlık ,bulantı nedeniyle yetersiz protein ve enerji alımı ile ortaya çıkmakta ,yeterli diyaliz ve beslenme desteği ile düzelmektedir. İnflamasyon ve ortamda bulunan sitokinlerin oluşumuna aracılık ettiği Tip 2 malnutrisyon ise yeterli beslenme desteği sağlandığı halde kısmen düzelmekte ya da hiç düzelme olmamaktadır.

İnflamasyon üremide %30-60'lara varan yüksek oranda görülmektedir. Volüm yüklenmesi renal fonksiyonlarda azalmayla birlikte ortaya çıkan ve üremide inflamasyon oluşumuna yol açan önemli nedenlerden birisidir. Proinflamatuvar sitokinlerin (high sensitive CRP(hs-CRP), IL-6, TNF-alfa gibi) protein sentezi üzerine negatif etkileri mevcuttur. Proinflamatuvar sitokinlerin sadece malnutrisyon gelişiminde değil hızlanmış ateroskleroz patogenezinde de önemli rol oynadığı ve KBY hastalarında artan mortalite ile de ilişkili olduğu gösterilmiştir.

Bu çalışmada inflamasyon olan ve olmayan malnutrisyon alt grupları arasında volüm durumu açısından istatistiksel farklılık olup olmadığı tespit edilecektir. İnflamasyonla birlikte olan malnutrisyon alt tipi ile hipervolemi bulunup bulunmadığı ortaya konulmaya çalışılacaktır. Planladığımız bu çalışmada hipervoleminin inflamatuvar yanıtın ortaya çıkmasına neden olarak Tip 2 malnutrisyonun oluşmasına ve ağırlaşmasına yol açtığını düşündük. Ekokardiyografik parametreler ve serumda ölçülen NT-proBNP ile volüm durumu belirlenen hipervolemik hastalarda inflamasyon belirteçleri ile malnütisyon arasında bir ilişki saptandığı takdirde ,volüm fazlalığını tedavi etmekle malnutrisyon bulgularının gerileyip gerilemediğini araştırmak için temel oluşturan bir nitelik kazanmış olacaktır.

II. GENEL BİLGİLER

2.1 KRONİK BÖBREK YETMEZLİĞİ

2.1.1 Tanım ve Evrelendirme

Kronik böbrek yetmezliği (KBY), altta yatan böbrek hastalığının nedeninden bağımsız olarak 3 aydan uzun süren böbrek hasarı (Böbrek hasarı; böbreğin yapısal veya fonksiyonel anormalliklerinin hasar göstergeleri olan kan veya idrar testleri veya görüntüleme çalışmalarının varlığı) olması ve/veya böbrek hasarı olsun ya da olmasın, 3 ay veya daha uzun süreli glomerüler filtrasyon hızının (GFH) 60 ml/dk/1.73 m²'nin altına inmesi durumu olarak tanımlanmaktadır. KBY'de glomerüler filtrasyon değerinde azalmanın sonucu böbreğin sıvı solüt dengesini ayarlama ve metabolik, endokrin fonksiyonlarda kronik, ilerleyici bir bozulma hali söz konusudur. KBY'nin tanımı ve evrelerine ilişkin kılavuz 2002 yılında National Kidney Foundation (NKF-K/DOQI) tarafından yayınlanmıştır. KBY evrelerinin kesin sınırlarla ayrılması güç olduğu için fonksiyonel değişikliklere göre klinik açıdan yararlı olacağı düşünülen NKF-K/DOQI Kronik böbrek hastalığını 5 evrede incelenmesinin hastalığın ağırlığının ve beklenen komplikasyonların gösterilmesi nedeniyle önermektedir. KBY hesaplanan GFH'na göre evrelendirilmiştir. (Tablo-1) GFH değeri azaldıkça KBY'ne bağlı komplikasyon gelişim riski de artmaktadır (1).

Tablo-1 KRONİK BÖBREK YETMEZLİĞİ EVRELEMESİ

EVRE	TANIM	GFH (ml/dk/1.73m²)
Evre 0	Artmış risk	≥ 90 +mikroalbüminüri/albuminüri yok
Evre 1	Böbrek hasarı (normal GFH ile birlikte)	≥ 90 +mikroalbüminüri/albuminüri var
Evre 2	Hafif GFH azalması	60-89 +mikroalbüminüri/albuminüri var
Evre 3	Orta düzeyde GFH azalması	30-59
Evre 4	Şiddetli GFH azalması	15-29
Evre 5	Son Dönem Böbrek Yetmezliği	<15

2.1.2. Etyoloji ve Prevalans

KBY'ne götüren en sık etyolojik nedenler , toplumlara göre değişiklik göstermekle birlikte diyabetik ve hipertansif nefropatilerdir. Ülkemizde Türk Nefroloji Derneği Kayıt Sistemi 2009 yılı rapor özetinde son dönem böbrek yetmezliği etyolojisinde diabetes mellitus en sık rastlanan nedendir. Sıklığı geçen yıllara göre artmaya devam etmektedir. Etyolojide yüksek oranda bulunan hipertansiyonun primer mi, yoksa tespit edilmemiş başka bir sonuca göre gelişen renal yetersizliğe bağlı sekonder hipertansiyon mu olduğu tartışmalıdır. 2009 yıl sonu itibarıyla kronik HD programında izlemde olan hastaların etyolojik nedenlere göre dağılımında ilk sırada Diyabetes mellitus

(DM)%30.6), ikinci sırada hipertansiyon (HT) %27.6 ve üçüncü sırada glomerüler hastalıklar (%8.2) yer almaktadır (2).

Toplumda KBY sıklığının giderek artması ve hastalığın optimal saptanma, önlenme ve tedavisinin bilinmiyor oluşu nedeniyle KBY ve komplikasyonları önemli bir toplum sağlığı problemi olmaya devam etmektedir.

Türkiye’de kronik böbrek hastalığı prevalans araştırması Chronic REnal Disease In Turkey (CREDIT) tamamlandı ve kronik böbrek hastalığı(KBH) prevalansı %15.7 bulundu. Diğer deyişle yaklaşık yetişkin 6 kişiden birisinde KBH vardır. Düşük GFH (<60 ml/dk) olan hasta oranı ise %5.2 olup her 20 yetişkinin birisinde kritik düzeyde KBH olduğu saptanmıştır. Böbrek hastalığı açısından risk oluşturan komorbid durumların sıklığı yüksek bulunmuştur.

- HT oranı %32,7
- DM oranı %12,7
- Dislipidemi %76.3
- Obezite %20.1
- Metabolik sendrom %31,3

Komorbid hastalığı veya durumu olanlarda sağlıklı bireyler ile karşılaştırıldığında, GFH, serum kreatinin ve mikroalbüminüri gibi ortalama böbrek fonksiyonunu ve/veya hasarını gösteren değerler anlamlı olarak daha bozuk bulunmuştur (3).

2.2. KRONİK BÖBREK YETMEZLİĞİ

ve

KARDİOVASKÜLER HASTALIKLAR

Kronik böbrek yetersizliği olan hastalarda en önemli mortalite ve morbidite nedeni kardiyovasküler hastalıklar olup, tüm ölümlerin yaklaşık %50’sinden ve hastane yatışlarının %20’sinden sorumludur (4).

KBY hastalarında renal replasman tedavisi endikasyonu gerektiği dönemde koroner arter hastalığı prevalansı ve kardiyovasküler hastalıktan ölüm riski en yüksek düzeye ulaşmıştır (5).

Böbrek yetmezliğinin inflamasyon ve diğer geleneksel olmayan risk faktörleri ile ilişkili olması ve bu risk faktörlerinin de doğrudan olumsuz kardiyovasküler olayları artırması, kronik böbrek yetmezliğinde ölüm riskinin yüksek olmasına yol açan nedenlerdendir (6). Genel populasyon içinde risk oluşturan ileri yaş, sigara içimi, diyabetes mellitus ve hipertansiyonun yanı sıra KBY hasta grubuna spesifik, geleneksel olmayan risk faktörleri olarak tanımlananlar arasında şunlar sıralanabilir: vasküler kalsifikasyon, **hipervolemi**, artmış kalsiyum fosfor çarpımı, yüksek parathormon düzeyleri, hiperhomosisteinemi, lipid metabolizma bozuklukları, artmış oksidatif stres, artmış serbest radikaller ve düşük antioksidan düzeyleridir (7,8). Bu geleneksel olmayan risk faktörleri içinde yapılan çalışmalardan biri olan Modification of Diet in Renal Disease (MDRD) çalışmasında yüksek C-reaktif protein düzeyi (3.0mg/L veya üzerinde)ve hipoalbüminemi evre 3-4 KBY hastalarında tüm nedenlere bağlı mortalite de bağımsız risk faktörü olarak bulunmuş , yüksek CRP ise kardiyovasküler ölümün bağımsız bir öngördürücüsü olduğu belirlenmiştir (9).

Böbrek hastalığının süresi, şiddeti ve tipine bağlı olarak kardiyovasküler hastalıkların ortaya çıkış şekli değişmektedir. Orta düzeyde böbrek yetmezliği olanlarda sol ventrikül hipertrofisi %40 iken diyaliz hastalarında %75'e çıkmaktadır (10). GFH düşüşünün en yüksek olduğu dönemde kardiyovasküler mortalitenin de en yüksek olduğu gösterilmiştir (11).

Kardiyovasküler hastalığı olan bireylerde yapılan bir çalışmada uzun süreli mortalite ve yeni kardiyovasküler morbidite ile azalmış kreatinin klirensinin anlamlı derecede ilişkili olduğu ve bu ilişkinin yaş, cins, sigara, kan basıncı, lipidler gibi diğer etkenlerden bağımsız olduğu belirlenmiştir. Bu çalışmada hesaplanmış kreatinin klirensi 45—59 ml/dak/1.73 m² olan olgularda tüm nedenlere bağlı ölüm için tehlike oranı 1.63 (%95 CI 1.01-2.63) iken, kreatinin klirensinin 30 ml/ dak/1.73 m²'nin altına düşmesi ile birlikte hazard oranının 5.74'e (%95 CI 2.40—13.77) yükseldiği görülmüştür.

Kreatinin klerinsinde her 10 ml/dak azalma göreceli ölüm oranını %33 arttırmaktadır (12).

Ülkemizde 2009 yılında ölen hemodiyaliz hastalarının ölüm nedenlerine göre dağılımına bakıldığında, tüm ölümlere oranı %52.1 ile ilk sırada kardiyovasküler nedenler oluşturmaktadır (13). Koroner arter hastalığı için azalmış GFH'nin bağımsız bir risk faktörü olduğunu gösteren çalışmalar mevcuttur. Yapılan bir çalışmada bilinen kardiyovasküler riski olan hastalar dışlandığında hafif-orta şiddetteki kronik böbrek hastalığının bağımsız olarak kardiyovasküler hastalık riskini arttırdığı gösterilmiştir (14). Yapılan başka bir çalışmada daha önce bilinen koroner arter hastalığı risk faktörlerine (diabet, hipertansiyon, stroke öyküsü) sahip olan hastalarda, böbrek fonksiyon bozukluğunun kardiyovasküler risk oranını daha da arttırdığı gösterilmiştir. Bu çalışmada kreatinin seviyesi ≥ 1.4 mg/dL olan hastalarda, daha düşük olanlarla karşılaştırıldığında, kreatinin seviyesi yüksek olanlarda kardiyovasküler risk %40 daha fazla artmış olarak bulunmuştur (15).

Tüm nedenlere bağlı ölüm ve kardiyovasküler ölümlerin diyaliz gerektirmeyen kronik böbrek yetersizliği olan kişilerdeki ilişkiyi ele alan sistematik bir derlemede, 39 araştırma incelenmiş ve böbrek yetersizliğinin derecesi ile mortalite arasında katlanarak artan bir ilişki izlenmiştir (16).

Son dönem böbrek yetmezliği hastalarında yapılan sistematik ekokardiyografik incelemeler bu hastalarda görülen kapak hastalıklarının nedeninin sol atriyum ve sol ventrikül dilatasyonu ile beraber fazla sıvı yüklenmesi olduğunu göstermektedir. KBY hastalarında saptanan mitral ve triküspit kapak yetersizliklerinin fonksiyonel olduğu, hemodiyaliz programındaki bu hastalara yoğun ultrafiltrasyon uygulanarak, bu patolojilerin ortadan kalktığı gösterilerek ispatlanmıştır (17).

KBY hastalarında en sık görülen KV hastalık formu LVH'dir. 602 hastayı içeren bir çalışmada Evre 2 KBY hastalarında %11.49, evre 3 KBY hastalarında %16.43, evre 4 KBY hastalarında %29.49, evre 5 KBY

hastalarında %44.75 ve diyalize giren hastalarda %53.72 olan LVH prevalansı bulunmuştur (18). Daha önceki çalışmalarda hafif böbrek yetmezliği olan (GFH 50-75 ml/dk) hastalarda %30 LVH prevalansı belirtilmiştir (10).

GFH'da hafif-orta derecede azalma olan (GFH 60 ± 21 ml/dk/ $1.73m^2$) hastalarda KBY'nin çok erken döneminde kardiyovasküler remodeling ve extrasellüler sıvı fazlalığı gösterilmiştir. Extrasellüler sıvı fazlalığı ve kardiyak, vasküler remodeling ve hipertrofi arasındaki bağımsız ilişki KBY hastalarında artmış kardiyovasküler riske neden olabilir. Extrasellüler sıvının erken terapötik kontrolü KBY hastalarında kardiyovasküler (KV) olayları azaltabilir (19).

2.3. KRONİK BÖBREK YETMEZLİĞİ VE MALNUTRİSYON

2.3.1. Tanım ve Malnutrisyon Değerlendirme

Malnutrisyon, yetersiz besin alımının tüm vücut fonksiyonları ve klinik sonuçlar üzerine yaptığı ölçülebilir yan etkilerin oluşturduğu beslenme durumu olarak tanımlanabilir (20). KBY hastalarında üremik ortam ve sonuçlarının anlaşılmasındaki ilerlemelere, renal replasman tedavilerindeki gelişmelere rağmen birçok metabolik ve beslenme ilişkili bozukluk gözlenmektedir (21).

Beslenme yetersizliği glomeruler filtrasyon hızı yaklaşık 28-35ml/dak/ $1.73m^2$ civarında iken başlamakta ve giderek artmaktadır. Kronik böbrek yetmezliği ile ilişkili iştahsızlık ve yangısal süreç sonucu gelişen protein-enerji kayıpları için "protein enerji tükenmesi"(protein energy wasting=PEW) tanımlaması önerilmektedir (22).

NKF/K DOQI Guidelines 2000' de diyaliz hastalarında protein-enerji malnutrisyonunu, vücuttaki yağ ve somatik protein depolarının gizli kaybı,

azalmıs serum protein konsantrasyonları, kötü performans durum ve fonksiyonlar ile karakterize bir durum olarak tarif eder (23).

2.3.2. Nutrisyonel Durumun Değerlendirilmesi

KBY hastalarında hangi parametrelerin beslenme durumunu en iyi şekilde gösterebileceği araştırılmış ve bazı kriterler kabul edilmiştir (24). Bu kriterlerden bir kısmı objektif, bir kısmı subjektif değerlendirme yöntemleridir. Ayrıca bu değerlendirmeler malnutrisyonun tanısıyla beraber malnutrisyon gelişim riskini belirlemede de kullanılırlar.

Anamnez ve fizik muayene'ye göre değerlendirilen parametrelerden bazıları;

- günlük besin alımının,,iştahın sorgulanması,
- bulantı, kusma, iştahsızlık, kilo kaybı veya kilo alımı gibi bulguların varlığı,
- hastanın volüm durumunun gözden geçirilmesi** ve "kuru ağırlık" değişiklik yüzdesinin aylık olarak belirlenmesi,

Antropometrik ölçümler;

- İdeal kilodan düşük olma, düşük vücut kitlesi,
- düşük deri kıvrım kalınlığı(vücut yağ oranı):triceps ve subscapular deri kıvrım kalınlığı,
- düşük orta kol çevresi kalınlığı,

Biyokimyasal parametreler;

- serum elektrolitler
- serum albümin, transferin ,üre, kreatinin
- serum prealbümin(transthretin)
- aminoasitler
- İnflamasyon göstergeleri:CRP,IL-6,TNF- α
- serum kolesterol v.b.

Beslenme Skorlama sistemi

- Subjektif Global Değerlendirme(SGA)

İmmünolojik yöntemler

- Periferik kan lenfositler
- Gecikmiş hipersensivite cilt testleri (25,26).

Malnutrisyon (PEW) klinik tanısında kullanılan parametreler:

1-Biyokimyasal ölçümler:

- Serum albümin <3.8gr/dl
- Serum prealbümin (transthyretin) <30 mg/dl olması veya düşme eğilimi
- Serum IGF-1 düzeyinin 200ng/ml'den düşük olması
- Düşük serum kreatinin ile birlikte düşük diyaliz girişi potasyum ve/veya fosfor düzeyi
- Serum kolesterol düzeyinin 150 mg/dl'den düşük olması

2-Antropometrik ölçümler:

- Vücut kitle indeksi (VKİ)<23
- İstemsiz kilo kaybı: 3 ayda %5,6 ayda %10
- Total vücut yağ yüzdesi <%10
- Orta-kol kas çevresi:referans popülasyonun 50.persentiline göre

3-Vücut Kompozisyon Analizi

- Biyoiimpedans analizi(BIA) ve/veya dual energy X-ray absorptiometry(DEXA) ile tespit edilen anormal düşük vücut kitlesi
- Düşük total vücut nitrojeni ve/veya nitrojen indeksi(gözlenen nitrojen/beklenen nitrojen)

4-Diyette Protein Alımının Takibi

- Diyetteki protein alımın bir göstergesi olan protein katabolizma hızının ölçümü de malnutrisyonu belirlemede kullanılan diğer bir testtir.

Antropometrik Ölçümler: Hızlı, noninvaziv olarak yağ ve kas dokusunun değerlendirilmesini sağlar. Triceps cilt kalınlığından vücut yağı hesaplanır. Kas kitlesi de kol ortasının çevresinden hesaplanır. Vücut kitle

indeksi malnutrisyon tanısında en sık kullanılan ölçümlerendir ancak yağ oranı veya hidrasyon durumundan çok etkilenir (27). Antropometrik ölçümler basit ve çabuk yapılabilir olmasına rağmen , malnutrisyonu belirlemede tek başına yeterli değildir (28). Diğer teknikler kadar doğru sonuç vermez. Biyoempedans analiz ve DEXA önerilen güvenilir testler olmasına rağmen pahalı ve her zaman yapılamayan yöntemler olup seçilmiş hastalarda kullanılabilir.

Subjektif Global Değerlendirme [Subjective Global Assessment](SGA): Protein-enerji beslenme durumunu değerlendirmek üzere geliştirilmiş pratik, ucuz ve uygulanabilirliği kolay medikal anamnez ve fizik muayeneye dayanan klinik bir skora sistemidir. Her biri 1 puan ile 5 puan arasında değerlendirilen kilo değişiklikleri, diyetle gıda alımları, gastrointestinal semptomlar, fonksiyonel kapasite, komorbid hastalıklarının varlığı ve şiddeti ile fizik muayenede yağ ve kas kaybına ait belirteçler kullanılır. Hemodiyaliz ve periton diyalizi tedavisi de alan son dönem böbrek yetmezliği hastalarında mortalite ve komplikasyonları saptamada başarıyla uygulanmış bir yöntemdir. Kanada ve Amerika'daki 14 merkezde yapılan çalışma grubu raporlarında Periton diyalizi hastalarında anormal olarak yüksek saptanan SGA skoru artmış mortalitenin göstergesi olarak kabul edilmiştir (29-31).

2.3.3. Malnutrisyon Nedenleri

Malnutrisyon kronik böbrek hastalığı olan hastalarda sıktır ve kardiyovasküler hastalıklardan artmış ölüm riskiyle ilişkilidir. Böbrek fonksiyonunda minör bozukluk bile kardiyovasküler prognozu olumsuz etkileyen bağımsız bir öngörücü iken, malnutrisyon ilerlemiş böbrek yetmezliğinde diyaliz esnasında veya diyalizden önceki dönemde klinik olarak belirgin hale gelir (32).

KBY hastalarında malnutrisyon % 40'lara varan yüksek oranlarda görülmektedir ve malnutrisyon ile morbidite ve mortalite arasında güçlü bir ilişki vardır (33).

A.B.D.'de yapılan MDRD çalışmasında böbrek yetmezliğinin ilerlemeye başladığı erken dönemde (GFH,25ml/dak ve üzerinde) protein alımında adaptif bir azalmanın başladığı gösterilmiştir. Malnütrisyon renal replasman tedavisi alan hastalarla sınırlı değildir. Yetersiz beslenme durumunun diyalizin başlamasından önce mevcut olduğunu öne süren kanıtlar vardır ve malnutrisyonun diyalizdeki takip eden kötü sağ kalımla ilgili olduğu gösterilmiştir (34).

KBY hastalarında malnutrisyona neden olan faktörlerden bazıları ;

- Nutrisyonel durumu bozacak bir inflamatuvar yanıtı açan akut veya kronik, gizli, sistemik hastalık bulunması,
- Kalıcı metabolik asidoz,
- Fosfat bağlayıcılar besin emilimini bozabilirler.
- Gastroparezi,
- Diyalizatla protein kaybı,
- Hastanın volüm durumunun iyi olması nütrisyonel durumunu da iyileştirir.
- Hipotalamustan salınan bir doygunluk hormonu olan leptin düzeyleri, azalmış renal veya diyaliz klirensine bağlı olarak artmış olabilir.
- Diyaliz başlangıcı sırasında hastanın renal fonksiyonlarının çok düşük seviyelerde olması ve başlangıçta malnutrisyonun olması, yeterli diyalize rağmen nütrisyon durumunun daha kötü olmasına neden olur.
- Diyaliz işleminin kendisi de azalmış protein sentezine neden olabilir ve diyalizatla aminoasit kaybına bağlı olarak katabolik olabilir. Bu etki biyolojik uyumsuz membranlarda daha da belirgindir (35). Görüldüğü gibi malnutrisyondan tek bir faktör sorumlu değildir. Hemodiyalize giren hastalarda yapılan çalışmalarda (HEMO ve ADEMEX) diyaliz tedavisinin dozunun artırılarak ve yüksek akımlı diyalizle Kt/V oranlarındaki düzelmelerin hastaların morbidite ve mortalitelerine anlamlı oranda etki

etmediği gösterilmiştir. Bu da malnutrisyon ve sağkalımda daha önemli faktörlerin olduğunu göstermektedir (36,37).

KBY hastalarında görülen malnutrisyonun nedeni olarak azalmış gıda alımının ve inflamasyonun ön planda olduğu iki ayrı tip malnutrisyon tanımlanmıştır. Tip-1 malnütrisyonunda üremik sendroma bağlı iştahsızlık yada yetersiz protein ve kalori alımı malnütrisyonun temel nedenidir, yeterli diyaliz ve beslenme desteği ile malnutrisyon düzelir. Ayrıca tedavisi tip 2'ye göre daha kolay ve komorbid durum sıklığı daha azdır. Tip-2 malnütrisyonunda ise inflamasyon varlığı malnütrisyonun temel nedenidir, tedavisi daha zordur ve ko-morbid durum sıklığı daha fazladır. Tip 2 malnutrisyonunda yeterli beslenme desteği sağlansa bile kısmen düzelmeye veya hiç düzelmeme olmaktadır. Tablo 2'de iki tip malnütrisyonun özellikleri gösterilmiştir (38).

Tablo 2:

Tip 1 ve Tip 2 Malnutrisyonun Özellikleri

	TİP 1	TİP 2
Serum albümin düzeyi	normal veya düşük	düşük
Komorbid durum sıklığı	az	sık
İnflamasyonun varlığı	hayır	evet
Diyette protein alımı	düşük	düşük/normal
İstirahatte enerji harcanması	normal	yüksek
Oksidatif stres	artmış	belirgin artmış
Protein katabolizması	azalmış	artmış
Diyaliz ve beslenme ile düzelmeye	evet	hayır
Serum CRP düzeyi	normal	yüksek
Klinik durum	düşük protein alımı	ateroskleroz-inflamasyon
Vücut kitlesi	düşük	normal

Son yıllarda inflamasyonun beslenmeyi doğrudan etkileyerek malnutrisyonun önemli nedenlerinden birisi olduğu gösterilmiştir (39).

Malnutrisyon ve kronik inflamasyon ilerlemiş böbrek hastalarında kötü klinik sonuca yol açan önemli komorbid durumlardır. Birçok çalışma kronik inflamasyonun ilerlemiş kronik böbrek hastalığında hem protein yıkımını arttırarak ve hem de protein sentezini azaltarak malnutrisyonun kötüleşmesine ve katabolik duruma yol açtığını göstermiştir (21).

Kronik böbrek yetmezliği olan hastalar arasında inflamasyon prevalansı yüksektir fakat inflamasyon nedeni açık değildir. Kronik böbrek yetmezliğinde inflamasyonun sol ventrikül duvar geriliminin artmış olmasına bağlı ventriküler disfonksiyon, hipervolemi veya her ikisine bağlı olduğuna yönelik prediyaliz hastalarda yapılan çalışmada ilişki bulunmuştur. Bu hastalarda sıkı volüm kontrolü ile sol ventrikül basıncı azaltılabilir ve dolayısıyla inflamasyon geriletilebilir (40).

Üremide inflamasyon oluşumuna sadece edinsel immünite bozukluğu ve bunun sonucunda ortaya çıkan enfeksiyonlar neden olmamaktadır. Üremide inflamasyona yol açan nedenler Tablo-3'de özetlenmiştir.

TABLO-3: Üremide İnflamasyon Nedenleri

- Renal fonksiyonlarda azalma
 - Proinflamatuvar sitokinlerin atılımında azalma
 - Volüm yüklenmesi**
 - Oksidatif stres
 - CaXP
 - Antioksidan düzeyinde azalma
 - Üremik durum
- Birlikte görülen hastalıklar
 - Obesite
 - Tümör
 - Ateroskleroz
 - Anemi
 - Kalp yetmezliği
 - Altta yatan inflamatuvar hastalıklar(SLE,Romatoid artrit gibi)

Diyabetes mellitus

Yaşlılık

- Kronik enfeksiyonlar

Diş absesi

Diş eti hastalıkları

Tüberküloz

Kronik üriner enfeksiyonlar

Enfektif endokardit

- Hemodiyalizle ilişkili

Vasküler giriş yolu enfeksiyonu

Kullanılan hemodiyaliz membranının biyouyumluluğu

Diyalizatta pirojenik madde

Biyouyumsuz setler

İntravenöz kateterler

- Periton Diyalizi

Çıkış yolu enfeksiyonu

Tünel enfeksiyonu

Peritonitis

KBY'de kullanılan inflamasyon belirteçleri; IL-1,IL-6, TNF- α , CRP, Serum amiloid A, Ferritin, Fibrinojen'dir (41).

KBY hastalarında GFH'nın azalmasıyla CRP ve IL-6 düzeyleri progresif artar. Bu etkileri böbreğin azalan sekresyon fonksiyonuna bağlı olabilir çünkü bazı proinflamatuvar sitokinler böbreklerden atılır (42).

Üremik hastalarda görülen artmış mortalite ve morbidite nedenleri olarak aterosklerotik kardiyovasküler hastalık ve malnutrisyon geniş ölçüde tanımlanmıştır. Akut faz proteini olan CRP böbrek hastalığı olmayanlarda kardiyovasküler mortalite için bir prediktördür. KBY 'de akut faz cevabın prevalansı artmış mortalite ile ilişkilidir. Malnutrisyonu olan KBY hastalarında artmış CRP düzeyleri ve hızlanmış ateroskleroz yapılan çalışmalarda gösterilmiştir (43).

İnflamasyon, metabolik, endotelial ve koagulatif mekanizmalar aracılığı ile kardiyovasküler hasar oluşumunda anahtar rol oynar (44). Epidemiyolojik çalışmalarda artmış vasküler risk ile, IL-6, TNF- α gibi sitokinlerin ve CRP gibi akut faz reaktanlarının bazal düzeylerindeki artışları arasında ilişki olduğu gösterilmiştir (45). Hemodiyaliz hastalarında inflamasyon kötü prognoz göstergesidir (46). Çeşitli deneysel ve epidemiyolojik çalışmalar birbiriyle uyumlu olarak son dönem böbrek hastalığı olan kişilerde sitokinlerin ve diğer inflamatuvar proteinlerin sadece kardiyovasküler hasara neden olmadıklarını aynı zamanda kardiyovasküler olayların göstergesi olduklarını göstermiştir (47). Hemodiyaliz hastalarında yüksek serum inflamatuvar gösterge prevalansı %30-50 arasındadır (46).

Proinflamatuvar sitokinlerin inflamatuvar hastalıklarda kas metabolizmasında tamamlayıcı rollerinin olduğu düşünülmektedir. IL-1, IL-6 ve TNF- α hayvan modellerinde inflamatuvar cevabın metabolik etkilerinde primer mediatörleridir (48,49). Yüksek IL-6 düzeyleri artmış kas proteolizi ile ilişkilidir ve IL-6 reseptör antikorunun verilmesiyle bu etkileri önlenmektedir (50). Anoreksia veya besin alımının baskılanması inflamasyonun diğer iyi tespit edilmiş bir metabolik etkisidir. Açıkça, IL-1 ve TNF- α gibi bazı proinflamatuvar sitokinler bu etkiyi yapabilir (51).

Düzenli hemodiyaliz programında olan hastalarla yapılan bir çalışmada kaşektin olarak da bilinen TNF- α ile birlikte IL-6, CRP gibi proinflamatuvar sitokinlerin yüksek düzeyleri iştahsızlıkla ilişkili olarak yüksek dozda eritropoetine düşük cevap ve kötü klinik sonuca, daha fazla hastanede yatış oranlarına ve artmış mortaliteye neden olduğu gösterilmiştir (52).

Bundan başka, hayvan çalışmalarında TNF- α uygulaması ile (IL-1 olsun veya olmasın) iskelet kas protein yıkımının artmış olduğu gösterilmiştir. TNF -alfa, IL-6, CRP yükselişleri ile karakterli kronik inflamasyonun, KBY hastalarında artan oksidatif stres ve endotelial disfonksiyon ile ilişkisi kanıtlanmıştır (53). Artmış proinflamatuvar sitokin düzeyleri azalmış sağkalımla ilişkilidir. 231 hemodiyaliz hastasını içeren bir çalışmada KBY

hastalarında CRP, IL-6, TNF-alfa gibi inflamatuvar sitokinlerin düzeylerindeki yüksekliğin derecesi ile morbidite ve mortalite arasında güçlü bir ilişki olduğu kanıtlanmıştır (54).

2.4. İNFLAMASYON BELİRTEÇLERİ

2.4.1. hsCRP

CRP, infeksiyon, inflamasyon veya doku hasarına cevap olarak hepatositlerde üretilen nonglikolize bir proteindir. Akut ve kronik inflamasyonun çok duyarlı bir göstergesidir. Hasarlanmış hücrelere bağlanıp kompleman sistemini aktif hale getirmektedir İnflamasyon belirleyicisi yerine geçen CRP düzeyleri böbrek yetmezliğinde yükselir ve KVS hastalığı gelişiminde güçlü bir risk faktörüdür. CRP'nin özellikle kardiyovasküler riski belirlemede kullanılabileceği saptanmış ve vücuttaki düşük düzeyli kronik inflamatuvar sürecin özellikle aterosklerotik kalp hastalığının hem patogenezinde hem de bu hastalığın prognozunda rol aldığı bildirilmektedir. KBY'de yüksek CRP düzeyleri tüm nedenler ve kardiyovasküler mortalite için güçlü bir öngörücüdür. CRP seviyeleri ile hemodiyaliz ve prediyalitik hastalarda karotid arter intima media kalınlığı ve aterosklerotik plak sayısı arasındaki ilişki bilinmektedir.

Birçok faktör inflamatuvar süreci tetikleyebilir.

Standart CRP testlerinin duyarlılığından düşük düzeydeki inflamasyonu saptayabilmek için yeni CRP testleri geliştirilmiştir. Serum örneğindeki CRP'yi 0.3 mg/L kadar duyarlılıkla ölçebilen bu testlere yüksek duyarlıklı CRP ya da high sensitive (hs-CRP) testleri denilmektedir. Diğer yeni inflamatuvar belirleyicilerine rağmen, güncel testlere göre hs-CRP ölçümleri üstün olabilir (55-59).

2.4.2. IL-6

T-lenfositler, makrofajlar, monositler, endotelial hücreler ve fibroblastları içeren birçok hücre IL-6 üretir. Dolaşan IL-6'nın %10-35'i yağ kitlesi tarafından üretilir (60).

IL-6 karaciğerden akut faz proteinlerinin üretimi, B lenfosit proliferasyonu ve nötrofillerin üretimine yol açar. Aynı zamanda adhezyon moleküllerinin üretiminin düzenlenmesi, TNF- α ve IL-1 β gibi diğer sitokinlerin salınımında önemli bir mediatör olan monosit kemotaktik proteinin sekresyonununa neden olur ve bu şekilde inflamatuvar reaksiyonu başlatır (61). Üremiyle ilişkili çeşitli ko-morbid faktörlerden **sıvı fazlalığı**, sempatik aktivasyon artışı, sitokin indüksiyonu ve oksidatif stres IL-6 üretimini stimüle edebilir ayrıca azalmış renal fonksiyonda buna katkıda bulunabilir. Evre 5 KBY hastalarında IL-6 çeşitli metabolik, endotelial, infeksiyöz ve koagulan mekanizmalar aracılığıyla karotis aterosklerozunun ilerlemesiyle ilişkilidir (62). IL-6, PEW gelişimini de yakından etkiler. Serum IL-6, kas katabolizmasını indükler, lipolize yol açar, artmış enerji harcanması, insülin direnci ve iştah azalmasına, kemik resorpsiyonuna yol açar (63,64).

Son yıllarda oldukça çok tanımlanan bir sitokin olan IL-6, sistemik aminoasit düzeylerini ve kas protein metabolizmasını azaltan potent bir sitokindir (65,66).

2.4.3. IL-1 β

Akut ve kronik inflamatuvar hastalıklarda IL-1 β inflamasyona dahil olan potent bir inflamatuvar sitokindir (67). Esas olarak myeloid hücrelerden üretilir. Geçmişte hayvan modellerinde ateşi indüklediği gösterildiğinden "endojen pirojen" olarak da tanımlanmıştır (68). IL-1 β aynı zamanda T-lenfosit proliferasyonunu uyardığından "lenfosit aktive edici faktör" olarak da adlandırılmaktadır. Sürekli hemodiyaliz tedavisi alan üremik hastalarda akut

ve kronik inflamatuvar değişikliklerin her ikisinin de gelişiminde çok önemli rol oynadığı gösterilmiştir (69).

2.4.4. TNF-alfa:

Kaşektin olarak da adlandırılan TNF alfa; aktif makrofajlar, lenfositler, fibroblastlar ve endotel hücreleri tarafından salınan Tip 1 proinflamatuvar sitokinler arasında yer alan potent bir sitokindir. Vasküler trombüs gelişimine, tümör nekrozuna, inflamasyona, karaciğerden akut faz reaktanların sentezine, kaşeksiye ve ateşe sebep olur.(66)

Ratlarda üremide renal fonksiyonlarda azalmanın TNF klirensini azalttığı gösterilmiştir (70).

KBY hastalarında dolaşımdaki TNF- α ve IL-6 yüksekliği ile ilişkili olan faktörler:

Genetik faktörler (tek nükleotid polimorfizmi gibi)

İleri yaş

Azalmış renal fonksiyon ve üremik solütlerin retansiyonu

Komorbidite

Volüm yükü/kronik kalp yetmezliği

Persistant enfeksiyonlar

Chlamydia pneumoniae

Kateter enfeksiyonları

Peridontitis

Oksidatif stres

Artmış visseral yağ kitlesi

Diyaliz ilişkili faktörler

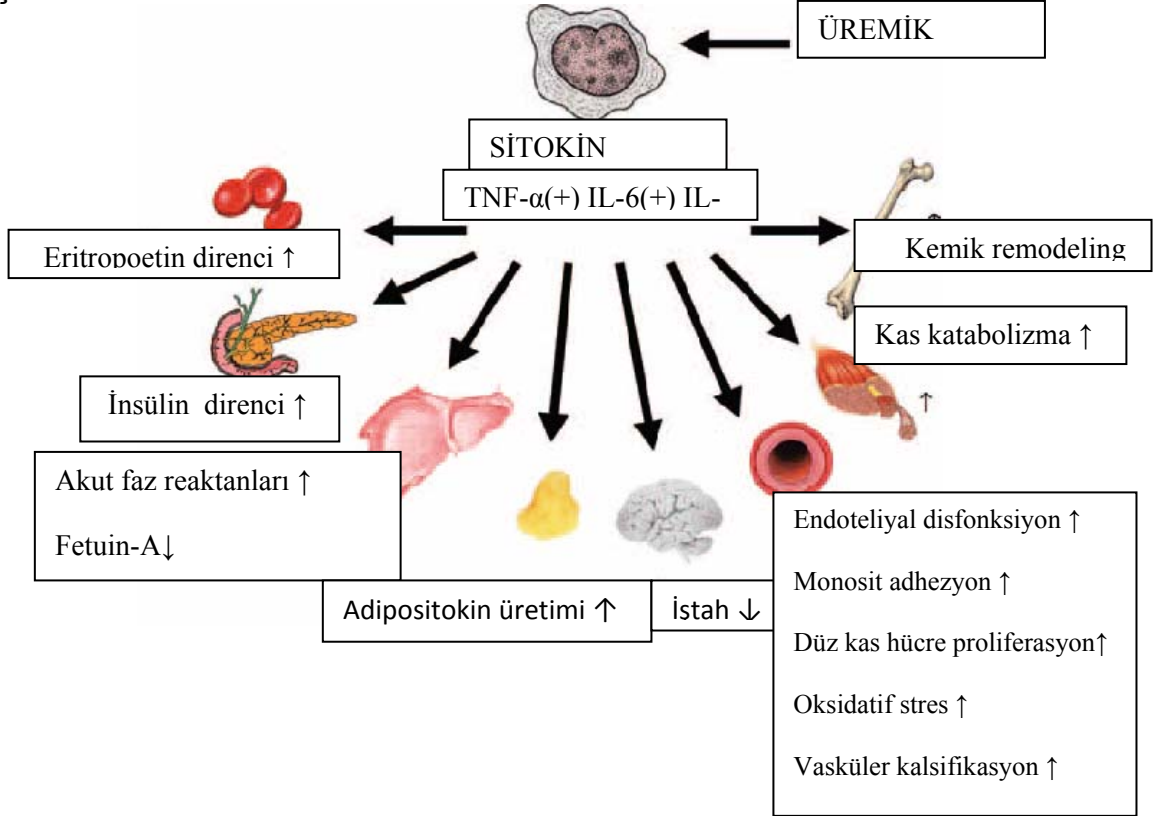
Biyo uyumsuzluk

Nonsteril diyalizat

Geri filtrasyon

Hızlanmış ateroskleroz, kaşeksi ve diğer üremik komplikasyonları uyaran pro ve antiinflamatuvar sitokinlerin potansiyel mekanizmaları ŞEKİL-1'de özetlenmiştir (66).

ŞEKİL-1



2.5. KRONİK BÖBREKYETMEZLİĞİ-VOLÜM-MALNUTRİSYON

KBY hastalarında hemodiyalize giren hastaların hemen hepsinde hipertansiyon bulunmaktadır ve bu hasta grubu kardiyovasküler morbidite ve mortalite için yüksek risk taşımaktadır. Vücutta sodyum ve sıvı artışı, endotelial fonksiyon bozukluğu sonucu ortaya çıkan periferik vasküler direnç artışı KBY hastalarında artan hipertansiyon sıklığının en önemli nedenlerindedir. Özellikle diyaliz hasta popülasyonunda bağımsız bir risk

faktörü olan sol ventrikül hipertrofisi(LVH) gelişimine katkıda bulunan faktörlerden hipertansiyon, ekstrasellüler volüm fazlalığı, anemi ve üremi kontrol altına alınırsa LVH gerileyebilir ve kan basıncında azalma sağlanır. Yapılan birçok çalışmada diyaliz hastalarında ekstrasellüler volümün sıkı kontrolü ve diyetteki tuz alımının agresif bir şekilde kontrol edilmesi ile hipertansiyon tedavisinde ve komplikasyonların azaltılmasında başarılı sonuçlar gösterilmiştir (71-74).

KBY hastalarında, sistolik ve diyastolik fonksiyonlar üzerindeki yüklenme bulguları ve hümoral değişiklikler, sol ventrikülün değerlendirilmesini güçleştirmektedir. Son dönem böbrek hastalığı olgularında, konjestif KY'ni volüm yüklenmesine bağlı intrinsek miyokardiyal fonksiyon bozukluğundan ayırt etmek güçtür. Ekokardiyografi ve ventrikül fonksiyonlarını değerlendiren radyonüklid yöntemlerin yanı sıra atriyal natriüretik peptid(ANP) (volüm yüklenmesi ile ilişkili) ve beyin natriüretik peptidi(BNP) (ventriküler disfonksiyon ile ilişkili) intrinsek konjestif KY'ni değerlendirmede yardımcı olur. ANP'nin yarılanma ömrü 3 dakika, BNP' nin 20 dakikadır. Bununla birlikte Nt-proANP' nin 1 saat ve Nt-proBNP' nin ise 1-2 saattir (75). N-terminal pro-beyin natriüretik peptid (NT-ProBNP), kardiyak ventriküler miyositlerde artmış gerilim ve/veya hacim artmasına cevaben salınır. Üremik olmayan hastalarda NT-ProBNP kalp yetmezlikli hastaların tanısı ve risk değerlendirmesi için faydalı bir tanısal ve prognostik biyomarkerdir (76).

Böbrek yetmezliği kardiyovasküler bir anormallik olmadan da BNP düzeyini artırır (77,78). Özellikle rezidü idrarı olmayan diyaliz hastalarında ekstrasellüler sıvı artışı sonucu gelişen hipervolemi, klinik olarak belirgin bir kardiyovasküler anormallik gelişmeden de plazma BNP düzeyinde artışa neden olmaktadır (79). Böbrek yetmezliğinde BNP klirensinin azalması yüksek plazma düzeyinin bir sebebi olsa da, hipervoleminin kardiyovasküler hastalıkla direkt ilişkisi düşünüldüğünde artmış BNP düzeyi, hipervoleminin erken tanısı ve kardiyovasküler anormalliklerin erken tanısı açısından önemli bilgi verebilir. Bu durumda kardiyovasküler morbidite ve

mortalitenin azaltılması açısından anlamı büyüktür. Yapılan bir çalışmada, hemodiyaliz hastalarında yüksek plazma BNP düzeyleri volüm yüklenmesi, sol ventrikül hipertrofisi, kardiyovasküler hastalıkla ilişkili bulunmuştur ve plazma BNP düzeylerinin kardiyak ölüm riskini değerlendirmede diğer değişkenlerden bağımsız prognostik bilgi sağlamada kullanılabilir faydalı bir marker olabileceği söylenmiştir (80).

Kürşat ve arkadaşlarının yaptığı bir çalışmada, nutrisyon durumunun bozulması ile hipervolemi ile ilişkili ekokardiyografik parametrelerdeki bozulmanın paralel seyrettiği gösterilmiştir. Malnutrisyonu olan hemodiyaliz hastalarında volüm fazlalığı artmış olan mortalite ve morbiditeyi açıklayan bir mekanizma olabilir (81). Yine başka bir çalışmada periton diyalizi tedavisi alan hastalarda volüm yüklenmesi ile yetersiz protein enerji alımı arasında ilişki gösterilmiştir (82).

2.6.MALNUTRİSYON, İNFLAMASYON ve ATEROSKLEROSİS (MIA) SENDROMU

Böbrek yetmezlikli olgularda inflamatuvar sitokinler ile malnütrisyon arasındaki ilişki tartışmasız bir şekilde ortaya konulmuştur (83). Hem malnutrisyon hem de inflamasyon birbiri ile ilişkili olduğundan beslenme ile ilgili birçok ölçütü aynı yönde değiştirebildiğinden Malnutrisyon-İnflamasyon-Kaşeksi Sendromu (MICS) olarak tanımlanmıştır. Bu patolojik durumun aterosklerotik artmış mortalite ve morbidite ile olan ilişkisini vurgulamak için bu tablo Malnutrisyon-İnflamasyon Aterosklerosis (MIA) sendromu olarak adlandırılmıştır (43). KBY hastalarında kardiyovasküler hastalık majör ölüm nedenlerinden biridir, malnutrisyon inflamasyonun ve kalp yetmezliğinin varlığı ile daha da kötü sonuçlara yol açmakta ateroskerozu hızlandırmakta ve enfeksiyonlara duyarlılığı artırmaktadır. KBY’de MIA sendromunun varlığı yüksek mortalite oranıyla ilişkilidir. Malnutrisyon,inflamasyon ve aterosklerosis kısır döngüsünü kırmak KBY hastalarında sağkalımı

düzeltebilir. Böbrek yetmezliğinin erken dönemleri terapötik uygulamalara başlamak için uygun zamandır (84).

III. GEREÇ VE YÖNTEM

Bu çalışmaya 01.10.2009-01.11.2011 tarihleri arasında, Celal Bayar Üniversitesi Nefroloji polikliniğine başvuran veya serviste yatarak izlenen prediyalitik KBY hastalarından 122 olgu alındı. Olguların çalışmaya alınma kriterleri, daha öncesinde kronik karaciğer hastalığı, kronik obstrüktif akciğer hastalığı, malignite, miyokard infarktüsü, inceleme öncesi üç aylık dönemde akut bir hastalık geçirme, aktif bir enfeksiyon varlığı durumlarının olmaması idi. Çalışmaya alınan hastalardan 28 hasta yapılan tetkikler sırasındaki teknik uyumsuzluk nedeniyle çalışmadan çıkartıldı. Toplam 94 olgu çalışmayı tamamladı. Bu olgulardan elde edilen sonuçlar analiz edildi.

41 kadın, 53 erkek toplam 94 olgunun yaş aralığı 88-21, ortalama yaş±standart sapması (SS) 59.63±13.30 idi. Olguların primer böbrek hastalıkları sırasıyla şöyle idi: Diyabetik nefropati (n= 32;%34), hipertansif nefroskleroz (n=46;%48,9), erişkin otozomal dominant polikistik böbrek hastalığı (n=5;%5,3), nedeni saptanamayan olgular (n=8;%8,5), kronik glomerulonefrit(n=3;%3,2).

Bütün hastaların öyküleri alınıp fizik muayeneleri yapıldıktan sonra, hastaların açlık serum örnekleri başvurdıkları gün alınıp, hemen santrifüj edilerek ayrılan örnekler çalışmaya kadar -80°C'ta muhafaza edildi. Tüm örnekler Celal Bayar Üniversitesi Biyokimya Laboratuvarında çalışıldı. Bu kan örneklerinden;

Hs-CRP, IL-1 β , IL-6, TNF- α , prealbümin, transferrin, NT-ProBNP, IGF-1, IGFBP-3, Fetuin-A, tetkikleri çalışıldı.

3.1. Çalışma metodları:

HUMAN TRANSFERRİN: Serum örneklerinde Human transferrin düzeyleri Elisa yöntemi ile Alfa Diagnostik, San Antoniu, U.S.A kitleri ile çalışıldı. Kite ait intra-assay varyasyon katsayısı (CV) değerleri 115 ng/ml konsantrasyonda % 2.2; 292 ng/ml konsantrasyonda %4.5, 518 ng/ml konsantrasyonda % 8 olarak hesaplanmıştır. Inter-assay CV değerleri, 115

ng/ml konsantrasyonda % 8.3; 292 ng/ml konsantrasyonda %6.6, 518 ng/ml konsantrasyonda % 6.2 olarak bulunmuştur.

Serumlar 10.000 kez sulandırıldığı için sonuçlar 10.000 ile çarpılmıştır

IL-1 β : Serum örneklerinde Human IL-1 β düzeyleri Elisa yöntemi ile Gen-Probe Basençon Cedex, France kitleri ile çalışıldı. Kite ait intra-assay varyasyon katsayısı (CV) değerleri 239.9 pg/ml konsantrasyonda % 5.4; 61.7 pg/ml konsantrasyonda %5.7 olarak hesaplanmıştır. Inter-assay CV değerleri, 135.1 pg/ml konsantrasyonda %5.8; 27.9 pg/ml konsantrasyonda %7.3 olarak bulunmuştur

HUMAN TNF- α : Serum örneklerinde TNF- α düzeyleri Elisa yöntemi ile Gen-Probe, Basençon Cedex, France kitleri ile çalışıldı. Kite ait intra-assay varyasyon katsayısı (CV) değerleri 199 pg/ml konsantrasyonda % 1; 447 pg/ml konsantrasyonda %2.8, 827 pg/ml konsantrasyonda % 1.2 olarak hesaplanmıştır. Inter-assay CV değerleri, 837 pg/ml konsantrasyonda %5; 431 pg/ml konsantrasyonda %10 ve 140 pg/ml konsantrasyonda %12 olarak bulunmuştur.

HUMAN FETUIN-A : Serum örneklerinde human Fetuin-A düzeyleri Elisa yöntemi ile BioVendor, Heidelberg, Germany kitleri ile çalışıldı. Kite ait intra-assay varyasyon katsayısı (CV) değerleri 104.5 μ g/ml konsantrasyonda % 3.9; 444.8 μ g/ml konsantrasyonda %6.5 olarak hesaplanmıştır. Inter-assay CV değerleri, 128.3 μ g/ml konsantrasyonda %5.1; 271.8 μ g/ml konsantrasyonda %2.6 olarak bulunmuştur.

Serumlar 10.000 kez sulandırıldığı için sonuçlar 10.000 ile çarpılmıştır.

HUMAN IL-6: Serum örneklerinde human IL-6 düzeyleri Elisa yöntemi ile Gen-Probe, Basençon Cedex, France kitleri ile çalışıldı. Kite ait intra-assay varyasyon katsayısı (CV) değerleri 76.1 pg/ml konsantrasyonda % 1.09; 199.7 pg/ml konsantrasyonda %2.8; 228.2 pg/ml konsantrasyonda %6.3 olarak hesaplanmıştır. Inter-assay CV değerleri, 184 pg/ml konsantrasyonda

%8.1; 67.5 µg/ml konsantrasyonda %10.1, 105.7 pg/ml konsantrasyonda %6 olarak bulunmuştur.

PREALBUMİN: Serum örneklerinde prealbumin düzeyleri Elisa yöntemi ile immun diagnostik Bensheim Germany, kitleri ile çalışıldı. Kite ait intra-assay varyasyon katsayısı (CV) değerleri 196.6mikrogram /ml konsantrasyonda % 3.8; 117.8 mikrog/ml konsantrasyonda % 3.0 olarak hesaplanmıştır. Inter-assay CV değerleri, 193mikrog/ml konsantrasyonda %6.5; 117.3µg/ml konsantrasyonda %4.6 bulunmuştur. Serumlar 20.000 kez sulandırıldığı için sonuçlar 20.000 ile çarpılmıştır.

NT-ProBNP Biomerrio minividas analizöründe Biomerio marka kart testler ile çalışılmıştır. Beklenen değer aralığı <75 yaş hastalar için 125 pg/ml, ≥75 yaş hastalar için 450 pg/ml dir. Kite ait intra-assay varyasyon katsayısı (CV) değerleri 116.9 pg/ml konsantrasyonda %2.4, 1066.8 pg/ml konsantrasyonda %1.5 ve 14528.6 pg/ml konsantrasyonda %2.8 olarak hesaplanmıştır. Inter-assay CV değerleri, 116.9 pg/ml konsantrasyonda %4.4, 1066,8 pg/ml konsantrasyonda %3.4 ve 14528.6 pg/ml konsantrasyonda %5.1 olarak hesaplanmıştır. En düşük ölçüm sınırı 20 pg/ml.

High sensitif CRP siemens kitleri ile immulite 2000(Immulate 2000, Los Angeles, CA, USA). analizöründe çalışılmıştır. Normal değeri<11mg/L 'dir. En düşük ölçüm sınırı 0,1 mg/l dir. Kite ait intra-assay varyasyon katsayısı (CV) değerleri 2.8 mg/L konsantrasyonda %3.4, olarak hesaplanmıştır. Inter-assay CV değerleri, 2.8mg/L konsantrasyonda% 3.8 olarak hesaplanmıştır.

IGFBP-3 :Siemens kitleri ile immulite 2000 (Immulate 2000, Los Angeles, CA, USA) analizöründe çalışılmıştır. Normal değeri 21-25 yaş için3,4-7,8; 26-30 yaş için 3,5-7,6; 31-35 yaş için 3,5-7; 36-40 yaş için 3,4-6,7;41-45 yaş için 3,3-6,6; 46-50 yaş için 3,3-6,7; 51-55 yaş için 3,4-6,8; 56-60 yaş için 3,4-6,9; 61-65 yaş için 3,2-6,6; 66-70 yaş için 3,0-6,02; 71-75 yaş için 2,8-5,7; 76-80 yaş için 2,5-5,1; 81-85 yaş için 2,2-4,5 µg/ml'dir. En düşük ölçüm sınırı 0,1

$\mu\text{g/ml}$ 'dir. Kite ait intra-assay varyasyon katsayısı (CV) değerleri 0,91 $\mu\text{g/ml}$ konsantrasyonda %4,4; 3,59 $\mu\text{g/m}$ konsantrasyonda % 4,2 ve 8,83 $\mu\text{g/ml}$ konsantrasyonda %4,8 olarak hesaplanmıştır. Total CV değerleri, 0,91 $\mu\text{g/ml}$ konsantrasyonda %6,6; 3,59 $\mu\text{g/m}$ konsantrasyonda % 7,2 ve 8,83 $\mu\text{g/ml}$ konsantrasyonda %5,2 olarak hesaplanmıştır.

IGF-1: Siemens kitleri ile immulite 2000 analizöründe çalışılmıştır. Normal değeri 21-25 yaş için 116-358; 26-30 yaş için 117-329; 31-35 yaş için 115-307; 36-40 yaş için 3109-284;41-45 yaş için 101-267; 46-50 yaş için 94-252; 51-55 yaş için 87-238; 56-60 yaş için 81-225; 61-65 yaş için 75-212; 66-70 yaş için 69-200; 71-75 yaş için 64-188; 76-80 yaş için 59-177; 81-85 yaş için 55-166 ng/ml 'dir. En düşük ölçüm sınırı 20 ng/ml 'dir Kite ait intra-assay varyasyon katsayısı (CV) değerleri 77 ng/ml konsantrasyonda %3,9; 689 ng/m konsantrasyonda % 3 ve 1358 ng/ml konsantrasyonda %2,4 olarak hesaplanmıştır. Total CV değerleri, değerleri 77 ng/ml konsantrasyonda %7,7; 689 ng/m konsantrasyonda % 8,1 ve 1358 ng/ml konsantrasyonda %4,7 olarak hesaplanmıştır.

3.2. Malnütrisyonun Değerlendirilmesi

Her biri 1 puan ile 5 puan arasında değerlendirilen kilo değişiklikleri, diyetle gıda alımları, gastrointestinal semptomlar, fonksiyonel kapasite, komorbid hastalıklarının varlığı ve şiddeti ile fizik muayenede yağ ve kas kaybına ait belirteçler kullanılarak olguların total malnütrisyon skorları hesaplandı(Subjektif Global Değerlendirme) (29-31).

Tüm olguların antropometrik özellikleri standart teknikler kullanılarak kaydedildi. Boy uzunluğu ve kilo ölçümlerinden sonra, vücut ağırlığının boyun karesine bölünmesi ile elde edilen body mass indeks (BMI) değerleri kaydedildi. Kol ortası çevresi (mid-arm circumference=MAC) ölçülerek kaydedildi. Harpender cetveli kullanılarak triceps cilt kalınlığı(triceps skin-

fold=TSF) ve biceps cilt kalınlığı (biceps skin-fold=BSF) cilt kalınlıkları ölçüldü. Bu parametrelerden yola çıkılarak türetilmiş bir değer olan midarm muscle circumference [MAMC = MAC – (3.1415 xTSF)] formülü ile hesaplandı.

3.3. Ekokardiografik değerlendirme

Çalışmalar boyunca 2 boyutlu M-modlu standart ekokardiyografi cihazı kullanıldı.(General Electric VINGMED VIVID 3 Pro ile 2.25 MHz prob). Ekokardiyografi, sol ventrikül kütesinin hesaplanması için klinik olarak kullanılan ilk görüntüleme modalitelerinden birisidir. Thick-wall prolate-ellipsoidal model kullanılarak sol ventrikül kitlesi (LVM) hesaplandı. LVM'nin vücut yüzey alanına (BSA) bölünmesi ile LVM indeksi (LVMI) oluşturularak LVM normalize edildi. (BSA=0.007184x[ağırlık (kg)]^{0.425} x [boy (cm)]^{0.725} formülüyle hesaplandı) (85,86,87).

Vena Cava Inferior(VCI) çapı, istirahatten 10 dakika sonra supin pozisyonda ölçüldü. Transducer subksifoidal bölgeye yerleştirilerek uzun ve kısa aks görüntülerde VCI'nın diafragmanın hemen altındaki hepatik segmenti ölçülerek elde edildi. Ölçümler sırasında hastanın valsalva manevrasından kaçınmasına dikkat edilerek VCI çapı maksimal inspiryum ve ekspiryum sırasında ölçüldü (88)“Kollaps indeks=(ekspiryumdaki maximum çap-derin inspiryumdaki minimal çap)/ekspiryumdaki maximum çap” formülü kullanılarak VCI kollaps indeksi hesaplandı.

3.4. İstatistiksel Analiz

Verilerin analizinde **Statistical Package for the Social Sciences (SPSS) 19** programından yararlanılmıştır. Kantitatif verilerin analizi için normal dağılıma uygunluğu kolmogrov simirnov testi ve homojenliği levene testi ile incelenmiş olup ; normal dağılım gösterenlerin analizinde parametrik yöntemler , normal dağılım göstermeyen değişkenlerin analizinde nonparametric yöntemler kullanılmıştır.

Parametrik yöntemlerden, bağımsız grupların ikili karşılaştırmasında independen t testi kullanılmıştır.Nonparametrik yöntemlerden, bağımsız grupların ikili karşılaştırmasında Mann Whitney u testi, çoklu grupların birbiriyle karşılaştırılmasında Kruskal-Wallis H testi, gruplar arası fark için nonparametric tukey kullanılmıştır.

Değişkenler arasındaki ilişkiyi incelemek için Kendall's tau-b, Pearson Correlation, Spearman's rho testi kullanılmıştır.

Kategorik cevap değişkenin ikili(diotom) ve çoklu(multiominal) kategorilerde açıklayıcı değişkenlerle sebep-sonuç ilişkisini belirlemek için lojistik regresyon testi yapılmıştır.

Kategorik verilerin karşılaştırılmasında ise pearson chi-square, chi-square, continuity correction ve fisher exact testleri kullanılmıştır.

Veriler %95 güven düzeyinde incelenmiş olup p değeri 0,05 ten küçük ise anlamlı kabul edilmiştir.

r= ilişki derecesi pozitif yönlü $0 \leq r \leq 0.3$ düşük ilişki, $0.31 \leq r \leq 0.7$ orta ilişki, $0.71 \leq r \leq 0.9$ yüksek ilişki, $0.91 \leq r \leq 1$ mükemmel ilişki

r= ilişki derecesi negatif yönlü $-0.3 \leq r \leq 0$ düşük ilişki, $-0.7 \leq r \leq -0.31$ orta ilişki, $-0.9 \leq r \leq -0.71$ yüksek ilişki, $-1 \leq r \leq -0.91$ mükemmel ilişki

BULGULAR

Çalışmaya alınan 94(doksandört) olgunun demografik özellikleri, inflamasyon belirteçleri, EKO ve beslenme parametrelerinin ortalama±SD değerleri Tablo-1’de gösterildi.

TABLO-1: Olguların demografik özellikleri, inflamasyon belirteçleri, EKO ve beslenme parametrelerinin ortalamaları

	n=94		n=94
Yaş(yıl)	59.63±13.30	hs-CRP(mg/L)	18.5±40.7 median: 5.6
BMI(kg/m ²)	25.57±5.80	IL-6(µg/ml)	8.02±13.81 median:2.94
Vücut yüzey alanı(m ²)	1.73±0.21	IL-1β(pg/ml)	8.24±10.34 median:6
TSF (cm)	1.06±0.22	TNF-α(pg/ml)	18.76±24.51 median:11.54
BSF	4.51±2.12	Albümin(g/dl)	3.46±0.48
MAC(cm)	26.89±4.03	Prealbümin(µg/ml)	40.79±20.19
MAMC(cm)	23.66±3.84	IGF-1(ng/ml)	136±73
Malnutrisyon skoru	17.21±6.01	IGFBP-3(µg/ml)	4.08±1.52
LA çapı (cm)	3.6±0.6	Fetüin-A(µg/ml)	342.89±50.07
LA index(cm/m ²)	2.07±0.37	Transferin(ng/ml)	2.08±0.25
LVM (gr)	178±57	Kreatinin(mg/dl)	3.46±1.92
LVMl(gr/m ²)	102.84±32.06	Kreatinin klirens MDRD’ye göre(ml/dk)	23.72±13.47
VCI ekspiratuar çap(cm)	1.21±0.33	Kadın	%43.6
VCI inspiratuar çap(cm)	0.61±0.25	Erkek	%56.4
VCI indeks(%)	0.50±0.13		
EF(%)	59±8		
NT-ProBNP(pg/ml)	2482±4955 median:443		

TABLO-2: Olguların Malnutrisyon skoruna ve SGA'ya göre beslenme durumlarının dağılımı:

Malnutrisyon skoru	(n=94)	(n=94) %
7-11 SGA'ya göre(A) İyi	24	%25.5
12-20 SGA'ya göre(B) Hafif-Orta	50	%53.2
21 ve üzeri SGA'ya göre(C) Ağır	21	%21.3

Prediyalitik hastaların malnutrisyon skoruna göre beslenme durumları değerlendirildiğinde, hafif-orta derecede beslenme bozukluğu olanların oranı %53.2, ağır beslenme bozukluğu olanların oranı ise %21.3 olarak bulunmuştur.

TABLO-3: Malnutrisyon skoru ile TSF, BSF, MAC, MAMC, BMI ölçümleri arasındaki ilişki:

	TSF	BSF	MAC	MAMC	BMI
Malnutrisyon skor	r:-0.289 p:0.005	r.-0.337 p.0.001	r.-0.478 p.0.000	r.-0.474 p.0.000	r.-0.465 p.0.000

TABLO-4: İnflamasyon belirteçlerine göre alt grupların dağılımı:

	Hafif	Orta	Şiddetli	Çok şiddetli
IL-6	n=27 (%28.7)	n=20(%21.3)	n=24(%25.5)	n=23(%24.5)
TNF- α	n=35(%37.2)	n=12(%12.8)	n=24(25.5)	n=23(%24.5)
Hs-CRP	n=24(%25.5)	n=23(%24.5)	n=24(%25.5)	n=23(%24.5)
IL-1	n=85(%90.4)		n=9(%9.6)	

Hs-CRP için (hafif:<1.83mg/L, orta:1.831-5.63mg/L, şiddetli:5.631-10.95mg/L, çok şiddetli: >10.951mg/L), IL-6 için (hafif:<0.5 μ g/ml, orta:0.51-2.94 μ g/ml, şiddetli:2.941-7.29

$\mu\text{g/ml}$, çok şiddetli: >7.297 $\mu\text{g/ml}$), TNF- α için (hafif: <5pg/ml, orta: 5.1-11.57pg/ml, şiddetli: 11.571-24.31pg/ml, çok şiddetli: >24.31pg/ml), IL-1 için çalışılan değerlerin alt sınırı <7 pg/ml, şiddetli-çok şiddetli: >7pg/ml)

İnflamasyon belirteçlerinin cut-off değeri en düşük ve en yüksek olan değerler ile arada kalan değerleri 4 alt gruba bölünerek inflamasyon derecesine göre hastaların dağılımına bakıldığında, IL-6 grubunda inflamasyon derecesi en düşük olanların oranı %28.7, en yüksek olanların oranı %24.5; hs-CRP grubunda inflamasyon derecesi en düşük olanların oranı %25.5, en yüksek olanların oranı %24.5; TNF- α grubunda inflamasyon derecesi en düşük olanların oranı %37.2, en yüksek olanların oranı %24.5; IL-1 β için hastaların büyük çoğunluğunda çalışılan kitin sınır değerinin altında sonuç elde edilmiştir (%90.4), %9.6 oranında yükseklik saptanmıştır.

TABLO-5: İnflamasyon alt gruplarına göre hastaların SGA dağılımları

		SGA		
		iyi	Hafif-orta	Kötü
	Hafif	N=5 (%20.8)	N=13(%54.2)	N=6(%25)
	Orta	N=8(%34.8)	N=11(%47.8)	N=4(%17.4)
hsCRP	Şiddetli	N=8(%33.3)	N=12(%50)	N=4(%16.7)
	Çok şiddetli	N=2(%8.7)	N=14(%60.9)	N=7(%30.4)
	Hafif	N=8(%22.9)	N=15(%42.9)	N=12(%34.3)
TNF-α	Orta	N=1(%8.3)	9(%75)	N=2(%16.7)
	Şiddetli	N=9(%37.5)	N=12(%50)	N=3(%12.5)
	Çokşiddetli	N=5(%21.7)	N=14(%60.9)	N=4(%17.4)
	Hafif	N=10(%37)	N=12(%44.4)	N=5(%18.5)
	Orta	N=6(%30)	N=11(%55)	N=3(%15)
IL-6	şiddetli	N=4(%16.7)	N=14(%58.3)	N=6(%25)
	Çok şiddetli	N=3(%13)	N=13(%56.5)	N=7(%30.4)

İnflamasyon şiddeti arttıkça beslenme durumu bozulmaktadır.

TABLO- 6: İnflamasyon belirteçleri ile malnutrisyon parametreleri arasındaki ilişki:

	Malnut.skr	Prealbümin	albümin	Transferin	IGF-1	IGFBP3	Fetuin-A
hs-CRP	r:0.259 p:0.012	r:-0.138 p:0.186	r:-0.307 p:0.003	r:-0.239 p:0.020	r.0.042 p.0.686	r.-0.055 p.0.597	r.-0.272 p:0.008
TNF- α	r.-0.218 p:0.035	r.0.106 p.0.311	r.0.060 p.0.568	r.0.173 p.0.095	r.-0.114 p.0.273	r.-0.018 p.0.863	r.0.237 p:0.022
IL-1 β	r.-0.238 p:0.021	r.-0.038 p.0.719	r.-0.081 p.0.436	r.0.004 p.0.969	r.0.056 p.0.590	r.0.114 p.0.274	r.-0.081 p.0.436
IL-6	r.0.283 p:0.006	r.-0.243 p:0.018	r.-0.306 p:0.003	r.-0.141 p.0.174	r.0.046 p.0.663	r.-0.111 p.0.289	r.-0.306 p:0.003

Genel olarak inflamasyon belirteçlerinde alt gruplara bölünmeden malnutrisyon skoru ve beslenme parametreleri arasındaki ilişkiye bakıldığında, hs-CRP ve IL-6 ile anlamlı derecede ilişki saptanmıştır. hs-CRP yüksekliği ile albümin düşüklüğü (r:-0.307, p:0.003), transferrin düşüklüğü (r:-0.239, p:0.020) ve Fetuin-A düşüklüğü (r:-0.272, p:0.008) arasında anlamlı ilişki saptandı. IL-6 ile malnutrisyon skorunda pozitif bir korelasyon (r:0.283, p:0.006), prealbümin ile negatif korelasyon (r:-0.243, p:0.018), albümin ile negatif korelasyon (r:-0.306, p:0.003) ve Fetuin-A ile negatif korelasyon (r:-0.306, p:0.003) saptandı. IL-6 yükseldikçe malnutrisyon skoru artmakta kötü beslenme durumu artmaktadır. IL-6 yükseldikçe prealbümin, albümin ve Fetuin-A düzeylerinde anlamlı düzeyde düşüklük saptanmıştır.

TABLO-7:

Volüm parametreleri ile nutrisyonel parametreler arasındaki ilişki:

	Prealbüm	Albümin	Transferrin	IGF-1	IGFBP 3	Fetuin-A	Malnutr Skoru
NT- ProBNP	r:-0.183 p:0.077	r:-0.353 P:0.000	r:-0.222 p:0.032	r:-0.004 p:0.969	r:-0.145 p:0.164	r:-0.214 p:0.038	r:0.391 p:0.000
VCI indeks	r:-.049 p:0.638	r:0.298 p:0.004	r:-0.041 p:0.696	r:-0.026 p:0.805	r:-0.046 p:0.661	r:0.089 p:0.393	r:-0.224 p:0.030
LA(cm)	r:0.118 p:0.258	r:-0.210 p:0.042	r:-0.055 p:0.596	r:0.244 p:0.030	r:0.164 p:0.114	r:-0.016 p:0.880	r:0.273 p:0.008
LVM(gr)	r:0.035 p:0.734	r:-0.272 p:0.008	r:-0.124 p:0.234	r:0.162 p:0.119	r:0.048 p:0.648	r:-0.082 p:0.431	r:0.157 p:0.131
LVMI(gr/ m ²)	r:-0.051 p:0.626	r:-0.266 p:0.010	r:-0.143 p:0.170	r:0.102 p:0.326	r:0.018 p:0.864	r:-0.139 p:0.182	r:0.313 p:0.002

Volüm parametreleri ile beslenme parametreleri ve malnutrisyon skoru karşılaştırıldığında, NT-ProBNP ile malnutrisyon skoru arasında güçlü pozitif bir anlamlı ilişki saptanmıştır(r:0.391, p:0.000). Albümin ile güçlü negatif anlamlı bir ilişki (r:-0.353, p:0.000), transferrin ile anlamlı negatif bir ilişki (r:-0.222, p:0.032), Fetuin-A ile anlamlı negatif bir ilişki (r:-0.214, p:0.038) saptandı. NT-ProBNP yüksek olanlarda malnutrisyon skoru yüksek olup kötü beslenmeyi işaret etmektedir. NT-ProBNP yüksek olanlarda albümin, transferrin ve Fetuin-A düzeyleri de anlamlı derecede düşüktür.

TABLO-8: İnflamasyon parametreleri ile volüm parametreleri arasındaki ilişki:

	NT-ProBNP	VCI indeks	LA(cm)	LVM	LVMI(gr/m ²)
hs-CRP	r.0.327 p:0.001	r.-0.358 p:0.000	r.0.244 p:0.018	r.0.292 p.0.004	r.0.310 p.0.002
TNF- α	r.-0.074 p.0.481	r.-0.091 p.0.382	r.0.058 p.0.576	r.-0.095 p.0.361	r.-0.156 p.0.132
IL-1 β	r.-0.084 p.0.422	r.0.065 p.0.532	r.0.026 p.0.805	r.-0.062 p.0.553	r.-0.101 p.0.334
IL-6	r.0.379 p:0.000	r.-0.090 p.0.387	r.0.071 p.0.495	r.0.224 p.0.030	r.0.220 p.0.033

İnflamasyon parametrelerine göre alt gruplara ayrılmadan hastaların genel olarak volüm parametreleri ile inflamasyon belirteçleri karşılaştırıldığında(Pearson-korelation test),

hs-CRP ile NT-ProBNP arasında pozitif anlamlı bir korelasyon (r:0.327,P:0.001), VCI indeks ile negatif anlamlı bir korelasyon(r:-0.358,p:0.000), LA ile pozitif bir korelasyon (r:0.244, P:0.018), LVM ile pozitif anlamlı bir korelasyon(r:0.292, P:0.004), LVMI ile pozitif anlamlı bir korelasyon (r:0.310, P:0.002) saptandı.

TNF- α ve **IL-1 β** ile volüm parametreleri arasında bir anlamlı ilişki saptanmadı.

IL-6 ile NT-ProBNP arasında anlamlı güçlü bir korelasyon gözlemlendi(r:0.379,p:0.000). IL-6 ile LVM, LVMI arasında zayıf bir korelasyon gözlemlendi (r:0.224 P:0.030, r:0.220 P:0.033)

TABLO-9. Malnutrisyon skoruna etki eden faktörlerden inflamasyon ve volüm parametrelerinin etkinlik derecesinin karşılaştırılması (multipl (logistic) regresyon analiz):

MALNUTRİSYON SKORU						
MALNUT.SKR (İYİ BESLENENLERE GÖRE REFERANS ALINMIŞTIR)	KATSAYILAR	P DEĞERİ	odds	95% GÜVEN ARALIĞI odds İÇİN		
				Lower	Upper	
HAFİF-ORTA BESLENME	SABİT SAYI	-2,415	,442			
	NTProBNP	,000	,248	1,000	1,000	1,001
	IL1	-,104	,142	,901	,784	1,035
	IL6	,149	,030	1,160	1,014	1,327
	TNFalfa	-,020	,183	,980	,951	1,010
	HsCRP	,000	,992	1,000	,961	1,040
	LA	2,001	,022	7,399	1,331	41,149
	LVmass	-,052	,019	,950	,909	,992
	VCİ index	-1,638	,513	,194	,001	26,382
	LVMIgm	,063	,101	1,065	,988	1,149
KÖTÜ BESLENME	SABİT SAYI	-9,853	,014			
	NTProBNP	,000	,271	1,000	1,000	1,001
	IL1	-,049	,529	,953	,819	1,108
	IL6	,169	,017	1,184	1,030	1,360
	TNFalfa	-,075	,029	,928	,867	,992
	HsCRP	,000	,999	1,000	,960	1,042
	LA	2,978	,003	19,639	2,662	144,899
	LVmass	-,097	,000	,908	,861	,958
	VCİ index	,932	,785	2,540	,003	2046,083
	LVMIgm	,156	,001	1,169	1,065	1,284

MALNUT.SKR				
GÖZLENEN	TAHMİN EDİLEN			SATIR %
	iyi	orta	kötü	
İYİ BESLENME	16	8	0	66,7%
ORTA BESLENME	3	44	3	88,0%
KOTU BESLENME	1	10	9	45,0%
GENEL %	21,3%	66,0%	12,8%	73,4%

İyi beslenme durumu olan hastalar referans alınarak yapılan hafif-orta beslenme durumu olanlarla kötü beslenme durumu olanlar arasında malnutrisyon skoruna en çok etki eden faktörler açısından yapılan multipl regresyon analizi değerlendirmesinde;

Hafif-orta beslenme bozukluğu olanlarda malnütrisyon skorunu en fazla sol atrium çapı ile volüm parametrelerinin etkilediği, ikinci sırankta ise IL-6 ile inflamasyon parametresinin etkilediği görölmektedir. Öncelikle hafif-orta beslenme bozukluğu olanlarda malnutrisyon skorunu volüm parametresinin etkilediğini söyleyebiliriz. Aynı şekilde kötü beslenme bozukluğu olanlarda da malnutrisyon skorunu öncelikle sol atrium çapı, sol ventrikül kas kitle indeksi, sol ventrikül kas kitlesi ölçüm değerleri yani volüm parametrelerinin etkilediği görölmüştür. İkinci sırada inflamasyonun etkilediği (IL-6) bulunmuştur (Tablo-9).

TARTIŞMA

Bu kesitsel çalışmada 53'ü erkek (%56.4), 41'i kadın (%43.6) toplam doksan dört prediyalitik hastanın sonuçları değerlendirilmiştir. Olguların ortalama yaşları 59.63 ± 13.30 yıl olarak tespit edildi.

Hastaların ortalama malnutrisyon skoru 17.21 ± 6.01 olup, SGA'ya göre beslenme durumlarının dağılımına bakıldığında; beslenme durumu iyi olanlar: %25.5, hafif ve orta derecede beslenme bozukluğu olanlar: %53.2 ve ağır beslenme bozukluğu olanlar: %21.3 olarak bulunmuştur.

Subjektif global değerlendirme (SGA) semikantitatif bir skala olduğu için güvenilirliği ve duyarlılığı sınırlıdır. Ancak SGA tüm dünyada malnutrisyon incelemesinde yaygın olarak kullanılmaktadır ve hem kronik böbrek hastalığı hem de son dönem böbrek yetmezliği süreçlerinde beslenme durumunun tespitinde, klinik sonuçlarla ilişkili olarak objektif sonuçlar verdiği kabul edilmiştir. Konvansiyonel SGA komponentlerinden yedi bulguyu içeren (kilo değişikliği, diyet alımı, gastrointestinal semptomlar, fonksiyonel kapasite, komorbidite, subkutan yağ ve kas kaybı belirtileri) ve şiddetine göre her biri 1 (normal) puan ile 5 (şiddetli) puan arasında değerlendirilen malnutrisyon skorunun birçok çalışmada beslenme durumunu değerlendirmede SGA'ya üstün olabileceği belirtilmiştir. Malnutrisyon skorunun, SGA'dan daha objektif olduğu ve antropometrik ölçüm parametreleri (MAMC, MAC, BMI, BSF gibi) ile anlamlı korelasyonu olduğu gösterilmiştir (89,90,91,92,93).

Çalışmamızda malnutrisyon skoru ile antropometrik ölçümler arasında anlamlı ilişkiyi gösterdik.(Tablo-3) Malnutrisyon derecesi arttıkça MAC, MAMC, BSF ve BMI değerlerinde anlamlı düzeyde azalma olduğu tespit edilmiştir.

Kronik böbrek yetmezliği hastalarında renal replasman tedavilerindeki ilerlemelere rağmen malnutrisyon sıklığı hemodiyaliz hastalarında %10-70,

periton diyaliz hastalarında ise %18-51, diyaliz öncesi hastalarda %30-51 oranlarında bildirilmiştir. Çalışmamızda diyaliz öncesi hasta grubunda, hafif-orta derecede bozulmuş beslenme durumu olanların %53.2, ağır beslenme bozukluğu olanların da %21.3'lük orana sahip olduğu görülmektedir (94,95).

Malnutrisyon varlığı önemli mortalite ve morbidite nedenidir. Prediyaliz ve diyaliz döneminde hastaların nutrisyonel durumları düzelirse mortalite ve morbiditenin azaltılabileceği savunulmuştur.

KBY hastalarında malnutrisyona neden olan birçok faktöre genel bilgiler kısmında değinilmiştir. Bu nedenlerden çalışmamızda vurgulayacağımız volüm-inflamasyonla ilişkili parametreleri değerlendirmeden önce, malnutrisyonu, Tip1 ve Tip2 olarak 2 alt grupta incelersek, vücut kitlesinin çoğunlukla normal olduğu, diyaliz ve beslenme ile düzelmenin olmadığı, protein katabolizmasının arttığı, **inflamasyon varlığı** ile giden Tip 2 malnutrisyonun tedavisinin zor ve ko-morbid durum sıklığının daha fazla olduğu gösterilmiştir. Tip 1 malnutrisyon ise üremik sendroma bağlı iştahsızlık ya da yetersiz protein ve kalori alımının olduğu, yeterli diyaliz ve beslenme desteği ile düzelen diğer alt grubudur(38).

Böbrek yetmezliği olan hastalarda inflamasyon prevalansı yüksektir, KBY hastalarının %50'sinden fazlasında inflamasyonun mevcut olduğu ve sağlıklı kontrollere göre proinflamatuvar sitokinlerin düzeylerinin arttığı gösterilmiştir(43) Evre 3-5 KBY hastalarında artmış oksidatif stres ve endotelial disfonksiyon ile inflamasyon arasında güçlü birliktelik gösterilmiştir (96,97,98).

KBY hastalarında kardiyovasküler mortalite riski de belirgin olarak artmıştır. Hatta glomeruler filtrasyon hızının hafif azalmaya başladığı dönemlerden itibaren artmış kardiyovasküler hastalık (KVH) riski söz konusudur (99,100,101). Geleneksel KVH risk faktörleri olan diyabetes mellitus, hipertansiyon, dislipidemi gibi faktörlerin dışında KBY hastalarında geleneksel olmayan risk faktörlerinden inflamasyon ile kardiyovasküler hastalık arasında ilişki söz konusudur (99,102,103). hs-CRP gibi birçok

inflamatuvar belirteçlerin son dönem böbrek yetmezliği olan hastalarda bağımsız olarak mortaliteyi belirlediği gösterilmiştir(56,58,104). Diğer bir proinflamatuvar sitokin olan IL-6'nın yüksekliğinin son dönem böbrek yetmezliği hastalarında mortalite ve kardiyovasküler hastalığı tespit etmekte en güvenilir öngörücü olabileceği ve malnutrisyonun en iyi hs-CRP ve IL-6 düzeyleriyle tahmin edildiği gösterilmiştir (105).

Çalışmamızda hastalarımızın inflamasyon durumuna bakıldığında inflamasyon belirteçleri gerek bireysel, gerekse ortalama değerler itibariyle yüksek bulunmuştur (Tablo-1). Bu durum literatürde de belirtildiği gibi prediyalitik dönemden itibaren hastaların inflamasyon belirteçlerinde anlamlı yükseklik olduğunu bir kez daha doğrulayarak, aynı hastalarda malnutrisyon skorlarının da yüksek olmasının, KBY'de inflamasyon ve malnutrisyon arasında güçlü bir ilişki olduğu gerçeğini desteklemektedir. Bu ilişkiyi daha ayrıntılı olarak irdelemeden önce KBY'de inflamasyona neden olan faktörleri ayrıntılı olarak gözden geçirmek gerekmektedir.

Literatürde inflamasyon ile volüm durumunu ilişkilendiren birçok yayın bulunmaktadır.

İnflamasyonun BNP, NT-ProBNP üretimini artırdığı, NT-ProBNP düzeyi yüksek olanlarda kalp yetmezliği düzeyinden bağımsız olarak daha yüksek CRP düzeylerinin bulunduğu gösterilmiştir. Kalp yetmezliği olmayan hastalarda, inflamasyon varlığında belirgin artmış NT-ProBNP/BNP düzeyleri tespit edilmiştir.(106)

Jacobs ve arkadaşlarının yaptığı bir çalışmada, multifazik biyoelektriksel impedans (BIA) ölçümleriyle ekstrasellüler ve intrasellüler sıvı durumu değerlendirilen 44 kronik hemodiyaliz hastasında, natriüretik peptidler ve BIA ile tanımlanan vücut kompozisyonu parametreleri arasında anlamlı ilişki saptanmıştır. Natriüretik peptidlerle, hsCRP arasında anlamlı ilişki gösterilmiştir. Hemodiyaliz hastalarında volüm fazlalığı, malnutrisyon, inflamasyon ve kardiyak belirteçler arasında kompleks bir bağlantı varlığının söz konusu olduğunu gösteren bir çalışma olarak yorumlanmıştır (107).

Ekstrasellüler sıvı volümü ve inflamasyon arasındaki ilişkiyi gösteren başka bir çalışmada, 21 CAPD (Continuous Ambulatory Peritoneal Dialysis), 9 APD(Automated Peritoneal Dialysis) tedavisi uygulanan hastalar ile 20 sağlıklı kontrolü karşılaştıran kesitsel bir çalışmada, periton diyalizi uygulanan hastalarda sağlıklı kontrollere göre artmış volüm yükü tespit edilmiş ve volüm fazlalığı ile inflamasyon arasındaki ilişkiye bakıldığında, sağlıklı kontrollere göre periton diyalizi uygulanan hastalarda daha yüksek CRP düzeyleri saptanmıştır. Kesitsel bir çalışma olduğu için neden sonuç ilişkisi kurmak zordur. Ancak bu sonuçlar benzer çalışmalar için yol gösterici olabilir (108).

Ekstrasellüler volüm artışı periton diyalizi uygulanan hastalarda inflamasyon varlığı ile ilişkili görünmektedir. Eldeki çoğu verinin gözlemsel olması ve farklı birçok mekanizma ile de volüm-inflamasyon-malnutrisyon ilişkisinin açıklanabilmesi bu konuda direkt ilişki kurabilme olasılığını zayıflatmaktadır

Prediyalitik dönemde artmış CRP prevalansı oldukça yüksek olup rezidüel renal fonksiyon azalması ile bu ve diğer inflamasyon belirteçlerinin artması arasında birliktelik gösterilmiştir. Sitokinlerin renal klirensinin azalması dışında sitokin düzeyinin artışına etki eden farklı bir mekanizma olarak volüm yüklenmesi, daha çok periton diyalizi uygulanan yapılan hastalarda çalışılmıştır. Çoğu çalışma periton diyaliz hastalarında ekstrasellüler volüm artışı ile inflamasyon arasındaki ilişkiyi gösterse de bazı küçük çalışmalarda volüm ile inflamasyon arasında bir ilişki gösterilememiştir. Bu çalışmalardan longitudinal gözlemsel bir çalışmada volüm azalması ile CRP düzeylerinde anlamlı düşüklük olmamasına rağmen negatif akut faz proteini olan albümin düzeyinde anlamlı artış gösterilmiştir. Bu çalışmada 21 periton diyalizi uygulanan hastanın 4 haftalık takibi sonrası anlamlı ekstrasellüler sıvı volümü azaltıldıktan sonra serum albümin düzeyinde anlamlı artış saptanırken, CRP düzeyinde değişme gözlenmemiştir (109). Ancak bu çalışma sonucunu genellemek ve volüm ile inflamasyon arasında

ilişki yoktur demek yanlış olur. Albümin gibi önemli bir malnutrisyon belirtecinin yükselmesi hemokonsantrasyon ile açıklanabilir, ancak uzun süreli izlem ile inflamasyon parametrelerindeki olası değişikliğin incelenmesi daha uygun olacaktır.

Periton diyalizi hastalarında volüm fazlalığının artmış inflamatuvar aktiviteye katkısı gösterilmiştir. Bu nedenle söz konusu hasta grubunda inflamasyon-malnutrisyon kompleks anormalliklerinde hipervolemi dahil olmak üzere MIA sendromuna etki eden faktörlerin erken tanınması ve düzeltilmesi önemlidir(110).

Volüm fazlalığı ile malnutrisyon arasındaki ilişkiyi araştıran çalışmalar gözden geçirildiğinde, ilk olarak periton diyalizi uygulanan 266 hastada yetersiz besin alımı ile volüm yüklenmesi arasında ilişki olabileceği gösterilmiştir. Bu kesitsel çalışmada malnutrisyonun en önemli nedeni olarak tek başına diyaliz yetersizliğine sekonder üremiye bağlı yetersiz diyet alımı değil, volüm yüklenmesi, inflamasyon ve diyet alımı arasındaki kompleks ilişkiye dikkat çekilmiştir (82). Daha sonra yapılan başka bir çalışmada periton diyalizi uygulanan 28 hastada, volüm durumu ile beslenme durumları arasında güçlü bir ilişki bulunmuştur. 9 aya yakın izlemde, ekstrasellüler sıvı fazlalığı düzelen hastalarda beslenme durumunun da paralel bir şekilde düzeldiği, sıvı fazlalığı devam eden hastalarda ise beslenme durumunun giderek bozulduğu, malnutrisyon gelişiminin gözlemlendiği saptanmıştır(111).

Yakın zamanlarda yapılan başka bir çalışmada plazma NT-ProBNP düzeyi ile mortalite arasındaki ilişki incelenmiş, volüm yüklenmesi ve myokardiyal hasar göstergesi olan NT-ProBNP'nin mortalitenin bağımsız bir öngörücüsü olduğu gösterilmiştir. Aynı çalışmada serum albümin ve CRP gibi inflamasyon ve malnutrisyon parametreleri ile ilişkisi daha önceden onaylanan NT-ProBNP düzeyleri ve ekstrasellüler sıvı volümü/total vücut sıvı volümü oranı ile şiddetli inflamasyon, malnutrisyon, myokardiyal hasar belirteçleri arasında korelasyon da gösterilmiştir(40,112,113,114).

Periton diyalizi yapılan 32 hastanın retrospektif incelendiği bir çalışmada etkin volüm kontrolü yapılanlarda beslenme durumlarında anlamlı düzelme ve inflamasyon belirteci olan hs-CRP düzeylerinde anlamlı azalma elde edilmiştir(115).

Yapılan başka bir çalışmada, son yıllarda geliştirilen, beslenme durumu ve doku hidrasyonunu değerlendiren bir yöntem olan vektör biyoelektrik impedans (vector-BIA) analizi ile 76 kronik HD hastası gerek malnutrisyon derecesini gerekse hidrasyon-volüm durumunu tespit etmek için değerlendirilmiş, olgular modifiye Bilbrey nutrisyon indeksi ile hafif, orta ve şiddetli beslenme bozukluğu alt gruplarına ayrıldıklarında, beslenme bozukluğunun şiddeti arttıkça volüm yüklenme derecesinin de arttığı gösterilmiştir. Vector-BIA sonuçları kötü beslenme durumunun volüm yüklenmesiyle ilişkili olduğunu göstermiştir(116).

Kürşat ve arkadaşlarının yaptığı bir çalışmada, beslenme durumunun bozulması ile hipervolemi ile ilişkili ekokardiyografik parametrelerdeki bozulmanın paralel seyrettiği gösterilmiştir. Malnutrisyonu olan hemodiyaliz hastalarında volüm fazlalığı artmış olan mortalite ve morbiditeyi açıklayan bir mekanizma olabilir. (81). Yine aynı araştırmacının yaptığı başka bir çalışmada subjektif global değerlendirme skoru ile beslenme bozukluğunun derecesi saptanan olgular, depresyon derecesi ve ekokardiyografik olarak, volüm durumları açısından değerlendirilmiştir. Malnutrisyon, depresyon ve volüm yüklenmesi arasında olumlu korelasyonlar saptanmıştır(117). Bu ve buna benzer birçok çalışmada volüm yükü olan KBY hastalarında inflamasyon varlığının gösterilmesi, volüm yükü ve inflamasyon birlikteliğinin malnutrisyon gelişimine katkıda bulunması kardiyovasküler morbidite-mortalite ilişkisini açıklayan bir mekanizma olabilir.

Çalışmamızdaki verilerle malnutrisyona etki eden inflamasyon ve volüm parametrelerini tek tek irdeleyecek olursak;

Tablo-5'de hafif dereceden çok şiddetliye doğru 4 alt gruba böldüğümüz inflamasyon parametreleri ile SGA arasındaki ilişkiye baktığımızda

inflamasyon derecesi arttıkça beslenme durumunun da paralel olarak bozulduğu gösterilmiştir. Birçok literatürde böbrek yetmezlikli olgularda inflamatuvar sitokinler ile malnütrisyon arasındaki ilişki tartışmasız bir şekilde ortaya konulmuştur (21,43,52,63,64,83).

İnflamasyon belirteçleri ile beslenme durumlarının genel dağılımında (Pearson korelasyon testi) (Tablo-6), hs-CRP ve IL-6 ile anlamlı ilişki gösterildi. hs-CRP ve IL-6 arttıkça malnütrisyon skorunda artma, albümin, prealbümin, Fetuin-A düzeylerinde de düşme istatistiksel olarak anlamlı bulunmuştur. Hastaların beslenme durumunun inflamasyonla paralel olarak bozulduğu saptanmıştır. Çalışmamızdaki bulduğumuz sonuçlar yapılan birçok çalışmada gösterilen malnütrisyon-inflamasyon ilişkisi ile uyumluluk arz etmektedir (43,52,63,64,83,118).

Hastaların genel olarak volüm parametreleriyle beslenme parametrelerine bivariate Pearson korelasyon testi ile bakıldığında (Tablo-7), NT-ProBNP ile malnütrisyon skoru ve albümin arasında çok güçlü bir ilişki ($p:0.000$) gösterildi. NT-ProBNP yüksekliği ile malnütrisyon skorunda artış ve albüminde azalma, transferrin ve Fetuin-A düzeylerinde de düşme saptandı. Aynı şekilde diğer volüm parametrelerinden Vena Cava İnfierior kollaps indeksi, sol atrium çapı (LA), sol ventrikül kas kitle indeksi (LVMI) ile malnütrisyon skoru, albümin arasında da benzer anlamlı ilişki gösterilmiştir. Bulduğumuz sonuçlar volüm yüklü KBY hastalarında malnütrisyon varlığını gösteren çalışmaları desteklemektedir, ancak kesitsel bir çalışma olduğu için neden sonuç ilişkisini kanıtlamak zordur (81,117,119).

Hastaların volüm durumunu gösteren parametreler ile inflamasyon belirteçleri karşılaştırıldığında (Tablo-8); hs-CRP ve IL-6 ile oldukça anlamlı bir ilişki varlığı gösterilmiştir. Volüm yükünü gösteren parametrelerden NT-ProBNP, sol atrium çapı, vena cava inferior kollaps indeksi ve sol ventrikül kas kitle indeksi ölçümleri ile hs-CRP ve IL-6 arasında pozitif anlamlı bir korelasyon saptanmıştır. Bu sonucu volüm yüklü hastalarda inflamasyon

varlığı söz konusudur şeklinde, literatürler desteğiyle de yorumlamak mümkündür (106,107,108)

Son dönem böbrek yetmezliğinde sistemik inflamatuvar cevabın kronik aktivasyonu sıklıdır. Protein-enerji malnutrisyon gelişiminde potansiyel rolü olan inflamasyona neden olan faktörlerin daha yeni tedavi yöntemleri geliştirilerek ortadan kaldırılması mortalite ve morbiditeyi azaltıp, KBY'nin seyirinde gelişen malnutrisyonu başarılı bir şekilde yönetebilecektir (120).

Son dönem böbrek yetmezliğinde en önemli mortalite ve morbidite nedeni kardiyovasküler hastalık olarak kalmaya devam etmektedir. Son yıllarda elde edilen kanıtlar geleneksel olmayan bir risk faktörü olarak kronik inflamasyonun birçok patogenetik mekanizma ile progresif aterosklerotik kardiyovasküler hastalık ve malnutrisyona neden olabileceğini göstermiştir. Malnutrisyon, inflamasyon ve ateroskleroz (MIA) halkasındaki zincirin birini düzeltmek diyaliz hastalarında sağkalıma olumlu etki edebilecektir (121). MIA sendromu patogenezinde esas rolü oynayan faktörün proinflamatuvar sitokinler olduğu çalışmalarla göstermiştir. Sorumlu tutulan inflamatuvar sitokinler TNF-alfa, interlökin-1 ve interlökin-6'dır. Bu sendromun varlığı sanki metastatik bir kanser olgusu ile karşı karşıya imişiz gibi, yüksek mortalite ve morbidite oranlarıyla birlikte (122).

İnsanlarda akut faz proteininin prototipi olan CRP genel toplumda kardiyovasküler mortalite prediktörüdür. Yapılan bir çalışmada 280 stabil hemodiyaliz hastasında klinik olarak belirgin enfeksiyon yokken %46 oranında 8mg/L ve %47 oranında 10 mg/L üzerinde CRP yüksekliği bulundu. Bu çalışmada CRP tüm nedenler ve kardiyovasküler nedenlere bağlı ölümden en güçlü bağımsız öngörücü olarak gözlemlendi(123). Bizim çalışmamızda da oldukça yüksek CRP düzeyleri ve birlikte yüksek malnutrisyon skoru saptamamız bu hastaların kardiyovasküler hastalık açısından oldukça riskli olduklarını ve yakın takip etmemiz gerektiğini ortaya koymuştur.

Çalışmamızda literatürde bildirilen ortalama değerin üzerinde inflamasyon oranı saptandı. İnflamasyonu bu kadar fazla olup aynı zamanda da volüm yüklü olan ve malnutrisyon skorlarında anlamlı yükseklik bulunan hastalarımızın multipl regresyon analizi ile yapılan analizlerinde (tablo-9) malnutrisyon skoruna en fazla etki eden faktörün volüm parametreleri olması volüm ile malnutrisyon arasındaki ilişkiyi kuvvetlendirmektedir. Bir başka deyişle, volüm ve malnutrisyon arasındaki ilişki, inflamasyon ve malnutrisyon arasındaki ilişkiden daha kuvvetlidir.

Son dönem böbrek yetmezliği hastalarında inflamasyon prevalansı yüksek olduğu halde kronik inflamasyonun nasıl yönetileceği ve tedavisi konusunda geçerli öneriler yoktur. Mevcut veriler, proinflamatuvar sitokinlerin hem malnutrisyonun hem de kardiyovasküler hastalığın başlangıcında ve ilerlemesinde temel rol oynadığını göstermiştir. Çalışmamızda, her ne kadar kesitsel olması nedeni ile bir neden sonuç ilişkisi kurulamasa da, volüm fazlalığı ve malnutrisyon derecesi arasındaki güçlü ilişki ışığında, volüm parametreleri ile inflamasyon arasındaki anlamlı ilişki de göz önüne alınarak, volüm fazlalığının gerek inflamasyon gerekse malnutrisyonun ardında yatan asıl neden olduğu sonucu çıkartılabilir. Volüm durumunu değerlendirmede kişisel faktör etkisini ortadan kaldıran ileri yöntemler ve daha ileri biyokimyasal parametreler kullanılarak yapılacak prospektif yeni çalışmalar bu konuyu daha iyi aydınlatacaktır. Elde edilen sonuç, volüm fazlalığının giderilmesinin hem inflamatuvar parametrelerde, hem de beslenme durumunda düzelme sağlayacağını düşündürmüştür. Bunu kanıtlamak için prospektif geniş çalışmalara gereksinim vardır.

ÖZET

PREDİYALİTİK HASTALARDA VOLÜM PARAMETRELERİ İLE MALNUTRİSYON ALT TIPLERİ ARASINDA İLİŞKİ

Amaç ve Kapsam: Kronik böbrek yetmezliği olan hastalarda malnutrisyonun tip 1 ve tip 2 olarak iki tipi mevcuttur. Çalışmamızın amacı inflamasyon varlığı ile malnutrisyon arasındaki ilişkinin volüm parametreleri ile karşılaştırılması ve malnutrisyon-volüm arasındaki ilişkinin araştırılmasıdır.

Gereç-Yöntem: Çalışmaya prediyalitik dönemdeki kronik böbrek yetmezlikli 94 hasta alındı. Olguların malnutrisyon skorları Subjective Global Assessment yöntemi ile hesaplandı. Her olgu kilo değişikliği, diyetle gıda alımı, gastrointestinal semptomlar, subkutan yağ dokusu ve kaslardaki zayıflama bulguları, komorbid hastalıklarının varlığı ve şiddeti ile fonksiyonel kapasiteleri açısından değerlendirildi. Her kategori için semptom ve fizik muayene bulgularının ciddiyetine göre 1-5 arasında puanlama yapıldı. Çalışmaya alınan tüm hastalardan alınan kan örneklerinden inflamasyon belirteçleri (hs-CRP, IL-1 β , IL-6, TNF- α) ve beslenme parametreleri (albumin, prealbumin, IGF-1, IGFBP-3, transferrin, Fetuin-A) değerlendirildi. Hastaların volüm durumları kanda ölçülen NT-ProBNP ve ekokardiyografi bulguları ile tespit edildi.

Bulgular: Çalışmaya alınan olguların ortalama yaşı 59.63 ± 13.30 , ortalama malnutrisyon skorları 17.21 ± 6.01 , inflamasyon belirteçlerinden ortalama hs-CRP oranı 18.5 ± 40.7 median: 5.6 idi. Bivariante ve multivariante analizlerde, malnutrition skoru ile inflamasyon ve volüm parametreleri arasında pozitif bir korelasyon tespit edildi. Diğer taraftan, inflamasyon ve volüm parametreleri ile beslenme parametrelerinde negatif bir korelasyon saptandı. Multipl(

logistic) regresyon analizi ile malnutrisyon skoruna en fazla etki eden faktörlerin volüm parametrelerinin olduğu saptandı.

Tartışma ve Sonuç: Malnutrisyon kronik böbrek yetmezliği hastalarında mortalite ve morbiditeyi artıran önemli bir risk faktörüdür. İnflamasyon, malnutrisyon ve kardiyovasküler hastalığın başlangıcında ve ilerlemesinde temel rol oynamaktadır. Çalışmamızda, malnutrisyon ve inflamasyon arasındaki anlamlı ilişki yanında volüm parametreleri ile inflamasyon ve volüm fazlalığı ile malnutrisyon arasındaki güçlü ilişki gösterildi. Bu verilere göre volüm fazlalığının gerek inflamasyon gerekse malnutrisyonun ardında yatan asıl neden olduğu sonucu ortaya çıkartılabilir. Volüm fazlalığının giderilmesinin hem inflamatuvar parametrelerde, hem de beslenme durumunda düzelme sağlayacağını düşündüren sonuçlar elde edildi. Bu hipotezi kanıtlamak için prospektif çalışmalara gereksinim vardır.

ABSTRACT

THE RELATIONSHIP BETWEEN MALNUTRITION SUBGROUPS AND VOLUME PARAMETERS IN PREDIALYSIS PATIENTS

Background: There are two types of malnutrition in patients with chronic renal failure; Type1 and Type 2. The aim of this study is to investigate the relationship between malnutrition and inflammation and relationship between malnutrition and volume status.

Material-Methods: 94 predialysis patients with chronic renal failure were included in the study. Nutritional status of patients was calculated using Subjective Global Assessment. Each case was evaluated in terms of the weight change, dietary intake, gastrointestinal symptoms, the presence and severity of comorbidities, functional capacity, signs of muscle wasting, decreased fat stores or loss off subcutaneous fat. Scores of 1 to 5 was given to each category according to the severity of the symptoms and physical examination findings. Serum inflammation markers (hs-CRP, IL-1 β , IL-6, TNF- α) and nutrition parameters (albumin, prealbumin, transferrin, Fetuin-A, IGF-1, IGFBP-3) were measured in all patients. Serum NT-ProBNP levels and echocardiography were performed to evaluate volume status of the patients.

Results: The mean age of the patients was 59.63 \pm 13.30, the mean malnutrition score was 17.21 \pm 6.01, the mean of hs-CRP levels was 18.5 \pm 40.7 median:5.6 mg/L, the mean albumin levels was 3.46 \pm 0.48 and the mean creatinine clearance was 23.73 \pm 13.47ml/min. A positive correlation between malnutrition scores with inflammation and volume parameters has been found in the bivariate and multivariate analysis. On the other hand, a negative correlation was found between inflammation and nutrition and between volume and nutrition parameters. In the multiple regression

analysis, volume parameters have been proved to be the most important factors influencing malnutrition scores

Discussion and Conclusion: Malnutrition is a strong risk factor for increased cardiovascular mortality and morbidity in patients with chronic renal failure. Inflammation plays a fundamental role in initiation and progression of the malnutrition and cardiovascular disease. Our study has shown that there exist significant relationships between malnutrition and inflammation, volume and inflammation, volume and malnutrition. Based on these results, it can be deduced that volume excess is the main culprit in the pathogenesis of both inflammation and malnutrition. These results prompt us to speculate that the elimination of volume excess would ameliorate both inflammation and malnutrition. This hypothesis needs to be proved with prospective studies.

KISALTMALAR

ABD:Amerika Birleşik Devletleri

ANP: Atrial natriuretic peptide

BIA: Biyoimpedans Analiz

BMI:Body mass index

BSF:Biceps skin fold

CREDIT: Chronic REnal Disease In Turkey

hs-CRP:C-reaktif protein

DM: Diyabetes Mellitüs

DEXA: Dual energy X-ray absorptiometry

EF:Ejeksiyon fraksiyon

GFH:Glomerüler filtrasyon hızı

HD:Hemodiyaliz

HT:Hipertansiyon

IGF-1: İnsulin-like growth factor-1

IGFPB-3: Insulin-like growth factor-binding protein-3

IL-1 β : İnterlökin-1beta

IL-6:İnterlökin-6

KBY: Kronik Böbrek Yetmezliği

KVS:Kardiyovasküler Sistem

LVH: Left ventricular hypertrophy

LVM:Left ventricular mass

LVMI:Left ventricular mass index

MAC:Mid-arm circumference

MAMC:Mid-arm muscle circumference

MDRD:Modification of Diet in Renal Disease

MIA:Malnütrisyon, inflamasyon, ateroskleroz

NKF K/DOQI:Natioanl Kidney Foundation Kidney Disease Outcomes Quality Initiative

NT-proBNP: Beyin natriüretik peptid, B tipi natriüretik peptid

PD: Periton Diyalizi

PEW:Protein energy wasting

SGA:Subjective Global Assessment

TNF- α :Tumor nekrosis factor –alfa

TSF:Triceps skin fold

VCI index:Vena cava inferior kollaps index

VKI:vücut kitle indeksi

KAYNAKLAR

- 1.K/DOQI Clinical Practice Guidelines for Chronic Kidney Disease: Evaluation, Classification, and Stratification. Am J Kidney Dis 2002; 39: S1–S266
2. Süleymanlar G, Seyahi N,Altıparmak M R, Serdengeçti K. Türkiye’de Renal Replasman Tedavilerinin Güncel Durumu :Türk Nefroloji Derneği Kayıt sistemi 2009 Yılı Rapor Özeti. Turk Neph Dial Transp. 2011;20(1):1-6
3. Gültekin Süleymanlar, Cengiz Utaş, Turgay Arinsoy, et al. A population-based survey of—the Chronic REnal Disease In Turkey CREDIT study. Nephrol Dial Transplant (2011) 26: 1862–1871
4. Collins AJ. Cardiovascular mortality in end-stage renal disease. Am J Med Sci. 2003)
5. Baigent C, Burbury K, Wheeler D. Premature cardiovascular disease in chronic renal failure. Lancet. 2000; 356: 147-52.
6. Knight EL, Rimm EB, Pai JK, et al. Kidney dysfunction, inflammation, and coronary events: A prospective study. J Am Soc Nephrol 2004;15(7):1897-1903.
7. Sarnak MJ, Levey AS. Cardiovascular disease and chronic renal disease: a new paradigm. Am J Kidney Dis .2000;35(4 Suppl 1):117-31
8. London GM, Drueke TB. Atherosclerosis and arteriosclerosis in chronic renal failure. Kidney Int 1997;51(6):1678-95
9. Menon V, Greene T, Wang X, et al. C-reactive protein and albümin as predictors of all cause and cardiovascular mortality in chronic kidney disease. Kidney Int.2005;68(2):766-72).

10. Levin A, Thompson CR, Ethier J, et al. Left ventricular mass index increase in early renal disease: impact of decline in hemoglobin. *Am J Kidney Dis.* 1999;34(1):125-34.)
11. Young, A, Garg, AX. It's about time: extending our understanding of cardiovascular risk from chronic kidney disease. *J Am Soc Nephrol* 2009; 20:248
12. Glynn LG, Reddan D, Newell J, et al. Chronic kidney Disease and mortality and morbidity among patients with established cardiovascular disease:a West of Ireland community – based cohort study. *Nephrol Dial Transplant.*2007;22(9):2586-94)
13. Serdengeçti K, Süleymanlar G, Altıparmak M.R, Seyahi N. Türkiye 2009 yılı Ulusal Hemodiyaliz, Transplantasyon ve Nefroloji Kayıt Sistemi Raporu(National hemodialysis, transplantation and nephrology registry report of Turkey,2009
14. Weiner DE, Tighiouart H, Amin MG, et al. Chronic kidney disease as a risk factor for cardiovascular disease and all-cause mortality: a pooled analysis of community-based studies. *J Am Soc Nephrol* 2004 May;15(5):1307-15
15. Mann JF, Gerstein HC, Pogue J, et al. Renal insufficiency as a predictor of cardiovascular outcomes and the impact of ramipril: the HOPE randomized trial. *Ann Intern Med* 2001 Apr 17;134(8):629-36
16. Tonelli M,Wiebe N,Culleton B,House A, et al. Chronic kidney disease and mortality risk: a systematic review. *J Am Soc Nephrol.*2006;17(7):2034-47)
17. Cirit M, Ozkahya M, Cinar CS, et al. Disappearance of mitral and tricuspid regurgitation in haemodialysis patients after ultrafiltration. *Nephrol Dial Transplant* 1998; 13: 389–92
18. Chen XN, Pan XX, Yu HJ, et al. Analysis of cardiovascular disease in Chinese inpatients with chronic kidney disease. *Intern Med.*2011;50(17):1797-801

19. Essig M, Escoubet B, Zuttere D, et al. Cardiovascular remodeling and extracellular fluid excess in early stages of chronic kidney disease. *Nephrol Dial Transplant* 2008;23:239-248
20. Weekes CE, Elia M, Emery PW. The development, validation and reliability of a nutrition screening tool based on the recommendations of the British Association for Parenteral and Enteral Nutrition (BAPEN). *Clin Nutr* 2004;23(5): 1104-1112
21. İkizler TA. Nutrition, inflammation and chronic kidney disease. *Curr Opin Nephrol Hypertens* 2008;17:162-7
22. Ersan S, Çamsarı T. Kronik Böbrek Yetmezliğinde Beslenme bozuklukları Malnutrisyon(Tanım, Nedenler, Genel Bakış) "Protein Enerji Tükenmesi" Türkiye klinikleri *J Nephrol-Special Topics* 2009;2(2):1-6
23. National Kidney Foundation: K/DOQI Clinical Practice Guidelines for nutrition in chronic renal failure. *Am J Kidney Dis* 35 (Suppl 2):1-140, 2000
24. Hakim RM, Levin N. Malnutrition in hemodialysis patients. *Am J Kidney Dis* 1993; 21(2): 125–137
25. Fouque D, Kalantar-Zadeh K, Kopple J, et al. A proposed nomenclature and diagnostic criteria for protein-energy wasting in acute and chronic kidney disease. *Kidney Int.* 2008;73(4):391-8
26. Bircher G, Woodrow G. Gastroenterology and Nutrition in Chronic Kidney Disease. In: Floege J, Johnson RJ, Feehally J. *Comprehensive Clinical Nephrology*. Fourth Edition, Elsevier Saunders; 2010. p:990-1000
27. Kalantar Zadeh K, Koople JD, Kilpatrick RD, et al. Association of morbid obesity and weight change over time with cardiovascular survival in hemodialysis population. *Am J Kidney Dis.* 2005;46(3):489-500
28. Rayner HC, Stroud DB, Salamon KM, et al. Anthropometry underestimates body protein depletion in haemodialysis patients. *Nephron.* 1991;59(1):33-40
29. Detsky AS, Mclaughlin JR, Baker JP, et al. What is subjective global assesment of nutritional status? *J Parenter Enteral Nutr* 1987;11:8-13

30. 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* 1998;31(2):263-72.
31. CANADA-USA (CANUSA) Peritoneal Dialysis Study Group. Adequacy of Dialysis and nutrition in continuous peritoneal dialysis:association with clinical outcomes. *J Am Soc Nephrol.* 1996;7:198-207
32. Bonanni A, Mannucci I, Verzola D, et al. Protein-Energy Wasting and Mortality in Chronic Kidney Disease. *Int J Environ Res Public Health.* 2011;8(5):1631-54
33. Leavey SF, Strawderman RL, Jones CA, et al. Simple nutritional indicators and independent predictors of mortality in hemodialysis patients. *Am J Kidney Dis* 1998;31(6):997-1006.
34. Bergström J. Nutrition and mortality in hemodialysis. *J Am Soc Nephrol.* 1995;6(5):1329-41
35. Oğuzhan N, Utaş C. Kronik böbrek yetmezliğinde malnutrisyon. *Türkiye Klinikleri J Nephrol-special Topics* 2009;2(2):26-33
36. Beddhu S, Cheung AK, Larive B, et al. Hemodialysis (HEMO) Study Group. Inflammation and inverse associations of body mass index and serum creatinine with mortality in hemodialysis patients. *J Ren Nutr* 2007;17(6):372-80
37. Paniagua R, Amato D, Vonesh E, et al.;Mexican Nephrology Collaborative Study Group. Health-related quality of life predicts outcomes but is not affected by peritoneal clearance:The ADEMEX trial. *Kidney Int* 2005;67(3):1093-104
38. Stenvinkel P, Heimbürger O, Lindholm B, et al. 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: 953-960.

39. Kaizu Y, Kimura M, Yoneyama T, et al. Interleukin-6 may mediate malnutrition in chronic hemodialysis patients. *Am J Kidney Dis.* 1998;31(1):93-100
40. Ortega O, Gallar P, Munoz M, et al. Association between C reactive protein levels and N-terminal pro-B-type natriuretic peptide in predialysis patients. *Nepron Clin Pract.* 2004;97(4):125-30
41. Karayaylalı İ. Malnutrisyon İnflamasyon Ateroskleroz Sendromu. *Türkiye Klinikleri J Nephrol-Special Topics* 2009;2(2):39-42
42. Panichi V, Migliori M, De Pietro S, et al. C-reactive protein and interleukin-6 levels are related to renal function in predialytic chronic renal failure. *Nephron* 2002; 91(4): 594-600.
43. Stenvinkel P, Haimburger O, Paultre F, et al. Strong association between malnutrition, inflammation, and atherosclerosis in chronic renal failure. *Kidney Int.* 1999;55:1899-1911
44. Santoro A, Mancini E. Cardiac effects of chronic inflammation in dialysis patients. *Nephrol Dial Transplant.* 2002;17(suppl) 8:10-5
45. Libby P, Ridker PM, Maseri A. Inflammation and atherosclerosis. *Circulation* 2002;105(9):1135-43
46. Jofre R, Rodriguez-Benitez P, Lopez-Gomez JM, et al. Inflammatory syndrome in patients on hemodialysis. *J Am Soc Nephrol* 2006;17(suppl 3):274-80
47. Zoccali C, Tripepi G, Mallamci F. Dissecting inflammation in ESRD: do cytokines and C-reactive protein have a complementary prognostic value for mortality in dialysis patients? *J Am Soc Nephrol.* 2006 ;17(Suppl 3):169-73
48. Bistrian BR. Role of the systemic inflammatory response syndrome in the development of protein-calorie malnutrition in ESRD. *Am J Kidney Dis* 1998; 32:S113–S117.

49. Kaysen GA. The microinflammatory state in uremia: causes and potential consequences. *J Am Soc Nephrol* 2001; 12:1549–1557
50. Tsujinaka T, Fujita J, Ebisui C, et al. Interleukin 6 receptor antibody inhibits muscle atrophy and modulates proteolytic systems in interleukin 6 transgenic mice. *J Clin Invest* 1996; 97:244–249.
51. Dinarello CA, Roubenoff RA. Mechanisms of loss of lean body mass in patients on chronic dialysis. *Blood Purif* 1996; 14:388–394.
52. Kalantar-Zadeh K, Block G, McAllister CJ, et al. Appetite and inflammation, nutrition, anemia, and clinical outcome in hemodialysis patients. *Am J Clin Nutr.* 2004;80(2):299-307
53. Kalantar-Zadeh K, Balakrishnan VS. The kidney disease wasting: inflammation, oxidative stress, and diet-gene interaction. *Hemodial Int.* 2006 Oct;10(4):315-25. *Türk Nefroloji Derneği Registry* 2009
54. Cohen SD, Phillips TM, Khetpal P, et al. Cytokine patterns and survival in haemodialysis patients. *Nephrol Dial Transplant.* 2010 Apr;25(4):1239-43.
55. Van der Sande FM, Kooman JP, Leunissen KM. The predictive value of C-reactive protein in end-stage renal disease: is it clinically significant?. *Blood Purif.* 2006;24(4):335-41
56. Pearson TA, Mensah GA, Alexander RW, et al. Centers for disease Control and prevention ;American Heart Association AHA/CDC Scientific Statement: Markers of Inflammation and Cardiovascular Disease: application to clinical and public health practice: A statement for healthcare Professionals from the Centers for Disease Control and Prevention and the American Heart Association. *Circulation.* 2003;107:499-511
57. Filiopoulos V, Vlassopoulos D. Inflammatory syndrome in chronic kidney disease: pathogenesis and influence on outcomes. *Inflamm Allergy Drug Targets.* 2009;8(5):369-82.
58. Yeun JY, Levine RA, Mantadilok V, Kaysen GA: C-Reactive protein predicts all-cause and cardiovascular mortality in hemodialysis patients. *Am J Kidney Dis* 2000;35(3):469-476.

59. Zoccali C, Benedetto FA, Maas R, et al. CREED Investigators. Asymmetric dimethylarginine, C-reactive protein, and carotid intima-media thickness in end-stage renal disease. *J Am Soc Nephrol* 2002;13(2):490-496.
60. Garibotto G, Sofia A, Procopia V, Villaggio B, et al. Peripheral tissue release of interleukin-6 in patients with chronic kidney diseases: effects of end-stage renal disease and microinflammatory state. *Kidney Int* 2006;70:384-390
61. Carrero JJ, Park SH, Axelsson J, et al. Cytokines, Atherogenesis, and Hypercatabolism in Chronic Kidney Disease: A Dreadful Triad. *Seminars in Dialysis* 2009,22(4):381-386
62. Stevinkel P, Heimbürger O, Jogestrand T: Elevated interleukin-6 predicts progressive carotid artery atherosclerosis in dialysis patients: association with *Chlamidia pneumoniae* seropositivity. *Am J Kidney Dis.* 2002;39:274-282
63. Carrero JJ, Chmielewski M, Axelsson J, et al. Muscle atrophy, inflammation and clinical outcome in incident and prevalent dialysis patients. *Clin Nutr* 2008,27:557-564.
64. Kamimura MA, Draibe SA, Dalboni MA, et al. Serum and cellular interleukin-6 in haemodialysis patients: relationship with energy expenditure. *Nephrol Dial Transplant*,2007,22:839-844
65. Hall GV. Cytokines: muscle protein and amino acid metabolism. *Curr Opin Clin Nutr Metab Care* 2012,15:85-91
66. Stevinkel P, Ketteler M, Johnson RJ, et al. IL-10, IL-6, and TNF- α : Central factors in the altered cytokine network of uremia—The good, the bad, and the ugly. *Kidney Int.* 2005;67(4):1216-33
67. Guarda G, So A. Regulation of inflammasome activity. *Immunology.*2010;130(3):329-36
68. Dinarello CA. Infection, fever, and exogenous and endogenous pyrogens: some concepts have changed. *J Endotoxin Res.* 2004;10(4):201-22

69. Dinarello CA, Koch KM, Shaklon S,. Interleukin-1 and its relevance in patients treated with hemodialysis. *Kidney Int.* 1988;33(24):21-26)
70. Bemelmans MH, Gouma DJ, Buurman WA. Influence of nephrectomy on tumor necrosis factor clearance in a murine model. *J Immunol.* 1993;150(5):2007-17
71. Wilson J, Shah T, Nissenson AR. Role of sodium and volume in the pathogenesis of hypertension in hemodialysis. *Semin Dial* 2000;17(4):260-4
72. Chan CT, Floras JS, Miller JA, et al. Regression of left ventricular hypertrophy after conversion to nocturnal hemodialysis. *Kidney Int.* 2002;61:2235-39
73. Shaldon S, Ozkahya M, Ok E, Basci A, Dorhout Mees EJ. The long forgotten salt factor. *Kidney Int.*2008;74:963-964
74. Ozkahya M, Töz H, Unsal A, Ozerkan F, Asci G, Gürgün C, Akçiçek F, Dorhout Mees EJ. Treatment of hypertension in dialysis patients by ultrafiltration:role of cardiac dilatation and time factor. *Am J Kidney Dis.* 1999;34(2):218-221
75. Mair J, Friedl W, Thomas S, Puschendorf B. Natriuretic peptides in assessment of left-ventricular dysfunction. *Scand J Clin Lab Invest Suppl* 1999; 230: 132-142
76. Axelsson TG, Axelsson J. What does an elevated N-terminal Pro-brain Natriuretic Peptide (NT-Pro-BNP) mean in my renal patient? *Turkish Nephrology, Dialysis and Transplantation Journal*,2010;19(2):77-81
77. Clerico A, Emdin M. Diagnostic accuracy and prognostic relevance of the measurement of cardiac natriuretic peptides: A review. *Clin Chem.* 2004;50(1):33-50
78. Iwashima Y, Horio T, Takami Y, et al. Effects of the creation of arteriovenous fistula for hemodialysis on cardiac function and natriüretik peptide levels in CRF. *Am J Kidney Dis.* 2002;40(5):974-972.

79. Zoccali C, Mallamaci F, Benedetto FA, Cardiac natriuretic peptides are related to left ventricular mass and function and predict mortality in dialysis patients. *J Am Soc Nephrol.* 2001;12:1508-1515
80. Naqanuma T, Suqimura K, Wada S, et al. The prognostic role of brain natriuretic peptides in hemodialysis patients. *Am J Nephrol.* 2002;22(5-6):437-44
81. Kürsat S, Tekçe H, Ekmekçi C, et al. Relationship between the degree of malnutrition and echocardiographic parameters in hemodialysis patients. *Nephron Clin Pract.* 2007;106(3):136-42
82. Wang AY, Sanderson J, Sea MM, et al. Important factors other than dialysis adequacy associated with inadequate dietary protein and energy intakes in patients receiving maintenance peritoneal dialysis. *Am J Clin Nutr.* 2003;77(4):883-41
83. Cano NJ, Heng AE, Pison C. Multimodal approach to malnutrition in malnourished maintenance hemodialysis patients. *J Ren Nutr.* 2011 Jan;21(1):23-6.
84. Paylacyzk K, Oko A, Lindholm B, Czekalski S. Malnutrition-inflammation-atherosclerosis (MIA syndrome) in patients with renal failure. *Pol Merkur Lekarski.* 2003;15(88):334-41 Abstract. Article in Polish
85. Devereux RB, Alonso DR, Lutas EM, et al. Echocardiographic assessment of left ventricular hypertrophy: comparison to necropsy findings. *Am J Cardiol* 1986;57:450–458.
86. Casale PN, Devereux RB, Milner M, et al. Value of echocardiographic measurement of left ventricular mass in predicting cardiovascular morbid events in hypertensive men. *Ann Intern Med* 1986;105:173–178
87. Devereux RB, de Simone G, Koren MJ, et al. Left ventricular mass as a predictor of development of hypertension. *Am J Hypertens* 1991;4:603–607
88. Cheriex EC, Leunissen KML, Janssen JHA, et al. Echocardiography of the inferior vena cava is a simple and reliable tool for estimation of dry weight in hemodialysis patients. *Nephrol Dial Transplant* 1989;4:563–568.

89. Steiber A, Leon JB, Secker D, et al. Multicenter study of the validity and reliability of subjective global assessment in the hemodialysis population. *J Ren Nutr.* 2007;17(5):336-42.
90. Cooper BA, Bartlett LH, Aslani A, et al. Validity of subjective global assessment as a nutritional marker in end-stage renal disease. *Am J Kidney Dis.* 2002;40(1):126-32
91. Kalantar-Zadeh K, Kleiner M, Dunne E, et al. A modified quantitative subjective global assessment of nutrition for dialysis patients. *Nephrol Dial Transplan* 1999;14:1732-1738
92. 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.* 2001;38:1251-63
93. Janardhan V, Soundararajan P, Rani NV, et al. Prediction of malnutrition using modified subjective global assessment-dialysis malnutrition score in patients on hemodialysis. *Indian J Pharm Sci.* 2011;73(1):38-45
94. Mehrotra R, Kopple JD. Nutritional management of maintenance dialysis patients: why aren't we doing better? *Annu Rev Nutr.* 2001;21:343-79)
95. Chung SH, Lindholm B, Lee HB. Influence of initial nutritional status on continuous ambulatory peritoneal dialysis patient survival. *Perit Dial Int.* 2000;20(1):19-26
96. Stevinkel P. Inflammation in end-stage renal failure: Could it be treated? *Nephrol Dial Transplant* 2002;17(supp8):33-8)
97. Stevinkel P. Interactions between inflammation, oxidative stress and endothelial dysfunction in end-stage renal disease. *J Renal Nutr.* 2003;23:1295-1301
98. Oberg BP, McMenamin E, Lucas FL, McMonagle E, Morrow J, Ikizler TA, Himmerfalb J. Increased prevalence of oxidant stress and inflammation in patients with moderate to severe chronic kidney disease. *Kidney Int.* 2004;65:1009-1016).

99. Shlipak MG, Fried LF, Cushman M, et al. Cardiovascular mortality risk in chronic kidney disease: comparison of traditional and novel risk factors. *JAMA* 2005;293:1737-1745.
100. Foley RN, Parfrey PS, Sarnak MJ. Clinical epidemiology of cardiovascular disease in chronic renal disease. *Am J Kidney Dis.* 1998;32:112-119
101. Manjunath G, Tighiouart H, Coresh J, et al. Level of kidney function as a risk factor for cardiovascular outcomes in the elderly. *Kidney Int* 2003;63:1121-1129
102. Muntner P, Ham LL, Kusek JW, et al. The prevalence of nontraditional risk factors for coronary heart disease in patients with chronic kidney disease. *Ann Intern Med* 2004;140:9-17
103. Muntner P, He J, Astor BC, Folsom AR, Coresh J. Traditional and nontraditional risk factors predict coronary heart disease in chronic kidney disease: results from the atherosclerosis risk in communities study. *J Am Soc Nephrol* 2005;16:529-538
104. Stevinkel P. Inflammation in end-stage renal disease: The hidden enemy. *Nephrology(Carlton)* 2006;11(1):36-41.
105. Honda H, Qureshi AR, Heimbürger O, et al. Serum albumin, C-reactive protein, interleukin 6, and fetuin a as predictors of malnutrition, cardiovascular disease and mortality in patients with ESRD. *Am J Kidney Dis.*2006;47(1):139-48
106. Jensen J, Ma LP, Fu ML, et al. Inflammation increases NT-ProBNP and the NT-ProBNP/BNP ratio. *Clin Res Cardiol* 2010;99(7):445-52
107. Jacobs LH, van de Kerkhof JJ, Mingels AM, et al. Inflammation, overhydration and cardiac biomarkers in haemodialysis patients: a longitudinal study. *Nephrol Dial Transplant.* 2010;25(1):243-8
108. Vicentè-Martinez M, Martínez-Ramírez L, Muñoz R, et al. Inflammation in patients on peritoneal dialysis is associated with increased extracellular fluid volume. *Arch Med Res* 2004;35(3):220-4

109. Jones CH, Wells L, Stoves J, et al. Can a reduction in extracellular fluid volume result in increased serum albumin in peritoneal dialysis patients? *Am J Kidney Dis.* 2002;39(4):872-5
110. Woodrow G. Extracellular water expansion: part of the malnutrition-inflammation-atherosclerosis syndrome? *Perit Dial Int.* 2006;26(5):566-70
111. Cheng LT, Tang W, Wang T. Strong association between volume status and nutritional status in peritoneal dialysis patients. *Am J Kidney Dis.* 2005;45(5):891-902
112. Paniagua R, Amato D, Vonesh E, et al. Predictive value of natriuretic peptides in patients on peritoneal dialysis: results from the ADEMEX trial. *Clin J Am Soc Nephrol* 2008;3(2):407-415
113. Clerico A, Recchia FA, Passino C.. Cardiac endocrine functions is an essential component of the homeostatic regulation network: physiological and clinical implications. *Am J Physiol Heart Circ Physiol* 2006;290:17-29
114. Paniagua R, Ventura MD, A´vila-D´ıaz M, et al. NT-proBNP, fluid volume overload and dialysis modality are independent predictors of mortality in ESRD patients. *Nephrol Dial Transplant* 2010; 25(2): 551–557
115. Lin W, Chen YC, Wu MS, et al. Icodextrin dialysate improves nutritional and inflammatory profiles in peritoneal dialysis patients. *Ren Fail.* 2009;31(2):98-105
116. Espinosa Cuevas MA, Navarrete Rodriguez G, Villeda Martinez ME, et al. Body fluid volume and nutritional status in hemodialysis: vector bioelectric impedance analysis. *Clin Nephrol.* 2010 Apr; 73(4):300-8.
117. Kursat S, Colak HB, Toraman A, Ekmekci C, Tekce H, Alici T. The relationship between depression-malnutrition and echocardiographic-blood pressure parameters in chronic hemodialysis patients. *Int Urol Nephrol.* 2008;40(3):793-9
118. Fein PA, Mittman N, Gadh R, Chattopadhyay J, Blaustein D, Mushnick R, Avram MM. Malnutrition and inflammation in peritoneal dialysis patients. *Kidney Int Suppl* 2003;87:87-91

119. Avila-Draz M, Ventura MD, Valle D, et al. Inflammation and extracellular volume expansion are related to sodium and water removal in patients on peritoneal dialysis. *Perit Dial Int.*2006;26(5):574-80
120. Bistrian BR. Role of the systemic inflammatory response syndrome in the development of protein-calorie malnutrition in ESRD. *Am J Kidney Dis.*1998;32(6):113-117
121. Stevinkel P, Alvestrand A. Inflammation in end-stage renal disease: Sources,Consequences and therapy. *Seminars in Dialysis.* 2002;15(5):329-337
122. Zyga S, Christopoulou G, Malliarou M. Malnutrition-inflammation-atherosclerosis syndrome in patients with end stage renal disease. *J of Renal Care* 2011;37(1):12-15
123. Zimmermann J, Herrlinger S, Pruy A, Metzger T, Wanner C. Inflammation enhances cardiovascular risk and mortality in hemodialysis patients. *Kidney Int.* 1999;55:648-58)

