

T.C.
Marmara Üniversitesi Tıp Fakültesi
İç Hastalıkları Anabilim Dalı

**KRONİK HEMODİYALİZ PROGRAMINDA OLAN
HASTALARDA CRP, ESR, FİBRİNOJEN, ALBUMİN VE
HEMOGLOBİN DÜZEYLERİ ARASINDAKİ İLİŞKİ**

118542

118542

Uzmanlık Tezi
Dr. Türkay AKBAŞ

**TC. YÜKSEKÖĞRETİM KURULU
DOKÜMANTASYON MERKEZİ**

İstanbul, Aralık - 2002

İÇİNDEKİLER

1. GİRİŞ VE AMAÇ.....	1
2. GENEL BİLGİLER.....	3
2.1 Kronik Böbrek Hastalığı ve Ateroskleroz.....	3
2.2 C-Reaktif Protein (CRP) – Ateroskleroz - Kardiyovasküler Hastalıklar	3
2.3 CRP - Son Dönem Böbrek Hastalığı - Ateroskleroz.....	4
2.4 Ateroskleroz – İnflamasyon – Lipid Profili İlişkisi	7
2.5 Malnütrisyon - Kronik Böbrek Hastalığı - İnflamasyon Arasındaki İlişki	9
2.6 Fibrinojen - Ateroskleroz	11
2.7 Eritrosit Sedimentasyon Hızı	13
2.8 CRP - ESR Arasındaki İlişki.....	16
2.9 Renal Yetmezlik - Hiperparatiroidizm – Anemi.....	17
3. ARAÇ VE YÖNTEM.....	19
4. İSTATİSTİKSEL YÖNTEM.....	24
5. SONUÇLAR.....	25
6. TARTIŞMA.....	37
7. ÖZET	44
8. SUMMARY.....	46
9. KAYNAKLAR	48

Bu çalışmanın planlanması ve gerçekleştirilmesinde değerli katkıları için Prof Dr. Emel Akoğlu'na, Prof. Dr. Lutfiye Mülazımoğlu Durmuşoğlu'na, planlama aşamasında yardımlarından dolayı Doç.Dr. Dilek Gogas Yavuz'a, istatistik aşamasında yardımlarından dolayı Yrd. Doç. Dr. Nural Bekiroğlu'na Doç. Dr. Neşe İmeryüz'e, Yrd. Doç. Dr. Serhan Tuğlular'a, tezin yazılım aşamasında yardımlarından dolayı Uzm. Dr. Müge Bıçakcığıl'e, Dr. Elif Birtaş'a teşekkürlerimi sunarım. Laboratuvar çalışma aşamasında yardımlarından dolayı MÜTFH Mikrobiyoloji A.B.D.'dan Prof. Dr. Funda Babacan'a, Dr. Serap Demir'e, Dr.Kerem Ocak'a, MÜTFH Biyokimya A.B.D.'dan Doç. Dr. Önder Şirikci'ye, Dr. Güler Topçu'ya, Dr. Gözde Ülfer'e, Dr. Işıl Yatkın'a ve tüm çalışanlarına; İnfeksiyon A.B.D. Laboratuvarı çalışanlarından biyolog Banu Aydın'a ve hemşiresi Gülcan Çulha'ya teşekkür etmeyi borç bilirim. Hastaların çalışmaya alınma ve kanların toplanma esnasında yardımlarından dolayı Onur Diyaliz Ünitesinden Dr. Alphan Yılmaz'a, Dr. Betül Yıldırım'a, başhemşiresi Aylin Anakök'e, sorumlu hemşiresi Serap Nemli'ye ve tüm çalışanlarına; Gök Diyaliz Ünitesinden Dr.Bilgin Çapanoğlu'na, Dr.Tülay Sater'e, başhemşiresi Fatma Dinçer'e ve tüm çalışanlarına; Marmara Üniversitesi Hemodiyaliz Ünitesinden Dr.Gökhan Kalaycı, Dr. Sibel Koçak'a, başhemşiresi Ayşe Arık'a ve tüm çalışanlarına teşekkürlerimi sunarım. Benden desteklerini hiçbir zaman esirgemeyen, sevgilerini her zaman hissettiğim sevgili ailem ve dostlarıma teşekkür ederim.

Asya'ya ve Sevilay'a.

Dr. Türkay AKBAŞ

Aralık 2002

1. GİRİŞ VE AMAÇ

Son dönem böbrek yetmezliği hastalarında diyaliz tedavisindeki gelişmelere rağmen yıllık mortalite oranı halen yüksek seyretmektedir. Yapılan çalışmalarda kardiyovasküler ve serebrovasküler olaylar mortalite nedeni olarak ilk sırada yer alırken, ikinci sırada infeksiyon ve üçüncü sırada kanserler yer almaktadır. Yine, Avrupa Nefroloji Derneğinin verilerinde kaşeksi, 16 ile 65 yaş arasındaki ölüm nedenlerinin %3'ünü, 65 yaş üstünde ise %10'unu oluşturmaktadır. Yapılan çalışmalarda malnütrisyon, diğer risk faktörleri dışlandığında tek başına son dönem böbrek yetmezliği mortalitesinde bağımsız etken olarak bulunmuştur. Malnütrisyon göstergesi olarak antropometrik ölçümler ile serum proteinleri kullanılmaktadır ve bunlar içinde serum albumini en önemli parametredir. Albumin sentezi, beslenme, üremik toksinler ve inflamatuvar olaylardan etkilenmektedir ve kronik böbrek yetmezliği hastalarında düşük albumin düzeyi, malnütrisyon gelişiminin bir belirleyicisi olduğu kabul edilmektedir. Proinflamatuvar sitokinler karaciğerde albumin sentezinde, kas protein sentezini inhibe ederek kas kitlesinde ve iştahta azalmaya yol açarak protein-enerji malnütrisyonuna neden olmaktadır.

C-reaktif proteini, proinflamatuvar sitokinlerin uyarımı ile akut faz reaktanı olarak karaciğerden sentezlenmektedir ve inflamatuvar olayların indirek göstergesi olarak kullanılmaktadır. Epidemiyolojik ve klinik çalışmalarla yüksek CRP ile kardiyovasküler ve serebrovasküler olaylar arasında korelasyon gösterilmiştir. Aterosklerozun göstergesi olarak CRP sağlıklı insanlarda bakıldığında, CRP titresi yüksek olan kişilerde aterosklerotik olaylar (miyokard enfarktüsü ile serebrovasküler olaylar) daha yüksek oranda saptanmıştır. Son dönem böbrek yetmezliği hastalarında da diğer risk faktörleri dışlandığında tek başına mortaliteyi artırdığı gösterilmiştir.

Fibrinojen karaciğerde sentezlenen ve gerek koagülasyon sisteminde gerekse plazma viskozitesinin belirlenmesinde rol oynayan bir glikoproteindir. CRP gibi proinflamatuvar sitokinler tarafından akut faz reaktanı olarak karaciğerden sentezi artırılmaktadır. Kardiyovasküler risk faktörü olarak kabul edilen faktörler (diabetes mellitus, hipertansiyon, hiperlipidemi, sigara içimi vb.) fibrinojen düzeyini arttırmaktadır. Yapılan klinik çalışmalarda fibrinojen artışının ateroskleroza neden

olarak kardiyovasküler ve serebrovasküler mortalite ve morbiditeyi artırdığı gösterilmiştir. Hemodiyaliz hastalarında da yüksek fibrinojen düzeyinin aterosklerotik olaylar için bağımsız bir etken olduğu gösterilmiştir.

Eritrosit sedimentasyon hızı(ESR) kırmızı kan hücre çöküm hızını gösteren bir parametredir. Fibrinojen düzeyinin arttığı durumlarda yüksek ölçülmektedir. Yapılan çalışmalarda ESR yüksekliği ile ateroskleroz ve mortalite arasında ilişki gösterilmiştir.

Sonuç olarak inflamasyon, hemodiyaliz hastalarında ateroskleroz ve malnutrisyon gibi mortalite ve morbiditeye yol açan 2 önemli faktörün patogeneğinde rol oynamaktadır.

Bu çalışmada, en az 6 ay süre ile hemodiyalize giren ve inflamatuvar bir tabloya neden olabilecek aktif hastalığı olmayan hastaların serum albumin, CRP, fibrinojen, ESR düzeyi, eritropoetin(EPO) ihtiyacı, vücut kitle indeksi(VKI) ve hemoglobin düzeylerinin ölçülmesi ve bunların birbirleriyle olan ilişkilerinin değerlendirilmesi amaçlanmıştır. Bu çalışmanın ikinci aşamasında ise çalışmaya alınan hastaların 2 yıl süreyle mortalite ile morbidite açısından takip edilmeleri planlanmış, mortalite ve morbidite nedenleri ile CRP, fibrinojen, ESR, albumin seviyeleri arasındaki ilişkinin belirlenmesi planlanmıştır.

2. GENEL BİLGİLER

2.1 Kronik Böbrek Hastalığı ve Ateroskleroz

Üresi yüksek olan hastalarda kardiyovasküler hastalık prevalansının fazla olduğu 1970'li yıllardan beri bilinmektedir. Bu hastalara etkili hemodiyaliz programı uygulanmasına rağmen bu oran hala yüksektir ve normal popülasyonla kıyaslandığında kardiyovasküler hastalığa bağlı mortalite 30 kat fazladır. Diabet hastalığı, yaş, cinsiyet eşitlendiğinde ise bu oran 10 ile 20 kat arasındadır.¹

Son dönem böbrek hastalığına (SDBH) sahip olan hastaların önemli bir kısmı klasik risk faktörleri (Hipertansiyon, hiperlipidemi, diabetes mellitus, sigara içimi ve yaş.) yanısıra, üreminin neden olduğu risk faktörlerini de taşımaktadırlar. Sıvı fazlalığı, kan homosistein, Lipoprotein(a), fibrinojen düzeyindeki artış, anemi ve artmış oksidatif stres ateroskleroz gelişiminde rol oynayan faktörlerdir.²

Üremik hastalarda kardiyovasküler mortalite ve morbiditenin yüksek olması, bu hastalarda hızlanmış aterogenez (*accelerated atherogenesis*) hipotezinin öne sürülmesine neden olmuştur.³ Metabolik değişikliklerin hızlanmış ateroskleroza neden olabileceği düşüncesi son yıllarda önem kazanmıştır. Son dönemlerde ateroskleroz patogeneziye yönelik yapılan önemli çalışmalar, aterosklerozun tek bir nedeni olmadığını, aksine bu hastalığın çok sayıda olaya karşı endotel ile damar düz kas hücrelerinin verdiği cevaplardan oluşan bir olaylar zinciri olduğunu ortaya çıkarmıştır ve temelinde inflamatuvar olayların rol oynadığı bilinmektedir.⁴

2.2 C-Reaktif Protein (CRP) – Ateroskleroz - Kardiyovasküler Hastalıklar

CRP, akut faz proteini olarak karaciğerden, proinflamatuvar sitokinler olan interlökin 6 (IL-6), interlökin 1(IL-1) ve tümör nekrozing faktör α (TNF α)'nın uyarısıyla sentezlenir. CRP, 6 saat içinde normalin 1000 katına çıkabilir. Yarılanma ömrü 19 saattir ve infeksiyon, inflamatuvar olay ve malignansisi olan kişilerde de aynıdır. Bundan dolayı CRP yüksekliği inflamatuvar aktiviteyi gösteren objektif indeks olarak alınabilir.⁵

Klinik ve deneysel çalışmalar, CRP'nin ateroskleroz patogenezinde ve komplikasyonlarının gelişmesinde rol oynadığını göstermiştir:

1- CRP hasara uğramış hücelere bağlanır ve komplement sistemini aktive eder. Köpük hücelere bağlanan CRP'nin, köpük hücre oluşum patogenezinde rol aldığı ve böylece aterosklerotik lezyonlara neden olduğu düşünülmektedir.⁶ Torzewski ve arkadaşları, subendotelyal köpük hücelere büyük çoğunluğunda CRP'yi işaretlemişlerdir ve intimanın fibroelastik ile fibromusküler tabakalarında yaygın CRP biriktiği,⁷ miyokard enfarktüsli hastaların enfarkt bölgesinde CRP depolanması ve aktif komplement aktivasyonu olduğu gösterilmiştir.⁸ Ayrıca enfarkt modeli geliştirildikten sonra intravenöz CRP verildiğinde komplement sistemine bağlı mekanizma ile doku hasarının arttığı tesbit edilmiştir.⁶

2- CRP'nin, LDL (*low density lipoprotein*-düşük densiteli lipoprotein), VLDL (*very low density lipoprotein*-çok düşük densiteli lipoprotein) agregasyonunu sağladığı in vitro olarak gösterilmiştir.⁹ Bhakdi ve arkadaşları CRP'nin, enzimatik yolla parçalanmış LDL parçacıklarına bağlanarak, bu lipid partiküllerinin erken ateroskleroz lezyonlarında birikmelerini sağladığını göstermişlerdir.¹⁰

3- CRP, monositlerden doku faktörü salınımını arttırmaktadır¹¹ ve bu etki muhtelif inflamatuvar mediatörlerin varlığında artmaktadır.¹² CRP, inflamatuvar mediatörler ve doku faktörü arasındaki bu etkileşim, aterosklerozun oluşumu ve ilerlemesinde, inflamasyon ve koagülasyon mekanizmalarının önemli olduğunu göstermektedir.

Birçok epidemiyolojik ve klinik çalışma, CRP ile ateroskleroz gelişimi ve komplikasyonları arasında kuvvetli ilişki olduğunu göstermiştir. Koroner, periferik ve ekstrakranyal arterlerde gelişen ateroskleroz derecesiyle CRP arasında ilişki gösterilmiştir.¹³ Kararlı ve kararsız angina pectorisi olan hastalarda yeni kardiyak olayların gelişimi ile yüksek CRP titresi arasında ilişki gösterilmiştir.^{14,15} Sağlıklı bireyler üzerinde yapılan prospektif çalışmalarda, CRP'si yüksek olan bireylerin, düşük titreye sahip olanlar ile kıyaslandığında, 3 kat daha fazla miyokard enfarktüs, 2 kat daha fazla strok gelişme olasılığına sahip olduğu görülmüştür.^{16,17}

2.3 CRP - Son Dönem Böbrek Hastalığı - Ateroskleroz

SDBH olan hastalarda CRP, infeksiyonun bir belirleyicisi ya da devam eden inflamatuvar hastalığın aktif parametresi olarak kullanılmaktadır. Bu hastalarda herhangi bir neden olmaksızın da CRP'nin yüksek olduğunu gösteren çalışmalar yapılmıştır. Çalışmalar tablo 1' de özetlenmiştir.

Tablo 1: Son dönem böbrek hastalarında artmış C-reactive protein (CRP) prevalansını gösteren çalışmaların özeti¹⁷

Yazar	Sene	Hasta sayısı	Kullanılan Metod	Normal Aralık	CRP Düzeyi Yüksek Hasta Sayısı
Sethi ve ark. (18)	1988	99 (HD)	İmmunonefelometri	5mg/L (<10 g/L)	35 (HD)
Docci ve ark. (19)	1990	30 (C) 30 (PKBY) 69 (HD)	Nefelometrik immunoassay	2.7mg/L (<5 g/L)	40.6 (HD)
McIntyre ve ark. (20)	1997	98 (HD) 68 (PD)	İmmunoturbidometri	VY (<10 mg/L)	53 (HD) 25 (PD)
Quereshi ve ark. (21)	1998	44 (K) 128 (HD)	İmmunonefelometri	VY (10 mg/L)	53 (HD)
Owen ve ark. (22)	1998	988 (HD)	Rate nefelometri	VY (<8 mg/L)	35 (HD)
Noh ve ark. (23)	1998	105 (PD)	End point nefelometri	VY (≤8 mg/L)	12 (PD)
Creed (24)	1998	112 (HD)	VY	VY (0-5 mg/L)	65 (HD)
Zimmermann ve ark. (25)	1999	160 (K) 280 (HD)	Nefelometrik immunoassay	VY (<8 mg/L)	46 (HD)
Stenvinkel ve ark. (26)	1999	109(PKBY) 22 (K)	VY	VY (10 mg/L)	32 (PKBY)
Iseki ve ark. (27)	1999	163 (HD)	Turbimetrik immunoassay	VY (<6 mg/L)	21 (HD)
Panichi ve ark. (28)	2000	201 (HD)	Lazer nefelometri	1 mg/L (0.1-4.0 mg/L)	47 (HD)

Kısaltmalar: VY:Veri yok, K:Kontrol, PKBY:Prediyaliz kronik böbrek yetmezliği hastaları, HD:Hemodiyaliz hastaları, PD: Peritondiyaliz hastaları
Tüm CRP değerleri mgL olarak hesaplanmıştır.

Hemodiyaliz hastalarında akut faz cevabını aktive eden faktör bilinmemektedir. Diyaliz su sisteminden ve suni ven graftlarından kaynaklanan endotokseminin veya uyumsuz membranların rol oynayabileceği düşünülmüşse de çelişkili çalışma sonuçları nedeniyle bu konuda bir fikir birliği bulunmamaktadır.²⁹ Üreminin neden olduğu faktörlerin de proinflamatuvar tabloya neden olduğu ve böylece

devam eden akut faz aktivitesinin oluşmasına yol açtığı düşünülmektedir.²⁶ SDBH olanlarda CRP ve IL-6 yüksekliği henüz net olarak açıklanamamıştır. Hastaya özgü proseslerin ya da tanımlanamayan infeksiyonların varlığının buna neden olabileceği düşünülmektedir.

Son dönem böbrek hastalarında, artmış CRP ile hipoalbuminemi, malnütrisyon, eritropoetin direnci, artmış morbidite ve mortalite arasında ilişki olduğu gösterilmiştir (Tablo 2).

Tablo 2: Son dönem böbrek hastalarında artmış CRP seviyesinin klinik etkilerini gösteren çalışmaların özeti.¹⁷

Yazar	Sene	Hasta sayısı	Takip süresi(ay)	Sonuç belirleyici	Sonuç parametresi
Bergström ve ark. (özet)	1995	128 (HD)	48	Tüm ölümler	CRP
Owen ve ark. (21)	1998	1054 (HD)	6	Tüm ölümler	Alb, K, TLS, not CRP
Noh ve ark. (22)	1998	106 (PD)	24	Tüm ölümler	CRP, KVH, Hct
Ikizler ve ark. (31)	1999	73 (HD)	15	Hastaneye yatış	CRP, VKİ
Zimmermann ve ark. (25)	1999	280 (HD)	24	Tüm ölümler ve kardiyovasküler ölümler	CRP, yaş
Iseki ve ark. (27)	1999	163 (HD)	84	Tüm ölümler	CRP
Yeun ve ark. (30)	2000	91 (HD)	34	Tüm ölümler ve kardiyovasküler ölümler	CRP, yaş

Kısaltmalar: Alb:Albumin, K:Kreatinin, TLS:Total lenfosit sayısı, KVH:Kardiyovasküler hastalık, VKİ:Vücut kitle indeksi, Hct: Hematokrit, HD:Hemodiyaliz, PD:Periton diyaliz

Artmış CRP'nin, tek başına bağımsız bir risk faktörü olarak, kronik HD hastalarında mortaliteyi artırdığı üç yeni çalışmada gösterilmiştir:

1- Zimmermann ve arkadaşları 288 hastayı içeren prospektif bir çalışmada, yüksek CRP düzeyinin tüm ölümleri 4.6 kat, kardiyovasküler ölümleri 5.5 kat artırdığını göstermişlerdir.²⁵

2- Iseki ve arkadaşları, 5 yıllık yaşam süresini yüksek CRP seviyesi olanlarda %44.4, düşük CRP seviyesi olanlarda ise %82.5 bulmuşlardır.²⁷

3- Yeun ve arkadaşları, 91 HD hastasının 34 hafta takibi sonucunda, yüksek CRP'lilerde yaşam süresinin düşük olduğunu ve CRP titresi arttıkça (5.3 mg/L'den 11.5 mg/L'ye) survey eğiminin sıfıra doğru yaklaştığını göstermişlerdir.³⁰

2.4 Ateroskleroz – İnflamasyon – Lipid Profili İlişkisi

Ateroskleroz inflamatuvar bir hastalık olarak kabul edilmektedir.³² Yüksek plazma kolesterolünün, özellikle de LDL kolesterol konsantrasyonunun ateroskleroz için bir risk faktörü olması nedeniyle, aterosklerozun lipidlerin damar duvarında birikimiyle geliştiği düşünülmüşse de inflamasyonun bu süreçte önemli rolü vardır. Ateroskleroze lezyonda çok spesifik hücresel ve moleküler değişiklikler olmaktadır.³³ Aterosklerozun en erken görülen lezyonu olan yağlı çizgilenmede monositler gelişmiş makrofajlar ve T lenfositler yer almaktadır.³⁴ Bu hücre göçünden önce, kolesterolü yüksek olan hastalarda, amorf ve membranöz lipidler ekstrasellüler alanda depolanır.³⁵ Yapılan patofizyolojik araştırmaların sonucunda, ateroskleroza başlatan damar endotelindeki hasara - cevap hipotezi öne sürülmüştür.

Son yıllarda endotel hasarından çok, endotel disfonksiyonunun ilk basamak olabileceği üzerinde durulmaktadır. Sonuçta her iki durumda da damar duvarında kronik inflamatuvar bir süreç mevcuttur. Endotel disfonksiyonuna yol açarak ateroskleroz gelişimine neden olan faktörler: Yüksek LDL, sigara içiminin yol açtığı serbest radikaller, hipertansiyon, diabetes mellitus (DM), genetik farklılıklar, yüksek plazma homosistein düzeyi ve klamidya pnömoni, herpes virüs gibi çeşitli enfeksiyöz mikroorganizmalardır.³⁶ Hasarı takiben oluşan endotel disfonksiyonunu azaltabilmek için, endotelin hemostatik özelliklerinde bir dizi değişiklikler olmaktadır. Endotelin lökosit ve trombosit adezyon ve geçirgenlik özelliği artmaktadır. Endotel yüzeyi prokoagulan bir hale gelmekte, çeşitli vazoaktif moleküller, sitokinler ve büyüme faktörleri salgılanmaktadır. Eğer inflamatuvar cevap hasara yol açan nedenleri ortadan kaldıramazsa, ateroskleroz süreci devam eder. İnflamasyon olan bölgede düz kas hücre proliferasyonu ve göçü gelişir. Süreç devam ederse, arter duvarında kalınlaşma ve genişleme olur. Bu aşamada, lümen içi daralmıştır ve bu sürece yeniden yapılanma anlamına gelen “*remodelling*” adı verilir.³⁷ Devam eden inflamasyon sürecinde, aterosklerotik lezyonda bulunan ve çoğalan makrofaj ve lenfositler, hidrolik enzim, sitokin, kemokin ve büyüme faktörleri salgılayarak hasarı artırır ve fokal nekroza sebep olurlar.³⁸ Sonuç olarak bu mononükleer hücre birikimi, düz kas hücre göçü ve proliferasyonu, fibroz doku oluşumu, lezyonun giderek büyümesine yol açar; yağ ve nekrotik dokuyu kaplayan bir fibröz şapka oluşur. Bu son gelişme ile ilerlemiş,

komplike aterosklerotik lezyon oluşmuş olur. Bu aşamada artık arter dilatasyon yaparak kompanse edemez ve lezyon lümeni daraltarak kan akımına engel olur.

Akut miyokard enfarktüsü sonrası fibrinojen, CRP, serum amiloid A, ferritin gibi akut faz reaktanlarının arttığı bilinmektedir. Bu proteinlerin bazılarının hipoalbuminemik hemodiyaliz hastalarında da yüksek olduğu gösterilmiştir. Akut miyokard enfarktüsü sonrasında çeşitli lipid bozukluklarının da olduğu gözlemlenmiştir. Total kolesterolde %47'ye, LDL ve HDL kolesterolde ise sırasıyla %48 ve %32'ye varan düşüş bildirilmiştir.³⁹Buna karşılık trigliserid ve lipoprotein (a) düzeyleri artmaktadır. Lipid düzeyleri genellikle enfarktüsü takiben 2. ayda normal seviyeye dönmektedir.⁴⁰ Sonuç olarak miyokard enfarktüsünün tetiklediği akut faz cevabı ve lipid bozuklukları arasında bir ilişki olması muhtemeldir. Enfeksiyon sırasında da CRP ile VLDL, trigliserid düzeyi arasında pozitif; lipoprotein lipaz ile negatif korelasyon olduğu yayınlanmıştır. Lipoprotein (a)'nın kendisinin de bir akut faz reaktanı olarak davrandığı gösterilmiştir.⁴¹ Akut enfeksiyon, ağır travma ve miyokard enfarktüsü olan hastalarda Lp(a), apolipoprotein ve fibrinojen düzeyinin yükselmesi de hemodiyaliz hastalarında kronik inflamasyonun lipoprotein metabolizmasını bozabileceğini düşündürmektedir.⁴¹

Sağlıklı bireylerde, inflamasyonun aterotromboz patogenezinde rol oynayabileceği öne sürülmüştür. Bir çalışmada, CRP değeri yüksek olan 543 sağlıklı bireyin sekiz yıl takibi sonucunda, miyokard enfarktüsü veya inme geçirme sıklığında artış bildirilmiştir. Aspirinin anti-inflamatuvar etki ile kalp krizini önlemedeki etkisinin en çok CRP düzeyi yüksek olan bireylerde belirgin olduğu saptanmıştır.⁴² Aynı mekanizmanın kronik böbrek yetmezliği olan hastalarda da geçerli olduğu düşünülmektedir.⁴³ Zimmermann ve arkadaşlarının yaptığı bir başka çalışmada ise inflamasyonun hemodiyaliz hastalarında kardiyovasküler risk faktörleri (yüksek Lp(a), düşük HDL) ile korele olduğu gösterilmiştir.²⁵

2.5 Malnütrisyon - Kronik Böbrek Hastalığı - İnflamasyon Arasındaki İlişki

Protein ve enerji malnütrisyonu son dönem böbrek hastalarında sık rastlanan bir bulgudur.⁴⁴ İlk olarak 1960 yılında gösterilen bu ilişki, takip eden yıllarda yapılan çalışmalar ile doğrulanmıştır.⁴⁵ Yapılan çalışmalarda protein enerji malnütrisyon prevalansının, %23 ile %76 arasında değişkenlik gösterdiği ve bunun da yaş, komorbid hastalık ve yapılan diyaliz kalitesi ile ilişkili olduğu gösterilmiştir.^{46,47,48}

Malnütrisyon hemodiyaliz hastalarında mortalite ve morbidite için önemli bir risk faktörüdür. Lowrie ve arkadaşlarının hemodiyaliz hastalarında yaptığı bir çalışmada, düşük kan üre nitrojen ve albumin düzeyi olan hastalarda diğer dializ hastalarına göre daha yüksek oranda mortalite ve morbidite olasılığı vurgulanmıştır.⁴⁹

Kronik böbrek yetmezliği olan hastalarda beslenme yetersizliğine birçok faktör neden olmaktadır: Asidoz (iskelet kasındaki dallı zincirli aminoasit katabolizmasını arttırarak), yetersiz diyaliz sıklığı (orta ağırlıklı moleküllerin iştahı azaltmasına yol açarak), diyaliz işlemi esnasında kayıplar ve biyouyumsuzluk, hormonal değişiklikler (artmış insulin direnci, artmış glukagon konsantrasyonu, hiperparatiroidizm, tiroid hormon değişiklikleri) ve anemi bu faktörler arasındadır.^{44,50} Ayrıca yetersiz diyet, gastropati, psikososyal ve sosyoekonomik nedenler diğer faktörler arasında sıralanabilir.⁵¹

SDBY hastalarında, enerji-protein malnütrisyonu göstermek için en sık kullanılan yöntemler, antropometrik ölçümlerle biyokimyasal parametrelerdir.

Antropometrik ölçümler: Kişilerin boy, kilo, vücut yüzey alanı, vücut kitle indeksi, ekstremiteler uzunluğu, bel çevresi gibi vücut oranlarını belirleyen ölçümlerdir. Bu ölçümler basittir ancak tek başlarına malnütrisyonu göstermede yetersizdir.⁵² Düşük beden kitle indeksi, trisept deri kıvrım kalınlığı, orta kol kas çevresi veya kas gücü ölçümünde kullanılan parametrelerdir. Devam eden kilo kayıpları veya %15'ten fazla olan kilo kayıpları da yardımcı olmaktadır.

Biyokimyasal parametreler Serum albumin, prealbumin, retinal bağlayıcı protein, insulin benzeri büyüme faktörü (IGF-1) ve transferini içermektedir. Bunlar arasında en sık kullanılan albumindir ve sağ kalımla kuvvetli ilişkisi nedeniyle tüm hasta gruplarında en sık başvurulan parametredir. Hemodiyaliz hastalarında

hipoalbumineminin malnütrisyondan bir göstergesi olduğu bildirilmiştir.⁵³ Yapılan deney modellerinde renal yetersizliğin tek başına –albumin sentezini azaltarak ya da deposunu azaltarak – hipoalbuminemiye neden olmadığı gösterilmiştir.⁵⁴ Hemodiyalize giren hastaların önemli bir kısmında albumin oranının normal olduğunu düşünürsek diğer nedenler araştırılmalıdır. Diyetle alınan azalmış protein miktarının genetik düzeyde (RNA transkripsiyon,⁵⁵ veya post-transkripsiyon⁵⁶) albumin sentezini etkilediği gösterilmiştir. Fakat sağlıklı gönüllülerde yapılan bir çalışmada; 24 hafta boyunca 1500 kcal/gün diyet uygulanmış ve çalışma sonunda albuminde az miktarda düşme görülürken (4.28 g/dl'den 3.86 g/dl'e) kas kitlesinde ve kiloda %23 (69.3 kg'den 53.6 kg'ye) düşme saptanmıştır.⁵⁷ Bundan dolayı hipoalbuminemi tespit edildiğinde diğer nedenler araştırılmalıdır ve özellikle en sık suçlanan etken kronik inflamasyondur. Kronik inflamasyona bağlı olduğunu söylemeden önce diğer nedenler dışlanmalıdır: 1) Travma ve sepsis ile üçüncü boşlukta albumin birikimi olması. 2) Nefrotik sendromda idrarla kaybın olması.3) Diyaliz ile albumin kaybının olması. 4) Diyalize girmesine rağmen residual idrarla protein kaybının olması.

İnflamasyon olduğunda proinflamatuvar sitokinler (bilinen en iyi örnekleri interlökin 6 (IL-6) ile tümör nekrozis faktör alfa (TNF α)'dır) salınmaktadır. Bunlar karaciğerden akut faz proteinlerinin (C-reaktif protein (CRP), serum amyloid A, fibrinojen, ferritin, α_2 makroglobulin.) sentezini artırırlar. Diğer taraftan ise, albumin, prealbumin, transferin gibi negatif akut faz proteini olarak bilinen proteinlerin sentezini inhibe ederler.^{58,59} Bu sitokinlerin aminoasit salınımını artırarak, kas protein sentezini inhibe ederek kas deposunu azalttığı, aynı zamanda iştahı azaltarak protein enerji malnütrisyon gelişimine katkıları olduğu gösterilmiştir. Sonuç olarak malnütrisyonun laboratuvar belirleyicileri ve akut faz cevabı arasında tahmin edilebilir bir ilişki vardır ve bu, her iki klinik durumda hastaların mortalite riskini artırmaktadır.⁶⁰ Bazı çalışmalarda, yeterli protein/kalori alımı, normal protein katabolizma hızı, diyalizde daha az kayıp, azalmış albumin dönüşüm hızına rağmen hipoalbuminemi saptanmıştır. Bu hastalarda aynı zamanda CRP, α_2 makroglobulin, ferritin, serum amyloid A konsantrasyonu ile hipoalbuminemi arasında ters ilişki olduğu gösterilmiştir.^{60,61,62} Sistemik inflamatuvar cevabın en iyi göstergeleri olarak albumin ile CRP kullanılmaktadır. Albumin yarılanma ömrünün 3 hafta olduğunu düşünülürse, albumin kronik inflamasyonu göstermektedir. Diğer yandan CRP ise akut olaylara işaret eder.

2.6 Fibrinojen - Ateroskleroz

Fibrinojen karaciğerden sentezlenen (1,7-5 gr/gün), yüksek moleküler ağırlıklı (340.000 dalton) bir glikoproteindir. Plazma düzeyi 2-4 g/ L'dir. Genetik polimorfizmden dolayı kişisel farklar olmasına rağmen yarı ömrü 3 ile 5 gündür. Koagülasyon kaskatında yer almaktadır. Karaciğer hastalıklarında konsantrasyonda azalma nadiren olmakla beraber, infeksiyon ve inflamasyon durumlarında akut faz reaktanı olarak üretimi artmaktadır⁶³

İlk olarak 1950'li yıllarda iskemik kalp hastalığı olanlarda fibrinojen seviyesi yüksek bulunmuştur.⁶⁴ Son 10 yılda veriler birikince, kardiyovasküler hastalık açısından risk teşkil ettiği görülmüştür.⁶⁵ Fibrinojen ile yapılan meta-analizde, düşük seviyeye sahip olan kişilerle kıyaslandığında yüksek seviyeye sahip olan kişilerde koroner arter hastalığı tahmini göreceli orantı (odds ratio) 2,3 kat daha fazla saptanmıştır.⁶⁶

Mekanizmasının net olarak bilinmesine rağmen, olası mekanizma şu şekilde açıklanmaktadır: Fibrinojen hemostaz trombosit agregasyonu ve endotel üzerindeki fonksiyonu ile kan akışkanlığını düzeltmektedir. Plasma viskozitesinin önemli bir belirleyicisidir ve geçici kırmızı kan hücre agregasyonunu sağlamaktadır. Hiperfibrinojenemi durumunda kan trombozu predizpoze eden kan akışkanlığında azalma olur, böylece aterogenez artar.⁶⁷ Aterosklerozda yeri olan trombosit agregasyonundaki rolü ise, trombosit üzerindeki alıcılara bağlanarak trombosit agregasyonunu sağlamaktır.⁶⁸ Aterosklerotik damar lezyonlarında bulunan fibrinojen, burada fibrin ve fibrin yıkım ürünlerine dönüştürülür, aynı zamanda LDL lipid yapısına bağlanarak daha fazla fibrinojenin depolanması sağlanır. Hem fibrinojenin kendisi hem de yıkım ürünleri düz kas hücre çoğalması ile göçünü sağlamaktadır.⁶⁹ Bu bulgularla fibrinojenin, plak formasyonun erken evresinde görev aldığı söylenebilir.

Fibrinojenin akut faz reaktanı olduğu ve aterosklerozun erken evresinde hafif inflamasyon⁷⁰ olduğu düşünülürse, ateroskleroz için artmış fibrinojenin bir risk faktörümü, yoksa bir risk belirleyicisi olduğu tam netleşmemiştir. Bundan dolayı da netleşme sağlanana kadar, fibrinojenin bir risk belirleyicisi (*risk marker*) olarak alınması önerilmektedir.⁶⁶

Fibrinojeni artıran nedenlerin hemen hepsi kardiyovasküler hastalık için risk oluşturmaktadır (Tablo 3'de belirtilmiştir). Normotansif kişilere oranla hipertansif

kişilerde⁷¹ ve diyabet hastalarında⁷² fibrinojen seviyesi yüksek bulunmuştur. Mikrovasküler tutulum ile proteinürisi olan diyabet hastalarında olmayanlara kıyasla daha yüksek fibrinojen seviyesi saptanmıştır ve vasküler komplikasyonlar için artmış fibrinojenin bağımsız bir prediktör olduğu kabul edilmektedir.^{73,74}

Miyokard enfarktüsü geçiren hastalarda fibrinojen düzeyi yüksek bulunmuştur. Kardiyak enfarktüs sonrası yaşayan 120 kişiyi içeren prospektif bir çalışmada, enfarktüs esnasında fibrinojeni yüksek olanlarda (7,5 gr/lit ve üstü) re-enfarktüs riskinin daha fazla olduğu görülmüştür.⁷⁵ En az 6 ay önce miyokard enfarktüsü geçiren 1716 erkek hasta takibe alındığında, 126 yeni miyokard enfarktüsü geliştiği ve enfarktüs geçirenlerde fibrinojen düzeyinin yüksek olduğu bulunmuştur.⁷⁶ Hiperfibrinojeneminin akut enfarktüs esnasında gelişen akut faz reaktanı mı olduğu yoksa enfarktüse zemin hazırlayan bir faktör mü olduğu tam olarak açıklanamamıştır.

Serebrovasküler infarkt sonrasında fibrinojen seviyesinde artış ve kaybedilen hastalarda ise bu artışın daha belirgin olduğu görülmüştür.⁷⁷ İlk zamanlarda beyinde oluşan hasara cevap olarak fibrinojenin yükseldiği kabul edilmiş fakat, çalışmalarda geçici iskemik olay geçirenlerde de yüksek fibrinojen seviyesi⁷⁸ saptanması nedeniyle, atak öncesi fibrinojen seviyesinin yüksek olduğu kabul edilmiştir. Örneğin, ilerleyici karotid lezyonu olanlarda fibrinojen düzeyi stabil lezyon olanlara kıyasla daha yüksek bulunmuştur.⁷⁹

Fibrinojen seviyesi ile anjiyografik bulguların ciddiyeti, tekrarlayan iskemik olaylar, koroner anjiyoplasti sonrası restenoz riski arasında bir ilişki görülmüştür.⁸⁰ Periferik arter hastalığı olanlarda da fibrinojen seviyesi yüksek bulunmuştur ve çalışmalar femoropopliteal ven grafi olanlarda reoklüzyonun fibrinojen seviyesi ile ilişkili olduğunu göstermiştir.⁸¹

Kesitsel çalışmalar, hemodiyaliz ve peritondiyaliz hastalarında fibrinojen seviyesinin genel popülasyona kıyasla daha yüksek olduğunu göstermiştir.⁸² Hemodiyaliz hastalarında artmış fibrinojen seviyesinin tek başına, ölüm riskini belirleyen bağımsız bir belirteç olduğu gösterilmiştir.⁸³ Yapılan bir başka çalışmada, hemodiyaliz hastalarında fibrinojen yüksekliğinin diğer akut faz proteinlerden olan serum amyloid A, C-reaktif protein yüksekliği ile birlikte olduğu ve ölüm riski artışına neden olduğu saptanmıştır.²⁵

Tablo 3: Normal fibrinojen seviyesini etkileyen olası nedenler ⁶⁵

<p><u>Yüksek fibrinojen nedenleri</u> Siyah ırk Erkek cinsiyet İlerlemiş yaş Sigara içimi Aşırı şişmanlık Hiperkolesterolemi Menapoz Düşük sosyoekonomik düzey Fiziksel inaktivite Oral kontraseptif kullanımı Artmış total lökosit sayımı Stress Karbonhidrattan zengin diyet</p>
<p><u>Düşük fibrinojen nedenleri</u> Beyaz ırk Kadın cinsiyet Düzenli alkol kullanımı Düzenli fiziksel aktivite Menapoz sonrası hormone replasman tedavisi alma Diyetin n-6, n-3 poliansature yağ asidinden zengin olması</p>

2.7 Eritrosit Sedimentasyon Hızı

Eritrosit sedimentasyon hızı (ESR) basit, ucuz bir test olarak 50 yıldan daha uzun bir süredir klinikte kullanılmaktadır. Sık kullanımına rağmen sensitivitesi ve spesifitesi düşük olması nedeniyle kullanım ve değerlendirmede yanlış yorumlanmalara neden olmaktadır.⁸⁴

ESR, kırmızı kan hücrelerinin bir saat içindeki çökme hızını ölçmektedir. Normalde kırmızı kan hücreleri üzerinde sialik asid bulunmaktadır ve bu asidin karboksil grubu negatif yüklüdür. Negatif yük sayesinde kırmızı kan hücreleri birbirlerini iterek agregasyonu önlerler.^{85,86} Bu negatif yükün yenilmesi için kuvvetli adzorbant güce ihtiyaç vardır. Adzorbant güç dextran, plazma proteinleri gibi makromoleküller sayesinde sağlanmaktadır.⁸⁷ Adzorbant güç aynı zamanda molekülün ağırlığına ve asimetrisine bağlıdır. Bu özelliklere sahip olan en iyi molekül fibrinojendir. Alfa ve beta globulinlerin etkisi fibrinojenden düşüktür, albumin ise

içlerinde en düşük güce sahip olan moleküldür.⁸⁷ Çalışmalarda artmış fibrinojen ve globulinin ESR'yi artırdığı gösterilmesine rağmen, fibrinojen değeri yüksek olan hastaların üçte birinde ESR yükselmemektedir. Bunda fiziksel çevre koşullarının etkili olabileceği düşünülmektedir. Örneğin kan Ph'sı 8'e yakın olduğunda ESR'de düşme olmaktadır ve bu düşmenin elektrostatik dengenin değişimiyle sağlandığı açıklanmaktadır.⁸⁸

Mekanik, çevresel ve teknik nedenler ölçüm sonucunu etkilemektedir.⁸⁹ ESR'yi artıran durumlar şunlardır: Sedim tüpünün dik yerleştirilmemesi, tüpte hava kabarcıkların olması, vibrasyon, kullanılan tüp çapının ve boyunun yüksek olması, aşırı sıcaklık (37 derecenin üstü). ESR'yi düşüren durumlar ise : Kanın 2 saatten daha uzun süre bekletilmesi ve ortamın soğuk olmasıdır.

Klinikte genelde artmış ESR dikkate alınmaktadır. Fakat bazı hastalıklarda ESR düşük ölçülmektedir: 1-Polisitemi, kronik lenfositik lenfoma gibi hücre sayısını fazla olduğu durumlarda 2- Hücre şekillerin anormal olduğu hastalıklarda (orak hücreli anemi, herediter sferositoz, hemoglobinopati) 3-hipofibrinojenemi durumlarında (heriditer hipofibrinojenemi ve ya dissemine intravaskular koagulopatide 4-İlaçlar (kortizone, asparaginaz 5-Nadiren hiperparaproteinemide (Waldenstrom's makroglobulinemi) düşük ölçülmektedir.^{90,91,92} Zacharski ve Kyle, ESR'si 1 ve 1'in altı olan 358 hastayı incelemiş, sadece 6 hastada düşük ESR'ye neden olabilecek bir hastalık bulmuşlardır.⁹³ Bu veriler düşük ESR'nin diagnostik öneminin olmadığını göstermekte ancak düşük değer ile karşılaşıldığında polisitemi ve hiperproteinemi açısından kan sayımı ve serum proteinlerine bakılması önerilmektedir.⁹⁴

ESR yüksekliği yaş, cinsiyet, aldığı medikal tedaviden etkilenmektedir. Erkeklerle kıyaslandığında kadınlarda bazal ESR daha yüksektir. İn vitro çalışmalarda androjenin ESR'yi düşürdüğü, hadım edilmiş erkeklere androjen verildiğinde ESR'de düşme, normal erkekler hadım edildiğinde ESR'de artış gösterilmiştir ve bu etkinin androjen nedeniyle olduğu düşünülmektedir.^{94,95} Yaşla beraber ESR artmaktadır, her 5 yıllık artış ESR'yi 0,85 mm artırmaktadır. Menapoz sonrası (> 50 yaş) kadınlarda bu artış daha belirgin olmaktadır ve nedeni tam olarak bilinmemekle beraber, artmış fibrinojenin buna neden olabileceği düşünülmektedir.⁹⁶ Heparin ve oral kontraseptif ilaçlar da ESR' de artışa neden olmaktadır.⁹⁷

ESR'yi artırdığı en iyi bilinen hastalıklar 3 grupta sınıflandırılmaktadır: 1- İnfeksiyöz hastalıklar 2-inflamatuvar hastalıklar 3-malignansilerdir.

Diğer nedenler arasında hamilelik gelmektedir. Hamile kadınlarda 40-50 mm/saat kadar yükselmeler görülmekte ve bu artış plazma ve fibrinojen düzeyindeki artış ile açıklanmaktadır.⁹⁴Subakut tirodit ve hipotiroidizmde de ESR yüksek saptanabilmektedir. Hipotiroidizmde artmış globulin ve kolesterol düzeyinin buna neden olabileceği düşünülmektedir.⁹⁸

Miyokard enfartüsünde ESR'de yükselme olmaktadır ve ESR enfartüsü iskemiden ayırt etmede kullanılmıştır.⁹⁹ Miyokard enfarktüsünden 48 saat sonra ESR yükselmekte, 5. günde pik yapmakta ve 14-32 günler arasında normale dönmektedir. Bir çok çalışmada tanı koymada, prognoz belirlemede ve girişim planlamada yardımcı araç olarak kullanılmıştır.¹⁰⁰ Erikssen ve arkadaşları, 1972-1975 yılları arasında yapılan kardiyovasküler survey çalışmasına alınan 40-60 yaş arasındaki 2014 sağlıklı erkeği 23 yıl takip etmişler ve ESR yüksekliğinin yaş, hemoglobin düzeyi, sigara içimi, kolesterol düzeyi, sistolik kan basıncıyla korele olduğunu saptamışlardır. Artmış ESR'nin kısa ve uzun dönem kardiyovasküler mortalitenin kuvvetli bir prediktörü olduğu gösterilmiş ve fibrinojen gibi ciddi koroner arter hastalığının bir göstergesi olduğu düşünülmüştür.¹⁰¹

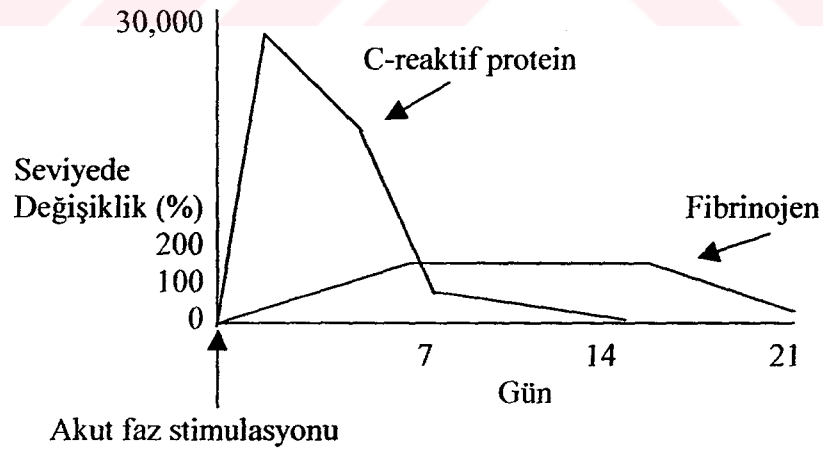
ESR'nin renal yetmezlikte de yükseldiği gösterilmiştir. 1006 hastayı içeren kesitsel bir çalışmada,¹⁰² ESR'si > 100 mm/saat olanlarda prevalans % 4,2 (42 hasta), ESR'si 75 ile 99 mm/saat arasında olanlarda prevalans %3,7 (37 hasta) bulunmuştur. ESR'si > 100 mm/saat olan 42 hastanın 7'sinde (%16,7) kronik renal yetmezliği görülmüştür (keratin > 2 gr/dl olan 6 hastada diabetes mellitus veya hipertansiyona bağlı böbrek yetmezliği, 1 hastada kronik pyelonefrite bağlı böbrek yetmezliği). ESR'si 75-99 mm/saat arasında olan 37 hastanın 4 'ünde (%11) renal hastalık görülmüş (2 hastada kronik renal yetmezliği, 2 hastada proteinüri). Bir başka çalışmada akut yada kronik inflamatuvar hastalığı olmayan 45 hemodiyaliz hastasında ESR normal yada normalin hafif üzerinde (ortalama 30mm/saat) saptanmış ve artışın serum fibrinojen, ve globulin seviyesi ile korele olduğu görülmüştür.¹⁰³Başka bir çalışmada akut yada kronik inflamatuvar hastalığı olmayan kronik böbrek yetmezliği olan 58 hastada ESR bakılmış ve diyaliz hastalarında (49 kişi) ESR 60+/-33mm/saat, diyalize girmeyenlerde (9 kişi) ise 49+/-26mm/saat bulunmuştur. ESR yüksekliğinin plazma fibrinojen düzeyi ile korele olduğu gösterilmiştir.¹⁰⁴

ESR'de belirgin artışın ($> 100\text{mm/saat}$) olduğu durumlarda testin yalancı pozitifliği düşük, $30\text{-}50\text{mm/saat}$ arasındaki değerlerde ise yalancı pozitiflik oranı yüksektir. ESR'de belirgin artış olduğunda infeksiyöz , inflamatuvar hastalık ve kanser olasılığı %95 dir. Fakat unutulmamalıdır ki, bir çok hastalıkta ESR'de yükselme olması nedeniyle, ESR'nin diagnostik test olarak kullanılmasından çok hastalık indeksi (sickness index) olarak alınması önerilmektedir.⁹⁴

2.8 CRP - ESR Arasındaki İlişki

CRP infeksiyöz ve inflamatuvar olayların başlangıcından itibaren (saatler içinde) hızlıca yükselme gösterir ve olay gerileyince plazma seviyesi hızlıca normale döner. Bundan dolayı akut faz proteini olarak bilinmektedir. CRP infeksiyöz ve inflamatuvar olayları erken dönemde (ilk 24 saat içinde) göstermede hassastır ancak daignostik spesifitesi yoktur.¹⁰⁵

ESR plazma fibrinojen, alfa protein, immünglobulin vasıtasıyla ölçülmektedir. Bu proteinlerin yükselmesi günler ile haftalar içinde olmaktadır. Bundan dolayı infeksiyöz ve inflamatuvar dönemde olayları erken göstermede etkili değildir. ESR ve plazma proteinlerinin akut faz cevabı olarak yükselmesi 24 saatten sonra olmaktadır.¹⁰⁵



Şekil 1: Akut faz stimülasyonu sonrası CRP ve fibrinojen seviyelerinin artış yüzdelerinin zamana göre dağılımı¹⁰⁵

2.9 Renal Yetmezlik - Hiperparatiroidizm – Anemi

Anemi ve hiperparatiroidizm (HPT) renal yetmezliğin iki ana komplikasyonudur.¹⁰⁶Anemi daha çok eritropoetin (EPO) yapım azlığına bağlı iken hiperparatiroidizm artmış fosfat tutumu, hipokalsemi ve azalmış aktif vitamin D sentezine bağlıdır. Bazı hastalarda düşük doz EPO ihtiyacı mevcut iken bazılarında bu ihtiyaç yüksektir. Yetersiz EPO cevabı, demir depoları yeterli iken EPO'nun haftada 300 U/kg SC veya 450 Ü/kg IV 4-6 ay süreyle verilmesine rağmen hemoglobin (Hb) düzeyinin istenen aralıkta ($Hb \geq 10$ mg/dl) tutulamaması olarak tanımlanmaktadır.¹⁰⁷Bu durumda EPO direncini artıracak nedenler araştırılmalıdır.

Tablo 4: EPO Cevabını Azaltan Faktörler¹⁰⁸

<p><u>Major Faktörler</u> Demir eksikliği İnfeksiyon Noninfeksiyöz inflamatuvar durum Kronik kan kaybı</p> <p><u>Minör Faktörler</u> Hiperparatiroidizm Alüminyum toksisitesi Folik asid ve Vitamin B12 eksikliği Vitamin C eksikliği Hemoglobinopati Multiple myelom Malnütrisyon Hemoliz Malignansiler ACE inhibitörleri</p>
--

Tablo da görüldüğü gibi demir eksikliği EPO cevabını azaltan en sık nedendir fakat diğer nedenlerin de unutulmaması gerekmektedir. Sıralamada minor etken gurubunda yer alan hiperparatiroidizmin kansızlık üzerindeki etkisi ilk, kez primer HPT'li hastalarda farkedilmiş ve cerrahi yolla paratiroid adenomu çıkartılınca aneminin düzeldiği bildirilmiştir.¹⁰⁸Boxer ve arkadaşları 7 primer HPT hastasının operasyon sonrası takiplerinde 3 ile 12 ay içinde Hb değerlerin $29,6 \pm 3,4$ den $39,7 \pm 3,9$ çıktığını saptamışlardır.¹⁰⁹ Potansiyel mekanizmalar şu şekilde açıklanmaktadır: Parathormonun

EPO sentezi üzerindeki direk toksik etkisi, kemik iliğindeki eritroid progenitör hücreler üzerindeki toksik etkisi, kırmızı kan hüce yaşamını kısaltması (hemoliz), indirek etki ise kemik iliğinde fibrozisi artırarak eritropoezi engellemesidir.¹¹⁰

Urena ve arkadaşları, hemodiyaliz hastalarında paratiroidektomiden 2 hafta sonra EPO düzeyinin dramatik (10 ile 50 kat) olarak arttığını saptamışlardır.¹¹¹ Erken in vitro çalışmalar, parathormonun, eritroid progenitör hücre büyümesini ve hem sentezini inhibe ettiğini göstermiştir.¹¹² In vitro yapılan bir çalışmada, parathormon artışının kemik iliği eritroid burst forming unit (BFU-E) sentezini inhibe ettiği ancak kemik iliği eritroid koloni forming unit (CFU-E) üzerinde etkisi olmadığı tespit edilmiştir.¹¹² Farklı bir bulgu olarak başka bir çalışmada ise, parathormon artışının CFU-E sentezini azalttığı gösterilmiştir.¹¹³ Komatsuda ve arkadaşlarının çalışmasında, hiperparatiroidizmin hematopoetik progenitör hücre büyümesini inhibe etmediği saptanmıştır.¹¹⁴ Hiperparatiroidizmin eritropoez inhibisyonu dışında, osmotik fragilitede artış ve hemoliz yoluyla da anemiye neden olabileceği düşünülmektedir.¹¹⁵

Hiperparatiroidizmin kemik iliğinde fibrozise yol açarak anemiye neden olduğu öne sürülmüştür. More ve arkadaşların yaptığı kesitsel çalışmada, 1 ile 3 yıl süre ile EPO kullanmakta olan 18 hemodiyaliz hastasının (EPO >300Ü/kg/ hafta olmak üzere yüksek doz alan 7 hasta ve < 300Ü kg/hafta EPO alan 11 hasta) kemik histolojisi değerlendirilmiştir. Osteoid volüm, osteoid yüzey, osteoid kalınlaşma ile alüminyum düzeyleri bakıldığında iki grup arasında fark saptanmazken, serum paratiroid hormon seviyesi, osteoklastik aktivite yüzdesi, erode kemik yüzeyi, ilik fibrozisi yüksek doz (>300Ü/kg/hafta) EPO ihtiyacı olan hasta grubunda daha fazla saptanmıştır. Yine bu çalışmada, EPO cevabının sekonder HPT ciddiyeti ve kemik iliğindeki fibrozisin derecesi ile ilişkili olduğu gösterilmiştir¹¹⁶

EPO direnci mevcut olan hastalarda serum kalsiyum, fosfor, alkalin fosfataz, parathormon düzeyi bakılmalıdır. HPT tespit edildiğinde, kalsiyum-fosfor dengesi sağlandıktan sonra, aktif D vitamini tedavisi verilmelidir. Eğer sekonder HPT devam ederse paratiroidektomi önerilmektedir.¹¹⁷

3. ARAÇ VE YÖNTEM

Marmara Üniversitesi Tıp Fakültesi Hemodiyaliz Ünitesinden 16 (%14,7), Gök Diyaliz Merkezinden 26 (%23,9), Onur Diyaliz Merkezinden 67 (%61,5) olmak üzere 3 ayrı hemodiyaliz merkezinden yaş ortalaması $55,2 \pm 16,7$ yıl olan toplam 109 KBY hastası çalışmaya alınmıştır. Çalışmaya dahil edilen hastaların demografik özellikleri ve KBY nedenleri tablo 5 ve 6'da gösterilmektedir.

Tablo 5: Çalışma hastaların genel özellikleri

		Hasta sayısı	Yüzde
Cinsiyet	Kadın	48	44.0
	Erkek	61	56.0
	Total	109	100.0
Diyaliz merkezleri	Marmara	16	14.7
	Onur	67	61.5
	Gök	26	23.9
	Total	109	100.0
Diyaliz süresi (yıl)	<1 yıl	21	19.3
	1-5 yıl	70	64.2
	>5 yıl	18	16.5
	Total	109	100.0
Haftalık diyaliz sayısı (gün)	3 gün	81	74.3
	2 gün	28	25.7
	Total	109	100.0

Y.C. YÖKSEKÖĞRETİM KURULU
DOKÜMANTASYON MERKEZİ

Tablo 6: KBY nedenlerine göre hasta dağılımı

KBY nedeni	Hasta	Yüzde
Diabetes mellitus	23	21.1
Hipertansiyon	31	28.4
Renovasküler	1	0.9
Polikistik	11	10.1
Glomerulonefrit	8	7.3
İnterstisyel	3	2.8
Obstriksiyon ve pyelonefrit	18	16.5
Diğerleri	14	12.8
Total	109	100.0

Diğerleri: KBY etiyojisi bilinmeyen ve herediter hastalığı bulunan hastaları içermektedir.

Çalışmaya alınan tüm hastaların ayrıntılı tıbbi hikayeleri alındı ve fizik muayeneleri yapıldı. Hikaye ve fizik muayenede akut faz cevabını arttıracı olacak, infeksiyon ve/veya inflamasyon bulgusu olmayan hastalar çalışmaya alındı. Hastalardan hemodiyalize girmeden önce, CRP için 10 cc kan kuru tüpe, fibrinojen için ise 3 cc kan sodyum sitratlı tüpe alındı. CRP ölçümü için serum, fibrinojen ölçümü için plazma 2 saat içinde ayrıştırıldı ve -20°C’de saklanarak aynı kit örnekleri ile bir seansta çalışıldı. ESR ölçümü, sodyum sitratlı tüpe kan alındıktan sonra 3 saat içinde çalışıldı ve değerler kaydedildi. Parasal sorundan dolayı albumin, hemoglobin ve parathormone düzeylerini tek laboratuvarında çalışamadık. Hastaların çalışmaya alındıkları ay içinde, diyaliz merkezlerinin kendi rutin takipleri sırasında baktıkları albumin ve hemoglobin değerleri ile en son bakılan parathormone değerleri kaydedildi.

Dışlanma Kriterleri:

- Aktif infeksiyonu olan hastalar.
- İnflamatuvar hastalıkları (sistemik lupus eritematozus, romatoid artrit, amiloidozis, sarkoidozis, tüm vaskülitler, vb.) olan hastalar.
- Tüm kanser hastaları.

- Kemoterapi tedavisi alan hastalar.
- İmmünsüpressif ajan alan hastalar.
- Hemodiyalize giriş süresi 6 aydan az olan hastalar.
- Yaşı 18'den küçük olan hastalar.
- Son 3 ayda ameliyat öyküsü olan hastalar.
- Fizik muayenesinde aktif infeksiyonu olan hastalar.
- CRP'yi artıracak travma hikayesi veya fizik muayene bulgusu (örn: kırık, tonsilit, pnömoni) olan hastalar.
- Son 3 ayda miyokard enfarktüsü(MI) geçiren hastalar.
- Kontrolsüz kalp yetmezliği, astım, kronik obstrüktif akciğer hastalığı (KOA) olan hastalar.
- Kronik karaciğer hastalığı olanlar.
- Karaciğer enzim testleri yüksek olan tüm hepatitli hastalar.

Alınma Kriterleri:

- Yaşı 18 ve üzerinde olan hastalar.
- En az 6 aydır hemodiyalize giren hastalar.
- Kabul eden hastalar.
- Son 3 aydan önce MI ve operasyon öyküsü olan hastalar.
- Karaciğer testleri normal olan hepatit B ve hepatit C hastaları.
- Yukarıda saydığım dışlanma kriterlerini içermeyen hastalar.

Ölçülen Parametreler:

Hastaların beslenme durumları 2 parametreye bakılarak değerlendirildi:

1- Antropometrik ölçüm, vücut kitle indeksi(VKİ= kilo(kg)/boy(m)²) ile yapıldı. Ağırlık ölçütü olarak diyaliz sonrası her hasta için belirtilen kuru ağırlık alındı. Hasta grubu yaşlı olması nedeniyle osteoporozla bağlı boyda kısalma olasılığı yüksek kabul edildiği için boy ölçümleri yeniden yapıldı ya da son 1 yıl içindeki ölçüm değerleri alındı. VKİ dört grupta incelendi ve VKİ < 18,5 kg/m² olanlar düşük kilolu;

VKİ 18,5 kg/m² ile 24,9 kg/m² arası olanlar normal kilolu; VKİ 25 kg/m² ile 29,9 kg/m² arası olanlar fazla kilolu; VKİ > 30 kg/m² olanlar ise obez olarak kabul edildi.¹¹⁸

2- Biyokimyasal ölçüm, albumin seviyesine bakılarak yapıldı. Albumin düzeyleri immünofelometrik ölçümlerle yapıldı. Normal değeri 3,5 ile 5 gr / dl olarak kabul edildi.¹¹⁹

CRP ölçümleri hassas yöntemle yapıldı. CRP seviyesi < 3mg/L olanlar normal, ≥ 3 mg/L olanlar yüksek olarak kabul edildi.¹²⁰ Fibrinojen, STA fibrinogen⁵ kiti *Clauss kloting metoduna* göre kantitatif olarak, STA compact cihazı yardımıyla ölçüldü. Literatürde farklı çalışmalarda fibrinojen üst sınırı 2 ile 4 gr/L arasında kabul edilirken, bir meta-analizde bu sınırın 3 gr/ L olarak kabul edilebileceği bildirilmiştir.⁶³ Biz de çalışmamızda üst sınırı 3 gr/L olarak kabul ettik.

Eritrosit sedimentasyon hızı (ESR) *Westergren metodu* ile ölçüldü. ESR değeri 18 ile 50 yaş arasındaki kadınlar için 1-20mm/saat, erkekler için 1-15 mm/saat; 50 yaş üzeri kadınlar için 1-30mm/saat, erkekler için 1-20 mm/saat arasında normal değerler kabul edilmektedir.¹²¹ Klinik çalışmalarda ESR yüksekliği erkekler için 22 mm/saat, kadınlar için 29mm/saat alınmaktadır¹²² ve çalışmamızda genel bir kıyaslama yapılması planlandığı için hem erkek, hem de kadın için ESR üst sınırı bu iki değerlerin ortalaması olan 25 mm/saat olarak kabul edildi.

İntakt parathormone düzeyi '*Immunit-Analyzer*' yöntemiyle ölçüldü. Sağlıklılarda 9,4-64,2 pg/L değerleri arasında normal kabul edilirken , son dönem böbrek hastalarında 170 pg/L ile 300 pg/L arası normal olarak kabul edilmektedir ve D vitamin tedavisi parathormon düzeyi > 300 pg/L olan hastalarda önerilmektedir.¹²¹

Hemoglobin düzeyi ölçümleri *Coulter STKS hücre analizörü* kullanılarak yapıldı.

Miyokard enfarktüs ve angina hikayesi olan hastalar, anjiyografi ile koroner arter hastalığı tanısı konulan veya koroner arter *bypass* operasyon öyküsü olan hastalar, atrial fibrilasyon ve atrial flutter tanısı olan hastalar, ventriküler taşikardi, ventriküler fibrilasyon hikayesi olan hastalar, kardiyak arrest ve konjestif kalp yetmezliği (KKY) hikayesi olan hastalarda kardiyovasküler hastalık hikayesi varlığı kabul edildi.

Hikayede DM tanısı olanlar, diyaliz merkezlerinde bakılan tokluk kan şeker düzeyi ikinci saatte > 200 mg/dl olan hastalarda DM hikayesi varlığı kabul edildi.

Özgeçmişinde hiperlipidemi (HL) hikayesi olanlar, lipid düşürücü tedavi alanlar ve diyaliz merkezlerinde bakılan total kolesterol > 200 mg/dl, trigliserid > 200 mg/dl, LDL > 100 mg/dl olan hastalarda hiperlipidemi hikayesi varlığı kabul edildi.

Hemodiyaliz programına alınmadan önce hipertansiyon hikayesi olanlar ile antihipertansif ilaç kullanan hastalarda hipertansiyon hikayesi varlığı kabul edildi.



4. İSTATİSTİKSEL YÖNTEM

Bu çalışmada istatistiksel analizler GraphPad Prisma V.3 paket programı ile yapılmıştır. Verilerin değerlendirilmesinde tanımlayıcı istatistiksel metotların (ortalama, standart sapma) yanı sıra gruplar arası karşılaştırmalarda tek yönlü varyans analizi testi, alt grup karşılaştırmalarında Tukey çoklu karşılaştırma testi, ikili grupların karşılaştırmasında bağımsız testi kullanılmıştır. Sonuçlar, anlamlılık $p < 0,05$ düzeyinde, %95'lik güven aralığında değerlendirilmiştir.



5. SONUÇLAR

Çalışmaya alınan hastaların CRP, ESR, fibrinojen, albumin, hemoglobin, parathormone (PTH) seviyesi, eritropoetin (EPO) dozu ile vücut kitle indeksi (VKİ) değerlendirildi ve CRP, fibrinojen, ESR ortalama değerlerinin yüksek olduğu görüldü (Tablo 7).

Tablo 7 : Çalışma parametrelerinin minimum, maksimum ve ortalama değerleri

	N	Minimum	Maximum	Ortalama
CRP mg/L	109	0.20	48.10	8.2±10.1
ESR mm/s	108	4	144	52.1±31.7
Fibrinojen gr/L	108	0.97	8.20	3.8±1.2
Albumin gr/dl	109	2.8	4.8	3.7±0.3
Hemoglobin gr/dl	109	7.6	13.2	10.6±1.1
VKİ kg/m ²	109	15,0	32,0	23,2±3,3
PTH pg/L	108	3.6	2001	259.7±317.2
EPO dozu U	109	0	15000	5688.0±4244.1

CRP:C-Reaktif protein, ESR:Eritrosit sedimentasyon hızı,VKİ:Vücut kitle indeksi, EPO:Eritropoetin dozu, PTH:parathormon.

Malnütrisyon parametreleri olarak alınan albumin ve VKİ birbirleriyle kıyaslandığında, iki değer arasında ilişki olmadığı saptandı. Her parametrenin ESR, CRP ve fibrinojen ile yapılan kıyaslanmasında da aralarında ilişki olmadığı görüldü (Tablo 8, 9).

Tablo 8: VKİ ile CRP, ESR, albumin ve fibrinojen değerlerinin arasındaki ilişkinin değerlendirilmesi

	CRP	ESR	Albumin	Fibrinojen	
VKİ kg/m ²	r	0.043	0.132	-0.130	0.068
	p	0.657 ^a	0.172 ^a	0.179 ^a	0.483 ^a
	N	109	108	109	108

a:p:>0,05, CRP:C-Reaktif protein, ESR:Eritrosit sedimentasyon oranı, VKİ:Vücut kitle indeksi

Tablo 9: Albumin ile CRP, ESR ve fibrinojen değerlerinin arasındaki ilişkinin değerlendirilmesi

	CRP	ESR	Fibrinojen	
Albumin gr/dl	r	-0.147	-0.090	-0.098
	p	0.128 ^a	0.357 ^a	0.315 ^a
	N	109	108	108

a:p:>0,05, CRP:C-Reaktif protein, ESR:Eritrosit sedimentasyon oranı,

Vücut kitle indeksine göre hastalar, 4 kategoriye ayrıldıktan sonra (grup 1:< 18 kg/m², grup 2: 18,5-24,9 kg/m², grup 3: 25-29,9 kg/m², grup 4: > 30) CRP, ESR, fibrinojen ve albuminle yaptığımız kıyaslamada, VKİ gruplarıyla CRP, ESR, fibrinojen, albumin ile aralarında istatistiksel anlamlı olmadığı saptandı (Tablo 10).

Tablo 10: VKİ gruplandırıldıktan sonra CRP, ESR, fibrinojen ve albumin ile olan ilişkinin değerlendirilmesi

VKİ kg/m ²	< 18,5 (n:6)	18,6-24,9 (n:73)	25-29,9 (n:24)	> 30 (n:6)	F	p
CRP	7.4±4.5	8.1±10.9	7.9±8.6	10.3±10.5	0.101	0.959 ^a
ESR	36.6±20.0	52.2632.9	53.2±28.3	61.6±39.9	0.658	0.580 ^a
Fibrinojen	3.5±0.3	3.9±1.2	3.6±1.2	3.7±1.5	0.356	0.785 ^a
Albumin	3.8±0.2	3.7±0.3	3.6±0.2	3.6±0.3	1.402	0.246 ^a

a:p:>0,05, CRP:C-Reaktif protein, ESR:Eritrosit sedimentasyon oranı, VKİ:Vücut kitle indeksi

Albumin düzeyi < 3,5 gr/dl olan hastalarda CRP düzeyinin yüksek olduğu görüldü (Tablo 11).

Tablo 11: Hipoalbuminemi ile normoalbumineminin inflamasyon parametreleriyle ve VKİ ile olan ilişkinin değerlendirilmesi

Albumin gr/dl	< 3,5 (n:32)	≥ 3,5 (n:77)	t	p
CRP	11.2±12.9	6.9±8.3	2.064	0.041 ^b
ESR	54.6±32.0	51.0±31.8	0.528	0.599 ^a
Fibrinojen	3.9±1.0	3.7±1.3	0.447	0.656 ^a
VKİ	24.0±3.1	22.8±3.4	1.638	0.104 ^a

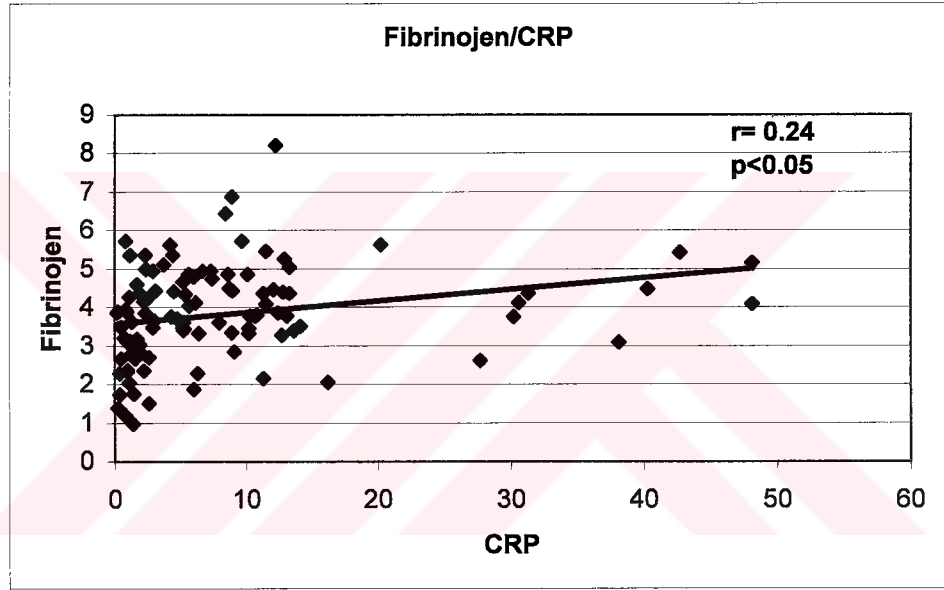
a:p:>0,05, b:p:<0,05, CRP:C-Reaktif protein, ESR:Eritrosit sedimentasyon oranı, VKİ:Vücut kitle indeksi

CRP değeri, ESR, fibrinojen, hemoglobin, PTH ve EPO değerleri ile kıyaslandığında, CRP'nin ESR ve fibrinojen ile pozitif korelasyon gösterdiği, fakat hemoglobin, PTH, EPO dozu ile ilişkili olmadığı bulundu (Tablo 12, Şekil 2,3).

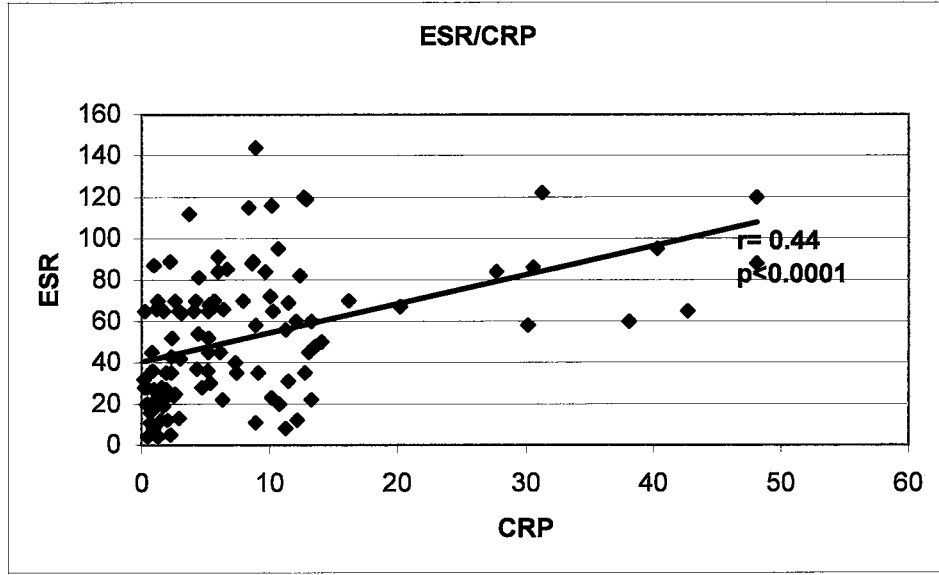
Tablo 12: CRP ile ESR, fibrinojen, Hb, PTH, EPO dozu arasındaki ilişkinin gösterilmesi

	ESR	Fibrinojen	Hemoglobin	PTH	EPO dozu	
CRP mg/L	r	0.446	0.244	0.063	0.168	0.015
	p	0.000 ^e	0.011 ^b	0.518 ^a	0.082 ^a	0.878 ^a
	N	108	108	109	108	109

a:p:>0,05, b:p:<0,05, e:p:<0,0001, CRP:C-Reaktif protein, ESR:Eritrosit sedimentasyon oranı, VKİ:Vücut kitle indeksi, PTH:Parathormon, Hb:Hemoglobin



Şekil 2: CRP ve fibrinojen değerleri arasındaki pozitif korelasyonun gösterilmesi



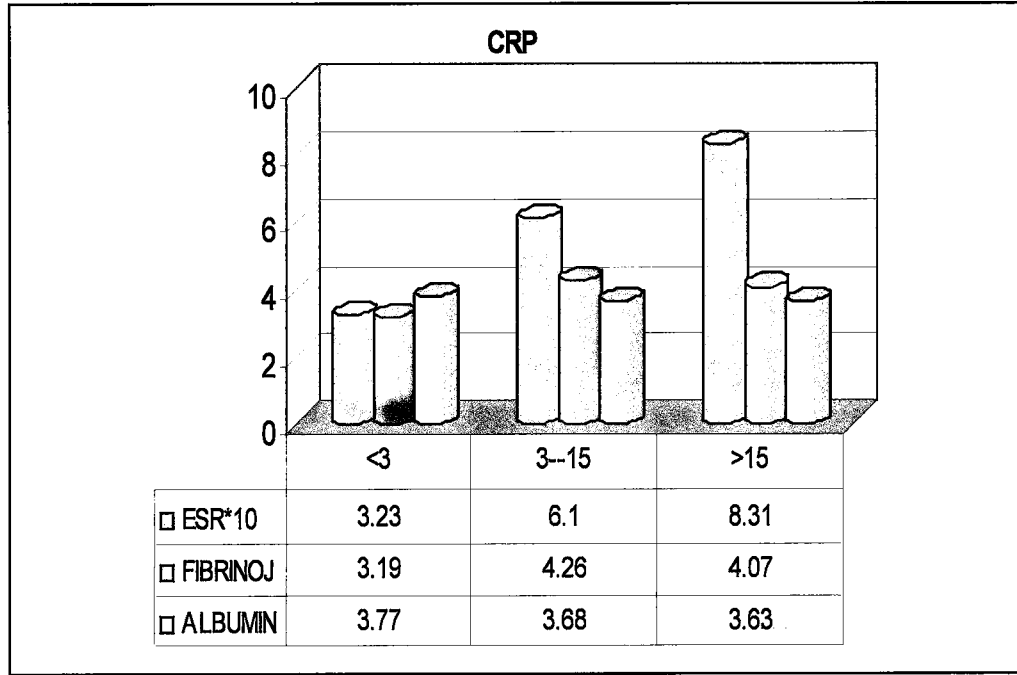
Şekil 3: CRP ve ESR değerleri arasındaki pozitif korelasyonun gösterilmesi

CRP düzeyi < 3 mg/L, 3-15 mg/L, > 15 mg/L olarak üç gruba ayrıldıktan sonra yapılan istatistik incelemesinde, ESR ile fibrinojen düzeylerinin 3-15 mg/L ile > 15 mg/L olan iki grupta daha yüksek olduğu görüldü (Tablo 13, Şekil 4).

Tablo 13: CRP gruplarına göre, bakılan parametreler ile CRP seviyeleri arasındaki ilişkinin değerlendirilmesi

CRP mg/L	< 3 (n:43)	3-15 (n:55)	> 15 (n:11)	F	p
ESR	32.3±22.4	61.0±30.7	83.1±22.3	21.507	0.000 ^e
Fibrinojen	3.2±1.1	4.2±1.1	4.0±1.1	10.630	0.000 ^e
Albumin	3.7±0.2	3.6±0.3	3.6±0.3	1.494	0.229 ^a
EPO dozu	5697,6±176.3	5672,7±4074.7	5727,2±5623.0	0.001	0.999 ^a
PTH	212.65±201.23	274.44±378.03	372.13±353.18	1.227	0.297 ^a
Hemoglobin	10.64±1.31	10.60±1.09	10.89±1.0	0.267	0.766 ^a

a:p:>0,05, e:p: 0,0001 CRP:C-Reaktif protein, ESR:Eritrosit sedimentasyon oranı, PTH:Parathormon, EPO:Eritropoetin



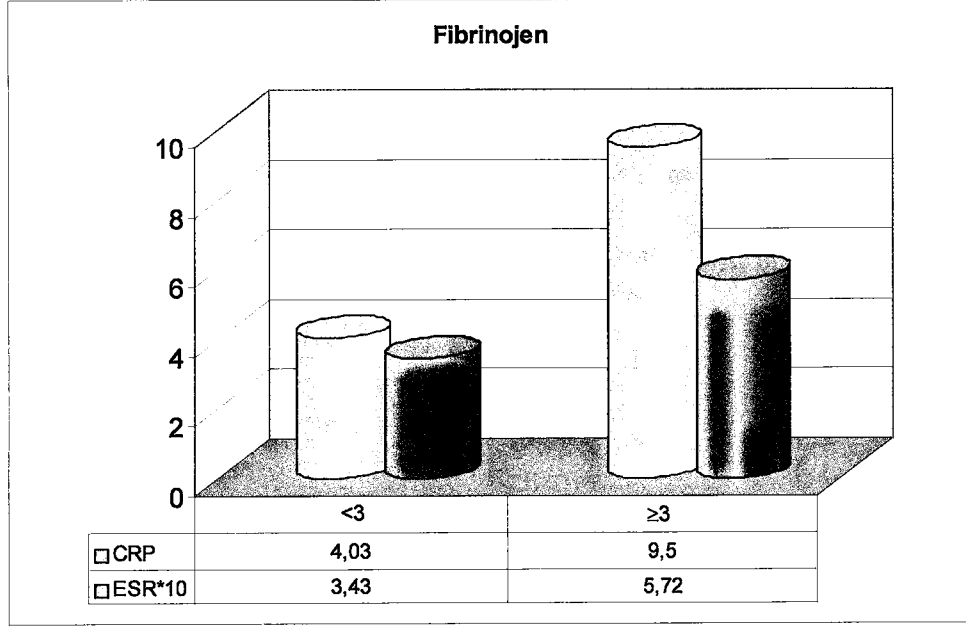
Şekil 4: CRP'nin 3-15 mg/L ile > 15 mg/L olduğu gruplar ESR, ve fibrinojen değerlerin yüksek olduğu ve CRP'si > 15 mg/L olan grupta ise yüksekliğin daha belirgin olduğunun gösterilmesi

Fibrinojen değerleri < 3gr/L ve \geq 3gr/L olarak iki gruba aydıığında, fibrinojen > 3 gr/L olan grupta CRP ve ESR ölçümlerinin daha yüksek olduğu görüldü.(Tablo 14, Şekil 5).

Tablo 14: Fibrinojen değeri ile CRP ve ESR seviyeleri arasındaki ilişki

Fibfibrinojen gr/L	< 3 (n :25)	\geq 3 (n :83)	t	p
CRP	4.0 \pm 6.2	9.5 \pm 10.7	-2.419	0.017 ^b
ESR	34.3 \pm 25.6	57.2 \pm 31.8	-3.217	0.002 ^c

b:p:<0,05, c:p:<0,01, CRP:C-reaktif protein, ESR:Eritrosit sedimentasyon hızı



Şekil 5: Yüksek fibrinojen değeri ile CRP ve ESR yüksekliği ile pozitif ilişkisinin gösterilmesi

Eritrosit sedimentasyon hızı tek başına incelendiğinde, hastaların %75'nin ESR'nin 25mm/saatın üzerinde olduğu ve %50'sinin ise ESR'nin 50mm/saatın üzerinde olduğu bulundu. ESR yüksekliği ile EPO dozu, PTH, Hb, albumin düzeyleri arasında ilişki olmadığı görüldü (Tablo 15, 16).

Tablo 15: Eritrosit sedimentasyon hızının hastalara göre dağılımı

ESR mm/saat	Hasta	%
≤ 25	27	25.0
> 25	81	75.0
Total	108	100.0
< 50	54	50.0
50-100	46	42.6
> 100	8	7.4
Total	108	100.0

Tablo 16: ESR'si < 50 mm/s ile ≥ 50 mm/s olanlarda, EPO dozu, PTH ve Hb değerleri ile ESR arasındaki ilişki

ESR mm/s	< 50 (n:54)	≥ 50 (n:54)	t	p
EPO dozu	5318,1±3979.5	6064,8±4503.7	-.918	0.361 ^a
PTH	270.2±348.5	248.9±284.0	.347	0,0729 ^a
Hemoglobin	10.8±1.1	10.4±1.1	1.715	0.089 ^a

a:p:>0,05, EPO:Eritropoetin, ESR:Eritrosit sedimentasyon hızı, PTH:parathormon, Hb:Hemoglobin

Kardiyovasküler hastalık (KVH) ve hipertansiyon (HT) hikayesi olan ve olmayan hasta gruplarında, CRP, fibrinojen ve ESR düzeyi ortalamalarının yüksek olduğu, fakat bu yükseklik istatistiksel olarak anlamlı olmadığı bulundu (Tablo 17,18).

Tablo 17: KVH hikayesi ile ESR, fibrinojen ve CRP arasındaki ilişkinin değerlendirilmesi

	KVH(+) (n=32)	KVH(-) (n=77)	t	p
CRP	8.6±7.0	8.0±11.1	0.288	0.774 ^a
Fibrinojen	4.1±1.2	3.6±1.2	1.828	0.070 ^a
ESR	58.4±36.1	49.5±29.6	1.316	0.191 ^a

a:p:>0,05, C-reaktif protein, ESR:Eritrosit sedimantasyon hızı, KVH:Kardiyovasküler hastalık

Tablo 18: HT hikayesi ile ESR, fibrinojen ve CRP arasındaki ilişkinin değerlendirilmesi

	HT (+) (n=77)	HT (-) (n=31)	t	p
CRP	8.3±10.7	8.0±8.6	0.160	0.874 ^a
Fibrinojen	3.9±1.2	3.5±1.29	1.500	0.137 ^a
ESR	51.3±30.4	52.7±35.0	-0.205	0.838 ^a

a:p:>0,05 , C-reaktif protein, ESR:Eritrosit sedimantasyon hızı, HT:Hipertansiyon

Diabetes Mellitus (DM), hiperlipidemi (HL) komorbid hastalığı olan kişilerde fibrinojen düzeyinin istatistiksel olarak anlamlı yüksek olduğu bulundu ve bu yükseklik istatistiksel olarak anlamlı çıktı (Tablo 19, 20).

Tablo 19: DM hikayesi ile CRP, fibrinojen ve ESR arasındaki ilişkinin değerlendirilmesi

	DM (+) (n=24)	DM(-) (n=85)	t	p
CRP	8,0±10.6	8.2±9,9	-0.062	0.951 ^a
Fibrinojen	4,3±1.0	3.6±1.2	2.056	0.042 ^b
ESR	57.9±32.8	50.5±31.5	0.984	0.327 ^a

a:p:>0,05, b:p:<0,05, C-reaktif protein, ESR:Eritrosit sedimentasyon hızı, DM:Diabetes Mellitus

Tablo 20: HL hikayesi ile CRP, fibrinojen ve ESR arasındaki ilişkinin değerlendirilmesi

	HL (+) (n=30)	HL (-) (n=78)	t	p
CRP	7.5±7.4	8.5±11.0	-0.417	0.678 ^a
Fibrinojen	4.2±1.0	3.6±1.3	2.047	0.043 ^b
ESR	54.5±30.9	51.4±32.3	0.459	0.647 ^a

a:p:>0,05, b:p:<0,05, C-reaktif protein, HL:Hiperlipidemi, ESR:Eritrosit sedimentasyon hızı

Sigara içen ve içmeyen hastalarda, fibrinojen ve CRP düzeyleri açısından farkın olmadığı görüldü (Tablo 21).

Tablo 21: Sigara kullanımı ile CRP ve fibrinojen değerleri arasındaki ilişkinin değerlendirilmesi

Sigara	Hiç içmemiş (n=54)	Hala içiyor (n=23)	< 5 yıl bırakmış (n=12)	> 5 yıl bırakmış (n=20)	F	p
CRP	8.2±11.0	9.0±8.8	4.9±3.5	9.2±11.5	0.527	6.65 ^a
Fibrinojen	3.7±1.4	4.1±1.1	3.5±0.9	3.9±1.1	0.744	0.528 ^a

a:p:>0,05, C-reaktif protein, EPO:Eritropoetin dozu, ESR:Eritrosit sedimentasyon hızı

Haftalık diyalize girilen gün sayısına göre, CRP, ESR, fibrinojen değerlerine bakıldığında, haftalık diyaliz gün sayısının sonuçları etkilemediği görüldü (Tablo 22).

Tablo 22: Haftalık diyaliz gün sayısının inflamasyon parametreleri ile değerlendirilmesi

Dializ Süresi	3 gün	2 gün	t	p
CRP	8.8±10.0	6.5±10.3	1.016	0.312 ^a
Fibrinojen	3.7±1.1	4.2±1.5	-1.821	0.071 ^a
ESR°	53.9±30.9	47.0±34.3	0.992	0.324 ^a

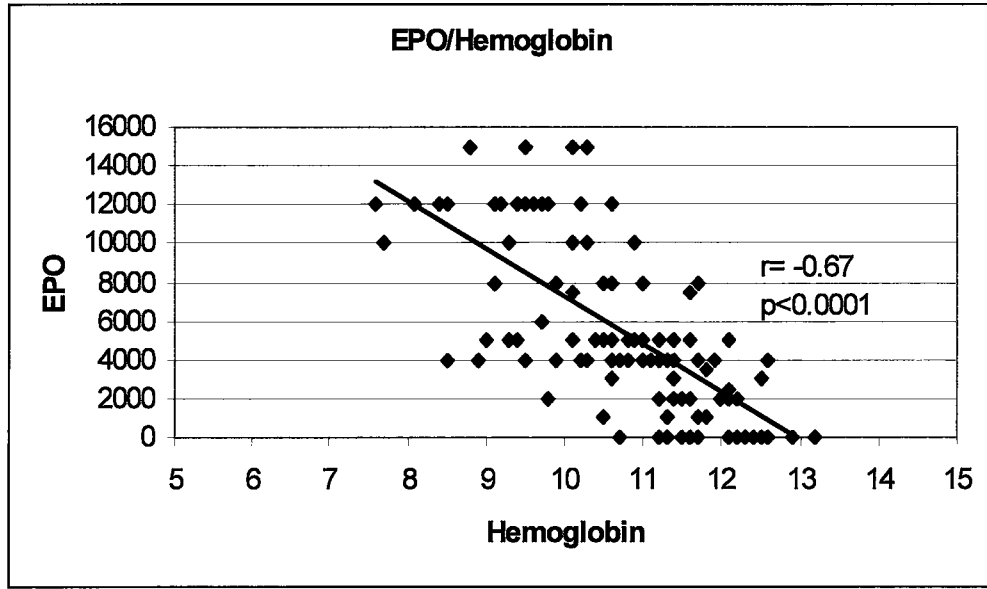
a:p:>0,05, C-reaktif protein, ESR:Eritrosit sedimentasyon hızı

Hemoglobin düzeyi, EPO ve PTH değerleriyle kıyaslandığı zaman, hemoglobinin PTH ile ilişkisinin olmadığı, fakat EPO ile dozu negatif ilişkisinin olduğu görüldü (Tablo 23, Şekil 6)

Tablo 23: Hb'nin EPO dozu ve PTH seviyesi ile ilişkisinin değerlendirilmesi

	EPO dozu	PTH°
Hemoglobin gr/dl	r	-0.679
	p	0.000 ^e
	N	109

a:p:>0,05, e:p:<0,0001, Hb:Hemoglobin, PTH:Parathormon, EPO:Eritropoetin



Şekil 6: EPO dozu ile hemoglobin konsantrasyonu arasındaki negatif ilişkinin gösterilmesi

Parathormon düzeyi iki gruba ayrıldığında (≤ 300 pg/L, > 300 pg/L), CRP, kullanılan EPO dozu ve hemoglobin seyiyesi ile PTH düzeyi arasındaki ilişkiye bakıldığında istatistiksel anlamlı bir fark tespit edilemedi. Literatürde, PTH > 500 pg/L olan hastalarda EPO direncinin fazla olduğu gösterilmiştir. Çalışmamızda sadece 13 hastanın değeri > 500 pg/L olduğu (4 hastanın parathormone düzeyi > 1000 pg/L) ve 13 hasta homojen dağılmadığı için bu parametreyi içeren istatistiği yapamadık. CRP < 5 mg/L, > 5 mg/L olarak iki gruba ayrıldıktan sonra hemoglobin konsantrasyonu ve EPO dozu ile yapılan kıyaslanmasında aralarında ilişki olmadığı saptandı (Tablo 24, 25).

Tablo: 24 : PTH değeri < 300 pg/L, ≥ 300 pg/L olan hastaların EPO, Hb ve CRP parametreleriyle yapılan değerlendirilmesi

PTH _{pg/L}	< 300 (n:81)	≥ 300 (n:28)	t	p
EPO dozu	5709,8±4392.4	5625,0±3857.7	0.091	0.928 ^a
Hemoglobin	10.6±1.2	10.5±1.1	0.560	0.576 ^a
CRP	7.5±9.4	9.4±11.8	-1.206	0.231 ^a

a:p:>0,05, CRP:C-reaktif protein, EPO:Eritropoetin dozu, PTH:Parathormon

Tablo 25: CRP değeri < 5 mg/L, > 5 mg/L olan gruptarda EPO dozu ile Hb konsantrasyonu arasındaki ilişkinin değerlendirilmesi

CRP mg/L	< 5 (n:52)	≥ 5 (n:57)	t	p
EPO dozu	5807,9±4301.3	5578,9±4226.6	0,280	0,780 ^a
Hemoglobin	10.6±1.3	10.7±1.0	0,410	0,682 ^a

a:p:>0,05, CRP:C-reaktif protein, EPO:Eritropoetin dozu

6. TARTIŞMA

Hipoalbumineminin sadece beslenmenin azalmasına bağlı olmadığı, örneğin anoreksi ve nevroza hastalarında belirgin olarak azalmış gıda alımına rağmen serum albumin ve albumin katabolizma oranının sağlıklı kişiler ile aynı olduğu bulunmuştur.¹²⁵ Yapılan çalışmalarda kronik böbrek yetmezliği olan hastaların albumin düzeyi araştırıldığında, bu hasta grubunda albumin sentezinin azalmadığı ve büyük çoğunluğunda serum albumin düzeyinin 3,5 gr/dl'den yüksek olduğu saptanmıştır.⁵⁴ Ayrıca sağlıklı görünen normal HD hastalarında serum albumin düzeyi düşük saptanmıştır.¹²⁶ İyi beslenen ile beslenmeyen prediyaliz hastalarının serum albumin düzeylerinde fark saptanmazken, inflamatuvar hastalığı olan ile olmayan hastalar karşılaştırıldığında inflamatuvar hastalığı olan grupta albumin düzeyi belirgin olarak düşük bulunmuştur.¹²⁷ Bu alışmalar serum albumin düzeyinin beslenme ile doğrudan ilgili olmadığını göstermektedir.¹²⁸ HD ve periton diyaliz programında olan hastalardaki malnütrisyonun başka nedenlere bağlı olarak da gelişebileceği düşünülmektedir.¹²⁴ Bizim alışmamızda da VKİ ile albumin seviyesi arasında anlamlı bir ilişki saptanmadı (p:0,179).

İnfeksiyöz ve inflamatuvar durumlarda sentezlenen sitokinler karaciğerde bir dizi olay zincirini başlatmaktadır. Transkripsiyonel ya da post-transkripsiyonel seviyede fibrinojen, CRP, α_1 asit glikoprotein, α_2 makroglobulin, ferritin sentezi artarken, beslenme parametresi olarak kabul edilen albumin ve prealbumin sentezi azalmaktadır, Aynı sitokinlerin protein katabolizmasını artırarak kas kaybına ve iştahu baskılayarak beslenmede azalmaya neden olduğu bilinmektedir.¹²⁹ Böbrek yetmezliği olmayan hastalarda yapılan çalışmalarda, kronik kalp yetmezliği ile birlikte kardiyak kaşeksi olarak tanımlanan kilo kaybı ve malnütrisyon gelişim bildirilmiştir. Bu hastalarda TNF α ve diğer sitokinlerin akut faz cevabını uyararak malnütrisyon gelişimine neden olabileceği dşnlmştir.¹³⁰ Bologna ve arkadaşlarının yaptığı çalışmada ise artmış sitokin seviyesinin düşük albumin ile korele olduğu ve hasta sağ kalım oranını etkilediği vurgulanmıştır.¹³¹ Hemodiyaliz hastalarında, diğer kronik böbrek hastalığı olan hastalara göre, TNF α , IL-6, IL2 seviyelerinin yüksek olduğu ve bu yüksekliğin serum CRP düzeyi ile korele olduğu gösterilmiştir.¹³² Kaizu ve arkadaşlarının yaptığı çalışmada,

HD hastalarında IL-6 ile malnütrisyon ilişkisi araştırıldığında, sitokin düzeyi ile serum albumin düzeyi arasında negatif korelasyon saptanırken, 3 yıllık takip süresince kilo kaybı ile artmış sitokin düzeyi arasında pozitif korelasyon saptanmıştır.¹³⁴ Her ne kadar tekli değişken (univariate) analizlerde düşük serum albumin ve artmış CRP seviyelerinin mortalite prediktörü olduğu gösterilse de çoklu değişken(multivariate) analizlerde sadece CRP'nin önemli bir mortalite prediktörü olduğu gösterilmiştir.^{25,133} Bu çalışmalar son dönem böbrek hastalarında mortalite artışının diğer mekanizmalar sayesinde sağlanan hipoalbuminemiden ziyade artmış akut faz cevaba bağlı olduğunu göstermektedir. Bergström ve arkadaşları ise, HD tedavisinin ilk yılında olan hastalarda, CRP ile serum albumin düzeyi arasında negatif korelasyon olduğunu saptamıştır.¹³³ Bu çalışmalara benzer olarak bizim çalışmamızda da HD hastalarının ortalama serum albumin seviyesinin normal sınırlar içerisinde (3.717 ± 0.30 gr/dl) olduğu ve hipoalbuminemisi ($< 3,5$ gr/dl) tespit edilen hastalarda serum CRP düzeyinin yüksek olduğunu saptadık ($p:0,041$). VKİ ile CRP düzeyi karşılaştırıldığında, aralarında anlamlı bir ilişki saptanmamasına ($p:0.657$) rağmen 2 yıllık takip süresince kilo kaybı ile CRP arasındaki ilişkinin değerlendirilmesinin uygun olacağını düşünmekteyiz.

Ateroskleroz patogenezinde infalasyonun önemli rol oynadığı bilinmektedir.⁴ Bir çalışmada, miyokard enfartüsü ile serebral strok için inflamasyonun bağımsız bir prediktör olduğu, aspirin kullanımıyla miyokard enfartüsü riskinin azalmasının CRP düzeyi ile ilişkili olduğu gösterilmiştir.¹⁶ Akut miyokard enfarktüsü olan hastalarda CRP düzeyinin arttığı ve bu artışın hastane için mortalite tahmininde bağımsız faktör olduğu saptanmıştır.¹³⁵ Yüksek serum CRP düzeyi ($> 8-10$ mg/L) prevelansının hemodiyaliz ve prediyaliz hastalarında arttığı ve bu hasta grubunda yüksek serum CRP düzeyi ile tüm nedenlere bağlı mortalite ile kardiyovasküler hastalığa bağlı mortalite arasında kuvvetli bir ilişki olduğu gösterilmiştir.^{25,60,136} Stenvinkel ve arkadaşları son dönem böbrek hastalarında artmış karotid arter plak prevelansı ile yüksek CRP'nin beraber olduğunu göstermişlerdir.²⁶

Fibrinojen de CRP gibi bir akut faz reaktandır ve inflamatuvar hadiselerde yükselme göstermektedir. Toss ve arkadaşları, durağan olmayan angina pektorisli hastalarda CRP ile fibrinojen yüksekliğinin kötü prognoz ile ilişkili olduğunu ve artmış fibrinojenin tek başına veya CRP'ye ek olarak miyokard hasar ciddiyeti açısından prognoztik değeri olduğunu göstermişlerdir.¹³⁷ Zimmermann ve arkadaşları, yaptıkları

çalışmada HD hastalarında CRP yüksekliği ile fibrinojen yüksekliği arasında pozitif bir korelasyon olduğunu saptamışlardır. Artmış fibrinojenin tek değişkenli analizde mortalite ile ilişkili olduğu gösterilmiş, fakat çoklu değişkenli analiz çalışmasında tek başına CRP'nin daha güçlü bir mortalite prediktörü olduğu bulunmuştur.²⁵ Koukkunen ve arkadaşları, 263 durağan olmayan angina pektorisli hastada serum CRP, fibrinojen, TNF α , IL-6 düzeyini değerlendirmiş ve kardiyak mortalitenin CRP ile IL-6 düzeyi yüksek olanlarda 6 kat, fibrinojen ve TNF α düzeyi yüksek olanlarda ise 3,5 kat daha fazla olduğunu göstermişlerdir.¹³⁸

ESR geç dönem akut faz cevabı göstergesi olarak alınmakta ve mekanizması fibrinojen varlığına bağlıdır.¹⁰⁵ ESR yüksekliğinin CRP, fibrinojen ile olan ilişkisine bakılmış ve bir çok çalışmada aralarında pozitif ilişki olduğu gösterilmiştir. Verheggen ve arkadaşları, 211 durağan olmayan angina pektorisli hastayı incelemişler ve tedaviye refrakter olanlarda CRP, fibrinojen ve ESR yüksekliğinin daha fazla olduğunu, ancak bu yüksekliğin endotel hücre fonksiyonu ve koagülasyon aktivasyonu ile bağlantılı olmadığını göstermişlerdir.¹³⁹ Borawski ve arkadaşları, HD hastalarında artmış ESR'nin ikili değişkenli analizlerde yüksek CRP ve fibrinojenle güçlü bir korelasyon gösterdiği, fakat çoklu değişkenli analizlerde CRP'nin, artmış ESR'nin bağımsız güçlü bir prediktörü olduğunu bulmuşlardır.¹⁴⁰ Panichi ve arkadaşlarının yaptığı çalışmada, prediyaliz hastalarında CRP, albumin, IL-6 düzeyi ile ESR değerlendirilmiş ve böbrek fonksiyonunda kötüleşme oldukça CRP, IL-6 düzeyinde yükselme olduğu, bu yükselmenin ESR'de artış ile korele olduğu gösterilmiştir.²⁸

Çalışmamızda CRP ortalaması yüksek bulundu (8.20 ± 10.09 mg/L) ve yüksek CRP düzeyi, fibrinojen ve ESR ile kıyaslandığında, CRP yüksekliğinin artmış fibrinojen ve ESR ile korele olduğu görüldü ($p_{\text{fib}}:0.011$, $p_{\text{ESR}}:0.0001$). Kardiyovasküler hastalığı, diabetes mellitus, hiperlipidemi, hipertansiyon hikayesi olanla olmayanların CRP düzeyleri yüksek bulundu ve gruplar arasında istatistiksel farkın olmadığı görüldü (KVH(+): 8.6 ± 7.0 mg/L, KVH(-): 8.0 ± 11.1 mg/L, $p_{\text{KVH}}:0.774$; DM(+): 8.0 ± 10.6 mg/L, DM(-): 8.2 ± 9.9 mg/L, $p_{\text{DM}}:0.829$; HL (+): 7.5 ± 7.3 mg/L, HL(-): 8.5 ± 11.0 mg/L, $p_{\text{HL}}:0.678$; HT(+): 8.3 ± 10.7 mg/L, HT(-): 8.0 ± 8.6 mg/L, $p_{\text{HT}}:0.874$). Bu sonucun çalışmaya sadece

HD hastalarının alınmasına bağlı olabileceğini düşündük, çünkü son dönem böbrek hastalarında, bilhassa hemodiyalizde olanlarda CRP prevelansının yüksek

olduğu çalışmalar ile gösterilmiştir^{25,60,136} ve bizim sonuçlarımız da bu çalışmalarını desteklemektedir. Hemodiyaliz esnasında kullanılan dializattaki suyun çok iyi bir şekilde endotoksinlerden arıtılmış olması gereklidir. Diyaliz işlemi esnasında arıtmadan gelen su içindeki bakteriler membrandan geçememesine rağmen, bakteri endotoksinleri diyaliz membranından geçerek sitokin salınımına neden olmaktadır.²⁹ Ayrıca diyalizde kullanılan membranların biyouyumlu olmamaları halinde salınan sitokin miktarı daha fazla olacaktır.²⁹ Bu işlemlerin hepsi CRP yüksekliğini etkileyen faktörlerdendir.

Trombogenik faktör¹⁴¹ grubunda sınıflandırılan fibrinojen yüksekliği, kardiovasküler hastalık tahmini görelî orantıyı (odd ratio) 2,3,⁶⁶ tahmini görelî riski (relatif risk) 1,8 artırmaktadır.¹⁴² Abrignani ve arkadaşları, normal populasyona kıyasla koroner arter hastalığı olan kişilerde plazma fibrinojen düzeyinin yüksek olduğunu bulmuşlardır. Aynı zamanda durağan olmayan angina pektorisli ve akut miyokard enfarktüsü hastalarda fibrinojen yüksekliğin daha belirgin olduğu ve hastane içi kötü pronozla ilişkili olduğunu göstermişlerdir.¹⁵⁹ HD hastalarında plazma fibrinojen seviyesinin yüksek olduğu kesitsel çalışmalar ile gösterilmiştir⁸² ve tek başına mortalite için bağımsız risk faktörü olduğu bulunmuştur.⁸³ Ayrıca fibrinojen yüksekliğinin artmış CRP düzeyi ve yüksek sedimentasyon hızı ile beraberliği çalışmalar ile gösterilmiştir.^{25,140,103,104} Literatüre benzer olarak, çalışmamızda hemodiyaliz hastalarında fibrinojen düzeyi yüksek (3.8±1.2mg/l) ve fibrinojen yüksekliğinin CRP ve ESR ile kuvvetli pozitif korelasyon gösterdiği bulundu.(p_{CRP}: 0.017,p_{ESR}: 0,002)

DM ve HL'nin fibrinojen yüksekliğine neden olduğu bilinmektedir.¹⁰¹ Sekiz yıl boyunca DM'li hastaların takibe alındığı ARISC çalışmasında, bilinen risk faktörleri dışında artmış fibrinojen düzeyinin koroner arter hastalığı insidansı için bir prediktör olduğu bulunmuştur.¹⁴³ Başka bir çalışmada, yüksek fibrinojenin DM'li hastalarda endotel hücre disfonksiyonun bir belirteci olduğu ve bu sayede trombosit agregasyonunu sağlayarak vasküler komplikasyonlara neden olduğu açıklanması yapılmaktadır.¹⁴⁴ Elishkevitz ve arkadaşlarının yaptığı çalışmada, DM'li hastalarda artmış kırmızı kan hücre agregasyonu ile plazma fibrinogen, CRP, ESR arasında pozitif bir korelasyonun olduğu gösterilmiştir.¹⁴⁵ Literatürdeki araştırmalara benzer olarak, çalışmamızda diabet hastalığı ve hipertansiyon hastalığı olanlarda fibrinojen düzeyinin hastalığı olmayan kişilere oranla yüksek olduğu bulundu (p:0.042, p:0.043).

HT'si olan ile olmayan kişiler kıyaslandığında, HT'si olanlarda plazma fibrinojen düzeyinin yüksek olduğu ve sigara içen insanlarda içmeyenlere kıyasla, plazma fibrinojen seviyesinin %10 daha yüksek olduğu çalışmalar ile gösterilmiştir.^{71,101,146,142} Çalışmamızda HT'si olan ile olmayan ve sigara içen ile içmeyenler arasında istatistiksel anlam ifade edecek fibrinojen düzey farkı bulunmadı ($p_{ht}:0.137$, $p_{sig}:0.528$). Kardiyovasküler hastalık hikayesi olanlarda fibrinojen düzeyi kardiyovasküler hastalık hikayesi olmayanlara kıyasla yüksek bulundu, fakat bu yükseklik istatistiksel olarak anlamlı çıkmadı ($CRP_{KVH(+)}:4.1\pm1.2$ mg/L, $CRP_{KVH(-)}:3.6\pm1.2$ mg/L, $p_{KVH}: 0.070$).Yukarıda belirttiğim üzere, HD hastalarında plazma fibrinojen düzeyinin yüksek olduğu çalışmalar ile gösterilmiştir.^{82,83,25} Hasta grubumuzda da plazma fibrinojen yüksekliğinin son dönem böbrek hastalığı ve/veya hemodiyaliz işlemine bağlı olduğu, HT, sigara içiminin ve kardiyovasküler hastalık hikayesi CRP yüksekliğini etkilemediği düşünüldü.

Çalışmamızda, ortalama ESR değeri $52,1\pm31,7$ mm/saat,. hastaların % 75'inde ESR > 25 mm/s, %50'sinde > 50 mm/s, %7,4'ünde >100 mm/s olduğu bulundu. Literatürde, aşırı yüksek ESR (> 100 mm/s) prevalansının sağlıklı kronik böbrek yetmezliği olan hastarda % 8-17 olarak rapor edilmiştir.¹⁰³ Başka bir çalışmada, ESR'si 75-99 mm/s olanların %16,9'unda, ESR'si > 100 mm/s olanların %11'inde sadece kronik böbrek hastalığı bulunmuştur.¹⁰² ESR'yi artıran faktörler:Serum fibrinojen konsantrasyonu, düşük hemoglobin düzeyi, östrojen kullanımı, hamilelik, infeksiyöz ve inflamatuvar hastalıklar sayılabilir. Çalışmaya aldığımız bayan hastaların hiç biri hamile değildi ve östrojen kullanımı yoktu. İnflamatuvar ve infeksiyöz hastalığı olan hastalar çalışma başında dışlandı için bulduğumuz ESR düzeyinin bu iki faktörlerden etkilenmediğini söyleyebiliriz. Aneminin düşük ESR ölçümüne neden olduğu bilinmektedir.^{147,94} Literatürde, hemodiyaliz ve prediyaliz hastalarında hemoglobin düzeyi ile ESR arasında negatif bir korelasyonun olduğu gösterilmiştir.^{103,140} Çalışmamızda hemoglobin düzeyi ile ESR arasında bir ilişki bulunamadı ($p:0.175$) ve iki değer arasında ilişki çıkmamasının nedeni verilerin genel olarak değerlendirmemizden kaynaklanmış olabileceğini düşünerek ESR'yi < 50 mm/s, ≥ 50 mm/s iki gruba ayırdıktan sonra yaptığımız istatistikte de ilişki gösteremedik ($p:0.089$). Hemoglobin düzeyini de 8-10 gr/dl, > 10 gr/dl alt gruplara ayırdıktan (sadece iki hastamızda hemoglobin değeri < 8 gr/dl olduğu için iki gruba ayırdık) sonra ESR ile

kıyaslanmasında, hemoglobini > 10 mg/dl olanlarda ESR değeri düşük bulundu, fakat bu düşüklük istatistiksel olarak anlamlı çıkmadı (p:0,52). Bu sonuç, inflamatuvar ve infeksiyöz hastalığı olanların çalışmaya alınmaması ve hastaların düzenli ve yeterli EPO dozu almalarına bağlı olabilir

Literatür çalışmalarında, hiperparatiroidizm ile EPO rezistansı ve anemi arasında ilişki gösterilmiştir ve bu çalışmalarda PTH > 300 pg/L olan değerlerde EPO rezistansı olduğu saptanmıştır.¹²¹ Çalışmamızda hiperparatiroidizm ile EPO dozu ve anemi arasında bir ilişki gösteremedik (p_{EPO} 0.928, p_{Hb}: 0.576). Literatür çalışmaları incelendiğinde, çalışmaların parathormone düzeyi belirgin yüksek olan hastalar üzerinde yapılmış olduğu ve çalışma popülasyonların düşük sayıda hasta içerdiği görülmektedir.^{111,116,148} Bizim çalışmamız 109 hasta içermekte, bunların arasında parathormone düzeyi 3,6 pg/L olacak kadar düşük değerler ile > 2000 pg/L olan yüksek değerleri de içermektedir. Spektrumun bu kadar geniş aralıkta olması elimizdeki değerlerin homojen dağılmamasına ve istatistiksel değerlerin anormal çıkmasına neden olabilir. Ayrıca hasta seçiminiz inflamatuvar-infeksiyöz kriterler gözönüne alınarak yapıldı, bu durumda hiperparatiroidi olan hastaları dışlamış olabiliriz. Aynı zamanda çalışmaya alınan hastaların tedavisinde fosfor bağlayıcıların olması ve aktif D vitaminin kullanılması hiperparatiroidizmi önlediği veya düzeltmiş olma olasılığı vardır. Argile's ve arkadaşları, IV D vitamini verdikleri sekonder hiperparatiroidizmi olan hastalarda, tedavinin 4. ayında parathormone düzeylerinde azalma olduğu, hemoglobinde 2 gr/dl artış ve EPO dozunda azalma ile bazı hastalarda EPO'nun kesildiğini bulmuşlardır.¹⁴⁹ Oral D vitamini ile yapılan çalışmalarda da benzer sonuçlar alınmıştır.^{150,151} D vitamin tedavisinin mekanizmasını hiperparatiroidizmi önlemesi ve/veya aktif D vitaminin direk eritrojenesis üzerindeki etkisiyle açıklamaya çalışmışlardır¹⁴⁹.

İnflamatuvar sitokinler (TNF α , IL-1, IFN γ) eritropoezi baskılayarak anemiye neden olmaktadır.¹⁵² Allen ve arkadaşlarının yaptıkları in vitro çalışmada, üremik serumun insan eritroid koloni büyümesi üzerindeki inhibitör etkisinin anti-TNF α , anti-IFN γ eklenmesiyle kısmen yada tamamen kaybolduğunu ve beraber eklendiklerinde artmış etki gösterdiklerini bulmuşlardır.¹⁵³ Artmış sitokin varlığının göstergesi olan yüksek serum CRP konsantrasyonu ile anemi arasında negatif ilişki olduğu çalışmalar ile gösterilmiştir.^{154,155} Ayrıca inflamatuvar durumlarda EPO direncinin geliştiği, direnci yenmek için yüksek doz EPO dozuna ihtiyaç olduğu bilinmektedir.^{154,156,157,158}

Çalışmamızda serum CRP düzeyinin ortalama değeri yüksek bulundu (8.20 ± 10.09 gr/L), bu değer bize kronik inflamatuvar bir hadisenin varlığını göstermektedir. EPO ve hemoglobin arasındaki negatif ilişkinin ($p_{EPO}: 0.0001$) kronik inflamasyonun ve/veya hemodializ işleminin kendisinin yarattığı EPO direncine bağlı olabileceğini düşündük. CRP düzeyi ile hemoglobin ve EPO dozu arasında anlamlı bir ilişki gösteremedik (CRP: < 5 mg/L, ≥ 5 mg/L için $p_{EPO}: 0,780$, $p_{Hb}: 0,682$; CRP: < 3 mg/L, $3-15$ mg/L, > 15 mg/L için $p_{EPO}: 0.999$, $p_{Hb}: 0.766$). Bu sonuç, çalışmamızda CRP değeri > 15 mg/L olan sadece 11 hastanın dahil edilmesinden kaynaklanıyor olabilir. Çalışmamıza CRP seviyesi > 15 mg/L olan daha fazla sayıda hasta alınsaydı ya da enfeksiyon ve inflamatuvar hadisesi olan hastalar dahil edilseydi, CRP düzeyi daha yüksek bulunabilirdi ve sonuçta EPO dozu, hemoglobin seviyesi ve CRP arasında ilişki gösterebilirdik.

Sonuçta, hemodiyaliz tedavisindeki gelişmelere rağmen hemodiyaliz hastalarında yüksek mortalite riski devam etmektedir ve 1 yıllık mortalite oranı %25, 5 yıllık mortalite oranı %75'dir.³⁰ Bundan dolayı bu hasta grubunda mortalite nedenlerinin anlaşılması ve ona göre tedavi planlarının yapılması önemlidir. Yapılan çalışmalar ile hemodiyaliz hastalarında artmış CRP, ESR, fibrinojen değerleri ile hypoalbumineminin mortaliteyi artırdığı gösterilmiştir. Pozitif akut faz reaktanı olan CRP, ESR ve fibrinojenin ateroskleroz gelişiminde ve progresyonunda etkili olduğu bilinmektedir. İnflamatuvar hastalığı olmayan HD hastalarını içeren kesitsel çalışmamızda da ESR, CRP fibrinojen değerleri yüksek bulundu ve albumin ile CRP seviyeleri arasında ters ilişki olduğu gösterildi. Hangi faktörlerin akut faz cevabını uyardığı tam olarak bilinmemektedir. Akut faz cevabını uyaran faktörlerin bulunması ve tedavinin bunlara göre planlanması mortalite ve morbidite riskini azaltabilecektir.

7. ÖZET

Üremik hastalarda kardiyovasküler mortalite ve morbiditenin yüksek olması, bu hastalarda hızlanmış aterogenez varlığına bağlanmaktadır. Çalışmalarda tek bir hastalığın ateroskleroz patogenezinde yer almadığı, aksine çok sayıda faktöre karşı endotel hücre ile damar düz kas hücresinin verdiği cevaplardan oluşan uzun bir olaylar zinciri olduğu ortaya çıkmıştır ve temelinde inflamatuvar olayların rol oynadığı bilinmektedir. İnflamasyon parametresi olarak alınan CRP, ESR ve fibrinojen değerleri yüksek olan hemodiyaliz hastalarında, klasik risk faktörleri dışlandıktan sonra yapılan istatistiksel analizlerde, yüksek CRP, ESR ve fibrinojen seviyelerinin mortalite ve morbidite için bağımsız risk faktörleri olduğu tespit edilmiştir. Albumin negatif akut faz reaktanıdır ve malnütrisyon parametresi olarak kullanılmaktadır. Hipoalbuminemi tespit edilen hemodiyaliz hastalarında CRP değerinin daha yüksek olduğu bulunmuş ve hipoalbumineminin mortalite ve morbidite için önemli bir risk faktörü olduğu gösterilmiştir. İnflamasyon durumlarında EPO cevabına direnç geliştiği ve bu direnci kırmak için daha yüksek EPO dozuna ihtiyaç duyulduğu bilinmektedir. Sonuç olarak, inflamasyon, hemodiyaliz hastalarında ateroskleroz ve malnütrisyon gibi mortalite ve morbiditeye yol açan 2 önemli faktörün patogenezinde rol oynamaktadır ve EPO direncini artırarak anemi tedavi başarısını azaltmaktadır.

Bu çalışmada, en az 6 ay süre ile hemodiyalize giren ve inflamasyona neden olabilecek aktif hastalığı olmayan hastalarda serum albumin, CRP, fibrinojen, ESR, EPO ihtiyacı, VKİ, PTH ve hemoglobin düzeyleri ölçüldü ve birbirleriyle olan ilişkilerine bakıldı. Bu çalışmaya 48'i(%44) kadın, 61'i(%56) erkek; yaş ortalaması 55,2±16,7 yıl olan 109 hasta alındı. Çalışmada, CRP, fibrinojen ve ESR ortalama değerleri yüksek bulundu (CRP:8.2±10.1 mg/L, fibrinojen:3.8±1.2 gr/L, ESR: 52.1±31.7 mm/s) ve CRP yüksekliği ile fibrinojen ve ESR seviyeleri arasında kuvvetli pozitif korelasyon olduğu bulundu (p_{fib} :0.011, p_{ESR} :0.0001). CRP düzeyi < 3 mg/L, 3-15 mg/L, > 15 mg/L olarak gruplara ayrıldıktan sonra yapılan istatistik çalışmasında, CRP değeri 3-15 mg/L ve > 15 mg/L olan gruplarda fibrinojen ve ESR seviyelerinin CRP düzeyi < 3 mg/L olan gruptan istatistiksel olarak anlamlı düzeyde yüksek olduğu görüldü (p_{fib} : 0.0001, p_{ESR} : 0.0001). Hipoalbuminemi olan hastalarda CRP düzeyi

yüksek bulundu ve bu yükseklik istatistiksel olarak anlamlı çıktı ($p:0,041$). Malnütrisyon parametresi olarak kullanılan VKİ ile albumin düzeyi arasında ilişki gösterilmedi ($p:0.179$). Hemogloblin seviyesi ile kullanılan EPO dozu arasında kuvvetli negatif korelasyon bulundu ($p_{EPO}:0.0001$), fakat hemogloblin seviyesi ile PTH düzeyi arasında ilişki gösterilmedi ($p_{PTH}:0.435$). PTH ortalama değeri diyaliz hastaları için kabul edilen normal aralıkta bulundu (259.7 ± 317.2 pg/L) ve kullanılan EPO dozu ve hemogloblin seviyesinin yüksek ya da normal PTH değeri olan hastalarda farklılık göstermediği bulundu ($p_{EPO}:0.928$ $p_{Hb}: 0.576$). ESR, hastaların %75'inde > 25 mm/s, %42,6'sında 50-100 mm/s ve %7,4'ünde > 100 mm/s olarak tespit edildi. Fibrinojen seviyesi ≤ 3 gr/L ve > 3 gr/L olarak iki grupta CRP ve ESR değerleri karşılaştırıldığında, fibrinojen seviyesi > 3 gr/L olan grupta CRP ve ESR değerlerinin istatistiksel olarak anlamlı düzeyde yüksek olduğu görüldü ($p_{CRP}:0.017$, $p_{ESR}:0.002$).

Sonuçta, inflammatuvar hastalığı olmayan HD hastalarını içeren kesitsel çalışmamızda da ESR, CRP fibrinojen değerleri yüksek bulundu. Hipoalbuminemi olan hastalarda CRP seviyeleri yüksek bulundu. CRP ile fibrinojen seviyeleri arasında ve CRP ile ESR seviyeleri arasında korrelasyon olduğu gösterildi. Akut faz cevabını uyaran faktörler henüz net olarak bilinmemektedir. Akut faz cevabını uyaran faktörlerin bulunması ve tedavinin bunlara göre düzenlenmesi mortalite ve morbidite riskini azaltabilir.

8. SUMMARY

The fact that cardiovascular mortality and morbidity is high in uremic patients is thought to be due to accelerated atherogenesis in these patients. It has been shown in many studies that the pathogenesis of atherosclerosis is not just related to one disease, actually it is the result of a long cascade of events, achieved by endothelium and smooth muscle cells and inflammatory phenomena is suggested to cause all of these events. In hemodialysis patients, in whom CRP, ESR, and fibrinogen levels are high, when statistical analysis are made they are found to be independent risk factors for mortality and morbidity with disregarding known risk factors for morbidity and mortality. Albumin is a negative acute phase reactant and is suggested to be a malnutrition parameter. CRP has found to be elevated in hemodialysis patients who had hypoalbuminemia and hypoalbuminemia is shown to be a major risk factor for mortality and morbidity. It is known that there is a resistance to EPO treatment in inflammatory events and as a result, the need for high doses of EPO ensues to overcome this resistance. In conclusion, inflammation plays a major role in the pathogenesis of two important mortality and morbidity factors, atherosclerosis and malnutrition, and diminishes the effectiveness of anemia treatment by increasing EPO resistance.

In this study, we measured serum albumin, CRP, fibrinogen, ESR, the need for EPO, BMI, PTH and hemoglobin levels in hemodialysis patients having hemodialysis for at least six months without any active disease that may result in inflammation and tried to determine the relationship between these parameters. We included 109 patients, 48(44%) female, 61(56%) male, with median age $55,2 \pm 16,7$ years in this study. We found CRP, fibrinogen and ESR levels high (CRP: 8.2 ± 10.1 mg/L, fibrinogen: 3.8 ± 1.2 gr/L, ESR: 52.1 ± 31.7 mm/s). There was a strong positive correlation between the high levels of CRP and fibrinogen and ESR levels ($p_{\text{fb}}: 0.011$, $p_{\text{ESR}}: 0.0001$). In sub-group analysis between groups with CRP levels < 3 mg/L, $3-15$ mg/L, > 15 mg/L, high levels of fibrinogen and ESR were more prevalent in groups with CRP levels $3-15$ mg/L and > 15 mg/L ($p_{\text{fb}}: 0.0001$, $p_{\text{ESR}}: 0.0001$). The levels of CRP is found to be statistically significantly high in hypoalbuminemic patients ($p: 0,041$). However, there was no difference between BMI and albumin levels which are used as an estimation of

malnutrition ($p:0.179$). There was a statistically significant strong negative correlation between hemoglobin levels and EPO dose ($p_{EPO}:0.0001$). There was no statistically significant difference between hemoglobin and PTH levels ($p_{PTH}:0.435$). The mean PTH levels were measured in the accepted normal range for hemodialysis patients (259.7 ± 317.2 pg/L) and EPO doses and hemoglobin levels were not different between patients with high and normal PTH levels ($p_{EPO}:0.928$ $p_{Hb}: 0.576$). In 75 % of patients ESR was greater than 25 mm/h, in 42,6% of patients it was between 50-100 mm/h and in 7,4% of patients it was greater than 100 mm/h. In sub-group analysis concerning fibrinogen levels, we found CRP and ESR levels statistically higher in patients with fibrinogen levels > 3 gr/L than in patients with ≤ 3 gr/L ($p_{CRP}:0.017$, $p_{ESR}:0.002$).

In conclusion, in this study we found CRP, ESR and fibrinogen levels high in hemodialysis patients without inflammatory diseases. In patients with hypoalbuminemia CRP levels were elevated and there was a correlation between CRP and fibrinogen levels; CRP and ESR levels. We still don't know the factors leading to acute phase response. Knowing these factors could help in the management of hemodialysis patients and decrease mortality and morbidity rates.

9. KAYNAKLAR

1. Foley RN, Parfrey PS, Sarnak MJ: Clinical epidemiology of cardiovascular disease in chronic renal failure. *Am J Kidney Dis*; 32 (Suppl 3): 112-119, 1998.
2. London GM, Drüeke TB: Atherosclerosis and arteriosclerosis in chronic renal failure. *Kidney Int* 51: 1678-1695, 1997.
3. Lindner A, Charra B, Sherrand DJ, Schribner BH: Accelerated atherosclerosis in prolonged maintenance hemodialysis. *N Engl J Med* 290: 697-701, 1974.
4. Ross R: Atherosclerosis: An inflammatory disease. *N Eng J Med* 340:115-126, 1999.
5. Pepus MB: The acute phase response and c-reactive protein. *Oxford Textbook of medicine (Vol 2, 3rd ed)*: 1527-1533, 1996.
6. Griselli M, Herbert J, Hutchinson WL et al: C-reactive protein and complement are important mediators of tissue damage in acute myocardial infarction. *J Exp Med* 190:1733-1739, 1999.
7. Torzewski J, Torzewski M, Bowyer DE, et al: C-reactive protein frequently colocalizes with the terminal complement complex in the intima of early atherosclerotic lesions of human coronary arteries. *Arterioscler Thromb Vasc Biol* 18:1386-1392, 1998.
8. Langrand WK, Niessen HWM, Wolbink GJ, et al: C-reactive protein colocalizes with complement in human hearts during acute myocardial infarction. *Circulation* 95:97-103, 1997.
9. Pepsy MB, Rowe IF, Baltz ML: C-reactive protein: Binding to lipids and lipoproteins. *Int Rev Exp Pathol* 27:83-111, 1985.
10. Bhakdi S, Torzewski M, Klouche M, et al: Binding of CRP to degraded, non-oxidized LDL enhances complement activation. *Arterioscler Thromb Vasc Biol* 19:2348-2354, 1999.
11. Cermak J, Key NS, Bach RR, et al: C-reactive protein induces human peripheral blood monocytes to synthesize tissue factor. *Blood* 82:513-520, 1993.
12. Nakagomi A, Freedman SB, Geczy CL: Interferon- γ and lipopolysaccharide potentiate monocyte tissue factor induction by C-reactive protein: Relationship

- with age, sex, and hormone replacement treatment. *Circulation* 101:1785-1791, 2000.
13. Heinrich J, Schulte H, Schönfeld R et al: Association of variables of coagulation, fibrinolysis and acute phase with atherosclerosis in coronary and peripheral arteries and those arteries supplying the brain. *Thromb Haemostas* 73:374-379, 1995.
 14. Haverkate F, Thompson SG, Pyke SDM, et al: Production of c-reactive protein and the risk of coronary events in stable and unstable angina. *Lancet* 349:462-466, 1997.
 15. Ridker PM, Cushman M, Stampfer MS, et al: Inflammation, aspirin, and the risk of cardiovascular disease in apparently healthy men. *N Engl J Med* 336: 973-97, 1997
 16. Ridker PM, Hennekens CH, Buring JE, et al: C-reactive protein and other markers of inflammation in the prediction of cardiovascular disease in women. *N Engl J Med* 342: 836-843, 2000.
 17. Arici and Walls: CRP and atherogenesis in ESRD. *Kidney Int* V 2001; 59:407-414
 18. Sethi D, Muller BR, Brown EA, et al: C-reactive protein in haemodialysis patients with dialysis arthropathy. *Nephrol Dial Transplant* 3:269-271, 1988.
 19. Docci D, Bilancioni R, Buscaroli A, et al: Elevated serum levels of c-reactive protein in hemodialysis patients. *Nephron* 56:364-367, 1990.
 20. Malntyre C, Harper I, Macdougall IC, et al: Serum c-reactive protein as a marker for infection and inflammation in regular dialysis patients. *Clin Nephrol* 48:371-374, 1997.
 21. Qereshi AR, Alvestrand A, Danielsson A, et al: Factors predicting malnutrition in hemodialysis patients: A cross-sectional study. *Kidney Int* 53:773-782, 1998.
 22. Owen WF, Lowrie EG: C-reactive protein as an outcome predictor for maintenance hemodialysis patients. *Kidney Int* 54: 627-636, 1998.
 23. Noh H, Lee SW, Kang SW, et al: Serum C-reactive protein: A predictor of mortality in continuous ambulatory peritoneal dialysis patients. *Perit Dial Int* 18:387-394, 1998.

24. CREED (Cardiovascular Risk Extended Evaluation in Dialysis Patients) investigators: C-reactive protein and atherosclerosis in dialysis patients. *Nephrol Dial Transplant* 13:2710-2711, 1998.
25. Zimmermann J, Herrlinger S, Pruy A, et al: Inflammation enhances cardiovascular risk and mortality in hemodialysis patients. *Kidney Int* 55: 648-658, 1999.
26. Stenvinkel P, Heimbürger O, Paulsen F, et al: Strong association between malnutrition, inflammation and atherosclerosis in chronic renal failure. *Kidney Int* 55:1899-1911, 1999.
27. Iseki K, Tozawa M, Yoshi S, et al: Serum c-reactive protein and the risk of death in chronic dialysis patients. *Nephrol Dial Transplant* 14: 1956-1960, 1999.
28. Panichi V, Migliori M, De Pietro S, et al: Plasma c-reactive protein in hemodialysis patients: a cross-sectional, longitudinal clinical survey. *Blood Purif* 18: 30-36, 2000.
29. Zaoui P, Hakim RM: The effects of the dialysis membrane on cytokine release. *J Am Soc Nephrol* 1994; 4: 1711-1718, 1994.
30. Yeun JY, Levme RA, Mantadilok U, et al: C-reactive protein predicts all-cause and cardiovascular mortality in hemodialysis patients. *Am J Kidney Dis* 35: 469-476, 2000.
31. Ikizler TA, Wingard RL, Harvell J, et al: Association of mortality with markers of nutrition and inflammation in chronic hemodialysis patients: A prospective study. *Kidney Int* 55: 1945-1951, 1999.
32. Ross R: Atherosclerosis - an inflammatory disease. *N Eng J Med* 340 (2):115-126, 1999.
33. Idem: The pathogenesis of atherosclerosis: A perspective for the 1990s. *Nature* 36:801-809, 1993.
34. Stary Hc, Chandler AB, Glagov S ve arkadaşları: A definition of initial fatty streak, and intermediate lesions of atherosclerosis: A report from the committee on Vascular Lesions of the Council on Arteriosclerosis, American Heart Association. *Circulation* 82:2462-2478, 1994.
35. Simionescu N, Vasile E, Lupu F, Popescu G, Simionescu M: Prelesional events in atherogenesis: accumulation of extracellular cholesterol-rich liposomes in the

- arterial intima and cardiac valves of the hyperlipidemic rabbit. *Am J Pathol* 123:109-125, 1986.
36. Ross R: Atherosclerosis. A problem of the biology of arterial wall cells and their interactions with blood components. *Arteriosclerosis* 1:293-311, 1981.
 37. Glav S, Weisenberg E, Zarins CK, Stankunavicus R, Kolettis GJ: Compensatory enlargement of human atherosclerotic coronary arteries. *N Eng J Med* 316:1371-1375, 1987.
 38. Libby P, Ross R: Cytokines and growth regulatory molecules. *Arteriosclerosis* 6:131-138, 1986.
 39. Rosenson RS. Myocardial injury: The acute phase response and lipoprotein metabolism. *J Am Coll Cardiol* 22:933-940, 1993.
 40. Maeda S, Abe A, Seishima M, Makino K, Noma A, Kawade M: Transient changes of serum lipoprotein (a) as an acute phase protein. *Arteriosclerosis* 78:145-150, 1989.
 41. Slunga L, Johnson O, Dahlen GH, Eriksson S: Lipoprotein (a) and acute phase proteins in acute myocardial infarction. *Scand J Clin Lab Invest* 52:95-101, 1992
 42. Ridker DM, Cushman M, Stampfer MJ, Tracy RP, Hannekens CH: Inflammation, aspirin and the risk of cardiovascular disease in apparently healthy men. *N Eng J Med* 336:973-979, 1997.
 43. Wanner C, Zimmermann J, Quaschnig T, Galle J: Inflammation, dyslipidemia and vascular risk factors in hemodialysis patients. *Kidney Int* 52 (Supp62) :S53-S55, 1997
 44. Hakim RM, Levin N: Malnutrition in hemodialysis patients. *Am J Kidney Dis*. 21(2): 125-137, 1993.
 45. Scribner BH, Buri R, Caner JEZ, Henstrom R, Burnell JM: The treatment of chronic uremia by means of intermittent hemodialysis: A preliminary report: *ASAIO J* 4:114-122, 1960.
 46. Marckmann P: Nutritional status of patients on hemodialysis and peritoneal dialysis. *Clin Nephrol* 29: 75-78, 1988.
 47. Schoenfeld PY, Henry RR, Laine NM, Roxe DM: Assessment of nutritional status of the National Cooperative Study Population. *Kidney Int* 23: 80-88, 1983.

48. Cianciaruso B, Brunori G, Kopple JD, Traverso G, Panarello G, Enia G, Strippoli P, De Vecchi A, Querques M, Viglino G, Vonesh E, Maiorca R: Cross-sectional comparison of malnutrition in continuous ambulatory peritoneal dialysis and hemodialysis patients. *Am J Kidney Dis* 26: 475-486, 1995.
49. Lowrie EG, Lew NL: Death risk in hemodialysis patients: Predictive value of commonly measured variables and an evaluation of death rate differences between facilities. *Am J Kidney Dis* 15:458-482, 1990.
50. Lazarus JM: Nutrition in hemodialysis patients. *Am J Kidney Dis*. 21(1): 99-105, 1993.
51. Bergström J: Nutrition and mortality in hemodialysis. *J Am Soc Nephrol* 6: 1329-1341, 1995.
52. Rayner HC, Stroud DB, Salamon KM, et al: Anthropometry underestimates body protein depletion in hemodialysis patients. *Nephron* 59: 33-40, 1991.
53. Iseki K, Kawazoe N, Fukiyama K: Serum albumin is a strong predictor of death in chronic dialysis patients. *Kidney Int* 48:510-516, 1995.
54. Kaysen GA, Watson JB: Mechanism of hypoalbuminemia in the 7/8 nephroctomized rat with chronic renal failure. *Am J Physiol* 243: 372-378, 1982.
55. Kaysen GA, Jones H JR, Martin V, Hutchison ZN: A low-protein diet restricts albumin synthesis in nephrotic rats. *J Clin Invest* 83:1623-1629, 1989.
56. Kirsch R, Frith L, Black E, Hoffenberg R: Regulation of albumin synthesis and catabolism by alteration of dietary protein. *Nature* 217: 578-579, 1968.
57. Keys A, Brozek J, Henschel A, Mickelsen O, Taylor HL: The biology of human starvation. The University of Minnesota Press. Minneapolis, 63-130, 1950.
58. Heinrich PC, Castell JV, Anclus T: IL-6 and the acute phase response. *Biochem J* 265: 621-636, 1990.
59. Perlmutter DH, Dinarello CA, Punsal PI, Colten HR: Cachectin/tumor necrosis factor regulates hepatic acute-phase gene expression. *J Clin Invest* 78: 1349-1354, 1986.
60. Owen WF, Lowrie EG: C-reactive protein as an outcome predictor for maintenance hemodialysis patients. *Kidney Int* 54: 627-63, 1998.

61. Herrmann FR, Safran C, Leukoff SE, Minaker KL: Serum albumin level on admission as a predictor of death, length of stay and readmission. *Arch Intern Med.* 152: 125-130, 1992.
62. Kaysen GA, Rathore V, Shearer GC, Depner TA: Mechanisms of hypoalbuminemia in hemodialysis patients. *Kidney Int* 48: 510-516, 1995.
63. Guyton A C: *Textbook of Medical physiology* 8th edition, page 392
64. McDonald L, Edgill M: Coagulability of the blood in ischemic heart disease. *Lancet* 2:457-460, 1957.
65. Ernst E: Plasma fibrinogen - an independent cardiovascular risk factor. *J Intern M* 227:365-372, 1990.
66. Ernst E, Resch KL: Fibrinogen as a cardiovascular risk factor: A meta-analysis and review of the literature. *Ann Intern Med* 118:956-963, 1993.
67. Koeing W, Ernst E: The possible role of hemorheology in atherothrombogenesis. *Atherosclerosis* 94:93-107, 1992.
68. Cook NS, Ubben D: Fibrinogen as a major cardiovascular risk factor in cardiovascular disease. *Trends Pharmacol Sci* 11:444-451, 1990.
69. Smith EB, Keen GA, Grant A, Stirk C: Fate of fibrinogen in human arterial intima. *Arteriosclerosis* 10:263-275, 1990.
70. Stuart J, George AJ, Davies AJ, Aukland A, Hurlow RA: Hematological stress syndrome in atherosclerosis. *J Clin Pathol* 34:464-467, 1981.
71. Letcher RL, Chien S, Pickering TG, Sealey JE, Laragh JH: Direct relationship between blood pressure and blood viscosity in normal and hypertensive subjects. Role of fibrinogen concentration. *Am J Med* 70:1195-1202, 1981.
72. Kannel WB, D'Agostino RB, Wilson PW, Belanger AJ, Gagnon DR: Diabetes, fibrinogen, and risk of cardiovascular disease: the Framingham experience. *Am Heart J* 120:672-676, 1990.
73. Schmitz A, Ingerslev J: Hemostatic measurements in type II diabetic patients with microalbuminuria. *Diabet Med* 7:521-525, 1990.
74. Ganda, Arkin F: Hiperfibrinogenemia: a major determinant of vascular complications in diabetes. In: Ernst E; ed. *Fibrinogen, A new Cardiovascular Risk Factor*. Oxford: Blackwell; 1992.

75. Fulton RM, Duckett K: Plasma-fibrinogen and thromboemboli after myocardial infarction. *Lancet* 2:1161-1164, 1976.
76. Martin JF, Bath PM, Burr ML: Influence of platelet size on outcome after myocardial infarction. *Lancet* 338:1409-1411, 1992.
77. Elliot FA, Buckell M: Fibrinogen changes in relation to cerebrovascular accidents. *Neurology* 11:120-124, 1961.
78. Ernst E, Matrai A, Marshall M: Blood rheology in patients with transient ischemic attacks. *Stroke* 19:634-636, 1988.
79. Grotta JC, Yatsu TM, Pettigrew LC, Rhoades H, Bratina P, Vital D, et al: Prediction of carotid stenosis progression by lipid and hematologic measurements. *Neurology* 39:1325-1331, 1989.
80. Harjai KJ: Potential new cardiovascular risk factors: left ventricular hypertrophy, homocysteine, lipoprotein(a), triglycerides, oxidative stress, and fibrinogen. *Ann Intern Med* 131:376-386, 1999.
81. Wiseman S, Kenehington G, Dain R, Marshall CT, McCollum CN, Greenhalgh RM, et al: Influence of smoking and plasma factors on patency of femoropopliteal vein grafts. *BMJ* 299:643-646, 1989.
82. Culleton BF, Wilson PWF: Thrombogenic risk factors for cardiovascular disease in dialysis patients. *Semin Dial* 12:117-125, 1999.
83. Koch M, Kutkuhn B, Grabensee B, et al: Apolipoprotein A, fibrinogen, age, and history of stroke are predictors of death in dialysed diabetic patients: A prospective study in 412 subjects. *Nephrol Dial Transplant* 12:2603-2611, 1997.
84. Zacharski LR, Kyle RA: The erythrocyte sedimentation rate. *Br J Hosp Med* 16:53-62, 1976.
85. Chien S, Jan KM: Red cell aggregation by macromolecules: Roles of surface absorption and electrostatic repulsion. *Journal of Supramolecular Structure* 1:385-409, 1973.
86. Jan Km, Chien S: Role of surface electric charge in red blood cell interactions. *J Gen Physiol* 61:638-654, 1973.
87. Talstad I: The mechanism for the erythrocyte sedimentation rate. *Acta Med Scand* 190:11-16, 1971.

88. Ropes MW, Rossmeisl E, Bauer W: The relationship between ESR and plasma proteins. *J Clin Invest* 18:791-798, 1939.
89. Ham TH, Curtis FC: Sedimentation rate of erythrocytes; influence of technical erythrocytic and plasma factors and quantitative comparison of five commonly used sedimentation methods *Medicine (Baltimore)* 50:1-27, 1971.
90. Cohen AS: *Rheumatology and immunology*. New York: Grune and Stratton 1979;65-81
91. Glass R: Factitiously low ESR with chronic lymphocytic leukemia (letter). *N Engl J Med* 285:921, 1971.
92. Lascari AD: The erythrocyte sedimentation rate. *Pediatr Clin North Am* 19:1113-1121, 1972.
93. Zacharski LR, Kyle RA: Low ESR: Clinical significance in 358 cases. *Am J Med Sci* 250:208-211, 1965.
94. Bedell SE, Bush BT: Erythrocyte Sedimentation Rate: From folklore to facts. *The Am J Med* 78:1001-1009, 1985.
95. Lawrence JS: *Assessment of the activity of disease*. New York: Paul B. Hoeber, 1961
96. Bottiger LE, Svedberg CA: Normal erythrocyte sedimentation rate and age. *Br Med J* 2:85-87, 1967.
97. Burton JL: Effect of oral contraceptives on erythrocyte sedimentation rate in healthy young women. *Br Med J* 3:214-215, 1967.
98. Larsson SO: On serum proteins and erythrocyte sedimentation rate in hypothyroidism. *Acta Med Scand* 172:545-554, 1962.
99. Eastham RD, Morgan EH: Plasma fibrinogen levels in coronary artery disease. *Lancet* 2:1196-1197, 1963.
100. Tibblin G, Wilhelmsen L, Werko L: Risk factors for myocardial infarction and death due to ischemic heart disease and other causes. *Am J Cardiol* 35:514-522, 1973.
101. Erikssen G, Liestol K, Bjornhol JV, Stormorken H, Thaulow E, Erikssen J: Erythrocyte sedimentation rate: a possible marker of atherosclerosis and a strong predictor of coronary heart disease mortality. *Eur Heart J* 21(19):1614-1620, 2000.

102. Ruth-Marie EF, Malcolm I: Clinical significance of extreme elevation of the erythrocyte sedimentation rate. *Arch Intern Med* 146:1581-1583, 1986.
103. Shusterman N, Kimmel PL, Kiechle FL, Williams S, Morrison G, Singer I: Factors influencing erythrocyte sedimentation in patients with chronic renal failure. *Arch Intern Med* 145(10):1796-1799, 1985.
104. Brouillard M, Reade R, Boulanger E, Cardon G, Dracon M, Dequiedt P, Pragniez D: Erythrocyte sedimentation rate, an underestimated tool in chronic renal failure. *Nephrol Dial Transplant* 11 (11) 2244-2247, 1996.
105. Kushner I: Time course of acute phase reactants. *Hosp Pract* 25:13-28, 1990.
106. Ifudu O: Care of patients undergoing hemodialysis. *N Engl J Med* 339:1054-1062, 1998.
107. NKF-DOQI Clinical Practice Guidelines for the Treatment of Anemia of Chronic Renal Failure. *Am J Kidney Dis* 30 (suppl 3) :192-240, 1997.
108. Falko JM, Guy JT, Smith RE, Mazzaferri EL: Primary hyperparathyroidism and anemia. *Arch Intern Med* 136:887-889, 1976.
109. Boxer M, Ellman L, Geller R, Wang C: Anemia in primary hyperparathyroidism. *Arch Intern Med* 137:588-593, 1977.
110. Drüeke T: R-HuEPO hyporesponsiveness- who and why? *Nephrol Dial Transplant* 10 (suppl 2):62-68, 1995.
111. Urena P, Eckardt KU, Sarfati E, Zingraff J, Zins B, Roullet JB, Roland E, Drüeke T, Kurtz A: Serum erythropoietin and erythropoiesis in primary and secondary hyperparathyroidism: Effect of parathyroidectomy. *Nephron* 59:384-393, 1991.
112. Meytes D, Bofin E, Ma A, Dukes PP, Massry SG: Effect of parathyroid hormone on erythropoiesis. *J Clin Invest* 67:1267-1269, 1981
113. McGonigle RJS, Wallin JD, Husserl F, Deftos LJ, Rice JC, O'Neill WJ, Fisher JW: Potential role of parathyroid hormone as an inhibitor of erythropoiesis in the anemia of renal failure. *J Lab Clin Med* 104:1016-1026, 1984.
114. Komatsuda A, Hirokawa M, Haseyama T, Horiuchi T, Wakui H, Imai H, Miaura AB: Human parathyroid hormone does not influence human erythropoiesis in vitro. *Nephrol Dial Transplant* 13:2088-2091, 1998.
115. Bogin E, Massry SG, Levi J, Djaldetti M, Bristol G, Smith J: Osmotic fragility of human erythrocytes. *J Clin Invest* 69:1017-1025, 1982.

116. Rao DS, Shih MS, Mohini R:Effect of serum parathyroid hormone and bone marrow fibrosis on the response to erythropoetin in uremia. *N Engl J Med* 328:171-175, 1993.
117. Gallieni M, Corsi C, Brancaccio D:Hyperparathroidism and anemia in renal failure. *Am J Nephrol* 20:89-96, 2000.
118. Yanovski SZ, Yanovski JA :Obesity: Drug therapy. *N Engl J Med* 346(8):591-602, 2002.
119. İliçin G, Ünal S, Biberoglu K, Akalin S, Süleymanlar G :Temel İç Hastalıkları Cilt 1, 1105-106, 1996 basım.
120. Rifai N, Ridker MP :High sensitivity C reactive protein: A novel and promising marker of coronary heart disease. *Clinical Chemistry* 47(3):403-411, 2001.
121. Brigden M L:Clinical Utility of the Erythrocyte Sedimentation Rate. *Am Faml Physician* 60:1443-1540, 1999.
122. Wu LA, Tan SL, Wright RS, Kopecky RS, Burritt MF, Santrach PJ, Frye RL, Liu JL:Prognostic Value of Erythrocyte Sedimentation Rate in Patients with Unstable Angina. *Arch Path and Lab Med* 126(7):772, 2002.
123. III. Clinical Algorithms on Renal Osteodystrophy. *Nephrol Dial Transplant* 15 (suppl5) 39-57, 2000.
124. Zern MA, Yap SH, Strair RK, Kysen GA, Shafritz DA:The effects of chronic renal failure on protein synthesis and albumin mRNA in rat liver. *J Clin Invest* 73:1167-1174, 1984.
125. Smith G Robinson PH, Fleck A:Serum albumin distribution in early treated anorexia nervosa. *Nutrition* 12:677-684, 1996.
126. Qureshi AR, Alvestrand A, Danielsson A, Divino-Filho JC, Gutierrez A, Lindholm B, et al:Factors influencing malnutrition in hemodialysis patients. A cross-sectional study. *Kidney Int* 53:773-782, 1998.
127. Heimbürger O, Qureshi AR, Blaner WS, Berglund L, Stevinkel P:Hand-grip muscle strength, lean body mass and plasma proteins as markers of nutritional status in patients with chronic renal failure close to start of dialysis therapy (abstract). *Am J Kidney Dis* 36:1213-1225, 2000.
128. Schoenfeld PY:Albumin is an unreliable marker of nutritional status. *Semin Dial* 5:218-223, 1992.

129. Plata-Salamán CR: Cytokines and anorexia: a brief overview. *Semin Oncol* 25:64-72, 1998.
130. Steele I, Nugent A, Maguire S, et al: Cytokine profile in cardiac failure. *Eur J Clin Invest* 26:1018-1022, 1996.
131. Bologa RM, Levine DM, Parker TS, et al: Interleukin-6 predicts hypoalbuminemia, hypocholesterolemia, and mortality in hemodialysis patients. *Am J Kidney Dis* Jul 32(1):107-14, 1998.
132. Kimmel PL, Philips TM, Simmens SJ, et al: Immunologic function and survival in hemodialysis patients. *Kidney Int* 54:236-244, 1998.
133. Bergström J, Heimbürger O, Lindholm B, Quereshi AR: Elevated serum C-reactive protein is a strong predictor of increased mortality and low serum albumin in hemodialysis patients. *J Am Soc Nephrol* 6:573, 1995.
134. Kaizu Y, Kimura M, Yoneyama T, Miyaji K, Hibi I, Kumagai H: IL-6 may mediate malnutrition in hemodialysis patients. *Am J Kidney Dis* 31(1):93-100, 1998.
135. Gheno G, Libardoni M, Zeppellini R, Cucchini F: C-reactive protein on admission as a predictor of in-hospital death in the elderly with acute myocardial infarction. *Cardiologia*, 44(12):1023-8, 1999.
136. Stenvinkel P, Heimbürger O, Tuck CH, Berglund L: Apo(a)-isoform size, nutritional status and inflammatory markers in chronic renal failure. *Kidney Int* 336:973-979, 1998.
137. Toss H, Lindahl B, Siegbahn A, Wallentin L: Prognostic influence of increased fibrinogen and C-reactive protein levels in unstable coronary artery disease. *Circulation* 96:4204-4210, 1997.
138. Koukkunen H, Penttilä K, Kemppainen A, Halinen M, Penttilä I, Rantanen T, Pyörälä K: C-reactive protein, fibrinogen, interleukin-6 and tumor necrosis factor- α in the prognostic classification of unstable angina pectoris. *Ann Med* 33(1):37-47, 2001.
139. Verheggen PW, de Maat MP, Cats VM, Haverkate F, Zwinderman AH, Kluft C, Brusckhe AV: Inflammatory status as a main determinant of outcome in patients with unstable angina, independent of coagulation activation and endothelial cell function. *Eur Heart J* 20(8):567-574, 1999.

140. Borawski J, Mysliwiec M: The hematocrit-corrected erythrocyte sedimentation rate can be useful in diagnosing inflammation in hemodialysis patients. *The Nephron* 89(4):381-383, 2001.
141. Sarnak MJ, Lewey AS: Cardiovascular Disease and Renal Disease: A New Paradigm. *Am J Kidney Dis* 35(Suppl-1):S117-S131, 2000.
142. Danesh J, Collins R, Appleby P, Peto R: Association of fibrinogen, C-reactive protein, albumin, or leukocyte count with coronary heart disease: Meta-analyses of prospective studies. *JAMA* 279:1477-1482, 1998.
143. Saito I, Folsom AR, Brancati LF, Duncan BB: Nontraditional Risk Factors for Coronary Heart Disease Incidence among Persons with Diabetes: The Atherosclerosis Risk in Communities (ARIC) Study. *Ann Int Med* 133:81-91, 2000.
144. Ceriello A, Pirisi M, Giacomello R, Stel G, Falletti E, Motz E, et al: Fibrinogen plasma levels as a marker of thrombin activation: New insights on the role of fibrinogen as cardiovascular risk factor. *Thromb Haemost*;71:593-595, 1994.
145. Elishkevitz K, Fusman R, Koffler M, Shapira I, Zeltser D, Avitzour D, Arber N, Berliner S, Rotstein R: Rheological determinants of red blood cell aggregation in diabetic patients in relation to their metabolic control. *Diabet Med* 19:152-156, 2002
146. Ernst E, Matrai A: Abstention from chronic cigarette smoking normalizes blood rheology. *Atherosclerosis* 64:75-77, 1987.
147. Sox HC, Liang MH: The Erythrocyte Sedimentation Rate : Guidelines for rational use. *Ann Int Med* 104:515-523, 1986.
148. Coen G, Calabria S, Bellinghieri G, Pecchini F, Conte F, Chiappini MG, Ferrannini M, Lagona C, Mallamace A, Manni M: Parathyroidectomy in chronic renal failure: Short- and long-term results on parathyroid function, blood pressure and anemia. *Nephron* 88,149-155, 2001.
149. Argilés A, Mourad G, Lorho R, Kerr PG, Flavier JL, Canaud B, Mion CN: Medical treatment of severe hyperparathyroidism and its influence on anemia in end-stage renal failure. *Nephrol Dial Transplant* 9:1809-1812, 1994.
150. Taccone-Gallucci M, Manca di Villahermosa S, Colarieti G, Nigro A, Finazzi-Agro E, Micali F: Control of secondary hyperparathyroidism with "pulse" oral

- calcitriol improves anemia in hemodialysis patients under maintenance erythropoetin therapy (abstract). *J Am Soc Nephrol* 9:571, 1998.
151. Albitar S, Genin R, Fen-Chong M, Scholm D, Serveaux MO, Chuet C: Simple criteria indicating the refractoriness of hyperparathyroidism and the need for parathyroidectomy in hemodialysis (abstract). *Nephrol Dial Transplant* 12:27, 1997
 152. Means RT, Krantz SB: Progress in understanding the pathogenesis of the anemia of chronic disease. *Blood* 80:1639-1647, 1992
 153. Allen DA, Breen C, Yaqoob MM, Macdougall IC: Inhibition of CFU-E colony formation in uremic patients with inflammatory disease: role of TNF α . IFN γ . *J Investig Med* 47:204-211, 1999.
 154. Bovy C, Tsobo C, Crapanzano L, Rorive G, Beguin Y, Albert A, Paulus JM: Factors determining the percentage of hypochromic red blood cells in hemodialysis patients. *Kidney Int* 56:1113-1119, 1999.
 155. Owen WF, Lowrie EG: C-reactive protein as an outcome predictor for maintenance hemodialysis patients. *Kidney Int* 54:627-636, 1998.
 156. Tonelli M, Blake PG, Muirhead N: Predictors of erythropoetin responsiveness in chronic hemodialysis patients (abstract). *ASAIO J* 47(1):82-85, 2001.
 157. Koury MJ: Investigating erythropoietin resistance. *N Engl J Med* 328:205-206, 1993,
 158. Macdougall IC: Poor response to erythropoietin. *BMJ* 310:1424-1425, 1995.
 159. Abrignani MG, Novo G, Di Girolama A, Caruso R, Tantillo R, Braschi A, Braschi GB, Strano A, Novo S: Increased plasma levels of fibrinogen in acute and chronic ischemic coronary syndrome (abstract). *Cardiologia* 44(12):1047-1052, 1999.

DR. YUSSEKÖRETİM KURUMU
 BAHİREMANIŞYON MERKEZİ