

T.C.
KOCAELİ ÜNİVERSİTESİ
TIP FAKÜLTESİ

PERİTON DİYALİZİ HASTALARINDA GRELİN HORMONU

Dr. Sibel GÖKÇAY BEK

Nefroloji Bilim Dalı Uzmanlık Tezi

2013

| İÇİNDEKİLER | Sayfa No |
|---|-----------------|
| İÇİNDEKİLER DİZİNİ | I |
| KISALTMALAR DİZİNİ | III |
| ŞEKİLLER DİZİNİ | VI |
| TABLolar DİZİNİ | VI |
| 1. AMAÇ VE KAPSAM | 1 |
| 2. GENEL BİLGİLER | 2 |
| 2.1. GRELİN HORMONU VE YAPISI | 2 |
| 2.2. GRELİNİN BİYOKİMYASAL VE FİZYOLOJİK ETKİLERİ | 4 |
| 2.2.1. Büyüme Hormonu (GH) Salınımına Etkisi | 4 |
| 2.2.2. Beden Isısı Üzerindeki Etkisi | 5 |
| 2.2.3. İştah Üzerindeki Etkisi | 6 |
| 2.2.4. Kardiyovasküler Sistem Üzerindeki Etkisi | 7 |
| 2.2.5. Diş ve Kemik Dokusu Üzerindeki Etkisi | 7 |
| 2.2.6. Leptin Üzerindeki Etkisi | 7 |
| 2.2.7. Obestatin Üzerindeki Etkisi | 8 |
| 2.2.8. Otonomik Sinir Sistemi Üzerindeki Etkisi | 8 |
| 2.2.9. Vagus Siniri Üzerindeki Etkisi | 8 |
| 2.2.10. Diğer Endokrin Etkileri | 9 |
| 2.2.11. Ghrelin ve Mental Sağlık | 9 |
| 2.3. GRELİN VE HASTALIKLAR | 10 |
| 2.4. SON DÖNEM BÖBREK HASTALIĞINDA MALNUTRİSYON ve GRELİN | 14 |
| 2.5. GRELİNİN KLİNİK UYGULAMALARI | 14 |
| 2.5.1. AIDS (Edinilmiş Bağışıklık Yetersizliği Sendromu=Acquired Immunodeficiency Syndrome) Hastalarında | 14 |
| 2.5.2. Büyüme Hormonu (GH) Yetersizliğinin Tespitinde ve Tedavisinde | 15 |

| | |
|--|-----------|
| 2.5.3. Gebelikle İndüklenmiş Hipertansiyon Tedavisinde | 15 |
| 2.5.4. İştah Açma Tedavisinde | 15 |
| 2.5.5. Kronik Konjestif Kalp Yetmezliği Tedavisinde | 15 |
| 2.5.6. Obezite Tedavisinde | 16 |
| 2.5.7. Osteoporoz Tedavisinde | 16 |
| 2.5.8. Post-Operatif Gastrik İleus Tedavisinde | 16 |
| 2.6. SON DÖNEM BÖBREK HASTALIĞINA PSİKOSOSYAL BAKIŞ | 16 |
| 2.6.1 Son Dönem Böbrek Hastalığında Psikopatolojiler | 18 |
| 2.6.2 Son Dönem Böbrek Hastalığında Depresyon | 18 |
| 2.6.2.1 Depresyonda Immunolojik Yanıt | 20 |
| 2.6.2.2. Depresyon ve Tedaviye Uyum | 21 |
| 2.6.2.3. Depresyon ve Renal Replasman Tedavisinin Kesilmesi | 22 |
| 2.6.3 Son Dönem Böbrek Hastalığında Anksiyete | 22 |
| 2.7. SON DÖNEM BÖBREK HASTALIĞINDA PSİKOSOSYAL BOZUKLUKLARIN TEDAVİSİ | 23 |
| 3. GEREÇ VE YÖNTEM | 24 |
| 3.1. HASTALAR | 24 |
| 3.2. LABARATUAR VE KLİNİK İNCELEMELER | 25 |
| 3.3. İSTATİKSEL ANALİZ | 26 |
| 4. BULGULAR | 27 |
| 5. TARTIŞMA | 35 |
| 6. SONUÇ VE ÖNERİLER | 40 |
| 7. ÖZET | 41 |
| 8. ABSTRACT | 42 |
| 9. KAYNAKLAR | 43 |

KISALTMALAR DİZİNİ

| | |
|-----------------|---|
| ACTH | Adenokortikotropik hormon |
| AIDS | Edinilmiş Bağışıklık Yetersizliği Sendromu |
| APD | Aletli periton diyalizi |
| ARC | Arkuat nükleus |
| BDÖ | Beck Depresyon Ölçeği |
| cAMP | Siklik adenozin monofosfat |
| D/Pcr | Diyalizat/Peritoneal kreatinin |
| dGAH | Desaçile (inaktif) grelin |
| FSH | Folikül stimüle edici hormon |
| GAH | Grelin Appetite Hormone |
| GH | Büyüme hormonu |
| GHS | Büyüme hormonu salgılatıcı (Growth Hormone Secretagogues) |
| GHS-R | Büyüme hormonu salgılatıcısı reseptörü |
| GIS | Gastrointestinal sistem |
| GLP1 | Glukogan benzeri peptit 1 |
| HD | Hemodiyaliz |
| ICV | İntraserebroventriküler |
| IP | İntraperitoneal |
| KAH | Koroner arter hastalığı |
| KBH | Kronik böbrek hastalığı |
| LH | Lüteinize edici hormon |
| MIS | Malnütrisyon inflamasyon skoru |
| mRNA | Mesajcı Ribonükleik asit |
| nPCR | Normaliz edilmiş protein katabolik hızı |
| NPY/AGRP | Nöropeptid Y/Agouti-İlişkili peptit |
| PD | Periton diyalizi |
| PEM | Protein enerji malnutrisyonu |
| PKOS | Polikistik over sendromu |
| REM | Hızlı göz hareketleri uyku fazı |
| RRT | Renal replasman tedavisi |
| RRV | Rezidüel renal volüm |
| SA-HRP | Streptavidin-horseradish peroksidaz |
| SAPD | Sürekli ayaktan periton diyalizi |
| SDBH | Son dönem böbrek hastalığı |
| SSRIs | Selektif serotonin geri alım inhibitörleri |
| TNF | Tümör nekroz faktörü |
| TSH | Tiroid stimüle edici hormon |
| VKİ | Vücut kitle indeksi |

ŞEKİLLER DİZİNİ

| | Sayfa No |
|---|-----------------|
| Şekil 1. Grelin ve leptinin sentezi, biyokimyasal ve fizyolojik etkileri | 4 |
| Şekil 2. Grelin hormonunun büyüme hormonu üzerine etkisi | 5 |
| Şekil 3. Yeme isteğinin hormonal kontrolü | 6 |
| Şekil 4. Depresyon ve kronik böbrek hastalığı | 20 |
| Şekil 5- Malnutrisyon inflamasyon skor değerine göre malnutrisyonlu hastaların yüzdeleri | 27 |
| Şekil 6- Beck Depresyon Ölçeğine göre depresif semptomları bulunan hastaların yüzdesi | 28 |
| Şekil 7- VKI (Vücut kitle indeksine) göre hastaların dağılım yüzdeleri | 29 |
| Şekil 8- Amino asit içerikli solüsyon kullanımına ortalama serum grelin düzeyleri | 32 |
| Şekil 9- İkodekstrin içerikli solüsyon kullanımına göre ortalama serum grelin düzeyleri | 33 |

TABLULAR DİZİNİ

| | Sayfa No |
|--|-----------------|
| Tablo 1. Kronik hastalıklarda psikososyal parametreler | 18 |
| Tablo 2- Cinsiyete göre ortalama serum grelin düzeyleri | 29 |
| Tablo 3- Yaşa göre ortalama serum grelin düzeyleri | 30 |
| Tablo 4- VKI (Vücut kitle indeksi)'ne göre ortalama serum grelin düzeyleri | 30 |
| Tablo 5- MIS (Malnutrisyon inflamasyon skoru)'na göre malnutrisyon varlığına göre ortalama serum grelin düzeyleri | 30 |
| Tablo 6- Beck Depresyon skoru ve grelin seviyesi | 31 |
| Tablo 7- Hemogloblin değerine göre ortalama serum grelin düzeyleri | 31 |
| Tablo 8- Grelin ve residüel renal volum arasındaki ilişki | 31 |
| Tablo 9- Amino asit içerikli solüsyon kullanımına göre ortalama serum grelin düzeyleri | 32 |
| Tablo 10- İkodekstrin içerikli solüsyon kullanımına göre ortalama serum grelin düzeyleri | 33 |
| Tablo 11- Grelin ve diğer değişkenler arasındaki korelasyon ilişkisi | 34 |

1. AMAÇ VE KAPSAM

İlk defa 1999 yılında Kojima ve arkadaşları tarafından tanımlanan grelin hormonu, canlılarda beslenmeyi stimüle eder ve büyüme hormonu salgılatır (1). Hayvanlar aleminin dışında bitkilerde de insan anti-ghrelini ile immün reaksiyona giren grelin benzeri bir maddenin bulunduğu rapor edilmiştir (2). Grelinin aktif formu, gram negatif bakterilerde bulunan n-oktanilhomoserin lakton ile yapısal homoloji göstermektedir (3). Bu bilgilerin ışığı altında Dr. Aydın tarafından ghrelinin tüm canlılarda korunduğu, evrensel bir peptid olabileceği hipotezi ileri sürülmüştür (4).

Bitkilerin parankim hücreleri dahil birçok dokuda salgılanan grelin, asıl olarak mide fundusundan salınan 28 amino asitlik (aa) lipopeptid (3315 Da) yapıda bir hormondur (1,5,6,7). Mide dışında hipotalamus, hipofiz, tükürük bezi, tiroid bezi, ince barsaklar, böbrekler, kalp, pankreasın alfa, beta ve epsilon hücreleri, santral sinir sistemi, akciğer, plasenta, gonadlar, immün sistem (5,6), meme (8,9) ve dişler tarafından sentez edildiği gösterilmiştir (10). Kısacası grelin mRNA'sı bütün dokularda tespit edilebilmektedir. Fakat miktarının mide fundusunda en fazla olduğu bunu sırasıyla jejunum, duodenum, mide antrumu, akciğer, pankreas dokusu, venöz sistem, safra kesesi, lenf nodu, yemek borusu, sol kolon, yanak, hipofiz, meme, böbrek, ovaryum, prostat, sağ kolon, ileum, karaciğer, dalak, fallopian tüp, lenfositler, testis, yağ dokusu, plasenta, adrenal bez, kas, mesane, kalbin atriyumu, tiroid, miyokardiyum ve derinin takip ettiği görülmüştür (11).

Grelın, oreksijenik bir hormon olup: insan ve hayvanlarda beslenmeyi stimüle eder ve büyüme hormonu salgılatır. Açlık halinde yüksek miktarda salgılanırken tokluk sırasında kan seviyesi azalmaktadır. Grelın, iştah ve vücut ağırlığının fizyolojik bir düzenleyicisidir. Bu nedenle "appetite hormone" (iştah hormonu) olarak da adlandırılmıştır (12). Hormonun keşfinden bu yana "Ghr", "G-HH" "Ghrl" (13) ve "hGHS" (14) gibi bir takım farklı kısaltmalar kullanılmıştır. Bu kısaltma karışıklığını ortadan kaldırmak ve bu konuyla ilgilenen bilim adamları arasında ortak bir terminoloji oluşturmak amacıyla Dr. Aydın'ın 2006 yılında "Grelın Appetite Hormone" sözcüklerinin baş harflerini alarak "GAH" şeklinde kısaltılmasının uygun olacağı kabul edilmiştir (4).

Yarılanma ömrü 15-20 dakika olan grelin; vücut sıvılarında ve dokularda iki formda bulunmaktadır (7). İnsan grelini N-terminal ucuna bağlı sekiz karbonlu oktanil adı verilen bir yağ asidi içermektedir. Oktanil grubu grelin hormonunun aktif olması için gereklidir. Oktanil grubu içeren grelin aktif grelidir (aGAH). Bünyesinde yağ asidi içermeyen grelin ise desaçile-grelindir (dGAH) ve dGAH inaktif grelin olarak da bilinmektedir (5,6,7). Desaçile-grelin sirkülasyondaki toplam grelinin % 80-90'ını oluşturmaktadır (15). Grelini, bir yağ asidi tarafından aktivitesi değiştirebilen tek peptid hormondur (1,5,6,7). Farelere verilen orta zincirli yağ asitleri ve orta zincirli triaçil gliseroller, toplam grelin miktarlarını değiştirmeden midedeki açilli grelin miktarını artırmaktadır. Yani vücuda alınan orta zincirli yağ asitleri (örneğin n-heptanoil, gliserol triheptanoate, vs.) grelinin açil modifikasyonunda ve aktif hale getirilmesinde kullanılmaktadır (15).

2. GENEL BİLGİLER

2.1. GRELİN HORMONU VE YAPISI

Grelini ismi, Hint-Avrupa dilleri ailesindeki gelişim anlamına gelen “grow” sözcüğünün kökü olan “ghre” ile salgılatma anlamına gelen “relin” (salgılama) sözcükleri birleştirilerek türetilmiştir (1). Bu hormon, ilk defa 1999 yılında Kojima ve arkadaşları tarafından tanımlanmıştır (1). Hayvanlar aleminin dışında bitkiler aleminde de insan anti-grelini ile immüno reaksiyona giren grelin benzeri bir maddenin bulunduğu da rapor edilmiştir (2). Grelini aktif formu, gram negatif bakterilerde bulunan n-oktanilhomoserin lakton ile yapısal homoloji göstermektedir (3). Bu bilgilerin ışığı altında Dr. Aydın tarafından grelinin tüm canlılarda korunduğu, evrensel bir peptid olabileceği hipotezi de ileri sürülmüştür (4).

Bitkilerin parankim hücreleri de dahil birçok dokuda salgılanan grelin, asıl olarak mide fundusundan salınan 28 amino asitlik (aa) lipopeptid (3315 Da) yapıda bir hormondur (5-6-7). Mide dışında hipotalamus, hipofiz, tükürük bezi, tiroid bezi, ince barsak, böbrekler, kalp, pankreasın alfa, beta ve epsilon hücreleri, santral sinir sistemi, akciğer, plasenta, gonadlar, immün sistem (5,6), meme (8,9) ve dişlerde

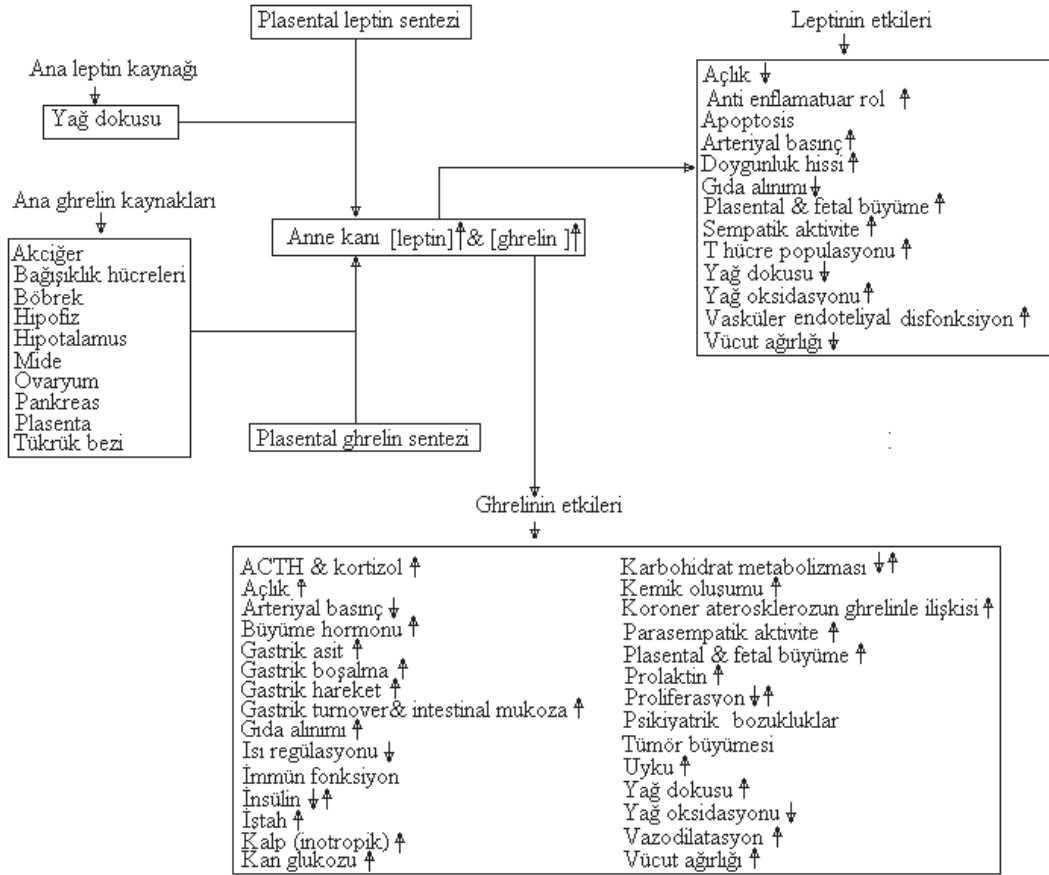
sentez edildiği gösterilmiştir (10). Kısacası grelin mRNA'sı bütün dokularda tespit edilebilmektedir. Fakat miktarının mide fundusunda en fazla, sırasıyla jejunum, duodenum, mide antrumu, akciğer, pankreas dokusu, venöz sistem, safra kesesi, lenf nodu, yemek borusu, sol kolon, yanak, hipofiz, meme, böbrek, ovaryum, prostat, sağ kolon, ileum, karaciğer, dalak, fallopian tüp, lenfositler, testis, yağ dokusu, plasenta, adrenal bez, kas, mesane, kalbin atriyumu, tiroid, miyokardiyum ve deride olduğu görülmüştür (11).

Grelin, oreksijenik bir hormon olup: insan ve hayvanlarda beslenmeyi stimüle eder ve büyüme hormonu salgılatır. Açlık halinde yüksek miktarda salgılanırken tokluk olduğunda kan seviyesi azalmaktadır. Grelin, iştah ve vücut ağırlığının fizyolojik bir düzenleyicisidir. Bu nedenle "appetite hormone" (iştah hormonu) olarak da adlandırılmıştır (12). Hormonun keşfinden bu yana "Ghr", "G-HH" "Ghrl" (13) ve "hGHS" (14) gibi bir takım farklı kısaltmalar kullanılmıştır. Bu kısaltma karışıklığını ortadan kaldırmak ve bu konuyla ilgilenen bilim adamları arasında ortak bir terminoloji oluşturmak amacıyla Dr. Aydın'ın 2006 yılında "Grelın Appetite Hormone" sözcüklerinin baş harflerini alarak "GAH" şeklinde kısaltılmasının uygun olacağı kabul edilmiştir (4).

Yarılanma ömrü 15-20 dakika olan grelin; vücut sıvılarında ve dokularda iki formda bulunmaktadır (7). İnsan grelini N-terminal ucuna bağlı sekiz karbonlu oktanil adı verilen bir yağ asidi içermektedir. Oktanil grubu grelin hormonunun aktif olması için gereklidir. Oktanil grubu içeren grelin aktif grelidir (aGAH). Bünyesinde yağ asidi içermeyen grelin ise desaçile grelidir (dGAH) ve dGAH inaktif grelin olarak da bilinmektedir (5-7). Desaçile grelin sirkülasyondaki toplam grelinin % 80-90'ını oluşturmaktadır (15). Grelin, bir yağ asidi tarafından aktivitesi değiştirebilen tek peptid hormondur (1,5-7). Farelere verilen orta zincirli yağ asitleri ve orta zincirli triaçil gliseroller, toplam grelin miktarlarını değiştirmeden midedeki açilli grelin miktarını artırmaktadır. Yani vücuda alınan orta zincirli yağ asitleri (örneğin n-heptanoil, gliserol triheptanoate, vs.) grelinin açil modifikasyonunda kullanılmaktadır (15).

2.2. GRELINİN BİYOKİMYASAL VE FİZYOLOJİK ETKİLERİ

Grelinin büyüme hormonu (GH), adenokortikotropik hormon (ACTH) ve prolaktin salınımı, beslenme, gastrik asit sekresyonu, gastrik motilite ve hücre proliferasyonu gibi birçok farklı sistemi etkilediği bilinmektedir. Otuzun üzerinde vücut sıvısı arasında şu ana kadar grelin tespit edilen başlıca vücut sıvıları serum/plazma, amniyon sıvısı (16), beyin omurilik sıvısı (17), tükürük (18-21) ve sütür (8,9,22). İnsan bedeninde üretilen diğer sıvılarından gözyaşı, plevral sıvı ve irin ile ilgili şu ana kadar herhangi bir çalışma bulunmadığı gibi bunlarda ölçüm yapacak herhangi bir ticari kit de bulunmamaktadır. Grelinin başlıca etkileri Şekil 1’de gösterilmiştir (5,6,23,24).

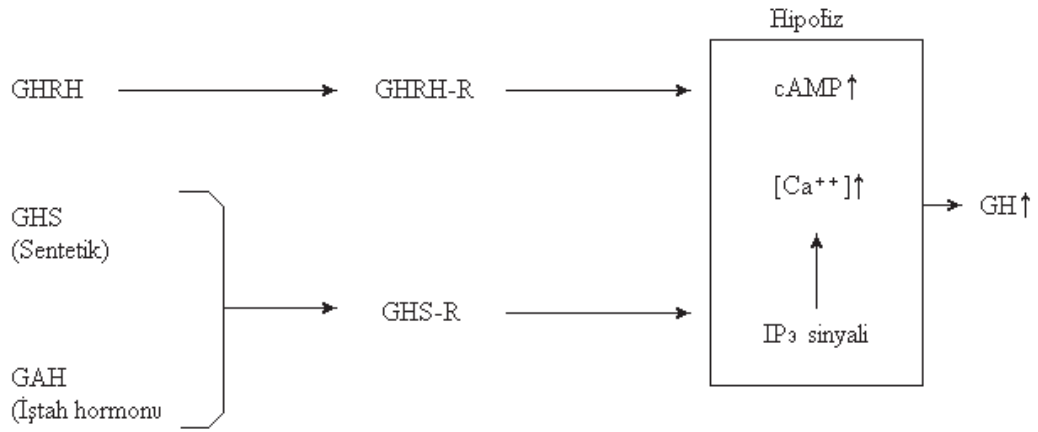


Şekil 1. Grelinin ve leptinin sentezi, biyokimyasal ve fizyolojik etkileri

2.2.1. BÜYÜME HORMONU (GH) SALIMINA ETKİSİ

Grelinin, GH salınımı iki farklı yolla gerçekleşmektedir: Birincisinde büyüme hormonu salgılatıcı hormon (GHRH) hipofiz içine büyüme hormonu salgılatıcı

hormon reseptörü (GHRH-R) vasıtasıyla girer ve intraselüler cAMP seviyesini yükselterek GH salınımı uyarır. İkincisinde ise büyüme hormonu salgılatıcı (Growth Hormone Secretagogues, GHS) ya da grelin, hipofiz membranında bulunan büyüme hormonu salgılatıcı reseptör (Growth Hormone Secretagogues Receptor, GHS-R) vasıtasıyla hipofiz içine girmesi ve fosfolipaz C aktivasyonu sonucu intraselüler Ca^{2+} iyonu derişiminin yükseltmesiyle GH salınımı uyarılır (Şekil 2).



Şekil 2. Grelinin büyüme hormonu üzerine etkisi

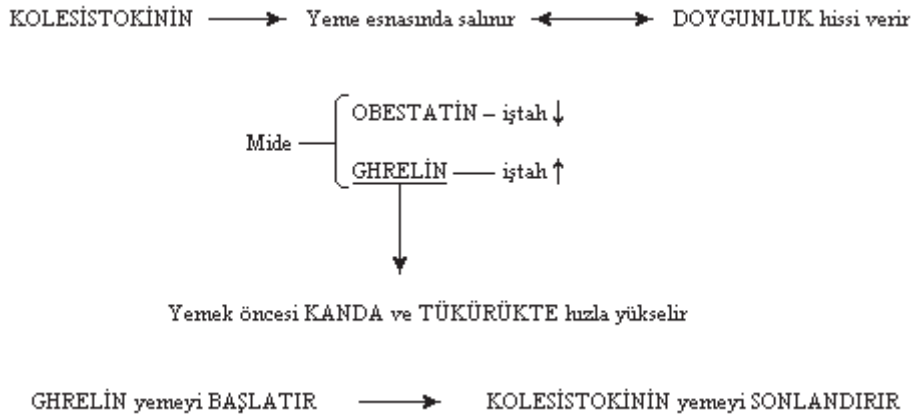
Grelinin büyüme hormonu (GH) salınımını hem in vitro hem de in vivo şartlarda doz bağımlı olarak arttırmaktadır (1,25-27). Grelinin memeliler dışındaki canlılarda da büyüme hormonu salınımını arttırmaktadır (15). Grelinin büyüme hormonu salgılatıcı etkisi ile vagus siniri arasında bir bağlantı olduğu gösterilmiştir. Vagus siniri kesildiğinde grelin verilmesine rağmen büyüme hormonu salınımı aşırı derecede düşmektedir (28).

2.2.2 BEDEN ISISI ÜZERİNDEKİ ETKİSİ

Santral ya da periferal yolla uygulanan grelinin doza bağımlı olarak ısı artışına neden olur. Uygulama şekline göre ısı artışında farklılık görülmektedir. Grelinin intraperitoneal (IP) verildiğinde ısı artışı 5-20 dakika arasında, intraserebroventriküler (ICV) verildiğinde ise 10-60 dakika arasında gerçekleşmektedir. Bu ısı değişiminin altında yatan neden henüz bilinmemesine rağmen grelinin enerji harcanmasında ve korunmasındaki rolünün etkili olduğu düşünülmektedir (15).

2.2.3 İŞTAH ÜZERİNDEKİ ETKİSİ

İştah, sinir sistemi ve hormonların etkisi altında düzenlenmektedir. Kolesistokinin (29) ve obestatin yeme esnasında salınarak (30) doygunluk hissi verir. Öğünlerde mide ve diğer dokulardan grelin salınımı arttığından tükürük ve kanda da derişimi % 70-80 oranında (5,6,19) yükselmektedir. Grelini yeme isteğini başlatırken (12) obestatin iştahı baskılamakta(30), kolesistokinin ise yemek yemeyi sonlandırmaktadır (Şekil 3).



Şekil 3. Yeme isteğinin hormonal kontrolü

Grelinin iştah üzerine etkisi deneysel olarak gösterilmiştir. Beynin 3. ventrikülüne intraserebroventriküler (ICV) veya direkt olarak 30 pmol grelin enjeksiyonu, gıda alımında bir artışa neden olmuştur. Grelinin iştah üzerine olan etkilerini 3 yolla gösterdiği kabul edilmektedir .

1. Grelini, midede sentezlendikten sonra kan dolaşımı ile arkuat nükleusa (ARC'ye) ve beynin diğer bölümlerine kan-beyin bariyerini aktif transport ile geçerek ulaşmakta ve iştahı etkilemektedir (7).

2. Periferal olarak sentezlenen grelin, vagal afferent sinir uçlarını uyarmakta, bu da GHS-R ekspresyonuna neden olarak vagal bağlantısı olan nükleus solitarius yoluyla hipotalamusu uyarmaktadır (7).

3. Grelini, hipotalamusta lokal olarak sentezlenmekte ve direkt olarak ARC'deki Nöropeptid Y/Agouti-Related Peptide (NPY/AGRP) ve diğer hücreleri uyarılmaktadır (7).

2.2.4. KARDİYOVASKÜLER SİSTEM ÜZERİNDEKİ ETKİSİ

Kalp ve aortta grelinin mRNA'sı olduğu gösterilmiştir (11,31). Gönüllü insan deneklerine grelin verildiğinde arterial basıncı değiştirmeden kalp atım hızını düşürdüğü gözlenmiştir (31). GHS ve grelin verilmesi sol ventrikül atım hacminde yükselmeye neden olmaktadır. Ayrıca grelin, arterlerdeki endotelin-1'in damar daraltıcı etkisini ortadan kaldırmaktadır (32).

2.2.5. DIŞ VE KEMİK DOKUSU ÜZERİNDEKİ ETKİSİ

Grelinin, osteoblastların proliferasyon ve farklılaşmasını uyardığı gösterilmiştir. Dişi sıçanlarda 12 hafta boyunca GHRP-6 veya peptid analogu olan ipamorelin verilmesi sonrası in-vivo kemik mineralizasyonun arttığı kemik dansitometri ölçümlerinde gösterilmiştir (33,34). Gastrektominin canlılarda kemik kaybına neden olması, grelin sentezinde azalma ve buna sekonder olarak kemik doku kaybı ortaya çıkmasıyla açıklanmaktadır. Dişlerde bulunan grelinin de diş dokusunun yenilenmesine ve dişlerin oluşum dönemlerinde diş gelişimine katkı yaptığı ispatlanmıştır (10).

2.2.6. LEPTİN ÜZERİNDEKİ ETKİSİ

Grelın ve leptin, vücut ağırlığının ayarlanmasında birbirine zıt yönde etki etmektedirler. Bu iki önemli hormonun seviyesini aşağıda belirtilen nedenler ve etkenler belirlemektedir:

- Açlık tokluk, glukoz alımı ve diyet içeriği,
- Parasempatik aktivite,
- Yaş, gebelik, obezite, cinsiyet,
- Polikistik over sendromu varlığı,
- İnsülin direnci ve diabetes mellitus varlığı,
- GH eksikliği veya akromegali,
- Hipotiroidizm veya hipertiroidizm,

-Bazı nöroendokrin gastrointestinal tümörler ve salgılanan barsak hormonları. İntraserebroventriküler olarak leptin uygulandığında, arteriyal basınçta yükselme (34), grelin uygulandığında ise düşme olduğu gözlenmiştir (31,36).

2.2.7. OBESTATİN ÜZERİNDEKİ ETKİSİ

Obestatin, grelin hormonu ile aynı gen tarafından kodlanan bir hormondur. Kilo alımını baskılamaktadır. Obestatinin, insan ve sıçanların mide, ince bağırsak, hipotalamus ve hipofiz gibi dokularında sentezlendiği gösterilmiştir. Obestatinin grelinle fizyolojik olarak ilişkili bir peptid olduğu bildirilmiş, bu hormonun etkilerinin ise şunlar olduğu gösterilmiştir (37,38):

1. Obestatin, greline zıt etki göstermektedir. Grelince çeşitli türlerde beslenmeyi uyarırken obestatinin farelerde intraserebroventriküler ve sistemik enjeksiyonu beslenmeyi inhibe etmektedir.

2. Sıçanlarda obestatinin tekrarlanmış sistemik enjeksiyonu kilo alımını baskılamaktadır.

3. Obestatin etkisini hücrelerde siklik adenozin monofosfat (cAMP) miktarını artırarak göstermektedir.

2.2.8. OTONOMİK SİNİR SİSTEMİ ÜZERİNDEKİ ETKİSİ

Grelince, sempatik aktiviteyi inhibe ederek ve vazodilatasyonla kan basıncını düşürmektedir. İntraserebroventriküler olarak grelin enjeksiyonu nükleus traktus solitarius ile kan basıncı ve otonom sinir sisteminin düzenlenmesinde görevli olan vagusun dorsomotor nükleusunda c-fos ekspresyonuna sebep olmaktadır. Üçüncü ventriküle grelinin 1 nmol intraserebroventriküler (ICV) enjeksiyonu, kahverengi yağ dokusunda ısı düzenlemesinde etkili olan sempatik aktiviteyi azaltmaktadır (25). Grelince kardiyovasküler ve vagal uyarı üzerinde sempatik aktivite üzerinde inhibe edici, gastrointestinal parasempatik aktivite üzerinde ise stimülasyona neden olan bir etki yaptığı bulunmuştur (25,28).

2.2.9. VAGUS SİNİR ÜZERİNDEKİ ETKİSİ

Grelince reseptörlerinin vagal afferent nöronlarında sentezlendiği ve afferent uçlara gönderildiği kanıtlanmıştır. Vagal afferentin blokajı, periferal grelinin indüklediği beslenme etkisini kesmekte, vagotomi ise NPY nöronlarının aktivasyonu ile oluşan GH salınımını inhibe etmektedir (39). Grelince, spontan vagal afferent frekansını düşürmekte buna zıt olarak leptin ise bombesin, kolesistokinin, obestatin gibi anorektik peptidlerle vagal afferent aktivitesini arttırmaktadır. Vagus siniri

kesildiğinde iştah değişmektedir. Bu da grelinden bağımsız olarak vagus sinirinin iştahı etkilediğini göstermektedir (40).

2.2.10. DİĞER ENDOKRİN ETKİLERİ

Deney hayvanları ile yapılan çalışmalarda grelin injeksiyonun hipofizden salınan adenokortikotropik hormon (ACTH), prolaktin, folikül stimüle edici hormon (FSH), lüteinize edici hormon (LH) veya tiroid stimüle edici hormon (TSH) üzerine etki yapmadığı fakat büyüme hormonu (GH) salgısını arttırdığı belirlenmiştir (41). Fakat gönüllü bireylerle yapılan deneysel çalışmalarda grelin uygulamasının iştahı artırdığı; GH, ACTH ve kortizolün sentezini stimüle ettiği gösterilmiştir.

Bunun yanında grelinin aldosteron, glukagon, prolaktin salınımını, GHRH ekspresyonunu ve mide asidi sekresyonunu artırdığı, mide motilitesi üzerine pozitif yönde etki ettiği, insülin sekresyonunu inhibe ettiği, somatostatin sekresyonunu engellediği, beslenmeyi ve hücre proliferasyonu gibi pek çok sistemi etkilediği gösterilmiştir (5-7). Yapılan deneylerde grelinin oksidatif hasar durumunda hepatik ve pankreas dokularını koruduğu gösterilmiştir (42). Sıçanlarda ani soğuk ile strese bağlı olarak artan makrofaj aktivitesi, grelin verilmesi ile azaltılmıştır (42).

2.2.11. GRELİN ve MENTAL SAĞLIK

Grelinin en çok bilinen santral etkilerinin yanında son günlerde daha da ilgi çeken diğer fonksiyonları; uyku-uyanıklık siklusu, hafıza ve depresyon üzerinde olan etkileridir. Grelın ve depresyon ilişkisi, üzerinde en fazla çalışma yapılan konu olup grelinin diğer psikiyatrik bozukluklar ve epilepsiyle ilişkisi son günlerde dikkat çekmektedir (43,44).

Grelın aktif bir nöropeptid olup, memelilerin uyku-uyanıklık siklusunu regüle etmektedir. Erkekler ve fareler üzerinde yapılan çalışmalarda sistemik grelin injeksiyonu sonrası nonREM uykusunun arttığı gözlenmiştir. Bu etkinin cinsiyet, injeksiyon saati ve depresyon varlığından etkilendiği kanıtlanmıştır. Grelın sağlıklı kadınlarda ve erkeklere erken saatlerde verildiğinde etkisini göstermemektedir. Depresyonda olan kadınlarda REM uykusu grelin verildikten sonra azalmaktadır (45).

Yaşlı ve depresyonda olan erkeklerde ise grelinin uyku getirici etkisinin devam ettiği gözlenmiştir (46) Farelerde yapılan çalışmalarda santral olarak verilen grelin sonrası beslenme ve uyanıklık artmıştır (47). Tüm bu sonuçların grelinin kortisol, GH, LH, FSH ve hipotalamo-pitüiter- tiroid aksa ait hormonların etkileri ile ilişkili olduğu gösterilmiştir. Yine grelinin hafıza ve depresyonla ilişkisi olduğu düşünülmüştür (48). Fakat insan hafızası üzerinde grelinin çok farklı etkilerinin olduğu gözlenmiş, kesin bir etki sonuç ilişkisi gösterilememiştir. Kognitif fonksiyonlar üzerinde grelinin etkisinin kesinleştirilmesi için daha fazla insan çalışması yapılması gereklidir.

2.3. GRELİN VE HASTALIKLAR

Grelın hormonunun hastalıklarla ilişkisi hakkında birçok araştırma yapılmıştır. Lipopeptid yapıdaki bu hormonunun seviyesi hastalıklara bağılı olarak değişim göstermektedir. Boy kısalığında grelin miktarı artarken (49) akromegalili hastalarda ya azalmakta ya da değişmemektedir. Çölyak (50,51), anoreksia nevroza, bulimia nevroza, kansere bağılı anoreksia ve kaşekside kan grelin miktarlarının arttığı bildirilmiştir (52,53). Bu artış vücut kitle indeksi (VKİ) düştükçe daha da belirginleşmektedir (54). Çölyak hastalığında gluten kısıtlamasına gidildiğinde grelinin plazma seviyesi düşmektedir (55).

Tip 2 diyabeti ya da insülin direnci olan hastalarda serum grelin seviyeleri düşük bulunmuştur (56). Ayrıca tip 2 diyabet hastalarının tükürük grelin düzeyleri de düşük bulunmuş olup, hastalığın seyrini izlemede önemli bir parametre olabileceğı belirtilmiştir (10). Yapılan bir diğer çalışmada ise tip 2 diyabet gelişme riski yüksek olan obez Hintli bireylerde sağılıklı bireylere göre daha düşük grelin düzeyleri tespit edilmiş, bu durumun ağırlık artışı veya kaybıyla ilişkili olmadığı gösterilmiştir (57). Düşük grelin seviyesi, metabolik sendromun da bir parçasıdır (58). Menapoz öncesi diyabet olmayan kadınlarda yapılan araştırmada, açlık grelin düzeyleri ile deri altı yağ kitlesi arasında güçlü bir ilişki bulunmuşken insülin direnci ile grelin seviyeleri arasında zıt ilişki olduğu görülmüştür (56). Tip 1 diabetli çocuklarda ise grelin seviyeleri normal bulunmuştur (59). Streptozotosin ile oluşturulmuş diabetes mellituslu ratlarda negatif enerji dengesiyle oluşabilecek yüksek grelin seviyeleri tespit edilmiş ve insülin verilmesi ile grelin normal düzeye inmiştir (60). Ayrıca

streptozotosin ile diabet oluşturulmuş dişi ratlara çinko verilmesiyle grelin üreten hücrelerin yoğunluğunda azalma meydana geldiği bildirilmiştir (61).

Hipertiroidli hastalarda oktanilli grelin seviyesi azalmaktadır (62). Tirotoksik hastalarda ise grelin seviyesindeki azalma daha belirgindir ve antitiroid tedavisi ile normal düzeylerine çekilebilmektedir (63).

Vücut kitle indeksinden bağımsız olarak yüksek kan basıncı olan gebelerde ve hipertansif bireylerde düşük grelin seviyesi tespit edilmiştir (5-7). Benzer olarak insan çalışmalarında grelin enjeksiyonunun damarlarda genişlemeye neden olarak kan basıncını düşürdüğü görülmüştür (31). Yapılan çalışmalarda grelin seviyesinin preeklempatik gebelerde arttığı belirtilmiştir (64).

Hepatosellüler karsinomlu hastalarda grelin seviyesinin arttığı bildirilmiştir (65,66). Fakat gastrik ve mukepidermoid karsinomlarda grelin üreten hücrelerin kaybolduğu immunohistokimya ve RIA ile gösterilmiş olup (67), RT-PCR ile bu durum doğrulanmıştır (68).

Son dönem böbrek hastalığı (SDBH) olan hastalarda serum grelin düzeyinin kronik böbrek hastalığı (KBH) olmayan bireylere göre 2.8 kat artmış olduğu tespit edilmiştir. Grelın miktarındaki bu artış, fonksiyonu bozulmuş böbrekler tarafından grelinin yeterince yıkılıp atılamamasına bağlanmıştır (69). Kronik böbrek hastalığı olan hastalar, periton diyalizi (PD) ve hemodiyaliz (HD) hastalarında grelin düzeyi yüksek bulunmuştur (70)

Obezite, düşük GH ve GAH seviyeleri ile tanımlanmaktadır. Ancak birçok araştırmacı, bu iki yaklaşım arasında hiçbir ilişki olmadığını rapor etmiştir. Araştırmalar, grelin seviyesinin obez bireylerde zayıf bireylere göre daha düşük olduğu gösterilmiştir. Diyetle verilen kilolar, dolaşımdaki grelin seviyesinde artışa neden olmaktadır. Grelinin vücut ağırlığıyla ilişkisi insüline bağlı olarak düzenlenmekte, vücuttaki yağ miktarı veya yağ dağılımından etkilenmektedir. Yemek öncesi ve sonrasında dGAH düzeyleri artışının obez kişilerde normal bireylere nazaran daha az olduğu, n-oktanil grelinin ise obez kişilerde bir değişiklik göstermediği görülmüştür (71).

Obezitede grelin aşısının geliştirilmesi için çalışmalar yapılmaktadır. Fakat iştahı etkileyen birden fazla faktör vardır. Grelinin iştah üzerindeki antagonist etkisi sınırlı ya da etkisiz kalabilir. Grelın üretemeyen farelerin beslenme davranışlarında

anormallik görülmemiştir. Fareler için üretilen grelin aşısının uygulanması ile obezitenin kontrol altına alındığı literatürde gösterilmiştir. Aşı ile farelerde kan yoluyla beyne açlık sinyali yollayan grelin hormonunun merkezi sinir sistemine ulaşması ve kilo alımı engellenmiştir (70).

Polikistik over sendromlu (PKOS) hastalarda grelin seviyesi ile ilgili çeşitli araştırmalar farklı sonuçlar ortaya çıkarmıştır. Bir araştırmada PKOS'lu bireylerde kontrol grubuna oranla düşük grelin düzeyi tespit edilmiş ve grelin ile vücut kitle indeksi (VKI) ve insülin seviyesi arasında negatif bir korelasyon olduğu rapor edilmişken başka bir çalışmada ise PKOS'lu hastalardaki grelinin kontrol grubundan farklı olmadığı bildirilmiştir. Obez PKOS'lu hastalardaki grelin seviyesinin ise obez bireylerden daha düşük olduğu belirtilmiştir (5-7). Sirozlu hastalarda grelin düzeyi, diğer klinik parametrelerle ilişkili olarak yüksek bulunmuştur (71).

Bir grup araştırmacı tedavi gören epileptik hastalarda grelin seviyesinin kilo alımından bağımsız olarak düştüğünü gösterirken (72) bir başka grup da arttığını göstermiştir (73). Sağlıklı popülasyonla karşılaştırıldığında epilepsi hastalarında sabah saatlerinde alınan örneklerde serum grelin seviyesi daha yüksek bulunmuştur (74). Bu sonuçlar hastalarda nonREM uykusunun uzun olmasıyla ilişkili bulunmuş ve nöbetlerin ortaya çıkmasına zemin hazırladığı düşünülmüştür. Bir diğer teori de grelin seviyesinin, GH ve prolaktin seviyesini artırarak nöbetlere zemin hazırladığı şeklindedir.

Bir grup araştırmacı obstruktif uyku apneli hastalarda, BMI eşleştirilmiş kontrollere göre grelin seviyesinin arttığını belirtirken (75), başka bir grup ise grelin seviyesinin değişmediğini rapor etmiştir (76). İnsanlara grelin verilmesiyle gece uykularının düzeldiği gözlenmiştir. Greltin, GH, ACTH, kortisol, prolaktin ve leptin seviyelerini etkileyerek uykunun düzenlenmesini sağlamaktadır (7). Turner sendromunda grelin seviyesinin düşük olduğu gösterilmiştir (77). Yapılan başka bir çalışmada AIDS (Edinilmiş Bağışıklık Yetersizliği Sendromu=Acquired Immunodeficiency Syndrome) hastalarında düşük grelin seviyesi tespit edilmiştir (78).

Fonksiyonel dispepside grelin seviyesinin yükseldiği bildirilmiştir (79). Bir grup araştırmacı, helicobacter pylori enfeksiyonlarında grelin seviyesinin arttığını belirtirken (80), bir diğer grup ise grelin seviyesinin azaldığını rapor etmiştir (81).

Helicobacter pylori eradikasyonu ile bir grup hastada grelin miktarı artarken bir grup hastada ise düşmüştür (82).

Grelın gen polimorfismı ile depresyon arasında ilişki ilk defa Nakashima ve ark. tarafından 2008 yılında gösterilmiştir (83). Fareler üzerinde yapılan çalışmalar sonucunda grelinin kronik stres durumunda koruyucu bir mekanizma ile kalori alımını arttırdığı ve antidepresan etki yaptığı düşünülmüştür(84). Grelinin antidepresan etkisinin hipotalamik oreksin içeren nöronları uyararak yaptığı düşünülmüştür.

Lutter ve ark. bulgularının tam tersine olarak Asakawa ve ark. 2001 yılında grelinin kronik stres durumunda anksiojenik etki yaptığını öne sürmüştür 85. Farelerde grelinin intraventriküler ve intraperitoneal verilmesiyle anksiojenik etkiler tespit edilmiştir.

Major depresyon, uzun süren stres durumunda ortaya çıkmaktadır. Yapılan çalışmalarda depresyonda olanlarla normal popülasyon kıyaslandığında noktürnal grelin seviyesinde farklılık olmadığı kanıtlanmıştır (86). Çalışmada 4 yıllık antidepresan tedavisi sonrası gözlenen grelin seviyesindeki artışın aslında psikopatolojik iyileşmeden çok gözlenen kilo artışına bağlı olduğu kanıtlanmıştır. Schmid ve ark. 2005 yılında gönüllüler üzerinde yaptığı çalışmada bir gecelik açlık sonrası intravenöz grelin injeksiyonu yapılan bireylerde duygu durumunun düzeldiği ve kendilerini iyi hissettikleri gösterilmiştir (87) . Yine depresif erkeklere pulsatil grelin verilmiş ve Befindlichkeits-Skalası kullanılarak kendilerini daha iyi hissettikleri gösterilmiştir (88). Fakat bu etki depresif kadınlarda gözlenmemiştir. Kadınların duygu durumunda artış ya da değişiklik olmamıştır.

Grelinin diğer psikiyatrik ve nörolojik hastalıklar üzerindeki ilişkisi tıpkı depresyonla olan ilişkisi gibi farklı sonuçlara bağlanmıştır. Sağlıklı bireylerle kıyaslanığında anoreksiya nevrosa tanısı olan hastalarda grelin seviyesi yüksek bulunmuştur (89). Prader- Willi sendromu olan hastalarda obez olmalarına rağmen grelin seviyeleri yüksek bulunmuştur (90). Bu durum obez insanlarda görülen düşük grelin seviyesiyle kontrast oluşturmaktadır. Benzer şekilde gece yeme sendromu olan obez insanlarda da grelin seviyesinin tamamen ilişkisiz sonuçlar vermesi grelin sentezi kadar fonksiyonunun ve algılanmasının da bozuk olabileceğini akla getirmektedir.

2.4. SON DÖNEM BÖBREK HASTALIĞINDA MALNUTRİSYON ve GRELİN

Son dönem böbrek hastalığında (SDBH) sık rastlanan komplikasyonlardan biri de protein-enerji malnutrisyonudur. Bu tablo morbidite ve mortalitede artışa neden olmaktadır (91). Son dönem böbrek hastalığında görülen malnutrisyona birçok faktör neden olmakta ve bunların başında inflamasyon, üremik toksisite ve azalmış iştahla beraber gelişen anoreksiya gelmektedir. Üremi ile gelişen iştah kaybının nedeni tam olarak çözülememiştir. Son dönem böbrek hastalığında iştahın regülasyonunda leptin geni üzerinde durulmuş fakat leptinin iştah kaybı üzerindeki etkisini gösteren anlamlı veri elde edilememiştir (92-96).

Grelin vücudun enerji dengesini düzenler ve hipotalamustaki iştah bölgesi üzerinden uyarıcı etki yapar. Grelın, leptini antagonize ederken beslenmeyi ve vücut ağırlığını artırıcı oreksijenik nöropeptid olan nöropeptid Y salgılanmasını sağlar (97). Grelın infüzyonu ile farelerde ve insanlarda gıda alımında artış sağlanmıştır (97,98). Yoshimoto ve ark. (99) yaptıkları çalışmada SDBH 'da grelin ve deacil grelin düzeyinin sağlıklı bireylere kıyasla 2.8 katı olduğunu göstermişlerdir. Bu hastalarda malnutrisyona sekonder tıpkı kardiyak kasheksi ya da anoreksiya nervosada olduğu gibi grelin düzeyinde artış olduğu görülmüştür (100-102). Obezitede ise grelin düzeyinin, leptin ve plasma insulin seviyesi ile ters orantılı olarak azaldığı gösterilmiştir (103). Ayala ve ark. yaptığı çalışmada periton diyalizi yapan hastalarda glukoz absorpsiyonu sonrası grelin seviyesini ölçülmüştür. Çalışma sonunda kontrol grubuyla kıyaslandığında grelin seviyesinde plasma insulin, leptin seviyesi ve vücut yağ oranı ile ters orantılı olarak artış olduğu görülmüştür (104).

2.5. GRELİNİN KLİNİK UYGULAMALARI

Grelın hormonunun olası klinik uygulamaları sırayla ele alınırsa:

2.5.1. AIDS (Edinilmiş Bağışıklık Yetersizliği Sendromu=Acquired Immunodeficiency Syndrome) Hastalarında:

Grelın ve büyüme hormonu seviyesi AIDS'li hastalarda düşük bulunmuştur. Grelın miktarının azalması, büyüme hormonunun seviyesinin düşmesine neden

olduğu anlamına gelmektedir. Dolayısıyla grelin verilerek GHR salınımını arttırmak ve HIV-lipodistrofini tedavi edilebilmek mümkün görölmektedir (78).

2.5.2. Büyüme Hormonu (GH) Yetersizliğinin Tespitinde ve Tedavisinde:

Günümüzde GH yetersizliğini tespit etmede kullanılan en önemli yöntem, insülinle hipoglisemi tablosu oluşturulmasıdır ve bu yolla hem GH hem de ACTH fizyolojisi hakkında bilgi elde edilmektedir. Fakat insülinle hipoglisemi oluşturmak yan etkilere neden olabilmektedir. Oysa ki grelinin insanlara intravenöz olarak verilmesiyle bir yan etki rapor edilmemiştir. Bu yöntem, büyüme hormonu yetersizliğinin tesbitinde klasik yöntemden daha avantajlı olabilir. Grelini, büyüme hormonları yetersizliklerinin tedavisinde kullanılmaktadır. Grelinin GHR aktivitesi, GHRH aktivitesi ile kıyaslanabilir düzeydedir. Hatta grelin ve GHRH birlikte uygulandığında daha sinerjik etki yaptığı gösterilmiştir (105,106).

2.5.3. Gebelikle İndüklenmiş Hipertansiyon Tedavisinde:

Grelini ile arteriyel basınçta düşme olduğu bilinmektedir. Dolayısıyla grelin verilerek gebelikle indüklenmiş hipertansiyon kontrol altına alınabilmektedir (70).

2.5.4. İştah Açma Tedavisinde:

Grelini, kanser tedavisi esnasında radyasyona bağlı iştahsızlıkta ya da anoreksik hastalarda iştah açmak için kullanılabilir (107). Anoreksik hastalarda sağlıklı bireylere kıyasla grelin düzeyinin daha yüksek olduğu bilinmektedir. Yüksek grelin düzeyine rağmen neden iştahsızlık gözlendiği hala bilinmemektedir. Bu iştahsızlığın muhtemel sebebi; tıpkı insülin duyarsızlığında olduğu gibi kanda grelin seviyesinin yüksek olmasına rağmen hücrelerin grelinin algılanmasında problem olmasıdır.

2.5.5. Kronik Konjestif Kalp Yetmezliği Tedavisinde:

Kronik konjestif kalp yetmezliği olan bireylere grelin verilmesi, sistemik vasküler direnci düşürmüş ve kalp debisini arttırmıştır. Sıçanlara grelin verilmesiyle kalp yapısının ve fonksiyonunun iyileştiği, kardiyak kaşeksi gelişiminin azaldığı

gösterilmiştir. Kalp hücre endotelinde apoptozisinin azaldığı bildirilmiştir. Yani grelinin, kardiyovasküler koruyucu etkisi vardır (108).

2.5.6. Obezite Tedavisinde:

Grelinin intravenöz enjeksiyonu ile iştah açıcı etkiler gözlenmektedir Grelin etkisinin inhibe edilmesiyle obezite önlenmektedir. İştah birçok faktör tarafından kontrol edildiğinden grelinin tek başına inhibe edilmesi obezite teavisinde yeterli etkinlikte olmamaktadır. Grelinin antagonist etkisi sınırlı olabilir. Farelerle yapılan deneylerde grelin hormonunun merkezi sinir sistemine ulaşmasını engelleyen ve kilo alımını önleyen aşı uygulaması başarılı olmuştur (70).

2.5.7. Osteoporoz Tedavisinde:

Kemik dokusunda osteoblastların proliferasyon ve farklılaşmasını uyaran doğrudan etkisi ile osteoporoz tedavisinde faydalı olabileceği düşünülmüştür (109).

2.5.8. Post-Operatif Gastrik İleus Tedavisinde:

Grelin verilen hastalarda kuvvetli prokinetik etki ile gastrik boşalımın hızlandığı ve sıvı gıdaların ince bağırsağa geçişinin arttığı gözlenmiştir. Dolayısıyla gastrik motiliteyi arttırdığından postoperatif gastrik ileus tedavisinde faydalı olabileceği düşünülmektedir (110).

2.6. SON DÖNEM BÖBREK HASTALIĞINA PSİKOSOSYAL BAKIŞ

Stres kavramı ilk defa olarak 1930'lu yıllarda Hans Selye tarafından dile getirilmiştir (111). Stres, fiziksel durumun, çevrenin ya da psikososyal ortamın bozulmasına organizmanın verdiği yanıt olarak tanımlanmıştır (112). Daha sonra stresin biyolojik altyapısını hazırlayan hormonlar tespit edilmiştir. Bunlar başta merkezi sinir sistemi ya da hipotalamik- pituitar- adrenal aks tarafından salgılanan hem koruyucu hem de vücut için yıkıcı etkileri olan hormonlardır. Stres, vücudun değişime ya da allostatise doğru yanıt ver,ebilmesi için gerekli koruyucu bir mekanizmadır (112,113). Allostatiste ortaya çıkan bozukluk, insan vücudunun strese karşı koruyucu etkisinden uzaklaşıp hastalıklara zemin hazırlamasına neden olabilir

(114,115). Allostasisi oluşturan faktörlerle kardiyolojik risk faktörleri kıyaslandığında her ikisinin de eşit öneme sahip olduğu görülmüştür.

Allostasisi bozan ve kişiyi stresin kötü etkilerine açık hale getiren nedenler sırasıyla: 1) Zaman içinde tekrarlayıcı, aşırı yıpratıcı etkenler, 2) Organizmanın strese uyum sağlayamaması, 3) Artmış uyarana bazal aktivasyona dönemeyen ve uyarının etkisinin yüksek seyretmesi, 4) Uyarana ve artmış stres ortamına karşı temel mekanizmaların yetersiz kalması ve destekleyici sistemlerin aşırı etkinleşmesi. Bu dört yanıt paterni kronik hastalıklı hastalarda özellikle SDBH olanlarda farklı son- organ hasarına ve yanıtına neden olmaktadır. Uyarıların etkisinin yüksek seyretmesi, böbrek fonksiyon kaybı olan hastalarda peptid ve steroid hormonların yıkımının azalması ile daha da artmaktadır. Renal fonksiyonu normal olanlara kıyasla daha yüksek olan stres hormon seviyeleri gözlenmektedir (116-118). Bu nedenle kronik böbrek hastalarının (KBH) devamlı bir kronik stres sürecinde olduğu ve yaşadığı düşünülmektedir.

İnsanlar benzer allostatik faktörlere maruz kalsa da stresi algılaması ve buna yanıt oluşturması farklı olabilmektedir (113). Yaş, cinsiyet, ek komorbid hastalıklar, gelişimsel öykü ve genetik farklılıklar strese yanıtta çeşitlilik oluşmasına neden olmaktadır. Ek olarak kişilik özellikleri, duygu durumu, alışkanlıklar, davranış paternleri (diyet, egzersiz, sigara içme, dini inançlar) de bireylerin allostatik yükleri karşılamaında farklılıklar oluşturmaktadır. Bireyin değişime neden olan bir stres faktörü karşısındaki yanıtını kişiliği, psikolojik fonksiyonları ve hatta kültürel inançları dahi etkilemektedir. Tablo 1 'de kronik hastalıklarda bireylerin strese karşı yanıtını etkileyen psikososyal parametreler gösterilmiştir.

| Kronik hastalıklarda psikososyal parametreler |
|--|
| Bireysel psikolojik değişkenler Psikopatoloji Kişilik Hastalık algısı |
| Davranışsal değişkenler Beslenme Egzersiz Uyku İlaçlar Tedaviye uyum |
| Sosyal değişkenler Sosyal destek Aile,eş ve diğer Din İş Yaşadığı yer Kültür ve ırk Sosyoekonomik durum |

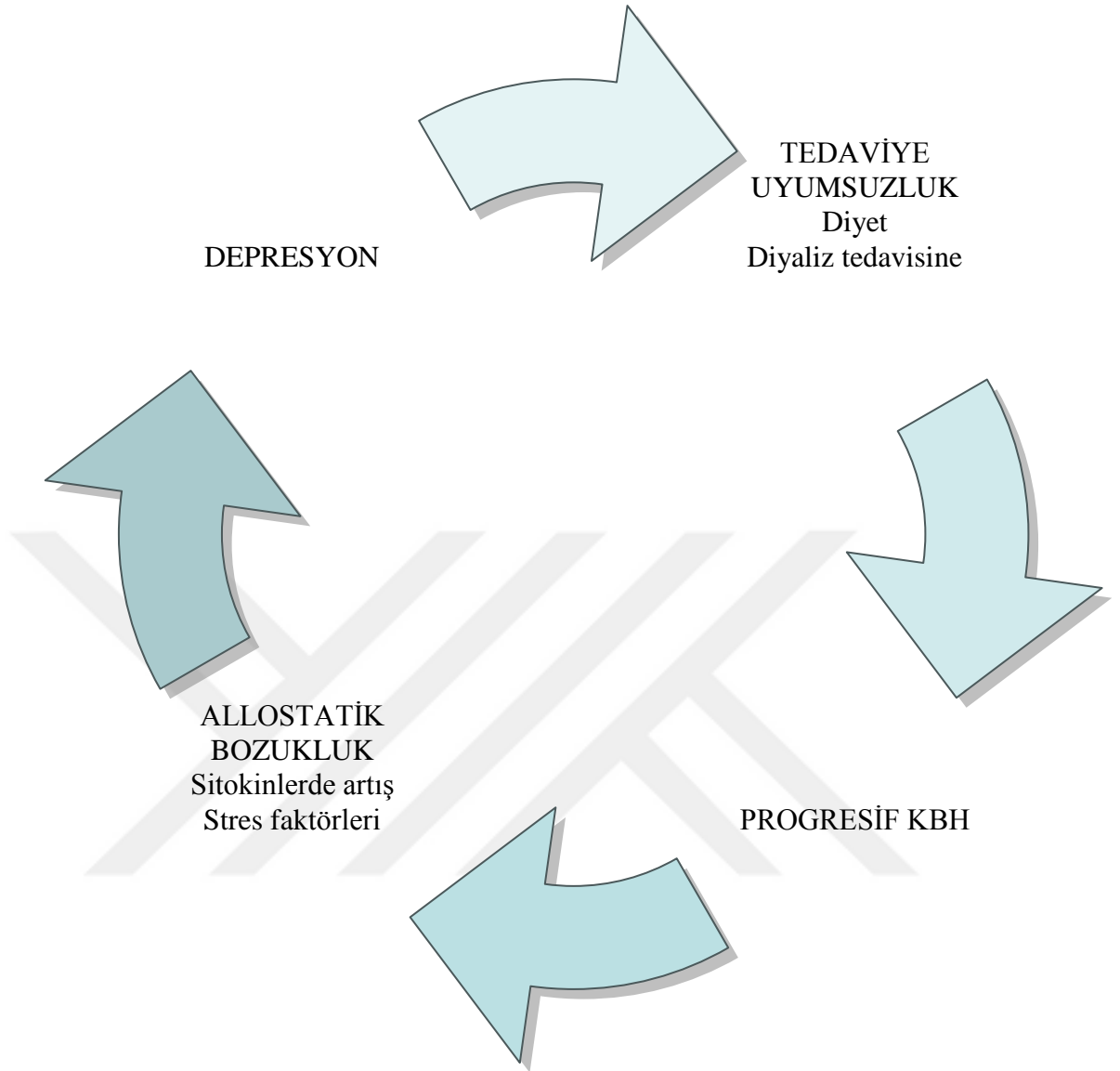
Tablo 1. Kronik hastalıklarda psikososyal parametreler

2.6.1. Son Dönem Böbrek Hastalığında Psikopatolojiler

Amerika’da 1993 yılında yapılan bir derlemede hemodiyalize alınan hastalar arasında en sık görülen psikiyatrik bozukluğun depresyon ve efektif bozukluk (%26) olduğu gösterilmiştir. Bunu sırasıyla organik beyin sendromu ve demans (%26), şizofreni ve diğer psikozlar (%22), ilaç ve alkol kötü kullanımı (15%) (119) izlemektedir.

2.6.2. Son Dönem Böbrek Hastalığında Depresyon

Son Dönem Böbrek Hastalığında depresyon tanısı üremik semptomlarla sık karışmaktadır (120-123). Beck Depresyon Ölçeği (BDÖ) bu hasta grubunda depresyon tanısını koymak için güvenli bir yöntem olarak kabul görmüştür (121,122,124,125,126,127). Hastalarda BDÖ skorunun 14-16 arası olması artmış depresif semptomların varlığı için güvenilir bulunmuştur (121,124,125,126,127). Hemodiyaliz hastalarında depresif bozukluklara %20 ile %30 arasında rastlanmaktadır (121). Beck Depresyon Ölçeği skorları ile renal replasman tedavisine (RRT) başlangıç tarihi arasında bir ilişki bulunamamıştır (128,129). Hastaların depresyon tanısı ile hastaneye yatışı ise erken dönemden çok RRT başlangıcından 2 yıl sonrası olmaktadır (119). İki yılı aşkın depresyon tanısı ile izlenen SDBH olan bireylerde hastaneye yatışın ve hastanede kalış süresinin uzadığı tespit edilirken, mortalite üzerinde demografik ve medikal faktörlerle eşleştirildiğinde anlamlı bir fark olmadığı görülmüştür (130). Son dönem böbrek hastalığında depresyon hastaların morbiditesini olumsuz yönde etkilemektedir. Hastaların üzerindeki olumsuz etkileri; immunolojik ve stres yanıtında değişiklik yaparak, beslenme durumunu etkileyerek, tedaviye uyumu bozarak ya da medikal ve RRT 'ne ulaşımı engelleyerek yapmaktadır (120-122,128). Farklı depresyon ölçekleri kullanılarak yapılan çalışmalarda ise depresyon prevalansının son yıllarda SDBH grubunda daha da arttığı gösterilmiştir. Şekil 4'de depresyonun hastalık seyri üzerindeki etkileri gösterilmiştir.



Şekil 4. Depresyon ve kronik böbrek hastalığı

2.6.2.1 Depresyonda Immunolojik Yanıt

Depresyon, proinflatuvar sitokinlerde artış yoluyla vücuda nöromodülatör etkiler yapmaktadır. Nöromodülatör etkilerle insan vücudunda davranışsal ve nörokimyasal depresif bulgular oluşmaktadır (131-137). Hipotalamik-pitüitar-adrenal (HPA) aksını aktive eden sitokinler, kortikosteroidler üzerindeki negatif feedback döngüsünü bozmaktadır(138). Serum kortikosteroid seviyesi yükselmektedir. Hipotalamik-pitüitar-adrenal aksının regülasyonunun bozulması önemli nörosellüler fonksiyonu olan triptofan prekürsörlerinin (5 hydroxytryptamine) azalmasına neden

olmaktadır. Ek olarak inflamatuvar belirteç olan C- reaktif protein regülasyonu bozulmakta bu da hastaların morbiditesi üzerinde negatif prognostik faktör olarak kullanılmaktadır (139-141,145). Proinflamatuvar sitokin düzeyindeki bu artışın hemodiyaliz hastalarında mortaliteyi ve depresif bulguları artırdığı gösterilmiştir (142-146). Stenvinkel ve ark. üremik SDBH hastalarında yaptığı çalışmada TNF ve IL- 6 gibi immunolojik faktörlerin sitokin ağında bozukluk oluşturduğunu göstermiştir (147). Son dönem böbrek hastalığında görülen artmış proinflamatuvar stokinler, hastalarda kardiovasküler hastalık ve diğer mortalite nedenlerinde artışa neden olmaktadır (141, 148-151)

Stres, böbrek fonksiyonları normal olan bireylerde de otonom sinir sistemi üzerindeki etkileri ile koroner arterlerde vasokonstriksiyona, taşikardiye ve diğer kardiyak olaylara zemin hazırlayarak kardiovasküler sağlığı kötü yönde etkilemektedir (152). Stresle yapımı artan IL-6 ve C- reaktif protein, ateroskleroz gelişimini ve progresyonunu artırmaktadır (153-155). Serotonin ve katekolamin yollarında değişime neden olarak da stres trombosit agregasyonunu artırmaktadır (152,153,156).

Malnutrisyon ve depresyon arasındaki ilişkiyi gösteren farklı çalışmalar vardır, bunların bir kısmında ilişki olduğu görülürken bir kısmında da anlamlı bir bağ olmadığı belirtilmiştir (157-159). Friend ve ark. yaptığı bir çalışmada depresyonun serum albumin seviyesinde düşmeye neden olduğu ve malnutrisyona zemin hazırladığı belirtilmiştir (159).

Kronik böbrek hastalığında sık rastlanan kaşeksinin artmış TNF ve kortisol seviyesine sekonder geliştiği, bozulmuş karbonhidrat metabolizmasının kaşeksinin devamı için gerekli olduğu ispatlanmıştır (141,160,161).

2.6.2.2. Depresyon ve Tedaviye Uyum

Yapılan çalışmalarda depresyonun laboratuvar kadar davranış paternini de etkilediği: hemodiyaliz hastalarının tedaviye ve tedavi seanslarına uyumunu azalttığı görülmüştür (162,163). Hemodiyaliz hastalarında görülen tedaviye uyumsuzluk, mortaliteyi ve hastaneye yatışı artırmakta ve medikal tedaviye yanıtı azaltmaktadır (157,162-165).

Depresif hastalarda mortalitenin ölçülmesi zor ve birçok etkenden etkilenir bir parametre olduğu için bu konuda anlamlı sonuçlar veren çok az çalışma mevcuttur. Bu nedenle eldeki verilerle depresyonun SDBH'da kötü sonlanım, komorbidite ve mortalitede artış ile ilişkisi kanıtlanamamıştır.

2.6.2.3. Depresyon ve Renal Replasman Tedavisinin Kesilmesi

Amerika'da yapılan takiplerde hastaların %20'nin farklı nedenlerle RRT' ni yarıda bıraktığı bilinmektedir (166-172). Siyahların beyazlara kıyasla daha fazla tedaviye uyum sağladığı ve devam ettiği gözlenmiştir. Yaş, tıbbi komplikasyonlar, yeterli düzelme ve kilo alımının sağlanamaması tedaviyi yarım bırakmanın en önemli nedenleri olarak belirtilmiştir (166-169). 2006 yılında yapılan bir çalışmada depresyonun bu kararı almada önemli bir parametre olduğu kanıtlanmıştır (173).

Tedaviyi kesme ve yarıda bırakmanın SDBH grubunda bir nevi intihar girişimi olduğu dile getirilmiş olsa da yapılan çalışmada gerçek intihar girişiminde bulunan SDBH hastaları ile tedaviyi yarım bırakan grup arasında hiçbir benzerlik ve klinik ortak yan bulunamamıştır. Bu nedenle tedavinin kesilmesi, tıbbi olarak intihar girişimi şeklinde adlandırılmaz (166,167).

2.6.3 Son Dönem Böbrek Hastalığında Anksiyete

Anksiyete, SDBH' da depresyona göre daha fazla dikkat çekici bulgu vermekte, tanı daha kolay koyulmakta ve tedavi edilmektedir. Çoğu çalışmada bireylerin kendi anksiyete duygu durum bozukluğunu, bireysel yapılan testlerle dile getirdiği görülmüştür (174-176). Aslında bireylerin kendi kendine yaptıkları bu testlerle doğru tanı konulamayacağı belgelenmiştir. Hemodiyaliz hastalarında Mental Sağlığın Primer Sağlık ekibince değerlendirilmesiyle anksiyete bozukluklarının %30 olduğu tespit edilmiştir. Aynı test sağlıklı bireylerde uygulandığında anksiyete bozukluğunun % 19 prevalans gösterdiği görülmüştür. Benzer hasta grubunda SDM-IV kullanılarak yapılan değerlendirmede bu oran % 27 bulunmuştur (177).

Anksiyetinin hastalık seyri üzerindeki etkisi ve mortaliteyle ilişkisi net gösterilememiştir. Birçok sağlıklı bireyde anksiyetinin yaşam kalitesini olumsuz etkilediği ve farklı hastalıklara zemin hazırladığı gösterilmekle beraber SDBH grubunda buna benzer bir çalışma yoktur (178).

Türkiye’de yapılan bir çalışmada anksiyeten çok depresyonun iki diyaliz arasında kilo artışıyla ilişkisi olduğu gösterilmiştir (179). Yine Türkiye’de yapılan başka bir çalışmada 6 haftalık kas gevşetme eğitimi sonrası hastalarda anksiyetede azalma, yaşam kalitesinde artış olduğu tespit edilmiştir (180).

2.6. SON DÖNEM BÖBREK HASTALIĞINDA PSİKOSOSYAL BOZUKLUKLARIN TEDAVİSİ

Son dönem böbrek hastalarında görülen depresyon ve anksiyete bozuklarının tedavisiyle ilgili ne yazık ki çok az çalışma vardır. Son dönem böbrek hastalığı olan hastalara da genel popülasyonda uygulanan; psikoterapi, kognitif davranış tedavisi ve farmakolojik tedaviler verilmektedir (166,181-184). Yine de bu hasta grubunda dikkat edilmesi gereken özel durumlar vardır. Hastaların medikal tedavisi düzenlenirken ilaçların doz ayarının yapılması, diyaliz seanslarının dikkate alınması gereklidir. Gerekli doz ve tedavi aralığı yapıldıktan sonra hastaların yeterli ve uygun görülen tedaviyi alması sağlanmalıdır.

Ne yazık ki SDBH olan hastaların sadece % 16’sının etkin antidepresan tedavi aldığı tespit edilmiştir (185). Etkin depresyon tedavisiyle, hastaların beslenmesinin, tedaviye uyumlarının düzeldiği ve tedavi yan etkilerinin azaldığı; sonuç olarak da sağkalımlarının iyileştiği gösterilmiştir (186,187).

Kullanabilir farmakolojik ajanlar; selektif serotonin geri alım inhibitörleri (SSRIs), yeni selektif serotonin ve norepinefrin geri alım inhibitörleridir (166,115-118,188-191). Bu hasta grubunda trisiklik antidepresanlar ve kantaron SDBH grubunda yan etkileri ve ilaç etkileşimleri arttırdığı, aritmilere ve ortostatik hipotansiyona neden olduğu için kullanılmamalıdır (166,115-118,188,191).

Son dönem böbrek hastalığı olan bireylerin tedavisinde SSRI’ lar ortostatik hipotansiyonu azalttığı ve daha az yan etkiye neden olduğu için tercih edilmelidir (166,118,192). En iyi antidepresan tedavisinin bu hasta grubunda medikal tedavi,

psikoterapi ya da ikisinin kombinasyonu olduğuna karar verilmiştir. Anksiyete bozukluklarının tedavisi de benzer şekilde doz ayarlaması gerektirmektedir. Eski ilaç seçenekleri olan barbituratlar ve benzodiazepinler, hepatik ve renal yetmezliği olan bireylerde yan etkileri arttığı için tercih edilmemelidir. Yeni psikotropik bir ajan olan buspirone kullanılmalıdır (191,193-197). Antidepresan grubundan olan paroksetin ya da serotonin ve norepinefrin inhibitörü olan venlafaxine kullanılabilir (193-197).

Hastalar farklı semptom ve bulgularla geldiğinde, intihar fikri geliştiğinde ya da kontrol edilemeyen mani bulguları olduğunda mutlaka psikiyatrik konsültasyonu istenmelidir.

3.GEREÇ VE YÖNTEM:

3.1. HASTALAR

Kesitsel ve gözlemsel olarak planlanan bu çalışmaya Kocaeli Üniversitesi Tıp Fakültesi, Nefroloji Bilim Dalı polikliniği tarafından izlenen, en az iki aydır periton diyalizi programında olan; 87 periton diyalizi hastası alındı. Çalışma öncesi hastalara bilgi verilerek hastaların yazılı onayları alındı. Kocaeli Üniversitesi etik kurulundan da onay alındı.

Çalışmadan dışlanma ölçütleri;

- Akut enfeksiyonu,
- Kronik inflamatuvar hastalığı,
- Ağır karaciğer hastalığı,
- Malignite öyküsü olan hastalar ve
- Gebe veya 18 yaşından küçük hastalar olarak belirlendi.

Periton diyalizi tedavisi alan hastalara total haftalık üre klirensi gereksinimine göre günlük 2 – 2,5 L ile 4 – 5 değişim, ultrafiltrasyon gereksinimine göre de glukoz içeriği %1,36, %2,27 ve %3,86 olan ya da ya da ikodekstrin içeren periton diyaliz solüsyonlarının kombinasyonları kullanıldı. Kullanılan periton diyaliz solüsyonlarında 132 mmol/l sodyum, 102 mmol/l klor, 1,75 mmol/l kalsiyum, 0,75 mmol/l magnezyum ve 35 mmol/l laktat içermekteydi.

3.2. LABORATUVAR VE KLİNİK İNCELEMELER

Periton hastalarının vücut ağırlığı, boy, cilt kalınlığı gibi ölçümleri karın içersindeki periton diyaliz solüsyonu tamamen boşaltıldıktan sonra yapıldı. Yağ dokusu değerlendirmesi triseps ya da mid-aksiller hatta derialtı yağ dokusu ile, kas kaybı ise deltoid ve kuadrisepte kas erimesi kontrolü ile yapıldı. Hastaların ödemi ise; ayak bileğinde ödem ve asit varlığı ile değerlendirildi. Kilogram cinsinden vücut ağırlığı, boyun metre cinsinden ölçümünün karesine bölünerek vücut kitle indeksi hesaplandı. Hastalar VKI değerlerine göre 18 ve 25 arası normal kilolu, 25 ve 30 arası kilolu, 30 ve üstü ise obez olarak gruplandırıldı.

Hastaların malnütrisyon inflamasyon skor ölçeği ve Beck depresyon ölçeği, daha önce tanımlandığı gibi, bu iş için eğitilen tek ve aynı hekim tarafından uygulandı. Hastaların MIS değerleri kaydedildi göre iyi beslenmiş ve malnütrisyonlu olarak iki gruba ayrıldı. Hastalar MIS değerine göre 6'nın altı sağlıklı, 6' nın üstü malnutrisyonlu olarak ikiye ayrıldı. Beck depresyon ölçeğine göre hastalar 17 altı normal duygu durumu, üstü ise depresif bulgulara sahip şekilde 2 gruba ayrıldı. Yirmidört saatlik idrar miktarları değerlendirilerek benzer şekilde hastalar idrar miktarına göre 200 ml altında ve üstünde olmak üzere 2 gruba ayrıldı.

Hastaların bütün laboratuvar verileri, Kocaeli Üniversitesi Hastanesi'nde aylık kontrolleri esnasında alınan kan örneklerinden çalışıldı. Kan örnekleri hafta başı, en az 8 saatlik açlık sonrasında sabah 08:00-09:00 saatleri arasında günün ilk değişimi yapıldıktan sonra alındı. Aletli periton diyalizi yapılan hastalardan kan hasta açken ve belirtilen saatlerde makinadan ayrıldıktan 2 saat sonra alındı. Alınan kan örneğinde; plazma albumin, total kolesterol, LDL (low-density lipoprotein), HDL (high density lipoprotein), trigliserid, kan üre nitrojeni (BUN), kreatinin, C-reaktif protein (CRP), hemoglobin, lökosit, alkalen fosfataz (ALP), sodyum (Na), potasyum (K), kalsiyum (Ca), fosfor (P), iPTH (intakt paratiroidhormon) düzeyleri ve serum demir bağlama kapasitesi (SDBK) hastanemizde kullanılan standart yöntemlerle ölçüldü. Hemoglobin değerine göre hastalar 11 gr/dl altında ve üstünde olarak iki gruba ayrıldı. Benzer şekilde hastalar albumin değeri 4 gr/dl altında ve üstünde olmak üzere 2 gruba ayrıldı. Hastaların diyaliz yeterliliği, vücut suyuna göre normalize edilmiş haftalık üre klirensi (Kt/V) olarak hesaplandı. Hastaların demografik özellikleri ve renal yetmezlik etiyolojileri kaydedildi

Plazma grelin düzeyi için alınan örnekler +4°C'ye soğutulmuş Na-EDTA içeren tüplere konuldu. Zaman geçirmeden +4°C'de 3500 rpm altında santrifüj edilerek işlemin yapılacağı ana kadar -40°C'de donduruldu. Plazma grelin düzeyi, Kocaeli Üniversitesi Merkez Laboratuvarında enzimimmunoassay yöntemiyle (Phoenix Pharmaceuticals, Inc.) İnsan Grelın EIA kiti (Dynex-DSX, Pewaukee, WI USA) mikroELISA cihazında ölçüldü. Grelın düzeyini ölçmek için, oda ısısına getirilen plazma örnekleri immunplate kuyucuklarına pipetlendi. Üzerine primer antikor ve biyotinize peptid eklenerek oda ısısında 2 saat inkübe edildi. Daha sonra assay buffer ile 4 kez yıkanan kuyucuklar üzerine SA-HRP(streptavidin-horseradish peroxidase) eklenerek oda ısısında 1 saat inkübe edildi. Assay buffer ile yeniden 4 kez yıkama işlemi uygulanan kuyucuklar üzerine TMB substrat solüsyonu eklenerek 1 saat daha oda ısısında inkübe edildi. Reaksiyon sonlandırıcısı olarak her kuyucuğa 2 N HCl eklenerek mikroELISA cihazında 450 nm dalga boyunda optik dansite ölçümü yapıldı ve standart eğrilerine göre sonuçlar hesaplandı.

3.3. İSTATİSTİKSEL ANALİZ

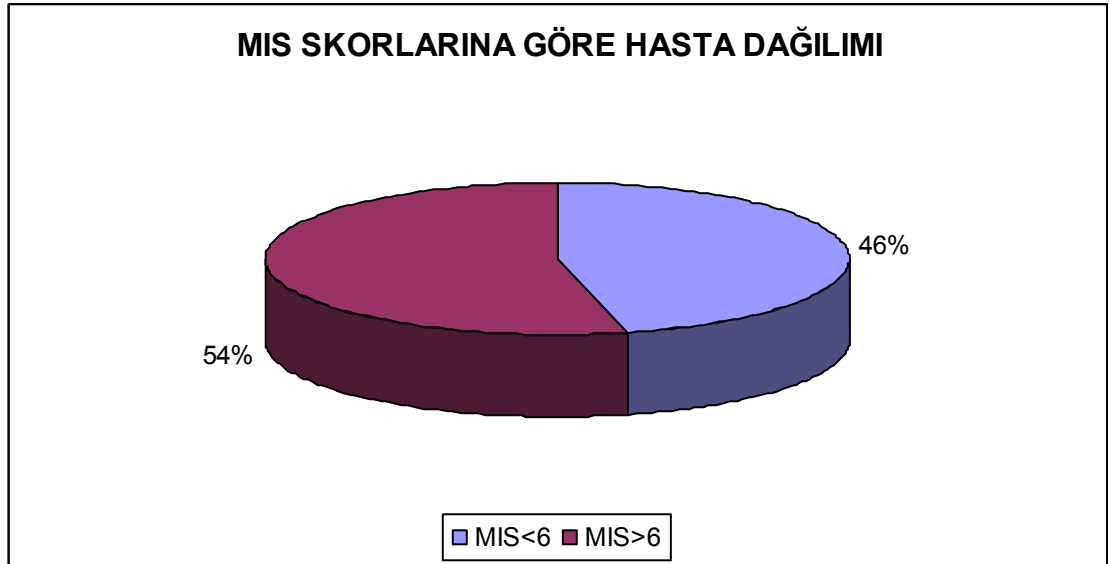
İstatistiksel analiz için SPSS 15.0 for Windows kullanıldı. Veriler ortalama \pm SD ya da yüzde olarak verildi. Çoklu grup karşılaştırmaları Kruskal-Wallis ve One Way Anova ile yapıldı. Post Hoc testler olarak Benferroni düzeltmeli Mann Whitney U ve Tukey HSD testleri kullanıldı. Bağımsız iki grup karşılaştırmaları Student t test ve Mann Whitney U testleri ile sürekli değişkenler Pearson ve Spearman's rho korelasyon testleri ile değerlendirildi. Benferroni düzeltmesinde $p < 0.016$, diğer testlerde $p < 0.05$ anlamlı kabul edildi.

4. BULGULAR

Çalışmaya alınan 87 hastanın (47 kadın ve 40 erkek) yaş ortalaması 52.3 ± 12.7 yıl, ortalama periton diyaliz programında kalış süresi 48 ay olarak saptandı. Çoğunluğunun (% 90.8) sürekli ayaktan ambulator periton diyalizi (SAPD) kalanların aletli periton diyalizi (APD) yaptığı tespit edildi. Hastaların ortalama eğitim süresi 6.91 ± 3.98 yıl olarak hesaplandı ve % 85.1'nin evli olduğu, büyük bir kısmının (%88.5) çekirdek aile ile yaşadığı öğrenildi.

Kırk dört hastanın (%50.6) ikodekstrin içeren ve 18 hastanın da (%20.7) aminoasit içerikli periton solüsyonu kullanıldığı öğrenildi. Seksen hastada (% 92) hipertansiyon, 17 hastada (%19.5) KAH, 26 hastada (%29.9) diyabet, 6 hastada (%6.9) konjestif kalp yetmezliği, 6 hastada (%6.9) kronik obstruktif akciğer hastalığı tanısı ve 17 hastada (%19.5) görme kaybı olduğu tespit edildi.

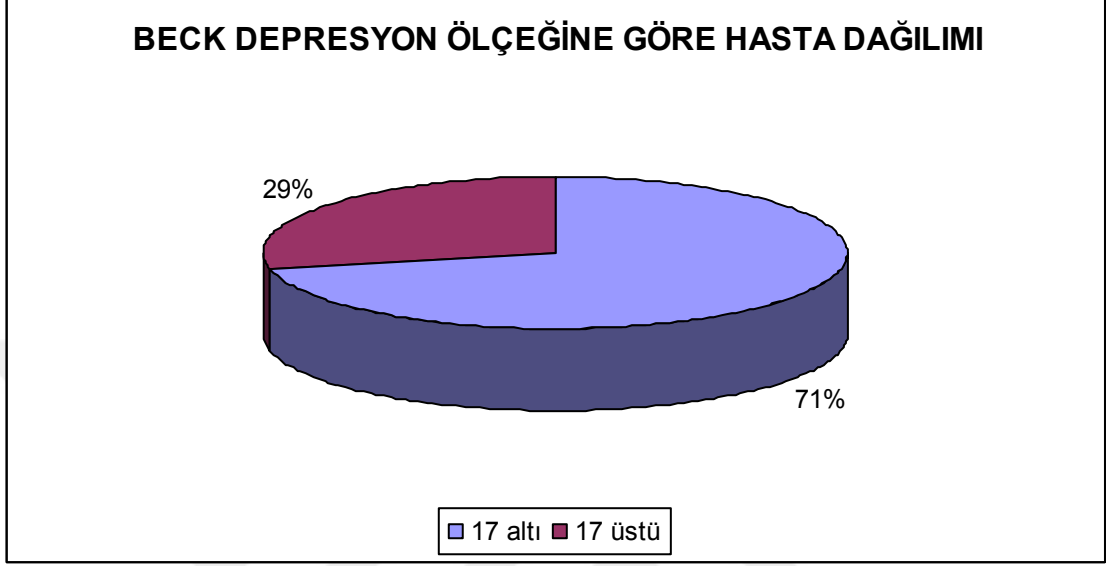
Yedi hastada (%8) 5 ve daha üstü komorbid faktör olduğu görüldü. Hastaların tamamı en az 3 ay süreli antihipertansif kullanmaktaydı. Hastaların yarıya yakınının (%48.3) eritropoetin tedavisi alırken 50 hastanın (%57.5) fosfor bağlayıcı ajan kullandığı görüldü. Hastaların % 28.7' sinin residüel idrar miktarı 200 cc ve altı olarak ölçüldü. Hastaların %54'nün MIS ölçeğine göre malnutrisyonlu olduğu tespit edildi (Şekil 5).



MIS (Malnutrisyon İnflamasyon Skoru)

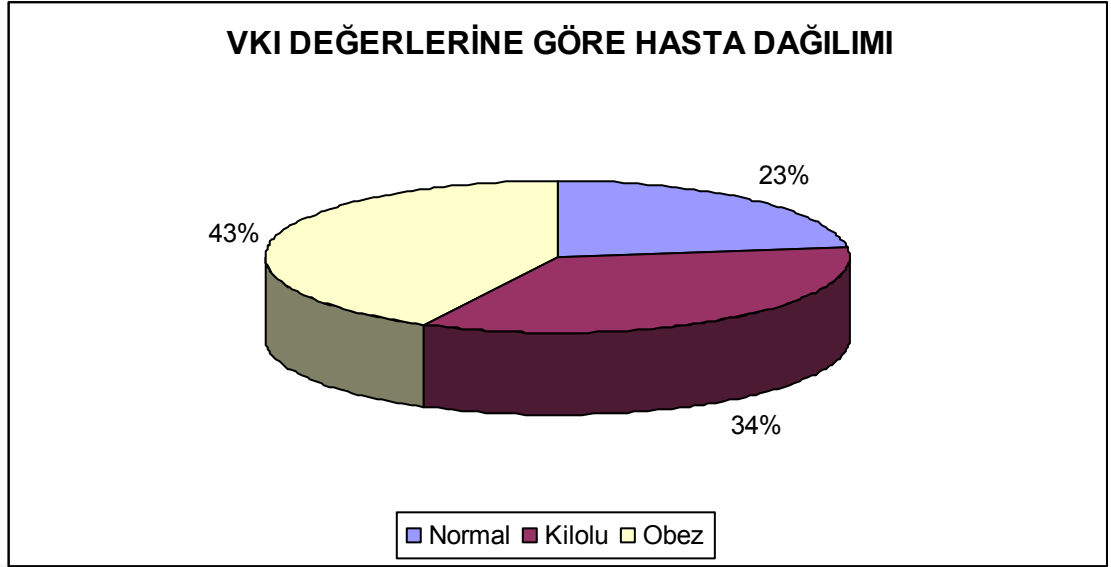
Şekil 5- Malnutrisyon inflamasyon skor değerine göre malnutrisyonlu hastaların yüzdeleri

Beck Depresyon Ölçeği kullanılarak yapılan değerlendirme sonuçlarına göre 20 (%28.7) hastanın depresif bulgulara sahip olduğu tespit edildi (Şekil 6).



Şekil 6- Beck Depresyon Ölçeğine göre depresif semptomları bulunan hastaların yüzdesi

Hastaların vücut kitle indekslerinin ortalaması 30.16 ± 7.20 olarak hesaplandı. Hastaların 20'sinin (%23) VKI' ne göre normal kiloda olduğu, %34.5'nin fazla kilolu ve 37 hastanın da (%42.5) obez olduğu saptandı (Şekil 7).



VKI (Vücut kitle indeksi)

Şekil 7- VKI (Vücut kitle indeksine) göre hastaların dağılım yüzdeleri

Hemoglobin değerlerinin ortalaması 10.6 ± 1.6 gr/dl, albumin değeri ise 3.43 ± 0.51 gr/dl olarak hesaplandı. Periyodik olarak yapılan periton eşitleme testine göre hastaların haftalık Kt/V değeri ortalaması 2.63 ± 1.16 olarak bulundu. Grelin düzeyi minimum 0.67 ng/ml maksimum 35.50 ng/ml tespit edildi, ortalama grelin düzeyi 7.66 ng/ml olarak hesaplandı.

Kadın hastaların grelin düzeyi ortalaması 7.72 ng/ml, erkeklerin ise 7.58 ng/ml bulundu. Grelin düzeyinde cinsiyete göre anlamlı bir fark saptanmadı (Tablo 2).

| | Cinsiyet | Sayı | Ortalama | Standart sapma | p değeri |
|----------------|--------------|-----------|-------------|----------------|-------------|
| Grelin (ng/ml) | Kadın | 47 | 7.72 | 4.62 | 0.87 |
| | Erkek | 40 | 7.58 | 3.70 | |

Tablo 2- Cinsiyete göre ortalama serum grelin düzeyleri

Hastalar 65 yaş altı ve üstü olarak iki gruba ayrıldı. Altmışbeş yaş altı hastaların grelin ortalaması 7.70 ng/ml iken 65 yaş üstünde 7.47 ng/ml olarak bulundu. Yaş gruplarına göre ortalama grelin düzeyinde anlamlı fark bulunmadı (Tablo 3).

| | Yaş aralığı | Sayı | Ortalama | Standart sapma | P değeri |
|-------------------|-------------|------|----------|----------------|-------------|
| Grelın (ng/ml) | <65 | 73 | 7.70 | 4.34 | 0.50 |
| | ≥ 65 | 14 | 7.47 | 3.49 | |

Tablo 3- Yaşa göre ortalama serum grelin düzeyleri

Vücut kitle indeksi 25'in altında olan hastaların grelin düzey ortalması (8.44 ng/ml) yüksek iken VKI değeri 25 ve üstünde olan hastaların grelin düzey ortalması (7.43 ng/ml) düşük bulundu. Vücut kitle indeksine göre ortalama serum grelin düzeyleri arasında istatıksel olarak anlamlı fark bulunmadı (Tablo 4).

| | VKI | Sayı | Ortalama | Standart sapma | p değeri |
|-------------------|------|------|----------|----------------|-------------|
| Grelın (ng/ml) | <25 | 20 | 8.44 | 3.09 | 0.59 |
| | ≥ 25 | 67 | 7.43 | 4.47 | |

VKI (Vücut kitle indeksi)

Tablo 4- VKI (Vücut kitle indeksi)'ne göre ortalama serum grelin düzeyleri

Albumin değeri normal sınırlarda ve normalin altında olan hastaların ortalama serum grelin düzeyleri arasında istatıksel olarak anlamlı fark görülmedi (7.72 ng/ml' ye karşılık 6.41 ng/ml; p>0.05).

Malnutrisyon inflamasyon skoru kullanılarak yapılan değerlendirmede MIS'a göre malnutrisyonu olan hastaların ortalama serum grelin düzeyinin malnutrisyonu olmayanlara göre daha yüksek olduğu ancak farkın istatıksel olarak anlamlı olmadığı bulundu (8.22 ng/ml'e karşı 6.99 ng/ml, p: 0.155) (Tablo 5).

| | MIS değeri | Sayı | Ortalama | Standart sapma | p değeri |
|-------------------|------------|------|----------|----------------|--------------|
| Grelın (ng/ml) | <6 | 40 | 6.99 | 1.95 | 0.155 |
| | ≥ 6 | 47 | 8.22 | 5.39 | |

Tablo 5- MIS (Malnutrisyon inflamasyon skoru)'na göre malnutrisyon varlığına göre ortalama serum grelin düzeyleri

Grelin düzeyi ile hastaların Beck Depresyon ölçeği kullanılarak elde edilen veriler kıyaslandığında depresif bulguları olan hastaların olmayanlara göre ortalama grelin düzeyi daha düşük (7.32 ng/ml'e karşı 7.78 ng/ml) bulundu. Depresif bulguları olan ve olmayan hastaların ortalama serum grelin düzeyleri arasında istatistiksel olarak anlamlı fark saptanmadı (Tablo 6).

| | Beck skoru | Sayı | Ortalama | Standart sapma | p değeri |
|-------------------|------------|-----------|-------------|----------------|-------------|
| Grelin (ng/ml) | <17 | 62 | 7.78 | 4.82 | 0.64 |
| | ≥ 17 | 25 | 7.32 | 1.98 | |

Tablo 6- Beck Depresyon skoru ve grelin seviyesi

Hastalar Hb değeri 11 gr/dl altı ve üstü olarak iki gruba ayrıldı. Hemoglobin değeri 11 gr/dl altında olan hastaların ortalama serum grelin düzeyi 7.68 ng/ml olup hemoglobin değeri daha yüksek olan gruba çok yakın (7.63 ng/ml) bulundu. Hemoglobin değerine göre ortamları serum grelin düzeyleri arasında istatistiksel olarak anlamlı fark saptanmadı (Tablo 7) .

| | Hemoglobin (gr/dl) | Sayı | Ortalama | Standart sapma | P değeri |
|-------------------|-----------------------|-----------|-------------|----------------|-------------|
| Grelin (ng/ml) | <11 | 45 | 7.68 | 3.07 | 0.65 |
| | ≥ 11 | 42 | 7.63 | 5.18 | |

Tablo 7- Hemoglobin değerine göre ortalama serum grelin düzeyleri

Residüel renal volumü 200 cc üstünde olan hastaların ortalama serum grelin düzeyi residüel renal volümü 200 cc altında olanlara göre daha düşük olduğu ancak farkın istatistiksel olarak anlamlı olmadığı bulundu (7.46 ng/ml'e karşı 8.34 ng/ml, p: 0.059; Tablo 8).

| | RRV (cc) | Sayı | Ortalama | Standart sapma | P değeri |
|-------------------|-------------|-----------|-------------|----------------|--------------|
| Grelin (ng/ml) | <200 | 20 | 8.34 | 3.37 | 0.059 |
| | ≥ 200 | 67 | 7.46 | 4.42 | |

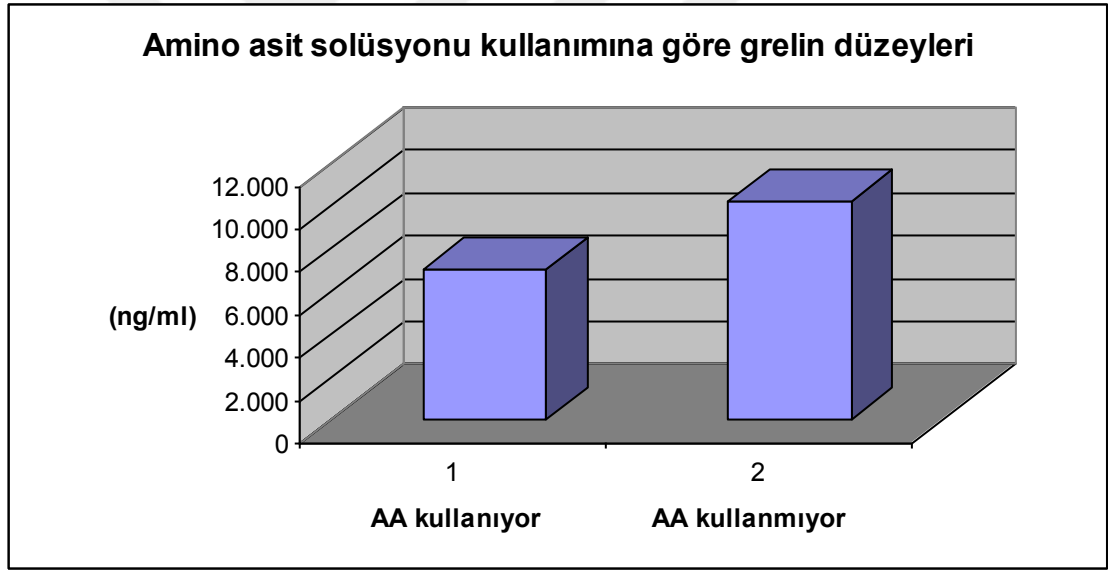
RRV (Residüel renal volum)

Tablo 8- Grelin ve residüel renal volum arasındaki ilişki

Amino asit içeren solüsyon kullanan hastaların ortalama serum grelin düzeyi kullanmayanlara göre anlamlı olarak daha yüksek bulundu (10.17 ng/ml'ye karşı 7 ng/ml, p:0.004) (Tablo 9).

| | Amino asit içeren solüsyon | Sayı | Ortalama | Standart sapma | P değeri |
|----------------|----------------------------|-----------|--------------|----------------|--------------|
| Grelın (ng/ml) | Kullanmıyor | 69 | 7.00 | 2.44 | 0.004 |
| | Kullanıyor | 18 | 10.17 | 7.56 | |

Tablo 9- Amino asit içelikli solüsyon kullanımına göre ortalama serum grelin düzeyleri



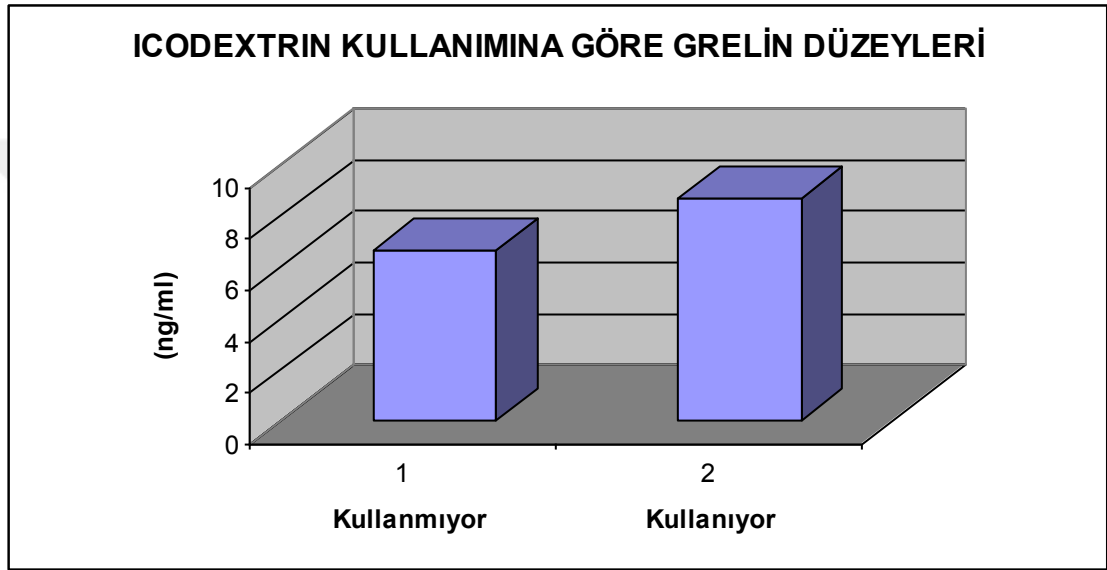
AA (Amino asit içelikli solüsyon)

Şekil 8- Amino asit içelikli solüsyon kullanımına ortalama serum grelin düzeyleri

İkodekstrin içelikli periton solüsyonu kullanan hasta grubunun serum grelin düzeylerinin kullanmayanlara göre yüksek olduğu bulundu (8.69 ng/ml'e karşı 6.61 ng/ml; p:0.02, Tablo 10).

| | İkodekstrin içerikli solüsyon | Sayı | Ortalama | Standart sapma | P değeri |
|-------------------|-------------------------------------|-----------|-------------|-------------------|-------------|
| Grelın (ng/ml) | Kullanmıyor | 43 | 6.61 | 2.8 | 0.02 |
| | Kullanıyor | 44 | 8.69 | 5.04 | |

Tablo 10- İkodekstrin içerikli solüsyon kullanımına göre ortalama serum grelin düzeyleri



Şekil 9- İkodekstrin içerikli solüsyon kullanımına göre ortalama serum grelin düzeyleri

Grelın düzeyi ile araştırılan diğeri parametreler arasındaki korelasyon ilişkileri Tablo11’de verilmiştir .

| | <i>Korelasyon katsayısı</i> | <i>p değeri</i> |
|---|-----------------------------|-----------------|
| VKI (kg/cm²) | -0.043 | 0.6 |
| MIS | +0.081 | 0.15 |
| Beck skoru | -0.05 | 0.64 |
| Hemoglobin (gr/dl) | +0.049 | 0.65 |
| Ferritin (mg/dl) | +0.024 | 0.82 |
| CaxP (mg²/dl²) | -0.082 | 0.44 |
| PTH (pg/ml) | -0.01 | 0.35 |
| CRP (mg/dl) | -0.035 | 0.74 |
| nPCR(gr/kg/gün) | -0.08 | 0.45 |
| SAPD süresi (ay) | -0.5 | 0.42 |
| Albumin (gr/dl) | -0.032 | 0.76 |

VKI (Vücut kitle indeksi)

MIS (Malnutrisyon İnflamasyon Skoru

SAPD (Sürekli Ayaktan Ambulatuvar Periton Diyalizi)

nPCR (Normalized Protein Catabolic Rate)

Tablo 11- Grelin ve diğer değişkenler arasındaki korelasyon ilişkisi

5. TARTIŞMA

Son dönem böbrek hastalığı olan hasta grubunun yaş ortalaması artmakta fakat ne yazık ki mortalite halen yüksek seyretmektedir. Bu hasta grubunda mortaliteye etki eden faktörlerin başında kardiyovasküler hastalıklar, malnutrisyon, kronik inflamasyon ve infeksiyonlar gelmektedir (91).

Protein enerji malnutrisyonu (PEM) risk faktörleri arasında önlenebilir ve kısmen tedavi edilebileceği için önemli bir sorundur. Protein enerji malnutrisyonuna yol açan etkenler; üremiye bağlı iştahsızlık ve endokrin bozukluklar, KBH'na eşlik eden hastalıklar, diyetle yapılan kısıtlamalar, diyaliz tedavisi esnasında olan kayıplar, enfeksiyon varlığı, artan oksidatif ve karbonil stres ve özellikle kronik inflamasyon olarak sayılabilir (198). Kronik böbrek hastalığında üremi ile gelişen iştah kaybının nedeni tam olarak çözülememiştir. Son dönem böbrek hastalığında iştahın regülasyonunda leptin geni üzerinde durulmuş fakat leptinin iştah kaybı üzerindeki etkisini gösteren anlamlı veri elde edilememiştir (92-96).

Grelin vücudun enerji dengesini düzenlerken, hipotalamustaki iştah bölgesi üzerinden uyarıcı etki yapar. Grelin, leptini antagonize ederken beslenmeyi ve vücut ağırlığını artırıcı oreksijenik nöropeptid olan nöropeptid Y salgılanmasını sağlamaktadır (97). Grelin infüzyonu ile insanlarda gıda alımında artış sağlanmıştır (97,98). Yoshimoto ve ark. (99) yaptıkları çalışmada SDBH 'da grelin ve deacil grelin düzeyinin sağlıklı bireylere kıyasla 2.8 katı olduğunu göstermişlerdir. Bu hastalarda malnutrisyona sekonder tıpkı kardiyak kaşeksi ya da anoreksiya nervosada olduğu gibi grelin düzeyinde artış olduğu görülmüştür (100-102). Obezitede ise grelin düzeyinin, leptin ve plasma insulin seviyesi ile ters orantılı olarak azaldığı gösterilmiştir (103). Yapılan bir çalışmada periton diyalizi yapan hastalarda glukoz absorpsiyonu sonrası grelin seviyesini ölçülmüştür. Çalışma sonunda kontrol grubuyla kıyaslandığında grelin seviyesinde plasma insulin, leptin seviyesi ve vücut yağ oranı ile ters orantılı olarak artış olduğu görülmüştür (104).

Ateroskleroz ve kardiyovasküler hastalıkların progresyonunda inflamasyon ve PEM önemli yer tutmaktadır (199). Bu nedenle kronik inflamasyonun ve beslenme bozukluklarının düzeltilmesi, primer sorunun çözülmesi yanında kardiyovasküler sağkalımı da olumlu etkilediği için çok önemlidir. Periton diyalizi uygulayan hastalar düzenli aralıklarla malnutrisyon açısından değerlendirilmeli ve

tespiti durumunda önlemlerin alınması gereklidir.

Malnutrisyon inflamasyon skoru kullanılarak değerlendirilen hastaların %54'ünde malnutrisyon bulguları tespit edildi bu oran literatürde tespit edilen %40 değerinden daha yüksek bulundu (200). Bu yüksek değer in ülkemizin halen gelişmekte olduğu ve literatürde yapılan çalışmaların çoğunlukla gelişmiş ülkelerde gerçekleştirildiği gerçeğine bağlanabilir. Malnutrisyon inflamasyon skoru ile yapılan ölçümlerde tespit edilen malnutrisyon bulgularının güvenilirliği hemodiyaliz ve periton diyaliz hasta grubu üzerinde farklı çalışmalarda kanıtlanmış ve önemli bir mortalite göstergesi olarak literatürde kabul görmüştür (201,202).

Çalışmamızda SAPD ve APD programında olan hastaların grelin seviyesi ortalaması, daha önce yapılan çalışmalarda bulunan sağlıklı birey değerlerine göre yaklaşık 1.6 kat fazla bulundu (203). Yapılan çalışmalarda periton diyalizi yapan hastalarda grelin düzeyi hemodiyaliz hastalarına göre istatistiksel olarak anlamlı olmamakla beraber daha yüksek bulundu (69). Çalışmamızda sağlıklı kontrol grubu olmadığı için elde edilen veriler ancak daha önce saptanmış sağlıklı bireylerin grelin düzeyleri ile kıyaslanabildi.

Grel in seviyesinin ve metabolizmasının üzerinde böbreklerin, HD ve PD'nin etkili olduğu unutulmamalı ve ölçümler bu veriler değerlendirilerek yorumlanmalıdır. Çalışmamızda sadece desaçil grelin seviyesi ölçüldü ve periton diyalizinin grelin seviyesi üzerine olan etkisi göz ardı edildi. Yine residüel renal fonksiyonu olan ve olmayanlar hastaların ortalama serum grelin düzeyleri arasında istatistiksel olarak anlamlı farklılık saptandı. Residüel renal fonksiyonu olan hastalarda grelin seviyesinin düşük bulunması grelinin vücuttan atılmasında böbreklerin önemli bir rolü olduğu gerçeğini desteklemektedir.

Bu çalışmada kadın ve erkek hastaların grelin düzeyi arasında anlamlı bir fark bulunamadı, literatürde de benzer şekilde cinsiyet ile grelin düzeyi arasında farklılık bulunamamıştır (3,4).

Son Dönem Böbrek Hastalığında depresyon tanısı üremik semptomlarla sık olarak karışmaktadır (120-123). Hemodiyaliz hastalarında depresif bozukluklara %20 ile %30 arasında rastlanmaktadır (121). Beck Depresyon Ölçeği skorları ile renal replasman tedavisine (RRT) başlangıç tarihi arasında daha önce yapılan çalışmalarda bir ilişki bulunamamıştır (128,129). Hastaların depresyon tanısı ile hastaneye yatışı

ise erken dönemden çok RRT başlangıcından 2 yıl sonrası olmaktadır (119). İki yılı aşkın depresyon tanısı ile izlenen SDBH olan bireylerde hastaneye yatışın ve hastanede kalış süresinin uzadığı tespit edilirken, mortalite üzerinde demografik ve medikal faktörlerle eşleştirildiğinde anlamlı bir fark olmadığı görülmüştür (130). Son dönem böbrek hastalığında depresyon hastaların morbiditesini olumsuz yönde etkilemektedir. Hastaların üzerindeki olumsuz etkileri; immunolojik ve stres yanıtında değişiklik yaparak, beslenme durumunu etkileyerek, tedaviye uyumu bozarak ya da medikal ve RRT 'ne ulaşımı engelleyerek yapmaktadır (120-122,128).

Beck depresyon ölçeği kullanılarak değerlendirilen hastaların % 28.7'de depresif bulgular olduğu tespit edildi. Bu oran literatürde daha önce tespit edilen % 26 değerine yakın bulunmuştur (119). Beck Depresyon Ölçeği (BDÖ) bu hasta grubunda depresyon tanısını koymak için güvenli bir yöntem olarak kabul görmüştür (120,122,124-126). Hastalarda BDÖ skorunun 14-16 arası olması artmış depresif semptomların varlığı için güvenilir bulunmuştur (121,124-127). Farklı depresyon ölçekleri kullanılarak yapılan çalışmalarda depresyon prevalansının son yıllarda SDBH grubunda daha da arttığı gösterilmiştir.

Malnutrisyon ve depresyon arasındaki ilişkiyi gösteren farklı çalışmalar vardır, bunların bir kısmında ilişki olduğu görülürken bir kısmında da anlamlı bir bağ olmadığı belirtilmiştir (157-159). Friend ve ark. yaptığı bir çalışmada depresyonun serum albumin seviyesinde düşmeye neden olduğu ve malnutrisyona zemin hazırladığı belirtilmiştir (159). Kronik böbrek hastalığında sık rastlanan kaşeksinin artmış TNF ve kortizol seviyesine sekonder geliştiği, bozulmuş karbonhidrat metabolizmasının kaşeksinin devamı için gerekli olduğu ispatlanmıştır (141,160,161).

Grelın gen polimorfismi ile depresyon arasında ilişki ilk defa Nakashima ve ark. tarafından 2008 yılında gösterilmiştir (83). Fareler üzerinde yapılan çalışmalar sonucunda grelinin kronik stres durumunda koruyucu bir mekanizma ile kalori alımını arttırdığı ve antidepresan etki yaptığı düşünülmüştür(84). Grelinin antidepresan etkisinin hipotalamik oreksin içeren nöronları uyarak yaptığı düşünülmüştür. Lutter ve ark. bulgularının tam tersine olarak Asakawa ve ark. 2001 yılında grelinin kronik stres durumunda anksiojenik etki yaptığını öne sürmüştür

(85). Farelerde grelinin intraventriküler ve intraperitoneal verilmesiyle anksiojenik etkiler tespit edilmiştir.

Yapılan çalışmalarda depresyonda olanlarla normal popülasyon kıyaslandığında noktürnal grelin seviyesinde farklılık olmadığı kanıtlanmıştır (86). Çalışmada 4 yıllık antidepresan tedavisi sonrası gözlenen grelin seviyesindeki artışın aslında psikopatolojik iyileşmeden çok gözlenen kilo artışa neden olduğu düşünülmüştür. Schmid ve ark. 2005 yılında gönüllüler üzerinde yaptığı çalışmada bir gecelik açlık sonrası intravenöz grelin injeksiyonu yapılan bireylerde duygu durumunun düzeldiği ve kendilerini iyi hissettikleri gösterilmiştir (87). Yine depresif erkeklere pulsatil grelin verilmiş ve Befindlichkeits-Skalası kullanılarak kendilerini daha iyi hissettikleri gösterilmiştir (88). Fakat bu etki depresif kadınlarda gözlenmemiştir. Kadınların duygu durumunda artış ya da değişiklik olmamıştır. Daha önce yapılan insan deneylerinde grelin uygulanması sonrası uyku düzeninde ve depresif duygu bulgularında düzelmeye tespit edilmiştir. Çalışmamızda hastaların depresif bulgularının varlığı ile ortalama serum grelin düzeyleri arasında anlamlı fark tespit edilmedi. Daha fazla depresif bulguları olan hastalarda grelin seviyesi daha düşük bulundu. Bu durum grelin verilmesiyle depresif bulguların düzelmesi gerçeğiyle paralellik göstermektedir.

Hastaların vücut kitle indekslerinin ortalaması, 30.16 ± 7.20 olarak hesaplandı. Hastaların 20'sinin (%23) VKI 'ne göre normal kiloda olduğu, %34.5'nin fazla kilolu ve 37 hastanın da (%42.5) obez olduğu görüldü. Periton diyalizi yapan hastaların genel olarak VKI 'nın yüksek olduğu ve homojen bir grup oluşturduğu tespit edildi. Grelinin VKI arasında anlamlı bir ilişki bulunmaması hasta grubunun homojen oluşuna bağlandı. Obezite, düşük GH ve GAH seviyeleri ile tanımlanmaktadır. Ancak birçok araştırmacı, bu iki yaklaşım arasında hiçbir ilişki olmadığını rapor etmiştir. Araştırmalar, grelin seviyesinin obez bireylerde zayıf bireylere göre daha düşük olduğu gösterilmiştir. Diyetle verilen kilolar, dolaşımdaki grelin seviyesinde artışa neden olmaktadır. Grelinin vücut ağırlığıyla ilişkisi insüline bağlı olarak düzenlenmekte, vücuttaki yağ miktarı veya yağ dağılımından etkilenmektedir. Yemek öncesi ve sonrasında desaçile grelin düzeyleri artışının obez kişilerde normal bireylere nazaran daha az olduğu görülmüştür (71).

Hastaların Hb, albumin ve kreatinin değerleri ile grelin arasında ilişki tespit

edilemedi. Literatürde kreatinin ile grelin arasında bir tek çalışmada anlamlı ilişki tespit edilmiştir (99). Bunun yanında birçok araştırmacı albumin ile grelin arasında anlamlı ilişki bulmuştur. Fakat Hb ve grelin arasında literatürde anlamlı ilişki gösterilmemiştir.

Periton diyalizi uygulayan hastalarda plasma grelin seviyesini birden fazla parametre etkilemektedir. Grelın metabolizması ve sekresyonunu etkileyen bu nedenleri aydınlatacak literatürde sınırlı sayıda çalışma vardır. Periton geçirgenlik özelliklerinin ve solüsyon bekleme zamanının grelin düzeyine etkisinin değerlendirildiği bir çalışmada, Chang ve ark. peritoneal grelin klirensi ile diyalizat-peritoneal kreatinin (D/Pcr) oranı arasında pozitif korelasyon varlığını göstermişlerdir (204). Bu çalışmada plasma grelin düzeyi ile BMI, bel-kalça oranı, açlık insulin seviyesi ve TG seviyesi arasında negatif korelasyon tespit edilmiştir. Plasma grelin seviyesi ile sol ventrikül hacmi, sol ventrikül hacim indeksi ve kan basıncı arasında ise pozitif korelasyon görülmüştür. Çalışmaya alınan tüm hastaların glukoz içerikli periton solüsyonu kullandığı belirtilmiş, fakat farklı glukoz konsantrasyonlarının peritoneal grelin klirensi üzerine etkisi değerlendirilmemiştir.

Ayala ve arkadaşlarının yaptığı hemodiyaliz ve periton diyalizi uygulayan hastaların grelin seviyelerinin karşılaştırıldığı çalışmada periton diyalizi yapmakta olan hastaların periton sıvılarının özellikleri belirtilmemiştir (104). Bu çalışmada periton solüsyonlarının grelin seviyesi üzerindeki olası etkileri göz önüne alınmamıştır.

Greline benzer şekilde tokluk halinde vücutta düzeyi yükselen ve oral gıda alımını inhibe eden peptid YY düzeyinin periton hastalarında intraperitoneal glukoz içerikli solüsyon verilmesi sonrası değerlendirildiği bir çalışmada eş zamanlı plazma grelin seviyesi değerlendirilmeye alınmıştır (205,206). Bu çalışmalarda periton diyalizi yapmakta olan hastalarda peptid YY ve grelin seviyesi normal popülasyona göre yüksek bulunmuştur. Fakat oral glukoz ya da yüksek konsantrasyonlu glukoz içerikli periton solüsyonu kullanımı ile grelin ve peptid YY düzeyinde provakatif bir yükselme sağlanamamıştır. Bu çalışmada gece ikodesktrin içeren periton solüsyonu kullanımı ile grelin seviyesi arasındaki ilişki ve olası farklılık değerlendirilmemiştir.

Farklı periton solüsyonlarının grelin seviyesi üzerinde etkisinin değerlendirildiği tek çalışma Fontan ve ark. tarafından 2012 yılında yapılmıştır

(207). Bu çalışmada klasik yüksek glukoz yıkım ürünleri (GDP) içeren zengin laktat bazlı periton diyaliz solüsyonları (L) ile düşük GDP içeren bikarbonat- laktat bazlı (BL) yeni periton diyaliz solüsyonları 5 haftalık uygulama sonrası karşılaştırılmıştır. Hastalar uygulama sonrası periton yeterliliği, PET, genel biyokimya belirteçleri bakılarak değerlendirilmiştir. Daha spesifik olarak sitokin, adipokinin (leptin ve adiponektin) ve kısa dönemde iştahı düzenleyen gastrointestinal peptid [grelin,peptid YY, kolesistokinin, glukogan-like peptide 1 (GLP1)] düzeyleri değerlendirilmiştir. Her iki grup karşılaştırıldığında biyokimyasal belirteçler, periton yeterliliği ve geçirgenliğinde fark görülmemiştir. Fakat BL solüsyonu kullanan grupta istatistiksel olarak anlamlı yüksek adiponektin, GH ve açillenmiş-grelin (aktif) seviyesi bulunmuştur. İki grup arasında sitokin, leptin ve diğer GIS peptid seviyesi açısından fark bulunmamıştır.

Mevcut çalışmada sadece grelin ile amino asit ve ikodekstrin içeren periton solüsyonu kullanımı arasında istatistiksel olarak anlamlı ilişki tespit edildi. Her iki solüsyonu kullanan hasta grubunda ortalama serum grelin düzeyi anlamlı olarak yüksek bulundu. Mevcut bulgular beslenme bozukluğu, ultrafiltrasyon yetersizliği ve malnutrisyon varlığı olan hastalarda serum grelin düzeyinin artışına bağlanabilir. Yine de intraperitoneal uygulanan sıvıların biyokimyasal özellikleri, peritonun geçirgenlik ve diğer fizyolojik özellikleri hastaların grelin düzeyini etkileyeceği akılda tutulmalıdır. Bu konuda yapılacak hayvan deneyleri periton diyaliz uygulanan hastalarda grelin seviyesi üzerinde nelerin etkin olduğunu aydınlatmak adına çok yararlı olacaktır.

6- SONUÇ VE ÖNERİLER

Mevcut çalışmada sağlıklı kontrol grubu olmayışı, hastaların demografik ve fiziki özellikler açısından homojen dağılışı ve grelin metabolizması üzerindeki değişkenlerin eşitlenmemesi nedeniyle sonuçlar etkilenmiş olabilir. İleride yapılacak hayvan deneyleri ile farklı periton solüsyonlarının periton üzerinde doğrudan yaptığı değişiklikler değerlendirilmeli ve plazma grelin seviyesine etkisi ispatlanmalıdır.

7-ÖZET

Amaç: Grelin, en fazla mide fundusunda salgılanan iştah artırıcı ve büyüme hormonu salgılatıcı etkisi olan bir hormondur. Bu çalışmada periton diyaliz programında olan hastalarda serum grelin düzeyleri ölçülerek hastaların beslenme durumları, depresif semptomları, klinik ve laboratuvar belirteçleriyle olan ilişkisini değerlendirmek amaçlanmıştır.

Gereç ve Yöntemler: Çalışmaya 87 periton diyalizi (PD) hastası alındı. Hastaların serum grelin düzeyleri, demografik ve laboratuvar verileri değerlendirildi. Beck depresyon ölçeği ve malnütrisyon inflamasyon skoru (MIS) tüm hastalara uygulandı; grelin ile ilişkisi değerlendirildi.

Bulgular: Ortalama serum grelin düzeyi 7.66 ± 4.20 pg/ml olarak ölçüldü, bu değer literatürde sağlıklı bireyler için raporlanan değerden yüksek olduğu saptandı. Grelin düzeyleri ile VKI, MIS ve Beck depresyon skorları arasında anlamlı ilişki tespit edilemedi. Beck depresyon ölçeği kullanılarak değerlendirilen hastaların, depresif bulguları ile serum grelin düzeyi arasında anlamlı ilişki tespit edilmedi. Amino asit içeren solüsyon kullanan hastaların ortalama serum grelin düzeyleri kullanmayanlara göre daha yüksek bulundu ($p:0.004$). İkodekstrin içeren periton diyaliz solüsyonu kullanan hasta grubunun ortalama serum grelin düzeylerinin kullanmayanlara göre daha yüksek olduğu bulundu ($p:0.02$).

Sonuç: Serum grelin düzeyi, PD hastalarında yükselmektedir. Serum grelin düzeyini etkileyen birden fazla parametre bulunmaktadır. Kendi içinde homojen dağılım gösteren ve çoğunluğunun VKI yüksek olan hasta grubumuzda grelin ile malnütrisyon, depresif bulguları, VKI ve diğer laboratuvar belirteçleri arasında anlamlı ilişki tespit edilememiştir.

8- ABSTRACT

Aim: Ghrelin, predominantly secreted by the fundus of stomach, is an orexigenic hormone with appetite increasing and growth hormone secretory actions. In this study, by measuring serum ghrelin levels in PD patients, it was aimed to evaluate its relationship with nutritional status, depressive symptoms and clinical and laboratory markers.

Material and Methods: The study included 87 peritoneal dialysis (PD) patients. Serum ghrelin levels, demographic and laboratory data of the patients were evaluated. Beck Depression Inventory, and malnutrition inflammation score (MIS) was performed in all patients and their relationship with ghrelin was evaluated.

Results: The mean serum ghrelin level was 7.66 ± 4.20 pg / ml, and this value was found to be higher than the value reported in the literature for healthy individuals. No significant relationship between ghrelin levels and BMI, MIS and the Beck depression scores could be detected. No significant relationship was detected between ghrelin levels and depressive findings obtained from Beck Depression Inventory. The mean serum ghrelin levels in patients using amino acid-containing solutions were higher than non-users ($p = 0.004$). Similarly the serum ghrelin levels of the patients using Icodextrin-containing solutions were found to be significantly higher than non-users ($p = 0.02$).

Conclusion: Serum ghrelin levels rise in PD patients. There are multiple parameters that affect the level of serum ghrelin. In our relatively homogeneous study group comprised of mostly patients with high BMI, significant relationship were not detected between ghrelin and malnutrition, depressive symptoms, BMI and other laboratory markers.

Anahtar Kelimeler: Grelin, Kronik Böbrek Hastalığı, Malnutrisyon

Key Words: Grelin, Chronic Kidney Disease, Malnutrition

9- REFERANSLAR

- 1- Kojima M, Hosoda H, Date Y, Nakazato M, Matsuo H, Kangawa K. Ghrelin is a growth hormone-releasing acylated peptide from stomach. *Nature*. 1999; 402: 656-659.
- 2- Aydin S, Geckil H, Zengin F, Ozercan IH, Karatas F, Aydin S, Turgut-Balik D, Ozkan Y, Dagli F, Celik V. Ghrelin in plants: What is the function of an appetite hormone in plants? *Peptides*. 2006; 27: 1597-1602.
- 3- Tizzano M, Sbarbati A. Hormone fatty acid modifications: Gram negative bacteria and vertebrates demonstrate common structure and function. *Med Hypotheses*. 2006; 67: 513-516.
- 4- Aydin S. Ghrelin may be an universal peptide in all living organisms. *T J Med Sci*. 2007;37(2):123-124.
- 5- Korbonits M, Goldstone AP, Gueorguiev M, Grossman AB. Ghrelin-a hormone with multiple functions. *Front in Neuroend*. 2004; 25: 27-68.
- 6- Kojima M, Kangawa K. Ghrelin: structure and function. *Physiol Rev*. 2005; 85: 495-522.
- 7- Aydin S, Ozkan Y, Caylak E, Aydin S. Ghrelin and its biochemical functions. *Turkiye Klinikleri. J Med Sci*. 2006; 26: 272-283.
- 8- Aydin S, Aydin S, Ozkan Y, Kumru S. Ghrelin is present in human colostrum, transitional and mature milk. *Peptides*. 2006; 27: 878-882.
- 9- Kierson JA, Dimatteo DM, Locke RG, Mackley AB, Spear ML. Ghrelin and cholecystokinin in term and preterm human breast milk. *Acta Paediatr*. 2006;95: 991-995.
- 10- Aydin S, Ozercan IH, Dagli F, Aydin S, Kumru S, Kilic N, Sahin I, Ozercan MR. Ghrelin is present in human teeth. *J Biochem Mol Biol*. 2007; May 31;40(3):368-72
- 11- Gnanapavan S, Kola B, Bustin SA, Morris DG, McGee P, Fairclough P, Bhattacharya S, Carpenter R, Grossman AB, Korbonits M. The tissue distribution of the mRNA of ghrelin and subtypes of its receptor, GHS-R, in humans. *Clin Endocrinol Metab*. 2002; 87: 2988-2991.

- 12- Wren AM, Seal LJ, Cohen MA, Brynes AE, Frost GS, Murphy KG, Dhillon WS, Ghatei MA, Bloom SR. Ghrelin enhances appetite and increases food intake in humans. *J Clin Endocrinol Metab.*;2001; 86 (12): 5992.
- 13- Aydin S. Proposal for the abbreviation of ghrelin--the appetite hormone. *Horm Res.* 2006; 66 (4): 206.
- 14- Groschl M, Uhr M, Kraus T. Evaluation of the comparability of commercial ghrelin assays. *Clin Chem.*2004; 50 (2): 457-458.
- 15- Kaiya H, Darras VM, Kangawa K. Ghrelin in Birds: Its structure, distribution and function. *The Journal of Poultry Science.* 2007; 44 (1): 18.
- 16- Nakahara K, Nakagawa M, Baba Y, Sato M, Toshinai K, Date Y, Nakazato M, Kojima M, Miyazato M, Kaiya H, Hosoda H, Kangawa K, Murakami N. Maternal ghrelin plays an important role in rat fetal development during pregnancy. *Endocrinology.* 2006; 147 (3): 1333-1342.
- 17- Popovic V, Svetel M, Djurovic M, Petrovic S, Doknic M, Pekic S, Miljic D, Milic N, Glodic J, Dieguez C, Casanueva FF, Kostic V. Circulating and cerebrospinal fluid ghrelin and leptin: potential role in altered body weight in Huntington's disease. *Eur J Endocrinol.* 2004; 151 (4): 451-455.
- 18- Aydin S, Halifeoglu I, Ozercan IH, Erman F, Kilic N, Aydin S, Ilhan N, Ozkan Y, Akpolat N, Sert L, Caylak E. A comparison of leptin and ghrelin levels in plasma and saliva of young healthy subjects. *Peptides.* 2005; 26: 647-652.
- 19- Aydin S, Ozercan HI, Aydin S, Ozkan Y, Dagli F, Oguzoncul F. Biological rhythm of saliva ghrelin in human. *Biol. Rhythm Res.* 2006; 37: 169-177.
- 20- Groschl M, Topf HG, Bohlender J, Zenk J, Klusmann S, Dotsch J, Rascher W, Rauh M. Identification of ghrelin in human saliva: production by the salivary glands and potential role in proliferation of oral keratinocytes. *Clin Chem.* 2005; 51: 997-1006.
- 21- Groschl M, Topf HG, Rauh M, Kurzai M, Rascher W, Kohler H. Postprandial response of salivary ghrelin and leptin to carbohydrate uptake. *Gut.*2006; 55: 433-434.
- 22- Aydin S. Discrepancy of milk ghrelin level. *Acta Paediatr.* 2007; 96 (2): 320.
- 23- Henson MC, Castracane VD. Leptin in pregnancy: an update. *Biol Reprod.* 2006; 74 (2): 218-229.

- 24- Moschos S, Chan JL, Mantzoros CS. Leptin and reproduction: a review. *Fertil Steril*. 2002; 77 (3): 433-444.
- 25- Date Y, Murakami N, Kojima M, Kuroiwa T, Matsukura S, Kangawa K, Nakazato M. Central effects of a novel acylated peptide, ghrelin, on growth hormone release in rats. *Biochem Biophys Res Commun*. 2000; 275 (2): 477-480.
- 26- Arvat E, Di Vito L, Broglio F, Papotti M, Muccioli G, Dieguez C, Casanueva FF, Deghenghi R, Camanni F, Ghigo E. Preliminary evidence that Ghrelin, the natural GH secretagogue (GHS)-receptor ligand, strongly stimulates GH secretion in humans. *J Endocrinol Invest*. 2000; 23 (8): 493-495.
- 27- Peino R, Baldelli R, Rodriguez-Garcia J, Rodriguez-Segade S, Kojima M, Kangawa K, Arvat E, Ghigo E, Dieguez C, Casanueva FF. Ghrelin-induced growth hormone secretion in humans. *Eur J Endocrinol*. 2000; 143 (6): 11-14.
- 28- Date Y, Murakami N, Toshinai K, Matsukura S, Nijijima A, Matsuo H, Kangawa K, Nakazato M. The role of the gastric afferent vagal nerve in ghrelin-induced feeding and growth hormone secretion in rats. *Gastroenterology*. 2002; 123 (4): 1120-1128.
- 29- Tümer A. *Endokrinolojiye Giriş* (1989), s. 1-4, Hacettepe Üniversitesi, Ankara.
- 30- Zhang JV, Ren PG, Avsian-Kretchmer O, Luo CW, Rauch R, Klein C, Hsueh AJ. Obestatin, a peptide encoded by the ghrelin gene, opposes ghrelin's effects on food intake. *Science*. 2005; 310 (5750): 996-999.
- 31- Nagaya N, Kojima M, Uematsu M, Yamagishi M, Hosoda H, Oya H, Hayashi Y, Kangawa K. Hemodynamic and hormonal effects of human ghrelin in healthy volunteers. *Am J Physiol Regul Integr Comp Physiol*. 2001; 280 (5): R1483-R1487.
- 32- Nagaya N, Kangawa K. Ghrelin, a novel growth hormone-releasing peptide, in the treatment of chronic heart failure. *Regul Pept*. 2003; 114 (2-3), 71-77.
- 33- Ahnfelt-Ronne I, Nowak J, Olsen UB. (2001) Do growth hormone-releasing peptides act as ghrelin secretagogues? *Endocrine*. 14 (1): 133-135.
- 34- Fukushima N, Hanada R, Teranishi H, Fukue Y, Tachibana T, Ishikawa H, Takeda S, Takeuchi Y, Fukumoto S, Kangawa K, Nagata K, Kojima M. Ghrelin directly regulates bone formation. *Bone Miner Res*. 2005; 20 (5): 790-798.
- 35- Correia ML, Morgan DA, Sivitz WI, Mark AL, Haynes WG. Leptin acts in the central nervous system to produce dose-dependent changes in arterial pressure. *Hypertension*. 2001; 37: 936- 942.

- 36- Lin Y, Matsumura K, Fukuhara M, Kagiya S, Fujii K, Iida M. Ghrelin acts at the nucleus of the solitary tract to decrease arterial pressure in rats. *Hypertension* 2004; 43 (5), 977-982.
- 37- Sibilio V, Bresciani E, Lattuada N, Rapetti D, Locatelli V, De Luca V, Dona F, Netti C, Torsello A, Guidobono F. Intracerebroventricular acute and chronic administration of obestatin minimally affect food intake but not weight gain in the rat. *J Endocrinol Invest.* 2006;29 (11): RC31-RC34.
- 38- Zizzari P, Longchamps R, Epelbaum J, Bluet-Pajot MT. Obestatin partially affects ghrelin stimulation of food intake and GH secretion in rodents. *Endocrinology.* 2007; 148 (4): 1648-53.
- 39- Le Roux CW, Neary NM, Halsey TJ, Small CJ, Martinez-Isla AM, Ghatei MA, Theodorou NA, Bloom SR. Ghrelin does not stimulate food intake in patients with surgical procedures involving vagotomy. *J Clin Endocrinol Metab.* 2005; 90 (8): 4521-4524
- 40- Arnold M, Mura A, Langhans W, Geary N. Gut vagal afferents are not necessary for the eating-stimulatory effect of intraperitoneally injected ghrelin in the rat. *J Neurosci.* 2006; 26 (43): 11052-11060.
- 41- Arvat E, Maccario M, Di Vito L, Broglio F, Benso A, Gottero C, Papotti M, Muccioli G, Dieguez C, Casanueva FF, Deghenghi R, Camanni F, Ghigo E. Endocrine activities of ghrelin, a natural growth hormone secretagogue (GHS), in humans: comparison and interactions with hexarelin, a nonnatural peptidyl GHS, and GH-releasing hormone. *J Clin Endocrinol Metab.* 2001; 86 (3): 1169-1174.
- 42- Kasimay O, Iseri SO, Barlas A, Bangir D, Yegen C, Arbak S, Yegen BC. Ghrelin ameliorates pancreaticobiliary inflammation and associated remote organ injury in rats. *Hepatology Res.* 2006; 36 (1): 11-19.
- 43- Allison, K.C., Ahima, R.S., O'Reardon, J.P., Dinges, D.F., Sharma, V., Cummings, D.E., Heo, M., Martino, N.S., Stunkard, A.J., Neuroendocrine profiles associated with energy intake, sleep, and stress in the night eating syndrome. *J. Clin. Endocrinol. Metab.* 2005;90, 6214–6217.
- 44- Berilgen, M.S., Mungen, B., Ustundag, B., Demir, C. Serum ghrelin levels are enhanced in patients with epilepsy. *Seizure* 2006; 15, 106–111.

- 45-Copinschi, G., Leproult, R., Van Onderbergen, A., Caufriez, A., Cole, K.Y., Schilling, L.M., Mendel, C.M., De Lepeleire, I., Bolognese, J.A., Van Cauter, E. Prolonged oral treatment with MK-677, a novel growth hormone secretagogue, improves sleep quality in man. *Neuroendocrinology* 1997; 66, 278–286.
- 46- Guldner, J., Schier, T., Friess, E., Colla, M., Holsboer, F., Steiger, A. Reduced efficacy of growth hormone-releasing hormone in modulating sleep endocrine activity in the elderly. *Neurobiol. Aging* 1997;18, 491–495
- 47- Obál Jr., F., Floyd, R., Kapás, L., Bodosi, B., Krueger, J.M. Effects of systemic GHRH on sleep in intact and in hypophysectomized rats. *Am. J. Physiol. Endocrinol. Metab.* 1996; 270, E230–E237.
- 48- Malik, S., McGlone, F., Bedrossian, D., Dagher A. Ghrelin modulates brain activity in areas that control appetitive behavior. *Cell Metab* 2008; 7, 400–409.
- 49- Camurdan MO, Bideci A, Demirel F, Cinaz P. Serum ghrelin, IGF-I and IGFBP-3 levels in children with normal variant short stature. *Endocr J.* 2006; 53 (4): 479-484.
- 50- Selimoglu MA, Altinkaynak S, Ertekin V, Akcay F. Serum ghrelin levels in children with celiac disease. *J Clin Gastroenterol.* 2006; 40 (3): 191-194.
- 51- Peracchi M, Conte D, Terrani C, Pizzinelli S, Gebbia C, Cappiello V, Spada A, Bardella MT. Circulating ghrelin levels in celiac patients. *Am J Gastroenterol.* 2003; 98 (11): 2474-2478.
- 52- Shiiya T, Nakazato M, Mizuta M, Date Y, Mondal MS, Tanaka M, Nozoe S, Hosoda H, Kangawa K, Matsukura S. Plasma ghrelin levels in lean and obese humans and the effect of glucose on ghrelin secretion. *J Clin Endocrinol Metab.* 2002; 87 (1): 240-244.
- 53- Tolle V, Kadem M, Bluet-Pajot MT, Frere D, Foulon C, Bossu C, Dardennes R, Mounier C, Zizzari P, Lang F, Epelbaum J, Estour B. Balance in ghrelin and leptin plasma levels in anorexia nervosa patients and constitutionally thin women. *J Clin Endocrinol Metab.* 2003; 88 (1): 109-116.
- 54- Kojima S, Nakahara T, Nagai N, Muranaga T, Tanaka M, Yasuhara D, Masuda A, Date Y, Ueno H, Nakazato M, Naruo T. Altered ghrelin and peptide YY responses to meals in bulimia nervosa. *Clin Endocrinol (Oxf).* 2005; 62 (1): 74-78.

- 55- Capristo E, Farnetti S, Mingrone G, Certo M, Greco AV, Addolorato G, Gasbarrini G. Reduced plasma ghrelin concentration in celiac disease after gluten-free diet treatment. *Scand J Gastroenterol.* 2005; 40 (4): 430-436.
- 56- Poykko SM, Kellokoski E, Horkko S, Kauma H, Kesaniemi YA, Ukkola O. Low plasma ghrelin is associated with insulin resistance, hypertension, and the prevalence of type 2 diabetes. *Diabetes.* 2003; 52 (10): 2546-2553.
- 57- Bunt JC, Salbe AD, Tschop MH, DelParigi A, Daychild P, Tataranni PA. Cross-sectional and prospective relationships of fasting plasma ghrelin concentrations with anthropometric measures in pima Indian children. *J Clin Endocrinol Metab.* 2003; 88 (8): 3756-3761.
- 58- Ukkola O, Poykko SM, Antero Kesaniemi Y. Low plasma ghrelin concentration is an indicator of the metabolic syndrome. *Ann Med.* 2006;38 (4): 274-279.
- 59- Bideci A, Camurdan MO, Cinaz P, Demirel F. Ghrelin, IGF-I and IGFBP-3 levels in children with type 1 diabetes mellitus. *J Pediatr Endocrinol Metab.* 2005; 18 (12): 1433-1439.
- 60- Masaoka T, Suzuki H, Hosoda H, Ota T, Minegishi Y, Nagata H, Kangawa K, Ishii H. Enhanced plasma ghrelin levels in rats with streptozotocin-induced diabetes. *FEBS Lett.* 2003; 541 (1-3): 64-68.
- 61- Bolkent S, Yanardag R, Bolkent S, Mutlu O, Yildirim S, Kangawa K, Minegishi Y, Suzuki H. The effect of zinc supplementation on ghrelin-immunoreactive cells and lipid parameters in gastrointestinal tissue of streptozotocin-induced female diabetic rats. *Mol Cell Biochem.* 2006; 286 (1-2): 77-85.
- 62- Altinova AE, Toruner FB, Akturk M, Elbeg S, Yetkin I, Cakir N, Arslan M. Reduced serum acylated ghrelin levels in patients with hyperthyroidism. *Horm Res.* 2006; 65 (6): 295-299.
- 63- Riis AL, Hansen T K, Moller N, Weeke J, Jorgensen JO. Hyperthyroidism is associated with suppressed circulating ghrelin levels. *J Clin Endocrinol Metab.* 2003; 88 (2): 853-857.
- 64- Onal EE, Cinaz P, Atalay Y, Turkyilmaz C, Bideci A, Akturk A, Okumus N, Unal S, Koc E, Ergenekon E. Umbilical cord ghrelin concentrations in small-and appropriate for-gestational age newborn infants: relationship to anthropometric markers. *J Endocrinol.* 2004;180 (2): 267-271.

- 65- Murata M, Okimura Y, Iida K, Matsumoto M, Sowa H, Kaji H, Kojima M, Kangawa K, Chihara K. Ghrelin modulates the downstream molecules of insulin signaling in hepatoma cells. *J Biol Chem.* 2002; 277 (7): 5667-5674.
- 66- Tacke F, Brabant G, Kruck E, Horn R, Schoffski P, Hecker H, Manns MP, Trautwein C. Ghrelin in chronic liver disease. *J Hepatol.* 2003; Apr;38(4):447-54.
- 67- Aydin S, Ozercan IH, Dagli F, Aydin S, Dogru O, Celebi S, Akin O, Guzel SP. Ghrelin immunohistochemistry of gastric adenocarcinoma and mucoepidermoid carcinoma of salivary gland. *Biotech Histochem.* 2005; 80 (3-4): 163-168.
- 68- Mottershead M, Karteris E, Barclay JY, Suortamo S, Newbold M, Randeve H, Nwokolo CU. Immunohistochemical and quantitative mRNA assessment of ghrelin expression in gastric and oesophageal adenocarcinoma. *J Clin Pathol.* 2006; 60 (4): 405-9.
- 69- Yoshimoto A, Mori K, Sugawara A, Mukoyama M, Yahata K, Suganami T, Takaya K, Hosoda H, Kojima M, Kangawa K, Nakao K. Plasma ghrelin and desacyl ghrelin concentrations in renal failure. *J Am Soc Nephrol.* 2002; 13 (11): 2748-2752.
- 70- Ozkaya O, Buyan N, Bideci A, Gonen S, Ortac E, Fidan K, Cinaz P, Soylemezoglu O. Osteoprotegerin and RANKL Serum Levels and Their Relationship with Serum Ghrelin in Children with Chronic Renal Failure and on Dialysis. *Nephron Clin Pract.* 2007; 105 (4): c153-c158.
- 71- Cummings DE. Ghrelin and the short- and long-term regulation of appetite and body weight. *Physiol Behav.* 2006; 89 (1): 71-84.
- 72- Ataseven H, Bahcecioglu IH, Kuzu N, Yalniz M, Celebi S, Erensoy A, Ustundag B. The Levels of Ghrelin, Leptin, TNFalpha, and IL-6 in Liver Cirrhosis and Hepatocellular Carcinoma due to HBV and HDV Infection. *Mediators Inflamm.* 2006; (4): 78380.
- 73- Greco R, Latini G, Chiarelli F, Iannetti P, Verrotti A. Leptin, ghrelin, and adiponectin in epileptic patients treated with valproic acid. *Neurology.* 2005; 65 (11): 1808-1809.
- 74- Berilgen MS, Mungen B, Ustundag B, Demir C. Serum ghrelin levels are enhanced in patients with epilepsy. *Seizure.* 2006; 15 (2): 106-111.
- 75- Harsch IA, Konturek PC, Koebnick C, Kuehnlein PP, Fuchs FS, Pour Schahin S, Wiest GH, Hahn EG, Lohmann T, Ficker JH. Leptin and ghrelin levels in patients

with obstructive sleep apnoea: effect of CPAP treatment. *Eur Respir J.* 2003; 22 (2): 251-257.

76- Ulukavak Ciftci T, Kokturk O, Bukan N, Bilgihan A. Leptin and grelin levels in patients with obstructive sleep apnea syndrome. *Respiration.* 2005;72 (4): 395-401.

77- Darendeliler F, Aycan Z, Cetinkaya E, Vidilisan S, Bas F, Bideci A, Demirel F, Darcan S, Buyukgebiz A, Yildiz M, Berberoglu M, Arslanoglu I, Bundak R. Effects of Growth Hormone on Growth, Insulin Resistance and Related Hormones (Grelin, Leptin and Adiponectin) in Turner Syndrome. *Horm Res.* 2007; 68 (1): 1-7.

78- Koutkia P, Meininger G, Canavan B, Breu J, Grinspoon S. Metabolic regulation of growth hormone by free fatty acids, somatostatin, and grelin in HIV lipodystrophy. *Am J Physiol Endocrinol Metab.* 2004; 286 (2): E296-303.

79- Nishizawa T, Suzuki H, Nomoto Y, Masaoka T, Hosoda H, Mori M, Ohara T, Morishita T, Kangawa K, Hibi T. Enhanced plasma grelin levels in patients with functional dyspepsia. *Aliment Pharmacol Ther.* 2006; 24 (Suppl 4): 104-110.

80- Abiko Y, Suzuki H, Masaoka T, Nomura S, Kurabayashi K, Hosoda H, Kangawa K, Hibi T. Enhanced plasma grelin levels in *Helicobacter pylori*-colonized, interleukin-1-receptor type 1-homozygous knockout (IL-1R1^{-/-}) mice. *World J Gastroenterol.* 2005;11 (27): 4148-4153.

81- Salles N, Menard A, Georges A, Salzmann M, de Ledinghen V, de Mascarel A, Emeriau JP, Lamouliatte H, Megraud F. Effects of *Helicobacter pylori* infection on gut appetite peptide (Leptin, Grelin) expression in elderly inpatients. *J Gerontol A Biol Sci Med Sci.* 2006; 61 (11): 1144-1150.

82- Osawa H, Kita H, Ohnishi H, Nakazato M, Date Y, Bowlus CL, Ishino Y, Watanabe E, Shiiya T, Ueno H, Hoshino H, Satoh K, Sugano K. Changes in plasma grelin levels, gastric grelin production, and body weight after *Helicobacter pylori* cure. *J Gastroenterol.* 2006; 41 (10): 954-961.

83- Nakashima, K., Akiyoshi, J., Hatano, K., Hanada, H., Tanaka, Y., Tsuru, J., Matsushita, H., Kodama, K., Isogawa, K., Ghrelin gene polymorphism is associated with depression, but not panic disorder. *Psychiatr. Genet.* 2008; 18, 257.

84- Nakashima, K., Akiyoshi, J., Hatano, K., Hanada, H., Tanaka, Y., Tsuru, J., Matsushita, H., Kodama, K., Isogawa, K. Ghrelin gene polymorphism is associated with depression, but not panic disorder. *Psychiatr. Genet.* 2008; 18, 257.

- 85- Asakawa, A., Inui, A., Kaga, T., Yuzuriha, H., Nagata, T., Fujimiya, M., Katsuura, G., Makino, S., Fujino, M.A., Kasuga . A role of ghrelin in neuroendocrine and behavioral responses to stress in mice. *Neuroendocrinology* 2001 74, 143–147.
- 86- Kluge, M., Schüssler, P., Schmid, D., Uhr, M., Kleyer, S., Yassouridis, A., Steiger, A. Ghrelin plasma levels are not altered in major depression. *Neuropsychobiology* 2009 59, 199–204.
- 87- Schmid, D.A., Held, K., Ising, M., Uhr, M., Weikel, J.C., Steiger, A. Ghrelin stimulates appetite, imagination of food, GH, ACTH and cortisol, but does not affect leptin in normal controls. *Neuropsychopharmacology* 2005; 30, 1187–1192.
- 88- Kluge, M., Schüssler, P., Dresler, M., Schmidt, D., Yassouridis, A., Uhr, M., Steiger, A. Effects of ghrelin on psychopathology, sleep and secretion of cortisol and growth hormone in patients with major depression. *J. Psychiatr. Res.* 2011; 45, 421–426.
- 89- Otto, B., Cuntz, U., Fruehauf, E., Wawarta, R., Folwaczny, C., Riepl, R.L., Heiman, M.L., Lehnert, P., Fichter, M., Tschöp, M. Weight gain decreases elevated plasma ghrelin concentrations of patients with anorexia nervosa. *Eur. J. Endocrinol.* 2001; 145, R5–R9.
- 90- Paik, K.H., Jin, D.K., Song, S.Y., Lee, J.E., Ko, S.H., Song, S.M., Kim, J.S., Oh, Y.J., Kim, S.W., Lee, S.H., Kim, S.H., Kwon, E.K., Choe, Y.H. Correlation between fasting plasma ghrelin levels and age, body mass index (BMI), BMI percentiles, and 24-hour plasma ghrelin profiles in Prader–Willi syndrome. *J. Clin. Endocrinol. Metab.* 2004; 89, 3885–3889
- 91- Stenvinkel P, Barany P, Chung S-H, Lindholm B, Heimbürger O. A comparative analysis of nutritional parameters as predictors of outcome in male and female ESRD patients. *Nephrol Dial Transplant* 2002; 17: 1266–1274
92. Stenvinkel P, Lonnqvist F, Schalling M. Molecular studies of leptin: implications for renal disease. *Nephrol Dial Transplant* 1999; 14: 1103–1112
93. Young GA, Woodrow G, Kendall S et al. Increased plasma leptin/fat ratio in patients with chronic renal failure: a cause of malnutrition? *Nephrol Dial Transplant* 1997; 12: 2318–2323

94. Odamaki M, Furuya R, Yoneyama T et al. Association of the serum leptin concentration with weight loss in chronic hemodialysis patients. *Am J Kidney Dis* 1999; 33: 361–368
95. Stenvinkel P, Lindholm B, Lonnqvist F, Katzarski K, Heimbürger O. Increases in serum leptin during peritoneal dialysis are associated with inflammation and a decrease in lean body mass. *J Am Soc Nephrol* 2000; 11: 1303–1309
96. Merabet E, Dagogo-Jack S, Coyne DW et al. Increased plasma leptin concentrations in end-stage renal disease. *J Clin Endocrinol Metab* 1997; 82: 847–850
- 97- Nakazato M, Murakami N, Date Y et al. A role for ghrelin in the central regulation of feeding. *Nature* 2001; 409: 194–198
- 98- Wren AM, Seal LJ, Cohen MA et al. Ghrelin enhances appetite and increases food intake in humans. *J Clin Endocrinol Metab* 2001; 86: 5992–5995
- 99- Yoshimoto A, Mori K, Sugawara A et al. Plasma ghrelin and desacyl ghrelin concentrations in renal failure. *J Am Soc Nephrol* 2002; 13: 2748–2752
- 100- Wisse BE, Frayo RS, Schwartz MW, Cummings DE. Reversal of cancer anorexia by blockade of central melanocortin receptors in rats. *Endocrinology* 2001; 14: 3292–3301
- 101- Nagaya N, Uematsu M, Kojima M et al. Elevated circulating levels of ghrelin in cachexia associated with chronic heart failure: relationships between ghrelin and anabolic/catabolic factors. *Circulation* 2001; 104: 2034–2038
- 102- Otto B, Cuntz U, Fruehauf E et al. Weight gain decreases elevated plasma ghrelin concentrations of patients with anorexia nervosa. *Eur J Endocrinol* 2001; 145: 669–673
- 103- Tschoöp M, Weyer C, Tataranni PA, Devanarayan V, Ravussin E, Heiman ML. Circulating ghrelin levels are decreased in human obesity. *Diabetes* 2001; 50: 707–709
- 104- Ayala E, Pecoits-Filho R, Heimbürger O, Lindholm B, Nordfors L, Stenvinkel P. Associations between plasma ghrelin levels and body composition in end-stage renal disease: a longitudinal study. *Nephrol Dial Transplant* 2004;19: 421–426

- 105- Baldelli R, Otero XL, Camina JP, Gualillo O, Popovic V, Dieguez C, Casanueva FF. Growth hormone secretagogues as diagnostic tools in disease states. *Endocrine*. 2001;14 (1): 95-99.
- 106- Deghenghi R, Broglio F, Papotti M, Muccioli G, Ghigo E. Targeting the grelin receptor: orally active GHS and cortistatin analogs. *Endocrine*. 2003; 22 (1): 13-18.
- 107- Guney Y, Ozel Turkcu U, Hicsonmez A, Nalca Andrieu M, Kurtman C. Grelin may reduce radiation-induced mucositis and anorexia in head-neck cancer. *Med Hypotheses*. 2007;68 (3): 538-540.
- 108- Chang L, Ren Y, Liu X, Li WG, Yang J, Geng B, Weintraub NL, Tang C. Protective effects of grelin on ischemia/reperfusion injury in the isolated rat heart. *J Cardiovasc Pharmacol*. 2004; 43(2): 165-170.
- 109- Fukushima N, Hanada R, Teranishi H, Fukue Y, Tachibana T, Ishikawa H, Takeda S, Takeuchi Y, Fukumoto S, Kangawa K, Nagata K, Kojima M. Grelin directly regulates bone formation. *Bone Miner Res*. 2005; 20 (5): 790-798.
- 110- Trudel L, Tomasetto C, Rio MC, Bouin M, Plourde V, Eberling P, Poitras P. Grelin/motilin-related peptide is a potent prokinetic to reverse gastric postoperative ileus in rat. *Am J Physiol Gastrointest Liver Physiol*. 2002; 282 (6): G948-G952.
- 111- Selye H: *The stress of life*, New York, McGraw-Hill, 1956
- 112- McEwen B: Protecting and damaging effects of mediators of stress: Elaborating and testing the concepts of allostasis and allostatic load. *Ann N Y Acad Sci* 896: 30–47, 1999
- 113- McEwen B: Protective and damaging effects of stress mediators. *N Engl J Med* 338: 171–179, 1998
- 114- Sterling P, Eyer J Allostasis: A new paradigm to explain arousal pathology. In: *Handbook of Life Stress, Cognition and Health*, 1st Ed., edited by Fisher S, Reason J, London, England, John Wiley, 1988, pp 629–649
- 115- McEwen BS, Stellar E: Stress and the individual. Mechanisms leading to disease. *Arch Int Med* 1993; 153: 2093–2101
- 116- Rabkin R, Kitaji J: Renal metabolism of peptide hormones. *Miner Electrolyte Metab* 1983; 9: 212–226
- 117- Katz AI, Emmanouel DS: Metabolism of polypeptide hormones by the normal kidney and uremia. *Nephron* 22: 69–80, 1978

- 118- Stenvinkel P, Pecoits-Filho R, Lindholm B: Leptin, ghrelin, and proinflammatory cytokines: Compounds with nutritional impact in chronic kidney disease? *Adv Ren Replace Ther* 2003; 10: 332–345
- 119- Kimmel PL, Thamer M, Richard C, Ray NF: Psychiatric illness in patients with endstage renal disease. *Am J Med* 105: 214–221, 1998
- 120- Kimmel PL: Depression in patients with chronic renal disease: What we know and what we need to know. *Psychosom Res* 53: 951–956, 2002
- 121- Cukor D, Peterson RA, Cohen SD, Kimmel PL: Depression in end-stage renal disease hemodialysis patients. *Nat Clin Pract Nephrol* 2: 678–687, 2006
- 122- Kimmel PL, Peterson RA: Depression in end-stage renal disease patients treated with hemodialysis: Tools, correlates, outcomes, and needs. *Sem Dialysis* 8: 91–97, 2005
- 123- Smith MD, Hong BA, Robson AM: Diagnosis of depression in patients with end-stage renal disease. Comparative analysis. *Am J Med* 9: 160–166, 1985
- 124- Craven JL, Rodin GM, Littlefield C: The Beck Depression Inventory as a screening device for major depression in renal dialysis patients. *Int J Psych Med* 18: 365–374, 1988
- 125- Watnick S, Wang PL, Demadura T, Ganzini L: Validation of two depression screening tools in dialysis patients. *Am J Kidney Dis* 46: 919–924, 2005
- 126- Hedayati SS, Bosworth HB, Kuchibhatla M, Kimmel PL, Szczech LA: The predictive value of self-reported questionnaires compared to physician diagnosis of depression in end stage renal disease patients receiving chronic hemodialysis. *Kidney Int* 69:1662–1668, 2006
- 127- Cukor D, Coplan J, Brown C, Friedman S, Cromwell-Smith A, Peterson RA, Kimmel PL: Depression and anxiety in urban hemodialysis patients, *Clin J Am Soc Nephrol* 2007;2: 484–490
- 128- Kimmel PL, Weihs KL, Peterson RA: Survival in hemodialysis patients: The role of depression. *J Am Soc Nephrol* 1993; 4: 12–27
- 129- Kimmel PL, Peterson RA, Weihs KL, Simmens SJ, Alleyne S, Cruz I, Veis JH: Multiple measurements of depression predict mortality in a longitudinal study of chronic hemodialysis patients. *Kidney Int* 2000; 57: 2093–2098

- 130- Hedayati SS, Grambow SC, Szczech LA, Stechuchak KM, Allen AS, Bosworth HB: Physician-diagnosed depression as a correlate of hospitalizations in patients receiving long-term hemodialysis. *Am J Kidney Dis* 2005; 46: 642–649
- 131- Barden N: Implication of the hypothalamic-pituitary-adrenal axis in the pathophysiology of depression. *J Psychiatry Neurosci* 2004; 29: 185–193
- 132- Segerstrom SC, Miller GE: Psychological stress and the human immune system: A meta-analytic study of 30 years of inquiry. *Psych Bull* 2004; 130: 601–630
- 133- Dickerson SS, Kemeny ME: Acute stressors and cortisol responses: A theoretical integration and synthesis of laboratory research. *Psych Bull* 2004; 130: 355–391
- 134- Miller GE, Cohen S, Ritchey AK: Chronic psychological stress and the regulation of pro-inflammatory cytokines: A glucocorticoid-resistance model. *Health Psychol* 2002; 21: 531–541
- 135- Kiecolt-Glaser JK, McGuire L, Robles TF, Glaser R: Psychoneuroimmunology: Psychological influences on immune function and health. *J Con Clin Psych* 2002; 70: 537–547
- 136- Strouse TB: The relationship between cytokines and pain/depression: A review and current status. *Curr Pain Headache Rep* 2007; 11: 98–103
- 137- Kuo HK, Yen CJ, Chang CH, Kuo CK, Chen JH, Sorond F: Relation of C-reactive protein to stroke, cognitive disorders, and depression in the general population: systematic review and meta-analysis. *Lancet Neurol* 2005; 4: 371–380
- 138- Yirmiya N, Weidenfeld J, Pollak Y, Morag M, Morag A, Avitsur R, Barak O, Reichenberg A, Cohen E, Shavit Y, Ovadia H: Cytokines, depression due to a general medical condition and antidepressant drugs. In: *Cytokines, Stress, and Depression*, edited by Dantzer R, Wollman EE, Yirmiya R, New York, Kluwer Academic/Plenum Publishers, 1999, pp 283–316
- 139- Schiepers O, Wichers M, Maes M: Cytokines and major depression. *Prog Neuro-Psychopharmacol Biol Psychiatry* 2005; 29: 201–217
- 140- Brydon L, Steptoe A: Stress-induced increases in interleukin-6 and fibrinogen predict ambulatory blood pressure at 3-year follow-up. *J Hypertens* 2005; 23: 1001–1007

- 141- Kimmel PL, Phillips TM, Simmens SJ, Peterson RA, Weihs KL, Alleyne S, Cruz I, Yanovski JA, Veis JH: Immunologic function and survival in hemodialysis patients. *Kidney Int* 1998; 54: 236–244
- 142- Owen WF, Lowrie EG: C-reactive protein as an outcome predictor for maintenance hemodialysis patients. *Kid Int* 1998; 54: 627–636
- 143- Zoccali C, Benedetto FA, Mallamaci F: Inflammation is associated with carotid atherosclerosis in dialysis patients. *J Hypertension* 2000; 18: 1207–1213
- 144- Stenvinkel P, Barany P, Heimbürger O: Mortality, malnutrition, and atherosclerosis in ESRD: What is the role of interleukin-6 *Kidney Int Suppl* 2002;80: 103–108
- 145- Stenvinkel P, Lindholm B, Heimbürger M: Elevated serum levels of soluble adhesion molecules predict death in pre-dialysis patients: Association with malnutrition, inflammation, and cardiovascular disease. *Nephrol Dial Transplant* 2000; 15: 1624–1630
- 146- Kimmel PL, Peterson RA, Weihs KL, Shidler NR, Simmens SJ, Alleyne S, Cruz I, Yanovski JA, Veis JH, Phillips TM: Marital conflict, gender and survival in urban hemodialysis patients. *J Am Soc Nephrol* 2000; 11: 1518–1525
- 147- Stenvinkel P, Ketteler M, Johnson R, Lindholm B, Pecoits-Filho R, Riella M, Cederholm T, Girndt M: Interleukin-10, IL-6, and TNF-alpha: Central factors in the altered cytokine network of uremia-the good, bad, and the ugly. *Kidney Int* 2005 ;67: 1216–1233
- 148- Girndt M, Ulrich C, Kaul H, Sester U, Sester M, Kohler H: Uremia-associated immune defect: The IL-10-CRP axis. *Kidney Int* 2003; 84: S76–S79
- 149- Stenvinkel P, Alvestrand A: Inflammation in end-stage renal disease: Sources, consequences, and therapy. *Sem Dialysis* 2002;15: 329–337
- 150- Qureshi AR, Alvestrand A, Divino-Filho JC: Inflammation, malnutrition, and cardiac disease as predictors of mortality in hemodialysis patients. *J Am Soc Nephrol* 2002; 13: S28–S36
- 151- Stenvinkel P: Inflammatory and atherosclerotic interactions in the depleted uremic patient. *Blood Purif* 2001;19: 53–61
- 152- Ross R. Atherosclerosis: An inflammatory disease: *N Engl J Med* 1999; 340: 115–126

- 153- Ranjit N, Roux-Diez AV, Shea S, Cushman M, Seeman T, Jackson SA, Ni H: Psychosocial factors and inflammation in the Multi-Ethnic Study of Atherosclerosis. *Arch Intern Med* 2007; 167: 174–181
- 154- Penninx BW, Kritchevsky SB, Yaffe K, Newman AB, Simonsick EM, Rubin S, Ferrucci L, Harris T, Pahor M: Inflammatory markers and depressed mood in older persons: Results from the Health, Aging and Body Composition Study. *Biol Psychiatry* 2003; 54: 566–572
- 155- Tiemeier H, Hofman A, van Tuijl HR, Kiliaan AJ, Meijer J, Breteler MM: Inflammatory proteins and depression in the elderly. *Epidemiology* 2003; 14: 103–107
- 156- Musselman DL, Evans DL, Nemeroff CB: The relationship of depression to cardiovascular disease: Epidemiology, biology, and treatment. *Arch Gen Psychiatry* 1998; 55:580–592
- 157- Kimmel PL, Peterson RA, Weihs KL, Simmens SJ, Alleyne S, Cruz I, Veis JH: Psychosocial factors, behavioral compliance and survival in urban hemodialysis patients. *Kidney Int* 1998; 54: 245–254
- 158- Koo JR, Yoon JW, Kim SG, Lee YK, Oh KH, Kim GH, Kim HJ, Chae DW, Noh JW, Lee SK, Son BK: Association of depression with malnutrition in chronic hemodialysis patients. *Am J Kidney Dis* 2003;41: 1037–1042
- 159- Vazquez I, Valderrabano F, Jofre R, Fort J, Lopez-Gomez JM, Moreno F, Sanz Guajardo D; Spanish Cooperative Renal Patients Quality of Life Study Group: Psychosocial factors and quality of life in young hemodialysis patients with low comorbidity. *J Nephrol* 2003; 16: 886–894
- 160- Mak RH, Cheung W, Cone RD, Marks DL: Leptin and inflammation-associated cachexia in chronic kidney disease. *Kidney Int* 2006; 69: 794–797
- 161- Himmelfarb J, Holbrook D, McMonagle E, Robinson R, Nye L, Spratt D: Kt/V, nutritional parameters, serum cortisol, and insulin growth factor-1 levels and patient outcome in hemodialysis. *Am J Kidney Dis* 1994; 24: 473–479
- 162- Kaveh K, Kimmel PL: Compliance in hemodialysis patients: Multidimensional measures in search of a gold standard. *Am J Kidney Dis* 2001; 37: 244–266, 2001
- 163- Leggat JE Jr: Adherence with dialysis: focus on mortality risk. *Semin Dial* 2005;18: 137–141

- 164- Unruh ML, Evans IV, Fink NE, Powe NR, Meyer KB; Choices for Healthy Outcomes in Caring for End-Stage Renal Disease (CHOICE) Study: Skipped treatments, markers of nutritional nonadherence, and survival among incident hemodialysis patients. *Am J Kidney Dis* 2005; 46: 1107–1116
- 165- Leggat JE Jr, Orzol SM, Hulbert-Shearon TE, Golper TA, Jones CA, Held PJ, Port FK: Noncompliance in hemodialysis: Predictors and survival analysis. *Am J Kidney Dis* 1998 ;32: 139–145
- 166- Kimmel PL: Psychosocial factors in dialysis patients. *Kidney Int* 2001;59: 1599–1613
- 167- Kurella M, Kimmel PL, Young BS, Chertow GM: Suicide in the United States end-stage renal disease program. *J Am Soc Nephrol* 2005; 16: 774–781
- 168- US Renal Data System, USRDS 2004 Annual Data Report: Atlas of End-Stage Renal Disease in the United States, Bethesda, National Institutes of Health, National Institute of Diabetes and Digestive and Kidney Diseases, 2004
- 169- Neu S, Kjellstrand CM: Stopping long-term dialysis: An empirical study of withdrawal of life-supporting treatment. *N Engl J Med* 1986; 314: 14–20
- 170- Cohen LM, Germain MJ: The psychiatric landscape of withdrawal. *Semin Dialysis* 2005;18: 147–153
- 171- Cohen LM, Germain MJ, Poppel DM: Practical considerations in dialysis withdrawal: “To have that option is a blessing.” *JAMA* 2003; 289: 2113–2119
- 172- Murtagh F, Cohen LM, Germain M: Dialysis discontinuation: Quo vadis? *Adv Chron Kidney Dis* 2007; 14: 379–401
- 173- McDade-Montez EA, Christensen AJ, Cvengros JA, Lawton WJ: The role of depression symptoms in dialysis withdrawal. *Health Psychol* 2006; 25: 198–204
- 174- Martin CR, Tweed AE, Metcalfe MS: A psychometric evaluation of the Hospital Anxiety and Depression Scale in patients diagnosed with end-stage renal disease. *Br J Clin Psychol* 2004; 43: 51–64
- 175- Martin CR, Thompson DR: Utility of the Hospital Anxiety and Depression Scale in patients with end-stage renal disease on continuous ambulatory peritoneal dialysis. *Psych Health Med* 1999; 4: 369–376
- 176- Jadoulle V, Hoyois P, Jadoul M: Anxiety and depression in chronic hemodialysis: Some somatopsychic determinants. *Clin Nephrol* 2005; 63: 113–118

- 177- Cukor D, Coplan J, Brown C, Friedman S, Cromwell-Smith A, Peterson RA, Kimmel PL: Depression and anxiety in urban hemodialysis patients, *Clin J Am Soc Nephrol* 2007; 2: 484–490
- 178- Sareen J, Jacobi F, Cox BJ, Belik SL, Clara I, Stein MB: Disability and poor quality of life associated with comorbid anxiety disorders and physical conditions. *Arch Intern Med* 166 2006; 2109–2116
- 179- Taskapan H, Ates F, Kaya B, Emul M, Kaya M, Taskapan C, Sahin I: Psychiatric disorders and large interdialytic weight gain in patients on chronic haemodialysis. *Nephrology* 2005;10: 15–20
- 180- Yildirim YK, Fadiloglu C: The effect of progressive muscle relaxation training on anxiety levels and quality of life in dialysis patients. *EDTNA ERCA J* 2006; 32: 86–88
- 181-Cohen SD, Norris L, Acquaviva K, Peterson RA, Kimmel PL: Screening, diagnosis, and treatment of depression in patients with end-stage renal disease. *Clin J Am Soc Nephrol* 2007; 2: 1332–1342
- 182- Snow V, Lascher S, Mottur-Pilson C: Pharmacologic treatment of acute major depression and dysthymia. *American College of Physicians–American Society of Internal Medicine. Ann Intern Med* 2000 ;132: 738–742
- 183- Whooley MA, Simon GE: Managing depression in medical outpatients. *N Engl J Med* 2000; 343: 1942–1950
- 184- Mann JJ: Drug therapy: The medical management of depression. *N Engl J Med* 2005; 353:1819–1834
- 185- Watnick S, Kirwin P, Mahnensmith R, Concato J: The prevalence and treatment of depression among patients starting dialysis. *Am J Kidney Dis* 2003; 41: 105–110
- 186- Kimmel PL, Peterson RA: Depression in patients with end-stage renal disease treated with dialysis: Has the time to treat arrived? *Clin J Am Soc Nephrol* 2006;1: 349–352
- 187- Cohen SD, Kimmel PL: Nutritional status, psychosocial issues, and survival in hemodialysis patients. In: *Nutrition and Kidney Disease: A New Era*, edited by Suzuki H, Kimmel PL, Basel, Switzerland, Karger, 2007, pp 1–17
- 188- Cohen LM, Tessier EG, Germain MJ, Levy NB: Update on psychotropic medication use in renal disease. *Psychosomatics* 2004; 45: 34–48

- 189- Finkelstein FO, Finkelstein SH: Depression in chronic dialysis patients: Assessment and treatment. *Nephrol Dial Transplant* 2000; 15: 1911–1913
- 190- Finkelstein FO, Watnick S, Finkelstein SH, Wuerth D: The treatment of depression in patients maintained on dialysis. *J Psychosom Res* 2002; 53: 957–960
- 191- Cohen SD, Perkins V, Kimmel PL: Psychosocial issues in ESRD patients. In: *Handbook of Dialysis*, 4th Ed., edited by Daugirdas J, Ing T, Boston, Little Brown, 2007, pp 455– 461
- 192- Dheenan S, Venkatesan J, Grubb BP, Henrich WL: Effect of sertraline hydrochloride on dialysis hypotension. *Am J Kidney Dis* 1998; 31: 624–630
- 193- Rickels K, Moller HJ: Anxiety: New treatment perspectives. *J Clin Psychiatry* 2002; 63: 2
- 194- Rickels K, Rynn M: Pharmacotherapy of generalized anxiety disorder. *J Clin Psychiatry*, 2002; 63: 9–16
- 195- Sramek JJ, Zarotsky V, Cutler NR: Generalized anxiety disorder. *Drugs* 2002; 62: 1635–1648
- 196- Gale C, Davidson O: Generalized anxiety disorder. *BMJ* 2007; 334: 579–581
- 197- Allgulander C, Sheehan DV: Generalized anxiety disorder: Raising the expectations of treatment. *Psychopharmacol Bull* 36[Suppl 2]: 68–78, 2002
- 198- Kopple JD. Pathophysiology of protein-energy wasting in chronic renal failure. *J Nutr* 1999; 129 (ek 1) : S247-S251.
- 199- Pecoits-Filho R, Lindholm B, Stenvinkel P. The malnutrition, inflammation, and atherosclerosis (MIA) syndrome - the heart of the matter. *Nephrol Dial Transplant* 2002;17 Suppl 11:28-31.
- 200- Abbott KC, Glanton CW, Trespalacios FC, et al. Body mass index, dialysis modality and survival: Analysis of the United States Renal Data System Dialysis Morbidity and Mortality Wave II Study. *Kidney Int.* 2004;65:597-605
- 201- Afşar B, Sezer S, Özdemir FN, Çelik H et al. Malnutrition- Inflammation Score is a Useful Tool in Peritoneal Dialysis Patients, *Perit Dial Int* November/December 2006 vol. 26 no. 6 705-711
- 202- Kalantar-Zadeh K, Kopple J, Block G, Humphreys M, et al. A Malnutrition-Inflammation Score is correlated with morbidity and mortality in maintenance

hemodialysis patients, *AJKD*, Volume 38, Issue 6, December 2001, Pages 1251–1263

203- Perez-Fonta M, Cordido F, Rodriguez-Carmona A, Peteiro J, Garcia-Naveiro R, Garcia-Buela J. Plasma ghrelin levels in patients undergoing haemodialysis and peritoneal dialysis. *Nephrol Dial Transplant* 2004; 19 (8): 2095–2100.

204- Chia-Chu Chang, Ching-Hui Hung, Hung-Lin Chen. Peritoneal transport characteristics and dwelling time significantly impact ghrelin clearance in peritoneal dialysis patients. *Nephrol Dial Transplant* (2007) 22: 224–228

205- Miguel P´erez-Font´an, Fernando Cordido, Ana Rodr´ıguez-Carmona. Short-term regulation of peptide YY secretion by a mixed meal or peritoneal glucose-based dialysate in patients with chronic renal failure. *Nephrol Dial Transplant* (2008) 23: 3696–3703

206- Perez Fontan M, Cordido F, Rodr´ıguez-Carmona A et al. Acute plasma ghrelin and leptin responses to oral feeding or intraperitoneal hypertonic glucose-based dialysate in patients with chronic renal failure. *Kidney Int* 2005; 68: 2877–2885

207- Ana Rodr´ıguez-Carmona, Miguel Pe´rez-Fonta´n, Ana Guitia´n. Effect of low-GDP bicarbonate–lactate-buffered peritoneal dialysis solutions on plasma levels of adipokines and gut appetite-regulatory peptides. A randomized crossover study. *Nephrol Dial Transplant* (2012) 27: 369–374