



**BAŞKENT ÜNİVERSİTESİ**  
**TIP FAKÜLTESİ**  
**İÇ HASTALIKLARI ANABİLİM DALI**

**ERİTROPOETİN TEDAVİSİ ALAN KRONİK HEMODİYALİZ  
HASTALARINDA HEMOGLOBİN STABİLİTESİNİN  
DEĞERLENDİRİLMESİ VE HEMOGLOBİN STABİLİTESİNİN  
KARDİYOVASKÜLER HASTALIK RİSKİ ÜZERİNE ETKİSİ**

**UZMANLIK TEZİ**  
**Dr. Melda ULAŞ GÜNCAN**

**Adana / 2015**



**BAŞKENT ÜNİVERSİTESİ**  
**TIP FAKÜLTESİ**  
**İÇ HASTALIKLARI ANABİLİM DALI**

**ERİTROPOETİN TEDAVİSİ ALAN KRONİK HEMODİYALİZ  
HASTALARINDA HEMOGLOBİN STABİLİTESİNİN  
DEĞERLENDİRİLMESİ VE HEMOGLOBİN STABİLİTESİNİN  
KARDİYOVASKÜLER HASTALIK RİSKİ ÜZERİNE ETKİSİ**

**UZMANLIK TEZİ**

**Dr. Melda ULAŞ GÜNCAN**

**TEZ DANIŞMANI**

**Prof. Dr. Dilek TORUN**

**Bu çalışma Başkent Üniversitesi Tıp ve Sağlık Bilimleri Araştırma Kurulu tarafından onaylanmış (Proje no: KA15/64) ve Başkent Üniversitesi Araştırma fonunca desteklenmiştir.**

**Adana / 2015**

## TEŞEKKÜR

Dört yıllık uzmanlık eğitimim boyunca üzerimde çok emeği olan, akademik anlamda ufkumu genişleten, uzmanlık tezimin tüm aşamalarında büyük katkısı olan danışman hocam Sayın Prof. Dr. Dilek Torun'a, İç Hastalıkları Anabilim Dalı Başkanı Sayın Prof. Dr. Eftal Yücel'e, Adana Uygulama ve Araştırma Hastanesi İç Hastalıkları eski sorumlusu Sayın Prof. Dr. Özgür Özyılkan ve nezninde tüm değerli hocalarıma, uzmanlık eğitimine başladığım ilk günden bu yana bilgi ve deneyimlerinden yararlandığım, medikal ve sosyal her konuda yardım ve desteğini hiçbir zaman esirgemeyen hocam Adana Uygulama ve Araştırma Hastanesi İç Hastalıkları sorumlusu Sayın Prof. Dr. Ayşegül Zümrütdal'a, Başkent Üniversitesi Tıp Fakültesi İç Hastalıkları uzmanlık eğitimimdeki katkılarından dolayı kurucu rektörümüz Sayın Prof. Dr. Mehmet Haberal'a, Rektörümüz Sayın Prof. Dr. Ali Haberal'a, Tıp Fakültesi Dekanımız Sayın Prof. Dr. Haldun Müderrisoğlu'na, eğitimim sırasında ve bu çalışmanın gerçekleşmesinde sağladıkları tüm imkanlardan dolayı Adana Uygulama ve Araştırma Hastanesi Merkez Müdürü Sayın Yrd. Doç. Dr. Turgut Noyan'a ve birlikte çalışmaktan mutluluk duyduğum tüm asistan arkadaşlarıma teşekkür ederim.

Hayat boyu sevgi ve desteklerini hep yanımda hissettiğim annem Bilge Ulaş'a, babam Mehmet Ali Ulaş'a ve canım kardeşim Dr. Burak Ulaş'a ve her zaman yanımda olan sevgili eşim Uzm. Dr. Sabri Güncan'a teşekkür ederim.

**Dr. Melda ULAŞ GÜNCAN**

## ÖZET

Anemi hemodiyaliz tedavisi gören son dönem böbrek yetmezlikli hastalarda hayat kalitesini düşüren en önemli etkenlerden biridir. Bu hastalarda anemi tedavisinde eritropoezi uyaran ilaçlar (ESA) kullanılmaktadır. Kronik böbrek yetmezliğinde hedef hemoglobin (Hb) değeri 11-12 gr/dl olmasına rağmen hastaların büyük çoğunluğunda hemoglobin değerleri normal, yüksek ve düşük değerler arasında dalgalanma göstermekte olup bu dalgalanmanın mortaliteyi artırdığı, kardiyovasküler yapısal değişikliklere yol açtığı öne sürülmektedir. Bu çalışmada ESA tedavisi alan kronik hemodiyaliz hastalarında hemoglobin dalgalanmaları ve bunun kardiyovasküler hastalık riski üzerine etkisini araştırdık.

181 hastanın 12 aylık hemoglobin değerleri incelendi. Hedef Hb düzeyi 11-12 gr/dl aralığı olarak kabul edilip hastalar hemoglobin değerlerine göre sürekli düşük, düşük normal, hedef, normal yüksek, düşük yüksek ve sürekli yüksek olmak üzere 6 gruba ayrıldı. Hemoglobin düzeyindeki değişkenliğe göre gruplar, demografik, laboratuvar özellikler, kullandığı tedaviler, kardiyovasküler hastalık riski, hospitalizasyon ve ölüm sıklığı ve nedenleri açısından karşılaştırıldı.

Toplam 181 hasta 12 aylık ortalama Hb düzeylerine göre sınıflandırıldığında 22 (%12,2) hasta sürekli düşük, 72 (%39,8) hasta düşük-normal, 10 (%5,5) hasta normal-yüksek, 77 (%42,5) hasta düşük-yüksek Hb grubuna dahil oldu. 12 aylık takip süresince Hb değeri sürekli hedefte ve sürekli yüksek olan grupta hasta yoktu. Gruplar diyabet, hipertansiyon, koroner arter hastalığı gibi yandaş hastalıkların varlığı ve diğer demografik özellikler bakımından benzer olup, gruplar arasında mortalite ve kardiyovasküler hastalık gelişimi açısından fark saptanmadı. Yalnızca sürekli düşük Hb grubunda ESA dozları ve kan transfüzyon sayısı diğer gruplara göre anlamlı derecede yüksek saptandı.

Bu çalışmada kronik hemodiyaliz (HD) hastalarında yüksek oranda anemi ve hemoglobin değişkenliği gösterilmiş olup bu etkenlerin kardiyovasküler hastalık riski ve mortalite gibi muhtemel olumsuz sonuçları istatistiksel olarak anlamlı saptanmamıştır. Hb değişkenliği ve kardiyovasküler risk arasındaki ilişkinin araştırılması için daha büyük HD hasta grubunda ileriye dönük çalışmalara ihtiyaç vardır.

**Anahtar Kelimeler:** Hemodiyaliz, anemi, hemoglobin stabilitesi, kardiyovasküler hastalık.

## ABSTRACT

### **Assessment of Hemoglobin Stability and Its Impact on the Risk of Cardiovascular Disease on Chronic Hemodialysis Patients Treated with Erythropoietin**

Anemia is one of the most important problems that reduce the quality of life for end-stage renal disease patients undergoing hemodialysis. Erythropoietin stimulating agents (ESAs) are used for treatment of anemia in these patients. Although target Hb value is 11-12 g/dl in patients with chronic kidney disease, these values show fluctuations in the majority of patients. It has been proposed that these fluctuations increase mortality and cause cardiovascular structural changes. In this study we investigated the effect of fluctuations of hemoglobin for the development of cardiovascular risk in chronic hemodialysis patients under treatment of ESA.

181 patients' hemoglobin values were examined in the last 12 months. Target hemoglobin level was accepted as 11-12 g/dl. Patients were divided into 6 groups according to the level of hemoglobin as; persistently low, low-normal, target, high-normal, low-high, and persistently high. According to the variability in hemoglobin levels groups were compared in terms of the risk of cardiovascular diseases, frequency of hospitalizations and mortality, and demographics, laboratory data, and treatments used.

A total of 181 patients were classified according to Hb levels. 22 patients (12,2%) were in persistently low, 72 were (39.8%) in low-normal, 10 were (5.5%) in normal-high, and 77 were (42.5%) in low-high Hb group. During the 12-month follow-up, there were no patients in target and high Hb group. Groups are distributed uniformly in terms of diabetes, hypertension, coronary artery disease, and in terms of other demographic characteristics. There was no difference in terms of mortality and cardiovascular disease development. Only in persistently low Hb group, the ESA doses and the number of blood transfusion were significantly higher than the other groups.

In this study, high rates of anemia and hemoglobin variability has been shown in chronic hemodialysis (HD) patients. But the potential adverse consequences, such as the development of cardiovascular diseases and mortality were not statistically related to Hb variability. To determine the relationship between hemoglobin variability and cardiovascular risk factors, prospective studies are needed in the larger HD population.

**Key Words:** Hemodialysis, anemia, hemoglobin variability, cardiovascular disease.

# İÇİNDEKİLER

TEŞEKKÜR .....	III
ÖZET .....	IV
ABSTRACT .....	V
İÇİNDEKİLER.....	VI
KISALTMALAR .....	VIII
ŞEKİLLER DİZİNİ.....	IX
TABLolar DİZİNİ.....	X
1. GİRİŞ ve AMAÇ .....	1
2. GENEL BİLGİLER.....	3
2.1. Kronik Böbrek Hastalığı.....	3
2.1.1. Kronik Böbrek Hastalığı Tanımı .....	3
2.1.2. Kronik Böbrek Hastalığı Epidemiyolojisi .....	3
2.1.3. Kronik Böbrek Hastalığı Nedenleri .....	4
2.1.4. Patofizyoloji.....	4
2.1.5. Klinik Özellikler .....	5
2.1.6. Tedavi Prensipleri .....	6
2.1.6.1. Böbreğe Zarar Veren Etkenlerden Kaçınma .....	6
2.1.6.2. Böbrek Hastalıklarının Progresyonunun Önlenmesi ve Geciktirilmesi .....	7
2.1.6.3. Üremik Komplikasyonların Tedavisi.....	7
2.1.6.4. Nefrologa Erken Gönderme .....	9
2.1.6.5. Renal Replasman Tedavisinin Başlanması .....	9
2.1.7. Renal Replasman Tedavileri.....	9
2.1.7.1. Hemodiyaliz .....	10
2.1.7.2. Periton Diyalizi .....	10
2.1.7.3. Renal Transplantasyon .....	10
2.2. KBH ve Anemi .....	11
2.2.1. KBH Anemisinin Patogenezi.....	11
2.2.2. KBH'da Eritropoetin Eksikliği .....	12
2.2.3. KBH Anemisinin Klinik Bulguları ve Sonuçları.....	13
2.2.4. KBH Anemisinin Değerlendirilmesi .....	13

2.2.5. KBH Anemisinin Tedavisi .....	14
2.2.6.1. KBH’da Eritropezi Uyarıcı Ajanlar (ESA) Tedavisi .....	14
2.3. Hemoglobin Değişkenliği .....	17
2.3.1. Hemoglobin Değişkenliğinin Nedenleri .....	18
2.3.2. Hb Değişkenliğinin Ölçümü .....	18
2.3.3. Hb Değişkenliğinin Klinik Sonuçları .....	19
3. GEREÇ ve YÖNTEM .....	21
4. BULGULAR .....	24
5. TARTIŞMA.....	34
6. SONUÇ ve ÖNERİLER .....	39
7. KAYNAKLAR.....	40

## KISALTMALAR

ACEİ	: Anjiotensin Dönüştürücü Enzim İnhibitörü
APD	: Aletli Periton Diyaliz
ARB	: Anjiotensin Reseptör Blokörü
CRP	: C-Reaktif Protein
DM	: Diabetes Mellitus
EPO	: Eritropoetin
ESA	: Eritropoezi Uyarıcı İlaçlar
GFR	: Glomerüler Filtrasyon Hızı
Hb	: Hemoglobin
HD	: Hemodiyaliz
HIF	: Hipoksiyle İndüklenebilen Faktör
HT	: Hipertansiyon
KBH	: Kronik Böbrek Hastalığı
KDIGO	: Kidney Disease Improving Global Outcomes
KKY	: Konjestif Kalp Yetmezliği
KVH	: Kardiyovasküler Hastalık
MI	: Myokard İnfarktüsü
NKF-KDOQI	: National Kidney Foundation- Kidney Dialysis Outcome Quality Initiation
NSAID	: Nonsteroid Antiinflamatuar İlaç
PD	: Periton Diyalizi
PTH	: Paratiroid Hormon
RRT	: Renal Replasman Tedavisi
SAPD	: Sürekli Ayaktan Periton Diyalizi
SDBY	: Son Dönem Böbrek Yetmezliği
SVH	: Sol Ventrikül Hipertrofisi
TSAT	: Transferrin Saturasyonu
VKİ	: Vücut Kitle İndeksi
WHO	: World Health Organisation-Dünya Sağlık Örgütü



## ŞEKİLLER DİZİNİ

Şekil 2.1. Kronik böbrek hastalığında anemi sıklığı ve dağılımı .....	11
Şekil 2.2. Rezidüel SD şeması.....	19
Şekil 2.3. Kategorizasyon yönteminin şematik açıklaması .....	19
Şekil 3.1. Hemoglobin değişkenliği alt grupları.....	22
Şekil 4.1. 12 aylık Hb değişkenliğine göre hasta dağılımı .....	26
Şekil 4.2. İlk 6 ay ve ikinci 6 ay Hb değişkenliğine göre hasta dağılımı (%).....	26
Şekil 4.3. Hastaneye yatış nedenleri.....	28
Şekil 4.4. Hastaların ölüm nedenlerine göre dağılımı .....	28
Şekil 4.5. Gruplar arasında kan transfüzyonu dağılımı .....	29

## TABLolar DİZİNİ

Tablo 2.1. Kronik böbrek hastalığı sınıflaması.....	3
Tablo 2.2. Türk Nefroloji Derneği 2013 yılı raporlarına göre son dönem böbrek yetmezliği etiyojisine göre hastaların dağılımı.....	4
Tablo 2.3. Böbrek yetmezliğinde görülebilen klinik bulgular .....	6
Tablo 2.4. Kronik böbrek hastalığına bağlı anemi nedenleri.....	12
Tablo 2.5. Aneminin klinik bulguları .....	13
Tablo 4.1. Hastaların demografik özellikleri .....	24
Tablo 4.2. Hastaların bazal laboratuvar değerleri .....	25
Tablo 4.3. Grupların demografik verilerinin karşılaştırılması .....	27
Tablo 4.4. Hemogloblin değişkenliğine göre grupların kan transfüzyon dağılımı .....	29
Tablo 4.5. Hemogloblin değişkenliğine göre grupların laboratuvar verilerinin karşılaştırılması.....	30
Tablo 4.6. Hemogloblin değişkenliğine göre grupların kardiyak olaylara göre dağılımı ...	30
Tablo 4.7. Ex olan hastalar ile hayatta kalan hastaların demografik verilerinin ve laboratuvar sonuçlarının karşılaştırılması.....	31
Tablo 4.8. Hastaların ilk 6 Ay, son 6 Ay ve 12 aylık ortalama hemogloblin düzeyleri ve aldıkları tedavi dozları .....	32
Tablo 4.9. Grupların ortalama ESA dozları .....	32
Tablo 4.10. Hastaların gruplara göre aldıkları tedavi dozlarının karşılaştırılması.....	33

## 1. GİRİŞ ve AMAÇ

Kronik böbrek hastalığı (KBH) glomerüler filtrasyon hızı (GFH) değerinde azalmanın sonucu böbreğin sıvı-solüt dengesini ayarlama ve metabolik-endokrin fonksiyonlarında kronik ve ilerleyici bozulma hali olarak tanımlanır. Glomerüler filtrasyon hızı 5-10 ml/dk'a inince son dönem böbrek yetmezliğinden bahsedilir ve bu hastalar diyaliz, böbrek transplantasyonu gibi renal replasman tedavilerine ihtiyaç duyarlar (1).

Hemodiyalize giren kronik böbrek yetmezliği hastalarında hayat kalitesini düşüren en önemli etkenlerden biri anemidir (2). Kronik böbrek hastalarında anemi prevalansı oldukça yüksek olup, anemi kardiyovasküler hastalık gelişimi açısından bağımsız bir risk faktörüdür (3,4). Kronik böbrek yetmezliği hastalarında aneminin en büyük nedeni renal eritropoetin (EPO) üretiminin azalmasıdır. EPO kemik iliğinde eritroid öncül hücrelere bağlanarak progenitör hücrelerin retikülosit ve eritrosite farklılaşmasını sağlar (5,6). Bu hastalarda anemi tedavisinde eritropoezi uyaran ilaçlar (ESA) kullanılmaktadır. ESA tedavisiyle hastaların kan transfüzyon ihtiyacı, buna bağlı transfüzyon ilişkili enfeksiyon, allosensitizasyon, hemosiderozis riskinde azalma, yaşam kalitesi ve egzersiz kapasitesinde artış olduğu gösterilmiştir (7,8). ESA'ların 1980'lerde renal anemi tedavisinde kullanılmasıyla mortalite ve hospitalizasyon oranlarında azalma olmuştur (9-11). National Kidney Foundation- Kidney Dialysis Outcome Quality Initiation (NKF-KDOQI) kılavuzu KBY hastalarında hedef hemoglobin değerinin 11-12 gr/dl aralığında tutulmasını önermektedir (12).

Kronik böbrek yetmezliğinde sol ventrikül hipertrofisi ve kalp yetmezliği gelişimde anemi önemli rol oynar. Anemide periferik vazodilatasyon, sempatik sistem aktivasyonu, nabız sayısında ve ejeksiyon fraksiyonunda artış olup sol ventrikül kütlesi artar ve sol ventrikül hipertrofisi meydana gelir. Kronik böbrek hastalarında sol ventrikül hipertrofisi ile morbidite ve mortalite arasında güçlü bir ilişki olduğu saptanmıştır. ESA tedavisi verilerek aneminin düzeltilmesi ve hemoglobin değerinin normal düzeye gelmesi ile sol ventrikül hipertrofisi ve sol ventrikül dilatasyonunun gelişimi engellenebilir (13). Koroner arter hastalığı olan hastalarda anemi myokardiyal oksijen sunumunu azaltır ve anjina ataklarının şiddetlenmesine yol açar. Anemi aynı zamanda hastalarda sistemik vasküler dirençte azalmaya yol açarak kardiyak outputu artırır. ESA tedavisi alan hastalarda anemi düzeltilmesi ile bu döngü tersine döner kan basıncı düzelebilir (14,15).

Klinik pratikte KBH hastalarında hemoglobın değerleri hedef aralığın dışına çıkararak dışuk ve yüksek değerler arasında gezmekte ve bu durum hemoglobın dalgalanması olarak tanımlanmaktadır (16). Hemoglobın dalgalanması vasküler giriş yöntemi, sekonder hiperparatiroidizm, kanser, diyabet gibi hastayla ilgili durumlara, hastaneye yatış, enfeksiyon, enflamasyon, ilaçlar gibi araya giren olaylara bağlı olabileceği gibi ESA'nın tipi ve dozu gibi tedaviyle ilişkili nedenlere bağlı olarak gelişebilir (16). Kronik böbrek yetmezliğinde hemoglobın düşüklüğü kadar hemoglobın düzeyindeki dalgalanmalar da morbidite ve mortalite açısından önemlidir. Yapılan bir çalışmada hemoglobın seviyesindeki 1gr/dl'lik değişimin diğer çoklu değişkenler göz önüne alındığında mortalitede %33'lk bir artışa sebep olabileceği belirtilmiş ve bu durum hemoglobın değişkenliğinin bağımsız olarak yüksek mortaliteyle ilişkili olabileceği şeklinde yorumlanmıştır (17). Son zamanlarda yapılan çalışmalarda hemoglobın dalgalanmasının kardiyovasküler olaylarla ilişkili olduğu ve kardiyovasküler mortaliteyi arttırdığı gösterilmiştir (18-20).

Bu alışma ile ESA tedavisi alan kronik hemodiyaliz hastalarındaki hemoglobın düzeylerinin ve dalgalanmalarının saptanması ve bunların kardiyovasküler hastalık (KVH) gelişim riski üzerine etkisini araştırmayı amalandıık.

## 2. GENEL BİLGİLER

### 2.1. Kronik Böbrek Hastalığı

#### 2.1.1. Kronik Böbrek Hastalığı Tanımı

Kronik böbrek hastalığı; nedeninden bağımsız olarak böbrek işlevinde bozulma ve ilerleyici olarak GFH'daki azalma ile karakterize patofizyolojik süreçleri içeren genel durumdur (21).

NKF-DOQI (National Kidney Foundation- Kidney Disease Outcome Quality Initiative ) kılavuzuna göre

- Üç ay veya daha uzun süren; anormal patoloji veya kan veya idrar belirteçleri veya görüntüleme yöntemi gibi hasar göstergelerine neden olabilecek yapısal veya fonksiyonel böbrek anormalliği ile birlikte azalmış veya normal GFH veya
- Böbrek hasarını gösteren herhangi başka bir belirteç olmadan üç ay veya daha uzun süren GFH'nın  $<60$  ml/dk ( $1.73\text{m}^2$ 'ye) olması kronik böbrek hastalığı olarak tanımlanır. KBH bu kılavuza göre 5 evrede sınıflandırılmaktadır (8). Kronik böbrek hastalığı sınıflaması tablo 2.1'de gösterilmiştir.

**Tablo 2.1. Kronik böbrek hastalığı sınıflaması**

KBH Evresi	Tanım
1	Normal veya azalmış GFH; mikroalbuminüri/proteinüri, hematüri veya histolojik değişiklikler gibi bazı kanıtların mevcut olması
2	GFH'da hafif azalma ( $89-60$ ml/dk/ $1.73$ m <sup>2</sup> )
3	GFH'da orta düzeyde azalma ( $59-30$ ml/dk/ $1.73$ m <sup>2</sup> )
4	GFH'da şiddetli azalma ( $29-15$ ml/dk/ $1.73$ m <sup>2</sup> )
5	GFH $< 15$ ml/dk/ $1.73$ m <sup>2</sup> ; yaşamı devam ettirmek için böbrek yerine koyma tedavisinin değerlendirilmesi gereken zaman. (Son Dönem Böbrek Yetmezliği)

#### 2.1.2. Kronik Böbrek Hastalığı Epidemiyolojisi

Kronik böbrek hastalığının erken evrelerinde bireyler asemptomatik olduğu için hastalığın gerçek insidans ve prevalansını sağlamak oldukça güçtür. Amerika Birleşik Devletleri'nde Ulusal Sağlık ve Beslenme Çalışmasına göre; (NHANES 1999-2004) 20 yaş üstü nüfusun yaklaşık olarak %16.8'inin KBH'nin herhangi bir aşamasında olduğu

tahmin edilmektedir (22). Ülkemizde KBH sıklığı ve nedenlerini araştıran çalışma sayısı sınırlıdır. 2009 yılında sonuçları açıklanan 10748 yetişkinin değerlendirildiği Türkiye Kronik Böbrek Hastalığı Prevalansı Araştırması (Chronic Renal Disease in Turkey; CREDIT) çalışması verilerine göre toplam prevalans %15.7 bulunmuştur (23). Türk Nefroloji Derneği 2013 renal veri raporunda son dönem böbrek hastalığı (SDBY) nedeniyle renal replasman tedavisi uygulanan (hemodiyaliz- periton diyaliz ve transplantasyon) hasta sayısı 66.711'dir. 2013 yılında Türkiye'de renal replasman tedavisi gerektiren SDBY prevalansı milyon nüfus başına 870 olarak saptanmıştır (24).

### 2.1.3. Kronik Böbrek Hastalığı Nedenleri

Kronik böbrek hastalığı nedenleri yıllar içinde giderek değişmekte olup altta yatan birçok hastalık grubu vardır. SDBY etyolojisinde ilk üç sırayı diabetes mellitus (DM), hipertansiyon (HT) ve glomerulonefritler oluşturmaktadır (21). Ülkemiz verilerine bakıldığında hastalığın etiyolojik sebeplerleri Türk Nefroloji Derneği 2013 yılı raporlarına göre tablo 2.2'de gösterilmiştir (24).

**Tablo 2.2. Türk Nefroloji Derneği 2013 yılı raporlarına göre son dönem böbrek yetmezliği etiyolojisine göre hastaların dağılımı**

Etiyoloji	%
DM	36,45
HT	28,59
Glomerülonefrit	6,5
Polikistik Böbrek Hastalığı	2,6
Tübülointersitisyel Nefrit	1,6
Amiloidoz	1,55
Renal Vasküler Hastalık	1,07
Etiyolojisi Bilinmeyen	13,5
Diğer	8,6

### 2.1.4. Patofizyoloji

Hastalığın patofizyolojisi altta yatan hastalığa özgü mekanizmaların harekete geçmesi ve altta yatan hastalıktan bağımsız olarak böbrek kitlesinin azalması sonucu sağlam nefronlarda hipertrofi ve hiperfiltrasyonu içeren iki geniş ana hasar mekanizmasını

içerir (25). Böbreğin fonksiyonel kitlesi azalması sonucu sağlam kalan nefronların işlevlikleri artar ve başlangıçta hiperfiltrasyona bağlı olarak gelişen, vazoaktif moleküller, sitokinler ve büyüme faktörleri ile oluşan kompensatuvar hipertrofi gelişir. Artan glomerüler kapiller basıncı ile birlikte plazma akımının artması ile de glomerüler hiperfiltrasyon gelişir. Sonuç olarak altta yatan nedenden bağımsız olarak böbrek kitlesinde azalma sonucu kalan nefronlarda maladaptif değişikliklerle glomerüllerde skleroz meydana gelir (26).

Glomerüler hasar gelişiminde ilk olarak endotel hasarı ve inflamasyon oluşur, bu süreci mezengial proliferasyon izler ve sonuç olarak glomerüller skleroze olur ve fibrozis meydana gelir. Bu mekanizmada renin-anjiyotensin-aldosteron sistemi (RAAS) aktivasyonunun rolü oldukça önemlidir. RAAS sistemi aktifleşerek transforme edici büyüme faktörü (TGF-beta) gibi büyüme faktörleri ile hiperfiltrasyon, hipertrofi ve skleroz gibi maladaptif etkileri oluşturur (26).

#### **2.1.5. Klinik Özellikler**

Hastalığın semptom ve bulguları böbrek yetmezliğinin derecesi ve gelişme hızına bağlı olarak değişmekle birlikte ilk semptom genellikle böbreğin konsantrasyon yeteneği kaybına bağlı olarak noktüri ve anemiye bağlı olarak halsizliktir. Üremik semptomlar GFH 20-25 ml/dk'nın altına inince başlar. Böbrek yetmezliğinde görülebilen klinik bulgular tablo 2.3'de özetlenmiştir (1).

**Tablo 2.3. Böbrek yetmezliğinde görülebilen klinik bulgular**

<b>Cilt:</b> Kaşıntı, geçikmiş yara yeri iyileşmesi, solukluk, tırnak atrofisi, hiperpigmentasyon, üremik döküntü, ülserasyon, nekroz
<b>Gastrointestinal Sistem:</b> Hıçkırık, parotit, gastrit, iştahsızlık, stomatit, ülser, bulantı, kusma, gastrointestinal kanama, kronik hepatit, motilite bozuklukları, özofajit, intestinal obstrüksiyon, perforasyon, asit
<b>Hematoloji-immünoloji:</b> Normokrom normositer anemi, eritrosit fragilitesinde artış, kanama, lenfopeni, enfeksiyona yatkınlık, kanser, mikrositik anemi (alüminyuma bağlı), aşıyla sağlanan immünitede azalma, tüberkülin gibi tanısal testlerde bozulma
<b>Kardiyovasküler Sistem:</b> Perikardit, hipertansiyon, kardiyomyopati, ateroskleroz, aritmi, kapak hastalığı
<b>Kemik:</b> Üremik kemik hastalığı, hiperparatiroidi, amiloidoz (beta2-mikroglobülin), artrit, D vitamini metabolizması bozukluğu
<b>Metabolik-Endokrin Sistem:</b> Glukoz intoleransı, hiperlipidemi, hiperparatiroidi, büyüme geriliği, hipogonadizm, impotans, libido azalması, hiperürisemi, malnütrisyon, hiperprolaktinemi
<b>Pulmoner Sistem:</b> Plevral sıvı, üremik akciğer, pulmoner ödem
<b>Sıvı-Elektrolit Bozuklukları:</b> Hipovolemi, hipervolemi, hipernatremi, hiponatremi, hiperpotasemi, hipopotasemi, hiperfosfatemi, metabolik asidoz, hipermagnezemi
<b>Sinir Sistemi:</b> Stupor, koma, konuşma bozuklukları, demans, konvülsiyon, polinöropati, başağrısı, sersemlik, irritabilite, kramp, konsantrasyon bozuklukları, yorgunluk, huzursuz bacak sendromu (restless leg), tik, tremor, myoklonus, ter fonksiyonlarında bozulma, ruhsal bozukluklar

## **2.1.6. Tedavi Prensipleri**

### **2.1.6.1. Böbreğe Zarar Veren Etkenlerden Kaçınma**

Erken evre KBH'da mevcut olan böbrek rezervini korumak için dehidratasyon, sepsis ve obstrüktif durumun düzeltilmesi ve nefrotoksik ilaçlardan (radyokontrast ajanlar, NSAID, aminoglikozidler gibi antibiyotikler) kaçınılması gerekmektedir (27).



### **2.1.6.2. Böbrek Hastalıklarının Progresyonunun Önlenmesi ve Geciktirilmesi**

#### **a) Kan Basıncı Kontrolü**

Kan basıncı kontrolü inme, kalp hastalığında olduğu gibi böbrek hastalığı progresyonu önlenmesinde de önemli rol oynar. İyi kan basıncı kontrolü diyabetik nefropati ve proteinüri ile birlikte olabilen diğer hastalıklarda GFH'nın azalma hızını yavaşlatır. ACEİ'leri kan basıncı azalması yanında renoprotektif özelliği fazla olmasından dolayı seçilmesi gereken tedavi ajanlarıdır (27).

#### **b) Glukoz Kontrolü**

Sıkı kan şekeri kontrolünün diyabetik hastalarda proteinürinin başlaması, önlenmesi ve geciktirilmesinde rolü vardır. Bununla birlikte GFH subnormal olduğu zaman insülin yarı ömrü azalmasına bağlı olarak hipoglisemi riski artar (27).

#### **c) Hiperlipidemi Tedavisi**

Hiperlipidemi böbrek hastalığı progresyonunda risk faktörü olup progresyonun önlenmesinde antihiperlipidemik ajan kullanılması önerilmektedir. Bununla birlikte proteinüri sıklıkla LDL artışı ile birlikte olduğundan, ACEİ protein atılımını azaltarak hastaların serum kolesterol ve trigliseridlerinin düşürülmesinde yardımcı bir etkiye sahip olabilir (27).

#### **d) Diyet**

Böbrek hastalarında progresyonu sınırlamak için bir diğer öneri diyetle 0.6 g/kg/günlük protein alımının kısıtlanmasıdır. Ancak kontrolsüz diyet kısıtlamalarının albumin konsantrasyonunu düşürerek malnütrisyonu yol açması dikkat edilmesi gereken bir durumdur (27).

### **2.1.6.3. Üremik Komplikasyonların Tedavisi**

Kronik böbrek hastalığı ilerledikçe kalan nefronlar sıvı ve metabolik dengenin devamının sağlamak için daha büyük rol alır ve böylece nefron kitlesinin %95'i kaybedilinceye kadar günlük denge sağlanabilir. Ancak er geç volüm yüklenmesi, hipertansiyon, hiperkalemi, metabolik asidoz ve diğer tehlikeli metabolik durumların önlenmesi için diyet değişikliklerine ihtiyaç duyulur (27).

### **a) Sıvı ve Elektrolit Dengesi**

Kronik böbrek hastalığında idrarı dilüe ve konsantre etme yeteneği kaybolarak idrar volüm regülasyonu zorlaşır. Hastalar alışılmış miktarda solüt ve su aldığı sürece dengede kalırlar. Sodyum alımında akut artışlar ödeme, azalmalar volüm kaybına yol açabilir, potasyum alımındaki ani değişiklikler normokalemiyi bozabilir veya araya giren hastalıklar esnasında su dengesi bozulabilir. Sonuç olarak KBH diyet değişikliklerine uyum yeteneğinin kaybı ile karakterizedir (27).

### **b) Asit-Baz Dengesi**

Böbreklerin asit-baz dengesini sürdürebilmesi ve diyetteki asit birikiminin önlemesi için amonyak üretmesi ve sekrete etmesi gerekir. Böbrek kapasitesi azaldıkça hastalarda günde yaklaşık olarak 30 mEq asit birikir ve pozitif asit dengesi gelişir. İskelet sistemi bu dengeyi tamponlamaya çalışır ve bu durum idrarda kalsiyum atılımında artışa ve osteopeniye neden olur (27).

### **c) Kalsiyum/Fosfat**

Glomerüler filtrasyon hızının düşmesi ile böbreğin fosfat atma yeteneği azalarak, serum fosfat düzeyi artar. GFH 25 ml/dk'nın altına ininceye kadar paratiroid hormon artışı ile (sekonder hiperparatiroidizm) fosfat dengesi sağlanırken, GFH 25 ml/dk'nın altına indiğinde hiperfosfatemi ve hipokalsemi oluşur. Ayrıca azalmış  $1.25(OH)_2$  vitamin D<sub>3</sub> düzeyleri kalsiyumun barsaktan daha az absorpsiyonuna yol açarak hipokalsemi oluşumuna katkıda bulunur. Son dönem böbrek yetmezlikli hastalarda da hiperparatiroidizm ile uyumlu olarak hipokalsemi, negatif kalsiyum dengesi ve kemik hastalığı gelişir. Hiperfosfateminin uyarıcı olması nedeniyle tedavinin temeli diyetteki fosfor kısıtlama ve fosfat bağlayıcılarla fosfatın barsaktan absorpsiyonunu sınırlamaktır. Kontrolsüz hiperfosfatemi ve yüksek PTH'un neticesinde osteitis fibroza sistika şeklinde hiperparatiroid kemik hastalığı meydana gelir. Adinamik kemik hastalığı ve alüminyuma bağlı osteomalazi hiperkalsemi ile birlikte olan renal osteodistrofinin diğer formlarıdır (27).

### **d) Anemi**

Anemi böbrek fonksiyonunun azalması, azalmış eritrosit yaşam süresi, gastrointestinal kanama eğilimi ile birlikte olup ana neden eritropoetin yapımının

azalmasıdır. KBH'da anemi tedavisinde günümüzde ESA'lar yaygın olarak kullanılmaktadır (27).

#### **e) Beslenme**

Kronik böbrek hastaları diyetisyen kontrolü ile beslenmeli, özellikle diyaliz tedavisi altındaki hastalarda malnütrisyonu önlemek için yeterli enerji ve 1.2 gr/kg/gün protein sağlayan diyet önerilmelidir (27).

#### **2.1.6.4. Nefrologa Erken Gönderme**

Serum kreatinin değeri kadınlarda 1.5 mg/dl, erkeklerde 2 mg/dl olması halinde hasta nefrologa yönlendirilmelidir. Nefrologa erken göndermekle maliyet ve hastaneye yatış azalır, toplam mortalite düşer ve diyaliz başlangıcındaki serum albumin değeri korunabilir aynı zamanda SDBY tedavi seçenekleri hakkında hastayı eğitmek için yeterli zaman sağlanmış ve damar giriş cerrahisinin zamanlaması açısından avantaj sağlanmış olur (28,29).

#### **2.1.6.5. Renal Replasman Tedavisinin Başlanması**

Renal replasman tedavisinin (RRT) ne zaman başlanması gerektiği hastanın klinik durumu, üremik semptomların varlığı ve kreatinin klirensine göre karar verilmelidir. Genel görüş kreatinin klirensi 9-14 ml/dk olduğunda diyalize başlamasıdır. Üremik semptom ve belirtiler yoksa ve hastanın nutrisyonel durumu iyiye aylık izlem yapılabilir. Kreatinin klirensinin 5 ml/dk'ya düşmesine izin verilmemelidir. Çünkü diyaliz başlangıcındaki kötü rezidüel renal fonksiyon daha yüksek mortaliteye eşlik etmektedir. İleri evre KBH hastalarında diyaliz için diğer göstergeler volüm yüklenmesi, inatçı kaşıntı, bilinç bozukluğu, dirençli hiperkalemi ve metabolik asidozdur (28-29).

#### **2.1.7. Renal Replasman Tedavileri**

Böbrek fonksiyonlarını yerine koyma tedavisi olan RRT, ilk kez 1960 yılında diyaliz uygulamaları ile ortaya çıkan bir kavramdır. Bugün RRT denince; böbrek fonksiyonları bozulmuş SDBY hastalarında yaşamın sürdürülmesi için kullanılan tedavi yöntemleri anlaşılmaktadır Renal replasman tedavisinde hemodiyaliz (HD), periton diyalizi (PD) ve böbrek transplantasyon modalitelerinden biri kullanılmaktadır (30-32). Hangi RRT yönteminin seçilmesi gerektiği konusunda çok fazla belirsizlik bulunmakla birlikte, RRT SDBY'de hayatın devamı için gereklidir. Tedavinin asıl hedefi, hastaların

yaşam süresini uzatmak olmakla birlikte, aynı zamanda yaşam kalitesinin en iyi düzeyde tutulması da amaçlanmalıdır (32).

Renal replasman tedavi ihtiyacı olan hasta tedavi seçenekleri hakkında bilgilendirilmeli, GFH<20 ml/dk olduğunda arteriovenöz fistül oluşturulmalı veya kalıcı periton kateteri takılmalı veya tranplantasyon hazırlıkları yapılmalıdır (33).

#### **2.1.7.1. Hemodiyaliz**

Hemodiyaliz, yapay böbrek görevi gören bir yarı geçirgen membran aracılığıyla özel bileşimli diyaliz sıvısı (diyalizat) ve hastanın kanı arasındaki değişimin vücut dışında diyaliz makinesinin içinde gelişmesiyle kanın artık ürünlerden ve fazla sudan temizlenmesi esasıyla çalışır. Böylece böbrek fonksiyonlarını taklit etmeye çalışır. Hemodiyaliz kandaki istenmeyen maddelerin diffüzyon ve konveksiyon şeklinde uzaklaştırılması ve ihtiyaç duyulanların yerine konulmasıdır. Hemodiyaliz için vasküler erişim arteriovenöz fistül veya arteriovenöz greft ile sağlanırken damar içi katater uygulamaları geçici önlem olarak düşünülmelidir. Hastaların çoğunluğu haftada 3-4 kez 3-4 saatlik seanslar halinde aralıklı olarak HD görür (34,35,36).

#### **2.1.7.2. Periton Diyalizi**

Periton diyalizi, peritoneal kapiller kan ile periton boşluğuna doldurulan diyaliz solüsyonu arasında yarı geçirgen bir membran olan periton aracılığıyla solüt ve sıvı değişimi sağlanmasıdır. Periton boşluğuna doldurulan diyaliz solüsyonunun birkaç saatlik bir bekleme (dengelenme) süresinden sonra yenisi ile değiştirildiği bir yöntemdir. PD, çoğu kez sürekli ayaktan periton diyalizi (SAPD) şeklinde ya da evde aletli periton diyaliz (APD) şeklinde uygulanır. Hastanın yaşadığı yerde HD imkanı olmaması durumunda, HD için damar giriş yolu problemi olan, hemodiyalizi tolere edemeyen, hastaneye veya makinelere bağlı olmak istemeyen, genç, aktif çalışan hastalarda, hepatit riskinin düşüklüğü nedeni ile transplant vericisi hazır olan hastalarda daha uygun bir tedavidir (30,35).

#### **2.1.7.3. Renal Transplantasyon**

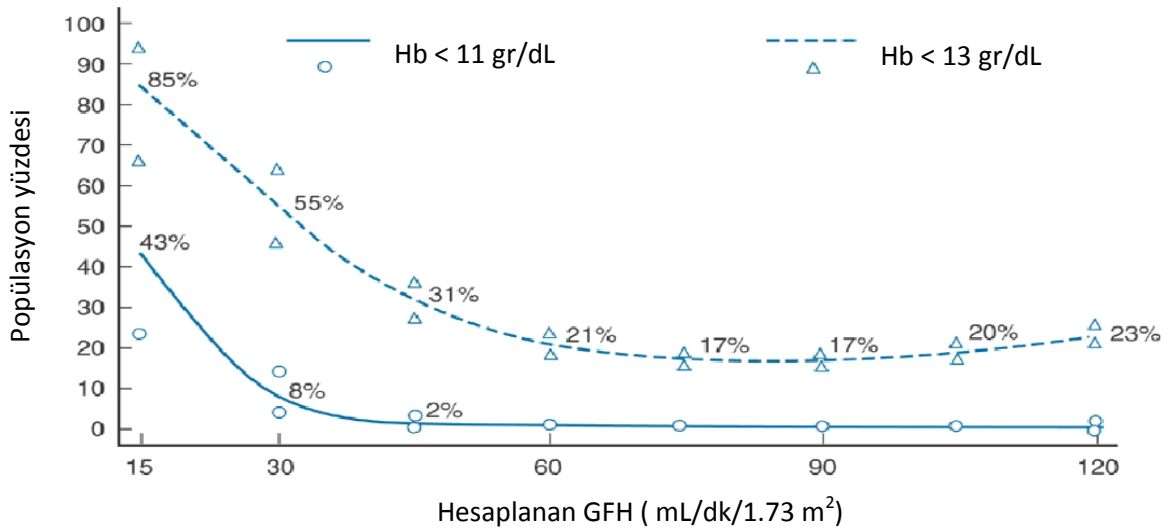
Son yıllarda immünsüpresif tedaviler ve cerrahi teknikte sağlanan gelişmeler renal transplantasyonu en fazla tercih edilen, en başarılı RRT yöntemi haline getirmiştir. Önceki çalışmalar SDBH olan hastalarda başarılı transplantasyonun diyalizle karşılaştırıldığında

daha iyi sağkalım ve yaşam kalitesi sağlayan en uygun RRT formu olduğunu kabul etmektedir (37,38).

Ancak yeterli sayıda böbrek vericisi bulunamamasından dolayı hastaların çoğu HD veya PD arasında seçim yapmaktadır. Böbrek transplantlı hastaların 2/3'ü kadavra donörlerden alırken geriye kalanlar canlı akraba veya akraba olmayan donörlerden almaktadır (31,35).

## 2.2. KBH ve Anemi

Dünya Sağlık Örgütü (WHO) tarafından anemi; hemoglobin (Hb) değerlerinin erkeklerde ve postmenopozal kadınlarda 13 gr/dl, premenopozal kadınlarda 12 gr/dl'den düşük olması olarak tanımlanmıştır (39). SDBY'e gelindiğinde Hb 13 gr/dl'nin altında olan hasta sıklığı %85, 11 gr/dl'nin altında olan hasta sıklığı ise %43 olarak tesbit edilmiştir. Anemi sıklığı kronik böbrek hastalığının evresi ve altta yatan nedene göre değişmektedir. Bu değişim şekil 2.1'de gösterilmiştir (40).



Şekil 2.1. Kronik böbrek hastalığında anemi sıklığı ve dağılımı

### 2.2.1. KBH Anemisinin Patogenezi

Renal anemi normokromik normositik olup lökopeni ve trombositopeni gözlenmez. KBH'a bağlı anemi multifaktöryel olmakla birlikte EPO eksikliği ve demir eksikliği en sık sebeplerdir. Kronik böbrek hastalığına bağlı anemi sebepleri tablo 2.4'de belirtilmiştir (25).

**Tablo 2.4. Kronik böbrek hastalığına bağlı anemi nedenleri**

Eritropoetinin göreceli eksikliği
Azalmış kırmızı kan hücresi yaşam süresi
Kanamaya eğilim
Demir Eksikliği
Hiperparatiroidi/Kemik iliği fibrozisi
Kronik inflamasyon
Folat veya Vitamin B12 eksikliği
Hemoglobinopati
Eşlik Eden Hastalıklar: Hipo/Hipertiroidi, gebelik, HIV ilişkili hastalık, otoimmün hastalık
İmmüsupresif ilaçlar

### **2.2.2. KBH’da Eritropoetin Eksikliği**

Eritropoetin 165 aminoasit içeren glikoprotein (%69 protein, %31 karbonhidrat) yapıda bir hormondur. EPO’nun %90’ı böbrek korteksindeki intersitisyel fibroblastlar tarafından geri kalan %10’u ise hepatositler ve perisinüzoidal Ito hücreleri tarafından üretilir. Anemi veya hipoksemi durumunda hipoksiyle indüklenebilen faktör (HIF) üretimi böbrek ve diğer birçok dokuda inhibe olur. EPO üretimi için sinyal transdüksiyonunu uyaran HIF salınımıdır (41,42,43).

Sağlıklı insanlarda anemiye yanıt olarak EPO salgısı artarken, kronik böbrek yetmezliği hastalarında fonksiyone böbrek kitlesindeki azalma nedeniyle EPO yanıtı yetersiz kalır. Kronik böbrek hastalığında aneminin primer sebebi EPO üretiminin azalmasıdır. EPO kemik iliğinde eritroid öncül hücelere bağlanarak intrasellüler sinyal mekanizmasını uyarır böylece eritroid öncül hücrelerin apoptozu inhibe olur ve ömrü uzar. EPO yokluğunda bu progenitör hücreler FAS antijen yolağı üzerinden apoptozise giderler. Interlökin-1 (IL-1), interlökin-6 (IL-6), tümör nekroz faktör alfa (TNF alfa), interferon gama (IF g) gibi bazı inflamatuvar sitokinler, demir ve hepsidin gibi birçok faktör ile EPO eritropoezi uyarır (41,42,43). Oksidatif strese dirençteki azalma ve mikrovasküler travmaya bağlı olarak sağlıklı erişkinde 120 gün olan eritrosit yaşam süresi kronik böbrek hastalarında 60-90 gün arasındadır (44).

### 2.2.3. KBH Anemisinin Klinik Bulguları ve Sonuçları

KBH hastalarında anemi tüm nedenlere bağlı mortalite, kardiyovasküler sistem kaynaklı mortalite, sol ventrikül hipertrofisi (SVH), konjestif kalp yetmezliği (KKY), hayat kalitesi ve genel fiziksel ve mental sağlık üzerine etkilidir. Hemoglobın değeri 10 mg/dl'nin altına indiğinde kronik böbrek hastalığı veya başka bir sebebe bağlı anemide hastalarda genel olarak halsizlik, konsantrasyon güçlüğü, nefes darlığı, çarpıntı, depresyon, egzersiz kapasitesinde azalma, libidonun kaybı ve genel iyilik halinin bozulması gibi semptom ve bulgular gözlenir (45-47). Aneminin klinik sonuç ve bulguları tablo 2.5'de özetlenmiştir.

**Tablo 2.5. Aneminin klinik bulguları**

<b>Non-Kardiyak</b>	<b>Kardiyak</b>
Yaşam kalitesi azalır	Kalp debisi artar
Maksimum egzersiz kapasitesi azalır	Dokulara oksijen sunumu ve kullanımı azalır
Bilişsel ve mental fonksiyonlar bozulur	Angina pektoris
Entelektüel performans azalır	Sol ventrikül hipertrofisi
Seksüel fonksiyonlar azalır	Konjestif kalp yetmezliği
Menstruasyon bozulur	
İmmün cevap bozulur	
Beslenme bozuklukları	
Uyku düzeni bozulur	
Üremik kanamaya eğilim	

### 2.2.4. KBH Anemisinin Değerlendirilmesi

Serum kreatinin 2 mg/dl'nin üstü veya GFH <60 ml/dk olan tüm hastalarda Hb değerleri erkeklerde 13 gr/dl kadınlarda 12 gr/dl'nin altında olduğunda aneminin olası nedenleri açısından tam kan sayımı, mutlak retikülosit sayımı, transferin saturasyonu, ferritin, vitamin B12, folik asit ve CRP değerlendirilmelidir. Hb düzeyleri diyaliz hastalarında aylık, periton diyalizi ve diyalize girmeyen evre 3-5 KBH hastalarında 3 aylık periyotlarla bakılmalıdır (8).

Eritropoetin eksikliğine bağlı anemi normokromik, normositiktir. Makrositik anemi folat veya B12 vitamin eksikliğini gösterebilir. Mikrositik anemi demir eksikliği veya altta yatan talasemi varlığını düşündürür. Serum ferritini retiküloendotelial sistemde

depolanmış doku ferritini ile korele olup ayrıca akut faz reaktanı olması nedeniyle inflamasyonda da artış gösterir. Transferrin saturasyonu (TSAT) eritroid öncüllere sunulabilecek dolaşımdaki demir oranını temsil eder. Serum transferin saturasyonu  $< \%20$ , PD ve prediyaliz KBH hastalarında ferritin  $< 100$  mg/dl, HD hastalarında  $< 200$  mg/dl olması mutlak demir eksikliği olarak tanımlanır (48).

### **2.2.5. KBH Anemisinin Tedavisi**

Kronik böbrek hastalığında anemi tanı ve tedavisi oldukça önemlidir. Demir eksikliği anemisi üremik hastalarda sıklıkla görülür. Demir alım azlığı, emilim ve kullanım bozukluğu, gastrointestinal kayıplar ve diyalize giren hastalarda setlerde kayıplar demir eksikliği anemisine neden olur. Diyaliz hastalarında bir yılda yaklaşık 2000-3000 mg demir kaybı olup bu değer vücuttaki demir depolarının tamamına eşdeğerdir (8). Bu nedenle KBH'da özellikle diyaliz hastalarında demir tedavisi önemli rol oynamaktadır. Tedavinin esas etkeni olan ESA tedavisine başlamak için öncelikle hastanın yeterli demir depolarına sahip olması gerekir. Demir tedavisinin düzenlenmesinde serum ferritin düzeyi ve transferin saturasyonu yol göstericidir. Demir açığı olan hastalarda toplam demir açığı aşağıdaki formül ile hesaplanıp, gereken replasman hastaya intravenöz (IV) veya oral yolla verilir (8).

Toplam demir açığının hesaplanması (mg):

Hastanın vücut ağırlığı (Kg)x(Normal Hb değeri-Hastanın Hb değeri)x2.4 +500 mg

Serum ferritin düzeyinin  $< 100$  ng/ml ve TSAT  $< \%20$  olması demir tedavisi için yeterli ölçütlerdir. ESA tedavisine başlamak için prediyaliz hastalarında serum ferritin değerinin 100 ng/ml, diyaliz hastalarında ise 200 ng/ml'nin üzerinde olması gerekmektedir. Birçok çalışma ve kılavuzda ESA tedavisi alan hastalarda ideal ferritin değerinin 200-500 ng/ml olduğu belirtilmiştir (24).

#### **2.2.6.1. KBH'da Eritropezi Uyarıcı Ajanlar (ESA) Tedavisi**

İnsan eritropoetini ilk kez 1977'de izole edilmiş, moleküler yapısı ise 1986'da tanımlanmıştır. Eritropoetinin normal plazma düzeyi 15-25 mU/ml'dir. KBH hastalarında EPO'nun plazma düzeyi 100 kata kadar artabileceği için tedavi açısından EPO düzeyine bakmaya gerek yoktur. ESA başlamadan önce diğer anemi sebepleri ekarte edilmeli, demir eksikliği düzeltilmeli, hipertansiyon kontrol altına alınmalıdır (6,8).



ESA tedavisinin amaçları; kan transfüzyonunu ortadan kaldırmak, aneminin ciddi komplikasyonlarını önlemek ve hastaların yaşam kalitesini arttırmaktır (8).

Ülkemizde kullanılmakta olan 5 adet ESA preparatı vardır. Bunlar; epoetin alfa, beta, zeta, darbopoetin alfa ve C.E.R.A (sürekli eritropoetin reseptör aktivatörü) dir. Darbopoetin ve C.E.R.A daha uzun yarı ömre sahiptir. ESA'da cevap doza, uygulama sıklığına, uygulama şekline ve hastaya bağlı olarak değişiklik gösterir (8).

Cilt altı (SC) veya damar içine (İV) uygulanabilir. KDIGO 2012 anemi kılavuzu HD hastalarında ESA tedavisinin İV veya SC, prediyaliz ve periton diyaliz hastalarında SC uygulanmasını önermektedir. Ancak SC uygulamanın yavaş emilim ve kalıcı ESA düzeyleri ile IV uygulamaya göre %20-30 daha düşük dozda etkili olduğu bulunmuştur. Prediyaliz ve diyaliz tedavisi gören hastalarda TSAT > %20, serum ferritin >100 mg/dl ve Hb < 10 gr/dl ise ESA tedavisine uygun en düşük dozda başlanmalı ve takiplerdeki Hb yanıtına göre doz artışı yapılmalıdır. Hedef Hb düzeyi 11-12 gr/dl arasında olmalıdır.

#### **a) ESA Etkinliği ve Faydaları:**

Yapılan birçok çalışmada hemodiyaliz hastalarında ESA'ların hemoglobin seviyesini yükselttiği gösterilmiştir. Kronik diyaliz hastalarında morbiditenin en büyük nedeni olan anemi ESA tedavisinin kullanımı ile oldukça azalmıştır. ABD'de diyalize giren hastaların %90'ı ESA tedavisi almakta olup hastaların %80'inde Hb >11 gr/dl 'dir (6).

Son dönem böbrek yetmezlikli hastalarda aneminin düzeltilmesiyle kardiyovasküler ve hemodinamik iyileşme görülmektedir. Birçok HD hastasında diyaliz öncesi dönemde SVH mevcut olup anemi SVH gelişiminde ve kalp yetmezliğinde önemli bir risk faktörüdür. ESA tedavisi ile aneminin düzeltilmesi ve normal hemoglobin seviyesine gelmesi neticesinde SVH'nin ilerlemesinde azalma ve hatta bir miktar düzelmeye gözlenmektedir (49). Anemi aynı zamanda kardiyak outputu artırarak sistemik vasküler direnci azaltır. Bu etki ESA tedavisi ile bir miktar düzeltilebilir. Ancak ESA'lar istenmeyen yan etki olarak kan basıncı kontrolünü zorlaştırır (50). Efor ilişkili kardiyak iskemi de aneminin düzeltilmesiyle iyileşebilir (51).

Eritropoezi uyarıcı ajanlarla aneminin düzeltilmesinin, kardiyovasküler olumlu etkileri yanında üremik semptom ve bulguları azaltması (erkeklerde seksüel disfoksiyon gibi), yaşam kalitesini (uykuyu düzenler, zindelik sağlar), kognitif fonksiyonları ve mental fonksiyonları artırması yönünde olumlu etkileri vardır (15,52).

Eritropoezi uyarıcı ajanlara bağlı; hipertansiyon, vasküler giriş yolunda pıhtılaşmalar, hiperpotasemi, konvülsiyonlar, saf eritrosit hücre aplazisi gibi yan etkiler görülebilir. Bu komplikasyonlara rağmen hipertansiyon, damar giriş trombozu ve konvülsiyon öyküsü ESA tedavisi için kesin kontrendikasyon değildir. Ancak bu tür hastalarda ESA'nın dikkatli kullanılması gerekmektedir (7,53).

#### **b) ESA Yanıtında Azalma:**

Bazı hastalar ESA'ya direnç gösterir ve yüksek doz tedavi gerektirir. Klinik çalışmalarda EPO'ya cevabın azlığı ile mortalitede arasında ilişkili gösterilmiş, artan mortalitenin yüksek doz ESA ile ilişkili olabileceği ileri sürülmüştür. Yüksek doz ESA ile artmış morbidite ve mortalite arasındaki ilişkinin olası nedenleri hipertansiyon, vasküler giriş stenozu, retinopati, vasküler remodelling, tümör büyümesi ve tromboza eğilimdir (54).

ESA yanıtınlığını farklı kılavuzlar şöyle tanımlamıştır:

- K/DOQI kılavuzuna göre haftalık 450 ünite/kg IV ESA veya 300 ünite/kg SC ESA tedavisine (12)
- Avrupa kılavuzuna göre haftalık 300 ünite/kg ESA (yaklaşık 20.000 ünite/hf) ve 1.5 mcg/kg darbepoetin alfa tedavisine (yaklaşık 100 mcg/hafta) (55)
- KDIGO kılavuzuna göre, vücut ağırlığına göre uygun dozda ESA başlanmasına rağmen tedavinin 1. ayında Hb seviyesinde artış olmaması başlangıç cevapsızlığı, önceki dozun 2 kez %50 arttırılmasına rağmen Hb seviyesinde yükselme olmaması ise kazanılmış cevapsızlık olarak tanımlanmıştır (8).

En sık görülen ESA yanıtınlığı sebebi demir eksikliği olup diğer nedenler; sekonder hiperparatiroidizm, malignite, multiple myeloma, myelofibrozis, myelodisplastik sendrom, kronik inflamasyon-enfeksiyon, sık hospitalizasyon, alüminyum toksisitesi, hemoglobinopatiler, angiotensin dönüştürücü enzim inhibitörü (ACEİ) veya angiotensin reseptör blokeri (ARB) kullanımı, ESA kullanımına bağlı saf eritroid hücre aplazisi gelişmesi ve HIV enfeksiyonudur. Hastaların diyaliz yeterliliği ve diyalizat membranı da ESA cevabını etkiler (56,57,58).

#### **c) ESA Tedavisi ile Hedeflenen Hb Değeri:**

Günümüzde kronik böbrek hastalarında anemi ve komplikasyonlarının önemi, yaşam kalitesi üzerine etkisi ve ESA tedavisinin etkisi konusunda hemfikir olunmasına rağmen tedavi ile hedeflenen Hb değeri açısından çeşitlilik gözlenmektedir.

Yeni tanı HD hastalarında Hb değerinin normal değere getirilmesinin kardiyovasküler ölüm, ölümcül olmayan MI, damar giriş yolu trombozu ve SVO riskini arttırdığı gösterilmiştir (18,59). Benzer şekilde diyaliz öncesi KBH'da Hb 13 gr/dl olmasının ek kardiyovasküler ve renal yararı olmadığı ve SVO riskini arttırdığı gösterilmiştir (60-62).

Bu çalışmalar ve metaanaliz sonuçlarına göre NKF-DOQI'nın 2007'de en son güncellenmiş kılavuzunda kronik böbrek hastalarında hedef Hb değeri 11-12 gr/dl arasında olup, 13 gr/dl'nin üzerine çıkılmaması önerilmektedir (12).

KDIGO'ya göre prediyaliz KBH 'da Hb 10 gr/dl'nin altına düşmesi durumunda Hb düşüş hızı, demir tedavisine yanıt, transfüzyon ihtiyacı ve semptom varlığına göre ESA tedavisi planlanabilir. Diyaliz hastalarında ise Hb 10 gr/dl'nin altına düşünce başlanması önerilmektedir. Hb 11.5 gr/dl'in üstünde ise ESA kullanılmaması ancak bazı hastalarda yaşam kalitesi açısından gerekli ise ve hasta olası riskleri kabul ettiği takdirde tedaviye devam edilmesi önerilmektedir. Hb 13 gr/dl'nin üzerinde ESA tedavisi önerilmezken hastalarda malignite ya da inme öyküsü varsa dikkatli olunması önerilmektedir (64).

Ülkemizde Sağlık Uygulama tebliğine göre ESA kullanım şartları aşağıdaki gibi tanımlanmıştır:

- ESA'lar Hb < 10 gr/dl altında tedaviye başlanır ve hedef Hb 11-12 gr/dl arasındır
- Hb 11 gr/dl'ye ulaşmaya kadar başlangıç dozunda, Hb 11-12 gr/dl arasında tutabilmek için idame dozda tedaviye devam edilir
- Hb seviyesi 12 gr/dl'yi aşınca tedavi kesilir (63).

Yapılan güncel çalışmalarda ise hastalarda Hb'in 10-11.5 gr/dl arasında tutulması önerilmektedir (64).

Genel başlangıç dozu epoetin alfa, beta ve zeta için intravenöz yolla 100 u/kg/hafta, subkutan yol için 80-120 u/kg/haftadır. Başlangıç dozla haftada 0.3-0.5 gr/dl artış ile 4 hafta sonunda hedef değere ulaşılmamışsa doz %25 artırılır. Ancak 2.5-3 gr/dl'den fazla artış var ise doz %25 azaltılır. Hedef değer aşılması durumunda ise doz 1 hafta ara verildikten sonra %25 düşürülerek tekrar başlanır. Hedefe ulaşmış hastalarda doz %10 azaltılarak devam edilir (65).

### **2.3. Hemoglobin Değişkenliği**

NKF-DOQI kılavuzunda KBH'da hedef hemoglobin 11-12 gr/dl aralığı olarak önerilmektedir ancak klinik pratikte Hb değerlerini bu dar aralıkta tutmak oldukça zordur. Ölçülen Hb değerlerinin ortalaması Hb normal demek için yeterli olmayıp Hb değerlerinin

zaman içindeki değişimi ve klinik sonuçları önem kazanmıştır (19,20,66-75). KBH hastalarında Hb değerleri sıklıkla hedef aralık dışına çıkmakta, düşük ve yüksek değerler arasında dalgalanma göstermektedir. Bir hastanın hemoglobin değerinin zaman içinde düşük, normal ve yüksek değerler arasında gezmesi olarak tanımlanan bu durum literatürde ‘hemoglobin değişkenliği’, ‘hemoglobin dalgalanması’, ‘hemoglobin variabilitesi’ ve ‘hemoglobin instabilitesi’ gibi aynı anlama gelen isimler almaktadır.

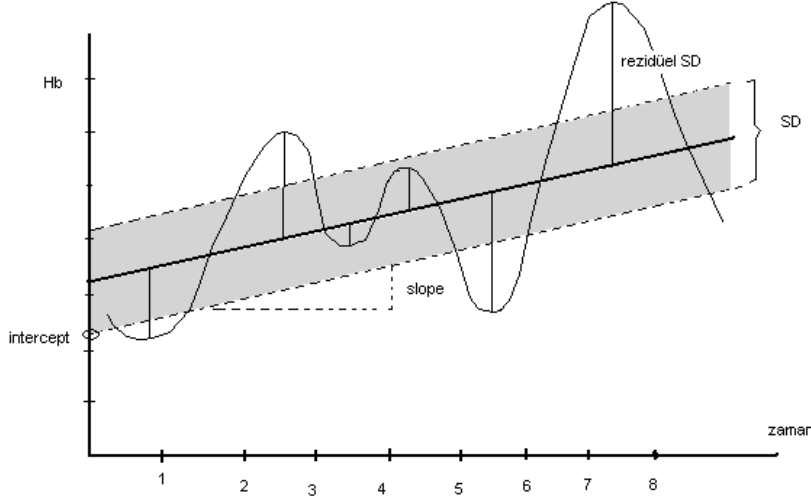
### **2.3.1. Hemoglobin Değişkenliğinin Nedenleri**

Hemoglobin değerlerindeki belirlenen zaman içindeki değişkenlik; yaş cinsiyet, ırk, KBH etyolojisi, ESA dozu, uygulama şekli, enfeksiyöz veya enflamatuvar olaylar, sıvı dengesindeki değişkenlik, demir uygulanım şekli, demir eksikliği, cerrahi girişimler gibi nedenlerle kan kaybı, diyaliz yetersizliği, komorbid nedenlerle sık hospitalizasyon, kemik iliğiyle ilgili hastalıklar, malignite ve kullanılan ilaçlar ( RAS blokeri, kemoterapi, radyoterapi v.s) gibi nedenlerle ilişkili olabilir (76-79).

### **2.3.2. Hb Değişkenliğinin Ölçümü**

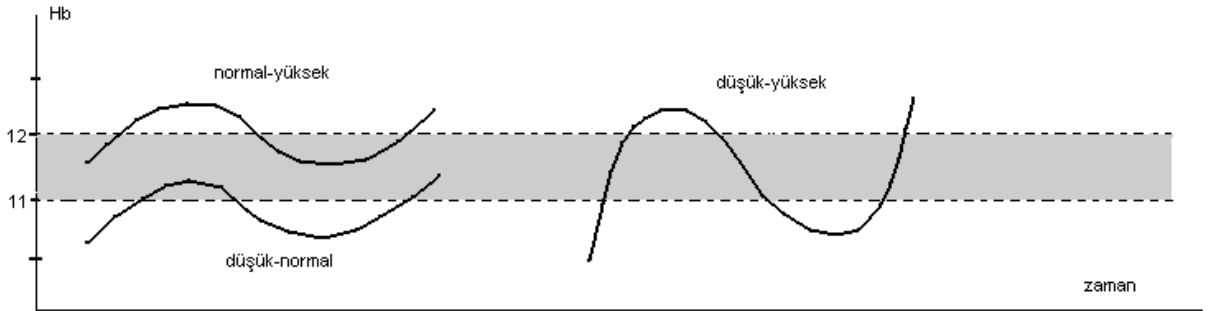
Hemoglobin değişkenliği hastalar arası ve hastaların kendi içinde olmak üzere temelde iki şekilde değerlendirilmektedir. Hastalar arasındaki değişkenlik toplumla ilgili bilgiler sağlarken hastaların kendi içindeki dalgalanma klinik sonuçlar açısından daha önemlidir. Literatüre bakıldığında hasta içi değişkenliği değerlendirmede kategorizasyon ve rezidüel standart deviasyon (SD) en sık kullanılan yöntemler olmakla birlikte, Hb varyasyon koefisienti (SD'nin ortalama Hb'e oranı), belirli Hb aralığı dışında geçirilen zaman oranı ve regresyon eğrisine olan uzaklığı diğer yöntemlerdir (16).

En sık kullanılan yöntemlerden biri olan rezidüel SD hastanın gözlenen hemoglobin değerlerinin regresyon eğrisine olan uzaklığı olarak tanımlanabilir (Şekil 2.2).



**Şekil 2.2. Rezidüel SD şeması**

En sık kullanılan diğer yöntem olan kategorizasyon yönteminde normal hemoglobin aralığı belirtilmekte, bu aralığın altında kalanlar düşük, üstünde kalanlar yüksek olarak adlandırılmakta, belirli bir süre aralığında aylık takiplerinde seyrettikleri düşük, normal, yüksek aralıklardan hangilerinde bulduklarına bakarak hastalar kategorize edilmektedir (Şekil 2.3). Örneğin Hb değerleri düşük ve normal değerler arasında seyretmiş olan bir hasta düşük-normal gruba dahil olurken her üç aralıkta seyretmiş bir hasta düşük-yüksek gruba dahil olur (16).



**Şekil 2.3. Kategorizasyon yönteminin şematik açıklaması**

### 2.3.3. Hb Değişkenliğinin Klinik Sonuçları

Hemoglobin dalgalanmasının klinik sonuçları bu konuda yapılan çalışmaların artmasına neden olmuştur. Anemi tedavisinde ESA kullanımında en az dalgalanmaya yol açarak hedef aralıkta hemoglobin stabilitesinin sağlanmasına yönelik yapılan çalışmalar giderek artmaktadır.

Kronik böbrek hastalığına bağlı anemide Hb düşüklüğü ve Hb dalgalanması morbidite ve mortalite ile ilişkisi gösterilen iki ana faktördür. KBH ve tedavinin bir sonucu olarak karşımıza çıkan hemogloblin değışkenliğinin klinik olarak önemli olduğu son zamanlarda yapılan birçok çalışmada gösterilmiştir. Literatürde hemogloblin düzeyi geniş dalgalanma gösteren gruplarda hastaneye yatış, mortalite ve morbiditenin daha yüksek olduğunu gösteren çalışmalar mevcuttur (18-20). Ancak Hb dalgalanmasının kardiyovasküler sistem, morbidite ve mortalite üzerine etkisi ile ilgili farklı sonuçlar da gözlenmiştir. Çalışmaların bir kısmında hemogloblin dalgalanmasının kardiyovasküler sistem ve mortalite ile ilişkisi saptanmazken (71,74,75), bazı çalışmalarda hemogloblin dalgalanmasının kardiyovasküler hastalık ve mortalite açısından bağımsız risk faktörü olduğu vurgulanmıştır (18-20). Yapılmış çalışmalarda Hb düzeyi sürekli düşük ve yüksek Hb değışkenliği olan gruplarda hastaneye yatış, ölüm ve yandaş hastalık sıklığının daha fazla olduğu bulunmuştur (68,71).

### 3. GEREÇ ve YÖNTEM

Çalışma için Başkent Üniversitesi Klinik Araştırma Etik Kurulundan 10.03.2015 tarihli KA15/64 sayılı etik kurul onayı alınmıştır.

Çalışma için Başkent Üniversitesi Adana Uygulama ve Araştırma merkezinde 01.01.2014 ile 31.12.2014 tarihleri arasında diyalize giren 319 hastanın verileri incelendi. Çalışma yapılan süre içinde il değişikliği gibi nedenlerle takip dışına çıkan, renal anemi dışında kan hastalığı olan ve malign hastalığı bulunanlar çalışma dışı bırakıldı. 18 yaş üstü, en az 3 aydır haftada 3 kez arteriyo-venöz fistülden kronik hemodiyaliz programında olan, eritropoetin tedavisi alan 181 hasta çalışmaya dahil edildi. Tüm hastaların yaş, cinsiyet, hemodiyaliz yaşı, vücut kitle indeksleri ( $\text{kg/m}^2$ ), etiyojileri, eşlik eden yandaş hastalıkları (DM, HT, KVH) varlığı ve antihipertansif olarak ACEİ-ARB kullanım öyküsü hasta dosyalarından kaydedildi.

Hastaların tamamına haftada 3 kez, 4 saat süreyle 250-300 ml/dk akım hızında, polisülfon diyalizör kullanılarak 34 mEq /lt bikarbonat, 1,12-1,50 mmol/lt kalsiyum, 140 mmol/lt, sodyum, 2 mmol/lt potasyum, 0,5 mmol/lt magnezyum içeren, 36.5 C ısıda diyalizat ile hemodiyaliz uygulanmaktaydı. Çalışmaya alınan hastaların diyaliz yeterliğini gösteren Kt/V değeri 1,42 idi.

Tüm hastaların 12 ay süresince HD girişinde alınan aylık ve 3 aylık kan örneklerinden biyokimyasal veriler çalışıldı. Hemoglobin, lökosit, albümin, kalsiyum, fosfor, CaXP çarpımı, Kt/V aylık, CRP, ferritin, TSAT ve paratiroid hormon (PTH) değerleri 3 aylık kaydedildi.

Biyokimyasal ve hematolojik çalışmalar Başkent Üniversitesi Tıp Fakültesi Adana Uygulama ve Araştırma merkezi biyokimya laboratuvarında gerçekleştirilmiştir. Serum örneklerinden tam kan sayımı Cell Dyn 3700 otomatik kan sayım cihazı ile, ferritin düzeyi Architect i2000 cihazı ile Kemilüminesen Mikropartikül İmmunoassay (CMIA) yöntemi ile, TSAT Architect c8000 cihazı ile, PTH Modular analitics E170 cihazı ile Elektrokemülimesen immün tayin (ECLIA) yöntemi ile, CRP Siemens Dade Behring BN II nephelometer cihazı ile immunonefelometrik yöntem ile, kalsiyum ve albumin kolorimetrik, fosfor düzeyi ise fotometrik UV tayin ile ölçüldü.

Çalışma süresince hastaların aldıkları aylık fosfat bağlayıcı, aktif vitamin D, demir ve ESA dozları dosya kayıtlarından kaydedildi. Hastaların tümünde hemodiyaliz seansı

sırasında, aktif vitamin D (kalsitriol veya parikalsitol) ve demir (ferrik sükröz) tedavisi IV, kısa etkili ESA (EPO-beta) replasmanı ise SC uygulandı.

181 hasta 12 aylık ortalama hemoglobin değerlerine göre 6 gruba ayrıldı. Hastaların hemoglobin değışkenliği alt grupları Şekil 3.1.'de gösterilmiştir.

Grup 1; Hb dőzeyi devamlı 11 gr/dl'nin altında olan hastalar (sőrekli dőřük: SD)

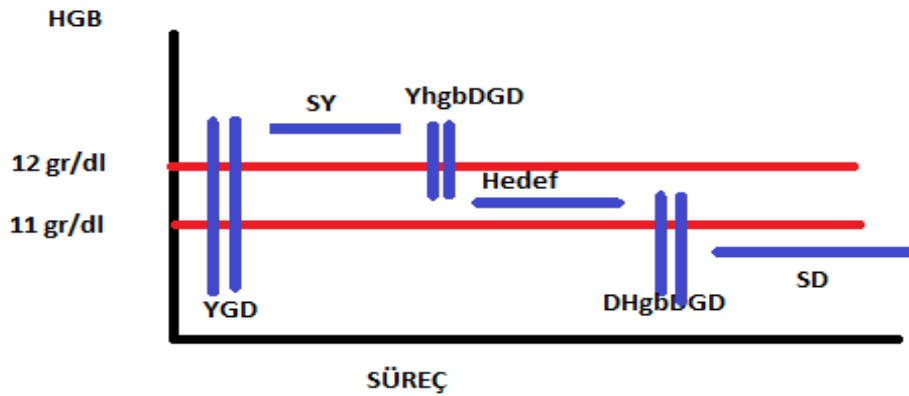
Grup 2; Hb dőzeyi zaman zaman 11-12 gr/dl arasında zaman zaman da 11 gr/dl'nin altında olan grup (Dőřük-normal (DN): dőřük hemoglobin dőřük genlikte dalgalanma: DHbDGD)

Grup 3; Hb dőzeyi 11-12 gr/dl arasında olan grup (Hedef)

Grup 4; Hb dőzeyi zaman zaman 11-12 gr/dl arasında zaman zaman da 12 gr/dl'nin üzerinde olan grup (normal-yőksek (NY): yőksek hemoglobin dőřük genlikte dalgalanma: YHbDGD)

Grup 5; Hb dőzeyi geniş değişkenlik gösteren grup (dőřük-yőksek (DY): yőksek genlikte dalgalanma: YGD)

Grup 6; Hb dőzeyi devamlı 12 gr/dl'nin üzerinde olan grup (sőrekli yőksek: SY)



Şekil 3.1. Hemoglobin değişkenliği alt grupları

Eşlik eden ek hastalıklar dosya kayıtlarından belirlendi. Őnceden tanı konmuş ve/veya oral anti-diyabetik veya insőlin kullanan veya ardışık 2 kez bakılan yeni tespit edilen AKŐ'nin > 126 mg/dl olan hastalar Diabetes Mellitus olarak kabul edildi.

Őykőde hipertansiyonu olan ve /veya antihipertansif ilaĉ kullanan hastalar hipertansif olarak kabul edildi.

Geĉirilmiř miyokard infarktőső, unstabil angina pectoris, koroner angioplastide kanıtlanmış damar hastalığı, perkőtan koroner angioplasti ve/veya stent veya koroner by-pass, konjestif kalp yetmezliği, serebrovaskőler veya periferik arter hastalığı őykőső olan



veya EKG de iskemik kalp hastalığı ve aritmi lehine bulguları olan hastalarda ek kardiyovasküler hastalık (KVH) varlığı kabul edildi.

12 aylık takip süresince kardiyovasküler olay öyküsü olan, herhangi bir nedenle hastaneye yatan, ölen hasta sayısı ve bu hastaların hastaneye yatış nedenleri, ölüm nedenleri dosya kayıtlarından belirlendi.

Hemoglobin düzeyindeki değişkenliğe göre gruplar, demografik, laboratuvar özellikler, kullandığı tedaviler, kardiyovasküler hastalık riski, hospitalizasyon ve ölüm sıklığı ve nedenleri açısından karşılaştırıldı.

### **3.1 İstatistiksel Analiz**

Verilerin istatistiksel analizinde SPSS 17.0 paket programı kullanıldı. Kategorik ölçümler sayı ve yüzde olarak, sürekli ölçümlerse ortalama ve standart sapma (gerekli yerlerde ortanca ve minimum - maksimum) olarak özetlendi. Kategorik değişkenlerin karşılaştırılmasında Ki Kare test ya da Fisher test istatistiği kullanıldı. Gruplar arasında sürekli ölçümlerin karşılaştırılmasında dağılımlar kontrol edildi, parametrik dağılım ön şart varsayımı sağlayan değişkenler için Tek Yönlü Varyans Analizi, parametrik dağılım ön şart varsayımı sağlamayan değişkenler de Kruskal Wallis testi kullanıldı. Değişkenler arasındaki korelasyon Spearman'ın korelasyon katsayısı ile belirlendi. Korelasyon katsayısı değerlendirmesi  $r \geq 0,91$  ise değişkenler arasında yüksek korelasyon var;  $0,90 \leq r < 0,91$  ise değişkenler arasındaki korelasyon iyi;  $0,70 \leq r < 0,90$  ise değişkenler arasındaki korelasyon orta düzeyde;  $0,50 \leq r < 0,70$  ise değişkenler arasındaki korelasyon düşük;  $r < 0,50$  ise değişkenler arasındaki korelasyon yok olarak yorumlanmaktadır. Tüm testlerde istatistiksel önem düzeyi 0,05 olarak alındı.

## 4. BULGULAR

Çalışmaya dahil edilen 181 hastanın ortalama yaşı 56,4 yıl, %56,9'u erkek, %43,1'i kadındı. Ortalama hemodiyaliz süresi 70,9 aydı. Ortalama Kt/V 1.46, ortalama VKİ 24,2 kg /m<sup>2</sup> idi.

Kronik böbrek yetmezliğinin altında yatan nedeni %37 hastada diabetes mellitus, %27,6'da hipertansiyon, %6,6'da glomerulonefrit, %3,3'de polikistik böbrek hastalığı, %11,1'de kronik pyelonefrit olup %14,4'ünde KBH nedeni bilinmemekteydi (Tablo 4.1).

Hastaların eşlik eden yandaş hastalıklarına bakıldığında %38,7'sinde diyabetes mellitus, %70,2'sinde hipertansiyon, %31,5'inde koroner arter hastalığı mevcuttu. Hipertansiyonu olan hastaların %26,7'si, tüm hastaların ise %18,8'i ACEİ-ARB kullanıyordu. Hastaların demografik özellikleri ve laboratuvar verileri tablo 4.1 ve tablo 4.2 de gösterilmiştir.

**Tablo 4.1. Hastaların demografik özellikleri**

Yaş (yıl)	56,4
Cinsiyet ( E/K)	103/78
HD yaşı (ay)	70,9
VKİ (kg /m <sup>2</sup> )	24,2
KBH Etiyolojisi	
DM (%)	37
HT (%)	27,6
Glomerülonefrit (%)	6,6
Bilinmeyen (%)	14,4
PKBH (%)	3,3
Kr. Pyelonefrit (%)	11,1
Eşlik eden yandaş hastalık	
DM varlığı (%)	38,7
HT varlığı (%)	70,2
KVH varlığı (%)	31,5
ACEİ-ARB kullanımı (%)	18,8
Kt/V	1,46

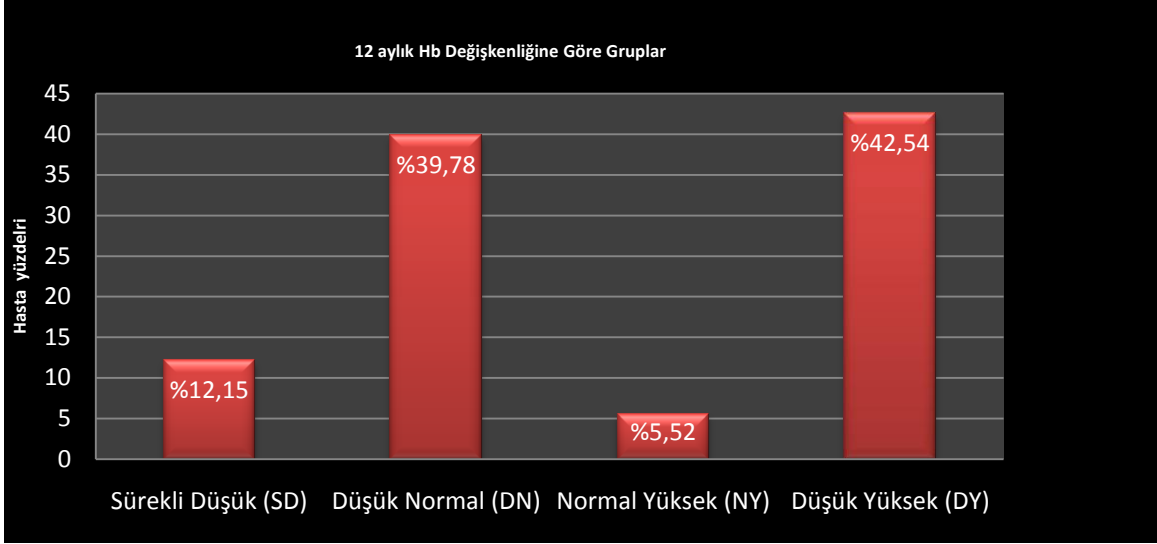
**Tablo 4.2. Hastaların bazal laboratuvar değerleri**

	<b>Hasta Sayısı</b> <b>N=181</b>
Hb (gr/dl)	10,6
Albumin (gr/dl)	3,9
Kalsiyum (mg/dl)	9,0
Fosfor (mg/dl)	5,0
CaXP	43,7
Parathormon (pg/ml)	382
Ferritin (ng/ml)	684,9
Transferrin Satürasyonu (%)	28
Kt/V	1,48

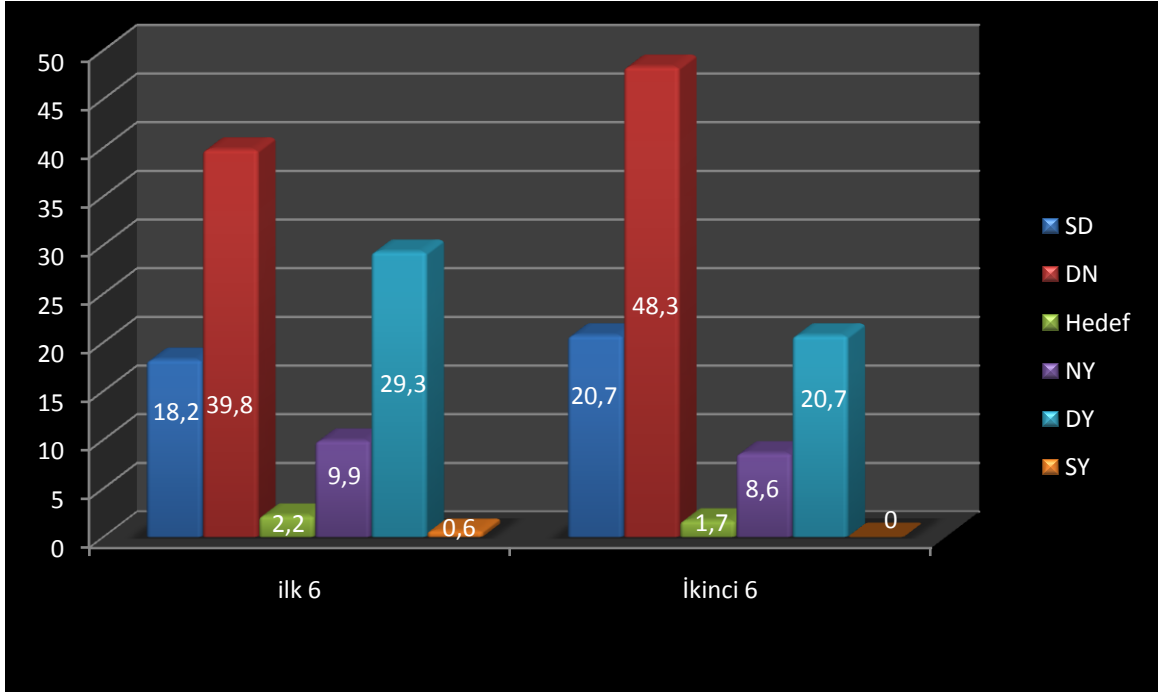
Toplam 181 hasta 12 aylık ortalama Hb düzeylerine göre sınıflandırıldığında 22 (%12,2) hasta sürekli düşük Hb grubuna, 72 (%39,8) hasta düşük-normal Hb grubuna, 10 (%5,5) hasta normal-yüksek Hb grubuna, 77 (%42,5) hasta düşük-yüksek Hb grubuna dahil oldu. Grupların dağılımı şekil 4.1’de gösterilmiştir. 12 aylık takip süresince Hb değeri sürekli hedefte ve sürekli-yüksek olan grupta hasta yoktu.

Hastaların Hb değeri ilk 6 aylık ve ikinci 6 aylık periyotta değerlendirildiğinde ilk 6 ayda 33 (%18,2) hasta sürekli düşük Hb grubuna, 72 (%39,8) hasta düşük-normal Hb grubuna, 4 (%2,2) hasta hedef gruba, 18 (%9,9) hasta normal-yüksek Hb grubuna, 53 (%29,3) hasta düşük-yüksek Hb grubuna, 1 (%0,6) hasta ise sürekli-yüksek Hb grubuna dahil olmuştur.

İkinci 6 aylık periyotta ise 36 (%20,7) hasta sürekli düşük Hb grubuna, 84 (%48,3) hasta düşük-normal Hb grubuna, 3 (%1,7) hasta ise hedef gruba, 15 (%8,6) hasta normal-yüksek Hb grubuna, 36 (%20,7) hasta düşük-yüksek Hb grubuna dahil olmuş, bu periyotta sürekli yüksek olan hasta grubu gözlenmemiştir. İlk 6 ay içinde ex olan 7 (%3,9) hastanın ikinci 6 ayda hemoglobin ölçümleri alınamamıştır. Bu veriler göz önüne alındığında 7 (%3,9) hasta 6 aylık sürelerde hedef değeri korumuştur. Hastaların 6 aylık Hb değerlerine göre gruplandırılması şekil 4.2’de gösterilmiştir.



Şekil 4.1. 12 aylık Hb değişkenliğine göre hasta dağılımı



Şekil 4.2. İlk 6 ay ve ikinci 6 ay Hb değişkenliğine göre hasta dağılımı (%)

Hb değişkenliğine göre grupların demografik verileri tablo 4.3'de gösterilmiştir. SD grupta kadın sayısı daha fazla iken, DY grupta erkek sayısı daha fazla idi, ancak dört grup karşılaştırıldığında kadın ve erkek sayıları arasında istatistiksel olarak anlamlı fark gözlemlenmedi. SD grupta VKİ diğer gruplara göre daha düşük olmasına karşın istatistiksel anlamlı fark saptanmadı. Dört grup arasında yaş, HD yaşı, böbrek hastalığı etiyolojisi ve eşlik eden DM, HT ve KVH gibi yandaş hastalık sıklığı arasında istatistiksel fark tespit

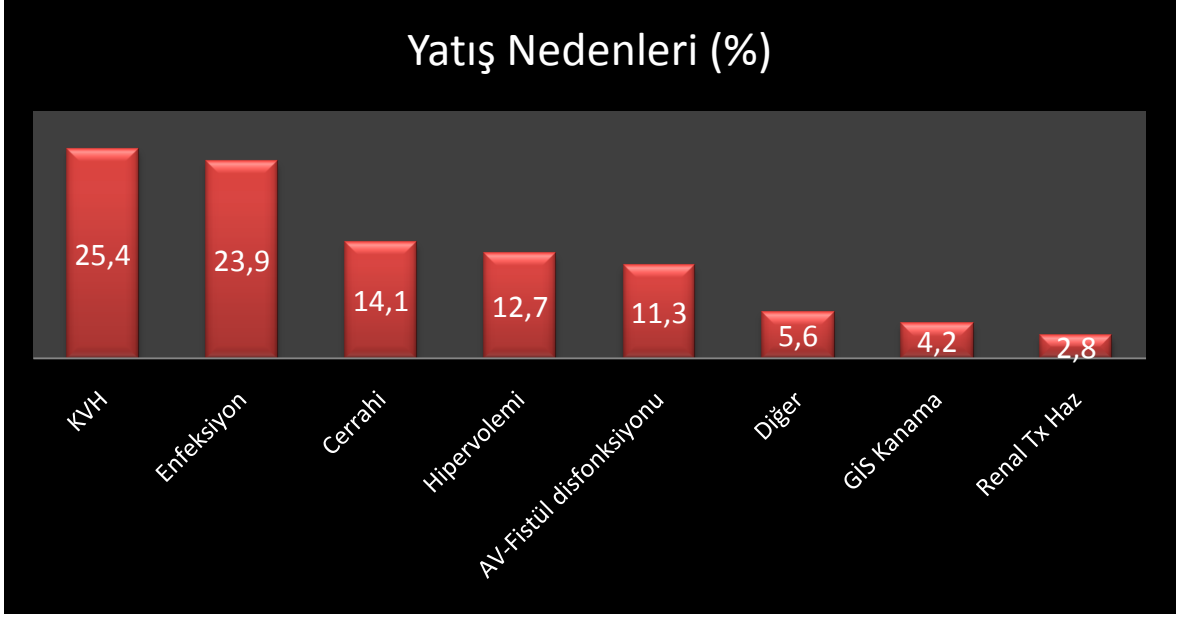
edilmedi. Benzer şekilde gruplardaki hipertansif hastalar arasında ACEİ-ARB kullanımı arasında fark yoktu.

Gruplar arasında diyabetik hasta sayısı, hipertansif hasta sayısı ve KAH olan hasta sayısı arasında fark yoktu. Hipertansiyonu olan hastaların %26,7'si antihipertansif olarak ACEİ-ARB kullanmakta olup gruplar arasında ACEİ-ARB kullanımı arasında fark yoktu. Diyaliz yeterliliği (Kt/V) açısından gruplar arasında fark gözlenmedi.

**Tablo 4.3. Grupların demografik verilerinin karşılaştırılması**

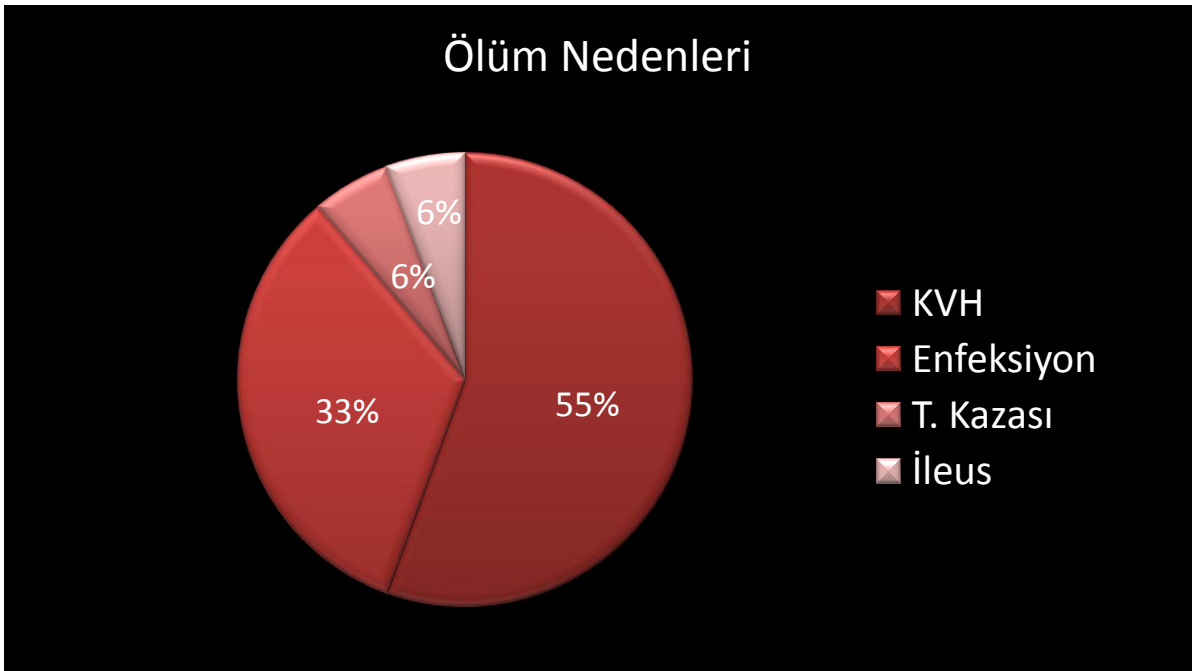
	<b>SD n=22</b>	<b>DN n=72</b>	<b>NY n=10</b>	<b>DY n=77</b>	<b>P</b>
<b>Yaş ( yıl)</b>	53,7 ±18,5	57,8 ±15,1	58,1±12,7	55,5±13,9	0,622
<b>Cinsiyet ( E/K)</b>	9/13	41/31	5/5	48/29	0,332
<b>HD yaşı ( ay)</b>	75,8 ±48,6	61,3± 46,8	83,1±70,4	77,0±54,4	0,236
<b>VKİ (kg /m<sup>2</sup>)</b>	21,8±3,4	24,9 ±6,3	25,1±5,2	24,1±5,1	0,123
<b>KBH Etiyolojisi</b>					
<b>DM(%)</b>	36,4	38,9	30	28	
<b>HT (%)</b>	31,8	31,9	20	23,4	
<b>Glomerülonefrit (%)</b>	4,5	2,8	0	9,1	0,476
<b>Kronik Piyelonefrit (%)</b>	10,2	11,4	11,8	13,6	
<b>PKBH (%)</b>	3,5	2,5	8,2	11,6	
<b>Bilinmeyen (%)</b>	13,6	12,5	30	14,3	
<b>Yandaş hastalık</b>					
<b>DM varlığı (%)</b>	36,4	40,3	40	37,7	0,983
<b>HT varlığı (%)</b>	54,5	76,4	60	70,1	0,222
<b>KVH varlığı (%)</b>	22,7	29,2	30	36,4	0,61
<b>ACEİ-ARB kullanımı (%)</b>	22,7	22,2	10	15,6	0,614
<b>Kt/V</b>	1,67	1,51	1,54	1,52	0,111

Çalışma süresince 181 hastanın 69'u (%38,1) hastaneye yatmıştır. Hastaneye yatan hastaların yatış nedenleri; Kardiyovasküler hastalık (%25,4), enfeksiyon (%23,9), cerrahi nedenler (%14,1), hipervolemi (%12,7), AV-fistül disfonksiyonu (%11,3), gastrointestinal sistem kanaması (%4,2), renal transplantasyon hazırlığı (%2,8) ve diğer nedenler (%5,6)'dir. Hastaneye yatış nedenleri şekil 4.3'de gösterilmiştir.



**Şekil 4.3. Hastaneye yatış nedenleri**

Çalışma süresinde 18 hasta (%10) ex olmuştur. 11 (%55,6) hasta kardiyovasküler hastalık, 5 (%33,3) hasta enfeksiyon, 1 (%5,6) hasta ileus, 1 (%5,6) hasta trafik kazası sonucu alveolar hemorajiden ex olmuştur. Hastaların ölüm nedenleri şekil 4.4'de gösterilmiştir. SD grupta ölüm oranı diğer gruplar ile karşılaştırıldığında anlamlı derecede yüksek bulunmuştur ( $p<0.05$ ).

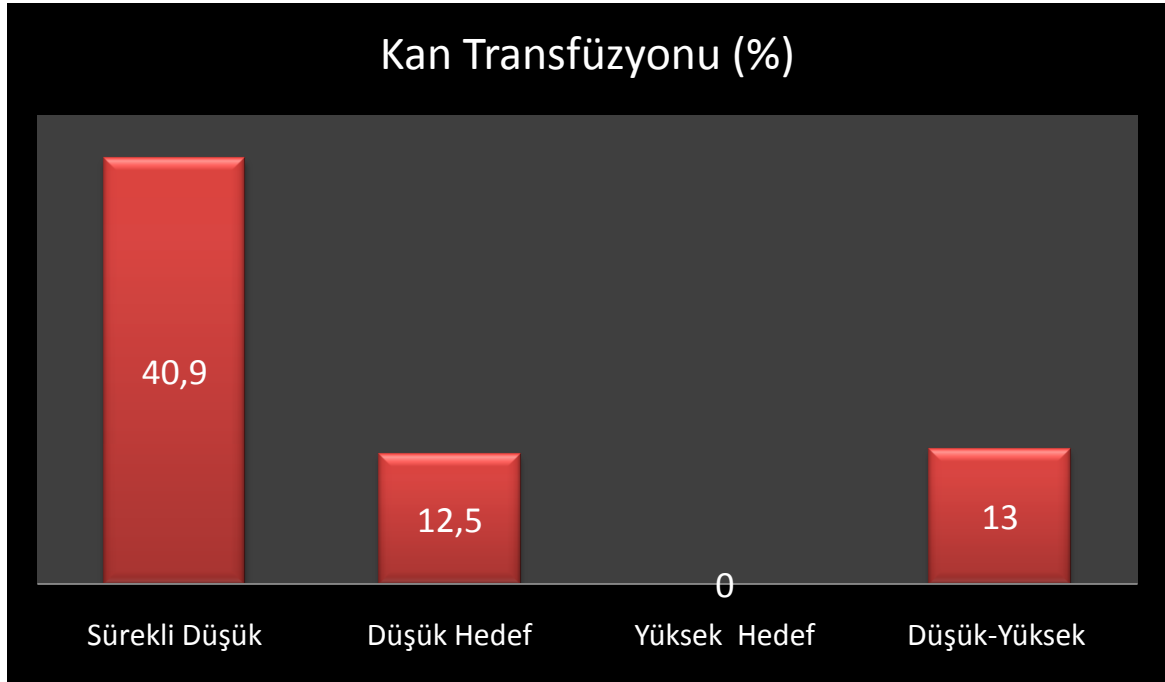


**Şekil 4.4. Hastaların ölüm nedenlerine göre dağılımı**

Çalışma süresince grupların kan transfüzyon sayısı birbirlerine göre istatistiksel olarak farklı bulunmuştur. SD grupta diğer gruplara oranla kan transfüzyon sayısının istatistiksel olarak anlamlı derecede yüksek olduğu bulunmuştur (p=0.004). Tablo 4.4 ve şekil 4.5’de grupların kan transfüzyonu dağılımı gösterilmiştir.

**Tablo 4.4. Hemogloblin değişkenliğine göre grupların kan transfüzyon dağılımı**

	Sürekli Düşük	Düşük Hedef	Yüksek Hedef	Düşük-Yüksek	p
Kan Transfüzyon					
Var	9(% 40,9)	9(%12,5)	0(%0,0)	10(%13,0)	0,004
Yok	13(%59,1)	63(%87,5)	10(%100,0)	67(%87,0)	



**Şekil 4.5. Gruplar arasında kan transfüzyonu dağılımı**

Grupların 12 aylık laboratuvar verileri değerlendirildiğinde SD grupta ferritin ve PTH düzeyi diğer gruplara göre yüksek, TSAT değeri düşük olmakla beraber 4 grup arasında takipte laboratuvar verileri arasında istatistiksel olarak anlamlı fark saptanmadı. Hemogloblin Değişkenliğine Göre Grupların Laboratuvar Verilerinin Karşılaştırılması tablo 4.5’de verilmiştir.

**Tablo 4.5. Hemogloblin değişkenliğine göre grupların laboratuvar verilerinin karşılaştırılması**

	<b>SD</b> <b>N=22</b>	<b>DN</b> <b>N=72</b>	<b>NY</b> <b>N=10</b>	<b>DY</b> <b>N=77</b>	<b>P</b>
Ferritin (ng/ml)	854±525	711±296	585±242	669±249	0,111
TSAT (%)	29±17,8	30,5±9,4	34,3±4,8	30±9,3	0,422
Kalsiyum (mg/dl)	8,7±0,7	8,5±0,4	8,2±0,6	8,7±0,5	0,136
Fosfor (mg/dl)	5,0±1,4	5,0±1	5,5±1,2	4,7±1	0,670
CaXP	45±14	43,5±10	47,7±9,9	43,7±9,4	0,807
PTH (pg/ml)	463,8±761,7	359,7±435,2	407,9±282,7	336,1±487,3	0,527
Albumin (gr/dl)	3,7±0,2	3,9±0,3	3,8±0,2	3,9±0,2	0,226
CRP	5,5±11,6	7,4±16	9,2±10,6	7,6±14,2	0,766

Hastaların 12 aylık dönemde geriye dönük yapılan incelemesinde 34 (%18,8) hastanın kardiyak olay öyküsü olduğu gözlemlendi. Miyokard infarktüsü (MI), koroner by-pass graft (CABG) sıklığı ve kardiyovasküler ölüm, sürekli düşük hemogloblin grubunda daha sık olmakla birlikte (MI %13,6, CABG %4,5, KV ölüm %13,6) istatistiksel olarak anlamlı değildi. Grupların kardiyak olay sıklığına göre dağılımı tablo 4.6’de özetlenmiştir.

**Tablo 4.6. Hemogloblin değişkenliğine göre grupların kardiyak olaylara göre dağılımı**

<b>Kardiyak olay</b>	<b>SD</b> <b>N (%)</b>	<b>DN</b> <b>N (%)</b>	<b>NY</b> <b>N (%)</b>	<b>DY</b> <b>N (%)</b>	<b>P</b>
Miyokard infarktüsü	3 (13,6)	4 (5,6)	2 (20)	7 (9,1)	0,370
Angina	3 (13,6)	9 (12,5)	0 (0)	15 (19,5)	0,337
Koroner by-pass	1 (4,5)	0 (0)	0 (0)	0 (0)	0,064
Aritmi	1 (4,5)	4 (5,6)	1 (10)	5 (6,5)	0,937
PTCA ve/veya stent	0 (0)	2 (2,8)	0 (0)	5 (6,5)	0,400
Serebrovasküler hastalık	0 (0)	1(1,4)	0 (0)	1 (1,3)	0,932
Kardiyovasküler ölüm	3 (13,6)	2 (2,8)	2 (20)	4 (5,2)	0,069

Ex olan hastalar hayatta kalan hastalara göre daha yaşlı, ferritin ve CRP değerleri daha yüksekti. Yine ex olan hastalarda hastaneye yatış oranı istatistiksel olarak daha yüksek gözlemlendi. Bununla birlikte 2 grup arasında cinsiyet, HD süresi, VKİ, DM, HT, KAH varlığı, Kt/V, Hb, Ca, P, CAXP, PTH, albumin değerleri arasında istatistiksel olarak



fark gözlenmedi. Ex olan hastalar ile hayatta kalan hastaların demografik verilerinin ve laboratuvar sonuçlarının karşılaştırılması tablo 4.7’de gösterilmiştir.

**Tablo 4.7. Ex olan hastalar ile hayatta kalan hastaların demografik verilerinin ve laboratuvar sonuçlarının karşılaştırılması**

	<b>Ex olan Hastalar</b>	<b>Hayatta kalan Hastalar</b>	<b>P</b>
<b>Yaş</b>	64,5±8,5	59±15,1	0,006
<b>Cinsiyet (E/K)</b>	10/8	93/70	0,903
<b>HD Süresi</b>	47±41	58,5±53	0,305
<b>VKİ</b>	22,5±3,1	24±5,7	0,295
<b>Yandaş hastalık</b>	55,6	36,8	0,121
<b>DM varlığı %</b>	61,1	71,2	0,376
<b>HT varlığı %</b>	27,8	31,9	0,721
<b>KVH varlığı %</b>			
<b>Kt/V</b>	1,7	1,5±0,2	0,462
<b>Hospitalizasyon</b>	% 83,3	% 31,1	0,0001
<b>Hb</b>	10,5±1,3	10,6±1,1	0,533
<b>Ca</b>	8,7	8,6±0,5	0,764
<b>P</b>	6,7	5,1±1,1	0,127
<b>CaXP</b>	59,9	43,7±10,1	0,095
<b>Albumin</b>	3,5	3,9	0,573
<b>Ferritin</b>	753±521	675±396	0,019
<b>TSAT</b>	35,5±8,1	30,5±10,3	0,688
<b>PTH</b>	570±605	360±494	0,922
<b>CRP</b>	35,1±7,3	7,3±14,4	0,027

Hastaların birinci altı ay, ikinci altı ay ve oniki aylık ortalama Hb, ferritin, TSAT değerleri ve aldıkları tedavi ortalamaları arasında istatistiksel fark yoktu. Veriler tablo 4.8’de gösterilmiştir.

**Tablo 4.8. Hastaların ilk 6 Ay, son 6 Ay ve 12 aylık ortalama hemoglobin düzeyleri ve aldıkları tedavi dozları**

	<b>İlk 6 aylık</b>	<b>İkinci 6 aylık</b>	<b>Oniki aylık</b>	<b>P</b>
Hemoglobin (g/dl)	10,6	10,6	10,6	0,998
Eritropoetin doz (IU/hf)	5900	6045	6220	0,881
Ferritin (ng/ml)	689	723	702	0,011
TSAT ( %)	31,1	34,1	32,5	0,0001
IV demir (mg/ay)	287	218	255	0,615
Kalsitriol (mikrogram/hafta)	4	3,7	3,8	0,441
Parikalsitol(mikrogram/hafta)	16,6	16	15,2	0,872

Eritropoetin dozu hasta başına ortalama  $6222 \pm 1637$  IU/hf saptandı. Maximum ESA dozu 12000 IU/hafta, minimum ESA dozu 2000 IU/hafta idi. Sürekli düşük Hb grubunda ESA dozu diğer gruplarla karşılaştırıldığında daha yüksek olarak farklı bulundu ( $p<0.05$ ). SD grupta ESA dozu daha yüksek olmakla beraber bu gruptaki ESA yanıtınlığını etkileyen parametreler (ferritin, TSAT, CRP, Ca, P, CaxP, PTH, hospitalizasyon sıklığı, yandaş hastalık sıklığı, ACEI-RAS kullanımı) değerlendirildiğinde gruplar arasında istatistiksel olarak anlamlı fark gözlenmedi. NY grup ise istatistiksel olarak diğer gruplara göre anlamlı derecede daha düşük ortalama ESA dozlarına sahipti ( $p<0.05$ ). Gruplar arasında EPO dozu karşılaştırması tablo 4.9’da gösterilmiştir.

**Tablo 4.9. Grupların ortalama ESA dozları**

	<b>Minimum Doz IU/Hf</b>	<b>Maksimum Doz IU/Hf</b>	<b>Median IU/Hf</b>	<b>P</b>
Sürekli düşük	2000	8000	6750	0,005
Düşük-normal	2000	7000	5916	
Normal-yüksek	2000	2000	2000	
Düşük-yüksek	2000	5000	4416	

Hastaların 142’sinin (%78) geriye dönük 12 aylık dönemin herhangi bir diliminde iv demir tedavisi aldıkları, 39 (%22) hastanın bu tedaviyi almadığı görüldü. 12 aylık dönemin herhangi bir döneminde hastaların %55 ‘i aktif D vitamini tedavisi almış, bu

tedavinin %30'u kalsitriol, geri kalan %25'i parikalsitol replasmanı şeklindeydi. Hastaların aldıkları demir, vitamin D, fosfor bağlayıcı ve sinekalset tedavileri ile gruplar arasında farklılık yoktu. Tedavi dozlarının karşılaştırılması tablo 4.10'da gösterilmiştir.

**Tablo 4.10. Hastaların gruplara göre aldıkları tedavi dozlarının karşılaştırılması**

	<b>SD</b>	<b>DN</b>	<b>NY</b>	<b>DY</b>	<b>P</b>
<b>IV Demir (mg/ay)</b>	258,3	258,3	191,6	241,6	0,382
<b>Kalsitriol (mcg/hf)</b>	3	12	6	9	0,403
<b>Parikalsitol (mcg/hf)</b>	14,6	15,2	15	15,4	0,538
<b>Fosfor Bağlayıcı (mg/gün)</b>	3222	2841	2450	2333	0,530
<b>Sinekalset ( mg/gün)</b>	47,5	52,5	37,5	60	0,267

## 5. TARTIŞMA

Hemoglobin düşüklüğü ve hemoglobin düzeyindeki dalgalanmalar kronik böbrek hastalığına bağlı anemide morbidite ve mortalite ile ilişkili faktörlerdir. Günümüzde yapılan birçok çalışmada hemoglobin dalgalanmasının morbidite ve mortalite ile ilişkili olduğu özellikle vurgulanmaktadır (17,60,61,68,71,80).

Hemoglobin değerlerindeki belirlenen zaman içindeki değişkenlik; yaş cinsiyet, ırk, KBH etiyojisi, ESA dozu, uygulama şekli, enfeksiyöz veya inflamatuvar olaylar, sıvı dengesindeki değişkenlik, demir uygulanım şekli, demir eksikliği, cerrahi girişimler gibi nedenlerle kan kaybı, diyaliz yetersizliği, yandaş hastalıklar sonucu sık hospitalizasyon, kemik iliğiyle ilgili hastalıklar, malignite ve kullanılan ilaçlar (ARB, kemoterapi, radyoterapi v.s) gibi nedenlerle ilişkili olabilir (7,76,28,78,79).

KBH'ya bağlı anemi tedavisinde ESA'lar yaygın olarak kullanılmaktadır. Anemi tedavisinde ve ESA kullanımında temel amaç hedef hemoglobin aralığında stabilizasyonu sağlayıp dalgalanmayı en aza indirmektir. ESA tedavisi ile hemoglobin düzeyini fizyolojik seviyeye yükseltmeye yönelik yapılan çalışmalarda hemoglobin düzeyinin 13 gr/dl'nin üstüne çıkmasının da serebrovasküler olay, fistül trombozu, miyokard infarktüsü gibi morbidite ve kardiyovasküler mortaliteyi arttırdığı gösterilmiştir (68,61).

Ülkemizde uygulanmakta olan Sağlık Uygulama Tebliği (SUT)'ne göre ESA tedavisine başlamak için hemoglobin değerinin 10 gr/dl'nin altında olması, TSAT  $\geq$  %20 ve/veya ferritin  $\geq$  100  $\mu$ g/L olması gerekmektedir. Hemoglobin değeri 11 gr/dl'ye ulaşıncaya kadar başlangıç dozu devam edilir, 11-12 gr/dl arasında idame doz verilirken, hemoglobin değeri 12 gr/dl'yi aşınca tedavi kesilir (63). Bu kadar dar bir aralıkta hemoglobin stabilitesini sağlamak oldukça güçtür. Hemoglobin dalgalanmasının nedenleri arasında hedef aralığın dar olması, ESA doz ayarlamaları, bireysel ESA yanıtının farklılığı, kısa yarı ömürlü ESA'lar ve ESA doz ayarlamasındaki tek ölçü biriminin hemoglobin değeri olması sıralanabilir.

Kronik böbrek yetmezlikli hastaların çok azının hedef hemoglobin aralığında kaldığını gösteren birçok çalışma mevcuttur. Bu çalışmalarda hemoglobin dalgalanması farklı metodlarla tanımlanmış ve farklı dalgalanma analizleri ile değerlendirilmiştir. Ebben ve arkadaşlarının 152846 HD hastası üzerinde yaptıkları bir çalışmada; 6 aylık sürede hemoglobinin hedef aralığı daha geniş tutulmasına rağmen (11-12,5 gr/dl) hastaların ancak %6.5'inin hedef aralıkta kaldığı ve yaklaşık %90'ının hemoglobin düzeyi açısından

dalgalanma gösterdiği belirtilmiştir (68). Yine Ofsthun ve arkadaşlarının yaptığı bir çalışmada 3 aylık süre içinde bile ancak hastaların % 38,4'ünün hemoglobininin hedef aralıkta kaldığı görülmüştür (45). McDoughall ve arkadaşlarının yaptığı çalışmada hemoglobinin hedef aralıkta kalma oranı sadece % 1,5 iken hiç dalgalanma göstermeyen hasta oranı % 0,6 olarak saptanmıştır (81). Soffritti ve arkadaşlarının 540 hastada yaptıkları bir çalışmada hastaların ancak %4,3'ünün hedef değerde kaldığı görülmüş, hemoglobin stabilitesini sağlayabilecek ölçütlerin tanımlanması gerekliliğinden bahsedilmiştir (82). Bu kadar dar bir aralıkta hemoglobin stabilitesini sağlamak oldukça güç olup bizim çalışmamızda da 12 ay boyunca hemoglobin değerleri hedef aralıkta kalan hasta gözlenmemekle birlikte, 6 aylık periyotlarda hedef değerlerde seyreden hasta oranı % 3,9 olup sonuçlar literatürle benzerdi.

Berns ve arkadaşlarının 987 HD hastasında ESA tedavisi ile Hb değişkenliği üzerine yaptığı retrospektif çalışmada yüksek serum ferritin değerleri ile Hb dalgalanması arasında doğru orantılı, yaş ve serum albumin düzeyiyle ters orantılı bir ilişki olduğu tespit edilmiştir (66). Bizim çalışmamızda ise ferritin, albumin değerleri ve yaş açısından gruplar arasında istatistiksel olarak anlamlı fark saptanmamakla birlikte SD grupta ferritin daha yüksek albumin ise daha düşük gözlenmiştir. Bununla birlikte SD grupta TSAT ve VKİ daha düşük, PTH daha yüksek seyretmiştir ancak istatistiksel olarak anlamlı bulunamamıştır. Bu durum hasta sayısının az olmasıyla açıklanabilir.

Regidor ve arkadaşlarının 58058 HD hastasının 2 yıllık takip verileriyle ESA uygulaması ve Hb değişkenliği ile sağkalım ilişkisi üzerine yaptığı bir çalışmada Hb değerindeki düşmenin, ölüm riski açısından Hb değerindeki yükselmeden daha anlamlı olduğu gösterilmiştir. Ayrıca aynı çalışmada Hb değeri 11-11,5 gr/dl arasında seyredenlerin 11,5-12 gr/dl arasında seyredenlere kıyasla daha yüksek ölüm riskine sahip oldukları ve hedef Hb değerine ulaşmak için yüksek doz ESA kullanımının ölüm açısından riskli olduğu ancak ESA kullanan hastaların kullanmayanlar ile kıyaslandığında daha az ölüm riski taşıdığı vurgulanmıştır (69). Stripoli ve arkadaşlarının 15 randomize kontrollü çalışmadan derledikleri metaanalizde Hb'nin 11 gr/dl'nin üzerine çıkmasının oluşturduğu riskin hipertansiyon, tromboz gelişimi ve mortalite açısından anlamlı olmadığı vurgulanmıştır (82). Bu 15 çalışmanın içinde Besarab ve arkadaşlarının hedef Hb değerinin 13 gr/dl olduğu ve güvenlik nedeniyle sonlandırılan çalışmasının da olması dikkat çekicidir (18).

Girbertson ve arkadaşları 159720 HD hastasını bizim çalışmamızda kullandığımız metodla Hb kategorilerine ayırmış, mortalite ve Hb değişkenliği ile ilişkisini araştırmışlar, Hb değişkenliğinin mortaliteyi arttırmadığı ancak düşük Hb düzeyinin ve düşük Hb düzeyleriyle geçen sürenin mortalite riskini arttırdığını göstermişlerdir (71). Eckard ve arkadaşlarının 11 avrupa ülkesinden 5037 HD hastasında yaptıkları çalışmada Hb değişkenliği ile mortalite arasında istatistiksel olarak anlamlı bir ilişki saptanmamış, en yüksek mortalite sürekli düşük ve düşük normal Hb grubunda saptanmıştır (73). Wei ve arkadaşlarının 34960 diyaliz hastasında yaptığı retrospektif bir çalışmada Hb seviyesindeki 1 gr/dl'lik değişimin diğer faktörler göz önüne alındığında mortalitede %33 artışa sebep olabileceği belirtilmiştir (17). Weinhend ve arkadaşlarının yaptığı çalışmada Hb değişkenliği ve mortalite ilişkisi değerlendirilmiş, sürekli düşük Hb grubunun mortaliteyle istatistiksel olarak anlamlı ilişkisi saptanmıştır fakat komorbid durumlar dikkate alınarak yapılan analizlerde bu ilişki ortadan kalkmıştır. Ayrıca komorbid hastalıklar nedeniyle hastanede geçirilen sürenin ve Hb'nin 10 gr/dl'nin altında geçen sürenin mortaliteyle ilişkili olduğu gösterilmiştir (75). Mortalite ve hemoglobin düzeyi ile ilgili çelişkili sonuçlar veren çalışmalar mevcuttur, literatüre bakıldığında Brunelli ve arkadaşlarının 6644 hasta ile yaptıkları çalışmada Hb değişkenliği ile mortalite arasında anlamlı ilişki görülmezken aynı grubun başka bir çalışmasında Hb dalgalanmasıyla mortalite arasında anlamlı ilişki olduğu vurgulanmıştır (20,70). Bizim çalışmamızda Hb düzeyi sürekli düşük olan hasta grubunda ölüm oranı diğer gruplara göre istatistiksel olarak anlamlı seviyede yüksek bulundu. Ancak mortalite ile komorbid hastalıklar arasında istatistiksel olarak anlamlı ilişki gözlenmedi.

Literatürde HD hastalarında Hb düzeyindeki düşüklüğün hospitalizasyonu arttırdığına yönelik birçok çalışma mevcuttur. Ishani ve arkadaşlarının 54328 HD hastası üzerinde yaptıkları çalışmada Hb değeri hedef değer (11 gr/dl) altına indiğinde hospitalizasyon oranının arttığı vurgulanmıştır. Bizim çalışmamızda ise hospitalizasyon açısından Hb grupları arasında istatistiksel olarak anlamlı fark gözlenmemiştir (80). Literatürle görülen bu uyumsuzluk çalışmamızdaki hasta sayısının ve hasta takip süresinin kısıtlılığı ile açıklanabilir.

Fisbern ve Bern'in ESA tedavisi alan 281 HD hastasında Hb dalgalanmasını araştıran çalışmasında hastaların %90'ının amplitüdü 1,5'in üzerinde olan Hb dalgalanması yaşadığı ve ESA dozunun %80 oranında Hb dalgalanmalarıyla ilişkili olduğu vurgulanmıştır (67). Lau ve arkadaşlarının 167 hasta üzerinde yaptığı bir çalışmada mortalite ile Hb değişkenliği arasında anlamlı ilişki olmadığı ancak yüksek doz ESA

tedavisinin mortaliteyi arttırdığı gösterilmiş ayrıca hızlı Hb düşüşleri ve ani dalgalanmaların, araya giren hastalıklar ve inflamasyonla ilgili olup mortaliteye neden olabileceği gibi ESA tedavisi ile hızlı Hb yükselmelerinin ve dalgalanmalarının da mortaliteyi arttırabileceği vurgulanmıştır (74). Szczech ve arkadaşlarının yaptığı bir çalışmada yüksek Hb değerlerinde görülen artmış mortalite riskinin en önemli nedeninin artmış ESA dozu olduğu vurgulanmıştır (83). Tessitore ve arkadaşlarının yaptığı başka bir çalışmada yüksek ESA gereksiniminin mortalitenin bir göstergesi olabileceğinden bahsedilmiştir (84). ESA tedavisi ile Hb düzeyini hedef değere yükseltmeye çalışırken belli bir düzeyin üzerine çıkarmanın ve yaratılan ani Hb dalgalanmasının bu olumsuz sonuçta etkili olduğu vurgulanmaktadır.

Literatürde araya giren hastalıklar ve enfeksiyon neticesinde ani Hb düşmesi ve ESA yanıtızsızlığı durumlarında yüksek doz ESA değişikliği olduğu ve mortalite nedeninin ESA doz değişikliği ve yüksek doz ESA'dan ziyade araya giren ve ihtiyacı arttıran nedenler olduğu vurgulanmıştır. Ancak yüksek doz ESA'nın ani hemoglobin yükseltmesi neticesinde tromboza (85), vasküler yatakta nitrik oksit inhibisyonunu da içeren pletorik etkilere (54), oksidatif stres artışına (86) ve platelet fonksiyonunun artışına neden olduğu (87) yapılan çalışmalarda gösterilmiştir. Bu nedenle yapılan çalışmalarda daha iyi yanıt sağlamak ve hemoglobin dalgalanmasını en aza indirmek için ESA doz artımının düşük dozlarla yapılması gerektiği vurgulanmıştır (88). Bizim çalışmamızda da sürekli düşük grup diğer gruplarla karşılaştırıldığında istatistiksel olarak daha yüksek doz ESA almış olup, ölüm oranı daha fazla bulunmuştur. İstatistik olarak anlamlı olmasada SD Hb grubundaki hastalarda gözlenen serum ferritin ve PTH değerlerinin daha yüksek, serum albümin düzeyi ve VKI değerlerinin diğer gruplara göre daha düşük olması inflamasyon, malnütrisyon ve sekonder hiperparatiroidinin ESA yanıtızsızlığı üzerinde etkili olabileceğini düşündürmektedir. Anemi ve tedavisinin planlanmasında ve yönetiminde yapılacak yeni çalışmaların bu neden-sonuç ilişkisinin aydınlatılmasına ciddi katkısının olacağı düşünülmektedir.

Yapılan çalışmalarda Hb dalgalanmasının kardiyovasküler sistem üzerinde olumsuz etkileri olabileceği öne sürülmektedir. Hb dalgalanması ile ortaya çıkan geçici iskemik durumun myokard üzerinde sol ventrikül hipertrofisi gibi yapısal değişiklikler ortaya çıkarabileceği öne sürülmüştür. Hb dalgalanması ile otonom sinir sisteminde de etkilenme olabildiği ve benzer şekilde Hb dalgalanması gösteren orak hücreli anemi hastalarında otonom disfonksiyonun mortaliteyi arttırdığına dair veriler mevcuttur. Sol ventrikül hipertrofisinin KBY hastalarında mortalite için bağımsız risk faktörü olduğu

bilinmektedir. Hb değişkenliği ile sol ventrikül hipertrofisi gelişebileceği ileri sürülmüşse de bunu objektif verilere dayanarak gösteren çalışma yoktur. McMahon (89) ve arkadaşlarının yaptığı çalışmada Hb'nin 11 gr/dl'nin üzerine çıkmasının kardiyak output'u arttırdığı dolayısıyla sol ventrikül hipertrofisi ve dilatasyonu ile ilişkili olduğu belirtilmiştir ancak Foley ve arkadaşlarının yaptığı çalışmada ise Hb'nin 11 gr/dl'nin üzerine çıkmasının sol ventrikül kitlesi ve dilatasyonu ile ilişkili olmadığından bahsedilmiştir (90). Basarab ve arkadaşlarının 1233 ESA alan HD hastasında hemoglobin yerine hemotokrit düzeylerini ölçüt aldıkları bir çalışmada hemotokrit düzeyi 42'nin üzerine çıktığında konjestif kalp yetmezliği ve myokard infarktüs riskinin arttığını belirtmişlerdir (18). Biz çalışmamızda hemoglobin dalgalanması ile kardiyovasküler hastalık arasında istatistiksel olarak anlamlı ilişki olmamasına rağmen yüksek genlikte dalgalanma gösteren düşük-yüksek grupta ve sürekli düşük grupta kardiyovasküler hastalık sıklığının daha fazla olduğunu saptadık.

Çalışmamızda bazı kısıtlılıklar vardır. Çalışmanın tek merkezli olması nedeniyle hasta sayısı azdır. Takip süresinin 1 yıl olması progresyon takibi açısından kısıtlılığa yol açmaktadır. Hemoglobin düzeyi hedefte kalan hasta olmaması nedeniyle normal Hb düzeyiyle bu değerden sapma gösteren hastaların karşılaştırılması mümkün olmamıştır. Bunun nedeni çalışmanın retrospektif ve takip süresinin uzun olması olabilir. SUT nedeniyle hekim insiyatifinin ve bireysel hasta değerlendirilmesinin olmaması bir diğer kısıtlayıcı etkidir.



## 6. SONUÇ ve ÖNERİLER

Anemi ve hemoglobin değışkenliği kronik HD hastalarında sık karşılaşılan bir bulgu olup hastalığın seyrinde morbidite, mortalite ve kardiyovasküler hastalık gelişiminde potansiyel risk oluşturmaktadır. Bu çalışmada kronik HD hastalarında yüksek oranda hemoglobin değışkenliği saptadık ancak bu etkenlerin kardiyovasküler hastalık gelişimi ve mortalite gibi muhtemel olumsuz sonuçlarını istatistiksel olarak gözlemlememle birlikte bu konuda yapılacak ileriye dönük, daha fazla hastanın dahil olduğu araştırmalarla bu ilişkinin daha net ortaya konulabileceğini düşünöyoruz. Kronik HD hastalarının takibinde hemoglobin stabilitesinin sağlanması ve hemoglobin değışkenliğine neden olabilecek faktörlerin kontrol altına alınması amaçlanmalıdır.

## 7. KAYNAKLAR

- 1- Akpolat T, Utaş C. Hemodiyaliz Hekimi El Kitabı, İkinci Baskı, Kayseri, Türk Nefroloji Derneği Yayın Organı, Anadolu Yayıncılık, 2001.
- 2- Evans RW, Rader B, Manninen DL. The quality of life of hemodialysis recipients treated with recombinant human erythropoietin. *JAMA* 263: 825–830, 1990.
- 3- Hörl W, Macdougall IC, Rossert J, Rutkowski B, Wauters JP, Valderrabano F. Predialysis survey on anemia management: Patient referral. *Am J Kidney Dis* 41: 49–61, 2003.
- 4- Minutolo R, Sasso FC, Chiodini P, Cianciaruso B, Carbonara O, Zamboli P, Tirino G, Pota A, Torella R, Conte G, De Nicola L. Management of cardiovascular risk factors in advanced type 2 diabetic nephropathy: A comparative analysis in nephrology, diabetology and primary care settings. *J Hypertens* 24: 1655–1661, 2006.
- 5- Walker AM, Schneider G, Yeaw J, Nordstrom B, Robbins S, Pettitt D. Anemia as a predictor of cardiovascular events in patients with elevated serum creatinine. *J Am Soc Nephrol* 17: 2293–2298, 2006.
- 6- Eschbach JW. Erythropoietin 1991--an overview. *Am J Kidney Dis* 18:3-9, 1991.
- 7- Eschbach JW, Abdulhadi MH, Browne JK, Delano BG, Downing MR, Egrie JC, Evans RW, Friedman EA, Graber SE, Haley NR. Recombinant human erythropoietin in anemic patients with end-stage renal disease. Results of a phase III multicenter clinical trial. *Ann Intern Med* 111:992-1000, 1989.
- 8- KDIGO clinical practice guidelines for anemia in chronic kidney disease. *Kidney Int Suppl* 2:288-91, 2012.
- 9- No authors listed. Double-blind, placebo-controlled study of the therapeutic use of recombinant human erythropoietin for anemia associated with chronic renal failure in predialysis patients. The US Recombinant Human Erythropoietin Predialysis Study Group. *Am J Kidney Dis* 18:50-9, 1991.
- 10- Revicki DA, Brown RE, Feeny DH, Henry D, Teehan BP, Rudnick MR, Benz RL. Health-related quality of life associated with recombinant human erythropoietin therapy for predialysis chronic renal disease patients. *Am J Kidney Dis* 25:548-54, 1995.
- 11- Ritz E, Laville M, Bilous RW, O'Donoghue D, Scherhag A, Burger U, de Alvaro F. Target level for hemoglobin correction in patients with diabetes and CKD: primary results of the Anemia Correction in Diabetes (ACORD) Study. *Am J Kidney Dis* 49:194-207, 2007.
- 12- NKF-K/DOQI Clinical Practice Guideline and Clinical Practise Recommendations for anemia in chronic kidney disease:2007 update of hemoglobin target. *Am J Kidney Dis* 50:471-530, 2007.

- 13- Volkova N, Arab L. Evidence-based systematic literature review of hemoglobin/hematocrit and all-cause mortality in dialysis patients. *Am J Kidney Dis.* 47(1):24-36, 2006.
- 14- Zehnder C, Zuber M, Sulzer M, Meyer B, Straumann E, Jenzer HR, Blumberg A. Influence of long-term amelioration of anemia and blood pressure control on left ventricular hypertrophy in hemodialyzed patients. *Nephron* 61:21-5, 1992.
- 15- Levin NW, Lazarus JM, Nissenson AR. National Cooperative rHu Erythropoietin Study in patients with chronic renal failure--an interim report. The National Cooperative rHu Erythropoietin Study Group. *Am J Kidney Dis* 22:3-12, 1993.
- 16- Kalantar-Zadeh K, Aronoff GR. Hemoglobin Variability in Anemia of Chronic Kidney Disease. *J Am Soc Nephrol* 20: 479-87, 2009
- 17- Yang W, Israni RK, Brunelli SM, Joffe MM, Fishbane S, Feldman HI. Hemoglobin Variability and Mortality in ESRD. *J Am Soc Nephrol* 18: 3164-70, 2007.
- 18- Besarab A. , Bolton WK, Jeffrey K, Browne, Egrie JC, Nissenson AR, Okamoto DM, Schwab SJ, Goodkin DA. The effects of normal as compared with low hematocrit values in patients with cardiac disease who are receiving hemodialysis and epoetin. *N Engl J Med* August 339: 584-590, 1998.
- 19- Altunoren O, Dogan E, Sayarlioglu H, Acar G, Yavuz YC, Aydın N, Sahin M, Akkoyun M, Isik IO, Altunoren O. Effect of Hemoglobin variability on mortality and some cardiovascular parameters in hemodialysis patients. *Ren Fail* 35(6):819-24, 2013.
- 20- Brunelli SM, Joffe MM, Israni RK, Yang W, Fishbane S, Berns JS, Feldman HI. History-Adjusted Marginal Structural Analysis of the Association between Hemoglobin Variability and Mortality among Chronic Hemodialysis Patients. *Clin J Am Soc Nephrol* 3: 777-782, 2008.
- 21- Johnson R.J, Feehally J, Floege J. *Comprehensive Clinical Nephrology*. Third Edition, Mosby Elsevier, UK, 2007
- 22- US Renal Data System: *USRDS 2007 Annual Data Report: Atlas of Chronic Kidney Disease and End-Stage Renal Disease in the United States*. Bethesda, National Institutes of Health, National Institute of Diabetes and Digestive and Kidney Diseases. 13:77-89, 2007.
- 23- Süleymanlar G, Utaş C, Arınsoy T, Ateş K, Altun B, Altıparmak MR. A population-based survey of Chronic Renal Disease in Turkey-the CREDIT study. *Nephrol Dial Transplant.* 26: 1862-71, 2011.
- 24- Süleymanlar G, Altıparmak MR, Seyani N, Trabulus S. *Registry 2013 Türkiye’de Nefroloji, diyaliz ve transplantasyon*. Ankara, Türk Nefroloji Derneği Yayınları, 2014.
- 25- Longo DL, Fauci AS, Kasper DL, Stephen L.S, Jameson J.L, Loscalzo J. *Harrison Textbook of Internal Medicine 18th Edition, Vol.2*, New York, McGrawHill, 2012.

- 26- Taal W.M, Chertow M.G, Marsden P.A, Skoecki K, Yu S.L. Brenner And Rector's The Kidney, 8th Edition, Vol 1, Saunders, 2007.
- 27- Schrier WR. Manual of Nephrology, 5th ed.USA, Lippincott Williams & Wilkins, 2000.
- 28- Chan MR, Dall AT, Fletcher KE, Lu N, Trivedi H. Outcomes in patients with chronic kidney disease referred late to nephrologist: a meta-analysis. *Am J Med* 120:1063-70, 2007.
- 29- Astor BC, Eustace JA, Powe NR, Klag MJ, Sadler JH, Fink NE, Coresh J. Timing of nephrologist referral and arteriovenous Access use: the CHOICE study. *An J Kidney Dis* 38:494-501, 2001.
- 30- Ghaffrari A. Urgent-start peritoneal dialysis: a quality improvement report. *Am J Kidney Dis* 59:400-8, 2012.
- 31- Papadakis M, McPhee SJ, Rabow MW. Current Medical Diagnosis and Treatment 2014 53rd ed.,USA, McGraw-Hill Education, 2013
- 32- Ersoy FF. Son dönem böbrek yetmezliğinde uygun diyaliz yönteminin seçimi. *Turkiye Klinikleri J Int Med Sci* 1(21): 88-92, 2005.
- 33- Sidawy AN, Spergel LM, Besarab A, Allon M, Jennings WC, Padberg FT Jr, Murad MH, Montori VM, O'Hare AM, Calligaro KD, Macsata RA, Lumsden AB, Ascher E. The Society for Vascular Surgery: clinical practice guidelines for the surgical placement and maintenance of arteriovenous hemodialysis access. *J Vasc Surg* 48: 2-25, 2008.
- 34- Daugirdas JT, Blake PG, Ing TS. Diyaliz El Kitabı. Bozfağlıoğlu S (Çeviren). 3. Baskı, Ankara: Güneş Kitapevi, 2003.
- 35- Ahmad S, Misra M, Hoenich N, Daugirdas JT. Hemodialysis apparatus. In: Handbook of Dialysis, 4th ed. Philadelphia, Lippincott, Williams & Wilkins, 2007.
- 36- Misra M. The basics of hemodialysis equipment. *Hemodial Int* 9:30-6, 2005.
- 37- Jofré R, López-Gómez JM, Moreno F, Sanz-Guajardo D, Valderrabano F. Changes in quality of life after renal transplantation. *Am J Kidney Dis* 32(1): 93-100, 1998.
- 38- Tomasz W, Piotr S. A trial of objective comparison of quality of life between chronic renal failure patients treated with hemodialysis and renal transplantation. *Ann Transplant* 8(2): 47-53, 2003.
- 39- World Health Organization. Nutritional Anaemias: Report of a WHO Scientific Group. Geneva, Switzerland: World Health Organization, 1968.
- 40- K/DOQI Clinical practice Guidelines for Chronic Kidney Disease: Evolution, classification and stratification. Kidney Disease Outcomr Quality Initiative. *Am J Kidney Dis* 39: 1-246, 2002

- 41- Ratcliffe PJ, Ebert BL, Ferguson DJ, Firth JD, Gleadle JM, Maxwell PH, Pugh CW. Regulation of the erythropoietin gene. *Nephrol Dial Transplant* 10:18-27, 1995.
- 42- Warnecke C, Zaborowska Z, Kurreck J, Erdmann VA, Frei U, Wiesener M, Eckard KU. Differentiating the functional role of hypoxia-inducible factor (HIF)-1alpha and HIF-2alpha (EPAS-1) by the use of RNA interference: erythropoietin is a HIF-2alpha target gene in Hep3B and Kelly cells. *FASEB J* 18:1462-4, 2004.
- 43- Scortegagna M, Morris MA, Oktay Y, Bennett M, Garcia JA. The HIF family member EPAS1/HIF-2alpha is required for normal hematopoiesis in mice, *Blood* 102:1634-40, 2003.
- 44- Greenberg A. *Primer On Kidney Diseases 5th Edidition*, Saunders, UK, 2009.
- 45- Ofsthun N, Labrecque J, Lacson E, Keen M, Lazarus JM. The effects of higher hemoglobin levels on mortality and hospitalization in hemodialysis patients. *Kidney Int* 63: 1908-1914, 2003.
- 46- Pisoni RL, Bragg-Gresham JL, Young EW, Akizawa T, Asano Y, Locatelli F, Bommer J, Cruz JM, Kerr PG, Mendelsohn DC, Held PJ, Port FK. Anemia management and outcomes from 12 countries in the Dialysis Outcomes and Practice Patterns Study (DOPPS). *Am J Kidney Dis* 44: 94-111, 2004.
- 47- Robinson BM, Joffe MM, Berns JS, Pisoni RL, Port FK, Feldman HI. Anemia and mortality in hemodialysis patients: Accounting for morbidity and treatment variables updated over time. *Kidney Int* 68: 2323-30, 2005.
- 48- Fernández-Rodríguez AM, Guindeo-Casasús MC, Molero-Labarta T, Domínguez-Cabrera C, Hortal-Cascón L, Pérez-Borges P, Vega-Díaz N, Saavedra-Santana P, Palop-Cubillo L. Diagnosis of iron deficiency in chronic renal failure. *Am J Kidney Dis* 34: 508-13, 1999.
- 49- Van der Meer P, Voors AA, Lipsic E, van Gilst WH, van Veldhuisen DJ. Erythropoietin in cardiovascular disease. *Eur Heart J* 25:285-91, 2004.
- 50- Parsa CJ, Kim J, Riel RU, Pascal LS, Thompson RB, Petrofski JA, Matsumoto A, Stamler JS, Koch WJ. Cardioprotective effects of erythropoietin in the reperfused ischemic heart: a potential role for cardiac fibroblasts. *J Biol J Chem* 279:20655-62, 2004.
- 51- Harnett JD, Kent GM, Foley RN, Parfrey PS. Cardiac function and hemotocrit level. *Am J Kidney Dis* 25:3-7, 1995.
- 52- Benz RL, Pressman MR, Hovick ET, Peterson DD. A preliminary study of the effects of correction of anemia with recombinant human erythropoietin therapy on sleep, sleep disorders, and daytime sleepiness in hemodialysis patients (The SLEEPO study). *Am J Kidney Dis* 34:1089-95, 1999.
- 53- Bennett WM. A multicenter clinical trial of epoetin beta for anemia of end-stage renal disease. *J Am Soc Nephrol* 1:990-8, 1991.

- 54-** Scelera F, Kielstein JT, Martens –Lobenhoffer J, Postel SC, Tager M, Bode-Böger SM. Erythropoietin increases asymmetric dimethylarginine in endothelial cells: role of dimethylarginine in dimethylaminohydrolase. *J Am Soc Nephrol* 16: 892-8, 2005.
- 55-** Locatelli F, Aljama P, Bárány P, Canaud B, Carrera F, Eckardt KU, Hörl WH, MacDoughall IC, Macleod A, Wiecek A, Cameron S. European Best Practice Guidelines Working Group. Revised European best practice guidelines for the management of anaemia in patients with chronic renal failure. *Nephrol Dial Transplant* 19:1-47, 2004.
- 56-** Ifudu O, Uribarri J, Rajwani I, Vlacich V, Reydel K, Delosreyes G, Friedman EA. Adequacy of dialysis and differences in hemotocrit among dialysis facilities. *Am J Kidney Dis* 36:1166-74, 2000.
- 57-** Rao DS, Shih MS, Mohini R. Effect of serum parathyroid hormone and bone marrow fibrosis on the response to erythropoietin in uremia. *N Engl J Med* 328:171-5, 1993.
- 58-** Tomson CR, Edmunds ME, Chambers K, Bricknell S, Feehall J, Walls J. Effect of recombinant human erythropoietin on erythropoiesis in homozygous sickle-cell anaemia and renal failure. *Nephrol Dial Transplant* 7:817-21, 1992.
- 59-** Parfrey PS, Foley RN, Wittreich BH, Sullivan DJ, Zagari MJ, Frei D. Double-blind comparison of full and partial anemia correction in incident hemodialysis patients without symptomatic heart disease. *J Am Nephrol* 16:2180-9, 2005.
- 60-** Pfeffer MA, Burdmann EA, Chen CY, Cooper ME, de ZeeuwD, Eckardt KU, Feyzi JM, Ivanovich P, Kewalramani R, Levey AS, Lewis EF, McGill JB, McMurray JJ, Parfrey P, Parving HH, Remuzzi G, Singh AK, Solomon SD, Toto R. A trial of darbepoetin alfa in type 2 diabetes and chronic kidney disease (TREAT). *N Eng J Med* 361:2019-32, 2009.
- 61-** Drüeke TB, Locatelli F, Clyne N, Eckardt KU, MacDoughall IC, Tsakiris D, Burger HU, Scherhag A. Normalization of hemoglobin level in patients with chronic kidney disease and anemia (CREATE). *N Eng J Med* 355:2071-84, 2006.
- 62-** Singh AK, Szczech L, Tang KL, Barnhart H, Sapp S, Wolfson M, Reddan D. Correction of anemia with epoetin alfa in chronic kidney disease (CHOIR). *N Eng J Med* 355:2085-98, 2006.
- 63-** Kronik böbrek yetmezliği ile ilişkili anemi endikasyonunda Eritropetin kullanım kriterleri.Sağlık Uygulama Tebliği, 2013.
- 64-** Berns JS, Golper TA, Sheridan AM. Erythropoietin for the anemia of chronic kidney disease in hemodialysis patients, Uptodate 2015.
- 65-** Berns JS. Diagnosis of iron deficiency in chronic kidney disease. UpToDate 2015.
- 66-** Berns JS, Elzem H, Lynn RI, Fishbane S, Meisels IS, Deoreo PB. Hemoglobin variability in epoetin-treated hemodialysis patients. *Kidney Int* 64: 1514–1521, 2003.
- 67-** Fishbane S, Berns JS. Hemoglobin cycling in hemodialysis patients treated with recombinant human erythropoietin. *Kidney Int* 68: 1337–1343, 2005.

- 68-** Ebben JP, Gilbertson DT, Foley RN, Collins AJ. Hemoglobin Level Variability: Associations with Comorbidity, Intercurrent Events, and Hospitalizations. *Clin J Am Soc Nephrol* 1: 1205-1210, 2006.
- 69-** Regidor DL, Kopple JD, Kovesdy CP, Kilpatrick RD, McAllister CJ, Aronovitz J, Greenland S, Kalantar-Zadeh K. Associations between Changes in Hemoglobin and Administered Erythropoiesis-Stimulating Agent and Survival in Hemodialysis Patients. *J Am Soc Nephrol* 17:1181-1191, 2006.
- 70-** Brunelli SM, Lynch KE, Ankers ED, Joffe MM, Yang W, Thadhani RI, Feldman HI. Association of Hemoglobin Variability and Mortality among Contemporary Incident Hemodialysis Patients. *Clin J Am Soc Nephrol* 3: 1733-1740, 2008.
- 71-** Gilbertson DT, Ebben JP, Foley RN, Weinhandl ED, Bradbury BD, Collins AJ. Hemoglobin Level Variability: Associations with Mortality. *Clin J Am Soc Nephrol* 3: 133-138, 2008.
- 72-** Boudville NC, Djurdjev O, Macdougall IC, de Francisco AL, Deray G, Besarab A, Stevens PE, Walker RG, Minutolo R, Haviv YS, Yeates K, Aguera ML, MacRae JM, Levin A. Hemoglobin Variability in Nondialysis Chronic Kidney Disease: Examining the Association with Mortality. *Clin J Am Soc Nephrol* 4: 1176-1182, 2009.
- 73-** Eckardt KU, Kim J, Kronenberg F, Aljama P, Anker SD, Canaud B, Molemans B, Stenvinkel P, Schemthaler G, Ireland E, Fouquieray B, MacDougall IC. Hemoglobin Variability Does Not Predict Mortality in European Hemodialysis Patients. *J Am Soc Nephrol* 21: 1765-1775, 2010.
- 74-** Lau JH, Gangji AS, Rabbat CG, Brimble KS. Impact of haemoglobin and erythropoietin dose changes on mortality: a secondary analysis of results from a randomized anaemia management trial. *Nephrol Dial Transplant* 25: 4002-4009, 2010.
- 75-** Weinhandl ED, Peng Y, Gilbertson DT, Bradbury BD, Collins AJ. Hemoglobin Variability and Mortality: Confounding by Disease Severity. *Am J Kidney Dis* 57: 255-265, 2011.
- 76-** Goodkin DA, Gimenez LF, Graber SE, Van Stone JC, Egrie JC, Okamo DM. Hematocrit stability following intravenous versus subcutaneous administration of epoetin alfa to dialysis patients: Apost hoc analysis. *Clin Nephrol* 51:367-372, 1999.
- 77-** Bellizzi V, Minutolo R, Terracciano V, Iodice C, De Nicola L, Conte G, De Iorio BR. Influence of the cyclic variation of hydration status on hemoglobin levels in hemodialysis patients. *Am J Kidney Dis* 40:549-555, 2002.
- 78-** Gunnell J, Yeun JY, Depner TA, Kaysen GA: Acute-phase response predicts erythropoietin resistance in hemodialysis and peritoneal dialysis patients. *Am J Kidney Dis* 33: 63-72, 1999
- 79-** Ifudu O, Feldman J, Friedman EA: The intensity of hemodialysis and the response to erythropoietin in patients with end-stage renal disease. *N Engl J Med* 334: 420-425, 1996

- 80- Ishani A, Solid CA, Weinhandl ED, Gilbertson DT, Foley RN, Collins AJ. Association between number of months below K/DOQI haemoglobin target and risk of hospitalization and death. *Nephrol Dial Transplant* 23: 1682–1689, 2007
- 81- Roche A, McDougall IC, Wolker RG. Haemoglobin fluctuations in patients on haemodialysis treated with ESAs: clinical observations from two centres. *Current Medical Research & Opinion* 25: 2971–2976, 2009
- 82- Soffritti S, Russo G, Cantelli S, Gilli G, Catizone L. Maintaining over time clinical performance targets on anaemia correction in unselected population on chronic dialysis at 20 Italian centres. Data from a retrospective study for a Clinical Audit. *BMC Nephrol* 24: 10-33, 2009.
- 83- Szczech LA, Barnhart HX, Inrig JK, Reddan DN, Sapp S, Califf RM, Patel UD, Singh AK. Secondary analysis of the CHOIR trial epoetin-alpha dose and achieved hemoglobin outcomes. *Kidney Int* 74: 791-798, 2008
- 84- Tessitore N, Solero GP, Lippi G, Bassi A, Faccini GB, Bedogna V, Gammaro L, Brocco G, Bernich P, Lupo A, Maschio G. The role of iron status markers in predicting response to intravenous iron in haemodialysis patients on maintenance erythropoietin. *Nephrol Dial Transplant* 16(7):1416-23, 2001
- 85- Bennett CL, Silver SM, Djulbegovic B, Samaras AT, Blau CA, Gleason KJ, Barnato SA, Elverman KM, Courtney DM, McKoy JM, Edwards BJ, Tighe CC. Venous thromboembolism and mortality associated with recombinant erythropoietin and darbopoetin administration for the treatment of cancer-associated anemia. *JAMA* 299: 914-924, 2008
- 86- Chen HC, Tsai JC, Tsai JH, Lai YH. Recombinant human erythropoietin enhances superoxide production by FMLP- stimulated polymorphonuclear leukocytes in hemodialysis patients. *Kidney Int* 52: 1390-1394, 1997
- 87- Tassies D, Reverter JC, Cases A, Calls J, Escolar G, Ordinas A. Effect of recombinant human erythropoietin treatment on circulating reticulated platelets in uremic patients: association with early improvement in platelet function. *Am J Hematol* 59: 105-109, 1998
- 88- Fishbane S, Berns JS. Evidence and implications of haemoglobin cycling in anaemia management. *Nephrol Dial Transplant* 22: 2129-2132, 2007.
- 89- McMahon LP, Dawborn JK. Subjective quality-of-life assessment in hemodialysis – patients at different levels of hemoglobin following use of recombinant-human-erythropoietin. *Am J Nephrol* 12: 162-169, 1992.
- 90- Foley RN, Parfrey PS, Sarnak MJ. Clinical epidemiology of cardiovascular disease in chronic renal disease. *Am J Kidney Dis* 32: 112-119, 1998.