

YEDİTEPE ÜNİVERSİTESİ TIP FAKÜLTESİ

İÇ HASTALIKLAR ANA BİLİM DALI

**KRONİK HEMODİYALİZ HASTALARINDA COVID-19 ENFEKSİYONUN
ERİTROPOETİN (EPO) DİRENCİNE ETKİSİ**

ŞENAY AÇIKEL

TIPTA UZMANLIK TEZİ

DANIŞMAN: PROF. DR. GÜLÇİN KANTARCI

YRD.DANIŞMAN: PROF. DR. ABDULLAH ÖZKÖK

ÖZET

Giriş: Kronik böbrek hastalığı (KBH), dünya genelinde önemli bir halk sağlığı sorunudur. KBH'li hastalarda sıklıkla görülen anemi, hastaların yaşam kalitesini düşürmekte ve mortalite riskini artırmaktadır. COVID-19 pandemisi, kronik böbrek hastalığı (KBH) olan ve hemodiyaliz (HD) tedavisi gören hastalar üzerinde önemli etkiler yaratmıştır. Bu çalışmada, COVID-19 enfeksiyonunun HD hastalarında renal anemi tedavisinde kullanılan ESA tedavisine yanıt üzerine olan etkisini araştırmaktır.

Yöntemler: Çalışmamız, düzenli hemodiyaliz tedavisi gören ve ESA tedavisi alan 89 hastanın retrospektif olarak değerlendirilmesiyle gerçekleştirilmiştir. Hastaların tamamı, COVID-19 PCR testi ile pozitif veya negatif (kontrol grubu) olarak sınıflandırılmıştır. COVID-19 pozitif olan hastalarda enfeksiyon öncesi ve sonrası dönemdeki ve COVID-19 ile kontrol grubunun laboratuvar değerleri karşılaştırılmıştır. EPO duyarlılığı eritropoietin direnç indeksi (ERI) ile değerlendirildi.

Bulgular: COVID-19 grubunda, enfeksiyon sonrası EPO dozlarında anlamlı bir artış ve ESA direnç indeksinde yükselme gözlenmiştir. Ayrıca, COVID-19 grubunda C-reaktif protein (CRP) seviyeleri kontrol grubuna göre anlamlı derecede yüksek bulunmuştur.

Sonuç: COVID-19 enfeksiyonunun HD hastalarında EPO direncine neden olabileceğini tespit edilmiştir.

ABSTRACT

Introduction:Chronic kidney disease (CKD) poses a substantial burden on global healthcare systems. Anemia, a prevalent complication in CKD, significantly compromises patients' quality of life and increases mortality rates. The COVID-19 pandemic has exacerbated the health challenges faced by individuals with CKD, particularly those reliant on hemodialysis (HD). This retrospective cohort study sought to elucidate the impact of COVID-19 infection on the efficacy of erythropoiesis-stimulating agents (ESAs) in managing renal anemia among HD patients.

Methods:Eighty-nine patients undergoing regular HD and ESA therapy were retrospectively analyzed. Participants were classified into two groups: COVID-19 positive and negative (control). Laboratory parameters were compared between the groups, with a particular focus on pre- and post-infection values in the COVID-19 cohort. Erythropoietin sensitivity was quantified using the erythropoietin resistance index (ERI).

Results:A marked elevation in ESA dosage and a concomitant increase in the ERI were observed in patients who had recovered from COVID-19. Furthermore, the COVID-19 group exhibited significantly higher levels of C-reactive protein (CRP), a sensitive marker of inflammation.

Conclusion:Our findings indicate that COVID-19 infection may induce EPO resistance in HD patients.

TEŞEKKÜR

Uzmanlık eğitimime başladığım günden bu yana her zaman desteğini gördüğüm, öğrendiğim birçok şeyde emeği, hakkı olduğunu düşündüğüm, mesleki tecrübesi, bilgisi ile bana yol gösteren, tez danışmanlığımı yapan hocam Prof. Dr. Gülçin KANTARCI' ya ve akademik bilgisiyle bize örnek olan, özellikle zorlayıcı olan istatistik kısmında tüm sabrı ve anlayışıyla bana katlanan yardımcı tez hocam Prof. Dr. Abdullah ÖZKÖK'e

Üzerimde çokça emekleri olan, İç Hastalıkları bünyesindeki tüm değerli hocalarıma, Yoldaşlarıma yani sevgili asistan arkadaşlarıma, Beraber çalışma fırsatı bulduğum, hastanemizin hemşire ve personellerine, Sayısız emek ve fedakarlıkla beni bu günlere getiren, desteklerini hiçbir zaman esirgemeyen aileme, özellikle abim Atakan AÇIKEL ve birlikte büyüdüğüm ablam Gülay AÇIKEL'e,

Tüm şefkati ve sevgisiyle her durumda beni kucaklayan, insanlığına, merhametine, zekasına hayran olduğum, kendisine layık bir evlat olmaya çalıştığım, gülüşünü çok özlediğim Canım ANNEM'e,

Teşekkür ederim...

Dr. Şenay AÇIKEL

Temmuz 2024

İÇİNDEKİLER

ÖZET	1
ABSTRACT	2
TEŞEKKÜR	3
İÇİNDEKİLER	4
ŞİMGİ VE KISALTMALAR DİZİNİ	7
ŞEKİLLER DİZİNİ	9
TABLolar DİZİNİ	10
1. GİRİŞ VE AMAÇ	12
2. GENEL BİLGİLER	14
2.1. Böbrek	14
2.1.1. Böbrek Anatomisi	14
2.1.2. Böbreğin görevleri.....	14
2.2. Kronik Böbrek Hastalığı	15
2.2.1. KBH Tanımı	15
2.2.2. KBH evrenmesi.....	19
2.2.3. KBH’da Epidemiyoloji	21
2.2.4. KBH Etiyolojisi	22

2.2.5. Fizyopatoloji	23
2.2.6. Kronik Böbrek Hastalığında Klinik Bulgular	25
2.2.7. Kronik Böbrek Hastalığının Komplikasyonları	26
2.2.8. KBH tedavisi	31
2.2.9 Renal Anemi	32
2.3.9.1.Renal Aneminin Nedenleri	33
2.2.9.2.KDIGO’nun Kronik Böbrek Hastalarında Anemi Takibi İçin Önerileri.....	34
2.2.10.Eritropoetin (EPO).....	35
2.2.10.1.Eritropoez Uyarıcı Ajanların (ESA) Renal Anemide Kullanımı.....	37
2.2.10.2.ESA Direnci.....	42
2.2.10.3.ESA Direncini Etkileyen Faktörler.....	43
2.2.10.4.Eritropoetin Direnç İndeksi (ERI).....	44
2.2.11.COVID-19.....	46
2.2.11.1.COVID-19 ve Anemi.....	47
3. MATERYAL VE METOD	49
4.İSTATİSTİKSEL YÖNTEM	51

5.BULGULAR51

6. TARTIŞMA VE SONUÇ60

KAYNAKLAR68



KISALTMALAR

ACE:	Anjiyotensin Dönüştürücü Enzim
AER:	Albümin Atılım Hızı
ARB:	Anjiyotensin Reseptör Blokörü
CKD-EPI:	Chronic Kidney Disease Epidemiology Collaboration
COVID-19:	Koronavirüs 2019 Hastalığı
CRP:	C Reaktif Protein
CREDIT:	Chronic Renal Disease in Turkey
DM:	Diabetes Mellitus
DSÖ:	Dünya Sağlık Örgütü
ERI:	Eritropoietin Direnç İndeksi
ESA:	Eritropoez Stimüle Eden Ajanlar
EPO:	Eritropoietin
FDA:	U.S. Food and Drug Administration
FSGS:	Fokal Segmental Glomerüloskleroz
GFH:	Glomerüler Filtrasyon Hızı
HD:	Hemodiyaliz
HT:	Hipertansiyon
HCT:	Hematokrit
KBH:	Kronik Böbrek Hastalığı
KDIGO:	Kidney Disease Improving Global Outcomes
KVH:	Kardiyovasküler Hastalık
MKH:	Mezengial Kök Hücre
NKF-KDOQI:	National Kidney Foundation- Kidney Disease Outcomes Quality Initiative
NHANES:	National Health and Nutrition Examination Survey

PD:	Periton Diyaliz
PTH:	Parathormon
RAAS:	Renin Anjiyotensin Aldosteron Sistemi
RRT:	Renal Replasman Tedavisi
SDBH:	Son Dönem Böbrek Hastalığı
SDBY:	Son Dönem Böbrek Yetmezliği
TND:	Türk Nefroloji Derneği
TSAT:	Transferrin Saturasyonu



ŞEKİLLER DİZİNİ

Şekil 1: Böbreğin longitudinal kesiti

Şekil 2: GFH ve albuminüri kategorilerine göre KBH'nın prognozu

Şekil 3: Türkiye'de yaş ve cinsiyete göre RRT ile tedavi edilen SDBH insidansı

Şekil 4: Türkiye'de erişkin popülasyonda kronik böbrek hastalığı prevalansı ve evrelere göre dağılımı

Şekil 5: Türkiye'de bölgelere göre kronik böbrek hastalığı prevalansı

Şekil 6: Türkiye'de son dönem böbrek yetmezliği insidans ve prevalansının yıllara göre değişimi

Şekil 7: KBH'nın patofizyolojisi

Şekil 8: Türkiye'de diyaliz hastalarında ölüm nedenleri (TND Böbrek Kayıt Sistemi 2016 yılı raporu)

Şekil 9: Eritropoietinin (EPO) insan kemik iliği eritroid progenitörleri ve hematopoietik olmayan dokulardan türetilen MKH'ler üzerindeki pleiotropik biyolojik fonksiyonları

Şekil 10: Hedef hemoglobin değerine göre uygulanan ESA'nın oluşturduğu etkiler

Şekil 11: Covid-19 ün kan hücrelerine etkisi

Şekil 12: COVID-19 grubunda enfeksiyondan önceki ve sonraki hemoglobin ortalamalarının karşılaştırılması

Şekil 13: Covid grubunun enfeksiyon öncesi ve sonrası ortalama ESA doz karşılaştırması

Şekil 14: Covid grubunda ESA rezistans indeksinin (ERİ) karşılaştırılması

Şekil 15: Covid ve kontrol grubunun CRP değerlerinin karşılaştırması

Şekil 16: Covid grubunun CRP değerleri ile enfeksiyondan sonraki ERİ değerlerinin ilişkisi

Şekil 17: Covid grubunda enfeksiyondan önceki ve sonraki uygulanan demir tedavileri

TABLÖLAR DİZİNİ

Tablo 1: Küresel Sonuçların İyileştirilmesi (KDIGO)Değerlendirme ve Yönetime İlişkin Klinik Uygulama Kılavuzuna göre KBH kriterleri

Tablo 2: KBH’da nedene yönelik sınıflandırma

Tablo 3: 2012 yılı KDIGO kılavuzuna göre kronik böbrek hastalığında GFH ve albüminüri kategorileri.

Tablo 4: TND 2020 Registry Raporuna göre ilk defa RRT başlanan hastaların etyolojisi

Tablo 5:KBH ‘ya ait belirti ve bulgular

Tablo 6: Son Dönem Böbrek yetmezliğinin bulgu-belirtileri ve komplikasyonları

Tablo 7: Kronik Böbrek Hastalığında Anemi Nedenleri

Tablo 8: KBH’da Aneminin Değerlendirilmesi

Tablo 9: Eritropoietinin (EPO) insan kemik iliği eritroid progenitörleri ve hematopoietik olmayan dokulardan türetilen MKH'ler üzerindeki pleiotropik biyolojik fonksiyonları

Tablo 10: Eritropoietin (EPO) kullanım prensipler

Tablo 11: Kronik Böbrek Hastalığında Anemi için KDIGO Klinik Uygulama Kılavuzundaki bilgilere göre hedeflenen değerler

Tablo 12: Kronik böbrek hastalığında aneminin ayırıcı tanısı

Tablo 13: ESA kullanım dozları

Tablo 14: Tüm hastaların demografik bilgileri

Tablo 15: Covid grubunda hemoglobin değerlerinin karşılaştırılması

Tablo 16: Covid ve kontrol grubunda bazal hemoglobin ortalamalarının karşılaştırılması

Tablo 17: Covid grubunun enfeksiyon öncesi ve sonrası ortalama ESA doz karşılaştırması

Tablo 18: Covid grubunun enfeksiyonundan önceki ESA dozunun Kontrol grubuyla karşılaştırılması

Tablo 19: Covid grubunda ESA rezistans indeksinin(ERİ) karşılaştırılması

Tablo 20: Covid grubunun enfeksiyon öncesi ve kontrol grubunun ESA rezistans indeksinin(ERİ)

Tablo 21: Covid ve kontrol grubunun CRP değerlerinin karşılaştırması

Tablo 22: Kullanılan ESA çeşitleri

Tablo 23: Covid ve kontrol grubunun laboratuvar değerlerinin karşılaştırması



1.GİRİŞ VE AMAÇ

Kronik böbrek hastalığı (KBH) sık görülen, morbidite ve mortalite oranları çok yüksek olan, insanların hayat kalitesini negatif yönde etkileyen, devletin sağlık bütçesine yük, farkındalığı ve erken teşhis oranları düşük olan, ancak erken tanı konulursa önlenabilen hatta ileri evrelere ilerleme hızı yavaşlatılabilen bir hastalıktır. Kronik böbrek hastalığı (KBH) dünya çapında önde gelen bir halk sağlığı sorunu olarak kabul edilmektedir. KBH'nin küresel tahmini prevalansı %13,4'tür (%11,7-15,1) ve böbrek replasman tedavisine ihtiyaç duyan son dönem böbrek hastalığı (SDBH) olan hastaların sayısının 4,902 ile 7,083 milyon arasında olduğu tahmin edilmektedir [1].

Kronik böbrek hastalığı oldukça yaygındır, geri döndürülemez, ilerleyicidir ve yüksek kardiyovasküler riskle ilişkilidir. Bu patolojiye sahip hastalar çoğu zaman asemptomatik kalır ve böbrek fonksiyon bozukluğunun tipik komplikasyonlarını yalnızca daha ileri aşamalarda gösterir. Tedavisi konservatif veya replasman tedavisi (hemodiyaliz, periton diyalizi ve böbrek nakli) olabilir [2].

Anemi, kronik böbrek hastalığının (KBH) seyrinde sıklıkla görülür ve hastaların yaşam kalitesinin azalmasıyla ilişkilidir. Özellikle ileri evre KBH'da tedaviye dirençli anemi önemli bir morbidite ve mortalite sebebidir. Anemi, kronik böbrek hastalığının progresyonuna katılan bir risk faktörüken aynı zamanda KBH'nın ilk sıradaki ölüm nedeni olan kardiyo vasküler hastalık (KVH) komplikasyonlarının da doğrudan bağımsız bir belirleyicisidir. Aneminin önemli bir sebebi eritropoietin (EPO) üretiminin yetersizliği ve/veya epitropoetine karşı gelişen dirençtir. Ayrıca kronik inflamasyon ve artmış hepsidin düzeyine bağlı olarak gelişen fonksiyonel demir eksikliği de bir başka neden olarak karşımıza çıkmaktadır. Son yıllarda artmış parathormon (PTH) ve fosfor düzeyleri ile vitamin D eksikliğinin de inflamasyonu artırarak anemiye katkıda bulunduğu ileri sürülmüştür. KBH ileri evrelerinde anemi prevalansı artar [3].

Anemi tedavisi düzenlenirken öncelikle anemiye yol açan nedenler araştırılmalı ve nedene yönelik tedavi planlanmalıdır. EPO eksikliği aneminin en sık sebebidir. EPO, dünya genelinde 1986 yılından beri anemi tedavisinde yaygın olarak kullanılmaktadır. ESA (Eritropoetin Stimüle Edici Ajan) ile tedavi böbrek yetmezliği olan hastalarda hayat kalitesini, egzersiz kapasitesi ve dayanıklılığını artırmış ve anemi tedavisi dışında da iştah artışı, bilişsel fonksiyonlar ve cinsel fonksiyonlarda düzelme, uzamış kanama zamanında kısalma ve sol ventrikül hipertrofisinde gerileme gibi olumlu etkiler meydana getirmiştir. ESA tedavisi ile KBH olan hastaların daha az kan transfüzyonu ihtiyacı olmuştur; buna bağlı olarak transfüzyon komplikasyonları (demir yüklenmesi, viral enfeksiyonlar, vd.) ve renal transplantasyondan önce hastanın immün duyarlı hale gelmesi önlenmiştir [4].

SDBY hastalarının önemli bir kısmında yeterli ESA dozuna rağmen anemi devam etmektedir. Hedeflenen hemoglobin düzeyine ulaşmak için yüksek doz ESA tedavisine ihtiyaç duyulması, ESA'ya suboptimal hematolojik yanıt olduğunu göstermektedir. ESA'ya yetersiz cevabın farklı ve çok sayıda nedeni olabilir [5]. EPO aşırı duyarlılığının tanımı, olağandan daha yüksek EPO dozlarına rağmen hedef hemoglobin düzeylerine ulaşamaması veya sürdürülememesinin tanımlanması için getirilmiştir. ESA'ya yetersiz cevabın farklı ve çok sayıda nedeni olabilir. ESA tedavisini verimli duruma getirmek için tanımlanmış faktörlerle birlikte yeni keşfedilen faktörlerin de çok iyi incelenmesi gerekir [6].

COVID-19 hastalığı 2019'un sonunda Çin'in Hubei Eyaletindeki bir şehir olan Wuhan'da bir grup pnömoni vakası olarak başlayıp kısa zamanda yayılıp Dünya Sağlık Örgütü (DSÖ) tarafınca pandemi olarak kabul edildi. COVID-19 hastalığı milyonlarca kişinin ölümüne sebep olmakla birlikte, toplumun ekonomik, sosyokültürel yapısı ve psikolojisi üzerinde de yıpratıcı bir tahribat oluşturdu [7]. COVID-19 hastalığının birçok çalışmaya rağmen insanlarda oluşturduğu etkiler ve hastalığın tedavisi henüz netlik kazanmış değil.

Bu çalışmanın temel amacı; hemodiyaliz tedavisi alan hastalarda COVID-19 enfeksiyonunun ESA tedavisine yanıt üzerine olan etkilerini araştırmaktır.

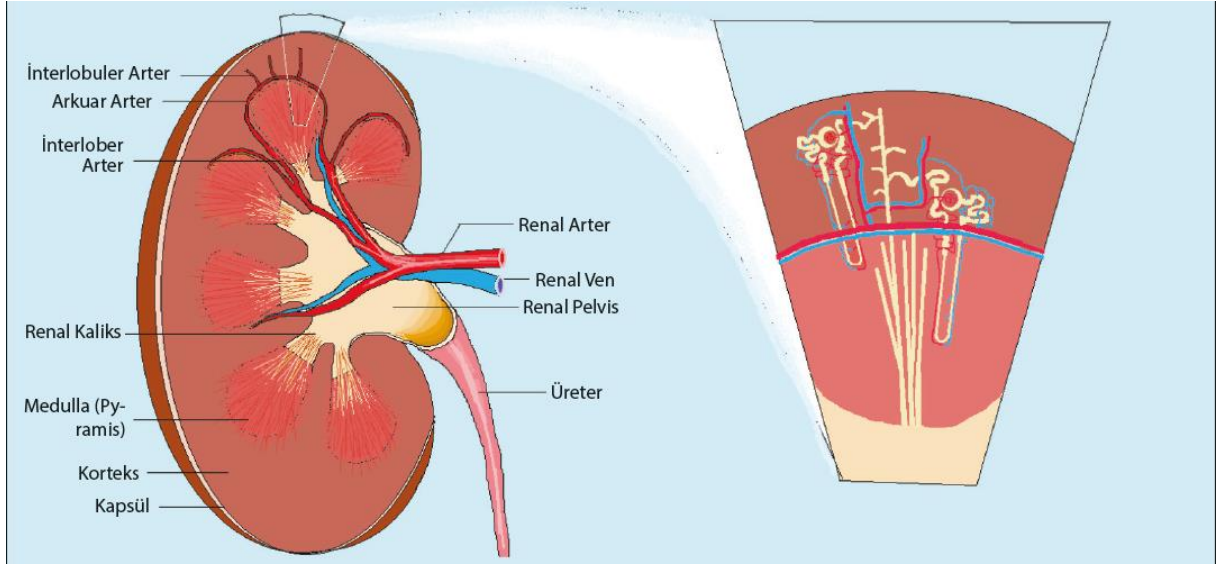
2.GENEL BİLGİLER

2.1 BÖBREK

2.1.1. Böbrek Anatomisi

Böbrekler retroperitoneal bölgede, vertebral kolonun sağında ve solunda, psoas kasına lateral yerleşimlidir. Yaklaşık 12-13 cm uzunluğunda, 6-7 cm genişliğinde, 3 cm ön arka çapında, her biri 150 gram ağırlığında, fasulye şeklinde, kahverengindedirler. Korteks ve medulla olmak üzere iki ana bölgeden oluşur. Korteks böbreğin dış kısmını oluşturur ve nefronları barındırır. Nefronlar, böbreğin temel işlevsel birimleridir ve kanın süzülmesinden sorumludur. Medulla ise böbreğin iç kısmını oluşturur ve toplayıcı kanalları içerir. Toplayıcı kanallar, idrarı böbrekten mesaneye taşıyan kanallardır.

Böbrekler, geniş bir arter ve ven ağına sahiptir. Abdominal aortanın alt seviyesinde süperior mezenterik arterin altından çıkan renal arter, hilus yoluyla böbreğe girer ve parankim içinde interlober arterlere dönüşür. Medulla-korteks sınırında yay çizen arkuat arterlere dönüşen interlober arterlerden, kortekse dik olarak uzanan interlobüler arterler glomerüler kapiller yumağı oluşturan afferent arter dallarını verir ve efferent arter olarak glomerülden ayrılıp tübüler sistem etrafından medullanın derinine kadar inen kapillerleri, vaza rektaları oluştururlar. Vaza rektalar ise medulladan tekrar renal kortekse döner ve interlobüler ven, arkuat ven, interlober ven ve renal ven olarak böbreği yine hilustan çıkarak terkederler [8].



Şekil 1: Böbreğin longitudinal kesimi

2.1.2. Böbreğin Görevleri

- Yabancı maddelerin ve metabolik artıkların atılması
- Sıvı ve elektrolit dengesinin düzenlenmesi
- Asit- baz dengesinin düzenlenmesi
- Kan basıncının düzenlenmesi
- Endokrin fonksiyonların düzenlenmesi
- Glikoneojenez
- Eritropoietin üzerinden eritrosit yapımının uyarılması

2.2.Kronik Böbrek Hastalığı

2.2.1. KBH Tanımı

Küresel Sonuçların İyileştirilmesi (KDIGO)Değerlendirme ve Yönetime İlişkin Klinik Uygulama Kılavuzu, Kronik Böbrek Hastalığı (KBH), nedene bakılmaksızın üç veya daha fazla ay boyunca böbrek hasarı veya azalmış böbrek fonksiyonu varlığıyla tanımlar. KBH, böbreğin ilerleyici-fonksiyonel ve anatomik olarak yetersizliği ile ortaya çıkar, patolojik, radyolojik ve laboratuvar (kan ve idrar) parametrelerinde bozulmalarla seyreden, vücudun hemen tamamen

tüm sistemlerinde etkisi olan, geniş semptomlar ağına sahip klinik ve laboratuvar tablodur. Geri dönüşsüz ve ilerleyici olarak glomerüler filtrasyon hızındaki (GFH) azalma, yetmezliğe gidişin en önemli belirteçidir (9). KBH Glomeruler Filtrasyon Hızının (GFH) < 60ml/dk/1,73m² ve/veya böbrek hasar biyobelirteçleriyle gösterilir. Bu belirteçler; albuminüri, idrar sedimenti anormallikleri, histolojiyle tespit edilen anormallikler, görüntüleme çalışmaları veya böbrek nakli.

Albüminüri böbrek hasarının en sık değerlendirilen belirteçidir. Albüminüri, makromoleküllere karşı artan glomerüler geçirgenliği yansıtır. Albüminüri, primer böbrek hastalığını veya sistemik hastalıkta böbrek tutulumunu yansıtabilir. Özellikle albüminüri, hipertansiyon, diyabet, hiperkolesterolemi, sigara içme, obezite ve diğer bozukluklarda görülebileceği gibi yaygın endotelial fonksiyon bozukluğunu temsil edebilir. Albumin atılım hızı (AER) 30 mg/g kadar veya albümin/kreatinin oranına (ACR) göre ≥ 30 mg/g olması albuminuri olarak kabul edilir. [10]

İdrar sediment anormallikleri: Mikroskopik hematüri, dismorfik eritrositler, lökosit silindirleri, oval yağ cisimcikleri ve yağlı kümeler, granüler silindirler ve renal tübüler hücreleri kapsamaktadır.

Renal tübüler bozukluklar: Tübüler sekresyon ve reabsorbsiyon bozukluklarına bağlı elektrolit ve solüt anormalliklerini kapsar. Genetik olabileceği gibi, ilaç ve toksinlere bağlı olarak sonradan gelişebilir. Renal tübüler asidoz, Fanconi sendromu, renal K ve Mg kaybı, nefrojenik diabetes insipidus, non albumin proteinüri ve sistinüri tübüler bozuklukların kapsamı içine girmektedir.

Biyopsi ile saptanmış patolojik anormallikler: Biyopsi KBY hastalarının çok az bir kısmına yapılmaktadır. Bu tanımlama biyopsi ile saptanan, glomerüler, tübüler, vasküler, kist ve konjenital hastalıkları kapsamaktadır.

Görüntüleme yöntemleri ile testleri ile tespit edilmiş renal anormallikler: Görüntüleme yöntemleri ile tespit edilmiş anormallikleri kapsar. Basit kistler bu kapsamın dışındadır. Polikistik böbrekler, hidronefroz, renal arter stenozu, küçük, hiperekoik böbrekler, displastik veya kitle nedeni ile büyümüş böbrekler bu gruba girer.

Böbrek nakli hikayesi: Böbrek nakli yapılmış hastaların çoğunda, GFH' da azalma ve albuminüri olmadan patolojik anormallikler saptanmaktadır. Bu grup hastalar, normal popülasyona göre, böbrek yetmezliği ve mortalite için artmış riske sahiptir. Nakil olan hastaların biyopsilerinde anormallikler veya böbrek hasar biyobelirteçlerinde değişiklik olup olmamasına bakılmaksızın böbrek hasarına sahip olduğu varsayılır [11].

Tablo 1: Küresel Sonuçların İyileştirilmesi (KDIGO)Değerlendirme ve Yönetime İlişkin Klinik Uygulama Kılavuzuna göre KBH kriterleri

KBH kriterleri (en az biri 3 aydan beri olmalı)	
Böbrek hasar belirteçleri	Albüminüri (AER ≥ 30 mg/24 saat; ACR ≥ 30 mg/gr) İdrar sediment anormallikleri Tübüler bozukluklara bağlı anormallikler Histolojik olarak saptanmış anormallikler Görüntüleme ile saptanmış yapısal anormallikler Böbrek nakli öyküsü
GFH azalması	GFH<60 ml/dk/1.73 m ²

Glomerüler filtrasyon hızı (GFH), genel böbrek fonksiyonunun en iyi ve en çok kullanılan göstergesi olarak kullanılmakta. Glomeruler Filtrasyon Hızı (GFH), fonksiyon gösteren her bir nefronda, glomerullardan birim zamanda süzülen plazma miktarının toplamıdır.

Herhangi bir sebeple gelişen böbrek hasarında, nefron başına düşen GFH arttırılarak kalan sağlam nefronlarca filtrasyon sürdürülmeye çalışılır. Bu nedenle aslında toplam GFH; her iki böbrekteki toplam fonksiyonel nefron miktarı hakkında kabaca bir fikir verebilirse de; hasarın boyutunu yeterince doğrusal olarak yansıtamaz. Glomerullardan günde yaklaşık 180 litre plazma filtre olur (125 mL/dk). Normal durumda GFH; yaş, cinsiyet ve vücut kitlesi ile değişebilir, ayrıca hamilelik, ilaçlar, beslenme biçimi de GFH'yi etkiler. Ek olarak GFH; gün içi değişken bir ritme sahiptir, öğleden sonraya kıyasla gece yarısı %10 daha düşüktür [8].

GFH, inülin, iyotalamat veya iyoheksol gibi ekzojen plazma veya idrar klinersi hesaplanarak doğrudan ölçülebilir. İnülin klirensinin hesaplanması altın standarttır. Ancak bu ölçüm yöntemlerinin uygulanması karmaşık, invaziv, pahalı ve sadece belirli merkezlerde olduğundan dolayı ölçümlerde kreatinin, sistatin C ve üre gibi endojen maddeler kullanılır.

Serum kreatinin değeri, kreatinin glomerüler filtrasyon ve tübüler sekresyona uğradığı için GFH'nin ideal bir belirteci değildir. Ayrıca kreatinin; kas kütlesi, yaş, cinsiyet, malnutrisyon, komorbiditeler, gebelik, travma, egzersiz ve yüksek protein diyeti gibi birtakım faktörlerden etkilenen, böbrek fonksiyonlarının bir göstergesidir [12]. Kreatinin klirensi, sağlıklı bireylerde GFH' nin %15'inden daha fazla, KBH olanlarda ise daha yüksek oranlarda hatalı hesaplanmasına sebep olabilmektedir. Birçok farklı GFH hesaplama yöntemi vardır. Bu formüller içinde MDRD, CG ve CKD-EPI formülleri en çok kullanılan ve önerilenlerdir. 2021 kronik böbrek hastalığı epidemiyolojisi (CKD-EPI) formülüyle (yaş,cinsiyet ve serum kreatinin/sistatin değerleri kullanılarak) tahmini GFH (eGFHcr/cys)hesaplanır. eGFH nin hesaplamasında daha çok kreatinin kullanılmakta sistatin doğrulama testi olarak kullanılmaktadır [8].

National kidney foundation-KDIGO (Kidney Disease Improving Global Outcomes) rehberi başlangıcından itibaren tüm hastalık spektrumunu tanımlamada kronik böbrek hastalığı (KBH) tabirinin daha uygun olduğunu tavsiye etmiştir [9].

2.2.2. KBH Evrelemesi

KBH evrelemesinin amacı, KBH'nin ilerlemesi ve komplikasyonları riskinin sınıflandırılması da dahil olmak üzere yönetime rehberlik etmektir. Risk sınıflandırması, uygun tedaviler ve izlemenin yoğunluğu ve hasta eğitimi hakkında bilgi vermek için bir rehber olarak kullanılır [9].

Böbrek hasarının evreleri: Kidney Disease Improving Global Outcomes (KDIGO) 2012 sınıflamasında, eski sınıflamalardan farklı olarak, etyoloji ve albuminüri de eklenmiştir ve buna göre hastalığın evrelendirilmesi üç ana başlık altında toplanır:

- Kronik böbrek hastalığının sebebine göre
- Glomerüler Filtrasyon hızına göre
- Albuminüriye göre

Tablo 2: KBH'da nedene yönelik sınıflandırma

Nedenler	Böbreği etkileyen sistematik hastalıklar	Birincil böbrek hastalıkları
Glomerüller hastalıklar	Diyabet, SLE, sistemik enfeksiyonlar, ilaçlar, neoplazi(amiloidoz dahil)	FSGS, membranöz nefropati, minimal değişiklik hastalığı
Tübülointertisiyel hastalıklar	Sistemik enfeksiyonlar, otoimmün hastalıklar, sarkoidoz, toksinler, neoplazi(myelom]	İdrar yolu enfeksiyonları, taşlar, obstruksiyon, intertisiyel nefrit
Vasküler hastalıklar	Ateroskleroz, hipertansiyon, iskemi, yağ embolisi, sistematik vaskülit, trombotik mikroanjiopati, sistemik skleroz	ANCA ilişkili vaskulit, fibromusküler displazi
Kistik ve konjenital hastalıklar	ADPKD, Fabry hastalığı, Alport sendromu	Medüller kistik hastalığı, renal displazi, podosopatiler

FSGS: Fokal segmental glomeruloskleroz, ANCA: antinötrofilik sitoplazmik antikor, ADPKD: Otozomal dominant

polikistik böbrek hastalığı/ KDIGO Chronic Kidney Disease Guideline-2012

Tablo 3: 2012 yılı KDIGO kılavuzuna göre kronik böbrek hastalığında GFH ve albuminüri kategorileri.

GFH Evreleri	GFH (ml/dk/1.73 m ²)	Tanım
G1	≥90	Normal veya yüksek
G2	60-89	Hafif azalmış
G3a	45-59	Hafif-orta azalmış
G3b	30-44	Orta-şiddetli azalmış
G4	15-29	Şiddetli azalmış
G5	<15	Böbrek yetmezliği
Albuminüri Evreleri	AER (mg/gün)	Tanım
A1	<30	Normal/yüksek normal
A2	30-300	Yüksek
A3	>300	Şiddetli

Şekil 2: GFH ve albuminüri kategorilerine göre KBH'nın prognozu (KDIGO 2012)

				Persistan Albüminüri Kategorileri		
				A1	A2	A3
				Normal / yüksek normal	Yüksek	Çok yüksek
				<30 mg/gr	30-300 mg/gr	>300 mg/gr
				<3 mg/mmol	3-30 mg/mmol	>30 mg/mmol
GFH Kategorileri (ml/dk/1.73 m ²)	G1	Normal veya yüksek	≥90			
	G2	Hafif azalmış	60-89			
	G3a	Hafif - orta derecede azalmış	45-59			
	G3b	Orta - şiddetli derecede azalmış	30-44			
	G4	Şiddetli azalmış	15-29			
	G5	Böbrek yetmezliği	<15			

Yeşil: Düşük risk (Böbrek hastalığının diğer belirtileri)

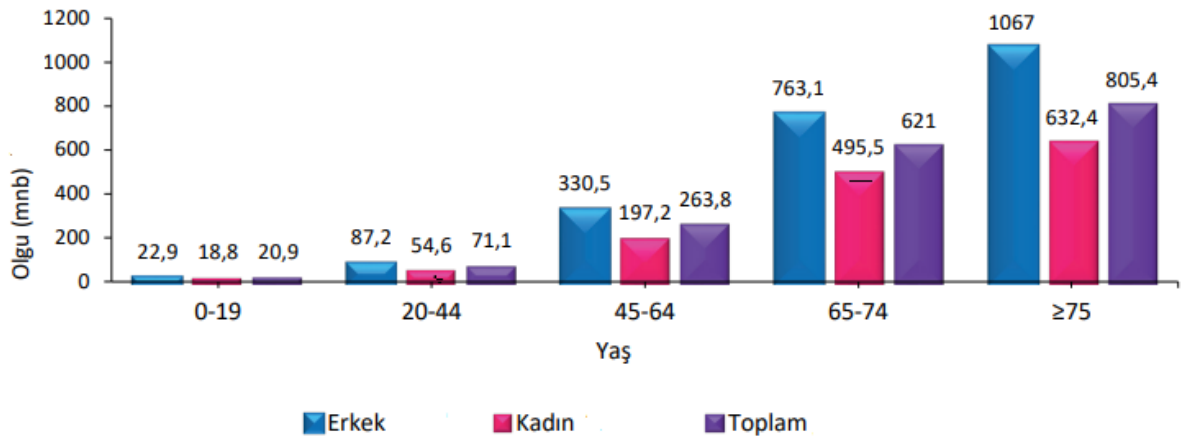
Sarı: Orta derecede artmış risk

Turuncu: Yüksek risk

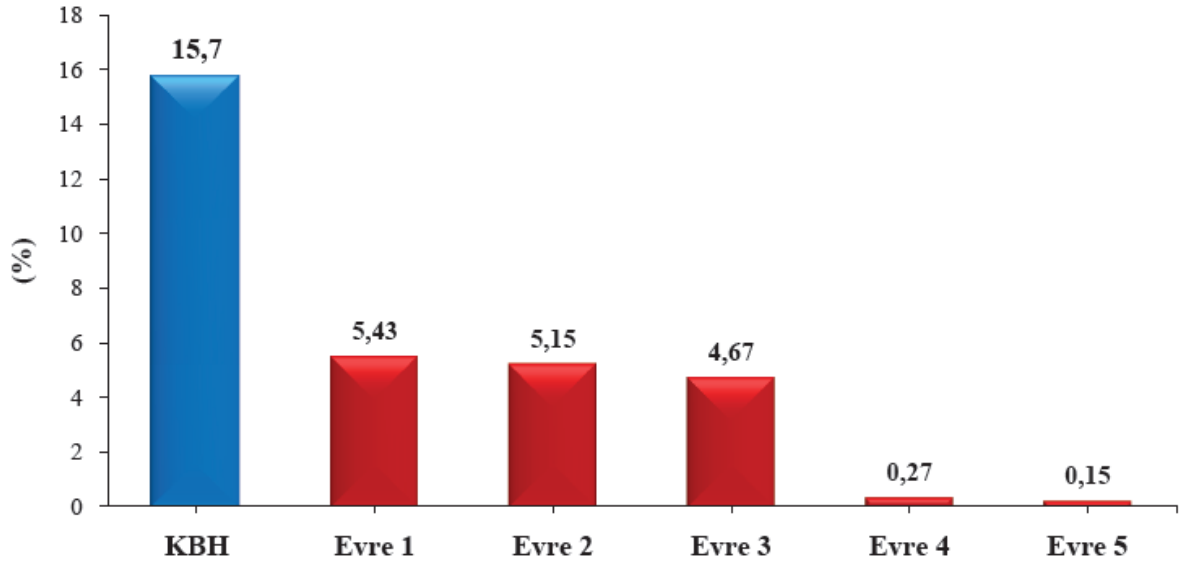
Kırmızı: Çok yüksek risk

2.2.3 KBH Epidemiyolojisi

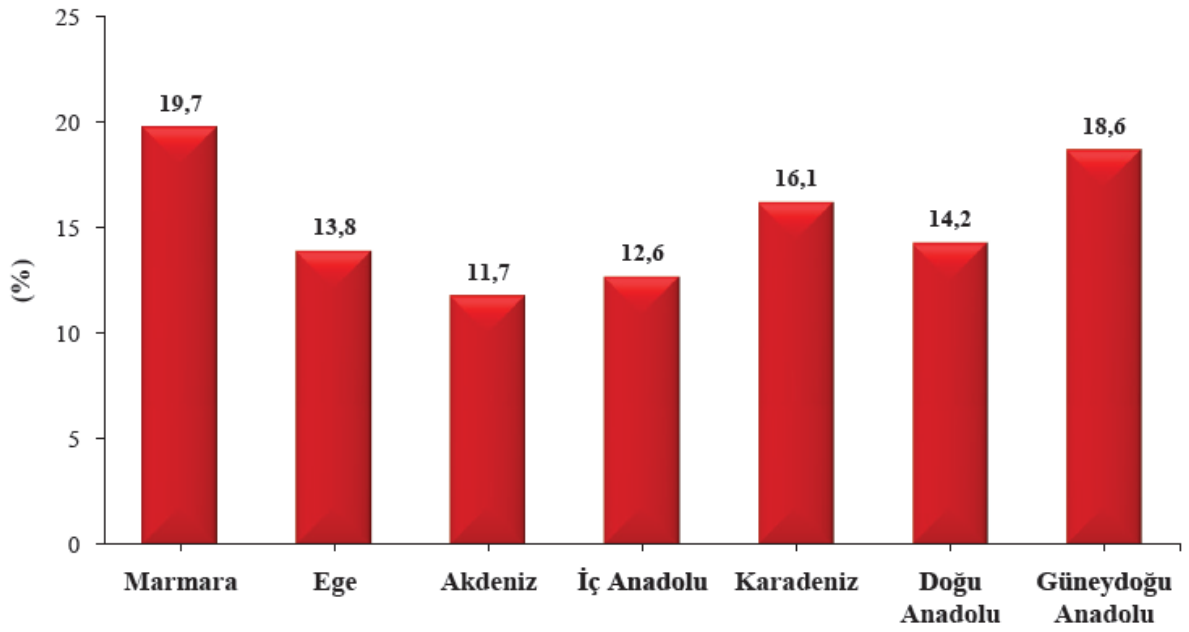
KBH gelişiminde cinsiyet ve ırksal farklılıklar vardır. Afro-Amerikanlarda ve Latinlerde KBH riski beyaz ırka göre yüksektir. ABD verilerine göre KBH gelişme riski erkeklerde daha fazladır. CREDIT (Chronic Renal Disease In Turkey) çalışmasına göre Türkiye’de KBH sıklığı kadınlarda %18.4, erkeklerde ise %12.8 dir. GFH yaşla birlikte azaldığı için (40 yaşından sonra ortalama 1ml/dak/yıl), kronik böbrek hastalığı insidansı yaşla artar. Türkiye’de 80 yaş üzerindeki toplumun %50 sinde KBH görülmektedir. (credit). KBH görülme sıklığının kadınlar, yaşlılar, kırsal kesimde ve bazı bölgelerde (Marmara, Güneydoğu Anadolu) yaşayanlarda; DM, HT ve kardiyak hastalığı olanlarda daha yüksek olduğu tespit edilmiştir [13].



Şekil 3: Türkiye’de yaş ve cinsiyete göre RRT ile tedavi edilen SDBH insidansı [14]

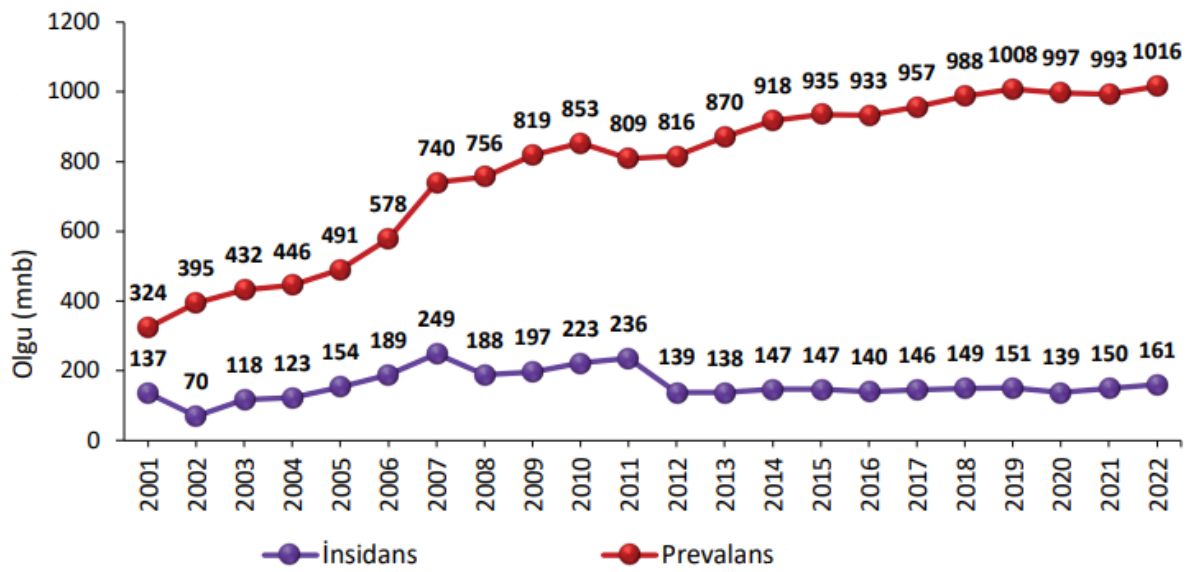


Şekil 4: Türkiye’de erişkin popülasyonda kronik böbrek hastalığı prevalansı ve evrelere göre dağılımı [15]



Şekil 5: Türkiye’de bölgelere göre kronik böbrek hastalığı prevalansı [15]

SDBY terimi hayatı tehdit eden üremi ve hipervolemiye bağlı semptomları engellemek için renal replasman tedavisi (RRT) uygulanan hastalar için kullanılmaktadır. 2019 yılında Türkiye’de (RRT) gerektiren son dönem böbrek hastalığı nokta prevalansı milyon nüfus başına 1007.6 olarak saptanmıştır. 2019 yılında Türkiye’de RRT insidansı milyon nüfus başına 150.5 olarak hesaplanmıştır. 2019 yılında ülkemizde RRT uygulanan hasta sayısı yaklaşık 83.783’tür [14].



Şekil 6: Türkiye’de son dönem böbrek yetmezliği insidans ve prevalansının yıllara göre değişimi [16]

2.2.4. KBH Etiyolojisi

KBH'nın en yaygın nedenleri, kötü kontrol edilen diabetes mellitus ve hipertansiyondur. Böbreğin tutulum ve yetmezliğe ilerleme hızı, etyolojide yer alan hastalığa göre farklılık gösterebilmektedir, örneğin interstisyumun tutulduğu nefropatilerde genel olarak daha yavaş ilerlerken, glomerüler ve vasküler tutulumun baskın olduğu hastalıklarda progresyon daha hızlı seyirlidir [15].

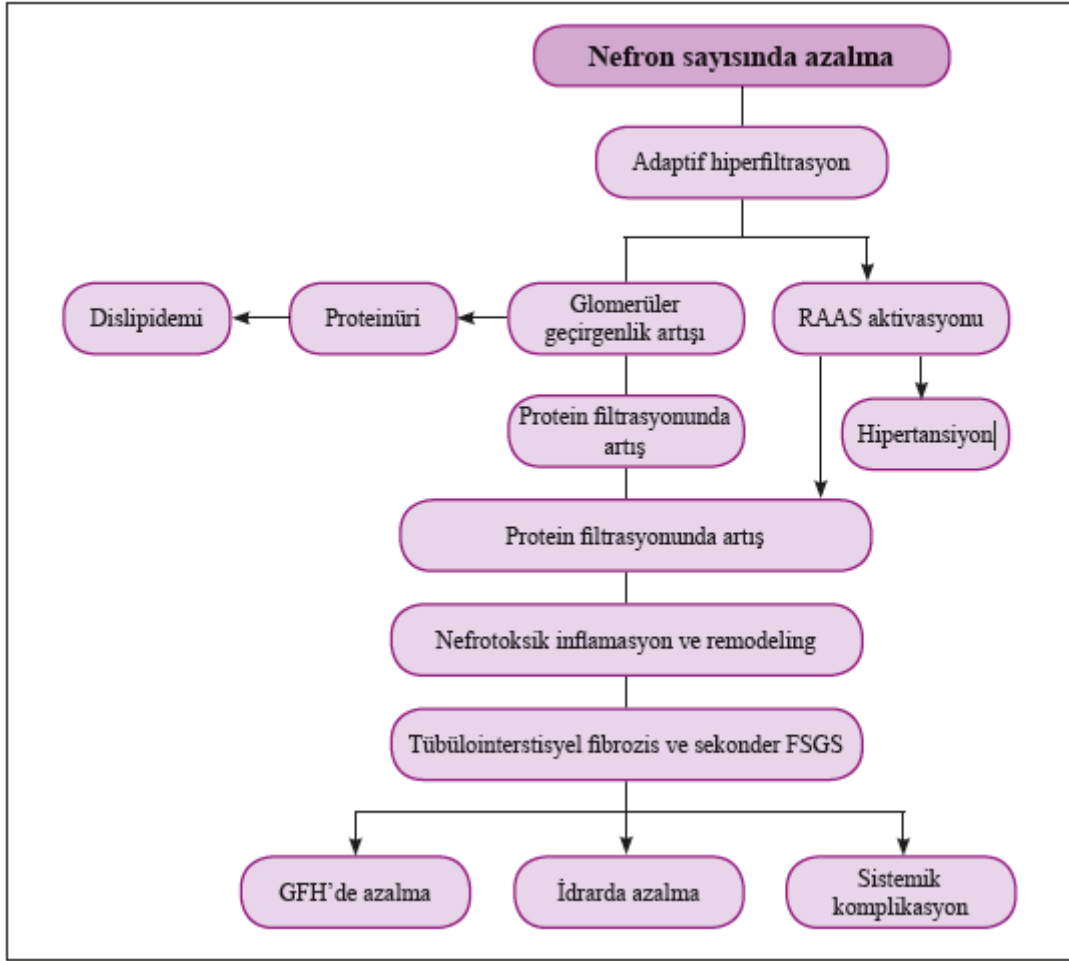
Türk Nefroloji Derneği (TND) 2020 registry raporu sonucuna göre; hemodiyaliz yapılan hastaların etyolojilerinde ilk üç sıra, diabetes mellitus (DM), hipertansiyon (HT) ve glomerülonefritler (GN) yer alır. Daha az karşılaştığımız etyolojik nedenler arasında ise otozomal dominant polikistik böbrek hastalığı (ADPKD), obstrüktif üropati, lupus nefriti gibi vasküitle seyreden hastalıklar ve amiloidoz v.b. hastalıklar bulunur.

Tablo 4: TND 2020 Registry Raporuna göre ilk defa RRT başlanan hastaların etyolojisi [14]

Neden	Hasta Sayısı(n)	%
Diabetes Mellitus	21740	39.04
Tip 1 DM	1980	3.56
Tip 2 DM	10976	35.49
Hipertansiyon	1387	24.90
Glomerülonefrit	2730	4.90
Polikistik böbrek hastalıkları	2700	4.85
Amiloidoz	1050	1.89
Tübülointerstisyel Nefrit	810	1.45
Obstrüktif Nefropati	660	1.17
Renal vasküler hastalıklar	460	0.83
Diğer	4340	7.79
Etyolojisi bilinmeyen	7320	13.15
Toplam	55680	100

2.2.5. Fizyopatoloji

KBH'nın fizyopatofizyolojisi temelde iki ana hasar mekanizması içermektedir. 1- Altta yatan etyolojiye özgü başlatıcı/tetikleyici mekanizmalar (örn. Böbreğin gelişiminde ya da bütünlüğünde bozukluklar, bazı glomerülonefritlerde inflamasyon ve immünkompleks birikimi, tübülointerstisyel alanın toksinlere maruziyeti, diyabetes mellitus ve hipertansiyon da glomerülleri oluşturan kapiller endotelinde değişiklikler gibi) 2-Uzun süren renal hasar sonunda, alttaki neden ne olursa olsun, böbrekte meydana gelen yapısal değişikliklerin sonucu olarak bazı glomerüllerde skleroz ve tübülointerstisyel alanda fibrozis gelişirken, kalan nefronlarda hiperfiltrasyon başlar ve hipertrofi gelişir. Nefron sayısındaki azalmaya karşı oluşan bu yanıttan çeşitli vazoaktif hormonlar, sitokinler ve büyüme faktörleri sorumlu tutulmaktadır. Sonunda, işlevlerini yitirmiş, skleroze nefronların görevlerini üstlenebilmeleri için, kalan sağlam nefronlarda bazı adaptif değişiklikler oluşur. Bu adaptif değişiklikler, glomerüllerden hiperfiltrasyon ve glomerüllerde hipertrofi, aslında fonksiyonel bir adaptasyondur. Glomerüler hiperfiltrasyon ve hipertrofi ile birlikte nefron içindeki kan basıncı ve kan akımının artması, glomerüler yapıyı bozarak, podosit işlevlerinde bozukluklara, filtrasyon bariyerinin yıkılmasına ve bunların sonucunda da kalan nefronların da skleroze olarak devre dışında kalmasına neden olur. Bu süreçte böbrek içinde, renin anjiotensin sistemi (RAS) aktivitesi artar. RAS'daki bu artışın, hem başlangıçtaki hiperfiltrasyon gibi kompanse edici adaptif yanıtların geliştirilmesinde, hem de zaman içinde bunların hipertrofi ve skleroz ile sonuçlanan maladaptif kabul edilebilecek yanıtlara dönüşmesinde katkısı vardır. KBH'da, izole bir hasarın neden renal fonksiyonda yıllar içinde ilerleyici bir azalmaya yol açtığı, bu mekanizmalarla açıklanmaktadır [13].



Şekil 7: KBH'nın patofizyolojisi [8]

2.2.6. Kronik Böbrek Hastalığının Klinik Bulguları

KBH'nın 1-3. evreleri arasındaki hastalarda aslında ilerleyici olan hastalık, genellikle sinsi ve belirti ya da bulgu vermeden seyreder. KBH'nın erken bulguları arasında noktüri de bulunur. Özellikle böbreğin, glomerüllerden süzülen filtratın tübüllerden geçişi sırasında reabsorpsiyon mekanizmaları ile idrarı konsantre etme işlevi de bozulduğundan, genellikle 3.Evreden itibaren pek çok hastada poliüri ve bunun bir parçası olarak da noktüri görülür [13].

Tablo 5:KBH ‘ya ait belirti ve bulgular [13]

<i>İleri Evre KBH Belirti ve Bulguları</i>	
Belirtiler	Bulgular
Nöktüri	Deride kuruluk, kaşıntı izleri, sarı-kara toprak rengi olması
Tat duyusu bozukluğu	Üremik ağız kokusu
İştahsızlık, bulantı, kusma ve kilo kaybı	Periferik ödem, akciğer ödemi
Başağrısı	Perikardiyal, plevral frotman
Uyku bozukluğu	Üremik flap
İstirahatte veya eforla dispne, paroksizmal nokturnal dispne	Kussmaul solunumu, takipne
Kaslarda kramp, seyirmeler	Kas güçsüzlüğü
Kaşıntı	Ağızda gingival değişiklikler, periodontit
Huzursuz bacak sendromu	Üremik frost: Deride üre kristalleri
Derin halsizlik, yorgunluk	Sklerada sarılık ya da kalsiyum birikimine bağlı ‘kırmızı göz’
Nöbet	

2.2.7. KBH’ın Komplikasyonları

Böbrek yetmezliği gelişene kadar hastalar genellikle asemptomatiktir. GFH yaklaşık 10-15 mL/’ye düştüğünde, genel halsizlik, halsizlik,uykusuzluk, konsantre olamama, mide bulantısı ve kusma gibi spesifik olmayan semptomlar görülmeye başlar. Sonunda üremik sendromun bir parçası olarak diğer semptomlar ve organ fonksiyon bozukluğunu yansıtan belirtiler gelişir [17].

Hipertansiyon: KBH Evre 3-5 olan bireylerin %50 ila %75’inde hipertansiyon vardır(sistolik kan basıncı ≥ 140 mm Hg veya diyastolik kan basıncı ≥ 80 mm Hg). KB regülasyonu hem KBH progresyonunu yavaşlatılmasında hem de kardiyovasküler komplikasyonların azaltılmasında rol oynar.Tedavide bütün antihipertansif ajanlar kullanıma uygun olmakla birlikte RAS inhibitörleri daha iyi renoprotektiftirler.Hedeflen kan basıncı diyaliz almayan hastalarda 130/80mmhg,proteiüri günlük 1 gr’dan daha fazla ise 125/75 mmhg hedeflenir.Kombine tedaviler daha düşük kan basıncını(125/75 mm Hg)hedeflendiği diyabet veya proteiüri olması durumlarında kullanılır.Sıvı retansiyonu Evre 3-5 görüldüğünden tedaviye diüretikler

eklenmelidir.Evre4-5 te kullanılan potasyum tutucu diüretikler ve RAS i hiperkalemi yapabilir. Tedavide yaşam biçimi değişiklikleri gözardı edilmemelidir [17].

Dislipidemi: KBH Evre3 te trigliserit düzeyinin artması ve HDL nin düşmesi ile dislipidemi gelişir.Total kolesterol ve LDL düzeyi genellikle normaldir. KBH'li hastalar genel popülasyonla karşılaştırıldığında daha yüksek bir dislipidemi yüküne sahiptir ve kardiyovasküler morbidite ve mortalite açısından yüksek risk altındadır. Bu yüzden yaşam tarzı ve/veya farmakolojik tedavi yoluyla müdahale edilmesi sağlam ve ilk klinik yaklaşımdır.Statin ve fibratlar miyopati riskini artırdıkları için Evre 3-4 kbh da doz ataltılmalı.Evre 5 KBH da fibrat kullanılmamalıdır

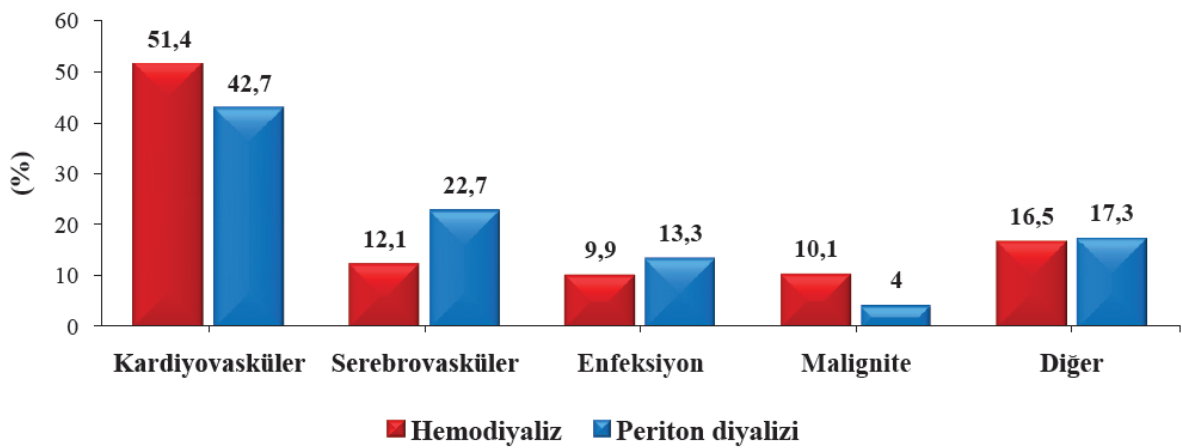
Kemik Ve Mineral Bozukluğu: Hiperfosfatemi ve 1,25-dihidroksivitamin D3 eksikliği sekonder hiperparatiroidizm gelişmesine katkıda bulunur ve renal kemik hastalığı gelişir.Sıklıkla asemptomatik olmakla birlikte Evre 3 KBH de belirginleşir.tedavide fosfor kısıtlayıcı diyet,fosfor bağlayıcıları ve aktif Vit-d kullanılır.

Metabolik Asidoz: Evre 5 KBH'de metabolik asidoz, yüksek anyon açığı olan metabolik asidozdur ancak anyon açığı genellikle 20 mEq/L'den yüksek değildir. KBH'de böbrekler proksimal tübüllerde endojen asidi amonyum formunda idrarla atmaya yetecek kadar amonyak üretemezler. Evre 5 KBH'de fosfatların, sülfatların ve diğer organik anyonların birikmesi anyon açığındaki artışın nedenidir. Ciddi metabolik asidoz (örn. serum bikarbonat <20 mmol/l) Evre 5 KBH ilişkili semptomu olan hastada diyaliz yapılmalıdır.Diyaliz hemen yapılmazsa , günde dört kez 1,2 g'a kadar bir dozda oral sodyum bikarbonat olarak düşünülebilir, ancak sodyum yüklemesi ile hipertansiyon ağırlaşabilir.

Tuz ve Su Anormallikleri: KBH'de böbreklerin tuz ve su kullanımı etkilenir. Hacim aşırı yüklenmesi, sodyum ve serbest su atılımının başarısızlığından kaynaklanır ve GFH 10-15 mL/dak/1,73 m²'nin altına düştüğünde ortaya çıkar. Bu periferik ödem, pulmoner ödem ve hipertansiyona yol açar. Tubulointerstisyel böbrek hastalıkları sıklıkla aşırı yüklenmeden ziyade sıvı kaybına neden olur. Bu nedenle, GFH'deki ciddi azalmalara rağmen, tübülointerstisyel böbrek hastalıkları, idrarın konsantre edilememesiyle birlikte poliüri ve hacim kaybı olarak ortaya çıkabilir. Diyetle sodyum alımının günde 2,4 g/100mmol ile sınırlandırılması bu tür semptomların hafifletilmesine ve hipertansiyon kontrolünde yardımcı olabilir.

Hiperkalemi: Aldosteron sekresyonu ve distal akış korunduğu sürece KBH'de normale yakın seviyelerde potasyum atılımı genellikle korunur. GFH 20-25 mL/dk/1,73 m²'nin altına düştüğünde hiperkalemi gelişir; bu noktada böbreklerin potasyum atma yeteneği azalmıştır. Günlük 60 mmol potasyumun altına kadar diyet kısıtlaması ile yönetilir. Kronik böbrek hastalığı olan hastalar AKI olanlara göre elektrokardiyografik değişiklikler veya aritmiler olmadan daha yüksek serum potasyumunu tolere edebilir, ancak bu bir tutarlı bir özellik ve hiperkalemi her zaman aktif olarak yönetilmelidir. Serum potasyumunda akut azalmalar en iyi şekilde glikoz ve insülin infüzyonu ile elde edilir; sodyum bikarbonat böbrek fonksiyon bozukluğu durumunda daha az etkilidir. Oral reçineler (sorbitollü Kayexalate gibi) bazı ülkelerde yaygın olarak kullanılmaktadır. mide-bağırsak rahatsızlığına neden olabilir ve sodyum tutulması nedeniyle kan basıncı artışına neden olabilir. Diyaliz olabilir. Serum potasyum konsantrasyonu belirgin şekilde yüksekse (seviyeler >6,5 mmol/l) akut olarak gereklidir. Hiperkaleminin kronik yönetim için, diyetle potasyum kısıtlaması ve loop diüretikleri gerekli olabilir.

Kardiyovasküler Hastalıklar: Kronik böbrek yetmezliğinin en önemli mortalite nedeni olması sebebiyle kardiyovasküler bozukluklar son derece önemlidir. Kardiyovasküler hastalık (KVH) morbidite ve mortalite riski, KBH'nın tüm aşamalarında endişe verici derecede yüksek olmaya devam etmektedir. KBH olan hastalarda üç patolojik KVH formu düşünülmelidir: sol ventrikül hipertrofisi, ateroskleroz ve arteriyoskleroz dahil patolojik değişiklikler. Hepsi KBH hastalarında oldukça yaygındır. Risk faktörleri, KBH olan hastalar ve genel popülasyonda benzer olsa da anemi ve kalsiyum / fosfor metabolizmasındaki değişiklikler gibi bir dizi üremi ile ilişkili risk faktörü vardır[18]. Bu risk faktörlerinin en önemlisi de anemidir. Renal anemi durumunda, kanın oksijen taşıma kapasitesinin azalmasını telafi etmek için spesifik olarak, düşük kan viskozitesi, hipoksik vazodilatasyon, sempatik aktivasyon, arteriovenöz fistül ve taşikardi kalbin hiperdinamik bir dolaşıma girmesi gerekir, bu da hastaların çoğunda kalp debisini önemli ölçüde artırmaya zorlar. Bu da sol ventrikül yetmezliğine yol açar ve ilerleyen dönemde ölümle sonuçlanır. Bu nedenle KBH'de mortalite ve morbiditeyi azaltmak amacı ile KBH'nın komplikasyonlarını iyi yönetmek ve uygun tedaviyi zamanında başlamak gerekir [19].



Şekil 8: Türkiye’de diyaliz hastalarında ölüm nedenleri (TND Böbrek Kayıt Sistemi 2016 yılı raporu) [16]

Tablo 6: Son Dönem Böbrek yetmezliğinin bulgu-belirtileri ve komplikasyonları [20]

<i>Sistem</i>	<i>Klinik Bulgular</i>
Cilt	Solukluk ve hiperpigmentasyon Ekimoz ve hematomlar Kaşıntı Cilt nekrozu (kalsifilaksi) Büllöz lezyonlar
Kardiyovasküler	Hacim aşırı yüklenmesi ve sistemik hipertansiyon Hızlandırılmış ateroskleroz ve iskemik kalp hastalığı Sol ventrikül hipertrofisi Kalp yetmezliği Ritim bozuklukları Üremik perikardit
Nörolojik	Serebrovasküler olaylar Ensefalopati Nöbetler Periferik ve otonomik nöropati
Gastrointestinal	Anoreksi Mide bulantısı ve kusma Yetersiz beslenme Üremik fetor İnflamatuvar ve ülseratif lezyonlar Sindirim sistemi kanaması
Hematolojik	Anemi Lökosit ve bağışıklık sistemi fonksiyon bozukluğu (enfeksiyonlara eğilim) Trombosit fonksiyon bozukluğu (kanama diyatezi)
Kemik	Böbrek osteodistrofisi Çocuklarda büyüme geriliği Kas Güçsüzlüğü Amiloid artropatiye sekonder β 2-mikroglobulin birikimi
Endokrin	Cinsel işlev bozukluğu Kadınlarda kısırlık İnsülin direncine bağlı glikoz intoleransı Hiperlipidemi
Laboratuvar	Hiponatremisi (aşırı su alımı varsa) Hiperkalemi Hiperfosfatemisi Hipokalsemi Hipermagnezemi Hiperürisemi Metabolik asidoz

2.2.8. KBH'ın Tedavisi

Kronik böbrek hastalığı (KBH), böbrek fonksiyonlarının zaman içinde kademeli olarak azaldığı bir hastalık durumudur. Tedavinin temel amacı, böbrek fonksiyonlarının korunması, hastalığın ilerlemesinin yavaşlatılması ve komplikasyonların önlenmesidir.

Genel Tedavi Yaklaşımı

Diyet ve İlaç Tedavisi: KBH'nin tüm aşamalarında diyet ve ilaç tedavisi temel tedavi yöntemleridir. Diyet, protein alımının kısıtlanması, fosfor ve potasyum seviyelerinin kontrol altında tutulması ve sıvı alımının düzenlenmesi gibi unsurları içerir. İlaç tedavisinde ise kan basıncını kontrol altına almak, kan şekerini düzenlemek ve böbrek fonksiyonlarını korumak için çeşitli ilaçlar kullanılabilir.

Böbrek Replasman Tedavisi: KBH'nin ilerlemiş evrelerinde diyaliz veya böbrek nakli gibi böbrek replasman tedavileri gerekli hale gelebilir. Diyaliz, kandan atık ürünleri ve fazla sıvıların uzaklaştırılması için kullanılan bir yöntemdir. Böbrek nakli ise işlevini yitirmiş böbreğin sağlıklı bir böbrekle değiştirilmesidir.

Konservatif Tedavinin Hedefleri

KBH'nin Nedenini Tedavi Etmek: Mümkünse, KBH'nin nedenini ortadan kaldırmak veya kontrol altına almak önemlidir. Bu, diyabet veya hipertansiyon gibi altta yatan bir hastalığın tedavisini veya nefrotoksik ilaçlardan kaçınmayı içerebilir.

KBH'nin İlerlemesini Yavaşlatmak: ACE inhibitörleri veya ARB'ler gibi ilaçlar, böbrek fonksiyonlarının korunmasına ve KBH'nin ilerlemesinin yavaşlatılmasına yardımcı olabilir.

KBH Komplikasyonlarını Önlemek veya Tedavi Etmek: KBH, anemi, kemik hastalığı ve kalp-damar hastalıkları gibi çeşitli komplikasyonlara yol açabilir. Bu komplikasyonların önlenmesi veya erken tedavisi önemlidir.

Eşlik Eden Hastalıkları Yönetmek: Diyabet ve kalp-damar hastalıkları gibi eşlik eden hastalıkların etkin bir şekilde kontrol altında tutulması da KBH'nin yönetimi açısından önemlidir.

Hastayı Böbrek Replasman Tedavisine Hazırlamak: Böbrek replasman tedavisi seçenekleri hakkında hastaya ve ailesine bilgi verilmesi ve gerekli hazırlıkların yapılması önemlidir.

Diğer Önemli Noktalar:

- Nefrotoksik ilaçlardan kaçınılmalıdır.
- Böbrek yoluyla atılan ilaçların dozları ayarlanmalıdır.
- Hastalara influenza, pnömokok ve hepatit B aşıları yapılmalıdır.
- eGFH 30 mL/dk'dan az olduğunda hastalar nefroloğa yönlendirilmelidir [20].

2.2.9. Renal Anemi

Anemi, kronik böbrek hastalığının (KBH) seyrinde sıklıkla görülür ve hastaların yaşam kalitesinin azalmasıyla ilişkilidir. Aynı zamanda morbidite ve mortaliteyi artırır ve KBH ilerleme hızını hızlandırır. KBH'de tipik olarak normositik, normokromik ve hipoproliferatiftir. Hemoglobinin kadın hastalar için <12 g/dL ve erkek hastalar için <13 g/d olması anemi olarak kabul edilmektedir. Geniş çaplı popülasyon çalışmalarına göre anemi görülme sıklığı Evre I ve II KBH hastalarında %10'un altında, Evre III'te %20-40, Evre IV'te %50-60, ve son dönem böbrek hastalığı (evre V) olan hastalarda %70'i aşmaktadır. Diğer çalışmalar diyaliz popülasyonunda anemi insidansının %90 kadar yüksek olduğunu göstermektedir. Daha şiddetli aneminin (hemoglobin ≤ 10 g/dL) prevalansı çok daha az yaygındır: evre 3 KBH'de %5,6 ve evre 5 diyaliz olmayan KBH hastalarında %27,2. Bu veriler, aneminin KBH seyrinde erken dönemde ortaya çıktığını ve glomerüler filtrasyon hızının azalmasıyla birlikte oluşumunun da arttığını açıkça göstermektedir [21].

2.2.9.1.Renal Anemi Nedenleri

KBH hastalarında anemi; kronik inflamasyon, eritropoietin eksikliği, demir metabolizma bozuklukları, hemodiyaliz seanslarında kan kaybı, kontrolsüz hiperparatiroidizm, demir, folik asit, B12 vitamini gibi vitamin eksikliği, bazı ilaçların kullanımı (ACEi) ve üremik toksinler gibi çok faktöre bağlı bir süreçtir [22].

Tablo 7: Kronik Böbrek Hastalığında Anemi Nedenleri [23]

Kronik Böbrek Hastalığında Anemi Nedenleri
EPO'nun göreceli eksikliği
Azalmış kırmızı kan hücresi yaşam süresi
Kanamaya eğilim
Demir Eksikliği
Hiperparatiroidi/Kemik İliği Fibrozisi
"Kronik İnflamasyon"
Folat veya vitamin B12 eksikliği
Hemoglobinopati
Eşlik Eden Hastalıklar: Hipo/Hipertiroidi, gebelik, HIV-ilişkili hastalık, otoimmün hastalık, immünsüpresif ilaçlar

Kronik böbrek hastalığına bağlı aneminin klinik görünümü diğer nedenlere bağlı anemiden farklı değildir. Dispne, yorgunluk , baş ağrıları, azalan konsantrasyon, baş dönmesi, azalmış egzersiz toleransı gibi yaygın semptomlar görülür. Cilt ve konjonktival solukluk, solunum zorluğu, taşikardi ve daha çok şiddetli anemiyle birlikte görülen kalp yetmezliği yaygın bulgulardır [24].

KBH'de Aneminin Değerlendirilmesi

Odaklanmış öykü ve fizik muayene

Labaratuvar

Tam kan hücresi sayımı (kırmızı kan hücresi indeksleri dahil)

Retikülosit sayısı

Serum ferritini

Transferrin doygunluğu

Folik asit

B12 vitamini

Tablo 8: KBH'da Aneminin Değerlendirilmesi [25]

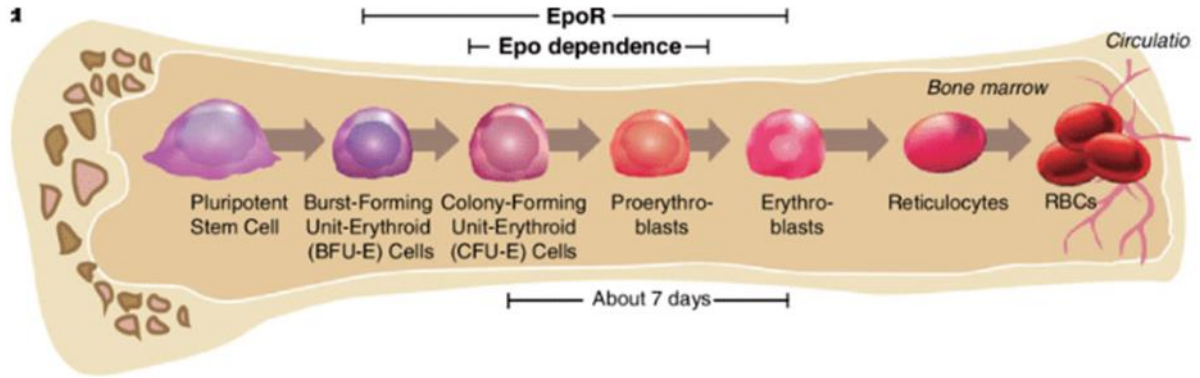
2.2.9.2.KDIGO'nun Kronik Böbrek Hastalarında Anemi Takibi İçin Önerileri

KDIGO kılavuzları, klinik olarak endike olduğunda anemi tanısı konmamış KBH hastalarında hemoglobin düzeyinin ölçülmesini, ancak evre 3 KBH hastalarında yılda en az bir kez, diyalize girmeyen evre 4-5 KBH hastalarında yılda en az 2 kez ve hemodiyaliz (HD) veya periton diyalizi (PD) uygulanan evre 5 KBH'li hastalarda en az her 3 ayda bir ölçülmeli. ESA ile tedavi edilmeyen anemili KBH hastalarında, klinik olarak endike olduğunda Hb seviyeleri ölçülmelidir; diyalize girmeyen evre 3-5 KBH hastalarında en az 3 ayda bir (CKD-ND)) veya PD'de evre 5D ve HD'de 5D CKD hastalarında her ay. Buna karşılık, ESA tedavisi gören anemisi olan hastalarda Hb düzeyleri düzeltme aşamasında ayda bir ve idame aşamasında ise : KBH hastalarında (diyalizde değil)ve PD alan hastalarda en az 3 ayda bir, KBH-5D alanlarda en az ayda bir şeklinde ölçülmelidir [26].

2.2.10.Eritropoetin (EPO)

EPO, 165 amino asitlik yüksek oranda glikozillenmiş bir moleküldür. Yapısında bulunan amino asit dizisi reseptör bağlanması için önemlidir, 4 karbonhidrat zinciri ise molekülün metabolizmasını etkiler. Eritropoietin üretimi, yetişkinlerde birincil olarak renal kortikal interstisyel hücrelerde meydana gelir. İkincil küçük bir eritropoetin üretimi kaynağı karaciğerdir. İlginç bir şekilde, böbreklerin yokluğunda hepatik eritropoetin üretimi önemli ölçüde artabilir. Sentezin ardından, eritropoetin doğrudan kan dolaşımına salgılanır; üretildiği hücrelerin içinde depolanmaz. Rekombinant eritropoietin ve muhtemelen doğal eritropoietin, yaklaşık 5 ila 12 saatlik bir yarı ömre sahiptir. Bazal koşullar altında, serum eritropoietin konsantrasyonu sabittir ve düşük seviyelerde (10-30 U/L) mevcuttur. Aneminin varlığında serum eritropoietini keskin bir şekilde 1000 U/L'yi aşabilen konsantrasyonlara yükselebilir. Eritropoetin konsantrasyonlarının kullanılan teste göre değiştiği unutulmamalıdır. Daha eski tahlillerin normal aralığı 10 ila 30 U/L idi. Daha eski tahlillerin normal aralığı 10 ila 30 U/L idi. Daha yeni tahlillerin alt sınırlar için yaklaşık 2 ila 4 U/L ve üst sınırlar için 12 ila 18 U/L arasında değiştiği bildirilmiştir. Eritropoetin etkisi, kemik iliği eritroid öncü hücrelerinin hücre zarlarında en yüksek miktarlarda bulunan eritropoietin reseptörü ile etkileşiminden sonra meydana gelir. Reseptörler dimerler gibi görünür, ancak ligand eritropoietinin bağlanmasından sonra reseptörün homodimerik yapısında konformasyonel bir değişiklik olur. Bu aktive edilmiş eritropoietin-reseptör etkileşimi, kritik bir sinyal iletimi kaskadı ile sonuçlanır. Sonuçta, hücre bölünmesi artar ve kırmızı kan hücresi öncüllerinin ömrü uzar. Bu durum, özellikle eritropoietin reseptörlerinin yüksek hücre yüzeyi konsantrasyonlarını eksprese eden BFU-E ve CFU-E (sırasıyla patlama oluşturan birim ve koloni oluşturan birim eritroid) olarak bilinen eritroid progenitörleri için geçerlidir. Dikkat çekici bir şekilde, reseptörüne bağlandıktan sonra, eritropoietin hızla kaybolur, bu da hücre içi düzenleyici bir mekanizmanın rol oynadığını düşündürür [25].

Şekil 9: Eritropoez süreci [27]



Tablo 9: Eritropoietinin (EPO) insan kemik iliği eritroid progenitörleri ve hematopoietik olmayan dokulardan türetilen MKH'ler üzerindeki pleiotropik biyolojik fonksiyonları[28]

1. Eritroid progenitörlerinin olgun kırmızı kan hücrelerine (RBC'ler) çoğalması, hayatta kalması ve farklılaşmasının uyarılması yoluyla kemik iliği eritropoezi
2. Osteoblast kemik oluşturma aktivitesinin aktivasyonu ile kemiğin yeniden şekillenmesi
3. Doğuştan ve kazanılmış bağışıklığın modülasyonu ve inflamasyonun inhibisyonu
4. Mezenkimal kök hücrelerin (MKH'ler) endotelial transdiferansiasyonu yoluyla anjiyogeneze
5. Kas progenitörlerinin ve MKH'lerin farklılaşması yoluyla iskelet kası yaralanmalarında yara iyileşmesi
6. Kalp hücrelerinin hayatta kalmasını ve MKH'lerin endotelial transdiferansiasyonunu (anjiyogeneze) artırarak kalp iskemisinden korunma
7. Nöronların korunması yoluyla iskemik yaralanmalardan ve dejeneratif bozukluklardan beynin korunması
8. Adipogenezin, yağ birikiminin ve obezitenin inhibisyonu
9. Mitokondriyal biyoenerjentin aktivasyonu yoluyla enerji metabolizmasının düzenlenmesi

MKH: Mezenkimal Kök Hücre

Günümüzde EPO üretimindeki azalmadan, hipoksi ile uyarılan faktörün (HIF) baskılanması sorumlu tutulmaktadır. Bu baskılanma geri dönüşümlüdür. Böbrekteki EPO üretimi doku oksijenasyonu ile doğrudan ilişkili olduğundan; hematokritte azalma ya da arteriyel oksijen basıncında azalma EPO üretimini arttırır. HIF, EPO geninin üzerinde bulunduğu 7. kromozomun genetik düzenlemesinde rol oynar. HIF molekülleri alfa ve beta olmak üzere iki alt birimden oluşur. Alfa birimi yüksek oksijen basıncında stabil değildir. Beta birimi ise nükleusta bulunur. Oksijen basıncının düştüğü durumlarda HIF, transkripsiyonel olarak aktif ve hipoksiye duyarlı, spesifik DNA tanıma sekanslarına bağlanır. Bu bağlanma gen transkripsiyonunu arttırır; dolayısıyla EPO üretiminde de artışa yol açar. EPO eritropoetik hücreleri uyarak eritrositlerin olgunlaşmasında rol oynar[29].

2.2.10.1.Eritropoez Uyarıcı Ajanların(ESA) Renal Anemide Kullanımı

Eritropoietin, böbrek yetmezliğine bağlı anemi tedavisinde 1986 yılından beri tüm dünyada, yaygın olarak kullanılmaktadır. Ülkemizde EPO kullanan hasta oranı 1991 yılında % 44 iken, bu oran 1999 yılında % 70'e çıkmıştır. Eritropoietin tedavisi böbrek yetmezliği olan hastalarda yaşam kalitesini, egzersiz kapasitesi ve toleransını artırmıştır ve anemi tedavisi dışında da iştah artışı, kognitif fonksiyonlar ve seksüel fonksiyonlarda düzelme,uzamış kanama zamanını kısaltma ve sol ventrikül hipertrofisinde gerileme (kan basıncı kontrolü ile birlikte) gibi olumlu etkileri de vardır. Eritropoietin tedavisi ile hastaların kan transfüzyonu ihtiyacı azalmıştır; bunun sonucu kan transfüzyonuna ait komplikasyonlar (demir yüklenmesi, viral enfeksiyonlar...) ve renal transplantasyon öncesi hastanın immün sisteminin uyarılması önlenmiştir [30].

ESA'lar genellikle kırmızı kan hücresi üretiminin bozulduğu durumlarda endikedir. ESA'lar için FDA onaylı iki ana endikasyon, kronik böbrek hastalığına sekonder anemi ve kanser hastalarında kemoterapinin neden olduğu anemidir.Onaylanan diğer endikasyonlar

arasında HIV enfeksiyonunda zidovudin tedavisine sekonder anemi, otolog kan transfüzyonu alan hastalarda destek, elektif cerrahi uygulanan anemik hastalar (hem ameliyat öncesi hem de ameliyat sonrası) prematüre bebeklerde anemi yer almaktadır[31].

Tablo 10: Eritropoietin (EPO) kullanım prensipler [26]

- | |
|--|
| <ol style="list-style-type: none">1.Hastanın tedavi öncesi hematokrit (Htc) değeri % 30'dan düşük olmalı2.Vücut depo demir durumu değerlendirilmeli ve takip edilmeli3.Hastada anemiye yol açabilecek diğer hastalıklar değerlendirilmeli ve tedavi edilmeli4.Kan basıncı kontrol altında tutulmalı5.Hastalar diyetle uyum konusunda eğitilmeli6.EPO uygun dozda ve cilt altı kullanılmalı7.Hedef Htc değeri % 30-33 olmalı, hastada angina pectoris, hipoksi, kalp yetmezliği gibi başka sorunlar varsa hedef Htc % 36'ya çıkılabilir8.Hastalar yakın izlenmeli ve tedavinin başarısız olduğu durumlarda EPO direncine yol açan hastalıklar araştırılmalı ve tedavi edilmelidir9.Olası yan etkiler bilinmeli ve hastalar yakından takip edilmelidir |
|--|

KBH'da aneminin diğer sebepleri dışlanıp eritropoietin eksikliğine bağlı olarak tanı koyulduktan sonra tedavide eritropoez stimüle eden ajanlar (ESA) kullanılır. Özellikle hemodiyaliz tedavisi alan hastalarda EPO tedavisinin verilebilmesi için hastanın yeterli demir deposuna sahip olduğu görülmelidir. Serum ferritin düzeyinin 100 ng/ml'nin üzerinde ve transferrin saturasyonu (TSAT) da %20'den fazla olmalıdır. Öncelikli olarak oral demir preparatları kullanılır. Yeterli cevap olmazsa o zaman intravenöz demir replasmanı uygun yaklaşım olacaktır[32].

Tablo 11: Kronik Böbrek Hastalığında Anemi için KDIGO Klinik Uygulama Kılavuzundaki bilgilere göre hedeflenen değerler [26]

	Hedef hemoglobin	Hedef ferritin	Hedef TSAF
Kronik böbrek hastalığı	> 10 g/dL	> 100 ng/mL	> %20
Son dönem böbrek hastalığı	10–11,5 g/dL	200–1.200 ng/mL	%30–%50

Hastada demir açığı olduğunu tespit edersek aşağıdaki formüle göre gerekli miktarı hesaplayabiliriz:

Toplam demir açığının (mg): Hastanın vücut ağırlığı x (normal hemoglobin değeri – hastanın hemoglobin değeri) x 2. 4 +500mg

Tablo 12: Kronik böbrek hastalığında aneminin ayırıcı tanısı

	Transferin saturasyonU(%)	Ferritin (ng/ml)	Hipokromik eritrositler (%)
Normal Bireyde Demir Eksikliği	<16	<15	>10
KBH	<20	<100	>5
Fonksiyonel Demireksikliği	<25	>100	>2.5
İnflamatuvar Hastalıklar	<20	>100	-

ESA tedavisiyle esas olarak National Kidney Foundation- Kidney Dialysis Outcome Quality Initiation (NKF-KDOQI) kılavuzunda da önerildiği gibi Hb değerinin 11-12 gr/dl aralığında tutulması hedeflenmektedir. Çünkü bunun sonucunda kan transfüzyonu ihtiyacı azalacak, transfüzyona sekonder gelişebilecek enfeksiyon, alloimmünizasyon, aşırı demir birikimi gibi durumlar da önlenecek, hastanın yaşam standartları daha kaliteli hale gelecek ve hastane yatışlarında da azalma söz konusu olacaktır.

Ülkemizde epoetin alfa, beta, zeta, darbopoetin alfa ve (sürekli eritropoetin reseptör aktivatörü)C.E.R.A olmak üzere 5 tip ESA preparatı bulunmaktadır. C.E.R.A ve Darbopoetin yarı ömrü daha uzundur. ESA preparatı seçilirken hastanın kilosu, hemodiyaliz tedavisi alıp almadığı, dozu ve uygulamanın ne sıklıkla yapılacağı tamamen hasta özelinde değerlendirilmelidir ve tedavinin cevabı da bu kriterlere göre değişkenlik sağlamaktadır[26].

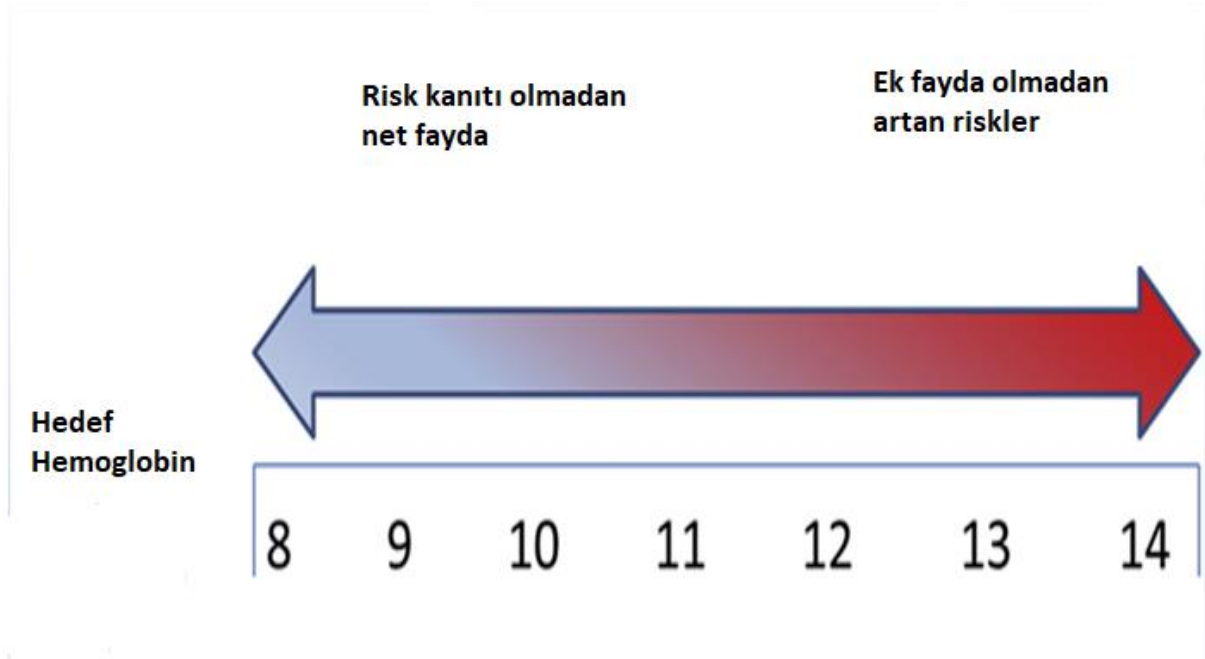
Kısa etkili EPO (epoetin-alfa veya beta) hastalara subkutan 100-150 IU/ kg/ hafta dozunda ve haftada 3 kez olarak uygulanır. Yarılanma ömrünü uzatmak için subkutan uygulama daha uygundur ve böylelikle daha düşük doz kullanımı ile daha ekonomik bir tedavi imkanı sunmaktadır [26].

Daha uzun etkili bir ajan olan darbopoetin ile tedavinin başlangıç dozu 0.25-0.75 mcg/kg/hafta, idame dozu ise 0.13-0.35 mcg/kg/haftadır. Darbopoetin genellikle hemodiyalize giren hastalarda haftada bir kez, prediyaliz KBH hastalarında da 4 haftada bir uygulanmaktadır[33]. Tedaviye yanıt varsa, Hb 2-4 haftada en az 0.5 g/dL artar. 6-8 hafta içerisinde beklenen yanıt olmazsa doz, haftada 300 ünite/kg'a kadar çıkartılır. 12. haftada hala Hb seviyesinde istenen artış olmayan hastalarda EPO tedavisine devam edilmemelidir. Tedavi başlangıcında Hb takipleri 15 günde, daha sonra ayda bir ve Hb seviyesi hedef değere ulaştıktan sonra ise iki aylık periyotlar halinde yapılmalıdır. Hb değeri 12 g/dl yi geçmeyecek seviyede tedavi ayarlanır [32].

Tablo 13: ESA kullanım dozları [25]

ESA	Hemodiyaliz	ND CKD
Epoetin alfa	50-100 U/kg, haftada 3	50-100 U/kg 1-2 hafta
Darbepoetin alfa	0.45 µg/kg haftada 1	0.45 µg/kg 2- 4 hafta
Methoxy polyethylene glyco	0.6 µg/kg, 2 haftada bir	0.6 µg/kg 2-4 hafta

KBH'li hastalarda ESA tedavisine ilişkin edinilen tüm bilgiler, başlangıç Hb konsantrasyonları < 10 g/dL olan ve orta düzeyde tedavi hedefleri olan hastalar için açık faydalar olduğunu göstermektedir. Buna karşılık, Hb > 13 g/dL'ye kadar uzatılmış tedavide riskler mevcuttur. 10 ila 13 g/dL arasındaki Hb hedefleriyle tedavi edilen hastalarda göreceli fayda ve risk dengesi konusunda daha az açıktır. Hb konsantrasyonu 11 g/dL'yi aşp 13 g/dL'ye yaklaştıkça tedavinin potansiyel yararlarının azaldığı ve risklerin arttığı muhtemelen doğrudur. Önerimiz, hastalara tedavinin faydalarını sağlarken potansiyel riskleri de azaltmak amacıyla 10 ila 11,5 g/dL'lik bir Hb konsantrasyonu hedeflemektir. Tüm tıbbi tedavilerde olduğu gibi klinik karara ihtiyaç vardır. Hb hedefinin bireyselleştirilmesi hasta özelliklerine göre düşünülebilir [25].



Şekil 10: Hedef hemoglobin değerine göre uygulanan ESA'nın oluşturduğu etkiler [25]

rhEPO kullanımının yaygınlaşması ile birlikte hem hastaların kan transfüzyonu ihtiyacı azaldı, hem de hastaların yaşam kalitesi ve zihinsel fonksiyonlarında ciddi olumlu etkiler görüldü. Hastaların birçoğunda sol ventrikül hipertrofisinde azalma, hastaneye yatış ve mortalite oranlarında azalma görüldü. Fakat daha sonra yapılan randomize kontrollü çalışmalar çok yüksek hemoglobin düzeyleri belirlenip bu ajanlar yüksek dozlarda verildiğinde enjeksiyon yerinde tromboz, serebrovasküler inme ve kardiyovasküler hastalık oranlarında artış olduğunu gösterdi [34].

2.2.10.2.ESA Direnci

ESA direnci veya aşırı duyarlılık, ESA'nın normalden daha yüksek dozlarda kullanılmasına rağmen hasta istenen serum hemoglobin (Hb) konsantrasyonuna ulaşamadığında veya önerilen Hb konsantrasyonunu korumak için giderek daha yüksek dozlar gerekli olduğunda ortaya çıkar. Bu durumun altında yatan patofizyolojik mekanizmalar henüz tam olarak aydınlatılamamıştır; ancak kronik hastalık anemisine neden olan süreçler rol

oynamaktadır.EPO direnci, artan kan basıncı (artmış kardiyovasküler risk), artan kan viskozitesi (endotelyal stres) ve artmış trombosit fonksiyonu (protrombotik etki) ile olan ilişkisi nedeniyle KBH hastalarında ölüm riskini artırır [35].

EPO direncinin başlıca sebebi; demir eksikliğidir. Bunun yanında diğer nedenler ise; diyaliz yetersizliği, enfeksiyon ve inflamasyon varlığı, sekonder hiperparatiroidizm, B12 ve folik asit eksikliği, RAAS inhibitörleri kullanımı, hemoliz, EPO antikorlarının varlığı, hemoglobinopatiler, primer kemik iliği hastalıkları, genetik hastalıklar, kronik kan kayıplarıdır[33].

KDIGO kriterlerine göre ESA direnci şu şekilde tanımlanmıştır:

- Haftada 500 ünite /kg eritropoietin (yaklaşık 20.000 birim/hafta) ve haftada 1.5 mcg/kg darbepoetin alfa (yaklaşık 100 mcg/hafta) ile istenen hemoglobin konsantrasyonunun sağlanamaması veya sürdürülememesi
- Uygun kiloya göre hesaplanan dozun ilk ayından sonra Hb konsantrasyonunda artış olmaması ve/veya hastanın başlangıçta stabil olduğu dozun yüzde 50'sine kadar ESA dozlarında iki artış gerektirmesi.

ESA'ya dirençli bir hastanın pratik tanımı, belirli bir tesiste hastaların yüzde 90'ına verilenden daha yüksek bir doza ihtiyaç duyan bir hastadır [26].

2.2.10.3.ESA Direncini Etkileyen Faktörler

Demir Eksikliği :Kronik böbrek yetmezliğinde anemi riskini önemli ölçüde artırır ve kronik böbrek yetmezliği evrelerinde EPO'ya karşı direncin nedensel bir faktörü olarak kabul edilir.

Bu, gerçek bir demir deposu yetersizliğinden (mutlak demir eksikliği) veya mevcut demir depolarının kullanımını engelleyen bir görelî (işlevsel) eksiklikten kaynaklanıyor olabilir. CKD'de mutlak ve işlevsel demir eksikliğine, kan kayıpları, bozulmuş demir emilimi ve kronik inflamasyon dahil olmak üzere çeşitli risk faktörleri katkıda bulunur [36].

Kronik İnflamasyon: Çoğu CKD hastası, C-reaktif protein (CRP), interlekin (IL)-1, IL-6, interferon-gama (IFN-g) ve tümör nekroz faktörü-alfa (TNF- α) gibi inflamatuvar belirteçlerin artmış seviyeleriyle kronik inflamatuvar bir durum sergiler ve artan yaygınlık böbrek fonksiyonunun azalmasıyla ilişkilidir [37].

Üremik sendrom, kalp yetmezliği, inatçı enfeksiyonlar, diyalizör membranının biyouyumluluğu, kateter kullanımı, ileri glikasyon ürünlerinin birikimi ve glomerüler filtrasyon hızında (GFH) ilerleyici azalma, kronik böbrek yetmezliğinde inflamasyonun gelişmesine ve buna bağlı olarak inflamatuvar sitokinlerin üretimine katkıda bulunabilir[38].

Eritrosit progenitör hücrelerinin EPO'ya tepkisi, kronik hastalığın şiddeti ve dolaşımdaki sitokin miktarıyla ters orantılı görünmektedir. Yüksek IFN-g veya TNF- α konsantrasyonlarının varlığı, eritrosit koloni oluşturan birimlerin oluşumunu uyarmak için daha yüksek miktarda EPO'ya ihtiyaç duyulmasına neden olur [39].

HD hastalarında inflamasyon, esas olarak inflamasyon durumunun kemik iliğinin ESA'ya verdiği yanıtı azaltması, hepsidin upregülasyonu yoluyla demir regülasyonunu değiştirmesi ve/veya kırmızı kan hücresi/eritrosit hemolizine neden olması nedeniyle EPO direnciyle ilişkilendirilmiştir [40].

Sekonder Hiperparatiroidizm: KBH'nın son evrelerinde, paratiroid hormonu (PTH) sentezi ve salgılanması sürekli olarak uyarılır ve sekonder hiperparatiroidizme (HPTS) neden olurKBH'li hemodiyaliz hastalarında HPTS ile ilişkili aneminin klasik patogenezi, kemik iliği fibrozuna ve bunun sonucunda eritropoieze müdahaleye yol açan aşırı PTH salgılanmasıyla belirlenir. Bu nedenle,sekonder hiperparatiroidizm şiddeti ve artmış kemik iliği fibrozu, yeterli bir yanıt elde etmek için gereken EPO dozunu artırır. Bu yola ek olarak, PTH, endojen EPO sentezini baskılayan, kemik iliği eritroid progenitörlerini inhibe eden ve kırmızı hücre sağkalımını azaltan bir üremik toksin olarak tanımlanır. Yüksek FGF23 seviyeleri, bu hastalarda anemiye ve EPO direncine de katkıda bulunabilen kronik inflamasyona neden olur [41].

2.2.10.4.Eritropoetin Direnç İndeksi (ERI)

Eritropoetin direnç indeksi (ERI), haftalık vücut ağırlığına göre ayarlanmış epoetin dozunun (ünite/ hafta), hemoglobin konsantrasyonuna (gram/ desilitre) bölünmesiyle hesaplanır. Darbopoetin kullanan hastalar için ERI hesaplanırken ise haftalık doz 200 ile çarpılarak yaklaşık olarak eşdeğer eritropoetin değeri hesaplanır ardından bu değer baz alınarak ERI değeri hesaplanır [42].

Hemodiyaliz hastalarında ERI ile sol ventrikül hipertrofisi (LVH), kardiyovasküler (KV) fonksiyon ve KV olayları arasındaki ilişkiyi inceleyen bir dizi çalışma yapılmıştır. Daha yüksek ERI değerleri, LVH, LV sistolik disfonksiyonu ve KV olayları ile ilişkilidir. ERI'nin izlenmesi, hemodiyaliz hastalarında EPO direncinin erken tespitine ve yönetimine yardımcı olabilir [43].

Kronik Böbrek Hastalığı Olan Hastalarda Enfeksiyonlara Yatkınlık

Hastaneye yatışların temel nedeni ve SDBY hastalarında ikinci yaygın ölüm nedeni enfeksiyonlardır. Diyaliz hastalarında yıllık ölüm oranı genel popülasyonla karşılaştırıldığında sepsis nedeniyle daha yüksektir. Diyalize bağımlı olmayan KBH evre 4 ve 5 yaşlı erişkinlerde kan dolaşımı enfeksiyonu riski de gözlenmektedir. Enfeksiyonlar öncelikle polimorfonükleer lökositler bozulmuş fonksiyonların bir sonucu olarak gelişir. Enfeksiyonlara zemin hazırlayan faktörler arasında T lenfosit ve dentritik hücrelerinin disfonksiyonudur. Üremik toksinlerin birikmesi, aşırı demir yükü, böbrek anemisi, diyaliz cihazı biyouyumsuzluk, damar yolu ile ilişkili enfeksiyonlar veya D vitamini eksikliği gibi ek faktörler de SDBY enfeksiyon gelişimine de katkıda bulunabilir [17].

2.2.11.COVID-19

SARS-CoV-2 ilk olarak Aralık 2019'un başlarında Çin'in Hubei Eyaleti, Wuhan'da rapor edildi ve daha sonra koronavirüs hastalığı 2019 (COVID-19) olarak adlandırılan bir solunum yolu hastalığı salgınına neden oldu. Hastalığın Çin dışına hızla yayılması, Dünya Sağlık Örgütü'nün (WHO) 30 Ocak 2020'de Uluslararası Önem Arz Eden Kamu Sağlığı Acil Durumu (PHEIC) ilan etmesine ve ardından 11 Mart 2020'de pandemiye yol açtı.14 Temmuz 2022 itibarıyla dünya çapında 559,5 milyondan fazla COVID-19 enfeksiyonu vakası ve 6,3 milyon ölüm rapor edildi; bunların çoğu ABD'de yaşayan insanları içeriyordu, ardından Hindistan, Brezilya ve Fransa'da yaşayanlar geliyordu [44].

COVID-19'un klinik spektrumu, asemptomatik veya az semptomlu formlardan, mekanik ventilasyon gerektiren akut solunum yetmezliği, septik şok ve çoklu organ yetmezliği ile karakterize klinik hastalığa kadar değişmektedir.

Ulusal Sağlık Enstitüleri (NIH), klinik semptomları, laboratuvar ve radyografik anormallikleri, hemodinamikleri ve organ fonksiyonlarını içeren mevcut hastalığın ciddiyetine dayanarak, COVID-19'u 5 farklı türe sınıflandıran kılavuzlar yayınladı.

Asemptomatik veya Presemptomatik Enfeksiyon : SARS-CoV-2 testi pozitif olan ve COVID-19 ile uyumlu herhangi bir klinik semptomu olmayan kişiler.

Hafif hastalık : Ateş, öksürük, boğaz ağrısı, halsizlik, baş ağrısı, kas ağrısı, mide bulantısı, kusma, ishal, anosmi veya tat alma duyusunda bozukluk gibi COVID-19 semptomları olan ancak nefes darlığı veya anormal göğüs görüntülemesi olmayan kişiler.

Orta dereceli hastalık : Alt solunum yolu hastalığının klinik semptomları veya radyolojik kanıtları olan ve oda havasında oksijen saturasyonu (SpO_2) ≥ 94 olan kişiler.

Şiddetli hastalık : Oda havasında SpO_2 değeri ≥ 94 'ün altında olan, arteriyel oksijen kısmi basıncının solunan oksijen fraksiyonuna oranı (PaO_2 / FiO_2) 300'den az olan kişiler , solunum

frekansının 300'den fazla olduğu belirgin takipne 30 nefes/dakika veya toplam akciğer hacminin %50'sinden daha fazla akciğer infiltrasyonu.

Kritik hastalık : Akut solunum yetmezliği, septik şok veya çoklu organ fonksiyon bozukluğu olan kişiler. Şiddetli COVID-19 hastalığı olan hastalar, akut solunum sıkıntısı sendromunun (ARDS) gelişmesiyle kritik bir şekilde hastalanabilir. Bu genellikle semptomların başlamasından yaklaşık bir hafta sonra ortaya çıkar [45].

Ters transkripsiyon polimeraz zincir reaksiyonu (RT-PCR) testi, üst ve alt solunum yolu örneklerinde (örn. nazofaringeal ve orofaringeal sürüntüler), COVID-19'un kesin tanısı için kanıt sağlar. Akut faz reaktanları (APR'ler), enfeksiyöz ve enfeksiyöz olmayan koşulların neden olduğu inflamasyon sırasında serum konsantrasyonlarında önemli değişiklikler sergileyen inflamasyon biyobelirteçleridir. APR'ler erken teşhis, bulaşıcı hastalıkları bulaşıcı olmayanlardan ayırmak ve tedaviye yanıtı değerlendirmek için kullanılır. Önemli APR'ler arasında eritrosit sedimentasyon hızı (ESR), C-reaktif protein (CRP), laktat dehidrojenaz (LDH), fibrinojen, ferritin, prokalsitonin, D-dimer ve troponin bulunur . Tüm bu pozitif APR'lerin konsantrasyonları inflamasyon sırasında serumda artar. CRP, LDH, ESR, ferritin ve D-dimer ciddi COVID-19 pnömonisi ile ilişkiliydi. Bu biyobelirteçler prognozu değerlendirmek, klinik gidişatı tahmin etmek ve bu hastaların yönetimine ve tedavisine yardımcı olmak için kullanılabilir [46].

2.2.11.1. COVID-19 ve Anemi

COVID-19, dünya çapında önemli bir halk sağlığı tehdidi olmaya devam etmektedir. Artan araştırmalar, COVID-19'un anemi de dahil olmak üzere çeşitli komplikasyonlarla ilişkisini ortaya koymaktadır. Bu karmaşık ilişkiyi anlamak, hasta yönetimini ve sonuçları optimize etmek için kritik önem taşımaktadır. COVID-19 ve anemi arasındaki ilişki çok yönlüdür ve çeşitli mekanizmalarla aracılık edilir:

Bağıışıklık Sisteminin Dengesizliğı: Hem COVID-19 enfeksiyonu hem de anemi, sitokin fırtınaları ve aşırı bağıışıklık aktivasyonuna yol aarak bağıışıklık sisteminin dengesizliğıne katkıda bulunur. Bu durum iltihaplanma ve doku hasarına yol aarak anemiye katkıda bulunabilir.

Demir Dengesizliğı: COVID-19, makrofajlar tarafından demir birikimine ve bağırsak demir emiliminin azalmasına neden olarak demir homeostazını bozabilir. Bu durum, hemoglobin sentezi için gereken demir eksikliğine ve anemiye yol açabilir.

Trombotik Olaylar: COVID-19, kan pıhtılaşması riskini artıran trombotik olaylarla ilişkilidir. Anemi de tromboz riskini artırabilir ve bu da COVID-19 komplikasyonlarını daha da kötüleştirebilir.

COVID-19 Hastalarında Görülen Anemi Türleri:

Enflamatuvar Anemi: En sık görülen anemi türüdür ve sitokinler tarafından tetiklenen eritropoez baskılanması, kısalmış kırmızı kan hücre ömrü ve demir eksikliği ile karakterizedir.

Demir Eksikliği Anemisi (DEA): COVID-19'un neden olduğı iltihaplanma ve bağırsak fonksiyonlarının bozulması, demir emilimini ve hemoglobin üretimini etkileyerek DEA'ya yol açabilir.

Nadir Kalıtsal Anemi Vakaları: Orak hücre hastalığı gibi bazı nadir kalıtsal anemi türleri, COVID-19 ile daha şiddetli seyir ve komplikasyon riski ile ilişkilendirilmiştir.

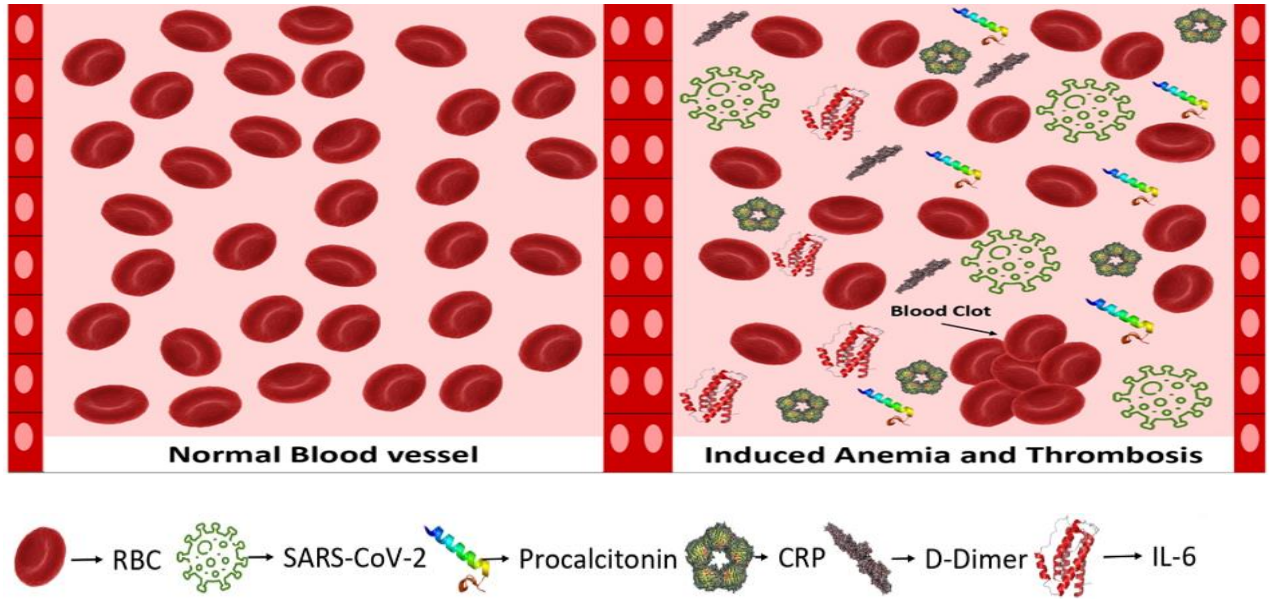
COVID-19 ve Anemi Hastalarında Gözlemlenen Bulgular:

Düşük hemoglobin seviyeleri

Artmış ferritin seviyeleri

CRP, IL-6 ve prokalsitonin gibi inflamatuvar belirteçlerin yükselmesi

COVID-19 ve anemi arasındaki karmaşık ilişki, hastaların prognozunu ve tedavi yaklaşımını önemli ölçüde etkileyebilir. Bu ilişkinin daha iyi anlaşılması, anemik COVID-19 hastalarında daha iyi sonuçlar elde etmek için kritik öneme sahiptir [47].



Şekil 11: Covid-19 ün kan hücrelerine etkisi [47]

C-Reaktif Protein (CRP), karaciğerde üretilen ve iltihap belirtici olarak bilinen bir proteindir. Bakteriyel enfeksiyonlara karşı güçlü bir yanıt olarak yükselirken, viral enfeksiyonlarda genellikle daha az artar. COVID-19'da CRP seviyeleri karmaşık bir rol oynar ve hastalığın şiddetini ve prognozunu değerlendirmede yardımcı olabilir. Yüksek CRP seviyeleri, daha şiddetli hastalık ve daha yüksek komplikasyon riski ile ilişkilidir. COVID-19 hastalarının çoğunda CRP seviyeleri Makrofaj Aktivasyon Sendromu (MAS), akciğer hasarı ve yaşlılığa bağlı olarak anormal yükselebilir [48].

3. MATERYAL METOT

Çalışmamız Yeditepe Üniversitesi Girişimsel Olmayan Klinik Araştırma Kurulu 09/02/2024 tarih ve 202301Y0547 numara ile alınan onay sonrası başlamıştır. Mart 2020 – Ağustos 2022 tarihleri arasında Türkmed Kartal Diyaliz Merkezi ve Uğur Pendik Diyaliz Merkezi 'nde düzenli diyaliz tedavisi altında olup ESA tedavisi alan hastalarda yapılan retrospektif bir çalışmadır.

(Çalışmaya katılan tüm gönüllülerden aydınlatılmış gönüllü onam belgesi alındı.)

Gönüllülerin Araştırmaya Dahil Etme Ve Hariç Tutma Kriterleri

Gönüllülerin araştırmaya dahil etme kriterleri:

- Kronik hemodiyaliz tedavisi almak (6 aydan uzun),
- EPO tedavisi almak (Kidney Disease: Improving Global Outcomes (KDIGO) Anemi kılavuzu baz alınarak başlanmış hastalar),
- Covid 19 PCR (+) olup hafif-orta hastalık
- 18 yaşından büyük olmak
- Hastanın çalışmaya katılmaya gönüllü olması,

Dahil edilmeme kriterleri:

- Aktif veya gizli kanama,
- Covid19 enfeksiyonu ağır ve kritik hastalık olarak geçirenler
- Hemoglobinopatiler, hemolitik anemiler veya kemik iliği hastalıkları
- Son 6 ay içinde kırmızı kan hücresi transfüzyonu
- Malignite öyküsü,
- Son dönem karaciğer hastalığı veya kronik hipoksi

Çalışmaya aynı merkezde düzenli olarak haftada üç kez diyalize (>6ay) giren hastalar ve aynı zamanda ESA tedavisi uygulanan hastalar alındı. Hastaların Kt/V>1,2 idi. Hastaları Covid 19 PCR +/- ne göre gruplandırıldı. COVID 19 (+) (Covid grubu) 45, COVID 19(-) Kontrol grubu 44 olmak üzere toplam 89 kişinin hasta dosyalarında, yaş, kilo, cinsiyet, hemoglobin, haftalık uygulanan ESA dozu, CRP, demir, TDBK, ferittin, albmin gibi tıbbi verileri tıbbi dosyalarından alındı. Covid grubu hastalarının enfeksiyondan önceki 3 ay ve 3 ay sonrasındaki değerleri ve Kontrol grubu hastalarının da ardışık 6 ay boyuncaki verileri kullanıldı, ERI 'leri hesaplandı. Covid grubu hastaları preenfeksiyon ve post enfeksiyon dönem olarak incelendi.

4. İSTATİSTİKSEL YÖNTEM

İstatistiksel analizlerin, Statistical Package for Social Sciences for Windows ver. 16.0 (SPSS Inc.,Chicago, IL, USA) programıyla yapıldı. Normal dağılan parametrik verilerin ortalama $\pm$ SD,normal dağılmayan non-parametrik verilerin median $\pm$ IQR (%25-75) şeklinde sunuldu.İstatistiksel değerlendirmeler, verilerin dağılım patternine göre uygun olan parametrik veya non-parametrik testler ile yapıldı. Gruplar arası karşılaştırmalar için, devamlı değişkenler için Student T testi, devamlı olmayan değişkenler için Fisher's exact test kullanıldı.Korelasyon analizleri için, non-parametrik veriler için Pearson korelasyon testi, parametrik veriler için ise Spearman korelasyon testinin uygulanması planlandı. $p \leq 0.05$ istatistiksel olarak anlamlı kabul edildi.

5. BULGULAR

Demografik Bilgiler

Tablo 14: Tüm hastaların demografik bilgileri

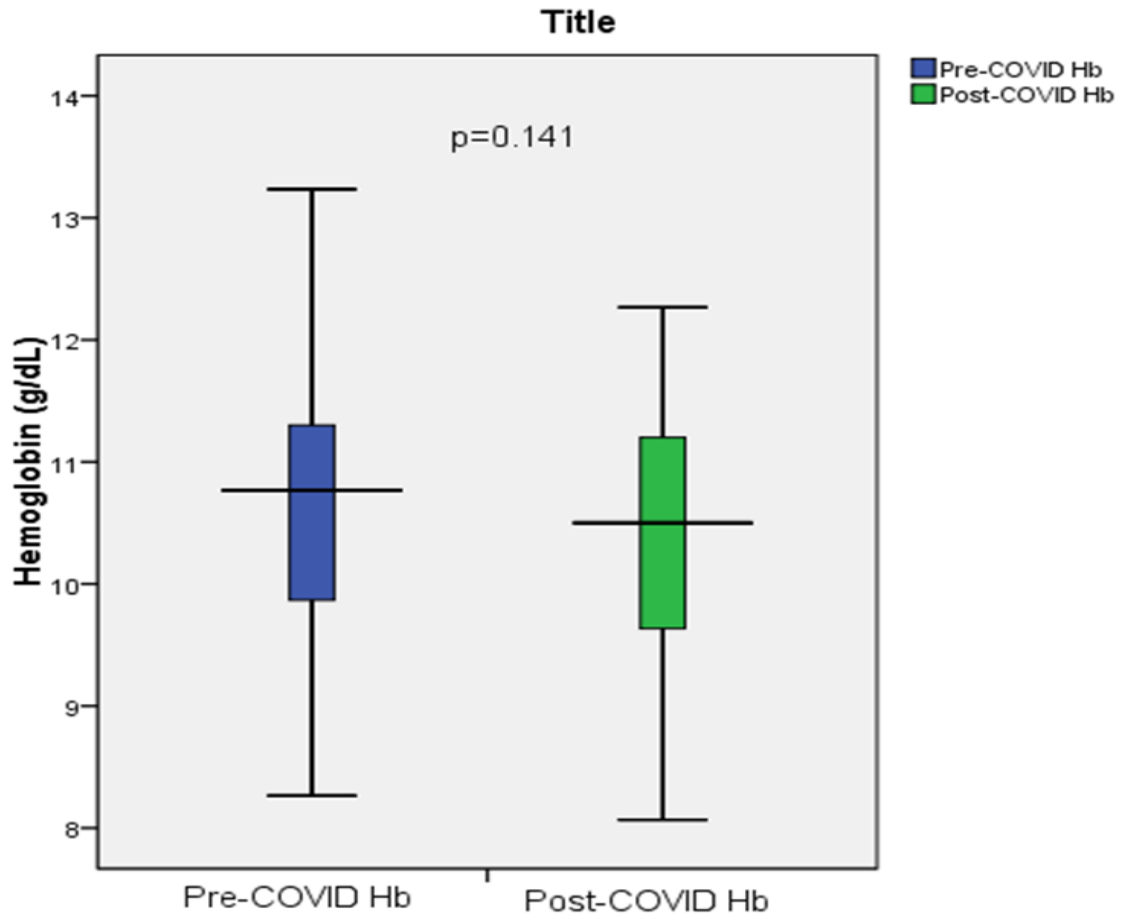
	Covid grubu %50,6(n=45)	Kontrol grubu %49,4(n=44)	Toplam %100(n=89)	P
CİNSİYET	K %53,3(n=24) E%46,7(n=21)	K %29,5(n=13) E %70,5(n=31)	K%41,6(n=37) E%58.4 (n=52)	0,03
YAŞ	61 $\pm$ 13 yıl	65 $\pm$ 11yıl	63 $\pm$ 12yıl	0,13
KİLO	74 $\pm$ 17 kg	67 $\pm$ 13kg	70,9 $\pm$ 15kg	0,06

COVID-19 grubunda kadın hastaların oranı daha yüksekken, kontrol grubunda erkek hastaların oranı daha yüksektir. Ayrıca, COVID-19 grubunda ortalama vücut ağırlığı daha fazla olduğunu bulduk. Ancak bu farklılıklar istatistiksel olarak anlamlı bulunmamıştır.

Laboratuvar Değerlerinin Karşılaştırılması

Tablo 15: Covid grubunda hemoglobin değerlerinin karşılaştırılması

	Preenfeksiyon	Postenfeksiyon	p
Hemoglobin (g/dl)	10,63±1,13	10,37±1,11	0,141



Şekil 11: COVID-19 grubunda enfeksiyondan önceki ve sonraki hemoglobin ortalamalarının karşılaştırılması. Grafik, COVID-19 enfeksiyonu sonrası hemoglobin seviyelerinde anlamlı bir düşüş olmadığını göstermektedir.

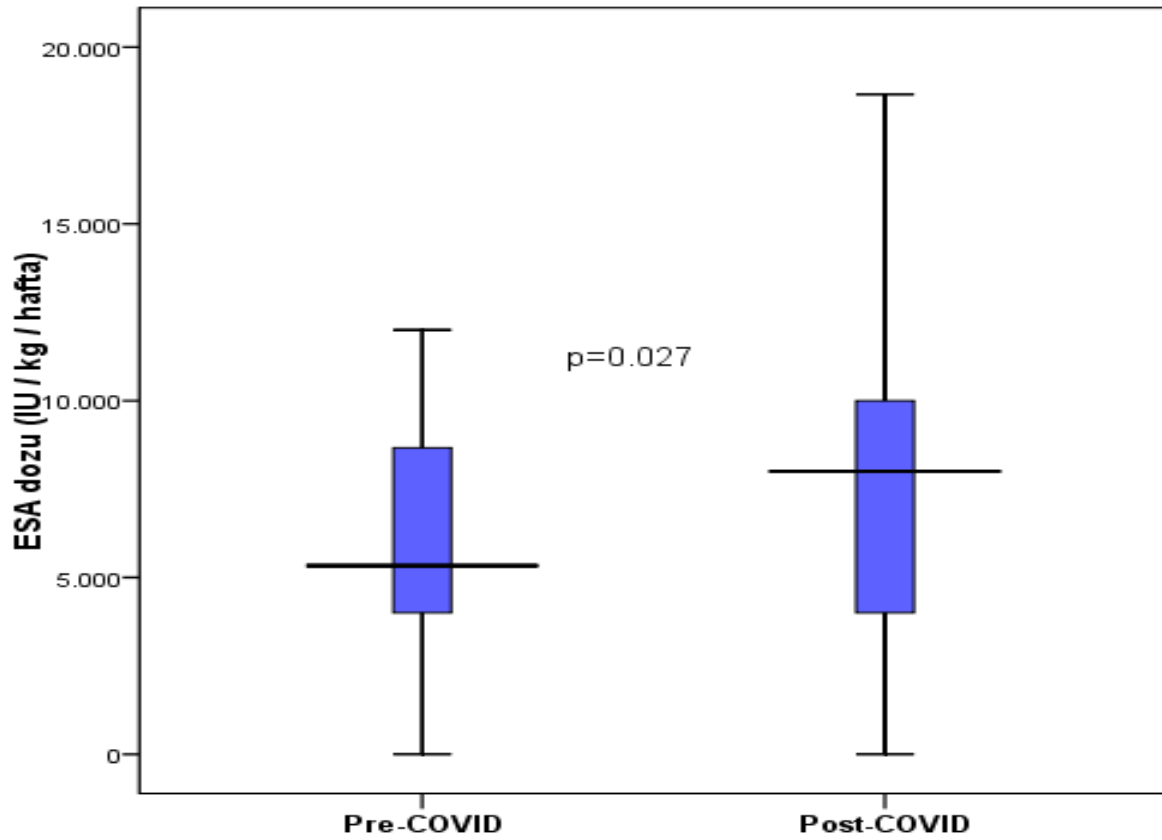
Tablo 16: Covid ve kontrol grubunda bazal hemoglobin ortalamalarının karşılaştırılması

	PreCovid Grubu	Kontrol Grubu	p
Hemoglobin (g/dl)	10,63±1,13	11,40±2,13	0,35

Covid ile kontrol grubunun hemoglobin değerleri karşılaştırıldığında istatistiksel olarak anlamlı bir fark bulunamadı.(p=0,35)

Tablo 17: Covid grubunun enfeksiyon öncesi ve sonrası ortalama ESA doz karşılaştırması

	Preenfeksiyon	Postenfeksiyon	p
ESA dozu (IU/kg/hafta)	5333(3666-9000)	8000(4000-10333)	0,027



Şekil 12: Covid grubunun enfeksiyon öncesi ve sonrası ortalama ESA doz karşılaştırması

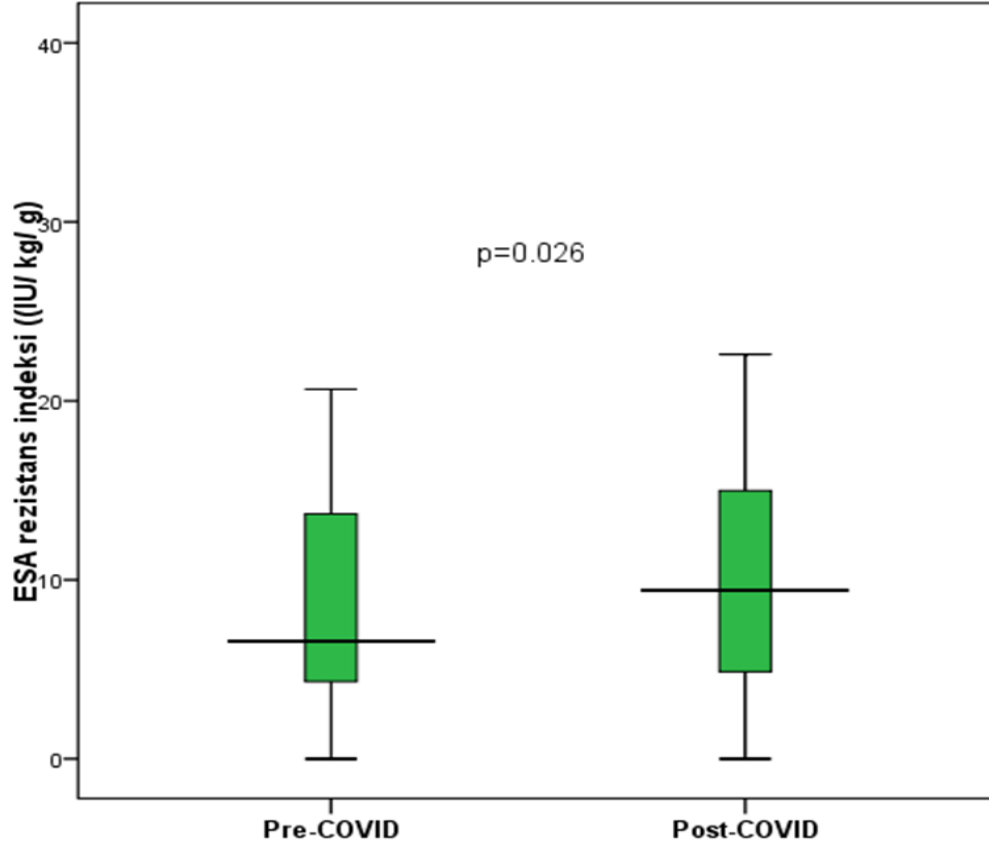
COVID-19 grubunda enfeksiyon sonrası ESA dozu anlamlı olarak artmıştır. Bu durum, COVID-19'un ESA direncine neden olabileceğini düşündürmektedir

Tablo 18: Covid grubunun enfeksiyonundan önceki ESA dozunun Kontrol grubuyla karşılaştırılması

	Preenfeksiyon	Kontrol Grubu	p
ESA (IU/kg/hafta)	5333(3666-9000)	6666(5000-8312)	0,42

Tablo 19: Covid grubunda ESA rezistans indeksinin(ERİ) karşılaştırılması

	Preenfeksiyon	Postenfeksiyon	p
ERİ (IU/kg/hafta/g/dl)	6,5(14-15)	9,4(4,7-15)	0,026



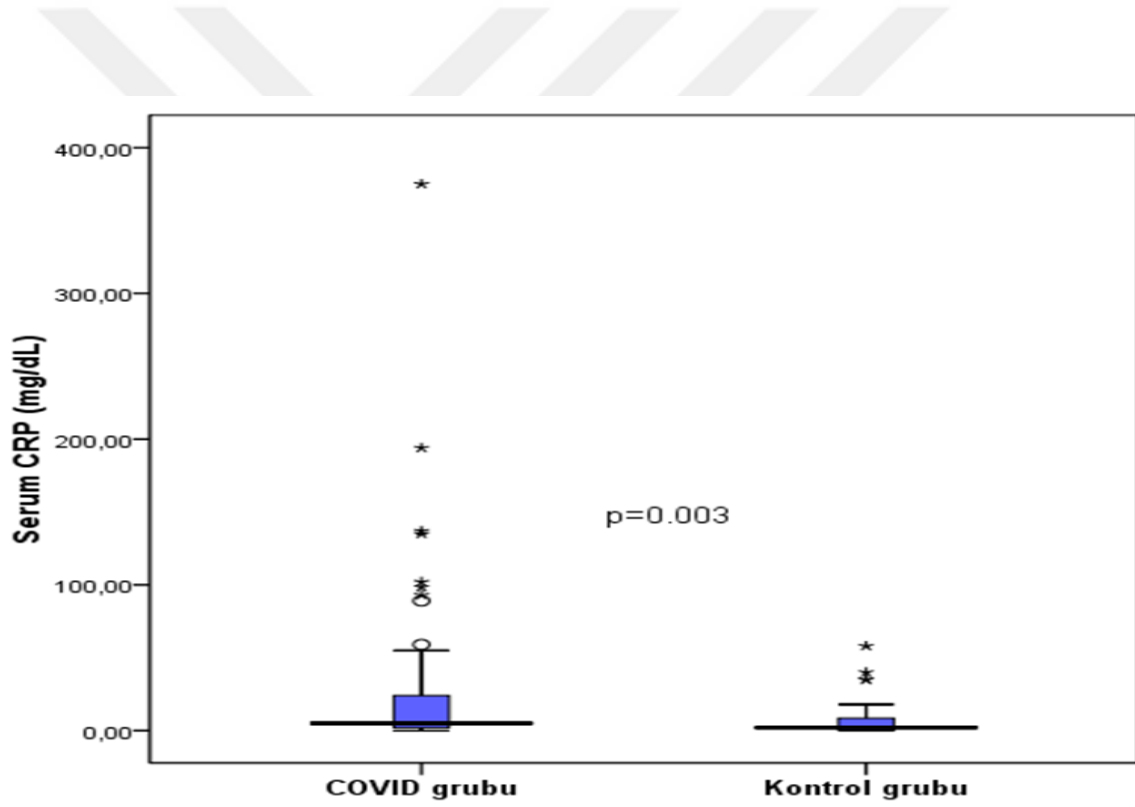
Şekil 13: Covid grubunda ESA rezistans indeksinin(ERİ) karşılaştırılması

Tablo 20: Covid grubunun enfeksiyon öncesi ve kontrol grubunun ESA rezistans indeksinin(ERİ)

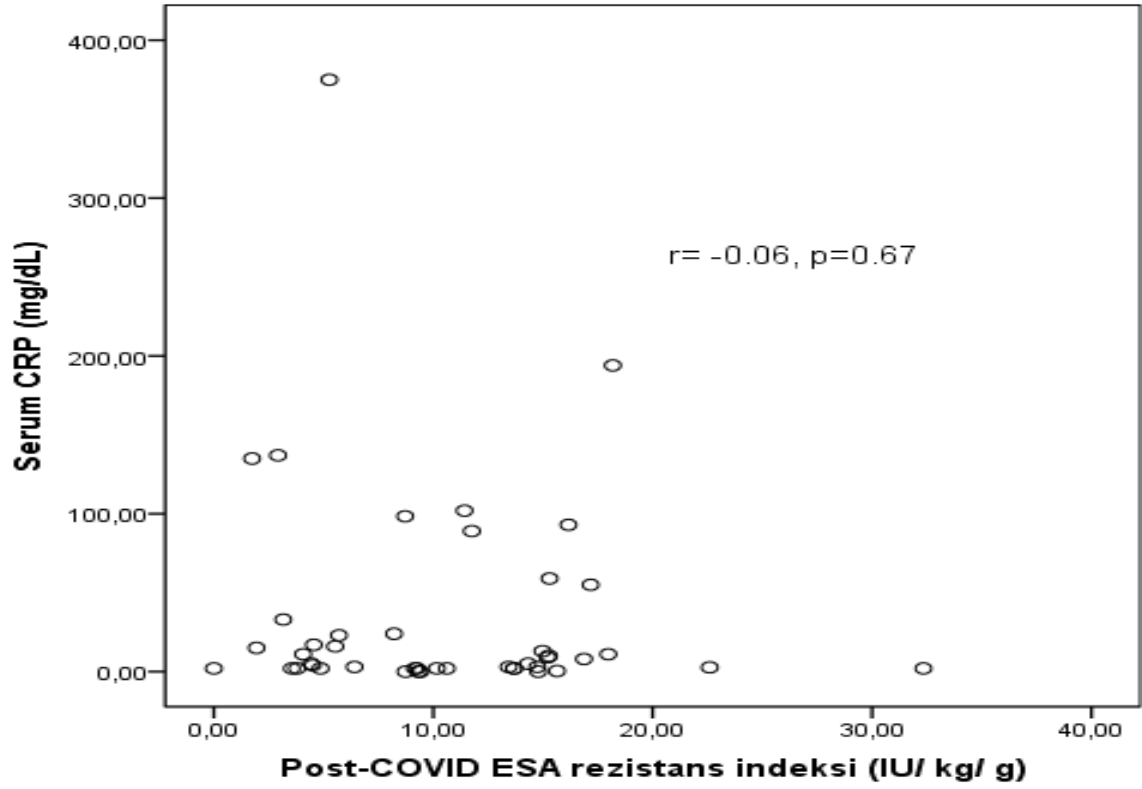
	Covid Preenfeksiyon	Kontrol Grubu	p
ERI (IU/kg/hafta/g/dl)	6,56(4,2-14,2)	8,95(5,6-12,9)	0,38

Tablo 21: Covid ve kontrol grubunun CRP değerlerinin karşılaştırması

	Covid Grubu	Kontrol Grubu	P
CRP (mg/l)	5(2-28)	2(0-8,7)	0,003

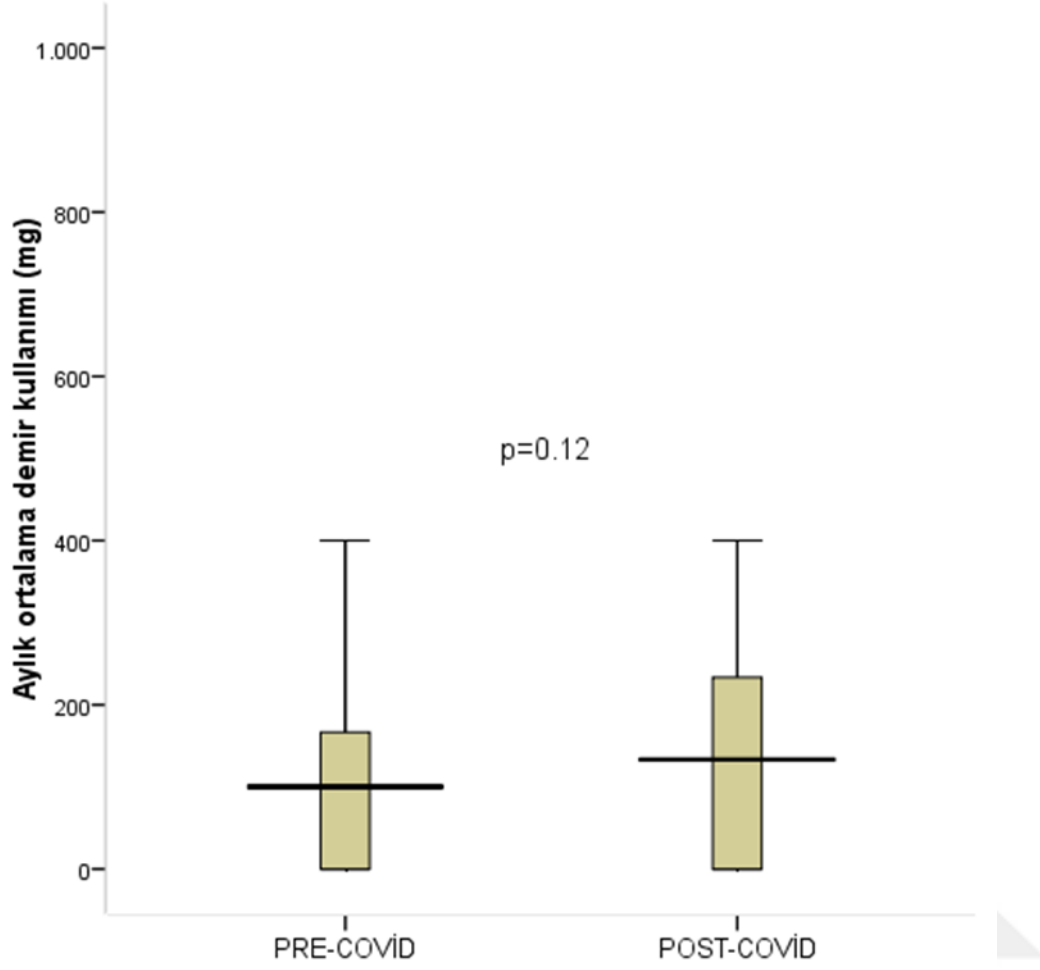


Şekil 14: Covid ve kontrol grubunun CRP değerlerinin karşılaştırması



Şekil 15: Covid grubunun CRP değerleri ile enfeksiyondan sonraki ERI değerleri

COVID 19 grubundaki hastalara takipleri sırasında gereken ferrik hidroksit sükroz tedavilerini karşılaştırdık. Uygulanan ortalama demir dozlarında preCovid ve postCovid grupları arasında istatistiksel olarak anlamlı fark yokken postCovid dönemde uygulanması gereken ferrik hidroksit sükroz dozunda artış tespit edilmiştir. (IQR 100(0-183) vs133(0-233)) (p=012).



Şekil 16: Covid grubunda enfeksiyondan önceki ve sonraki uygulanan demir tedavileri

Tablo 22: Kullanılan ESA çeşitleri

	Eritropoetin alfa	Darbopoetin
Covid Grubu	%73,3(n=33)	%26,7(n=12)
Kontrol Grubu	%22,7 (n=10)	%77,3 (n=34)

Tablo 23: Covid ve kontrol grubunun laboratuvar değerlerinin karşılaştırması

	COVİD GRUBU	KONTROL GRUBU
KREATİNİN1 (mg/dL)	8,6±1,9	8,3±2,2
KREATİNİN2 (mg/dL)	2,7±1	3,2±0,9
DEMİR (ng/mL)	54(36-68,5)	77(51-98)
TDBK (ug/mL)	193±52	199±35
FERRİTİN (ng/mL)	560(413-962)	790(548-1050)
ALBUMİN (g/dL)	3,9±0,3	3,9±0,3

Kreatin1: hastaların diyalize yapılmadan önceki kreatin değerleri

Kreatin2: hastaların diyaliz yapıldıktan sonraki kreatin değerleri

TDBK: Total Demir Baęlama Kapasitesi

6.TARTIŞMA VE SONUÇ

Kronik böbrek hastalığı, neden olduğu komplikasyonlar ve bu komplikasyonların yol açtığı mortalite ve morbidite nedeniyle önemli bir halk sağlığı problemi olarak kabul edilmektedir. Hastalığın ve komplikasyonlarının yönetimi maddi olarak da ciddi yüke neden olmaktadır. Dünya genelinde hemodiyaliz gibi renal replasman tedavisi gören hasta sayısı her yıl %6-7 oranında artmaktadır. Bu artışa göre, son dönem böbrek yetmezliği ve renal replasman tedavisi göz önüne alındığında KBH tedavisi için tıbbi maliyetler önemli bir sorun haline gelmiştir. KBH'nın tüm evreleri göz önüne alındığında toplam maliyetinin sağlık bütçesinin yüzde 20'sine ulaşabileceğini düşündürmektedir. KBH'da erken evrelerden başlayarak komplikasyonlara bağlı olarak morbidite ve mortalite artmıştır. Bu komplikasyonlar içinde ilk sırayı kardiyovasküler hastalıklar almaktadır. Diyalize başlayan hastaların ise yaklaşık yarısı 5 yıl içinde kaybedilmektedir. Hastalığın neden olduğu yüksek morbidite oranı KBH'lı hastaların iş gücüne katılımını da azaltmaktadır. Bu da ekonomik olarak ayrıca yük getirmektedir. Aynı zamanda hastalığın ağırlığı ve komplikasyonları nedeniyle hastaların sosyal hayatı da olumsuz etkilenmektedir. Bu nedenle erken tanı ve komplikasyonların doğru ve etkili yönetimi çok önemlidir [15].

KBH'da önemli komplikasyonlardan bir tanesi de anemidir. Anemi hem kardiyovasküler hastalıklara yol açması hem de hastanın yaşam kalitesini olumsuz etkilemesi nedeni ile önemlidir. Aneminin yönetiminde nedenlerin iyi tespit edilmesi ve uygun tedavi önemlidir. Anemiye yol açan demir eksikliği, hiperparatiroidi, B12 eksikliği, aktif enfeksiyon, malignite, talasemi taşıyıcılığı gibi bilinen faktörlerin tespit edilmesi tedaviyi planlamada önemlidir. Bununla birlikte bu faktörler düzeltilse de hastaların çoğu EPO eksikliği nedeniyle ESA tedavisi almaktadır. Hastaların bir kısmında ESA'ya direnç gelişmektedir. ESA direnci hastalarda anemi yönetimini zorlaştırmaktadır.

ESA direnci veya hiporeaktivitesi, hastanın normalden daha yüksek dozlarda ESA kullanımıyla bile istenen serum hemoglobin konsantrasyonuna ulaşamaması veya önerilen Hb konsantrasyonunu korumak için giderek daha yüksek dozların gerekli olması durumunda ortaya çıkar. Bu durumun altında yatan patofizyolojik mekanizmalar henüz tam olarak açıklığa kavuşturulmamıştır; ancak kronik hastalık anemisine neden olan süreçler rol oynar. EPO direnci, artan kan basıncı (artmış kardiyovasküler risk), artan kan viskozitesi (endotel stresi) ve artmış trombosit fonksiyonu (protrombotik etki) ile ilişkisi nedeniyle CKD'li hastalarda ölüm riskini artırır. Bu nedenle, bu ilaç sınıfının kullanımına verilen yanıtı değiştiren faktörlerin belirlenmesi ve aneminin tedavisinin faydalarını en iyi hale getirmeye yönelik stratejilerin geliştirilmesi esastır [35].

KBH'larında en sık mortalite ve morbidite sebebi kardiyovasküler bozukluklardır. KVH risk faktörleri, KBH olan hastalar ve genel popülasyonda benzer olsa da anemi ve kalsiyum / fosfor metabolizmasındaki değişiklikler gibi bir dizi üremi ile ilişkili risk faktörü vardır. Bu yüzden KBH'larında anemi tedavi yönetimi çok önemlidir.

COVID-19 pandemisi, dünya çapında önemli bir halk sağlığı sorununa yol açmıştır. Hemodiyaliz (HD) hastaları, COVID-19 enfeksiyonuna karşı artmış bir risk grubudur. Yapılan çalışmalara göre, COVID-19 enfeksiyonu, HD hastalarında anemiye şiddetlendirebilir. Bu duruma katkıda bulunan faktörler şunlardır: COVID-19 enfeksiyonu, demir metabolizmasını bozarak ve demir emilimini azaltarak demir eksikliğine, kan kaybına yol açabilen mikroanjyopatiye, EPO üretimini azaltarak anemiye katkıda bulunabilir.

Yüzyılımızın en önemli sağlık, finansal ve psikolojik travmasını oluşturan birçok açıdan zarar veren Covid pandemisinin kısa ve uzun vade etkileri net olarak aydınlatılabilmiş değildir. COVID-19 enfeksiyonunun EPO direncinin artmasına yol açtığı yapılan çalışmalarla gösterilmiştir. COVID-19 enfeksiyonun oluşturduğu bu durum, çeşitli mekanizmalarla açıklanabilir: enflamatuvar yanıt (CRP ve ferritin gibi inflamatuvar belirteçlerin artmasına bağlı hepsidin üretimini uyararak) demir metabolizmasını bozabilir, böbreklerde EPO üretimini azaltabilir ve EPO sinyal yolunda bozukluklara neden olabilir.

Çalışmamızda hemodiyaliz hastalarında inflamatuvar bir süreç olan Covid 19 enfeksiyon un renal anemi tedavisinde kullanılan ESA ya yanıt üzerine olan etkisini değerlendirdik.

'Uzun süreli COVID', 'kronik COVID' ve 'COVID sonrası sendromu' terimleri, virüse karşı artık pozitif olmayan kişilerdeki kalıcı COVID-19 bulgularını tanımlamak için tıbbi araştırmalarda sıklıkla kullanılır [49].

Jheng-Yan Wuve ark. çalışması aneminin COVID-19 sonrası durum için bir risk faktörü olabileceğini gösteren ilk büyük retrospektif kohort çalışmadır. 90-180 günlük bir süre boyunca SARS-CoV-2 enfeksiyonu olan 139 milyondan fazla hastadan veri içeren bir veri tabanı kullanmışlardır. Amaç beslenme eksikliği anemisi durumu ile SARS-CoV-2 enfeksiyonu olan hastaların akut sonrası sekelleri arasındaki olası ilişkiyi araştırmaktı. Hastalar anemi ve kontrol grubu göre iki gruba ayrılmıştır. Araştırma, anemi Grubu'ndaki hastaların COVID-19 sonrası durum her nedene bağlı hastaneye yatış ve her nedene bağlı ölüm riskinin kontrol grubuna kıyasla daha yüksek olduğunu bulmuştur. Bu, aneminin COVID-19 sonrası durum için bir risk faktörü olabileceğini göstermektedir [50]. Bizim çalışmamızda takip altındaki hemodiyaliz hastalarının altısında Covid-19 da önceki 3 ay süre zarfında ESA ihtiyacı yokken postenfektif

süreçte hemoglobindeki düşüşten dolayı ESA tedavisi uygulamaya başlanmış. Bu durum her ne kadar normal takiplerinde de görülebilse de bu çalışmada görüldüğü gibi postefektif dönemde hastaları olumsuz sonuçlardan korumak için anlamlı bir gösterge olabilir.

Türkiye'deki hemodiyaliz hastalarında COVID-19 sonrası dönemdeki semptomlar, tekrar hastaneye yatış ve mortalite dahil olmak üzere sonuçları araştırmaya yönelik yapılan çalışmada 47 merkezden 1223 HD hastasını (COVID-19 grubu: 635 hasta, COVID-19 olmayan grup: 588 hasta) içeriyordu. Grupların 28.ve 90. gün değerlendirmeleri karşılaştırılarak yapılmış. COVID-19 grubu, COVID-19 olmayan gruba göre 28. gün ve 28 ila 90 gün arasında daha yüksek ölüm oranlarına sahipti. COVID-19 grubu ayrıca daha yüksek tekrar hastaneye yatış oranlarına, solunum semptomlarının devam etmesine ve vasküler erişim sorunlarına sahipti. COVID-19 grubunun takiplerinde hemoglobin değerlerinin daha düşük ve medyan eritropoietin uyarıcı ajan dozları daha yüksek olduğu tespit edilmiş [51].

Faghih ve ark, COVID-19 nedeniyle hastaneye yatırılan 1274 ardışık hastanın verileri inceleyerek yaptıkları prospektif çalışmada aneminin, mortalite (OR: 1.68, %95 GA: 1.10, 2.57, P = 0.01), ventilatör gereksinimi (OR: 1.74, %95 GA: 1.19, 2.54, P = 0.004) ve yoğun bakım ünitesine yatış riski (OR: 2.06, %95 GA: 1.46, 2.90, p<0.001) ile bağımsız olarak ilişkili bulunmuş [52]. Çalışmalarla aneminin Covid -19 seyrini olumsuz etkilediğini gösterilmektedir. Covid-19 un etkileri özellikle kronik hastalığı olan hastalarda nasıl seyredeceği henüz tam netleşmemiş olsa da yapılan çalışmalarla anemiye sebep olabileceği gösterilmektedir.

Mokhtar Rashad ve arkadaşlarının, Bab El-Shaaria Üniversitesi Hastanesi Nefroloji Ünitesi'nde Ocak 2021 ile Nisan 2021 tarihleri arasında hemodiyaliz alan 90 anemik hastayı içeren retrospektif gözlemsel çalışmada hastalar COVID-19 pozitif (14'ü servis ,4'ü yoğun bakım, 2'si evde takip edilen toplam 20 hasta) ve kontrol grubu (70) olarak iki gruba ayrılmıştır. HD hastalarında COVID-19 enfeksiyonunun insidansını, özelliklerini ve sonucunu ve Eritropoietin (ESA) yanıtına etkisini incelemeyi amaçladıkları çalışmada hemodiyaliz hastalarında COVID-19 ile EPO Direnç İndeksi (ERI) arasında anlamlı yanıt bulunmuş ($p<0,01$) [53]. Covid-19 enfeksiyonun sebebiyle hastaneye yatışlarda ERI ile ilişkili olabilecek inflamasyon parametrelerinde (CRP) belirgin artışlar tespit edilmiştir. Yaptığımız çalışmaya ise hastane yatışı gerektirmeyen Covid-19 hastaların alınması, Covid-19'un bilinen diğer nedenlerden bağımsız olarak ERI 'ye neden olabileceği çıkarımını yapabiliriz.

Gembillo ve ark., bir COVID-19 enfeksiyonunun hemodiyaliz hastalarında anemi ve eritropoietin direnci üzerindeki etkisini incelediği çalışmada 6 aydan uzun süredir diyaliz tedavisi gören 25 hasta dahil edilmiş. Hastalar COVID-19 geçirmiş olanlar ve kontrol grubu olarak gruplandırılmış. Eritropoietin direnç indeksi, enfeksiyondan 3 ay önce ve 3 ve 6 ay sonra ölçülmüş. Covid 19 enfeksiyonu geçiren hastaların eritropoietin'e karşı daha yüksek direnç gösterdiğini ve enfeksiyondan aylar sonra bile daha yüksek dozlara ihtiyaç duyduğunu gösterilmiş; fakat iki grup arasında ERI açısından anlamlı bir fark bulunamamış [54]. Bu çalışmayla benzer ve daha fazla örneklemin olduğu çalışmamızda Covid 19 enfeksiyonu geçiren hastalarda hemoglobin düşüklüğü ve daha yüksek doz ESA ihtiyacı olduklarını tespit ettik. Covid 19 ve kontrol grubunda ERI açısından anlamlı fark bulduk($p=0,026$).

Okazaki ve ark., Japonya Fukuşima'daki Jyoban Hastanesi'nde 1 Nisan 2011'den 31 Haziran 2013 tarihlerinde 248 kronik HD hastası üzerinde prospektif bir kohort çalışması yürütmüşlerdir. Hasta demografik faktörleri, eşlik eden hastalıklar, diyaliz dönemi, vücut ağırlığı, ESA dozu ve hemoglobin konsantrasyonu ile ESA hiporeaktivitesi için bilinen risk faktörleri hakkında veriler toplanıp, ERI değerleri hesaplanmış. ERI yüksekliği ile mortalite ilişkili bulunmuştur($p=0,0121$) ve yüksek ERI, kronik inflamasyon (yüksek CRP) ve beslenme yetersizliği (düşük albümin) ile ilişkili bulunmuştur. Bu durum, ERI'nin sadece eritropoietin direncini değil, aynı zamanda genel sağlık durumunu da yansıtabileceğini göstermektedir [55].

Bergamaschi ve arkadaşlarının hastanede yatan 206 SARS-CoV-2 pozitif ve 71 Kontrol (SARS-CoV-2 negatif) hastasının hemoglobin g/dL (SD) değerleri sırasıyla 11,8 (23) ve 12,6 (18) $p=0,008$ ve hs-CRP mg/dL (IQR) değerleri 11,50 (6,07–16,78) ve 10,73 (7,03–15,75) $p=0,7566$ olarak sonuçlanan çalışmasında Covid 19 ve kontrol grubunda anemi açısından anlamlı fark tespit edilmiş fakat anemi ile CRP tekli korelasyonda anlamlı iken çoklu korelasyonda ilişkisiz bulunmuştur ($p=0,058$, $r=0,134$ -/-) [56].

Yılmaz ve ark, hemodiyaliz hastalarında eritropoez uyarıcı ilaç direncine hepsidin, nötrofil-jelatinaz ilişkili lipokalin ve transferrinin etkisini araştırmayı amaçladıkları çalışmada 63 kronik HD hastası ve 20 sağlıklı kontrol dahil edilmiş. Hastalar ESA tedavisi alan ve almayan gruplara ayrılmış., HD hastalarında serum hepsidin, NGAL ve ferritin düzeylerinin sağlıklı kontrollere göre anlamlı derecede yüksek olduğunu gösterdi. Serum transferrin düzeyleri yüksek ESA indeksi olan hastalarda daha düşüktü. ESA direnç indeksi ve CRP düzeyleri arasında anlamlı bir korelasyon bulundu. ERI'yi tahmin eden tek bağımsız değişken serum CRP olarak bulunmuş [57].

Teruel ve ark., 53 hemodiyaliz hastasında, C-reaktif protein düzeyini ve hemoglobin seviyeleri ile eritropoietin direnç indeksi arasındaki ilişkiyi hem çalışmanın başında hem de 6 ay ve 12 ay sonra tekrarlayarak incelemişler. CRP ve Hemoglobin Arasındaki İlişki ($r = -0.2950$, $p < 0.05$), CRP ve ERI Arasındaki İlişki ($r = 0.4378$, $p < 0.01$) olarak tespit etmişler [58]. Bizim çalışmamızda CRP ile postCovid ERI arasında anlamlı ilişki bulamadık ($p = 0.67$, $r = -0.06$).

Hemodiyaliz hastaları, diyalizörlerde kan tutulması, tekrarlanan flebotomi ve düşük dereceli gastrointestinal kayıplar nedeniyle yılda 2 g demir kaybederler [59]. Bu kayıplardan dolayı hemodiyaliz hastalarına uygun dozlarda parenteral demir tedavisi uygulanır. Çalışmamızdaki COVID 19 grubu hastalara takipleri sırasında gereken ferrik hidroksit sükroz tedavilerini karşılaştırdık. Uygulanan ortalama demir dozlarında preCovid ve postCovid grupları arasında istatistiksel olarak anlamlı fark yokken postCovid dönemde uygulanması gereken ferrik hidroksit sükroz dozunda artış tespit edilmiştir. (IQR 100(0-183) vs 133(0-233)) ($p = 0.12$).

Sonuç: COVID 19 enfeksiyonu geçiren hemodiyaliz hastalarının ESA ihtiyacını artırmaktadır. Diğer çalışmalarda ERI ile CRP arasında pozitif korelasyon gösterilmesine rağmen çalışmamızda aralarında bir ilişki saptamadık. Covid-19' un ESA direncine CRP dışında diğer inflamatuvar yolaklarla sebep olabileceğini düşündürebilir. Covid-19 enfeksiyonunun hemodiyaliz hastalarında ESA direnci üzerindeki etkilerinin daha iyi anlaşılması için ileri araştırmalara ihtiyaç vardır.

HD merkezlerinde 3 ayda bir kan tetkiklerinin yapılması, enfeksiyon geçirilen dönem ile bu periyotların her hastada denk gelmemesi, hastaların diğer kurumlarda yapılan geçmiş testlerinin görüntülenmesinde erişim kısıtlı olması çalışmamızın olumsuz yönleridir.

KAYNAKLAR

1. Lv JC, Zhang LX. Prevalence and Disease Burden of Chronic Kidney Disease. *Adv Exp Med Biol.* 2019;1165:3-15. doi: 10.1007/978-981-13-8871-2_1. PMID: 31399958.
2. Ammirati, AL (2020). Kronik böbrek hastalığı. *Brezilya Tabipler Birliği Dergisi* , 66 (Ek 1), s03-s09.
3. Gluba-Brzózka A, Franczyk B, Olszewski R, Rysz J. The Influence of Inflammation on Anemia in CKD Patients. *International Journal of Molecular Sciences.* 2020; 21(3):725.
4. Prof. Dr. Tekin AKPOLAT, P.D.C.U., HEMODİYALİZ HEKİMİ EL KİTABI. 2008.
5. KDIGO Clinical Practice Guideline for Anemia in Chronic Kidney Disease. 2012.
6. Mokhtar Rashad, M., Allam Mohamed, E., Ahmed Al Sayed, M. ve Said Al Shorbagy, M. (2023). HEMODİYALİZ HASTALARINDA COVID-19 ENFEKSİYONUNUN İNSİDANSI, ÖZELLİKLERİ VE SONUCU VE ERİTROPOİTEİN TEPKİSİ ÜZERİNE ETKİSİ. *El-Ezher Tıp Dergisi* , 52 (2), 675-686. doi: 10.21608/amj.2023.291687
7. da Silva SJR, do Nascimento JCF, Germano Mendes RP, Guarines KM, Targino Alves da Silva C, da Silva PG, de Magalhães JJF, Vigar JRJ, Silva-Júnior A, Kohl A, Pardee K, Pena L. Two Years into the COVID-19 Pandemic: Lessons Learned. *ACS Infect Dis.* 2022 Sep 9;8(9):1758-1814. doi: 10.1021/acsinfecdis.2c00204. Epub 2022 Aug 8. PMID: 35940589; PMCID: PMC9380879.
8. Arınsoy, T., Güngör, Ö., & Koçyiğit, İ. (2017). Böbrek Fizyopatolojisi. *Türk Nefroloji Derneği Yayınları* (s: 199-205). Erişim adresi: Böbrek Fizyopatolojisi, 10, 2017.
9. KDIGO Chronic Kidney Disease Guideline-2012).
10. Remuzzi, G., Benigni, A., & Remuzzi, A. (2006). Kronik nefropati ve diyabetin böbrek lezyonlarının ilerleme ve gerileme mekanizmaları. *Klinik araştırma dergisi* , 116 (2), 288-296.

11. Levey, AS, De Jong, PE, Coresh, J., El Nahas, M., Astor, BC, Matsushita, K., ... & Eckardt, KU (2011). Kronik böbrek hastalığının tanımı, sınıflandırılması ve prognozu: Bir KDIGO Tartışmaları Konferansı raporu. Böbrek uluslararası , 80 (1), 17-28.
12. Erol Karagözoğlu, B. Diyaliz hastalarında eritropoetin tedavisinin nutrisyon parametreleri ile ilişkisi
13. Temel Nefroloji kitabı 2019/nefroloji org, 285-317
14. Türk Nefroloji Derneği (2020) Registry Kitabı/nefroloji
15. PLANI, E. BÖBREK HASTALIKLARI ÖNLEME VE KONTROL PROGRAMI.
16. Seyahi, N., Koçyiğit, İ., Ateş, K., & Süleymanlar, G. (2022). Türkiye'de renal replasman tedavisinin güncel durumu: 2020 Türk Nefroloji Derneği Kayıt Raporu'nun özeti. Türk Nefroloji Dergisi , 31 (2), 103-109.
17. Floege, J., Johnson, RJ ve Feehally, J. (2010). Kapsamlı klinik nefroloji E-kitabı. Elsevier Sağlık Bilimleri.
18. Sarnak, M. J. (2003). Cardiovascular complications in chronic kidney disease. American Journal of Kidney Diseases, 41, 11-17.
19. Schunkert, H., & Hense, HW (2001). Anemi için ödenecek bir kalp bedeli. Nefroloji Diyaliz Transplantasyon, 16 (3), 445-448.
20. Lerma, EV, Rosner, MH ve Perazella, MA Güncel tanı ve tedavi: Nefroloji ve hipertansiyon.
21. Gluba-Brzózka, A., Franczyk, B., Olszewski, R. ve Rysz, J. (2020). CKD hastalarında inflamasyonun anemi üzerindeki etkisi. Uluslararası moleküler bilimler dergisi , 21 (3), 725.
22. Davalar, A., Egocheaga, MI, Tranche, S., Pallarés, V., Ojeda, R., Górriz, JL ve Portolés, JM (2018). Kronik böbrek hastalığı anemisi: Çalışma protokolü, yönetim ve nefrolojiye sevk. Nefrología (İngilizce Baskı) , 38 (1), 8-12.

23. Kronik Böbrek Hastalığında Anemi Nedenleri (Harrison Textbook of Internal Medicine 17th Edition Ch. 274 p1762-1763)
24. Shaikh H, Hashmi MF, Aeddula NR. Anemia of Chronic Renal Disease. 2023 Feb 24. In: StatPearls [Internet]. Treasure Island (FL): StatPearls Publishing; 2024 Jan—. PMID: 30969693.
25. Fishbane, S. ve Spinowitz, B. (2018). ESRD ve CKD'nin erken evrelerindeki anemiye ilişkin güncelleme: temel müfredat 2018. Amerikan Böbrek Hastalıkları Dergisi , 71 (3), 423-435.
26. Kronik Böbrek Hastalığında Anemi için KDIGO Klinik Uygulama Kılavuzu. 2012
27. Xing, X., Zhang, W. ve Sun, H. (2016). Renal anemi tedavisinde eritropoietinin rolü. Tropikal İlaç Araştırmaları Dergisi , 15 (5), 1083-1088.
28. Tsiftoglou, AS (2021). Eritropoietin (EPO), eritropoez, kemik yeniden şekillenmesi ve çok potansiyelli mezenkimal kök hücrelerin (MSC'ler) endotel transdiferansiasyonunun temel düzenleyicisi olarak: rejeneratif tıptaki çıkarımlar. Hücreler, 10 (8), 2140.
29. Kutuby, F., Wang, S., Desai, C., & Lerma, E. V. (2015). Anemia of chronic kidney disease. Disease-a-month: DM, 61(10), 421-424.
30. AKPOLAT, T., & TOKGÖZ, B. HEMATOLOJİK SORUNLAR VE ERİTROPOİETİN KULLANIMI.
31. Schoener, B. ve Borger, J. (2019). Eritropoietin uyarıcı ajanlar.
32. Eritrosit Hastalıkları ve Hemoglobin Bozuklukları-Ulusal tanı ve tedavi kılavuzu 2019, 98-101
33. Aygen, B. (2015). Evaluation and Treatment of Anemia in Chronic Kidney Disease (Kronik Böbrek Hastalıklarında Aneminin Değerlendirilmesi ve Tedavisi). Medicine Science, 4(3), 2678-2693.

34. Nakhoul, G., & Simon, JF (2016). Kronik böbrek hastalığı anemisi: Tedavi edin, ancak çok agresif değil. *Cleve Clin J Med* , 83 (8), 613-624.
35. Santos, EJP, Dias, RSC, Lima, JFDB, Salgado Filho, N. ve Miranda dos Santos, A. (2020). Kronik böbrek hastalığı olan hastalarda eritropoietin direnci: güncel perspektifler. *Uluslararası nefroloji ve renovasküler hastalık dergisi* , 231-237.
36. Mikhail, A., Brown, C., Williams, JA, Mathrani, V., Shrivastava, R., Evans, J., ... & Bhandari, S. (2017). Kronik Böbrek Hastalığı Anemisi üzerine böbrek derneği klinik uygulama kılavuzu. *BMC nefrolojisi* , 18 , 1-29.
37. Cobo, G., Lindholm, B. ve Stenvinkel, P. (2018). Son dönem böbrek hastalığı ve diyalizde kronik inflamasyon. *Nefroloji Diyaliz Transplantasyon* , 33 (ek_3), iii35-iii40.
38. Vianna, HR, Soares, CMBM, Tavares, MS, Teixeira, MM, & Silva, ACS (2011). Kronik böbrek hastalığında inflamasyon: sitokinlerin rolü. *Brezilya Nefroloji Dergisi* , 33 , 351-364.
39. Minoo, P., Zadeh, MM, Rottapel, R., Lebrun, JJ, & Ali, S. (2004). Sitokin reseptör sinyalleşmesinin negatif regülasyonunun yeni bir SHP-1/Grb2-bağımlı mekanizması: SHP-1 C-terminal tirozinlerinin sitokin sinyalleşmesindeki katkısı. *Kan* , 103 (4), 1398-1407.
40. Shah, HH, Uppal, NN ve Fishbane, S. (2020). İltihaplanma ve eritropoez uyarıcı ajan hiporeaktivitesi: kritik bir bağlantı. *Böbrek Tıbbı* , 2 (3), 245-247.
41. Tanaka, M., Komaba, H. ve Fukagawa, M. (2018). Hemodiyaliz hastalarında paratiroid hormonu ile anemi arasındaki ortaya çıkan ilişki. *Terapötik Aferez ve Diyaliz* , 22 (3), 242-245.
42. Okazaki, M., Komatsu, M., Kawaguchi, H., Tsuchiya, K., & Nitta, K. (2014). Eritropoietin direnç indeksi ve kronik hemodiyaliz hastalarının her nedene bağlı ölüm oranı. *Kan saflaştırma* , 37 (2), 106-112.

43. Chung, S., Song, HC, Shin, SJ, Ihm, SH, Park, CS, Kim, HY, ... & Kim, YK (2012). Eritropoietin direnç indeksi ile kronik hemodiyaliz hastalarında sol ventrikül kütlesi ve fonksiyonu ve kardiyovasküler olaylar arasındaki ilişki. *Hemodialysis International* , 16 (2), 181-187.
44. Ribeiro da Silva, SJ, Frutuoso do Nascimento, JC, Germano Mendes, RP, Guarines, KM, Alves da Silva, CT, da Silva, PG, ... & Pena, L. (2020). COVID-19 Pandemisinde İki Yıl: Öğrenilen Dersler. *ACS BULAŞICI HASTALIKLAR*.
45. Cascella M, Rajnik M, Aleem A, ve diğerleri. Koronavirüsün (COVID-19) Özellikleri, Değerlendirmesi ve Tedavisi [Güncellendi 2023 Ağustos 18]. İçinde: StatPearls [İnternet]. Treasure Island (FL): StatPearls Publishing; 2024
46. Sayit, AT, Elmalı, M., Deveci, A. ve Gedikli, O. (2021). COVID-19 pnömonisi olan ve olmayan hastalarda akut faz reaktanları ile prognoz arasındaki ilişki. *São Paulo Tropikal Tıp Enstitüsü Dergisi* , 63 , e51.
47. Abu-Ismael, L., Taha, MJ, Abuawwad, MT, Al-Bustanji, Y., Al-Shami, K., Nashwan, A. ve Yassin, M. (2023). COVID-19 ve anemi: Şimdiye kadar ne biliyoruz?. *Hemoglobin* , 47 (3), 122-129.
48. Luan, YY, Yin, CH ve Yao, YM (2021). COVID-19 ve Diğer Viral Enfeksiyonlarda C-Reaktif Protein Konusundaki Gelişmeleri Güncelleyin. *Front Immunol.* 2021; 12: 720363.
49. Qian, GQ, Yang, NB, Ding, F., Ma, AHY, Wang, ZY, Shen, YF, ... & Chen, XM (2020). Çin'in Zhejiang kentinde COVID-19 nedeniyle hastaneye kaldırılan 91 hastanın epidemiyolojik ve klinik özellikleri: retrospektif, çok merkezli bir vaka serisi. *QJM: Uluslararası Tıp Dergisi* , 113 (7), 474-481.
50. Wu, JY, Liu, MY, Hung, KC, Hsu, WH, Tsai, YW, Liu, TH, ... & Kuo, YH (2023). Şiddetli akut solunum yolu sendromu koronavirüs 2 enfeksiyonu olan hastalarda

beslenme eksikliği anemisi ve akut sonrası sekeller: 30.892 hastanın altı aylık retrospektif kohort analizi. Tıbbi Viroloji Dergisi ,95 (11), e29246

51. Öztürk, S., Turgutalp, K., Arıcı, M., Görgülü, N., Tonbul, HZ, Eren, N., ... & Ateş, K. (2022). Türkiye'deki hemodiyaliz hastalarında COVID-19 sonrası sonuçların uzunlamasına evrimi. Böbrek Uluslararası Raporları , 7 (6), 1393-1405
52. Faghieh Dinevari, M., Somi, MH, Sadeghi Majd, E., Abbasalizad Farhangi, M. ve Nikniaz, Z. (2021). Anemi, hastaneye yatırılan hastalarda COVID-19'un kötü sonuçlarını öngörüyor: İran'da prospektif bir çalışma. BMC bulaşıcı hastalıkları, 21, 1-7.].
53. Mokhtar Rashad, M., Allam Mohamed, E., Ahmed Al Sayed, M. ve Said Al Shorbagy, M. (2023). HEMODİYALİZ HASTALARINDA COVID-19 ENFEKSİYONUNUN İNSİDANSI, ÖZELLİKLERİ VE SONUCU VE ERİTROPOİİT CEVABINA ETKİSİ. El-Ezher Tıp Dergisi , 52 (2), 675-686.
54. Gembillo, G., Labbozzetta, V., Peritore, L., Giuffrida, AE, Romeo, A., Lipari, A., ... & Santoro, D. (2023). # 6068 SARS-COV-2 ENFEKSİYONU SONRASI HEMODİYALİZ HASTALARINDA ERİTROPOİİTİN DİRENCİ. Nefroloji Diyaliz Transplantasyon, 38 (Ek_1), gfad063c_6068
56. Bergamaschi, G., Borrelli de Andreis, F., Aronico, N., Lenti, MV, Barteselli, C., Merli, S., ... & Di Sabatino, A. (2021). Kovid-19 hastalarında anemi: patogenezi ve klinik önemi. Klinik ve deneysel tıp , 21 (2), 239-246.
57. Yılmaz, I., Ozkok, A., Kostek, O., Kolukısa, A., Duran, I., Odabaş, A. R., ... & İşbilen Başok, B. (2016). C-reactive protein but not hepcidin, NGAL and transferrin determines the ESA resistance in hemodialysis patients. Renal failure, 38(1), 89-95.)

58. Teruel, JL, Marcen, R., Ocaña, J., Fernández-Lucas, M., Rivera, M., Tabernero, G., & Ortuño, J. (2005). Hemodiyaliz hastalarında C-reaktif proteinin klinik önemi: uzunlamasına bir çalışma. *Nephron Klinik Uygulaması* , 100 (4), c140-c145
59. Gangat, N., & Wolanskyj, AP (2013, Temmuz). Kronik hastalık anemisi. *Hematoloji Seminerleri'nde* (Cilt 50, No. 3, s. 232-238). WB Saunders.

