



T.C.
ORDU ÜNİVERSİTESİ
TIP FAKÜLTESİ İÇ HASTALIKLARI ANABİLİM DALI

KRONİK BÖBREK HASTALARINDA ANEMİ VE İLİŞKİLİ
FAKTÖRLER

ARŞ. GÖR. DR. NİHAL TÜRKMEN TÜRKER
TIPTA UZMANLIK TEZİ

DOÇ.DR. AHMET KARATAŞ
TEZ DANIŞMANI

ORDU 2022

**T.C.
ORDU ÜNİVERSİTESİ
TIP FAKÜLTESİ**

**KRONİK BÖBREK HASTALARINDA ANEMİ VE
İLİŞKİLİ FAKTÖRLER**

ARŞ. GÖR. DR. NİHAL TÜRKMEN TÜRKER

DANIŞMAN ÖĞRETİM ÜYESİ: DOÇ.DR. AHMET KARATAŞ

ORDU 2022

Bu çalışma; hayatıma anlam katan, şükür sebeplerim, hayatımın mucizesi canım yavrularım Aydın Nogay'ıma ve Melis Zeynep'ime ithaf olunur...



TEZ BİLDİRİMİ

Tez yazım kurallarına uygun olarak hazırlanan bu tezin yazılmasında bilimsel ahlak kurallarına uyulduğunu, başkalarının eserlerinden yararlanılması durumunda bilimsel normlara uygun olarak atıfta bulunulduğunu, tezin herhangi bir kısmının bu üniversite veya başka bir üniversitedeki başka bir tez çalışması olarak sunulmadığını beyan ederim.

Arş.Gör.Dr. Nihal TÜRKMEN TÜRKER

ONAY

**T.C.
ORDU ÜNİVERSİTESİ
TIP FAKÜLTESİ**

İç Hastalıkları Anabilim Dalı Tıpta Uzmanlık Eğitimi Programı çerçevesinde yürütülmüş olan bu çalışma aşağıdaki jüri tarafından **Tıpta Uzmanlık Tezi** olarak kabul edilmiştir.

Tez Savunma Tarihi:01/04/2022

ÖZET

Giriş ve Amaç: Kronik Böbrek Hastalığı (KBH) toplumda sık görülen mortalite ve morbidite nedenlerinden biridir. Anemi ise KBH’da görülen en sık komplikasyondur. Hem KBH progresyonunda yer alır, hem de KBH’nın ilk sıradaki ölüm nedeni olan kalp-damar hastalıkları komplikasyonlarının da doğrudan bağımsız bir belirleyicisidir. Bu çalışmadaki amacımız ise KBH’lı hastalarda Eritropoetin ve anemiye etki eden diğer faktörleri inceleyerek, teşhis ve tedavi algoritmasının güncel yaklaşımını kılavuzlar eşliğinde değerlendirmektir.

Gereç ve yöntem: Çalışmamız, hemodiyaliz tedavisi alan ve prediyaliz takipli olan 152 KBH hastası ile yürütüldü. Hastaların cinsiyetleri, etyolojik faktörleri, yaşları, KBH evreleri, hastalığın progresyonu ve anemi takibinde kullanılan laboratuvar parametreleri ve kullandıkları ilaçlar hasta popülasyonlarının hemodiyaliz tedavisi alıp almamasına göre kendi aralarında karşılaştırılarak incelendi.

Bulgular: Çalışmamıza 67 (%44,1)’si kadın, 85 (%55,9)’ i erkek olmak üzere toplam 152 hasta dahil edilmiştir. Çalışma grubumuzdaki hastaların %51,97 (79 hasta)’si hemodiyalize giren KBH hastası iken %48,03(73) hasta da diyalize girmeyen KBH hastası idi. Gruplar etyolojiye göre incelendiğinde hem prediyaliz KBH olan hem de hemodiyaliz tedavisi alan grupta ilk sırada Diyabetes Mellitus (DM) tanısı olan hastalar yer almaktaydı. Çalışmaya dahil edilen olguların ilaç tedavisi, Eritropoietin (EPO), demir, Angiotensin Converting Enzim inhibitörleri/Angiotensin reseptör blokerleri (ACEi/ARB) kullanımları incelendi. Hemodiyalize giren hastalar arasında EPO kullanımının %86.5 ile baskın olarak tedavide yer aldığı görüldü.

Sonuç: Çalışmamızda KBH evresi ilerledikçe eritropoetin ihtiyacının arttığı, ileri evre hastalarda anemi derinliğinin daha fazla olduğu ve eritropoetin replasmanına rağmen tedavi başarısının düştüğü görüldü.

ABSTRACT

Introduction and Aim: Chronic Kidney Disease (CKD) is one of the common causes of mortality and morbidity in the community. Anemia is the most common complication in CKD. It is both involved in CKD progression and is a direct independent predictor of cardiovascular disease complications, which are the leading cause of death in CKD. Our aim in this study is to evaluate the current approach of the diagnosis and treatment algorithm with guidelines by examining Erythropoietin and other factors affecting anemia in patients with CKD.

Materials and methods: Our study was conducted with 152 CKD patients receiving hemodialysis treatment and predialysis follow-up. The patients' gender, etiological factors, age, CKD stages, disease progression, laboratory parameters used in anemia follow-up, and the drugs they used were compared among themselves according to whether the patient populations received hemodialysis treatment or not.

Results: In our study, 130 dialysis patients, 75 (58%) male and 55 (42%) female, were studied. While 51.97% (79 patients) of the patients in our study group were CKD patients who were on hemodialysis, 48.03% (73) patients were CKD patients who were not on dialysis. When the groups were analyzed according to etiology, patients with Diabetes Mellitus (DM) were in the first place in both the predialysis CKD group and the hemodialysis treatment group. The use of drug therapy Erythropoietin (EPO), iron, Angiotensin Converting Enzyme inhibitors/Angiotensin receptor blockers (ACEi/ARB) were examined. Among the patients undergoing hemodialysis, it was observed that the use of EPO was predominantly involved in the treatment with 86.5%.

Conclusion: In our study, it was observed that the need for erythropoietin increased as the CKD stage progressed, the depth of anemia was greater in advanced stage patients, and the success of treatment decreased despite erythropoietin replacement.

TEŞEKKÜR

Uzmanlık eğitimime başladığım günden bu yana her zaman desteğini gördüğüm, öğrendiğim birçok şeyde emeği, hakkı olduğunu düşündüğüm, mesleki tecrübesi, bilgisi, insanlığı ve merhamet duygusundan her zaman örnek aldığım, eğitimim boyunca en uzun süre beraber çalıştığım ve bundan şeref duyduğum, beni evlatlarından ayırmadığına inandığım ve tez danışmanlığı yaptığı için ayrıca şanslı olduğumu düşündüğüm, harika bir Nefrolog olmasının yanında hala mükemmel bir Genel Dahiliyeci olan kıymetli hocam Doç. Dr. Ahmet Karataş'a

Birlikte çalışmaktan keyif aldığım, üzerimde emekleri olan, başta ana bilim dalı başkanımız kıymetli hocam Doç. Dr. Yasemin Kaya'ya ve bölümümüzün değerli hocaları, Doç. Dr. Harun Düğeroğlu'na, Dr. Öğr. Gör. Özlem Özdemir'e ve Dr. Öğr. Gör. Muhammed Özbilen'e

Hastanemizde beraber çalışma fırsatı bulduğum tüm değerli hocalarıma, sevgili asistan arkadaşlarıma, hastanemiz hemşire ve personellerine

Senin içindeki uzmanlık ateşi sönmedi, TUS'a hazırlan, bu seni daha mutlu edecek deyip bana yıllar sonra tekrar cesaret veren her kararına destek olan, hayatımı her zaman kolaylaştıran ve değerlileştiren canım eşim Dr. Cavit Türker'e, hayatıma anlam katan canım oğlum Aydın Nogay ve canım kızım Melis Zeynep'e

Yeryüzüne bir çocuk getirip 40 yaşında bile hala arkasında nasıl durulabileceğinin kanıtı olan, kaşına gözüne kurban olduğum canımdan öte annem Yeter Türkmen'e

Beraber geçirdiğimiz kısacık zamanda bana çok büyük değerler katan, gökyüzünde bir yerlerde beni sürekli izlediğini düşündüğüm canım babam Cavit Türkmen'e,

Doğduğumdan beri oyun arkadaşlarım, dert ortaklarım olan sevgili ağabeyim Zeynel Türkmen ve ablam Zuhal Türkmen'e, benim güzel geniş ailemin parçaları yengem Buket E.Türkmen, yeğenlerim Ceren ve Eylül'e

Çalışmamı hazırlarken bana verdiği desteklerden ötürü kıymetli arkadaşım
Uzm.Dr.Ali Altınbaş'a,

Bu uzun yolda karşıma çıkan kişi, zaman, mekan ve tesadüflerin hepsine
sonsöz teşekkürler ederim...

Dr. Nihal Türkmen Türker

Şubat 2022



İÇİNDEKİLER

TEZ BİLDİRİMİ.....	iii
ONAY.....	iv
ÖZET.....	v
ABSTRACT.....	vi
TEŞEKKÜR.....	vii
İÇİNDEKİLER.....	ix
ŞEKİLLER DİZİNİ.....	xi
TABLolar DİZİNİ.....	xii
SİMGE VE KISALTMALAR DİZİNİ.....	xiii
1. GİRİŞ VE AMAÇ.....	1
2. GENEL BİLGİLER.....	2
2.1. Böbrek.....	2
2.1.1. Böbrek Anatomisi.....	2
2.1.2. Böbreğin görevleri.....	3
2.2. Kronik Böbrek Hastalığı.....	4
2.2.1. KBH Tanımı.....	4
2.2.2. KBH evrenmesi.....	6
2.2.3. KBH'da Epidemiyoloji.....	7
2.2.4. KBH Etiyolojisi.....	8
2.2.5. Fizyopatoloji.....	9
2.2.6. Kronik Böbrek Hastalığının Progresyonu.....	11
2.2.7. Kronik Böbrek Hastalığında Klinik Bulgular.....	11
2.2.8. Kronik Böbrek Hastalığının Komplikasyonları.....	12
2.2.9. Kronik böbrek hastalığı takibindeki bir hastaya yaklaşım.....	13
2.2.9.1. Nefroloji Takibi.....	14
2.2.10. KBH tedavisi.....	14
2.2.10.1. Konservatif tedavi.....	14

2.2.10.2.	Renal Replasman Tedavisi (RRT)	15
2.3.	Anemi	16
2.3.1.	Aneminin tanımı.....	16
2.3.2.	Aneminin Klinik Bulguları.....	16
2.3.3.	Aneminin Sınıflandırılması	17
2.3.3.1.	Aneminin Morfolojik Sınıflandırılması.....	17
2.3.3.1.1.	Mikrositik anemi (MCV<80 fL).....	17
2.3.3.1.2.	Normositik anemi (MCV 80-100 fL)	18
2.3.3.1.3.	Makrositik anemi (MCV>100 fL).....	19
2.3.3.2.	Aneminin Etyopatogenetik Sınıflandırılması	19
2.3.3.2.1.	Eritrosit yapımında azalma.....	19
2.3.3.2.2.	Akut kan kaybına bağlı anemi	20
2.3.3.2.3.	Eritrosit yıkımında artışa bağlı gelişen anemi.....	20
2.3.4.	Kronik Böbrek Hastalığında Görülen Anemi	20
2.3.4.1.	Kronik böbrek hastalığında anemi nedenleri.....	21
2.3.4.2.	Kronik böbrek hastalığında anemi tedavisi.....	22
2.3.4.2.1.	Eritropoietin	25
2.3.4.2.1.1.	Eritropoietin tedavisi	26
2.3.4.2.1.2.	Eritropoietin Direnci.....	27
2.3.4.2.1.3.	Eritropoietin Yan Etkileri	27
3.	MATERYAL VE METOD	29
4.	İSTATİSTİKSEL YÖNTEM.....	30
5.	BULGULAR.....	31
6.	TARTIŞMA.....	41
7.	SONUÇ	51
8.	KAYNAKLAR	51

ŞEKİLLER DİZİNİ

Şekil 1: Böbreğin longitudinal kesiti	2
Şekil 2: Nefronun Yapısı	3
Şekil 3. Türkiye’de KBH sıklığı (CREDIT çalışması)	8
Şekil 4. KBY patofizyolojisi	10



TABLolar DİZİNİ

Tablo 1. KBH'da nedene yönelik sınıflama	6
Tablo 2. KBH'da GFH'ye göre sınıflama	7
Tablo 3. KBH'yi albuminüriye göre sınıflama	7
Tablo 4. TND 2020 Registry Raporuna göre ilk defa RRT başlanan hastaların etyolojisi	9
Tablo 5. Kronik Böbrek Hastalığına ait belirti ve bulgular	12
Tablo 6. Yaş ve cinsiyete göre hemoglobin ve hematokrit alt sınırları	16
Tablo 7. % Retikülosit İndeksi/Düzeltilme faktörü	19
Tablo 8. Hemodiyaliz tedavisi alan ve almayan hastalar için sosyodemografik özelliklerin karşılaştırılması	32
Tablo 9. Kategorik değişkenlere göre hemodiyaliz tedavisi alma durumunun frekans dağılımı	33
Tablo 10. Diyalize Girmeyen Hastaların Hemoglobin Değerleri ile nicel parametreler arasındaki ilişkinin incelenmesi	35
Tablo 11. Diyalize Giren Hastaların Hemoglobin Değerleri ile nicel parametreler arasındaki ilişkinin incelenmesi	36
Tablo 12. Hemodiyaliz tedavisi alan ve almayan hastalar için hemoglobin değerlerinin incelenmesi	38
Tablo 13. Hemodiyalize giren ve girmeyen hastalar için eritropoetin değerlerinin incelenmesi	39
Tablo 14. Diyalize girmeyenlerin CKD stajelere göre hemoglobin ve erythropoietin değerlerinin karşılaştırması	41

SİMGE VE KISALTMALAR DİZİNİ

ACEi	Angiotensin Converting Enzim inhibitörü
ACR	Albümin Creatinin Ratio
APDK	Otozomal Dominant Polikistik Böbrek Hastalığı
ANCA	Anti-Nötrofilik Sitoplazmik Antikor
ARB	Angiotensin 2 Reseptör Blokeri
CG	Cockcroft and Gault
CKD-EPI	The Chronic Kidney Disease Epidemiology Collaboration
CREDİT	Chronic Renal Disease in Turkey
DM	Diyabetes Mellitus
DSÖ	Dünya Sağlık Örgütü
EPO	Eritropoietin
ERI	Eritropoietin Direnç İndeksi
ESA	Eritropoez Stimüle Eden Ajanlar
FSGS	Fokal Segmental Glomerüloskleroz
GFH	Glomerüler Filtrasyon Hızı
GN	Glomerulonefrit
HT	Hipertansiyon
HD	Hemodiyaliz
KBH	Kronik Böbrek Hastalığı
KDIGO	Kidney Disease Improving Global Outcomes
KVH	Kardiyovasküler Hastalık
MDRD	Modification of Diet in Renal Disease
MPN	Membranöz Nefropati

MDH	Minimal Değişim Hastalığı
NKF-KDOQI	National Kidney Foundation- Kidney Dialysis Outcome Quality Initiation
NHANES	National Health and Nutrition Examination Survey
PD	Periton Diyaliz
PTH	Parathormon
RRT	Renal Replasman Tedavisi
RÜİ	Retikülosit Üretim İndeksi
SDBH	Son Dönem Böbrek Hastalığı
SDBY	Son Dönem Böbrek Yetmezliği
TND	Türk Nefroloji Derneği
TSAT	Transferrin Saturasyonu
VWF	Von Willebrand Faktör



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 önlenebilen hatta ileri evrelere ilerleme hızı yavaşlatılabilen bir hastalıktır.

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 kardiyovasküler hastalık (KVH) komplikasyonlarının da doğrudan bağımsız bir belirleyicisidir. Aneminin önemli bir sebebi eritropoietin(EPO) düzeylerinin düşüklüğü (sentez eksikliği) ve/veya eritropoietine 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.

Bu bilgiler doğrultusunda KBH’da anemi etyolojisinde önemli yere sahip olan eritropoietin düzeyleri esas alınarak, anemi gelişiminde KBH etiyolojisi, evresi, hemodiyaliz alan ya da almayan hastalardaki anemi derinliği, klinik progresyonun anemi üzerine etkisi, ayrıca eritropoietin replasmanının tedavi üzerindeki rolü, Anjiyotensin Konverting Enzim İnhibitörleri/Anjiyotensin 2 Reseptör Blokerleri (ACEi/ARB) kullanan hastalarda anemi tedavisine etkileri incelenmiştir.

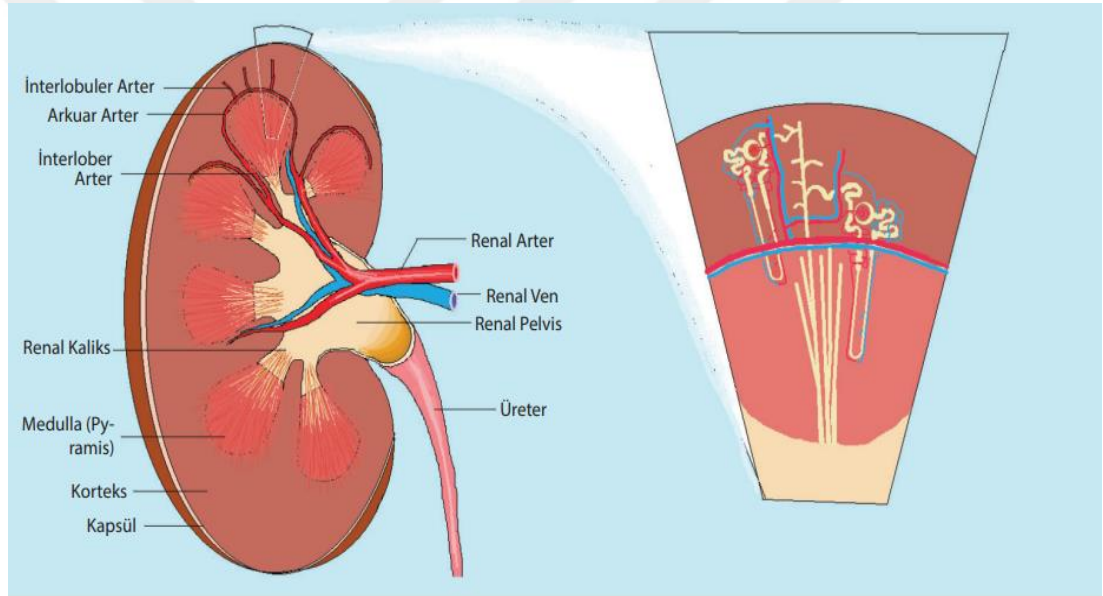
Bu çalışmadaki amacımız KBH’lı hastalarda Eritropoietin ve anemiye etki eden diğer faktörleri inceleyerek, teşhis ve tedavi algoritmasının güncel yaklaşımını kılavuzlar eşliğinde değerlendirmektir.

2. GENEL BİLGİLER

2.1.Böbrek

2.1.1. Böbrek Anatomisi

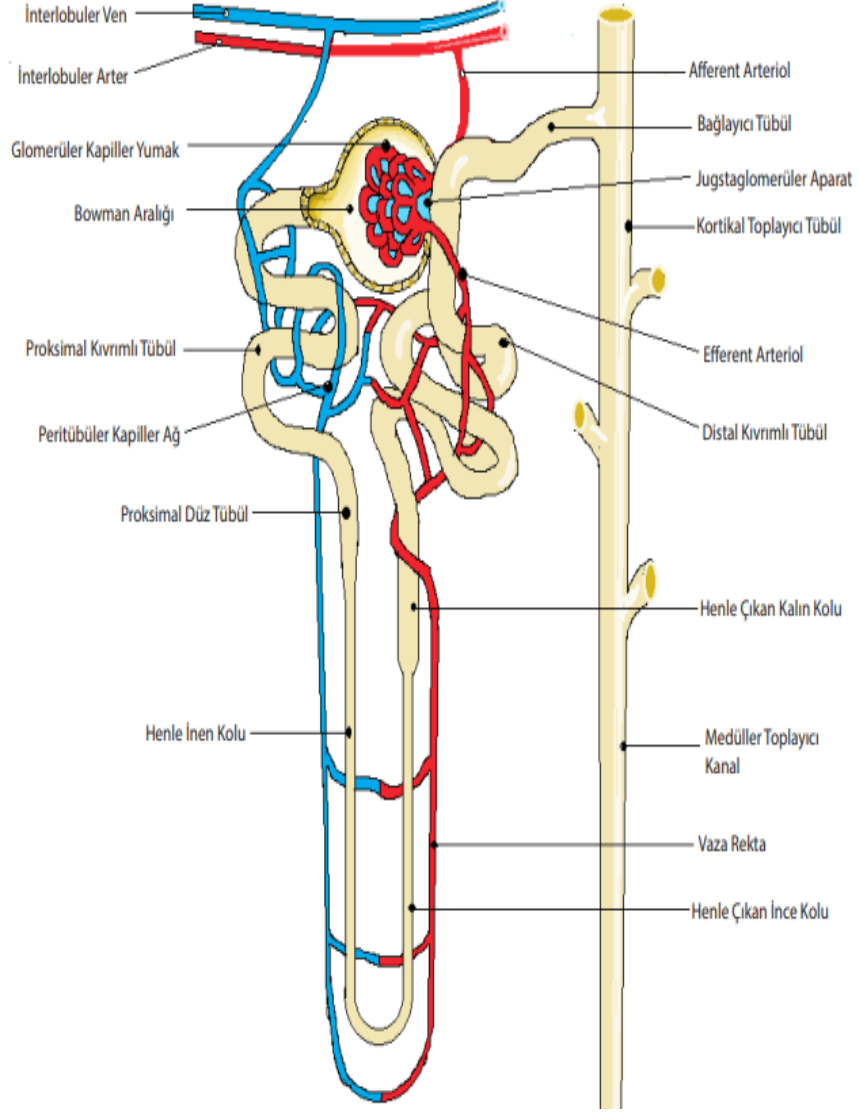
Böbrekler retroperitoneal bölgede, vertebral kolonun sağında ve solunda bulunan, psoas kasına lateral yerleşimli, yaklaşık 3 vertebra uzunluğunda, kahverenkli organlardır. Sağ böbrek daha aşağı yerleşimlidir çünkü üst kısmında karaciğer bulunmaktadır. Her ikisi de hafif oblik pozisyonundadır. Uzun ekseninde 12-13 cm, transvers olarak yaklaşık 6-7 cm ve ön arka çapı ise 3 cm uzunluktadır ve ağırlık olarak herbiri yaklaşık 150 gram kadardır (Arınsoy ve ark. 2017).



Şekil 3: Böbreğin longitudinal kesiti (Arınsoy ve ark. 2017)

Böbrekler geniş bir arter ve ven ağına sahiptir. Abdominal aortadan süperior mezenterik arterin alt seviyesinde çıkarak renal arter ismiyle ilerleyen dal, böbrek içine hilustan girerek ilerler ve parankim içinde renal interlobuler artere dönüşür, medulla-korteks sınırında ismini de görünümünden aldığı üzere yay çizen arkuat arterler olarak ilerler. İnterlobüler arterler, arkuat arterlerden kortekse doğru dik olarak ayrılmasıyla oluşur ve glomerüler kapiller yumağı oluşturan afferent arter dallarını verir. Daha sonra efferent arter olarak glomerülden ayrılır ve tübüler sistem etrafından medullanın derinine kadar inen kapillerleri, vaza rektaları oluştururlar. Vaza rektalar ise

medulladan tekrar renal kortekse döner ve interlobüler ven, arkuat ven, interlobuler ven ve renal ven olarak böbreği yine hilustan çıkarak terkederler (Arınsoy ve ark. 2017).



Şekil 4: Nefronun Yapısı (Arınsoy ve ark. 2017)

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 (Yavuz ve Ankaralı, 2021)
- Glikoneojenez
- Eritropoietin üzerinden eritrosit yapımının uyarılması

2.2.Kronik Böbrek Hastalığı

2.2.1. KBH Tanımı

Böbreğin ilerleyici-fonksiyonel ve anatomik olarak yetersizliği ile ortaya çıkan, 3 ay ve daha uzun süreli olan, 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 (*KDIGO Chronic Kidney Disease Guideline-2012*).

GFH, genellikle aylar veya yıllar içinde giderek azalır; bu azalma, altta yatan nedene ve hastadan hastaya göre farklılık gösterir. Böbrek yetmezliği olan bir hastada; 3 aydan uzun süren azotemi, albüminüri (30 mg /24 saat; ACR (albümin to creatinin ratio) 30 mg /g (3 mg / mmol)), uzun süreli üremik belirti ve bulgular, renal osteodistrofi belirti ve bulguları, tübül disfonksiyonuna bağlı elektrolit anormallikleri, hiperfosfatemi, hipokalsemi, anemi, idrar sedimentinde geniş silendirler ve radyolojik incelemelerde bilateral böbrek boyutlarının küçülmesi, histolojik olarak saptanan diğer anormallikler ve böbrek nakil öyküsü, kronik hastalık göstergeleridir.

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 (*KDIGO Chronic Kidney Disease Guideline-2012*).

GFH hesaplanması için birtakım formüllere ihtiyaç vardır. GFH hesaplanmasında;

- **İnülin klerensi**; GFH ölçümünde altın standarttır. Böbrek fonksiyonunu en doğru şekilde ölçen yöntemdir. Ölçümündeki teknik zorluklar nedeniyle artık araştırma amacıyla kullanılır (Bakanlığı, S. (2014)).

- ***Kreatinin klirensi*** (24 saat idrar toplanarak), Kreatininin proksimal tübülüslerde sekresyona uğramasından dolayı GFH'ı olduğundan daha yüksek gösterir. %10-15 civarında sağlıklı bireylerde yüksek çıkabilirken, SDBY hastalarında oran %40'a kadar çıkabilir. Ayrıca idrar toplama süresinin uzunluğu, hastanın tetkike uyumu göz önüne alındığında kullanımı kısıtlanmaktadır (Bakanlığı, S. (2014)).
- ***Cockcroft and Gault (CG)***
- ***Modification of Diet in Renal Disease (MDRD)***
- ***The Chronic Kidney Disease Epidemiology Collaboration (E-GFR (CKD-EPI))***

hesaplamaları sıklıkla kullanılmaktadır (Özkul ve ark. 2019).

İnülin klirensinin hesaplanması altın standarttır. Ancak intravenöz (iv) infüzyon ve hastanın idrar biriktirme zorunluluğu olduğu için klinik olarak uygulanabilirliği kısıtlıdır (Altun, 2007). 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 (Karagözoğlu, 2019). Kreatinin klirensi, sağlıklı bireylerde GFH' nin %15'inden daha fazla, KBH olanlarda ise daha yüksek oranlarda hatalı hesaplanmasına sebep olabilmektedir (Bakanlığı, S. (2014)). Birçok farklı GFH hesaplama yöntemi vardır. Bu formüller içinde MDRD, CG ve CKD-EPI formülleri en çok kullanılan ve önerilenlerdir (Botey ve ark, 2009).

Doğumdan itibaren GFH tedrici olarak artarak 1 ile 2 yaş arasında yetişkin seviyesine (120 mL/dk/1.73 m²) ulaşır. Tübüler olgunlaşma ise en büyük artışın 1 ile 3 yaş arasında olmasıyla beraber ergenliğe kadar devam eder (Zhang ve ark, 2019). 40 yaşından sonra ise GFH' da yılda 0.75 ml/dk düşüş saptanır (Melk ve ark, 2000). Sağlıklı yetişkinlerde GFH ortalaması 40 yaşına kadar yaklaşık 107 ml/dak/1.73 m² civarında sabit kalır, daha sonra yaş ilerledikçe her iki cinsiyette de azalmaya başlar (Pottel ve ark, 2017).

2.2.2. KBH evrenmesi

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

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

Sebebe göre sınıflama: glomerüler hastalıklar, tübülointerstisyel hastalıklar, vasküler hastalıklar, kistik ve konjenital hastalıklar olarak dört ana başlık altında ele alınmaktadır (*KDIGO Chronic Kidney Disease Guideline-2012*).

Tablo 1. KBH’da nedene yönelik sınıflama

NEDENE YÖNELİK SINIFLAMA		
	Böbreği etkileyen sistemik hastalıklar	Primer böbrek hastalıkları
Glomerüler hastalıklar	DM, sistemik otoimmün hastalıklar, enfeksiyonlar, neoplaziler, ilaçlar	Fokal, diffüz ve kresentik glomerulonefrit, MNP, FSGS, MDH
Tübülointerstisyel hastalıklar	Sistemik enfeksiyonlar, sistemik otoimmün hastalıklar, ilaçlar, sarkoidoz, ürik asit, çevresel toksinler, neoplazi	Nefrolitiazis, üriner enfeksiyonlar, obstrüksiyon
Vasküler hastalıklar	HT, ateroskleroz, iskemi, kolesterol embolisi, sistemik vaskülitler, sistemik skleroz, mikroanjiopati	ANCA ilişkili böbrek sınırlı vaskülit, fibromusküler displazi
Kistik ve konjenital hastalıklar	ADPKD, Fabry hastalığı, Alport sendromu	Renal displazi, medüller kistik böbrek hastalığı, podositopatiler

MPN: Membranöz nefropati, FSGS: Fokal segmental glomeruloskleroz, MDH: minimal değişim hastalığı, ANCA: antinötrofilik sitoplazmik antikor, ADPKD: Otozomal dominant polikistik böbrek hastalığı KDIGO Chronic Kidney Disease Guideline-2012

Tablo 2. KBH’da GFH’ye göre sınıflama

GFH kategorisi	GFH (ml/dk/1,73m ²)	İsmlendirme
G1	>90	Normal ya da yüksek

G2	60-89	Hafif azalmış
G3a	45-59	Hafif-orta derecede azalmış
G3b	30-44	Orta-ağır derecede azalmış
G4	15-29	Ağır derecede azalmış
G5	<15	Böbrek yetmezliği

KDIGO Chronic Kidney Disease Guideline-2012

Albuminüriye göre sınıflama: Albuminüri GFH>60 ml/dk/1,73 m² olsa bile, son dönem böbrek yetmezliği riskini, GFH'dan bağımsız olarak arttırmaktadır. KDIGO sınıflamalarında albumin/kreatinin oranı (ACR) daha optimum değerlendirme sağlamaktadır (*KDIGO Chronic Kidney Disease Guideline-2012*)

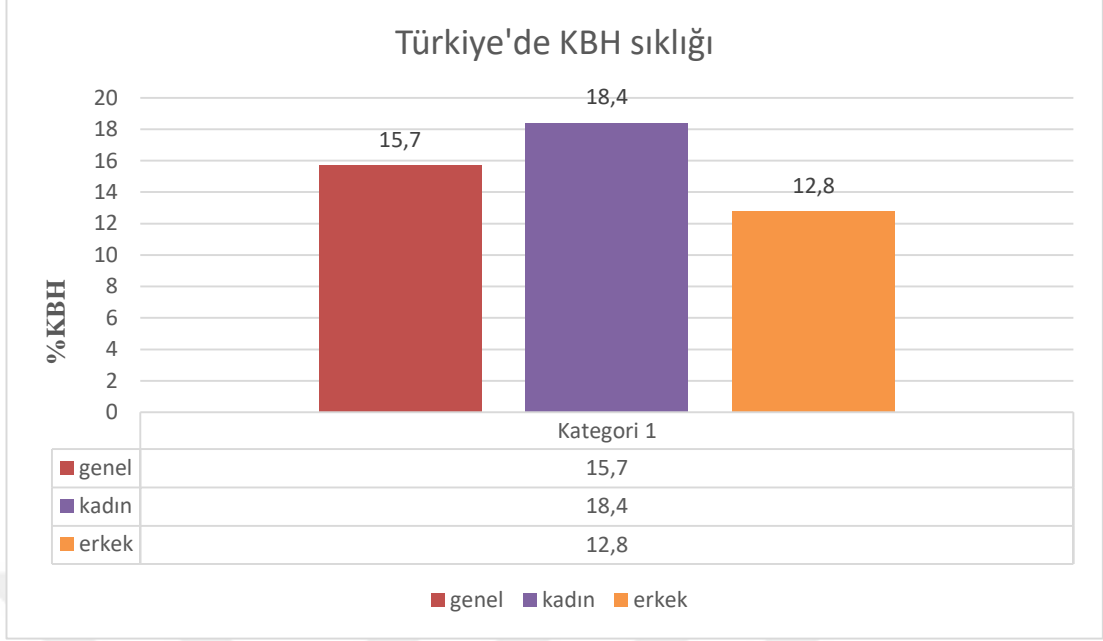
Tablo 3. KBH'da albuminüriye göre sınıflama

Kategori	AER(mg/24saat)	ACR(mg/mmol)	(mg/g)	İsimlendirme
A1	<30	<3	<30	Normal-hafif artmış
A2	30-300	3-30	30-300	Orta derecede artmış
A3	>300	>30	>300	Ağır derecede artmış

KDIGO Chronic Kidney Disease Guideline-2012

2.2.3. KBH'da Epidemiyoloji

KBH gelişiminde cinsiyet ve ırksal farklılıklar vardır. Afro-Amerikalılarda ve Latinlerde KBH riski beyaz ırka göre yüksektir. ABD verilerine göre erkeklerin KBH gelişim riski kadınlardan % 22 daha fazladır. CREDIT (Chronic Renal Disease İn Turkey) çalışmasına göre ise Türkiye'de KBH sıklığı kadınlarda % 18.4, erkeklerde ise % 12.8 dir. Yaşla birlikte GFH azalır (40 yaşından sonra ortalama 1ml/dak/yıl), kronik böbrek hastalığı insidansı yaşla artar. Yine CREDIT çalışmasına göre; 80 yaş üzerinde toplumun %50sinde KBH görülmektedir. KBH görülme sıklığının kadınlar, yaşlılar, kırsal kesimde, bazı bölgelerde (Marmara, Güneydoğu Anadolu) yaşayanlarda; DM, HT ve kardiyak hastalığı olanlarda daha yüksek olduğu görülmüştür (Temel nefroloji kitabı, 2019).



Şekil 3. Türkiye’de KBH sıklığı (CREDIT çalışması)

2.2.4. KBH Etiyolojisi

KBH'nın en yaygın nedenleri, kötü kontrol edilen diabetes mellitus ve hipertansiyondur. Böbrek hasarının nedenleri prerenal, renal veya postrenal olarak üç kategoriye ayrılır. 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.

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

2020 yılında ilk Renal Replasman Tedavisi (RRT) olarak Hemodiyalize (HD) başlayan hastaların Son Dönem Böbrek Hastalığı (SDBH) etiyolojisine göre dağılımı Tablo 4’te olduğu gibidir ve ilk 3 sırayı DM, HT ve Glomerulonefritler alır.

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

Etyoloji	n	%
Diyabetes Mellitus(DM)	574	36,63
Tip1 DM	68	4,34
Tip2 DM	506	32,29
Hipertansiyon	431	27,51
Glomerulonefrit	92	5,87
Polikistik Böbrek Hastalığı	61	3,89
Obstrüktif Nefropati	22	1,41
Amiloidoz	21	1,34
Tübülointerstisyel Nefrit	21	1,34
Renal Vasküler Hastalık	14	0,89
Diğer	100	6,38
Etyolojisi Bilinmeyen	231	14,74
Toplam	1567	100

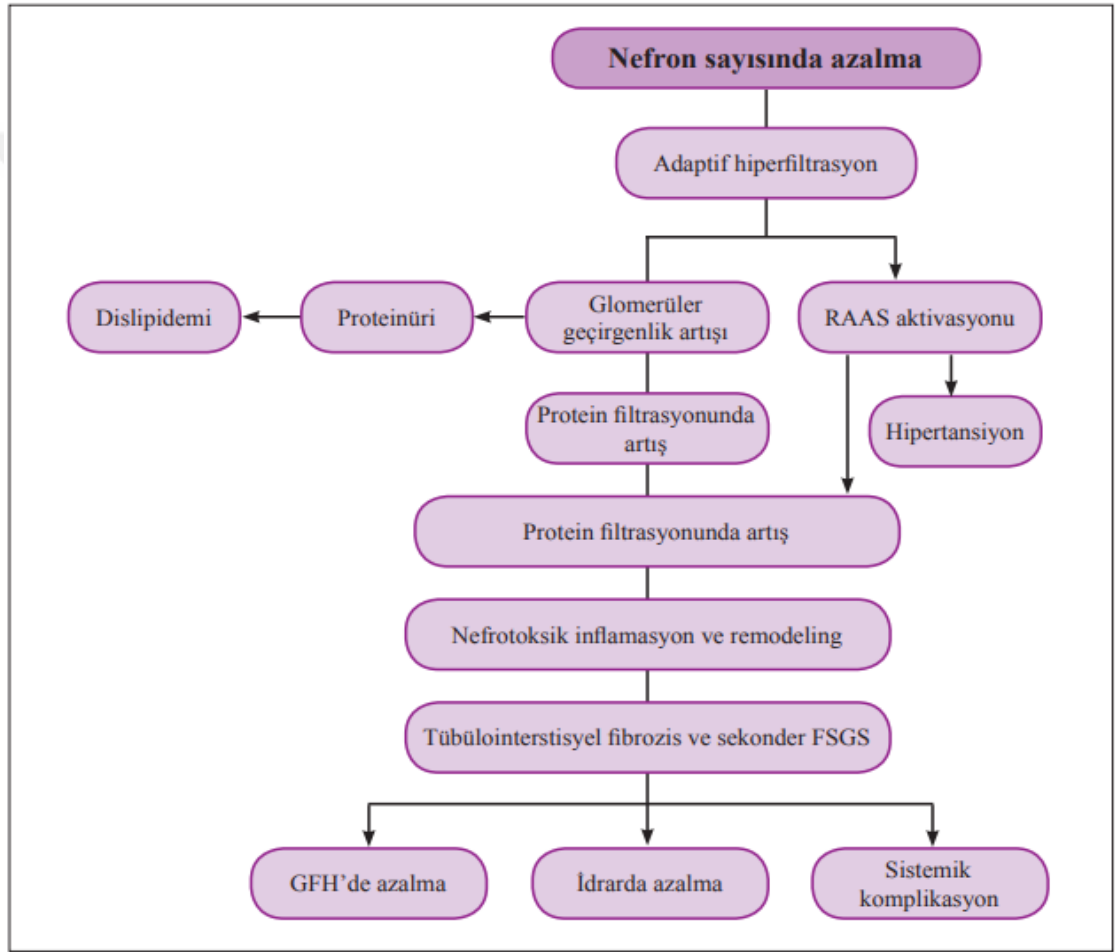
TND 2020 Registry raporunda periton diyalize başlanan hastaların, KBH etyolojilerinde ilk üç sıra HT, DM, glomerülonefritler şeklinde sıralanmaktadır (TND registry raporu, 2020).

2.2.5. Fizyopatoloji

KBH gelişiminde iç içe geçmiş birçok patofizyolojik mekanizma vardır. Nefronların %50'sinden fazla kaybında kalan sağlam nefronlarda başlangıçta renal fonksiyonu korumak amaçlı olan yapısal adaptasyon, ileri dönemde ise son dönem böbrek hastalığına neden olan bir paradigma olarak görülebilir.

Üremiyle ilişkili vaskülotoksik ve inflamatuvar toksinler, endotelyum ile podositler üzerinde hasara yol açmakta, ilerleyici glomerüler hasar sonucunda bölgede lokal inflamasyon ve fibrozis gelişmektedir. Proteinüri de direkt olarak, hücre içindeki lizozomal hasarı ve oksidatif stresi artırarak, kemotaktik ve büyüme faktörlerinin salınımını arttırmaktadır. Sonuç olarak tübülointerstisyel alanda gelişen inflamasyon, fibrozisi artırmakta renal parankime makrofajlar infiltre olmaktadır. Gelişen bu kronik inflamasyon tübül ve glomerüllerde, ekstraselüler matriks degradasyonunu azaltmakta sonuç olarak tübülointerstisyel kollojen birikmektedir. Bu mekanizmalar sonucunda gelişen tübülointerstisyel fibrozis, glomerüler skleroz ve tübüler atrofi renal dokuda fonksiyon kaybına yol açmaktadır (Arınsöy ve ark. 2017).

Anjiotensin II vazokonstriktör bir maddedir ve efferent arteriol tonusunu artırıp glomerül içi basıncı artırır. Bunun sonucunda podositlerde hücre içi kalsiyum aktivitesi artar. Ayrıca protein ultrafiltrasyonu ile podositlerin sitoskeletal yapısı ve fonksiyonu değişir. Düz kas hücre proliferasyonunu, büyüme faktörleri, sitokinler ve kemokinlerin glomerüler ve tübüler ekspresyonu artırmaktadır. Oksidatif stresi artırmakta, sitokinleri, adezyon moleküllerini ve kemoatraktanları indüklemektedir.



Şekil 4. KBY patofizyolojisi – (Arınsoy ve ark. 2017).

Bazı sistemik hastalıkların KBH gelişim patofizyolojileri özellikli olarak bilinmektedir;

- **Hipertansiyonda renal hasarlanma mekanizmaları:** Kan basıncının yükselmesi, büyük ve küçük damarların intima tabakasında kalınlaşmaya

neden olur. Bu olay başlangıçta kompensasyon amacıyla gerçekleşirken, sonrasında glomerüller ve segmental sklerozla beraber glomerüllerde hasar meydana gelmesini sağlar. Daha sonrasında ise tübüler atrofi ve kronik interstisyel nefrit gelişir ki bu durum da nefron kaybıyla sonuçlanır.

- **DM’de renal hasarlanma mekanizmaları:** Kronik hiperglisemi, diyabetik nefropatinin esas nedenidir ve birçok mekanizma aracılığıyla toksik etki oluşturur. Bunlardan birisi glomerüller hiperfiltrasyondur; afferent arterioller vazodilatasyon ile oluşur. Hiperglisemi ve sitokinlerin artışı sonrası renal kan akımı artar ve hiperfiltrasyon oluşur. Bir diğer mekanizma ise hiperglisemi ve ileri glikasyon ürünlerinin doğrudan mezengial matriks yapımını artırması sonrasında gelişen sellüler ekspansiyon ve nihai olarak apoptozisin indüklenmesidir. Ayrıca vascular endotelial growth faktör, transforming growth faktör, profibrotik proteinler gibi sitokinlerin bilinmeyen mekanizmalarla çoğalması da nefronlardaki hasarı arttırmaktadır (Arınsoy ve ark. 2017).

2.2.6. Kronik Böbrek Hastalığının Progresyonu

KBH’nın progresyonuna katkıda bulunan değiştirilebilir ve değiştirilemez risk faktörleri vardır. 2012 KDIGO kılavuzunda belirtildiği gibi majör belirteç GFH derecesi ve albüminüri düzeyidir. Ölçülen kreatin değerine göre GFH hesaplanır. GFH değeri ile oluşturulan evre üzerinden hastalığın şiddeti değerlendirilir. Daha sonra yapılan çalışmalar albuminüri değerinin ek prognostik bilgi sağladığını göstermiştir (Tangri ve ark, 2011). Ayrıca cinsiyete bağlı olarak farklılık görülebilir; erkek hastalar, kadın hastalardan önemli ölçüde daha yüksek KBH prevalansına ve son dönem böbrek yetmezliğine (SDBY) ilerleme riskine sahiptirler (Chang ve ark, 2016). Bunların dışında kötü glisemik kontrol (Gómez-Marcos ve ark, 2015), regüle olmayan hipertansiyon (Duru ve ark, 2008), dislipidemi, artmış vücut kitle indexi ve yaşam tarzının (Chang ve ark, 2016) hastalığın progresyonunda etkili olduğu bilinmektedir.

2.2.7. Kronik Böbrek Hastalığında Klinik Bulgular

Erken evrelerde belirti ve bulgular ortaya çıkmasına sık rastlanmaz. KBH’da böbrekte ilk bozulan fonksiyon genelde idrarın konsantre edilmesindeki azalmadır.

Ardından hastalar gece idrara kalkmaya başlarlar (noktüri) çünkü diurnal ritimde bozulma söz konusudur (Süleymanlar, 2021).

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

Tablo 5. Kronik Böbrek Hastalığına ait belirti ve bulgular

2.2.8. Kronik Böbrek Hastalığının Komplikasyonları

KBH evresinin ilerlemesiyle birlikte, böbreklerin endokrin-ekzokrin fonksiyon kaybına bağlı olarak bir takım komplikasyonlar gelişmektedir. Böbrek; kanın homeostazisi, asit-baz dengesi, kemik mineral dengesi, sıvı-elektrolit balansı ve kan basıncı düzenlenmesi gibi birçok karmaşık sürecin düzenlenmesinde rol alır. Böbrekteki fonksiyonel nefron miktarı azaldıkça, metabolik asidoz, anemi, kemik ve mineral dengesinin bozulması (D vitamini eksikliği, sekonder hiperparatiroidizm, hiperkalemi ve hiperfosfatemi nedenlerine bağlı oluşur.), hipertansiyon, hiperürisemi ve hipervolemi gibi birçok komplikasyon ortaya çıkar (Romagnani ve ark, 2017). Bu komplikasyonlar içinde, dünya çapında ölüm nedenleri arasında birinci sırada yer alan kardiyovasküler hastalıklar; dislipidemi, hiperürisemi ve hipertansiyon ile ilişkilidir.

Gelişebilecek bu komplikasyonları, böbrek fonksiyon bozukluğu progresyonu sırasında tüm hastalar aynı noktada yaşamazlar. Bu bozuklukların tamamı hastada semptomatik hale gelmeyebilir ve semptomların şiddeti bireyler arasında değişir. KBH seyri sırasında ortaya çıkan başlıca komplikasyonlar şunlardır:

- Sıvı ve sodyum retansiyonu
- Hiperkalemi
- Metabolik asidoz
- Hiperfosfatemi
- Renal osteodistrofi
- Hipertansiyon
- Anemi
- Dislipidemi
- Endokrin Problemler
- Hiperürisemi
- Malnutrisyon (*KDIGO Chronic Kidney Disease Guideline-2012*)

2.2.9. Kronik böbrek hastalığı takibindeki bir hastaya yaklaşım

KBH'nın mevcut risk faktörlerinin gelişimi, hastalığın progresyonu ve GFH düşüşüne bağlı olarak gelişebilecek komplikasyonların önlenmesi ya da tedavi edilmeleri için her evrede tedavi modaliteleri mevcuttur. Bu yaklaşım özellikle kardiyovasküler komplikasyonları önlemeye ya da tedavi etmeye yöneliktir. Bu haliyle amaç olumsuz sonuçları azaltmak, yaşam kalitesini artırmak ve KBH'lı bireylerin hayatta kalma süresini uzatmaktır (Levey ve ark, 2009). Bu nedenle;

- Böbreklerin fonksiyonel durumu doğru tespit edilmeli

- Fonksiyon kaybına neden olabilen geri döndürülebilir faktörlere müdahale edilmelidir
- Mümkünse ilerleme durdurulmaya, en azından yavaşlatılmaya çalışılmalı ki hastanın RRT alma süresi geciktirilmeli (
- Komorbid durumlar düzeltilmeye çalışılmalı
- Üremik komplikasyonlar önlenmeye çalışılmalı mümkün değil ise tedavi edilmeye çalışılmalı
- Nefroloji takibine yönlendirilmelidir.

2.2.9.1. Nefroloji Takibi

KBH'da progresyonla ilişkili faktörler; KBH'nin etyolojisindeki hastalık, yaş, cinsiyet, ırk veya etnik köken, GFH düzeyi, albüminüri miktarı, Akut Böbrek Hasarı (ABH), hipertansiyon, hiperglisemi, dislipidemi, sigara kullanımı, obezite, kardiyovasküler hastalık öyküsü, nefrotoksik ajanlara maruziyet miktarı olarak değerlendirilir (Stevens ve ark, 2013). Diyalize başlamadan önce nefrolog tarafından izlenen hastalarda diyaliz başlangıcından sonra da morbidite ve mortalite oranlarının daha düşük olduğu gösterilmiştir (Temel nefroloji kitabı, 2019). Kreatinin değeri cinsiyete göre kas kitle farkından dolayı değişmekle birlikte ortalama kadınlarda 1.5 mg/dl, erkeklerde 2 mg/dl olması halinde hastayı nefroloji takibine de almak uygun bir yaklaşım olacaktır. Nefroloji kontrolünün erken başlaması ile maliyet ve hastane yatışlarında azalma, mortalite oranında düşme ve diyaliz başlangıcındaki fonksiyonların korunma oranı (ör: proteinüri...) artmaktadır. Ayrıca SDBY'ye ilerleyen hastanın tedavi seçenekleri ile ilgili eğitimi daha kontrol altında olmaktadır. Bununla beraber SDBY olup hemodiyaliz alacak olan hastalarda en önemli morbidite ve mortalite nedenlerinden biri olan Arterio-venöz fistül açılmasının zamanlanması açısından avantaj sağlanmaktadır.

2.2.10. KBH tedavisi

2.2.10.1. Konservatif tedavi

KBH ile takipli hastaların progresyonunu önlemek amacıyla öncelikli olarak altta yatan nedenlere yönelik müdahale gerekmektedir. Sıkı kan basıncı kontrolü, Renin-anjiyotensin sistem blokajı, kan şekeri regülasyonu ve olmazsa olmaz diyet değişiklikleri önerilmesi gerekir. Protein alımını günlük 0,6 - 0,8 gr/ kg /gün civarında tutmak, diyetinden tuzu kısıtlamak ve hastanın yeterli sıvı desteği almasını sağlamak gereklidir. Mevcut bir dislipidemi varsa önlemeye çalışmak, başarılı olunamazsa medikal destek vermek, sigaranın bırakılması, NSAİD kullanımından vazgeçilmesi, aneminin düzeltilmesi, elektrolit bozukluğu varsa ona yönelik tedavi verilmesi, hiperfosfatemi, hiperüriseminin kontrolü, ihtiyaç varsa antioksidan tedavi düzenlenmelidir (Arıcı, 2003).

2.2.10.2. Renal Replasman Tedavisi (RRT)

RRT denildiği zaman SDBY hastalarında uygulanan hemodiyaliz (HD), periton diyalizi (PD) ve böbrek transplantasyon seçeneklerinden biri anlaşılmaktadır. Tedavinin seçiminde, hastanın karakteri, yaşı, sosyokültürel seviyesi ve tabiki altta yatan hastalığın beraberinde getirdiği komplikasyonlar belirleyici olmaktadır. Tedavinin asıl hedefi yaşam süresini uzatmaktır. Bununla birlikte, yaşam kalitesinin artırılması da amaçlanmalıdır.

Hemodiyaliz tedavisine başlamak için kullanılan en önemli parametre kreatinin klirensidir. Kreatinin klirensi 0.1-0.15 ml/dakika/kg ve altına indiğinde (70 kg bir hastada 7-11 ml/dakika) artık hemodiyaliz tedavisine başlanmalıdır. Ayrıca klinik pratikte serum kreatinin seviyesi 12 mg/dL'yi ve kan üre azotu (BUN) 100 mg/dL'yi geçince kronik diyaliz tedavisine başlanır. DM hastaları için bu değerler beklenmemelidir. Çünkü diyabetik nefropati hastalarında gelişen HT daha dirençlidir; diyabetik retinopati ve diğer vasküler komplikasyonlara daha fazla maruz kalmasına neden olabilmektedir (Tanrıverdi, 2010).

Kreatinin klirensinin 5 ml/dk'nın altına düşülmesi beklenmemelidir çünkü diyaliz başlangıcındaki kötü renal fonksiyonlar ile yüksek mortalite oranları doğru orantılıdır. İleri evre KBH hastalarında RRT'ye başlamak için diğer yol gösterici parametreler volüm yüklenmesi, inatçı/üremik kaşıntılar, üremik ensefalopati, üremik kanama, üremik perikardit, akut psikoz, malnutrisyon, tedaviye dirençli hipertansiyon gibi durumlarda kronik RRT tedavisine başlanmalıdır (Tanrıverdi, 2010).

2.3.Anemi

2.3.1. Aneminin tanımı

Eski Yunanca'dan köken alan bir kelime (anaimia) olan anemi; (an- “olmayan/ bulunmayan”, emia- “kan”) ‘olmayan kan’ yani ‘kansızlık’ anlamına gelmektedir (Voyvoda, 2019). Dünya Sağlık Örgütü (DSÖ) anemiyi; 15 yaşın üstünde erkeklerde hemoglobin (Hb) değerinin 13 g/dl, 15 yaşın üstündeki gebe olmayan kadınlarda 12 g/dl ve gebe kadınlarda 11 g/dl'nin altında olması olarak tanımlar (Ulusal tanı ve tedavi kılavuzu, 2019). DSÖ'nün yaş ve cinsiyete göre hemoglobin ve hematokrit alt sınırları Tablo 6'da verilmiştir (Sağlık Bakanlığı, 2020).

Yaşa ve cinsiyete göre gruplar	Hemoglobin (g/dL)	Hematokrit (%)
6-59 ay arası çocuklar	11	33
5-11 yaş arası çocuklar	11,5	34
12-14 yaş arası çocuklar	12	36
>15 yaş kızlar	12	36
>15 yaş erkekler	13	39
Gebeler	11	33

Tablo 6. Yaş ve cinsiyete göre hemoglobin ve hematokrit alt sınırları- *DSÖ 2001*

En sık görüleni, demir eksikliği anemisi olup çok önemli bir halk sağlığı sorunudur. En sık doğurganlık çağındaki kadınlarda ve çocuklarda izlenmekte olup gelişmekte olan ülkelerde daha sık izlenmektedir (Ulusal tanı ve tedavi kılavuzu, 2019). Anemi kendi başına bir hastalık tanısı oluşturmaz, eğer nedeni belirlenmiş ise o zaman gerçek bir tanıdan bahsedebiliriz. O yüzden zemindeki hastalık bazen anemiden yola çıkılarak tanı alabilmektedir (Altıparmak ve ark, 2016).

2.3.2. Aneminin Klinik Bulguları

Anemiden dolayı oluşan semptomlar doku düzeyinde gelişen hipoksiye ve bunun sonucu gelişen kompensatuar mekanizmalara bağlıdır. Bu nedenle anemi bir sendromlar bütünü olarak görülmektedir. En sık görülen semptomları; halsizlik, baş

dönmesi ve çarpıntıdır. Yüzde, tırnak yatağında ve konjunktivada solukluk başlıca bulgularıdır. Hastanın soluk olmaması anemiyi dışlamaz (Nalbant ve Karan, 2010). Komorbit bir durum varlığı şikayetlerin daha da şiddetlenmesine neden olabilir. Kardiyovasküler sistemle ilgili patolojisi olan bir hastada, dekompanse hale gelen kalp yetmezliği, kladikasyo. angina pektoris ve hatta miyokardial enfarktüs görülebilirken, serebrovasküler yetmezliği olan bir hastada serebral iskemiden doğan semptomların sıklığında artış görülebilir. Bu semptom ve bulguların şiddeti aneminin oluş hızı ile değişir. Hızla gelişen bir anemide semptomlar daha gürültülü görülebilirken, daha yavaş gelişen tabloda kompensasyon mekanizmaları da devreye gireceği için şikayetler daha sinsi seyredebilir.

2.3.3. Aneminin Sınıflandırılması

Genel olarak anemiler morfolojik ve etyopatogenetik olarak 2 ana başlık altında toplanır.

2.3.3.1. Aneminin Morfolojik Sınıflandırılması

Morfolojik sınıflamada ortalama eritrosit hacmine (mean corpuscular volume (MCV)) göre; Mikrositik (MCV<80 fL), normositik (MCV= 80-100 fL), makrositik (MCV>100 fL) anemiler başlıkları altında üçe ayrılır (Altıparmak ve ark, 2016).

2.3.3.1.1. Mikrositik anemi (MCV<80 fL)

Bu gruptaki anemiler içinde dünya üzerinde en sık görülen anemi demir eksikliği anemisi (Sağlık Bakanlığı, 2020). Talassemiler, hemoglobin E, hemoglobin C hastalığı, sideroblastik anemi, kurşun zehirlenmesi, kronik hastalık anemisinin bazı olguları da grubun diğer tiplerini oluştururlar (Altıparmak ve ark, 2016). En sık görülen grup olan demir eksikliğini tanımak için ferritin değeri yardımcı olabilir ancak ferritinin bir akut faz reaktanı olduğu için yüksekliği ekartasyona netlik kazandırmaz da düşük olduğunda tanı değeri oldukça kıymetlidir. Diğer sıkça kullanılan parametreler; serum demir düzeyi, demir bağlama kapasitesi ve transferrin saturasyonudur. Gastrointestinal şikayetler, gastrointestinal operasyon varlığı, ilaç kullanımı özellikle nonsteroid antiinflamatuar, antikoagülan ya da aspirin alımı, hematolojik-onkolojik hastalıklara yönelik aile hikayesi ve premenopozal kadında

menstruel kanama sorgulanmalıdır. Gaitada gizli kan testi bakılır ve pozitif gelirse, hasta neoplazi ve malabsorbsiyon (çölyak...) açısından ileri tetkik ve takibe yönlendirilmelidir (Nalbant ve Karan, 2010).

2.3.3.1.2. Normositik anemi (MCV 80-100 fL)

Bu gruptaki sınıflandırma; hemoliz veya kanama söz konusu ise normal yapımlı, kemik iliği aplazisi, hemoglobinopati, kronik hastalık ya da beslenme yetersizliği varsa azalmış yapımlı normositik anemi olarak değerlendirilir. Ayırıcı tanıya gidebilmek için RÜİ (Retikülosit üretim indeksi)ye ihtiyaç vardır. RÜİ>3 ise kan kaybı ya da hemoliz varlığını düşünmek, RÜİ normal ya da azalmışsa üretim eksikliğine bağlı nedenlere yönelmek gerekir. Yüksek eritrosit sedimentasyon hızı kronik hastalığa sekonder gelişebilen normositik anemiyi destekleyen bir bulgu olabilir. Kronik hastalık anemisinin en sık nedenleri akut ve kronik infeksiyonlar, kanser, otoimmün hastalıklar ve böbrek hastalıklarıdır (Nalbant, Karan, 2010). İndirekt bilirubin, laktat dehidrogenaz ve haptoglobin değerleri bize hemoliz tanısında yardımcı olur ancak ayırıcı tanıda; Coombs testi otoimmün hemolizi göstermek için, periferik yaymada şistozit varlığı damar içi hemolizi ortaya koymak için, osmotik fragilite testi ise damar dışı hemoliz için yapılmalıdır (Nalbant, Karan, 2010). Ayrıca hem demir eksikliği hem de vitamin B12 veya folat eksikliği anemisinin beraber olduğu kombine eksiklik anemisini ve hipotiroidiyi unutmamak gerekir (Altıparmak ve ark, 2016).

%Retikülosit indeksi (düzeltilmiş): %Retikülosit (rapor edilen) x (hasta hematokriti/45)

Hasta htc (%)	Düzeltilme Faktörü
40-45	1.0
35-39	1.5
25-34	2.0
15-24	2.5
<15	3.0

Tablo 7. % Retikülosit İndeksi/Düzeltilme faktörü

2.3.3.1.3. Makrositik anemi (MCV>100 fL)

Rutin testlerde makrositoz sıklığı %1.7-3.9 civarındadır fakat bunların %60'ında anemi bulunmaz. Bazı hallerde fizyolojiktir (infant, gebelik, bazı aileler). Makrositik anemilerin ayırıcı tanısında ilaçların taranması ilk adım olmalıdır. Metotreksat, trimetoprim, hidroksiüre, zidovudin, 5-florourasil gibi ilaçlar ve alkol kullanımını muhakkak bilinmelidir. İlaçlar ve alkolden sonra en sık neden nutrisyonel sorunlardır. Makrositoz ve megaloblastik kemik iliğinin eşlik ettiği anemilerden folat eksikliği anemisinde hem malabsorbsiyon hem de diyet neden olarak görülürken, vitamin B12 eksikliğine bağlı gelişen aneminin altında çoğunlukla malabsorpsiyon aramak gerekir. Bu durumun istisnası vejeteryan beslenme ve herediter transkobalamin II eksikliğidir (Moreno ve ark, 2009). Ayrıca megaloblastik olmayan makrositer anemilerin nedenleri arasında; hemolitik anemiler, karaciğer hastalığı, hipotiroidi, miyelodisplastik sendrom, kemik iliğini infiltre eden hastalıklar, bazen lösemiler ve akut kanamaya bağlı (retikülosit artışına bağlı makrositoz olur) anemiler yer alır (Altıparmak ve ark, 2016).

2.3.3.2. Aneminin Etyopatogenetik Sınıflandırılması

Etyopatogenetik sınıflama da 3 alt başlıkta toplanabilir.

2.3.3.2.1. Eritrosit yapımında azalma

- Hemoglobin sentezinde bozulma/azalma ile seyredenler arasında demir eksikliği anemisi, talasemiler, sideroblastik anemi, kurşun zehirlenmesi, konjenital atransferrinemi ve pulmoner hemosiderozis yer alır.
- DNA sentezinde bozukluk oluşmasıyla teşekkül eden B12 vitamini/ folik asit eksikliğine bağlı gelişen megaloblastik anemiler, pürin ve pirimidin metabolizmasındaki doğumsal veya kazanılmış bozukluklara bağlı gelişen anemiler bu grupta sayılabilir.
- Kök hücre farklılaşma ve çoğalma bozukluğunda ise akla aplastik anemi, lösemi ya da miyelodisplastik sendromlar gelmelidir.

- Eritroid progenitör hücrenin çoğalma ve farklılaşma kusurunda; saf eritroid aplazi, kronik böbrek yetmezliği, endokrinopatilere sekonder gelişen anemiler ve konjenital diseritropoetik anemi akla gelmelidir (Altıparmak ve ark, 2016).

2.3.3.2.2. Akut kan kaybına bağlı anemi

2.3.3.2.3. Eritrosit yıkımında artışa bağlı gelişen anemi

Bu grubun ana unsurları hemolitik anemilerdir; intrakorpüsküler-ekstrakorpüsküler, edinsel-doğumsal ve intravasküler-ekstravasküler olarak sınıflandırılabilirler (Altıparmak ve ark, 2016).

2.3.4. Kronik Böbrek Hastalığında Görülen Anemi

KBH anemisi çoğu zaman normositik ve normokromik kronik hastalık anemisidir. Esas olarak böbrek tarafından üretilmekte olan eritropoietin miktarının azalmasına (fonksiyonel böbrek kütleindeki azalmanın varsayılan bir yansıması) ve kırmızı hücre sağ kalım süresinin kısalmasına bağlıdır (Eschbach, 1991). KBH olan hastalarda mortalite ve morbidite büyük oranda aneminin sekonder sonuçlarına bağlanabilir. Hatta üremiye bağlı olduğu sanılan pekçok semptomun da yine anemiye sekonder olduğu bilinmektedir (Bakkaloğlu, 1998). Aneminin şiddeti, böbrek fonksiyonlarındaki azalma ile doğrudan ilişkilidir. DSÖ'nün kriterlerine göre anemi değerlendirmesi yapıldığında glomerüler filtrasyon hızı (GFH) 25 ml/dak altında olan prediyaliz KBH hastalarının %87'sinde anemi saptanmaktadır (Aygen, 2015).

Kronik hastalık anemisi, demir eksikliğine bağlı gelişen anemilerden sonra en sık prevalansa sahip olup, akut veya kronik immün aktivasyonun geliştiği hastalarda ortaya çıkan bir anemi şeklidir. 'İnflamasyon anemisi' olarak da adlandırılmaktadır. Azalmış demir ve demir bağlama kapasitesi (transferrin), artmış ferritin ve kemik iliği makrofajlarında demirin varlığı ile karakterizedir. Bu durum depo demir mobilizasyonunun bozulmuş olduğunun bir göstergesidir. Sonuçta infeksiyon ve inflamasyona hipoferremik cevap nedeni ile hemoglobin sentezi ve eritrosit üretimi için gerekli olan demir miktarı azalmakta ve inflamasyon anemisi oluşmaktadır. İnflamasyon anemisindeki ana mekanizma, hepsidinin inflamatuvar sitokinlerce (özellikle İL-6) uyarılması sonucunda hepsidin ilişkili ferroportin yıkımının artması,

buna ikincil barsaktan demir Emilimi ve makrofajlardan demir salınımının azalması ve demirden fakir eritropoezis olmasıdır. Bunun yanında beyaz küre sayısı genellikle normaldir. Trombositopeni görülebilir. Retikülosit sayısı ve serum eritropoetin düzeyleri aneminin derecesine oranla genellikle düşüktür. Kemik iliği sellülaritesi artmış, azalmış veya normal olabilir. Bazı durumlarda retikülosit sayısı normal ya da hafif yükselmiş olabilir. Retikülosit sayısındaki bu durum, EPO üretimindeki yetersizliğe rağmen anemiye cevap verebilecek eritropoezin çoğu zaman tetiklenebildiğinin göstergesidir, bu durum hemodiyaliz alan hastalar için hemodiyaliz seansları sırasında gelişen kan kayıplarının kemik iliğini uyarması ile açıklanabilir.

KBH' de aneminin nedenleri multifaktöryel olduğu için, tetkik edilirken MCV, ferritin, retikülosit, transferrin saturasyonu, vitamin B12, folik asit, eritropoietin gibi birçok parametre birlikte değerlendirilmelidir (KDIGO, 2012).

2.3.4.1.Kronik böbrek hastalığında anemi nedenleri

Kronik böbrek hastalığında anemi birçok nedene bağlı gelişebilir. Başlıca nedenler arasında;

- EPO'nun sentezinin azalması
- Üremik toksinlere bağlı kemik iliği inhibisyonu
- Gizli kan kayıpları
- Hemoliz
- Demir eksikliği
- Folik asit eksikliği
- B12 vitamin eksikliği
- Eritrosit yaşam süresinin kısalması
- Sekonder hiperparatiroidizm

- Akut veya kronik inflamasyon (Üstüner, 2014) yer almaktadır.

KBH'da aneminin esas nedeni böbrek tübül hücrelerinde yetersiz eritropoietin yapımı ve salınımıdır. EPO'ya reseptör direnci, ayrıca üremik toksinlere bağlı eritrosit ömrünün kısalması da önemli nedenlerdendir. Bu üremik toksinler eritrositin yaşam süresini kısaltmanın yanı sıra kemik iliğine toksik etki göstererek eritropoietinin etkisini baskılamakta ve yapımını azaltmaktadır. Kronik inflamasyon ve demir eksikliği de nedenler arasında yer alır. Fizyolojik koşullarda, makrofajlar yaşlanan eritrositleri içine alır ve hem molekülü içinde bulunan demiri geri dönüştürür. İnflamasyon durumunda sitokinler, yeniden kullanılacak olan bu demirin retikuloendotelial sistem tarafından serbestleştirilmesini baskılar (Altıparmak ve ark, 2016).

Hemodiyaliz işlemi sırasında tüpte ve aparatta kan kalması, hastadan yapılan çok sayıda flebotomi ve ayrıca trombosit fonksiyon bozukluğuna bağlı gelişen gastrointestinal kanamalar yoluyla kan kaybedilir. Bu tür kan kayıpları, demir geri dönüşümü açısından önem arz etmektedir. Bu nedenlerin yanında, yetersiz beslenmeye bağlı folat ve B12 vitamin eksiklikleri nedeniyle oluşan inefektif eritropoez, kanama, hiperparatiroidi gibi nedenler de etyopatogeneizde rol oynayabilmektedir (Gafer-Gvili, 2019).

EPO yetersizliğine sekonder gelişen anemide genellikle hemoglobin seviyesi 7 gr/dl nin altına inmez. Eğer böyle bir durum söz konusu ise altta yatan başka bir patolojinin varlığı akla gelmelidir. NHANES (National Health and Nutrition Examination Survey) verilerine göre GFH<60 ml/dk olunca Hb seviyelerinde anlamlı düşüş başlar (Wojcicki, 2013). Hatta GFH<30 ml/dk olunca hastaların %90'ında hb 10 gr/dl civarında ve daha da altında seyreden anemi gelişir. Diyabetik nefropatili hastalarda, diyabetik olmayan hastalara oranla daha erken evrelerde başlayan ve daha derin olan anemi görülür (Ryu, 2017).

2.3.4.2.Kronik böbrek hastalığında anemi tedavisi

Anemi, oksijen kullanımında azalma, hemen tüm dokularda perfüzyon azalması, kardiyak dilatasyon, sol ventrikül hipertrofisi, kapiller deri perfüzyonunda

ve pulmoner difüzyonda azalma ayrıca kognitif fonksiyonlarda ve immun yanıtta bozulmaya yol açmaktadır. Anemi kronik böbrek hastalığının (KBH) en sık komplikasyonlarından birisidir (Altıparmak ve ark, 2016). KBH’nda aneminin derinleşmesiyle birlikte hastaların yaşam kalitesi azalır, kan transfüzyon ihtiyacı artar. Anemiye bağlı kardiyovasküler komplikasyonlarda ilerleme ve hastane yatış oranlarında artış olmakta, hastaların yaşam kalitesi olumsuz etkilenmektedir. Bu nedenle önemli ve tedavi edilmesi gereken bir durumdur.

KBH’da görülen anemiye tedavi ederken öncelikli yaklaşım, altta yatan bir sebep varsa onun ortadan kaldırılmasıdır. Demir, B12 ve folik asit eksikliği gibi basit tespit edilebilen ve daha ucuz maliyetle tedavi edilebilen faktörlerin rol alıp almadığı araştırılmalıdır.

2012 KDIGO guidelinee esas alındığında hastaların yıllık takibi, evresine göre belirlenmelidir. Buna göre evre III KBH’da hasta yıllık, evre IV-V KBH’da 6 aylık aralıklarla kontrol edilmelidir. Diyaliz tedavisi alan hastalarda ise en az her 3 ayda bir takip/tetkik edilmesi uygun olacaktır. Hedef hemoglobin seviyesinin de 11-12g/dl aralığında tutulması önerilmektedir (KDIGO, 2012). Ancak her hasta için önerilen Hb eşiği, hastanın semptomları ve eşlik eden hastalıklarına göre değişmektedir (Ulusal tanı ve tedavi kılavuzu, 2019). Bunun içindir ki hangi hastanın, hangi Hb değerine kadar desteklenmesi gerektiği dikkatli bir şekilde ve hastaya özgü olarak planlanmalıdır.

KBH hastalarında hemoglobin değerleri dönem dönem hedeflenen değerlerin altında ya da üzerinde seyredebilir. Gözlenen bu labil tablo hemoglobin dalgalanması olarak tanımlanmaktadır (Cotes, 1988). Hemoglobin dalgalanması hastanın eşlik eden komorbid durumlarına (hiperparatiroidi, malignite, diyabetes mellitus, enfeksiyon), hastaneye yatış, enflamasyon, ilaç kullanımı gibi araya giren olaylara bağlı olabilir. Ayrıca tedavi amacıyla kullanılan ESA(eritropoez stimüle eden ajanlar)’nın tipi ve dozu da bu duruma neden olabilir (Cotes, 1988). Hemoglobin seviyesindeki bu dalgalanmalar morbidite ve mortalite artışına neden olabilmektedir. Son dönemde yapılan çalışmalar hemoglobin dalgalanmasının kalp damar hastalıklarıyla ilişkili olabildiğini ve kardiyovasküler mortaliteyi arttırdığı göstermiştir.

KBH 'da görülen aneminin en sık nedeni EPO yetersizliği olduğu için öncelikli olarak hastanın yaşı, komorbiditesi, kilosu ve hemoglobin açığına göre; ayrıca hemodiyaliz tedavisi alıp almamasına, hemodiyaliz tedavisi alıyorsa haftada kaç kür aldığına göre EPO tedavisi düzenlenmelidir. EPO tedavisi öncesi varsa demir eksikliğinin düzeltilmesi gerekmektedir (KDIGO, 2012).

Malignite öyküsü olan, diabetes mellitus, KVH, inme riski yüksek hastalarda EPO tedavisi verilebilir ancak tedavi sonrası gelişebilecek komplikasyonlar dikkatli olarak değerlendirilmelidir.

KBH'da görülen aneminin diğer çok sık görülen nedenlerinden biri demir eksikliğidir. Bunun tedavisi de yine hastanın oral alımına, intoleransı olup olmamasına, biyoyararlanımına göre oral ya da intravenöz olarak planlanmalıdır.

Özellikle Hemodiyaliz tedavisi alan hastalarda daha ön planda olan suda eriyen vitaminlerin kaybı da söz konusudur. Buna bağlı olarak da folik asit ve vitamin B12 eksikliği sık gelişebilmektedir. Folik asit veya vitamin B12 eksikliği tespit edilirse uygun şekilde replase edilmelidir. Aslında Folik asit eksikliği protein açısından yeterli beslenen hastalarda sık rastlanmamakla beraber gerekirse günlük 1gr verilebilir.

Hiperparatiroidi anemi nedenlerinden biridir. Hiperparatiroidinin gerek medikal gerekse cerrahi yoldan tedavisi, aneminin de tedavisi açısından önemlidir.

Üremik kanama diyatezine bağlı gelişen aneminin tedavisinde ise kanamayı durdurmaya ve kaybı yerine koymaya yönelik bir yaklaşım izlenir; kan transfüzyonu, arginin vazopressin, kriyopresipitat replasmanı yapılır ayrıca bu tedaviler yeterli olmazsa diyaliz yapılabilir.

KBH'da anemiye neden olan bir diğer neden de diyalizat içeriğinde bulunan kloramin, bakır, çinko bazlı oksidan maddelerdir.

Günümüzde alüminyum içeren fosfat bağlayıcıların kullanımı azalmıştır. Eskisine göre daha az görülse de alüminyum birikimine bağlı anemi hala görülebilmektedir. Bu durumda tedaviye desferrioksamin eklenmelidir. Diyaliz sıvısının alüminyum toksisitesine katkısı, geliştirilmiş su arıtma yöntemleri sayesinde

belirgin şekilde azalmasına rağmen diyaliz hastalarında hala ara sıra yüksek serum alüminyum konsantrasyonları bildirilmektedir. Ancak, bazı hastalara alüminyum içeren fosfat bağlayıcılar kullanılabilir. Toksikiteye sebep olacak alüminyum miktarı bilinmediği için, alüminyum içeren fosfat bağlayıcının "güvenli" bir dozu yoktur (MMWR, 2008).

2.3.4.2.1. Eritropoietin

İlk olarak eritropoezin hormonal kontrol altında gerçekleştiği fikri 1906 yılında ortaya atılmıştır (Cotes, 1988). Eritropoietin, glikoprotein (%69 protein, %31 karbonhidrat) yapılı 165 aminoasitten oluşan bir hormondur. Eritropoietin, ilk olarak fetal hayatta hepatositler tarafından salgılanır. Doğumun ardından renal kortekste peritübüler bölgede bulunan fibroblastlar esas üretim alanı haline dönüşür (Begüm, 2019). Yetişkinde eritropoietin üretiminin %90'ı böbrek korteksindeki intersitisyel fibroblastlarda, kalan %10'u da hepatositler ve parankimal olmayan perisinüzoidal Ito hücrelerinde sentezlenir (Ebert, 1999). Vücutta eritropoietin depolanmaz ve sürekli sentezlenir (İşlek ve Albayrak, 1993). Eritropoietin (EPO) mRNAsı beyin, karaciğer, dalak, akciğer ve hatta testiste bulunabilir, ancak birçok dokuda bulunmasına rağmen kronik böbrek hastalığında (KBH) böbrek kaynaklı eritropoietinin yerini, diğer doku kökenliler dolduramaz. Örneğin beyinden salgılanan EPO, lokal etkili nöroprotektif bir ajan olarak iş görmektedir (Jelkmann, 2011). Hatta rekombinant insan eritropoietininin subaraknoid kanama tedavisinde umut vaat edici sonuçları olduğunu (Grasso ve Tomasello, 2012), Friedreich ataksisinde, eritropoietin ve başka birkaç maddenin frataksin miktarını artırdığını, klinik iyileşmeyi desteklediğini bildiren çalışmalar (Mariotti ve ark, 2013) mevcuttur.

Sağlıklı insanlarda anemiye yanıt olarak EPO salgısı artarken, kronik böbrek yetmezliği hastalarında fonksiyone böbrek kitlesindeki azalma nedeniyle EPO yanıtı yetersiz kalır (Ebert, 1999). Kronik böbrek hastalığında aneminin primer sebebi EPO üretiminin azalmasıdır.

EPO kemik iliğinde bulunan eritroid öncül hücrelerde sinyal mekanizmasını aktive eder ve bu yolla apoptozisi durdurur ve hücrenin ömrünü uzatır (Bahlmann ve ark, 2007). EPO eksikliğinde bu öncül hücreler FAS antijeni aracılığıyla apoptozise giderler. Birçok inflamatuvar sitokin (Interlökin-1 (IL-1), interlökin-6 (IL-6), tümör

nekroz faktör alfa (TNF alfa), interferon gama (IF g)), demir ve hepsidin ve beraberinde EPO, eritropoezi stimüle ederler (Güncan, 2015). Kronik inflamasyon durumunda sitokinlerin üretimindeki olumsuz etkiler, kronik hastalık anemisinde esas rolü olan EPO eksikliği ile ilişkilendirilmiştir (Jelkmann, 1998).

2.3.4.2.1.1. Eritropoietin tedavisi

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 (Ulusal tanı ve tedavi kılavuzu, 2019).

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

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 (KDIGO, 2012).

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 (KDIGO, 2012).

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 (KDIGO, 2012).

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 (Aygen, 2015). 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 (Ulusal tanı ve tedavi kılavuzu, 2019).

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 (Ulusal tanı ve tedavi kılavuzu, 2019).

2.3.4.2.1.2. Eritropoietin Direnci

KDIGO kılavuzuna göre ESA tedavisine direnç: Düzenli olarak ve kılavuzda belirtildiği algoritmayla ESA doz artışına rağmen, Hb düzeylerinde düşme, Hb düzeyini devam ettirebilmek için ESA dozunda belirgin artış gerekmesi veya haftalık 500 Ü/ kg/ EPO veya eşdeğer doz ESA uygulanmasına rağmen Hb değerinin 11g/dl seviyesine gelmemesi olarak tanımlanmaktadır (KDIGO, 2012). 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 (Aygen, 2015).

Yetersiz diyaliz, KBH hastalarında anemi etiyolojisinde yer aldığı gibi ESA direncine de yol açabilmektedir. HD seansları daha uzun tutulan hastalarda EPO ihtiyacının azaldığı ve kullanılan ESA dozlarında azalma olduğu bilinmektedir.

2.3.4.2.1.3. Eritropoietin Yan Etkileri

ESA alan hastalarda kötüleşen hipertansiyon, saf eritroid aplazi, nöbetler ve özellikle hemodiyaliz sırasında tromboembolik olaylar dahil olmak üzere yan etkiler kaydedilmiştir (Babitt ve Lin, 2012). Ayrıca hiperpotasemi, hiperfosfatemi, grip benzeri şikayetler de görülür. Yüksek EPO düzeyleri vasküler düz kaslardaki kalsiyum miktarını artırarak RAS aktivasyonu yapar ve bu yolla hipertansiyona neden olmaktadır. Yine artmış EPO seviyeleri, trombosit üretim ve aktivitesini, VWF (von willebrand faktör), E selektin, P selektin miktarında artışa yol açarak tromboza neden olmaktadır (Aygen, 2015). ESA/EPO tedavisi Hb değeri 13 g/dl üzerinde tavsiye edilmez (Ulusal tanı ve tedavi kılavuzu, 2019). Aneminin tamamen düzeltilmesinin ve hatta hemoglobin düzeylerinin 11 g/dL'nin üzerine çıkarılmasının olumsuz sonuçlarla ilişkili olduğu vurgulanmıştır. Bunlar arasında artan felç riski, kardiyovasküler olaylar, kanser hastalarında hızlı malign progresyon ve diğer hastalarda artmış mortalite yer alır (Begüm, 2019).

ESA'lar, ileriye dönük randomize kontrollü çalışmalarda mortalite oranları, ölümcül olmayan kardiyovasküler olaylar, sol ventrikül hipertrofisi, hastaneye yatışlar ve böbrek hastalığının ilerlemesi gibi anemi ile ilişkili olumsuz sonuçları azaltmaz (Babitt ve Lin, 2012).

3. MATERYAL VE METOD

Çalışmamıza Ordu Üniversitesi Klinik Araştırma Etik Kurulundan 12/11/2020 tarih ve 242 sayı numarası ile alınan onay sonrası başlanmıştır.

Ordu Üniversitesi Eğitim Araştırma Hastanesi Nefroloji polikliniğine başvuran 18 yaş üzerindeki evre 1-5 arası kronik böbrek hastalığı tanısı almış 152 hasta çalışmamıza dahil edilmiştir. Malignite tanısı alan ve hematolojik hastalık tanısı olan hastalar çalışmanın dışında tutulmuştur.

İncelenen hastalardan 67 kişi kadın, 85 kişi erkekti. Ayrıca 73 hasta prediyaliz KBH iken 79 hasta diyalize girmekteydi. Tüm hastaların yaş, cinsiyet, KBH evresi, diyaliz-prediyaliz durumu, anemi tedavisine etki edecek ajan kullanımı, KBH etyolojisi, anemi ve hastalığın progresyonu üzerine takipte kullanılacak laboratuvar parametreleri incelenmiştir. Laboratuvar parametreleri olarak glukoz, kreatinin, BUN (kan üre azotu), e-GFR, potasyum, kalsiyum, fosfor, ürik asit, albumin, CRP, total kolesterol, trigliserid, LDL, HDL, uACR (üriner mikroalbumin kreatinin oranı), WBC, plt, hemoglobin, vitamin B12, folat, ferritin, D vitamin (OH-D3), PTH (parathormon), eritropoetin değerleri, HBA1C(%) oranı, kangazında pH, HCO₃ ve pCO₂ seviyeleri kayıt altına alındı. Hastalığın tedavisinde kullanılan; demir ve ESA molekülü, ACE (anjiotensin konverting enzim) inhibitörleri ve ARB'ler (anjiotensin reseptör blokerleri) kaydedildi. Hastalığın etyolojisinde yer alan; DM (Diyabetes Mellitus), HT (hipertansiyon), ADPKD (otozomal dominant polikistik böbrek hastalığı), NS (nefrotik sendrom) ve DİĞER grup (post renal nefropati, vaskülit...) adıyla kaydedildi. Hastalığın evreleri KDİGO sınıflamasında olduğu gibi, eGFR (glomerüler filtrasyon hızı) değerleri baz alınarak 5 evrede değerlendirildi.

4. İSTATİSTİKSEL YÖNTEM

Veriler IBM SPSS V23 ile analiz edildi. Normal dağılım kontrolü Shapiro-Wilk testi ile yapıldı. Grup varyanslarının homojenliği Levene testi ile kontrol edildi. Bağımsız iki grup karşılaştırması varsayımları yerine getiren değişkenlerde Student t-testi ile varsayımları yerine getirmeyen değişkenlerde Mann-Whitney U testi ile yapıldı. Bağımsız ikiden fazla grup karşılaştırması varsayımları yerine getiren değişkenlerde tek-yönlü ANOVA ile varsayımları yerine getirmeyen değişkenlerde Kruskal-Wallis testi ile yapıldı. Çoklu karşılaştırma testi olarak ANOVA sonrası Bonferroni testi Kruskal-Wallis testi sonrası Dunn testi kullanıldı.

Kategorik değişkenler arasındaki ilişki ki-kare testi ile incelendi. Normal dağılım gösteren değişkenler arasındaki ilişkiler Pearson korelasyon katsayısı ile normal dağılım göstermeyen değişkenler arasındaki ilişkiler Spearman's rank korelasyon katsayısı ile incelendi. İstatistik anlamlılık düzeyi $p < 0,050$ olarak dikkate alındı.

5. BULGULAR

5.1. Hastaya ait veriler

5.1.1. Sosyodemografik özellikler

Çalışmamıza 67 (%44,1) kadın, 85 (%55,9) erkek olmak üzere toplam 152 hasta dahil edilmiştir. Hastaların sosyodemografik özellikleri Tablo.8 de gösterilmiştir.

Tablo 8. Hemodiyaliz tedavisi alan ve almayan hastalar için sosyodemografik özelliklerin karşılaştırılması

	Hemodialysis		Test İst	p
	No	Yes		
Yaş	64,19 ± 16,87	60,86 ± 14,03	1,323 ^a	0,188
Cinsiyet	Kadın	34(%43,6)	0,355 ^b	0,551**
	Erkek	39(%53,4)		

^a Student t-testi ; ^b Pearson Ki-Kare testi

Çalışma grubumuzdaki hastaların %51,97' si hemodiyalize giren KBH hastası iken %48,03 hasta hemodiyalize girmeyen KBH hastası idi.

Kadınların %41,8'i (33 hasta), erkeklerin %58,2'si (46 hasta) hemodiyaliz tedavisi almaktaydı. Hastaların hemodiyaliz tedavisi alma durumlarına göre cinsiyetlerinin dağılımları açısından istatistiksel olarak anlamlı ilişki görülmedi (p=0,551).

Hemodiyaliz tedavisi alan ve hemodiyaliz tedavisi almayan hastalar yaş açısından ele alındığında; her iki grup arasında istatistiksel olarak anlamlı fark olmadığı gözlenmiştir (p=0,188).

Hastalığın etyolojisindeki tanıları, kullandığı ilaçlar ve KBH evreleri Tablo.9'de gösterilmiştir.

Tablo 9. Kategorik değişkenlere göre hemodiyaliz tedavisi alma durumunun frekans dağılımı

	Hemodiyaliz			p
	Girmeyen n(%)	Giren n(%)	Toplam n(%)	
Cinsiyet				
Kadın	34 (46,6)	33 (41,8)	67 (44,1)	P=0,551a
Erkek	39 (53,4)	46 (58,2)	85 (55,9)	
KBH etyolojisi				
Diabetes Mellitus	23 (31,5)	28 (35,4)	51 (33,6)	P=0,209b
Hipertansiyon	15 (20,5)	27 (34,2)	42 (27,6)	
ADPKD	4 (5,5)	3 (3,8)	7 (4,6)	
Glomerulonefritler	2 (2,7)	1 (1,3)	3 (2)	
Diğer	29 (39,7)	20 (25,3)	49 (32,2)	
İlaçlar				
İlaç kullanmayanlar	33 (45,8)	7 (9,5)	40 (27,4)	P<0,001b
Demir kullananlar	8 (11,1)	1 (1,4)	9 (6,2)	
Eritropoetin kullananlar	22 (30,6)	64 (86,5)	86 (58,9)	
ACEi/Angiotensin II Reseptör Blokeri kullananlar	9 (12,5)	2 (2,7)	11 (7,5)	

^a: Pearson ki-kare testi; ^b: Likelihood ratio ki-kare testi

Hemodiyaliz tedavisi almayan hastaların etyolojik tanılarına göre incelenmesinde: DM tanısı olan %31,5 (23) hasta, Hipertansiyonu olan %20,5 (15) hasta, APDKD ile tanılı %5,5 (4) hasta, Glomerulonefrit nedeniyle KBH gelişmiş %2,7 (2) hasta ve diğer olarak isimlendirilen grupta da %39,7 (29) hasta olduğu görülmüştür. Hemodiyalize giren hasta grubunda etyolojik tanılar incelendiğinde; hastaların %35,4'ünün DM tanısı ile KBH'a ilerlediği, %34,2'sinin HT tanısı olduğu, %3,8 hastada ADPKD'nin, %1,3 hastada Glomerulonefrit tanısının etyolojide yer aldığı, ayrıca diğer isimli grupta da hastaların %25,3'ünün yer aldığı

gözlemlenmiştir. Bu veriler değerlendirildiğinde hemodiyaliz tedavisi alan ve hemodiyaliz tedavisi almayan hastalar arasında etyolojik tanılara göre istatistiksel olarak anlamlı ilişki olmadığı görülmüştür. (p=0,209)

Hemodiyaliz tedavisi almayan hasta grubu ilaç kullanımını açısından değerlendirildiğinde; hastaların %45,8'inin anemi tedavisi açısından hiç ilaç kullanmadığı, %30,6'sının Eritropoetin, %12,5'inin da ACEi ya da ARB kullandığı, %11,1'inin de sadece demir tedavisi aldığı tespit edilmiştir. Hemodiyaliz tedavisi alan gruba baktığımızda ise; hastaların %86,5'inin Eritropoetin kullandığını, %9,5'inin anemi tedavisi amacıyla hiçbir ilaç kullanmadığını, %2,7 hastanın ACEi veya ARB kullandıklarını, geriye kalan %1,4'lük dilimdeki hastaların da demir tedavisi aldığını tespit ettik. Bu verilere göre; Hemodiyalize girmeyen hasta grubunda ilaç kullanmayan hasta sayısı en fazlayken, hemodiyaliz tedavisi alan grupta eritropoetin tedavisi alan hasta sayısı en fazladır, bu da bize hemodiyaliz tedavisi alan ve hemodiyaliz tedavisi almayan hastaların kullandıkları ilaçlara göre karşılaştırılmasında istatistiksel olarak anlamlı ilişki olduğunu göstermektedir (p<0,001).

Hemodiyaliz tedavisi alan 79 hastadan %97,5'inin Evre 5 (son dönem KBH e-GFH<15) olduğu, %1,3'inin Evre 3A (ılımlı KBH (GFH 45-59)) , %1,3'ünün da Evre 4 (şiddetli KBH (GFH 15-29)) olduğu görülmüştür. Hemodiyaliz tedavisi almayan hastalar evrelerine göre sınıflandırıldığında ise; hastaların %28,8'inin Evre 4 şiddetli KBH (GFH 15-29) olduğu, %20,5'inin Evre 3B ılımlı KBH (GFH 30-44) grubunda olduğu, %19,2'sinin Evre1 ve Evre 2 de yer aldığı, %16'sının Evre 3A ılımlı KBH (GFH 45-59) olduğu, geri kalan % 15,1'inin de Evre 5 son dönem (GFH<15) olduğu tespit edilmiştir. Bu veriler doğrultusunda KBH evreleri baz alınarak hemodiyaliz tedavisi alan ve almayan hastaların karşılaştırılmasında istatistiksel olarak anlamlı bir ilişki olduğu tespit edilmiştir (p<0,001).

Hemodiyaliz tedavisi almayan hastaların hemoglobin değerleri ile nicel parametreler arasındaki ilişki Tablo 10. da belirtilmiştir.

Tablo 10. Hemodiyaliz tedavisi almayan hastaların hemoglobin değerleri ile nicel parametreler arasındaki ilişkinin incelenmesi

	r	P
Yaş	-,195 ^a	0,099
Glukoz	-0,021 ^b	0,861
BUN	-0,342 ^b	0,003
Kreatinin	-0,359 ^b	0,002
EGFR	0,454 ^b	<0,001
Potasyum	-0,042 ^a	0,726
Kalsiyum	0,382 ^a	0,001
Fosfor	-0,306 ^a	0,009
Ürik asit	-0,083 ^a	0,487
Albümin	0,575 ^b	<0,001
CRP	-0,232 ^b	0,053
Total kolesterol	0,075 ^a	0,546
HDL-kolesterol	-0,059 ^a	0,631
Trigliserid	0,189 ^b	0,123
LDL-kolesterol	0,168 ^b	0,174
UACR	-0,355 ^b	0,004
HBA1C	0,027 ^b	0,843
WBC	-0,005 ^b	0,965
Platelet	0,038 ^a	0,751
Folat	-0,039 ^b	0,747
Vitamin B12	-0,191 ^b	0,109
Parathormon	-0,265 ^b	0,028
25-hidroksivitamin D	0,217 ^b	0,083
Ferritin	-0,455 ^b	<0,001
Eritropoetin	-0,218 ^b	0,064
pH	0,250 ^b	0,034
HCO ₃	0,623 ^b	<0,001
PCO ₂	0,469 ^a	<0,001

^aPearson Korelasyon katsayısı, ^bSpearman's rho korelasyon katsayısı

Hemodiyaliz tedavisi almayan hastaların Hemoglobin değerleri ile BUN, kreatinin, fosfor, uACR ve parathormon değerleri ile olan ilişkisini kıyaslandığımızda istatistiksel olarak anlamlı negatif yönlü zayıf bir ilişki tespit edildi (p=0,003, p=0,002, p=0,002, p=0,004, p=0,028).

Hemodiyaliz tedavisi almayan hastaların hemoglobin değerleri ile laboratuvar parametrelerinden EGFR, kalsiyum, albümin, HCO₃ ve pCO₂ değerleri

karşılaştırıldığında; istatistiksel olarak anlamlı, pozitif yönlü orta şiddette bir ilişki olduğu görülmüştür ($p<0,001$, $p<0,001$, $p<0,001$, $p<0,001$, $p<0,001$).

Hemodiyaliz tedavisi alan hastaların hemoglobin ve ferritin ile olan ilişkisi ele alındığında ise; istatistiksel olarak anlamlı, negatif yönlü, orta şiddette bir ilişki olduğu tespit edilmiştir ($p<0,001$).

Hemodiyaliz tedavisi almakta olan hastaları, Hemoglobin değeri ile pH değerleri açısından mukayese ettiğimizde aralarında istatistiksel olarak anlamlı pozitif yönlü zayıf bir ilişki varlığı görüldü. ($p=0,034$).

Hemodiyaliz tedavisi alan hastaların hemoglobin değerleri ile nicel parametreler arasındaki ilişkinin incelenmesi hakkındaki veriler Tablo. 11'da verilmiştir.

Tablo 11. Hemodiyaliz tedavisi alan hastaların hemoglobin değerleri ile nicel parametreler arasındaki ilişkinin incelenmesi

	Hemoglobin	
	r	p
Yaş	0,083 ^a	0,469
Glukoz	0,054 ^b	0,507
BUN	-0,152 ^a	0,180
Kreatinin	-0,259 ^b	0,001
EGFR	0,304 ^b	<0,001
Potasyum	0,224 ^a	0,047
Kalsiyum	0,255 ^a	0,023
Fosfor	0,043 ^a	0,708
Ürik Asit	0,075 ^a	0,511
Albumin	0,532 ^b	<0,001
CRP	-0,231 ^b	0,005
Total Kolesterol	0,136 ^a	0,237
HDL-kolesterol	0,027 ^b	0,745
Trigliserid	0,05 ^a	0,667
LDL-kolesterol	0,126 ^a	0,284
UACR	-0,307 ^b	0,002
HBA1C	0,098 ^b	0,259
WBC	0,181 ^a	0,110
Platelet	0,085 ^b	0,300
Folat	0,009 ^b	0,913
Vitamin B12	-0,133 ^b	0,105
Parathormon	-0,170 ^b	0,039
25-hidroksivitamin D	0,129 ^a	0,264

Ferritin	-0,345 ^b	<0,001
Eritropoetin	-0,217 ^b	0,007
Ph	0,141 ^a	0,215
HCO₃	0,306 ^a	0,006
PCO₂	0,223 ^a	0,048

^aPearson Korelasyon katsayısı, ^bSpearman's rho korelasyon katsayısı

Hemodiyaliz tedavisi alan hastaların Hemoglobin değerleri ile laboratuvar değerleri karşılaştırıldığında; kreatinin, CRP, uACR, parathormon arasında istatistiksel olarak anlamlı sayılabilecek negatif yönlü zayıf bir ilişki vardır (p=0,001, p=0,005, p=0,002, p=0,039,).

Yine Hemodiyaliz tedavisi alan hastaların Hemoglobin değerleri ile ferritin ve eritropoetin karşılaştırıldığında; istatistiksel olarak anlamlı negatif yönlü zayıf bir ilişki tespit edilmiştir. (p<0,001, p=0,007).

Hemodiyaliz tedavisi alan hastaların hemoglobin değerleri ile nicel parametreler arasından eGFR, potasyum, kalsiyum, hCO₃, pCO₂ ile karşılaştırıldığında ise; istatistiksel olarak anlamlı olan pozitif yönlü zayıf ilişki olduğu görülmüştür (p<0,001, p=0,047, p=0,023, p=0,006, p=0,048).

Ayrıca yine hemodiyaliz tedavisi gören hastalarda hemoglobin değerleri ile albümin arasında yapılan mukayesede ise; istatistiksel olarak pozitif yönlü, orta şiddette anlamlı bir ilişki bulunmuştur (p<0,001).

Hemodiyaliz tedavisi alan hastaların değerlendirilmesinde hastaların hemoglobin değerleri ile yaş, glukoz, fosfor, ürik asit, total kolesterol, HDL kolesterol, trigliserid, LDL kolesterol, HbA1c, WBC, platelet, folat, vitamin B12, 25 hidroksi Vit-D ve pH değerleri de karşılaştırılmıştır. Ancak bu değerler arasında istatistiksel olarak anlamlı bir ilişki olmadığı görülmüştür.

Hemodiyaliz tedavisi alan ve almayan hastaların, hemoglobin değerlerinin incelenmesiyle ilgili değerler Tablo. 12'de verilmiştir.

Tablo 12. Hemodiyaliz tedavisi alan ve almayan hastalar için hemoglobin değerlerinin incelenmesi

		Hemodiyaliz		Test İst	p
		Girmeyen	Giren		
Cinsiyet	Kadın	10,57 ± 1,56	10,1 ± 1,49	1,267 *	0,210
	Erkek	12,26 ± 2,75	10,8 ± 2,13	2,760 *	0,007
	Test İst	-3,281*	-1,719*		
	p	0,002	0,090		
KBH Etiyoloji			10,28 ±	1,333 *	0,189
	Diabetes Mellitus	10,97 ± 1,84	1,84		
	Hipertansiyon	11,83 ± 3,01	10,72 ± 2	1,446 *	0,156
			11,77 ±	0,434 *	0,683
	ADPKD	12,6 ± 2,47	2,58		
	Glomerulonefritler	10,65 ± 2,47	-	-	-
	Diğer	11,58 ± 2,53	10,18 ±	2,295 *	0,026
		Test İst	1,73		
		p	0,731**	0,865**	
			0,537	0,463	
İlaçlar			11,01 ±	1,276 *	0,210
	İlaç kullanmayan	12,45 ± 2,7 ^a	2,74		
	Demir	11,19 ± 0,97 ^{ab}	-	-	-
			10,45 ±	-1,431	0,156
	Eritropoetin	9,88 ± 1,58 ^b	1,65	*	
	ACEi/Anjiyotensin 2 Reseptör Blokerleri	12,23 ± 1,9 ^a	13,85 ±	-2,372	0,042
		Test İst	0,35	*	
		p	6,592 **	-	
			0,001	-	

Ortalama±Std.Sapma ; *: Student t-testi ; **: ANOVA, -: Gözlem sayısı yetersiz olduğu için hesaplamadı. a-b: Ortak harfe sahip ortalamalar arasında fark yoktur (p>0.05).

Hemodiyaliz tedavisi almayan hastalarda cinsiyetlere göre hemoglobin değerlerinin ortalamaları karşılaştırıldığında; istatistiksel olarak anlamlı fark görülmüştür. (p=0,002). Kadınlarda ortalama hemoglobin değeri 10,57 iken erkeklerde 12,26 olarak bulunmuştur. Hemodiyaliz tedavisi alan hastalarda ise cinsiyetlere göre hemoglobin değerlerinin ortalamaları istatistiksel olarak anlamlı farklılık göstermemektedir (p=0,090). Ayrıca erkek cinsiyette hemodiyalize giren hastalarla, hemodiyalize girmeyen hastaların hemoglobin ortalama değerleri kıyaslandığında aralarında anlamlı fark görüldü (p=0,007). Hemodiyalize girmeyenlerin hemoglobin ortalama değeri 12,26 iken hemodiyalize girenler için bu değer 10,8 olarak elde edilmiştir.

Hemodiyaliz tedavisi görmeyen hastaların etyolojik nedenlere göre hemoglobin değerleri ortalamaları kıyaslandığında; istatistiksel olarak farklılık göstermemektedir (p=0,537). Hemodiyaliz tedavisi alan hastaların etyolojik tanıları ile hemoglobin değerleri ortalamaları kıyaslandığında ise; anlamlı farklılık görülmemiştir (p=0,463). Diğer etyolojik nedenler incelendiğinde; hemodiyalize giren hastalar ile girmeyen hastaların hemoglobin ortalama değerleri arasında anlamlı fark bulunmuştur (p=0,026). Hemodiyalize girenlerin hemoglobin ortalama değeri 11,58 iken girmeyenlerde bu değer 10,18 olarak bulunmuştur.

Hemodiyalize girmeyen hastalarda hemoglobin değerlerinin ortalamaları, kullanılan ilaçlarla karşılaştırıldığında, istatistiksel olarak anlamlı farklılık göstermektedir (p=0,001). Bu farklılık ilaç kullanmayanların ve ACEi/Angiotensin II Reseptör Blokörü gruplarından ilaç kullananların hemoglobin ortalama değerinin Eritropoetin kullananlardan anlamlı seviyede yüksek olmasından kaynaklanmaktadır. İlaç kullanmayanların hemoglobin ortalama değeri 12,45 iken Eritropoetin alanlarda 9,88 olarak bulunmuştur. Hemodiyalize giren hastalarda ilaç kullanımı ile hemoglobin değerleri ortalamaları mukayese edildiğinde farklılık görülmemiştir (p=0,062). ACEi/Angiotensin II Receptor Blokörü kullanan hastalar incelendiğinde; hemodiyalize girenler ve hemodiyalize girmeyenlerin, hemoglobin ortalama değeri arasında istatistiksel olarak anlamlı fark bulunmuştur (p=0,042). Hemodiyalize girmeyenlerde hemoglobin ortalama değeri 12,23 iken hemodiyalize girenlerde bu değer 13,85 olarak elde edilmiştir.

Hemodiyalize tedavisi alan ve hemodiyaliz edavisi almayan hastalar için eritropoetin değerlerinin incelenmesi ile ilgili bilgiler Tablo. 13’de verilmiştir.

Tablo 13. Hemodiyaliz tedavisi alan ve almayan hastalar için eritropoetin değerlerinin incelenmesi

	Hemodiyaliz		Test İst.	p	
	Girmeyen	Giren			
Cinsiyet	Kadın	14,3 (1,9 - 118)	9,8 (1,9 - 106)	530,500*	0,702
	Erkek	9,1 (1,3 - 210)	9,8 (1,3 - 71)	965,000 *	0,549
	Test İst	566,50 *	737,50 *		
	p	0,286	0,831		

CKD Etiyoloji	Diabetes Mellitus	11 (1,9 - 84,3)	13,5 (6,1 - 106) ^a	263,5*	0,268	
	Hipertansiyon	8,2 (1,3 - 23)	6,3 (1,9 - 52,1) ^b	194,5*	0,834	
	ADPKD	9,5 (4,4 - 30,6)	12,7 (7,6 - 16,7) ^{ab}	5,0*	0,724	
	Glomerulonefritler	62,7 (7,3 - 118)	-	-	-	
	Diğer	11,6 (3,6 - 210)	11,1 (1,3 - 56,4) ^{ab}	272,5*	0,722	
		Test İst	1,700**	10,162**		
	p	0,637	0,017			
İlaçlar	İlaç kullanmayan	11,4 (3,6 - 210)	7,9 (5 - 106)	99,5*	0,569	
	Demir	19,5 (3,8 - 84,3)	-	-	-	
	Eritropoetin	8,7 (1,3 - 49,8)	9,8 (1,3 - 73,4)	3,0*	0,699	
	ACEi/Anjiyotensin 2 Reseptör Blokerleri	7,8 (3,6 - 86,9)	28,1 (4 - 52,1)	626,0*	0,440	
		Test İst	3,967**	-		
		p	0,265	-		

Medyan (Min-Maks.); *: Mann-Whitney U Testi; **:Kruskal-Wallis Testi

-: Gözlem sayısı yetersiz olduğu için hesaplanamadı; a-b: Ortak harfe sahip ortalamalar arasında fark yoktur (p>0.05).

Hemodiyaliz tedavisi almayan hastalarda, cinsiyetler ile eritropoetin ortanca değerleri karşılaştırıldığında; istatistiksel olarak anlamlı fark olmadığı gözlemlenmiştir (p=0,286). Hemodiyalize giren hastalarda ise, yine cinsiyetlere göre eritropoetin ortanca değerleri karşılaştırıldığında anlamlı bir farklılık gözlenmemiştir (p=0,831). Kadınlarda da erkeklerde de hemodiyalize girenler ve girmeyenler arasında eritropoetin ortanca değerleri arasında anlamlı fark görülmemiştir (p>0,050).

Etyolojik sebeplere bakıldığında; hemodiyaliz tedavisi gören hastalar ile hemodiyaliz tedavisi görmeyen hastaların eritropoetin ortanca değerleri arasında anlamlı fark görülmemiştir (p>0,050). Hemodiyaliz tedavisi almayan hastalarda etyolojik nedenler ile eritropoetin ortanca değerleri kıyaslandığında istatistiksel olarak anlamlı fark olmadığı görüldü (p=0,637). Hemodiyaliz tedavisi gören hastalarda ise; etyolojik sebepler ile eritropoetin ortanca değerleri arasında anlamlı bir farklılık görüldü (p=0,017). Bu farklılık Diabetes Mellitus tanısı olanlarda eritropoetin ortanca değerinin Hipertansiyon tanısı olanlara göre anlamlı seviyede yüksek olmasından kaynaklanmaktadır. Diabetes Mellitus olanlarda eritropoetin ortanca değeri 13,5 iken Hipertansiyon olanlarda 6,3 olarak elde edilmiştir.

Hemodiyalize girmeyen hastalarda kullanılan diğer ilaçlar ile eritropoietin ortanca değerleri karşılaştırıldı. İki arasında istatistiksel olarak anlamlı fark bulunmadı ($p=0,265$). Hemodiyalize giren hastalarda ilaçlar ile eritropoietin ortanca değerleri karşılaştırıldığında; yine, ikisi arasında anlamlı farklılık gözlenmemiştir ($p=0,990$). İlaçlara bakıldığında diyalize girenler ile girmeyenlerin eritropoietin ortanca değerleri arasında anlamlı fark görülmemiştir ($p>0,050$).

Hemodiyalize girmeyen hastaların KBH evrelerine göre hemoglobin ve eritropoietin değerlerinin karşılaştırılmasını gösteren veriler Tablo.14’de verilmiştir.

Tablo 14. Hemodiyaliz tedavisi almayan hastaların KBH evrelerine göre hemoglobin ve eritropoietin değerlerinin karşılaştırması

KBH evresi	Hemoglobin	Test İst.	p	Eritropoietin	Test İst.	p
Evre 1-Evre 2	13,29 ± 2,22 ^a	7,027*	<0,001	27,99 ± 35,23	7,427**	0,115
Evre 3A ılımlı KBH(GFH45-59)	13,07 ± 3,08 ^a			16,95 ± 23,05		
Evre 3B ılımlı KBH(GFH30-44)	10,87 ± 1,9 ^b			28,4 ± 50,86		
Evre 4 şiddetli KBH(GFH15-29)	10,31 ± 1,74 ^b			14,06 ± 11,97		
Evre 5 son dönem(GFH<15)	10,46 ± 1,28 ^b			9,03 ± 8,43		

Ortalama±Std.Sapma; *: ANOVA; **: Kruskal-Wallis Testi
a-b: Ortak harfe sahip ortalamalar arasında fark yoktur ($p>0.05$)

Hemodiyalize girmeyen hastaların KBH evrelerine göre hemoglobin ortalama değerleri kıyaslandığında; ikisinin arasında istatistiksel olarak anlamlı fark bulunmuştur ($p<0,001$). En yüksek hemoglobin ortalama değeri 13,29mg/dL ile evre 1 and evre 2’ye aittir.

Hemodiyalize girmeyen hastalarda KBH evreleri ile eritropoietinin ortanca değerleri karşılaştırıldığında, aralarında istatistiksel olarak anlamlı fark olmadığı tespit edilmiştir ($p=0,115$).

6. TARTIŞMA

Çalışmamızda tüm evre kronik böbrek hastalarında anemi ve ilişkili durumları inceledik. Çalışmamızda KBH evresi ilerledikçe eritropoietin ihtiyacının arttığı, ileri evre hastalarda anemi derinliğinin daha fazla olduğu ve eritropoietin replasmanına rağmen tedavi başarısının düştüğü görüldü.

Ülkemizde, Türk Nefroloji Derneği tarafından 10748 kişinin katılımı ile yapılan CREDIT çalışmasında, yetişkin populasyonun %15.7'sinde KBH bulunduğu ve hastaların %5,1'inin GFH değerinin 60 ml/dk'nın altında olduğu görülmüştür. Bu çalışmada kadınların (% 18,4) prevalans değerlerinin erkeklere (% 12,8) göre anlamlı yüksek olduğu bulunmuştur (Süleymanlar ve ark, 2011).

Hill ve ark. tarafından dünya genelinde yapılan ve 2016 yılında yayınlanan meta-analizde; çalışmalarda cinsiyete göre KBH prevalansında farklı sonuçlar elde edilmekle birlikte genel olarak kadınlardaki KBH sıklığının erkeklerden yüksek olduğu görülmüştür (Hill ve ark, 2016).

Biz de KBH tanısı almış 152 hasta üzerinde yaptığımız bu çalışmada, erkek hastaların (%55.1) kadın hastalardan (%44.9) daha fazla olduğunu tespit ettik.

Chen ve ark. tarafından KBH prevalansını ve risk faktörlerini belirlemek için yapılan popülasyona dayalı bir tarama çalışmasında, yaş grubuna göre inceleme yapıldığında; KBH tanısının 60 yaş ve üzerinde daha yaygın olduğu (%23,7), genç yaş popülasyonda ise azaldığı (50 ile 59 yaş arasındaki denekler için %14,6 ve 20 ile 29 yaş arasındaki denekler için %10,4) görülmüştür. Aynı çalışmada kadınlardaki prevalansın erkeklere göre daha yüksek (%13.9'a karşı %10.0) olduğu ve her iki cinsiyette de prevalansın yaşla arttığı bulunmuştur (Chen ve ark, 2009).

Ülkemizde Süleymanlar ve ark. tarafından yapılan çalışmada; 40 yaş altındaki popülasyonda %10'un altında olan KBH sıklığının 80 yaş üzerinde %50'nin üzerinde olduğu ve yaşla birlikte KBH sıklığının giderek arttığı görülmüştür (Süleymanlar ve ark, 2011).

Bu çalışmalara benzer şekilde bizim çalışmamızda da hemodiyaliz tedavisi alan ve hemodiyaliz tedavisi almayan hastaların yaş ortalamasının 60 yaş üzerinde olduğu bulunmuştur. Ayrıca yaş açısından her iki grup arasında anlamlı fark olmadığı görülmüştür.

McClellan ve ark. diyalize girmeyen 5222 KBH hastası üzerinde yaptıkları çalışmada, etyolojik tanıları incelediklerinde ilk sıradaki neden %49,5 oranla DM, ikinci sıradaki nedeni ise %33 ile hipertansiyon olarak bulmuşlardır (McClellan, 2004).

İnci ve ark. tarafından prediyaliz KBH hastalarında yaşam kalitesinin ölçülmesi amacıyla 211 hasta katılımıyla yapılan çalışmada; hastalardaki KBH etyolojilerinin %38,3'ü DM, %15,6'sı HT, %14,2'si ADPKD, %9'u nefrolitiazis, %7,6'sı kronik glomerülonefrit olduğu, %15,3'ünün ise idiyomatik geliştiği görülmüştür (İnci ve ark, 2017).

Biz de çalışmamızda literatürle uyumlu olarak benzer sonuçlar elde ettik. Çalışmamızda hemodiyaliz tedavisi almayan hastaların etyolojik nedenlerine bakıldığında; hastaların %31,5'inin DM , %20,5'inin HT, %5,5'inin ADPKD, %2,7'sinin glomerulonefrit tanısının olduğu, %39,7'sinin ise diğer başlığı altında toplandığı görülmüştür.

Nadir ve arkadaşlarının hemodiyaliz tedavisi alan 174 hasta üzerinde KBH etiolojisini incelemek amacıyla yaptıkları çalışmada; hastaların %36,7'sinde DM, %27'sinde HT, %4,6'sında FMF, %4,6'sında nefrolitiazise bağlı obstrüktif üropati, %1,8'inde ise ADPKD tanılarının mevcut olduğu görülmüştür (Nadir ve ark, 2002).

Yine benzer bir çalışma Malekmakan ve ark. tarafından yapılmış olup, bu çalışmada düzenli hemodiyaliz tedavisi uygulanan 633 KBH hastası etyolojik tanıları açısından incelenmiş ve HT %30,5, DM %30,1, Glomerülonefrit ise %7,6 oranlarında olduğu bulunmuştur (Malekmakan ve ark, 2009).

Biz de çalışmamızda hemodiyaliz tedavisi alan hasta grubundaki etyolojik tanıları incelediğimizde; hemodiyaliz tedavisi almayan KBH hasta grubundaki ile

benzer sonuçlar elde ettik. Hastaların %35,4'ünde DM, %34,2'sinde HT, %3.8'inde ADPKD, %1.3'ünde Glomerulonefrit tanılarının yer aldığı, %25,3'ünde ise diğer (vaskülit, obstrüktif üropati, hipervolemi...) başlığı altında toplandığı görüldü. Her iki grupta da diğer başlığı altında toplanan hastaların bir kısmının vaskülit gibi nadir görülen tanılara sahip olduğu, büyük kısmının da takibine nefroloji kliniğimizde geç başladığı için nefropati etyolojisi net aydınlatılamayan hastalardan oluştuğu görüldü. Bu gruplardaki hasta sayılarının fazla olması, yörenin coğrafik koşulları, düşük sosyo-kültürel seviyesi ve nefroloji kliniğine geç erişimleri nedeniyle takiplerinin düzenli yapılamaması ve hastaların biyopsi için yönlendirilmelerine rağmen bu konuda isteksiz olmaları olarak değerlendirildi.

Çalışmamızda, hastaların etyolojik tanılara göre karşılaştırılmasında, hemodiyaliz tedavisi alan ve almayan hasta grupları arasında anlamlı fark olmadığı görülmüştür.

İsveç'te, 2020 yılında KBH hastalarının epidemiyolojisi ve tedavi modellerini değerlendirmek için 14415 hasta üzerinde gerçekleştirilen gözlemsel bir analiz yayınlanmıştır. Bu çalışmaya göre; hemodiyalize bağımlı olmayan hastaların %60'ında ve hemodiyalize bağımlı hastalarının %93'ünde anemi geliştiği görülmüştür (Evans ve ark, 2020).

KBH'da demir eksikliğinde cinsiyet üzerine bir çalışma yapmak amacıyla Aoun ve ark. 238 prediyaliz KBH hastasını incelemiştir. Çalışmaya göre evreden bağımsız olarak kadınlarda erkeklere oranla anemi gelişiminin daha yüksek olduğu bulunmuştur (Aoun ve ark, 2018).

Bizim çalışmamızda da Aoun ve ark.'larının çalışmasına benzer olarak hemodiyaliz tedavisi almayan hastaları cinsiyetleri açısından hemoglobin değerine göre karşılaştırdığımızda kadın hastaların hemoglobin değeri ortalamasını 10.57, erkek hastaların hemoglobin değeri ortalamasını 12,26 olarak bulduk. Buna göre bizim çalışmamızda hemodiyaliz tedavisi almayan erkek hastaların hemoglobin değerlerinin, kadın hastalara göre anlamlı yüksek olduğu sonucunu elde ettik.

Weigert ve ark. tarafından hemodiyaliz tedavisi alan 1247 KBH hastasının katılımıyla gerçekleştirilen çok merkezli bir analizde cinsiyet ve yaşın hemodiyaliz uygulamaları üzerindeki etkileri araştırılmıştır. Bu çalışmaya göre hemoglobin değerleri tüm yaş gruplarında her iki cinsiyette de birbirine benzer olarak bulunmuştur (Weigert ve ark, 2020).

Biz de çalışmamızda benzer sonuçlar elde ettik. Hemodiyaliz tedavisi alan gruptaki hastaların hemoglobin değerlerini cinsiyetleri açısından karşılaştırdığımızda kadın hastaların hemoglobin ortalamasını 10,1g/dl, erkek hastaların hemoglobin ortalamasını ise 10,8g/dl olduğunu tespit ettik. Bu durum bize hemoglobin değerlerinin hemodiyaliz tedavisi alan grupta her iki cinsiyet arasında anlamlı fark olmadığını gösterdi.

Çalışmamızdaki her iki gruptaki hastaların hemoglobin değerlerinin ortalamasına baktığımızda DSÖ kriterlerine göre anemilerinin mevcut olduğunu gördük. Hemodiyaliz tedavisi almayan gruptaki hastaların cinsiyete göre hemoglobin değerleri karşılaştırıldığında ise kadın hastaların erkeklere oranla hemoglobin ortalamasının anlamlı düşük olduğunu bulduk. Bu durum da bize daha önceki çalışmalara benzer şekilde KBH'ya aneminin eşlik ettiğini ve sağlıklı bireylerdeki fizyolojik düşüklükle benzer şekilde kadın cinsiyette erkeklere oranla hemoglobin ortalamasının daha düşük olduğunu gösterdi.

Ayrıca çalışmamızda hemodiyaliz tedavisi alan erkek hastaların ortalama hemoglobin değerlerinin, hemodiyaliz tedavisi almayan erkek hastalara oranla anlamlı düşük olduğunu bulduk. Bu durumun da birçok çalışmada gösterildiği gibi KBH'ın doğal seyrinde, hastalığın son döneminde hemodiyaliz tedavisine ihtiyaç duyulmasına ve hastalık ilerledikçe anemi derinliğinin artmasına bağlı olduğunu düşündük. Ayrıca hemodiyaliz işleminin de anemi için setlerde olan pıhtılaşma, diyaliz sonrası devam eden kanama gibi nedenlerle anemiye katkıda bulunduğu söylenebilir.

Ryu ve ark. tarafından 2198 prediyaliz KBH hastasının katılımıyla anemi prevalans ve yönetimi üzerine yapılan bir kohort çalışmasında etyolojilere göre anemi gelişimi değerlendirilmiştir. Çalışmaya göre diyabetik nefropati hastalarının %75,9

HT hastalarının %39,9, GN hastalarının %34,9, ADPKD tanısı olan hastaların ise %27,3'ünde anemi geliştiği görülmüştür (Ryu, 2017).

Biz de bu çalışmamızda hastaların etyolojik tanılara göre ortalama hemoglobin değerlerini kıyasladık. Ancak anemi gelişimi açısından; hem hemodiyaliz tedavisi alan grupta hem de hemodiyaliz tedavisi almayan grupta KBH etyolojisine etki eden hastalıklar açısından anlamlı fark olmadığını gözlemledik. Genel olarak hemodiyaliz tedavisi alan ve almayan gruptaki hastalar arasında aynı tanı karşılaştırıldığında hemoglobin ortalaması hemodiyalize giren hasta grubunda daha düşüktü ama bu durum istatistiksel olarak anlamlı değildi. Bu durum bize kılavuzlarda da yer aldığı şekliyle KBH'nın ilerlemesiyle anemi derinliğinin artması arasındaki korelasyonu göstermektedir. Çünkü KBH'nın doğal seyrinde çoklu inflamatuvar proseslere bağlı kronik hastalık anemisi gelişmektedir.

Evans ve ark. İsveç'te yaptığı çalışmada hemodiyaliz tedavisi alan hastaların, hemodiyaliz tedavisi almayan hastalardan daha fazla eritropoezi uyarıcı ajan (ESA; %82'ye karşı %24) ve demir (%62'ye karşı %21) kullandıkları bildirilmiştir. Yine ESA ile tedavi edilen hastaların %6-21'inde hemoglobin değeri >13 g/dL ve %2-6'sında hemoglobin <9 mg/L olduğu tespit edilmiş. Kılavuzların önerilerine rağmen, özellikle ESA ile tedavi edilen hastalarda demir kullanımı beklenmedik bir şekilde düşük olduğu, ESA alan diyaliz hastalarının beşte birinde ise hemoglobin değeri önerilen hedeflerin üzerinde olduğu görülmüştür (Evans ve ark, 2020).

Lopes ve ark. tarafından, anemi tanısı alan ancak herhangi bir ilaç tedavisi kullanmayan evre 3-5 arasında olan 5272 prediyaliz KBH hastası; 2 fazlı takiple çok uluslu bir CKDopps analizinde değerlendirilmişlerdir. Çalışmanın medyan takip süresi 25,8 ay olup ve çalışma süresinde herhangi bir nedenle tedavi almak zorunda kalanlar çıkarılmış ve 2. Faz sonunda 708 hastaya yeni anemi tedavisi düzenlenmiştir. Yeni kullanıcıların ilk anemi tedavisi için %52'sine (tek başına ya da kombinasyon içinde) oral demir, %18 IV demir ve %38 ESA (tek başına ya da kombinasyon içinde) reçete edilmiştir (Lopes ve ark, 2021).

Bizim çalışmamızda ise ilaç kullanımı açısından hastaları değerlendirdiğimizde; hemodiyaliz tedavisi almayan hastaların %45,8'i, hemodiyaliz tedavisi alanların ise %9,5'inin anemi tedavisine ihtiyaç duymadığı görüldü. Ayrıca Eritropoietin ve demir tedavisi almaları açısından iki hasta grubunu değerlendirdiğimizde hemodiyaliz tedavisi almayan hasta grubunun %30,6'sının eritropoietin ve demir aldığı, hemodiyaliz tedavisi alan grubun ise %86,5'inin eritropoietin ve demir tedavisi aldığı bulundu. Hastaların ilaç tedavilerini sadece demir replasman oranlarına göre değerlendirdiğimizde ise hemodiyaliz tedavisi alan hasta grubunda %11,1'inin demir tedavisi aldığı, hemodiyaliz yapılan grupta ise %1,4'lük dilimdeki hastaların demir tedavisi aldığı görüldü. Yine iki grup ACEi/ARB almaları açısından karşılaştırıldığında %12,5'e karşı %2,7 hemodiyaliz almayan gruptaki hasta sayısının daha fazla olduğu gözlemlenmiştir.

Amerika Birleşik Devletleri'nde Kronik Böbrek Hastalığında Anemi Prevalansının ölçülmesi için Stauffner ve ark. tarafından NHANES verileri kullanılarak 12077 yetişkin ile yapılan çalışmada; bu popülasyonda KBH prevalansının %14 olduğu, KBH tanısından bağımsız olarak anemi oranının ise %7.6, KBH tanısı alan hastalarda ise %15,4 olduğu tespit edilmiştir. Anemi prevalansı, KBH'nin evresi ile birlikte, evre 1'de %8.4'ten evre 5'te %53.4'e yükselmişti (Stauffer ve Fan, 2014).

Panjeta ve ark. yaptığı KBH hastalarını eritropoietin ve hemoglobin değerlerinin KBH evrelerine göre değerlendirilmesini amaçlayan, 356 KBH hastası ve 206 sağlıklı gönüllüden oluşan çalışmada KBH grubunda, GFR ile hemoglobin konsantrasyonu arasında istatistiksel olarak anlamlı pozitif korelasyon olduğu tespit edilmiştir (Panjeta ve ark, 2017).

Yaptığımız bu çalışmada biz de benzer sonuçlar elde ettik. Bizim çalışmamızda da KBH evresi ilerledikçe hemoglobin değerlerinde anlamlı düşüş olduğunu gördük. Evre 1-2 deki hemoglobinin ortalama değeri 13,29 (\pm 2,22) mg/dL, evre ilerledikçe hemoglobin değeri giderek azalmakta ve evre 5'te 10,46 (\pm 1,28) mg/dL olmaktadır.

Yine Panjeta ve ark. yaptığı aynı çalışmada KBH tanısı alan hastalarda GFH ile eritropoietin konsantrasyonunu kıyaslamışlar ve aralarında istatistiksel olarak

anlamli pozitif korelasyon olduğunu ortaya koymuşlardır. Sağlıklı deneklerin kontrol grubunda ise GFH ile eritropoietin konsantrasyonu arasında anlamlı olmasa da negatif korelasyon olduğu gözlenmiştir (Panjeta ve ark, 2017).

Bizim çalışmamızda ise KBH evrelerine göre eritropoietin konsantrasyonu karşılaştırıldığında eritropoietin ortanca değerlerinde azalma görülmesine rağmen, bu durum istatistiksel olarak anlamlı bulunmamıştır. Bu durum çalışmamızdaki hasta sayısının nispeten az olması ile açıklanabilir.

Mohanram ve ark. renoprotektif etkisi nedeniyle KBH ve DM tanısı olan 1513 hastada hemogloblin düşüşünü takip etmek için Losartan kullanarak plasebo alan grupla karşılaştırmalı bir çalışma yapmışlar. Ortalama 3.4 yıllık takip ile incelemişler. Losartan tedavisi, plasebo ile karşılaştırıldığında, 1 yıl sonunda Losartan alan grupta hemoglobinde önemli bir azalma gözlemlenmiş. Plasebo grubundaki düşüş 4 yılda kademeli olarak gerçekleşmiş. ancak 4. Yılın sonunda benzer sonuçlar elde edilmiş (Mohanram ve ark, 2008).

Biz ise çalışmamızda bu çalışmanın aksine hemodiyaliz tedavisi almayan hasta grubunda; ACEi/Angiotensin II Reseptör Blokörü gruplarından ilaç kullananların hemogloblin ortalama değerinin KBH evresinden bağımsız olarak demir ve eritropoietin alan hastalardan daha yüksek olduğunu gördük. Hemodiyaliz tedavisi alan grupta ise ilaçlar arasında fark görülmemiştir. Fark görülen ACEi/ARB kullanan gruptaki hastalar hemodiyaliz tedavisi alan gruba göre böbrek fonksiyonları daha iyi korunduğu için henüz demir ve eritropoietin desteğine ihtiyaç duymadıkları ve hemogloblin değerlerinin daha yüksek olduğu düşünöldü. Ayrıca çalışmamızdaki ACEi/ARB kullanan olgu sayısı kısmen düşük olması (n=9) gibi nedenlerden kaynaklanan kısıtlılık olduğunu düşünöyoruz.

2013-2017 yılları arasında Guedes ve ark. tarafından Brezilya, Fransa, Almanya ve Amerika Birleşik Devletleri'nde yaşayan CKDopps'a kayıtlı evre 3-5 diyalize girmeyen 5145 hastadan oluşan popölasyonda anemisi olan ve olmayan KBH hastaları incelenmiş. Hastaların ortalama eGFR 28 ml/dk/1.73 m², ferritin ortalama değeri ise 196 ng/ml idi (Guedes ve ark, 2021).

Biz çalışmamızda ferritin değerini non-diyaliz KBH hastalarında incelediğimizde orta şiddette negatif bir korelasyon olduğunu, hemodiyaliz tedavisi alan hastalarda ise zayıf etkili ama yine negatif yönlü bir ilişki olduğunu gördük. Bu ilişki bize gösteriyor ki anemiden bağımsız şekilde bir akut faz reaktanı olarak değerlendirildiğimiz ferritinin, KBH evresi ilerledikçe eGFR azalmakta ve buna bağlı artan inflamasyon sonucu seviyesi de artmaktadır.

Kim ve ark. e-GFRden bağımsız olarak aneminin gelişimiyle BUN arasındaki ilişkiyi araştırmak için Kore'de 2011-2016 yılları arasında Evre 1-5 arası diyalize girmeyen 2196 hastanın katılımıyla KNOW-CKD isimli çok merkezli çalışmayı yürütmüşlerdir. Çalışmada; hem BUN, hem de BUN kalıntısı, başlangıç hemoglobini ve çalışma sürerken yeni gelişen anemi ile ilişkili bulunmuş (Kim ve ark, 2021).

Biz de yaptığımız bu çalışmada diyalize girmeyen hasta grubunda hemoglobinin değerleri ile BUN arasında negatif yönlü zayıf bir ilişki tespit ettik.

Tran ve ark. KBH tanısı olan ve olmayan 155974 kişilik bir popülasyon üzerinde anemi ve fosfor arasındaki ilişkiyi incelemişlerdir. Çalışmaya göre yüksek fosfor seviyesi, normal böbrek fonksiyonu olan hastalar ve erken evre KBH tanısı olan hastalarda anemi ile ilişkili olarak görülmüştür (Tran ve ark, 2016).

Bizim çalışmamızda da hemodiyaliz tedavisine alınmayan hasta popülasyonunda anemi gelişimi ile fosfor arasında anlamlı bir ilişki olduğunu bulduk. Ancak genel olarak daha ileri evre hastalardan oluşan hemodiyaliz tedavisi alan grupta ise anemi ile fosfor arasında anlamlı bir ilişki olmadığını tespit ettik. Bu durum, hastaların KBH'nın ileri evrelerinde takiplerinin nefroloji uzmanı tarafından yapılması ve anemi tedavisinin epo ve demir takviyeleriyle etkili sonuç alınmasından kaynaklandığını göstermektedir.

Meng Li ve ark. Çin'de evre 1-5 kronik böbrek hastalığı olan hastalarda serum D vitamini konsantrasyonu ile anemi arasındaki ilişkiyi incelemişler, çalışmalarında, D vitamini eksikliğinin şiddeti ile anemi prevalansının giderek arttığını görmüşler (Li ve ark, 2021). Bizim çalışmamızda ise hem diyalize giren hem de diyalize girmeyen KBH hasta gruplarında, hemoglobin değeri ile D vitamini arasında istatistiksel olarak

anamlı bir iliŒi olmadığı grlmŒtr. Bu durum, özellikle evre 3 KBH ve daha ileri evrelerin D vitamini takviyesinin düzenli yapılması, merkezimizde D vitamininin 1,25 (OH) Vitamin D formunun llmemesinden ve görece dŒk hasta sayısından kaynaklanması olarak yorumlanabilir. Bu konuda daha geniŒ popülasyonlu alıŒmalara ihtiya olduğu kanaatindeyiz.

Hüzmeli ve ark. tarafından Sivas Cumhuriyet niversitesinde Evre 3-5 KBH hastaları arasından anemi tanısı olan 28 hasta ve 32 sağlıklı gönüllü arasinda yapılan alıŒmada, evre 3-5 KBH hastalarında, kontrol grubuna göre serum albumin dŒklđ istatistiksel olarak anlamlı bulunmuŒ (Hüzmeli, 2014).

Biz alıŒmamızda hasta poplasyonumuzu hemodiyalize giren ve girmeyen Œeklinde iki baŒlıkta inceledik; her iki grupta da albümin değeri ile hemogloblin değerinin pozitif korelasyon gösterdiğini bulduk. Özellikle hemodiyaliz tedavisi alan grupta daha kuvvetli bir anlamlılık söz konusu idi.

Han ve ark. tarafından 1456 evre 1-5 prediyaliz KBH hastasının katılımıyla KBH'ta albuminürinin anemi iin risk faktörü olup olmadığının araŒtırılması iin yapılan bir kohort alıŒmasında eGFR'den bağımsız olarak albminrinin,, KBH'ta anemi prevalansının artması ile anlamlı iliŒkisinin olduğu bulunmuŒtur (Han ve ark, 2015).

Bizim alıŒmamız da bize gösterdi ki hem hemodiyaliz tedavisi alan ve halen rezidüel idrarı olan grupta hem de hemodiyaliz tedavisi almayan grupta anemi prevalansı ile üriner albümin itrahı arasında anlamlı negatif yönlü bir iliŒi vardır.

KBH bilindiği üzere enflamasyon ile seyreden bir klinikler bütünüdür ve albümin de bu enflamasyondan etkilenmesi beklenen bir negatif akut faz reaktanıdır. Ayrıca böbrek fonksiyonu ktleŒtike tübüllerden olacak albümin itrahı artmakta ve hipoalbuminemi görülmektedir. Bu durumdan ıkardığımız sonu; ileri evre dahi olsa korunmuŒ böbrek fonksiyonu olan hastalarda anemi geliŒiminin daha az olacağıdır.

Ayrıca yine Hüzmeli ve ark. yaptığı bu alıŒmada KBH evre 3-5 hastalar ile kontrol grubu arasında PTH arasında istatistiksel olarak farklılık bulunmamıŒ (Hüzmeli ve ark, 2014).

Biz ise çalışmamızda hem hemodiyaliz tedavisi alan hem de almayan grupta benzer şekilde PTH seviyesi arttıkça anemi derinliğinin arttığını, aralarında negatif yönlü bir ilişki olduğunu gözlemledik.

Santos ve ark. tarafından 99 kişilik hemodiyalize giren hasta grubu üzerinde hemodiyaliz tedavisi alan hastalarda epoetin alfanın direncini takip etmek amacıyla yapılan çalışmada CRP seviyesi ile eritropoietin direnç indexi (ERI) arasında pozitif yönlü bir ilişki olduğu bulunmuştur. Buna göre CRP seviyesindeki artış anemi tedavisi amacıyla kullanılan ESA tedavisine direnç ile neticelenmektedir (Santos ve ark, 2018).

Bizim çalışmamızda yer alan hemodiyaliz tedavisi alan gruptaki hastalarımızın %86,5 gibi çok büyük bir oranı EPO tedavisi alıyordu. Bu gruptaki hastaları anemi değerini CRP değeri ile karşılaştırdığımızda negatif yönlü bir ilişki olduğunu tespit ettik. Bu da bize gösterdi ki CRP bir enflamasyon belirtecidir ve KBH'ta enflamasyonun en şiddetli olduğu hemodiyaliz alan hasta grubunda anemi açısından tedavi başarısının daha düşük olmasının göstergelerinden biridir.

7. SONUÇ

Çalışmamızda HD tedavisi alan ve anemi eşlik eden, prediyaliz ve hemodiyaliz tedavisi alan KBH hastaları incelendi. Bizim çalışmamızda HD tedavisi alan hastaların prediyaliz hastalara göre anemi prevalansı daha yüksek, anemi derinliği daha fazla ve replasman tedavilerine ihtiyaçları daha fazla idi. KBH'daki aneminin en sık nedeni EPO eksikliği olması ve bu nedenle verilen ESA tedavisine rağmen tedaviye cevap evre ilerledikçe azalmaktaydı. Bu da bize KBH evresi ilerledikçe EPO üretiminin azaldığını ve direncinin arttığını gösterdi. Çalışma süresince görüldü ki yörede nefroloji uzman sayısının az olması, coğrafi, sosyo-kültürel nedenlerin kısıtlılığı, hastanın hekime ulaşma, tedaviyi karşılayabilme olasılığının düşük olması nedenlerinden, KBH hasta takipleri optimum yapılamamış, tanı aşamasında genel olarak gecikilmiş, kontrol vizitlerinde aksamalar olduğu görülmüştür. Bu bizlere bir kez daha göstermiştir ki KBH'nın progresyonunda ve komplikasyon gelişiminde düzenli takip çok önemli bir basamaktır.

8. KAYNAKLAR

- Altıparmak M.R. (2016), Cerrahpaşa iç hastalıkları/istanbul tıp kitabevleri/cilt1/ 187-224
- Altun, B. (2007) Glomerüler filtrasyon hızının değerlendirilmesi./tihad. org.tr, S:84
- Aoun, M., Karam, R., Sleilaty, G., Antoun, L., & Ammar, W. (2018). Iron deficiency across chronic kidney disease stages: Is there a reverse gender pattern?. *PLoS One*, 13(1), e0191541, 1-12
- Arıcı, M. Kronik böbrek hastalığında yeni risk faktörleri(2003),1-3
- Arınsoy, T., Güngör, Ö., & Koçyiğit, İ. (2017). Böbrek Fizyopatolojisi. İstanbul: *Reaktif*. (1-3, 199-208)
- Ayça, İ. N. C. İ., Çoban, M., Sarıkaya, M., & Maden, Ü. (2017). Prediyaliz kronik böbrek hastalarında kesitsel bir çalışma: Yaşam kalitesi ve etkileyen faktörler. *Kocatepe Tıp Dergisi*, 18(4), 130-135
- 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.
- Babitt, J. L., & Lin, H. Y. (2012). Mechanisms of anemia in CKD. *Journal of the American Society of Nephrology*, 23(10), 1631-1634
- Bahlmann, F. H., Kielstein, J. T., Haller, H., & Fliser, D. (2007). Erythropoietin and progression of CKD. *Kidney International*, 72, S21-S25
- Bakanlığı, S. (2014). Türkiye böbrek hastalıkları önleme ve kontrol programı eylem planı (2014-2017). TC Sağlık Bakanlığı Yayınları, Ankara
- Bakkaloğlu, S., Tumer, N., Ekim, M., & Yalçınkaya, F. (1998) Kronik böbrek yetmezliğinde anemi ve eritropoetin kullanımı. *Türk Nefroloji Diyaliz ve Transplantasyon Dergisi/Office Journal of the Turkish Nephrology, Association*, 54-58
- Begum, S., & Latunde-Dada, G. O. (2019). Anemia of inflammation with an emphasis on chronic kidney disease. *Nutrients*, 11(10), 2424

- Botev, Rossini, et al. "Estimating glomerular filtration rate: Cockcroft–Gault and Modification of Diet in Renal Disease formulas compared to renal inulin clearance." *Clinical Journal of the American Society of Nephrology* 4.5 (2009): 899-906
- Centers for Disease Control and Prevention (CDC. (2008). Elevated serum aluminum levels in hemodialysis patients associated with use of electric pumps--Wyoming, 2007. *MMWR. Morbidity and mortality weekly report*, 57(25), 689-691
- Chang, P. Y., Chien, L. N., Lin, Y. F., Wu, M. S., Chiu, W. T., & Chiou, H. Y. (2016). Risk factors of gender for renal progression in patients with early chronic kidney disease. *Medicine*, 95(30)
- Chen, W., Chen, W., Wang, H., Dong, X., Liu, Q., Mao, H., ... & Yu, X. (2009). Prevalence and risk factors associated with chronic kidney disease in an adult population from southern China. *Nephrology Dialysis Transplantation*, 24(4), 1205-1212
- Cotes, P. M. (1988). Erythropoietin: the developing story. *British Medical Journal* (Clinical research ed.), 296(6625), 805
- Duru, O. K., Li, S., Jurkovitz, C., Bakris, G., Brown, W., Chen, S. C., ... & Norris, K. (2008). Race and sex differences in hypertension control in CKD: results from the Kidney Early Evaluation Program (KEEP). *American journal of kidney diseases*, 51(2), 192-198
- Ebert, B. L., & Bunn, H. F. (1999). Regulation of the erythropoietin gene. *Blood, The Journal of the American Society of Hematology*, 94(6), 1864-1877
- Eritropoetin, İsmail İşlek- Davut Albayrak (1993) *O.M.Ü. tıp dergisi/ Dergipark*, 65-72
- Eritrosit Hastalıkları ve Hemoglobin Bozuklukları-Ulusal tanı ve tedavi kılavuzu 2019, 98-101
- Erol Karagözoğlu, B. (2019). Diyaliz hastalarında eritropoetin tedavisinin nutrisyon parametreleri ile ilişkisi, S:5

- Eschbach, J. W. (1991). Erythropoietin 1991--an overview. *American journal of kidney diseases: the official journal of the National Kidney Foundation*, 18(4 Suppl 1), 3-9.
- Evans, M., Bower, H., Cockburn, E., Jacobson, S. H., Barany, P., & Carrero, J. J. (2020). Contemporary management of anaemia, erythropoietin resistance and cardiovascular risk in patients with advanced chronic kidney disease: a nationwide analysis. *Clinical kidney journal*, 13(5), 821-827
- Gafter-Gvili, A., Schechter, A., & Rozen-Zvi, B. (2019). Iron deficiency anemia in chronic kidney disease. *Acta haematologica*, 142(1), 44-50
- Gómez-Marcos, M. Á., Recio-Rodríguez, J. I., Gómez-Sánchez, L., Agudo-Conde, C., Rodríguez-Sanchez, E., Maderuelo-Fernandez, J., ... & García-Ortiz, L. (2015). Gender differences in the progression of target organ damage in patients with increased insulin resistance: the Lod-Diabetes study. *Cardiovascular diabetology*, 14(1), 1-11
- Grasso, G. Tomasello, F. (2012). Erythropoietin for subarachnoid hemorrhage: is there a reason for hope? 46-48
- Guedes, M., Muenz, D. G., Zee, J., Bieber, B., Stengel, B., Massy, Z. A., ... & Pecoits-Filho, R. (2021). Serum biomarkers of iron stores are associated with increased risk of all-cause mortality and cardiovascular events in nondialysis CKD patients, with or without anemia. *Journal of the American Society of Nephrology*, 32(8), 2020-2030
- Han, J. S., Lee, M. J., Park, K. S., Han, S. H., Yoo, T. H., Oh, K. H., ... & Choi, K. H. (2015). Albuminuria as a risk factor for anemia in chronic kidney disease: result from the KoreaN Cohort Study for Outcomes in Patients with Chronic Kidney Disease (KNOW-CKD). *PloS one*, 10(10), e0139747.1-12
- Hill NR, Fatoba ST, Oke JL, et al. Global prevalence of chronic kidney disease – A systematic review and meta-analysis. *PLoS ONE* 2016; 11: e0158765. 1-18
- Hüzmeli, U. D. C., Terzi, U. D. H., Gültekin, F., Kaya, U. D. Y., Candan, F., Akkaya, H. L., & Kayataş, M. Prediyaliz Kronik Böbrek Hastalarında 25-(OH) Vitamin D ile Anemi ve Hepsidin Arasındaki İlişki. *İç Hastalıkları Dergisi* (2014), 149-154
- JA, M. C., & Colás, R. (2009). Classification of anemia for gastroenterologists. *World Journal of Gastroenterology*, 15(37), 4627-4637

- Jelkmann, W. (1998). Proinflammatory cytokines lowering erythropoietin production. *Journal of Interferon & Cytokine Research*, 18(8), 555-559.
- Jelkmann, W. (2011). Regulation of erythropoietin production. *The Journal of physiology*, 589(6), 1251-1258
- KDIGO clinical practice guidelines for anemia in chronic kidney disease. *Kidney Int Suppl* 2:288-91, 2012 S:288-310
- Kidney Disease: Improving Global Outcomes, & CKD Work Group. (2013). KDIGO 2012 clinical practice guideline for the evaluation and management of chronic kidney disease. *Kidney Int*, 3(1), 19-90.
- Kim, H. J., Kim, T. E., Han, M., Yi, Y., Jeong, J. C., Chin, H. J., ... & Chae, D. W. (2021). Effects of blood urea nitrogen independent of the estimated glomerular filtration rate on the development of anemia in non-dialysis chronic kidney disease: The results of the KNOW-CKD study. *PloS one*, 16(9), e0257305. 1-21
- Levey, A. S., Stevens, L. A., & Coresh, J. (2009). Conceptual model of CKD: applications and implications. *American journal of kidney diseases*, 53(3), S4-S16
- Li, M., Xu, J., Wan, Q., He, Q., Ma, Y., Tang, Y. Q., & Peng, H. Y. (2021). Relationship between serum vitamin D3 concentration and anaemia in patients with chronic kidney disease in China. *Journal of International Medical Research*, 49(5), 03000605211012231.1-8
- Lopes, M. B., Tu, C., Zee, J., Guedes, M., Pisoni, R. L., Robinson, B. M., ... & Pecoits-Filho, R. (2021). A real-world longitudinal study of anemia management in non-dialysis-dependent chronic kidney disease patients: a multinational analysis of CKDopps. *Scientific reports*, 11(1), 1-12
- Malekmakan, L., Haghpanah, S., Pakfetrat, M., Malekmakan, A., & Khajehdehi, P. (2009). Causes of chronic renal failure among Iranian hemodialysis patients. *Saudi Journal of Kidney Diseases and Transplantation*, 20(3), 501
- Mariotti, C., Nachbauer, W., Panzeri, M., Poewe, W., Taroni, F., & Boesch, S. (2013). Erythropoietin in Friedreich ataxia. *Journal of Neurochemistry*, 126, 80-87

- McClellan, W., Aronoff, S. L., Bolton, W. K., Hood, S., Lorber, D. L., Tang, K. L., ... & Leiserowitz, M. (2004). The prevalence of anemia in patients with chronic kidney disease. *Current medical research and opinion*, 20(9), 1501-1510
- Melk, A., Ramassar, V., Helms, L. M., Moore, R. O. N., Rayner, D., Solez, K. I. M., & Halloran, P. F. (2000). Telomere shortening in kidneys with age. *Journal of the American Society of Nephrology*, 11(3), 444-453
- Mohanram, A., Zhang, Z., Shahinfar, S., Lyle, P. A., & Toto, R. D. (2008). The effect of losartan on hemoglobin concentration and renal outcome in diabetic nephropathy of type 2 diabetes. *Kidney international*, 73(5), 630-636
- Nadir, I., Topçu, S., Gültekin, F., & Yöner, Ö. (2002). Kronik böbrek yetmezliğinde etyolojik değerlendirme. *CÜ Tıp Fakültesi Dergisi*, 24(2), 62-64.
- Nalbant, S. Karan, M. A. (2010). İç hastalıkları uzmanının anemiye yaklaşımı rehberi. *İç hastalıkları dergisi*, 17, 7-15
- Özkul, Ö., Kızılkaya, B., Hüseyin, Eren., Teslime, Ayaz., & Bilir, C. (2019). Correlations between estimating GFR methods and oncological outcomes during cancer chemotherapy. *Ortadoğu Tıp Dergisi*, 11(4), 390-395
- Panjeta, M., Tahirovic, I., Karamelic, J., Sofic, E., Ridic, O., & Coric, J. (2015). The relation of erythropoietin towards hemoglobin and hematocrit in varying degrees of renal insufficiency. *Materia socio-medica*, 27(3), 144
- Pottel, H., Hoste, L., Yayo, E., & Delanaye, P. (2017). Glomerular filtration rate in healthy living potential kidney donors: a meta-analysis supporting the construction of the full age spectrum equation. *Nephron*, 135(2), 105-119
- Romagnani, P., Remuzzi, G., Glassock, R., Levin, A., Jager, K. J., Tonelli, M., ... & Anders, H. J. (2017). Chronic kidney disease. *Nature reviews Disease primers*, 3(1), 1-24
- Ryu, S. R., Park, S. K., Jung, J. Y., Kim, Y. H., Oh, Y. K., Yoo, T. H., & Sung, S. (2017). The prevalence and management of anemia in chronic kidney disease patients: result from the KoreaN Cohort Study for Outcomes in Patients With Chronic Kidney Disease (KNOW-CKD). *Journal of Korean medical science*, 32(2), 249-256

Santos, E. J. F., Hortegal, E. V., Serra, H. O., Lages, J. S., Salgado-Filho, N., & Dos Santos, A. M. (2018). Epoetin alfa resistance in hemodialysis patients with chronic kidney disease: a longitudinal study. *Brazilian Journal of Medical and Biological Research*, 51.1-7

Stauffer, M. E., & Fan, T. (2014). Prevalence of anemia in chronic kidney disease in the United States. *PloS one*, 9(1), e84943.1-4

Stevens, P. E., Levin, A., & Kidney Disease: Improving Global Outcomes Chronic Kidney Disease Guideline Development Work Group Members*. (2013). Evaluation and management of chronic kidney disease: synopsis of the kidney disease: improving global outcomes 2012 clinical practice guideline. *Annals of internal medicine*, 158(11), 825-830

Süleymanlar, G., Utaş, C., Arınoy, T., Ateş, K., Altun, B., Altıparmak, MR, ... & Serdengeçti, K. (2011). Türkiye'de Kronik Böbrek Hastalığı ile ilgili toplum temelli bir araştırma—CREDIT çalışması. *Nefroloji Diyaliz Nakli*, 26 (6), 1862-1871

Süleymanlar G., Kronik böbrek hastalığının epidemiyolojisi ve fizyopatolojisi, TND Nefroloji el kitabı, 2021, Cilt:2: S:1097-30

Tangri, N., Stevens, L. A., Griffith, J., Tighiouart, H., Djurdjev, O., Naimark, D., ... & Levey, A. S. (2011). A predictive model for progression of chronic kidney disease to kidney failure. *Jama*, 305(15), 1553-1559

Tanrıverdi, M. H. (2010). Kronik böbrek yetmezliği. *Konuralp Medical Journal*, 2(2), 27-32

Temel Nefroloji kitabı 2019/nefroloji org, 285-317

Tran, L., Batech, M., Rhee, C. M., Streja, E., Kalantar-Zadeh, K., Jacobsen, S. J., & Sim, J. J. (2016). Serum phosphorus and association with anemia among a large diverse population with and without chronic kidney disease. *Nephrology Dialysis Transplantation*, 31(4), 636-645

Türk Nefroloji Derneği (2020) Registry Kitabı/nefroloji org S:7-48

Türkiye Cumhuriyeti Sağlık Bakanlığı, Araştırma, geliştirme ve sağlık teknolojisi başkanlığı, demir eksikliği ve demir eksikliği anemisi klinik protokolü, Ankara 2020, 1

Ulaş Güncan, M. (2015). Eritropoetin tedavisi alan kronik hemodiyaliz hastalarında hemoglobin stabilitesinin değerlendirilmesi ve hemoglobin stabilitesinin kardiyovasküler hastalık riski üzerine etkisi, S12

Üstüner, B. (2014). Kronik böbrek hastalığı ve son dönem böbrek yetmezliği olan hastalarda hepsidin düzeyi ölçümü, 15-16

Voyvoda H. Anemiler. Kozat S, editör. Ruminantlarda Kan ve Kan Yapan Organ Hastalıkları. 1. Baskı. Ankara: *Türkiye Klinikleri*; 2019. p.1-13

Weigert, A., Drozd, M., Silva, F., Frazao, J., Alsuwaida, A., Krishnan, M., ... & Jacobson, S. H. (2020). Influence of gender and age on haemodialysis practices: a European multicentre analysis. *Clinical Kidney Journal*, 13(2), 217-224

Wojcicki, J. M. (2013). Hyperphosphatemia is associated with anemia in adults without chronic kidney disease: results from the National Health and Nutrition Examination Survey (NHANES): 2005–2010. *BMC nephrology*, 14(1), 1-12

Yavuz, H., & Ankaralı, S. (2021). Böbreklerin Endokrin Fonksiyonları. *Düzce Üniversitesi Sağlık Bilimleri Enstitüsü Dergisi*, 11(2), 265-272

Yılmaz, F., Gül, S., Yılmaz, Ü., Maden, Ü., & İnci, A. Diyalize Girmeyen Kronik Böbrek Hastalığında Hepatit B Aşısı Sonrası Antikor Yanıtına Etki Eden Faktörlerin Değerlendirilmesi. *İzmir Eğitim ve Araştırma Hastanesi Tıp Dergisi (Medical Journal of İzmir Hospital)* 25 (3): 159-168, 2021159-168

Zhang, Y., Mehta, N., Muhari-Stark, E., Burckart, G. J., Van Den Anker, J., & Wang, J. (2019). Pediatric renal ontogeny and applications in drug development. *The Journal of Clinical Pharmacology*, 59, S9-S20