

**T.C.
HACETTEPE ÜNİVERSİTESİ
TIP FAKÜLTESİ
İÇ HASTALIKLARI ANA BİLİM DALI**

**HEMODİYALİZ HASTALARINDA RDW DÜZEYİ
İLE EPO KULLANIMI ARASINDAKİ İLİŞKİ**

Dr. Ayman ABUDALAL

UZMANLIK TEZİ

ANKARA

2010

**T.C.
HACETTEPE ÜNİVERSİTESİ
TIP FAKÜLTESİ
İÇ HASTALIKLARI ANA BİLİM DALI**

**HEMODİYALİZ HASTALARINDA RDW DÜZEYİ
İLE EPO KULLANIMI ARASINDAKİ İLİŞKİ**

Dr. Ayman ABUDALAL

UZMANLIK TEZİ

TEZ DANIŞMANI

Prof. Dr. Yunus ERDEM

ANKARA

2010

TEŞEKKÜR

Bu tezin oluşumuna katkıları olanlara:

Başta tez danışmanım Sayın *Prof Dr. Yunus ERDEM* olmak üzere diğer tüm nefroloji Ünitesi üyeleri çalışma süresince gerekli bilimsel zemini hazırlamış, araştırmanın tüm aşamalarında her türlü desteği koşulsuz sağlamışlardır.

Çalışmanın tasarım, analiz ve yazım aşamalarında yardımlarını esirgemeyen *Dr.Tolga YILDIRIM, Dr. Aysun AYBAL, Dr. Fatih KARAAHMET, Dr. Samet RAHATLI*'ya teşekkür ederim.

Son olarak, beni bu tezi yazabilecek günlere getiren sevgili aileme sonsuz teşekkürlerimi sunarım.

ÖZET

ABUDALAL A., Hemodiyaliz hastalarında RDW düzeyi ile EPO kullanımı arasındaki ilişki , Hacettepe Üniversitesi Tıp Fakültesi İç Hastalıkları Uzmanlık Tezi. Ankara,2010

Eritrositlerin hacim farklılığının bir kantitatif ölçüsü olan kırmızı küre dağılım genişliği (RDW) ile koroner kalp hastalığı (KKH) ve konjestif kalp yetmezliği (KKY) hastalarındaki artmış mortalite ile anlamlı olarak ilişkili bulunmuştur. Nedeni tam bilinmemekle beraber bahsedilen çalışmalarda RDW ile C-Reaktif Protein (CRP) ve Eritrosit Sedimentasyon Hızı (ESR) arasında korelasyon tespit edilmiştir. RDW'nin kronik inflamasyon belirteçlerden olabileceğine dair literatürde bilgiler bulunmasına karşın, kronik böbrek hastalığına bağlı hemodiyalize (HD) giren hastalardaki bilgiler sınırlıdır. Bu çalışma RDW'nin kronik böbrek hastalığına bağlı hemodiyalize giren hastalarda inflamasyon belirteci olarak CRP ve hemodiyalizdeki eritropoietin (EPO) kullanımını arasındaki ilişkiyi belirlemek üzere planlanmıştır.

Üç ayrı hemodiyaliz merkezinde takip edilen 180 hasta çalışmaya dahil edilmiştir. Hastaların 103 (%57,2) si erkek, 77 (42,8) si kadındır. Yaşların ortalaması 57, hemodiyaliz süresinin ortalaması 4,6 yıldır. 15 Temmuz 2008 ve 15 Temmuz 2009 tarihleri arasında hastalara aylık rutin olarak yapılan tetkiklerden RDW, Hemoglobin, Hematokrit, Mean corpuscular volume (MCV), CRP, serum demir, demir bağlama kapasitesi ve ferritin düzeyleri ve bu hastaların dosyaları taranarak 1 yılda kullanılan EPO ve intravenöz demir dozu değerleri kaydedilmiştir. RDW ile Hb, Htc, MCV arasında ters orantılı anlamlı ilişki bulundu. Aynı zamanda RDW ile diyaliz süresi, bir yılda kullanılan EPO dozu ve CRP ile istatistiksel olarak anlamlı korelasyon gözlenmiştir.

Hemodiyaliz hastalarında RDW düzeyi ile CRP arasında ilişki bulundu. Aynı şekilde artmış RDW ile bir yılda kullanılan EPO dozu arasında anlamlı bir korelasyon tespit edildi. Bu bulgular hemodiyaliz hastalarında yüksek RDW ile EPO direnci arasında bir ilişki olabileceğini düşündürmektedir.

Anahtar sözcükler: RDW, renal anemi, EPO direnci

ABSTRACT

ABUDALAL A., Relation Between Red Blood Cell Distribution Width and the use of erythropoietin in hemodialysis patients, Hacettepe University Faculty of Medicine, Thesis of Internal Medicine . ANKARA,2010.

Red Blood cell distribution width (RDW) is a quantitative measure of the variability in size of circulating erythrocytes. A retrospective analysis of large clinical datasets has recently shown that higher RDW is associated with increased mortality independent of anemia in patients with heart failure, and those with coronary artery disease. The mechanism underlying the association, however, is unknown. Also these studies demonstrate for the first time a strong, graded association of RDW with hsCRP and ESR. Recently, researchers have reported RDW as a marker of inflammation but these data in the hemodialysis patients are very limited. In this study we investigated RDW as a marker of inflammation in the hemodialysis patients by studying its relation with CRP and the one year erythropoietin (EPO) dosage.

180 HD patients who were followed in three different dialysis centres were evaluated, 103 patient (%57,2) were men, the mean age was 57 years old, and they were on the HD program for a mean time of 4,6 years. Between the dates of 15 July 2008 and 15 July 2009 the patients Hb, Htc, MCV, RDW, CRP, serum iron, total iron binding capacity and ferritin level was examined also the dosages of intravenous iron and EPO that used in one year was recorded. The RDW had a statistical significance correlation with the duration of being on the HD program, the dosages of EPO that used in one year, and CRP. Also a inverse statistical significance with Hb, Htc and MCV was noticed.

In the HD patients the correlation between RDW and CRP, also a higher RDW was associated with higher the dosages of EPO that used in one year, these data may show a relation between EPO resistance as result of inflammation with RDW

Key Words: RDW, renal anemia, EPO resistance

İÇİNDEKİLER

Sayfa

TEŞEKKÜR.....	iii
ÖZET.....	iv
SİMGELER ve KISALTMALAR	viii
ŞEKİL BAŞLIKLARI.....	xi
TABLO BAŞLIKLARI.....	xiii

1. ARAŞTIRMANIN HİPOTEZİ..... 1

2. GENEL BİLGİLER..... 2

2.1. KBH anemi Tarihçesi.....	2
2.2. KBH anemi Tanımı.....	2
2.3. KBH anemi Epidemiyolojisi.....	3
2.4. KBH anemi Etiyopatogenezi.....	5
2.5. KBH anemi Hedef Değerlerin Belirlenmesi	7
2.6. KBH Anemi Yaklaşım Ve Tedavi.....	9
2.6.1. KBH Aneminin Klinik Belirtileri	12
2.6.2. Demir Tedavisi	13
2.6.3. Eritropoez Uyarıcı Ajanlar	16
2.6.3.1. ESA Direnci.....	21
2.7. RDW.....	23
2.7.1. Normal RDW'nin Önemi	23
2.7.2. Artmış RDW'nin Önemi.....	24
2.7.2.1. Hematolojik Özellikler	24
2.7.2.2 Kardiyak Hastalık	24
2.7.2.3. Hematolojik Özellikler	24
2.7.2.2 Tün Nedenlere Bağlı Ölümler	25

3. ÇALIŞMANIN AMACI

4. GEREÇ VE YÖNTEM..... 26

4.1. Çalışma Evreni	26
4.2. Araştırmanın Etik Yönü.....	26
4.3. Ölçümler.....	26
4.4. İstatistiksel Analiz	27

5. BULGULAR	28
4.1. Hastaların Demografik, Klinik ve Biyokimyasal Özellikleri	28
4.2. RDW	29
6. TARTIŞMA	32
7. KAYNAKLAR	37

SİMGELER ve KISALTMALAR

ABD	Amerika birleşik devletleri
BFU-E	Burst forming unit
CERA	Continuous eritropoetin receptor activator
CFU-E	Colony forming unit
CHOIR	The correction of hemoglobin and outcomes in renal insufficiency
CHr	Retikülosit hemoglobin miktarı
CREATE	The cardiovascular risk reduction of early anemia treatment with epoetin beta
CRP	C reaktif protein
DSÖ	Dünya sağlık örgütü
EPO	Eritropoietin
ESA	Eritropoez stimüle edici ajan
ESR	Eritrosit sedimentasyon hızı
FDA	Food and drug administration
GFR	Glomerüler filtrasyon hızı
Hb	Hemoglobin

HD	Hemodiyaliz
HIF	Hipoksi inducable factor
Htc	Hematokrit
KBH	Kronik böbrek hastalığı
KDOQI	Kidney disease outcomes quality initiative
KKH	Koroner kalp hastalığı
KKY	Konjestif kalp yetmezliği
KVH	Kardiyovasküler hastalık
MCV	Mean corpuscular volume
NFK	National kidney foundation
NHANES	National health and nutrition examination survey
NYHA	New york heart association
PA	Pernisyöz anemi
PCI	Perkütan koroner girişimi
PRCA	Saf kırmızı hücre aplazisi
RBC	Kırmızı kan hücresi

RDW	Kırmızı küre dağılım genişliği
RRT	renal replasman tedavisi
TICB	Total demir bağlama kapasitesi
TSAT	Transferrin saturasyonu

ŞEKİL BAŞLIKLARI

	Sayfa
ŞEKİL 1 Türkiye’de son dönem böbrek hastalığının prevalansı	3
ŞEKİL 2 Türkiyede hemodiyaliz hastaların EPO kullanım oranı	4
ŞEKİL 3 Kronik Böbrek Hatalığında eritropoezis	6
ŞEKİL 4 KBH anemi yaklaşım algoritması	12
ŞEKİL 5 EPO ile RDW Arasındaki Noktasal Dağılımı (Saçılım) Grafiği	31

TABLO BAŞLIKLARI

	Sayfa
TABLO 1 Olgulara Ait Demografik Özellikler	28
TABLO 2 Olgulara Ait Laboratuvar Ölçümleri	29
TABLO 3 Cinsiyete Göre RDW ve EPO Düzeylerinin Değerlendirilmesi	30
TABLO 4 Katsayıları ve Önemlilik Düzeyleri	30
TABLO 5 EPO Düzeyi 100000'in Üzerinde Olan Olgular İçerisinde Hemoglobine Göre Düzeltme Yapıldığında EPO'daki Değişim Üzerinde RDW'nin Etkisinin Değerlendirilmesi	31

1. ARAŞTIRMANIN HİPOTEZİ

Anemi, kronik böbrek hastalığında (KBH) sık olarak görülen bir problemdir. Hemodiyaliz (HD) hastalarında %70'e varan oranlarda anemi görüldüğü bildirilmektedir. Anemi HD hastalarında önemli morbidite ve mortalite nedenidir. Son dönem böbrek hastalarında aneminin temel nedeni eritropoietin üretimindeki yetersizliktir. Ancak özellikle demir eksikliği başta olmak üzere diğer anemi nedenleri de sık olarak görülmektedir.

Eritropoez Uyarıcı Ajanlar (ESA) direncinin en önemli nedeni demir eksikliğidir ama bu inflamasyon ya da enfeksiyondan hemen sonra gelir. İnflamasyon ya da enfeksiyonun kaynağını açıklamak zor olabilir ama bu genellikle eritrosit sedimentasyon hızı (ESR) ve C-reaktif protein (CRP) gibi akut faz reaktanlarının yüksek düzeyleri ile ilişkilidir.

Eritrositlerin hacim farklılığının bir kantitatif ölçüsü olan kırmızı küre dağılım genişliği (RDW) ile koroner kalp hastalığı (KKH) ve konjestif kalp yetmezliği (KKY) hastalarındaki artmış mortalite ile anlamlı olarak ilişkili bulunmuştur. Nedeni tam bilinmemekle beraber bahsedilen çalışmalarda RDW ile C-Reaktif Protein (CRP) ve Eritrosit Sedimentasyon Hızı (ESR) arasında korelasyon tespit edilmiştir. RDW'nin kronik inflamasyon belirteçlerden olabileceğine dair literatürde bilgiler bulunmasına karşın, kronik böbrek hastalığına bağlı HD'e giren hastalardaki bilgiler sınırlıdır. Bu çalışma RDW'nin kronik böbrek hastalığına bağlı hemodiyalize giren hastalarda inflamasyon belirteci olarak CRP ve hemodiyalizdeki eritropoietin (EPO) kullanımını arasındaki ilişkiyi belirlemek üzere planlanmıştır.

2. GENEL BİLGİLER

2.1. KBH Anemi Tarihçesi

Anemi kronik böbrek yetmezliğinin başlıca bulgularından birisidir ve 100 yılı geçkin bir süredir bilinmektedir. Dr. Richard Bright tarafından “zaman geçtikçe hastanın yüzünün sağlıklı rengi solar” diyerek KBH anemiye tanımlamıştır (1). Daha sonraları öğrencisi olan Dr. Robert Christison tarafından mantıklı bir şekilde tanım genişletilip, “ileri derecedeki hastalıkta (Bright hastalığı) bu zamana kadarki kanın en belirgin özelliği kana renk veren maddenin yani hematosin’in hızlı veya yavaş azalmasıdır olarak tanımlanmıştır. Başlangıçta bu azalış çok azdır veya hiç yoktur. Ancak hastalığın ilerlemesiyle beraber bu azalış artar ve zamanla bu oran ortalama değerlerinin üçte birinin de altına inebilir”(2). Bunlar da 150 yıl sonra da hematokrit (Htc) ile glomerüler filtrasyon hızı (GFR) arasındaki ilişki tarif edilmiştir (3).

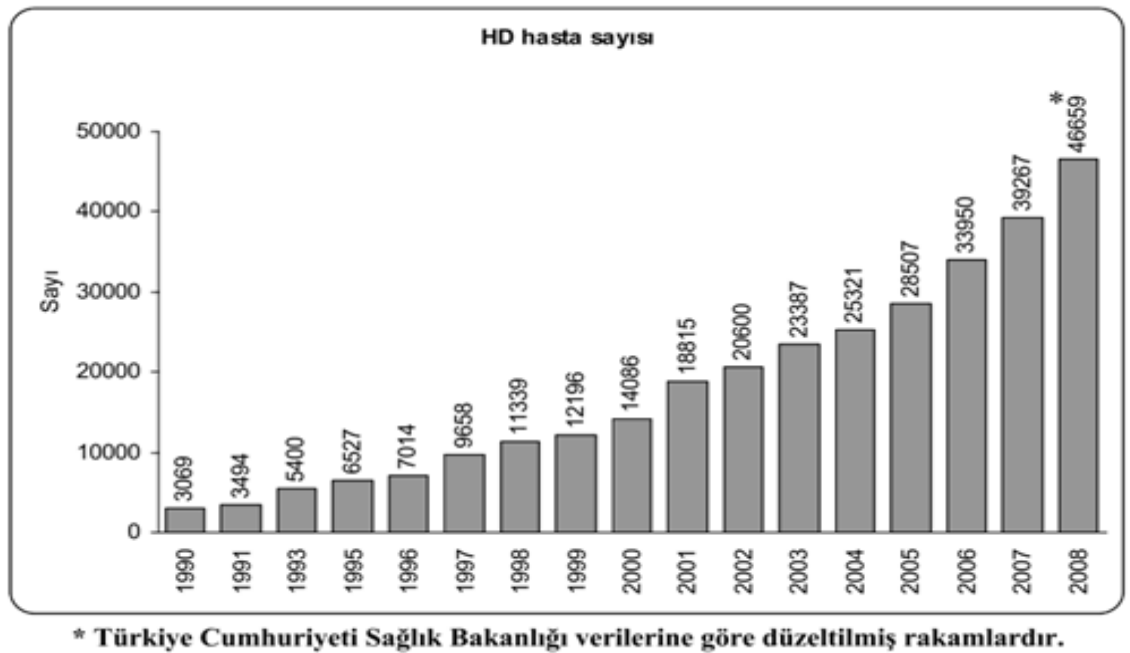
2.2. KBH Anemi Tanımı

Dünya Sağlık Örgütü (DSÖ) tanımına göre anemi; hemoglobinin (Hb) erkekler ve postmenopozal kadınlarda 13 gr/dl, premenopozal kadınlarda ise 12 gr/dl altında olmasıdır (4). Bu tanımın kronik böbrek hastaları için de geçerli olup olmadığını söylemek mümkün değildir. Çok sayıda çalışmada farklı hemoglobin eşik değerleri kullanılarak anemi tanımları yapılmıştır. Kronik böbrek hastalarında anemi yaygın olarak karşılaşılan bir problemdir ve GFR’nın düşmesiyle birlikte anemi sıklığı da artış gösterir (5,6). Glomerüler filtrasyon hızı 25-30 ml/dk’nin altında olan hastaların %90’ına yakınında anemi görüldüğü ve çoğunda hemoglobinin 10 gr/dl’nin altında olduğu belirtilmiştir (7).

2.3. KBH Anemi Epidemiyolojisi

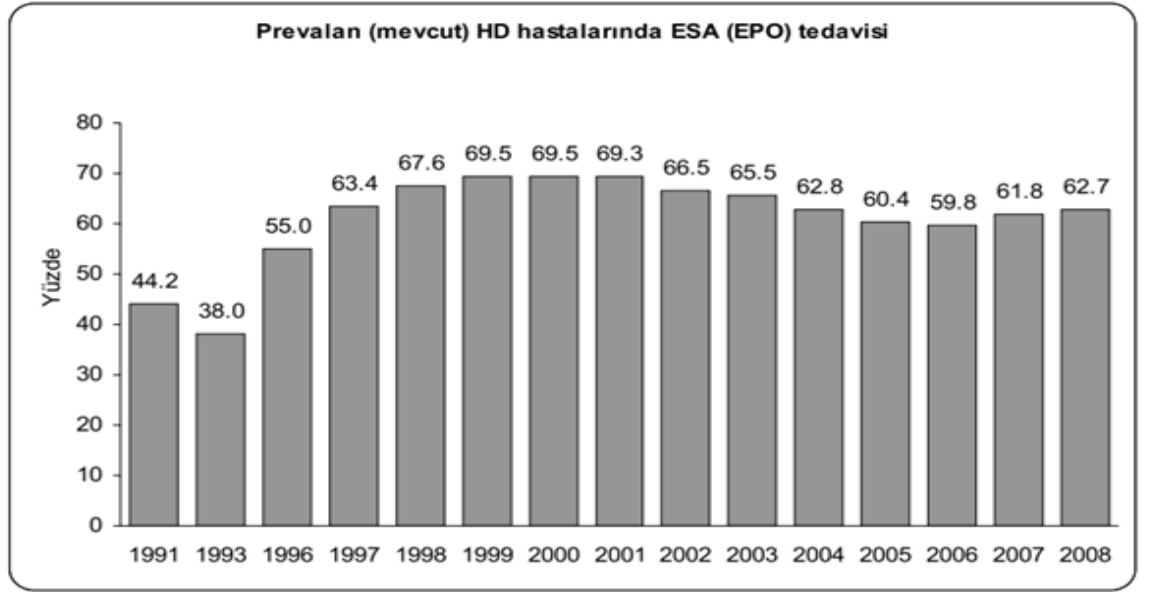
Amerika Birleşik Devletleri'nde (ABD) böbrek yetmezliğinin insidansı ve prevalansı özellikle son 20 yılda artmıştır. 1997 nin sonuna kadar böbrek yetmezliği nedeniyle diyalize giren veya organ nakli yapılan hasta sayısı ABD'de 300.000'e ulaşmıştır (8). National Health and Nutrition Examination Survey (NHANES) 3 verilerinden tahminle ABD'deki 9,7 milyon yetişkin kadın ve 3,8 milyon yetişkin erkek <50 ml/dakika kreatinin klirensine sahiptir. Anemiye hemoglobin <10 gr/dl olarak kabul edersek tahminlerimize göre 330,000 yetişkin kadın ve 150,000 yetişkin erkekte kronik böbrek hastalığına bağlı anemi görülür. Bu hemoglobinin değerini < 11 olarak hesaplarsak 610,000 kadın ve 230,000 erkek ve son olarak <12 olarak kabul edersek de kronik böbrek hastalığına bağlı anemi Amerika Birleşik Devletleri'nde 1,200,000 kadın ve 390,000 erkek olmak üzere sonuçlara ulaşılmıştır (9).

2008 yılında Türkiye'de renal replasman tedavisi (RRT) gerektiren son dönem kronik böbrek yetmezliği nokta prevalansı milyon nüfus başına 756 olarak saptanmıştır. 2007 yılına göre prevalansta artma dikkati çekmiştir. 2008 yılında Türkiye'de RRT insidansı 188 olarak hesaplanmıştır. Hemodiyaliz hasta sayısı 46659'dur (şekil. 1) .



Şekil 1. Türkiye'de son dönem böbrek Hastalığının prevalansı

Hemodiyaliz, ülkemizde en sık uygulanan RRT yöntemidir. Son dönem böbrek yetmezliği etyolojisinde yüksek oranda bulunan hipertansiyonun primer mi, yoksa tespit edilmemiş başka bir sonuca göre gelişen renal yetersizliğe bağlı sekonder hipertansiyon mu olduğu tartışmalıdır. Hemodiyaliz hasta popülasyonumuzda ESA kullanım oranı %62,7'dir (şekil. 2). ESA direnci %8,5 olarak saptanmıştır.



Şekil 2. Türkiyede hemodiyaliz hastaların EPO kullanım oranı

Hastaların ortalama Hb değerleri 10.9 ± 0.62 (8.12-14.00) gr/dL olup genel olarak HD hastalarında anemi tedavisinin uygun şekilde yapıldığı söylenebilir. Hemodiyaliz hastalarındaki en sık rastlanan ölüm nedeni kardiyovasküler hastalıklardır (%50.0). Bu durum kardiyovasküler ve renal patolojiler arasındaki ilişkinin bir sonucu olarak kabul edilebilir. Bunu serebrovasküler hastalık, malignite ve infeksiyonlar izlemektedir. (10)

2.4. KBH Anemi Patofizyolojisi

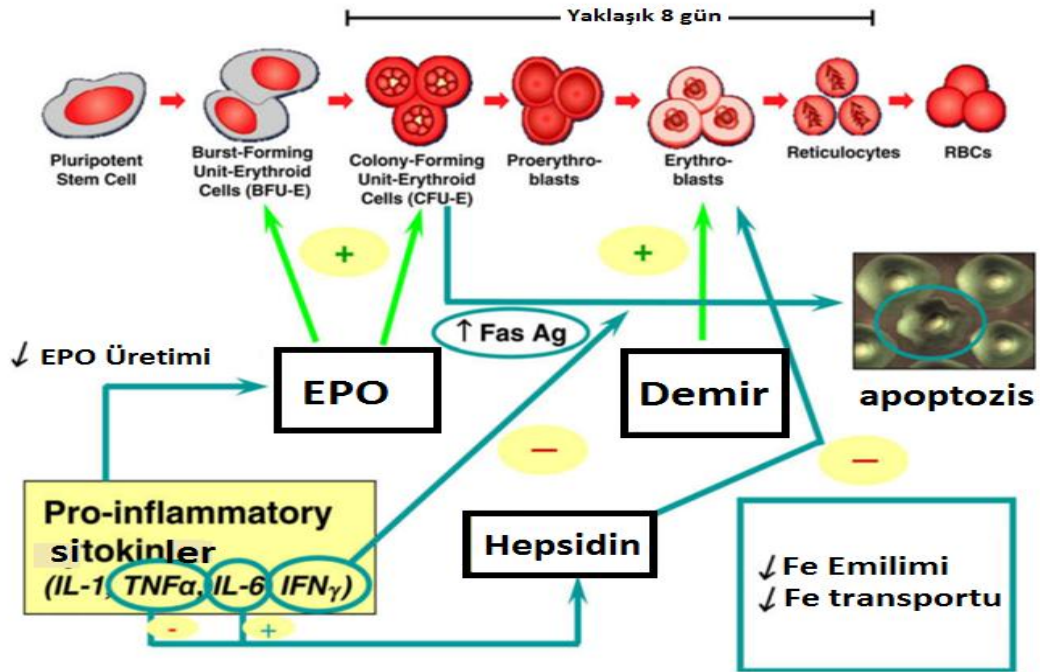
KBH hastalarında anemi birçok nedene bağlıdır. En sık çok bilinen nedeni demir eksikliği ile birlikte olan yetersiz eritropoetin üretimidir. Böbrek yetmezliği ilerledikçe EPO yetersizliğinin anemiye katkısı artmaktadır. KBH ile ilişkili anemideki azalmış renal EPO sentezinin rolü böbreği olmayan hastalarda görülen şiddetli anemi ile ilişkilidir (11). Bununla birlikte renal EPO üretiminin mekanizması iyi anlaşılamamıştır. EPO üretim kapasitesi, son evre böbrek hastalığında bile önemli olmakta ve bu hastalarda ek hipoksik uyarı durumunda yüksek EPO sentez cevabı gösterilebilmektedir. (12).

Tipik olarak EPO, böbrekteki peritübüler kapiller endotel hücrelerinde total oksijen taşıma kapasitesini ölçen bir feedback mekanizmasına göre üretilir. Hipoksi inducible factor (hipoksiyle salınan faktör) (HIF), böbrekte ve diğer dokularda üretilen ve hipoksi veya anemi sonucu dokuya taşınan oksijenin azaldığı durumlarda spontan yıkılımı engellenen bir maddedir. HIF'in devamlı ortamda bulunması hücrede sinyal iletimine sebep olarak EPO'nun sentezlenmesini sağlar. Bu sebeple anemi varlığında genelde cevap EPO üretiminin artmasıdır. Daha sonra EPO kemik iliğinde özellikle burst-forming unit (BFU-E) ve colony-forming unit (CFU-E) olmak üzere eritroid öncül hücrelerindeki reseptörlere bağlanır. EPO varlığında bu eritroid öncülleri retikülositlere ve kırmızı kan hücrelerine farklılaşır. EPO'nun olmadığı durumlarda ise pre-programmed apoptoz olur. Bu durum Fas antijeni ile gerçekleşir. Azalmış kırmızı kan hücresi üretimi ve artmış kan kaybı (programlı kırmızı kan hücresi ölümü ile) aneminin daha da kötüleşmesine yol açar.

KBH'inde anemi gelişmesine katkıda bulunan başka faktörler de vardır. Akut ve kronik inflamatuvar durumlar, pro-inflamatuvar sitokinler aracılığı ile EPO üretimini azaltır ve CFU-E'lerde apoptoza sebep olur, bu yüzden KBH'inde görülen anemide önemli etkileri vardır. CFU-E hücrelerinin erken apoptozu kırmızı kan hücrelerinin oluşumuna giden süreci durdurur. İnflamatuvar sitokinlerin hepsidin üretimini de artırdıkları bulunmuştur. Hepsidin son dönemlerde karaciğerde keşfedilen bir peptid olup eritroblasta yerleştirilecek kullanılabilir demir miktarını azaltarak kırmızı kan hücresi üretimini azaltır. Bu kırmızı küre üretimini de azaltır (13) (Şekil 3).

KBH hastalarında kırmızı kan hücrelerinin de ömrü azalmıştır. Kırmızı kan hücrelerinin normal ömrü 120 gün iken KBH hastalarında 60-90 güne düştüğü

gösterilmiştir. KBH olmayan hastalarda kemik iliğinin azalmış eritrosit ömrüne cevaben kırmızı kan hücresi üretimini artırma kapasitesi vardır ancak KBH olan hastalarda rölatif EPO eksikliğine bağlı olarak bu cevap silikleşmiştir. Aneminin diyalize başlandıktan sonra düzeldiği göz önüne alındığında, üremik toksinlerin devam eden apoptoza katkısı olduğu düşünülmüştür. Yeterli diyalizle Hb seviyelerinin artması ve gereken eritropoez uyarıcı ajan dozunun azalması, bazı prospektif ve gözleme dayalı çalışmalarda gösterilmiştir (14-17). Kemik iliği baskılanmasına üreminin orta moleküllerinin (moleküler ağırlık 500-2000 dalton arası) katkıda bulunduğunu düşünülmektedir. (18)



Şekil 3 :Kronik Böbrek Hatalığında eritropoezis

2.5. KBH anemi hedef değerlerin belirlenmesi

Yapılan çalışmalarda aneminin düzeltilmesinin olumlu etkileri saptanmış olmakla beraber hedef Hb değerinin ne olduğu konusunda büyük bir belirsizlik vardır. Değişik kılavuzlarda hedef değerler farklı sunulmaktadır. Genelde Hb düzeyinin 11 g/dL üzerine çıkarılması önerilmesine rağmen esas tartışmalı konu hedef Hb aralığının üst sınırıdır. Aşağıda değişik kılavuzların önerilerinden bahsedilmektedir:

Kanada Nefroloji Cemiyeti, 1999 yılında yaptığı öneride hedef Hb aralığını 11-12 g/dL olarak belirlemiştir (19).

2004 yılında Japon Diyaliz Tedavi Cemiyetinin yayınladığı kılavuzda hedef Hb değeri genel olarak 10-11 g/dL, aktif genç hastalarda ise 11-12 g/dL olarak önerilmiştir (20). Diğer kılavuzlara göre daha düşük Hb hedefinin seçilmesinin nedeni, Japon popülasyonunda yapılmış olan çalışmalarda düşük Hb düzeylerinin artmış sağkalım ile ilişkili olduğunun saptanmasıdır (21).

2004 yılında yayınlanan Avrupa İyi Uygulama Kılavuzu (European Best Practice Guidelines, EBPg), KBH olanların tanıdan itibaren dört ay içerisinde Hb düzeylerinin 11 g/dL üzerine çıkarılmasını önermektedir. Hb düzeyi için sabit bir üst sınır koymayan bu kılavuz, bu değer hastanın yaşı, cinsiyeti, etnik kökeni ve fiziksel aktivitesi gibi faktörler göz önünde bulundurularak belirlenmesini önermektedir. Bu kılavuz >14 g/dL Hb değerlerini hemodiyalize giren hastalarda post diyaliz hemokonsantrasyon riskinden dolayı kabul edilemez olarak yorumlamış ve komorbid durum olarak diyabeti veya New York Heart Association (NYHA) evre 2' den daha ileri kalp yetmezliği olanlarda Hb hedefinin 11-12 g/dL arasında tutulmasını önermiştir (22).

Kasım 2006 da ABD'de Food and Drug Administration (FDA), doktorların transfüzyon ihtiyacı yaratmayacak en düşük Hb düzeyini hedeflemesini ve Hb değerini 12 g/dL'nin üzerine çıkmaması için takip etmelerini önermiştir (23).

2006 yılında yayınlanan İngiliz Kılavuzu, KBH'nda hemoglobin değerlerinin 10,5-12,5 gr/dL arasında olmasını önermektedir. Bu kılavuz büyük çoğunluğun bu değerlerde tutulabilmesi için Hb 11'in altına indiğinde veya 12'nin üstüne çıktığında doz ayarlaması yapılmasını önermektedir (24).

ABD'de Ulusal Böbrek Vakfı (National Kidney Foundation, NKF) "Kidney Dialysis Outcomes Quality Initiative (KDOQI)" nin kronik böbrek hastalığında anemi ile ilgili

olarak 2007 yılında yayınladığı son kılavuzunda hedef Hb aralığı olarak 11-12 g/dL belirlenmiş ve Hb'nin 13 g/dL üzerine çıkarılmaması önerilmiştir (25).

Ülkemizde ne yazık ki hemoglobin hedeflerine ilişkin yazılı bir kılavuz yoktur. Ülkemizde eritropoezi uyarıcı ilaçların reçetelenmesine ilişkin Sosyal Güvenlik Kurumu'nun koyduğu ilkeler, hemoglobin hedefini 11-12 g/dL olarak belirlemektedir. Hemoglobin seviyeleri 12 gr/dl'nin üzerine çıktığında ise eritropoetin tedavisinin kesilmesi önerilmektedir. Bu ilkelerin yukarıda sıralanan güncel birçok kılavuzla benzer özellikler taşıdığı söylenebilir.

2.6. KBH Anemi Yaklaşım Ve Tedavi

Tedavisiz kalan KBH aneminin sonuçları çok ciddi olabileceği için bu popülasyonun Hb seviyelerinin düzenli olarak takip edilmesi gerekir. KBH anemi için, 2006 NKF/KDOQI klinik uygulama kılavuzları ve klinik uygulama önerileri, bütün KBH hastalarında aneminin yıllık taranması gerektiğini savunur. (KDOQI kılavuzuna göre erkekte Hb<13,5 g/dl, kadında Hb <12 g/dl (26). KDOQI kılavuzlarında Hb eşiklerini belirlerken DSÖ kılavuzlarında olduğu gibi kadınları menstruasyonda veya değil diye ayırmadığı dikkatten kaçmamalıdır. Bu durum erken evre KBH’de kadın hastaları değerlendirirken dikkate alınmalıdır. Bu öneriler, geçmişte hastanın normal kan sayımına sahip olduğunun kabul edilmesine dayanır. Talasemi ve orak hücreli anemi hastalığı gibi diğer sebeplere sekonder önceden anemi teşhisi hastanın anemisinin ne zaman ve nasıl değerlendirileceği ile ilgili yaklaşımı değiştirebilir. Örneğin krizde olmayan, bilinen herhangi bir böbrek hastalığı olmayan, bazal Hb 8g/dl olan orak hücreli anemi hastalığı olan bir hastaya önceden anemi tanısı olmayan, Hb 10 olan ve KBH evre 3 olan bir hastadan daha farklı şekilde yaklaşılır.

KBH ile ilişkili anemi düşünüldüğünde ilk değerlendirme EPO eksikliği dışındaki diğer nedenleri ekarte etmeye yönelik olmalıdır. Çünkü EPO eksikliği bir ekartasyon tanısıdır. Diğer bütün klinik değerlendirmelerde de olduğu gibi detaylı bir hasta öyküsü çok önemlidir. Öykü, herhangi bir zamanda tanı almış her çeşit anemiye ve yorgunluk-egzersiz toleransı azalması-nefes darlığı gibi anemi belirtilerini içermelidir. Laboratuvar değerlendirilmesi tam kan sayımı, retikülosit sayımı transferün saturasyonu ve serum ferritin düzeyini içermelidir. Mümkünse retikülosit Hb içeriği de demir eksikliği tanısında yararlı olabilir. Tipik olarak EPO eksikliğini bağlı anemi normositik normokromiktir. Bunlar periferik yaymaya bakılarak da değerlendirilebilir. Mikrositoz demir eksikliğini akla getireceği gibi talasemi gibi hemoglobinopatilerde görülebilir. Makrositoz genellikle vitamin B12 ve folat eksikliğini düşündürür. Eğer Mean Corpuscular Volume (MCV) yüksek ise veya yaymada normal ve pleomorfik kırmızı kan hücrelerinin beraber bulunması veya kırmızı küre çaplarının birbirinden çok farklı olması durumunda folat ve vitamin B12 seviyeleri kontrol edilmelidir (13).

Normal durumda serum ferritin seviyeleri retiküloendotelyal sistemdeki demir bağı doku ferritini ile koreledir (27). Serum ferritini aynı zamanda bir akut faz reaktanıdır. Bu sebeple akut ve kronik inflamasyonda doku demir stoklarından bağımsız olarak yükselir. İnflamasyondaki serum ferritin artışının kullanılabilir demiri azalttığı ve bakteri veya mantar gibi gelişimleri demire bağı patojenleri sınırladığı öne sürülmüştür (28). Transferin saturasyonu (TSAT) kemik iliğine taşınmaya elverişli kandaki demir miktarının bir ölçüsüdür. Serum demir konsantrasyonu'nun total demir bağlama kapasitesine (TIBC) bölünmesi ile elde edilir ve daha sonra 100 ile çarpılır. TIBC kanın taşıyabileceği maksimum demir miktarıdır. İndirek olarak en dinamik demir taşıyıcısı olan transferrinin bir ölçütüdür. TIBC, direk transferin ölçümünden daha ucuz olduğu için kullanılmaktadır. KBH anemisi olan bir hastada TSAT'nin %16'dan daha az olması fonksiyonel veya mutlak demir eksikliği ile ilişkilidir. Erkeklerde normal ferritin seviyeleri 30-300 ng/ml iken kadında 15-250 ng/ml'dir. Bunlardan daha düşük ferritin düzeyleri toplam vücut demir stoklarının düşüklüğünü gösterir ve düşük TSAT ile beraber mutlak demir eksikliği için tanı koydurur. Fonksiyonel demir eksikliği, ferritin seviyeleri bu değerler arasında veya bu değerlerden daha yüksek olduğunda ve TSAT'nin düşük olduğu durumlarda görülür. Bu senaryo, ESA kullanıldığında eritroid kemik iliğinin demir talebinin retiküloendotelyal sistemin dolaşımdaki transferine demir salma kapasitesini aştığı durumda görülür. Bu durumda problem total vücut demir eksikliği değil talep ve temin edilen arasındaki dengesizliktir (29).

Fonksiyonel demir eksikliğinin ayırt edici özelliği, demir ilavelerine cevaben Hb'nin artması ve ESA ihtiyacının azalmasıdır. Bu durum normal veya yüksek ferritin seviyelerine rağmen oluşur. Normal veya yüksek ferritin seviyeleri ve düşük TSAT'ı olan hastalar intravenöz demir tedavisine büyük olasılıkla retiküloendotelyal sistem blokajı'na bağı olarak cevap vermeyebilirler. Bu durum, hepsidinin makrofajların dolaşımdaki transferinlere demir aktarmasını tamamen engellediğini düşündürür. Hepsidin karaciğerde üretilen bir akut faz reaktan proteindir. Hem stoklardan demir salınımını hem de bağırsaktan demir emilimini engeller. İnflamatuvar bir durumda kullanılabilen demirin az olmasının antimikrobiyel bir etkisi vardır (30). Birçok mikroorganizma üremek için demire ihtiyaç duyduğundan artan hepsidin seviyeleri ile azalan demir seviyeleri üremeyi sınırlar. Zaritski ve arkadaşları KBH hastalarında hepsidin seviyelerini monitörize etmişlerdir ve bu

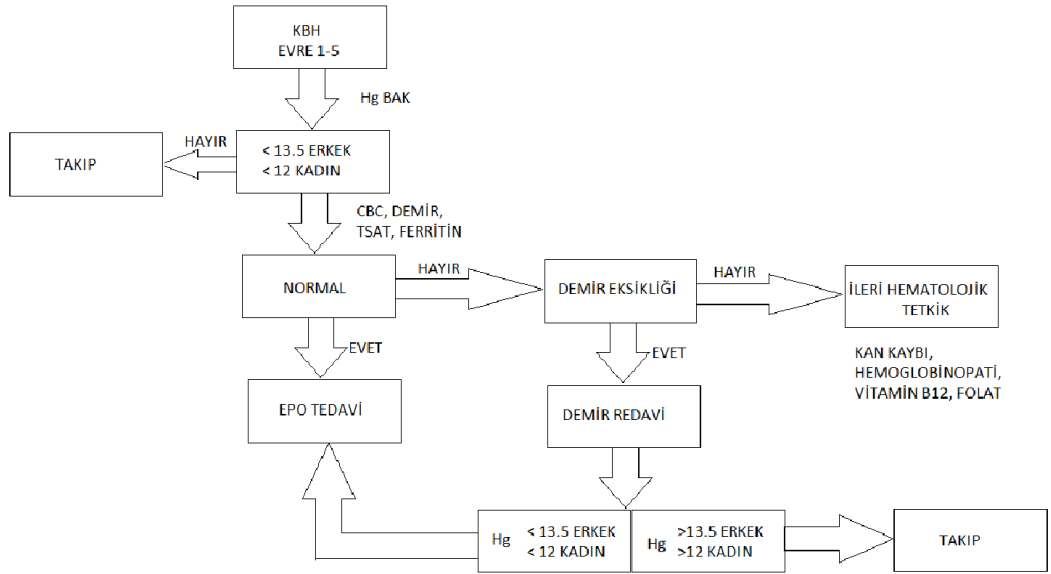
seviyeleri diğer anemi göstergeleri ile karşılaştıran çoklu varyans analizi gerçekleştirmişlerdir. Bulguları, artmış hepsidin seviyelerinin anormal demir regülasyonu ve anormal eritropoeze katkıda bulunabileceğini öne sürer (31). Şu an elde belirli bir standardize edilmiş test olmasa da ileride aneminin değerlendirilmesi için önemli olabilir (32-33).

Anemi değerlendirilmesinde retikülosit sayımı ucuz ve yararlı bir testtir. Retikülositler dolaşıma kırmızı kan hücrelerine olgunlaşmadan yaklaşık 2 gün önce salınırlar. Retikülosit sayımı kan dolaşımındaki retikülosit sayısını ve yüzdesini belirler. Normalde kırmızı kan hücrelerinin dolaşımda %1-2'si retikülosittir. Anemiye bağlı kemik iliği uyarıldığında kana daha fazla retikülosit salınır, sayıları ve yüzdeleri artar. Retikülosit sayımı kırmızı kan hücrelerinin az üretimi ile kırmızı kan hücreleri kaybına veya harabiyetine bağlı anemiye ayırmakta kullanılır. Tipik retikülosit sayımı dolaşımdaki total kırmızı kan hücresi yüzdesi ile gösterildiğinden aneminin sayımdaki etkisini değerlendirirken düzeltilmiş retikülosit sayımı (retikülosit index) hesaplanmalıdır. Anemide retikülosit oranı artabilmekle beraber toplam retikülosit sayısı düşüktür. KBH hastalarda yetersiz veya eksik EPO üretimi sonucu retikülosit sayımının düşük olması beklenir (mutlak retikülosit sayısı total kanın mikrolitresinde <40000-50000). Eğer bir hastada artmış retikülosit sayısı varsa kemik iliğinin yeterli EPO'ya yeterli cevabı verdiği düşünülerek KBH bağlı anemi ekarte edilmelidir. Bu durumda doktor hemolizi veya ekstravasküler kan kaybını sorgulamalıdır.

Retikülosit Hb içeriği (CHr) retikülositlerdeki Hb miktarının ölçümüdür. CHr, son birkaç gün içinde kemik iliğinde yeni kırmızı kan hücrelerine yerleştirilmeye uygun ne kadar demir olduğunun iyi bir göstergesidir. Karşılaştırıldığında 60-120 gün ömrü olan kırmızı kan hücrelerine göre klinik olarak daha ilişkilidir. CHr, intravenöz demir tedavisine cevabı öngörmede serum ferritin ve TSAT'yle yarışır (34). Bir çalışma, CHr cut-off değerini 29 picogramdan düşük olarak belirlediğinde intravenöz demire cevabı olan bazı hastaların kaçırıldığını göstermiştir. Sonuç olarak cut-off'un 32 picogramda tutulması hem daha kullanışlıdır hem de intravenöz demir tedavisi alan birçok hastada CHr 32 picogramın altındadır. Bu durumda eritropoetin ihtiyaçları %23 azalmıştır (35).

CHr ile ilişkili anemi değerlendirilirken, eritropoietin ölçümü EPO eksikliği tanısının doğrulayacaktır ama KBH hastalarına rutin EPO ölçümü önerilmemektedir.

Bunun sebebi kısmen, ekzojen eritropoetin uyarıcı ajana cevabı olan hastalarda, anemi görülmesine rağmen normal hatta yüksek EPO seviyeleri saptanabilir. Ayrıca EPO ölçümü pahalıdır ve sonucu da tedaviyi pek değiştirmemektedir. Bu sebeple KBH ve anemisi olan hastalarda EPO eksikliği tanısı bir ekartasyon tanısıdır. Eğer hastanın anemisi böbrek yetmezliği ile orantısız ise, EPO eksikliğine ek olarak diğer anemi sebepleri düşünülmelidir. Şekil.4’de KBH hastalarında anemi değerlendirilmesi görülmektedir.



Şekil 4. KBH anemi yaklaşım algoritması.

2.6.1. KBH Aneminin Klinik Belirtileri

KBH hastalarına aneminin çok büyük bir etkisi olmaktadır. En fazla görülen semptomlar, yorgunluk (hem istirahatte hem eforla), lipido kaybı, baş dönmesi, nefes darlığı ve kendini kötü hissetmedir. Bu semptomlar genellikle Hb 10 gr/dl'dan düşük olduğunda belirginleşir ve daha da düşükçe semptomlar ciddileşir. Diğer daha ciddi komplikasyonları sol ventrikül hipertrofisi ve konjestif kalp yetmezliğidir. Asemptomatik olan KBH hastalarında mortalite ve morbiditeye bu komplikasyonların katkısı büyüktür. Bilinen koroner arter hastalığı olanlarda, taşınan oksijenin azalması anjina şikâyetlerini arttırabilir. Anemiye bağlı azalan periferik oksijen taşınması periferik vazodilatasyona, artmış sempatik aktiviteye, artmış kalp hızına ve atım hacmine de sebep olur ve sonucunda sol ventrikül hipertrofisi olur.

KBH hastalarında sol ventrikül hipertrofisi, hospitalizasyon ve mortalite gibi komplikasyonlarla güçlü bir şekilde koreledir. Normal değerlerin 0,5 gr/dl altındaki Hb sol ventrikül hipertrofisi riskinde %32 artışı ile koreleyken, sistolik kan basıncında 5 mmHg artış sol ventrikül hipertrofisi riskinde %11 artış ile koreledir. (36). Bazı hasta gruplarında anemi, renal fonksiyon düşüşü ile ilişkilidir. Aneminin sebep olduğu dokuya düşük oksijen sunumu renin-anjiyotensin-aldosteron sistemini uyarır ve renal vazokonstriksiyona katkıda bulur. Bu faktörler renal yetmezliği kötüleştiren proteinüriyi iyice artırır. Tip 2 diyabetli hastalarda, anemi renal yetmezliğin ilerlemesinde bağımsız bir risk faktörü olarak gösterilmiştir. Anemi ile ilişkili diğer komplikasyonlar kognitif fonksiyonlarda azalma, bozulmuş hayat kalitesi ve kan transfüzyonu ihtiyacıdır. (37-40) Anemi egzersiz kapasitesi, enerji ve fiziksel mobilite ile koreledir.(38) Depresyon, kognitif aktivitede azalma, hayat kalitesi gibi subjektif semptomlarda da düzelme görülür. (39) Sol ventrikül hipertrofisinde gerileme, daha az kardiyak olay veya ESA tedavisine bağlı mortalitede azalmaya dair kanıtlar çok ikna edici değildir ve aşağıda detaylı tartışılacaktır.

2.6.2. Demir Tedavisi

KBH'li ve uygunsuz EPO üretimli birçok anemik hastada demir eksikliği bulunmaktadır. Demir eksikliği aynı zamanda hemodiyaliz hastalarında damar girişinden iğnenin çekilmesine bağlı kanama, damara girişte kan kaybı, damara giriş prosedürleri, sık kan testleri ve ekstrakorporal devrede pıhtılaşma veya genel kan kaybına bağlı oluşmaktadır. KBH'li hastalarda demir eksikliği sadece hemodiyalizli hastalarda görülmemektedir, periton diyalizi yapılanlarda da azalmış diyet protein alımı ve azalmış kırmızı et alımına bağlı oral demir alımı azalmasına bağlıdır. Demir eksikliği başlangıçta yoksa hasta ESA tedavisine başladığında da sıkça oluşabilir. Bu yeni kırmızı kan hücresi üretimine bağlı varolan demirin azalmasına bağlıdır. ESA tedavisinin başlangıcıyla birlikte demir durumunun serum ferritin ve TSAT düzeyi ile düzenli monitorizasyonu ve Hb düzeyi stabilize olduktan sonra da 3 ayda bir kontrolü gereklidir. Fonksiyonel demir eksikliğinin oluşmasından dolayı ESA tedavisi alanlarda hedeflenen serum ferritin ve TSAT düzeyi genel popülasyondan yüksek olmalıdır, çünkü ESA'yla uyarılmış kemik iliğinde demir ihtiyacı normal

retikuloendotelyal sistemdeki demir depolarından yeterince karşılanamamaktadır.

NKF/KDOQI anemi kılavuzları hedef ferritin düzeyinin hemodiyaliz hastalarında 200 ng/ml'den yüksek olmasını, KBH'ine bağlı hemodiyalize girmeyen periton diyalizi yapılan hastalarda ESA tedavisi alırken 100 ng/ml'den yüksek olmasını önermiştir. Hedeflenen TSAT düzeyi ise %20'den yüksek olmalıdır(26). Önerilen hedefler böyle iken kardiyovasküler ve diğer bütün ölüm risklerinin en az olduğu hastalarda TSAT düzeyleri %30-50 arasındadır (41).

Demir oral veya intravenöz olarak alınabilir. Oral demir alımı, diyalize girmeyen KBH hastalarında ya da devamlı hemodiyalizdeki gibi kan kaybına maruz kalmayan periton diyalizi alan hastalarda genellikle yeterlidir. Hemodiyalize girmeyen hastalarda oral demir alımı gastrointestinal yan etkiler, düşük uyum ya da demir eksikliğinin şiddetinden dolayı etkili olmayabilir. Ferröz sülfat, glukonat ve fumarat gibi oral demir preparatları en iyi absorpsiyon için yemekten 1 saat önce ya da 2 saat sonra alınmalıdır. Oral ferröz demir tuzları mide asidi ile ferrik forma çevrilmeli ve böylece ince bağırsak tarafından emilmesi sağlanmalıdır. Bu adım gıda, antiasitler histamin-2 blokörleri ya da proton pompa inhibitörleri tarafından bozulabilir. Günlük elementel demir alımının minimal efektif düzeyinin 200 mg olduğu gösterilmiştir. Her bir 325 mg'lık ferröz sülfat tableti 65 mg elementel demir içerir bu sebeple günlük 3 tablet alımı sağlanmalıdır. İnflamasyon ya da depolardan bozulmuş demir salınımı sonucu serum ferritin düzeyi kronik böbrek hastalıklı hastalarda artmıştır. Bu oral demirin biyo uygunluğunun %1-2'ye kadar azalmasına ve uyumlu hastalarda bile oral demir alımı ile depoların dolmamasını sağlamaktadır.

Ağırdan hafife kadar demir eksikliği olan KBH hastalarında 3 aylık oral demir tedavisi bu şekilde tedavinin faydasını görmek için gereklidir. Ağır demir eksikliği olan ve bütün demir eksik hemodiyaliz hastalarında intravenöz preparatlar önerilmiştir. Amerika'da 4 adet uygun intravenöz demir preparatı bulunmaktadır: demir dekstran, demir sülkroz, demir glukonat ve ferumoxytol. En ucuzu ve FDA'den 1000 mg'a kadar onay almış preparat demir dekstrandır ama bu ölümcül anafilaktik reaksiyonlarla ilişkilidir (42). Sonuç olarak FDA bu ilacı "siyah kutu"(black box) uyarısıyla ilk alımında 25 mg test dozuyla yapılmasını önermiştir. Eğer hastanın bu doza yan etkisi oluşmazsa, demir dekstranın tedavi edici dozuyla anafilaktik reaksiyon geçirme ihtimali çok azdır ama ölümcül anafilaktik reaksiyon beklenmedik bir test dozunda da gerçekleşebilir. Bu riske rağmen uzun yola çıkacak hemodiyaliz

girmeyen hastalarda 500-1000mg'lık tek doz demir dekstran kullanımına başvurulmaktadır. Ayrıca daha az demir dozu daha az intravenöz damar yolu yerleştirilmesi ve bu sebeple ilerdeki hemodiyalizde daha iyi bir diyaliz elde etmek için venlerin korunması anlamına gelir. Demir sükroz ve demir glukonat ölümcül anafilaktik reaksiyon ile ilgili olmadıklarından test dozuna gerek yoktur. Bu iki preparat 250-300 mg dozuna kadar verilmek üzere FDA tarafından onaylanmıştır, bu da hemodiyaliz girmeyen hastaların yeterli doz olan 1000mg almak için kliniğe gelme sıklığında artış, daha fazla intravenöz kateter takılması anlamına gelir. Bu preparatlar bulantı, kusma, hipotansiyon gibi ölümcül olmayan yan etkilere sahiptir. Genel olarak bu ilaçların yavaş infüzyonlarında daha az yan etki riski bulunmaktadır. FDA tarafından Mayıs 2009'da onay almış ilaç olan Ferumoxytol, bir demir dekstran nanoparçacığı olup, 17 saniyede 510 mg dozuna kadar hızlı enjekte edilebilecek bir ilaçtır. Faz 3 çalışmalarında KBH'li diyalize girmeyen hastalarda ve demir eksikliği anemisinde oral demir preparatından daha fazla yan etkisi olmadığı ve ESA ile birlikte oral demir alımından daha etkili olduğu gösterilmiştir (43). Demir takviyesinin faydalarına rağmen oksidatif strese bağlı hücresel ve damarsal hasarı ve invitro çalışmalara göre bozulmuş beyaz küre fonksiyonları intravenöz demir tedavisinin potansiyel risklerine ilgiyi artırmıştır. İntravenöz demir sükroz alan KBH'li hastalarda, tübüler hasara bağlı üriner belirteçlerde artış olduğuna dair kanıtlar vardır ama albuminüride artış görülmemiştir. Aylık 400 mg'dan az intravenöz demir alan hemodiyaliz hastalarının gözlemsel çalışmalarında, hastaneye yatışta ya da mortalite de artış yoktur (41,44,45). Çok değişkenli çalışmalarda hemodiyaliz hastalarında intravenöz demirin bakteremi için risk faktörü oluşturmadığı gösterilmiştir (46). Hemakromatozlu hastalarda karaciğer biyopsi serileri yapılmış ve serum ferritin düzeyi 2000ng/ml'nin altında oldukça organ hasarı görülemediği (47). NKF/KDOQI anemi kılavuzları, hastanın ferritin düzeyi 500ng/ml üzerinde ve demir vermeyi düşünürken, ESA duyarlılığı, Hb konsantrasyonu, TSAT düzeyi ve hastanın klinik durumunun değerlendirilmesi gerektiğini önerir.

2.6.3. Eritropoez Uyarıcı Ajanlar

1980'lerin sonunda insan rekombinan eritropoietinin bulunmasından itibaren, KBH hastalarında ESA'lar anemi tedavisinde ana tedavi aracı haline gelmiştir. ESA'lar ile tedavi KBH'indeki aneminin altındaki patofizyolojiyi tedavi eder ve transfüzyon ihtiyacını ve bununla ilgili komplikasyonları azaltır (48). Kullanılabilen ilk ESA eritropoietin alfa idi ve 10 yıl boyunca tek teröpatik ajan olarak kaldı. 2001'de Darbepoietin alfa piyasaya çıktı. İki ilaç da FDA tarafından KBH hastalarında anemi tedavisi için onaylanmışken, sadece eritropoietin alfa, HIV'ye bağlı anemi tedavisinde ve majör cerrahilerden önce profilaktik olarak verilmesinde onay almıştır (49-52). Epoietin alpha'nın daha kısa bir yarı-ömrü olsa da, ikisinin de subkutan enjeksiyon yapıldığında yarı ömürleri uzar. Subkutan epoietinin biyoyararlanımı %20-30 olsa da, IV infüzyonla karşılaştırıldığında yarı ömrü daha uzun olduğu için, daha az enjeksiyon gerektirir. Subkutan enjeksiyonda aynı Hb seviyesine ulaşmak için Epoietin alfa dozu intravenöz enjeksiyondakine göre % 30 daha azdır.(53) Darbepoietin alfa dozu subkutan ve intravenöz enjeksiyon arasında değişmemektedir. Darbepoietin alfa FDA tarafından haftada 2 kez olarak da onaylansa da, genelde darbepoietin alfa haftada bir, eritropoietin haftada 3 enjeksiyon önerilir. İki ESA da artan doz aralıkları ile başarıya ulaşmaktadır. Germain ve arkadaşları tarafından yapılan bir retrospektif çalışma da eritropoietin alfa haftada/ iki haftada / üç haftada bir aralıklarla verilmiştir (54). Bu çalışma da hastaların %82'sinde Hg'ler 11 gr/dl'den daha yüksekte tutulabilmiştir. Bir randomize kontrollü çalışma olan PROMPT çalışmasında 1-4 hafta aralıklarla eritropoeitin uygulanmıştır. (55) 2 haftada bir enjeksiyon alanların %90'ında, 3 ve 4 haftada bir alanların %75'inde 11gr/dl 'in üzerinde tutulabilmiştir. Jadoul ve arkadaşları tarafından darbepoietin ile 2 hafta bir enjeksiyon alan hemodiyaliz hastalarına 4 haftada bir enjeksiyon yapılmıştır, hastaların %83 'ü hedef Hg'den daha yüksek bulunmuştur. (56) Bu çalışma küçük bir çalışma olsa da, KBH hastalarında aralıklı enjeksiyonların etkisi daha büyük bir çalışma ile desteklenmiştir (57).

ABD dışında da ESA'ların kullanıldığı birçok ülke vardır. Epoetin beta, güvenlik, efikasi, farmakodinamik ve farmakokinetik açıdan epoetin alfa ile benzerdir. Eritropoietin molekülüne büyük bir polimer zinciri eklenerek devamlı eritropoietin reseptör aktivatör (CERA) oluşturulmuştur. Intravenöz veya subkutan

verilmesinden bağımsız olarak 130 saate kadar uzayabilen bir yarı ömrü vardır. Klinikte olarak KBH ye bağlı anemi tedavisi için geliştirilmekte olan başka tedaviler de vardır. Hematide bir eritropoietin-mimetik peptittir. Aminoasit sekansının doğal veya rekombinat eritropoietin ile alakasız da olsa, fonksiyonel ve biyolojik özellikleri aynıdır(58). Hipoksi ile uyarılabilen faktör (HIF) stabilizörleri HIF prolilhidroksilaz ve aspargilhidroksilhidroksilaz'ın kompetitif inhibitörleridir. Bu enzimler HIF'in metabolizmasının'da ve transkripsiyonel aktivitesinde etkilidir. Bu sebeple HIF stabilizörleri endojen eritropoietin üretiminde artışı sağlarlar ve oral etkilidirler (59,60).

KBH hastalarında ESA'larla yapılan klinik çalışmalar daha iyi bir hayat kalitesi ve fonksiyonel kapasite ve anemi ile ilişkili semptomların düzeldiğini rapor etmişlerdir (61). ESA'lar transfüzyon ihtiyacını da azaltır ve böylece enfeksiyon, demir yüklenmesi ve immünolojik sensitizasyon gibi riskleri azaltır. Randomize klinik çalışmalarda ESA ile tedavi edilen KBH hastalarında yaşam beklentisinde bir avantaj gösterilmemiş olsa da iki yıllık bir kohort çalışması ESA ile tedavi edilen hemodiyaliz hastalarının tedavi edilmeyenlere göre daha uzun yaşadığını göstermiştir (62). Gözleme dayalı çalışmalar hemoglobin seviyesi 12gr/dl'den daha yüksek olan hemodiyaliz hastalarının yaşam beklentisinin daha uzun olduğunu öne sürer. Ama yüksek hedef hemoglobinli randomize kontrollü çalışmalar ölüm veya kardiyovasküler olaylarda bir azalma göstermemiştir. Hemodiyaliz hastalarında yapılan bu çalışmaların en büyüğü hedef hemoglobini 14g/dl'den büyük olan hastalarda hedef hemoglobin 10g/dl olanlara göre daha yüksek mortalite oranları göstermiştir (63).

Renal yetmezliğin progresyonuna ESA'ların etkisi tartışma konusudur. Roth ve arkadaşları 48 haftalık bir "open label" (hem hastanın hem de doktorun hastaya hangi tedavinin uygulandığını bildiği çalışmalardır) çalışma düzenlemişlerdir. Bu çalışmada epoetin alfa kronik KBH hastaları ile ESA tedavisi almayan hastalar karşılaştırılmıştır. KBH tanısı I-iothalamate kullanılarak yapılan seri GFR ölçümleri ve serum kreatinin 3-8mg/dl arasında bulunması ile konulmuştur. Hedef hematokrit epoetin alfa alanlar için %35 idi (hemoglobin=11,7g/dl). Çalışma, glomerüler filtrasyon hızı (GFR)'nın ortalama değişiminde ilk ve son ölçüm arasında bir fark olmadığını göstermiştir (64). Çalışma, farklı başlangıç GFR'lerinin farklı sonuçlar doğurup doğurmayacağına bakmamıştır. Gouva ve arkadaşları tarafından yapılan bir

randomize kontrollü çalışmada, epoetin alfa ile tedavi edilen KBH hastalarında hedef hemoglobin 13g/dl'den yüksek belirlenmiştir. Böbrek hastalığının ilerlemesinin yavaşladığı ve böbrek replasman tedavisinin % 60'a gerilediği rapor edilmiştir (65). En son veriler ESA tedavisinin hemoglobin hedefine bağlı olarak böbrek hastalığının ilerlemesini engellemede bir yararı olacağını düşündürmektedir. Yüksek hemoglobin hedeflerinin diyaliz başlangıcına kadar olan zamanı azalttığı gösterilmiştir (66).

Renal anemi artmış sempatik sinir aktivitesine sebep olur ve artmış kan basıncı, sol ventrikül hipertrofisi gibi kardiyovasküler komplikasyonlar ile ilişkilidir. ESA'lar ile tedavi kalp yetmezliği semptomlarını iyileştirir ve sol ventrikül hipertrofisinin gerilemesini sağlar (37,67,68). Bu durum düşük hemoglobin hedefleri ile görülür (10-11g/dl).

Anemik KBH hastalarında ESA kullanımının hospitalizasyonu azalttığı ve bu şekilde tedavi için yapılan toplam harcamayı da azalttığı birçok çalışma tarafından öne sürülmüştür (69-71). Ayrıca ESA ile tedavi edilen anemik KBH hastalarının daha üretken işçiler olduğu ve daha az kaynak tükettikleri ile ilgili veriler bulunmaktadır (72,73).

KBH hastalarında ESA tedavisinin çeşitli fizyolojik yararlarına rağmen riskler söz konusudur. Randomize kontrollü çalışmalar yüksek hemodiyaliz hastalarında kardiyovasküler komplikasyonların hemoglobin hedefleri yüksek (13-15g/dl) olan hastalarda hemoglobin hedefi düşük (10-11,5) olan hastalara göre daha sık görüldüğünü göstermiştir (63,74,75). The Cardiovascular Risk Reduction of Early Anemia Treatment with Epoetin Beta CREATE çalışması hemoglobin hedeflerine yönelik önemli bir randomize klinik çalışmadır. Bu çalışmada 22 ülkeden 94 merkeze kayıtlı 603 hasta ile çalışılmıştır ve bu hastalar randomize bir şekilde 2 tedavi grubuna ayrılmıştır. Çalışmanın hipotezi evre 3-4 KBH hastalarında aneminin tamamen düzeltilmesi ile kısmen düzeltilmesi arasında kardiyovasküler sonuçlar açısından bir fark olup olmadığıdır (66). Uygun hastalar 18 yaşından büyük kronik böbrek hastalığına bağlı düşük-orta düzey kronik anemisi olan, GFR'si 15-35ml/min (coccroft-gaut formülü ile hesaplanmıştır) ve kan basıncı 170/95'den daha düşük olan hastalardır. İleri kardiyovasküler hastalığı olan, renal sebepli olmayan anemisi olan daha önce ESA tedavisi almış veya 6 ay içinde böbrek transplantasyonu'na ihtiyaç duyacağı öngörülen hastalar çalışmadan çıkarılmıştır. Bu çalışma bir open label randomize paralel grup dizaynı olan iki gruplu bir çalışmadır. Orta düzey

anemisi olan (Hb11-12,5g/dl arasında) hastalar erken veya geç epoetin beta (özellikle Avrupada primer olarak kullanılan ESA) tedavisine göre randomize edilmişlerdir. Erken tedavi grubunda hemoglobin hedefi 13-15g/dl iken geç tedavi grubunda 10,5-11,5g/dl olarak belirlenmiştir. İkinci grup için tedavi hemoglobin 10,5g/dl altına düşene kadar ertelenmiştir. Bu çalışmanın primer hedefi 8 kardiyovasküler olayın bileşimidir. Sekonder hedefler ise sol ventrikül kütle indeksi, hayat kalite skoru ve kronik böbrek hastalığına ilerlemeyi içerir. İki grup arasında kardiyovasküler olay riski açısından anlamlı bir fark görülmesi de (58-47 yüksek ve düşük gruplarda, hazard oranı 0,78, %95 güven aralığı 0,53-1,14 arasında, p=0,20), yüksek hemoglobin hedefi olan grupta eğilim artmış kardiyovasküler olaya doğrudur. Sol ventrikül hipertrofisi iki grupta da stabil kalmıştır. Hayat kalitesi yüksek hedefi tedavi kolunda anlamlı olarak daha iyi bulunmuştur, diğer bütün olaylar iki grup arasında fark istatistiksel olarak anlamlı değildir.

The Correction of Hemoglobin and Outcomes in Renal Insufficiency (CHOIR) çalışması bir open label prospektif randomize çalışmadır. Hemoglobin hedefini 13,5 g/dl ve 11,3g/dl'ye düzeltmenin etkisini karşılaştırmıştır (76). Bu çalışmada ABD içinde 130 bölgede 18 yaşından büyük ve hemoglobini 11g/dl'den düşük olan GFR'si 15 ile 50ml/dk (modification of diet in renal disease (MDRD) Formula) olan 1432 hasta kayıtlıdır. Hastalar eğer kontrolsüz hipertansiyon, aktif gastrointestinal kanama, demir yüklemesi, son 6 ay içinde sık transfüzyon, aktif kanser, anjina veya önceden epoetin alfa ile tedavi edilmişse çalışmadan çıkarılmışlardır. Epoetin alfa alan hastalar randomize bir şekilde iki gruba bölünmüştür. Grup 1'in hedef hemoglobini 13-13,5g/dl'de iken daha sonra 13,5g/dl ile değiştirilmiştir. Grup 2'nin hedef hemoglobini 10,5-11 g/dl iken daha sonra 11,3g/dl ile değiştirilmiştir. Epoetin alfa başlarda her hafta uygulanırken eğer hemoglobin seviyeleri stabil ise iki haftada bir indirilmiştir. Yüksek hemoglobin grubundaki hastaların bileşik sonuç (ölüm, kalp yetmezliği ve inme) konjestif kalp yetmezliği, hospitalizasyon ve ölüm insidansı artmıştır. İki grup arasında inme, myokart enfarktüsü veya böbrek transplantı veya hayat kalitesi arasında bir farklılık bulunmamıştır.

ESA'lar ile tedavinin diğer çalışmalarda da komplikasyon riskini artırdığı rapor edilmiştir. Epoetin alfa dozu % 42 hematokrit hedefine göre ayarlandığında, ESA ile tedavi edilen konjestif kalp yetmezliği veya iskemik kalp hastalığı olan

hastalarda mortalite, öldürücü olmayan miyokart enfarktüsü, tromboz ve diğer trombotik olayların riski artmıştır (63). CHOIR çalışması ve CREATE gibi çalışmaların ve kanser hastalarında yapılan yüksek hemoglobin hedefli çalışmaların da kötü akıbet bildirmesi üzerine FDA “black-box” uyarısı getirmiştir. Bu uyarı doktorlara eğer hemoglobin hedefi yüksek konursa ciddi kardiyovasküler olay ve ölüm riskinin arttığını hatırlatmaktadır. FDA hemoglobin seviyelerini 10-12g/dl arasında tutmak için bireysel doz ayarlaması yapılmasını tavsiye eder (12,5’a karşı 11,3g/dl; 14’e karşı 10g/dl). FDA’ın bu önerisi US National Kidney Foundation’s Kidney Disease Outcomes Quality Initiative(NKF/KDOQI) anemi kılavuzu ile uyumsuzdur. Bu kılavuzda ESA ile tedavi edilen anemik KBH hastalarında hedef hemoglobinin 11-12g/dl ve 13g/dl’yi aşmayacak şekilde olması önerilir.

Ana nokta şu ki hastanın semptomlarına, birlikte olan diğer hastalıklarına ve FDA, NKF/KDOQI ya da diğer ulusal kanıta dayalı kılavuzların değerlerine göre ESA cevabına uygun, her bir hastaya ayrı Hb düzeyi hedeflenmelidir.

Hemodiyaliz hastalarında normal hematokrit denemesinin retrospektif analizi ve KBH hastalarında yapılan CHOIR çalışmasında FDA, ESA ile tedavi edilmiş hastalarda hemoglobin yükselmesinin oranı’nın ESA doz ve hedef Hb düzeyine bakmaksızın çıkan ters sonuçlar için bağımsız bir risk faktörü olduğunu not etmiştir. Sonuç olarak, FDA 4 haftalık periyotta Hb’nin >2g/dl den fazla yükselmesine karşı ESA dozunun %25 azaltılması yönünde uyarmıştır. FDA aynı zamanda hedef tavan Hb değeri 12 g/dl olan hastalarda bu değeri aşmaya doğru giden durumlarda ESA dozunda %25 azaltma önermiştir.

CHOIR çalışmasının analizini yapma teşebbüsü, yüksek hemoglobin hedefine göre randomize edilmiş hastalar içinde daha büyük kardiyovasküler olay ve ölüm riski gösterse de, Sczcech ve arkadaşlarının yaptıkları CHOIR çalışmasının ikinci bir analizinde, analiz ESA dozuna göre ayarlandığında ve hastalar hemoglobin hedeflerine ulaşamadıklarında, düşük ve yüksek hemoglobin hedef grupları arasındaki fark istatistiksel olarak anlamsız olur ve yüksek doz ESA kullanımı iki grupta da komplikasyonların ana habercisi olur. Analiz, yan etkilerin sık olmasının yüksek doz toksisitesine mi bağlı olduğunu yoksa hastanın ESA direnci ile ilgili (inflamasyon)olduğunu birbirinden ayıramamaktadır (77). Yine de ESA rezistan hastalarda yüksek doz ESA’lardan kaçınmak (CHOIR çalışmasına göre haftalık >20000 ünite epoetin alfa) bir tedbir olarak gözükmektedir. Orta düzeyde ESA dozu

alan hastalarda hemoglobinin 12-13 g/dl dışına çıkması, eğer ESA dozu doğru şekilde titre edilirse zararlı değildir (78).

ESA tedavisinin bildirilmiş diğer bir yan etkisi hipertansiyondur. Kan volumünün artması, hipoksik vazodilatasyonun tersine çevrimi ve artmış kan viskozitesini içeren birçok mekanizmaya bağlıdır. Direk vazokonstiktif etki de önerilmiştir (79). Tedaviye bağlı hipertansiyon daha çok, hemodiyalize alınan hastalarda hemoglobin değerinde hızlı yükselmeye ilişkili bulunmuştur ve bu genellikle tedavinin ilk 90 günü ortaya çıkmıştır (49,50). Nadiren nöbetler ve hipertansif ensefalopati'de meydana gelmiştir. Hastanın tansiyonu yakın takip edilmeli ve antihipertansif tedavi ayarlanmalıdır.

ESA ile ilgili nadir ve ciddi komplikasyonlar'dan biri de saf kırmızı hücre aplazisidir (PRCA). PRCA eksojen ESA verilmesine bağlı oluşan anti-eritropoetin antikor üretiminin sonucudur. Bu birincil olarak Amerika dışında satılan epoetin beta'nın subkutan kullanımı ile ilişkilidir. İkincil olarak maddeyi stabilize etmek için kullanılan Tween 80 düşünülmektedir. Tween 80 Amerika'da hiç kullanılmamış ve PRCA Amerikada nadir görülmüştür. Eğer hastada haftalık 1g/dl civarında ani Hb düşüşü ya da yüksek ESA alımına rağmen düşük retikülosit sayımı ve haftalık transfuzyon ihtiyacı oluşmuşsa PRCA araştırılmalıdır. Beyaz küre ve trombosit sayısı etkilenmez, bu da aplastik anemiden ayırır. PRCA tanısı, anti-eritropoetin antikorlar kanda görüldüğünde ya da kemik iliği incelemesinde normal selülarite ve %4'den az eritroblast tespitinde koyulur. PRCA, ESA tedavisini kesmek ve immünsüpresif tedavi başlamak ile tedavi edilir. Hastalar genellikle tedaviden aylar sonra düzelir ve genellikle immünsüpresif (13).

2.6.3.1. ESA Direnci

ESA direnci, haftada epoetin alfa dozu 500 unite/kg'dan fazla veya eşlenik dozda başka bir ESA'nın hemoglobini 11g/dl'den daha yukarı çıkartamamasıdır. Sebepler arasında demir eksikliği, akut ve kronik inflamatuvar durumlar, şiddetli hiperparatiroidizm, alüminyum toksisitesi, folat eksikliği ve PRCA bulunmaktadır. ESA direncinin en sık nedeni demir eksikliğidir fakat inflamasyon ve enfeksiyon hemen sonra gelir. İnflamasyon ya da enfeksiyon'un kaynağını açıklamak zor olabilir ama bu genellikle ferritin, eritrosit sedimentasyon hızı(ESR) ve C-reaktif protein

(CRP) gibi akut faz reaktanlarının yüksek düzeyleri ile ilişkilidir. Vasküler giriş için diyaliz kateterlerinin kullanımı, Hb düzeylerinde düşüş ve ESA ihtiyacında artışa yol açmıştır. Bu, pozitif kültürle aktif enfeksiyon varlığı kanıtlanmamış durumda da kateter ve kateterin biyofilmine bağlı inflamatuvar bir durumu yansıtır (80).

İnflamatuvar durumda ESA tedavisine direnç, vitamin C ile destek tedavisini araştırmayı gerektirmiştir. Çalışmalarda henüz diyalize girmemiş KBH hastalarında vitamin C ile tedavinin belirgin faydası gösterilememiştir, bununla beraber hemodiyalize giren hastalarda birlikte Vitamin C kullanımının ESA ihtiyacını azalttığına dair çok az çalışma vardır (81-86). Vitamin C tedavisi KBH hastalarda ya da oral demir alan periton diyalizi hastalarında intestinal demir emilimini artırarak fayda sağlayabilir. Anemide yardımcı tedavi olarak L-karnitin kullanımına dair birçok çalışma bulunmaktadır ama kanıtlar diyaliz girmeyen KBH hastalarında etkinliğinin düştüğünü gösteriyor. Hemodiyalize giren hastaların bir alt grubunda ESA dozlarını azaltmak yararlıdır ama bütün hastalara önerilmez(87,88). ESA tedavisi bulunmadan önce önemli yan etkileri ile beraber androjenler hemodiyalize giren hastalarda anemi tedavisi için kullanılmıştır. Ancak ESA tedavisi ile birlikte androjen kullanımı ve uzun dönem androjen kullanımının önemli toksisite potansiyelinden dolayı kanıtlar.

Yeterli ESA ve demir tedavisine rağmen hastalar, ESA direnci veya akut kan kaybına bağlı kırmızı kan hücresi transfüzyonuna ihtiyaç duyabilir. Organ nakline aday hastalarda bu, en son şans olmaktadır çünkü kan transfüzyonu başarılı bir organ nakli şansını düşürmektedir. Aynı zamanda hepatit ve HIV gibi kan yoluyla geçen hastalıkların riski de hafifçe artmıştır. ESA tedavisi kılavuzlarının aksine, bir hastaya hangi Hb değerine kadar transfüzyon yapılacağı konusunda herhangi bir öneri yoktur. Bu öncelikle hastanın semptomlarına bağlı klinik bir karardır ama aynı zamanda Hb düşüşü, koroner arter hastalığı gibi eşlik eden hastalıklar ve hastanın gelecekte organ transplantasyonuna aday olma durumu mutlaka göz önünde bulundurulmalıdır.

2.7. Kırmızı Küre Dağılım Genişliği (RDW)

Otomatik hücre sayıcı makineler milyonlarca kırmızı kan hücresini (RBC) işleme alarak RBC hacmini hesaplar. Ortalama RBC hacimlerini (MCV) hesaplamanın yanında bu makineler bize bu hacimlerin ortalama değere göre dağılımını da gösterir. Daha sonra bu dağılım genişliği standart sapma olarak belirtilebilir ancak daha sıklıkla değişken katsayısı (coefficient of variation) veya RBC dağılım genişliği (RDW) olarak kullanılır.

$RDW = \text{RBC hacmini standart sapması} / MCV$

RDW için normal aralık % 11,5 ila %14,5 arasındadır. Ve RDW de azalmaya neden olabilecek bir durum mevcut değildir bu nedenle RDW ya normal ya da yükselmiş olarak bulunur.

2.7.1. Normal RDW'nin Önemi

Normal sınırlardaki RDW kırmızı hücrelerin boyutlarının düzenli bir dağılımda olduğunu bize gösterir. Ve bu da bize bu hücre popülasyonunun homojen şekilde hacimler sahip olduğunu gösterir. Ya hepsi normaldir, ya da bütün hücreler kalıtsal veya sonradan kazanılmış olgunlaşma problemine (örneğin myelodisplastik sendrom veya aplastik aneminin bazı formları) bağlı bir hastalığın etkisi altındadır. Ayrıca RDW'nin normal olmasının ne anlama gelmediğini de bilmek önemlidir:

- RDW'nin normal olması normal hücre popülasyonundan çok daha büyük veya çok daha küçük hücrelerin olmadığı ihtimalini ekarte ettirmez.

- RDW'nin normal olması kırmızı hücre popülasyonunun kendisinin normal olduğu anlamına gelmez.

Bu iki gözlemin önemini iki örnekle göstereceğiz: Pernisyöz anemide (PA) makrositik kırmızı hücrelerden oluşan bir kırmızı hücre popülasyonu bulunmaktadır. Bu nedenle başlangıçta RDW yüksektir ancak bütün hücreler büyüyünce RDW normal sınırlara girer. 26 tane tedavi görmeyen PA'lı hasta yapılan bir çalışmada % 31'inde normal RDW vardır ve %35 'inde de normal MCV ve %15 ' inden fazlasında da her iki bulgu birlikte görülmekteydi (89).

Bu nedenle normal RDW ve normal MCV kombinasyonu etkili bir şekilde PA'yı ekarte edemez. Ayrıca normal MCV ve yüksek RDW kombinasyonu' da erken veya geç PA' yı saptamada yeterli sensitiviteye ulaşmamaktadır.

2.7.2.Arılmış RDW'nin Önemi

2.7.2.1.Hematolojik Özellikler

Artmış RDW kırmızı hücrelerin boyutlarında çeşitlilik olduğunu bize gösterir ve bu duruma anizositoz da denir. Artmış RDW genellikle bir besin eksikliğinde (örneğin demir, folat ve vitamin B12) ortaya çıkar. 24 saatlik gün periyodunda bu besinlerin seviyesi sürekli olarak değişeceğinden kırmızı hücre prekürsörleri değişik seviyelerde besine maruz kalır ve bu da boyutlarında çeşitliliğe yol açar. Ama artmış RDW değeri bulgusu bir anormal duruma spesifik değildir. Örneğin makrositlerin mikrositlerin veya retikülositlerin; normositik, normokromik kırmızı hücre popülasyonu içerisinde bulunması normal bir durumda olabilir.

Tüm bu nedenlerle RDW en iyi şekilde anizositozun yarı kantitatif bir ölçümü olarak düşünülebilir. Buna benzer olarak, aneminin yokluğunda RDW'nin kullanılması sensitif değildir. Pratikte hekimleri bir veya birkaç muhtemel tanıya yönlendirmesi götürmesi açısından MCV ve RDW'nin olası kombinasyonlarını kullanmak hekimler açısından doğal bir arzu haline gelmiştir. Ancak bu konulardaki otoriteler daha karmaşık algoritmaların veya daha iyi ayrımların bile bizi yanılsıza götüreceğini düşünüyorlar ve periferik kan yayması gibi daha spesifik lab testlerinin bu algoritmaların yerini alması gerektiğini düşünüyorlar.

2.7.2.2.Kardiyak Hastalık

Kalp yetmezliği olan hastalarda, koroner damar hastalığı olup ta dinlenme zamanında kalp yetmezliği olmayan hastalarda ve perkütan koroner girişimi (PCI) olan hastalarda daha yüksek RDW değerlerinin istenmeyen olaylar açısından bir risk faktörü olabileceği görülmektedir.

- Çalışmaların bir tanesinde hastaların % 88'inin RDW'si normal sınırlar içerisindeydi. Ve hemoglobinden bağımsız bir şekilde daha yüksek RDW- ler'in kardiyak riski arttırdığı görüldü.
- İkinci başka bir çalışmada ise daha yüksek RDW 'nin PCI' lı hastalarda uzun dönem mortalitesini arttırdığı izlendi. Bu çalışmada PCI yapılan hastalarda anemi yoktu.

Yüksek RDW seviyelerinin kardiyak riskleri neden arttırdığı bilinmemektedir, ancak çalışmaların bir tanesinde RDW'si yüksek olan hastalar yaşlı olmaya daha yatkınlardı, sigara içmeye daha çok yatkınlardı, vücut kütle endeksleri daha yüksek olmaya ve kandaki hemoglobin ve albumin seviyeleri daha düşük olmaya yatkınlardı. (90.91)

2.7.2.3.Bütün Nedenlere Bağlı Ölümler

Artmış kardiyovasküler ölüm riskine ek olarak yüksek RDW seviyeleri herhangi bir nedene bağlı ölüm riskini de arttırmaktadır. Bunlara kansere bağlı ölümler veya kronik alt solunum yolu hastıklarına bağlı ölümler de dahildir.(92-94) Bu düşünce 8175 tane 45 yaşından büyük, ve 1988 – 1994 yılları arasında Ulusal Sağlık ve Besin İnceleme Anketi'ne katılan yetişkine göre ortaya çıkmıştır. Bu çalışmanın sonuçları şunlardır ; (92) :

- RDW'nin birinci beşte birlik bölümüyle karşılaştırıldığında RDW'nin artmasıyla 2. , 3. , 4. ve 5. beş'te birlik bölümlerindeki tüm nedenlere bağlı ölümdeki risk oranları sırasıyla 1.1, 1.2 , 1.4 , 2.1 idi. RDW' deki her yüzde 1'lik artış, tüm nedenlere bağlı ölüm oranını yüzde 22 arttırmaktadır.
- Bütün nedenlere bağlı ölümlerde RDW ile ilişki; çalışma anemik olmayan hastalara kısıtlandığında veya demir, folat, vitamin B12 eksikliği olmayan normal sınırlardaki (% 11–15) RDW'li hastalar için korunmaktadır.
- İleri yaş, yüksek CRP, yüksek fibrinojen, yüksek beyaz kan hücresi sayısı da yüksek RDW seviyeleriyle yakından ilişkilidir.

Yukarıda da belirtildiği gibi kardiyovasküler mortalite açısından artmış ölüm oranı ile yüksek RDW seviyelerinin arasındaki fizyolojik mekanizma; oksidatif stres, inflamasyon, zayıf pulmoner fonksiyon, diğer çalışmalarda indirekt olarak gösterilmesine rağmen tam olarak bilinmemektedir.(95-97)

3. ÇALIŞMANIN AMACI

RDW'nin kronik inflamasyon belirteçlerinden olabileceğine dair literatür'de bilgiler bulunmasına karşın, kronik böbrek hastalığına bağlı hemodiyalize giren hastalardaki veriler sınırlıdır. Bu çalışma, kronik hemodiyaliz hastalarında RDW ile CRP ve EPO kullanımı arasındaki ilişkiyi belirlemek üzere planlanmıştır.

4. GEREÇ VE YÖNTEM

4.1. Çalışma Evreni

Çalışmaya Hacettepe Üniversitesi hemodiyaliz ünitesinde, iki farklı hemodiyaliz merkezinde 1 yıldan uzun süreli hemodiyaliz tedavisi altında olan, 18 yaş ve üstü hastalar, ferritin düzeyi > 100 ve EPO kullanan hastaları alındı. Hastaların tedavileri uluslararası tedavi kılavuzlarına uygun olarak sorumlu hekimler tarafından yapılmaktaydı.

4.2. Araştırmanın Etik Yönü

Retrospektif bir çalışma planlandı. Üniversite etik kurul onayı alındı (Etik Kurul İlk Görüşme Tarihi: 22.04.2010 - Son Görüşme ve Onay Tarihi: 07.05.2010, Karar no: 7).

4.3. Ölçümler

Hastaların yaş, cinsiyet gibi demografik özellikleri, diyaliz süreleri ve etyolojileri, eşlik eden komorbid hastalıkları kaydedildi. Dosyalarından son 1 yıl (15 Temmuz 2009 ve 15 Temmuz 2008 tarihleri arasında) içindeki aylık demir ve haftalık rekombinan eritropoietin dozları, hastalarından tıbbi olarak yapılması gereken rutin olarak aylık hemoglobin, hematokrit, MCV ve RDW değerleri. 3 ayda bir bakılan serum ferritin, demir ve demir bağlama kapasiteleri, CRP değerleri alındı ve analizlerde bu değerlerin ortalamaları kullanıldı.

4.5. İstatistiksel Analiz

Verilerin analizi SPSS for Windows 11.5 paket programında yapıldı, Sürekli değişkenlerin normale yakın dağılıp dağılmadığı Shapiro Wilk testiyle değerlendirildi. Tanımlayıcı istatistikler sürekli değişkenler için ortalama $\pm$ standart sapma veya ortanca (çeyrekler arası genişlik) olarak nominal değişkenler ise vaka sayısı ve (%) olarak gösterildi. Cinsiyet grupları arasında RDW ve EPO düzeyleri yönünden farkın önemliliği Mann Whitney U testi ile değerlendirildi. Sürekli değişkenler arasında anlamlı korelasyon olup olmadığı Spearman'ın Korelasyon testiyle araştırıldı. Hemoglobine göre düzeltme yapıldığında RDW'nin EPO'daki değişim üzerinde istatistiksel olarak anlamlı etkisinin olup olmadığı Çoklu Doğrusal Regresyon analiziyle incelendi. Her bir değişkene ait regresyon katsayısı ve %95 güven aralıkları hesaplandı. EPO normal dağılmadığı için regresyon analizinde logaritmik dönüşüm yapıldı. $p<0,05$ için sonuçlar istatistiksel olarak anlamlı kabul edildi.

5. BULGULAR

5.1. Hastaların Demografik, Klinik ve Biyokimyasal Özellikleri

Çalışmaya dâhil edilme kriterlerini tamamen karşılayan 180 hasta araştırmaya dâhil edildi. Bunlardan 103'ü erkek (% 57,2), 77'si kadın (%42,2), hastaydı. Olguların yaş ortalaması $57,4 \pm 15,2$ (19-90 yaş) yıl ve ortalama diyalize girme süreleri ortalaması 4,7 yıl ıdı (1-25 yıl). Kronik böbrek yetmezliği nedenleri oldukça heterojen bir dağılım gösterdi ve hastaların % 6,1'nin KBH etyolojisi bilinmemekteydi. Hipertansiyon ise %31,7 ile en sık nedeni oluşturmaktaydı. Diyabet, Glomerülonefrit ve Polikistik böbrek diğer önemli nedenler olarak sıralandı. (tablo 1)

Tablo 1. Olgulara Ait Demografik Özellikler

Değişkenler	n=180
Yaş [ortalama$\pm$ss (min-mak)]	57,4 $\pm$ 15,2 (19-90)
Cinsiyet [n (%)]	
Erkek	103 (57,2)
Kadın	77 (42,8)
Primer [n (%)]	
Hipertansiyon	57 (31,7)
Diyabet	55 (30,6)
Glomerülonefrit	22 (12,2)
Polikistik böbrek	10 (5,6)
Ailesel Akdeniz ateşi	8 (4,4)
Nefrolitiasis	8 (4,4)
Nörojenik mesane	3 (1,7)
Vaskülit	3 (1,7)
Pyelonefrit	2 (1,1)
Diğer	1 (0,6)
Bilinmiyor	11 (6,1)
Diyalize girme Süresi (yıl)[ortalama$\pm$ss]	4,66 $\pm$ 4,7

ss: standart sapma, min: minimum, mak: maksimum.

Hastaların ortalama hemoglobin, Hematokrit, RDW, MCV, ferritin, serum demir düzeyi, serum demir bağlama kapasite ve CRP değerleri, 1 yılda kullanılan EPO ve demir dozları tablo 2’ de gösterilmiştir.

Tablo 2. Olgulara Ait Laboratuvar Ölçümleri

Değişkenler	n=180
RDW [ortalama±ss (min-mak)]	13,86 ±2,3(10,2-20,8)
Hb [ortalama±ss]	11,3±1,48
HCT	32,7±4,47
EPO (X 10³) [ortalama±ss]	232,864±131,842
Demir [ortalama±ss]	1933± 1172
Ferritin [ortalama±ss]	670 ± 649
MCV [ortalama±ss]	86 ± 5,8
Serum Demir [ortalama±ss]	67 ± 28
TICB [ortalama±ss]	204 ± 44
CRP [ortalama±ss]	1,18 ± (1,12)

ss: standart sapma

5.2 RDW

Hastaların RDW düzeyinin ortalaması %13,86±2,3, minimum değeri %10,2 maksimum değeri %20,8.

RDW ile demografik ve klinik özellikler arasındaki korelasyon değerlendirme yapıldığında RDW ile cinsiyet, yaş ve 1 yıl IV demir dozu arasında istatistiksel olarak anlamlı ilişki görülmedi ($p>0,05$). Buna karşın, RDW ile Hb, Htc, arasında ters orantılı bulundu ($p>0,001$), aynı şekilde Ferritin, ters orantılı anlamlı ilişki tespit edildi. ($p<0,05$).

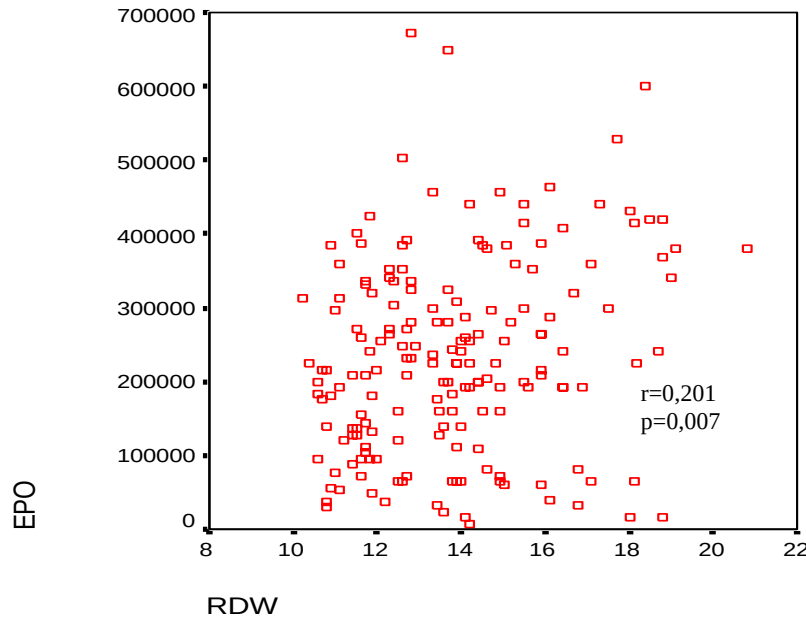
RDW ile diyalize süresi arasında da doğru orantılı olarak anlamlı ilişki bulundu ($r = 0,341$ ve $p < 0,001$). RDW ile bir yılda kullanılan EPO dozu arasında da doğru orantılı anlamlı bir ilişki bulunmuştur ($r = 0,201$ ve $p = 0,007$). RDW ile CRP aynı şekilde istatistiksel olarak anlamlı korelasyon gözlenmiştir ($r = 0,148$ ve $p = 0,047$). Tablo 3 ve 4. şekil 5

Tablo 3. Cinsiyete Göre RDW ve EPO Düzeylerinin Değerlendirilmesi

Cinsiyet	RDW ortanca (IQR)
Erkek	13,8 (2,50)
Kadın	13,6 (4,25)
p	0,941

Tablo 4. Katsayıları ve Önemlilik Düzeyleri

Değişkenler	r	p
Yaş	-0,106	0,160
Diyalize girme Süresi	0,341	<0,001
HB	-0,364	<0,001
HCT	-0,332	<0,001
Demir	-0,162	0,030
Ferritin	-0,237	<0,001
Serum Demir	-0,145	0,052
CRP	0,148	0,047
EPO	0,201	0,007



Şekil 5. EPO ile RDW Arasındaki Noktasal Dağılımı (Saçılım) Grafiği

Hemoglobine göre düzeltme yapıldığında EPO'daki değişim üzerinde RDW'nin etkisinin devam ettiği görüldü fakat istatistiksel olarak anlamlı bulunmadı, fakat 100,000 ünite'den fazla EPO kullanan hastalar alındığında bu etki istatistiksel olarak anlamlı tespit edildi ($p = 0,009$) tablo 5.

Tablo 5. EPO Düzeyi 100000'in Üzerinde Olan Olgular İçerisinde Hemoglobine Göre Düzeltme Yapıldığında EPO'daki Değişim Üzerinde RDW'nin Etkisinin Değerlendirilmesi

Değişkenler	Regresyon Katsayısı	p	%95 Güven Aralığı	
			Alt Sınır	Üst Sınır
Sabit Terim	12,533	<0,001	11,746	13,319
RDW	0,040	0,009	0,010	0,069

6. TARTIŞMA

Çalışmamızda üç farklı diyaliz merkezinde takip edilen 180 HD hastası değerlendirildi, 103'ü erkek (% 57,2), 77'si kadın (%42,2), bu oran ile Türkiye'de HD hastalarının oranına benzemektedir (erkek %56, kadın %44).

180 hastanın kronik böbrek yetmezliği nedenleri oldukça heterojen bir dağılım gösterdi ve hastaların % 6,1inin KBH etiyolojisi bilinmemekteydi. Hipertansiyon ise %31,7 ile en sık nedeni oluşturmaktaydı. 2. sırada Diyabet (%30,6), 3.sırada Glomerülonefrit (%12,2), 4.sırada Polikistik böbrek hastalığı (%5,6), 5. sıra Ailesel Akdeniz ateşi (%4,4) sonra Nefrolitiasis, Nörojenik mesane, Vaskülit ve Piyelonefrit gelmektedir. Türkiye'de KBH'nın en sık nedeni Diyabet (%32,5), 2. sırada Hipertansiyon (%26,8), 3. sırada Glomerülonefrit (%7,2), 4. sırada Polikistik böbrek hastalığı(%3,7), 5. sırada Piyelonefrit (%3,4), sonra Amiloidoz ve Renal vasküler hastalıklar gelmektedir, Türkiye'de hastaların % 14,5'inin KBH etiyolojisi bilinmemektedir(10).

NHANES 3 verilerinden tahminle ABD'deki 9,7 milyon yetişkin kadın ve 3,8 milyon yetişkin erkek <50 ml/dakika kreatinin klirensine sahiptir. Anemiyi hemoglobin <12 gr/dl olarak kabul edersek tahminlerimize göre 1,200,000 kadın ve 390,000 erkek olmak üzere sonuçlara ulaşılmıştır (9). 2008 yılında Türkiye'de Hemodiyaliz hasta sayısı 46659'dur, Çalışmamıza dahil edilen hastaların Hb ortalaması $11,3 \pm 1,48$ gr/dl, hastaların 1 yıllık EPO dozunun ortalaması 232864 ± 131842 ünite/yıldır. Türkiye'de HD hastalarının Hb ortalaması 10.9 ± 0.6 gr/dl, ülkemizde dünyanın her tarafında olduğu gibi EPO kullanımı çok yaygındır. Türkiye'de daha önce ESA kullanmış ve halen ESA kullananların oranı yaklaşık %90,6dır.

Daha önce, KBH ya bağlı anemi tedavisinde eritrosit süspansiyonu transfüzyonu daha az olarak da androjenler kullanılmaktaydı. Bununla birlikte bu tedavi yaklaşımları anemiyi düzeltmekte yetersiz kalmakta ve önemli yan etkiler oluşturabilmekteydi. İnsan eritropoietin geni klonlandıktan ve rekombinant eritropoietin üretildikten sonra, önemli klinik yararları olan eritropoietin KBH ya bağlı anemi tedavisinde kullanılmaya başlandı(48). Aneminin bu sayede tam olarak

düzeltilmesi, hayat kalitesinde artışa, gereksiz sayıda transfüzyonlarda azalmaya, böylelikle de insanlarda demir yüklenmesinde azalmaya neden oldu. Ancak ESA kullanımı klinik olarak olumlu gelişmeler yaratırken ESA direnci gündeme geldi. Kemik iliğindeki ESA ya karşı olan yanıtsızlık inflamatuvar sitokinlerin (özellikle IL-1 beta ve TNF-alfa), aracılığıyla gerçekleşmektedir (98). İnflamatuvar sitokinler eritroid hücre prekürsörlerinin apoptozisine ve aynı zamanda progenitör hücrelerdeki EPO reseptörlerinde downregülasyona neden olmaktadır. Bu mekanizmaları destekleyen iki klinik gözlem mevcuttur. Bunlardan birisi romatoid artrit hastalığının tedavisinde kullanılan anti TNF-alfa antikorlarının yol açtığı IL-6 seviyelerindeki düşüş ve apoptotik kırmızı küre prekürsörlerinde azalma sonucunda, aneminin düzelmesi(99,100,101). İkincisi eritropoezis uyarıcı ajan olan darbopoietin ihtiyacı henüz diyalize girmemiş olan yaşlı hastalarda IL-6 ve TNF-alfa seviyeleri artışına paralel olarak artmaktadır(102). ESA direncinin en önemli nedeni demir eksikliğidir fakat inflamasyon ve enfeksiyon hemen sonra gelir. İnflamasyon ya da enfeksiyonun kaynağını açıklamak zor olabilir ama bu genellikle eritrosit sedimentasyon hızı(ESR) ve C-reaktif protein(CRP) gibi akut faz reaktanlarının yüksek düzeyleri ile ilişkilidir. Centers For Disease Control CRP normal aralığı 0.08 to 3.1 mg/L olarak tanımlamış, daha yüksek düzeyler inflamasyonu göstermektedir. HD hastaları için NKF/K/DOQI klavuzlarına göre CRP düzeyi 5-10 mg/L daha fazla olduğu zaman iflamasyon durumu söz konusudur. Bu çalışmada bakılan CRP düzeyin ortalaması $1,18 \pm 1,12$ mg/L olarak tespit edilmiştir.

Perlstein ve arkadaşları NHANES araştırmasında(1988-1994), 15852 katılımcı üzerinde RDW nin tüm ölüm sebepleri, KVH, kanser ve alt solunum yolu hastalıklarından ölüm ile ilişkisini ortaya koymuşlardır. Araştırma ABD de yapılmıştır. Bu çalışma sonucunda demografik ve hayat tarzı faktörlerinden, ileri yaş grubu, Hispanik olmayan siyah ırk, düşük eğitim düzeyi, azalmış fiziksel aktivite, BMI artışı, tütün kullanıcılığı artmış RDW ile ilişkili bulunmuştur. KVH risk faktörlerinden HT, HL, ve KBH da artmış RDW ile ilişkili bulunmuştur. Akciğer hastalıkları yüksek RDW ile ilişkili bulunurken, kanser tanısı RDW yüksekliği ile ilişkili bulunmamıştır. Hemogloblin, MCV, serum folat ve androjen düzeyleri RDW yüksekliği ile ters ilişkili bulunmuştur. Vitamin B12 düzeyleri RDW ile ilişkili bulunmamıştır. Bununla birlikte RDW de bir 1-SD artış tüm nedenlere bağlı

mortalite riski ile % 27, artmış kardiyovasküler mortalite riski ile % 22 ilişkili bulunmuştur. Ancak dış nedenlere bağlı ölüm (örneğin, kaza veya kasıt sonucu) arasında korelasyon saptanmamıştır. Bu veriler, inflamasyon ile anizositoz arasındaki ilişkiyi desteklemiş ve RDW ile mortalite arasındaki ilişkinin sebebini inflamasyonun anizositoz ve üzerindeki etkisi ile açıklamıştır (94).

RDW için kabul edilen normal aralık % 11,5 ila %14,5 arasındır. Literatürde HD hastalarında RDW düzeyi ile ilgili datalar sınırlıdır. Çalışmamıza dahil edilen hastaların RDW düzeyleri %10,2 ile %20,8 arasında değişmektedir ve ortalaması $13,86 \pm 2,3$ dır. Bu ortalama normal aralığın üst sınırına yakın bulunmuştur.

Çalışmamız artmış RDW düzeyi ile bir yıllık EPO kullanım dozu ve CRP düzeyi arasında ilişkinin değerlendirilmesi için yapılmıştır. 180 hastanın verileri istatistiksel analizler sonucunda, RDW ile CRP istatistiksel olarak anlamlı korelasyon gözlenmiştir. ($r = 0,148$ ve $p = 0,047$). Lippi ve arkadaşları, ilk defa seçilmemiş hastalarından geniş cohort çalışmada RDW ile hsCRP arasında ilişki bulunmuş, ayrıca ESR ile ilişki olduğu gözlenmiştir. Gelecekte bu çalışmadaki sonuçlar tekrar gözden geçirilirse, pahalı olmayan RDW'nin KVVH' da risk artışı göstergesi olarak kullanımı gündeme gelebilir (103). Bu çalışma daha spesifik olarak seçilmiş hastalara alınmış (HD hastalar), RDW ile CRP arasındaki ilişki tespit edilmesi üzerine HD hastaların popülasyonunda kronik inflamasyon ile RDW arasındaki ilişki düşünülmüştür, ve bu (sonuç-neden) yada (neden-sonuç) ilişkisi tam olarak bilinmemektedir.

RDW ile bir yılda kullanılan EPO dozu arasında aynı şekilde doğru orantılı, anlamlı bir ilişki bulunmuştur ($r = 0,201$ ve $p = 0,007$). Hb'e göre analiz yapıldıktan sonra RDW ile bir yılda kullanılan EPO dozu arasında ilişki Çoklu Doğrusal Regresyon analiziyle incelendi ve doğru orantılı bir ilişki tespit edildi, fakat istatistiksel olarak anlamlı değildi. Ama yüksek doz EPO kullananlar (100,000 ünite'den daha fazla) incelendiği zaman istatistiksel olarak anlamlı doğru orantılı bir ilişki tespit edildi. ($p = 0,009$).

HD hastalarında RDW çalışmaları da sadece RDW erken demir eksikliği anemi'nin belirteci olarak kullanılmıştır, ve bu çalışmalarda dahil edilen hastaların ferritin düzeyi 30 ug/dl altında demir eksikliği anemi olarak kabul edilmiştir (104,405,106). Fakat EPO direnci çalışmada yoktur, bizim çalışmada ferritin düzeyi > 100ug/dl ve TSAT > %20 olan hastaları alınmış, böyle demir eksikliği anemi ekarte edilmiştir ve artmış RDW ile EPO arasındaki ilişki, RDW'nin bir EPO direnci belirteci olabileceğini düşünülmüştür.

Lippi ve arkadaşları yaptığı bir başka geniş cohort çalışmada, RDW ile böbrek fonksiyon testleri arasında ters, düzeyli bir ilişki olduğu görülmüştür. Bu sonuçlar, yüksek düzeydeki RDW'nin kalp yetmezliği olmadan kardiyovasküler sonuçların oluşmasına neden olduğunu desteklemektedir (107). Güncel retrospektif çalışmalarda, ölümcül sonuçlar oluşturan KVVH'lar ile RDW artışı arasında güçlü ilişki bulunmuştur (90,91) RDW yönü belli olmayan klinik çalışmaların gelişimine neden olmuştur. RDW'nin fazla masraf harcamada CBC de geniş bir şekilde bakılması, KVVH'da prognostik belirteci olması klinikçiler tarafından kullanımını arttırmıştır. Bir çok epidemiyolojik çalışmada KVVH oluşturmadaki mekanizması ateroskleroz ve anizositoz ile açıklanmaktadır. Tonelli ve arkadaşları (91) RDW artışı ile KVVH arasında ilişkiyi kronik inflamasyon hipotezi ile açıklamaktadır. Ancak, bu hipotezde serum inflamasyon belirtecilerinin bakılmamasından bu hipotez kanıtlanamamıştır.

Yaşam süresi ile RDW arasındaki ilişkinin altında yatan fizyolojik mekanizmalar kesin olarak bilinmemesine rağmen, inflamasyon ve oksidatif stres gibi eritrosit homeostazını bozan sistemik faktörlerin rol oynadığı düşünülmektedir. İnflamasyon RDW artışına sadece demir metabolizmasını bozarak değil, aynı zamanda EPO yanıtını ve üretimini azaltarak ve RBC yaşam süresini kısaltarak neden olmaktadır (108,109). Ferrucci ve arkadaşları (110) multipl proinflatuar sitokinlerden oluşan bir index kullanarak, anemik olmayan yaşlı bireylerde yüksek inflamasyon seviyelerinin yüksek EPO düzeyleri ile ilişkili olduğunu göstermiştir. Fakat anemik bireylerde ters ilişki saptanmıştır. Proinflatuar süreçte normal bir hemoglobin konsantrasyonunu sürdürmek için EPO düzeyi kompensatuar olarak artmaktadır. Bu kompanzasyon sürdürülemediği zaman anemi gelişmektedir. Bir çok çalışma göstermiştir ki proinflatuar sitokinler EPO gen ekspresyonunu

baskılamakta, eritroid progenitör hücrelerin üretimini inhibe etmekte, EPO reseptör ekspresyonunu downregüle etmekte, eritrosit yaşam süresini kısaltmaktadır (109). Ershler (111) ve arkadaşları kesitsel bir kohort çalışmasında EPO nun yaşlanmayla arttığını göstermişlerdir. Bu da azalan kemik iliği ve eritrosit yaşam süresine kompensatuar olarak geliştiği düşünülmektedir. Bu çalışmada ileri yaşda CRP, fibrinojen ve beyaz küre değerlerinin arttığı ve bu değerlerin RDW ile ilişkili olduğunu göstermiştir. Ayrıca anemik olmayan bireylerde RDW mortalite ile ilişkili bulunmuş bu da eritropoesiste deki genç hücrelerin oluşmasına yol açan fluaktasyonlara bağlanmaktadır. Ek olarak inflamasyon ve oksidatif stres ciddi olarak anizositoza neden olmaktadır. Eritrositler ciddi olarak antioksidant kapasiteye sahip olup primer oksidatif lavabo olarak da adlandırılmaktadır. Oksidatif hasar hücre yaşam süresini kısaltmaktadır (112). Toplum tabanlı bir çalışmada yüksek RDW değerleri düşük pulmoner fonksiyonları ile ilişkili bulunmuş (113).

Diyalize giren hastalar oksidatif strese maruz kalmakta ve inflamasyon oluşmaktadır. Az örneklemli randomize bir grup çalışmada RDW düzeyleri 1 yıl süreyle vitamin E ile bağlı selüloz membran hemodiyalizatör cihazı kullananlar ile standart selüloz kullananlar kıyaslanmıştır (110). Daha fazla mekanik çalışmaya ihtiyaç duyulmakla beraber, oksidatif stres ile eritrosit hacmi değişimleri oluşmakta, RBC döngüsünü pozitif yönde arttırmaktadır.

Sonuç olarak HD hastalarında RDW ile CRP arasındaki ilişki tespit edildi ve RDW'nin kronik inflamasyon belirteci olabileceğini düşünülmüştür. Aynı şekilde artmış EPO dozu ile RDW ilişkisi bulundu, RDW'nin kronik böbrek hastalığına bağlı hemodiyalize giren hastalarda ESA direnci belirteci olması için prospektif çalışmalar ihtiyaç vardır.

7. KAYNAKLAR

1. Bright R. Cases and observations illustrative of renal disease accompanied with the secretion of albuminous urine. *Guy's Hosp Rep.* 1836;1:338-379
2. Christison R. On Granular Degeneration of the Kidnies and its Connexions With Dropsy, Inflammations, and Other Diseases. Edinburgh, UK: Black; 1839:63-74.
3. Chandra M, Clemons GK, McVicar MI. Relation of serum erythropoietin levels to renal excretory function: evidence for lowered set point for erythropoietin production in chronic renal failure. *J Pediatr.* 1988;113:1015-1021.
4. World Health Organization. Database of Anaemia. Worldwide prevalence of anaemia 1993-2005. www.who.int/vmnis; 2009 (24.01.2010'da girildi).
5. Hsu CY, McCulloch CE, Curhan GC. Epidemiology of anemia associated with chronic renal insufficiency among adults in the United States: results from the third national health and nutrition examination survey. *J Am Soc Nephrol* 2002; 13: 504-510.
6. Astor BC, Muntner P, Levin A ve ark. Association of kidney function with anemia: the third national health and nutrition examination survey (1988-1994). *Arch Intern Med* 2002;162:1401-1408.
7. Kazmi WH, Kausz AT, Khan S ve ark. Anemia: an early complication of chronic renal insufficiency. *Am J Kidney Dis* 2001;38:803.
8. Astor, BC, Muntner, P, Levin, A, et al. Association of kidney function with anemia: the Third National Health and Nutrition Examination Survey (1988-1994). *Arch Intern Med* 2002; 162:1401.
9. Hsu, CY, McCulloch, CE, Curhan, GC. Epidemiology of anemia associated with chronic renal insufficiency among adults in the United States: results from the Third National Health and Nutrition Examination Survey. *J Am Soc Nephrol* 2002; 13:504.
10. Türk nefroloji derneği. Registry report 2008. Hemodiyaliz www.tnd.com ; (24.04.2010'da girildi).
11. Fehally J, Floege J, Johnson R. Comprehensive clinical nephrology . Philadelphia: Mosby Elsevier; 2003, p. 853-60.

12. Eckardt KU. Erythropoietin: oxygen-dependent control of erythropoiesis and its failure in renal disease. *Nephron* 1994; 67 :7–23.
13. Christina E. Lankhorst, Jay B. Wish. Anemia in renal disease: Diagnosis and management. *Blood Reviews* 2010; 24 : 39–47
14. Eschbach JW, Adamson JW, Cook JD. Disorders of red cell production in uremia. *Arch Intern Med* 1970; 126 :812–5.
15. Koch KM, Patyna D, Shaldon S, Werner E. Anemia of the regular hemodialysis patient and its treatment. *Nephron* 1974; 12 :405–19.
16. Geerlings W, Morris RW, Brunner FP, et al. Factors influencing anaemia in dialysis patients. A special survey by the EDTA-ERA registry. *Nephrol Dial Transplant* 1993; 8 :585–9.
17. Katzarski KS, Charra B, Luik AJ, et al. Fluid state and blood pressure control in patients treated with long and short dialysis. *Nephrol Dial Transplant* 1999; 14 :369–75.
18. Locatelli F, Del Vecchio L. Dialysis adequacy and response to erythropoietic agents: what is the evidence base? *Nephrol Dial Transplant* 2003; 18 (Suppl. 8): viii29–35.
19. Barrett, BJ, Fenton, SS, Ferguson, B, et al. Clinical practice guidelines for the management of anemia coexistent with chronic renal failure. Canadian Society of Nephrology. *J Am Soc Nephrol* 1999; 10 Suppl 13:S292.
20. Gejyo, F, Saito, A, Akizawa, T, et al. 2004 Japanese Society for Dialysis Therapy guidelines for renal anemia in chronic hemodialysis patients. *Ther Apher Dial* 2004; 8:443.
21. Hirasawa, Y, Suzuki, M, Itami, N, et al. Maintenance hematocrit levels and mortality in hemodialysis patients with renal anemia receiving recombinant human erythropoietin (rHuEPO) treatment (rHuEPO survey). *J Jpn Soc Dial Ther* 2003; 36:1265.
22. Locatelli F, Aljama P, Barany P, et al. European Best Practice Guidelines Working Group. Revised European best practice guidelines for the management of anemia in patients with chronic renal failure. *Nephrol Dial Transplant* 2004; 19 (suppl 2): ii1-ii47
23. <http://www.fda.gov/Drugs/DrugSafety/DrugSafetyPodcasts/ucm077123.htm> (24-04-2001’de ulaşılmıştır).

24. http://www.renal.org/Clinical/GuidelinesSection/ComplicationsofCKD.aspx#Summary_S3 (24-04-2010'de ulaşılmıştır).
25. NKF-K/DOQI Clinical Practice Guidelines and Clinical practice recommendations for anemia in chronic kidney disease: 2007 update of hemoglobin target. *Am J Kidney Dis* 2007; 50:474.
26. National Kidney Foundation. KDOQI clinical practice guidelines and clinical practice recommendations for anemia in chronic kidney disease. <www.kidney.org/PROFESSIONALS/kdoqi/guidelines_anemia/guide2.htm#cpr11>; 2009 [24.04.2010'da girildi].
27. K. Orino, L. Lehman, Y. Tsuji, H. Ayaki, S.V. Torti and F.M. Torti, Ferritin and the response to oxidative stress, *Biochem J* 357 (1) (2001), pp. 241–247.
28. J. Parkkinen, L. von Bonsdorff, S. Peltonen, C. Gronhagen-Riska and K. Rosenlof, Catalytically active iron and bacterial growth in serum of haemodialysis patients after i.v. iron-saccharate administration, *Nephrol Dial Transplant* 15 (2000), pp. 1827–1834.
29. C.P. Kovesdy, Iron and clinical outcomes in dialysis and non-dialysis dependent chronic kidney disease patients, *Adv Chronic Kidney Dis* 16 (2) (2009), pp. 109–116.
30. P. Paradkar, I. De Domenico, N. Durchfort, I. Zohn, J. Kaplan and D. McVey Ward, Iron depletion limits intracellular growth in macrophages, *Blood* 12 (3) (2008), pp. 866–874.
31. J. Zaritsky, B. Young, H. Wang, M. Westerman, G. Olbina and E. Nemeth et al., A potential novel biomarker for iron status in chronic kidney disease, *Clin J Am Soc Nephrol* 4 (6) (2009), pp. 1051–1056.
32. J. Malyszko, Heparin assays: ironing out some details, *Clin J Am Soc Nephrol* 4 (6) (2009), pp. 1015–1016.
33. T. Ganz, G. Olbina, D. Girelli, W. Nemeth and M. Westerman, Immunoassay for human serum hepcidin, *Blood* 112 (2008), pp. 4292–4297.
34. N. Mittman, R. Sreedhara, R. Mushnick, J. Chattopadhyay, D. Zelmanovic and M. Vaseghi et al., Reticulocyte hemoglobin content predicts functional iron deficiency in hemodialysis patients receiving rHuEPO, *Am J Kidney Dis* 30 (1997), pp. 912–922

35. S. Fishbane, W. Shapiro, P. Dutka, O.F. Valenzuela and O.F. Faubert, A randomized trial of iron deficiency testing strategies in hemodialysis patients, *Kidney Int* 60 (2001), pp. 2406–2411.
36. A. Levin, C. Thompson, J. Ethier, E. Carlisle, S. Tobe and D. Mendelssohn et al., Left ventricular mass index increase in early renal disease: impact of decline in hemoglobin, *Am J Kidney Dis* 34 (1) (1999), pp. 125–134.
37. D.S. Silverberg, D. Wexler, M. Blum, J.Z. Tchebiner, D. Sheps and G. Keren et al., The effect of correction of anaemia in diabetics and non-diabetics with severe resistant congestive heart failure and chronic renal failure by subcutaneous erythropoietin and intravenous iron, *Nephrol Dial Transplant* 18 (2003), pp. 141–146.
38. P. Painter, G. Moore, L. Carlson, S. Paul, J. Myll and W. Phillips et al., Effects of exercise training plus normalization of hematocrit on exercise capacity and health-related quality of life, *Am J Kidney Dis* 39 (2002), pp. 257–265.
39. F. Valderrabano, R. Jofre and J.M. Lopez-Gomez, Quality of life in end-stage renal disease patients, *Am J Kidney Dis* 38 (2001), pp. 443–464.
40. R.L. Pisoni, J.L. Bragg-Gresham, E.W. Young, T. Akizawa, Y. Asano and F. Locatelli et al., Anemia management and outcomes from 12 countries in the Dialysis Outcomes and Practice Patterns Study (DOPPS), *Am J Kidney Dis* 44 (2004), pp. 94–111.
41. K. Kalantar-Zadeh, D.L. Regidor, C.J. McAllister, B. Michael and D.G. Warnock, Time-dependent associations between iron and mortality in hemodialysis patients, *J Am Soc Nephrol* 16 (10) (2005), pp. 3070–3080.
42. R. Fletes, J.M. Lazarus, J. Gage and G.J. Chertow, Suspected iron dextran-related adverse drug events in hemodialysis patients, *Am J Kidney Dis* 37 (2001), pp. 743–749.
43. B.S. Spinowitz, A.T. Kausz, J. Baptista, S.D. Noble, R. Sothinathan and M.V. Bernardo et al., Ferumoxytol for treating iron deficiency anemia in CKD, *J Am Soc Nephrol* 19 (2008), pp. 1599–1605.
44. W.H. Horl, Adjunctive therapy in anaemia management, *Nephrol Dial Transplant* 17 (Suppl. 5) (2002), pp. 56–59.
45. U.C. Brewster, Intravenous iron therapy in end-stage renal disease, *Semin Dial* 19 (4) (2006), pp. 285–290.

46. B. Hoen, A. Paul-Dauphin and M. Kessler, Intravenous iron administration does not significantly increase the risk of bacteremia in chronic hemodialysis patients, *Clin Nephrol* 57 (6) (2002), pp. 457–461.
47. P.C. Admas, Y. Deugnier, R. Moirand and P. Brissot, The relationship between iron overload, clinical symptoms, and age in 410 patients with genetic hemochromatosis, *Hepatology* 25 (1997), pp. 162–166.
48. M.A. Popovsky and B.J. Ransil, Long-term impact of recombinant human erythropoietin on transfusion support in patients with chronic renal failure, *Immunohematology* 12 (1) (1996), pp. 1–3.
49. Aranesp (darbepoetin alfa) for injection [prescribing information]. Thousand Oaks, CA: Amgen Inc. < http://www.aranesp.com/pdf/aranesp_pi.pdf >; 2007 [24/04/2010 girildi].
50. Procrit (epoetin alfa) for injecton [prescribing information]. Thousand Oaks, CA: Amgen Inc. Distributed by Ortho Biotech Products, LP: Raritan, NJ. < <http://www.procrit.com/sites/default/files/shared/OBI/PI/ProcritBooklet.pdf#page=1> >; 2007 [24/04/2010 girildi].
51. Epogen (epoetin alfa) for injection [prescribing information]. Thousand Oaks, CA: Amgen Inc, 2007. < http://www.epogen.com/patient/pdf/epogen_pi.pdf >; 2009 [24/04/2010 girildi].
52. A.R. Nissenson, S.K. Swan and J.S. Lindberg et al., Randomized, controlled trial of darbepoetin alfa for the treatment of anemia in hemodialysis patients, *Am J Kidney Dis* 40 (1) (2002), pp. 110–118.
53. J.S. Kaufman, D.J. Reda and C.L. Fye et al., Subcutaneous compared with intravenous epoetin in patients receiving hemodialysis. Department of veterans affairs cooperative study group on erythropoietin in hemodialysis patients, *N Engl J Med* 339 (1998), pp. 578–583.
54. M. Germain, C.V. Ram, S. Bhaduri, K.L. Tang, M. Klausner and M. Curzi, Extended epoetin alfa dosing in chronic kidney disease patients: a retrospective review, *Nephrol Dial Transplant* 20 (10) (2005), pp. 2146–2152.
55. R. Provenzano, S. Bhaduri, A.K. Singh and PROMPT Study Group, Extended epoetin alfa dosing as maintenance treatment for the anemia of chronic kidney disease: the PROMPT study, *Clin Nephrol* 64 (2) (2005), pp. 113–123

56. M. Jadoul, Y. Vanrenterghem, M. Foret, R. Walker and S.J. Gray, Darbepoetin alfa administered once monthly maintains haemoglobin levels in stable dialysis patients, *Nephrol Dial Transplant* 19 (4) (2004), pp. 898–903.
57. B. Ling, M. Walczyk, A. Agarwal, W. Carroll, W. Liu and R. Brenner, Darbepoetin alfa administered once monthly maintains hemoglobin concentrations in patients with chronic kidney disease, *Clin Nephrol* 63 (5) (2005), pp. 327–334.
58. I.C. Macdougall and K.U. Eckardt, Novel strategies for stimulating erythropoiesis and potential new treatments for anaemia, *Lancet* 368 (2006), pp. 947–953.
59. I.C. Macdougall, D. Padhi and G. Jang, Pharmacology of darbepoetin alfa, *Nephrol Dial Transplant* 22 (Suppl. 4) (2007), pp. iv2–iv9.
60. H.F. Bunn, New agents that stimulate erythropoiesis, *Blood* 109 (2007), pp. 868–873.
61. M. Kimel, N.K. Leidy, S. Mannix and J. Dixon, Does epoetin alfa improve health-related quality of life in chronically ill patients with anemia? Summary of trials of cancer, HIV/AIDS, and chronic kidney disease, *Value Health* 11 (1) (2008), pp. 57–75.
62. D.L. Regidor, J.D. Kopple and C.P. Kovesdy et al., Associations between changes in hemoglobin and administered erythropoiesis-stimulating agent and survival in hemodialysis patients, *J Am Soc Nephrol* 17 (4) (2006), pp. 1181–1191.
63. A. Besarab, W.K. Bolton and J.K. Browne et al., The effects of normal as compared with low hematocrit values in patients with cardiac disease who are receiving hemodialysis and epoetin, *N Engl J Med* 339 (9) (1998), pp. 584–590.
64. D. Roth, R.D. Smith and G. Schulman et al., Effects of recombinant human erythropoietin on renal function in chronic renal failure predialysis patients, *Am J Kidney Dis* 24 (5) (1994), pp. 777–784.
65. C. Gouva, P. Nikolopoulos, J.P. Ioannidis and K.C. Siamopoulos, Treating anemia early in renal failure patients slows the decline of renal function: a randomized controlled trial, *Kidney Int* 66 (2) (2004), pp. 753–760.
66. T.B. Drueke, F. Locatelli and N. Clyne et al., CREATE Investigators. Normalization of hemoglobin level in patients with chronic kidney disease and anemia, *N Engl J Med* 355 (20) (2006), pp. 2071–2084.

67. H. Frank, K. Heusser, B. Hoffken, P. Huber, R.E. Schmieder and H.P. Schobel, Effect of erythropoietin on cardiovascular prognosis parameters in hemodialysis patients, *Kidney Int* 66 (2) (2004), pp. 832–840.
68. J.C. Ayus, A.S. Go and F. Valderrabano et al., Spanish group for the study of the anemia and left ventricular hypertrophy in pre-dialysis patients. Effects of erythropoietin on left ventricular hypertrophy in adults with severe chronic renal failure and hemoglobin <10 g/dL, *Kidney Int* 68 (2) (2005), pp. 788–795.
69. J. Wish, K. Schulman, A. Law and G. Nassar, Healthcare expenditure and resource utilization in patients with anaemia and chronic kidney disease: a retrospective claims database analysis, *Kidney Blood Press Res* 32 (2) (2009), pp. 110–118.
70. F.W. Maddux, S. Shetty, M.A. del Aguila, M.A. Nelson and B.M. Murray, Effect of erythropoiesis-stimulating agents on healthcare utilization, costs, and outcomes in chronic kidney disease, *Ann Pharmacother* 41 (11) (2007), pp. 1761–1769.
71. R. London, A. Solis, G.A. Goldberg, S. Wade and S. Ryu, Health care resource utilization and the impact of anemia management in patients with chronic kidney disease, *Am J Kidney Dis* 40 (3) (2002), pp. 539–548.
72. F. Papatheofanis, B.K. Bookhart, E. Muser and C.T. Piech, An examination of productivity and resource utilization associated with epoetin alfa treatment in employees with predialysis chronic kidney disease, *J Occup Environ Med* 50 (5) (2008), pp. 584–589.
73. E. Moyneur, B.K. Bookhart, S.H. Mody, A.A. Fournier, D. Mallett and M.S. Duh, The economic impact of pre-dialysis epoetin alpha on health care and work loss costs in chronic kidney disease: an employer's perspective, *Dis Manag* 11 (1) (2008), pp. 49–58.
74. H. Furuland, T. Linde, J. Ahlmen, A. Christensson, U. Strombom and B.G. Danielson, A randomized controlled trial of haemoglobin normalization with epoetin alfa in pre-dialysis and dialysis patients, *Nephrol Dial Transplant* 18 (2) (2003), pp. 353–361.
75. P.S. Parfrey, R.N. Foley, B.H. Wittreich, D.J. Sullivan, M.J. Zagari and D. Frei, Double-blind comparison of full and partial anemia correction in incident

- hemodialysis patients without symptomatic heart disease, *J Am Soc Nephrol* 16 (7) (2005), pp. 2180–2189.
76. A.K. Singh, L. Szczech and K.L. Tang et al., CHOIR investigators. Correction of anemia with epoetin alfa in chronic kidney disease, *N Engl J Med* 355 (20) (2006), pp. 2085–2098.
 77. L.A. Szczech, H.X.S. Burnhart, J.K. Inrig, D.N. Reddan, S. Sapp and R.M. Califf et al., Secondary analysis of the CHOIR trial epoetin- α dose and achieved hemoglobin outcomes, *Kidney Int* 74 (2008), pp. 791–798.
 78. A. Besarab, S. Frinak and J. Yee, What is so bad about a hemoglobin of 12–13 g/dL for chronic kidney disease patients anyway?, *Adv Chronic Kidney Dis* 16 (2) (2009), pp. 131–142.
 79. K. Miyashita, A. Tojo and K. Kimura et al., Blood pressure response to erythropoietin injection in hemodialysis and predialysis patients, *Hypertens Res* 27 (2) (2004), pp. 79–84.
 80. J. Adamson, Hyporesponsiveness to erythropoiesis stimulating agents in chronic kidney disease: the many faces of inflammation, *Adv Chronic Kidney Dis* 16 (2) (2009), pp. 76–82.
 81. M. Kamgar, F. Zaldivar, N.D. Vaziri and M.V. Pahl, Antioxidant therapy does not ameliorate oxidative stress and inflammation in patients with end-stage renal disease, *J Natl Med Assoc* 101 (4) (2009), pp. 336–344.
 82. W.D. Sirover, A.A. Siddiqui and R.L. Benz, Beneficial hematologic effects of daily oral ascorbic acid therapy in ESRD patients with anemia and abnormal iron homeostasis: a preliminary study, *Renal Failure* 30 (9) (2008), pp. 884–889.
 83. K. Keven et al., Randomized, crossover study of the effect of vitamin C on EPO response in hemodialysis patients, *Am J Kidney Dis* 41 (6) (2003), pp. 1233–1239.
 84. N. Attallah, Y. Osman-Malik, S. Frinak and A. Besarab, Effect of intravenous ascorbic acid in hemodialysis patients with EPO-hyporesponsive anemia and hyperferritinemia, *Am J Kidney Dis* 47 (4) (2006), pp. 644–654.
 85. D.C. Tarng, T.P. Huang and Y.H. Wei, Erythropoietin and iron: the role of ascorbic acid, *Nephrol Dial Transplant* 16 (Suppl. 5) (2001), pp. 35–39.
 86. V. Giancaspro et al., Intravenous ascorbic acid in hemodialysis patients with functional iron deficiency: a clinical trial, *J Nephrol* 13 (6) (2000), pp. 444–449.

87. J. Kletzmayer, G. Mayer and G. Legenstein et al., Anemia and carnitine supplementation in hemodialyzed patients, *Kidney Int* 55 (Suppl. 69) (1999), pp. 93–106.
88. W.D. Labonia, l-Carnitine effects on anemia in hemodialyzed patients treated with erythropoietin, *Am J Kidney Dis* 26 (1995), pp. 757–764.
89. Saxena, S, Weiner, JM, Carmel, R. Red blood cell distribution width in untreated pernicious anemia. *Am J Clin Pathol* 1988; 89:660.
90. Felker, GM, Allen, LA, Pocock, SJ, et al. Red cell distribution width as a novel prognostic marker in heart failure: data from the CHARM Program and the Duke Databank. *J Am Coll Cardiol* 2007; 50:40.
91. Tonelli, M, Sacks, F, Arnold, M, et al. Relation Between Red Blood Cell Distribution Width and Cardiovascular Event Rate in People With Coronary Disease. *Circulation* 2008; 117:163.
92. Poludasu, S, Marmur, JD, Weedon, J, et al. Red cell distribution width (RDW) as a predictor of long-term mortality in patients undergoing percutaneous coronary intervention. *Thromb Haemost* 2009; 102:581.
93. Patel, KV, Ferrucci, L, Ershler, WB, et al. Red blood cell distribution width and the risk of death in middle-aged and older adults. *Arch Intern Med* 2009; 169:515.
94. Perlstein, TS, Weuve, J, Pfeffer, MA, Beckman, JA. Red blood cell distribution width and mortality risk in a community-based prospective cohort. *Arch Intern Med* 2009; 169:588.
95. Horne, BD, May, HT, Muhlestein, JB, et al. Exceptional mortality prediction by risk scores from common laboratory tests. *Am J Med* 2009; 122:550.
96. Grant, BJ, Kudalkar, DP, Muti, P, et al. Relation between lung function and RBC distribution width in a population-based study. *Chest* 2003; 124:494.
97. Garcez, ME, Peres, W, Salvador, M. Oxidative stress and hematologic and biochemical parameters in individuals with Down syndrome. *Mayo Clin Proc* 2005; 80:1607.
98. Weiss, G, Goodnough, LT. Anemia of chronic disease. *N Engl J Med* 2005; 352:1011
99. Papadaki, HA, Kritikos, HD, Valatas, V, et al. Anemia of chronic disease in rheumatoid arthritis is associated with increased apoptosis of bone marrow erythroid

- cells: improvement following anti-tumor necrosis factor-alpha antibody therapy. *Blood* 2002; 100:474.
100. Davis, D, Charles, PJ, Potter, A, et al. Anaemia of chronic disease in rheumatoid arthritis: In vivo effects of tumour necrosis factor alpha blockade. *Br J Rheumatol* 1997; 36:950.
 101. Doyle, MK, Rahman, MU, Han, C, et al. Treatment with Infliximab plus Methotrexate Improves Anemia in Patients with Rheumatoid Arthritis Independent of Improvement in Other Clinical Outcome Measures-A Pooled Analysis from Three Large, Multicenter, Double-Blind, Randomized Clinical Trials. *Semin Arthritis Rheum* 2009; 39:123.
 102. Neves, PL, Morgado, E, Faisca, M, et al. Nutritional and inflammatory status influence darbepoetin dose in pre-dialysis elderly patients. *Int Urol Nephrol* 2006; 38:811.
 103. Lippi G., Targher G., Montagnana M., Gian LS., Zoppini G., Gian CG. Relation Between Red Blood Cell Distribution Width and Inflammatory Biomarkers in a Large Cohort of Unselected Outpatients. *Arch Pathol Lab Med.* 2009;133:628–632
 104. Morgan DL, Peck SD. The use of red cell distribution width in the detection of iron deficiency in chronic hemodialysis patients. *Am J Clin Pathol.* 1988 Apr;89(4):513-5
 105. Díaz-Tejeiro R, Maduell F, Diez J, Esparza N, Errasti P, Purroy A. Red cell distribution width: a method that improves detection of iron deficiency in chronic hemodialysis patients. *Nephron.* 1989;53(4):379-80.
 106. Liu CC, Haiu KT, Tsai HJ, Lam KK. Red cell distribution width in the detection of iron deficiency in maintenance hemodialysis patients. *Changgeng Yi Xue Za Zhi.* 1990 Dec;13(4):268-73.
 107. Lippi G., Targher G., Montagnana M., Gian LS., Zoppini G., Gian CG. Relationship between red blood cell distribution width and kidney function tests in a large cohort of unselected outpatients. *Scandinavian Journal of Clinical and Laboratory Investigation* , (2008) ;68(8): 745-748.
 108. Douglas S W, Adamson J W. The anemia of chronic disorders: studies of marrow regulation and iron metabolism. *Blood.* 1975;45(1):55-65.

109. Weiss G, Good-nough LT. Anemia of chronic disease. *N Engl J Med.* 2005 ; 352 (10): 1011-1023.
110. Ferrucci L, Guralnik JM, Woodman RC, et al. Proinflammatory state and circulating erythropoietin in persons with and without anemia. *Am J Med.* 2005; 118(11):1288.
111. Ershler WB, Sheng S, McKelvey J, et al. Serum erythropoietin and aging: a longitudinal analysis. *J Am Geriatr Soc.* 2005;53(8):1360-1365.
112. Kiefer CR, Snyder LM. Oxidation and erythrocyte senescence. *Curr Opin Hematol.* 2000;7(2):113-116
113. Grant BJ, Kudalkar DP, Muti P, et al. Relation between lung function and RBC distribution width in a population-based study. *Chest.* 2003;124(2):494-500.