



T.C.

AFYONKARAHİSAR SAĞLIK BİLİMLERİ ÜNİVERSİTESİ

TIP FAKÜLTESİ

Evre 4-5-5d (Periton Ve Hemodiyaliz Hastaları) Kronik Böbrek Hastalarında İntravenöz Demir Replasmanı Tedavisinin Kalsiyum, Fosfor, Parathormon Üzerine Etkisi

TIPTA UZMANLIK TEZİ

Arş. Grv. Dr. Özge PINARBAŞLI AKÇAM

DANIŞMAN

Doktor Öğretim Üyesi: Dr. Onur TUNCA

İÇ HASTALIKLARI ANABİLİM DALI

AFYONKARAHİSAR 2022

T.C.

AFYONKARAHİSAR SAĞLIK BİLİMLERİ ÜNİVERSİTESİ

TIP FAKÜLTESİ

İÇ HASTALIKLARI ANABİLİM DALI

**EVRE 4-5-5D(PERİTON VE HEMODİYALİZ HASTALARI)
KRONİK BÖBREK HASTALARINDA İNTRAVENÖZ DEMİR
REPLASMANI TEDAVİSİNİN KALSİYUM, FOSFOR,
PARATHORMON ÜZERİNE ETKİSİ**

TIPTA UZMANLIK TEZİ

Arş. Grv. Dr. Özge PINARBAŞLI AKÇAM

TEZ DANIŞMANI: Doktor Öğretim Üyesi Dr. Onur TUNCA

AFYONKARAHİSAR 2022

AFYONKARAHİSAR SAĞLIK BİLİMLERİ ÜNİVERSİTESİ

TIP FAKÜLTESİ

İÇ HASTALIKLARI ANABİLİM DALI

Tez Başlığı : Evre 4-5-5d (Periton Ve Hemodiyaliz Hastaları) Kronik Böbrek Hastalarında İntravenöz Demir Replasmanı Tedavisinin Kalsiyum, Fosfor, Parathormon Üzerine Etkisi

Tezi Hazırlayan : Arş. Grv. Dr. Özge PINARBAŞLI AKÇAM

Tez Savunma Tarihi : 09/05/2022

Tez Kabul Tarihi : 09/05/2022

Tez Danışmanı : Doktor Öğretim Üyesi Dr. Onur TUNCA

İş bu çalışma, jürimiz tarafından İÇ HASTALIKLARI ANABİLİM DALI' nda TIPTA UZMANLIK TEZİ olarak kabul edilmiştir.

Başkan

Prof. Dr. Meltem BAYKARA

İç Hastalıkları Anabilim Dalı

Üye

Dr. Öğr. Ü. Onur TUNCA

Üye

Doç. Dr. İsmail BEYPINAR

DEKAN

Prof. Dr. Necip BECİT

TEŞEKKÜR

Asistanlık eğitimim süresince desteğini her zaman hissettiğim, bilgi ve tecrübelerinden faydalandığım tez hocam Doktor Öğretim Üyesi Onur TUNCA'ya, hekimlik sanatı ve hasta-hekim ilişkilerinde çok şey öğrendiğim, hayattaki duruşuna her zaman saygı duyduğum değerli hocam Prof. Dr.Meltem BAYKARA'ya, huzur içinde çalışmamızı sağlayan, üzerimde büyük emekleri olan, hekimlik mesleğimde ve tüm konularda hep yanımda olan İç Hastalıkları Anabilim Dalının bütün hocalarına,

Her zaman abiliği, bilgisiyle bir telefon kadar uzağımda olan, tezimin oluşmasında büyük emeği olan Doktor Öğretim Üyesi Sinan KAZAN'a ve Doç.Dr. İsmail BEYPINAR'a,

Berber çalışmaktan mutluluk duyduğum ve büyük bir özveri ile çalışan tüm asistan arkadaşlarıma,

Beni büyütüp yetiştiren, bugünlere gelmemde en büyük payı olan canımdan da öte babam Hasan PINARBAŞLI'ya, annem Atiye PINARBAŞLI'ya, hayatta hep nazımı çeken miniğim Dr.Pelin PINARBAŞLI'ya

Anlayış ve desteğini hiç esirgemeyen, hayat arkadaşım, eşim Dr.Ersin AKÇAM'a, en büyük iyikim, uykusuzluğuyla tezime büyük katkıları olan canım oğlum Kaan AKÇAM'a teşekkür ederim.

Arş. Grv. Dr. Özge PINARBAŞLI AKÇAM

AFYONKARAHİSAR/2022

İÇİNDEKİLER

TEŞEKKÜR	1
İÇİNDEKİLER	2
KISALTMALAR	4
TABLolar LİSTESİ	6
ŞEKİLLER LİSTESİ	8
I. GİRİŞ VE AMAÇ	9
II. GENEL BİLGİLER	10
2.1 KRONİK BÖBREK HASTALIĞI	10
2.1.1 TEMEL BİLGİLER	10
2.1.2 TANIMI	10
2.1.3 EPİDEMİYOLOJİ VE ETYOLOJİ	12
2.1.4 KLİNİK ÖZELLİKLER	18
2.1.5 TEDAVİ	22
2.2 KRONİK BÖBREK HASTALIĞI VE ANEMİ	31
2.2.1.BÖBREK HASTALIĞINDA ANEMİ NEDENLERİ	32
2.2.2.KRONİK BÖBREK HASTALIĞINDA RENAL ANEMİNİN SONUÇLARI	32
2.2.3. RENAL ANEMİ TANI VE AYIRICI TANI.....	34
2.2.4 RENAL ANEMİ TEDAVİSİ.....	35
III.MATERYAL-METOD.....	39
3.1.HASTALAR.....	39
3.2.İSTATİKSEL ANALİZ.....	39
3.3.ETİK KURUL ONAMI.....	40
IV. BULGULAR.....	41
V.TARTIŞMA VE SONUÇ.....	47
VI.ÖZET.....	54

VII.ABSTRACT.....56
VIII.KAYNAKLAR.....58



KISALTMALAR

KBH: Kronik Böbrek Hastalığı

HD: Hemodiyaliz

PD: Periton Diyalizi

DEA-IDA: Demir Eksikliği Anemisi

GFH: Glomerüler Filtrasyon Hızı

KDIGO: Kidney Disease Improving Global Outcome

MDRD: Modification of Diet in Renal Disease

CKD-EPI: Chronic Kidney Disease Epidemiology Collaboration

RRT: Renal Replasman Tedavisi

SDBH: Son Dönem Böbrek Hastalığı

GN: Glomerülonefrit

HT: Hipertansiyon

DM: Diyabetes Mellitus

PTH: Parathormon

SAPD: Continuous Ambulatory Peritoneal Dialysis, Sürekli Ayaktan Periton Diyalizi

NSAI: Non steroid anti inflamatuvar

ACE: Anjiyotensin Dönüştürücü Enzim

RAS: Renin Anjiotensin Sistem

SDKBH: Son Dönem Kronik Böbrek Hastalığı

MİA: Malnutrisyon-İnflamasyon-Anemi

KV: Kardiyovasküler

SAPD: Sürekli Ayaktan Periton Diyalizi

APD: Cihaz Yardımıyla Yapılan Aletli Periton Diyalizi

USRDS: The United States Renal Data System

EPO: Eritropoetin

AT-2: Anjiotensin 2

LVH: Sol Ventrikül Hipertrofisi

KKY: Konjestif Kalp Yetmezliği

HCT: Hematokrit

MCV: Ortalama Eritrosit Volümü

MCH: Ortalama Eritrosit Hemoglobin Konsantrasyonunu

IV: İntravenöz

EUA: Eschbach and Adamson-demir depoları

SC: Cilt Altı

İP: İntraperitoneal

CBC: Tam Kan Sayımı

FGF 23: Fibroblast Growth Faktör 23

FCM-DKM: Ferrik Karboksimaltoz- Demir Karboksimaltoz

AST: Aspartat Aminotransferaz

ALT: Alanin Aminotransferaz

RKÇ: Randomize Kontrollü Çalışma

HB: Hemoglobin

CA: Kalsiyum

P: Fosfor

OEH: Eritrosit Hemoglobin

TND: Türk Nefroloji Derneği

USDRS: Amerikan Böbrek Kayıt Sistemi

TABLolar LİSTESİ

Tablo 1. Böbreğin Temel Fonksiyonları.....	10
Tablo 2. Kronik Böbrek Hastalığı Evreleri (KDIGO).....	11
Tablo 3. GFH Hesaplanmasında Kullanılan Formüller.....	11
Tablo 4. Toplum Temelli Epidemiyolojik Çalışmalarda Mikroalbüminüri ve Kronik Böbrek Hastalığı Prevalansları (TND 2019 Registry Raporu).....	12
Tablo 5. Türkiye’de Erişkin Popülasyonda Kronik Böbrek Hastalığı Prevalansı ve Evrelere Göre Dağılımı (CREDIT Çalışması- TND 2019 Registry Raporu).....	13
Tablo 6. Türkiye’de RRT Gerektiren SDBH İnsidansı ve Prevalansı(TND 2019 Registry Raporu).....	14
Tablo 7. Türkiye’de Bölgelere Göre Kronik Böbrek Hastalığı Prevalansı (CREDIT çalışması- TND 2019 Registry Raporu).....	15
Tablo 8. ABD Renal Veri Sistemi 2016 Yılı Raporuna Göre Çeşitli Ülkelerde Son Dönem Böbrek Hastalığının İnsidansı.....	16
Tablo 9. 2018 Yılı İçerisinde Türkiye’de PD’ye Başlanan Hastaların Etyolojik Nedenleri (TND 2018 Registry Raporu).....	17
Tablo 10. 2018 Yılı İçerisinde Türkiye’de HD’ye Başlanan Hastaların Etyolojik Nedenleri (TND 2018 Registry Raporu).....	18
Tablo 11. KBH Sürecinde Konservatif Tedavinin Amaçları.....	22
Tablo 12. KBH’deki Konservatif Tedavi Yöntemleri.....	22
Tablo 13. Türkiye’de RRT Gerektiren SDBH İnsidansı ve Prevalansı (TND 2019 Registry Raporu).....	24
Tablo 14. 2019 Yılı İçinde İlk Kez RRT’ne Başlayan Hastaların (çocuk hastalar dahil) Uygulanan RRT Tipine Göre Dağılımı.....	25

Tablo 15. 2019 Yılı İçinde İlk RRT Olarak HD'ye Başlayan İnsidans Hastaların HD Başlangıcındaki Damar Erişim Yoluna Göre Dağılımı.....	26
Tablo 16. Hemodiyaliz Avantajları.....	27
Tablo 17. Hemodiyaliz Dezavantajları.....	27
Tablo 18. Hemodiyaliz Komplikasyonları.....	28
Tablo 19. 2019 Yılı İçinde İlk RRT Olarak Periton Diyalizine (PD) Başlayan İnsidans Hastaların PD Tipine Göre Dağılımı.....	29
Tablo 20. Periton Diyalizinin Avantajları.....	30
Tablo 21. Periton Diyalizinin Dezavantajları.....	30
Tablo 22. Hastaların Demir Preparatı Gruplarına Göre Demografik Özellikler Ve Komorbiditeler Açısından Karşılaştırılması.....	42
Tablo 23. Hasta Gruplarının Demir Replasmanı Yapılmadan Önceki Laboratuvar Parametrelerinin Karşılaştırılması.....	43
Tablo 24. Demir Karboksimaltoz Grubunda Kalsiyum Değişimi İçin Post-Hoc Analiz.....	44

ŞEKİLLER LİSTESİ

Şekil	1.Hastalarımızın	KBH	Etyolojilerinin			
Dağılımı.....			36			
Şekil	2.Hasta	Gruplarının	Tedavi	Sonrası	Kalsiyum	Düzeylerinin
Değişimi.....						39
Şekil	3. Hasta	Gruplarının	Tedavi	Sonrasında	Fosfor	Düzeylerinin
Değişimi.....						40
Şekil	4. Hasta	Gruplarının	Tedavi	Sonrasında	Parathormon	Düzeylerinin
Değişimi.....						40

I.GİRİŞ VE AMAÇ

Kronik böbrek hastalığı (KBH) tüm dünyada yaygın hale gelmiş önemli bir sağlık sorunudur. Bu hastaların erken tanısı, tanı konulduğunda hastalığın ilerlemesini azaltacak ve hastanın yaşam kalitesini arttıracak önlemlerin alınması gereklidir. KBH'de hastaların yaşam kalitesini, hatta ilerlemesini etkileyecek en önemli sorunlardan biri de anemi gelişimidir. Hem fonksiyonel hem de mutlak demir eksikliği, KBH olan hastalarda, özellikle diyaliz gerektiren hastalarda yaygındır. Anemi yönetimi, KBH'de morbiditeyi azaltmanın, yaşam kalitesini arttırmanın önemli bir bileşenidir. Kılavuzlar, KBH olan ve diyaliz tedavisi gören hastalarda demir eksikliği anemisinin tedavisinin önemini savunmaktadır (1).

Bugüne kadar, yayınlanan çalışmaların çoğu hemodiyaliz (HD) hastalarına odaklanmıştır; periton diyaliz (PD) hastaları hakkında çok sınırlı veri mevcuttur. Çoğu çalışma HD hastalarına yönelik olsa da PD hastalarının toplumdaki sayısı yadsınamayacak düzeydedir. KBH, Birleşik Krallık yetişkin nüfusunun yaklaşık % 4-6'sını ve ABD'deki nüfusun % 8-13'ünü etkiler (2). PD hastaları da diyaliz popülasyonunun % 11'ini oluşturmaktadır (3). Bu oranlar Türkiye'de 2017 Türk Nefroloji Derneği verilerine göre; renal replasman ihtiyacı olan hastalar arasında %20'si HD, %4'ü PD, %20'si transplantasyon şeklindedir (4). Bu popülasyonda hem mutlak (tükenmiş demir depoları), hem de fonksiyonel (tükenmiş mevcut dolaşan demir) demir eksikliği anemisi (IDA-DEA) insidansı yüksektir. Bu çalışmaya azınsanmayacak düzeyde olan bu hasta grubu da dahil edilmiştir.

Tedavide sıklıkla oral demir preparatları kullanılmaktadır; fakat ilaçların tolerasyon sorunu olması ve çoğu zaman tedavi yanıtının tatmin edici olmaması nedeniyle günümüzde intravenöz (IV) demir replasman tedavisi daha sık tercih edilmeye başlanmıştır. Çalışmamızda tedavide oldukça sık kullanılan demir sükroz, demir karboksimaltoz preparatlarının karşılaştırma imkanı bulunmuştur.

İleri evre KBH hastalarında anemi ve demir eksikliğini tedavi etmenin amacı semptomlarını ve yaşam kalitesini iyileştirmek ve kardiyovasküler risklerini potansiyel olarak azaltmaktır. Çalışmalar demir eksiliği anemisi ile yaşam kalitesi ve mortalite arasında doğrudan bir bağlantı olduğunu göstermiştir (1). Bu çalışmayla beraber ileri evre KBH hastalarında (evre 4, evre 5, evre 5d) demir replasmanının güvenilirliğini araştırmak ve IV demir replasmanının yan etkileri bilinerek buna yönelik önlemler alınarak güvenle uygulanmasını sağlamak amaçlanmıştır.

II. GENEL BİLGİLER

2.1.KRONİK BÖBREK HASTALIĞI

2.1.1.TEMEL BİLGİLER

Böbrekler retroperitoneal bölgede bulunan her biri yaklaşık 120-150 gram ağırlığında olan organlardır. Her iki böbrekte yaklaşık 2.000.000 nefron vardır ve bir nefron temel olarak glomerül ve tübül olmak üzere iki kısımdan oluşur. Nefronda, glomerüller filtrasyon, tübüler reabsorpsiyon (geri emilim) ve tübüler sekresyon (salgılama) sonucu idrar oluşur. Böbreğin idrar oluşumu dışında da birçok fonksiyonu vardır (Tablo 1) (5).

Tablo 1. Böbreğin temel fonksiyonları

1.VÜCUT SIVI VE ELEKTROLİT DENGESİNİN KORUNMASI: Su, sodyum, potasyum, hidrojen, bikarbonat, kalsiyum, fosfor, magnezyum.....
2.METABOLİK ARTIK ÜRÜNLERİN ATILIMI: Üre, ürik asit, kreatinin...
3.İLAÇLAR, TOKSİNLER VE METABOLİTLERİNİN DETOKSİFİKASYONU VE ATILIMI
4.EKSTRASELLÜLER SIVI HACMİ VE KAN BASINCININ HORMONAL DÜZENLENMESİ
Renin-anjiyotensin sistemi
Renal prostaglandinler
Renal kallikrein-kinin sistemi
5.HORMON ÜRETİMİ VE METABOLİZMASINA KATKI: Eritropoietin, D vitamini...
6.PEPTİT HORMONLARIN YIKIMI: İnsülin, glukagon, parathormon, kalsitonin, büyüme hormonu...
7.KÜÇÜK MOLEKÜL AĞIRLIKLI PROTEİNLERİN YIKIMI: Hafif zincirler, beta ₂ -mikroglobülin...
8.METABOLİK ETKİ: Glukoneogenez, lipid metabolizması...

2.1.2.TANIMI

Kronik böbrek hastalığı; sebep ayırt etmeksizin en az 3 ay süren böbrek hasarı ve glomerüler filtrasyon hızının (GFH)'nin 60 ml/dk/1.73 m²'nin altında seyretmesidir. Kidney Disease Improving Global Outcome (KDIGO)'ya göre GFH ölçümü baz alınarak 5 evreye ayrılmış (6). Tablo 2'de KDIGO'ya göre KBH evreleri gösterilmektedir (6).

Tablo 2.Kronik Böbrek Hastalığı Evreleri (KDIGO)

Evre	Tanım	GFH (ml/dk/1.73m ²)
1	Normal veya GFH ile böbrek hasarı	90
2	Hafif azalmış GFH ile birlikte böbrek hasarı	89-60
3	Orta derecede azalmış GFH	59-30
4	Ağır derecede azalmış GFH	29-15
5	Son dönem böbrek hastalığı	<15

Glomerüler filtrasyon hızı ölçümü yapılırken klinik pratikte en sık serum kreatin değeri kullanılır. GFH değeri ile serum kreatini arasında ters orantı vardır. Kreatin klirensi ve GFH hesaplanmasında kullanılan formüllerden bazıları şunlardır:

Tablo 3.GFH hesaplanmasında kullanılan formüller

a)Cockroft-Gault formülü:

(140-yaş)x vücut ağırlığı (kg) (kadınlardax0.85)

————— =eGFH

72X plazma kreatinin (mg/dl)

b)Modification of Diet in Renal Disease (MDRD) formülü:

[GFH=186xScr-1.154 x yaş-0.203 x 1.212 (siyahlar için) x 0.742 (kadın için)]

c)Chronic Kidney Disease Epidemiology Collaboration(CKD-EPI) formülü:

GFH = 141 × min (Scr /κ, 1)^α × max(Scr /κ, 1)^{-1.209} × 0.993Yaş × 1.018 [kadınsa] × 1.159 [zencilerde]

2.1.3.EPIDEMİYOLOJİ VE ETYOLOJİ

Kronik böbrek hastalığının erken ve orta evreleri genellikle asemptomatik olduğundan, toplum temelli çalışmalar yapılmaksızın hastalığın insidans ve prevalansını belirlemek zordur. Toplum temelli çalışmalarda KBH taramasında kullanılan testlerin (mikroalbüminüri, tahmini GFH hesaplama formülleri) bazı kısıtlılıkları ve GFH düşük olan yaşlıların toplumdaki oranının yüksekliği nedeniyle KBH sıklığının olduğundan yüksek bulunduğu yorumları yapılmaktadır. Tablo 4’te çeşitli ülkelerde yapılan toplum temelli çalışmalar görülmektedir. Sonuç olarak, günümüzde dünyada 600 milyondan fazla insanda KBH olduğu tahmin edilmektedir. Diğer deyişle, genel olarak her 7-8 erişkinin birinde değişik derecelerde böbrek hastalığı olduğu düşünülmektedir (7).

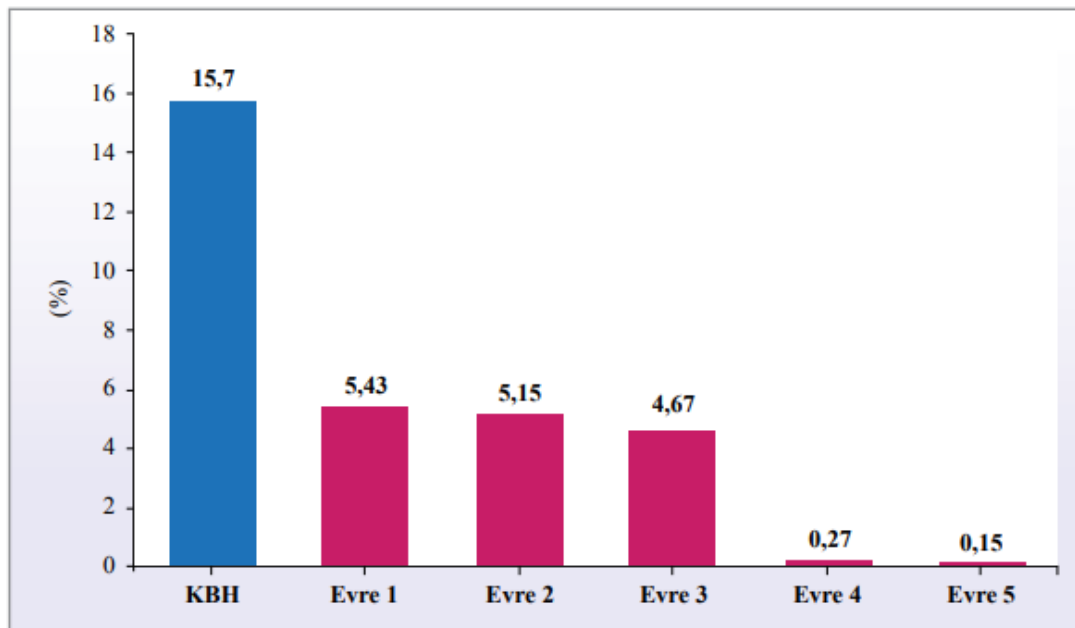
Tablo 4. Toplum temelli epidemiyolojik çalışmalarda mikroalbüminüri ve kronik böbrek hastalığı prevalansları (CREDIT çalışması)

Çalışma	Ülke	Tasarım	Olgu Sayısı	MA (%)	KBH (%)
NHANES III	ABD	KÇ/L	15.626	12	11
PREVEND	Hollanda	KÇ/L	40.000	7	-
NEOERICA	İngiltere	KÇ/Hizmet bazlı	130.226	-	11 (K), 6 (E)
HUNT II	Norveç	KÇ	65.181	6	10
EPIC-Norfolk	İngiltere	KÇ	23.964	12	-
MONICA	Almanya	KÇ	2.136	8	-
AusDiab	Avustralya	KÇ	11.247	6	10
TAIWAN	Tayvan	KÇ/L	462.293	-	12
Beijing	Çin	KÇ	13.925	-	13
Takahata	Japonya	KÇ	2.321	14	-
CREDIT	Türkiye	KÇ/L	10.748	10.2	15.7

KÇ: Kesitsel çalışma; L: Longitudinal çalışma; MA: Mikroalbüminüri; KBH: Kronik böbrek hastalığı; K: Kadın; E: Erkek

Kronik böbrek hastalığının ülkemizde yaklaşık 9 milyon erişkini etkilediğini ve bunlardan 3 milyonunun 60 ml/dk'nın altında GFH'ye (evre 3-5) sahip olduğu tahmin edilmektedir. Bu sonuçlar, KBH'nin dünyada olduğu gibi Türkiye'de de önemli bir halk sağlığı sorunu olduğunu kanıtlar niteliktedir. Üstelik ülkemiz için sorunun boyutu çok daha büyük görünmektedir (7). Türkiye'de kronik böbrek hastalığı prevalansı, evrelere göre dağılımı tablo 5'te gösterilmiştir.

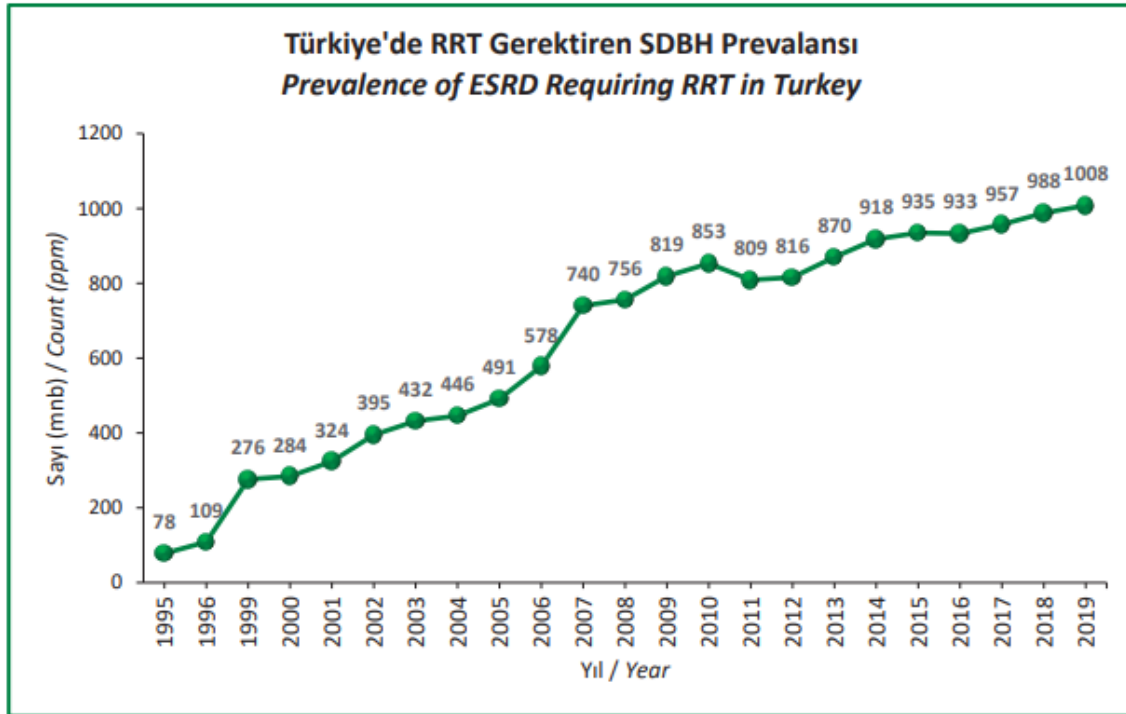
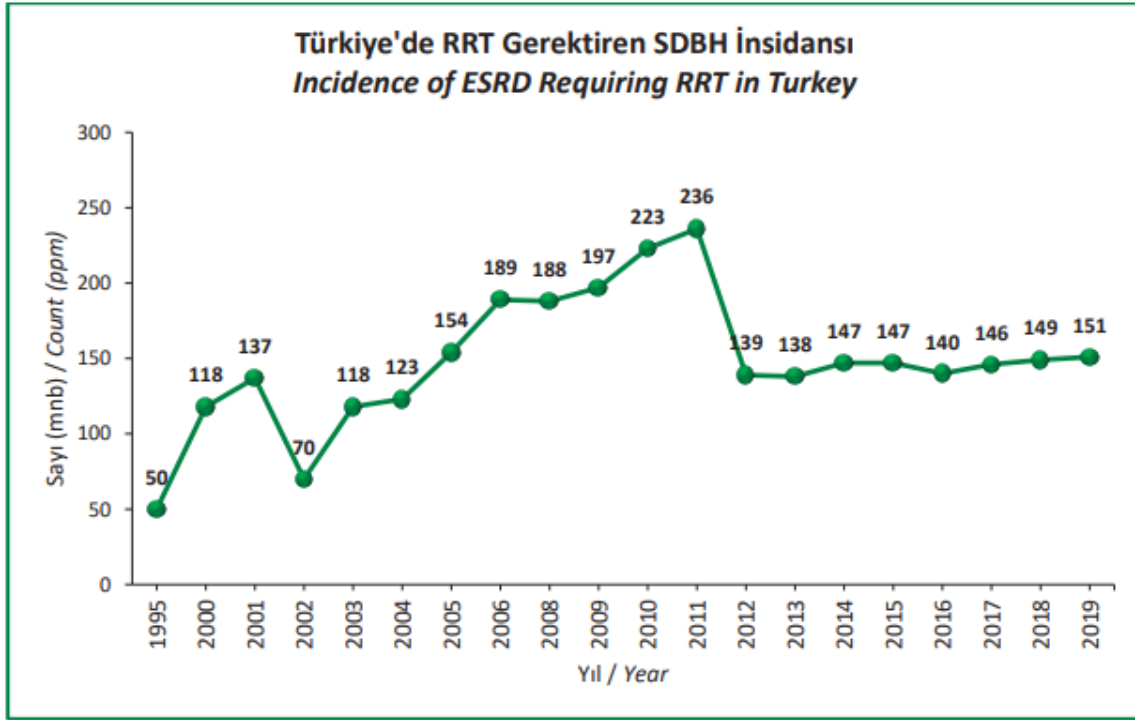
Tablo 5. Türkiye'de erişkin popülasyonda kronik böbrek hastalığı prevalansı ve evrelere göre dağılımı (CREDIT çalışması)



Ülkemizde Türk Nefroloji Derneği kayıt sistemi verilerine göre 2002’de 26268 hasta renal replasman tedavisi (RRT) alırken 2018 yıl sonunda bu sayı 81.055 hastaya yükselmiştir (8). 2019 yılında Türkiye’de RRT gerektiren son dönem böbrek hastalığı (SDBH) nokta prevalansı milyon nüfus başına 1007.6 olarak saptanmıştır. Prevalansın yıllar içinde kararlı bir artış trendi içinde olduğu görülmüştür. Son yıllardaki veriler artışın, hızının azalmış olmasına rağmen devam ettiğini göstermektedir. Ülkemizde yıllara göre KBH’de RRT gerektiren hastaların insidans ve prevalansı tablo 6’da gösterilmiştir (8).

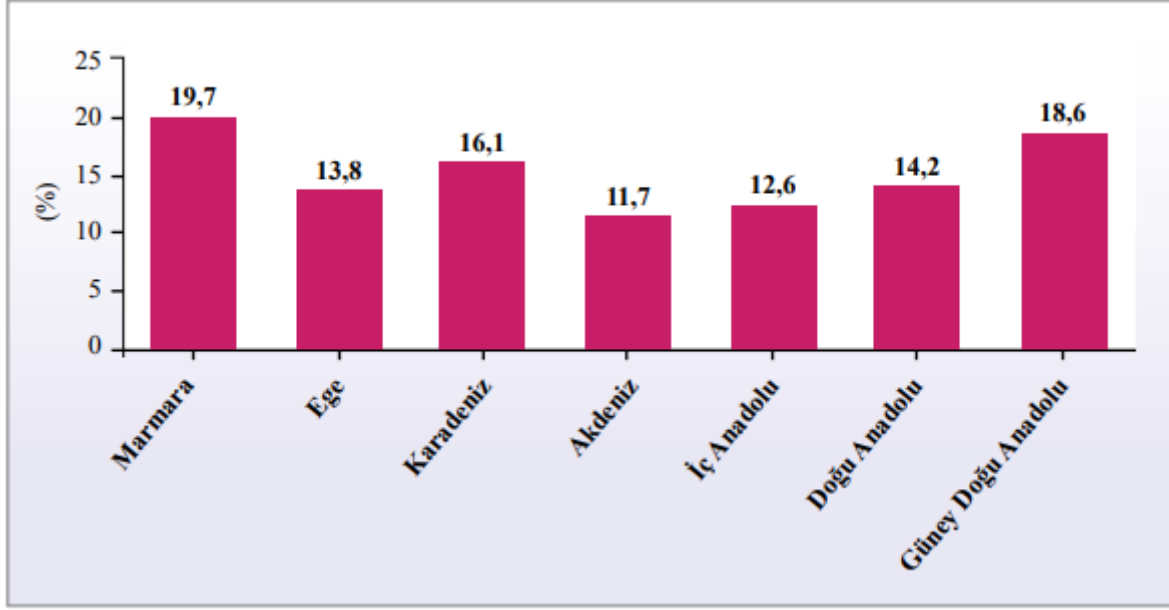


Tablo 6.Türkiye’de RRT gerektiren SDBH insidansı ve prevalansı(TND 2019 Registry Raporu)



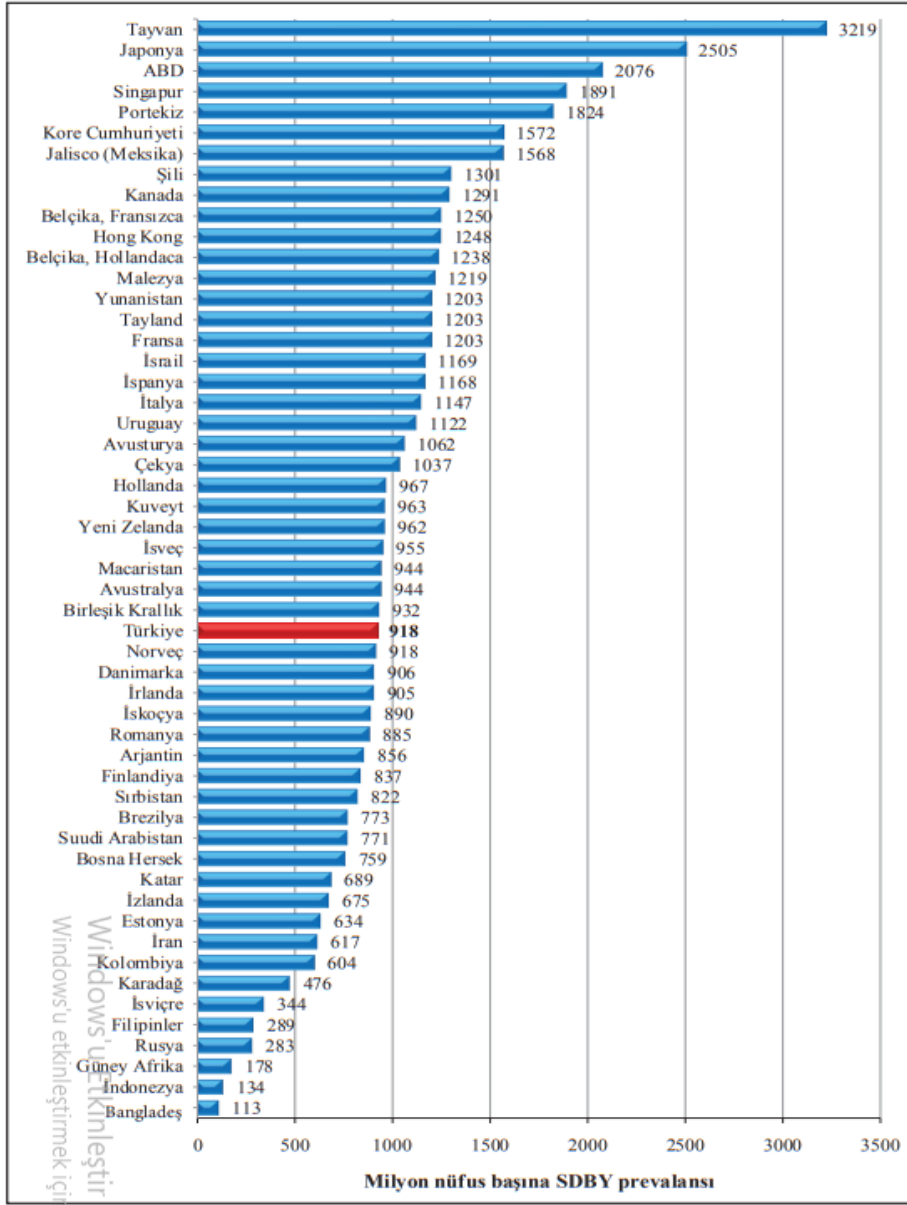
Kronik böbrek hastalığı prevalansı bakımından coğrafik bölgeler arasında anlamlı farklılıklar mevcuttur. Tablo 7'de görüldüğü gibi, KBH sıklığı Marmara ve Güneydoğu Anadolu bölgelerinde en yüksek, Akdeniz ve İç Anadolu bölgelerinde ise en düşüktür (7) .

Tablo 7. Türkiye'de bölgelere göre kronik böbrek hastalığı prevalansı (CREDIT çalışması)



Son dönem böbrek hastalığının epidemiyolojisi heterojen olup, çok çeşitli faktörlerden etkilenir. Bu nedenle, insidansı ve prevalansı ülkeler arasında büyük farklılık gösterir. Tablo 8’de gösterilmiştir. Gelişmekte olan veya az gelişmiş ülkelerde düşük sosyo-ekonomik düzey nedeniyle RRT’ye ulaşma oranlarının düşüklüğü SDBH oranlarını ciddi olarak etkilemektedir. Örneğin, Hindistan ve Pakistan gibi ülkelerde RRT gereksinimi olan hastaların ancak % 10’u bu tedavileri almaktadır. Birçok Afrika ülkesinde RRT’ye ulaşma olanağı yoktur ya da çok azdır. Yani bu ülkelerde SDBH olan insanların çoğu RRT’ye ulaşmadan ölmektedirler (8).

Tablo 8. ABD Renal Veri Sistemi 2016 yılı raporuna göre çeşitli ülkelerde son dönem böbrek hastalığının insidansı



Kronik böbrek hastalığına yol açan nedenlerin dağılımı ülkeye, ırka, yaşa ve cinsiyete göre farklılıklar gösterir. ABD’de günümüzde glomerulonefritler (GN) birinci sıradaki yerini hipertansiyon (HT) ve diyabete (DM) bırakmıştır (9).

Ülkemiz verilerine göre ise 2015 yılı içinde SDBH nedeniyle HD tedavisi başlanan hastaların etyolojik nedenleri arasında ilk sırada DM yer almaktadır. HT, GN, poliskistik böbrek hastalıkları, pyelonefritler sonraki sıralarda yer almaktadır. 2018 yılı içerisinde ülkemizde ilk defa HD’ye ve PD’ye başlayan hastaların etyolojik nedenlere bağlı dağılımı Tablo 9 ve Tablo 10’da gösterilmiştir (8).

Tablo 9. 2018 Yılı İçerisinde Türkiye'de PD'ye Başlanan Hastaların Etyolojik Nedenleri (TND 2018 Registry Raporu)

	n	%
Hipertansiyon / Hypertension *	55	29.10
Diabetes mellitus / Diabetes mellitus	52	27.51
Tip 1 DM / Type 1 DM	3	1.59
Tip 2 DM / Type 2 DM	49	25.92
Glomerülonefrit / Glomerulonephritis	14	7.41
Polikistik böbrek hastalıkları / Polycystic kidney diseases	13	6.88
Amiloidoz / Amyloidosis	5	2.64
Renal vasküler hastalık / Renal vascular disease	3	1.59
Tübülointerstisyel nefrit / Tubulointerstitial nephritis	2	1.06
Obstrüktif nefropati / Obstructive nephropathy	1	0.53
Diğer / Other	19	10.05
Etyolojisi bilinmeyen / Unknown etiology	25	13.23
Toplam / Total	189	100.00

* Hipertansiyonun primer değil, kronik böbrek yetmezliğine bağlı oluşan sekonder hipertansiyon olduğuna dair kuvvetli şüpheler vardır.

Tablo 10. 2018 Yılı İçerisinde Türkiye'de HD'ye Başlanan Hastaların Etiyolojik Nedenleri (TND 2018 Registry Raporu)

	n	%
Diabetes mellitus / Diabetes mellitus	902	36.77
Tip 1 DM / Type 1 DM	109	4.44
Tip 2 DM / Type 2 DM	793	32.33
Hipertansiyon / Hypertension *	748	30.49
Glomerülonefrit / Glomerulonephritis	131	5.34
Polikistik böbrek hastalıkları / Polycystic kidney diseases	78	3.18
Obstrüktif nefropati / Obstructive nephropathy	30	1.22
Tübülointerstisyel nefrit / Tubulointerstitial nephritis	27	1.10
Renal vasküler hastalık / Renal vascular disease	17	0.69
Diğer / Other	148	6.04
Etiyolojisi bilinmeyen / Unknown etiology	372	15.17
Toplam / Total	2.453	100.00

* Hipertansiyonun primer değil, kronik böbrek yetmezliğine bağlı oluşan sekonder hipertansiyon olduğuna dair kuvvetli şüpheler vardır.

2.1.4.KLİNİK ÖZELLİKLER

Kronik böbrek hastalığında sıvı-elektrolit dengesinin ayarlanamaması, metabolik ve endokrin fonksiyonların yerine getirilememesi vücuttaki her sistemi etkileyerek bir dizi klinik sonuçlara yol açar (10).

Glomerüler filtrasyon hızınının 35 ml/dk'nin üzerinde olan hastalar genellikle asemptomatik seyredir. İlk ortaya çıkan bulgu genellikle anemiye sekonder yorgunluk ve noktüridir. GFH 25ml/dk'nin altına düştüğünde üremik bulgular ortaya çıkmaya başlar. GFH 15ml/dk'nin altına düştüğünde de RRT gereksinimi ortaya çıkar (11).

Kronik böbrek hastalığı vücuttaki tüm organ sistemlerini etkiler ve tüm sistemlerle ilgili semptom ve bulgular ortaya çıkarabilir. KBH'de etkilenen sistemler ve semptom ile klinik bulgular aşağıda özetlenmiştir.

Sıvı-Elektrolit Bozuklukları: Hipovolemi, hipovolemi, hipernatremi, hiponatremi, hipokalsemi, hiperpotasemi, hipopotasemi, hiperfosfatemi, metabolik asidoz, hipermagnezemi.

Böbreğin ilk bozulan fonksiyonlarından birisi idrarı konsantre etme yeteneğinin azalmasıdır; diurnal ritim bozulur ve hastalarda noktüri başlar. Kronik böbrek hastalığı olan hastalarda SDBH'ye kadar su, sodyum ve potasyum dengesi normal koşullarda korunur; ancak alt ve üst sınır limitleri azalmıştır. Örneğin sağlıklı bir insan kısa sürede 3 litre sıvı alsa kısa sürede bu sıvıyı vücuttan uzaklaştırabilirken bu miktar sıvı alımı KBH olan bir hastada hipervolemiye yol açabilir. Tuzsuz diyetle sağlıklı bir insanın idrarla tuz kaybı birkaç günde ihmal edilebilir düzeye gelirken kronik böbrek hastalığı olan bir hasta tuz kaybetmeye devam eder ve kısa sürede hiponatremi gelişebilir. Distal tübül ve kolonda, aldosteron ve diğer faktörlerin etkisi ile potasyum dengesi korunmaya çalışılır ve glomerüler filtrasyon değeri 5 ml/dakikanın üzerinde iken hiperpotasemi nadiren gelişir. Ancak infeksiyon, hemoliz veya beklemiş kan transfüzyonu gibi nedenlerle potasyum yüklenmesi durumlarında kolaylıkla hiperpotasemi gelişir. Kompansatuar mekanizmalar sonucu glomerüler filtrasyon değeri 30 ml/dakikanın üzerinde iken genellikle metabolik asidoz gelişmez yani sınırlı bir regülasyon vardır. Metabolik asidozun temel nedeni amonyum sentezinin yetersiz olmasıdır. Nefron başı üretilen amonyum artmasına rağmen nefron sayısı azaldığı için toplam amonyum üretimi azalmıştır. GFH 20-30 ml/dakika arasında iken anyon açığı normal metabolik asidoz gözlenirken; GFH değerinin 20 ml/dakika altına inmesi durumunda anyon açığı artmış metabolik asidoz gelişir (5).

Sinir Sistemi: Stupor, koma, konuşma bozuklukları, uyku bozuklukları, demans, konvülsiyon, polinöropati, başağrısı, sersemlik, irritabilite, kramp, konsantrasyon bozuklukları, yorgunluk, meningism, huzursuz bacak (restless leg) sendromu, tik, tremor, myoklonus, ter fonksiyonlarında bozulma, ruhsal bozukluklar.

Gastrointestinal Sistem: Hıçkırık, parotit, gastrit, iştahsızlık, stomatit, pankreatit, ülser, bulantı, kusma, gastrointestinal kanama, kronik hepatit, motilite bozuklukları, özafajit (kandida, herpes...), intestinal obstrüksiyon, perforasyon, asit.

Üst gastrointestinal sistem kanaması tüm ölümlerin % 3-7'sinin nedenidir. Ayrıca anjiyodisplazi ve pankreatit sıklığı artmıştır. Asit transüda veya eksüda niteliğinde olabilir (5).

Hematoloji-İmmünoloji: Normokrom normositer anemi, eritrosit fragilitesinde artış, kanama, lenfopeni, infeksiyonlara yatkınlık, immün hastalıkların yatışması, kanser, mikrositik anemi (alüminyuma bağlı), aşıyla sağlanan immünitede azalma, tüberkülin gibi tanısal testlerde bozulma.

Kardiyovasküler Sistem: Perikardit, ödem, hipertansiyon, kardiyomyopati, hızlanmış ateroskleroz, aritmi, kapak hastalığı.

Konjestif kalp yetmezliği (KKY) ve kardiyomyopati bu hastalarda en önemli ölüm nedenidir. Hipertansiyon, artmış koroner arter hastalığı (KAH) riski, yüksek kalp atım hacmi, üremik toksinler, hipervolemi, aritmi, pulmoner tromboemboli ve hiperparatiroidi kalp yetmezliğini kolaylaştıran ve zemin hazırlayan faktörlerdir. Perikardiyal tamponad da önemli bir ölüm nedenidir (5).

Pulmoner Sistem: Plevral sıvı, üremik akciğer, pulmoner ödem.

Cilt: Kaşıntı, gecikmiş yara iyileşmesi, solukluk, tırnak atrofisi, hiperpigmentasyon, üremik döküntü, ülserasyon, nekroz.

Metabolik-Endokrin Sistem: Glukoz intoleransı, hiperlipidemi, hiperparatiroidi, büyüme geriliği, hipogonadizm, impotans, libido azalması, hiperürisemi, malnütrisyon, hiperprolaktinemi.

Glukoz intoleransı ve insülin salınımındaki azalmaya rağmen insülin yıkılmasında azalma nedeni ile hastaların insülin ihtiyacı azalır hatta ortadan kalkar. Kanda artan lipid daha çok trigliserittir; üremide en sık görülen lipid anormalliği Tip IV hiperlipemidir. Büyüme hormonu artar, somatomedin düzeyi artar ama aktivitesi azalmıştır (5).

Kemik: Üremik kemik hastalığı, hiperparatiroidi, amiloidoz (beta2-mikroglobülin), D vitamini metabolizması ve bozuklukları, artrit.

Kronik böbrek hastalığı seyrinde görülen divalan iyon metabolizması bozuklukları sonucu gelişen metabolik kemik hastalığı için üremik kemik hastalığı terimi kullanılmaktadır. Üremik kemik hastalığı, yüksek dönüşüm hızlı kemik hastalığı (sekonder hiperparatiroidizm), osteomalazik tip kemik hastalığı, alüminyuma bağlı ve bağımsız düşük dönüşüm hızlı (adinamik) kemik hastalığı olmak üzere sınıflandırılmaktadır. Mikst (mixed, karışık) formlar da görülebilmektedir.

Kronik böbrek hastalığının erken dönemlerinden itibaren fonksiyonel nefron sayısındaki azalma ile birlikte fosfat retansiyonuna yatkınlık gelişir. Bu durum sekonder hiperparatiroidizm ile kompanse edilir. Erken dönemde sekonder hiperparatiroidizm gelişiminden nefron başına düşen fosfat miktarının artması sonucu böbrek tübülü hücresinde 1-alfa hidroksilaz enziminin inhibe olması büyük oranda sorumlu tutulmaktadır. Bu enzimin aktivitesindeki azalma kalsitriol (1,25-dihidroksikolekalsiferol) düzeylerinde düşmeye neden olmaktadır. Kalsitriolün paratiroid bezinde reseptörleri vardır ve paratiroid hücrelerinin kalsiyuma duyarlılığını artırır, parathormon (PTH) mRNA sentezini baskılar. Genellikle GFH değerinin 25-30 ml/dk düzeylerine düşmesiyle sekonder hiperparatiroidizme rağmen kan fosfor düzeyleri yükselmeye başlar ve fizyokimyasal dengesizlik sonucu gelişen hipokalsemi hiperparatiroidizmi daha ağırlaştırır. Paratiroid hücrelerinde iyonize kalsiyum düzeyini algılayan reseptörler gösterilmiş olup, fosfor için de özgül reseptörler olduğu sanılmaktadır. Yüksek dönüşüm hızlı kemik hastalığının histolojik incelemesinde hem osteoblastik hem de osteoklastik aktivitede artış, fibrozis ve kist formasyonu gözlenebilir. Kemik, kas ve eklem ağrıları görülebilir, kırık oluşumu sık değildir. Serum kalsiyum ve fosfor değerlerinin çarpımı yüksekse ($Ca \times P > 60$) şiddetli kaşıntı, metastatik kalsifikasyonlar, deri nekrozu gözlenebilir. Nadiren quadriceps ve achilles tendon rüptürleri olabilir. Osteomalazik kemik hastalığı daha nadir görülür. D vitamini eksikliği, malabsorbsiyon, epiteliyal 1-alfa hidroksilaz aktivitesindeki azalma, proteinüri nedeniyle D vitamini bağlayan proteinin kaybı gibi nedenlere bağlanmaktadır. Kemik histolojisinde osteoid artışı ve mineralizasyon defekti izlenir. Kliniğe proksimal miyopati, kosta, pelvis ve vertebralarda patolojik kırıklar hakimdir. KBH olan hastalar özellikle diyaliz hastaları alüminyum birikimi riski taşırlar. Alüminyumun birikiminin nedeni klirensin azalması, alüminyum içeren fosfor bağlayıcı ilaçlar ve özellikle diyalizat ile yüksek alüminyum transferidir. Alüminyum eritropoietine dirençli anemi, diyaliz demansı şeklinde santral sinir sistemi değişiklikleri yanısıra düşük dönüşüm hızlı kemik hastalığına da yol açar. Hastalar yaygın kemik ve eklem ağrılarından yakınır, kas güçsüzlüğü ve spontan kırıklar görülebilir. Düşük dönüşüm hızlı kemik hastalığı belirgin alüminyum depolanması olmaksızın da görülebilmektedir. Özellikle diyabetikler, ileri yaş grubu hastalar, paratiroidektomi yapılmış olanlar, SAPD (continuous ambulatory peritoneal dialysis, sürekli ayaktan periton diyalizi) hastaları ve kontrolsüz aktif D vitamini kullananlar risk altındadır (5).

Diğer: Susuzluk, kilo kaybı, hipotermi, üremik ağız kokusu, miyopati, yumuşak doku kalsifikasyonu, akkiz renal kistik hastalık, karpal tünel sendromu, noktüri.

Psikolojik: Bedensel rahatsızlığı olanlarda depresyon belirtileri sık görülmekte olup bu durum onların ruhsal ve sosyal yaşantılarını olumsuz olarak etkilemesine neden olmaktadır. KBH olan hastalarının yaklaşık %10'unda depresyon, demans, alkol ve madde ile ilgili bozukluklar, anksiyete ve kişilik değişiklikleri gibi psikiyatrik bozukluklar vardır (12,13). Kronik böbrek hastalarında depresyon insidansı ise %5-60 arasında değişmektedir (12-15); depresyon ile birlikte anksiyete de çok sıktır (12). Depresyon, hastaların tedaviye uyumsuzluğuna yol açabilmekte ve sonuç olarak hasta survisini etkileyebilmektedir (14). KBH'li hastalarda depresyon varlığı yaşam kalitesini olumsuz etkilerken, düşük yaşam kalitesi ve depresyonun bir arada bulunması daha yüksek oranda komorbidite ile ilişkilidir (12,16,17).

2.1.5.TEDAVİ

Kronik böbrek hastalarında ilerleyen yıllar içinde böbrek fonksiyonlarının giderek azalması ile sağlıklı bir fizyolojik denge sağlanamaz hale gelir, ağır bir klinik tablo ortaya çıkar (18). SDBH olan hastalarda renal replasman tedavisinden birisi başlanmazsa hastayı hızla ölüme götürebilen bir hastalıktır.

KBH tedavisi konservatif tedavi ve renal replasman tedavisi olmak üzere 2'ye ayrılır.

2.1.5.1.KBH'DE KONSERVATİF TEDAVİ

Tablo 11. KBH sürecinde konservatif tedavinin çeşitli amaçları vardır, bunlar (5):

<ul style="list-style-type: none">• Böbreklerin fonksiyonel rezervini doğru bir şekilde saptamak
<ul style="list-style-type: none">• Fonksiyonel kapasiteyi düşüren reversible (geri dönüşebilir) faktörlerin düzeltilmesi
<ul style="list-style-type: none">• İlerlemenin durdurulması veya yavaşlatılması
<ul style="list-style-type: none">• Üremik komplikasyonların önlenmesi ve tedavisiyle yaşam süre ve kalitesinin artırılması
<ul style="list-style-type: none">• Altta yatan hastalığın tedavisi amaçlanmıştır.

Tablo 12. KBH'deki konservatif tedavi temel olarak 3 başlık altında toplanmıştır (11) :

a) Predispozan nedenlerin belirlenmesi ve ortadan kaldırılması
b) Son dönem böbrek hastalığına gidişin yavaşlatılması
c) Üremik bulguların tedavisi

a) Predispozan nedenlerin belirlenmesi ve ortadan kaldırılması: Bu faktörlerin başında nefrotoksik ilaçlar (başta NSAİ, aminoglikozitler, ACE inhibitörleri, diüretikler, kemoterapatikler ve anestezi ilaçları), su-elektrolit dengesizliği, hipotansiyon, hipertansiyon, enfeksiyon, anemi, kalp yetersizliği, renal arter darlığı, üriner tıkanma gelmektedir. Bu faktörlerin ortadan kaldırılması veya düzeltilmesiyle beraber GFH azalmasında duraksama sağlanabilir.

b) Son dönem böbrek hastalığına gidişi yavaşlatmak için bazı prensipler şu şekildedir:

1. Diyet Tedavisi: KBH'li hastalarda diyetle protein kısıtlaması ile üremik semptomlar azalırken, erken evre böbrek hastalığında ilerlemenin yavaşlatıldığı gösterilmiştir. Diyetle protein miktarı 0,6-0,75 gr/kg olarak belirlenmiştir. Yeterli enerji alımı protein kalori malnutrisyonunu engellemek açısından önemlidir. Bu nedenle günlük 35 kcal/kg enerji alınması önerilmektedir (19).

Diyette dikkat edilecek bir diğer nokta ise tuz tüketimidir. Dünya Sağlık Örgütü günlük 5 gr tuz (2 gr sodyum) tüketimini aşmamayı önermektedir.

2. Sistemik ve Intraglomeruler Kan Basıncının Düşürülmesi: KBH'li hastalarda antihipertansif tedavinin intraglomeruler kan basıncını düşürdüğü ve nefron kaybının azaltılmasına katkıda bulunduğu gösterilmiştir (19).

3. Proteinürinin Azaltılması: Bu amaçla Renin Anjiyotensin Sistem (RAS) blokajı yapan ajanlar kullanılmaktadır (20, 21).

4. Hiperlipidemi Tedavisi: Diyet ve gerekiyorsa statinler kullanılır (11).

5. Diyabetik Renal Hastalığın İlerlemesini Yavaşlatmak: Diyabetik nefropati KBH etyolojisinde hatırı sayılır bir yer tutmaktadır. Bu nedenle diyabet ve komplikasyonlarının önlenmesi, etkin kan şekeri regülasyonu sağlanması KBH'de ilerlemeyi azaltmaktadır (19).

6.Hiperfosfateminin Tedavisi: İlk olarak fosfor kısıtlamasına gidilir. Gereklilik halinde şelatörde kullanılmalıdır. Bu amaçla alüminyum hidroksit veya kalsiyum asetat/karbonat kullanılır. Genellikle alüminyum hidroksit demansa yol açtığı için tercih edilmez. Ancak fosfor düzeyi çok yüksekse tedaviye kalsiyum asetat veya karbonatla başlanılmaz, kısıtlı bir süre alüminyum hidroksit kullanılabilir (11).

c)Üremik Bulguların Tedavisi: Üremik bulgular KBH’de önemli mortalite sebebidir. Üremiye bağlı üremik perikardit, üremik ensefalopati, malnutrisyon, osteodistrofi meydana gelebilir. Bunlar uygun şekilde tedavi edilmelidir.

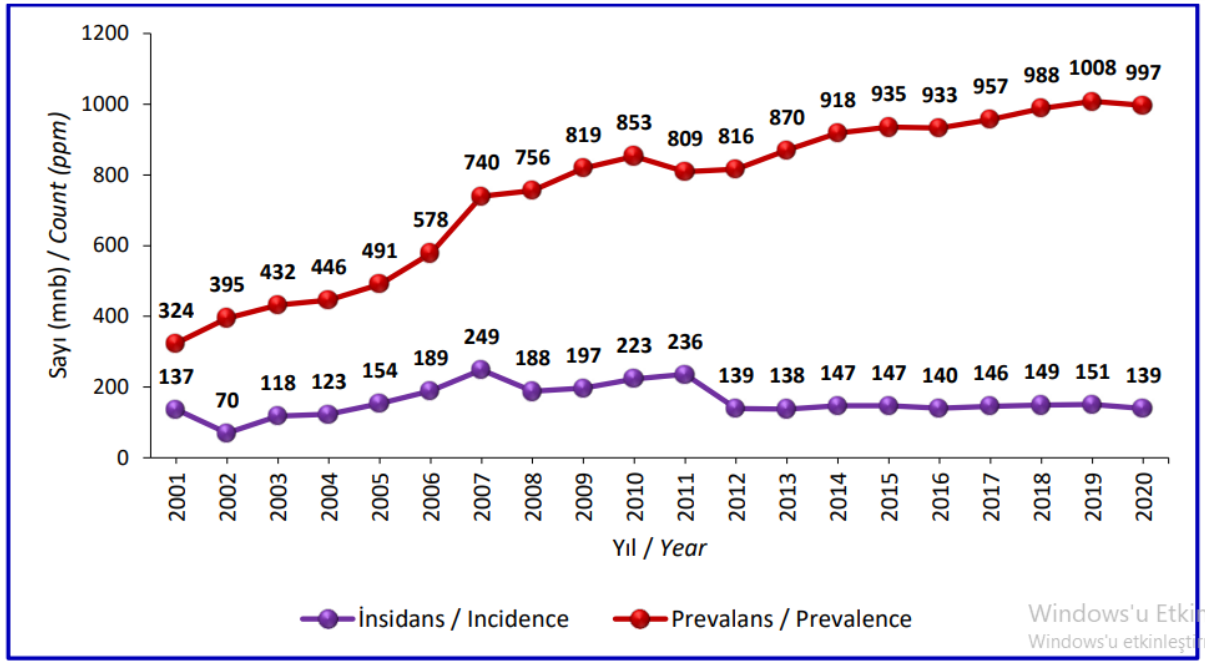
2.1.5.2. KBH’DE RENAL REPLASMAN TEDAVİLERİ

Kronik ve irreversibl olarak nefronların çoğunun kaybolmasından dolayı non-volatile metabolik yıkım ürünleri ile tuz ve suyun fatal olabilecek derecede birikime uğradığı klinik durum, son dönem kronik böbrek hastalığı olarak adlandırılır. Bu sırada GFH 5mL/dk dolaylarındadır. KBH’ın ileri evrelerinde, renal replasman tedavilerinden birisi başlanmazsa hastayı hızla ölüme götürür (22).

Renal replasman tedavisi KBH’li hastalarda yerine koyma tedavisi olarak tanımlanır. Evre 5 KBH olan hastalarda konservatif tedaviye rağmen üremik belirtilerin ortaya çıkması, hipervoleminin meydana gelmesi, medikal tedaviye yanıtız asidoz varlığı, kanama eğilimi ve kreatin klirensin ya da GFH’nin 10 ml/dk/1.73 m²’nin altına inmesi durumlarında renal replasman tedavileri gündeme gelir (19).

Renal replasman tedavilerinde amaç ekstrasellüler volümün düzenlenmesi, elektrolit konsantrasyonların fizyolojiye uygun şekilde sağlanması, nitrojen artıklarının uzaklaştırılması ve böbreğin boşaltım işlemlerinin sağlanmasıdır (23). Ülkemizde 2020 yıl sonu verilerine göre RRT gerektiren SDBH insidansı ve prevalansı Tablo 13’te verildiği gibidir (8).

Tablo 13. Türkiye’de RRT gerektiren SDBH insidansı ve prevalansı.



Renal replasman tedavisinde HD, PD ve transplantasyon tedavisi olmak üzere 3 seçenek bulunur. Hasta konforu ve ülkelere maliyet açısından renal transplantasyon ilk sırada önerilse de tedavi seçimi yapılırken hastanın yaşı, komorbid durumları, vasküler yapısı, hasta isteği, sosyokültürel koşullar gibi multifaktöriyel etkenler göz önünde bulundurulur (24). Ülkemizde 2019 yılı yıl sonu verilerine göre RRT'ye göre hasta sayısı dağılımı Tablo 14'te olduğu gibidir (8).

Tablo 14. 2019 yılı içinde ilk kez RRT'ye başlayan hastaların (çocuk hastalar dahil) uygulanan RRT tipine göre dağılımı.

	n	%
Hemodiyaliz / Hemodialysis	9.630	76.93
Periton diyalizi / Peritoneal dialysis	1.109	8.86
Transplantasyon / Transplantation *	1.779	14.21
Toplam / Total	12.518	100.00

* Pre-emptif Tx / Pre-emptive Tx

2.1.5.3. DİYALİZ

Yarı geçirgen bir zar aracılığı ile teması geçen kan ile diyalizat sıvıları arasında, temel mekanizma olarak, konsantrasyon ve gradienti esasına göre çalışan diffüzyon fizikler olayı ile sağlanan madde geçişi ile gerçekleşen bir işlemdir (25).

Diyaliz tedavisinin iki şekli vardır (26),

1. Hemodiyaliz

2. Periton diyalizi

2.1.5.3.1. HEMODİYALİZ

Hemodiyaliz, yapay böbrek görevi gören bir yarı geçirgen membran aracılığıyla özel bileşimli diyaliz sıvısı (diyalizat) ve hastanın kanı arasındaki değişimin vücut dışında diyaliz makinesinin içinde gelişmesiyle (üre, kreatinin, potasyum gibi maddeler kandan bu solüsyona, üremi hastalarının kanında genellikle az bulunan bikarbonat ve kalsiyum da tersi yönde kana difüzyon yoluyla geçer) sıvı ve katı içeriğin yeniden düzenlenmesi ile kanın artık ürünlerden ve fazla sudan temizlenmesi esasıyla çalışır; böylece böbrek fonksiyonlarını taklit etmeye çalışır (12, 27-33).

Tedaviye uyum sorunu yaşayabilecek hastalarda, hasta eğitimi faktörünün nispeten daha az önemli olduğu, kolay uygulanabilen, teknik sürdürülebilirliği iyi bir metot olarak ön plana çıkar (28).

Hastaların çoğunluğu haftada 3-4 kez 3-4 saatlik seanslar halinde aralıklı olarak HD görür (34,35). Hastanede, bir merkezde ya da hastanın evinde uygulanır (36). HD işleminin gerçekleştirilmesi için hemodiyalizatörler, damar giriş yolu, antikoagülasyon ve diyaliz solüsyonları gereklidir.

a)Diyalizatör ve Diyaliz Solüsyonları: Çok sayıda birbirine paralel kapiller tüpten oluşmaktadır. Kan ve diyalizatın birbirine ters yönde akmasını sağlar (37). Diyaliz solüsyonları sodyum, potasyum, kalsiyum, magnezyum, klor içerir.

b)Antikoagülasyon: Hasta kanının diyaliz membranı ve tüpler ile temas etmesi durumunda tromboz oluşmasını engellemek amacı ile kullanılır. Kanama riski yüksek olan hastalarda antikoagülasyon kullanmadan da HD yapılır.

c)Vasküler Giriş Yolu: Hemodiyalizde kan akımının sağlanması için vasküler giriş yoluna ihtiyaç vardır. Fistül, greft, geçici veya kalıcı kataterler hemodiyalizde vasküler girişim yollarıdır. Fistüller uzun dönem açıklığı en yüksek vasküler girişim yollarıdır (19). Hastanın komorbiditeleri, vasküler yapısı göz önünde bulundurularak uygun vasküler girişim yolu

tercih edilir. 2019 yılı içinde ilk defa RRT olarak HD'ye başlayan hastaların HD başlangıcındaki damar erişim yoluna göre dağılımı Tablo 15'te gösterilmiştir.

Tablo 15. 2019 yılı içinde ilk RRT olarak HD'ye başlayan insidan hastaların HD başlangıcındaki damar erişim yoluna göre dağılımı (TND 2019 Registry Raporu)

	n	%
AV fistül / AV fistula	3.457	35.90
AV greft / AV graft	59	0.61
Kalıcı (tünelli) kateter / Permanent (tunnelled) catheter	4.311	44.77
Geçici (tünelsiz) kateter / Temporary (untunnelled) catheter	1.803	18.72
Toplam / Total	9.630	100.00

2019 yılı içerisinde ülkemiz regist raporlarına göre HD, ülkemizde en sık uygulanan RRT yöntemidir. Hemodiyalize yeni başlayan hasta sayısında (9.630) geçen yıla göre (9.645) belirgin değişim yoktur (8).

Hemodiyalizin diğer RRT'lere göre avantaj ve dezavantajları vardır.

Tablo 16. Hemodiyalizin Avantajları (38):

• Malnutrisyonun daha az görülmesi
• Metabolik dengeyi daha az etkilemesi
• Batına ait komplikasyonların daha az görülmesi
• Hastahane internasyonunun daha az olması
• Hemodiyalize giriş saatleri dışında serbest olunması bunlardan bazılarıdır.

Bazı komplikasyonları ise hemodiyalizin dezavantajlarını oluşturur (37):

Tablo 17. Hemodiyalizin Dezavantajları

• Hipotansiyon ve diyaliz sırasında görülen komplikasyonlar
• Damar giriş yolu enfeksiyonları ve cilt vasküler access problemleri
• Kas krampları

<ul style="list-style-type: none"> • Perikard tamponatı, plevral efüzyon
<ul style="list-style-type: none"> • Uzun dönemde anemi
<ul style="list-style-type: none"> • Renal osteodistrofi
<ul style="list-style-type: none"> • Malnutrisyon-İnflamasyon-Anemi(MİA) Sendromu bunlardan bazılarıdır.

Tablo 18. Hemodiyaliz Komplikasyonları (33,39)

<ul style="list-style-type: none"> • Tromboz
<ul style="list-style-type: none"> • Hava embolisi
<ul style="list-style-type: none"> • Kan kaybı
<ul style="list-style-type: none"> • Tansiyon değişiklikleri
<ul style="list-style-type: none"> • Kas krampları
<ul style="list-style-type: none"> • Ciddi kardiyovasküler (KV) problemler
<ul style="list-style-type: none"> • Malnütrisyon
<ul style="list-style-type: none"> • Anemi
<ul style="list-style-type: none"> • Kistik hastalık
<ul style="list-style-type: none"> • Enfeksiyona duyarlılıkta artış (tüberküloz, hepatit)
<ul style="list-style-type: none"> • Osteodistrofi
<ul style="list-style-type: none"> • Amiloidoz
<ul style="list-style-type: none"> • Hiperlipidemi
<ul style="list-style-type: none"> • Perikardit
<ul style="list-style-type: none"> • Peptik ülser,
<ul style="list-style-type: none"> • Kaşıntı
<ul style="list-style-type: none"> • Uykusuzluk
<ul style="list-style-type: none"> • Kronik yorgunluk

2.1.5.3.2. PERİTON DİYALİZİ

Periton; abdominal boşluğu ve organlarını çevreleyen ve yarı geçirgen özelliğe sahip bir zarıdır. Bu zarı çok sayıda por bulunmaktadır. Doğal bir zar yardımı ile başka bir kuvvete ihtiyaç duymadan RRT yapmak periton diyalizini akla getirmiştir (40). Periton diyalizinin temel prensibi periton kapillerleri ile kendisinden daha hipertonic olan peritona yerleştirilen diyalizatör arasındaki periton boşluğuna doğru olan ultrafiltrasyonun sağlanmasıdır (41). Bu ultrafiltrasyonun en önemli belirleyicisi kan ve diyalizatör arasındaki basınç farkıdır. Diyaliz sırasında periton kapillerlerinden periton boşluğuna doğru ultrafiltrasyon olurken periton boşluğundan da peritona ve lenfatiklere su emilimi olmaktadır.

Son dönem böbrek hastalığı evresine gelen ve RRT başlanması planlanan hastalara verilen ilk eğitim sırasında transplantasyondan sonra hastalar periton diyalizine uygunluk açısından değerlendirilmelidir. Karın operasyonu geçirmemiş, halen rezidüel renal fonksiyonu korunmuş olan, inguinal ya da umbilikal hernisi olmayan, akıl sağlığı yerinde olan ve PD yapabilecek uygun ortamı olan hastalar PD tedavisi için adaydır (42). PD katateri takıldıktan genellikle iki hafta sonra kullanılmaya başlanabilir. Bu iki haftalık süre periton diyalizi katateri çıkış tünelinin iyileşmesi içindir.

Periton diyalizi elle yapılan sürekli ayakta periton diyalizi (SAPD) ve cihaz yardımıyla yapılan aletli periton diyalizi (APD) olmak üzere başlıca 2 formu vardır (43). Ek bir cihaz gerektirmeden daha kolay ve ucuz bir şekilde yapılabilmesi SAPD'nin avantajlı yanısıdır. Gündüz saatlerinde yaklaşık 5'er saatlik 3 değişim ve gece 8-9 saat süren 1 değişim yapılmaktadır (44,45). Belirlenen süreler arasında karın boşluğunda diyalizat adı verilen solüsyon beklemektedir. APD ise farklı alt formlardan oluşmaktadır ve tamamına genel olarak alet yardımı kullanıldığından aletli periton diyalizi denmektedir. Bu alt formlar aralıklı periton diyalizi, sürekli sıklık periton diyalizi ve gece aralıklı periton diyalizidir (46).

2019 yılı içinde ilk RRT olarak PD'ye başlayan hasta sayısı Tablo 19'daki gibidir (8).

Tablo 19. 2019 yılı içinde ilk RRT olarak PD başlayan insidan hastaların PD tipine göre dağılımı.

	n	%
SAPD / CAPD	822	74.12
APD / APD	287	25.88
Toplam / Total	1.109	100.00

2019 yılı içerisinde regist verilerine göre PD uygulanan hasta sayısında 2008 yılındaki zirve noktasından sonra devam eden düşme 10 yıllık bir trend boyunca devam etmiştir, bu yıl ilk kez az da olsa prevalan hasta sayısında bir artış olduğu görülmektedir (geçen yıl 3.192, bu yıl 3.292). Amerikan Böbrek Kayıt Sistemi (USDRS) verilerine göre dünya genelinde diyaliz tercihi HD lehinedir. Ancak, ülkemiz PD kullanım oranı yönünden orta sıralardan az kullanan ülkelere yaklaşmaktadır(8).

Periton diyalizinin diğer RRT'lere göre avantajı ve dezavantajının bulunduğu durumlar mevcuttur bunlar tablo 20 ve 21'de gösterilmiştir (47):

Tablo 20. Periton Diyalizinin Avantajları:

<ul style="list-style-type: none">• Taşınabilirlik ve uygulanabilirliğinin kolay olması
<ul style="list-style-type: none">• Kardiyovasküler problemi olanlarda tansiyon ve volüm kontrolünün daha etkili yapılabilmesi
<ul style="list-style-type: none">• Rezidüe renal fonksiyonun daha iyi korunması
<ul style="list-style-type: none">• Antikouagulan ihtiyacının daha az olması
<ul style="list-style-type: none">• Aneminin görülme sıklığı ve derinliğinin daha az olması
<ul style="list-style-type: none">• Hepatit bulaşma riskinin az olması
<ul style="list-style-type: none">• Diyet ve sıvı alımı açısından daha esnek olması

Tablo 21. Periton Diyalizinin Dezavantajları:

• Artmış enfeksiyon riski (özellikle peritonit)
• Yetersiz diyaliz riski
• Potansiyel protein kaybı ve malnutrisyon oluşması
• Katater yerleştirilmesine bağlı psikolojik problemler
• Hipertrigliseridemi
• Artmış adinamik kemik hastalığı riski

2.1.5.3.3. TRANSPLANTASYON

Renal replasman tedavileri içerisinde en değerli olanı renal transplantasyondur. Bunun en temel nedeni transplantasyon hastalarının sağkalım sürelerinin diyaliz hastalarına göre daha iyi olmasıdır (48). Son yıllarda immunsupresif tedavide gelişmeler, cerrahi başarının artması transplantasyonu daha etkili hale getirmiştir. Transplantasyon son dönem böbrek hastalığında seçilecek yöntemdir (19). Transplantasyonun diyalize hiç başlamadan yapılması preemtif transplantasyon olarak isimlendirilir.

Transplantasyon kadavradan ya da canlı vericiden yapılmaktadır. Canlı vericiden yapılan transplantasyonun yaşam süresi kadavradan yapılan transplantasyona göre daha uzundur (49).

2019 yılı içerisinde ülkemizdeki regist verilerine göre 3.842 hastaya toplam 3.858 böbrek transplantasyonu yapılmıştır. Nakil yapılan toplam hasta sayısı geçen yıla (3.342) benzerdir. Kadavra vericiden nakil oranı % 20.6'dır. Bu oran önceki yıl % 22.2 idi. Kadaverik nakil oranında halen anlamlı bir artış olmadığı görülmektedir. Geçen yıl % 43.9 olan pre-emptif nakil oranı bu yıl daha da artarak % 46.2'ye çıkmıştır (8).

2.2. KRONİK BÖBREK HASTALIĞI VE ANEMİ

Renal anemi, kronik böbrek hastalığında sık görülen, önemli bir komplikasyondur. Güncel kılavuzlarda, hemoglobinin düzeyinin erişkin erkeklerde 13.5 gr/dL ve kadınlarda 12 gr/dL'nin altında olması anemi olarak kabul edilmektedir. NKF-DOQI tarafından 2000 yılında yayımlanan yönergeye göre menopoz öncesi kadınlarda ve puberte öncesi hastalarda <11 gr/dl (hematokrit<%33) olarak tanımlanır (50). GFH 30 mL/dakika olan KBH'li hastaların yaklaşık %90'ında anemi mevcuttur. Renal anemi değerlendirilirken, aneminin şiddeti ile böbrek hastalığı evresinin ilişkisinin değerlendirilmesi yanı sıra, demir eksikliği başta olmak üzere diğer anemi nedenlerinin araştırılması ve dışlanması hem tanısal anlamda, hem de eritropoez uyarıcı ajanlarla tedaviye yanıt açısından önemlidir (51).

Anemi, KBH olan hastalarda yaşam kalitesini olumsuz etkileyen en önemli ve sık nedenlerden birisidir. Böbrek hastalığında aneminin birçok nedeni vardır; ancak en sık nedeni eritropoetin (EPO) yetersizliğine bağlı azalmış eritropoezdir. Normal koşullarda eritropoetin uyarısı ile kemik iliğinde eritropoez rezervinin artırılması gerekirken, KBH varlığında bu yanıt bozulur (51). HD hastalarında demir eksikliği de sık karşılaşılan sorunlardan bir tanesidir; bu hastalarda demir eksikliğinin başlıca nedenleri düşük proteinli diyetler (bu nedenle daha az demir içerir), fosfor bağlayıcı ilaçlar (demir emilimini azaltabilir), EPO tedavisine bağlı tüketimin artması, laboratuvar incelemeleri için sık ve fazla kan alma, diyalizerde kan kalması ve gizli kanamalardır (52).

2.2.1. BÖBREK HASTALIĞINDA ANEMİ NEDENLERİ

Kronik böbrek hastalığında en sık nedeni EPO eksikliğidir. Bir diğer neden de EPO direncidir. EPO direncinin en sık nedeni ise demir eksikliği anemisidir. KBH'de demir eksikliği ve demirin fonksiyonel kullanımındaki bozukluk nedeni ile EPO tedavisine direnç oluşmaktadır. Bu nedenle KBH olan hastalarda sıklıkla demir tedavisi gerekmekte ve gastrointestinal emilim bozukluğu nedeniyle oral demir tedavisinin yetersiz kalmasına bağlı olarak IV demir tedavisine gereksinim olmaktadır (53). İkinci sıklıkta enfeksiyon ve inflamasyon yer alır.

Eritropoetin direncinin olup olmadığını gösteren parametreler; ilk ayda uygun doza rağmen hemoglobinin düzeyinde artış olmaması ve hemoglobini stabil tutmak için 2 kez %50 doz arttırma ihtiyacı duyulması şeklindedir.

Diğer anemi nedenleri de şu şekilde sıralanabilir: eritrosit ömründe azalma/hemoliz/kanama, kronik inflamasyon, demir/B12/folat eksikliği, üremiye bağlı kemik iliği depresyonu, sekonder hiperparatiroidizme bağlı kemik iliği fibrozisi, ACE inhibitörü kullanımı (Anjiotensin 2 (AT-2) hematopoezi stimüle eder, ACE inhibitörü verildiğinde anemi derinleşir.), alüminyum birikimi, yetersiz diyaliz

2.2.2. KBH'DE RENAL ANEMİNİN SONUÇLARI

Kronik böbrek hastalarında birçok semptom ve bulgudan aneminin sorumlu olduğu düşünülmektedir. Anemiye bağlı olarak oksijen kapasitesinde azalma iskemi ve hipoperfüzyona bağlı olarak bilişsel ve mental işlevlerin bozulması, entellektüel performansın azalması, seksüel fonksiyonların azalması, sol ventrikül hipertrofisi (LVH), kardiyomegali, konjestif kalp yetmezliği (KKY) gibi multisistemik bozukluklara neden olarak yaşam kalitesinde azalma ile yaşam sürelerinde kısalmalara neden olabilmektedir. Morena ve arkadaşları tarafından yapılan yaşam kalitesi ve anemi karşılaştırma çalışmasında hemoglobin düşüklüğü ile yaşam kalitesi arasında ilişki tespit edilmiştir (53).

Kardiyovasküler hastalıklar, hem prediyaliz hem de diyalize giren KBH hastalarında mortalite ve morbiditenin ana sebebi olmaktadır (54). Şiddetli anemi hem LVH'nin, hem de kalp yetmezliğinin gelişimi ve ilerlemesi için ölüm dahil istenmeyen kardiyovasküler komplikasyon için bağımsız bir risk faktörüdür (55, 56).

Sol ventrikül hipertrofisi, SDBH olan hastalarda yaklaşık %75-80 prevalansa sahiptir. LVH kronik anemiye eşlik eden en sık kardiyovasküler bozukluktur. Aneminin hem prediyaliz hemde diyaliz hastalarında sol ventrikül hipertrofisi gelişiminde risk faktörü olarak tanımlanmıştır. Bu ise artmış oksidatif stres, sempatik sistem aktivasyonu, anemiye bağlı artmış kalp debisi, artmış myosit hasarına bağlı olabileceği düşünülmektedir (57-59). EPO reseptörlerinin kardiyak dokuda bulunması, KBH olan hastalarda azalmış endojen EPO'ya bağlı olarak da LVH gelişebileceği düşünülmektedir (59).

Şiddetli anemi kalp yetmezliği gelişimi için bağımsız risk faktörüdür. İskemik kalp hastalığı olan hemodiyalize giren hastalar üzerinde yapılan bir çalışmada aneminin düzeltilmesi elektrokardiyogramda iskemik değişikliklerin azaldığı gözlemlenmiştir. KBH ve

KKY hastalarında hematokrit (Hct) değerinde %1' lik azalma saptanması ile mortalitede %2,7' lik artış saptanmış, anemi tedavi edildiğinde ise yaşam kalitesinde artış, hastaneye yatış sıklığının azaldığı tespit edilmiştir (60).

Anemi KBH olan hastalarda mortalitenin bağımsız bir risk faktörüdür. Yapılan bir çalışmada ortalama Hb 8,8 gr/dl olan 432 diyaliz hastasında 1 gr/dl hemoglobinde azalma olması ile mortalitede %1,14'lük artış ile saptanmıştır (61).

Aneminin, diyalize girmeyen KBH hastalarında SDBH gidişine sebep olabileceği bilinmektedir. 4 yıl izlenen 1500 diyabetik nefropatili hastada Hb>13,8 ile düşük Hb olanlar kıyaslandığında düşük Hb seviyesi olan hastalarda daha erken SDBH geliştiği saptandı. Yapılan hayvan çalışmalarında; EPO'nun apoptozu azaltması, tübüler 21 rejenerasyonu arttırması, interstisyel fibrozisi ve caspaz aktivitesini azaltarak iskemik ve nefrotoksik böbrek hasarından koruduğu düşünülmektedir (62, 63).

Kronik böbrek hastalığı olan hastalarda aneminin neden olduğu bir başka sorun ise; bakteriyemi riskinde artıştır. KBH hastalarında hemoglobindeki her 1 gr/dl azalma enfeksiyon riskinde % 30 artışa neden olduğu bilinmektedir (53).

2.2.3. RENAL ANEMİ TANI VE AYIRICI TANI

Renal anemi genellikle normokrom normasiter anemidir. Beyaz küre sayısı genellikle normal olup, trombosit düşüklüğü görülebilir. Retikülosit sayısında anemi derinliğine oranla düşük saptanır. Kemik iliği incelemesinde selülaritesi değişkenlik gösterebilir. Kemik iliğinde myeloid/ eritroid seri oranında düşme saptanır, bu artmış eritroid serideki artış anemiyi kompanse edemez.

Üremik anemi azalmış eritropoeze bağlı ve kısalmış eritrosit yaşam sürelerine bağlı olarak gelişir. Kısalmış eritrosit yaşam süresi; kan kaybı toksik hemolize veya hipersplenizme bağlı gelişmektedir. Azalmış eritropoez relatif EPO eksikliğine bağlı gelişebildiği gibi daha önce de bahsedilen B12, folik asit gibi vitamin, demir gibi mineral eksikliğine, aliminyum gibi toksinlere, PTH poliamin polar lipidler gibi üremik toksinlere, myelofibroze de bağlı gelişebilmektedir (64, 65).

Üremik anemi için kritik GFH 25ml/dk/1,73m² 'dir. Bu evrenin altındaki değerlerde Hb ile azalan GFH arasında doğru orantı bulunmaktadır. Normalde üremik olmayan anemik

hastalarda Hb değeri ile ters orantılı EPO düzeyi bulunurken, üremik hastalarda bu oran azalmış EPO üretimine bağlı orantısız şekilde düşük saptanır. Bu ise EPO sentezleyen hücrelerde değişim veya hasar gelişmesi, oksijen duyarlılığında azalma olması, immunmodülatör sitokinlerin artması, eritrosit veya kan transfüzyonu yapılan hastalarda endojen EPO salınımında baskılanma gibi çeşitli nedenlere bağlı olabilmektedir.

Renal aneminin değerlendirilmesinde Hb değerleri ile beraber ortalama eritrosit volümü (MCV) ve ortalama eritrosit hemogloblin konsantrasyonunu (MCH) içerecek şekilde tam kan sayımı yapılmalıdır. Diğer seriler dahil edilerek değerlendirilmelidir. Mutlak retikülosit sayısı kemik iliği üretimi hakkında bilgi vermesi nedeni ile tanıda yardımcıdır. Renal anemi değerlendirilmesinde; en önemli basamaklardan biri ise vücut demir düzeyini tetkik etmektir. Ferritin ve transferrin saturasyonu vücut demir düzeyini göstermede yardımcı olan laboratuvar testleridir.

2.2.4.RENAL ANEMİ TEDAVİSİ

Kronik böbrek hastalığı olan hastalarda anemi erken dönem komplikasyonlardan biridir. 2012 KDIGO anemi kılavuzunda; anemisi olmayan KBH evre-3 hastalarında yılda bir defa, evre 4-5 KBH hastalarında yılda iki defa, SDBH olan hemodiyaliz ve periton diyalizi alan hastalarda ise 3 ay ara ile eğer anemisi varsa aylık olarak anemi açısından tetkik edilmesi önerilmektedir (53).

2.2.4.1. PARENTERAL VE ORAL DEMİR TEDAVİLERİ

Demir hem protein sentezinde yapı taşı molekül olup eritrosit sentezinde rol oynamaktadır. Sağlıklı insanlarda günlük demir ihtiyacı 30-40 mg kadar olmakla beraber, günlük kayıp ise 1-2 mg kadardır. Sağlıklı insanlarda eritrosit yapımı için gerekli olan demir günlük makrofaj yıkımlarından elde edilen demirden sağlanmaktadır (66).

Kronik böbrek hastalarında kısıtlı diyet uygulanması, diyaliz seansları ile demir kaybı olması, sık tetkik yapılması, diyalize bağlı artan inflamasyon, eklenen enfeksiyonlar ve hepsidin etkisi ile azalan demir emilimi, kullanılan demir emilimini azaltan ilaçlar gibi nedenlere bağlı olarak demir eksikliği yaşanmaktadır (67).

Kronik böbrek hastalarında demir eksikliğini göstermeye yardımcı laboratuvar tetkiklerin değerlendirilmesinde; ilk faydalanılacak test demir depo seviyesini gösteren ferritindir. Ferritin düzeyi KBH olan hastalarda < 100 ng/ml saptanması mutlak demir

eksikliğini göstermektedir (68). K/DOQI (Clinical practice guidelines for chronic Kidney disease) kılavuzuna göre prediyaliz ve PD hastalarında hedef ferritin 200-500 ng/dl, HD hastalarında ise >500 ng/dl' dir (53).

Ferritin bir akut faz proteini olması sebebi ile karaciğer hastalıklarında, enfeksiyon, inflamasyon ve malignitelerde düzeyi artabileceğinden iyi değerlendirilmesi gerekir. K/DOQI kılavuzu ferritin düzeyi 500-800 ng/dl arasında olan hastalara IV veya oral demir replasmanı önermemektedir. KDIGO kılavuzunda ise ferritin seviyeleri >500 ng/dl üstünde saptanan hastalarda rutin verilmesi önerilmemekle beraber hemoglobin artış sağlanması, EUA (Eschbach and Adamson-demir depoları) düzeylerinde azalma planlanan hastalarda birkaç hafta ara ile IV olarak 1000 mg demir verilebileceğinden bahsedilebilir (53). IV demir replasmanı sonrası serum ferritin seviyelerinde yükselmenin kontrolünü verilen demir preparatına göre planlamak gerekir. Demir sükröz ve ferrik glukonattan 1 hafta, demir dekstrandan 2 hafta sonra serum ferritin seviyelerinin değerlendirilmesi önerilmektedir (53).

Demir eksikliğini destekleyecek diğer bir laboratuvar test transferrin saturasyonudur. Transferrin saturasyonu; serum transferrine bağlanan demir miktarını göstermektedir. Sağlıklı insanlarda %25-45 arasında saptanmaktadır. K/DOQI kılavuzuna göre; hem prediyaliz hem diyaliz hastalarında transferritin saturasyonun %20'nin üzerinde olması hedeflenmektedir (53). KDIGO kılavuzunda ise transferrin saturasyonu %30'un üzerinde rutin tedavi önermemektedir. Diğer laboratuvar testler ise; hipokrom eritrosit yüzdesi, retikülosit (RCT), Hb içeriği ve soluble transferrin reseptörüdür. Hipokrom eritrosit yüzdesi; doğrudan kemik iliğine sağlanan demiri göstermektedir. Sağlıklı insanlarda %2,5'in altında olması gerekirken KBH hastalarında %10' nun üzerinde bulunması demir eksikliğini göstermektedir. Retikülosit hemoglobin içeriği; demir eksiliği anemilerinde cutt-of değeri 29 pg/hücre olarak kabul edilmektedir. K/DOQI verilerine göre >29 pg/ hücre olması gerekmektedir. Yapılan bir çalışmaya göre EUA tedavisi alan hemodiyalize giren hastalarda eritrosit hemoglobin (OEH) değerinin < 1 ise kronik hastalık anemisi düşünülmesi gerekirken, indeksin >2'nin üzerinde saptandığı durumlarda ise kronik hastalık anemisine eşlik eden demir eksiliği anemisi düşünülmalıdır (69).

Demir eksikliği saptanan KBH hastalarında özellikle ferritin < %20, prediyaliz ve periton diyalizi alan hastalarda ferritin < 100 ng/dl ve hemodiyaliz hastalarında ise ferritin <100 ng/dl saptanan hastalarda EUA tedavisi öncesinde demir açığı kapatılmalıdır. Demir açığı şu formül ile hesaplanmaktadır;

Demir açığı: $\text{kg} * (\text{hedef Hb} - \text{hastanın Hb}) * 2,4 + 500$

Kronik böbrek hastalarında hepsidin mekanizması ile barsaktan demirin emilimi azalması nedeni ile oral demir preparatları sık tercih edilmemektedir. K/DOQI prediyaliz hastalarında ve periton diyalizine giren hastalarda oral demir preparatları önermektedir. Oral demir tedavisi alan hastalarda 1-3 ay sonraki kontrollerinde; transferritin saturasyonu $< \%20$, prediyaliz ve periton diyalizi alan hastalarda ferritin $< 100 \text{ ng/dl}$ ve hemodiyaliz hastalarında ise ferritin $< 200 \text{ ng /dl}$ ise oral tedavi yanıtı değerlendirilerek parantral tedaviye geçilmelidir.

Parenteral kullanılan demir preparatları; demir dekstan, demir sükröz, demir glukonat, demir karboksimaltoz ve ferumoksitoldür. Anafilaksi riski en yüksek preparat; demir dekstan olup, başlangıç dozu test dozunda olmalıdır. Demir preparatlarının diğer yan etkileri ise; hipotansiyon, bulantı, kusma, konstipasyon ve artraljidir. Diyaliz hastalarında verilebilecek IV demir preparat dozları ise; demir dekstan tek seferde 1000 mg, demir sükröz 500 mg, demir glukonat 125- 250 mg, ferumoksitol anemi derecesine göre planlanacak şekilde 510 mg yükleme ve idame dozlarında infüzyon şeklinde uygulanmaktadır (70-72).

Demir karboksimaltoz da tek seferde yüksek doz (1000 mg) ve hızlı yükleme avantajı vardır. Düşük immünolojik yapıya sahiptir; bunun sebepleri dekstan içermemesi buna bağlı olarak da dekstrana karşı antikorlarla çapraz reaksiyon oluşmamasındandır. Test dozuna gerek yoktur.

Parenteral demir tedavisi; enfeksiyöz ajanları demiri büyüme faktörü gibi kullanabileceğinden enfeksiyon sırasında kaçınılması önerilmektedir.

Intramuskuler demir kullanımı ise KBH hastalarında hem hematoma neden olabilmesi, hem de ciltte hiperpigmentasyon ve sarkoma neden olabilmesi açısından tercih edilmemektedir.

2.2.4.2. ERİTROPOETİK UYARICI AJAN TEDAVİSİ

Eritropoietik uyarıcı ajan tedavileri geliştirilmeden önce KBH'li hastalarda anemi tedavisinde eritrosit süspansiyon replasmanı ve androjenler köşetaşı tedavi seçeneklerini oluşturmaktaydı. Ancak bu tedavilerde kendi içlerinde ciddi yan etkilere sahiplerdi. Eritrosit süspansiyon desteği hb yükseltmekte başarılı iken transfüzyon reaksiyonları, enfeksiyon riski, immunizasyon gelişmesi, demir ve volüm yüklenmesi gibi ciddi komplikasyonlara neden olabilmekteydi. Diğer kullanılan ajan olan androjen ise intrinsek eritropoietin artışına neden olması, eritropoietin duyarlılığının arttırarak anemi tedavisinde kullanılmaktaydı. Androjenlerin virilizasyon, akne, peliozis hepatit, karaciğer fonksiyon testlerinde yükseklik ve hepatosellüler karsinom riskinde artış gibi hayati komplikasyonları mevcuttur (73).

Endojen hormon olan EPO'nun 1980'li yıllarda rekombinan yöntemle sentezlenmesi ile KBH'li hastalarda anemi tedavisinde kullanıma girmiştir. EPO tedavisi ile KBH'de yaşam kalitesinde iyileşme, egzersiz toleransında artma, anemi tedavisine eşlik eden sol ventrikül kalınlaşmasında azalma ve kanama zamanında kısalma gibi yararlı etkileri gösterilmiştir.

Tedavi öncesi serum demir, demir bağlama kapasitesi, transferritin saturasyonu, ferritin değerlendirilmelidir. KDIGO kılavuzuna göre; Hb>10 g/dl ise rutin olarak başlanması önerilmez. Hb <10 g/dl olması durumunda bireysel yarar zarar oranı değerlendirilerek başlanması önerilmektedir. Hb>13g/dl olacak şekilde normale getirilmesi hedeflenmez. Başlangıç ve idame tedavide EUA dozunu Hb düzeyi, vücut ağırlığı ve yanıtı göre ayarlanması önerilir. Hb yükselmesi beklenenden fazla ise kısa bir süre EPO tedavisine ara verilir. Hastaneye yatış, enfeksiyon, inflamasyon gibi durumlarda EPO doz artırımı yerine doz azaltımı, hayati risk durumlarında ise eritrosit süspansiyon verilmesi önerilmektedir. Diğer taraftan K/DOQI kılavuzuna göre ise; Hb 11-12 g/dl olacak şekilde doz ayarlanması, hastaneye yatış sırasında da EPO uygulamasına devam edilmesi, doz atlanmaması gerektiği, atlanması durumunda ilk fırsatta dozun yapılması gerektiği önerilmektedir. K/DOQI kılavuzuna göre damar yolu trombozunda, hipertansiyon, konvülziyon gibi durumlar kontrendikasyon kabul edilmez, EPO kullanılabileceğinden bahsetmektedir (53).

Eritropoetin tedavisi IV, cilt altı (SC), intraperitoneal (IP) uygulanabilmektedir. EPO büyük molekül ağırlığında olduğundan diyalizat ile kaybedilmez. EPO uygulamasında benzer etki gösterebilmesi için SC uygulamaya göre IV verilmesi gereken doz %10-50 daha fazla olması sebebi ile diyaliz esnasında SC yapılması tercih edilmektedir (74).

Eritropoetin tedavisinin başlangıcından itibaren her hafta Hb ve hct değerleri gözden geçirilmeli, idame tedaviye geçildiğinde ise 2 hafta aralıklar ile tam kan sayımı (CBC)

kontrolü yapılmalıdır. Takiplerinde hct'de %4'ün üzerinde artış saptanan hastalarda EPO miktarı %25 doz azaltılması gerekmektedir. Eğer EPO başlangıcından 4-6 hafta sonra Hb'de yükselme olmamışsa EPO dozu % 25 arttırılması gerekmektedir. KBH hastalarında istenen Hb 10-11 g/dl, hct 30-33'tür.

Eritropoetin tedavisinin başlıca iki sistem üzerine faydalı etkileri gösterilmiştir. Birincisi; bozulmuş kardiyak fonksiyonları düzeltmesi ve hatta normale getirmesi, diğeri ise; serebral kan akımını arttırıp oksijen metabolizmasını düzenleyerek mental fonksiyonları iyileştirmek depresif etkileri ortadan kaldırmaktır. EPO; kardiyovasküler sistem üzerine; egzersiz toleransında artış, kalp debisinde artış, periferik dirençte azalma, kan basıncında artış, iskemik semptomlarda azalma, sol ventrikül hipertrofisinde azalma, kardiyomegalide iyileşme gözlemlenmiştir. Bu olumlu etkilerinin yanında hipertansiyon, vasküler giriş yeri trombozu, diyaliz setlerinde pıhtılaşması, myalji ve influenza benzeri semptomlar görülebilecek yan etkilere de sahiptir (66, 75). Uygulamasının artması ile son zamanlarda görülen önemli diğeri bir komplikasyonu ise EPO' ya karşı gelişen antikolar ile gelişen, derin anemi ile hastaları transfüzyon bağımlısı haline getiren " pure red cell aplasia" dir.

III. MATERYAL ve METOD

3.1. HASTALAR

Afyon Sağlık Bilimleri Üniversitesi Tıp Fakültesi Hastanesi Nefroloji Kliniğinde son dönem böbrek hastalığı tanısı olan, evre 4-5-5D (periton ve hemodiyaliz hastaları) tanısı ile takip ve tedavi edilen hastaların kan tetkikleri etik kurul onayı alındıktan sonra incelendi.

İntravenöz demir tedavisi öncesi rutin takiplerinde de bakılması gereken serum kalsiyum, fosfor ve parahormon düzeyleri çalışılmış ve demir tedavisi sonrasında da 1.hafta, 1.ay ve 3.ayda serum kalsiyum, fosfor ve parathormon düzeyleri çalışılmış ve elde edilen veriler karşılaştırılmıştır.

Tüm hastaların demografik verileri ve laboratuvar değerleri kayıt altına alındı. Tüm hastalardan ayrıntılı anamnez alındı ve tüm hastalara sistemik fizik muayene yapıldı.

3.2. İSTATİSTİKSEL ANALİZ

Kategorik değişkenler yüzde ve frekans olarak sunulmuştur. Demir sükroz ve demir karboksimaltoz grupları arasında kategorik değişken karşılaştırmasında ki-kare testi ve uygun olduğu durumlarda Fisher's exact test kullanılmıştır. Sürekli değişkenlerin normal dağılıma uygunluğu Shapiro Wilk testi, Kolmogorov Smirnov testi ve görsel histogramlar ile kontrol edilmiştir. Normal dağılım gösteren sürekli değişkenler ortalama±standart sapma olarak, normal dağılım göstermeyen sürekli değişkenler ise ortanca ve minimum-maksimum değer olarak sunulmuştur. Gruplar arasında sürekli değişken karşılaştırmasında normal dağılımın varlığına göre bağımsız örneklem t testi veya Mann Whitney U testi kullanılmıştır. Gruplar içerisinde demir replasmanı öncesi ve sonrasında kalsiyum, fosfor ve parathormon için yapılan toplam 4 ölçümün değişimine Repeated-Measures testi ile bakıldı. Anlamli bulunan grup içi karşılaştırmalarda anlamın hangi ölçümden kaynaklandığını tespit edebilmek için Wilcoxon Signed Rank test kullanıldı. Gruplar içinde anlamli değişim tespit edilen parametrelerin hangi ölçümden kaynaklandığını tespit edebilmek için pairwise comparisons testi kullanıldı. Tip 1 hata düzeyi %5 olarak alındı ve $p<0.05$ olan değerler istatistiksel açıdan anlamli olarak ifade edildi. Analizler SPSS 26.0 (IBM Corp. 2019 IBM SPSS Statistics for Windows, version 26.0. Armonk, NY: IBM Corp.) programı ile yapılmıştır.

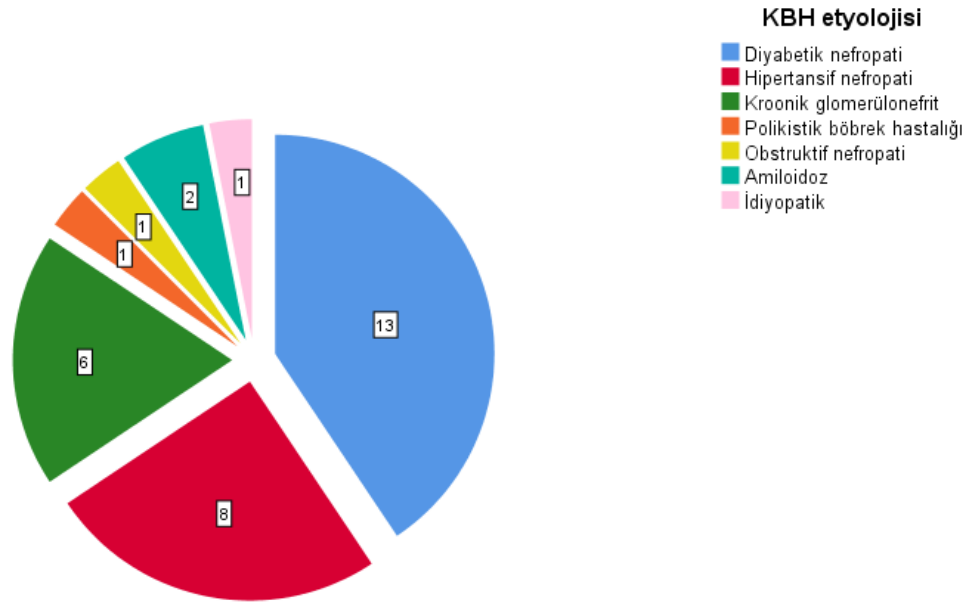
3.3.ETİK KURUL ONAYI

Bu çalışma T.C. Afyonkarahisar Sağlık Bilimleri Üniversitesi Klinik Araştırmalar Etik Kurulu tarafından 17/08/2020 tarih ve E.14787 karar numarası ile onaylanmıştır.



IV. BULGULAR

Çalışma 32 ileri evre böbrek hastalığına sahip hasta ile yapılmıştır. Hastaların 20'si kadın (%62.5), 12'si (%37.5) ise erkekti. Hastaların medyan yaşı 63 yıl (min= 20 yıl, max=83 yıl) olarak bulundu. Hastaların KBH etyolojilerine bakıldığında 13 hasta ile en sık diyabetik nefropatinin (%40.6), ikinci sırada 8 hasta ile hipertansif nefropatinin (%25) ve üçüncü sırada ise 6 hasta ile kronik glomerülonefritin (%18.8) yer aldığı tespit edildi. Şekil 1 hastaların kronik böbrek hastalığı etyolojisini göstermektedir.



Şekil 1. Hastalarımızın KBH etyolojilerinin dağılımı

Komorbiditeler açısından bakıldığında hastalarımızın 14'ünde (%43.8) DM, 23'ünde (%71.9) HT, 2'sinde (%6.3) koroner arter hastalığı ve 5'inde (%15.6) konjestif kalp yetmezliği tanıları mevcuttu. Hastalarımızın 19'u (%59.4) demir sükröz tedavisi almışken 13'ü (%40.6) ise demir karboksimaltoz tedavisi almıştı.

Demir sükröz ve demir karboksimaltoz grupları cinsiyet, yaş, KBH etyolojisi ve komorbiditeler açısından karşılaştırıldığında birbirine benzer bulundu. Tablo 22 hastaların aldıkları demir preparatlarına göre demografik özellikler ve komorbiditeler açısından karşılaştırılmasını göstermektedir.

Tablo 22. Hastaların demir preparatı gruplarına göre demografik özellikler ve komorbiditeler açısından karşılaştırılması

Özellik	Demir sükröz	Demir karboksimaltoz	P
Yaş (medyan, İQR)	55.7-26	65-32	0.161
Cinsiyet (n-%)			
Erkek	9-47.4	3-23.1	0.267*

Kadınlık	10-52.6	10-76.9	
KBH etyolojisi (n-%)			
Diyabetik nefropati	7-36.8	6-46.2	
Hipertansif nefropati	6-31.6	2-15.4	
Kronik glomerülonefrit	4-21.1	2-15.4	0.571
ODPBH	1-5.3	0	
Obstruktif	0	1-7.7	
Amiloidoz	1-5.3	1-7.7	
İdiyopatik	0	1-7.7	
DM (n-%)	7-36.8	7-53.8	0.473*
HT (n-%)	14-73.7	9-69.2	1*
KAH (n-%)	1-5.3	1-7.7	1*
KKY	1-5.3	4-30.8	0.132

*Fisher's exact test

(KBH :Kronik Böbrek Hastalığı, ODPBH:Otozomal Dominat Polikistik Böbrek Hastalığı, DM:Diyabetes Mellitus, KKY: Konjestif Kalp Yetmezliği, HT:Hipertansiyon, KAH:Koroner Arter Hastalığı)

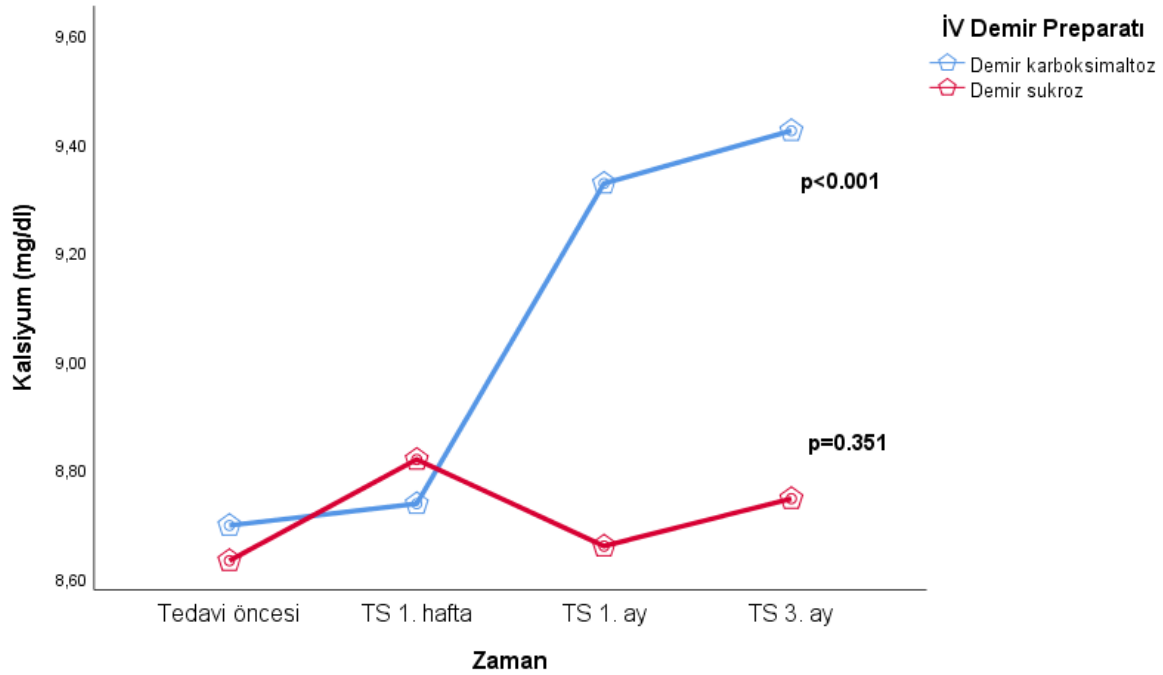
Çalışmanın başlangıcında hastalar laboratuvar parametreleri açısından karşılaştırıldığında hastaların üre, kreatinin, eGFH, sodyum, potasyum, AST, ALT, hemoglobin, trombosit, kalsiyum, fosfor ve parathormon düzeyleri birbirine benzer bulundu. Tablo 23 hasta gruplarının çalışmanın başındaki laboratuvar parametrelerinin karşılaştırılmasını göstermektedir.

Tablo 23. Hasta gruplarının demir replasmanı yapılmadan önceki laboratuvar parametrelerinin karşılaştırılması

Parametre	Demir sükröz	Demir karboksimaltoz	P
Üre	95.05±23.4	110.77±23.1	0.077
Kreatinin	4.04±1.3	4.75±1.7	0.223
Egfh	15.74±5.2	13.46±4.4	0.209
Sodyum	139.42±3.3	137.77±4.1	0.209

Potasyum	4.4(3.8-6.1)	4.3(3.5-6)	0.426
AST	14(8-38)	14(5-102)	0.860
ALT	11(3-79)	8(1-74)	0.362
Albümin	3.65±0.5	3.44±0.4	0.195
Lökosit	7986±3523	9433±5050	0.158
Hemoglobin	9.94±1.6	9.1±0.9	0.065
Trombosit	216.47±78.4	245.54±83.3	0.362
Kalsiyum	8.63±0.8	8.69±0.5	0.821
Fosfor	4.34±0.8	4.52±0.9	0.126
PTH	212.52±128.3	339.26±229.3	0.092

Tedavi öncesi ve sonrası kalsiyum değerleri açısından bakıldığında demir karboksimaltoz grubunda kalsiyum düzeylerinin istatistiksel açıdan anlamlı değişkenlik gösterdiği ($p<0.001$) tespit edilirken demir sükroz grubunda ise kalsiyum değerleri benzer ($p=0.351$) bulundu. Şekil 2 hasta gruplarının tedavi öncesi ve sonrası kalsiyum değerlerinin değişimini göstermektedir.



Şekil 2.Hasta gruplarının tedavi sonrası kalsiyum düzeylerinin değişimi

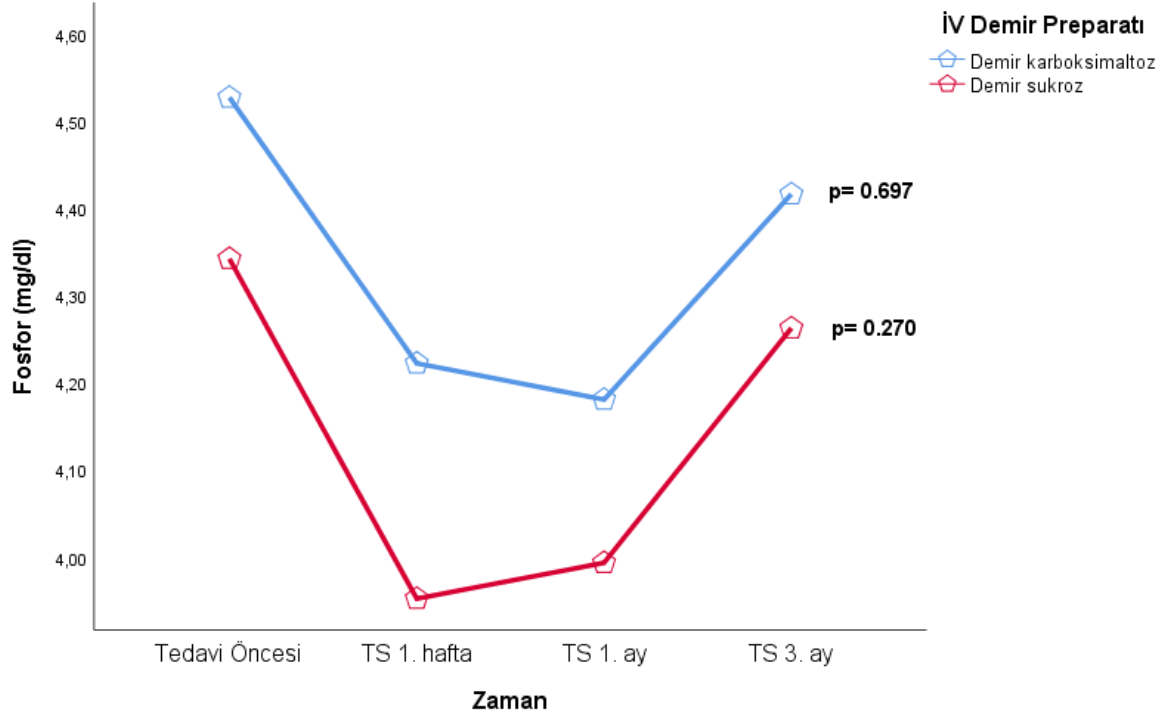
Demir karboksimaltoz grubu için yapılan post-hoc analizlerde tedavi öncesi kalsiyum düzeyi ile tedavinin 1. haftasındaki kalsiyum düzeylerinin ve tedavinin 1. ayı ile tedavinin 3. ayındaki kalsiyum düzeylerinin benzer olduğu, diğer tüm ölçümlerin ise birbirinden anlamlı olarak farklı olduğu tespit edildi. Tablo 24 demir karboksimaltoz grubundaki kalsiyum değişiminin posthoc analiz sonuçlarını göstermektedir.

Tablo 24. Demir karboksimaltoz grubunda kalsiyum değişimi için post-hoc analiz

İkili karşılaştırmalar	P
TÖ-TS 1. Hafta	0.809
TÖ- TS 1. Ay	0.003
TÖ-TS 3. Ay	<0.001
TS 1. Hafta-TS 1. Ay	0.013
TS 1. Hafta-TS 3. Ay	0.001
TS 1. Ay-TS 3. Ay	0.611

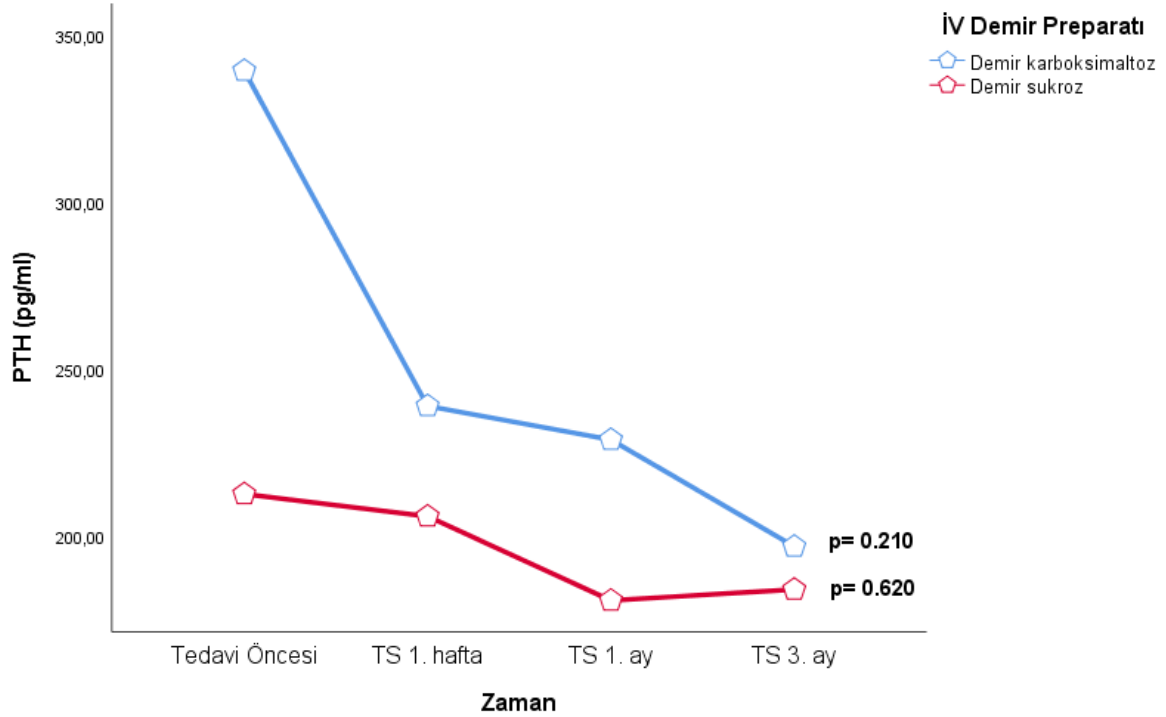
(TS:Tedavi sonrası TÖ:Tedavi öncesi)

Demir replasman tedavilerinin fosfor üzerine etkilerine bakıldığında ise iki grupta da fosfor düzeyinde 3 aylık takiplerde istatistiksel açıdan anlamlı bir değişim olmadığı tespit edildi (demir sükroz grubu için $p= 0.270$ ve demir karboksimaltoz grubu için $p=0.697$). Şekil 3 hasta gruplarının demir replasmanı sonrasındaki fosfor seyrini göstermektedir.



Şekil 3. Hasta gruplarının tedavi sonrasında fosfor düzeylerinin değişimi

Yine parathormon için yapılan analizlerde iki grubun da parathormon değerlerinin anlamlı olarak değişkenlik göstermediği tespit edildi (demir sükroz grubu için $p= 0.620$ ve demir karboksimaltoz grubu için $p= 0.210$). Şekil 4 hasta gruplarının demir replasmanı sonrasında parathormon seyrini göstermektedir.



Şekil 4. Hasta gruplarının tedavi sonrasında parathormon düzeylerinin değişimi



V.TARTIŞMA VE SONUÇ

Kronik böbrek hastalığının etyolojisine bakıldığında tüm dünyada olduğu gibi ülkemizde de DM ve HT'nin ilk iki sırada yer aldığı ve tüm KBH sebeplerinin %65 kadarının bu iki hastalıktan kaynaklandığı görülmektedir (76). Çalışmamızın sonuçlarına göre de verilerle uyumlu olarak hastaların KBH etyolojilerine bakıldığında en sık diyabetik nefropatinin (%40.6), ikinci sırada hipertansif nefropatinin (%25) ve üçüncü sırada ise kronik glomerülo nefritin (%18.8) yer aldığı tespit edildi.

Kronik böbrek hastalarında yaşam kalitesini, hatta ilerlemesini etkileyecek en önemli sorunlardan biri de anemi gelişimidir (1). Anemi bu hasta grubunda mortalite ve hastane yatışlarının önde gelen nedenlerinden biridir. KBH'deki aneminin etiyolojisinde özellikle eritropoetin üretiminin yetersizliği yatmaktadır. Eritropoezi uyaran ilaçlara yeterli yanıtın alınabilmesi için demir depolarının yeterliliği sağlanmalı, altta yatan demir eksikliği anemisi tedavi edilmelidir. KBH olan kişilerde demir eksikliği anemisinin tedavisi için yan etkileri ve tedavi yetersizliği nedeniyle oral demir preparatları yerini intravenöz demir tedavisine

bırakmıştır (77). Bizim çalışmamızda IV demir preparatları arasından ferrik karboksimaltoz ve ferrik sükroza yer verilmiştir. IV demir tedavisi sonrası asemptomatik ve geçici hipofosfatemi geliştiğini gösteren çok sayıda çalışma mevcuttur (78). IV demir preparatlarının hipofosfatemi geliştirme mekanizması üzerine birçok teori ortaya koyulmuştur. Net mekanizma halen bilinmemekle beraber farklı demir preparatlarının FGF-23 (Fibroblast Growth Faktör 23-Fibroblast Büyüme Faktörü)'ün intrasellüler metabolizması üzerine değişken etkisi, artmış fraksiyonel fosfor atılımı ve azalmış aktif vitamin D üretimi üzerinde durulmaktadır (79,80).

Klinik deneylerde demir preparatlarından bazıları karşılaştırılmış; hipofosfatemi riskinin demir izomaltos ile karşılaştırıldığında, ferrik karboksimaltoza göre daha düşük olabileceği öne sürülmüş, ancak iki formülasyonu doğrudan karşılaştıran randomize çalışmalardan elde edilen veriler sınırlı haldedir. Myles Wolf ve arkadaşlarının demir izomaltos ve ferrik karboksimaltozun hipofosfatemi üzerindeki etkilerini incelediği, iki randomize klinik çalışmada 554 hastanın 123'ü demir izomaltosite ve 122'si ferrik karboksimaltoza randomize edilmiş, 245 kayıtlı kişiden 231'i denemeleri tamamlanmıştır. Oral demiri tolere edemeyen veya oral demire yanıt vermeyen demir eksikliği anemisi olan hastalarda yürütülen bu çalışmada, demir izomaltos, ferrik karboksimaltoza kıyasla, 35 gün boyunca daha düşük hipofosfatemi insidansı ile sonuçlanmıştır. Bu çalışmayla aynı zamanda FGF-23'ün insanlarda D vitamini metabolizmasındaki rolü hakkında mekanik bilgiler sağlanmıştır. Bu çalışmanın bulguları, ferrik karboksimaltozun, 1 gün içinde intakt fibroblast büyüme faktörü 23'ü akut olarak artırarak tüm bu patofizyolojik kaskadı aktive ettiğini göstermektedir. Bunu, artan idrar fosfat atılımı ve azalmış 1,25-dihidroksikolekalsiferol ve iyonize kalsiyum izlemiş, bu da bozulmamış FGF-23 normale döndükten sonra bile renal fosfat kaybını ve hipofosfatemiye sürdüren sekonder hiperparatiroidizmi hızlandırdığı gözlenmiştir. Ferrik karboksimaltozun intakt FGF-23'ü akut olarak yükselttiği mekanizma bilinmemekle birlikte, ferrik karboksimaltozdaki demirin karbonhidrat taşıyıcısının, normalde artan FGF-23 ile paralel olarak yukarı regüle edilen tam uzunluktaki fibroblast büyüme faktörü 23'ün bölünmesini bir şekilde engellediği öne sürülmüştür (81).

Eseoghene Ifie, Samson O Oyibo, Hareesh Joshi ve Olugbenro O Akintade'nin çalışmasında IV demir tedavisi sonrası gelişen hipofosfateminin nedenini şu şekilde açıklamıştır; ferrik karboksimaltoz infüzyon tedavisi renal fosfat kaybına neden olur. Bu demir bileşiğinin, FGF-23 bozulmasını inhibe ederek FGF-23'ün serum seviyelerini arttırdığı öne sürülmüştür. FGF-23, yükseltilmiş fosfat seviyelerine yanıt olarak hem osteoklastlar hem

de osteoblastlar tarafından salgılanan bir peptittir. Fonksiyonu, fosfat homeostazını koruyarak renal tübüllerde fosfat geri emilimini sınırlamaktır. Bu nedenle, elde edilen fazla serum FGF-23, devam eden düşük serum fosfat seviyelerinin varlığında bile proksimal renal tübüllerde fosfat yeniden emilimini uygun olmayan şekilde azaltarak hipofosfatemiye neden olur. Ek olarak, FGF-23'ün bağırsaklarda fosfat emilimi için gerekli olan kalsitriol üretimini engellediği bildirilmiştir (82).

İntravenöz demire (özellikle ferrik karboksimaltoz) sekonder hipofosfatemi bildirilmiştir, ancak bunun genellikle hem asemptomatik hem de geçici olduğu düşünülmüştür. Ancak bu çalışmada, bu yan etkinin önceden düşünüldüğü kadar asemptomatik ve geçici olmadığına dikkat çekmiştir. Başka bir çalışmada, ferrik karboksimaltoz infüzyonu alan hastaların %51'inde hipofosfatemi geliştirdiğini, hipofosfateminin ciddiyetinin uygulanan dozla korele olduğunu ve ortalama hipofosfatemi süresinin 6 ay olduğunu bildirilmiştir (83). Eseoghene Ifie ve arkadaşlarının bildirdiği bu vakada ise düşük doz ve kısa süreli (sadece 519 mg) intravenöz demir ele alınmış ve bunun da bir hafta içinde hem semptomatik hem de şiddetli hipofosfatemiye neden olduğunu göstermişlerdir (84).

Esra Terzi Demirsoy'un Derince Eğitim Araştırma Hematoloji Kliniğinde yaptığı bir çalışmada da demir karboksimaltoz (DKM-ferrik karboksimaltoz) öncesi ve sonrası fosfor, kalsiyum, magnezyum, 25-hidroksi vitamin D, parathormon seviyeleri incelenmiştir. Çalışmaya 92 hasta dahil edilmiş, tüm hastalar 500 mg (%32,6) veya bir seferde 1000 mg (%67,4) demir karboksimaltoz tedavisi verilmiştir. DKM tedavisi sonrası 10.-14. gün bakılan serum fosfor düzeyi bazal değerine göre düşük bulunmuş. Altmış iki hastada (%67,4) tedavi sonrası hipofosfatemi gözlenmiş. Ağır hipofosfatemi sadece iki hastada (%2,1) görülmüş. 1000 mg DKM alanlarda, 500 mg DKM alanlarla karşılaştırıldığında hipofosfatemi daha sık olduğu bulunmuş. (%75,8 vs %50, p=0,013). Bazal fosfor düzeyinin $\leq 3,4$ mg/dL olması 9,2 bir olasılık oranıyla hipofosfatemi geliştirme riskinde artış ile ilişkili bulunmuş. [(p=0,001, %95 güven aralığı: 3,41-25,21). Lojistik regresyon analizinde ise bazal fosfor düzeyi ve 1000 mg DKM dozunun hipofosfatemi gelişimi için bağımsız risk faktörleri olduğu tespit edilmiştir (85).

Charytan ve arkadaşlarının KBH olan hastalarda demir eksikliği anemisinin tedavisinde IV ferrik karboksimaltoz ile yaptığı çok merkezli çalışmada; ferrik karboksimaltoz grubunda tedaviyle ortaya çıkan en yaygın yan etkiler bulantı (%4.4), kusma

(%2.9), periferik ödem, artralji, baş dönmesi ve hipertansiyon (her biri %2.0) ve demir sakaroz veya sodyum ferrikglukonat grubunda ise ödem (%2.8), periferik ödem ve hipertansiyon (her biri %2.4) olarak gözlemlenmiş. Demir sükroz veya sodyum ferrik glukonat alan denekler için en yaygın olaylar ödem (%4.0), hipertansiyon (%3.2), KKY, bulantı, yorgunluk olarak gözlemlenmiştir. Ferrik karboksimaltoz sonrası %4.3 (8/186) oranında hipofosfatemi tespit edilmiştir(8). Benzer şekilde Qunibi WY ve arkadaşlarının 147 KBH tanısı olan hastada olan hastada yaptığı çalışmada 1000mg ferrik karboksimaltoz sonrası %2.7 oranında hipofosfatemi gelişmiş fakat hiçbir hastada semptom gözlenmemiştir (86).

Bizim çalışmamızda sadece evre 4-5-5d KBH hastaları dahil edilmiş, ferrik karboksimaltoz ve demir sükroz preperatlarının etkilerine bakılmıştır. Çalışmamızda 32 hastaya yer verilmiş, hastalarımızın 19'u (%59.4) demir sükroz tedavisi almışken 13'ü (%40.6) ise demir karboksimaltoz tedavisi almıştır. Her iki gruptaki hastalar çalışmanın başlangıcında laboratuvar parametreleri açısından ve cinsiyet, yaş, KBH etyolojisi, komorbiditeler açısından karşılaştırıldığında birbirine benzerdi. Demir replasman tedavilerinin fosfor üzerine etkilerine bakıldığında ise iki grupta da fosfor düzeyinde 1.haftanın sonunda azaldığı fakat 3 aylık takiplerde istatistiksel açıdan anlamlı bir değişim olmadığı bulundu.

Glaspy JA ve arkadaşlarının 2020 yılında yayınladığı literatürde yer alan 19 randomize klinik çalışmanın dahil edildiği bir metaanalizde, ferrik karboksimaltoz tedavisine bağlı hipofosfatemi tespit edilen tüm hastaların asemptomatik olduğu belirtilmiştir (16). Bizim çalışmamızda da hipofosfatemi gelişen hiçbir hastada halsizlik, miyalji, rabdomiyoliz ve aritmi gibi klinik bulgular görülmemiştir.

Glaspy JA ve arkadaşlarının 2021 yılında yayınladığı başka bir çalışmada demir eksikliği anemisi ve ABD'de pazarlanan IV demir formülasyonları için kapsamlı arama terimlerine dayalı olarak 2008'den 2020'ye kadar yayınlanan klinik çalışmalar dahil edilmiştir. Serum fosfat veya hipofosfatemi hakkında rapor edilen 20 randomize kontrollü çalışma (RKÇ) dahil edilmiş, bunlardan 19'u ferrik karboksimaltozu değerlendirmiş, beşi demir sakarozu ve her biri demir dekstran ve ferumoksiteol'ü değerlendirmiştir. Ek olarak dokuz gözlemsel, retrospektif veya post-hoc çalışma belirlenmiş, hepsi ferrik karboksimaltozu değerlendirmiş, ikisi de demir sükroz hakkında rapor vermiştir. IV demir tedavisine bağlı hipofosfatemi bildiren on dört vaka çalışması da tanımlanmış ve değerlendirmeye dahil edilmiştir. IV demire bağlı hipofosfateminin patofizyolojik mekanizmaları bu makalede

eskiye yönelik çalışmalarının da taranmasıyla şu şekilde özetlenmiştir; çoklu geri besleme döngüleri aracılığıyla çalışan PTH, 1,25-dihidroksikolekalsiferol D [1,25(OH)₂D₃] ve FGF-23, bağırsak fosfat emilimini, renal fosfat geri emilimini ve kemik metabolizmasını modüle ederek serum fosfatını düzenler. Bu geri besleme döngülerinin arızalanması çeşitli hastalıklara neden olabilir. FGF23'teki birincil artışlar, hipofosfatemiyeye ve 1,25(OH)₂D₃ (1,25-dihydroxyvitamin D₃=calcitriol)'nin baskılanmasına neden olarak raşitizm veya osteomalaziye yol açar. FGF-23'teki ikincil artışlar, böbrek fonksiyonunun azalmasının en erken göstergelerinden biridir ve FGF-23 yükselmesinin büyüklüğü, gelecekteki kardiyovasküler hastalık ve ölüm riskinin artmasıyla güçlü bir şekilde ilişkilidir ve buna katkıda bulunabilir. Bu çalışmadan yola çıkarak çalışmamızda demir karboksimaltoz grubunda hipokalsemi gelişmesinde FGF-23 artışına bağlı 1-25(OH) D vitamininin baskılanması rol oynamış olabilir.

1,25(OH)₂D'nin IV demirin neden olduğu hipofosfatemik ilişkili osteomalazideki rolü 1997 gibi erken bir tarihte rapor edilmiştir. Bununla birlikte, FGF-23'ün fosfat israfına aracılık etmedeki rolü, ilk kez önerildiği 2009 yılına kadar net değildi. Kemik/metabolik eksen ve demir eksikliği ile etkileşim ve DEA'nın IV demir formülasyonları ile tedavisi, anormal uterin kanamanın neden olduğu DEA'sı olan ve DKM veya demir dekstran ile tedavi edilen 55 kadın üzerinde yapılan randomize bir çalışmada daha da aydınlatıldı. Çalışma, bazı IV demir formülasyonlarının, FGF-23'ün bozunmasını veya parçalanmasını engelleyerek renal fosfat kaybını indüklediğini ve böylece bozulmamış FGF-23'te bir artışa yol açtığını varsaymıştır. Çalışma, hem bozulmamış FGF-23 (iFGF23) hem de C-terminal FGF-23'ün (cFGF23) plazma ölçümleri ile DEA'nın ilişkisini değerlendirdi. iFGF23 tahlili, yalnızca tam uzunlukta biyolojik olarak aktif FGF-23'ü saptar; cFGF23 tahlili hem tam uzunlukta peptidi hem de bunun C-terminal bölünme parçalarını saptar. Demir eksikliği, FGF-23'ün artan transkripsiyonunu uyarır, ancak bu, FGF-23'ün bölünmesindeki bir artışla dengelenir. Net sonuç, cFGF-23'te belirgin yükselmeler (yüksek C-terminal fragman seviyeleri nedeniyle), ancak normal iFGF-23 seviyeleri ve dolayısıyla normal serum fosfat seviyeleridir. Başlangıçta, demir eksikliği olan denekler, belirgin şekilde artan cFGF-23 seviyelerine sahipti. Her iki tedavi de 24 saat içinde cFGF-23'te %80'lik bir düşüşe yol açtı. Ferrik karboksimaltoz ile tedavi, ancak demir dekstran değil, 24 saat içinde bozulmamış FGF-23 seviyelerinde önemli bir artış ile ilişkilendirildi. D vitamini ve kalsiyum seviyelerinde ve ayrıca PTH'de artış gösterir. Bu sonuçlar, IV demir formülasyonları ile tedaviden sonra akut FGF-23 aracılı fosfat kaybının önceki raporlarını doğruladı ve daha fazla aydınlattı.

Yakın zamanda yapılan randomize klinik deneyler, artan FGF-23'ün, DKM ile tedaviden sonra hipofosfatemiye yol açan kaskadını aktive ettiğini doğrulamıştır. FIRM denemesinden elde edilen önceden planlanmış bir ikincil analizin sonuçları, DKM'nin, ancak ferumoksitolün değil, iFGF-23 düzeylerini hızla artırdığını gösterdi. Benzer şekilde, iki ayrı fakat aynı PHOSPHARE çalışmasının birleştirilmiş analizi de DKM ile intakt FGF-23 seviyelerinde artış, idrar FEP'inde(fraksiyonel fosfat atılımı) artış, serum 1,25(OH)₂D'de düşüş, iyonize kalsiyumda düşüş ve PTH'de artış gösterdi. Bu çalışma, kemik döngüsünün biyobelirteçlerinde önemli yükselmeler göstererek bu hormonların ve faktörlerin kemik metabolizması ile etkileşimi konusundaki anlayışımızı genişletti .

Bu çalışmada akut hipofosfateminin en yaygın semptomları olan yorgunluk ve halsizlik, aynı zamanda DEA ve DEA'ya neden olan birçok kronik hastalık için en sık bildirilen semptomlar olduğu gerçeğiyle semptomatik hipofosfateminin tanınması güç olduğu belirtilmiştir. Hipofosfatemi her zaman devam eden yorgunluğun bir kaynağı olarak görülmez, bunun yerine DEA'nın çözüldüğüne dair kanıtlara rağmen altta yatan hastalığa veya anemiye atfedilir. DKM veya demir sükröz alan hipofosfatemili hastaların retrospektif bir incelemesinde, %55'i yorgunluk semptomlarında iyileşme bildirmiştir. Bununla birlikte, %30'u yorgunluğun kötüleşmesinden şikayet etmiş ve geri kalanı, hemoglobin seviyeleri düzeltilmediğinden beri muhtemelen şiddetli hipofosfatemi nedeniyle yorgunlukta değişiklik olmadığını bildirmiştir. Demire bağlı hipofosfatemi tanısı, yüksek düzeyde uyanıklık ve şüphe gerektirir ve yeni başlayan bir IV demir tedavisi ile zamansal ilişkisinin tanınmasına dayandığı belirtilmiştir (90). Bizim yapmış olduğumuz çalışmadaki hasta grubunda primer olarak IV demire bağlı olduğu düşünülen herhangi bir yan etki hastalar tarafından belirtilmemiştir.

Myles Wolf ve arkadaşlarının yaptığı bizim çalışmamıza benzer bir çalışması mevcuttur, çalışmamıza ek olarak FGF-23 ve D vitamini düzeyleri ölçülmüştür. Bu çalışmada bizimkinden farklı olarak oral demire tolerans göstermeyen veya yetersiz yanıt veren; hamileler ve diyaliz tedavisi gören hastalar çalışma dışı bırakılmıştır. Çalışmaya Şubat 2016 ile Ocak 2017 arasında ABD, Kanada ve Avrupa'daki hastalar dahil edilmiş, başlangıçta (0. hafta) ve başlangıçtan sonra 1, 2 ve 5. haftalarda kan ve idrarda fosfat homeostazının tekrarlanan ölçümleri incelenmiştir. Ferumoxytol grubu, deneme boyunca stabil serum fosfat ve idrar fosfat atılımını sürdürdü. Ferrik karboksimaltoz grubunda, serum fosfat, 2. haftada en düşük değerine ulaşmadan önce başlangıçtan 1. haftaya kademeli olarak azalmıştır (başlangıçtan 2. haftaya değişimde demir tedavi grupları arasındaki ortalama fark, %7.3; %95

GA 2.3–12.3; $P = 0.004$). Eş zamanlı olarak, serum iFGF-23 ferrik karboksimaltoz grubunda 1. haftada yaklaşık iki katına çıkmış ve ardından 2. haftada tekrar iki katına çıktı ve ferumoksiteol grubunda değişmeden kalmıştır. Plazma cFGF-23, her iki grupta da önemli ölçüde azalmış. Ferumoksiteol ile karşılaştırıldığında, ferrik karboksimaltoz, serum 1,25-dihidroksikolekalsiferol'de anlamlı düşümlere neden olmuştur ve kalsiyum (başlangıçtan 2. haftaya değişimde demir tedavi grupları arasındaki ortalama fark, 0.37 mg/dl; %95 CI 0.25–0.50; $P < 0.001$ ve 5. haftada zirveye ulaşan PTH'de önemli artışlar olmuştur. Serum 25-hidroksivitamin D, her iki grupta da çalışma boyunca değişmemiş. KBH olmayan hastalarla sınırlandırıldığında tüm sonuçlar niteliksel olarak benzer bulunmuştur (91).

Makalede bu PTH artışı şu şekilde açıklanmıştır; demir eksikliği anemisinde osteositlerde inaktif formdaki C-terminal FGF-23 (cFGF23) üretiminin arttığı fakat biyolojik olarak aktif form olan intakt FGF-23 (iFGF-23) düzeyinin değişmediğini gösteren çalışmalar mevcuttur (79,87). Demir replasmanı ile osteoblastik progenitör hücrelerin diferansiyasyonunun inhibisyonu, osteositlerden FGF-23'ün üretimi ve aktif/inaktif forma ayrışmadaki dengenin bozulması sonucunda cFGF-23 düzeyi azalırken iFGF-23 düzeyi artmakta ve bu nedenle fraksiyonel fosfor ekskresyonunda artış, aktif vitamin D sentezinde azalma meydana gelerek hipofosfatemi görülmektedir (79, 88, 89). Huang ve arkadaşlarının KBH olan hastalar ile yapmış olduğu çalışmada DKM replasmanı sonrası iFGF-23/cFGF-23 oranı 2. günde 4.2 ± 2.2 ve 42. günde 3.0 ± 1.8 bulunmuştur. Ayrıca net olarak açıklanamamakla birlikte, DKM replasmanı sonrası hızla artan eritropoez nedeniyle hücre içine geçen fosfor miktarındaki artışa bağlı olarak veya IV demir tedavisinin doğrudan proksimal tübülde yer alan NaPi2a ve 2c kotransporter inhibisyonu yapmasına bağlı olarak tübüler fosfor ekskresyonundaki artış sonucunda hipofosfatemi gelişebilmektedir. Prats ve arkadaşlarının diyalize girmeyen 47 kronik böbrek hastası ile yapmış olduğu çalışmada DKM tedavisinin 1,25-vitamin D ve PTH düzeyleri üzerinde anlamlı bir etkisi olmadığı gösterilmiştir. (10) Bu durum kronik böbrek hastalığında iFGF23'ün böbreklerde 1,25-vit D üretimini baskılaması ve doğrudan parathormon salınımı üzerindeki inhibe edici etkisi ile açıklanmıştır.

Daha önce de değindiğimiz Glaspy JA ve arkadaşlarının 2021 yılında yayınladığı çalışmada DKM ile intakt FGF-23 seviyelerinde artış, idrar FEPi'sinde artış, serum 1,25(OH)2D'de düşüş, iyonize kalsiyumda düşüş ve PTH'de artış göstermiştir. Bu çalışma, kemik döngüsünün biyobelirteçlerinde önemli yükselmeler göstererek bu hormonların ve faktörlerin kemik metabolizması ile etkileşimi konusundaki anlayışımızı genişletti (90).

Bizim çalışmamızda da her iki grupta parathormon için yapılan analizlerde iki grubun da parathormon değerlerinin anlamlı olarak değişkenlik göstermediği tespit edildi. Tedavi öncesi ve sonrası kalsiyum değerleri açısından bakıldığında ise demir karboksimaltoz grubunda kalsiyum düzeylerinin istatistiksel açıdan anlamlı değişkenlik gösterdiği tespit edilirken, demir sükroz grubunda ise kalsiyum değerleri benzer bulundu.

Demir karboksimaltoz grubu için yapılan analizlerde tedavi öncesi kalsiyum düzeyi ile tedavinin 1. haftasındaki kalsiyum düzeylerinin ve tedavinin 1. ayı ile tedavinin 3. ayındaki kalsiyum düzeylerinin benzer olduğu, diğer tüm ölçümlerin ise birbirinden anlamlı olarak farklı olduğu tespit edildi.

Çalışmamızın kısıtlılıklarından biri FGF-23 düzeyi bakılmamış ve kontrol grubu oluşturulmamış olmasıdır, ayrıca çalışma süresi uzun dönem güvenilirlik ve etkinlik değerlendirmesi için kısadır. Çalışma süresince hastaların diyet ile aldığı fosfor miktarı bilinmemektedir. Sonuç olarak, evre 4-5-5d kronik böbrek hastalarında demir eksikliği anemisi tedavisinde ferrik karboksimaltoz ve ferrik sükroz iyi tolere edilen ve hızlı etki gösteren bir parenteral tedavi seçeneğidir. Sıklıkla asemptomatik ve geçici olarak ortaya çıkan elektrolit bozuklukları risk/fayda açısından değerlendirildiğinde; önemsiz ve tedavi kararını etkilemeyecek bir yan etki olarak kabul edilebilir. Bu konu ile ilgili olarak daha fazla hastanın katılımı ile yapılacak olan ve uzun dönem çalışmalara ihtiyaç vardır.

Sonuç olarak IV demir tedavilerinin KBH hastalarında kalsiyum, fosfor ve PTH düzeyleri üzerine etkileri olabileceği literatürdeki çalışmalar ve bizim çalışmamız tarafından desteklenmektedir. Bu etkiyi ortaya koyabilecek randomize, kontrollü, daha geniş katılımlı çalışmalara ihtiyaç vardır.

VI. ÖZET

GİRİŞ VE AMAÇ: KBH hastalarında yaşam kalitesini, hatta ilerlemesini etkileyecek en önemli sorunlardan biri de anemi gelişimidir. İleri evre KBH hastalarında anemi ve demir eksikliğini tedavi etmenin amacı semptomlarını ve yaşam kalitesini iyileştirmek ve kardiyovasküler risklerini potansiyel olarak azaltmaktır. Tedavide sıklıkla oral demir preparatları kullanılmaktadır fakat ilaçların tolerasyon sorunu olması ve çoğu zaman tedavi yanıtının tatmin edici olmaması nedeniyle günümüzde intravenöz demir replasman tedavisi daha sık tercih edilmeye başlanmıştır. Çalışmamızda tedavide sıklıkla kullanılan IV demir

preperatlarının kalsiyum, fosfor ve parathormon düzeylerindeki etkilerine bakmak planlanmıştır.

GEREÇ VE YÖNTEM: Çalışmaya Afyon Sağlık Bilimleri Üniversitesi Nefroloji Bilim Dalından takipli ileri evre 4,5,5d KBH hastalarından 32 tanesi dâhil edildi. Hastalar IV demir karboksimaltoz tedavisi uygulanan ve IV demir sükröz uygulananlar olmak üzere 2 gruba ayrıldı. Gruplar içerisinde demir replasmanı öncesi ve sonrasında kalsiyum, fosfor ve parathormon için yapılan toplam 4 ölçümün değişimine bakıldı. Analizler SPSS 26.0 (IBM Corp. 2019 IBM SPSS Statistics for Windows, version 26.0. Armonk, NY: IBM Corp.) programı kullanılarak yapılmıştır. Tüm p değerleri çift yönlü olup $p \leq 0,05$ olan değerler istatistiksel açıdan anlamlı kabul edildi.

BULGULAR: Demir sükröz ve demir karboksimaltoz grupları cinsiyet, yaş, KBH etyolojisi ve komorbiditeler açısından karşılaştırıldığında birbirine benzer bulundu. Çalışmanın başlangıcında hastalar laboratuvar parametreleri açısından karşılaştırıldığında hastaların üre, kreatinin, eGFH, sodyum, potasyum, AST, ALT, hemoglobin, trombosit, kalsiyum, fosfor ve parathormon düzeyleri birbirine benzer bulundu. Tedavi öncesi ve sonrası kalsiyum değerleri açısından bakıldığında demir karboksimaltoz grubunda kalsiyum düzeylerinin istatistiksel açıdan anlamlı değişkenlik gösterdiği ($p < 0.001$) tespit edilirken demir sükröz grubunda ise kalsiyum değerleri benzer ($p = 0.351$) bulundu. Demir karboksimaltoz grubu için yapılan post-hoc analizlerde tedavi öncesi kalsiyum düzeyi ile tedavinin 1. haftasındaki kalsiyum düzeylerinin ve tedavinin 1. ayı ile tedavinin 3. ayındaki kalsiyum düzeylerinin benzer olduğu, diğer tüm ölçümlerin ise birbirinden anlamlı olarak farklı olduğu tespit edildi. Demir replasman tedavilerinin fosfor üzerine etkilerine bakıldığında ise iki grupta da fosfor düzeyinde 3 aylık takiplerde istatistiksel açıdan anlamlı bir değişim olmadığı tespit edildi. Yine parathormon için yapılan analizlerde iki grubun da parathormon değerlerinin anlamlı olarak değişkenlik göstermediği tespit edildi.

SONUÇ: IV demir tedavilerinin KBH hastalarında kalsiyum, fosfor ve PTH düzeyleri üzerine etkileri olabileceği literatürdeki çalışmalar ve bizim çalışmamız tarafından desteklenmektedir. Bu etkiyi ortaya koyabilecek randomize, kontrollü, daha geniş katılımlı çalışmalara ihtiyaç vardır.

ANAHTAR KELİMELER: Evre 4-5-5D, Fosfor, Kalsiyum, Kronik Böbrek Yetmezliği, Parathormon, Parenteral (IV) Demir Replasmanı,



VII. ABSTRACT

OBJECTIVES: One of the most important problems that will affect the quality of life and even the progression of patients with CRF is the development of anemia. The aim of treating anemia and iron deficiency in patients with advanced CRF is to improve their symptoms and quality of life and potentially reduce their cardiovascular risks. Oral iron preparations are frequently used in the treatment, but intravenous iron replacement therapy is more frequently preferred nowadays because of the problems of tolerance of the drugs and the often unsatisfactory treatment response. has been started. In our study, it was planned to examine

the effects of IV iron preparations, which are frequently used in treatment, on calcium, phosphorus and parathormone levels.

MATERIALS AND METHODS: Thirty-two patients with advanced stage 4.5,5d CRF followed by Afyon Health Sciences University, Department of Nephrology were included in the study. The patients were divided into 2 groups as those who were treated with IV iron carboxymaltose and those who were treated with IV iron sucrose. The changes in a total of 4 measurements made for calcium, phosphorus and parathormone before and after iron replacement were examined within the groups. Analyzes were performed using SPSS 26.0 (IBM Corp. 2019 IBM SPSS Statistics for Windows, version 26.0. Armonk, NY: IBM Corp.). All p values were bidirectional and values with $p \leq 0.05$ were considered statistically significant.

RESULTS: When the iron sucrose and iron carboxymaltose groups were compared in terms of gender, age, CKD etiology and comorbidities, they were found to be similar. When the patients were compared in terms of laboratory parameters at the beginning of the study, urea, creatinine, eGFH, sodium, potassium, AST, ALT, hemoglobin, thrombocyte, calcium, phosphorus and parathormone levels of the patients were found to be similar. In terms of pre- and post-treatment calcium values, it was found that the calcium levels in the iron carboxymaltose group showed statistically significant variability ($p < 0.001$), while the calcium values in the iron sucrose group were found to be similar ($p = 0.351$). In the post-hoc analyzes performed for the iron carboxymaltose group, it was determined that the pre-treatment calcium level and the calcium levels in the 1st week of the treatment and the calcium levels in the 1st month of the treatment and the 3rd month of the treatment were similar, while all other measurements were significantly different from each other. When the effects of iron replacement therapies on phosphorus were examined, it was determined that there was no statistically significant change in phosphorus levels in both groups at 3-month follow-ups. Again, in the analyzes made for parathormone, it was determined that the parathormone values of both groups did not vary significantly.

CONCLUSION: It is supported by studies in the literature and our study that IV iron treatments may have effects on calcium, phosphorus and PTH levels in CKD patients. Randomized, controlled studies with larger participation are needed to demonstrate this effect.

KEY WORDS: Calcium, Chronic Kidney Disease, Parathormon, Parenteral(IV) iron replacement, , Phosphorus, Stage 4-5-5D



VIII. KAYNAKLAR

1. Zeidan A, Bhandari S, Et Al. Anemia İn Peritoneal Dialysis Patients; İron Repletion, Current And Future Therapies.
2. Coresh J, Selvin E ,Stevens L, Et Al. See More Prevalence Of Chronic Kidney Disease İn The United States (Journal Of The American Medical Association (2007) 298(17) 2038-2047)
3. Jain A, Blake P ,Cordy P Et Al. See More. Global Trends İn Rates Of Peritoneal Dialysis (Journal Of The American Society Of Nephrology (2012) 23(3) 533-544)
4. Seyahi N, Ates K ,Süleymanlar G. Current Status Of Renal Replacement Therapies İn Turkey: Summary Of Turkish Society Of Nephrology Registry 2016 Report (Turkish Nephrology, Dialysis And Transplantation Journal (2018) 27(2) 133-139)
5. Tekin Akpolat, Cengiz Utaş. Böbrek Yetmezliği Genel Bilgiler-Türk Nefroloji Derneği

6. Levey A, Coresh J ,Bolton K Et Al. See More. K/DOQI Clinical Practice Guidelines For Chronic Kidney Disease: Evaluation, Classification, And Stratification (American Journal Of Kidney Diseases)
7. Türkiye’de Nefroloji, Diyaliz Ve Transplantasyon Registry Of The Nephrology, Dialysis And Transplantation In Turkey Registry 2018-T.C. Sağlık Bakanlığı ve Türk Nefroloji Derneği Ortak Raporu Ministry Of Health And Turkish Society Of Nephrology Joint Report
8. Türkiye’de Nefroloji, Diyaliz Ve Transplantasyon Registry Of The Nephrology, Dialysis And Transplantation In Turkey Registry 2019-T.C. Sağlık Bakanlığı ve Türk Nefroloji Derneği Ortak Raporu Ministry Of Health And Turkish Society Of Nephrology Joint Report
9. National Institutes of Health, National Institutes of Diabetes & Digestive & Kidney Disease D of KU& HD. USRDS 2013 Annual Data Report: Atlas of Chronic Kidney Disease and End-Stage Renal Disease in the United States. Natl Institutes Heal Natl Inst Diabetes Dig Kidney Dis. 2013;1–26
10. Lazarus JM, Brenner BM. Chronic Renal Failure. Fauci AS, Braunwald E, Isselbacher KJ, Wilson JD, Martin JB, Kasper DL, Hauser SL, Longo DL (editors): Harrison's Principles of Internal Medicine. 14th edition. The McGraw-Hill Companies, Inc USA. 1998; pp:1513-20.
11. Tanrıverdi MH, Karadağ A, Hatipoğlu EŞ. Derleme. Konuralp Tıp Derg. 2010;2(2):27–32.
12. Çetinkaya S, Nur N, Ayvaz A, Özdemir D. Bir Üniversite Hastanesinde Hemodiyaliz Ve Sürekli Ayaktan Periton Diyalizi Hastalarında Depresyon, Anksiyete Düzeyleri Ve Stresle Başa Çıkma Tutumları. Nöropsikiyatri Arşivi. 2008; 45(3): 78-84.
13. Daugirdas JT, Blake PG. Ing TS. Psikoloji ve Rehabilitasyon. Bozfakioğlu S (Editör). Diyaliz El Kitabı. 3. Baskı, Güneş Kitapevi, Ankara. 2003; 413-4.
14. Alavi NM, Aliakbarzadeh Z, Sharifi K. Depression, anxiety, activities of daily living, and quality of life scores in patients undergoing renal replacement therapies. Transplant Proc. 2009 Nov; 41(9): 3693-6.
15. Akman B, Ozdemir FN, Sezer S et al. Depression levels before and after renal transplantation. Transplant Proc. 2004; 36: 111-3.
16. Tossani E, Cassano P, Fava M. Depression and renal disease. Semin Dial. 2005; 2: 73-81.
17. Lew SQ, Pirainot B. Quality of life and psychological issues in peritoneal dialysis patients. Semin Dial. 2005; 2: 119-23.
18. Ülkü Ü. (1996) Renal Replasman Tedavisine Giriş, Aktüel Tıp Dergisi, 2, 188-189.
19. Harrison TR. Harrison’s Principles of Internal Medicine. Vol. 53, Journal of Chemical Information and Modeling. 2013. 1689-1699 p.
20. Gold RS, Bowman S. The codes for chronic kidney disease. Help in distinguishing between renal failure and renal insufficiency. J AHIMA. 2006 Jan;77(1):76–8.
21. O’Hare AM, Bertenthal D, Covinsky KE, Landefeld CS, Sen S, Mehta K. Mortality risk stratification in chronic kidney disease: one size for all ages? J Am Soc Nephrol. 2006 Mar;17(3):846–53.
22. Renal Replasman Tedavileri İçin Hasta Seçim Kriterleri Criteria Of Patient Selection For Renal Replacement Therapies N. Yılmaz Selçuk Atatürk Üniversitesi Tıp Fakültesi İç Hastalıkları Anabilim Dalı Nefroloji Bilim Dalı, ERZURUM
23. Akpolat T, Utaş C, Süleymanlar G. Nefroloji El Kitabı. 2007. 324-39 p.
24. Daugirdas JT, Blake P, Ing TS, Blagg C. Handbook of Dialysis, Fourth Edition. Dial Transplant. 2007;36(6):322–322.

25. Vural A., Arık N.(ed) (2001) Hemodiyaliz, Nefroloji (1. Baskı) İstanbul, Deniz Matbaacılık, 225-238.
26. Utaş C. , Akpolat T. Diyaliz Genel Bilgileri, “Hemodiyaliz Hemşire El Kitabı”(3. Baskı) İstanbul, Güzel Sanatlar Matbaası A.Ş., 29-38.
27. Tokgöz B. Kronik böbrek yetmezliğinde renal replasman tedavileri. Türkiye Klinikleri J Int Med Sci 2005, 1(21): 82-7.
28. Turgan Ç, Zingroff J. Kronik Böbrek Yetmezliği. Çağlar Ş (Editör). Klinik Nefroloji. Hacettepe Üniversitesi Yayınları, Ankara. 1995: 279-86.
29. Erek, E. Diyaliz Tedavisi. Nobel Tıp Kitabevleri, İstanbul. 1995: 309-15.
30. Sakai K. Dialysis membranes for blood purification. Front Med Biol Eng. 2000; 10(2): 117-29.
31. Daugirdas JT, Ing TS. Complications during hemodialysis. Handbook of Dialysis. Little, Brown and Company, Boston 1994; pp: 149-68.
32. Mackenzie TA, Zawada ET Jr, Stacy WK. Hemodialysis. Basic principles and practice. Postgrad Med. 1985 Jan; 77(1): 95-101, 104.
33. Davison AM. , Jacobs C, Kjellstrand CM, Koch KM, Winchester JF (Editors). Options In Renal Replacement Therapy. Replacement Of Renal Function By Dialysis. Kluwer Academic Publishers, Dordrecht, 1996; pp:1304-15.
34. Korevaar JC, Merkus MP, Jansen MA, Dekker FW, Boeschoten EW, Krediet RT. NECOSAD-study group. Validation of the KDQOL-SF: A Dialysis-Targeted Health Measure. Qual Life Res. 2002 Aug; 11(5): 437-47.
35. WEB_1,(2021), <http://www.tsn.org.tr/folders/file/registry%20kitap.pdf> (15.03.2021)
36. Eiam-Ong S, Sitprija V. Comorbidities In Patients With End-Stage Renal Disease In Developing Countries. Artif Organs. 2002 Sep; 26(9): 753-6.
37. Goldman L, Schafer AI. Goldman’s Cecil Medicine:Twenty Fourth Edition. Vols. 1–2, Goldman’s Cecil Medicine: Twenty Fourth Edition. 2012. 1-2569 p.
38. Valderrabano F, Jofre R, Lopez-Gomez JM. Quality Of Life In End-Stage Renal Disease Patients. Am J Kidney Dis. 2001;38(3):443–64.
39. Jameson MD, Wiegmann TB. Principles, Uses, And Complications Of Hemodialysis. Med Clin North Am. 1990 Jul; 74(4): 945-60.
40. Daugirdas JT, Blake P, Ing TS, Blagg C. Handbook of Dialysis, Fourth Edition. Dial Transplant. 2007;36(6):322–322.
41. Gokal R, Mallick NP. Peritoneal Dialysis. Vol. 353, Lancet. 1999. p. 823–8.
42. Sevinc M, Ortazo M, Ünsal A. Periton Diyalizi Fizyolojisi ve Yöntemleri. Türkiye Klinikleri 1–5, 2019.
43. Twardowski ZJ. Peritoneal Dialysis Glossary III. Advances In Peritoneal Dialysis Conference on Peritoneal Dialysis 6: 47–49, 1990.
44. Teitelbaum I, Burkart J. Peritoneal Dialysis. American Journal of Kidney Diseases 42: 1082–1096, 2003.
45. Andreoli MCC, Totoli C. Peritoneal Dialysis. Revista da Associacao Medica Brasileira (1992) 66Suppl 1: s37–s44, 2020.
46. Kaynar K, Ulusoy Ş. Periton Diyalizi Tipleri. Türk Nefroloji Diyaliz ve Transplantasyon Dergisi 16: 31–33, 2007.
47. Bakewell AB, Higgins RM, Edmunds ME. Quality Of Life In Peritoneal Dialysis Patients: Decline Over Time And Association With Clinical Outcomes. Kidney Int. 2002;61(1):239–48.
48. Kasiske BL, Zeier MG, Chapman JR, Craig JC, Ekberg H, Garvey CA. KDIGO Clinical Practice Guideline For The Care Of Kidney Transplant Recipients: A summary. Vol. 77, Kidney International. 2010. p. 299–311.

49. Wolfe RA, Ashby VB, Milford EL, Ojo AO, Ettenger RE, Agodoa LY. Comparison Of Mortality In All Patients On Dialysis, Patients On Dialysis Awaiting Transplantation, And Recipients Of A First Cadaveric Transplant. *N Engl J Med.* 1999;341(23):1725–30.
50. Uzm. Dr.Gülçin Kantarcı et al. Kronik Böbrek Yetmezliğinde Anemi Etyopatogenezi
51. Dr. Şule ŞENGÜL, Dr. Şehsuvar ERTÜRK , Nefroloji BD. Renal Anemia , Ankara Üniversitesi Tıp Fakültesi, ANKARA-Türkiye Klinikleri *J Nephrol-Special Topics.* 2008;1(2):18-23)
52. WEB_2(2021) ,Tekin AKPOLAT, Cengiz UTAŞ: Anemi NEFROLOJİ.ORG.TR
53. Kılavuzlar: Kidney Disease: Improving Global Outcomes (KDIGO). Clinical Practice Guidelines and Clinical Practice Recommendation for Anemia in Chronic Kidney Disease, *Am J Kidney Dis* 2006, 47: 17-85.
54. National Kidney Foundations- Kidney Disease Outcomes Quality Initiatives (NKF/KDOQI). Clinical Practice Guidelines and Clinical Practice Recommendations For Anemia In Chronic Kidney Disease. *Am J Kidney Dis* 2006, 47: 17-85. United States Renal Data System. USRDS 2013 Annual Data Report: Atlas of Chronic Kidney Disease and End-Stage Renal Disease In the United States. <http://www.usrds.org/atlas13.aspx>
55. Parfrey PS, Foley RN. The Clinical Epidemiology Of Cardiac Disease In Chronic Disease In Chronic Renal Failure. *J Am Soc Nephrol* 1999, 10: 1606-15.
56. Astor BC, Arnett DK, Brown A, Coresh J. Association Of Kidney Function And Hemoglobin With Left Ventricular Morphology Among African American: The Atherosclerosis Risk in Communities (ARIC) study. *Am J Kidney Dis* 2004, 43: 836-45.
57. Frank H, Heusser K, Höffken B, Huber P, Schmieder RE, Schobel HP. Effect Of Erythropoietin On Cardiovascular Prognosis Parameters In Hemodialysis Patients. *Kidney Int* 2004, 66: 832-40.
58. Martinez-Vea A, Marcas L, Bardajı A, Romeu M, Gutierrez C, Garcia C, Compte T, Nogues R, Peralta C, Giralt M. Role Of Oxidativestress In Cardiovascular Effects Of Anemia Treatment With Erythropoietin In Predialysis Patients With Chronic Kidney Disease. *Clin Nephrol* 2012, 77: 171-81.
59. Van der Meer P, Lipsic E, Henning RH, de Boer RA, Suurmeijer AJ, van Veldhuisen DJ, van Gilst WH. Erythropoietin Improves Left Ventricular Function And Coronary Flow In An Experimental Model Of Ischemia-Reperfusion Injury. *Eur Heart J* 2004, 6: 853-9
60. McClellan W, Aronoff SL, Bolton WK, Hood S, Lorber DL, Tang KL, Tse TF, Wasserman B, Leiserowitz M. The Prevalence Of Anemia In Patients With Chronic Kidney Disease. *Curr Med Res Opin* 2004, 20: 1501-10.
61. Foley RN, Parfrey PS, Harnett JD, Kent GM, Murray DC, Barre PE. The Impact Of Anemia On Cardiomypathy Morbidity And Mortality In End Stage Renal Disease. *Am J Kidney Dis* 1996, 28: 53-4
62. Chatterjee PK. Pleiotropic Renal Actions Of Erythropoietin. *Lancet* 2005, 365:1890-2.
63. Barnicki P, Kowalczyk M, Rysz J. The Influence Of The Pleiotropic Action Of Erythropoietin And Its Derivatives On Nephroprotection. *Med Sci Monit* 2013; 19: 599- 605.
64. McGonigle RJS, Wallin JD, Caro J. Erythropoietin Deficiency And Inhibition Of Erythropoiesis In Renal Insufficiency. *Kidney Int* 1984, 25: 437-44.
65. Goicoechea M, Vazquez MI, Ruiz MA, Gomez-Campdera F, Perez-Garcia R, Valderrabano F. Intravenous Calcitriol Improves Anaemia And Reduces The Need For Erythropoietin In Haemodialysis Patients. *Nephron* 1998, 78: 23-7.

66. Hall M. Hematological Disorder Od Chronic Kidney Disease. In: Barret J, Harris K, Topham P, eds. Oxfort Desk Referance Nephrology. 1th ed. United States: Oxfort university Press 2009; 426-31.
67. Coyne DW. Hecpidin: Clinical Utility As A Diagnostic Tool And Therapeutic Target. *Kidney Int* 2011, 80: 240-4.
68. Herl WH, Cavil L, Macdougall IC, Schaefer RM, Sunderplassmann G. How İs Diagnose And Correct İron Deficiency During R-Huepo Therapy- A Consensus Report. *Nephrol Dial Transplant* 1996, 11: 246-50.
69. Suominen P, Punnonen K, Rajamâki A, Irjala K. Evaluation Of New İmmunoenzymometric Assay For Measuring Soluble Transferrin Receptor To Detect İron Deficiency İn Anemic Patients. *Clinical Chemistry* 1997, 43: 1641-6.
70. Fishbane S, Wagner J. Sodium Ferric Gluconate Complex İn The Treatment Of İron Deficiency For Patients On Dialysis. *Am J Kidney Dis* 2001, 37: 879-83.
71. Fishbane S. Et Al. Safety İron Manegement. *Am J Kidney Dis* 2003, 41: 18-26.
72. Spinowitz BS, Kausz AT, Baptista J, Noble SD, Sothinathan R, Bernardo MV, Brenner L, Pereira BJ. Ferumoxytol For Treating İron Deficiency Anemia İn CKD. *J Am Soc Nephrol* 2008, 19: 1599-605.
73. Berns JS. Reviews. Should the Target Hemoglobin for Patients with Chronic Kidney Disease Treated with Erythropoietic Replacement Therapy be Changed? *Sem in Dial* 2005, 18: 22-9.
74. Kaufman JS, Reda DJ, Fye CL, Goldfarb DS, Henderson WG, Kleinman JG, Vaamonde CA. Subcutaneous Compared With İntravenous Epoetin İn Patients Receiving Hemodialysis. Department of Veterans Affairs Cooperative Study Group on Erythropoietin in Hemodialysis Patients. *N Engl J Med* 1998, 339: 578-83.
75. Gahl GM, Eckardt KU. Erythropoietin 1997: A Brief Update. *Perit Dial Int* 1997, 17: 84-90.
76. Seyahi N, Ateş K, Süleymanlar G. Türkiye’de Renal Replasman Tedavilerinin Güncel Durumu: Türk Nefroloji Derneği Kayıt Sistemi 2016 Yili Özet Raporu. *Turkish Nephrol Dial Transplant J.* 2017;26(2):154–60.
77. Agarwal R, Rizkala AR, Bastani B, Kaskas MO, Leehey DJ, Besarab A. A Randomized Controlled Trial Of Oral Versus İntravenous İron İn Chronic Kidney Disease. *Am J Nephrol.* 2006;26:445-54.
78. Emel Işıktaş Sayılar Et Al. The İmpact Of Ferric Carboxymaltose Treatment On Serum Phosphorus Levels İn Chronic Kidney Disease, Ufuk Üniversitesi Tıp Fakültesi Dr. Rıdvan Ege Hastanesi, Nefroloji Bilim Dalı, Ankara, Turkey *Cukurova Medical Journal* 2021;46(1):266-272
79. Wolf M, Koch TA, Bregman DB. Effects Of İron Deficiency Anemia And İts Treatment On Fibroblast Growth Factor 23 And Phosphate Homeostasis İn Women. *J Bone Miner Res* 2013;28:1793-803.
80. Wolf M, White KE. Coupling Fibroblast Growth Factor 23 Production And Cleavage: İron Deficiency, Rickets, And Kidney Disease. *Curr Opin Nephrol Hypertens* 2014;23:411-9.
81. Effects of Iron Isomaltoside vs Ferric Carboxymaltose on Hypophosphatemia in Iron-Deficiency Anemia: Two Randomized Clinical Trials)
82. Shamida T, Mizutani S, Muto T, Yoneya T, Hino R, Takeda S, Takeuchi Y, Fujita T, Fukumoto S, Yamashita T. Klonlama Ve FGF23'ün Tümör Kaynaklı Osteomalazinin Nedensel Bir Faktörü Olarak Karakterizasyonu. *PNAS* 2001. 98 . (10.1073/pnas.101545198)).

83. Hardy S, Vandemergel X. Klinik Uygulamada İntravenöz Demir Uygulaması Ve Hipofosfatemi . International Journal of Rheumatology 2015. 2015 468675 (10.1155/2015/468675)
84. Eseoghene Ifie, Samson O Oyibo, Hareesh Josh, Olugbenro O Akintade) Et Al. Symptomatic Hypophosphataemia After İntravenous İron Therapy: An Underrated Adverse Reaction
85. Esra Terzi Demirsoy Et Al. Incidence of Hypophosphatemia after Ferric Carboxymaltose Treatment: Single Center Experience
86. Charytan C, Bernardo MV, Koch TA, Butcher A, Morris D, Bregman DB. Intravenous Ferric Carboxymaltose Versus Standard Medical Care İn The Treatment Of İron Deficiency Anemia İn Patients With Chronic Kidney Disease: A Randomized, Activecontrolled, Multi-Center Study. Nephrol Dial Transplant. 2013;28:953-64.
87. Wolf M, Chertow GM, Macdougall IC, Kaper R, Krop J, Strauss W. Randomized Trial Of İntravenous İron-İnduced Hypophosphatemia. JCI Insight. 2018;3(23). ,
88. Prats M, Font R, Garcia C, Cabre C, Jariod M, Veal AM. Effect Of Ferric Carboxymaltose On Serum Phosphate And C-Terminal FGF23 Levels İn Nondialysis Chronic Kidney Disease Patients: Post-Hoc Analysis Of A Prospective Study. BMC Nephrol.
89. Schouten BJ, Hunt PJ, Livesey JH, Frampton CM, Soule SG. FGF23 Elevation And Hypophosphatemia After İntravenous İron Polymaltose: A Prospective Study. J Clin Endocrinol Metab. 2009;94:2332-7
90. John A. Glaspy, Myles Wolf, William E. Strauss. İntravenous Iron-Induced Hypophosphatemia: An Emerging Syndrome
91. Myles Wolf, Glenn M Chertow, Iain C Macdougall, Robert Kaper, Julie Krop, William Strauss. Randomized Trial Of İntravenous İron-İnduced Hypophosphatemia