



**T.C.
AYDIN ADNAN MENDERES ÜNİVERSİTESİ
TIP FAKÜLTESİ
İÇ HASTALIKLARI ANABİLİM DALI**

**PERİTON DİYALİZİ HASTALARINDA
FRAKSİYONEL SODYUM GERİ EMİLİMİ İLE
ANEMİ ARASINDAKİ BAĞINTININ
RETROSPEKTİF DEĞERLENDİRİLMESİ**

DR. OKSANA ACINAN

UZMANLIK TEZİ

DANIŞMAN

PROF. DR. HAKAN AKDAM

AYDIN-2024

TEŞEKKÜRLER

Tez sürecimde sonsuz destekleri ve bana ayırdığı zaman için çok kıymetli hocam ve tez danışmanım sayın **Prof. Dr. Hakan AKDAM**'a,

Anabilim Dalı Başkanımız hocam sayın **Prof. Dr. İrfan YAVAŞOĞLU** başta olmak üzere uzmanlık eğitimi sürecimde üzerimde emeği olan saygıdeğer hocalarıma,

Eğitim esnasında çalışma fırsatı bulduğum bütün asistan arkadaşlarıma,

Hastaların ölçüm ve tetkiklerinin düzenli yürütülmesine katkılarından dolayı Hemşire Özgül ÖZBEK ve Hemşire Nuriye GÜLGÜN'e,

Eğitim sürecimde en büyük fedakârlıkları yapan küçük kahramanlarım, biricik evlatlarım Alisa ve Kiana'ya,

Herzaman yanımda olan ve en zor anlarımda desteklerini esirgemeyen kıymetli eşim Barış'a,

Sonsuz teşekkürlerimi sunuyorum.

Dr. Oksana ACINAN

Aydın, 2024

İÇİNDEKİLER

TEŞEKKÜRLER.....	i
TABLolar DİZİNİ.....	iv
ŞEKİLLER DİZİNİ.....	v
SİMGELER VE KISALTMALAR DİZİNİ	vi
ÖZET	viii
SUMMARY.....	x
1. GİRİŞ VE AMAÇ.....	1
2. GENEL BİLGİLER.....	3
2.1. Kronik Böbrek Hastalığı	3
2.1.1. Kronik Böbrek Hastalığının Tanımı	3
2.1.2. Kronik Böbrek Hastalığının Evreleri	5
2.1.3. Kronik Böbrek Hastalığının Epidemiyolojisi.....	6
2.1.4. Kronik Böbrek Hastalığının Risk Faktörleri	10
2.1.5. Kronik Böbrek Hastalığı Etiyolojisi.....	11
2.1.6. Kronik Böbrek Hastalığının Patofizyolojisi.....	12
2.1.7. Kronik Böbrek Hastalığının Belirtisi ve Bulguları	14
2.2. Kronik Böbrek Hastalığında Anemi.....	15
2.2.1. Kronik Böbrek Hastalığında Anemi Epidemiyolojisi	15
2.2.2. Kronik Böbrek Hastalığında Anemi Fizyopatolojisi	16
2.2.2.1. Hipoksi İndüklenebilir Faktör Sistemi	16
2.2.2.2. Kronik Bobrek Hastalığında EPO Üretimi.....	17
2.2.2.3. Kronik Böbrek Hasatalığında Demir Metabolizması	18
2.3. Böbrek Yerine Koyma Tedavileri.....	19

2.3.1. Periton Diyalizi	19
2.4. Sodyum Yeniden Geri Emilimi Ile Eritropoetin Üretimi Arasındaki İlişki	20
3. GEREÇ VE YÖNTEM.....	22
3.1. Hasta Seçimi	22
3.2. Laboratuvar İnceleme	22
3.3. İstatistiksel Yöntemler	23
3.4. Etik.....	24
4. BULGULAR	25
5. TARTIŞMA	31
6. SONUÇ VE ÖNERİLER	39
KAYNAKLAR	41
EKLER.....	54

TABLÖLAR DİZİNİ

Tablo I. Kronik böbrek hastalığının tanımı ve ayırıcı özellikleri	4
Tablo II. Kronik böbrek hastalığının evreleri	5
Tablo III. Kronik böbrek hastalığı evrelemesi ve prognozu	6
Tablo IV. Kronik böbrek hastalığının risk faktörleri	10
Tablo V. Türkiyede Evre 5 KBH'nın Etyolojik Dağılımı	12
Tablo VI. Kronik böbrek hastalığının belirti ve bulguları	14
Tablo VII. Anemi Prevalansı.....	15
Tablo VIII. Hastaların sosyodemografik özelliklerinin dağılımı	25
Tablo IX. Hastaların hematolojik ve renal değerleri	28
Tablo X. Ortalama hemoglobinin diğer parametreler ile korelasyonu	29
Tablo XI. Ortalama darbepoetin dozu diğer parametreler ile korelasyonu	30
Tablo XII. Ortalama hemoglobin değerinin regresyon analizi.....	30

ŞEKİLLER DİZİNİ

Şekil 1. Cinsiyet Dağılımı	7
Şekil 2. Yerleşim Yerlerine Göre KBH Prevelansı	8
Şekil 3. Coğrafi Bölgelere Göre Kronik Böbrek Hastalığı Prevelansı	8
Şekil 4. Türkiye’de KBH Evrelerine Göre KBH Oranları	9
Şekil 5. Türkiye’de Son Dönem Böbrek Yetmezliği İnsidans Ve Prevalansının Yıllara Göre Değişimi	9
Şekil 6. 2001-2014 Yılları Arasında SDBH Prevalansında En Fazla Yüzde Artışı Olan Ülke	10
Şekil 7. Böbrek hastalığının etiyolojik dağılımı.....	26
Şekil 8. Cinsiyte göre ortalama hemoglobin değeri	27
Şekil 9. Cinsiyte göre anemi sıklığı.....	27

SİMGELER VE KISALTMALAR DİZİNİ

ACR	Albumin- Kreatinin Oranı (Albumine-Creatinine Ratio)
APD	Aletli Periton Diyalizi
CkiD	Çocuklarda Kronik Böbrek Hastalığı
CrCl	Kreatinin Klirensi
CRP	C-Reaktif Protein
CREDIT	Böbrek Hastalığı Prevalansı Araştırması (Chronic Renal Disease in Turkey)
DM	Diyabetes Mellitus
FR_{Na}	Fraksiyonel Sodyum Geri Emilimi
GFH	Glomerüler filtrasyon hızı
Hb	Hemoglobin
HbA1c	Glike Hemoglobin
HIF	Hipoksi ile İndüklenebilir Faktör
KBH	Kronik Böbrek Hastalığı
KDIGO	Böbrek Hastalıkları Küresel Sonuçların İyileştirilmesi (Kidney Disease Improving Global Outcomes)
Kt/V	Fraksiyonel Üre Kleransı Oranı
Na	Sodyum
NHANES	Ulusal Sağlık ve Beslenme Muayene Anketi (National Health and Nutrition Examination Survey)
nPKH	normalize Protein Katabolik Hızı

ODPKBH	Otozomal Dominant Polikistik Böbrek Hastalığı
PD	Periton Diyalizi
PHD	Prolilhidroksilaz
PTH	Parathormon
SAPD	Sürekli Ayaktan Periton Diyalizi
SDBH	Son Dönem Böbrek Hastalığı
SPSS-22	Sosyal Bilimler İçin İstatistik Paketi
TND	Türk Nefroloji Derneği

ÖZET

Amaç-Hipotez: Kronik böbrek hastalığının EPO eksikliğinin, GFH'deki azalmanın ve bunu takiben böbrek dokusunda FR_{Na} ve oksijen talebindeki azalmanın, doku oksijen düzeyinin EPO üretimi için tetik noktanın üzerine çıkmasının fonksiyonel bir sonucu olabileceği ileri sürülmektedir. Kronik böbrek yetmezliğinde FR_{Na} 'nın azalmasına paralel olarak EPO üretimi de azalır. Çalışmamız, değişken derecelerde rezidüel böbrek fonksiyonu olan PD'deki bir grup SDBH hastasında böbrek fonksiyonu sonucu oluşan FR_{Na} ile EPO eksikliğinin bir sonucu olarak anemi arasındaki ilişkiyi değerlendirmek üzere tasarlandı.

Yöntem: Aydın Adnan Menderes Üniversitesi Uygulama ve Araştırma Hastanesi Nefroloji polikliniğimizde rutin kontrol altındaki 40 Periton hastası çalışmaya alındı. Hastalar retrospektif olarak değerlendirilmiştir. Hastaların 0. ay, 6. ay ve 12. ayda yapılan PD kreatinin klirensi, Kt/V , nPKH, rezidüel renal fonksiyonu sonuçları kaydedildi ve sonuçların ortalama değerleri hesaplandı. 0. ay, 6. ay ve 12. ayda hastalara ait serum üre, kreatinin, glukoz, albumin, hemogram parametreleri, demir parametreleri, PTH, CRP kaydedildi. Toplanan 24 saatlik idrar örneklerinden 0, 6 ve 12. ay Na , kreatinin değerleri ölçüldü ve FR_{Na} , üre klirensi ortalama değerleri hesaplandı. 0, 6 ve 12. ay EPO dozları kaydedildi, üçe bölünerek ortalama dozları hesaplandı. Glomerüler filtrasyon hızı, iki klirens formülü ile saptandı. Kronik böbrek hastalığında kreatinin tübüler sekresyonunun artması, GFH tahmini için $CrCl$ 'nin geçerliliğini azalttığından, GFH'yi belirlemek için üre ve kreatinin klerensinin ortalaması hesaplandı ve $GFH_{ortalama}$ olarak ifade edildi. 24 saatlik idrarda belirtilen formüle göre FR_{Na} hesaplandı. Hemoglobin seviyelerindeki farklılıkları dikkate almak için EPO dozu ile Hb seviyesinin çarpımı ile 12 g/dL'ye göre ayarlanma yapıldı ve $EPO \text{ dozu} \times Hb / 12$ sonucu olarak kullanıldı. İstatiksel değerlendirmede SPSS-22 programı kullanıldı, p değeri $<0,05$ anlamlı kabul edilmiştir.

Bulgular: Hastaların ortalama yaşı $51,18 \pm 17,1$ iken, ortanca değeri 55,5 saptandı. Kadın hasta erkek hasta sayısından yaklaşık 1,5 kat daha fazlaydı. Periton diyalizi hastalarında KBH etiyolojisinde en sık %20 oranlarla diabetes mellitus ve hipertansiyon olarak saptandı. %35 inde etiyolojik nedeni tespit edilemedi. Hastaların ortalama Hb değeri cinsiyete göre karşılaştırıldığında kadın hastalarda ortalama Hb $11,07 \pm 0,84$, erkek hastalarda $11,43 \pm 1,29$ g/dL olarak saptandı. Ortalama Hb'in diğer parametreler Darbepoetin dozu ($r = -0,632$,

$p<0,001$) ile ters yönde orta düzeyde; $EPO \times Hb /12$ ($r=-0,521$, $p=0,001$) ve serum kreatinin ($r=-0,396$, $p=0,011$) ile ters yönde zayıf düzeyde; $FR_{Na-GFH\text{Ortalama}}$ ($r=0,405$, $p<0,009$) , FR_{Na} ($r=0,406$, $p=0,009$) , filtrenmiş Na ($r=0,405$, $p<0,010$) , filtrenmiş $Na_{GFH\text{Ortalama}}$ ($r=0,405$, $p=0,009$) , idrar kreatinin klirensi (mL/dk) ($r=0,422$, $p=0,007$) , $GFH_{Ortalama}$ ($r=-0,393$, $p<0,012$) ve Kt/V ($r=0,363$, $p=0,021$) ile zayıf düzeyde aynı yönde korelasyon saptandı.

Ortalama Darbepoetin dozu serum kreatinin ($r=0,401$, $p=0,010$) ile aynı yönde zayıf düzeyde, filtrenmiş Na ($r= - 0,377$, $p= 0,016$), filtrenmiş $Na_{GFH\text{Ortalama}}$ ($r= - 0,342$, $p=0,031$), ve kreatinin klirensi ($r=- 0,365$, $p=0,021$), $GFH_{Ortalama}$ ($r= -0,316$, $p=0,047$) ile ters yönde zayıf düzeyde korelasyon saptandı. Darbepoetin dozu ile $FR_{Na-GFH\text{Ortalama}}$, ve FR_{Na} arasında korelasyon saptanmadı.

Periton diyalizi hastalarında Hb düzeyine etki eden faktörlerin belirlenmesi için çoklu regresyon analizi yapıldı. Ortalama Hb düzeyinin bağımsız belirteci idrar kreatinin klirensi yani reziduel renal fonksiyon olduğu tespit edildi.

Sonuç: Bu çalışmada EPO dozu ve $GFH_{Ortalama}$ ile negatif zayıf düzeyde bir korelasyon bulduk ancak EPO dozu ile FR_{Na} arasında korelasyon yoktu. Ancak Hb düzeyleri ile FR_{Na} , Filtrenmiş Na ve serum kreatinin arasında zayıf bir pozitif korelasyon bulduk. Bu bulgu, aneminin böbrek fonksiyonlarının bozulmasıyla kötüleştiği yönündeki önceki bulguları doğruluyor ve SDBH'deki EPO üretiminin böbrek fonksiyonuyla bağlantılı olduğu teorisini destekleyebilir.

Anahtar kelimeler: Kronik böbrek hastalığı, Anemi, Eritropoetin , Fraksiyonel Na geri Emilimi, GFH

SUMMARY

Aim-Hypothesis: It is suggested that anemia in chronic renal failure (CRF) may be a functional consequence of EPO deficiency, the decrease in glomerular filtration rate (GFR) and the subsequent decrease in FR_{Na} and oxygen demand in kidney tissue, as the tissue oxygen level rises above the trigger point for EPO production. In chronic renal failure, erythropoietin production decreases in parallel with the decrease in fractional sodium reabsorption. Our study was designed to evaluate the relationship between FR_{Na} as a result of renal function and anemia as a result of erythropoietin deficiency in a group of ESRD patients on PD with varying degrees of residual renal function.

Method: Forty PD patients under routine control in Aydın Adnan Menderes University Research Hospital Nephrology outpatient clinic were included in the study. The patients were evaluated retrospectively. At 0th, 6th and 12th months creatinine clearance, Kt/V, nPCR were recorded and the average values of the results were calculated. Serum urea, creatinine, glucose, albumin, hemogram parameters, iron parameters, PTH, CRP were recorded. From the 24-hour urine samples collected at 0th, 6th and 12th months, sodium and creatinine were measured and the average values of FR_{Na} and urea clearance were calculated. At 0th, 6th and 12th months erythropoietin doses were recorded and average parameter were calculated by dividing by three. Glomerular filtration rate was determined by two formulas. Since increased creatinine tubular secretion in chronic kidney disease reduces the validity of CrCl for estimating GFR, the average of urea and creatinine clearance was calculated to determine GFR and expressed as GFR_{Mean} . Fractional Na reabsorption was calculated in 24-hour urine samples according to the specified formula. To account for differences in Hb levels, adjustment was made to 12 g/dL by multiplying the EPO dose and the Hb level and used the result as $EPO\ dose \times Hb/12$. SPSS-22 program was used for statistical evaluation. A p value <0.05 was considered as significant.

Results: While the average age of the patients was 51.18 ± 17.1 , the median value was 55.5. The number of female patients was approximately 1.5 times more than male patients. The most common etiology of CKD in peritoneal dialysis patients was Diabetes Mellitus and Hypertension with a rate of 20%, postrenal causes were detected with a frequency of 12.5%, glomerular disease with a frequency of 7.5%, and ADPKD with a frequency of 5%, respectively. The etiological cause could not be determined in 35% of cases. When the

average hemoglobin value of the patients was compared according to gender, the average hemoglobin value was found to be 11.07 ± 0.84 in female patients and 11.43 ± 1.29 g/dL in male patients. There was found a moderate negative correlation between hemoglobin values and Darbepoetin dose ($r = -0.632$, $p < 0.001$); a weak negative correlation between hemoglobin levels and EPOxHb/12 ($r = -0.521$, $p = 0.001$) and serum creatinine ($r = -0.396$, $p = 0.011$); a weak positive correlation between hemoglobin levels and $FR_{Na-GFH_{Mean}}$ ($r = 0.405$, $p < 0.009$), FR_{Na} ($r = 0.405$, $p < 0.009$), filtered Na ($r = 0.405$, $p < 0.010$), Filtered Na $_{GFH_{Mean}}$ ($r = 0.405$, $p = 0.009$), urine creatinine clearance (mL/min) ($r = 0.422$, $p = 0.007$), GFH_{Mean} ($r = -0.393$, $p < 0.012$) and Kt/V ($r = 0.363$, $p = 0.021$). A weak positive correlation was detected between Darbepoetin dose and serum creatinine ($r = 0.401$, $p = 0.010$) and there was a weak negative correlation between Darbepoetin dose and filtered Na ($r = -0.377$, $p = 0.016$), filtered Na $_{GFH_{Mean}}$ ($r = -0.342$, $p = 0.031$), creatinine clearance ($r = -0.365$, $p = 0.021$) and GFH_{Mean} ($r = -0.316$, $p = 0.047$). No correlation was detected between the darbepoetin dose and $FR_{Na-GFH_{Mean}}$ and FR_{Na} .

Conclusion: In this study we found a weak negative correlation between EPO dose and CrCl and GFH_{Mean} , but there was no correlation between EPO dose and FR_{Na} . However, we found a weak positive correlation between hemoglobin levels and FR_{Na} , filtered Na, and serum creatinine. This finding confirms previous findings that anemia worsens with impaired renal function and may support the theory that EPO production in ESRD is linked to renal function.

Key words; Chronic kidney disease, Anemia, Erythropoietin, Fractional sodium reabsorption, Glomerular filtration rate

1. GİRİŞ VE AMAÇ

Anemi, böbrek yetmezliğinin en önemli komplikasyonlarından birisidir ve yaşam kalitesinin düşmesi (1,2) , böbrek sağlığının kötüleşmesi (3), hastalık halinin ve ölüm oranının artması (4,5), ve daha yüksek maliyetlerle ilişkili (6). Hastalıklı böbreklerden yetersiz miktarda eritropoetin (EPO) salgılanması anemi gelişmesinde en önemli faktördür. Bununla birlikte katkı veren diğer önemli etkenler ise demir, folat ve vitamin B2 eksikliği, hiperparatiroidizm, üremik toksinlerin varlığı ve eritrositlerin yaşam süresinin kısalmasıdır.

Diyaliz bağımlısı olmayan kronik böbrek hastalığında (KBH) anemi yaygınlığına odaklanan birçok çalışma, %60'a kadar varan değişken anemi oranları bildirmektedir ve bu oran diyalize bağımlı hastalarda ise %93'e ulaşmıştır (7). Diyalize bağımlı hastalar, diyalize bağlı olmayanlara göre daha fazla eritropoez uyarıcı ajanı (%82'ye karşı %24) ve demir (%62'ye karşı %21) kullandığı bildirilmiştir (8).

Eritropoetin , esas olarak kemik iliğinde eritroid progenitör hücrelerin yüzeyindeki reseptöre bağlanan bir glikoproteindir (30.4 kDa) ve alyuvarların yaşaması, çoğalması ve farklılaşması için anahtar bir uyarıcı görevi vardır. Eritropoetin, ağırlıklı olarak böbreklerin fibroblast benzeri interstisyel peritübüler hücreleri tarafından ve çok daha düşük bir oranda ise karaciğerdeki perisinüzoidal hücreler tarafından doku oksijen gerilimindeki değişikliklere karşı üretilir (9). Eritropoetin üretimi, EPO gen transkripsiyonu seviyesinde kontrol edilir. En önemli faktörlerden biri, doku oksijen seviyelerine bağlı olan indüklenebilir hipoksi faktörü (HIF)dür. Daha ayrıntılı olarak, hipoksi veya anemik stres altında HIF1, EPO genine bağlanır ve ekspresyonunu aktive eder. Normoksik koşullar altında, HIF1 α bozulur. Bu amaçla, HIF1 α iki prolin kalıntısında hidroksile edilir. Bu hidroksilasyon, kofaktör olarak oksijen, demir ve 2-oksoglutarat varlığına ihtiyaç duyan prolin hidroksilaz alanı enzimleri (PHD) olarak adlandırılan spesifik HIF prolin-hidroksilaz enzimleri tarafından gerçekleştirilir.

Kronik böbrek hastalığı hastalarında, aneminin derecesine kıyasla EPO düzeyleri yetersiz şekilde düşüktür. Eritropoetin eksikliği, KBH seyrinde erken başlar, ancak glomerüler filtrasyon hızının (GFH) 30 mL/dk/1,73m²'nin altına düştüğü zaman bu eksiklik daha şiddetlenir (10). Bu mutlak EPO eksikliği, EPO üretimindeki bir azalmadan ve/veya EPO algılamadaki hatalardan kaynaklanabilir.

Kronik böbrek hastalığı, kan akışının azalması nedeniyle böbreklere oksijen sunumundaki değişikliklerle ilişkilidir. Bu, böbrek dokusunun daha az oksijen tüketmek için adaptasyonu ve ardından normal bir doku oksijen gradiyentinin korunması ile sonuçlanır. Sonuç olarak PHD enzimleri aktif kalır, HIF heterodimeri oluşmaz ve EPO geni aktive olmaz (11). Böbreklerde oksijen tüketiminin %75'inden fazlası Na geri elimini ile doğrudan ilişki içinde gerçekleşir (12). Sodyum geri eliminin kendisi böbrek kan akışına ve GFH'ya bağlıdır, yani böbrek kan akışı ne kadar fazlaysa, GFH ve Na geri elimini o kadar fazla olur (13). Bu nedenle, CFR hastalarında endojenöz EPO üretimi ve bundan dolayı hemoglobin (Hb) düzeyi ile fraksiyonel Na geri emilimi (FR_{Na}) arasında pozitif bir ilişki olmalıdır. Ayrıca, eğer hastalar harici EPO alıyorsa, FR_{Na} ile EPO dozu arasında negatif bir bağlantı olmalıdır, bu da dolaylı olarak endojenöz EPO üretimini etkiler. Bu çalışmanın amacı, çeşitli rezidüel böbrek fonksiyon seviyelerine sahip periton diyalizi (PD) hasta grubunda anemi ile FR_{Na} arasındaki ilişkiyi değerlendirmektir.

2. GENEL BİLGİLER

2.1. Kronik Böbrek Hastalığı

2.1.1. Kronik Böbrek Hastalığının Tanımı

Kronik böbrek hastalığı ,böbrek fonksiyonlarının bozulduğu ve GFH giderek azaldığı bir dizi patofizyolojik sürecin son ortak noktasıdır.

Böbrek Hastalığı Sonuçlarının Kalite Önceliği ve Böbrek Hastalıkları Küresel Sonuçların İyileştirilmesi (KDIGO) kılavuzlarına göre KBH, nedeni dikkate alınmaksızın üç ay veya daha fazla süre boyunca böbrek hasarının veya böbrek fonksiyonunda azalmanın varlığı ile tanımlanır (Tablo I) . Hasarın veya fonksiyon azalmasının en az üç ay sürmesi, KBH'ni akut böbrek hastalığından ayırmak için gereklidir. Böbrek hasarı, ister böbrek biyopsisi veya görüntüleme çalışmaları yoluyla saptansın, isterse idrar sediment anormallikleri veya artan idrar albümin atılımı oranları gibi belirteçlerden anlaşılsın, patolojik anormallikleri ifade eder. Azalmış böbrek fonksiyonu, genellikle serum kreatinin ve mevcut birkaç denklemden biri kullanılarak tahmin edilen GFH azalması anlamına gelir, 3 ay veya daha uzun süre ile GFH'nın 60 ml/dk/1.73m^2 altında olması şeklinde belirtilmiştir (14).

Tablo I. Kronik böbrek hastalığının tanımı ve ayırıcı özellikleri

Tanım: Kronik böbrek hastalığı, nedene bakılmaksızın üç veya daha fazla ay boyunca böbrek hasarının veya böbrek fonksiyonunda azalmanın varlığına göre tanımlanır.	
Ayırıcı özellik	Açıklama
Belgelere veya çıkarımlara dayalı olarak 3 aydan uzun süre	Kronik böbrek hastalığını akut böbrek hastalığından ayırt etmek için süre önemlidir -Klinik değerlendirme sıklıkla süre önerebilir -Sürenin belgelendirilmesi çoğunlukla epidemiyolojik çalışmalarda mevcut değildir
GFH <60mL/dk/1.73m ²	GFH, sağlık ve hastalık açısından böbrek fonksiyonu için en iyi genel göstergedir - Genç yetişkinlerde normal GFH değeri yaklaşık olarak 125 mL/dk/1,73m ² dir. GFH<15mL/dk/m ² böbrek yetmezliği olarak adlandırılır -Azalmış GFH, serum kreatinine dayalı GFH'yi tahmin etmek için kullanılan formüllerle tespit edilebilir, ancak yalnızca serum kreatinini ile değildir -Azalmış tahmin edilen GFH, ölçülen GFH ile doğrulanabilir
Böbrek hasarı, yapısal anormallikler veya azalmış GFH dışındaki işlevsel anormallikler ile tanımlanır	1.Patolojik anormallikler -Klinik tanı, patoloji ve nedene dayalıdır -Glomerüler hastalıklar -Vasküler hastalıklar -Tubulointerstisyel hastalıklar -Kistik hastalık (polikistik böbrek hastalığı) 2.Böbrek transplantasyonu geçmişi - Kronik alograft nefropatisi - Reddetme - İlaç toksik etkileri - BK virüsü nefropatisi 3.Albüminüri, böbrek hasarının bir belirteci olarak (Artmış glomerüler geçirgenlik, idrar albumin- kreatinin oranı (ACR) >30 mg/g) 4.Böbrek hasarının belirteçleri olarak idrardaki sediment anormallikleri 5.Böbrek hasarının belirteçleri olarak görüntüleme anormallikleri (ultrason, BT, ve kontrastlı veya kontrastsız manyetik rezonans görüntüleme , izotop taramaları, anjiyografi) 6.Böbrek hasarının belirteçleri olarak renal tubular sendromlar

ACR -albumin- kreatinin oranı dönüştürme faktörü 1.0 mg/g = 0,113 mg/mmol

2.1.2. Kronik Böbrek Hastalığının Evreleri

Kronik böbrek hastalığı, GFH ve hasar belirteçlerinin varlığına göre evrelendirilmektedir (Tablo II). Tablodan da anlaşıldığı gibi, bir hastada evre 1 veya 2 KBH olabilmesi için mutlaka böbrekte hasar belirteçlerinden en az birisinin bulunması gerekmektedir.

Tablo II. Kronik böbrek hastalığının evreleri

KBH Evresi	İSİMLENDİRME	GFH(ml/dk/1,73m ²)
Evre 1	Böbrek Hasarı (GFH normal)	≥90+Hasar Belirteçleri(+)
Evre 2	Hafif GFH azalması	60-89+ Hasar Belirteçleri(+)
Evre 3a	Hafif-Orta GFH azalması	45-59
Evre 3b	Orta şiddetli GFH azalması	30-44
Evre 4	Şiddetli GFH azalması	15-29
Evre 5	SDBH (Son dönem böbrek hastalığı)	<15

Kronik böbrek hastalığının evrelendirmesinin, progresyon ve komplikasyon risklerini öngörücü nitelikte olması gerekir. GFH'nın yanı sıra idrarla albümin atılım miktarı da KBH ilerleme hızı için önemli bir risk faktörü olduğundan 2012 yılı KDIGO KBH Değerlendirme ve Yönetim Kılavuzunda albümin atılımı KBH sınıflamasına eklenmiştir (Tablo III). Artmış albümin atılımı ve düşük GFH sadece son dönem böbrek hastalığına (SDBH) ilerleme hızı ile değil, aynı zamanda yüksek kardiyovasküler riskle ilişkilidir. KDIGO rehberinde tavsiye edilen bu yeni sınıflama ile progresyon hızı ve komplikasyon riskleri açısından prognozun öngörülmesi açısından önemlidir. Bunlara bağlı olarak izleme sıklığı ve uzmana sevk zamanının belirlenmesi açısından yol gösterici olabilir.

Tablo III. Kronik böbrek hastalığı evrelemesi ve prognozu

KDIGO 2012 GFH ve albüminüri kategorilerine göre kronik böbrek hastalığı				<i>Persistan Albüminüri Kategorileri*</i>		
				A1	A2	A3
				Normal/ Yüksek normal	Yüksek	Çok yüksek
				<30mg/g <3mg/mmol	30-300mg/g 3-30mg/mmol	>300mg/g >30mg/mmol
GFH Kategorileri (ml/dk/1.73m²)	G1	Normal veya yüksek	≥90			
	G2	Hafif azalmış	60-89			
	G3a	Hafif-orta derecede azalmış	45-59			
	G3b	Orta-şiddetli derecede azalmış	30-44			
	G4	Şiddetli azalmış	15-29			
	G5	Böbrek yetmezliği	<15			

*YEŞİL: DÜŞÜK RİSK *SARI: ORTA DERECEDE ARTMIŞ RİSK *TURUNCU: YÜKSEK RİSK *KIRMIZI: ÇOK YÜKSEK RİSK

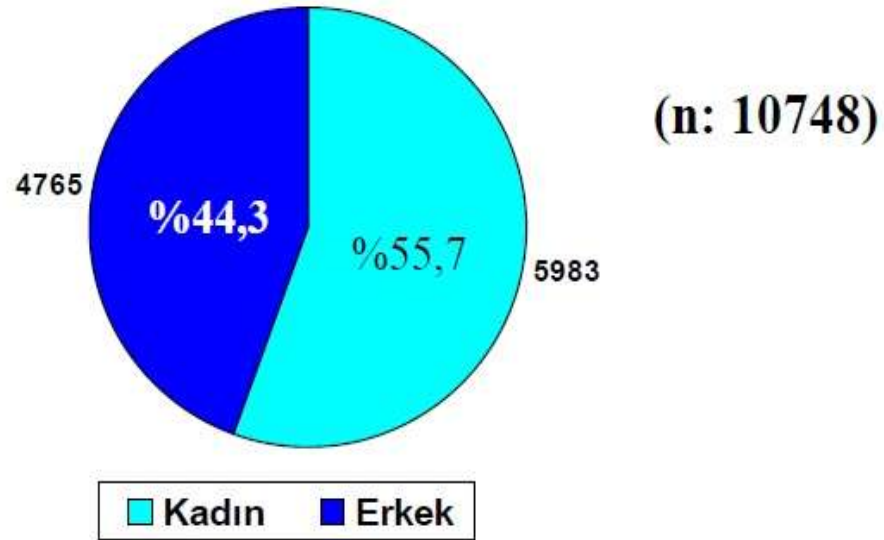
2.1.3. Kronik Böbrek Hastalığının Epidemiyolojisi

Kronik böbrek hastalığı, dünya genelinde yaygın önde gelen bir halk sağlığı sorunu olarak kabul edilmiştir. Küresel tahmini KBH prevalansı %13,4'tür (%11,7-15,1) ve renal replasman tedavisine ihtiyaç duyan SDBH olan hastaların 4,902 ila 7,083 milyon arasında olduğu tahmin edilmektedir (15).

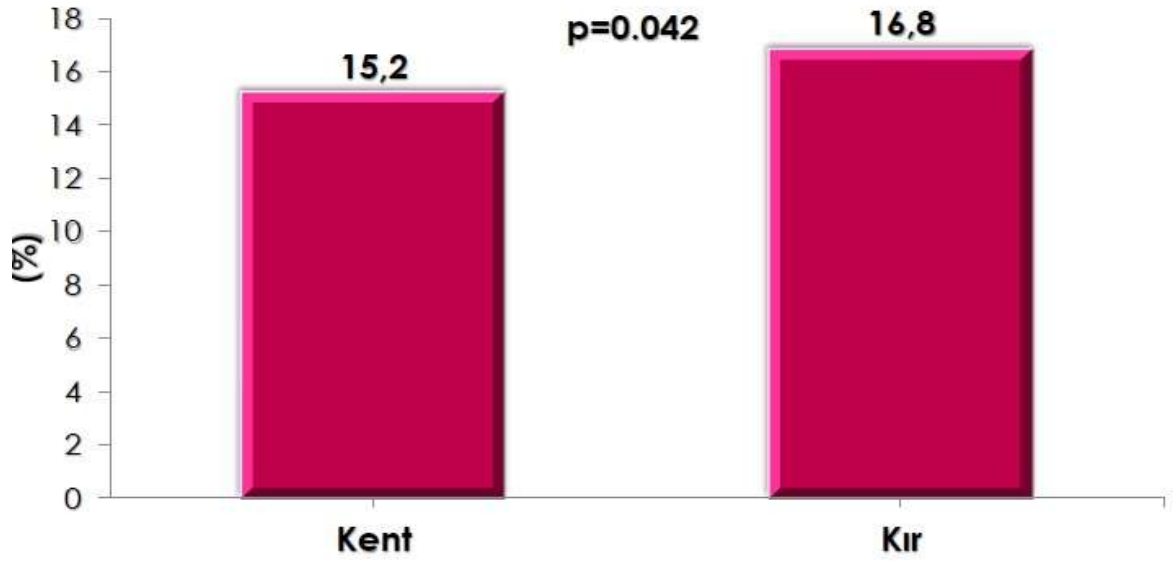
Türk Nefroloji Derneği (TND) tarafından ülkedeki KBH prevalansını saptama hedefiyle yapılan CREDIT çalışmasında, 18 yaş üstü erişkinlerde KBH prevalansı % 15.7 olarak bulunmuştur. Bir başka deyişle erişkin toplumdaki her 6-7 kişiden birinde değişik evrelerde KBH bulunmaktadır.

Bu çalışma 23 ilde 10.748 birey üzerinde ev ziyaretleri yapılarak gerçekleştirilmiştir. KBH'nın bayanlarda (%55'7) erkeklere (%44,4) nazaran yaygın görüldüğü (Şekil 1), yaş ile riskin doğru orantılı bir şekilde arttığı, kırsal alanlarda yaşayanlarda riskin daha çok

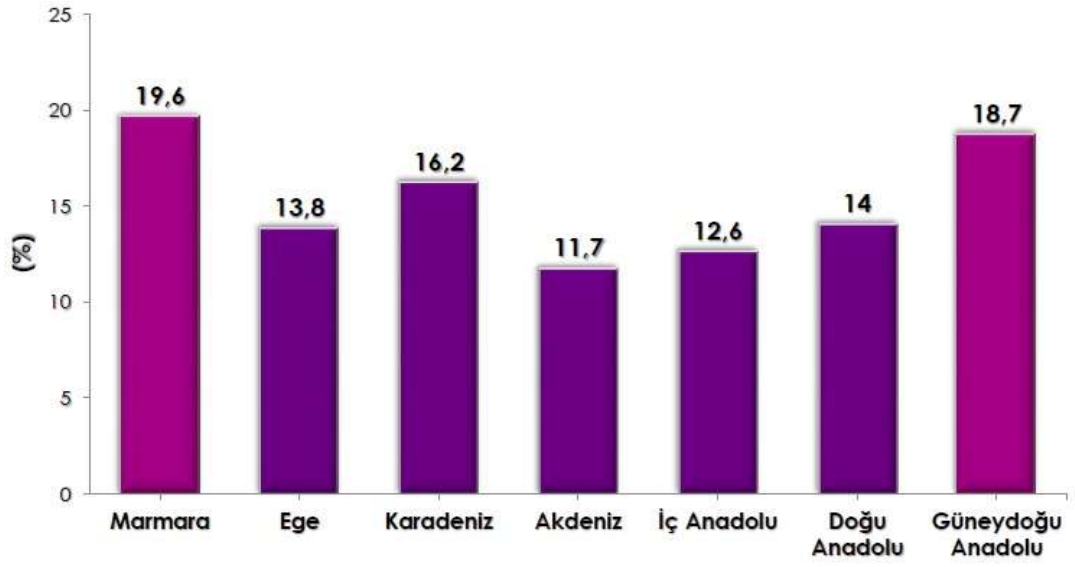
(Şekil 2), ayrıca Marmara ve Güneydoğu Anadolu bölgesinde KBH riskinin en fazla olduğu görülmüştür (16) (Şekil 3). Hastaların %5.43'ü Evre I, % 5.15'i Evre II, % 4.67'si ise Evre III böbrek hastasıdır (Şekil 4). Kronik böbrek hastalığının daha semptomatik olduğu Evre IV ve V hastalar buzdağının görünen kısmını temsil etmektedir. Türkiye'de 2005 yılında milyon nüfus başına 491 olan SDBH'li hasta sayısı 11 yıl boyunca yaklaşık 2 kat artarak 2016 da 933'e ulaşmıştır (Şekil 5). 2016'da SDBH insidansı ise bir milyon kişide 140 olarak belirlenmiştir (17). Son dönem böbrek hastalığı insidansındaki artışın en önemli iki sebebi vardır; toplum yaş ortalamasının artması ve diyabetin ülkemizde epidemiyeye dönüşmesidir. Son birkaç yılda insidans ve prevalans oranlarında nispeten yatay bir seyir gözlenmekle beraber, Türkiye 2001-2014 yılları arasında dünyada SDBH prevalansı en fazla artış gösteren ilk 10 ülke arasında bulunmaktadır (18) (Şekil 6). Tüm bunlar KBH'nın tüm dünyada olduğu gibi ülkemizde de ciddi bir halk sağlığı problemi olduğu gerçeğini ortaya koymaktadır.



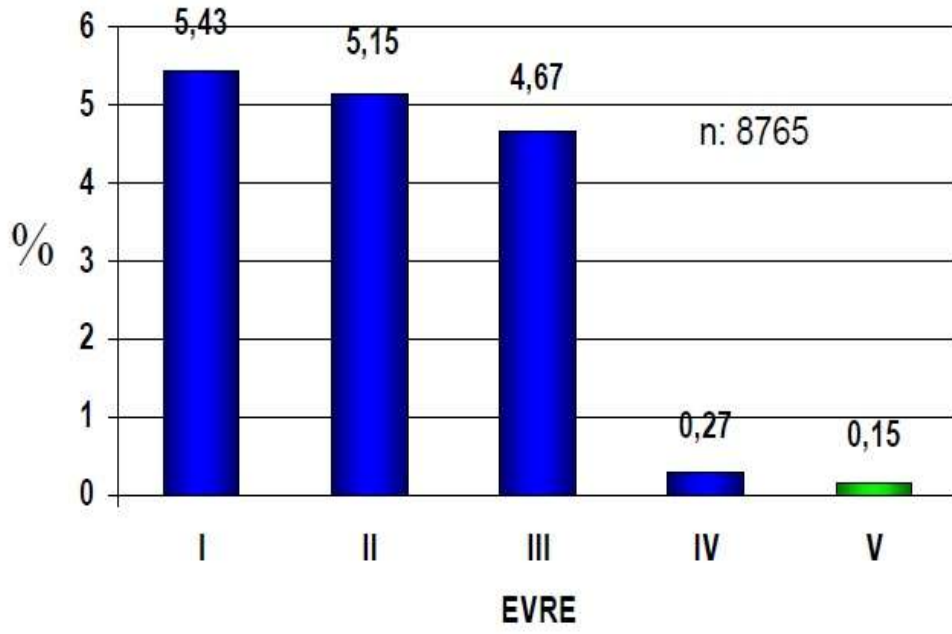
Şekil 1. Cinsiyet Dağılımı



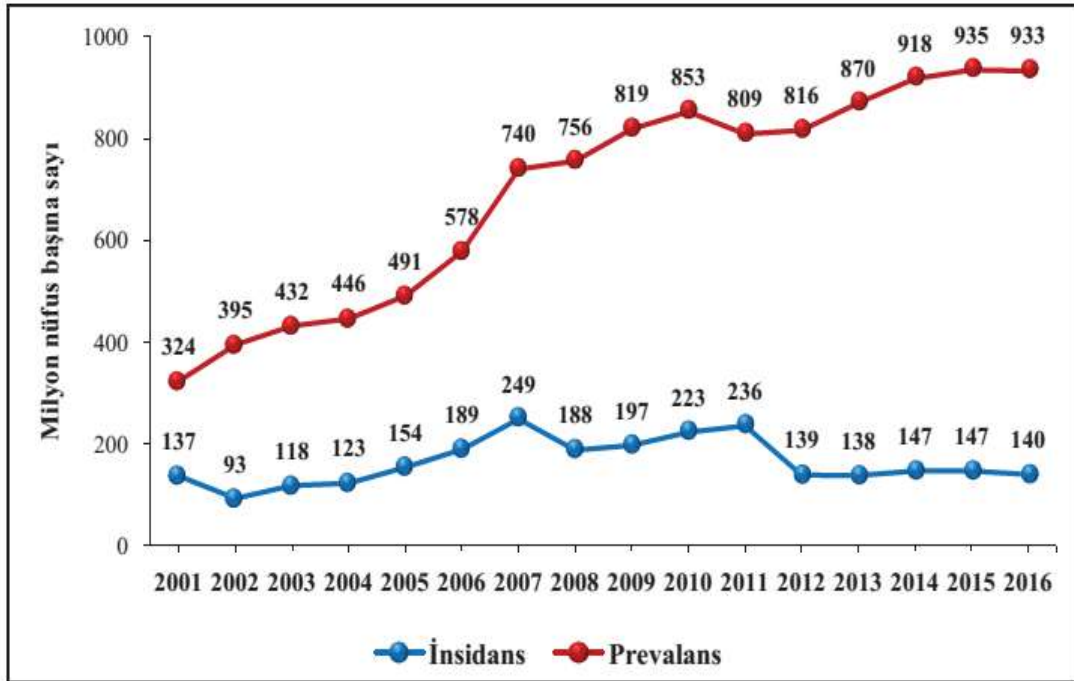
Şekil 2. Yerleşim Yerlerine Göre KBH Prevelansı



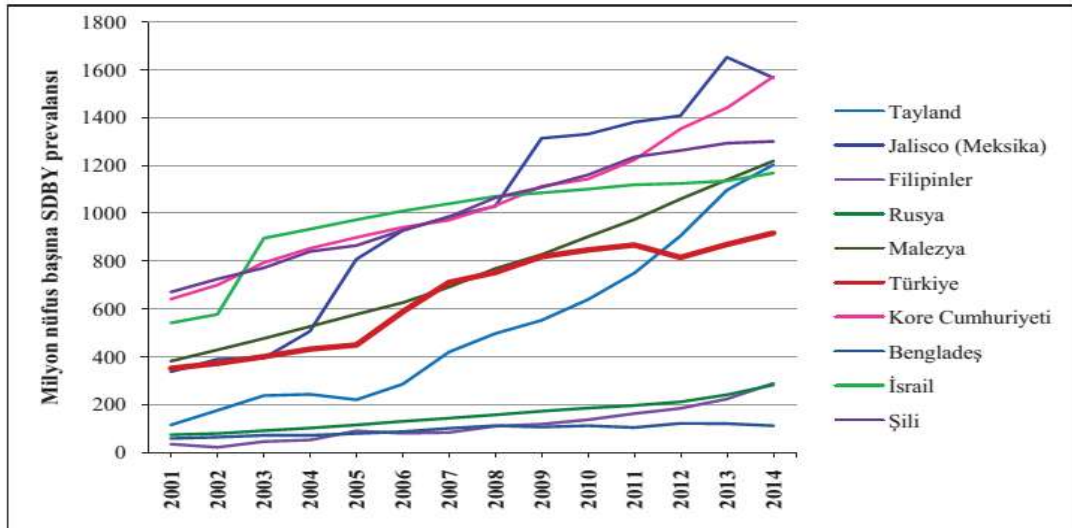
Şekil 3. Coğrafi Bölgelere Göre Kronik Böbrek Hastalığı Prevelansı



Şekil 4. Türkiye’de KBH Evrelerine Göre KBH Oranları



Şekil 5. Türkiye’de Son Dönem Böbrek Yetmezliği İnsidans Ve Prevalansının Yıllara Göre Değişimi (TND Böbrek Kayıt Sistemi verileri)



Şekil 6. 2001-2014 Yılları Arasında SDBH Prevalansında En Fazla Yüzde Artışı Olan 10 Ülke (ABD Renal Veri Sistemi 2016 yılı raporu)

2.1.4. Kronik Böbrek Hastalığının Risk Faktörleri

Kronik böbrek hastalığı riskini arttıran faktörlerin tanımlanması önemlidir. Kronik böbrek hastalığı gelişmesinde rolü olabilecek risk faktörleri arasında diyabetes mellitus ve hipertansiyonun yanı sıra, düşük doğum ağırlığı, çocukluk obesitesi, otoimmün hastalıklar, ileri yaş, Afrika kökenli olmak, ailede böbrek hastalığı öyküsü, akut böbrek hasarı öyküsü, proteinüri varlığı, idrar sedimentinde patolojik bulguların olması ve idrar yollarının yapısal bozuklukları sayılabilir (Tablo IV).

Tablo IV. Kronik böbrek hastalığının risk faktörleri

İleri yaş	Şeker hastalığı	Kalp ve damar hastalıkları
Siyah ırk	Hipertansiyon	Proteinüri
Ailede KBH öyküsü	Otoimmün hastalıklar	Obezite
Düşük doğum ağırlığı	Üriner enfeksiyonlar	Dislipidemi
Böbrek kitlesinde azalma	Üriner sistem taşları	İlaç toksisitesi
Düşüksosyo-ekonomik durum	Üriner sistemde tıkanıklıklar	Sigara içimi
Düşük eğitim düzeyi	Sistemikenfeksiyonlar	Ağır metal toksisitesi

2.1.5. Kronik Böbrek Hastalığı Etiyolojisi

Tüm dünyada ve ülkemizde KBH'nın en sık nedeni Diyabetes Mellitus'tur. Bunu, hipertansiyon ve glomerüler hastalıklar izler. Türk Nefroloji Derneği Kayıt Sistemi verilerine göre ülkemizde diyaliz tedavisine başlayan her 5 hastadan 2'si diyabet ilişkili böbrek hastasıdır. Diyabetten sonra etyolojik dağılımda ikinci sırada hipertansiyon gelmektedir. Hipertansiyon olarak sınıflandırılan olguların bir kısmı, böbrek hastalığına ikincil hipertansiyon hastaları olsa bile, primer hipertansiyonun toplumdaki yaygınlık düzeyi, hipertansiyonu KBH nedenleri arasında önemli bir yerde tutmaktadır.

Yaşlanma ile birlikte ortaya çıkan damar sorunları, hipertansiyon ve iskemik nedenli böbrek hastalıklarının sıklığını artırmaktadır. Her yaş grubunda görülebilen glomerülonefritler, KBH'nın etyolojik dağılımında üçüncü sırada yer almaktadır. Kronik böbrek hastalığının etyolojisinde yer alan diğer nedenler arasında genetik böbrek hastalıkları (özellikle polikistik böbrek hastalığı), ürolojik sorunlar ve tübülointerstisyel nefritler sayılabilir. Ailevi Akdeniz ateşine sekonder gelişen amiloidoz da ülkemiz için önemli bir KBH nedenidir. Önemli oranda hasta KBH'nın son evresinde nefroloji kliniklerine başvurduğu için hastalığın nedeni kesin olarak anlaşılamamaktadır. Bu nedenle, etyolojik dağılım tablolarında “nedeni bilinmeyen” KBH' da önemli bir oran tutmaktadır.

Tablo V’te ülkemizin verilerine göre KBH’ya neden olan hastalıkların sıklıklarına göre dağılımı görülmektedir (19).

Tablo V. Türkiyede Evre 5 KBH’nın Etiyolojik Dağılımı

Kronik böbrek hastalığının nedenleri	%
Diyabetes Mellitus	28,8
Tip 1 DM	2,57
Tip 2 DM	26,2
Hipertansiyon	26,8
Glomerülonefrit	8,4
Polikistik Böbrek Hastalığı	3,3
Obstrüktif Nefropati	1,8
Tübülointerstisyel Nefrit	1,7
Renovasküler Hastalık	0,7
Amiloidoz	0,7
Diğer	9,8
Nedeni Bilinmeyen	18
TOPLAM	100

Türk Nefroloji Derneği 2022, Türkiye’de Nefroloji, Diyaliz ve Transplantasyon Registry raporundan adapte edilerek alınmıştır

2.1.6. Kronik Böbrek Hastalığının Patofizyolojisi

Dakikada yaklaşık 400 ml/100 g doku olan renal kan akış hızı, kalp, karaciğer ve beyin gibi iyi perfüze edilen diğer damar yataklarında gözlenenden önemli ölçüde daha yüksektir. Dolaşımda dolaşan herhangi bir zararlı ajan veya madde olduğunda böbrek dokusunun bunlara maruz kalma ihtimali daha yüksektir (20). Diğer kılcal yatakların aksine, glomerüler filtrasyon, fizyolojik ortamlarda bile nispeten yüksek intra- ve transglomerüler basınca bağımlıdır ve bu da glomerüler kılcal damarları hemodinamik hasara yatkın hale getirir.

Kronik böbrek hastalığının fizyopatofizyolojisi temelde iki ana hasar mekanizması içermektedir: altta yatan etyolojiye özgü başlatıcı/tetikleyici mekanizmalar ve uzun süren renal hasar sonunda, alttaki neden ne olursa olsun, böbrekte meydana gelen yapısal

değişikliklerin sonucu olarak bazı glomerüllerde skleroz ve tübülointerstisyel alanda fibrozis gelişmesidir (21).

Kronik böbrek hastalığının ilerlemesine en büyük katkıda bulunanlar hipertansiyon ve hiperfiltrasyon olabilir. Glomerüler filtrasyon membranındaki negatif yüklü moleküller, anyonik makromolekülleri yavaşlatan bir bariyer görevi görür. Birçok glomerüler hasar türünde olduğu gibi, bu elektrostatik bariyer aşıldığında, plazma proteini glomerüler filtrata erişim kazanır. Nefronun mikro damar yapısının sıralı organizasyonu ve tübülün glomerüllere göre aşağı yöndeki konumu, yalnızca glomerülo-tübüler dengeyi korumakla kalmaz, aynı zamanda hastalık durumunda glomerüler hasarın tübülointerstisyel bölmeye yayılmasına ve tübüler epitel hücrelerini anormal ultrafiltrata maruz bırakmasına da izin verir (22).

Peritübüler damar sisteminin glomerüler dolaşımı desteklemesi nedeniyle, glomerüler inflamatuvar yanıtın bazı aracıları peritübüler dolaşıma taşabilir ve glomerüler hastalıkta yaygın olarak gözlenen interstisyel inflamatuvar yanıtlara katkıda bulunabilir. Preglomerüler veya glomerüler perfüzyondaki azalmaya bağlı olarak tübülointerstisyel hasar ve doku yeniden şekillenmesi meydana gelecektir . Bu nedenle, fonksiyonel bir birim olarak nefron kavramı sadece böbrek fizyolojisi ile değil aynı zamanda böbrek hastalığı patolojisi ile de ilgilidir. Böbreğin bozulmasının immünolojik reaksiyon, doku hipoksisi ve iskemi, ilaç gibi eksojenik ajanlar, glikoz veya paraproteinler gibi endojen madde ve kalıtsal gibi bazı ana nedenleri vardır (23).

Sonuç olarak, altta yatan ve böbrek hasarını tetikleyen ilk hastalık ya da mekanizma ne olursa olsun, sonunda, önce glomerüler hiperperfüzyon ve hipertansiyon, ardından glomerüler kapiller duvarın geçirgenliğindeki artış ile birlikte proteinlerin yoğun bir biçimde idrar tarafına kaçışı ve sonunda da ilerleyici glomerüler hasar meydana gelmektedir.

Üremik sendrom böbreğin ekskretuar işlevinin dışında bazı fonksiyonlarını yitirmesinin sonuçlarını da içerir. Kronik böbrek hastalığında, normalde böbrekler tarafından gerçekleştirilen bir dizi metabolik ve endokrin işlevde de bozukluk olur. Bunun sonucunda da anemi, malnutrisyon, karbonhidrat, yağ ve protein metabolizmalarında bozukluklar ortaya çıkar. Parathormon (PTH), fibroblast büyüme faktör-23 , D vitamini, insülin, glukagon, seks hormonları ve prolaktin düzeyleri de ya atılım bozulduğu için, ya da yapım ve salgılanma mekanizmalarındaki çeşitli değişiklikler nedeniyle değişir.

Son olarak , KBH’da sistemik inflamasyon artar. Kronik böbrek hastalığında C-reaktif protein (CRP) gibi bazı akut faz reaktanlarının arttığı buna karşılık negatif akut faz reaktanı olarak bilinen albumin gibi bazı proteinlerin ise azaldığı bilinmektedir. Kronik böbrek hastalığındaki inflamasyon, malnutrisyon-inflamasyon ateroskleroz sendromunda özellikle önem kazanır ve bu hastalardaki akselere aterosklerozun da nedeni olarak görülür (21).

2.1.7. Kronik Böbrek Hastalığının Belirtisi ve Bulguları

Kronik böbrek hastalığı evre 1-3 (GFH> 30 mL/dk/1,73 m²) olan hastalar sıklıkla asemptomatiktir; basitçe GFH'deki azalmaya bağlı olası “negatif” semptomlar açısından, su veya elektrolit dengesinde klinik olarak belirgin rahatsızlıklar veya endokrin/metabolik düzensizlikler yaşamazlar. Genel olarak, bu bozukluklar klinik olarak KBH evreleri 4-5 (GFH< 30 mL/dk/1,73 m²) ile kendini gösterir. Tubulointerstisyel hastalığı, kistik hastalıkları, nefrotik sendromu ve "pozitif" semptomlarla (örneğin, poliüri, hematüri, ödem) ilişkili diğer durumları olan hastaların erken aşamalarda hastalık belirtileri geliştirme olasılığı daha yüksektir (Tablo VI).

Tablo VI. Kronik böbrek hastalığının belirti ve bulguları

Noktüri (>2 kez/gece)	Hıçkırık
Poliüri	Uyku güçlüğü
İdrar yapmada güçlük veya yanma	Cinsel işlevlerde azalma
Kanlı işeme, idrarda köpürme	Bacaklarda his bozukluğu ve huzursuzluk
Susama hissinde artış	Geceleri kas krampları
Bacaklarda ve göz çevresinde ödem	Kanama eğilimi
Hipertansiyon	Malnütrisyon
Halsizlik, güçsüzlük ve çabuk yorulma	Nefes darlığı
Solukluk	Hipervolemi
İştah azalması	Perikardit
Bulantı ve kusma	Ruhsal bozukluklar
Ciltte kuruma ve kaşıntı	Konsantrasyon bozukluğu
Kirli-sarı cilt rengi	Letarji
Kemik ağrısı ve deformiteleri	Nöbet
Büyüme geriliği(çocuklarda)	Koma

2.2. Kronik Böbrek Hastalığında Anemi

2.2.1. Kronik Böbrek Hastalığında Anemi Epidemiyolojisi

Anemi, KBH'da sık görülür. Yaşam kalitesinin düşmesi, böbrek sağlığının kötüleşmesi, hastalık halinin ve ölüm oranının artması, ve daha yüksek maliyetlerle ilişkilidir (1).

Diyaliz bağımlısı olmayan KBH'da anemi yaygınlığına odaklanan birçok çalışma, %60'a kadar varan değişken anemi oranları bildirmektedir ve bu oran diyalize bağımlı hastalarda ise %93'e ulaşmıştır (7). Glomerüler filtrasyon hızı düştükçe anemi prevalansı ve şiddeti artar (24) (Tablo VII).

Tablo VII. Anemi prevalansı

KBH Evresi	Ortalama Hb(g/dl) Erkek	OrtalamaHb(g/dl) Kadın	Anemi Prevalansı
2	14,9	13,5	1%
3	13,8	12,2	9%
4	12	10,3	33%

2007–2008 ve 2009–2010'da Ulusal Sağlık ve Beslenme Muayene Anketi'nden (NHANES) alınan kesitsel verilerin analizi, aneminin KBH hastalarında genel popülasyona göre iki kat daha yaygın olduğunu ortaya koydu (%15,4'e karşı %7,6) (24). Kronik böbrek hastalığının ilerlemesiyle artan anemi prevalansı (1. evrede %8,4'ten 5. evrede %53,4'e) KBH Prognoz Konsorsiyumu tarafından daha yakın tarihli bir makalede benzer veriler gözlemlenmiştir (25).

Yeni anemi başlangıcı ile ilgili olarak, NADIR-3 gözlemsel çalışması 3 yıl boyunca anemisi olmayan 3. evre KBH hastalarını izledi. Yazarlar yıllık anemi başlangıç oranını birinci yılda %11, ikinci yılda %20 ve üçüncü yılda %26 olarak izlemiştir. Ek olarak, çalışma, anemi geliştirenlerin önemli ölçüde daha hızlı KBH evre 4-5'e ilerlediğini, daha yüksek hastaneye yatış oranlarına (%31,4'e karşı %16,1), majör kardiyovasküler olaylara (%16,4'e karşı %7,2) ve mortaliteye (10,3'e karşı %6,6) sahip olduğunu ortaya konmuştur (26).

2.2.2. Kronik Böbrek Hastalığında Anemi Fizyopatolojisi

Kronik böbrek hastalığında aneminin mekanizmaları çok faktörlüdür. Endojen EPO düzeylerinin ilerleyici azalmasının klasik olarak üstün bir rol oynadığı kabul edilmiştir. Bununla birlikte, kan kayıplarına bağlı mutlak demir eksikliği veya bozulmuş demir emilimi, sistemik hepsidin düzeylerinin artması nedeniyle demir depolarının etkisiz kullanımı gibi, KBH hastalarında anemiye katkıda bulunan başka faktörlerin de olduğu açıklanmıştır (27).

2.2.2.1. Hipoksi İndüklenebilir Faktör Sistemi

Eritropoetin, esas olarak kemik iliğinde eritroid progenitör hücrelerin yüzeyindeki reseptörüne bağlanan 30.4 kDa bir glikoproteindir ve alyuvarların yaşaması, çoğalması ve farklılaşması için anahtar bir uyarıcı görevi görür. Eritropoetin, ağırlıklı olarak böbreklerin fibroblast benzeri interstisyel peritübüler hücreleri tarafından ve çok daha düşük bir oranda karaciğerdeki perisinüzoidal hücreler tarafından doku oksijen gerilimindeki değişikliklere yanıt olarak üretilir (28). Eritropoetin üretimi, EPO gen transkripsiyonu seviyesinde kontrol edilir. Üretimini düzenleyen en önemli faktörlerden biri, aktivitesi doku oksijen seviyelerine bağlı olan hipoksi ile indüklenebilir faktör (HIF) sistemidir. Daha ayrıntılı olarak, hipoksi veya anemik stres altında HIF1, EPO genine bağlanır ve ekspresyonunu aktive eder. Hipoksi ile indüklenebilir faktör1, HIF1 α ve HIF1 β olmak üzere iki alt birimden oluşur. HIF1 β yapısal olarak ifade edilirken, HIF1 α normoksik koşullar altında neredeyse yoktur. Bununla birlikte, düşük oksijen gerilimi ayarlarında, HIF1 α birikir ve HIF1 β 'ye bağlandığı çekirdeğe yer değiştirir. HIF1 α - β heterodimer, hipoksiya yanıt elemanları olarak adlandırılan deoksiriboz nükleik asit dizilerine bağlanır ve hipoksiyaya duyarlı çeşitli genlerin ekspresyonunu düzenler, bunları ya aşağı ya da yukarı doğru düzenler. Bu hızlı uyarlanabilir yanıtın amacı, oksijen iletimini iyileştirerek ve oksijen tüketimini azaltarak hücrel hasara karşı koruma sağlamaktır. Bu hipoksiyaya duyarlı genler arasında, aktive olan ve artan bir EPO üretimine yol açan EPO geni bulunur (29). Normoksik koşullar altında HIF prolin-hidroksilaz enzimi HIF1 α yı iki prolin kalıntısında hidroksile ederek inaktif hale getirir.

Kofaktör olarak oksijen, demir ve 2-oksooglutaratın varlığına ihtiyaç duyan PHD enzimleri olarak adlandırılan enzimler üç form tanımlanmıştır: PHD1, PHD2, PHD3. Prolin hidroksilaz 2, HIF aktivitesini düzenleyen ana izoformdur (30). Hipoksi ile indüklenebilir

faktör 1a hidroksillendiğinde, E3 ubikuitin ligaz von Hippel-Lindau HIF1α'yı bağlar ve proteazomal bozulma için hedeflenir. Buna karşılık, düşük oksijen gerilimi altında PHD'lerin etkisi önlenerek HIF1α stabilizasyonuna ve çekirdeğe translokasyona izin verilir (31,32). Bu yol, yeni sözde hipoksi ile indüklenebilir faktör prolil hidroksilaz inhibitörlerinin hedefidir.

Hipoksi ile indüklenebilir faktör aktivitesi ayrıca HIF1α'nın bir karboksi-terminal asparagin kalıntısında faktör inhibe edici HIF ile hidroksilasyon yoluyla düzenlenir (33). Hipoksi ile indüklenebilir faktör1α'nın bu hidroksilasyonu, normal oksijen seviyelerinde meydana gelir ve transkripsiyonal aktiviteyi azaltır. Gerçekten de, HIF'in hipoksiya yanıt veren genlerin transaktivasyonu için gerekli olan p300 veya CBP gibi transkripsiyonel yardımcı aktivatörleri almasını engeller (34,35).

Ayrıca KBH hastalarında sıklıkla yükseldiği saptanan anjiyotensin II, reaktif oksijen türlerinin üretimini artırarak PHD enzimlerinin inhibisyonuna ve dolayısıyla EPO düzeylerinde yükselmeye neden olur (36-38).

2.2.2.2. Kronik Böbrek Hastalığında EPO Üretimi

Kronik böbrek hastalığı hastalarında, aneminin derecesine göre EPO düzeyleri yeterince düşüktür. Eritropoetin eksikliği, KBH seyrinde erken başlar, ancak tahmini GFH 30 mL/dk/1,73m²'nin altına düştüğü zaman bu eksikliğin daha şiddetli hale geldiği görülmektedir (10). Bu mutlak EPO eksikliği, EPO üretimindeki bir azalmadan ve/veya EPO algılamadaki hatalardan kaynaklanabilir. Kronik böbrek hastalığı kan akışının azalması nedeniyle böbreklere oksijen sunumundaki bir değişikliği ilişkilendirir. Bu, böbrek dokusunun daha az oksijen tüketmek için adaptasyonu ve ardından normal bir doku oksijen gradiyentinin korunması ile sonuçlanır. Sonuç olarak, PHD enzimleri aktif kalır, HIF heterodimeri oluşmaz ve EPO geni aktive olmaz (11).

Ayrıca hipoksi kaynaklı EPO üretiminin interlökin-1α, interlökin-1β, dönüştürücü büyüme faktörü-β ve tümör nekroz faktörü gibi bazı enflamatuar sitokinler tarafından inhibe edildiği deneysel olarak gösterilmiştir (39,40). Kronik böbrek hastalığının kendisinin, hipoksi kaynaklı EPO üretimini inhibe edecek şekilde enflamasyon ve immün aktivasyon moleküllerinde artışa yol açtığı iyi bilinmektedir (41,42).

Bazı KBH hastaları fonksiyonel bir EPO eksikliği veya EPO direnci gösterebilir, burada normal aralıktaki EPO seviyeleri düşük Hb seviyeleri ile bir arada bulunur (43), bu da KBH hastalarında endojen ve ekzojen EPO'ya kemik iliği yanıtının köreldiğini gösterir.

Eritropoetin direnci için öne sürülen mekanizmalar çeşitlidir: proinflatuar sitokinlerin apoptozu indüklediği ve ayrıca labil serbest radikal nitrik oksidi eritroid progenitör hücreler üzerinde indükleyerek doğrudan toksik bir etkiye sahip olduğu düşünülmektedir (44,45).

Ayrıca sitokinlerin, EPO reseptörüne bağlanan ve EPO'ya bağlı proliferasyonu inhibe eden antagonistik peptidlerin üretimini indükleyebildiği de gösterilmiştir (46-49). Ayrıca hepsidin (üretimi enflamasyonla artar), eritroid progenitör proliferasyonunu ve sağkalımını doğrudan inhibe ederek EPO direncine de katkıda bulunabilir (50).

2.2.2.3. Kronik Böbrek Hasatalığında Demir Metabolizması

Eritropoetina yeterli bir eritropoietik yanıt için demir gereklidir ve anemik durumlarda demir eksikliğinin düzeltilmesi daha düşük ekzojen EPO tedarikine izin verir (51).

Mutlak ve bağıl demir eksikliği KBH hastalarında sık görülen durumlardır. Örneğin, hemodiyaliz devresinde kalan kan nedeniyle kan kayıpları yaygındır. Ek olarak, “üremik” durum ve iltihaba neden olan diğer komorbiditeler, yeterli bağırsak demir emilimini ve vücut depolarından demir salınımını engeller.

Proinflatuar sitokinler, fonksiyonel bir demir eksikliğine birkaç şekilde katkıda bulunur. Hepsidin hepatic sentezini uyarırlar, makrofajlarda divalent metal transporter 1 ekspresyonunu indüklerler ve ferritin ekspresyonunu indüklerler ve ferroportin ekspresyonunu inhibe ederler.

Ayrıca, transferrine bağlı demirin transfer reseptörü yoluyla makrofajlara alınmasını da teşvik ederler (52). Ayrıca hepsidin böbrek tarafından elimine edilir ve tahmini GFH düştükçe klerensi azalır. Tüm bu mekanizmalar hücre içi demir depolanmasını destekler ve KBH'de demirin mevcudiyetini sınırlar.

2.3. Böbrek Yerine Koyma Tedavileri

Son dönem böbrek hastalığı gelişen hastaların yaşamlarını devam ettirebilmeleri için böbrek yerine koyma tedavi yöntemlerinin uygulanması gerekir. Diyaliz (hemodiyaliz ve PD) ve böbrek nakli, ana böbrek yerine koyma tedavi seçenekleridir.

2.3.1. Periton Diyalizi

Mevcut tahminler, dünya çapında 272.000'den fazla hastanın PD aldığını ve küresel diyaliz popülasyonunun yaklaşık %11'ini temsil ettiğini göstermektedir (53). Periton diyalizinde peritoneal kılcal kan ile diyaliz çözeltisi arasında periton boyunca ve periton boşluğunda solüt ve sıvı alışverişi vardır. Peritoneal zar vasküler duvar, interstisyum ve mezotelyumdan oluşur. Çözünen hareketi difüzyon ve konvektif taşınımın fiziksel yasalarını takip eder. Sıvı değişimleri, uygun ozmotik ajanlarının PD solüsyonlarına ilavesiyle oluşturulan ozmozla ilişkilidir. Periton diyalizi sisteminin önemli bileşenlerini peritoneal kan akışı, oldukça damarlı bir zar, PD çözeltisinin akış hızı ve hacmi oluşturur. Ne peritoneal kan akışı ne de membranın vaskülaritesi manipüle edilebilir. Maksimum çözünen maddeyi ve sıvı çıkarımını elde etmek için ayarlanabilen tek faktör diyaliz solüsyonlarının akış hızıdır. Artık bu taşıma özelliklerini geliştiren çeşitli teknikler ve rejimler ortaya çıkmıştır.

Periton diyalizi, periton boşluğu ve periton membranı kullanılarak uygulanan bir diyaliz yöntemidir. Bu yöntemde, önceden karın boşluğuna yerleştirilen bir kateter aracılığıyla belirli volümdeki diyaliz solüsyonu (erişkinlerde genellikle 2 litre) periton boşluğuna doldurulur, belirli bir süre bekletildikten sonra boşaltılır. Periton diyalizinin 2 tipleri vardır. Haftada 7 gün 24 saat süreyle uygulanan 'sürekli ayaktan periton diyalizi' (SAPD) denir. Başlıca dezavantajlar enfeksiyonlar, mekanik ve tekniğin doğasında olan metabolik komplikasyonlar ve daha yüksek oranda teknik başarısızlık ve hemodiyaliz için transfer ihtiyacıyla bağlantılıdır (54). Genellikle geceleri 8-10 saat süreyle uygulanan 'aletli periton diyalizi' (APD) tipi de mevcuttur. En önemli husus APD'nin seçiminde hastanın tercihindan başka bireysel peritoneal çözünen taşıyıcı durumudur. Hastalarda yüksek oranda çözünen madde taşınması varsa (aşırı geçirgen ise) kısa süreli ama daha sık ultrafiltrasyonu gerçekleştirmek döngüler gerekir. Sürekli ayaktan periton diyalizinde diyaliz solüsyonu günde 4-5 kez değiştirilir. Aletli periton diyalizinde ise tedavi süresince 4-8 değişim yapılır.

Farklı avantaj ve dezavantajları olmakla beraber, iki diyaliz yönteminden birinin diğerine açık bir üstünlüğü yoktur. Diyaliz yöntemine hastanın mevcut klinik durumu ve kişisel tercihi dikkate alınarak karar verilmelidir. Daha esnek bir diyet alımı sunduğu, okula devamı ve sosyal aktivitelere katılımı daha az engellediği için çocuk hastalarda PD daha çok tercih edilmektedir.

Diyaliz, SDBH'lı hastalar için yaşam kurtarıcı bir tedavidir. Diyaliz teknolojisindeki gelişmelerin hastaların yaşam kalitesini iyileştirmesine ve yaşam süresini anlamlı olarak uzatmasına karşın, bu hastalarda morbidite ve mortalite oranları genel popülasyondan 10-30 kat yüksek olmaya devam etmektedir.

Periton geçirgenliği düşük olan hastalar için, özellikle de çok az böbrek fonksiyonu varsa PD tedavisi uygunsuz olabilir. Bu hastalar yeterli miktarda çözünen maddeyi atamaz ve en iyi hemodiyaliz ile yönetilir (55).

2.4. Sodyum Yeniden Geri Emilimi İle Eritropoetin Üretimi Arasındaki İlişki

Böbrek fonksiyonları oksijen gerilimini ve hücre dışı hacim algılanmasında kritik ölçer olarak işlev görür. Eritropoietin yoluyla kırmızı hücre kütlelerini ve tuz ve su atılımı yoluyla plazma hacmini düzenleyerek, böbrek hematokriti % 45'lik normal bir değere ayarlar. Bu rastgele bir sayı olmayıp, çevre dokulara oksijen dağıtımını maksimuma çıkaran bir değerdir. Böbreğin bu iki hacmi %45 hematokrit oluşturacak şekilde koordine etme yeteneğiburada EPO üretimi için mantıksal bölge oluşturur. Böbreğin kendine bir özelliği vardır ki EPO üretimini düzenlemek için gerekli olan plazma hacminin ölçüsünü doku oksijen basıncına çevirme yeteneğidir. Kiritmetrenin hematokriti düzenleyen işlevsel bir fonksiyon olduğu varsayılmaktadır. Kiritmetre EPO'un fizyolojik olarak yapıldığı böbrekteki kortikal labirentin jukstamedüller bölgesinin ucunda bulunur. Bu kısımda, uygun anatomik ve fizyolojik özellikler bu ayrı alanı oluşturmak için birlikte hareket edebilir. Bu alan, fizyolojik koşullar altında EPO üretimini tetikleyen önemli doku oksijen basıncını oluşturmak için oksijen tedarikinin oksijen talebine yaklaştığı yerdir.

Sodyumun yeniden emilmesi, renal oksijen tüketiminin birincil belirleyicisidir (56) ve böbrek, plazma hacmini en uygun şekilde oksijen basıncı metabolik sinyaline dönüştürür. Doku kısmi oksijen basıncı, plazma hacmine uyum gösterecek şekilde EPO tarafından kırmızı kan hücrelerinin üretimini koordine eden ortak bir parametre haline

gelir. Böbreğin oksijen sensörü içermesi gerektiği mantığa ters görünebilir. Oksijen sensörü mantıksal olarak oksijen basıncındaki küçük değişikliklere duyarlı olan bir noktaya yerleştirilmelidir. Vücut ağırlığının %1'ini oluşturmalarına rağmen böbrekler kalp debisinin %20'sinden fazlasını alır (57). Renal oksijen tüketimi, iletilen oksijen miktarının yalnızca %8 ila %10'u kadardır (58), bu da renal oksijen kaynak ihtiyacın çok üzerinde olduğunu gösterir. Böbrek hipoksemiye tespit etmek için hassas bir yer gibi görünmemektedir.

Kırmızı kan hücresi üretim hızı, periferik dokuların oksijen talebine göre geri bildirim şeklinde düzenlenir. Eritropoetin üretimi, böbrek dokusu oksijen basıncının merkezi öneme sahip olduğu olduğu bu geri bildirim mekanizması tarafından düzenlenir. Böbrek dokusuna oksijen sağlanması, böbrek kan akışı, arteriyel oksijen içeriği (böbrek dokusu düzeyinde, oksijenin preglomerüler şantıyla renal arterle karşılaştırıldığında azaltılabilir) ve oksijen ayrışması (hemoglobin doygunluk eğrisinin P50'sini artırarak, karbondioksitin preglomerüler şantıyla böbrek dokusu düzeyinde artırılabilir) tarafından belirlenir.

Özet olarak, renal oksijen tüketiminin birinci derece belirleyicisi, büyük ölçüde GFH tarafından belirlenen Na'un yeniden geri emilimidir. Çoğu dokudan farklı olarak renal kan akışı oksijenin sağlanmasını ve kullanımını etkiler. Böbrek, benzersiz bir şekilde plazma hacim ölçümünü oksijen basıncı metabolik sinyaline çevirebilir ve plazma hacmine uyacak şekilde EPO tarafından kırmızı kan hücresi üretimini koordine edebilir. Bunları yaparken böbrek kriter ölçer olarak işlev gösterir.

3. GEREÇ VE YÖNTEM

3.1. Hasta Seçimi

Ocak 2018 ile Mart 2023 tarihleri arasında Aydın Adnan Menderes Üniversitesi Uygulama ve Araştırma Hastanesi nefroloji polikliniğimizde rutin kontrol altındaki 40 periton hastası çalışmaya alındı. Hastalar retrospektif olarak değerlendirilmiştir. Çalışmaya dahil etme kriterleri; 18 yaş üstü ve en az 1 senedir PD gören olan hastalar olarak belirlendi. Hastaların bir yıllık sonuçları hasta dosyalarından elde edildi. Demografik veriler (yaş, cinsiyet, boy, kilo, primer böbrek hastalık ve eşlik eden hastalıklar, PD başlama zamanı, PD modalitesi) ve EPO dozu hasta dosyalarından elde edildi.

Dışlama Kriterleri:

- 24 saatlik idrarda 100 mL den az idrarı olan hastalar
- 18 Yaş altı hastalar
- Aktif enfeksiyon varlığı
- Malignite öyküsü olan
- Gebeliği olan

3.2. Laboratuvar İnceleme

Hastaların 0. ay, 6. ay ve 12. ayda yapılan PD kreatinin klirensi, Kt/V, normalize protein katabolizma hızı (nPKH), rezidüel renal fonksiyonu sonuçları kaydedildi. Bu sonuçların ortalama değerleri hesaplandı. Benzer şekilde 0. ay, 6. ay ve 12. ayda hastalara ait serum üre, kreatinin, glukoz, albumin, hemogram parametreleri, demir parametreleri, PTH, C-reaktif protein (CRP) ve toplanan 24 saatlik idrar örneklerinden 0. 6. ve 12. ayda Na, kreatinin ve üre hasta dosyalarından elde edildi ve ortalama değerleri hesaplandı. 0. 6. ve 12. ay EPO dozları kaydedildi.

Glomerüler filtrasyon hızı iki klirens formülü ile saptandı. Birincisi idrar klirensi ölçümleri ve serum kreatinin değerleri kullanılarak kreatinin klirensi (CrCl) hesaplandı. Kronik böbrek hastalığında kreatinin tübüler sekresyonunun artması, GFH tahmini için

CrCl'nin geçerliliğini azalttığından, GFH'yı belirlemek için üre ve kreatinin klerensinin ortalaması hesaplandı ve GFH_{Ortalama} olarak ifade edildi.

Ayrıca 24 saatlik idrarda Na ölçümleri kaydedildi ve fraksiyonel Na geri elimini (FR_{Na}) hesaplandı. Fraksiyonel Na geri elimini aşağıdaki formüle göre belirlendi ve GFH olarak CrCl kullanıldı (59):

Filtrelenmiş Na (mmol/gün)=

$$GFH \text{ (ml/dk)} \times \text{Serum Na (mmol/l)} \times 1440 \text{ dk/gün} / 1000 \text{ ml/L};$$

$$(\text{Filtrelenmiş Na (mmol/gün)} - \text{İdrar Na (mmol/gün)})$$

$$FR_{Na}(\%) = \frac{\text{Filtrelenmiş Na (mmol/gün)}}{\text{Filtrelenmiş Na (mmol/gün)}}$$

Filtrelenmiş Na (mmol/gün) FR_{Na} ayrıca GFH_{Ortalama} kullanılarak ta hesaplandı ve FR_{Na-GFHOrtalama} olarak adlandırıldı.

Hastaların 0. 6. ve 12. ay EPO dozları kaydedildi ve üçe bölünerek ortalama dozları hesaplandı. Ek olarak rutin klinik uygulamanın bir parçası olarak EPO, 11 – 12 g/dL hemoglobin konsantrasyonuna ulaşacak şekilde uygulanmaktadır. Buna rağmen hastalar geniş bir Hb düzeyi aralığına sahipti. Hemoglobin seviyelerindeki farklılıkları dikkate almak için EPO dozu ile Hb seviyesinin çarpımı ile 12 g/dL'ye göre ayarlanma yapıldı. Yani tek değişkenli ve çok değişkenli analizlerde bağımlı değişken olarak EPO dozu×Hb/12 sonucu kullanıldı.

3.3. İstatistiksel Yöntemler

Verilerin istatistiksel analizinde Statistical Package for Social Sciences for Windows version 22 paket programı (SPSS Inc; Chicago, IL, USA) kullanıldı. Kantitatif verilerin normal dağılıma uygunluğu Kolmogorov–Smirnov test ile değerlendirildi. Tanımlayıcı istatistiklerde kalitatif veriler n, %, kantitatif veriler ortalama±standart - ortanca (minimum-maximum) şeklinde gösterildi. Kalitatif verilerin karşılaştırılmasında chi-kare testi, kantitatif veri karşılaştırılmasında Student's Test kullanıldı.

İki değişken arasındaki bağımlılık değerlendirilmesinde Spearman korelasyon katsayısı kullanıldı. Korelasyon katsayısı 0,00-0,25 ise çok zayıf ilişkili, 0,26-0,49 ise zayıf ilişkili, 0,50-0,69 ise orta ilişkili, 0,70-0,89 ise yüksek ilişkili, 0,90-1 arası ise çok yüksek ilişkili olarak değerlendirildi.

Hemoglobin'in bağımsız değişkenlerini belirlemek için backward çoklu regresyon analizi kullanıldı. P değeri < 0.05 anlamlı olarak kabul edildi.

3.4. Etik

Çalışmamız Adnan Menderes Üniversitesi Tıp Fakóltesi Girişimsel Olmayan Klinik Araştırmalar Etik Kurulu'na sunulmuş olup, 05.05.2023 tarih ve 53043469-050.04.04-345832 sayılı kararıyla onay almıştır.

4. BULGULAR

Çalışma için PD hastası olan 40 hasta dahil edilmiştir. Tüm hastalar arasında minimum yaş 20 iken maksimum yaş 87’idi. Hastaların ortalama yaşı $51,18 \pm 17,1$ iken, ortanca değeri 55,5 saptandı.

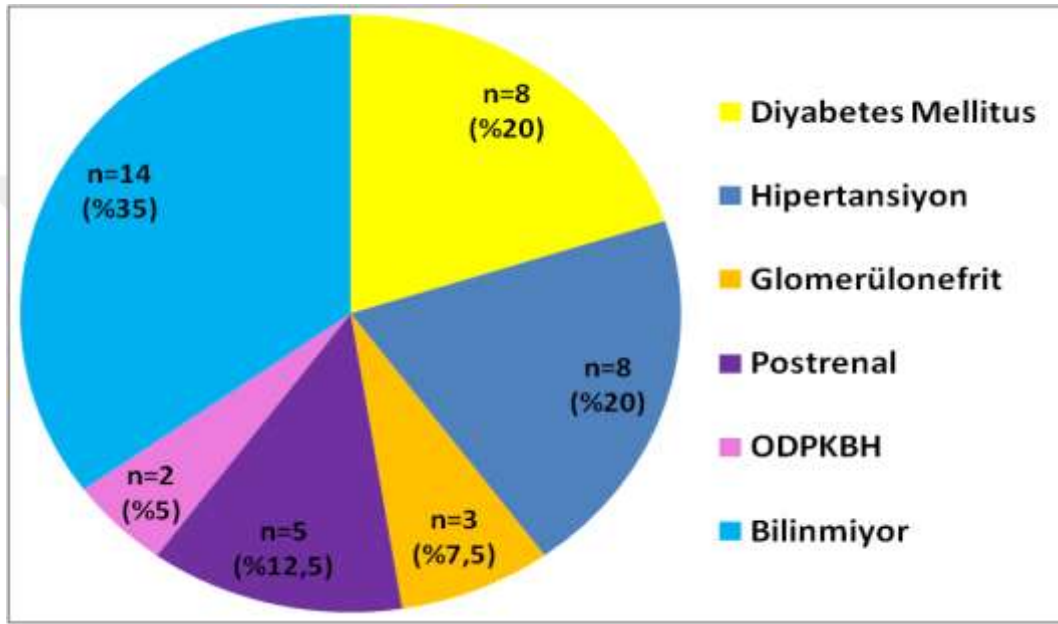
Toplam hasta geneline bakıldığında kadın hasta erkek hasta sayısından yaklaşık 1,5 kat daha fazlaydı. Hastaların, 15 (%37,5)’i erkek iken, 25 (%62,5)’ini kadınlar oluşturmaktaydı. Yedi hastaya SAPD (17,5%), diğer 33(82,5%) hastaya APD uygulamaktaydı.

Tablo VIII. Hastaların sosyodemografik özelliklerinin dağılımı

Parametre	N	%
Cinsiyet		
Kadın	25	62,5
Erkek	15	37,5
Periton Diyalizi Tipi		
- SAPD	7	17,5
- APD	33	82,5
Etiyoloji		
- Diyabetes Mellitus	8	20,0
- Hipertansiyon	8	20,0
- Glomerülonefrit	3	7,5
- Postrenal	5	12,5
- ODPKBH	2	5,0
- Bilinmiyor	14	35,0
	Ortalama $\pm$ SD	Ortanca (Min- Max)
Yaş (yıl)	$51 \pm 17,1$	55,5 (20-87)
Vücut kitle indeksi (kg/m^2)	$25,07 \pm 4,71$	25,44 (17,73-38,25)
Periton diyalizi süresi (ay)	$33,97 \pm 27,74$	25,5 (5-120)
Peritoneal Kreatinin Klirensi ($\text{L/hafta, } 1,73 \text{ m}^2$)	$76,83 \pm 38,29$	66,96 (32,34-257,95)
nPKH (gr/kg/gün)	$1,52 \pm 0,38$	1,50 (0,85-2,19)
Peritoneal Kt/V	$2,26 \pm 0,56$	2,17 (0,97-3,76)
İdrar Miktarı (L/gün)	$1,16 \pm 0,69$	1,01 (0,16-2,90)

Kısaltmalar: SAPD; Sürekli Ayaktan Periton Diyalizi, APD; Aletli Periton Diyalizi, ODPKBH; Otozomal Dominant Polikistik Böbrek Hastalığı, nPKH; normalize Protein Katabolik Hızı, Kt/V; K-üre klirensi, t = Diyaliz süresi, V = Üre Dağılım Hacmi

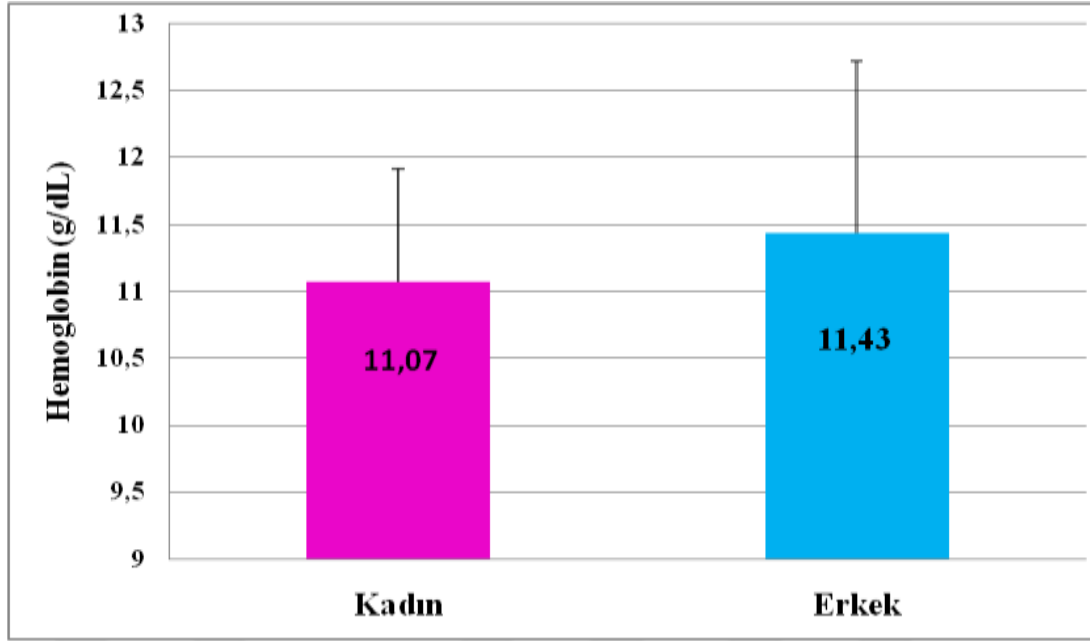
Periton diyalizi hastalarında KBH etiolojisinde en sık %20 oranlarla Diabetes Mellitus ve Hipertansiyon olarak saptandı, ve sırasıyla postrenal nedenler %12,5, glomerüler hastalık %7,5, ve ODPKBH %5 sıklıkta saptandı. On dört hastanın (%35) etiolojik nedeni tespit edilemedi. Postrenal böbrek hastalarına yol açan nedenler arasında; veziköüretal reflü, (3 hasta) , nefrolitiazis (1 hasta) ve piyelonefrit (1hasta) yeralır (Tablo VIII). Şekil-6’da böbrek hastalığının etiolojik dağılımı gösterilmiştir.



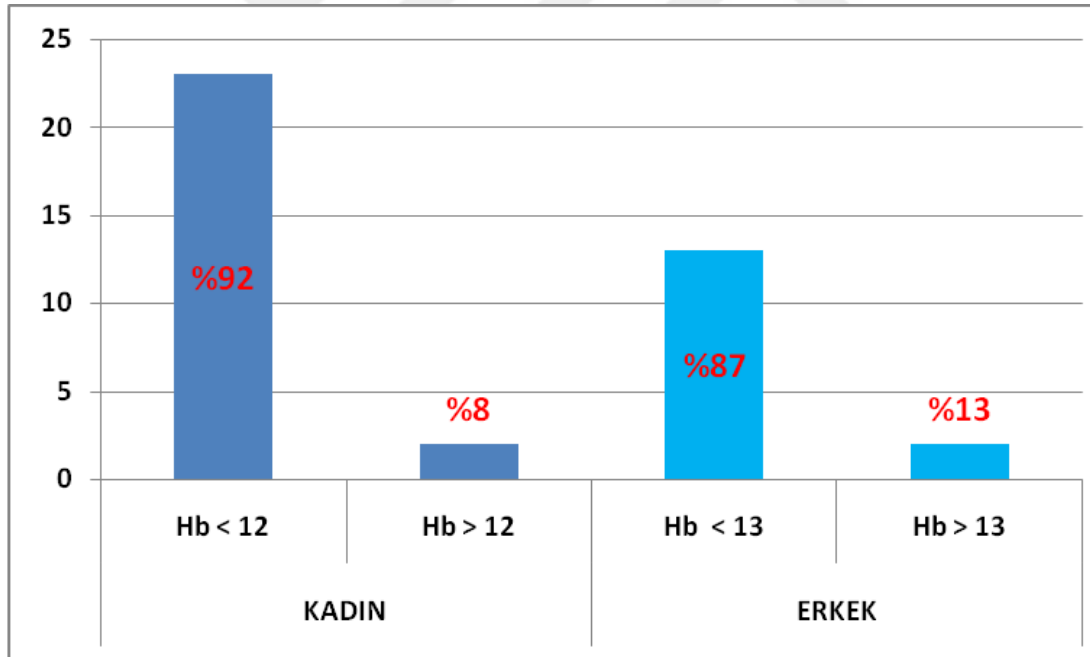
Şekil 7. Böbrek hastalığının etiolojik dağılımı

Hastalarda ortalama Hb $11,12 \pm 1,16$, minimum değeri 7,87 iken maksimum 13,97 gr/dL saptandı. Ortalama FR_{Na} $85,7656 \pm 11,89257$, minimum değeri 36,24 iken maksimum 99,17 idi; ortalama $GFH3$ $7,7781 \pm 2,69750$, minimum değeri 0,30 iken maksimum 10,4 dü. Bütün 40 hasta EPO olarak Darbepoetin kullanıyordu, ortalama doz $26,83 \pm 16,20$ mcg/hafta uygulanmaktaydı (Tablo IX).

Hastaların ortalama Hb değeri cinsiyete göre karşılaştırıldığında kadın hastalarda ortalama Hb $11,07 \pm 0,84$, erkek hastalarda $11,43 \pm 1,29$ g/dL saptandı, cinsiyet olarak iki grup arasında anlamlı fark saptanmadı ($p=0,081$) (Şekil-8). Kadın hastaların % 8’i anemik, erkek hastaların ise % 13’ü anemik saptandı (Şekil-9). Hastaların %10’nunda ortalama Hb değeri 10 g/dL’nin altında saptandı, %90’nında Hb değeri hedef değer ($Hb > 10$ g/dL) seviyesindeydi.



Şekil 8. Cinsiyte göre ortalama hemoglobin değeri



Şekil 9. Cinsiyte göre anemi sıklığı

Tablo IX. Hastaların hematolojik ve renal değerleri

Parametre	Ortalama $\pm$ SD	Ortanca (Min- Max)
Hemoglobin (g/dL)	11,12$\pm$1,16	11,1 (7,87-13,97)
Hematokrit (%)	34,01$\pm$3,30	33,75 (28,53-41,57)
MCV (fL)	90,80$\pm$3,81	90,28 (84,50-100,83)
RDW (%)	13,79$\pm$1,16	13,71 (11,60-17,40)
Ferritin (ng/mL)	375,31$\pm$636,05	248,26 (115,39-4218,50)
Demir (μ g/dL)	68,95$\pm$20,00	66,66 (31,00-144,67)
Transferin saturasyonu (%)	33,45$\pm$11,56	31,73 (14,47-70,67)
Demir Bağlama Kapasitesi (mg/dL)	149,60$\pm$37,75	149,83 (72,00-215,33)
CRP (mg/L)	14,76$\pm$18,22	8,10 (1,70-86,85)
İdrar Kreatinin Klirensi (mL/dk)	4,96$\pm$4,11	84,57 (0,22-18,54)
GFH _{Ortalama} (mL/dk)	3,86$\pm$2,86	113,68 (0,30-12,67)
FR _{Na} (%)	187,22$\pm$14,27	189,89 (12-99)
FR _{Na} -GFH _{Ortalama} (%)	85,84$\pm$11,96	87,67 (36-99)
Darbepoetin (mcg)	126,83$\pm$16,20	30,00 (0,00- 60,0)
EPOxHb / 12	23,92$\pm$14,00	27,82 (0,00-48,17)

Kısaltmalar: FR_{Na}; Fraksiyonel Na geri Emilimi, GFH; Glomerüler filtrasyon hızı, EPO; eritropoetin, Hb;hemoglobin

Ortalama Hb'in diğer parametreler ile yapılan korelasyon analizinde; Darbepoetin dozu ($r=-0,632$, $p<0,001$) ile ters yönde orta düzeyde, EPOxHb /12 ($r=-0,521$, $p=0,001$) ve serum kreatinin ($r=-0,396$, $p=0,011$) ile ters yönde zayıf düzeyde, FR_{Na}-GFH_{Ortalama} ($r=0,405$, $p<0,009$), FR_{Na} ($r=0,406$, $p=0,009$), filtrenilmiş Na($r=0,405$, $p<0,010$), filtrenilmiş Na_{GFH_{Ortalama}}($r=0,405$, $p=0,009$), idrar kreatinin klirensi (mL/dk) ($r=0,422$, $p=0,007$), GFH_{Ortalama}($r=-0,393$, $p<0,012$) ve Kt/V ($r=0,363$, $p=0,021$) ile zayıf düzeyde aynı yönde korelasyon saptandı . Ortalama Hb düzeyi ile nPKH, peritoneal kreatinin klirensi, PD süresi, serum albumin, ferritin, demir, CRP, idrar miktarı ve diğer parametreler ile herhangi bir korelasyon saptanmadı (Tablo X).

Tablo X. Ortalama hemoglobinin diğer parametreler ile korelasyonu

Parametre	Spearman	P değeri
FR _{Na} -GFH _{ortalama} (%)	0,405	0,009
FR _{Na} (%)	0,406	0,009
Filtrelenmiş Na (mmol/gün)	0,405	0,010
Filtrelenmiş Na _{GFH-Ortalama} (mmol/gün)	0,405	0,009
İdrar Kreatinin Klirensi (mL/dk)	0,422	0,007
GFH _{ortalama} (mL/dk)	0,393	0,012
Kt/V	0,363	0,021
Darbepoetin (mcg)	-0,632	<0,001
EPOxHb / 12	-0,521	0,001
Serum Kreatinin (mg/dL)	-0,396	0,011
nPKH (gr/kg/gün)	0,248	0,123
Ürik asit (mg/dL)	0,282	0,078
HbA1c (%)	0,282	0,082

Kısaltmalar: FR_{Na}; Fraksiyonel Na geri Emilimi, GFH; Glomerüler filtrasyon hızı, nPKH; normalize protein katabolizma hızı, Kt/V;-K-üre klirensi, t = Diyaliz süresi, V = Üre Dağılım Hacmi

Ortalama Darbepoetin dozu ile diğer parametreler ile yapılan korelasyon analizinde; vücut kitle indeksi (r=0,347, p=0,028) sistolik kan basıncı (r=0,351, p=0,039), serum fosfor (r=0,347, p=0,028) ve serum kreatinin (r=0,401, p=0,010) ile aynı yönde zayıf düzeyde, filtrelenmiş Na (r= - 0,377, p= 0,016), filtrelenmiş Na_{GFHOrtalama} (r=-0,342, p=0,031), ve kreatinin klirensi (r=-0,365, p=0,021), GFH_{Ortalama} (r= -0,316, p=0,047), Kt/V (r= -0,401, p=0,010), nPKH (r= -0,330, p=0,038) ile ters yönde zayıf düzeyde korelasyon saptandı. Darbepoetin dozu ile FR_{Na}-GFH_{ortalama}, ve FR_{Na} arasında korelasyon saptanmadı. Ortalama EPOxHb / 12 düzeyi ile de aynı korelasyon sonuçları elde edildi (Tablo XI).

Tablo XI. Ortalama darbepoetin dozu diğer parametreler ile korelasyonu

Parametre	Spearman	P değeri
Vücut kitle indeksi	0,347	0,028
Sistolik kan basıncı	0,351	0,039
Serum fosfor	0,347	0,028
Serum kreatinin	0,401	0,010
Filtrelenmiş Na	-0,377	0,016
Filtrelenmiş Na_{GFH}	-0,342	0,031
Kreatinin Klirensi	-0,365	0,021
GFH_{Ortalama}	-0,316	0,047
Kt/V	-0,401	0,010
nPKH	-0,330	0,038

Kısaltmalar: GFH; Glomerüler filtrasyon hızı, Kt/V;-K-üre klirensi, t = Diyaliz süresi, V = Üre Dağılım Hacmi, nPKH; normalize protein katabolizma hızı

Periton diyalizi hastalarında Hb düzeyine etki eden faktörlerin belirlenmesi için çoklu regresyon analizi yapıldı. Ortalama Hb düzeyi ile korelasyon katsayısı yüksek olan FR_{Na} , Filtrelenmiş $Na_{GFH-Ortalama}$, Kt/V ve İdrar kreatinin klirensi çoklu regresyon analizine dahil edildi. Darbepoetin dozu hastaların kilosu ve Hb düzeyine göre verildiği için regresyon analizine dâhil edilmedi. Ortalama Hb düzeyinin bağımsız belirteci idrar kreatinin klirensi yani rezidüel renal fonksiyon olduğu tespit edildi (Tablo XII).

Tablo XII. Ortalama hemoglobin değerinin regresyon analizi

Parametre	Regresyon katsayısı	Standart hata	Beta	p
Filtrelenmiş Na_{GFH-Ortalama} (mmol/gün)	4,63	0,001	0,026	0,974
FR_{Na} (%)	-0,058	1,156	-0,008	0,960
Kt/V	0,134	0,321	0,073	0,677
İdrar kreatinin klirensi (ml/dk)	0,132	0,035	0,524	0,001

Not: Ortalama hemoglobin değeri backward çoklu regresyon modelinde bağımlı değişkendir. R^2 değeri 0,275' dir. p=0,001.

5. TARTIŞMA

Kronik böbrek hastalığı , insidansı ve prevalansı giderek artan dünya çapında bir sağlık sorunudur (7). Kronik böbrek hastalığının iyi bilinen bir komplikasyonu olan anemi, düşük GFH olan hastalarda ve özellikle uzun süreli diyaliz gerektiren SDBH olan hastalarda daha sık görülür (60,61). Kronik böbrek hastalığı hastalarında anemi gelişme olasılığı KBH olmayanlara göre 250 kat fazladır (62).

Aneminin en önemli nedeni böbreklerin buna yanıt olarak EPO sentezini artıramamasıdır (63,64). Enflamasyon, demir eksikliği ve üremik toksinler de KBH anemisinin gelişmesine ve/veya kötüleşmesine katkıda bulunabilir (65). İlerleyen KBH ile görülen Hb düşüşünden faktörlerin karmaşık bir etkileşimi sorumlu olsa da, böbreklerin iflas etmesi nedeniyle bozulmuş EPO üretimi belirleyici bir nedendir.

Böbrekler, EPO'nun birincil kaynağıdır ve EPO'nun dolaşıma salınmasının dinamiği ve dolayısıyla plazma konsantrasyonları esas olarak, kendisi de hücrel oksijen içeriğinin kontrolü altında olan EPO geninin transkripsiyon hızı tarafından belirlenir. Oksijen konsantrasyonlarındaki bir azalma, hipoksi ile indüklenebilir transkripsiyon faktörünün (66) aktivitesini artırır ve bu da EPO gen transkripsiyonunu tetikler. Hipoksi ile indüklenebilir transkripsiyon faktörü tüm hücrelerde düşük oksijen koşullarına maruz bırakılarak aktive edilir, bu nedenle hipoksi altında böbrek, koloni oluşturan ünit-eritroid , proeritroblast ve bazofilik eritroblast alt gruplarını hedef alarak eritrositlerin çoğalmasını artırmak için EPO üretecek ve salgılayacaktır (67,68). Yetişkinlerde EPO sentezinin tek kaynağının böbrek olduğu göz önüne alındığında, ilerleyen KBH'nda olduğu gibi böbrek kütlesindeki azalma genellikle EPO üretiminde bozulmaya yol açarak anemiye neden olur (69). Tahmini GFH 60 ml/dk/1,73 m²'nin altına düştüğünde (Evre 3a KBH), böbreklerin EPO üretimi düşer ve anemi gelişebilir (70), hastalık ilerledikçe kötüleşir (60, 71). Bu hastalarda anemi her zaman serum EPO düzeyinde uygun bir yükselmeye neden olmaz (72-74). Son dönem böbrek yetmezliğinde serum EPO'sunu uygun olmayan şekilde düşürmenin mekanizmaları açıklığa kavuşturulmamıştır.

Fonksiyonu kötüleşen böbreğin EPO yapma yeteneğini koruduğu fikrini destekleyen çeşitli kanıtlar vardır. Kronik böbrek hastalığı olan hastalarda, serum EPO seviyeleri normal aralıktadır, ancak mevcut Hb`e göre uygunsuz derecede düşüktür (75) ve anemi, iki taraflı nefrektomiden sonra kötüleşir (76). Kronik böbrek hastalığı olan hastalarda, akut

hipoksik veya hemorajik stres serum EPO artışıyla ilişkilidir (77). Hemodiyaliz hastalarında diyaliz deniz seviyesinden 3.450 m yükseklikte yapıldığında, dağın eteğindeki 420 m'ye kıyasla EPO düzeyinde bir artış olmuştur (13). Böbrek nakli alıcılarında polisitemiye neden olan EPO büyük oranda doğal böbreklerden kaynaklanır (78,79). Bu kanıt, EPO eksikliğinin, EPO üreten hücrelerin mutlak kaybından ziyade değil, fonksiyonu kötüleşen böbreğin fonksiyonel bir anormalliği olduğunu göstermektedir.

Kronik böbrek hastalığı EPO eksikliğinin, GFH'deki azalmanın ve bunu takiben böbrek dokusunda FR_{Na} ve oksijen talebindeki azalmanın, doku oksijen düzeyinin EPO üretimi için tetik noktanın üzerine çıkmamasının fonksiyonel bir sonucu olabileceği ileri sürülmektedir (80). Donnelly S. ve arkadaşları yaptıkları çalışmada, hafif böbrek yetmezliği olan tip 1 diyabetli bireylerde gözlemlenen ve beklenen EPO düzeylerinin FR_{Na} doğrudan değiştiğini ve KBH olan hastalarda fraksiyonel Na atılımı ile güçlü bir şekilde korele olduğunu göstermiştir (81).

Kronik böbrek hastalığı, “kritmetre” (doku oksijen basıncından sorumlu böbrek fonksiyonel birimi) bölgesindeki oksijen talebi azaldıkça, oksijen desteği nispeten bol hale gelir ve doku oksijen basıncı EPO üretimini tetiklemek için bunun üzerine çıkar (80). Bu dengesizlik, KBH ile ilişkili EPO fonksiyonel eksikliğine yol açar. Böbrek yetmezliğinde hepatik üretim, nispeten önemli bir EPO kaynağı haline gelir. Bununla birlikte, EPO üretiminin yapıldığı bu bölge, iki taraflı nefrektomiden sonra görülen derin anemi derecesinin de gösterdiği gibi, hematokriti kendiliğinden düzenlemiyor gibi görünmektedir (76).

Bazı KBH türlerinde EPO eksikliği işlevseldir çünkü uygun fizyolojik uyarılar verildiğinde, fonksiyonu bozuk böbrekler EPO üretmeye teşvik edilebilir. Kronik böbrek hastalığında FR_{Na} azalmasına paralel olarak EPO üretimi de azalır. Kronik böbrek hastalığında FR_{Na} azalması nedeniyle kritik ölçüm cihazındaki kritik oksijen dengesi bozulabilir ve bu durum EPO eksikliğine yol açabilir (80). Çalışmamız, değişken derecelerde rezidüel böbrek fonksiyonu olan PD'deki bir grup SDBH hastasında böbrek fonksiyonu sonucu oluşan FR_{Na} ile EPO eksikliğinin bir sonucu olarak anemi arasındaki ilişkiyi değerlendirmek üzere tasarlandı.

Eritropoetin alan hastalarda toplam serum EPO'su endojen ve eksojen EPO'nun toplamıdır. Bu nedenle çalışmamızda, değişken derecelerde rezidüel böbrek fonksiyonu olan PD'li bir grup SDBH hastasında endojen EPO üretimi ve böbrek fonksiyonunun

dolaylı bir yansıması olarak EPO dozunun ilişkisini değerlendirdik. Bu çalışmada EPO dozu ile CrCl ve GFH ortalaması arasında hafif negatif bir korelasyon bulduk ancak EPO dozu ile FR_{Na} arasında korelasyon yoktu. Ancak hemoglobin düzeyleri ile FR_{Na} , Filtrelenmiş Na ve serum kreatinin arasında zayıf bir pozitif korelasyon bulduk. Bu bulgu, aneminin böbrek fonksiyonlarının bozulmasıyla kötüleştiği yönündeki önceki bulguları doğruluyor ve SDBH'deki EPO üretiminin böbrek fonksiyonuyla bağlantılı olduğu teorisini destekleyebilir.

Glomerüler filtrasyon hızının değerlendirilmesi için kreatinin klirensi kullanıldı ve bu indekse göre FR_{Na} hesaplandı. Kreatinin ve üre klirenslerinin ortalamasına göre hesaplanan GFH'nın ileri böbrek yetmezliğinde daha doğru olduğu ileri sürüldüğünden, FR_{Na} ayrıca $FR_{NaGFHOrtalama}$ olarak kreatinin ve üre klirenslerinin ortalaması kullanılarak da incelenmiştir. Bu tahminler ayrıca FR_{Na} ile EPO dozu arasında ve ayrıca Hb düzeyine göre ayarlanan EPO dozu ($EPO\ dozu \times Hb / 12$) arasında hiçbir ilişki olmadığını gösterdi. Her iki tahminin de idrar toplama sınırlamalarından ve bu çalışmada kullanılan GFH'yi tahmin etmek için kullanılan invaziv olmayan yöntemlerden etkilendiği unutulmamalıdır.

Çeşitli çalışmalarda KBH'nın çeşitli evrelerindeki hastalarda EPO ve Hb düzeyleri arasındaki ilişki incelenmiştir. Böbrek dışı anemi hastalarında Hb konsantrasyonu ile serum EPO düzeyi arasında ters ilişki vardır (73,82,83). Bununla birlikte, KBH ile ilişkili anemide, EPO seviyesinde bir artış bulunmadı (73) ve EPO seviyeleri genellikle anemik olmayan bireylerin normal aralığının içinde, biraz üstünde ve hatta altında kalır (73).

Akihiko Kato ve arkadaşlarının yaptıkları çalışmada, demir eksikliği anemisinin serum EPO konsantrasyonunda artışa neden olduğu, ancak KBH aneminin bunu tetiklemediği yönündeki önceki bulguları doğrulamıştır (77). Bununla birlikte, akut kanama veya hipoksemi meydana geldiğinde, incelenen tüm diyaliz hastalarında serum EPO'da önemli bir artış meydana gelmiştir; bu bulgular, bazı araştırmacıların elde ettiği bulgulara benzerdir. Çalışmalarında, bu hastalarda kanamanın neden olduğu serum EPO artışının derecesi, demir eksikliği anemisi olan ancak böbrek fonksiyonu normal olan hastalarinkine eşdeğerdi. Veriler, SDBH hastalarında EPO üretme kapasitesinin iyi korunduğunu, ancak EPO üretimi düzenlemesinin değiştiğini göstermektedir (77).

2015 yılında Mirsad Panjeta ve arkadaşları (84), böbrek yetmezliği olan ve olmayan iki gruba ayrılan 562 kişi üzerinde bir çalışma gerçekleştirdiler. Glomerüler filtrasyon hızının yanı sıra EPO, Hb, hematokrit, serum kreatinin ve ek parametreler demir, B12

vitamini ve folik asit belirlendi. Sağlıklı bireylerin EPO değerlerine göre EPO değerlerinin böbrek yetmezliğinin birinci derecesine kadar arttığını, böbrek fonksiyonlarının daha da kötüleşmesiyle birlikte tüm patolojik gruplarda EPO değerlerinin azaldığını ve bu düşüşün birinci ve ikinci derece arasında istatistiksel olarak anlamlı olduğunu bulmuşlardır. Korelasyon orta derecede güçlüydü ve pozitif. Üçüncü ve dördüncü derece böbrek yetmezliği olan grupta EPO'nun Hb ve hematokrit ile korelasyonu saptanmamıştır. Böylece böbrek fonksiyon bozukluğunun, böbrek yetmezliği düzeyine bağlı olarak hastalıklı bir böbrekte EPO biyosentezini farklı şekilde etkilediği ve sonuç olarak kemik iliğinde Hb biyosentezi ve kandaki içeriği üzerinde de farklı etkiye sahip olduğu sonucuna varılmıştır. Çalışmamızda EPO doz ile Hb düzeyleri arasında hafif negatif korelasyon bulduk ancak EPO doz ile hematokrit arasında korelasyon bulunamadı.

Manju Chandra ve arkadaşları 48 hastadan 5 yıla varan sürelerde alınan 119 kan örneğinde EPO düzeyi ölçülmüştür. Anlamlı anemi yalnızca GFH 20 ml/dk/1,73 m²'nin altına düştüğünde kaydedilmiştir. Anemi gelişmesine rağmen GFH'de azalma ile birlikte serum EPO düzeylerinde değişiklik olmadığı görülmüştür. Buna karşılık böbrek hastalığı olmadığında serum EPO konsantrasyonu hematokrit değeri ve kemik iliği eritroid aktivitesi ile ters ilişkilidir (73). Çalışmamızda ise EPO dozu ile GFH_{Ortalama} arasında zayıf bir negatif korelasyon bulduk.

Lucile Mercadal ve arkadaşları (85), herhangi bir eritropoez uyarıcı madde almayan 336 tüm evre KBH hastasında EPO düzeylerini ölçtüler ve 51Cr-EDTA renal klerensi ile ölçülen GFH ile ilişkilerini incelediler. 51Cr-EDTA renal klerensi ile ölçülen GFH 30 mL/dk eşiği EPO ile ilişkide Hb ve GFH arasındaki en güçlü etkileşim bir süre gözlemlenmiştir (P=0,01); GFH 15 ml/dk ile etkileşim istatistiksel olarak anlamlı saptanmamıştır (P=0,72 ve P=0,18). 51Cr-EDTA renal klerensi ile ölçülen GFH değeri >30 ml/dk olan hastalarda EPO ve Hb düzeyleri negatif korelasyon gösterdi (r=0,2, P=0,04), ancak GFH düzeyi <30 ml/dk olanlarda bu geçerli değildi (r=0,07, P=0,32). Ancak anemi durumuna göre yapılan analiz, bu modelin anemisi olan hastalarla sınırlı olduğunu gösterdi. Bu çalışmada da anemik hastalarda tahmin edilen EPO değerleri, her GFH'de gözlenen EPO'dan tutarlı olarak daha yüksekti. Bizim çalışmamızda tüm hastaların GFH değerleri <15 ml/dk idi ve hepsinde farklı derecelerde anemi vardı , ortalama Hb'in GFH_{Ortalama}(r=-0,393, p<0,012) ile zayıf düzeyde aynı yönde korelasyon saptandı.

Radtke ve arkadaşları (74) yaptıkları çalışmada kreatinin klirensi 40 mL/dk'nın altında olan hastalarda renal aneminin ortaya çıktığını göstermişlerdir. 135 hastada EPO düzeylerini ölçtüler. Birinci grup KBH olan 117 hastadan, ikinci grup ise SDBH olan 18 hastadan oluşuyordu. 59 sağlıklı denek için ortalama EPO düzeyiyle karşılaştırıldığında tüm gruplarda önemli ölçüde artan ortalama EPO düzeyleri saptadılar. Böbrek ekskresyon fonksiyonundaki kötüleşmenin artmasıyla birlikte EPO düzeylerinin de azaldığını saptamışlardır (73). Bu bizim çalışmamızla uyumludur.

Fehr ve arkadaşları Hb<110 g/L olan anemi prevalansının ciddi böbrek yetmezliği olan hastalarda %30 ila 40 civarında, klirensi 20 ila 39 mL/dk olan hastalarda ise %15 civarında olduğunu göstermiştir (10). Chandra ve arkadaşları (73) çeşitli derecelerde böbrek yetmezliği olan 48 çocuğu inceledi. Ayrıca 40 mL/dk bir klirensin altında Hb ve kreatinin klirensi arasında anlamlı bir korelasyon gösterdiler. Çalışmamızda da kadınlarda anemi sıklığı %92, erkeklerde ise %87 saptandı, bu bulgular daha önce yapılan çalışmalarla ve bizim çalışmamızla paralellik göstermektedir.

Çocuklarda Kronik Böbrek Hastalığı (CKiD) kohort çalışmasında, ölçülenb GFH<43 mL/dk/1,73m²'ye düştükçe medyan Hb düşmüştür ve aynı zamanda daha düşük Hb seviyeleri de göstermiştir; bu da tedaviye dirençli aneminin bir kısmının aslında genişlemiş ekstraselüler volümdeki kırmızı hücre kütlelerinin seyrelmesine bağlı olabileceğini düşündürmektedir (86).

Ancak tüm çalışmalar aynı korelasyonu göstermemiştir. Bhatta ve arkadaşlar (87) KBH olan hastalarda diyaliz öncesi ve diyaliz sonrası aşamalarda anemiye araştırmışlardır. Hem diyaliz öncesi hem de diyaliz sonrası hastalarda anemi prevalansının %100 olduğunu ve Hb ile serum kreatinin düzeyleri arasında anlamlı bir korelasyon olmadığını bulmuşlardır.

Ulusal Sağlık ve Beslenme İnceleme Araştırması veri tabanı III, Hb konsantrasyonu ile tahmini GFH arasındaki korelasyonu inceleyen iki farklı çalışmada kullanılmıştır. Erkeklerde 130 g/L ve kadınlarda 110 g/L kesme değeri kullanıldığında renal anemi prevalansı, tahmini GFH 60 mL/dk/1,73 m²'de %1'den eGFH 30 mL/dk/1,73 m²'de %90'a yükseldi ve 15 mL/dk/1,73 m² tahmini GFH'de anemi prevalansı %33–67'dir (61,88,89). Ancak, Dünya Sağlık Örgütü'nün anemi tanımını kullanan NHANES IV, her KBH evresi için anemi prevalansının daha düşük olduğunu göstermektedir (89).

Böbreğin oksijen tüketiminin %80'i, Na'un reabsorbsiyonu ile doğrudan ilişkilidir (90). Proksimal kıvrımlı tübül tarafından Na'un reabsorbsiyonu EPO üretimini modüle eder (91), ve proksimal tübülde Na reabsorbsiyonu inhibisyonu, EPO üretimini azaltır (92). Filtrelenen Na'un %99'u reabsorbe sebebiyle, oksijen kullanımı GFH'na bağlıdır, dolayısıyla Na reabsorbsiyonu böbreğin oksijen ihtiyacını ve EPO üretimini belirler. Çalışmamızda Hb ile FR_{Na} arasında bu teoriyi destekleyebilecek pozitif bir korelasyon gözlemledik.

Birkaç çalışma serum EPO ve FR_{Na} 'nın korelasyonunu bildirmiştir. Hiporeninemik hipoaldosteronizmli tip I diyabetik hastalarda ve kontrollere kıyasla anjiyotensin dönüştürücü enzim inhibitörleri alan hastalarda FR_{Na} 'nın azaldığı daha önce gösterilmiştir (92). Bu hastalarda kısmen düşük serum EPO düzeylerinin olduğundan daha düşük Hb konsantrasyonları da vardı. Ayrıca proksimal Na reabsorbsiyonu azalmasıyla EPO üretiminin de azaldığı gösterilmiştir.

EPO üretimi ile proksimal tübül fonksiyonu arasındaki olası korelasyonu inceleyen Eckardt ve arkadaşları, proksimal tübülde Na reabsorbsiyonu inhibe eden bir diüretik olan asetazolamidin farelerde hipoksinin neden olduğu EPO üretimini inhibe ettiğini göstermiştir (92). Daha uzak nefron segmentleri üzerinde etkili olan furosemid, hidroklorotiyazid ve amiloridin EPO üretimi üzerinde hiçbir etkisi olmamıştır. Yazarlar, Na reabsorbsiyonu inhibisyonunun, tübüler oksijen tüketimindeki bir azalma ile ilişkili olduğu ve EPO üretiminin düzenlenmesinin . proksimal tübüler fonksiyonla muhtemel ilişki olduğu sonucuna varmışlardır.

Ossareh ve arkadaşları EPO ile FR_{Na} arasındaki korelasyonu araştırdılar ve KBH hastalarında FR_{Na} ile EPO dozu arasında negatif korelasyon olduğunu ancak Hb ile FR_{Na} arasında korelasyon bulunmadığını gösterdiler. Eritropoetin dozu ile FR_{Na} arasındaki korelasyon 91 PD hastasında incelemiştir ve EPO eksikliğinin kısmen fonksiyonel olabileceği ve Na geri elimini renal oksijen tüketimindeki azalmayla ilişkili olabileceği sonucuna varılmıştır (59). Ancak çalışmamızda EPO doz ve FR_{Na} arasında herhangi bir korelasyon bulamadık.

Çeşitli çalışmalar, başarılı böbrek transplantasyonunun EPO üretimini artırdığını ve 3 aylık bir süre içinde aneminin düzeltilmesine yol açtığını göstermiştir (93-95). Janusz Goch ve arkadaşları böbrek nakli yapılan 16 hasta üzerinde bir çalışma yürüttüler. 1'i hariç hepsi nakilden önce diyaliz tedavisi görüyordu (12'si hemodiyalizde ve 3'ü sürekli ayaktan

periton diyalizindeydi). Bu çalışmada normal nakil fonksiyonuna ulaşan hastaların çoğunda dolaşımdaki serum EPO'sunda artış gözlemlenmiştir. Serum kreatinini 300 pmol/l'in üzerinde kalan diğer hastalarda Hb'de sadece hafif bir artış saptandı ve çalışma döneminin sonunda normal Hb'ye ulaşamadılar. Bu bulgular, GFH'deki düşüşün fonksiyonel bir sonucu olarak EPO üretim hızının azaldığı ve böbrek fonksiyonu arttıkça arttığı teorisiyle uyumludur.

Diğer çalışmalar da greftin normal ekskresyon fonksiyonunun, kan sayımı değerlerinin fizyolojik aralıkta stabilizasyonu için temel ve kesinlikle vazgeçilmez bir önkoşul olduğunu göstermiştir. Josef Zdražil ve meslektaşları yaptıkları çalışmada normal serum kreatinin konsantrasyonlarına sahip hastaların yetersiz greft fonksiyonu gelişimi olan hastalara kıyasla önemli ölçüde daha yüksek eritrositler sayısı olduğunu göstermiştir (96). Gözlemlenen tüm parametreler arasında kreatinin değerleri anemiden iyileşmeyle en yakın ilişkiye sahipti. Aynı bulgular, greft fonksiyonunun Hb düzeyinin en önemli belirleyicisi olduğuna dair kanıt sağlayan diğer çalışmaların yazarları tarafından da elde edilmiştir (97-99).

Ancak, yetersiz greft fonksiyonu gelişimi olan hastaların, normal greft fonksiyonu olan hastalarla karşılaştırılığında EPO serum konsantrasyonu farklılık olmadığını ve başarılı böbrek nakli hastalarında normal böbrek fonksiyon EPO değerleriyle hiçbir ilişkisi olmadığı doğrulandı. Bu gözlem diğer bazı yazarların vardığı sonuçlarla uyumludur (100, 101) ve EPO serum konsantrasyonlarının, nakledilen böbreği yetersiz fonksiyonu olan hastalara göre iyi greft fonksiyonu olan hastalarda istatistiksel olarak anlamlı derecede daha yüksek olduğu bulgusuna destek vermemektedir (96).

Çalışmamızda Hb değerlerinin böbrek fonksiyonu ve Na geri emilimi ile zayıf pozitif korelasyonu vardı. Araştırmamızda Hb düzeyleri ile GFH, FR_{Na} arasındaki pozitif korelasyon ve böbrek nakli sonrası hastalarda EPO düzeylerinin ve dolayısıyla Hb değerlerinin artması, EPO üretim hızının azalmasının GFH'deki düşüşün böbrek fonksiyonlarındaki azalmanın bir sonucu olarak fonksiyonel bir sonucu olduğu teorisini doğrulamaktadır.

Bu çalışmada EPO dozunun belirlenmesinde FR_{Na} 'nın nispeten küçük katkısı, KBH'nda hedef Hb düzeyini oluşturmak için gereken EPO dozunu etkileyen birçok faktöre işaret etmektedir. Örneğin, inflamatuvar durumlar, demir durumu ve beslenme durumunun tümü, eritroid progenitörlerin EPO'ya duyarlılığını etkiler.

Martin Wagner ve meslektaşı, KBH'lı diyabetik hastalarda EPO düzeylerinin inflamasyon ve demir durumu belirteçleriyle yakından ilişkili olduğunu ve bunların böbrek fonksiyonu bozukluğuyla büyük oranda ilgisiz olduğunu bulmuştur. Eritropoetin düzeyleri oldukça “normal” aralıkta kaldığı için mutlak EPO eksikliğine dair bir destek bulunamadı. Dolayısıyla, bu tür sonuçların olası açıklamasının, inflamasyonun neden olduğu endojen EPO direncinin yanı sıra demir kullanılabilirliğinin azalmasının bir kombinasyonu olabileceği sonucuna varılmıştır (102). Demir düzenleyici protein olan hepsidin, hepsidin antimikrobiyal peptid geni tarafından kodlanan 25 amino asitli bir antimikrobiyal peptittir ve hepatositler tarafından üretilen, inflamasyon ortamında ve KBH'nde demir kısıtlı eritropoezin temel aracısı olarak ortaya çıkmıştır (103).

Hepsidin ekspresyonu genel olarak inflamasyon tarafından ve özellikle inflamatuvar sitokin interlökin-6 tarafından indüklenir ve glomerüler filtrasyon yoluyla dolaşımdan temizlenir, bu da böbrek fonksiyonlarının azalması durumunda seviyelerin artmasına neden olur (104). Hepsidin yetişkinlerde, KBH'lı çocuklarda ve diyalize girenlerde yükselmiştir ve düzeyler serum ferritin düzeyleriyle pozitif korelasyon göstermektedir (105,106). Çocuklarda Kronik Böbrek Hastalığı kohortunda yapılan bir çalışma, hafif ile orta derecede KBH'si olan çocuklarda daha yüksek hepsidin düzeylerinin, daha düşük Hb değerleri ve artan anemi riski ile ilişkili olduğunu göstermiştir (104).

Hiperparatiroidizm ayrıca miyelofibrozis ortamında eritrositlerin kemik iliği üretiminin azalması nedeniyle anemiye ve eritropoez uyarıcı ilaçlar aşırı duyarlılığına da katkıda bulunabilir (107-109). Chutia ve arkadaşları çalışmalarında (109) PTH ile Hb düzeyi arasında anlamlı bir ilişki bulmuşlar; Baradaran ve Nasri'nin (110) Sliem ve arkadaşları (111) ve Trovato ve arkadaşları (112) ile bulguları tutarlıdır. Onlar PTH ile Hb düzeyi arasında ters bir korelasyon bulmuştur (109).

Uluslararası Pediatrik Periton Diyalizi Ağı kayıtlarında anemi için çeşitli diğer risk faktörleri tespit edilmiştir; düşük serum albümini, artan PTH seviyeleri, yüksek serum ferritini ve biyouyumsuz diyalizat kullanımı düşük Hb seviyeleriyle ilişkilendirilmiştir (86). Ancak, çalışmamızda Hb düzeyleri ile CRP, ferritin, lökosit düzeyleri ve PTH düzeyleri arasında herhangi bir ilişki bulunamadı.

6. SONUÇ VE ÖNERİLER

Kronik böbrek hastalığı, insidansı ve prevalansı giderek artan dünya çapında bir sağlık sorunudur. KBH'nın iyi bilinen bir komplikasyonu olan anemi, düşük GFH olan hastalarda ve özellikle uzun süreli diyaliz gerektiren SDBH olan hastalarda daha sık görülür.

Aneminin en önemli nedeni böbreklerin buna yanıt olarak EPO sentezini artıramamasıdır KBH hastalarında, aneminin derecesine kıyasla EPO düzeyleri yetersiz şekilde düşüktür. Eritropoetin eksikliği, KBH seyrinde erken başlar, ancak tahmini GFH'nın 30 ml/dk'nın altına düştüğü zaman bu eksiklik daha şiddetlenir. Bu mutlak EPO eksikliği, EPO üretimindeki bir azalmadan ve/veya EPO algılamadaki hatalardan kaynaklanabilir.

Yetişkinlerde EPO sentezinin tek kaynağının böbreğin olduğu göz önüne alındığında, ilerleyici KBH'nda olduğu gibi böbrek kütleindeki azalma genellikle EPO üretiminde bozulmaya yol açarak anemiye neden olur . Tahmini GFH 60 mL/dk/1,73 m²'in altına düştüğünde, böbreklerin EPO üretimi düşer ve anemi gelişebilir. Bu hastalarda anemi her zaman serum EPO düzeyinde uygun bir yükselmeye neden olmaz . Son dönem böbrek hastalığında serum EPO'sunu uygun olmayan şekilde düşürmenin mekanizmaları açıklığa kavuşturulmamıştır.

Kronik böbrek hastalığının EPO eksikliğinin, GFH'deki azalmanın ve bunu takiben böbrek dokusunda FR_{Na} ve oksijen talebindeki azalmanın, doku oksijen düzeyinin EPO üretimi için tetik noktanın üzerine çıkmasının fonksiyonel bir sonucu olabileceği ileri sürülmektedir. Kronik böbrek yetmezliğinde , azalan FR_{Na} ve buna bağlı olarak azalan oksijen tüketimi böbrek dokusu oksijen basıncını artırır. Kronik böbrek yetmezliğinde, “kritmetre” (doku oksijen basıncından sorumlu böbrek fonksiyonel birimi) bölgesindeki oksijen talebi azaldıkça, oksijen desteği nispeten bol hale gelir ve doku oksijen basıncı EPO üretimini tetiklemek için bunun üzerine çıkar. Bu dengesizlik, KBH ile ilişkili EPO fonksiyonel eksikliğine yol açar. Kronik böbrek hastalığında FR_{Na} 'nin azalmasına paralel olarak EPO üretimi de azalır. Çalışmamız, değişken derecelerde rezidüel böbrek fonksiyonu olan PD'deki bir grup SDBH hastasında böbrek sonucu oluşan FR_{Na} ile EPO eksikliğinin bir sonucu olarak anemi arasındaki ilişkiyi değerlendirmek üzere tasarlandı.

EPO alan hastalarda toplam serum EPO'su endojen ve eksojen EPO'nun toplamıdır. Bu nedenle çalışmamızda, değişken derecelerde rezidüel böbrek fonksiyonu olan PD'li bir grup SDBH hastasında endojen EPO üretimi ve böbrek fonksiyonunun dolaylı bir yansıması olarak EPO dozunun ilişkisini değerlendirdik. Bu çalışmada EPO dozu ile CrCl ve GFH ortalaması arasında hafif negatif bir korelasyon bulduk ancak EPO dozu ile FR_{Na} arasında korelasyon yoktu. Ancak Hb düzeyleri ile FR_{Na} , filtrelenmiş Na ve serum kreatinin arasında zayıf bir pozitif korelasyon bulduk. Bu bulgu, aneminin böbrek fonksiyonlarının bozulmasıyla kötüleştiği yönündeki önceki bulguları doğruluyor ve SDBH'deki EPO üretiminin böbrek fonksiyonuyla bağlantılı olduğu teorisini destekleyebilir.



KAYNAKLAR

1. Moreno F, Gomez JML, Jofre R, Valderrabano F, Gonzalez L, Gorriz JL, et al. Nephrology dialysis transplantation quality of life in dialysis patients. A Spanish multicentre study. *NDT*. (1996) 11(Suppl 2):125–9. doi: 10.1093/ndt/11.suppl2.125.
2. Lefebvre, P., Vekeman, F., Sarokhan, B., Enny, C., Provenzano, R., & Cremieux, P. Y. (2006). Relationship between hemoglobin level and quality of life in anemic patients with chronic kidney disease receiving epoetin alfa. *Current Medical Research and Opinion*, 22(10), 1929–1937. doi:10.1185/030079906X132541.
3. Minutolo R, Conte G, Cianciaruso B, Bellizzi V, Camocardi A, De Paola L DNL. Hyporesponsiveness to erythropoiesis-stimulating agents and renal survival in non-dialysis CKD patients. *Nephrol Dial Transplant*. (2012) 27:2880–6. doi: 10.1093/ndt/gfs007.
4. Astor BC, Coresh J, Heiss G, Pettitt D. Kidney function and anemia as risk factors for coronary heart disease and mortality: the atherosclerosis risk in communities (ARIC) study. *Am Hear J*. (2006) 151:492–500. doi: 10.1016/j.ahj.2005.03.055.
5. Kovesdy CP, Trivedi BK, Kalantar-Zadeh K, Anderson JE. Association of anemia with outcomes in men with moderate and severe chronic kidney disease. *Kidney Int*. (2006) 69:560–4. doi: 10.1038/sj.ki.5000105.
6. Nissenson AR, Wade S, Goodnough T, Knight K, Dubois RW. Economic burden of anemia in an insured population. *J Manag Care Pharm*. (2005) 11:565–74. doi: 10.18553/jmcp.2005.11.7.565.
7. Portolés J, Martín L, Broseta JJ, Cases A. Anemia in Chronic Kidney Disease: From Pathophysiology and Current Treatments, to Future Agents. *Front Med (Lausanne)*. 2021 Mar 26;8:642296. doi: 10.3389/fmed.2021.642296.
8. Evans M, Bower H, Cockburn E, Jacobson SH, Barany P, Carrero J-J. Contemporary management of anaemia, erythropoietin resistance and cardiovascular risk in patients with advanced chronic kidney disease: a nationwide analysis. *Clin Kidney J*. (2020) 13:821–7. doi: 10.1093/ckj/sfaa054.

9. Pan X, Suzuki N, Hirano I, Yamazaki S, Minegishi N, Yamamoto M. Isolation and characterization of renal erythropoietin- producing cells from genetically produced anemia mice. PLoS ONE. (2011) 6:e0025839. doi: 10.1371/journal.pone.0025839.
10. Fehr T, Ammann P, Garzon D, Korte W, Fierz W, Rickli H, et al. Interpretation of erythropoietin levels in patients with various degrees of renal insufficiency and anemia. Kidney Int. (2004) 66:1206–11. doi: 10.1111/j.1523-1755.2004.00880.x.
11. Wenger RH, Hoogewijs D. Regulated oxygen sensing by protein hydroxylation in renal erythropoietin-producing cells. Am J Physiol Ren Physiol. (2010) 298:F1287–96. doi: 10.1152/ajprenal.00736.2009.
12. Erslev AJ, Caro J, Besarab A. Why the kidney? Nephron. 1985;41(3):213-6. doi: 10.1159/000183585.
13. Blumberg A, Keller H, Marti HR. Effect of altitude on erythropoiesis and oxygen affinity in anaemic patients on maintenance dialysis. Eur J Clin Invest. 1973 Mar;3(2):93-7. doi: 10.1111/j.1365-2362.1973.tb00334.x.
14. Levin A, Stevens PE, Bilous RW, Coresh J, De Francisco ALM, De Jong PE et al. Kidney disease: Improving global outcomes (KDIGO) CKD work group. KDIGO 2012 clinical practice guideline for the evaluation and management of chronic kidney disease. Kidney International Supplements. 2013 Jan 1;3(1):1-150. doi: 10.1038/kisup.2012.73
15. Karabay Bayazıt A., Büyükkaragöz B., Tonbul T., Gülleroğlu K., Ateş K., Arıcı M., Bakkaloğlu Ezgü S., Bayrakçı U. Kronik Böbrek Hastalığı Klinik Protokolü (Versiyon 1.0) T.C. Sağlık Bakanlığı Yayın Numarası: 1180, ISBN: 978-975-590-782-6, p. 1-2.
16. Süleymanlar G, Utaş C, Arinsoy T, Ateş K, Altun B, Altıparmak MR, Ecder T, Yılmaz ME, Çamsarı T, Başçı A, Odabas AR, Serdengeçti K. A population-based survey of Chronic Renal Disease In Turkey--the CREDIT study. Nephrol Dial Transplant. 2011 Jun;26(6):1862-71. doi: 10.1093/ndt/gfq656.
17. Seyahi N., Ateş K., & Süleymanlar G., (2018). Current Status of Renal Replacement Therapies in Turkey: Summary of Turkish Society of Nephrology Registry 2016 Report. Turkish nephrology dialysis and transplantation journal , vol.27, no.2, p. 133-139.

18. United States Renal Data System. 2016 USRDS Annual Data Report: Epidemiology of kidney disease in the United States. National Institutes of Health, National Institute of Diabetes and Digestive and Kidney Diseases, Bethesda, MD, 2016.
19. Ateş K., Seyahi N., & Koçyiğit, İ., (2023). Türkiye'de Nefroloji, Diyaliz ve Transplantasyon - Registry 2022 . Ankara: BAYT Bilimsel Araştırma Basım ve Yayın, p. 9-28.
20. Yu HT. Progression of chronic renal failure. Arch Intern Med. 2003 Jun 23;163(12):1417-29. doi: 10.1001/archinte.163.12.1417.
21. Tuğlular S. Kronik Böbrek Hastalığı: Etiyopatogenez, Tanı ve Değerlendirme. In: Temel Nefroloji. Yeniçerioglu Y, Güngör Ö, Arıcı M., Ankara:Güneş Tıp Kitabevleri, 2019: p. 291-301.
22. Methven S, Traynor JP, Hair MD, St J O'Reilly D, Deighan CJ, MacGregor MS. Stratifying risk in chronic kidney disease: an observational study of UK guidelines for measuring total proteinuria and albuminuria. QJM. 2011 Aug;104(8):663-70. doi: 10.1093/qjmed/hcr026.
23. de Brito-Ashurst I, Varagunam M, Raftery MJ, Yaqoob MM. Bicarbonate supplementation slows progression of CKD and improves nutritional status. J Am Soc Nephrol. 2009 Sep;20(9):2075-84. doi: 10.1681/ASN.2008111205.
24. Coresh J, Astor BC, Greene T, Eknoyan G, Levey AS. Prevalence of chronic kidney disease and decreased kidney function in the adult US population: Third National Health and Nutrition Examination Survey. Am J Kidney Dis. 2003 Jan;41(1):1-12. doi: 10.1053/ajkd.2003.50007.
25. Inker LA, Grams ME, Levey AS, Coresh J, Cirillo M, Collins JF, Gansevoort RT, Gutierrez OM, Hamano T, Heine GH, Ishikawa S, Jee SH, Kronenberg F, Landray MJ, Miura K, Nadkarni GN, Peralta CA, Rothenbacher D, Schaeffner E, Sedaghat S, Shlipak MG, Zhang L, van Zuilen AD, Hallan SI, Kovesdy CP, Woodward M, Levin A; CKD Prognosis Consortium. Relationship of Estimated GFR and Albuminuria to Concurrent Laboratory Abnormalities: An Individual Participant Data Meta-analysis in a Global Consortium. Am J Kidney Dis. 2019 Feb;73(2):206-217. doi: 10.1053/j.ajkd.2018.08.013.

26. NADIR-3 Study Group, Portolés, J., Gorriz, J.L., Rubio, E. et al. The development of anemia is associated to poor prognosis in NKF/KDOQI stage 3 chronic kidney disease. *BMC Nephrol* 14, 2 (2013). <https://doi.org/10.1186/1471-2369-14-2>
27. Chapter 1: Diagnosis and evaluation of anemia in CKD. *Kidney Int Suppl* (2011). 2012 Aug;2(4):288-291. doi: 10.1038/kisup.2012.33.
28. Pan X, Suzuki N, Hirano I, Yamazaki S, Minegishi N, Yamamoto M. Isolation and characterization of renal erythropoietin-producing cells from genetically produced anemia mice. *PLoS ONE*. (2011) 6:e0025839. doi: 10.1371/journal.pone.0025839.
29. Carmeliet P, Dor Y, Herbert JM, Fukumura D, Brusselmans K, Dewerchin M, Neeman M, Bono F, Abramovitch R, Maxwell P, Koch CJ, Ratcliffe P, Moons L, Jain RK, Collen D, Keshert E. Role of HIF-1 α in hypoxia-mediated apoptosis, cell proliferation and tumour angiogenesis. *Nature*. 1998 Jul 30;394(6692):485-90. doi: 10.1038/28867.
30. Vogel S, Wottawa M, Farhat K, Zieseniss A, Schnelle M, Le-Huu S, von Ahlen M, Malz C, Camenisch G, Katschinski DM. Prolyl hydroxylase domain (PHD) 2 affects cell migration and F-actin formation via RhoA/rho-associated kinase-dependent cofilin phosphorylation. *J Biol Chem*. 2010 Oct 29;285(44):33756-63. doi: 10.1074/jbc.M110.132985.
31. West JB. Physiological effects of chronic hypoxia. *NEJM*. (2017) 376:1965–71. doi: 10.1056/NEJMr1612008.
32. Eckardt K-U. The noblesse of kidney physiology. *Kidney Int*. (2019) 96:1250–3. doi: 10.1016/j.kint.2019.10.007.
33. Lando D, Peet DJ, Whelan DA, Gorman JJ, Whitelaw ML. Asparagine hydroxylation of the HIF transactivation domain: a hypoxic switch. *Science*. (2002) 295:858–61. doi: 10.1126/science.1068592.
34. Freedman SJ, Sun ZY, Poy F, Kung AL, Livingston DM, Wagner G, Eck MJ. Structural basis for recruitment of CBP/p300 by hypoxia-inducible factor-1 α . *Proc Natl Acad Sci U S A*. 2002 Apr 16;99(8):5367-72. doi: 10.1073/pnas.082117899.

35. Chan MC, Ilott NE, Schödel J, Sims D, Tumber A, Lippl K, Mole DR, Pugh CW, Ratcliffe PJ, Ponting CP, Schofield CJ. Tuning the Transcriptional Response to Hypoxia by Inhibiting Hypoxia-inducible Factor (HIF) Prolyl and Asparaginyl Hydroxylases. *J Biol Chem.* 2016 Sep 23;291(39):20661-73. doi: 10.1074/jbc.M116.749291.
36. Pagé EL, Chan DA, Giaccia AJ, Levine M, Richard DE. Hypoxia-inducible factor-1 α stabilization in nonhypoxic conditions: role of oxidation and intracellular ascorbate depletion. *Mol Biol Cell.* 2008 Jan;19(1):86-94. doi: 10.1091/mbc.e07-06-0612.
37. Freudenthaler S, Lucht I, Schenk T, Brink M, Gleiter CH. Dose-dependent effect of angiotensin II on human erythropoietin production. *Pflügers Arch Eur J Physiol.* (2000) 439:838–44. doi: 10.1007/s004249900238.
38. Pratt MC, Lewis-Barned NJ, Walker RJ, Bailey RR, Shand BI, Livesey J. Effect of angiotensin converting enzyme inhibitors on erythropoietin concentrations in healthy volunteers. *Br J Clin Pharmacol.* (1992) 34:363–5. doi: 10.1111/j.1365-2125.1992.tb05644.x.
39. Faquin WC., TJ Schneider TJ., Goldberg MA; Effect of inflammatory cytokines on hypoxia-induced erythropoietin production. *Blood.* 1992; 79 (8): 1987–1994. doi: 10.1182/blood.V79.8.1987.1987.
40. Fandrey J, Jelmann WE. Interleukin-1 and tumor necrosis factor- α inhibit erythropoietin production in vitro. *Ann N Y Acad Sci.* (1991) 628:250–5. doi: 10.1111/j.1749-6632.1991.tb17252.x.
41. Rao M, Wong C, Kanetsky P, Girndt M, Stenvinkel P, Reilly M, et al. Cytokine gene polymorphism and progression of renal and cardiovascular diseases. *Kidney Int.* (2007) 72:549–56. doi: 10.1038/sj.ki.5002391.
42. Amdur RL, Feldman HI, Gupta J, Yang W, Kanetsky P, Shlipak M, et al. Inflammation and progression of CKD: the CRIC study. *Clin J Am Soc Nephrol.* (2016) 11:1546–56. doi: 10.2215/CJN.13121215.

43. Wagner M, Alam A, Zimmermann J, Rauh K, Koljaja-Batzner A, Raff U, et al. Endogenous erythropoietin and the association with inflammation and mortality in diabetic chronic kidney disease. *Clin J Am Soc Nephrol*. (2011)6:1573–9. doi: 10.2215/CJN.00380111.
44. Libregts SF, Gutiérrez L, de Bruin AM, Wensveen FM, Papadopoulos P, van Ijcken W, et al. Chronic IFN- γ production in mice induces anemia by reducing erythrocyte life span and inhibiting erythropoiesis through an IRF-1/PU.1 axis. *Blood*. (2011) 118:2578–88. doi: 10.1182/blood-2010-10-315218.
45. Ganz T. Anemia of inflammation. *N Engl J Med*. (2019) 381:1148–57. doi: 10.1056/NEJMr1804281.
46. Sasaki A, Yasukawa H, Shouda T, Kitamura T, Dikic I, Yoshimura A. CIS3/SOCS-3 suppresses erythropoietin (EPO) signaling by binding the EPO receptor and JAK2. *J Biol Chem*. (2000) 275:29338–47. doi: 10.1074/jbc.M003456200.
47. Macdougall IC, Cooper AC. Erythropoietin resistance: the role of inflammation and pro-inflammatory cytokines. *Nephrol Dial Transpl*. (2002)17:39–43. doi: 10.1093/ndt/17.suppl_11.39.
48. Taniguchi S, Dai CH, Price JO, Krantz SB. Interferon gamma downregulates stem cell factor and erythropoietin receptors but not insulin-like growth factor-I receptors in human erythroid colony-forming cells. *Blood*. 1997 Sep 15;90(6):2244–52. doi: 10.1182/blood.V90.6.2244.
49. Van Der PK, Braam B, Jie KE, Gaillard CAJM. Mechanisms of Disease :erythropoietin resistance in patients with both heart and kidney failure. *Nature*. (2008) 4:47–57. doi: 10.1038/ncpneph0655.
50. Dallaglio G, Law E, Means RT, Jr. Hepcidin inhibits in vitro erythroid colony formation at reduced erythropoietin concentrations. *Blood*. (2006)107:2792–04. doi: 10.1182/blood-2005-07-2854.
51. Macdougall IC, Bock A, Carrera F, Eckardt KU, Gaillard C, Van Wyck D, et al. The FIND-CKD study—A randomized controlled trial of intravenous iron versus oral iron in non-dialysis chronic kidney disease patients: background and rationale. *Nephrol Dial Transplant*. (2014) 29:843–50. doi: 10.1093/ndt/gft424

52. Batchelor EK, Kapitsinou P, Pergola PE, Kovesdy CP, Jalal DI. Iron deficiency in chronic kidney disease: updates on pathophysiology, diagnosis, and treatment. *J Am Soc Nephrol.* (2020) 31:456–68. doi: 10.1681/ASN.2019020213.
53. Fresenius Medical Care. Fresenius Medical Care 2015 Annual Report: ESRD patients in 2015: A global perspective (FMC 2015)
54. Maiorca R, Vonesh EF, Cavalli P, De Vecchi A, Giangrande A, La Greca G, Scarpioni LL, Bragantini L, Cancarini GC, Cantaluppi A, et al. A multicenter, selection-adjusted comparison of patient and technique survivals on CAPD and hemodialysis. *Perit Dial Int.* 1991;11(2):118-27.
55. Gokal R. Measuring the adequacy of peritoneal dialysis: is there a link with nutrition and outcome? *Curr Opin Nephrol Hypertens.* 1996 Nov;5(6):521-6. doi: 10.1097/00041552-199611000-00012.
56. Piroso E, Erslev AJ, Flaharty KK, Caro J. Erythropoietin life span in rats with hypoplastic and hyperplastic bone marrows. *Am J Hematol.* 1991 Feb;36(2):105-10. doi: 10.1002/ajh.2830360208.
57. Dworkin LD, Brenner BM: The renal circulations, in Brenner BM (ed): *The Kidney*, 5th ed. Philadelphia, PA, Saunders, 1996, pp 247-285.
58. Gullans SR, Hebert SC: Metabolic basis of ion transport, in Brenner BM (ed): *The Kidney*, 5th ed. Philadelphia, PA, Saunders, 1996, pp 211-246
59. Ossareh S, Moupas I, Thodis E, Oreopoulos DG, Donnelly S. Correlation between fractional reabsorption of sodium and erythropoietin dose in peritoneal dialysis patients. *Perit Dial Int.* 2006 Sep-Oct;26(5):581-6.
60. Chou YH, Huang TM, Chu TS. Novel insights into acute kidney injury-chronic kidney disease continuum and the role of renin-angiotensin system. *J Formos Med Assoc.* 2017 Sep;116(9):652-659. doi: 10.1016/j.
61. Astor BC, Muntner P, Levin A, Eustace JA, Coresh J. Association of kidney function with anemia: the Third National Health and Nutrition Examination Survey (1988-1994). *Arch Intern Med.* 2002 Jun 24;162(12):1401-8. doi: 10.1001/archinte.162.12.1401.

62. Keith DS, Nichols GA, Gullion CM, Brown JB, Smith DH. Longitudinal follow-up and outcomes among a population with chronic kidney disease in a large managed care organization. *Arch Intern Med.* 2004 Mar 22;164(6):659-63. doi: 10.1001/archinte.164.6.659.
63. 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 Sep;20(9):1501-10. doi: 10.1185/030079904X2763.
64. Singh AK, Szczech L, Tang KL, Barnhart H, Sapp S, Wolfson M, Reddan D; CHOIR Investigators. Correction of anemia with epoetin alfa in chronic kidney disease. *N Engl J Med.* 2006 Nov 16;355(20):2085-98. doi: 10.1056/NEJMoa065485.
65. Santos-Silva A, Ribeiro S, Reis F, Belo L. Hepcidin in chronic kidney disease anemia. *Vitam Horm.* 2019;110:243-264. doi: 10.1016/bs.vh.2019.01.012.
66. Jelkmann W. Physiology and pharmacology of erythropoietin. *Transfus Med Hemother.* 2013 Oct;40(5):302-9. doi: 10.1159/000356193.
67. McCance KL, Huether SE, Brashers VL, Rote NS. Unit VIII, The Structure and Function of the Hematologic System. In: *Pathophysiology, The Biologic Basis for Disease in Adults and Children*, 7th ed. Elsevier-Mosby 2014; p.954–1082.
68. Tojo Y, Sekine H, Hirano I, Pan X, Souma T, Tsujita T, Kawaguchi S, Takeda N, Takeda K, Fong GH, Dan T, Ichinose M, Miyata T, Yamamoto M, Suzuki N. Hypoxia Signaling Cascade for Erythropoietin Production in Hepatocytes. *Mol Cell Biol.* 2015 Aug;35(15):2658-72. doi: 10.1128/MCB.00161-15.
69. Larsen K. Creatinine assay by a reaction-kinetic principle. *Clin Chim Acta.* 1972 Oct;41:209-17. doi: 10.1016/0009-8981(72)90513-x.
70. Macginley RJ, Walker RG. International treatment guidelines for anaemia in chronic kidney disease - what has changed? *Med J Aust.* 2013 Jul 22;199(2):84-5. doi: 10.5694/mja13.10538.

71. McClellan, W., Aronoff, S.L., Bolton, W.K., Hood, S., Lorber, D.L., Tang, K.L., et al. (2004) The Prevalence of Anemia in Patients with Chronic Kidney Disease. *Current Medical Research and Opinion*, 20, 1501-1510. doi.org/10.1185/030079904X2763.
72. Naets JP, Garcia JF, Tousaaint C, Buset M, Waks D. Radioimmunoassay of erythropoietin in chronic uraemia or anephric patients. *Scand J Haematol*. 1986 Nov;37(5):390-4. doi: 10.1111/j.1600-0609.1986.tb02626.x.
73. Chandra M, Clemons GK, McVicar MI. Relation of serum erythropoietin levels to renal excretory function: evidence for lowered set point for erythropoietin production in chronic renal failure. *J Pediatr*. 1988 Dec;113(6):1015-21. doi: 10.1016/s0022-3476(88)80573-0.
74. Radtke HW, Claussner A, Erbes PM, Scheuermann EH, Schoeppe W, Koch KM. Serum erythropoietin concentration in chronic renal failure: relationship to degree of anemia and excretory renal function. *Blood*. 1979 Oct;54(4):877-84.
75. Kurtz A, Eckardt KU. Erythropoietin production in chronic renal disease before and after transplantation. *Contrib Nephrol*. 1990;87:15-25. doi: 10.1159/000419475.
76. Stenzel KH, Cheigh JS, Sullivan JF, Tapia L, Riggio RR, Rubin AL. Clinical effects of bilateral nephrectomy. *Am J Med*. 1975 Jan;58(1):69-75. doi: 10.1016/0002-9343(75)90535-5.
77. Kato A, Hishida A, Kumagai H, Furuya R, Nakajima T, Honda N. Erythropoietin production in patients with chronic renal failure. *Ren Fail*. 1994;16(5):645-51. doi: 10.3109/08860229409044892.
78. Aeberhard JM, Schneider PA, Vallotton MB, Kurtz A, Leski M. Multiple site estimates of erythropoietin and renin in polycythemic kidney transplant patients. *Transplantation*. 1990 Oct;50(4):613-6. doi: 10.1097/00007890-199010000-00017.
79. Martino R, Oliver A, Ballarín JM, Remacha AF. Postrenal transplant erythrocytosis: further evidence implicating erythropoietin production by the native kidneys. *Ann Hematol*. 1994 Apr;68(4):201-3. doi: 10.1007/BF01834367.

80. Donnelly S. Why is erythropoietin made in the kidney? The kidney functions as a critmeter. *Am J Kidney Dis.* 2001 Aug;38(2):415-25. doi: 10.1053/ajkd.2001.26111.
81. Donnelly S, Shah BR. Erythropoietin deficiency in hyporeninemia. *Am J Kidney Dis.* 1999 May;33(5):947-53. doi: 10.1016/s0272-6386(99)70431-2.
82. de Klerk G, Rosengarten PC, Vet RJ, Goudsmit R. Serum erythropoietin (EST) titers in anemia. *Blood.* 1981 Dec;58(6):1164-70.
83. Garcia JF, Ebbe SN, Hollander L, Cutting HO, Miller ME, Cronkite EP. Radioimmunoassay of erythropoietin: circulating levels in normal and polycythemic human beings. *J Lab Clin Med.* 1982 May;99(5):624-35.
84. Panjeta M, Tahirovic I, Karamelic J, Sofic E, Ridic O, Coric J. The Relation of Erythropoietin Towards Hemoglobin and Hematocrit in Varying Degrees of Renal Insufficiency. *Mater Sociomed.* 2015 Jun;27(3):144-8. doi: 10.5455/msm.2015.27.144-148.
85. Mercadal L, Metzger M, Casadevall N, Haymann JP, Karras A, Boffa JJ, Flamant M, Vrtovsnik F, Stengel B, Froissart M; NephroTest Study Group. Timing and determinants of erythropoietin deficiency in chronic kidney disease. *Clin J Am Soc Nephrol.* 2012 Jan;7(1):35-42. doi: 10.2215/CJN.04690511.
86. Borzych-Duzalka D, Bilginer Y, Ha IS, Bak M, Rees L, Cano F, Munarriz RL, Chua A, Pesle S, Emre S, Urzykowska A, Quiroz L, Ruscasso JD, White C, Pape L, Ramela V, Printza N, Vogel A, Kuzmanovska D, Simkova E, Müller-Wiefel DE, Sander A, Warady BA, Schaefer F; International Pediatric Peritoneal Dialysis Network (IPPN) Registry. Management of anemia in children receiving chronic peritoneal dialysis. *J Am Soc Nephrol.* 2013 Mar;24(4):665-76. doi: 10.1681/ASN.2012050433.
87. Bhatta, S., Aryal, G. and Kafle, R. (2011) "Anemia in chronic kidney disease patients in predialysis and postdialysis stages", *Journal of Pathology of Nepal*, 1(1), pp. 26–29. doi: 10.3126/jpn.v1i1.4446.
88. Hsu CY, McCulloch CE, Curhan GC. Epidemiology of anemia associated with chronic renal insufficiency among adults in the United States: results from the Third National Health and Nutrition Examination Survey. *J Am Soc Nephrol.* 2002 Feb;13(2):504-510. doi: 10.1681/ASN.V132504.

89. El-Achkar TM, Ohmit SE, McCullough PA, Crook ED, Brown WW, Grimm R, Bakris GL, Keane WF, Flack JM; Kidney Early Evaluation Program. Higher prevalence of anemia with diabetes mellitus in moderate kidney insufficiency: The Kidney Early Evaluation Program. *Kidney Int.* 2005 Apr;67(4):1483-8. doi: 10.1111/j.1523-1755.2005.00226.x.
90. Piroso E, Erslev AJ, Flaharty KK, Caro J. Erythropoietin life span in rats with hypoplastic and hyperplastic bone marrows. *Am J Hematol.* 1991 Feb;36(2):105-10. doi: 10.1002/ajh.2830360208.
91. Kramer K, Deetjen P: Oxygen consumption and sodium reabsorption in the mammalian kidney, in Dickens N (ed): *Oxygen in the Animal Organism*. Oxford, UK, Pergamon, 1963, pp 411-431.
92. Eckardt KU, Kurtz A, Bauer C. Regulation of erythropoietin production is related to proximal tubular function. *Am J Physiol.* 1989 May;256(5 Pt 2):F942-7. doi: 10.1152/ajprenal.1989.256.5.F942.
93. Thevenod F, Radtke HW, Grützmacher P, Vincent E, Koch KM, Schoeppe W, Fassbinder W. Deficient feedback regulation of erythropoiesis in kidney transplant patients with polycythemia. *Kidney Int.* 1983 Aug;24(2):227-32. doi: 10.1038/ki.1983.148.
94. Besarab A, Caro J, Jarrell BE, Francos G, Erslev AJ. Dynamics of erythropoiesis following renal transplantation. *Kidney Int.* 1987 Oct;32(4):526-36. doi: 10.1038/ki.1987.241.
95. Sun CH, Ward HJ, Paul WL, Koyle MA, Yanagawa N, Lee DB. Serum erythropoietin levels after renal transplantation. *N Engl J Med.* 1989 Jul 20;321(3):151-7. doi: 10.1056/NEJM198907203210304.
96. Zadražil J, Horák P, Horčíčka V, Zahálková J, Štrébl P, Hrubý M; Endogenous Erythropoietin Levels and Anemia in Long-Term Renal Transplant Recipients. *Kidney Blood Press Res* 1 April 2007; 30 (2): 108–116. doi:10.1159/000100906.

97. Vanrenterghem Y, Ponticelli C, Morales JM, Abramowicz D, Baboolal K, Eklund B, Kliem V, Legendre C, Morais Sarmiento AL, Vincenti F. Prevalence and management of anemia in renal transplant recipients: a European survey. *Am J Transplant*. 2003 Jul;3(7):835-45. doi: 10.1034/j.1600-6143.2003.00133.x.
98. Shah N, Al-Khoury S, Afzali B, Covic A, Roche A, Marsh J, Macdougall IC, Goldsmith DJ. Posttransplantation anemia in adult renal allograft recipients: prevalence and predictors. *Transplantation*. 2006 Apr 27;81(8):1112-8. doi:10.1097/01.tp.0000205174.97275.b5.
99. Al-Khoury S, Shah N, Afzali B, Covic A, Taylor J, Goldsmith D. Post-transplantation anaemia in adult and paediatric renal allograft recipients-Guy's Hospital experience. *Nephrol Dial Transplant*. 2006 Jul;21(7):1974-80. doi: 10.1093/ndt/gfl121.
100. Eckhardt KU, Frei U, Kliem V, Bauer C, Koch KM, Kurtz A. Role of excretory graft function for erythropoietin formation after renal transplantation. *Eur J Clin Invest*. 1990 Oct;20(5):563-72. doi: 10.1111/j.1365-2362.1990.tb01902.x.
101. Jeffrey RF, Kendall RG, Prabhu P, Norfolk DR, Will EJ, Davison AM. Re-establishment of erythropoietin responsiveness in end-stage renal failure following renal transplantation. *Clin Nephrol*. 1995 Oct;44(4):241-7.
102. Wagner M, Alam A, Zimmermann J, Rauh K, Koljaja-Batzner A, Raff U, Wanner C, Schramm L. Endogenous erythropoietin and the association with inflammation and mortality in diabetic chronic kidney disease. *Clin J Am Soc Nephrol*. 2011 Jul;6(7):1573-9. doi: 10.2215/CJN.00380111.
103. Poli M, Asperti M, Ruzzenenti P, Regoni M, Arosio P. Hepcidin antagonists for potential treatments of disorders with hepcidin excess. *Front Pharmacol*. 2014 Apr 28;5:86. doi: 10.3389/fphar.2014.00086.
104. Atkinson MA, Kim JY, Roy CN, Warady BA, White CT, Furth SL. Hepcidin and risk of anemia in CKD: a cross-sectional and longitudinal analysis in the CKiD cohort. *Pediatr Nephrol*. 2015 Apr;30(4):635-43. doi: 10.1007/s00467-014-2991-4.

105. Zaritsky J, Young B, Wang HJ, Westerman M, Olbina G, Nemeth E, Ganz T, Rivera S, Nissenson AR, Salusky IB. Hepcidin--a potential novel biomarker for iron status in chronic kidney disease. *Clin J Am Soc Nephrol*. 2009 Jun;4(6):1051-6. doi: 10.2215/CJN.05931108.
106. Zaritsky J, Young B, Gales B, Wang HJ, Rastogi A, Westerman M, Nemeth E, Ganz T, Salusky IB. Reduction of serum hepcidin by hemodialysis in pediatric and adult patients. *Clin J Am Soc Nephrol*. 2010 Jun;5(6):1010-4. doi: 10.2215/CJN.08161109.
107. Koshy SM, Geary DF. Anemia in children with chronic kidney disease. *Pediatr Nephrol*. 2008 Feb;23(2):209-19. doi: 10.1007/s00467-006-0381-2.
108. Rao DS, Shih MS, Mohini R. Effect of serum parathyroid hormone and bone marrow fibrosis on the response to erythropoietin in uremia. *N Engl J Med*. 1993 Jan 21;328(3):171-5. doi: 10.1056/NEJM199301213280304.
109. Chutia H, Ruram AA, Bhattacharyya H, Boruah P, Nath C. Association of secondary hyperparathyroidism with hemoglobin level in patients with chronic kidney disease. *J Lab Physicians*. 2013 Jan;5(1):51-4. doi: 10.4103/0974-2727.115935.
110. Nasri, H. (2015). 'Intensification of Anemia by Secondary Hyperparathyroidism in Hemodialysis Patients', *Iranian Journal of Medical Sciences*, 28(4), pp. 195-197.
111. Sliem H, Tawfik G, Moustafa F, Zaki H. Relationship of associated secondary hyperparathyroidism to serum fibroblast growth factor-23 in end stage renal disease: a case-control study. *Indian J Endocrinol Metab*. 2011 Apr;15(2):105-9. doi: 10.4103/2230-8210.81939
112. Trovato GM, Carpinteri G, Spina S, Squatrito G, Catalano D, Iannetti E. Hyperparathyroidism, anaemia and erythropoietin: Effects on systolic function of dialysis patients. Abstracts of 31st Congress of European Renal Association/European dialysis ND Transplantation Association, September 5-8, 1999, Madrid in *Nephrol Dial Transpl* 1999;14:190.

EKLER

ADÜ Evrak Tarih ve Sayısı: 05.05.2023-345832



T.C.
AYDIN ADNAN MENDERES ÜNİVERSİTESİ REKTÖRLÜĞÜ
Tıp Fakültesi Dekanlığı
Girişimsel Olmayan Klinik Araştırmalar Etik Kurulu

Sayı : E-53043469-050.04.04-345832
Konu : Kararlar

05.05.2023

Sayın Prof. Dr. Hakan AKDAM
Öğretim Üyesi

Aydın Adnan Menderes Üniversitesi Tıp Fakültesi Girişimsel Olmayan Klinik Araştırmalar Etik Kurulu'nun 04.05.2023 tarihinde yapılan olağan toplantısında çalışmanızla ilgili alınan 04 nolu karar aşağıda sunulmuştur.
Bilgilerinize sunarım.

KARAR:04

Protokol No: 2023/73

Sorumlu Yürütücü: Prof. Dr. Hakan AKDAM
Nefroloji Anabilim Dalı

Tıp Fakültesi Nefroloji Anabilim Dalı Prof. Dr. Hakan AKDAM'ın 'Periton diyalizi hastalarında fraksiyonel sodyum geri emilimi ile anemi arasındaki bağlantının retrospektif değerlendirilmesi' konulu yukarıda bilgileri verilen klinik araştırma başvuru dosyası ile ilgili belgeler araştırmanın gerekçe, amaç, yaklaşım ve yöntemleri dikkate alınarak incelenmiş ve uygun bulunmuş olup, çalışmanın başvuru dosyasında belirtilen merkezlerde gerçekleştirilmesinde etik ve bilimsel sakınca bulunmadığına oy birliğiyle karar verilmiştir.

Yine sorumlu araştırmacıya; Form 2'nin 14.1.'in son bölümünde taahhüt edilen çalışma bittikten sonra nihai raporun [Sonuç Raporu (web'te), ve ORF (Olgu Rapor Formu/Anket)] gönderilmesi gerektiğinin hatırlatılmasına ve sorumlu yürütücülerinin bu hususa özen göstermesi gerektiğinin bir kez daha vurgulanmasına oy birliğiyle karar verilmiştir.

Prof. Dr. Hatice ERTABAKLAR
Kurul Başkanı

Bu belge, güvenli elektronik imza ile imzalanmıştır.

Belge Doğrulama Kodu :BSCN23UD7J

Belge Takip Adresi : <https://turkiye.gov.tr/ebd?ak=5740&ad=BSCN23UD7J&es=345832>

Adres:ADÜ Merkez Kampüsü Aytepe Mahallesi 09100 Efeler/AYDIN
Telefon:0256 220 4203 Faks:0256 220 4599
e-Posta:goetik@adu.edu.tr Web:akademik.adu.edu.tr/fakulte/med/
Kop Adresi:adnanmenderesuniversitesi@hs01.kep.tr

Bilgi için: Tuğba BOĞA
Unvanı: Bilgisayar İşletmeni



Bu belge, güvenli elektronik imza ile imzalanmıştır.