



**T.C. SAĞLIK BİLİMLERİ ÜNİVERSİTESİ BURSA YÜKSEK İHTİSAS
EĞİTİM VE ARAŞTIRMA HASTANESİ**

İÇ HASTALIKLARI KLİNİĞİ

**HEMODİYALİZ HASTALARINDA EPO DİRENCİ İLE SİRTULİN-1
DÜZEYLERİ ARASINDAKİ İLİŞKİ**

Dr. Ebru HEKİMGİL

(TIPTA UZMANLIK TEZİ)

BURSA/2021





**T.C SAğLIK BİLİMLERİ ÜNİVERSİTESİ BURSA YÜKSEK İHTİSAS
EğTİM VE ARAşTIRMA HASTANESİ**

İÇ HASTALIKLARI KLİNİğİ

**HEMODİYALİZ HASTALARINDA EPO DİRENCİ İLE SİRTULİN-1
DÜZEYLERİ ARASINDAKİ İLİşKİ**

Dr. Ebru HEKİMGİL

Danışman: Doç. Dr. C. Bülent GL

(TIPTA UZMANLIK TEZİ)

BURSA/2021



1.TEŞEKKÜR

Bu yüce sanatı bana öğreten uzmanlık eğitimim boyunca desteklerini ve bilgilerinin hiçbir zaman esirgemeyen başta tez danışmanım Doç. Dr. C. Bülent GÜL olmak üzere değerli hocalarım Prof. Dr. Gürcan KISAKOL, Doç. Dr. Sinem KIYICI, Doç. Dr. Serdar KAHVECİOĞLU, Doç. Dr. Nizameddin KOCA, Doç. Dr. Metin GÜÇLÜ, Doç. Dr. Turgut KAÇAN, Uzm. Dr. Mustafa Ahmet HÜNÜK, Doç. Dr. Koray AYAR ve öğrenim hayatım boyunca üzerimde emeği olan tüm hocalarıma;

Yol arkadaşlarım Dr.Sercan AVUL, Dr. Cem KAYA, Dr. Gamze KOCAMAN, Dr. Yasemin CALIŞKAN, Dr. Orhan ONART, Dr. Bilal ASLAN, Dr. Gamzegül ONART, Dr. Enes KOCAMAN, Dr. Şebnem ŞENTÜRK, Dr. Tülay DEMİRAY, Dr. Fatih ŞAHİN, Dr. Beşire TAZEYAY, Dr. Dilara TOKA, Dr. Melike YAZICI, Dr. Melis ANDIÇ, Dr. Cenktuğ KORUCU, Dr. Sinan ÇETİN, Dr. Enes ALTINEL, Dr. Kübra SARKI, Dr. Ayşegül SALDIK, Dr. Gamze KESKİ, Dr. Ali EROL, Dr. Mert TÜRK, Dr. Başak DİNAR, Dr. Büşra GÜNDOĞAN, Dr. Emre CESUR, Dr. Ayşegül GÜNDOĞAN, Dr. Tuğba İLHAN, Dr. Onur SERTEL, Dr. Esra ÖZTÜRK, Dr. Şule DEMİR'e;

Genel dahiliye eğitimime önemli katkıları olan Uzm. Dr. Arif HACIHASANOĞLU, Uzm. Dr. Mustafa AKAR, Uzm. Dr. Çınar YILDIRIM, Uzm. Dr. Nimet AKTAŞ, Uzm. Dr. Nurhan BİLEN, Uzm. Dr. Zehra Yağmur ŞAHİN ALAK, Uzm. Dr. Mustafa Burak YAŞAR ve tüm dahiliye uzmanlarına;

Tezimin araştırma sürecinde biyokimya alanında katkı sağlayan Doç. Dr. Kaan HUYSAL, Doç. Dr. Yasemin ÜSTÜNDAĞ, Dr. Rahime Feyza KOLOĞLU, Dr. Hatice Azra ÇAYLAK'a;

Birlikte çalıştığım tüm hemşire ve personel arkadaşlarıma;

Sayısız emek ve fedakarlıkla beni bu günlere getiren, desteklerini hiçbir zaman esirgemeyen canımdan öte annem ve babama;

Doğduğu günden itibaren yoğun çalışma tempom içerisinde yer alan, pratik zekasından her daim faydalandığım, beni hep güldüren, yaşama sevinciyle dolu biricik kardeşim Engin Tuğrul DEMİR'e;

Yoğun çalışma süresince bana her konuda destek olan hep yanımda hissettiğim, eşi olmaktan mutluluk duyduğum kıymetli ve sabırlı eşim Volkan HEKİMGİL'e;

Kısacası emeği geçen herkese teşekkür ederim.

Dr. Ebru HEKİMGİL

2. İÇİNDEKİLER

1.TEŞEKKÜR

2.İÇİNDEKİLER

3.KISALTMALAR

4.TABLO VE ŞEKİL LİSTESİ

5.ÖZET

6.ABSTRACT

7.GİRİŞ VE AMAÇ

8.GENEL BİLGİLER

8.1. KRONİK BÖBREK HASTALIĞI

8.1.1.Tanım

8.1.2 İnsidans ve Prevalans

8.1.3.Etyoloji

8.1.4.Tedavi

8.1.5.Kronik Böbrek Hastalığına Bağlı Komplikasyonlar

8.1.6.Kronik Böbrek Hastalığına Bağlı Anemi

8.1.7.Eritropoetin ve Hücre İçi Mekanizması

8.1.8.Eritropoetin Direnci

8.2.SİRTUİNLER

8.2.1.Sirtuin-1

9.GEREÇ VE YÖNTEM

9.1.ÇALIŞMA GRUPLARININ SEÇİMİ

9.2.ÇALIŞMA GRUPLARININ DEĞERLENDİRİLMESİ

9.3.KULLANILAN LABORATUVAR YÖNTEMLERİ

9.4.KULLANILAN İSTATİSTİKSEL YÖNTEMLER

10.BULGULAR

10.1ÇALIŞMAYA KATILANLARIN DEMOGRAFİK ÖZELLİKLERİ

10.2.LABARATUVAR DEĞERLERİNİN HASTA GRUPLARI ARASINDA
KARŞILAŞTIRILMASI

10.3.LABARATUVAR DEĞERLERİNİN SİRTUİN-1 İLE
KARŞILAŞTIRILMASI

11.TARTIŞMA VE SONUÇ

12.KAYNAKLAR

13.EKLER

14.ÖZGEÇMİŞ





3.KISALTMALAR

BFU-E	Burst Forming Unit Erythroid
CFU-E	Colony Forming Unit Erythroid
CRP	C Reaktif Protein
DM	Diyabetes Mellitus
EPO	Eritropoetin
ERI	Eritropoetin Direnç İndeksi
ESA	Eritropoetin Stimüle Edici Ajan
GFR	Glomerüler Filtrasyon Hızı
HIF	Hipoksi ile İndüklenebilir Faktör
KBH	Kronik Böbrek Hastalığı
KDIGO	Kidney Disease Improving Global Outcomes
NAD	Nikotinamid Adenin Dinükleotit
PTH	Parathormon
RRT	Renal Replasman Tedavisi
SDBH	Son Dönem Böbrek Hastalığı
SIRT-1	Sirtuin-1



4.TABLO VE ŞEKİL LİSTESİ

TABLO-1: KBH Evrelemesi; GFR'ye göre

TABLO-2: KBH Evrelemesi; Albuminüriye Göre

TABLO-3: Türkiye'de SDBY Nedeni ile Hemodiyaliz Tedavisi Alan Hastaların Etyolojik Nedenlere Göre Dağılımı

TABLO-4: Çalışmaya Katılanların Demografik Özellikleri

TABLO-5: Korelasyon Tablosu

TABLO-6: Sirtuin-1 Düzeyinin Farklı ESA Kullanan Hastalarda Karşılaştırılması

FİĞÜR-1: Sirtuin-1 ve ERI Arasındaki Korelasyon Grafiği



5.1.ÖZET

Amaç: Kronik böbrek hastalığı dünya genelinde giderek artan bir halk sağlığı problemlemidir. Bu durum, hem hastalığın tanı ve tedavisi hem de iş gücü kaybı nedeniyle ülkelere ciddi bir ekonomik yük oluşturmaktadır. Kronik böbrek hastalığında komplikasyonların etkin yönetimi, hem mortalite ve morbiditenin azaltılmasında hem de ekonomik maliyeti azaltma konusunda önemlidir. Kronik böbrek yetmezliğinin önemli komplikasyonlarından biri de anemidir. Anemi tedavisinde en zorlanılan konu, kullanılan eritropoetin stimüle edici ajana (ESA) karşı direnç gelişmesidir. Tedavide yeni ajanlar geliştirilmesi ve bu komplikasyonun etkin yönetimi açısından altta yatan bilinmeyen faktörlerin incelenmesi önemlidir. Son zamanlarda, metabolizmanın her aşamasında moleküler düzeyde etkileri olduğu saptanan Sirtuin-1 molekülünün ESA direci ile ilişkisi olup olmadığını araştırmayı amaçladık.

Yöntem ve gereç: Beş ayrı merkezden çalışmaya dahil edilme kriterlerini karşılayan 391 hemodiyaliz hastası dahil edildi. Hastalardan hemogram, BUN, kreatin, kalsiyum, fosfor, CRP, ferritin, parathormon (PTH) ve Sirtuin-1 için venöz kan örneği alındı. Her bir hastanın kullandığı ESA ve dozu kayıt edildi. Haftalık ESA dozları hemoglobin değerleri ile oranlanarak Eritropoetin Direnç İndeksi (ERI) hesaplandı.

Bulgular: Hemodiyaliz hastalarında Sirtuin-1 düzeyi ile ERI arasında ters yönlü anlamlı bir ilişki olduğu görüldü ($r=-0,179$; $p<0,000$). Sirtuin-1 düzeyi ile PTH ($r=-0,111$; $p=0,030$) ve ferritin ($r=-0,130$; $p=0,011$) düzeyleri arasında da ters yönlü anlamlı bir ilişki saptandı. Sirtuin-1 düzeyi ile yaş arasında aynı yönlü anlamlı bir ilişki olduğu saptandı. ($r=0,167$; $p=0,001$). Darbopoetin kullanan hastalarda ortalama Sirtuin-1 düzeyinin eritropoetin kullanan ve ESA kullanmayan hastalara göre daha yüksek olduğu belirlendi. (Sırasıyla $p=0,004$ ve $p<0,0001$)

Sonuç: Hemodiyaliz hastalarında serum Sirtuin-1 düzeylerinin eritropoetin rezistans indeksi ile negatif korelasyon gösterdiği saptanmıştır. Serum Sirtuin-1 düzeylerindeki azalma ESA direncine yol açıyor olabilir. Diğer yandan Sirtuin-1, PTH ve ferritin ile de negatif korelasyon göstermektedir. Yine Sirtuin-1 düzeylerindeki azalma patofizyolojik olarak osteoporoz ve kronik inflamasyon gelişiminde rol oynuyor

olabilir. Darbopoetin kullanan hastalarda Sirtuin-1 düzeyi, eritropoetin kullanan ve hiç ESA kullanmayan hastalara göre daha yüksek saptandı. Bu durum klinik olarak darbopoetin kullanan hastalarda hedef hemoglobin düzeyine diğerlerine göre daha kolay ulaşılabilmesinin Sirtuin-1 aktivasyonu ile ilişkili olabileceğini düşündürmektedir. Hasta yaşı ile Sirtuin-1 arasındaki pozitif korelasyon ise hemodiyaliz hastalarında Sirtuin-1'in yaşam süresinde uzamaya katkı sağlıyor olabileceğini düşündürmektedir.

Anahtar kelimeler: Sirtuin-1, ERI, ESA direnci, Kronik böbrek hastalığı



5.2.ABSTRACT

Aim: Chronic kidney disease is an increasing public health problem worldwide. This situation creates a serious economic burden on countries due to both the diagnosis and treatment of the disease and the loss of workforce. Effective management of complications of chronic kidney disease is important both in reducing mortality and morbidity and in reducing economic costs. Anemia is one of the major complications of chronic renal failure. The most difficult issue in the treatment of anemia is the development of resistance to the erythropoietin stimulating agent (ESA). It is important to examine the underlying unknown factors in terms of the development of new agents in the treatment and the effective management of this complication. We aimed to investigate whether Sirtuin-1 molecule, which has recently been found to have effects at the molecular level at every stage of metabolism, is related to ESA resistance.

Methods and materials: 391 hemodialysis patients meeting the inclusion criteria from five different centers were included. Venous blood samples were taken from the patients for hemogram, BUN, creatine, calcium, phosphorus, CRP, ferritin, PTH and Sirtuin-1. ESA and dose used by each patient were recorded. ESA doses were proportioned with hemoglobin values and Erythropoietin Resistance Index (ERI) was calculated.

Findings: There was a significant inverse relationship between Sirtuin-1 level and ERI in hemodialysis patients ($r=-0.179$; $p<0.000$). A significant inverse relationship was also found between sirtuin-1 level and PTH ($r=-0.111$; $p=0.030$) and ferritin ($r=-0.130$; $p=0.011$) levels. It was determined that there was a significant correlation between sirtuin-1 level and age ($r=0.167$; $p=0.001$). It was determined that the mean Sirtuin-1 level was higher in patients using darbopoietin than in patients using erythropoietin and not using ESA ($p=0.004$ and $p<0.0001$, respectively).

Result: Serum Sirtuin-1 levels were found to be negatively correlated with erythropoietin resistance index in hemodialysis patients. The decrease in serum Sirtuin-1 levels may lead to ESA resistance. On the other hand, Sirtuin-1 also shows a

negative correlation with PTH and ferritin. Again, the decrease in Sirtuin-1 levels may play a pathophysiological role in the development of osteoporosis and chronic inflammation. Sirtuin-1 level was found to be higher in patients using darbopoietin compared to patients using erythropoietin and never using ESA. This suggests that in patients using darbopoietin clinically, the target hemoglobin level can be reached more easily than others, which may be related to Sirtuin-1 activation. The positive correlation between patient age and Sirtuin-1 suggests that Sirtuin-1 may contribute to prolongation of life in hemodialysis patients.

Key words: Sirtuin-1, ERI, ESA, Chronic kidney disease



6. GİRİŞ VE AMAÇ

Kronik böbrek hastalığı (KBH), dünya genelinde önde gelen bir halk sağlığı sorunu olarak kabul edilmektedir. Kronik böbrek hastalığının dünyada tahmini prevalansı %13,4'tür (% 11,7-15,1) ve renal replasman tedavisine (RRT) ihtiyaç duyan son dönem böbrek yetmezliği (SDBY) olan hastaların 4,902 ila 7,083 milyon arasında olduğu tahmin edilmektedir [1]. SDBY'nin artan prevalansı, her yıl RRT'ye başlayan hasta sayısındaki artışa ve SDBY olan hastaların sağkalımının artmasına bağlanabilir [2]. Kronik böbrek yetmezliği (KBY) evresi ilerledikçe çeşitli komplikasyonlara neden olur. Sık gözlenen önemli komplikasyonların ve tedavi seçeneklerinin bilinmesi, KBY olan hastaların takibinde önemlidir [3].

KBH'daki genel durumun kötüleşmesine önemli ölçüde neden olduğundan, anemi, KBH'nın önemli bir komplikasyonudur. [3]. Anemi KBH da sık görülen bir komplikasyondur. KBH'nın evresi arttıkça anemi prevalansı artar. Evre 3 KBH'da anemi prevalansı %46 iken, evre 5 KBH'da bu oran %76 dır[4]. Bu sebeple anemi, hemodiyaliz hastaları arasında oldukça yaygındır. Yorgunluk, depresyon, azalmış egzersiz toleransı ve nefes darlığı dahil olmak üzere bazı semptomlara neden olur. Anemi ayrıca kardiyovasküler hastalığa bağlı artmış morbidite ve mortalite nedenidir. Normal koşullarda eritropoetin uyarısı ile kemik iliğinde eritropoez rezervinin artırılması gerekirken, KBH varlığında bu yanıt bozulur. Patogeneizde rol oynayan temel faktörler, azalmış hemoglobin düzeylerine eritropoetin üretiminde artış yanıtının olmaması ve üremik toksinlerin eritropoezi baskılayıcı etkileridir [5]. Anemi tedavisi düzenlenirken öncelikle anemiye yol açan nedenler araştırılmalı ve nedene yönelik tedavi planlanmalıdır[6].

Epoetin, dünya genelinde 1986 yılından beri anemi tedavisinde yaygın olarak kullanılmaktadır. ESA (Eritropoetin Stimüle Edici Ajan) ile tedavi böbrek yetmezliği olan hastalarda hayat kalitesini, egzersiz kapasitesi ve dayanıklılığını artırmış ve anemi tedavisi dışında da iştah artışı, bilişsel fonksiyonlar ve cinsel fonksiyonlarda düzelleme, uzamış kanama zamanında kısalma ve sol ventrikül hipertrofisinde gerileme (kan basıncı kontrolü sağlandığı takdirde) gibi olumlu etkiler meydana getirmiştir. ESA tedavisi ile KBH olan hastaların daha az kan transfüzyonu ihtiyacı olmuştur; buna

bağlı olarak transfüzyon komplikasyonları (demir yüklenmesi, viral infeksiyonlar, vd.) ve renal transplantasyondan önce hastanın immün duyarlı hale gelmesi önlenmiştir[6].

SDBY hastalarının önemli bir kısmında yeterli ESA dozuna rağmen anemi devam etmektedir. Hedeflenen hemoglobin düzeyine ulaşmak için yüksek doz ESA tedavisine ihtiyaç duyulması, ESA'ya suboptimal hematolojik yanıt olduğunu göstermektedir. ESA'ya yetersiz cevabın farklı ve çok sayıda nedeni olabilir.ESA tedavisini verimli duruma getirmek için tanımlanmış faktörlerle birlikte yeni keşfedilen faktörlerin de çok iyi incelenmesi gerekir. Bu faktörlerden biri de Sirtuinlerdir. Sirtuinler, nikotinamid adenin dinükleoit bağımlı protein deasetilaz ailesinin bir grubudur. Sirtuinler; hücre büyümesi, apoptozis, enerji metabolizması, strese yanıt gibi sayısız biyolojik fonksiyonlara katılırlar. Sirtuin-1, bu ailenin en yaygın olarak çalışılan üyesidir ve protein deasetilasyonunda NAD⁺ hidroliziyle eşleşerek hücresel enerji ve redoks durumu ile birçok iletişim ve hayatta kalma yolları arasında bağlantı kurulmasında görevlidir. Hücreler hipoksiyi fark eden ve HIF aracılığı ile işleyen hızlı ve etkin bir moleküler yanıt sistemine sahiptirler. Hipoksi yanıtının normal hücre fonksiyonlarında adaptif rolü olmasının yanında EPO sinyal yolları üzerinde de önemli etkileri mevcuttur. Renal dokuda azalmış oksijen tüketimi HIF stabilitesinin azalmasına; bu durum da EPO transkripsiyonel aktivitenin azalmasına neden olur. Yapılan çalışmalarda Sirtuin1 proteininin HIF stabilizasyonunda etkili olduğu saptanmıştır. [8, 9]. EPO direncinin en önemli mekanizmalarından biri de kronik inflamasyon ve vücutta demir emilimi ve kullanımının hepsidin yüksekliğine bağlı bozulmasıdır. HIF stabilizasyonu hepsidin düzeylerinin düşürülmesini sağlayarak EPO direncinin azalmasına katkı sağlar. Sirtuin-1 molekülünün HIF stabilitesinin sağlanmasında rol aldığı gösterildiğinden EPO direnci ile de dolaylı yoldan ilişkili olabileceğini düşündük. Ancak literatürde kronik böbrek yetmezlikli hastalarda Sirtuin 1 seviyelerinin EPO direnci ile ilişkisini değerlendiren bir çalışma mevcut değildir.

Bu çalışmadaki amacımız hemodiyaliz tedavisi alan hastalarda serum sirtuin-1 düzeyi ile ESA direnci arasındaki ilişkiyi araştırmaktır.



7.GENEL BİLGİLER

KRONİK BÖBREK HASTALIĞI

Tanım

Kronik böbrek hastalığı (KBH), böbreğin işlevindeki veya yapısındaki değişikliğe bağlı ortaya çıkan, geri döndürülemez, ilerleyici klinik bir sendromdur[10].

Yetişkin bir insanda, üç ay veya daha uzun bir süre boyunca glomerüler filtrasyon hızı (GFR) 60 ml/dak /1.73 m²'den düşük veya GFR 60 ml/dak/1.73 m²'den yüksek olduğu halde böbrek yapısının hasar gördüğüne dair kanıtlar varsa KBH olarak tanımlanır. Böbrek hasarının bazı göstergeleri albüminüri (24 saatlik idrarda 30 mg dan fazla ya da spot idrarda albumin kreatin oranının 30 mg/gdan fazla olması), böbrek görüntülemelerinde değişiklikler, hematüri, lökositüri, kalıcı hidroelektrolitik bozukluklar, böbrek biyopsisinde histolojik değişiklikler ve böbrek transplantasyon öyküsüdür[10].

KBH aşağıdaki tablolarda gösterildiği gibi GFR'ye göre 5 aşamaya , albuminüriye göre 3 aşamaya ayrılmıştır[11].

Tablo-1 KBH evrelemesi ; GFR'ye göre

Evre	GFR (mL/dk/1.73m ²)	Sınıflandırma
1	>90	Normal/Yüksek
2	60-89	Hafif azalmış
3A	45-59	Hafif/orta derecede azalmış
3B	30-44	Orta/ağır derecede azalmış
4	15-29	Ağır derecede azalmış
5	<15	Böbrek yetmezliği

Tablo-2 KBH evrelemesi; Albuminüriye göre

Kategori	24 saatlik idrarda Albumin (mg/24sa)	Albumin /kreatin oranı (mg/gr)	Sınıflandırma
A1	<30	<30	Normal-hafif derecede artmış
A2	30-300	30-300	Orta derecede artmış
A3	>300	>300	Ağır derecede artmış

İnsidans ve Prevalans

KBH, oldukça yaygın olmasına ek olarak, daha yüksek kardiyovasküler hastalık ve ölüm riski ile ilişkilidir. 2013'teki küresel veriler, GFR'deki azalmanın dünya çapındaki ölümlerin %4'üyle, yani 2,2 milyon ölümle ilişkili olduğunu gösterdi. Bu ölümlerin yarısından fazlası kardiyovasküler nedenlere bağlıyken, 0,96 milyonu son dönem böbrek hastalığına bağlıydı[12].

SDBY terimi hayatı tehdit eden üremi ve hipervolemiye bağlı semptomları engellemek için RRT uygulanan hastalar için kullanılmaktadır. 2019 yılında Türkiye’de renal replasman tedavisi (RRT) gerektiren son dönem böbrek hastalığı prevalansı milyon nüfus başına 1007.6, insidansı ise milyon nüfus başına 150.5 olarak hesaplanmıştır. 2019 yılında ülkemizde RRT uygulanan hasta sayısı yaklaşık 83.783’tür[13].

Etyoloji

KBH birçok sebebe bağlı gelişebilir. Dünya’da ve Türkiye ‘de en sık sebep diyabetik nefropatidir. KBH, en sık Tip 2 Diabetes Mellitus (DM)’ a sekonder gelişir. Türkiye’de SDBY nedeni ile hemodiyaliz tedavisi almakta olan hastaların %39.04 ü diyabetiktir; %35.49’u ise Tip 2 DM’dir. İkinci sıradaki neden ise hipertansiyondur. SDBY nedeni ile

hemodiyaliz tedavisi alan hastaların %24,9'u hipertansiftir. KBH'na sekonder hipertansiyon da sık görüldüğünden bu oran net değildir[13].

Tablo-3 Türkiye'de SDBY nedeni ile hemodiyaliz tedavisi alan hastaların etyolojik nedenlere göre dağılımı[13]

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

Kronik Böbrek Hastalığı Tedavisi

SDBY olan bireylerde kanın üremik toksinlerden temizlenmesi ve fizyolojik dengenin sağlanması amacıyla diyalize (periton diyalizi, hemodiyaliz) veya transplant tedavisinden birine karar vermek gerekir. Genellikle GFR 15 mL /dak/1,73 m²'nin altına düştüğünde hasta diyaliz programına alınabilir; fakat her hastanın farklı durumuna göre tedaviye başlama kararı değişebilir. Bazı hastaları volüm yükü, asidoz, üremik komplikasyonlar gibi nedenlerle GFR 15 mL /dak/1,73 m²'nin altına düşmeden de diyaliz programına almak gerekebilir[14]. Renal replasman tedavisi tercihi hastanın mevcut durumuna, sosyo-ekonomik şartlara göre değişmektedir. Hastanın hayatını normale yakın

idame ettirebileceği en uygun yöntemi seçmek hedeftir. Dünyada ve ülkemizde en sık tercih edilen yöntem hemodiyalizdir. Diyaliz merkezlerinde genellikle haftada 3 gün 4 saatlik seanslar şeklinde uygulanır. Hastanın üremik semptomlarına ve volüm yükü durumuna göre hemodiyaliz seanslarının süresi ve sayısı artırılıp azaltılabilir[15].

Kronik Böbrek Yetmezliği Komplikasyonları

Kronik böbrek yetmezliği erken evrelerinde asemptomatik iken Evre 3'ten itibaren birtakım komplikasyonlar görülmeye başlar. Bunların en önemlileri sıvı-elektrolit ve asit baz metabolizması bozuklukları, kardiyovasküler bozukluklar, anemi, KBH'na bağlı mineral-kemik hastalığı, dislipidemidir[16].

Kronik böbrek yetmezliğinin en önemli mortalite nedeni olması sebebiyle kardiyovasküler bozukluklar son derece önemlidir. Kardiyovasküler hastalık (KVH) morbidite ve mortalite riski, KBH'nın tüm aşamalarında endişe verici derecede yüksek olmaya devam etmektedir. KBH olan hastalarda üç patolojik KVH formu düşünülmelidir: sol ventrikül hipertrofisi, ateroskleroz ve arteriyoskleroz dahil patolojik değişiklikler. Hepsi KBH hastalarında oldukça yaygındır. Risk faktörleri, KBH olan hastalar ve genel popülasyonda benzer olsa da anemi ve kalsiyum / fosfor metabolizmasındaki değişiklikler gibi bir dizi üremi ile ilişkili risk faktörü vardır[17]. Bu risk faktörlerinin en önemlisi de anemidir. Renal anemi durumunda, kanın oksijen taşıma kapasitesinin azalmasını telafi etmek için kalbin hiperdinamik bir dolaşıma girmesi gerekir. Spesifik olarak, düşük kan viskozitesi, hipoksik vazodilatasyon, sempatik aktivasyon, arteriovenöz fistül ve taşikardi, bu hastaların çoğunda kalp debisini önemli ölçüde artırmaya zorlar[18]. Bu da sol ventrikül yetmezliğine yol açar ve ilerleyen dönemde ölümle sonuçlanır. Bu nedenle KBH'de mortalite ve morbiditeyi azaltmak amacı ile KBH'nın komplikasyonlarını iyi yönetmek ve uygun tedaviyi zamanında başlamak gerekir.

Kronik Böbrek Yetmezliği'ne Bağlı Anemi

Kronik böbrek yetmezliğinin en önemli komplikasyonu anemidir. Anemi böbrek yetmezliğinin erken döneminde başlamakla birlikte, ileri evrelerde sıklığı artar. Evre 3 böbrek yetmezliğinde sıklığı %5.2 iken, evre 5 böbrek yetmezliğinde bu oran %44.1 dir. 60 yaş üzerinde kronik böbrek hastalığı sıklığı artış gösterdiğinden anemi görülme sıklığı da bu yaş civarında artar[19]. İstisna olarak diyabetik KBH olan hastalarda diyabetik

olmayanlara kıyasla daha erken evrelerde aneminin ortaya çıktığı ve daha derin bir anemi olduğu gözlenmiştir[20].

KBH olan bir hastada aneminin en sık nedeni GFR azalması ile birlikte EPO üretiminin azalmasıdır. Bununla birlikte KBH’da anemi patogenezi demir eksikliği, B12 ve folat eksikliği, üremik toksinlerin eritropoezi baskılaması, inflamasyon, hiperparatiroidi ve eritrosit yaşam ömrünün kısalması gibi faktörler de neden olur[21].

Eritropoietin ve Hücre İçi Etki Mekanizması

Eritropoietin, 165 amino asitlik yüksek oranda glikozillenmiş bir moleküldür. Yapısında bulunan amino asit dizisi reseptör bağlanması için önemlidir, 4 karbonhidrat zinciri ise molekülün metabolizmasını etkiler. Eritropoietin üretimi, yetişkinlerde birincil olarak renal kortikal interstisyel hücrelerde meydana gelir. İkincil küçük bir eritropoietin üretimi kaynağı karaciğerdir. İlginç bir şekilde, böbreklerin yokluğunda hepatik eritropoietin üretimi önemli ölçüde artabilir. Sentezin ardından, eritropoietin doğrudan kan dolaşımına salgılanır; üretildiği hücrelerin içinde depolanmaz. Rekombinant eritropoietin ve muhtemelen doğal eritropoietin, yaklaşık 5 ila 12 saatlik bir yarı ömre sahiptir. Bazal koşullar altında, serum eritropoietin konsantrasyonu sabittir ve düşük seviyelerde (10-30 U/L) mevcuttur. Aneminin varlığında serum eritropoietini keskin bir şekilde 1000 U/L’yi aşabilen konsantrasyonlara yükselebilir. Eritropoietin konsantrasyonlarının kullanılan teste göre değiştiği unutulmamalıdır. Daha eski tahlillerin normal aralığı 10 ila 30 U/L idi. Daha yeni tahlillerin alt sınırlar için yaklaşık 2 ila 4 U/L ve üst sınırlar için 12 ila 18 U/L arasında değiştiği bildirilmiştir. Eritropoietinin etkisi, kemik iliği eritroid öncü hücrelerinin hücre zarlarında en yüksek miktarlarda bulunan eritropoietin reseptörü ile etkileşiminden sonra meydana gelir. Reseptörler dimerler gibi görünür, ancak ligand eritropoietinin bağlanmasından sonra reseptörün homodimerik yapısında konformasyonel bir değişiklik olur. Bu aktive edilmiş eritropoietin-reseptör etkileşimi, kritik bir sinyal iletimi kaskadı ile sonuçlanır. Sonuçta, hücre bölünmesi artar ve kırmızı kan hücresi öncüllerinin ömrü uzar. Bu durum, özellikle eritropoietin reseptörlerinin yüksek hücre yüzeyi konsantrasyonlarını eksprese eden BFU-E ve CFU-E (sırasıyla patlama oluşturan birim ve koloni oluşturan birim eritroid) olarak bilinen eritroid progenitörleri için geçerlidir. Dikkat çekici bir şekilde, reseptörüne bağlandıktan sonra, eritropoietin hızla kaybolur, bu da hücre içi düzenleyici bir mekanizmanın rol oynadığını düşündürür[22].

Günümüzde EPO üretimindeki azalmadan, hipoksi ile uyarılan faktörün (HIF) baskılanması sorumlu tutulmaktadır. Bu baskılanma geri dönüşümlüdür[23]. Böbrekteki EPO üretimi doku oksijenasyonu ile doğrudan ilişkili olduğundan; hematokritte azalma ya da arteriyel oksijen basıncında azalma EPO üretimini artırır. HIF, EPO geninin üzerinde bulunduğu 7. kromozomun genetik düzenlemesinde rol oynar. HIF molekülleri alfa ve beta olmak üzere iki alt birimden oluşur. Alfa birimi yüksek oksijen basıncında stabil değildir. Beta birimi ise nükleusta bulunur. Oksijen basıncının düştüğü durumlarda HIF, transkripsiyonel olarak aktif ve hipoksiye duyarlı, spesifik DNA tanıma sekanslarına bağlanır. Bu bağlanma gen transkripsiyonunu artırır; dolayısıyla EPO üretiminde de artışa yol açar. EPO eritropoetik hücreleri uyararak eritrositlerin olgunlaşmasında rol oynar[21].

KBH’da anemi tedavisinde eritrosit stimüle edici ajan (ESA) kullanımı çok önemlidir. Rekombinan insan eritropoetini (rhEPO) ilk defa 1989 yılında kullanılmaya başlandı. rhEPO kullanımının yaygınlaşması ile birlikte hem hastaların kan transfüzyonu ihtiyacı azaldı, hem de hastaların yaşam kalitesi ve zihinsel fonksiyonlarında ciddi olumlu etkiler görüldü. Hastaların birçoğunda sol ventrikül hipertrofisinde azalma, hastaneye yatış ve mortalite oranlarında azalma görüldü. Fakat daha sonra yapılan randomize kontrollü çalışmalar çok yüksek hemoglobin düzeyleri belirlenip bu ajanlar yüksek dozlarda verildiğinde enjeksiyon yerinde tromboz, serebrovasküler inme ve kardiyovasküler hastalık oranlarında artış olduğunu gösterdi[24].

ESA tedavisine başlanmadan önce anemiye yol açabilecek diğer nedenler değerlendirilmelidir. Demir, folat ve B12 eksikliği olup olmadığı kontrol edilmeli; eğer mevcut ise önce bu eksikler yerine konulmalıdır. Uluslararası Böbrek Hastalıkları Derneği’nin kılavuzuna göre diyaliz hastalarında hemoglobin düzeyi 9-10 gr/dL iken ESA tedavisine başlanmalıdır. Komplikasyonlardan korunmak için hemoglobin düzeyinin 13 gr/dL üzerine çıkarılması önerilmez. Hemoglobinin 11.5 gr/dL düzeyinde stabil tutulması hasta için optimum fayda sağlar[25].

Eritropoetin Direnci

ESA direnci veya ESA’ya düşük yanıt, normal dozlardan daha yüksek ESA dozlarına rağmen istenen hemoglobin konsantrasyonuna ulaşamayan veya hedeflenen hemoglobin

konsantrasyonunu korumak için giderek daha yüksek ESA dozlarına ihtiyaç duyan hastaları tanımlamak için kullanılan bir terimdir[26].

KDIGO kriterlerine göre ESA direnci şu şekilde tanımlanmıştır:

- Haftada 450 ünite /kg eritropoietin (yaklaşık 20.000 birim/hafta) ve haftada 1.5 mcg/kg darbepoetin alfa (yaklaşık 100 mcg/hafta) ile istenen hemoglobin konsantrasyonunun sağlanamaması veya sürdürülememesi
- Uygun kiloya göre hesaplanan dozun ilk ayından sonra Hb konsantrasyonunda artış olmaması ve/veya hastanın başlangıçta stabil olduğu dozun yüzde 50'sine kadar ESA dozlarında iki artış gerektirmesi.

ESA'ya dirençli bir hastanın pratik tanımı, belirli bir tesiste hastaların yüzde 90'ına verilenden daha yüksek bir doza ihtiyaç duyan bir hastadır[27].

Eritropoetin Direnç İndeksi

Eritropoetin direnç indeksi (ERI), haftalık vücut ağırlığına göre ayarlanmış epoetin dozunun (ünite/ hafta), hemoglobin konsantrasyonuna (gram/ desilitre) bölünmesiyle hesaplanır[7]. Darbepoetin kullanan hastalar için ERI hesaplanırken ise haftalık doz 200 ile çarpılarak yaklaşık olarak eşdeğer eritropoetin değeri hesaplanır ardından bu değer baz alınarak ERI değeri hesaplanır[28]. Örnek verilecek olursa; haftalık toplam eritropoetin dozu 12000 ünite hesaplanmış 70 kg ağırlığındaki bir hastanın hemoglobin değeri 9 ise ERI değeri $12000 / 70 / 9 = 19.04$ olarak bulunur. Benzer şekilde haftalık toplam 60 mcg darbepoetin alan 70 kg ağırlığındaki bir hastanın hemoglobin değeri 9 ise ERI değeri $60 \times 200 / 70 / 9 = 19.04$ olarak hesaplanır.

Sirtuinler

Sirtuin geni ilk kez 1979 yılında Klar ve arkadaşları tarafından *Saccharomyces cerevisiae* isimli maya hücresinde keşfedilmiştir ve MAR-1 olarak isimlendirilmiştir[29]. 1999 yılında Roy Frye bu geni Sirtuin olarak isimlendirmiştir. Frye İnsanlarda beş çeşit Sirtuin homoloğu olduğunu keşfetmiş ve Sirtuin 1 ve 5 arasında sınıflandırmıştır[30].

Sirtuinler , nikotinamid adenin dinükleoit bağımlı protein deasetilaz ailesinin bir grubudur. Sirtuinler; hücre büyümesi, apoptozis, enerji metabolizması, strese yanıt

gibi sayısız biyolojik fonksiyonlara katılırlar. Memelilerde 7 çeşit Sirtuin bulunmaktadır. Sirtuin 1 ve 7 arasında sınıflandırılmıştır. SIRT1, bu ailenin en yaygın olarak çalışılan üyesidir ve protein deasetilasyonunda NAD⁺ hidroliziyle eşleşerek hücresel enerji ve redoks durumu ile birçok iletişim ve hayatta kalma yolları arasında bağlantı kurulmasında görevlidir[31].

Sirtuin -1

500 amino asit kalıntısından oluşan SIRT1 geni ilk olarak 1999'da keşfedilmiştir. SIRT1 esas olarak çekirdekte lokalizedir, ancak sitoplazmada da bulunur. Bu gen, karaciğer, böbrekler, beyin yağ dokusu ve kaslar dahil olmak üzere fetal ve yetişkin dokularında yaygın olarak eksprese edilir. Yapısındaki 363. histidin, deasetilasyon aktivitesi sergiler. SIRT1, histonların asetilasyonunun yanı sıra, p-53, forkhead-box transkripsiyon faktörü 3, çentik ve poli-ADP-riboz polimerazlar gibi hedef proteinleri de deasetile eder. SIRT1, p53, FOXO, AF618, peroksizom proliferatörle aktive olan reseptör-koaktivatör-1 α ve KU70 gibi birçok substrata sahiptir. Bu nedenle, SIRT1, hücresel enerji metabolizması ve hücre yaşlanması regülasyonu ile bağlantılıdır. SIRT1, gen transkripsiyonu, enerji metabolizması, hücre yaşlanması, glukoz metabolizması, lipid metabolizması ve insülin salgılanması dahil olmak üzere çeşitli fizyolojik süreçler üzerindeki düzenleyici etkilerini uygulamak için temel olarak deasetilaz aktivitesini kullanır[32].

Renal iç medüller mezenkimal hücrelerde SIRT1 aşırı ekspresyonu, renal oksidatif stresi gösterir. SIRT1, medüller tübüler hücrelerde yüksek oranda eksprese edilir ve kortikal proksimal tübüler hücrelerde orta düzeyde eksprese edilir. SIRT1, böbrek hücre fonksiyonunu koruyabilir ve sürdürebilir. SIRT1'in etkisi normal koşullar altında ihmal edilebilir düzeydedir. Bir humoral faktör olarak SIRT1, iskemik veya toksik madde hasarına karşı güçlü bir renal koruyucu etki gösterebilir. SIRT1, böbrek hastalıklarının gelişiminde rol oynar. SIRT1, böbrek hücre hasarının neden olduğu apoptozu inhibe edebilir, böbrek iltihabını azaltabilir, mitokondriyal fonksiyonu iyileştirebilir ve oksidatif stresi azaltabilir. Bu nedenle son yapılan çalışmalarda SIRT1'in diyabetik nefropatiyi iyileştirebildiği, böbreği akut hasardan koruyabildiği ve kronik böbrek hastalığının prognozunu iyileştirebileceği saptanmıştır[32].



8.GEREÇ VE YÖNTEM

ÇALIŞMA GRUPLARININ SEÇİMİ

Çalışma, Bursa Yüksek İhtisas Eğitim ve Araştırma Hastanesi Etik Kurulu 22.07.2020 tarih ve 2011-KAEK-25 2020/07-06 no'lu kararı ile Agustos 2020-Mart 2021 tarihleri arasında Sağlık Bilimleri Üniversitesi Bursa Yüksek İhtisas Eğitim ve Araştırma Hastanesi, Fresenius-Özel FMC Hemodiyaliz Merkezi, Özel Yaşam Hemodiyaliz Merkezi, Özel Dmed Marmara Diyaliz Merkezi olmak üzere beş merkezde gerçekleştirildi.

Çalışmaya katılan tüm gönüllülerden aydınlatılmış gönüllü onam belgesi alındı.

Gönüllülerin araştırmaya dahil etme ve hariç tutma kriterleri:

Gönüllülerin araştırmaya dahil etme kriterleri:

1. 18 yaşında büyük olmak
2. Rutin hemodiyaliz programında olmak

Çalışmadan dışlanma kriterleri:

1. Çalışmaya dahil edilme kriterlerini karşılamamak
2. Ağır hastalığı, sepsisi veya aktif enfeksiyonu olanlar
3. Otozomal dominant polikistik böbrek hastalığı olanlar
4. Bilinen malignitesi olanlar
5. B12 ve demir eksikliği olanlar
6. Bilinen talasemi ya da talasemi taşıyıcılığı öyküsü olanlar
7. Parathormon değeri >300 pg/ml olanlar
8. Çalışmayı anlayıp kabul edebilecek bilinç düzeyine sahip olmayanlar ve çalışmaya katılmak için gönüllü onam vermeyenler
9. Hemodiyaliz yeterliliği kötü olan hastalar (Kt/v <1.2)

Çalışmadan çıkarılma nedenleri:

1. Gönüllünün çalışmadan çıkma talebi

ÇALIŞMA GRUPLARININ DEĞERLENDİRİLMESİ

Çalışma kriterlerine uyan gönüllülerin olgu rapor formları oluşturuldu (Ek-1). Gönüllülerin tanı ve tedavileri ile ilgili verileri alındı. Hastalardan rutin 3 aylık değerlendirmeleri sırasında Sirtuin – 1 için de örnek alındı. Serum Sirtuin-1 ölçümü için alınan kan örnekleri -80 derecede muhafaza edildi. Sirtuin-1 için alınan venöz kan örnekleri Bursa Yüksek İhtisas Eğitim Araştırma Biyokimya Laboratuvarında çalışıldı. Eş zamanlı alınan hemogram, biyokimya, CRP, PTH düzeylerinin sonuçları hemodiyaliz merkezlerinden toplandı. Katılımcıların kullandıkları ESA dozları ve hemoglobin düzeylerine göre her biri için ERI değeri hesaplandı. Çıkan bütün sonuçlar rapor formuna yazılarak saklandı (Ek-1). Toplamda 391gönüllü çalışmaya alındı. Katılımcıların ERI değerleri ile Sirtuin -1 değeri arasında korelasyon olup olmadığı istatistiksel olarak incelendi.

KULLANILAN LABORATUVAR YÖNTEMLERİ

Sirtuin-1 ölçümü için alınan 2 tüp örnek, 2000 rpm hızda 20 dakika santrifüj edildi. Ardından serumlar 1,5 cc eppendorf tüplerine koyularak -80 derecede saklandı. Çalışmamızda serum Sirtuin-1 düzeyleri BTLAB Human Sirtuin 1 ELİSA kiti kullanılarak (duyarlılık: 0,11ng/ml, ölçüm aralığı= 0.2 ng/ml – 60ng/ml inter-assay varyasyon: CV <%10 intra-assay varyasyon: CV <%8) ELİSA metoduyla çalışıldı. Okumalar, 450 nm±2 nm dalga boyunda ELISA okuyucusunda değerlendirildi.

KULLANILAN İSTATİSTİKSEL YÖNTEMLER

Çalışmada sürekli değişkenleri normal dağılıma uygunluğu Shapiro-Wilk testi ile incelenmiştir. Normallik testi sonucunda göre çalışmada normal dağılıma uyan sürekli değişkenler ortalama $\pm$ (standart sapma), normal dağılmayanlar ise medyan (çeyreklikler arası fark) değerleriyle ifade edilmiştir. Kategorik değişkenler ise sayı ve ilgili yüzde değerleriyle ifade edilmiştir. Grupların karşılaştırılmasında dağılım normalliğine göre one way ANOVA ya da Kruskal Wallis testi yapılmış, post-hoc analizlerde ise Bonferoni veya Dunnet testi yapılmıştır. Korelasyon analizi yapılmış

olup normal dağılan verilerde Pearson, normal dağılmayan ve sıralı verilerde Spearman Korelasyonu hesaplanmıştır. Çalışmanın analizleri SPSS (IBM Corp. Released 2015. IBM SPSS Statistics for Windows, Version 23.0. Armonk, NY: IBM Corp.) programında yapılmış olup, istatistiksel karşılaştırmalarda tip I hata oranı %5 olarak kabul edilmiştir.



9.BULGULAR

9.1. ÇALIŞMAYA KATILANLARIN DEMOGRAFİK ÖZELLİKLERİ

Çalışmaya toplam 391 kişi alınmıştır. Veriler incelendiğinde katılımcıların medyan yaşı 61 yıl saptanmıştır. Cinsiyet dağılımına göre incelendiğinde ise hasta grubunun %51.4 (n=201) 'ini kadınların oluşturduğu görülmektedir.

Tablo-4 Çalışmaya katılanların demografik verileri

	n=400
Yaş (yıl)	61 (iqr:20)
Cinsiyet	
<i>Kadın</i>	201(%51.4)
<i>Erkek</i>	190(%48.6)
ESA kullanan	204
<i>Eritropoetin</i>	80(%20,5)
<i>Darbopoetin</i>	107(%27,4)
<i>Kullanmıyor</i>	187(%47,8)
Eşlik eden hastalık	
<i>DM</i>	255(%65,2)
<i>HT</i>	316(%80,8)

Veriler medyan ve çeyrekler arası açıklık olarak ifade edilmiştir.

DM: Diabetes Mellitus, HT: Hipertansiyon

9.2. LABORATUVAR DEĞERLERİNİN KARŞILAŞTIRILMASI

Tablo-5: Korelasyon Tablosu

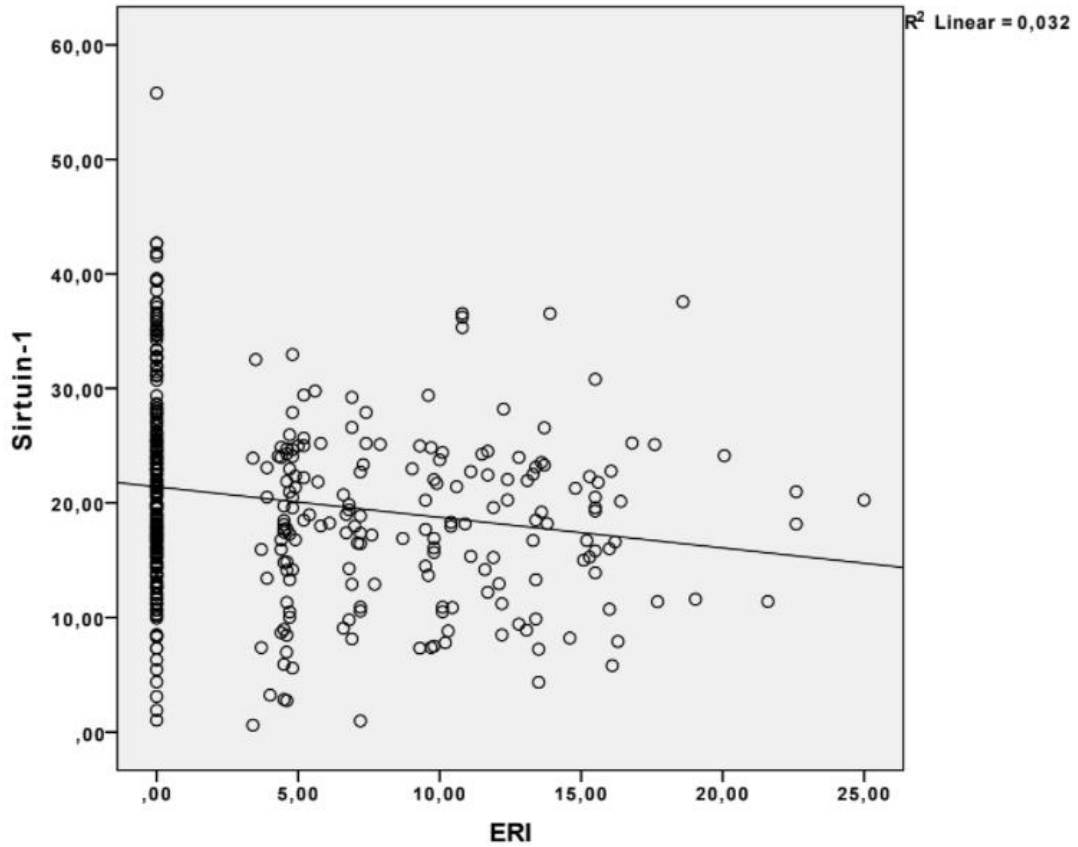
	n	Ortalama	SD	Sirtuin-1 (r)
Sirtuin-1 (ng/mL)	385	20.21	8.46	1
ERI	391	4.49	5.71	-,179**
PTH (pg/mL)	391	218.83	41.55	,111*
Ferritin (ng/mL)	391	298.02	114.32	-,130*
Yaş (yıl)	391	60.39	13.16	,167**

SD; standart sapma, ERI; eritropoetin resistans indeksi, PTH; parathormon.
**p<0.05,*

Veriler incelendiğinde Sirtuin-1 düzeyi ile ERI arasında ters yönlü anlamlı bir ilişki olduğu görülmektedir ($r = -0,179$; $p < 0,001$). Sirtuin-1 düzeyindeki azalmanın

ERI'de artmaya, benzer şekilde ERI azalmanın ise Sirtuin-1 düzeyinde artma eğilimine neden olacağı öngörülmektedir. Bununla birlikte Sirtuin-1 düzeyi ile PTH ($r=-0,111$; $p=0,030$), ferritin ($r=-0,130$; $p=0,011$) düzeyleri arasında da ters yönlü anlamlı bir ilişki olduğu görülmektedir. PTH ve ferritin düzeylerinde gözlenecek olan artışın Sirtuin-1 düzeyinde azalma, yine bu değişkenlerin düzeylerinde gözlenecek olan azalmanın ise Sirtuin-1 düzeyinde artış yönünde etki edeceği öngörülmektedir. Diğer yandan Sirtuin-1 düzeyi ile yaş arasında aynı yönlü anlamlı bir ilişki olduğu saptanmıştır ($r=0,167$; $p=0,001$).

Figür-1 Sirtuin-1 ve ERI arasındaki korelasyon grafiği



Tablo-6: Sirtuin-1 Düzeyinin Farklı ESA kullanan Hastalarda Karşılaştırılması

n=385	Sirtuin-1 (ng/mL)
Eritropoetin (n=80)	20,13 ± 8,12*
Darbopoetin (n=105)	16,58 ± 6,21
ESA kullanmıyor (n=200)	22,14 ± 9,01**

ESA; Eritropoetin sitümüle edici ajan. * $p=0.004$ darbopoetin ile karşılaştırıldığında, ** $p<0.0001$ darbopoetin ile karşılaştırıldığında. Veriler ortalama değer $\pm$ standart sapma olarak ifade edilmiştir.

Tablo-6 incelendiğinde Sirtuin-1 düzeyine göre ESA grupları arasında farklılık olduğu görülmektedir ($p<0,001$). Alt grup analizlerde darbopoetin kullanan grupta ortalama Sirtuin-1 düzeyinin eritropoetin kullanan ve ESA kullanmayan gruplara göre daha yüksek olduğu belirlenmiştir (sırasıyla $p=0,004$ ve $p<0,0001$). Gruplar arasında yapılan diğer karşılaştırmalarda ise Sirtuin-1 düzeyinin farklılık göstermediği görülmüştür ($p=0,203$).

10.TARTIŞMA VE SONUÇ

Kronik böbrek hastalığı, neden olduğu komplikasyonlar ve bu komplikasyonların yol açtığı mortalite ve morbidite nedeniyle önemli bir halk sağlığı problemi olarak kabul edilmektedir. Hastalığın ve komplikasyonlarının yönetimi maddi olarak da ciddi yüke neden olmaktadır. Dünya genelinde hemodiyaliz gibi renal replasman tedavisi gören hasta sayısı her yıl %6-7 oranında artmaktadır. Buna göre, KBH tedavisi için tıbbi maliyetler son dönem böbrek yetmezliği ve renal replasman tedavisi göz önüne alındığında önemli bir sorun haline gelmiştir. Amerika Birleşik Devletleri'nde KBH olan bir hasta için yıllık tıbbi maliyet yaklaşık 20.000 USD'dir. 2030 yılında SDBY bulunan kişilerin sayısının dünya genelinde 5,5 milyona ulaşması beklenmektedir. Toplam tedavi maliyetinin ise 2 trilyon doları aşacağı tahmin edilmektedir. Bu şekilde, yakın gelecekte ülke bütçelerini önemli derecede etkileyen bir ekonomik yük ortaya çıkacaktır. Ülkemizde 2005 yılında milyon nüfus başına SDBY'li hasta sayısı 491 iken 2016 yılında 933'e ulaşmıştır. 2016 yılı sonu verilerine göre ülkemizde toplam bütçenin %5 i SDBY olan veya böbrek nakli olan hastalar için harcanmaktadır. KBH'nın tüm evreleri göz önüne alındığında toplam maliyetinin sağlık bütçesinin yüzde 20'sine ulaşabileceğini düşündürmektedir. KBH'da erken evrelerden başlayarak komplikasyonlara bağlı olarak morbidite ve mortalite artmıştır. Bu komplikasyonlar içinde ilk sırayı kardiyovasküler hastalıklar almaktadır. Diyalize başlayan hastaların ise yaklaşık yarısı 5 yıl içinde kaybedilmektedir. Hastalığın neden olduğu yüksek morbidite oranı KBH'lı hastaların iş gücüne katılımını da azaltmaktadır. Bu da ekonomik olarak ayrıca yük getirmektedir. Aynı zamanda hastalığın ağırlığı ve komplikasyonları nedeniyle hastaların sosyal hayatı da olumsuz etkilenmektedir. Bu nedenle erken tanı ve komplikasyonların doğru ve etkili yönetimi çok önemlidir[33].

KBH'da önemli komplilasyonlardan bir tanesi de anemidir. Anemi hem kardiyovasküler hastalıklara yol açması hem de hastanın yaşam kalitesini olumsuz etkilemesi nedeni ile önemlidir. Aneminin yönetiminde nedenlerin iyi tespit edilmesi ve uygun tedavi önemlidir. Anemiye yol açan demir eksikliği, hiperparatiroidi, B12 eksikliği, aktif enfeksiyon, malignite, talasemi taşıyıcılığı gibi bilinen faktörlerin tespit

edilmesi tedaviyi planlamada önemlidir. Bununla birlikte bu faktörler düzeltilse de hastaların çoğu EPO eksikliği nedeniyle ESA tedavisi almaktadır. Hastaların bir kısmında ESA'ya direnç gelişmektedir. ESA direnci hastalarda anemi yönetimini zorlaştırmaktadır.

Biz de KBH tedavisinde yeni bir hedef olarak gösterilen, HIF ile negatif ilişkisi üzerinde durulan Sirtuin-1 molekülünün KBH'lı hastalarda ESA direncinden sorumlu olabileceğini düşündük. Daha önce hemodiyaliz tedavisi alan hastalarda ESA direnci ile Sirtuin-1 düzeyi arasındaki ilişkiyi inceleyen bir çalışma yapılmamış olması nedeniyle çalışmamızı planladık.

Çalışmamıza 5 ayrı merkezden 201'i kadın 191'i erkek toplam 391 hemodiyaliz hastası alındı. Hastalar çalışmaya alınmadan önce EPO direncine neden olabilecek diğer nedenler dışlandı. Kt/v değeri 1.2 nin üzerinde olan hemodiyaliz yeterliği uygun hastalar seçildi. Çalışmaya alınan hastaların ferritin değeri >200 ve PTH değeri <300 , CRP değeri < 3 mg/L nin altında idi. Hastalardan Sirtuin-1 düzeyi çalışıldı. Her bir hasta için ERI hesaplandı. Toplanan veriler incelendiğinde Sirtuin-1 düzeyi ile ERI arasında ters yönlü anlamlı bir ilişki olduğu görüldü ($r=-0,179$; $p<0,000$). Wang ve arkadaşlarının 2010 yılında fareler üzerinde yaptığı moleküler çalışma, böbrek iç medüller mezenkimal hücrelerinden ve medüller tübüler hücrelerinden SIRT1 over ekspresyonunun renal oksidatif strese işaret ettiğini, normal koşullarda SIRT1 ekspresyonunun ihmal edilebilir düzeyde olduğunu göstermektedir. SIRT1 over ekspresyonunun böbreği iskemik ve toksik hasardan koruduğu gösterilmiştir. Renal yetmezliği olan hastalarda bu mekanizma sağlıklı çalışmadığından Sirtuin-1 düzeyinde hipoksiye bağlı artış gözlenmiyor olabilir. Sirtuin-1 düzeyinde artış olmaması hipoksinin derinleşmesine, HIF stabilizasyonun sağlanamamasına ve EPO direncine yol açıyor olabilir. Bu durum bizim çalışmamızda elde ettiğimiz ERI yüksek olan hastalarda hipoksik dokuda Sirtuin-1 düzeylerinin azalması sonucunu desteklemektedir. Diğer taraftan, Sirtuin-1 in renal koruyucu etkisi ortadan kalktığında ERI artışı gözleniyor olabilir. Bu durum şu şekilde açıklanabilir: Hipoksi ile indüklenebilir faktör 1α (HIF1 α), hipoksik koşullar altında hücre tipine özgü bir şekilde yüzlerce genin transkripsiyonunu düzenleyen bir transkripsiyon faktörüdür. Normal koşullarda SIRT1, HIF1 α 'yı bağlar ve deasetile eder ve bu nedenle p300

alımını bloke ederek HIF1a'yı etkisiz hale getirir. Hipoksik koşullarda, HIF1a'nın asetilasyonuna ve aktivasyonuna izin verecek şekilde NAD⁺ seviyelerinin azaltılması için SIRT-1 düzeyleri de azalır[34]. Dolayısı ile ERI yüksek anemik hastalarda hipoksiye bağlı SIRT-1 düzeylerinde azalma beklediğimiz bir sonuçtu.

Çalışmamızda PTH ile Sirtuin-1 arasında ters yönlü bir ilişki olduğu tespit edilmiştir. 2015 yılında Fei ve arkadaşlarının fareler üzerinde yaptığı çalışmada Sirtuin-1 in Parathormon üzerinde negatif regülatör etkisi olduğu saptanmıştır[35]. SIRT1'in metalloproteinaz-13 (Mmp13) ekspresyonunun negatif bir düzenleyicisi olduğunu, SIRT1 aktivasyonunu sonucu Mmp13 ekspresyonunun PTH uyarımını inhibe ettiğini ve bu düzenlemeye Mmp13 promotörünün AP-1 bölgesinde c-Jun ile SIRT1 ilişkisinin aracılık ettiğini göstermiştir[35]. Her ne kadar çalışmamıza parathormon değeri <300 ng/dl olan hastaları dahil etmiş olsak da bu değer altındaki negatif korelasyon görülmesi, daha yüksek parathormon değerlerinde de Sirtuin-1 in düşük olabileceğini düşündürmektedir. Daha net ilişki kurabilmek açısından insanlar üzerinde PTH ve Sirtuin-1 ilişkisini açıklayan daha fazla çalışmaya ihtiyaç vardır.

Katılımcı verileri incelendiğinde Ferritin ile Sirtuin-1 arasında ters yönlü bir ilişki olduğu tespit edildi ($r=-0,130$; $p=0,011$). Literatürde bu konuda benzer bir çalışma bulunmuyor. Biz çalışmamıza ferritin değeri >200, CRP değeri ise <3mg/L olan hastaları dahil ettik. Ferritinin yüksek değerleri, her ne kadar CRP normal sınırlarda olsa da kronik inflamasyona eşlik ediyor olabilir. Kronik inflamasyon durumunda SIRT-1 düzeylerinde azalma olabilir. 2015 yılında Yao ve arkadaşlarının kronik obstrüktif akciğer hastalarında SIRT-1 ve kronik inflamasyon arasındaki ilişkiyi gösteren bir çalışma bulunmaktadır[36]. Bu çalışmada SIRT-1 düzeyinde azalmanın moleküler sirkadiyan ritmi bozduğu ve kronik inflamasyona sebep olabileceğinden bahsedilmektedir[36].

Çalışmamızda hastaların yaşları ile Sirtuin-1 değerleri arasında pozitif korelasyon saptanmıştır ($r=0,167$; $p=0,001$). İnsanlarda SIRT-1 aktivasyonunun yaşam süresini uzattığı ve tümör baskılama aktivitesine neden olduğuna yönelik çalışmalar mevcuttur[37]. Bizim çalışmamızda da artan yaşla birlikte Sirtuin-1 düzeylerinin de yüksek bulunması, kronik renal yetmezliğin olumsuz

komplasyonlarına rağmen, yüksek SIRT-1 düzeylerinin yaşam süresinde artışa etkisi olabileceğini düşündürmektedir.

Çalışmamızda elde ettiğimiz diğer bir sonuç da ESA olarak darbopoetin kullanan hastaların Sirtuin-1 düzeyinin, eritropoetin kullanan ve hiç ESA kullanmayan gruba göre çarpıcı biçimde yüksek olmasıydı (sırasıyla $p=0,004$ ve $p<0,0001$). Literatürde bu konuyla ilgili çalışma bulunmamakla birlikte darbopoetin kullanımının Sirtuin-1 düzeylerinde dolaylı yoldan bir artışa neden olduğu söylenebilir. Eritropoetin kullanan hastalara göre darbopoetin kullananlarda daha iyi hemoglobin konsantrasyonlarına ulaşılmasının bir nedeni de Sirtuin-1 yüksekliği olabilir ya da darbopoetin ile anemi kontrol altına alınıp ve hipoksik ortam düzelen hastalarda Sirtuin-1 düzeyi yükselmiş olabilir. Bu konuda daha fazla araştırmaya ihtiyaç vardır.

SIRT1 molekülünün metabolizma üzerinde önemli düzenleyici etkileri olduğu ve SIRT-1 tarafından kontrol edilen yollardaki kusurların çeşitli metabolik bozukluklara yol açtığı bilinmektedir. Sirtuinlerin genetik veya farmakolojik yollarla aktivasyonu ESA direncinde azalmaya yol açabilir. Yine Sirtuin-1 düzeylerinin arttırılması parathormon düzeylerinde azalmaya sebep olabilir. İleri yaştaki hastalarda yüksek saptanması anti-aging konusundaki çalışmalara ışık tutabilir. Tüm bu konuların moleküler düzeyde ve geniş popülasyonda ayrıntılı incelenmesi kronik hastalıklarda yeni tedavilerin geliştirilmesi ve insan yaşamının uzatılması konusunda faydalı olacaktır.



11.KAYNAKLAR

1. Lv, J.C. and L.X. Zhang, *Prevalence and Disease Burden of Chronic Kidney Disease*. Adv Exp Med Biol, 2019. **1165**: p. 3-15.
2. *United States Renal Data System. USRDS 2010 Annual Data Report: Atlas of Chronic Kidney Disease and End-Stage Renal Disease in the United States*. National Institutes of Health; National Institute of Diabetes and Digestive and Kidney Diseases, Bethesda, MD 2010. 2010.
3. *Kidney Disease: Improving Global Outcomes (KDIGO), KDIGO clinical practice guideline for the evaluation and management of chronic kidney disease*, *Kidney Int Suppl* (2013); **3**: 1-150.
4. Coyne, D.W., D. Goldsmith, and I.C. Macdougall, *New options for the anemia of chronic kidney disease*. *Kidney Int Suppl* (2011), 2017. **7**(3): p. 157-163.
5. Ma, J.Z., et al., *Hematocrit level and associated mortality in hemodialysis patients*. *J Am Soc Nephrol*, 1999. **10**(3).
6. Prof. Dr. Tekin AKPOLAT , P.D.C.U., *HEMODİYALİZ HEKİMİ EL KİTABI*. 2008.
7. Okazaki, M., et al., *Erythropoietin resistance index and the all-cause mortality of chronic hemodialysis patients*. *Blood Purif*, 2014. **37**(2): p. 106-12.
8. Kong, L., et al., *Sirtuin 1: A Target for Kidney Diseases*. *Mol Med*, 2015. **21**(1): p. 87-97.
9. Morigi, M., L. Perico, and A. Benigni, *Sirtuins in Renal Health and Disease*. *J Am Soc Nephrol*, 2018. **29**(7): p. 1799-1809.
10. *K/DOQI clinical practice guidelines for chronic kidney disease: evaluation, classification, and stratification*. *Am J Kidney Dis*, 2002. **39**(2 Suppl 1): p. S1-266.
11. *2. KDIGO. KDIGO 2012 Clinical practice guideline for the evaluation and management of chronic kidney disease*. *Kidney Int Suppl*. 2013: p. 1-150.
12. Thomas, B., et al., *Global Cardiovascular and Renal Outcomes of Reduced GFR*. *J Am Soc Nephrol*, 2017. **28**(7): p. 2167-2179.
13. *Türk Nefroloji Derneği Registry Raporları 2019*. 2019.
14. Akpolat T. , A.N., *Kronik Böbrek Yetmezliği. Nefroloji el kitabı* 1996. **1**: p. 187-196.
15. Schrier, R.W., *Nefroloji El Kitabı*. 8. ed. 2020.
16. *Washington Manual Tıbbi Tedavi El Kitabı*. 2020: p. 439.
17. Sarnak, M.J., *Cardiovascular complications in chronic kidney disease*. *Am J Kidney Dis*, 2003. **41**(5 Suppl): p. 11-7.
18. Schunkert, H. and H.W. Hense, *A heart price to pay for anaemia*. *Nephrol Dial Transplant*, 2001. **16**(3): p. 445-8.
19. Kazmi, W.H., et al., *Anemia: an early complication of chronic renal insufficiency*. *Am J Kidney Dis*, 2001. **38**(4): p. 803-12.
20. McClellan, W., et al., *The prevalence of anemia in patients with chronic kidney disease*. *Curr Med Res Opin*, 2004. **20**(9): p. 1501-10.
21. Kutuby, F., et al., *Anemia of chronic kidney disease*. *Dis Mon*, 2015. **61**(10): p. 421-4.

22. Fishbane, S. and B. Spinowitz, *Update on Anemia in ESRD and Earlier Stages of CKD: Core Curriculum 2018*. Am J Kidney Dis, 2018. **71**(3): p. 423-435.
23. Tanaka, T. and M. Nangaku, *The role of hypoxia, increased oxygen consumption, and hypoxia-inducible factor-1 alpha in progression of chronic kidney disease*. Curr Opin Nephrol Hypertens, 2010. **19**(1): p. 43-50.
24. Nakhoul, G. and J.F. Simon, *Anemia of chronic kidney disease: Treat it, but not too aggressively*. Cleve Clin J Med, 2016. **83**(8): p. 613-24.
25. *KDIGO Clinical Practice Guideline for Anemia in Chronic Kidney Disease*. 2012.
26. Sibbel, S.P., et al., *Characterization of chronic and acute ESA hyporesponse: a retrospective cohort study of hemodialysis patients*. BMC Nephrol, 2015. **16**: p. 144.
27. *KDIGO 2012 Clinical Practice Guideline for the Evaluation and Management of Chronic Kidney Disease*. 2012.
28. Pérez-García, R., et al., *[Resistance index to epoetin alpha and to darbepoetin-alpha in chronic hemodialysis patients: a cohort study]*. Nefrologia, 2007. **27**(3): p. 340-9.
29. Klar, A.J., S. Fogel, and K. Macleod, *MAR1-a Regulator of the HMa and HMalpha Loci in SACCHAROMYCES CEREVISIAE*. Genetics, 1979. **93**(1): p. 37-50.
30. Michan, S. and D. Sinclair, *Sirtuins in mammals: insights into their biological function*. Biochem J, 2007. **404**(1): p. 1-13.
31. Chang, H.C. and L. Guarente, *SIRT1 and other sirtuins in metabolism*. Trends Endocrinol Metab, 2014. **25**(3): p. 138-45.
32. Dong, Y.J., et al., *Renal protective effect of sirtuin 1*. J Diabetes Res, 2014. **2014**: p. 843786.
33. Müdürlüğü, T.C.S.B.H.S.G., *TÜRKİYE BÖBREK HASTALIKLARI ÖNLEME VE KONTROL PROGRAMI 2018- 2023*. 2018.
34. Lim, J.H., et al., *Sirtuin 1 modulates cellular responses to hypoxia by deacetylating hypoxia-inducible factor 1alpha*. Mol Cell, 2010. **38**(6): p. 864-78.
35. Fei, Y., et al., *Sirtuin 1 is a negative regulator of parathyroid hormone stimulation of matrix metalloproteinase 13 expression in osteoblastic cells: role of sirtuin 1 in the action of PTH on osteoblasts*. J Biol Chem, 2015. **290**(13): p. 8373-82.
36. Yao, H., et al., *Disruption of Sirtuin 1-Mediated Control of Circadian Molecular Clock and Inflammation in Chronic Obstructive Pulmonary Disease*. Am J Respir Cell Mol Biol, 2015. **53**(6): p. 782-92.
37. Haigis, M.C. and D.A. Sinclair, *Mammalian sirtuins: biological insights and disease relevance*. Annu Rev Pathol, 2010. **5**: p. 253-95.

