



T.C.
SAĞLIK BİLİMLERİ ÜNİVERSİTESİ
ANKARA ATATÜRK SANATORYUM EĞİTİM VE ARAŞTIRMA HASTANESİ
İÇ HASTALIKLARI KLİNİĞİ

GERİATRİK YAŞ GRUBU KRONİK BÖBREK HASTALARINDA
ANEMİ VE DEMİR PARAMETRELERİNİN
DEĞERLENDİRİLMESİ

Dr. Özge YİĞİT

TIPTA UZMANLIK TEZİ

ANKARA/2023



T.C.
SAĞLIK BİLİMLERİ ÜNİVERSİTESİ
ANKARA ATATÜRK SANATORYUM EĞİTİM VE ARAŞTIRMA HASTANESİ
İÇ HASTALIKLARI KLİNİĞİ

GERİATRİK YAŞ GRUBU KRONİK BÖBREK HASTALARINDA
ANEMİ VE DEMİR PARAMETRELERİNİN
DEĞERLENDİRİLMESİ

Dr. Özge YİĞİT

Tez Danışmanı: Prof. Dr. Aysun AYBAL KUTLUGÜN

TIPTA UZMANLIK TEZİ

ANKARA/2023

TEŞEKKÜR

İç hastalıkları asistanlık eğitimim süresince, bilgi, beceri ve tecrübelerinden yararlandığım, kendimi iç hastalıkları uzmanı olarak yeterli hissetmem için özverili bir şekilde deneyimlerini bize aktaran değerli hocam, İç Hastalıkları Klinik Şefimiz Prof. Dr. Esin BEYAN'a; asistanlığım boyunca danıştığım her konuda yardımcı olan, tezim süresince her türlü desteği gösteren, hem kişiliği hem de hekimliği ile kendime rol model olarak benimsediğim değerli ablam, hocam ve tez danışmanım Prof.Dr.Aysun AYBAL KUTLUGÜN'e ;asistanlık eğitimimde bilgi ve tecrübelerinden faydalandığım değerli hocalarım Prof.Dr.Derun Taner ERTUĞRUL ve Doç.Dr.Kürşat DAL'a, Gastroenteroloji kliniği eğitim görevlileri hocalarım Prof.Dr.Yaşar NAZLIGÜL VE Prof.Dr.Metin UZMAN'a; asistanlık eğitimimde sağladığım bilgi ve tecrübeleri edinmemde büyük yerleri olan, desteklerini her zaman hissettiğim değerli ağabeylerim Uzm.Dr.Tolga AKKAN, Uzm.Dr.Murat DAĞDEVİREN ve Doç.Dr.Serdar KARAKAYA'ya; kliniğimiz uzman doktor ve yandal asistanlarına, asistanlığım süresince güzel ve neşeli bir çalışma ortamına sahip olmamızı sağlayan tüm asistan arkadaşlarıma ve beraber çalıştığım yardımcı sağlık personeline;

Hayatım boyunca karşılaştığım her zorlukta bana destek olan, bugünlere gelmemde en önemli paya sahip değerli annem Nilgün YİĞİT, değerli babam Prof.Dr.Turgut YİĞİT ve biricik kardeşim Bilge YİĞİT'e sonsuz teşekkür ederim.

Dr. Özge YİĞİT

Ankara 2023

İÇİNDEKİLER

TEŞEKKÜR.....	i
İÇİNDEKİLER	ii
KISALTMALAR DİZİNİ	iv
TABLO LİSTESİ	v
ŞEKİL LİSTESİ	vi
ÖZET.....	vii
ABSTRACT.....	ix
1. GİRİŞ VE AMAÇ.....	1
2. GENEL BİLGİLER.....	3
2.1 KRONİK BÖBREK HASTALIĞI	3
2.1.1 Kronik Böbrek Hastalığı Tanımı	3
2.1.2 Kronik Böbrek Hastalığı Evrelemesi	3
2.1.3 Kronik Böbrek Hastalığı Epidemiyolojisi	4
2.1.4 Kronik Böbrek Hastalığı Etiyolojisi	5
2.2 KRONİK BÖBREK HASTALIĞINDA ANEMİ	6
2.2.1 Anemi Tanımı	6
2.2.2 Anemi Sınıflandırılması	6
2.2.3 Demir Eksikliği Anemisi	8
2.2.4 Kronik Böbrek Hastalığında Anemi Sıklığı ve Nedenleri.....	9
2.2.5 Kronik Böbrek Hastalığında Demir Eksikliği Tanısı ve Değerlendirilmesi.....	11
2.2.6 Demir Metabolizmasının Patofizyolojisi	12
2.2.7 Kronik Böbrek Hastalığında Demir Eksikliği ve Demir Eksikliği Anemisinin Önemi ve Sonuçları	13
2.2.8 Kronik Böbrek Hastalığında Demir Eksikliği Anemisinin Tedavisi	13
2.2.9 Yaşlı Popülasyonda Demir Eksikliği Anemisi.....	14
3. GEREÇ VE YÖNTEM.....	17
3.1 ÇALIŞMA POPÜLASYONU	17
3.2 LABORATUVAR ÖLÇÜMLERİ	18

3.3. ETİK KURUL İZNİ	19
3.4. İSTATİSTİKSEL ANALİZ.....	19
4. BULGULAR	20
5. TARTIŞMA	31
6. SONUÇLAR	39
7. KAYNAKÇA	41
1. EKLER	46
EK 1. ETİK KURUL ONAYI	46
EK 2. ÖZGEÇMİŞ	47



KISALTMALAR DİZİNİ

DEA	Demir eksikliği anemisi
DM	Diabetes mellitus
DSÖ	Dünya Sağlık Örgütü
eGFH	Tahmini glomerüler filtrasyon hızı
ESA	Eritropoetin Stimüle Edici Ajan
Hb	Hemoglobin
HbA1c	Hemoglobin A1c
Hct	Hematokrit
KBH	Kronik böbrek hastalığı
KDIGO	Kidney Disease:Improving Global Outcomes
KDOQI	Kidney Disease Outcomes Quality Initiative
MCV	Ortalama eritrosit hacmi
RRT	Renal replasman tedavileri
SDBY	Son dönem böbrek yetmezliği
TS	Transferrin satürasyonu

TABLO LİSTESİ

Tablo	Sayfa
Tablo 2.1. Kronik böbrek hastalığının glomerüler filtrasyon hızına göre evrelendirmesi	4
Tablo 2.2. Kronik böbrek hastalığının albuminüriye göre evrelendirmesi.....	4
Tablo 2.3. Kronik böbrek hastalığı nedenleri	5
Tablo 2.4. Anemilerin morfolojik sınıflaması	7
Tablo 2.5. Kronik böbrek hastalığında anemi nedenleri	11
Tablo 3.1. Çalışmaya dahil edilme kriterleri	17
Tablo 3.2. Çalışmadan dışlama kriterleri.....	17
Tablo 4.1. Çalışmaya alınan hastaların demografik ve laboratuvar özellikleri	20
Tablo 4.2. Cinsiyete göre demir eksikliği oranları	22
Tablo 4.3. Hastaların yaş gruplarına göre demografik ve laboratuvar özellikleri....	23
Tablo 4.4. Hastaların kronik böbrek hastalığı evrelerine göre demografik ve laboratuvar özelliklerinin karşılaştırılması.....	25
Tablo 4.5. Diyabeti olan ve olmayan hastaların laboratuvar ve demografik özellikleri.....	27
Tablo 4.6. Anemisi olan ve olmayan hastaların demografik ve laboratuvar özellikleri.....	28
Tablo 4.7. Anemik olma durumuna etkili risk faktörleri için multivariate lojistik regresyon analizi	29
Tablo 4.8. Demir eksikliği durumuna etkili risk faktörleri için multivariate lojistik regresyon analizi	30

ŞEKİL LİSTESİ

Şekil	Sayfa
Şekil 4.1. Hastaların KBH evrelerine göre dağılımları.....	21
Şekil 4.2. Hastaların demir eksikliği oranları	21
Şekil 4.3. Anemisi olan hastaların demir eksikliği oranları.....	22
Şekil 4.4. Yaş gruplarına göre anemi oranları.....	24
Şekil 4.5. GFR evrelerine göre anemi oranları	26



ÖZET

Giriş: Kronik böbrek hastalığının (KBH) en önemli komplikasyonlarından biri anemi olup, bu hasta grubunda aneminin rölatif eritropoetin eksikliğinden sonraki ikinci önemli sebebi demir eksikliğidir. Demir eksikliğinin kronik böbrek hastalarında aynı zamanda kardiyovasküler morbidite ve mortalite riskini arttırdığı bilinmektedir. Çalışmamızın amacı, kronik böbrek hastalarında özellikle yaş ve kronik böbrek hastalığı evresiyle ilişkili olarak anemi ve demir eksikliğinin değerlendirilmesidir.

Gereç ve Yöntem: Çalışmaya evre 3-5 diyalize girmeyen 294'ü kadın 501 kronik böbrek hastası dahil edildi. Hastaların tahmini glomerüler filtrasyon hızı(eGFH), serum kreatinin, hemoglobin (Hb), ortalama eritrosit hacmi (MCV), hematokrit (Hct), serum demir, demir bağlama, transferrin satürasyonu (TS) ve ferritin değerlerine poliklinik kayıtlarından ulaşıldı. Grupların demografik, klinik, laboratuvar özellikleri, anemi ve demir parametreleri istatistiksel olarak karşılaştırıldı.

Bulgular: Çalışmaya alınan hastaların %44.7'sinde anemi saptandı. Anemisi olan hastaların %40.6'sında mutlak, %10.7'sinde fonksiyonel demir eksikliği olduğu bulundu. Kadın hastalarda demir eksikliği oranının erkek hastalara göre anlamlı derecede yüksek olduğu saptandı (%46.6 vs %27.5, $p<0.001$). Yaş grubu ≥ 80 olan hastaların ortalama Hb ve Hct değerleri diğer yaş grubundaki (<65 yaş ve $65-79$ yaş) hastalara göre anlamlı biçimde daha düşük saptandı ($p:0.003$). Ancak anemi ve demir eksikliği oranları arasında anlamlı fark bulunmadı ($p>0.005$). Kronik böbrek hastalığı evresi ilerledikçe anemi prevalansının arttığı görüldü ($p<0.001$). Evre 5 kronik böbrek hastalarının fonksiyonel demir eksikliği oranları, diğer evrelerdeki hastalara göre anlamlı olarak yüksek bulundu ($p:0.019$). Ferritin değeri de son evre kronik böbrek hastalarında diğer evrelere göre anlamlı biçimde yüksek bulundu ($p<0.001$). Regresyon analizinde, hastaların KBH evre 4 ve 5 olması anemik olma için etkili risk faktörü olarak bulundu ($p<0.001$). Kadın cinsiyet ise demir eksikliği durumu için etkili risk faktörü olarak bulundu ($p<0.001$).

Sonuç: Çalışmamızda kadın cinsiyet demir eksikliği için risk faktörü olarak bulunmuştur. Yaş ise kronik böbrek hastalarında anemi ve demir eksikliği için

istatistiksel olarak anlamlı bir risk faktörü olarak bulunmamıştır. Ancak daha fazla sayıda hastanın dahil edildiği, prospektif, randomize kontrollü bir çalışmada farklı sonuçlar çıkabilir.

Anahtar Kelimeler: Anemi, demir eksikliği, geriatri, kronik böbrek hastalığı



ABSTRACT

Aim: Anemia is one of the most important complications of chronic kidney disease (CKD), and iron deficiency is the second most important cause of anemia after relative erythropoietin deficiency in this patient group. It is known that iron deficiency also increases the risk of cardiovascular morbidity and mortality in patients with chronic kidney disease. The aim of our study is to evaluate anemia and iron deficiency in patients with chronic kidney disease, especially in relation to age and stage of chronic kidney disease.

Materials and Methods: The study included stage 3-5 non-dialysis dependent 501 chronic kidney disease patients, 294 of whom were women. The patients' estimated glomerular filtration rate (eGFR), serum creatinine, hemoglobin (Hb), MCV, hematocrit (Hct), serum iron, iron binding, transferrin saturation (TS) and ferritin values were obtained from the outpatient clinic records. Demographic, clinical, laboratory characteristics, anemia and iron parameters of the groups were compared statistically.

Results: Anemia was detected in 44.7% of the patients included in the study. Absolute iron deficiency was found in 40.6% and functional iron deficiency in 10.7% of patients with anemia. The rate of iron deficiency was found to be significantly higher in female patients than in male patients (46.6% vs 27.5%, $p<0.001$). Patients who belong to the age group of over 80 years had significantly lower mean Hb and Hct values than the other age groups (<65 and 65-79 years) ($p:0.003$). However, no significant difference was found between the age groups in terms of rates of anemia and iron deficiency ($p>0.005$). It was observed that the prevalence of anemia increased as the chronic kidney disease stage progressed ($p<0.001$). Functional iron deficiency rates of stage 5 chronic kidney disease patients were found to be significantly higher than patients with other stages ($p:0.019$). Ferritin value was also found to be significantly higher in patients with end-stage chronic kidney disease than in other stages ($p<0.001$). In the regression analysis, CKD stages 4 and 5 were found to be an effective risk factor for being anemic ($p<0.001$). Female gender was found to be an effective risk factor for iron deficiency ($p<0.001$).

Conclusion: In our study, female gender was found to be a risk factor for iron deficiency. Age was not found to be a statistically significant risk factor for anemia and iron deficiency in patients with chronic kidney disease. However, different results may be obtained in a prospective, randomized controlled study involving larger numbers of patients.

Key words: Anemia, iron deficiency, geriatrics, chronic kidney disease



1. GİRİŞ VE AMAÇ

Kronik böbrek hastalığı nefronların ilerleyici ve geri dönüşümsüz hasarı ile karakterize, progresif, ciddi morbidite ve mortaliteye yol açan, yaşlı nüfusun da artmasıyla beraber gittikçe sıklığı artan bir sağlık problemidir. Kardiyovasküler olaylar ve son dönem böbrek yetmezliğine (SDBY) bağlı gelişen komplikasyonlar, kronik böbrek hastalığında mortalitenin başlıca sebepleridir.

Kronik böbrek hastalığında görülen önemli komplikasyonlardan biri anemidir. Amerika Birleşik Devletleri'nde Dünya Sağlık Örgütü (DSÖ)'nün anemi tanımı baz alınarak yapılan bir çalışmada, kronik böbrek hastalığı olan kişilerde normal popülasyona göre anemi sıklığının 2 kat daha fazla olduğu saptanmıştır (1).

Kronik böbrek hastalığında aneminin temel sebebi rölatif eritropoetin eksikliği olup, demir eksikliği ikinci önemli sebeptir. Kronik böbrek hastalarında iatrojenik ve diyalize bağlı kan kayıpları, enfeksiyon, sistemik inflamasyon, üremi ve yüksek hepsidin seviyeleri gibi durumlar demir eksikliğine sebep olmaktadır (2).Demir eksikliğini tanımlamak için kullanılan parametreler kronik böbrek hastalarında normal popülasyondan daha farklı olup, fonksiyonel ve mutlak demir eksikliği kavramları söz konusudur (3).

Kronik böbrek hastalarında demir eksikliği, eritropoetin stimüle edici ajan (ESA) tedavisine yetersiz yanıtın en sık nedeni olup, çalışmalarda demir eksikliğinin diyalize girmeyen kronik böbrek hastalarında (anemi olsun veya olmasın) tüm nedeni mortalite ve kardiyovasküler olay riskinde artış ile ilişkili olduğu gösterilmiştir (4).

Kronik böbrek hastalığının prevalansı özellikle ileri yaş grubunda yüksek olup, CREDIT çalışmasında Türkiye'de KBH prevalansı 60 yaş altı bireylerde %11.5, 60 yaş ve üzeri bireylerde %38.3 olarak saptanmıştır (5).

Bu çalışmada, kronik böbrek hastalarında yaş grupları ve kronik böbrek hastalığı evresi ile demir eksikliği arasındaki ilişkiyi araştırmak amaçlanmıştır. Kronik böbrek hastalığında demir eksikliği tedavisi hastaların kardiyovasküler morbidite ve mortalite riskini azaltacağı için, özellikle hastaların yaş grupları ve

KBH evreleriyle demir eksikliği ve demir eksikliği anemisi (DEA) arasındaki ilişkinin bilinmesi bu noktada katkı sağlayacaktır.



2. GENEL BİLGİLER

2.1 KRONİK BÖBREK HASTALIĞI

2.1.1 Kronik Böbrek Hastalığı Tanımı

Kronik böbrek hastalığı, 2012 yılında ABD’de yayımlanan “Kidney Disease: Improving Global Outcomes” (KDIGO) klinik uygulama rehberine göre 3 aydan uzun süreli böbrek yapı veya fonksiyonundaki anormallikler olarak tanımlanmıştır (6). Kronik böbrek hastalığı, nefronların 3 aydan uzun süreli ilerleyici ve geri dönüşümsüz hasarlanması ile karakterize olup progresif bir hastalıktır. Morbidite ve mortalite oranları yüksek olup, ileri evrelerinde hastanın yaşam kalitesini korumak ve sağ kalımını uzatmak için renal replasman tedavilerine (RRT) ihtiyaç duyulmaktadır.

Böbrek fonksiyon bozukluğu, böbrek hasarı olsun veya olmasın glomerüler filtrasyon hızının (GFH) $60 \text{ ml/dk/1,73 m}^2$ ’nin altına inmesi olarak tanımlanır. Böbrek hasarı belirteçleri; albuminüri (30 mg/24 saat), idrar sediment anormallikleri, tübüler bozukluklara bağlı elektrolit anormallikleri, histolojik olarak veya görüntüleme ile saptanan yapısal anormallikler ve renal transplantasyon öyküsüdür (6).

2.1.2 Kronik Böbrek Hastalığı Evrelemesi

Kronik böbrek hastalığı, KDIGO 2012 kılavuzuna göre, GFH’ye (G kategorisi) ve albuminüriye (A kategorisi) göre olmak üzere evrelendirilmiştir (6). Düşük GFH ve yüksek albuminüri düzeylerinin mortalite, SDBY ve kardiyovasküler olaylar ile ilişkili olduğu bulunmuştur (7, 8). Glomerüler filtrasyon hızı ve albuminüriye göre yapılan sınıflandırma 2012 KDIGO kılavuzu esas alınarak düzenlenmiş olup, Tablo 2.1 ve Tablo 2.2’de gösterilmiştir.

Tablo 2.1. Kronik böbrek hastalığının glomerüler filtrasyon hızına göre evrelendirmesi (6)

GFH Kategorisi	GFH (ml/dk/1,73 m ²)	Terminoloji
G1	≥90	Normal veya yüksek
G2	60-89	Hafif veya azalmış
G3a	45-59	Hafif-orta derecede azalmış
G3b	30-44	Orta ve ciddi derecede azalmış
G4	15-29	Ciddi derecede azalmış
G5	<15	Böbrek yetmezliği

GFH:Glomerüler Filtrasyon Hızı

Tablo 2.2. Kronik böbrek hastalığının albuminüriye göre evrelendirmesi(6)

Albuminüri Kategorisi	Albumin Atılım Hızı (mg/24 sa)	Terminoloji
A1	<30	Normal-yüksek normal
A2	30-300	Yüksek
A3	>300	Çok yüksek

2.1.3 Kronik Böbrek Hastalığı Epidemiyolojisi

Kronik böbrek hastalığı, SDBY ve ciddi kardiyovasküler problemler başta olmak üzere ciddi morbidite ve mortaliteye neden olan, tüm dünyada sıklığı giderek artan bir sağlık problemidir.

Türk Nefroloji Derneği tarafından yapılan CREDIT çalışması, Türkiye’de KBH prevalansını araştıran ilk epidemiyolojik çalışma olup, çalışmada ülkemizde KBH sıklığı genel popülasyonda %15.7 olarak saptanmıştır. Prevalans, kadınlarda ve ileri yaşta daha yüksek olarak saptanmıştır. Bu çalışmaya göre Türkiye’de 7.3 milyon kişinin çeşitli evrelerde KBH olduğu, bunların 2.4 milyon civarının evre 3 ve üzeri KBH olduğu görülmüştür. Hipertansiyon %32.7, diabetes mellitus (DM) %12.7, dislipidemi %76.3, obezite %20.1, metabolik sendrom %31.3 oranında saptanmış olup, kronik böbrek hastalığı olanlarda bu ek komorbiditelerin varlığı kronik böbrek hastalığı olmayanlara göre daha yüksek oranda bulunmuştur (5).

Türk Nefroloji Derneği Registry raporlarına göre, 2020 yılında Türkiye’de SDBY nedenli RRT’ye başlanan yıllık hasta sayısı 11.596 ve toplam RRT alan hasta sayısı 83.350dir (9).Dünya genelinde ise Tayvan, Japonya ve ABD, SDBY prevalansının en yüksek olduğu 3 ülke olarak saptanmıştır (10).

2.1.4 Kronik Böbrek Hastalığı Etiyolojisi

Kronik böbrek hastalığının günümüzde en sık görülen 3 nedeni diabetes mellitus, hipertansiyon ve glomerülonefritlerdir. Diabetes mellitus’a bağlı nefropati tüm toplumlarda kronik böbrek hastalığı nedeni olarak ilk sıradadır (11).

Amerika Birleşik Devletleri’nde KBH prevalansı artmakta olup, bu durumun nedeni DM ve hipertansiyon prevalansının artışına bağlı olarak düşünülmüştür (12).

Türk Nefroloji Derneği 2020 Registry raporlarına göre, RRT alan hastalarda etyolojik neden olarak diyabet yine birinci sıradadır (%36.4). İkinci sırada hipertansiyon (%26.6), sonrasında glomerülonefritler, polikistik böbrek hastalıkları, amiloidoz, obstrüktif nefropatiler, tübülointerstisyel nefritler ve renal vasküler hastalık gelmektedir (9).

Kronik böbrek hastalığı nedenleri Tablo 2.3’te gösterilmiştir.

Tablo 2.3. Kronik böbrek hastalığı nedenleri (11)

Glomerüler Hastalıklar	Primer Glomerüler Hastalıklar • Fokal segmental glomerüloskleroz • Membranoproliferatif glomerülonefrit • IgA nefropatisi • Membranöz nefropati • Alport sendromu Sekonder Glomerüler Hastalıklar • Diyabetik nefropati • Amiloidoz • Post-enfeksiyöz glomerülonefrit • HIV-ilişkili nefropati • Kollajen-vasküler hastalıklar • HCV-ilişkili membranoproliferatif glomerulonefrit
------------------------	--

Tablo 2.3. (devam) Kronik böbrek hastalığı nedenleri (11)

Tübülointerstisyel Nefrit	• İlaç hipersensitivitesi • Ağır metaller • Analjezik nefropati • Reflü/kronik pyelonefrit • Orak hücre nefropatisi
Hereditör Kistik Hastalıklar	• Polikistik böbrek hastalığı • Medüller kistik hastalık
Obstrüktif Nefropatiler	• Prostat hastalıkları • Nefrolitiazis • Retroperitoneal fibroz • Konjenital nedenler
Vasküler Hastalıklar	• Hipertansif nefroskleroz • Renal arter stenozu

HCV:Hepatit C virüsü

**Tablo Güncel Tıbbi Tanı ve Tedavi 54.Baskıdan Çeviri'den alınmıştır.*

2.2 KRONİK BÖBREK HASTALIĞINDA ANEMİ

2.2.1 Anemi Tanımı

Anemi, tanım olarak hemoglobin değerinin yaş ve cinsiyete göre belirlenen değerlerin altında olmasıdır. Dünya Sağlık Örgütü anemiyi, yetişkin popülasyonda kadınlarda hemoglobin konsantrasyonunun 12 gr/dl'nin, erkeklerde 13 gr/dl'nin altında olması olarak tanımlamıştır (13).

2.2.2 Anemi Sınıflandırılması

Anemiler patofizyolojik ve morfolojik olarak sınıflandırılır. Morfolojik sınıflamada ortalama eritrosit hacmi dikkate alınır. MCV değeri 80 fl'nin altı mikrositer, 100 fl'nin üstü makrositer, 80-100 fl arası normositer olarak kabul edilmektedir (14). Anemilerin morfolojik sınıflaması Tablo 2.4'te gösterilmiştir.

Tablo 2.4. Anemilerin morfolojik sınıflaması (14)

Mikrositik Anemiler (MCV <80 fl)	Normositik Anemiler (MCV 80-100 fl)	Makrositik Anemiler (MCV >100 fl)
1-Demir eksikliği anemisi	1-Kronik hastalık anemisi	1-Vitamin B12 ve folik asit eksikliği
2-Hemoglobinopatiler (talassemi vb.)	2-Akut kanama anemisi	2-DNA sentezi bozuklukları
3-Sideroblastik anemi	3-Kemik iliği infiltrasyonları	3-Hemolitik anemiler
4-Kronik hastalık anemisi	4-Kronik karaciğer ve böbrek hastalıkları	4-Akut kanama anemisi
5-Kurşun zehirlenmesi		5-Hipoplastik ve aplastik anemiler
		6-Myelodisplaziler
		7-Kronik karaciğer hastalıkları
		8-Hipotiroidi

Anemiler patofizyolojik olarak ise retikülosit sayısına göre hipoproliferatif ve hiperproliferatif anemiler (hemolitik/hemorajik) olmak üzere sınıflanır.

Hipoproliferatif anemi, eritrosit oluşum sayısında yetersizlik sonucu ortaya çıkar. Başlıca sebepleri şu şekilde sıralanabilir:

1-Nutrisyonel eksiklikler

2-Akut ve kronik inflamasyon

3-Eritropoezi stimüle eden ajanların azalması (EPO eksikliği)

4-Kemik iliği patolojileri (kemik iliği infiltrasyonu yapan hematolojik maligniteler, solid tümörler)

5-İnefektif eritropoez

Hiperproliferatif anemi, hastada genelde kan kaybı veya hemoliz sonucu meydana gelen retikülosit yapımının arttığı durumdur. Sebepleri şu şekilde sıralanabilir:

1-Hemolitik anemiler (kalıtsal ve edinsel hemolitik anemiler)

2-Hipersplenizm

3-Kan kaybı

2.2.3 Demir Eksikliği Anemisi

Demir eksikliği anemisi (DEA), DSÖ tarafından en yaygın nutrisyonel eksiklik olarak kabul edilmiştir (15). Çocuklarda ve kadınlarda daha sık olarak rastlanmakta olan DEA'nın nedenleri arasında menstrüasyon, gastrointestinal kanama kaynaklı kayıplar, diyetle az miktarda demir alımı ve Çölyak hastalığı, gastrektomi vb. gibi demir emilimini etkileyen faktörler bulunur.

Demir temel bir element olup DNA sentezi, mitokondrial enerji üretimi, enzimatik fonksiyonlar gibi birçok hücrel işlemde görevlidir (16). Vücuda alındıktan sonra ağırlıklı olarak duodenum ve proximal jejunumda emilir (17). Fitat, polifenoller, proton pompa inhibitörü gibi ilaçlar non-hem demirin emilimini azaltır (18). Mide asidi, askorbik asit ve sitrat gibi maddeler ise demirin emilimini artırır (19).

Demir eksikliği anemisi belirti ve bulguları arasında halsizlik, çarpıntı, nefes darlığı, solukluk, baş dönmesi ve yorgunluk bulunabilir. Tüm hastalar mutlaka Çölyak hastalığı için serolojik testler ile taranmalı, erkek ve postmenopozal kadın hastalarda aşikâr bir gastrointestinal dışı kanama durumu olmadığında, endoskopik incelemeler yapılmalıdır (20).

Demir eksikliği anemisi ile uyumlu bir tabloda serum demir ve transferrin saturasyonu değerleri düşük, serum total demir bağlama kapasitesi ise artmış olarak saptanacaktır. Periferik yaymada hipokromi ve mikrositoz bulguları görülür. İzole demir eksikliğinde serum ferritin değeri depo demiri gösterdiği için düşük saptanacaktır, ancak inflamasyon durumunda ferritin akut faz reaktanı olduğu için yüksek saptanabilir (21). Böyle bir durumda eşlik eden C reaktif protein (CRP) değeri ile birlikte değerlendirmek gerekir. Akut inflamasyon varlığında ferritin düzeyinin 100 ug/L'den düşük saptanması, DEA varlığını işaret edebilir (22). Hipokromik eritrosit yüzdesinin ölçümü, KBH hastalarında demir eksikliğinin en sensitif göstergesi olup, %6 sınır değer kabul edilir. Ancak ölçüm için taze kan örneği gerekmesi ve otomatize analizörlerin yaygın olmaması kısıtlayıcı faktörlerdir. Retikülosit hemoglobin içeriği, eritropoez öncesi kullanılabilir demir durumunu

göstermesi açısından faydalı bir testtir. Retikülosit hemoglobin içeriğinin 27.2 pg altında olması tanısaldır. Ancak bu tahlile erişimin sınırlı olması kısıtlayıcı bir durumdur (16).

Demir eksikliği anemisi tanısında altın standart kemik iliği biyopsisidir. İnflamasyon gibi durumlardan etkilenmeyen spesifik bir test olmasına karşın invazif olması sebebiyle, sadece diğer tanı yöntemlerinin kullanılamadığı özel durumlarda kullanılmalıdır (16).

Demir eksikliği anemisi tedavisinde oral ve intravenöz (IV) demir preparatları verilebilir. Basit demir eksikliği tedavisinde oral demir genellikle ilk tercih edilen tedavidir. Çok sayıda demir preparatı bulunmakla beraber demir sülfat etkinlik durumu nedeniyle genellikle ilk seçenek olarak kabul edilir (23). Tedaviye günde 2 kez 200 mg demir sülfat ile başlanabilir, ancak hasta tolere edemiyorsa dozda azaltma yapılabilir. Tolere edemeyen hastalarda demir glukonat, demir fumarat gibi preparatlar veya demir süspansiyonları denenebilir (20).

İnflamatuvar barsak hastalığı, gastrointestinal emilim bozukluğu, devam eden kan kayıpları, ileri evre böbrek yetmezliği, diyaliz hastaları ve oral demir tedavisini tolere edemeyen veya yeterli yanıt alınamayan hastalarda parenteral demir infüzyonu verilmesi düşünülebilir (24). Oral demire kıyasla, parenteral demir tedavisinin daha efektif ve hasta tolerasyonu açısından daha iyi olduğu bulunmuştur (25). Parenteral demir ile infüzyon reaksiyonu riski nadiren de olsa mevcuttur ancak genellikle kendini sınırlama eğilimindedir (26). Mevcut tüm parenteral demir formülasyonlarının benzer etkinlik ve güvenlik profiline sahip olduğu görülmüştür (27). Çalışmalarda parenteral demirin DEA tedavisi haricinde, huzursuz bacak sendromu, kalp yetmezliği ve akut dağ hastalığını önleme gibi alanlarda da etkinliği olduğu gösterilmiştir (28–30).

Kan transfüzyonunun genellikle ağır anemisi olan ($Hb < 7$ g/dL), hemodinamik olarak instabil veya eşlik eden ciddi komorbiditeleri (özellikle koroner arter hastalığı öyküsü) olan hastalara yapılması önerilir (20).

2.2.4 Kronik Böbrek Hastalığında Anemi Sıklığı ve Nedenleri

Anemi, kronik böbrek hastalarında en çok morbiditeye sebep olan komplikasyonlardan biridir. Amerika Birleşik Devletleri'nde yapılan bir çalışmada

KBH olan kişilerde anemi prevalansı (%15.4), normal yetişkin popülasyon göre (%7.6) iki kat daha fazla bulunmuştur. Anemi prevalansı KBH evre 1’de %8.4, evre 5’te ise %53.4 olarak bulunmuş olup, kronik böbrek hastalığı evresinin ilerlemesiyle anemi prevalansının artmakta olduğu gösterilmiştir (1).

Kronik böbrek hastalığında anemi patofizyolojinde ana faktör rölatif eritropoetin eksikliğidir. Renal yetmezlik ilerledikçe, eritropoetin eksikliği daha ön plana çıkar. Eritropoetin 165 aminoasitten oluşan glikolize bir molekül olup temel olarak renal kortikal interstisyel hücrelerde, ikincil olarak ise az miktarda karaciğerde üretilir. Sentezlendikten sonra direkt olarak dolaşıma karışan eritropoetin bazal koşullarda plazma konsantrasyonu sabit olup, anemi durumunda konsantrasyonu artar. Eritropoetin, kemik iliği eritroid prekürsör hücrelerdeki eritropoetin reseptörüne bağlanır. Bu etkileşim sonucu hücre bölünmesinde artış ve kırmızı kan hücresi prekürsörlerinin devamlılığı gerçekleşir (2).

Eritropoetin ile beraber yeterli miktarda demirin de mevcut olmasıyla eritropoez sağlanır. Kronik böbrek hastalarında demir eksikliği, aneminin eritropoetin eksikliğinden sonraki ikinci önemli sebebi olup, iatrojenik ve diyalize bağlı kan kayıpları, yüksek hepsidin seviyeleri gibi nedenlere bağlı olarak meydana gelir. Diyalize girmeyen kronik böbrek hastalarının %30-45’inde demir eksikliği bulunur (2).

Kronik böbrek hastalığında aneminin diğer sebepleri arasında kan kayıpları, inflamasyon, enfeksiyonlar, altta yatan hematolojik hastalıklar, hemoliz ve nutrisyonel eksiklikler bulunur (2).

Kronik böbrek hastalarında ESA tedavisi başlanmadan önce, mutlak ve fonksiyonel demir eksikliği düzeltilmelidir. Demir depoları yeterli düzeye ulaştıktan sonra ESA tedavisine başlanabilir. Özellikle renal transplant adayı olarak düşünülen hastalarda mümkün olduğunca eritrosit süspansiyonu transfüzyonundan kaçınılmalı, öncelikli olarak ESA tedavisi tercih edilmelidir. Geçirilmiş serebrovasküler olay veya malignitesi olan hastalarda ESA tedavisine başlamadan önce çok dikkatli olunmalı, hasta bazında fayda zarar açısından mutlaka değerlendirme yapılmalıdır (31).

Kronik böbrek hastalığında anemi nedenleri Tablo 2.5’te gösterilmiştir.

Tablo 2.5. Kronik böbrek hastalığında anemi nedenleri (2)

Rölatif eritropoetin eksikliği
Demir eksikliği
Kan kayıpları
İnflamasyon
Enfeksiyonlar
Azalmış eritrosit ömrü
Hemoliz
Altta yatan hematolojik hastalıklar
Hiperparatiroidi
Nutrisyonel eksiklikler (B12, folat eksikliği)

2.2.5 Kronik Böbrek Hastalığında Demir Eksikliği Tanısı ve Değerlendirilmesi

Kronik böbrek hastalığında demir eksikliği sık görülen bir durumdur. Demir eksikliğini tanımlamak için kullanılan parametreler normal popülasyona kıyasla kronik böbrek hastalarında daha farklıdır (32). Kronik böbrek hastalarında mutlak veya fonksiyonel demir eksikliği görülebilir (3).

Mutlak demir eksikliği tanım olarak demir depolarının ciddi şekilde azalmasını ifade etmekte olup, prediyaliz ve periton diyalizi hastalarında $TS \leq \%20$ ve serum ferritin konsantrasyonunun ≤ 100 ng/ml, hemodiyaliz hastalarında ise $TS \leq \%20$ ve serum ferritin konsantrasyonunun ≤ 200 ng/ml olduğu durumdur (3). Mutlak demir eksikliğinde vücuttaki demir depoları tükenmiştir ve bu durum yeni eritrosit üretimini zorlaştırır. Kronik böbrek hastalarında mutlak demir eksikliği gelişimine sebep olan faktörler, üremiye bağlı platelet fonksiyon bozukluğu, kan alımları ve diyalizden kaynaklanan iatrojenik kan kayıpları, demirin azalmış gastrointestinal emilimidir (33).

Fonksiyonel demir eksikliği ise demir depolarının yeterli olduğu, ancak eritroid öncüller için yetersiz demir miktarının bulunduğu durumu ifade eder (34).

Fonksiyonel demir eksikliğinde TS<%20 ve serum ferritin konsantrasyonu ≥ 100 ng/ml olarak bulunur. Kronik böbrek hastalarında fonksiyonel demir eksikliğinin temel sebebi, inflamasyona bağlı hepsidin düzeyi artışı, buna bağlı barsaktan demir emiliminin azalması ve demir kullanımının bozulmasıdır (3).

Fonksiyonel demir eksikliği, ESA uygulanması ile de ilişkili olabilir. Bu durumda vücuttaki demir depoları yeterlidir, ancak ESA tarafından başlatılan eritropoetik süreci yürütmek için gerekli olan serbest demir, demir depolarından dolaşıma yeterince hızlı bir şekilde salınmaz (3).

Glomerüler filtrasyon hızı 60 ml/dk/1.73 m² ve altında olan tüm KBH hastaları anemi açısından başlangıç takibinde taranmalıdır. Tarama esnasında demir parametreleri (serum demir, total ve serbest demir bağlama kapasitesi, ferritin, transferrin satürasyonu) DEA araştırma açısından istenmelidir. Hemogloblin düzeyi KBH evre 3 hastalarda en az yılda bir, evre 4-5 hastalarda yılda iki, diyalize giren son evre hastalarda ise 3 ayda bir mutlaka ölçülmelidir. Anemisi bulunan ancak ESA tedavisi almayan KBH hastalarında Hb düzeyinin evre 3-5 hastalarda en az 3 ayda bir, diyalize giren hastalarda ise aylık olarak ölçülmesi gerekmektedir. Demir parametreleri ise ESA tedavisi almayanlarda 3 ayda bir, başlangıç ESA tedavisi uygulananlarda ayda bir, idame ESA tedavisi alanlarda 3 ayda bir olmak üzere bakılmalıdır (3).

2.2.6 Demir Metabolizmasının Patofizyolojisi

Kronik böbrek hastalığında demir eksikliği anemisini yönetebilmek için demir metabolizmasının patofizyolojisinin iyi bilinmesi gerekir.

Demir vücuda alındıktan sonra gastrointestinal kanalda emilir ve serum transferrine bağlanır. Sonrasında ferritine bağlanıp depo edilmek üzere karaciğer ve dalağa veya eritropoezde kullanılmak üzere kemik iliğine transport edilir. Demir depolarının çoğu yıkılan kırmızı kan hücrelerinin makrofajlar tarafından fagositozu ve demir geri dönüşümü ile yenilenir (35).

Demir metabolizmasında bir diğer düzenleyici faktör hepsidindir. Hepsidin büyük ölçüde karaciğerden sentezlenen bir peptit hormonudur. Böbrekler tarafından filtre edilir ve parçalanır. Barsaklardan demir emilimi ve demir depolarından demir salınımını düzenler. Kronik böbrek hastalığı, artmış hepsidin düzeyleri ile ilişkili

olup; artmış demir alımı, inflamasyon ve enfeksiyon hepsidin sentezini indükler. Hepsidin varlığında demir retiküloendotelyal hücrelerden geri dönüştürülemez ve serbest demir miktarı azalır. Hepsidin düzeyleri hipoksi, demir depoları, inflamasyon ve eritropoez gibi birçok faktör tarafından kontrol edilir (36).

2.2.7 Kronik Böbrek Hastalığında Demir Eksikliği ve Demir Eksikliği Anemisinin Önemi ve Sonuçları

Kronik böbrek hastalığında, aneminin artmış mortalite ve morbidite ile ilişkili olduğu birçok çalışmada gösterilmiştir. Yaklaşık 28 bin kronik böbrek hastasının dahil edildiği gözlemsel bir çalışmada, hastalar 5.5 yıl boyunca takibe alınmış olup, anemi prevalansının takip süresince ölen hastalarda daha yüksek olduğu saptanmıştır. Bu hasta grubunda anemi ile birlikte koroner arter hastalığı ve konjestif kalp yetmezliğinin de daha yüksek oranda olduğu görülmüştür. Bu çalışmada aneminin, kronik böbrek hastalarında altta yatan kalp hastalığı varsa, dekompanzasyonu arttırarak ölüm riskini arttırdığı belirtilmiştir (37).

Retrospektif kohort özellikteki başka bir çalışmada veri olarak hemoglobin ölçümleri ele alınan yaklaşık 5900 kronik böbrek hastasından ciddi anemisi olanlarda; kardiyovasküler nedenli hastane yatış, SDBY ve mortalite oranı artmış olarak bulunmuştur (38). Kronik böbrek hastalarında anemi aynı zamanda düşük hayat kalitesi ile ilişkilendirilmiştir (39).

Diyalize girmeyen kronik böbrek hastalarında (anemi olsun veya olmasın) demir eksikliği, tüm nedenlere bağlı mortalite ve kardiyovasküler olay riskinde artış ile ilişkili bulunmuştur (4).

2.2.8 Kronik Böbrek Hastalığında Demir Eksikliği Anemisinin Tedavisi

Mutlak ve fonksiyonel demir eksikliği anemisi olan kronik böbrek hastalarında KDIGO kılavuzları, demir replasmanı yapılmasını önermektedir (40). Diyalize giren son dönem böbrek hastalarına parenteral demir replasmanı yapılması önerilirken, evre 3-5 diyalize girmeyen hastalarda oral veya parenteral demir replasmanı önerilmektedir (3).

Oral demir tedavisinin, IV demire göre uygulaması daha kolay ve daha ucuzdur. Ancak IV demir tedavisi ile yüksek dozlarda demir hızlı bir şekilde

verilebilir. Hasta tolerasyonu parenteral demire karşı daha iyidir. Parenteral demir, oral demire göre daha stabil bir hemoglobin yanıtı elde etmek ve kan transfüzyon ihtiyacını azaltmak açısından üstün kabul edilmiştir (41, 42). İntravenöz demir replasmanı açısından önemli risklerden biri anafilaksi olup, özellikle demir dekstran formunun bu açıdan risk taşıdığı düşünülmektedir (43). Demir sükroz, glukonat ve ferumoksitol gibi diğer demir formülasyonlarında bu riskin nispeten daha düşük olduğu ve sonraki replasmanlarda anafilaksi riskinin azaldığı gösterilmiştir (44).

Demir veya ESA tedavisi almayan anemisi bulunan kronik böbrek hastalarında KDIGO kılavuzları, IV demir tedavisinin denemesini önermektedir. Aynı şekilde demir tedavisi almayan ancak ESA tedavisi alan kronik böbrek hastalarında, hemoglobin düzeyini yükseltmek veya ESA dozunu azaltmak amacıyla IV demir kullanılması önerilmiştir (40).

ESA tedavisi almayan anemik kronik böbrek hastaları için NICE kılavuzları oral demir tedavisini önermektedir, ancak eğer hasta oral tedaviyi tolere edemez veya 3 ay içerisinde hedef değerlere ulaşamazsa IV demir tedavisine geçilmesi uygun kabul edilmiştir (45).

Tayvan’da ESA tedavisi almakta olan, kreatinin düzeyi >6 mg/dl ve hematokrit düzeyi <28 yaklaşık 32 bin hastanın dahil edildiği prospektif bir çalışmada, ESA tedavisiyle beraber IV demir tedavisi alan hastaların tüm nedenlere bağlı mortalitesi, demir tedavisi almayan hastalara göre daha düşük saptanmıştır. Eritropoetin stimülan ajan ile beraber IV demir tedavisi alan grupta hastane yatış oranlarının daha düşük olduğu, ancak son dönem böbrek yetmezliğine daha hızlı bir ilerlemenin olduğu saptanmıştır (46). Bu sonuçlara dayanarak, KBH ilerlemesi açısından yüksek risk taşıyan diyalize girmeyen kronik böbrek hastalarında oral demir tedavisi yerine IV demir tedavisi verilmesi tartışılmaya devam etmektedir (35).

2.2.9 Yaşlı Popülasyonda Demir Eksikliği Anemisi

Anemi, yaşla birlikte prevalansı artan, özellikle geriatrik yaş grubu hastalarda önem taşıyan bir sağlık problemidir. Amerika Birleşik Devletleri’nde yapılan Ulusal Sağlık ve Beslenme Muayene Anketinde (NHANES III), 65 yaş üzerinde kadınların %10.2’sinin, erkeklerin %11’inin anemisinin olduğu saptanmıştır. Anemi sıklığı 85 yaş üzerinde kadınlarda %20.1, erkeklerde %26.1 olarak bulunmuştur(47).

Yaşlılarda anemi; yorgunluk, depresyon, kognitif bozukluklar, azalmış kas gücü, düşme, frajilite, uzun hastane yatış süresi ve artmış mortalite gibi birçok olumsuz sonuç ile ilişkilidir (48, 49). Özellikle 12.5 g/dl altındaki hemoglobin değerlerinde yaşlılarda morbidite ve mortalite riskinin arttığı gözlemlenmiştir (50).

Geriatrik popülasyonda aneminin en sık nedeni demir eksikliğidir. Demir eksikliği haricinde B12 ve folat eksikliği, diğer besin eksikliğine bağlı anemi nedenleridir. Kronik hastalıklar ve kronik inflamasyona bağlı anemi, anemi vakalarının üçte birini oluşturur. Yaşlanma, düşük dereceli bir kronik inflamasyon durumu ile ilişkilidir (51).

Yaşlılarda demir eksikliğinin temel sebepleri diyetle yetersiz alım, gastrointestinal malabsorpsiyon ve kan kayıplarıdır. Gastrointestinal nedenler yaşlılarda demir eksikliği anemisinin en yaygın nedenini oluşturur. Bu nedenle hastalar olası bir gastrointestinal sistem malignitesi açısından mutlaka taranmalıdır. Non-steroid antienflamatuar ilaç, antikoagülan, proton pompa inhibitörü ve kortikosteroid kullanımı, yaşlılarda demir eksikliğine sebep olabilecek diğer nedenler arasındadır (50).

Düşük serum demir konsantrasyonu, düşük transferrin saturasyonu, artmış demir bağlama kapasitesi ve düşük serum ferritin değeri, demir eksikliği için tanısaldır ancak bu değerlerin hassasiyeti yaşlılarda genç erişkinlere göre daha düşüktür. Özellikle ferritin, yaşla beraber artış göstermesi ve yaşlılarda sık görülen kronik hastalıklar, sistemik inflamasyon ve malignite gibi durumlarda artması sebebiyle DEA için ideal bir test yöntemi değildir (52).

Yaşlı hastalar özellikle KBH varlığında anemi gelişmesi açısından risk altındadır. Eritropoetin stimulan ajan tedavisi haricinde, beraberinde demir eksikliği varsa oral veya parenteral demir tedavisi bu hastalara başlanmalıdır. Yaşlı hastalarda demirin gastrointestinal emilimi azalmış olabileceği için, oral demir tedavisi yerine parenteral demir tedavisinin tercih edilmesi uygun olabilir. Hemoglobinin ciddi artışı bu hasta grubunda kardiyovasküler ve trombotik olayların riskini arttırabileceği için, Hb düzeyi 10-12 g/dl arasında tutulacak şekilde tedavi düzenlenmelidir (53).

Yaşlılarda DEA tedavisi için özel bir kılavuz bulunmamaktadır. Amaç, hastanın mevcut klinik durumunu gözleterek demir depolarının yenilenmesini

sağlamaktır. Tedavi hedeflerine ulaşılması genç hastalara nazaran daha uzun süre gerektirebilir. Hemoglobin seviyesini yükseltmenin yaşlı hastalarda morbidite ve mortalite riskini azalttığı gösterilmiştir (54).



3. GEREÇ VE YÖNTEM

3.1 ÇALIŞMA POPÜLASYONU

Çalışmaya S.B.Ü. Ankara Atatürk Sanatoryum Eğitim ve Araştırma Hastanesi Nefroloji polikliniğine 01/01/2017-31/12/2019 tarihleri arasında başvuran takipli evre 3-5 (diyalize girmeyen) ve dahil edilme kriterlerine uyan kronik böbrek hastaları alındı. Çalışmaya dahil edilme kriterleri Tablo 3.1’de ve dışlama kriterleri Tablo 3.2’de gösterilmiştir.

Tablo 3.1. Çalışmaya dahil edilme kriterleri

18 yaş üzeri hastalar
KBH evre 3-5 (diyalize girmeyen) hastalar
Serum demir, demir bağlama, ferritin, transferrin saturasyonu, hemoglobin, hematokrit, MCV, eGFH ve kreatinin değerleri sisteme kayıtlı olan hastalar

KBH: Kronik böbrek hastalığı, MCV: Ortalama eritrosit hacmi, eGFH: Tahmini glomerüler filtrasyon hızı

Tablo 3.2. Çalışmadan dışlama kriterleri

18 yaş altı hastalar
Gebeler
Diyalize giren hastalar
Son 6 ay içerisinde IV demir tedavisi alanlar
Son 1-2 yıl içinde ES replasmanı alanlar
Son 1-2 yıl içinde geçirilmiş cerrahi öyküsü olanlar
Aktif gastrointestinal kanaması olanlar
Bilinen başka bir hemoglobinopatisi olanlar
Aktif enfeksiyon, inflamasyon, malignite, romatolojik hastalık durumu olanlar
Akut böbrek hasarı olanlar
Kayıtlardan istenen tüm parametrelere ulaşılamayan hastalar

IV: intravenöz, ES: eritrosit süspansiyonu

Hastaların demografik, klinik özellikleri ve laboratuvar parametreleri poliklinik kayıtlarından elde edildi. Demografik ve klinik özellikler olarak; yaş, cinsiyet ve diabetes mellitus varlığı kaydedildi. Laboratuvar parametreleri olarak ise serum kreatinin, eGFH, hemoglobin, MCV, hematokrit, demir, demir bağlama, transferrin saturasyonu ve ferritin değerleri kaydedildi. Çalışma retrospektif kesitsel olarak tasarlandı.

Kronik böbrek hastalığında evre tanımları, 2012 KDIGO kılavuzu doğrultusunda eGFH değerleri baz alınarak yapılmış olup, G1 evresinde eGFH değeri ≥ 90 ml/dk/1.73 m², G2 evresinde 60-89 ml/dk/1.73 m², G3a evresinde 45-59 ml/dk/1.73 m², G3b evresinde 30-44 ml/dk/1.73 m², G4 evresinde 15-29 ml/dk/1.73 m², G5 evresinde <15 ml/dk/1.73 m² (veya diyaliz) olarak tanımlanmıştır (6).

Anemi, DSÖ'nün tanımlaması baz alınarak, yetişkin popülasyonda kadınlarda hemoglobin konsantrasyonunun 12 gr/dl'nin, erkeklerde 13 gr/dl'nin altında olması olarak tanımlanmıştır (13). Mutlak demir eksikliği kronik böbrek hastalarında, TS $\leq$ %20 ve serum ferritin konsantrasyonunun $\leq$ 100 ng/ml olduğu durum olarak tanımlanmıştır. Fonksiyonel demir eksikliği kronik böbrek hastalarında, TS $<$ %20 ve serum ferritin konsantrasyonunun $\geq$ 100 ng/ml olduğu durum olarak tanımlanmıştır (3).

Diabetes mellitus, açlık kan şekeri 126 mg/dl ve üzeri, diyabet semptomları mevcut olup rastgele bakılan kan şekeri 200 mg/dl ve üzeri, HbA1c değeri %6.5 ve üzeri olması (tek kriter varlığı yeterli kabul edilmektedir), hastanın insülin veya oral antidiyabetik ajan kullanması olarak tanımlanmıştır.

3.2 LABORATUVAR ÖLÇÜMLERİ

Tam kan sayımı için CELL-DYN 3700 cihazı kullanılmaktadır. Rutin biyokimyasal parametreler Beckman Coulter marka AU45800 model analizör sisteminde aynı üretici firmanın (BOME A.Ş.) çözelti ve kalibratörleri kullanılarak belirlenmektedir. Serum kreatinin, Jaffe metoduna göre çalışılmaktadır.

Tahmini glomerüler filtrasyon hızı CKD-EPI formülü ile aşağıdaki şekilde hesaplanmaktadır (55).

$eGFH=141 \times \min (Scr/\kappa,1) \alpha \times \max (Scr/\kappa,1)-1,209 \times 0,993 \text{ yaş} \times 1,018$
(Kadın) $\times 1,159$ (Siyah ırk)

Scr=serum kreatinin (mg/dL); κ =kadınlar için 0,7 ve erkekler için 0,9; α =kadınlar için-0,329 ve erkekler için-0,411; Min=Scr/k minimumu ya da 1; Max=Scr/k maksimumu ya da 1.

3.3. ETİK KURUL İZİNİ

Bu çalışma S.B.Ü. Ankara Atatürk Sanatoryum Eğitim ve Araştırma Hastanesi Etik Kurulu'nun 12.10.2022 tarih ve 2012-KAEK-15/2581 karar numaralı etik kurul izni ile yapılmıştır.

3.4. İSTATİSTİKSEL ANALİZ

Değerlendirmelerde IBM SPSS version 20 (Chicago, IL, USA) programı kullanıldı ve istatistiksel anlamlılık sınırı olarak $p<0,05$ kabul edildi.

Sürekli verilere ilişkin tanımlayıcı istatistiklerde normal dağılım veriler için ortalama $\pm$ standart sapma, normal dağılmayan veriler için ortanca (minimum-maksimum) değerleri verildi. Kesikli verilerde ise sayı ve yüzde değerleri verildi. Sürekli verilerin normal dağılıma uygunluğunun incelenmesinde Shapiro-Wilk testinden yararlanıldı.

Sürekli değişkenlerin iki grup arasındaki karşılaştırmalarında normal dağılıma uyan verilerde Student t test, normal dağılıma uymayan verilerde Mann Whitney U testi kullanıldı.

Sürekli değişkenlerin ikiden fazla grup arasındaki karşılaştırmalarında normal dağılıma uyan verilerde Tek Yönlü Varyans Analizi (ANOVA) kullanıldı. Farklılığın hangi gruplardan kaynaklandığı Tukey test ile incelendi. Normal dağılıma uymayan verilerin ikiden fazla grup arasındaki karşılaştırılmasında Kruskal Wallis Varyans Analizi kullanıldı. Farklılığın hangi gruplardan kaynaklandığı Kruskal Wallis Çoklu karşılaştırma testi ile incelendi.

Nominal değişkenlerin grup karşılaştırmalarında (çapraz tablolarda) Ki-Kare test kullanıldı.

Anemi varlığı için etkili risk faktörleri, multivariate lojistik regresyon analizi ile incelendi.

4. BULGULAR

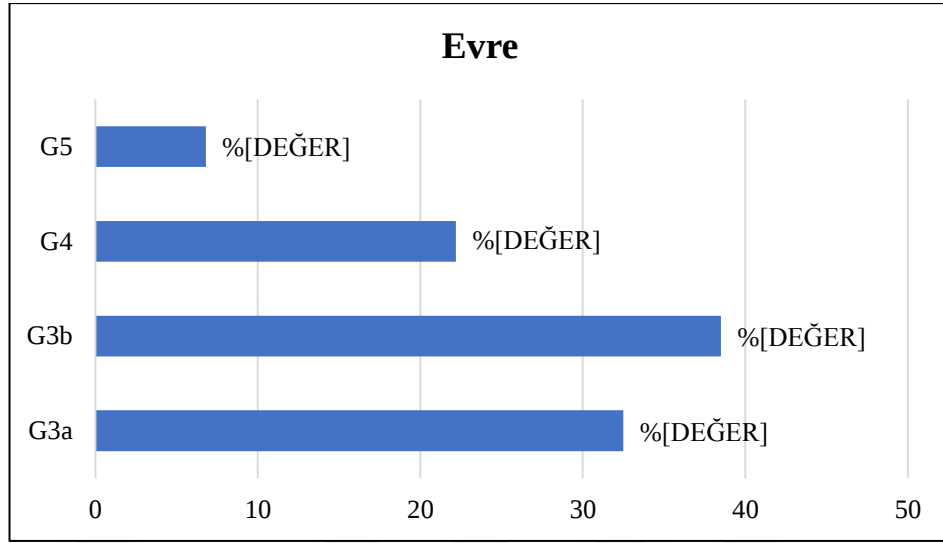
Çalışmaya KBH evre 3 ve üzeri %58.7'si kadın toplam 501 hasta alındı. Hastaların yaş ortalaması 70.2 olup hastaların %72.1'i 65 yaş üzeriydi. Hastaların %32.5'i KBH evre 3a, %38.5'i evre 3b, %22.2'si evre 4, %6.8'i evre 5 olarak saptandı. Hastaların %42.5'inde DM öyküsü mevcuttu. Hastaların %44.7'sinde ise anemi saptandı, mutlak demir eksikliği oranı %32.9, fonksiyonel demir eksikliği oranı ise %5.8 olarak bulundu. Çalışmaya alınan hastaların demografik ve laboratuvar özellikleri Tablo 4.1'de gösterilmiştir.

Tablo 4.1. Çalışmaya alınan hastaların demografik ve laboratuvar özellikleri

N	501
Yaş (yıl)	70.2 (±10.8)
Yaş grup (n) (%)	
<65	140 (27.9)
65-79	260 (51.9)
≥80	101 (20.2)
Cinsiyet (n) (%)	
Erkek	207 (41.3)
Kadın	294 (58.7)
DM (n) (%)	
Yok	288 (57.5)
Var	213 (42.5)
eGFH(ml/dk/1.73 m ²)	38.9 (9.04-59.50)
KBH evre (n) (%)	
G3a	163 (32.5)
G3b	193 (38.5)
G4	111 (22.2)
G5	34 (6.8)
Hb (g/dl)	12.48±1.72
Anemi (n) (%)	
Yok	277 (55.3)
Var	224 (44.7)
Kreatinin (mg/dl)	1.54 (0.9-6.0)
MCV (fL)	86 (55.8-110.0)
HCT (%)	37.59±5.04
Demir (mcg/dl)	57 (15-154)
DB (mcg/dl)	251.61±68.29
TS (%)	23.04 (3.75-158.8)
Ferritin (ng/ml)	56.7 (4.23-296.8)
Demir Eksikliği (n) (%)	
Fonksiyonel	29 (5.8)
Mutlak	165 (32.9)
Yok	307 (61.3)

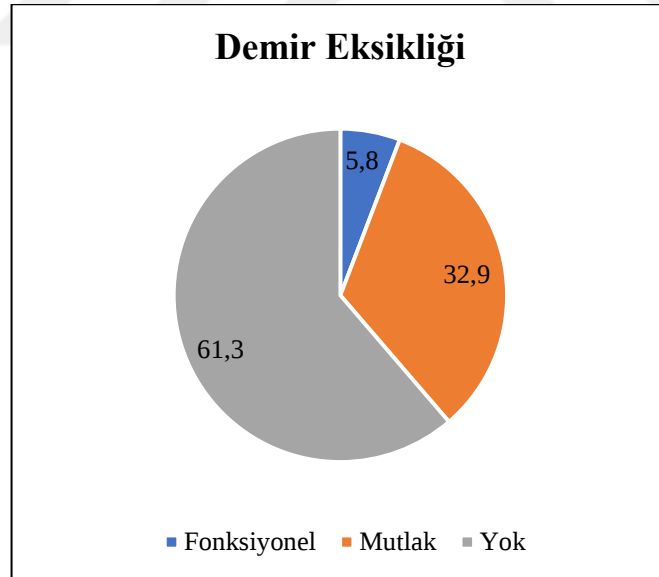
eGFH: Tahmini glomerüler filtrasyon hızı, KBH: Kronik böbrek hastalığı, Hb: Hemoglobin, MCV: Ortalama eritrosit hacmi, HCT: hematokrit, DB: Demir bağlama, TS: transferrin saturasyonu, DM: diyabetes mellitus

Hastaların KBH evrelerine göre dağılımları Şekil 4.1’de gösterilmiştir.



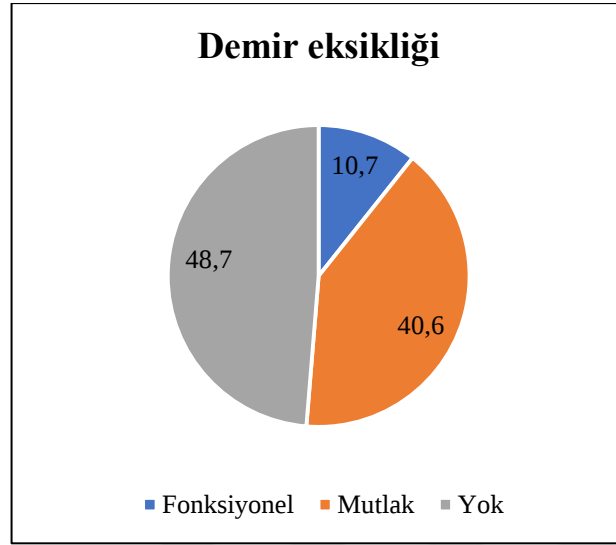
Şekil 4.1. Hastaların KBH evrelerine göre dağılımları

Çalışmaya alınan hastaların demir eksikliği oranları Şekil 4.2’de gösterilmiştir.



Şekil 4.2. Hastaların demir eksikliği oranları

Anemisi olan hastaların demir eksikliği oranları Şekil 4.3'te gösterilmiştir.



Şekil 4.3. Anemisi olan hastaların demir eksikliği oranları

Çalışmaya alınan hastalar cinsiyete göre demir eksikliği sıklığı açısından değerlendirilmiş olup, kadın hastalarda demir eksikliği oranının erkek hastalara göre anlamlı derecede yüksek olduğu saptanmıştır ($p<0.001$). Cinsiyete göre hastaların demir eksikliği oranları Tablo 4.2'de gösterilmiştir.

Tablo 4.2. Cinsiyete göre demir eksikliği oranları

	Erkek	Kadın	p
Demir Eksikliği n (%)			
Fonksiyonel	9 (4.3)	20 (6.8)	<0.001***
Mutlak	48 (23.2)	117 (39.8)	
Yok	150 (72.5)	157 (53.4)	

Çalışmaya alınan hastalar yaşa göre <65 , $65-79$ ve ≥ 80 olmak üzere 3 gruba ayrıldı. Yaş grupları arasında ortalama Hb değerleri açısından farklılık saptandı. Farklılığın hangi yaş gruplarından kaynaklandığı Tukey test ile incelendiğinde, yaş grubu $65-79$ olan hastaların ortalama Hb değerleri, yaş grubu ≥ 80 olan hastalara göre anlamlı olarak daha yüksek saptandı (<65 yaş Hb: 12.45 ± 1.60 , $65-79$ yaş Hb: 12.64 ± 1.68 , ≥ 80 yaş Hb: 12.12 ± 1.93 , $p:0.003$). Hastaların ortalama hematokrit

değerleri de hemoglobin değerleri ile korele şekilde 65-79 yaş grubunda, yaş grubu ≥ 80 olan hastalara göre anlamlı olarak yüksek saptandı ($p < 0.05$).

Yaş gruplarına göre incelenen hastaların cinsiyet dağılımları, eGFH, demir, TS ve ferritin değerleri arasında anlamlı fark bulunmadı ($p > 0.05$). Hastaların anemi ve demir eksikliği oranları arasında da fark saptanmadı ($p > 0.05$). Hastaların yaş gruplarına göre demografik ve laboratuvar özelliklerinin incelenmesi Tablo 4.3'te gösterilmiştir.

Tablo 4.3. Hastaların yaş gruplarına göre demografik ve laboratuvar özellikleri

	<65 (n=140)	65-79 (n=260)	≥ 80 (n=101)	
	$\bar{x} \pm SS$	$\bar{x} \pm SS$	$\bar{x} \pm SS$	
	Ortanca (Min-Max)	Ortanca (Min-Max)	Ortanca (Min-Max)	p
eGFH (ml/dk/1,73 m ²)	37.10 (9.04-59.50)	40.85 (10.40-57.80)	35.60 (13.47-58.10)	0.125*
Kreatinin (mg/dl)	1.65 (1.02-6.0)	1.47 (0.90-5.20)	1.54 (0.95-3.20)	0.004*
Hb (g/dl)	12.45 $\pm$ 1.60	12.64 $\pm$ 1.68	12.12 $\pm$ 1.93	0.003**
MCV (fL)	86.1 (63.0-110.0)	87.1 (55.8-102.0)	88.1 (62.1-107.2)	0.003*
HTC (%)	37.34 $\pm$ 4.58	38.08 $\pm$ 4.96	36.66 $\pm$ 5.71	0.045**
Demir (mcg/dl)	58 (15-128)	58 (15-154)	53 (15-143)	0.403*
DB (mcg/dl)	245 (71-522)	251 (88-419)	240 (90-396)	0.238*
TS (%)	23.20 (3.76-129.5)	23.50 (3.75-119.40)	22 (4.90-158.80)	0.786*
Ferritin (ng/ml)	63.15 (5.44-296.80)	56.0 (4.23-276.20)	51.50 (6.08-222.90)	0.491*
Cinsiyet (%)				
Erkek	35.0	42.7	46.5	0.162***
Kadın	65.0	57.3	53.5	
KBH evre (%)				
G3a	34.3	34.2	25.7	0.016***
G3b	32.1	40.4	42.6	
G4	22.1	19.2	29.7	
G5	11.4	6.2	2.0	
Anemi (%)	42.9	43.1	51.5	0.309***
Demir Eksikliği (%)				
Fonksiyonel	4.3	8.1	2.0	0.082***
Mutlak	35.0	29.2	39.6	
Yok	60.7	62.7	58.4	
DM (%)	52.1	43.8	25.7	<0.001***

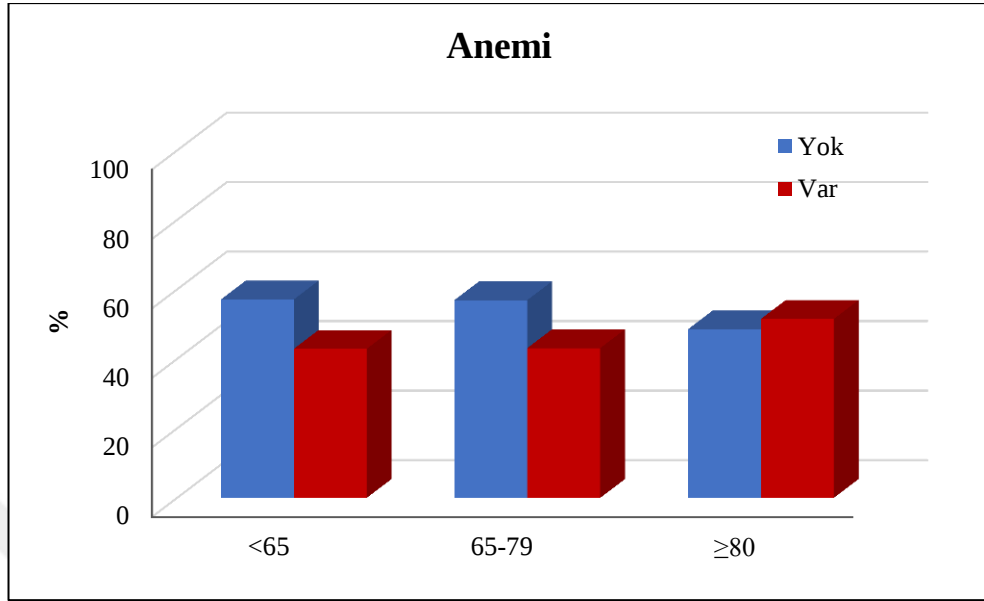
* Kruskal Wallis Varyans Analizi

** Tek Yönlü Varyans Analizi (ANOVA)

***Ki-kare test

eGFH: Tahmini glomerüler filtrasyon hızı, KBH: Kronik böbrek hastalığı, Hb: Hemoglobin, MCV: Ortalama eritrosit hacmi, HTC: hematokrit, DB: Demir bağlama, TS: transferrin satürasyonu, DM: diyabetes mellitus

Hastaların yaş gruplarına göre anemi oranları Şekil 4.4'te gösterilmiştir.



Şekil 4.4. Yaş gruplarına göre anemi oranları

Çalışmada hastalar kronik böbrek hastalığı evrelerine göre karşılaştırılmış olup, hastaların anemi oranları arasında anlamlı fark saptandı ($p<0.001$). Hastaların KBH evresi ilerledikçe anemi oranının arttığı görüldü. Kronik böbrek hastalığı evresi arttıkça ortalama Hb değerinin azaldığı belirlendi (KBH evre 3a'da Hb:13.04±1.52, evre 3b'de Hb:12.68±1.67, evre 4'te Hb:11.72±1.77, evre 5'te Hb: 11.20±1.23, $p<0.001$). Aynı şekilde, hemoglobin ile korele olarak hematokrit değerleri de, ileri evre olan hastalarda daha düşük saptandı ($p<0.001$). Hastaların demir eksikliği oranları arasında da fark saptandı. Evre 5 kronik böbrek hastalarının fonksiyonel demir eksikliği oranları, evre 3 ve 4 hastalara göre anlamlı derecede yüksek bulundu ($p:0.019$).

Hastaların evreye göre incelemesinde ortalama transferrin saturasyonu değerleri arasında anlamlı fark bulunmadı ($p>0.05$). Ancak ortalama ferritin değeri, son evre kronik böbrek hastalarında diğer evrelere göre anlamlı derecede yüksek bulundu. Ferritin değerinin KBH evresi arttıkça arttığı görüldü (KBH evre G3a'da ferritin: 45.20, evre G3b'de ferritin: 54.40, evre G4'te ferritin: 63.80, evre G5'te ferritin: 95.35, $p<0.001$).

Hastaların kronik böbrek hastalığı evrelerine göre demografik ve laboratuvar özellikleri Tablo 4.4'te gösterilmiştir.

Tablo 4.4. Hastaların kronik böbrek hastalığı evrelerine göre demografik ve laboratuvar özelliklerinin karşılaştırılması

	G3a (n=163)	G3b (n=193)	G4 (n=111)	G5 (n=34)	p
	$\bar{x} \pm SS$ Ortanca (Min-Max)	$\bar{x} \pm SS$ Ortanca (Min-Max)	$\bar{x} \pm SS$ Ortanca (Min-Max)	$\bar{x} \pm SS$ Ortanca (Min-Max)	
Kreatinin (mg/dl)	1.19 (0.90-1.68)	1.55 (1.11-2.26)	2.32 (1.52-4.19)	3.95 (2.82-6.00)	<0.001*
Hb (g/dl)	13.04 $\pm$ 1.52	12.68 $\pm$ 1.67	11.72 $\pm$ 1.77	11.20 $\pm$ 1.23	<0.001**
MCV (%)	86.3 (58.2-96.5)	88.0 (55.8-107.2)	86.3 (63.1-110.0)	84.4 (63.0-96.6)	0.041*
HTC (%)	39.26 $\pm$ 4.32	38.09 $\pm$ 4.99	35.36 $\pm$ 5.14	33.96 $\pm$ 3.96	<0.001**
Demir (mcg/dl)	64 (15-150)	57 (15-154)	53 (15-122)	49.5 (19-82)	0.001*
DB (mcg/dl)	264 (107-522)	252 (90-419)	237 (88-445)	200 (71-270)	<0.001*
TS (%)	22.90 (3.75-119.40)	23.60 (3.76-158.80)	22.60 (4.90-81.40)	26.13 (7.19-129.50)	0.693*
Ferritin (ng/ml)	45.20 (5.15-237.90)	54.40 (6.08-242.30)	63.80 (4.23-271.20)	95.35 (23.05-296.80)	<0.001*
Cinsiyet (%)					
Erkek	39.3	42.5	41.4	44.1	0.918***
Kadın	60.7	57.5	58.6	55.9	
Anemi (%)	31.3	37.8	64.0	85.3	<0.001***
Demir Eksikliği (%)					
Fonksiyonel	3.1	6.7	4.5	17.6	0.019***
Mutlak	35.6	32.6	35.1	14.7	
Yok	61.3	60.6	60.4	67.7	
DM (%)	41.1	42.0	44.1	47.1	0.905***

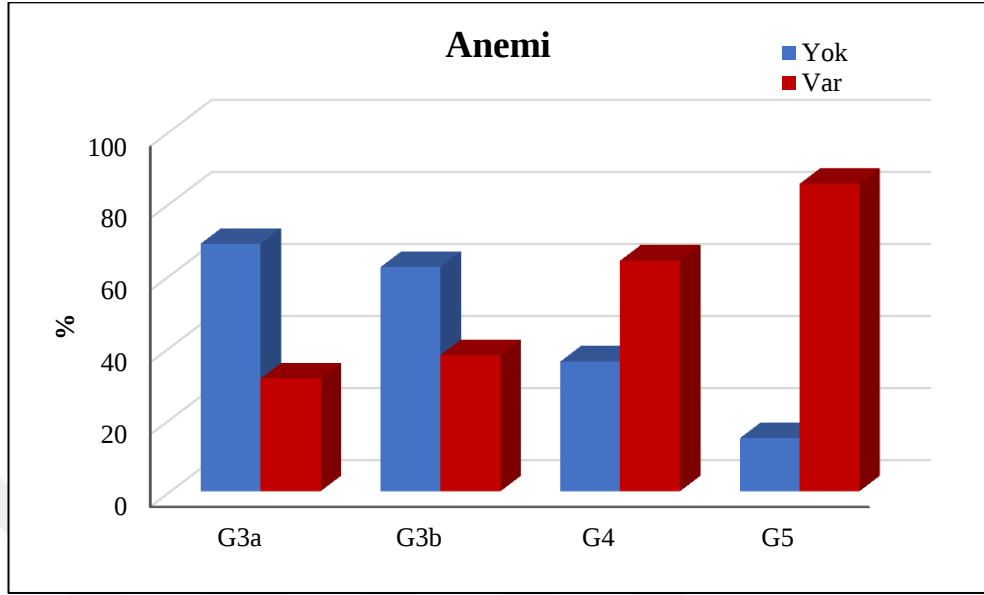
* Kruskal Wallis Varyans Analizi

** Tek Yönlü Varyans Analizi (ANOVA)

***Ki-kare test

Hb:Hemoglobin, MCV:Ortalama eritrosit hacmi ,HTC:hematokrit, DB:Demir bağlama, TS:transferrin satürasyonu, DM:diyabetes mellitus

Hastaların GFR evrelerine göre anemi oranları Şekil 4.5'te gösterilmiştir.



Şekil 4.5. GFR evrelerine göre anemi oranları

DM durumlarına göre hastaların değerlendirilmesinde, hastaların laboratuvar ve demografik özellikleri arasında anlamlı fark bulunmadı ($p>0.05$). Diyabeti olan ve olmayan hastaların laboratuvar ve demografik özellikleri Tablo 4.5'te verilmiştir.

Tablo 4.5. Diyabeti olan ve olmayan hastaların laboratuvar ve demografik özellikleri

	DM YOK (n=288)	DM VAR (n=213)	
	$\bar{x} \pm SS$	$\bar{x} \pm SS$	p
	Ortanca (Min-Max)	Ortanca (Min-Max)	
eGFH (ml/dk/1.73 m ²)	39.4 (9.0-59.5)	37.6 (10.6-59.0)	0.425*
Kreatinin (mg/dl)	1.52 (0.90-6.0)	1.56 (0.97-5.64)	0.245*
Hb (g/dl)	12.42±1.78	12.57±1.63	0.331**
MCV (%)	87.2 (58.2-110.0)	86.4 (55.8-101.0)	0.111*
HTC (%)	37.36±5.20	37.90±4.83	0.237**
Demir (mcg/dl)	57.5 (15-154)	57 (15-143)	0.727*
DB (mcg/dl)	244 (71-419)	252 (90-522)	0.132*
TS (%)	22.90 (3.75-129.50)	23.50 (3.76-158.80)	0.455*
Ferritin (ng/ml)	58.85 (4.23-296.80)	55.80 (5.15-276.20)	0.853*
Cinsiyet (%)			
Erkek	41.3	41.3	1.000***
Kadın	58.7	58.7	
Anemi (%)	44.8	44.6	1.000***
Demir Eksikliği (%)			
Fonksiyonel	5.9	5.6	0.530***
Mutlak	30.9	35.7	
Demir eksikliği yok	63.2	58.7	

* Mann Whitney U test

** Bağımsız gruplarda t test

***Ki-kare test

eGFH: Tahmini glomerüler filtrasyon hızı, Hb: Hemoglobin, MCV: Ortalama eritrosit hacmi, HTC: hematokrit, DB: Demir bağlama, TS: transferrin saturasyonu, DM: Diyabetes Mellitus

Anemisi olan ve olmayan hastaların yaş ortalamaları, cinsiyet dağılımları ve DM oranları açısından fark bulunmadı ($p > 0.05$). Anemisi olan hastalarda eGFH ortanca değeri daha düşük olarak bulundu (anemisi olmayan eGFH: 41.7, anemisi olan eGFH: 32.7, $p < 0.001$). Anemisi olan ve olmayan hastaların demografik ve laboratuvar özelliklerinin karşılaştırılması Tablo 4.6’da gösterilmiştir.

Tablo 4.6. Anemisi olan ve olmayan hastaların demografik ve laboratuvar özellikleri

	Anemi YOK (n=277)	Anemi VAR (n=224)	
	$\bar{x} \pm SS$	$\bar{x} \pm SS$	p
	Ortanca (Min-Max)	Ortanca (Min-Max)	
eGFH (ml/dk/1.73 m ²)	41.7 (10.70-59.50)	32.7 (9.04-58.10)	<0.001*
Kreatinin (mg/dl)	1.44 (0.90-5.38)	1.70 (0.95-6.0)	<0.001*
Hb (g/dl)	13.68±1.16	11.01±1.00	<0.001**
MCV (%)	87.9 (72.3-102.0)	85.4 (55.8-110.0)	<0.001*
HTC (%)	40.98±3.60	33.89±2.99	<0.001**
Demir (mcg/dl)	66 (19-154)	48 (15-141)	<0.001*
DB (mcg/dl)	253 (88-522)	240.5 (71-445)	0.129*
TS (%)	25.9 (5.1-158.8)	19.7 (3.75-129.5)	<0.001*
Ferritin (ng/ml)	54.90 (5.44-271.20)	59.13 (4.23-296.80)	0.542*
Cinsiyet (%)			
Erkek	42.2	40.2	0.642***
Kadın	57.8	59.8	
Yaş grup (%)			
<65	28.9	26.8	0.309***
65-79	53.4	50.0	
≥80	17.7	23.2	
KBH evre (%)			
G3a	40.4	22.8	<0.001***
G3b	43.3	32.6	
G4	14.4	31.7	
G5	1.8	12.9	
Demir Eksikliği (%)			
Fonksiyonel	1.8	10.7	<0.001***
Mutlak	26.7	40.6	
Yok	71.5	8.7	
DM (%)	42.6	42.4	0.966***

* Mann Whitney U test

** Bağımsız gruplarda t test

***Ki-kare test

eGFH:Tahmini glomerüler filtrasyon hızı, KBH:Kronik böbrek hastalığı,Hb:Hemoglobin,
MCV:Ortalama eritrosit hacmi ,HTC:hematokrit, DB:Demir bağlama, TS:transferrin satürasyonu,
DM:Diyabetes Mellitus

Hastaların anemi durumu üzerinde etkisi olabileceği düşünülen bağımsız risk faktörleri (yaş, cinsiyet, KBH evresi ve diyabet varlığı) değişkenleri multivariate

lojistik regresyon modeline dahil edilerek sonuç model elde edildi. Analiz sonucunda, yaş, cinsiyet ve diyabet varlığı, anemik olma için etkili risk faktörleri olarak bulunamadı. Ancak hastaların KBH evre 4 ve evre 5 olması, anemik olma için etkili risk faktörü olarak bulundu. Hastanın kronik böbrek hastalığı evre 4 olmasının anemik olmayı 3.804 kat arttırmakta ($p<0.001$), evre 5 olmasının ise anemik olmayı 13.875 kat arttırmakta ($p<0.001$) olduğu saptandı. Anemik olma durumuna etkili risk faktörleri için multivariate lojistik regresyon analizi Tablo 4.7’de gösterilmiştir.

Tablo 4.7. Anemik olma durumuna etkili risk faktörleri için multivariate lojistik regresyon analizi

Değişken		B (SE)	OR	95 % CI		p value
Yaş	<65	1				
	65-80	0.181 (0.230)	1.199	0.764	1.882	0.431
	≥80	0.507 (0.287)	1.660	0.945	2.916	0.078
Cinsiyet	Erkek	1				
	Kadın	0.152 (0.195)	1.165	0.794	1.708	0.435
DM	Yok	1				
	Var	0.010 (0.197)	1.010	0.686	1.478	0.961
KBH evre	G3a	1				
	G3b	0.264 (0.226)	1.302	0.836	2.030	0.243
	G4	1.336 (0.262)	3.804	2.275	6.358	<0.001
	G5	2.630 (0.517)	13.875	5.038	38.217	<0.001

SE: Standart Error, OR: Odds Ratio, CI: Confidence Interval, DM: Diyabetes Mellitus, KBH: Kronik böbrek hastalığı

Hastaların demir eksikliği durumu üzerinde etkisi olabileceği düşünülen bağımsız risk faktörleri (yaş, cinsiyet, KBH evresi ve diyabet varlığı) değişkenleri multivariate lojistik regresyon modeline dahil edilerek sonuç model elde edildi. Analiz sonucunda, yaş, KBH evresi ve diyabet varlığı, demir eksikliği için etkili risk faktörleri olarak bulunamadı. Ancak cinsiyet, demir eksikliği için etkili risk faktörü olarak bulundu ($p<0.001$). Kadın cinsiyetin demir eksikliğini 2.328 kat arttırmakta

olduğu saptandı. Demir eksikliği durumuna etkili risk faktörleri için multivariate lojistik regresyon analizi Tablo 4.8’de gösterilmiştir.

Tablo 4.8. Demir eksikliği durumuna etkili risk faktörleri için multivariate lojistik regresyon analizi

Değişken		B (SE)	OR	95 % CI		p value
Yaş	<65	1				
	65-80	-0.017 (0.222)	1.017	0.657	1.572	0.939
	≥80	0.233 (0.281)	1.262	0.727	2.189	0.408
Cinsiyet	Erkek	1				
	Kadın	0.845 (0.196)	2.328	1.585	3.420	<0.001
DM	Yok	1				
	Var	0.234 (0.193)	1.264	0.886	1.844	0.225
KBH evre	G3a	1				
	G3b	0.043 (0.224)	1.044	0.673	1.618	0.848
	G4	0.028 (0.259)	1.028	0.619	1.708	0.914
	G5	-0.242 (0.411)	1.273	0.569	2.849	0.785

SE: Standart Error, OR: Odds Ratio, CI: Confidence Interval, DM:Diyabetes Mellitus, KBH:Kronik böbrek hastalığı

5. TARTIŞMA

Bu çalışmada evre 3-5 kronik böbrek hastalarının (hemodiyalize girmeyen) %44.7'sinde anemi olduğu, anemisi olan hastaların ise %51.3'ünde mutlak veya fonksiyonel demir eksikliği olduğu saptandı. Kronik böbrek hastalığı evresi arttıkça anemi sıklığının belirgin oranda arttığı bulundu. Son evre kronik böbrek hastalarında hem ortanca ferritin değeri hem de fonksiyonel demir eksikliği sıklığı diğer evrelerdeki hastalara kıyasla anlamlı derecede daha yüksek saptandı. Yaş grupları arasında yapılan incelemede, genç, yaşlı ve ileri derecede yaşlı hasta grupları arasında anemi sıklığı ve demir eksikliği açısından anlamlı fark gözlenmedi. Kadın cinsiyetin, kronik böbrek hastalarında demir eksikliği durumu için anlamlı risk faktörü olduğu saptandı.

Anemi, kronik böbrek hastalığının ciddi morbidite, mortalite ve düşük yaşam kalitesine sebep olan önemli komplikasyonlarından biridir. Aynı zamanda KBH hastalarında kardiyovasküler mortalite için bağımsız bir risk faktörüdür. Yaklaşık 12.000 yetişkinin katıldığı Ulusal Sağlık ve Beslenme Muayene Anketi'nden (NHANES) elde edilen verilerde ABD'de 2007-2010 yılları arasında yetişkin popülasyonun yaklaşık %14'ünün KBH olduğu, KBH olan hastalarda da anemi prevalansının %15.4 ile genel popülasyona kıyasla (%7.6) 2 kat daha yaygın olduğu saptanmıştır (1). Kronik böbrek hastalığında anemi prevalansı üzerine etkili olabilecek risk faktörlerinin değerlendirildiği bir çalışmada, serum kreatinin değeri 1.5-6 mg/dl arasında değişen 5222 KBH hastasının %47.7'sinde anemi saptanmıştır. Çalışmada KBH hastalarında azalmış eGFH düzeyi ile anemi prevalansının artmakta olduğunun gözlenmesinin yanı sıra, kadın cinsiyet ve Afrikan Amerikan etnik köken artmış anemi prevalansı ile ilişkili risk faktörleri olarak belirtilmiştir (56). Japonya'da, Japonya Kronik Böbrek Hastalığı Veritabanı (J-CKD-DB) kayıtlarına dayanarak eGFH ≤ 60 ml/dk/1.73 m² olan diyalize girmeyen 31.082 kronik böbrek hastasının dahil edildiği bir çalışma yapılmıştır. Çalışmada KBH hastalarında anemi prevalansı ve ESA kullanım oranını değerlendirmek amaçlanmış olup, kadın cinsiyet anemi için risk faktörü olarak bulunmuştur. Ancak KBH evresi ilerledikçe, kadın ve erkek hastalar arasındaki ortalama Hb düzeyi arasındaki farkın azaldığı görülmüştür (57). Çalışmamızda benzer şekilde eGFH ≤ 60 ml/dk/1.73 m² olan diyalize girmeyen

kronik böbrek hastaları alınmış olup, anemi prevalansı %44.7 olarak bulunmuştur. Ulusal Sağlık ve Beslenme Muayene Anketi (NHANES) baz alınarak yapılan çalışmadaki anemi oranının çalışmamızdaki anemi oranından daha düşük bulunmasının sebebi, NHANES verilerinin kullanıldığı çalışmada evre 1 ve 2 kronik böbrek hastalarının da dahil edilmesi olarak düşünülmüştür. Çalışmamızda anemi sıklığı, bahsi geçen çalışmalardan farklı olarak, kadın ve erkek hastalar arasında benzer saptanmıştır.

Kronik böbrek hastalığında aneminin öncelikli sebebi rölatif eritropoetin eksikliği olmasına karşın, demir eksikliği bozulmuş eritropoeze sebep olması nedeniyle ikinci önemli faktördür. Kronik böbrek hastalığında demir eksikliği, hem demir depolarının mevcut yetersizliğinden (mutlak) hem de demir depolarının işlevsel olarak kullanılamamasından (fonksiyonel) meydana gelebilir. Diyalize girmeyen kronik böbrek hastalarında demir eksikliği oranını belirlemek, demir eksikliği saptanması durumunda tedavi başlanarak özellikle kardiyovasküler morbidite riskini azaltmak açısından önemlidir. 20-75 yaş arası 1416 prediyaliz hastanın dahil edildiği bir çalışmada, serum transferrin saturasyonu <%20 olan hastalarda kardiyovasküler hastalık ve kalp yetmezliği riskinin artmış olduğu, ancak demir takviyesi ile riskte ciddi azalma olduğu görülmüştür (58). Limori ve ark. prospektif kohort bir çalışmasında, evre 2-5 diyalize girmeyen 951 kronik böbrek hastası 19 ay boyunca izlenmiş olup, izole anemisi ve demir eksikliği anemisi olan grubun tüm nedenlere bağlı mortalitesi anlamlı biçimde daha yüksek bulunmuştur (59). Amerika Birleşik Devletleri'nde evre 3-5 diyalize girmeyen kronik böbrek hastalarının ele alındığı bir çalışmada, hastaların %20.6'sında anemi saptanmıştır. Anemisi olan hastaların %30'unda mutlak demir eksikliği anemisi, %19'unda fonksiyonel demir eksikliği anemisi bulunmuştur. Çalışmada aynı zamanda KBH hastalarında demir eksikliği anemisinin, mortalite ve kardiyovasküler nedenlerle hastane yatış riskinde artış ile ilişkili olduğu ortaya konulmuştur (60). Yine ABD'de Gazi İşleri Kurumsal Veri Deposu'ndan edinilen verilere dayanarak yapılan kohort bir çalışmada, prediyaliz kronik böbrek hastalarındaki demir durumu ile mortalite arasındaki ilişki incelenmiş olup, araştırmada özellikle fonksiyonel demir eksikliğinin KBH hastalarında mortaliteyi arttırdığı görülmüştür (61).

Fransa’da diyalize girmeyen eGFH $>15 \text{ ml/dk/1.73 m}^2$ olan KBH hastalarının dahil edildiği bir çalışmada, hastaların demir eksikliği prevalansı %47.1, mutlak demir eksikliği anemisi ve fonksiyonel demir eksikliği anemisi prevalansı ise sırasıyla %13.4 ve %17.1 olarak bulunmuştur. Çalışmada, diyalize girmeyen kronik böbrek hastalarında demir eksikliğinin yüksek oranda görüldüğü belirtilmiştir (62).

Pakistan’da yapılan evre 3-5 arası diyalize girmeyen 366 kronik böbrek hastasının dahil edildiği bir çalışmada, hastaların %77.9’unda demir eksikliği saptanmıştır. Demir eksikliği anemisi sıklığı her 2 cinsiyette de yüksek oranda bulunmuştur. Çalışmada mevcut bulgu sebebiyle, cinsiyetten bağımsız olarak tüm KBH hastalarının demir parametrelerinin taranması gerektiği belirtilmiştir (63).

İtalya’da evre 3b-5 diyalize girmeyen kronik böbrek hastalarının dahil edildiği prospektif bir çalışmada, hastalar anemi ve demir eksikliği durumlarına göre 4 gruba ayrılmıştır. Anemisi ve/veya demir eksikliği olan gruplarda, kadın cinsiyet prevalansının anlamlı biçimde daha yüksek olduğu görülmüştür (64).

Fishbane ve ark. NHANES III ve 1999-2004 arası olan araştırmalarda, evre 3-5 KBH olan hastalarda hem erkek hem de kadınlarda demir eksikliği oranlarını yüksek bulmuştur (sırasıyla %57.8-%58.8 ve %69.9-%72.8). Fishbane ve ark. yaptığı bu çalışmada, anemi sıklığı ile transferrin saturasyonundaki azalma arasında korelasyon görülmesine rağmen, anemi sıklığı ve ferritin düzeyi arasında korelasyon saptanamamıştır (65).

Çalışmamızda demir eksikliği prevalansı %38.7 olarak saptanmıştır. Demir eksikliği olan hastaların büyük çoğunluğunda mutlak demir eksikliği, sadece %15’inde fonksiyonel demir eksikliği olduğu görülmüştür. Çalışmamızda kadın ve erkek hastalar arasında anemi sıklığı açısından belirgin bir farklılık saptanamazken, kadın hastalarda demir eksikliği oranının, erkek hastalara bakarak anlamlı derecede yüksek olduğu görülmüştür. Demir eksikliği durumunu etkileyen faktörlerin belirlenmesi için regresyon analizi yapılmış olup, kadın cinsiyet risk faktörü olarak bulunmuştur. Çalışmamızda hasta popülasyonunun sadece %28’i 65 yaş altı olup, hastaların büyük çoğunluğu ileri yaştadır. Dolayısıyla, çalışmamız retrospektif olduğu için hastaların menopoz durumu ile ilgili sorgulama yapılamamakla birlikte, çalışmamızdaki hastaların yaş ortalamasının yüksek olması nedeniyle kadın hastaların çoğunun postmenopozal olduğu düşünülmektedir. Bu nedenle, kadın hastalardaki demir eksikliği oranı yüksekliğinin menstrüasyona bağlı demir eksikliği durumundan bağımsız olabileceği

düşünülmektedir. Özellikle evre 5 kronik böbrek hastalarında üremiye bağlı demir emiliminin azaldığı bilinmektedir. Ancak çalışmamızda evrelere göre cinsiyet dağılımı benzer bulunmuştur. Kadın ve erkek hastalardaki demir eksikliği sıklığı açısından fark, hastaların beslenme durumlarından veya fosfor bağlayıcı ajan vb. ilaç kullanımlarının demir emilimini etkilemesi nedeniyle meydana gelmiş olabilir. Çalışmamızda bu konuda herhangi bir inceleme yapılmamıştır.

Amerika Birleşik Devletleri'nde yürütülen çok merkezli, 5200 civarı kronik böbrek hastasının dahil edildiği çalışmada, diyabeti olan hastalarda anemi prevalansının anlamlı biçimde daha yüksek olduğu bulunmuştur (56). Yunanistan'da yapılan bir vaka kontrol çalışmasında 184'ü tip 2 diyabet tanılı, diğerleri diyabetik olmayan toplam 368 KBH hastası ele alınmıştır. Çalışmada anemi prevalansı diyabetik olanlarda (%47.8), diyabetik olmayanlara kıyasla (%33.2) belirgin derecede yüksek bulunmuştur. Serum ferritin değerinin de diyabeti olanlarda daha yüksek olduğu görülmüştür, ancak serum demir değerleri benzer saptanmıştır. Çalışmada diyabeti olan KBH hastalarında anemi tanı ve tedavisinin daha erken yapılması gerektiği savunulmuştur (66). İngiltere'de 204'ü diyabetik toplam 468 evre 1-5 arası kronik böbrek hastasının ele alındığı araştırmada, diyabeti olan grupta her KBH evresinde ortalama Hb değerinin daha düşük olduğu ve diyabeti olmayan gruba kıyasla aneminin daha erken evrelerde geliştiği saptanmıştır (67). Kronik böbrek hastalarında demir eksikliği ve diyabet arasındaki ilişkinin incelenmesi amacıyla literatürdeki başka bir çalışmada 247'si diyabetik olan 580 hasta ele alınmıştır. Hastalar KBH tanısı olup diyabeti olmayan, KBH tanısı ve diyabeti olan, KBH tanısı ve diyabeti olmayan, KBH tanısı olmayıp diyabeti olan şeklinde 4 gruba ayrılmıştır. Serum ferritin seviyesi <100 ng/dl olan hastalar demir eksikliği olanlar olarak kabul edilmiş olup, demir eksikliği sıklığı diyabetik hastalarda daha yüksek bulunmuştur. Kronik böbrek hastalığı olanlar arasında da, diyabetik olanlarda demir eksikliği prevalansı anlamlı olarak daha yüksek saptanmıştır. Çalışmaya göre diyabet, demir eksikliği için risk faktörü olarak bulunmuştur (68). Pakistan'da evre 3-5 diyalize girmeyen KBH hastaları dahil edilerek yapılan çalışmada ise, diğer araştırmalardan farklı olarak demir eksikliği, DEA ve hastaların diyabetik olması arasında anlamlı bir ilişki bulunamamıştır (63). Çalışmamızdaki hastaların %42.5'i diyabetik olup, diyabetik olan ve olmayan hastalar arasında anemi sıklığı açısından farklılık

bulunmamıştır. Hastaların demir parametreleri (transferrin satürasyonu ve ferritin) benzer bulunmuştur. Çalışmamız retrospektif nitelikte olup, tüm hastaların HbA1c değerlerine erişilememiştir. Çalışmaya dahil edilen hastaların kan şekeri regülasyonlarının iyi olabilme ihtimali ve hasta sayısının az olması bu benzerliğe neden olmuş olabilir.

Kronik böbrek hastalığında anemi sıklığı üzerine etkili olduğu düşünülen önemli faktörlerden biri KBH evresidir. Amerika Birleşik Devletleri'nde 2007-2008 ve 2009-2010 yılları arasında yürütülen NHANES analizi sonucunda KBH olan yetişkinlerde anemi prevalansı evre 1 hastalarda %8.4, evre 5 hastalarda ise %53.4 olarak saptanmış olup, kronik böbrek hastalığı evresi arttıkça anemi sıklığının arttığı görülmüştür. Çalışmadaki KBH hastaları evre 1-5 arasında olup, anemisi olan KBH hastalarının %22.8'i son 3 ay içerisinde anemiye yönelik tedavi aldıklarını belirtmiştir (1). Japonya'da KBH evre 3-5 arası 30 binden fazla sayıda hastanın dahil edildiği çalışmada, anemi prevalansı KBH evre 3a'da %7.8, evre 3b'de %18.1, evre 4'te %40.1 ve evre 5'te %60.3 olarak saptanmıştır. Ortalama Hb düzeyinin hem erkek hem kadın hastalarda evre ilerledikçe azaldığı görülmüştür (57). Güney Kore'de evre 1-5 2200'e yakın diyalize girmeyen KBH hastasının dahil edildiği bir çalışma yapılmıştır. Çalışmada tüm hastalarda anemi sıklığı %44.9 olarak bulunmuş olup, anemi sıklığının KBH evresi ilerledikçe anlamlı olarak arttığı saptanmıştır (69). Amerika Birleşik Devletleri'nde çok merkezli yürütülmüş, büyük ölçekli, serum kreatinin değeri 1.5-6 mg/dl arasında değişen 5222 hastanın ele alındığı çalışmada, anemi prevalansı azalan eGFH değeri ile ilişkili bulunmuştur. Anemi ölçütü olarak hemoglobin ≤ 12 g/dl kabul edilen çalışmada, eGFH ≥ 60 ml/dk/1.73 m² olan hastalarda anemi prevalansı %26.7 iken, eGFH <15 ml/dk/1.73 m² olan hastalarda prevalansın %75.5'e çıktığı görülmüştür. Bu çalışmada aynı zamanda hastaların transferrin satürasyonu ve ferritin değerlerinin de anemi gelişme durumu açısından etkili olduğu görülmüş olup, veriler NHANES III ile uyumlu bulunmuştur (56). Benzer şekilde çalışmamızda da anemi sıklığı KBH evresi ilerledikçe artmaktadır.

Brezilya, Fransa, Almanya ve ABD'de yürütülen uluslararası bir çalışmada diyalize girmeyen evre 3-5 6766 kronik böbrek hastasının dahil edildiği bir çalışmada, TS<%20 veya ferritin <100 ng/ml olan hastalar DEA olarak tanımlanmış olup, ülkeler arasında %42 ile %53 arasında değişmekte olan DEA oranları

saptanmıştır. Çalışma, demir eksikliği anemisinin yanı sıra, mevcut hasta grubunda demir eksikliğin de yüksek prevalansa sahip olduğunu göstermiştir. Bu çalışmaya göre, çalışmaya dahil olan tüm ülkelerde anemi prevalansının düşük eGFH düzeylerinde daha yüksek olduğu saptanmıştır. Ayrıca kadınlarda anemi prevalansının erkeklerden yüksek olduğu saptanmıştır, ancak bu farklılığın ileri KBH evrelerinde daha az belirgin olduğu görülmüştür. Diyalize girmeyen evre 5 KBH hastalarında ortalama Hb değeri diğer evrelerden düşük olmasına rağmen, ortalama ferritin değeri diğer evrelerden daha yüksek saptanmış olup, Hb ve ferritin arasında ters bir ilişki olduğu bildirilmiştir (70). Çalışmamızda da benzer şekilde ortalama Hb değerinin evre arttıkça azaldığı ve evre 5 hastalarda en düşük olduğu, ortalama ferritin değerinin ise evre 5 kronik böbrek hastalarında anlamlı şekilde daha yüksek olduğu saptanmıştır. Transferrin saturasyonu açısından evreler arasında anlamlı farklılık bulunmamıştır. Demir eksikliği (ferritin <100 ng/ml ve/veya TS<%20) olan hasta oranı evreler arasında farklılık göstermemektedir (evre 3a'da %38.7, evre 3b'de %39.3, evre 4'te %39.6, evre 5'te 32.3). Ancak fonksiyonel demir eksikliği, evre 5 hastalarda daha yüksek saptanmıştır. Demir eksikliği ve ferritin düzeyinin evre 5'te yüksek olması, ileri evrede demir kullanımının yetersiz olduğunu ve bu durumun inflamasyona bağlı olabileceğini düşündürür. İnflamasyon, kronik böbrek hastalarında hepsidin artışıyla indükleyerek demir emiliminin ve kullanımının azalmasına ve fonksiyonel demir eksikliği gelişmesine sebep olur (3). Çalışmamızın retrospektif olmasından dolayı, hastalarda inflamasyona yönelik herhangi bir parametre çalışılmamıştır.

Kronik böbrek hastalığı özellikle geriatrik yaş grubunda sık görülmektedir. Ulusal Sağlık ve Beslenme Muayene Anketi'nden (NHANES) edinilen verilere göre, ABD'de genel popülasyonda KBH prevalansı %13 civarında iken, 65 yaş üzerinde prevalans %38'e çıkmaktadır (71). Yaşlı hastalarda azalmış böbrek fonksiyonu, kardiyovasküler morbidite ve mortalite riskini ciddi düzeyde arttırmaktadır (72). Yaşlı hastalarda anemi sık görülen bir durumdur. Aneminin, yaşlı hastaların üçte birinde böbrek yetmezliği veya kronik inflamasyona sekonder geliştiği saptanmıştır (73). Kronik böbrek hastalığı olan yaşlı hastalarda anemi sıklığını araştırmak amacıyla çalışmalar yapılmıştır. Japonya merkezli, 30.000 civarı evre 3-5 KBH hastasının dahil edildiği çalışmada, anemi sıklığı her bir KBH evresinde, 75-84 yaş

ve 85 yaş üzeri hasta gruplarında, 45-64 yaş hasta grubuna göre anlamlı derecede daha yüksek saptanmıştır. Çalışmada 65 yaş ve üzeri olmak, anemi için risk faktörü olarak belirlenmiştir (57). Katalonya’da evre 3-5 diyalize girmeyen 504 kronik böbrek hastasının ele alındığı bir çalışmada, hastaların %58.5’inde anemi saptanmış olup, ileri yaş grubundaki hastalarda anemi prevalansının anlamlı biçimde daha yüksek olduğu görülmüştür (74). 1999-2018 Ulusal Sağlık ve Beslenme Muayene Anketi (NHANES) verileri, evre 3-5 diyalize girmeyen 2926 kronik böbrek hastasında anemi prevalansını belirlemek için kullanılmıştır. Yapılan araştırmada, 75 yaş ve üzeri hastaların anemi prevalansı, daha genç yaş grubundaki hastalara göre daha yüksek bulunmuştur (75). İtalya’da evre 3b-5 diyalize girmeyen 755 kronik böbrek hastası dahil edilerek yürütülen prospektif bir çalışmada, hastalar 6 ay arayla yapılan 2 vizitte değerlendirilmiştir. Çalışmada hastaların anemi durumunu değerlendirmek amaçlanmış olup, hastaların 6.aydaki Hb düzeylerinin ilk değerlendirmeye kıyasla daha düşük olmasının ileri yaş ile ilişkisi bulunmuştur (64). Bu çalışmalardan farklı olarak, ABD’de yürütülen bir araştırmada 5200 civarı KBH hastası değerlendirmeye alınmış olup, anemi prevalansı yaş grupları arasında nispeten benzer olarak bulunmuştur ve anemi ile yaş arasında anlamlı bir ilişki gösterilememiştir (56). Aynı şekilde, Güney Kore’de evre 1-5 diyalize girmeyen KBH hastalarındaki anemi sıklığı araştırılması amacıyla yapılan çalışmada yaş, anemi sıklığı ile ilişkili bulunmamıştır (69).

Diyalize girmeyen kronik böbrek hastalarındaki demir eksikliği prevalansını araştırmak amacıyla, ABD Gaziler İdaresi’nde takip edilen evre 3-5 diyalize girmeyen KBH hastalarının dahil edildiği bir çalışma yapılmıştır. Çalışma sonuçlarına göre 60 yaş üzeri olmak, mutlak demir eksikliği için risk faktörü olarak bulunmuştur (60). Pakistan’da diyalize girmeyen kronik böbrek hastalarındaki demir eksikliği anemisi sıklığını araştıran bir çalışmada ise, diğer çalışmadan farklı olarak demir eksikliği anemisi sıklığı ile yaş arasında anlamlı bir ilişki bulunamamıştır (63). Çalışmamızda yaş grupları arasında anemi ve demir eksikliği oranları incelenmiş olup, 80 yaş üstü hastaların ortalama Hb değeri, diğer gruplara göre anlamlı olarak daha düşük saptanmıştır. 80 yaş üstünde anemi sıklığı %51.5 olup diğer yaş gruplarından sayısal olarak daha fazla olmakla birlikte, istatistiksel olarak anlamlılığa ulaşmamıştır. Çalışmamıza göre 80 yaş üstü olmanın, anemi için anlamlı

bir risk faktörü olabileceği düşünülmekte olup, daha fazla sayıda hastanın dahil edileceği başka bir çalışmada anlamlı farklılığa ulaşılabileceği öngörülmektedir. Literatürdeki birtakım çalışmalarda, yaşlı bireylerde demirin azalmış gastrointestinal emilimine bağlı olarak demir eksikliği sıklığının yüksek olduğu bildirilmiştir (50). Ancak çalışmamızda yaş gruplarının transferrin saturasyonu ve ferritin değerleri benzer bulunmuştur, fonksiyonel ve mutlak demir eksikliği oranları arasında da anlamlı fark saptanmamıştır. Çalışmamız retrospektif kesitsel özellikte bir çalışma olduğu için, geriyatrik yaş grubu hastalardaki demir emilimini etkileyen faktörler ile ilgili bir araştırma yapılmamıştır.

Çalışmamızın bazı kısıtlılıkları bulunmaktadır. Bunlardan en önemlisi, çalışma retrospektif nitelikte olduğu için hastaların beslenme, kan şekeri regülasyonu, menopoz durumu, kullandıkları ilaçlar ve ilaç uyumu ile ilgili verilerin elde edilememesidir. Çalışmamız kesitsel nitelikte olduğu için, kronik böbrek hastalarında demir eksikliği nedenleri ve altta yatan mekanizmalara yönelik herhangi bir veri değerlendirilmemiştir.

Sonuç olarak, çalışmamızda evre 3-5 diyalize girmeyen kronik böbrek hastalarında anemi ve demir eksikliği sıklığının yüksek olduğu saptanmıştır. Demir eksikliği durumuna etkili risk faktörlerinin araştırılması için yapılan regresyon analizinde yaş, diyabet varlığı ve evre anlamlı risk faktörleri değilken, kadın cinsiyet demir eksikliği için anlamlı bir risk faktörü olarak bulunmuştur. İleri yaş kronik böbrek hastalarında demir eksikliği sıklığının araştırılmasında, ileriye dönük, nedene yönelik, randomize kontrollü geniş hasta gruplarını kapsayan araştırmalar yapılmasına gerek duyulmaktadır.

6. SONUÇLAR

1. Kronik böbrek hastalarında aneminin en sık sebebi rölatif eritropoetin eksikliği olup, ikinci en sık sebebi demir eksikliğidir. Demir eksikliği KBH hastalarında kardiyovasküler morbidite ve mortalite riskini arttırdığı için tedavi edilmesi önem taşımaktadır. Çalışmamızda evre 3-5 diyalize girmeyen kronik böbrek hastalarının %44.7'sinde anemi, anemisi olan hastaların %51.3'ünde mutlak veya fonksiyonel demir eksikliği olduğu saptanmıştır.
2. Diyalize girmeyen kronik böbrek hastalarının ele alındığı birçok çalışmada, kadın cinsiyet anemi için risk faktörü olarak bulunmuştur. Çalışmamızda ise anemi sıklığı kadın ve erkek hastalar arasında benzer saptanmıştır, ancak kadın cinsiyet, demir eksikliği için anlamlı risk faktörü olarak bulunmuştur.
3. Çalışmamızdaki hastaların %42.5'i diyabetik olup, diyabetik olan ve olmayan hastalar arasında anemi ve demir eksikliği sıklığı açısından anlamlı bir farklılık bulunamamıştır. Retrospektif nitelikte bir çalışma olduğu için tüm hastaların HbA1c değerlerine ulaşılammış olup, hastaların kan şekeri regülasyonlarının iyi seyretmiş olma ihtimali veya hasta sayısının az olması bu duruma neden olmuş olabilir.
4. Kronik böbrek hastalığında evre arttıkça anemi sıklığının arttığı literatürdeki birçok çalışmayla gösterilmiştir. Çalışmamızda da evre arttıkça anemi oranının arttığı saptanmıştır. Ayrıca, evre 5 kronik böbrek hastalarında fonksiyonel demir eksikliği sıklığının ve ortanca ferritin değerinin diğer evrelere göre daha yüksek olduğu görülmüştür. Bu durumun inflamasyona ve ileri evrelerde demir kullanımının yetersiz olmasına bağlı olduğu düşünülmektedir.
5. Kronik böbrek hastalığı, birçok toplumda prevalans olarak özellikle yaşlı bireylerde sık görülmektedir. Literatürde anemi ve demir eksikliğinin, yaşlı kronik böbrek hastalarında daha sık görüldüğüne dair bazı çalışmalar mevcuttur. Çalışmamızda yaş grupları arasında anemi ve demir eksikliği oranları incelenmiş olup, 80 yaş üstü grupta diğer gruplara göre ortalama hemoglobin değerlerinin daha düşük olduğu saptanmıştır. Çalışmamızda ileri yaş, anemi için istatistiksel olarak anlamlı bir risk faktörü olarak bulunmamıştır. Ayrıca yaş grupları arasında,

fonksiyonel ve mutlak demir eksikliği oranları açısından anlamlı farklılık saptanmamıştır.

6. Literatürde, geriatric yaş grubu kronik böbrek hastalarında demir eksikliğinin değerlendirildiği az sayıda araştırma bulunmaktadır. Daha fazla sayıda hastanın dahil edildiği prospektif, randomize kontrollü çalışmalar ile ileri yaş grubu KBH hastalarında demir eksikliği sıklığının incelenmesi gerekmektedir.



7. KAYNAKÇA

1. Stauffer ME, Fan T. Prevalence of Anemia in Chronic Kidney Disease in the United States. *PLoS One* 2014;9(1):e84943.
2. Fishbane S, Spinowitz B. Update on Anemia in ESRD and Earlier Stages of CKD: Core Curriculum 2018. *American Journal of Kidney Diseases* 2018;71(3):423–435.
3. Gafter-Gvili A, Schechter A, Rozen-Zvi B. Iron Deficiency Anemia in Chronic Kidney Disease. *Acta Haematol* 2019;142(1):44–50.
4. Guedes M, Muenz DG, Zee J, Bieber B, Stengel B, Massy ZA, et al. Serum Biomarkers of Iron Stores Are Associated with Increased Risk of All-Cause Mortality and Cardiovascular Events in Nondialysis CKD Patients, with or without Anemia. *J Am Soc Nephrol* 2021;32(8):2020–2030.
5. Süleymanlar G, Utaş C, Arinsoy T, Ateş K, Altun B, Altıparmak MR, et al. A population-based survey of Chronic Renal Disease In Turkey--the CREDIT study. *Nephrol Dial Transplant* 2011;26(6):1862–71.
6. KDIGO 2012 clinical practice guideline for the evaluation and management of chronic kidney disease. *Kidney Int Suppl* 2013;1–150.
7. Chronic Kidney Disease Prognosis Consortium, Matsushita K, van der Velde M, Astor BC, Woodward M, Levey AS, et al. Association of estimated glomerular filtration rate and albuminuria with all-cause and cardiovascular mortality in general population cohorts: a collaborative meta-analysis. *Lancet* 2010;375(9731):2073–81.
8. Astor BC, Matsushita K, Gansevoort RT, van der Velde M, Woodward M, Levey AS, et al. Lower estimated glomerular filtration rate and higher albuminuria are associated with mortality and end-stage renal disease. A collaborative meta-analysis of kidney disease population cohorts. *Kidney Int* 2011;79(12):1331–1340.
9. Türkiye’de Nefroloji, Diyaliz ve Transplantasyon Registry 2020. . *Türk Nefroloji Derneği Yayınları* 2021.
10. Bethesda MD. U.S. Renal Data System USRDS 2009 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*.
11. Papadakis MA, Mcphee SJ. Güncel Tıbbi Tanı ve Tedavi 54.baskıdan çeviri. *Nobel Tıp Kitabevi; 2016. 900-901 p.*
12. Coresh J, Selvin E, Stevens LA, Manzi J, Kusek JW, Eggers P, et al. Prevalence of Chronic Kidney Disease in the United States. *JAMA* 2007;298(17):2038.
13. World Health Organization. Nutritional anemias: Report of a WHO scientific group. *Geneva, Switzerland: World Health Organization; 1968*.
14. Sönmez HM, İliçin G, Biberoglu K, Süleymanlar G, Ünal S. İç Hastalıkları Özet Kitabı. *Güneş Tıp Kitabevi 2017 643 p.*
15. World Health Organisation. Hemoglobin concentrations for the diagnosis of anemia and assessment of severity. *Vitamin and Mineral Nutrition Information System 2011*.

16. Lopez A, Cacoub P, Macdougall IC, Peyrin-Biroulet L. Iron deficiency anaemia. *The Lancet* 2016;387(10021):907–916.
17. Kumar A, Sharma E, Marley A, Samaan MA, Brookes MJ. Iron deficiency anaemia: pathophysiology, assessment, practical management. *BMJ Open Gastroenterol* 2022;9(1):e000759.
18. Hallberg L, Rossander L, Skånberg AB. Phytates and the inhibitory effect of bran on iron absorption in man. *Am J Clin Nutr* 1987;45(5):988–996.
19. Gulec S, Anderson GJ, Collins JF. Mechanistic and regulatory aspects of intestinal iron absorption. *American Journal of Physiology-Gastrointestinal and Liver Physiology* 2014;307(4):G397–G409.
20. Goddard AF, James MW, McIntyre AS, Scott BB. Guidelines for the management of iron deficiency anaemia. *Gut* 2011;60(10):1309–1316.
21. de Silva AD, Mylonaki M, Rampton DS. Oral Iron Therapy in Inflammatory Bowel Disease: Usage, Tolerance, and Efficacy. *Inflamm Bowel Dis* 2003;9(5):316–320.
22. Weiss G. Anemia of Chronic Disorders: New Diagnostic Tools and New Treatment Strategies. *Semin Hematol* 2015;52(4):313–320.
23. Santiago P. Ferrous versus Ferric Oral Iron Formulations for the Treatment of Iron Deficiency: A Clinical Overview. *The Scientific World Journal* 2012;2012:1–5.
24. Elstrott B, Khan L, Olson S, Raghunathan V, DeLoughery T, Shatzel JJ. The role of iron repletion in adult iron deficiency anemia and other diseases. *Eur J Haematol* 2020;104(3):153–161.
25. Muñoz M, Gómez-Ramírez S, Bhandari S. The safety of available treatment options for iron-deficiency anemia. *Expert Opin Drug Saf* 2018;17(2):149–159.
26. Auerbach M, Deloughery T. Single-dose intravenous iron for iron deficiency: a new paradigm. *Hematology* 2016;2016(1):57–66.
27. Okam MM, Mandell E, Hevelone N, Wentz R, Ross A, Abel GA. Comparative rates of adverse events with different formulations of intravenous iron. *Am J Hematol* 2012;87(11):E123–E124.
28. Trotti LM, Becker LA. Iron for the treatment of restless legs syndrome. *Cochrane Database of Systematic Reviews* 2019;2019(1). doi:10.1002/14651858.CD007834.pub3.
29. Yancy CW, Jessup M, Bozkurt B, Butler J, Casey DE, Colvin MM, et al. 2017 ACC/AHA/HFSA Focused Update of the 2013 ACCF/AHA Guideline for the Management of Heart Failure. *J Am Coll Cardiol* 2017;70(6):776–803.
30. Talbot NP, Smith TG, Privat C, Nickol AH, Rivera-Ch M, León-Velarde F, et al. Intravenous Iron Supplementation May Protect Against Acute Mountain Sickness: A Randomized, Double-Blinded, Placebo-Controlled Trial. *High Alt Med Biol* 2011;12(3):265–269.
31. Mikhail A, Brown C, Williams JA, Mathrani V, Shrivastava R, Evans J, et al. Renal association clinical practice guideline on Anaemia of Chronic Kidney Disease. *BMC Nephrol* 2017;18(1):345.

32. Cappellini MD, Comin-Colet J, de Francisco A, Dignass A, Doehner W, Lam CS, et al. Iron deficiency across chronic inflammatory conditions: International expert opinion on definition, diagnosis, and management. *Am J Hematol* 2017;92(10):1068–1078.
33. Babitt JL, Lin HY. Mechanisms of Anemia in CKD. *Journal of the American Society of Nephrology* 2012;23(10):1631–1634.
34. Auerbach M, Adamson JW. How we diagnose and treat iron deficiency anemia. *Am J Hematol* 2016;91(1):31–38.
35. Batchelor EK, Kapitsinou P, Pergola PE, Kovesdy CP, Jalal DI. Iron Deficiency in Chronic Kidney Disease: Updates on Pathophysiology, Diagnosis, and Treatment. *Journal of the American Society of Nephrology* 2020;31(3):456–468.
36. Ganz T. Hepcidin, a key regulator of iron metabolism and mediator of anemia of inflammation. *Blood* 2003;102(3):783–788.
37. 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;164(6):659.
38. THORP ML, JOHNSON ES, YANG X, PETRIK AF, PLATT R, SMITH DH. Effect of anaemia on mortality, cardiovascular hospitalizations and end-stage renal disease among patients with chronic kidney disease. *Nephrology* 2009;14(2):240–246.
39. Finkelstein FO, Story K, Firaneck C, Mendelssohn D, Barre P, Takano T, et al. Health-Related Quality of Life and Hemoglobin Levels in Chronic Kidney Disease Patients. *Clinical Journal of the American Society of Nephrology* 2009;4(1):33–38.
40. Kidney Disease: Improving Global Outcomes (KDIGO) Anemia Work Group. KDIGO clinical practice guideline for anemia in chronic kidney disease. . *Kidney Int Suppl.* 2012;2(1):279–335.
41. Locatelli F, Bárány P, Covic A, De Francisco A, Del Vecchio L, Goldsmith D, et al. Kidney Disease: Improving Global Outcomes guidelines on anaemia management in chronic kidney disease: a European Renal Best Practice position statement. *Nephrology Dialysis Transplantation* 2013;28(6):1346–1359.
42. Kliger AS, Foley RN, Goldfarb DS, Goldstein SL, Johansen K, Singh A, et al. KDOQI US Commentary on the 2012 KDIGO Clinical Practice Guideline for Anemia in CKD. *American Journal of Kidney Diseases* 2013;62(5):849–859.
43. Auerbach M, Macdougall IC. Safety of intravenous iron formulations: facts and folklore. *Blood Transfus* 2014;12(3):296–300.
44. Wang C, Graham DJ, Kane RC, Xie D, Wernecke M, Levenson M, et al. Comparative Risk of Anaphylactic Reactions Associated With Intravenous Iron Products. *JAMA* 2015;314(19):2062–8.
45. Ratcliffe LEK, Thomas W, Glen J, Padhi S, Pordes BAJ, Wonderling D, et al. Diagnosis and Management of Iron Deficiency in CKD: A Summary of the NICE Guideline Recommendations and Their Rationale. *American Journal of Kidney Diseases* 2016;67(4):548–558.
46. Kuo K-L, Hung S-C, Liu J-S, Chang Y-K, Hsu C-C, Tarng D-C. Iron supplementation associates with low mortality in pre-dialyzed advanced chronic kidney disease patients

- receiving erythropoiesis-stimulating agents: a nationwide database analysis. *Nephrol Dial Transplant* 2015;30(9):1518–25.
47. Guralnik JM, Eisenstaedt RS, Ferrucci L, Klein HG, Woodman RC. Prevalence of anemia in persons 65 years and older in the United States: evidence for a high rate of unexplained anemia. *Blood* 2004;104(8):2263–8.
 48. Denny SD, Kuchibhatla MN, Cohen HJ. Impact of anemia on mortality, cognition, and function in community-dwelling elderly. *Am J Med* 2006;119(4):327–34.
 49. Penninx BWJH, Pahor M, Woodman RC, Guralnik JM. Anemia in old age is associated with increased mortality and hospitalization. *J Gerontol A Biol Sci Med Sci* 2006;61(5):474–9.
 50. Stauder R, Valent P, Theurl I. Anemia at older age: etiologies, clinical implications, and management. *Blood* 2018;131(5):505–514.
 51. Franceschi C, Garagnani P, Parini P, Giuliani C, Santoro A. Inflammaging: a new immune-metabolic viewpoint for age-related diseases. *Nat Rev Endocrinol* 2018;14(10):576–590.
 52. Casale G, Bonora C, Migliavacca A, Zurita IE, de Nicola P. Serum ferritin and ageing. *Age Ageing* 1981;10(2):119–22.
 53. Vijil JC. Anemia in the Elderly With CKD. *American Society of Nephrology*.
 54. Romano AD, Paglia A, Bellanti F, Villani R, Sangineto M, Vendemiale G, et al. Molecular Aspects and Treatment of Iron Deficiency in the Elderly. *Int J Mol Sci* 2020;21(11). doi:10.3390/ijms21113821.
 55. Cepni AI, Ucak Basat S, Pala E. Comparison of MDRD and CKD-EPI Formulas for Estimating Glomerular Filtration Rate in Elderly Preoperative Patients. . *Journal of Academic Research in Medicine* 2018:9–14.
 56. McClellan W, Aronoff SL, Bolton WK, Hood S, Lorber DL, Tang KL, et al. The prevalence of anemia in patients with chronic kidney disease. *Curr Med Res Opin* 2004;20(9):1501–10.
 57. Sofue T, Nakagawa N, Kanda E, Nagasu H, Matsushita K, Nangaku M, et al. Prevalence of anemia in patients with chronic kidney disease in Japan: A nationwide, cross-sectional cohort study using data from the Japan Chronic Kidney Disease Database (J-CKD-DB). *PLoS One* 2020;15(7):e0236132.
 58. Hasegawa T, Imaizumi T, Hamano T, Murotani K, Fujii N, Komaba H, et al. Association between serum iron markers, iron supplementation, and cardiovascular morbidity in pre-dialysis chronic kidney disease. *Nephrol Dial Transplant* 2023. doi:10.1093/ndt/gfad096.
 59. Iimori S, Naito S, Noda Y, Nishida H, Kihira H, Yui N, et al. Anaemia management and mortality risk in newly visiting patients with chronic kidney disease in Japan: The CKD-ROUTE study. *Nephrology (Carlton)* 2015;20(9):601–8.
 60. Awan AA, Walther CP, Richardson PA, Shah M, Winkelmayer WC, Navaneethan SD. Prevalence, correlates and outcomes of absolute and functional iron deficiency anemia in nondialysis-dependent chronic kidney disease. *Nephrology Dialysis Transplantation* 2021;36(1):129–136.
 61. Cho ME, Hansen JL, Peters CB, Cheung AK, Greene T, Sauer BC. An increased mortality risk is associated with abnormal iron status in diabetic and non-diabetic Veterans with predialysis chronic kidney disease. *Kidney Int* 2019;96(3):750–760.

62. Choukroun G, Kazes I, Dantal J, Vabret E, Couzi L, Le Meur Y, et al. [Prevalence of iron deficiency in patients with non-dialysis chronic kidney disease: The CARENFER national, multicentre, observational study]. *Nephrol Ther* 2022;18(3):195–201.
63. Kamil F, Dhrolia M, Hamid A, Qureshi R, Nasir K, Ahmad A. Frequency of iron deficiency anaemia in chronic kidney disease patient not on dialysis. *J Pak Med Assoc* 2022;72(7):1396–1400.
64. Minutolo R, Locatelli F, Gallieni M, Bonofiglio R, Fuiano G, Oldrizzi L, et al. Anaemia management in non-dialysis chronic kidney disease (CKD) patients: a multicentre prospective study in renal clinics. *Nephrology Dialysis Transplantation* 2013;28(12):3035–3045.
65. Fishbane S, Pollack S, Feldman HI, Joffe MM. Iron Indices in Chronic Kidney Disease in the National Health and Nutritional Examination Survey 1988–2004. *Clinical Journal of the American Society of Nephrology* 2009;4(1):57–61.
66. Loutradis C, Skodra A, Georgianos P, Tolika P, Alexandrou D, Avdelidou A, et al. Diabetes mellitus increases the prevalence of anemia in patients with chronic kidney disease: A nested case-control study. *World J Nephrol* 2016;5(4):358–66.
67. Al-Khoury S, Afzali B, Shah N, Covic A, Thomas S, Goldsmith DJ. Anaemia in diabetic patients with chronic kidney disease—prevalence and predictors. *Diabetologia* 2006;49(6):1183–1189.
68. Robles NR, Ramos JL, Chavez E, Gonzalez Candia B, Bayo MA, Cidoncha A, et al. Iron deficiency in chronic kidney disease patients with diabetes mellitus. *Diabetes & Metabolic Syndrome: Clinical Research & Reviews* 2018;12(6):933–937.
69. Ryu S-R, Park SK, Jung JY, Kim YH, Oh YK, Yoo TH, et al. The Prevalence and Management of Anemia in Chronic Kidney Disease Patients: Result from the KoreaN Cohort Study for Outcomes in Patients With Chronic Kidney Disease (KNOW-CKD). *J Korean Med Sci* 2017;32(2):249.
70. Wong MMY, Tu C, Li Y, Perlman RL, Pecoits-Filho R, Lopes AA, et al. Anemia and iron deficiency among chronic kidney disease Stages 3–5ND patients in the Chronic Kidney Disease Outcomes and Practice Patterns Study: often unmeasured, variably treated. *Clin Kidney J* 2020;13(4):613–624.
71. Coresh J, Selvin E, Stevens LA, Manzi J, Kusek JW, Eggers P, et al. Prevalence of chronic kidney disease in the United States. *JAMA* 2007;298(17):2038–47.
72. Manjunath G, Tighiouart H, Coresh J, Macleod B, Salem DN, Griffith JL, et al. Level of kidney function as a risk factor for cardiovascular outcomes in the elderly. *Kidney Int* 2003;63(3):1121–1129.
73. Robinson BE. Epidemiology of Chronic Kidney Disease and Anemia. *J Am Med Dir Assoc* 2006;7(9):S3–S6.
74. Cases-Amenós A, Martínez-Castelao A, Fort-Ros J, Bonal-Bastons J, Ruiz MP, Vallés-Prats M, et al. Prevalence of anaemia and its clinical management in patients with stages 3–5 chronic kidney disease not on dialysis in Catalonia: MICENAS I study. *Nefrologia* 2014;34(2):189–98.
75. Kovesdy CP, Davis JR, Duling I, Little DJ. Prevalence of anaemia in adults with chronic kidney disease in a representative sample of the United States population: analysis of the 1999–2018 National Health and Nutrition Examination Survey. *Clin Kidney J* 2023;16(2):303–311.

8. EKLER

EK 1. ETİK KURUL ONAYI



T.C.
ANKARA VALİLİĞİ
İL SAĞLIK MÜDÜRLÜĞÜ
SAĞLIK BİLİMLERİ ÜNİVERSİTESİ
Ankara Atatürk Sanatoryum Eğitim ve Araştırma Hastanesi
Klinik Araştırmalar Etik Kurulu

Sayı : 2012-KAEK-15/2581
Konu: Etik Kurul Kararı

12.10..2022

ANKARA ATATÜRK SANATORYUM EĞİTİM VE ARAŞTIRMA HASTANESİ KLİNİK ARAŞTIRMA ETİK KURULU

“Geriatrik yaş grubu kronik böbrek hastalarında demir parametrelerinin değerlendirilmesi” adlı klinik araştırma başvuru dosyası ve ilgili belgeler araştırmanın gerekçe, amaç, yaklaşım ve yöntemleri dikkate alınarak incelenmiş, çalışmanın başvuru dosyasında belirtilen merkezlerde gerçekleştirilmesinde etik ve bilimsel sakınca bulunmadığına ve kurulumuz kararının başvuru sahibi tarafından Sağlık Bakanlığı’na arzına gerek olmadığına toplantıya katılan Etik Kurul üye tam sayısının salt çoğunluğu ile karar verilmiştir.

Doc. Dr. Osman KÖRÜCÜ

Ankara Atatürk Sanatoryum Eğitim ve Araştırma Hastanesi
Klinik Araştırmalar Etik Kurul
Pınarbaşı Mahallesi Sanatoryum Cad.
Ardahan Sokak No:25Keçiören / ANKARA
Web: www.akeah.gov.tr

EK 2. ÖZGEÇMİŞ

I-Bireysel Bilgiler

Adı-Soyadı: Özge YİĞİT

Doğum yeri ve tarihi:

Uyruğu: Türkiye Cumhuriyeti

Medeni Durumu: Bekar

Yabancı dil: İngilizce

II-Eğitimi

31.12.2019'dan itibaren S.B.Ü. Ankara Atatürk Sanatoryum Eğitim ve Araştırma Hastanesi -İç Hastalıkları

2011-2018 Ankara Yıldırım Beyazıt Üniversitesi Tıp Fakültesi (İngilizce)

2007-2011 Çankaya Milli Piyango Anadolu Lisesi

2000-2007 Or-an Perihan İnan İlköğretim Okulu

III-Ünvanları

2018 Eylül-2018 Aralık: Çorum Hitit Üniversitesi Erol Olçok Eğitim ve Araştırma Hastanesi-Pratisyen Hekim

2018 Aralık-2019 Mayıs: Ankara Atatürk Eğitim ve Araştırma Hastanesi İç Hastalıkları- Asistan Doktor

2019 Mayıs-2019 Aralık: Çorum Hitit Üniversitesi Erol Olçok Eğitim ve Araştırma Hastanesi-Pratisyen Hekim

31/12/2019'dan itibaren S.B.Ü. Ankara Atatürk Sanatoryum Eğitim ve Araştırma Hastanesi İç Hastalıkları-Asistan Doktor

IV-Mesleki Deneyimi

2018 Eylül-2018 Aralık: Çorum Hitit Üniversitesi Erol Olçok Eğitim ve Araştırma Hastanesi-Pratisyen Hekim

2018 Aralık-2019 Mayıs: Ankara Atatürk Eğitim ve Araştırma Hastanesi İç Hastalıkları- Asistan Doktor

2019 Mayıs-2019 Aralık: Çorum Hitit Üniversitesi Erol Olçok Eğitim ve
Araştırma Hastanesi-Pratisyen Hekim

31/12/2019'dan itibaren S.B.Ü. Ankara Atatürk Sanatoryum Eğitim ve
Araştırma Hastanesi İç Hastalıkları-Asistan Doktor

