

**T.C.
HACETTEPE ÜNİVERSİTESİ
TIP FAKÜLTESİ
İÇ HASTALIKLARI ANABİLİM DALI**

**KRONİK BÖBREK HASTALARINDA ANEMİ VE DEMİR
PARAMETRELERİNİN YÖNETİMİ**

Dr. Çiğdem KARA

**UZMANLIK TEZİ
Olarak Hazırlanmıştır**

**ANKARA
2023**

T.C.
HACETTEPE ÜNİVERSİTESİ
TIP FAKÜLTESİ
İÇ HASTALIKLARI ANABİLİM DALI

**KRONİK BÖBREK HASTALARINDA ANEMİ VE DEMİR
PARAMETRELERİNİN YÖNETİMİ**

Dr. Çiğdem KARA

**UZMANLIK TEZİ
Olarak Hazırlanmıştır**

**Tez Danışmanı
Prof. Dr. Mustafa ARICI**

**ANKARA
2023**

TEŞEKKÜR

Tamamlamıő olduğum tez çalıőmam sırasında bilgi ve birikimini benimle paylaőan, her aőamada bana yol gosteren, đrencisi olmaktan gurur duyduğum tez danıőmanım Prof. Dr. Mustafa Arıcı hocama emekleri ve katkıları için teőekkürlerimi sunarım.

Bir üyesi olmaktan her zaman onur ve gurur duyduğum Hacettepe İç Hastalıkları asistanlık eğitimim süresince bilgi ve deneyimlerinden yararlandığım, emeği geçen tüm değerli hocalarıma, asistanlık eğitimim süresince beraber çalıőtıđım tüm arkadaşlarıma teşekkür ederim.

Tez çalıőmam sürecinde bana yol gosteren, bilgi ve deneyimlerinden faydalandığım Prof. Dr. Kadir Mutlu Hayran hocama teşekkür ederim.

Son olarak destekleriyle her zaman yanımda olan eőime, hayatım boyunca bana destek olan, beni bugünlere getiren annem, babam ve kardeőlerime, saygı, sevgi, minnet ve teőekkürlerimi sunarım.

Dr. Çiğdem KARA

Ankara, 2023

ÖZET

Kara Ç.; Kronik Böbrek Hastalarında Anemi ve Demir Parametrelerinin Yönetimi; Hacettepe Üniversitesi Tıp Fakültesi (HÜTF) İç Hastalıkları Anabilim Dalı Uzmanlık Tezi; Ankara, 2023. Anemi, kronik böbrek hastalığı (KBH) olan hastalarda sık görülen bir komplikasyondur. Morbidite, mortalite ve yaşam kalitesinin bozulması için önemli bir risk faktörüdür. Bu sebeplerden dolayı kronik böbrek hastalığında aneminin erken teşhis edilmesi, etyolojisine yönelik değerlendirmelerde bulunması ve tedavisi önemlidir. Bu tez çalışmasında 2014-2018 yılları arasında Hacettepe Üniversitesi Tıp Fakültesi Nefroloji Bilim Dalına başvurusu olan Evre 3A ve daha ileri evre KBH ve anemisi olan 1321 hastanın demografik bilgileri, KBH etyolojileri, anemi şiddetleri, KBH evreleri, anemi etyolojisine yönelik tetkik edilme durumları, anemi tedavisi alma durumları, aneminin düzelme durumu ve sağkalım durumları değerlendirilmiştir. Anemisi olan hastaların etyolojik açıdan değerlendirilmesi için istenmesi gereken testlerden ferritin tetkik edilme oranı %76,4 iken B12, folik asit, transferrin saturasyonu tetkik edilme oranları %20'nin altında kalmıştır. Anemisi olan hastaların %59,4'ünün herhangi bir anemi tedavisi almadığı sonucuna ulaşılmıştır. Hastaların takip süreleri arttıkça anemi tedavisinin daha iyi yapılarak hedef değerlere daha çok ulaşıldığı gösterilmiştir. Takip süresinde KBH ve anemisi olan hastaların %34,8'i ölmüştür. Anemisi düzelenlerde genel sağ kalım %79,8 iken anemisi düzelmeyenlerde %62,8 olup anemisi düzelen hastaların daha uzun sağ kalıma sahip oldukları görülmüştür ($p=0,002$). Sonuç olarak anemisi olan KBH hastalarını daha optimal şartlarda değerlendirmeyi ve klinik olarak endike olduğu en erken dönemde tedaviye başlanması gerektiğini önermekteyiz.

Anahtar Kelimeler: Kronik Böbrek Hastalığı, Anemi, Demir Tedavisi

ABSTRACT

Kara Ç.; Management of Anemia and Iron Parameters in Chronic Kidney Patients; Hacettepe University Faculty of Medicine, Department of Internal Diseases Residency Thesis, Ankara, 2023. Anemia is a common complication in patients with chronic kidney disease (CKD). It is a risk factor for morbidity, mortality, and impaired quality of life. Therefore, early diagnosis of anemia in chronic kidney disease, evaluation of its etiology, and treatment are important. In this thesis, the demographic information, etiologies of CKD, severity of anemia, stages of CKD, investigations for anemia etiology, anemia treatment, improvement in anemia status, and survival status of 1321 patients with stage 3A and advanced CKD and anemia who admitted to the Hacettepe University Faculty of Medicine Nephrology Department from 2014 to 2018 were evaluated. The rate of testing for ferritin, which is required for the etiological evaluation of anemic patients, was 76.4%, while rates for B12, folic acid, and transferrin saturation testing were below 20%. It was found that 59.4% of patients with anemia did not receive any anemia treatment. As the follow-up periods of patients increased, it was shown that anemia treatment was better administered, leading to better achievement of target values. Among CKD patients with anemia, 34.8% had passed away. The overall survival rate was 79.8% in those whose anemia improved, while it was 62.8% in those whose anemia did not improve, and it was observed that patients whose anemia improved had longer survival ($p=0.002$). In conclusion, we recommend evaluating CKD patients with anemia under more optimal conditions and starting treatment as early as clinically indicated in order to improve their outcomes.

Keywords: Chronic Kidney Disease, Anemia, Iron Treatment

İÇİNDEKİLER

TEŞEKKÜR	iii
ÖZET	iv
ABSTRACT	v
İÇİNDEKİLER	vi
SİMGELER ve KISALTMALAR	viii
ŞEKİLLER DİZİNİ	x
TABLOLAR DİZİNİ	xi
1. GİRİŞ ve AMAÇ	1
2. GENEL BİLGİLER	3
2.1. Kronik Böbrek Hastalığı	3
2.1.1. Tanımı ve Evrelemesi	3
2.1.2. Epidemiyolojisi	5
2.1.3. Etiyolojisi	5
2.1.4. Klinik	6
2.1.5. Takip ve Tedavi	7
2.2. Kronik Böbrek Hastalığı ve Anemi	7
2.2.1. Kronik Böbrek Hastalığında Aneminin Değerlendirmesi	9
2.2.3. Kronik Böbrek Hastalığında Aneminin Etyolojisi	10
2.2.4. Kronik Böbrek Hastalığında Anemi Tedavi ve Yönetimi	12
3. YÖNTEM & GEREÇLER	14
3.1. Çalışma Grubu	14
3.2. Çalışma Protokülü	14
3.3. Etik Kurul Onayı	16
3.4. İstatistiksel Analiz	16
4. BULGULAR	18
4.1. Araştırma Grubundaki Tüm Hastaların Tanımlayıcı ve Karşılaştırmalı Bulguları	18
4.2. İzlemde Diyalize Girmeyen ve/veya Renal Transplantasyon Olmayan Hastaların Karşılaştırmalı Bazı Bulguları	37
5. TARTIŞMA	50

6. SONUÇ VE ÖNERİLER	59
7. KAYNAKÇA	61
7. EKLER	
Ek 1. Veri Toplama Formu	



SİMGELER ve KISALTMALAR

ABD	: Amerika Birleşik Devletleri
ACE-I	: Anjiyotensin Dönüştürücü Enzim İnhibitörleri
ACR	: Albümin-kreatinin oranı
AER	: Albümin Atılım oranı
ANCA	: Antinötrofil Sitoplazmik Antikorlar
ARB	: Anjiyotensin Reseptör Blokerleri
CRP	: C-Reaktif Protein
DNA	: Deoksiribo Nükleik Asit
EPO	: Eritropoetin
ESA	: Eritropoez Uyarıcı Ajan
FSGS	: Fokal Segmental Glomerülosklerozis
GA	: Güven aralığı
GFH	: Glomerüler Filtrasyon Hızı
GN	: Glomerülonefrit
Hb	: Hemoglobin
Hs-CRP	: High Sensitivity C-reaktif Protein
IV	: İntravenöz
İYE	: İdrar Yolu Enfeksiyonu
KBH	: Kronik Böbrek Hastalığı
KKY	: Konjestif Kalp Yetmezliği
KVH	: Kardiyovasküler Hastalık
KDIGO	: Kidney Disease Improving Global Outcomes
MCV	: Ortalama Eritrosit Hacmi

MDH	: Minimal Değişim Hastalığı
PKBH	: Polikistik Böbrek Hastalığı
PTH	: Parathormon
SGLT2	: Sodyum-Glikoz Cotransporter-2 İnhibitörleri
SVH	: Sol Ventrikül Hipertrofisi
tGFH	: Tahmini Glomerüler Filtrasyon Hızı
TDBK	: Toplam Demir Bağlama Kapasitesi
TİT	: Tam İdrar Tahlili
TSAT	: Transferrin Satürasyonu

ŞEKİLLER DİZİNİ

Şekil 4.1.	Hasta seçimi akış şeması	19
Şekil 4.2.	Anemi şiddetine göre ferritin (A) ve transferin satürasyonu (B) görülme yüzdeleri.....	22
Şekil 4.3.	Hastaların KBH evrelerine göre anemi grupları	29
Şekil 4.4.	Genel sağkalım fonksiyonu.....	32
Şekil 4.5.	Hastaların cinsiyetlerine göre genel sağkalım fonksiyonları	33
Şekil 4.6.	Anemi gruplarına göre genel sağkalım fonksiyonları.....	34
Şekil 4.7.	KBH evrelerine göre genel sağkalım fonksiyonu	35
Şekil 4.8.	Evre 3'te anemi şiddetine göre herhangi bir anemi tedavisi alma durumu	40
Şekil 4.9.	Evre 4'te anemi şiddetine göre herhangi bir anemi tedavisi alma durumu	40
Şekil 4.10.	Evre 5'te anemi şiddetine göre herhangi bir anemi tedavisi alma durumu	41
Şekil 4.11.	Anemi şiddetine göre hastaların anemisinde düzelme durumu.....	43
Şekil 4.12.	Aneminin düzelme durumuna göre genel sağkalım fonksiyonu.....	48
Şekil 4.13.	Anemi gruplarına göre genel sağkalım fonksiyonu	49

TABLolar DİZİNİ

Tablo 2.1. Kronik Böbrek Hastalığı Tanı Kriterleri.....	3
Tablo 2.2. GFH ve Albüminüri Kategorilerine Göre KBH Prognuzu:KDIGO 2012 ..	4
Tablo 2.3. KBH patolojik-anatomik bulguların böbrek içindeki lokalizasyonu ve sistemik bir hastalığın olup olmadığının temelinde KBH'nın sınıflandırılması	6
Tablo 4.1. Hastaların bazı sosyodemografik, klinik özellikleri ve tedavi alma durumları.....	20
Tablo 4.2. Hastaların anemi grubuna göre ferritin, B12, folik asit ve transferrin satürasyonu değerlerinin bakılma durumu	21
Tablo 4.3. Hastaların başlangıç kan laboratuvar değerleri	23
Tablo 4.4. Hastaların başlangıç idrar laboratuvar değerleri.....	24
Tablo 4.5. Hastaların izlemdeki hastalık ve sağ kalım durumları	25
Tablo 4.6. Hastaların ferritin ve transferrin satürasyon gruplarının dağılımı	26
Tablo 4.7. Hastaların ferritin ve transferrin satürasyon gruplarına göre demir tedavisi alma durumları.....	26
Tablo 4.8. Hastaların vitamin B12 değerinin düşük olmasına göre tedavi alma durumları.....	27
Tablo 4.9. Hastaların bazı özelliklerine göre anemi gruplarının dağılımı	28
Tablo 4.10. Hastaların anemi gruplarına göre proteinüri ve albuminüri durumlarının dağılımı.....	30
Tablo 4.11. Hastaların poliklinik izlem süreleri ile anemi düzelme durumları arasındaki ilişki.....	31
Tablo 4.12. Hastaların anemi gruplarına göre renal olay geçirme durumları.....	31
Tablo 4.13. Hastaların cinsiyetlerine göre genel sağkalımlarının karşılaştırılması... ..	33
Tablo 4.14. Hastaların anemi gruplarına göre üç ve beş yıllık genel sağ kalımlarının karşılaştırılması.....	34
Tablo 4.15. Hastaların KBH evrelerine göre genel sağ kalımlarının karşılaştırılması	35
Tablo 4.16. Hastaların KBH gruplarına göre anemi gruplarının genel sağ kalımlarının karşılaştırılması.....	36
Tablo 4.17. İzlemde diyalize girmeyen ve/veya renal transplantasyon olmayan hastaların bazı özelliklerine göre anemi tedavisi alma durumları.....	38
Tablo 4.18. İzlemde diyalize girmeyen ve/veya renal transplantasyon olmayan hastaların KBH evrelerindeki anemi gruplarına göre anemi tedavisi alma durumları.....	39

Tablo 4.19. İzlemede diyalize girmeyen ve/veya renal transplantasyon olmayan hastaların bazı özelliklerine göre izlemede anemi düzelme durumları.....	42
Tablo 4.20. İzlemede diyalize girmeyen ve/veya renal transplantasyon olmayan hastaların poliklinik izlem süreleri ile anemi düzelme durumları arasındaki ilişki ...	43
Tablo 4.21. İzlemede diyalize girmeyen ve/veya renal transplantasyon olmayan hastaların Diabetes Mellitus tanısının olma durumuna göre bazı özelliklerinin dağılımı	44
Tablo 4.22. İzlemede diyalize girmeyen ve/veya renal transplantasyon olmayan hastaların CRP gruplarına göre bazı özelliklerinin dağılımı	45
Tablo 4.23. İzlemede diyalize girmeyen ve/veya renal transplantasyon olmayan hastaların bazı özelliklerine göre izlemede sağkalım durumlarının karşılaştırılması ..	46
Tablo 4.24. İzlemede diyalize girmeyen ve/veya renal transplantasyon olmayan hastaların ESA adayı olmalarına göre tedavi durumu.....	47
Tablo 4.25. İzlemede diyalize girmeyen ve/veya renal transplantasyon olmayan hastaların anemi tedavisi alma durumları	47
Tablo 4.26. İzlemede diyalize girmeyen ve/veya renal transplantasyon olmayan hastaların anemilerinin düzelme durumuna göre genel sağ kalımlarının karşılaştırılması.....	48
Tablo 4.27. İzlemede diyalize girmeyen ve/veya renal transplantasyon olmayan hastaların anemi gruplarına göre sağ kalımlarının karşılaştırılması	49

1. GİRİŞ ve AMAÇ

Kronik böbrek hastalığı (KBH), böbrek yetmezliği, kardiyovasküler hastalık ve erken ölüm gibi olumsuz sonuçları olan küresel bir halk sağlığı sorunudur (1). Bu olumsuz sonuçları önlemek için kronik böbrek hastalığını erken evrede saptamak ve erken evrelerden itibaren tedavi düzenlemeleri için girişimde bulunmak gerekir (1). Kronik böbrek hastalığı , üç ay veya daha uzun süre devam eden böbrek hasarı veya tahmini glomerüler filtrasyon hızı (tGFH)'nin 60 ml/dk/1.73m²'den az olması olarak tanımlanır (2). Kronik böbrek hastalığında hipertansiyon, anemi, yetersiz beslenme, kemik hastalığı, nöropati ve düşük yaşam kalitesi gibi çeşitli komplikasyonlar görülmektedir (1). Kronik böbrek hastalığında aneminin bir çok nedeni vardır ; yaygın olarak kabul edilen etiyoloji kırmızı kan hücresi üretiminin uyarılmasından sorumlu eritropoietinin renal üretiminin azalmasıdır (3). Böbreklerin önemli bir işlevi, kandaki oksijen seviyesinin azalmasına yanıt olarak kırmızı kan hücresi üretimini uyararak bir sinyal molekülü olan eritropoietin üretimidir (4).Diğer mekanizmalar arasında demir eksikliği, üremi, folat ve B12 vitamini eksikliği, hemoliz, işlevsiz trombositlere bağlı kanama ve nadiren hemodiyalizden kan kaybı yer alır (3). Kronik böbrek hastalığında görülen anemi depresyona, yorgunluğa, inmeye, egzersiz toleransının azalmasına ve yeniden hastaneye yatış oranlarının artmasına neden olur (3). Aneminin, sol ventrikül hipertrofisinin daha hızlı ilerlemesini, periferik oksijen ihtiyacını ve kardiyak sonuçların kötüleşmesini artırdığı gösterilmiştir (3). Demir eksikliği anemisi, kronik böbrek hastalığının sık görülen bir komplikasyonudur (5). Diyalize girmeyen KBH tanılı hastaların yaklaşık %30-45'inde demir eksikliği vardır (6). KBH hastalarında hem mutlak hem de fonksiyonel demir eksikliği görülmektedir (5). KBH'de anemi, artmış morbidite ve mortalite riski ile ilişkilidir (5). Mutlak demir eksikliği, demir depolarının ciddi şekilde azalması veya demir deposunun bulunmaması ile ilişkili iken fonksiyonel demir eksikliği, yeterli demir deposunun mevcut olması ancak eritroid öncüllerine dahil olmak için fonksiyonel olarak yetersiz demir mevcudiyeti ile tanımlanır (5). Bununla birlikte, birçok KBH hastasında altta yatan inflamatuvar durumla ilişkili kronik hastalık anemisi de vardır (7). Kronik hastalık anemisine kısmen hepsidinin inflamatuvar sitokinler tarafından *upregülasyonu* aracılık eder (8).

Kronik böbrek hastalığı anemisi, düşük yaşam kalitesi, daha kötü renal sağkalım, artmış morbidite ve mortalite ve artmış sağlık maliyetleri ile ilişkilidir (3). Kronik böbrek hastalığının erken aşamalarındaki terapötik müdahaleler, azalmış böbrek fonksiyonuna bağlı komplikasyonların çoğunu önleyebilir veya iyileştirebilir ve ayrıca böbrek yetmezliğine ilerlemeyi yavaşlatabilir (1). Birçok çalışma, diyalize bağımlı olmayan KBH'de anemi prevalansını %60'a kadar bildirmektedir (3). Bu çalışma ile Hacettepe Üniversitesi Hastaneleri Nefroloji Polikliniğine 1 Ocak 2014 ile 31 Aralık 2018 tarihleri arasında başvuran, Evre 3 ve daha ileri kronik böbrek hastalığı tanısı olan hastalarda kronik böbrek hastalığının evrelerinde anemi görülme sıklığını, anemi ve demir parametrelerinin ve bu yönetimin ne kadar etkin yapıldığını, aneminin hasta sağkalımı üzerine etkilerini araştırmayı amaçladık. Bu çalışmadan elde edilen “gerçek hayat” verileri, klinik pratikte yapılan uygulamalara yol gösterici olacak ve anemi yönetimindeki hata veya eksikliklerin düzeltilmesi için rehberlik edecektir.

2. GENEL BİLGİLER

2.1. Kronik Böbrek Hastalığı

2.1.1. Tanımı ve Evrelemesi

Kronik böbrek hastalığı nedene bakılmaksızın üç veya daha fazla ay boyunca böbrek hasarı veya azalmış böbrek fonksiyonu varlığı olarak tanımlanmaktadır (1). Böbrek hasarı, görüntüleme çalışmaları veya böbrek biyopsisi ile saptanan patolojik anormallikleri, idrar sedimentindeki anormallikleri veya artmış idrar albümin atılım oranlarını ifade eder (9). Kronik böbrek hastalığı tanı kriterleri Tablo 2.1'de gösterilmiştir. KBH ilerleyici fonksiyon kaybı ile karakterizedir ve renal replasman tedavisine ihtiyaç duyulan son dönem böbrek yetmezliği ile sonuçlanabilir. Son dönem böbrek yetmezliği diyaliz veya renal transplantasyon ile tedavi ihtiyacı olması veya tGFH'nın 15 mL/dk/1.73 m²'den az olması, olarak tanımlanmaktadır (10).

Tablo 2.1. Kronik Böbrek Hastalığı Tanı Kriterleri(11)

KBH Kriterleri (Birisini en az 3 aydır olmalı)	
Böbrek Hasarının Belirtileri	<ul style="list-style-type: none"> • Albuminüri (AER \geq 30 mg/24sa; ACR \geq 30 mg/gr) • İdrar sedimentinde anormalliklerinin varlığı • Tübüler bozukluklara bağlı anormalliklerin varlığı • Histolojik olarak saptanmış anormalliklerin varlığı • Görüntülemeyle saptanmış yapısal anormalliklerin varlığı • Böbrek nakli yapılmış olma durumu
GFH azalması	GFH $<$ 60 ml/dk/1.73 m ²

KBH: Kronik böbrek hastalığı, **AER:** Albümin atılım oranı, **ACR:** Albümin-kreatinin oranı,

GFH: Glomerüler filtrasyon hızı

Diyabeti, hipertansiyonu, kardiyovasküler hastalığı (iskemik kalp hastalığı, kronik kalp yetmezliği, periferik vasküler hastalık veya serebral vasküler hastalık), renal sistemin yapısal hastalığı, tekrarlayan böbrek taşı veya prostat hipertrofisi, potansiyel böbrek tutulumu olan çoklu sistem tutulumu olan hastalıkları (örneğin; sistemik lupus eritematozus), gutu, ailede son dönem böbrek hastalığı (GFH kategorisi

G5) veya kalıtsal böbrek hastalığı öyküsü olan, hematüri veya proteinüri rastlantısal olarak tesbit edilen, daha önce akut böbrek hasarı geçiren bireylerin KBH yönünden GFH ve üriner albümin atılımı (UAE) ile değerlendirilmesi önerilmiştir (12).

'Kidney Disease Improving Global Outcomes' (KDIGO) 2012 kılavuzunda serum kreatinininden hesaplanan tahmini glomerüler filtrasyon hızı (GFH) (G kategorisi) ve albüminüri (A kategorisi) olmak üzere böbrek hasarı göstergelerine göre düzenleme yapılmıştır (11). Kronik böbrek hastalığı, glomerüler filtrasyon hızına göre altı evreye ayrılmıştır. Bunlar G1'den G5'e kadardır ve G3 evresi 3a ve 3b olmak üzere ikiye ayrılmıştır. Albuminüri durumuna göre de üç evre şeklinde (A1, A2, A3) sınıflandırılmıştır. G ve A kategorilerini esas alan KDIGO 2012 sınıflandırması Tablo 2.2'de gösterilmiştir(11).

Tablo 2.2. GFH ve Albüminüri Kategorilerine Göre KBH Prognozu:KDIGO 2012(11)

				Albümin Evreleri		
				A1	A2	A3
				Normal-Hafif Artmış	Orta derecede artmış	Ciddi derecede artmış
				<30mg/g	30-300 mg/g	>300 mg/g
GFH (ml/dk/1.73 m2)Evrelemesi ve	G1	Normal veya artma	≥90			
	G2	Hafif azalma	60-89			
	G3a	Hafif-orta azalma	45-59			
	G3b	Orta-ciddi azalma	30-44			
	G4	Ciddi azalma	15-29			
	G5	Böbrek Yetmezliği (Eğer diyalizle tedavi ediliyorsa D eklenir)	<15 (Veya diyaliz)			

GFH: Glomerüler Filtrasyon Hızı

Yeşil: düşük risk (başka böbrek hastalığı belirteci yoksa KBH yok); **Sarı:** orta derecede artmış risk;

Turuncu: yüksek risk; **Kırmızı:** çok yüksek risk.

2.1.2. Epidemiyolojisi

KBH'nin erken dönemlerde asemptomatik olabilmesi nedeniyle KBH'nin gerçek insidansını ve prevalansını belirlemek zordur (9). Dünyanın farklı yerlerinden elde edilen veriler, KBH prevalansının %10-16 arasında olduğunu göstermektedir, ancak GFH ve AER kategorisine göre dağılımına ilişkin bilgiler yetersizdir (2). Türk Nefroloji Derneği tarafından gerçekleştirilen CREDIT çalışması ile Türkiye'deki genel erişkin popülasyon da KBH prevalansı %15,7 bulunmuştur. Buna göre ülkemizde her 6-7 yetişkinden birinde çeşitli evrelerde böbrek hastalığı mevcuttur. Düşük GFH (<60 ml/dk) olan hasta oranı ise %5.1 olup her 20 yetişkinin birisinde kritik düzeyde KBH olduğu saptanmıştır (13).

2.1.3. Etiyolojisi

KBH oluşumuna neden olan birden fazla etyoloji vardır. KBH sürecinin değerlendirilmesinde altta yatan nedenin saptanması olası tedavi seçeneklerini uygulamak açısından önem taşımaktadır. KBH sürecinde altta yatan neden prerenal, intrinsik renal (damarların, glomerüllerin veya interstisyum tübüllerinin patolojisi) veya postrenal (obstrüktif) olmak üzere üç farklı sebepten dolayı olabilir (9). Diyabet ve hipertansiyon, tüm yüksek gelirli ve orta gelirli ülkelerde ve ayrıca birçok düşük gelirli ülkede KBH'nin ana nedenidir (14). Diyabet ve hipertansiyon dışında glomerulonefrit, renovasküler hastalık, böbreğin yapısal ve kistik hastalıkları, ürolojik nedenlerde KBH'ya neden olabilmektedir. Tablo 2.3'de KDIGO kılavuzunda belirtilen KBH patolojik-anatomik bulguların böbrek içindeki lokalizasyonu ve sistemik bir hastalığın olup olmadığının temelinde KBH'nın sınıflandırılması gösterilmiştir (11).

Tablo 2.3. KBH patolojik-anatomik bulguların böbrek içindeki lokalizasyonu ve sistemik bir hastalığın olup olmadığının temelinde KBH'nın sınıflandırılması (11)

	Böbreği etkileyen sistemik hastalıkların örnekleri	Primer böbrek hastalığı örnekleri (böbreği etkileyen sistemik hastalık yok)
Glomerüler hastalıklar	Diyabet, sistemik otoimmün hastalıklar, sistemik enfeksiyonlar, ilaçlar, neoplaziler (amiloidoz dahil)	Diffüz, fokal ya da kresentrik proliferatif GN, FSGS, membranöz nefropati, MDH
Tübülointerstisyel hastalıkları	Sistemik enfeksiyonlar, sistemik otoimmün hastalıklar, sarkoidoz, ilaçlar, ürik asit, çevresel toksinler (kurşun, aristoloşik asit), neoplazi (myleom)	İYE, taşlar, obstrüksiyon
Vasküler hastalıklar	Ateroskleroz, hipertansiyon, iskemi, kolesterol embolisi, sistemik vaskülitler, trombotik mikroanjyopati, sistemik skleroz	ANCA ilişkili böbreğe sınırlı vaskülit, fibromusküler displazi
Kistik ve konjenital hastalıklar	PKBH, Alport sendromu, Fabry hastalığı	Renal displazi, medüller kistik hastalık, podositopatiler

GN: Glomerülo nefrit, FSGS: Fokal segmental glomerülosklerozis, MDH: Minimal değişim hastalığı, İYE: İdrar yolu enfeksiyonu, ANCA: Antinötrofil sitoplazmik antikorlar, PKBH: Polikistik böbrek hastalığı

2.1.4. Klinik

KBH'nin farklı evrelerinde birbirinden farklı semptomlar görülmektedir. Bunlar mide bulantısı, kusma, iştah kaybı, yorgunluk, halsizlik, uyku bozukluğu, idrar çıkışında azalma, kas seğirmeleri ve krampları, ayak bileklerinin şişmesi, kaşıntı, üremik perikardite bağlı göğüs ağrısı, sıvı yüklenmesinden kaynaklanan pulmoner ödem nedeniyle nefes darlığı olabilir (9). KBH'nin diğer kronik hastalıklarla ve mortaliteyle etkileşimi, KBH'nin komplikasyonlarıyla iç içedir(14).

KBH seyrinde GFH düşmesine bağlı temelde üç ana komplikasyon görülmektedir. Bunlar azalan böbrek fonksiyonuna bağlı oluşabilecek ilaç toksisitesi, azalmış endokrin ve metabolik fonksiyondan dolayı oluşabilecek sorunlar ve artan

kardiyovasküler hastalık (KVH) riskidir (2). KBH, KVH için önemli bir risk faktörüdür ve KBH'nin şiddeti arttıkça risk artar (9). KBH takibinde hipervolemi, hiperkalemi, metabolik asidoz, elektrolit bozuklukları, hipertansiyon, anemi, mineral ve kemik bozuklukları gibi farklı komplikasyonlar görülebilir (15). Bu komplikasyonlar spesifik değerlendirme ve tedavi yaklaşımı gerektirmektedir. KBH'sı olan kişilerin izlenmesi ileride renal replasman tedavisine ihtiyacı olacak olan hastaları belirlemek ve KBH süreci boyunca oluşabilecek komplikasyonların erken dönemde tanı konulması ve tedavisinin yapılması açısından önemlidir.

2.1.5. Takip ve Tedavi

KBH tedavisi öncelikli olarak KBH'ye neden olan hastalığın tedavisinin yapılması ve bu sürecin böbreğe olan hasarını en aza indirmek amacıyla oluşan komplikasyonların tedavi edilmesinden oluşur. Kronik böbrek hastalığı sürecinde yapılan tedaviler KBH'nın ilerlemesini yavaşlatabilir, yaşam kalitesini iyileştirebilir, azalmış GFH'nin oluşan komplikasyonlarını, kardiyovasküler hastalık riskini azaltabilir ve sağkalım üzerine olumlu etkileri olabilir (10). KBH olan hasta grubunun takibinde KBH'nın ilerlemesine neden olacak hipertansiyon, proteinüri, metabolik asidoz ve hiperlipidemi gibi durumlar değerlendirilmeli ve tedavi edilmelidir (9).

KBH hastalarının takibinde gerekli olduğu aşamalarda renal replasman tedavisinin hazırlıklarına başlanmalıdır. Renal replasman tedavisi seçenekleri arasında hemodiyaliz, periton diyalizi ve böbrek nakli mevcuttur. Bazı vakalarda tedavi ile kronik böbrek hastalarında böbrek hasarı kısmen geriler ve fonksiyonda iyileşme görülebilir (2). Buna örnek olarak glomerulonefrit hastalarında immunsupresif tedavi verilmesiyle böbrek fonksiyonlarında iyileşme görülmesi verilebilir.

2.2. Kronik Böbrek Hastalığı ve Anemi

KBH artmış morbidite ve mortalite ile ilişkilidir. Bu hastalar KBH ile ilgili birçok tıbbi sorunla karşı karşıyadır. Bu hasta grubunun karşı karşıya olduğu önemli tıbbi sorunlardan biri de, sıklıkla KBH seyrinin erken dönemlerinden itibaren gelişen ve ilerledikçe yaşam kalitesinde azalmaya neden olan anemidir (16). Kronik böbrek

hastalığında görülen anemi, mortalite için bağımsız bir risk faktörüdür (3). KBH seyrinde GFH kötüleştiğinde anemi daha şiddetli hale gelir (17).

Aneminin KBH'li hastalar üzerinde birden fazla etkisi mevcuttur. En yaygın semptomlar yorgunluk, halsizlik, baş dönmesi, nefes darlığı ve azalan iyilik halidir. Bu semptomlar genellikle Hemogloblin (Hb) 10 g/dL 'dan düşük olduğunda ortaya çıkar (16). Hb seviyeleri düştükçe semptomlar şiddetli hale gelir (16). KBH'li hastalarda gözlenen anemi kardiyovasküler morbidite ve mortalite oranına da katkıda bulunur (16). Kötüleşen anemi, kötüleşen KBH ve kötüleşen konjestif kalp yetmezliği (KKY) üçlüsü, kardiyorenal anemi sendromu olarak adlandırılan bir kısır döngü yaratır (18). Bu nedenle, kalp yetmezliği olan hastalarda anemi tedavisi, döngüyü kesintiye uğratarak kardiyak komplikasyonların azalmasına neden olmakla birlikte KBH progresyon hızının da azalmasını sağlar (18). Koroner arter hastalığı olan hastalarda anemi, azalmış miyokardiyal oksijen iletimi nedeniyle anginal semptomların kötüleşmesine neden olabilir (16). Anemi nedeniyle azalan periferik oksijen sunumu ayrıca periferik vazodilatasyona, artmış sempatik sinir sistemi aktivitesine, artmış kalp atış hızına ve atım hacmine neden olur ve tüm bunların sonucunda sol ventrikül hipertrofisine yol açar (16).

Anemiye kronik böbrek hastalığına bağlamadan önce, anemiye katkıda bulunabilecek herhangi bir geri dönüşümlü süreci araştırmak için kapsamlı bir değerlendirme yapılmalıdır (19). Kronik böbrek hastalarında anemi mevcut olduğunda demir eksikliği ve aneminin diğer dışlanabilir nedenleri yönünden taranması gerektiği bilinmektedir. Ancak günlük pratikte bunun ne kadar sıklıkla yapıldığı yönünde yetersiz veri mevcuttur. Amerika Birleşik Devletleri'nde 5 milyondan fazla hasta üzerinden yapılan bir çalışmada anemisi olan hastalarda demir ve B 12 vitamini düzeylerinin çok az tetkik edildiği belirtilmiştir. Anemisi olan tüm erkeklerde sırasıyla %15,6'sında ve %11,7'sinde demir ve B12 vitamini düzeyleri mevcut iken kadınlarda bu oranlar sırasıyla %19,6 ve %13,9 olarak saptanmıştır (20). Bu çalışmada demir düzeyi tetkik edilen hastalar arasında düşük demir testi sonuçları oldukça yaygın olarak gözlenmiştir(20). Anemisi olan erkekler ve kadınlarda demir düzeyi tetkik edilen hasta grubunda düşük demir testi sırasıyla %60,4 ve %81,3 olarak gözlenmiştir (20).

2.2.1. Kronik Böbrek Hastalığında Aneminin Değerlendirmesi

KDIGO (*Kidney disease improving global outcomes*) kılavuzuna göre KBH tanısı olan erişkinlerde hemoglobin konsantrasyonu erkeklerde $<13,0$ g/dL ve kadınlarda $<12,0$ g/dL olduğunda anemi teşhisi konulmaktadır (21). KDIGO'nun kronik böbrek hastalarında anemi yönetimini anlatan kılavuzunda kronik böbrek hastalığı ve anemisi olan hastalarda (yaş ve KBH evresinden bağımsız olarak), aneminin ilk değerlendirmesinde tam kan sayımı testleri, mutlak retikülosit sayısı, serum ferritin seviyesi, serum transferrin doygunluğu (TSAT), serum vitamin B12 vitamini ve folat düzeylerinin ölçülmesi önerilmektedir (21). Anemiye katkıda bulunan herhangi bir geri dönüşümlü süreci belirlemek için anemi, KBH evresinden bağımsız olarak değerlendirilmelidir (21).

Böbrek hastalığının ilerlemesiyle birlikte, Evre 5 KBH olan hastaların hemen hemen hepsinde anemi görülmektedir (17). Bu nedenle, demir uygulaması, ESA ve hatta transfüzyon gerektirebilecek KBH hastalarını belirlemek için KDIGO kılavuzunda hasta gruplarına göre farklı hemoglobin izlem süreleri önerilmiştir (21). Kılavuza göre anemi için test sıklığı; anemisi olmayan KBH hastaları için klinik olarak endike olduğunda ve KBH evre 3 olan hastalarda en az yılda bir, KBH evre 4-evre 5 (diyalize girmeyen) olan hastalarda yılda en az iki kez, KBH evre 5 (hemodiyaliz ve periton diyalizine giren) hastalarda en az 3 ayda bir hemoglobin ölçümü önerilmektedir (21). Eritropoezi uyaran ajanlar (ESA) ile tedavi edilmeyen anemisi olan KBH hastaları için, klinik olarak endike olduğunda ve KBH evre 3–5 (diyalize girmeyen) ve KBH evre 5 (periton diyalizi) hastalarında en az her 3 ayda bir, KBH evre 5 hemodiyalize giren hastalarında en az ayda bir hemoglobin ölçümü önerilmektedir (21). Tüm hastalarda olduğu gibi, büyük bir cerrahi işlem varlığında , hastaneye yatış veya kanama olması gibi klinik olarak endikasyon oluşması halinde hemoglobin ölçümü önerilmektedir(21).

KBH anemisi hipoproliferatiftir ve genel olarak normokrom ve normositerdir (22). Kronik böbrek hastalığı anemisi, göreceli eritropoetin (EPO) eksikliğine, üreminin neden olduğu eritropoez inhibitörlerine, eritrositlerin kısalmış yaşam süresine ve düzensiz demir homeostazi ile ilişkilendirilebilecek çok faktörlü bir süreçte sahiptir (17).

Aneminin değerlendirilmesinde Hb konsantrasyonuna ek olarak, tam kan sayımında mevcut olan diğer sonuçlar klinik olarak ek bilgiler verebilir. KDIGO'ya göre folat veya vitamin B12 eksiklikleri makrositozu neden olabilirken, demir eksikliği veya kalıtsal hemoglobin oluşumu bozuklukları mikrositoz oluşturabilir (21). Demir eksikliği, özellikle uzun süredir devam ediyorsa, hipokromi ile ilişkilidir (21). Lökopeni veya trombositopeni ile birlikte makrositoz, toksinlerin, beslenme eksikliğinin (B12 vitamini veya folat eksikliği) veya miyelodisplazinin neden olduğu bir hematopoez bozukluğunu düşündürür. Bu bulgular mevcut olduğunda, daha ileri tanısal değerlendirmeler yapılabilir (21).

KBH hastalarında anemi değerlendirilmesi yapılırken eritropoietin düzeyleri ölçümü yaygın olarak uygulanmamaktadır (23). Aslında, böbrek yetmezliği olan hastalarda "göreceli eritropoietin eksikliği" olabilir, yani "normal" eritropoietin seviyeleri aneminin derecesi göz önüne alındığında aslında çok düşüktür (19). Bu nedenlerle "yetersiz" sayılabilecek ya da renal anemiyi tanımlayabilecek bir eritropoietin düzeyi yoktur. EPO konsantrasyonlarının aneminin ciddiyetine ve böbrek fonksiyonuna göre değerlendirilmesi gerekir (23). Renal aneminin değerlendirilmesinde eritropoietin düzeylerinin ölçülmesi rutin olarak önerilmemektedir (19).

Toplam demir bağlama kapasitesi (TDBK), dolaşımdaki transferrin seviyesinin fonksiyonel bir ölçümüdür. Serum demiri ve TDBK, transferin satürasyonu (TSAT) hesaplamak için kullanılır (24). Serum ferritini normal koşullar altında vücudun demir depolarını yansıtan plazmadaki proteindir. Bununla birlikte, ferritin seviyesi değişkendir ve inflamasyon veya hepatoselüler hasar durumunda artmaktadır, bu da ferritin seviyelerinin yorumlanmasını problemlile hale getirir (24). Enflamasyon dışlanabiliyorsa, ferritin düzeyi demir depolarının uygun bir yansımasıdır. Düşük serum ferritini ile birlikte düşük TSAT, demir eksikliği tanısını doğrulamaktadır (24).

2.2.3. Kronik Böbrek Hastalığında Aneminin Etyolojisi

Kronik böbrek hastalığı anemisi, çok faktörlü bir kökene sahiptir. Yaygın olarak kabul edilen etiyoloji, kırmızı kan hücresi üretimini uyarmaktan sorumlu

hormon olan eritropoietinin renal üretimini azalmasıdır (17). Diğer mekanizmalar arasında üremi, folat ve B12 vitamini eksikliği, demir eksikliği, işlevsiz trombositlere bağlı kanama ve nadiren hemodiyalizden kan kaybı yer alır (17).

KBH hastalarında KBH ile ilişkili anemi dışında en sık karşılaşılan geri dönüşümlü anemi nedeni demir eksikliği anemisi'dir. Demir, insan metabolizmasında hayati bir elementtir. Demirin hücre sel solunumun yanı sıra oksijen taşınması ve depolanmasında önemli bir rolü vardır (5). Demir, enzimatik süreçler, DNA sentezi, oksijen taşınması ve mitokondriyal enerji üretimi dahil ancak bunlarla sınırlı olmamak üzere çeşitli hücre sel işlevler için gereklidir (25). Bununla birlikte, aşırı miktarda demir, sonuçta ortaya çıkan oksidatif stres, DNA hasarı ve lipid peroksidasyonu ve ferroptozun güçlenmesi ile reaktif oksijen türlerinin oluşumu yoluyla zararlı olabilir (26). Azalan demir emilimi ve artan demir kayıplarının birleşimi nedeniyle, hem diyalize girmeyen hem de diyalize bağımlı olan KBH hastalarında demir eksikliği yaygındır (5).

KBH olan bireylerde demir eksikliği anemisi fonksiyonel demir eksikliğinden veya mutlak demir eksikliğinden kaynaklanabilir. KBH hastalarında mutlak demir eksikliği yaygın olarak TSAT \leq 20 ve serum ferritin konsantrasyonu prediyaliz ve periton diyalizi hastalarında \leq 100 ng/mL veya hemodiyaliz hastalarında \leq 200 ng/mL olduğunda tanımlanır (5). Mutlak demir eksikliği, kemik iliği, karaciğer ve dalakta demir depolarının ciddi şekilde azalması olarak tanımlanır (24). Demir depolarının azalmasıyla beraber eritrosit üretimi sınırlanmış olur (27). Mutlak demir eksikliğine katkıda bulunan faktörler, KBH hastalarında azalmış gastrointestinal absorpsiyonu ve artan kan kaybını (örneğin; üremi nin neden olduğu trombosit disfonksiyonu ve seri kan alımlarından kaynaklanan iatrojenik kayıp veya diyaliz sırasında oluşan kayıplar) içerir (27). Fonksiyonel demir eksikliği ise, eritropoez için eritroid prekürsörlerine dahil edilemeyen normal veya artmış toplam vücut demir depoları olarak tanımlanır (24). Fonksiyonel demir eksikliğine katkıda bulunan faktörler, kronik enflamasyon ve KBH'de görülen zayıf hepsidin klirensidir (28). Fonksiyonel demir eksikliği, esas olarak, eritropoez için retikuloendotelial hücrelerden ve hepatositlerden demir depolarını alma yeteneğini azaltan hepsidin düzeylerinin artmasından kaynaklanır (5). Demir metabolizmasının regülasyonuna başlıca, karaciğer tarafından sentezlenen ve

salgılanan küçük bir peptit hormonu (25 amino asit) olan hepsidin aracılık eder (26). Hepsidin, karaciğer tarafından üretilen ve salgılanan bir hormondur ve retikuloendotelyal makrofajlardan ve hepatositlerden plazmaya demir salınımını inhibe eder (29). Hepsidin, enterositlerin, retikuloendotelyal hücrelerin ve hepatositlerin bazal membranında bulunan demir taşıyıcı ferroportine bağlanarak demir taşınmasını engeller. Sonuç olarak, hepsidin varlığında, retikuloendotelyal hücrelerden demir emilmez veya geri dönüştürülmez ve dolaşımdaki demir seviyeleri azalır (25). Hepsidin küçük bir hormon peptidi olduğu için böbrek tarafından süzülür ve parçalanır (25). Hepsidin seviyeleri, KBH da artar ve glomerüler filtrasyon hızı (GFH) ile negatif korelasyon gösterir (30).

2.2.4. Kronik Böbrek Hastalığında Anemi Tedavi ve Yönetimi

Anemi, KBH hastalarında sık görülen bir sorundur ve insidansı, glomerüler filtrasyon hızı düştükçe artar (16). Aneminin tedavi edilmemesinin hastanın yaşam kalitesi üzerinde olumsuz sonuçları vardır. KBH hastalarında oluşan aneminin birden fazla nedeni olabilir. Gerekli etyolojik değerlendirmeler yapıldıktan sonra uygun tedavi verilmelidir. KBH anemisine yönelik mevcut tedaviler arasında demir replasmanı, eritropoez uyarıcı ajanlar (ESA) veya kırmızı kan hücresi transfüzyonları yer alır (31).

Demir eksikliği, KBH hastalarında yaygın ve tedavi edilebilir bir anemi nedenidir (27). Demir tedavisi oral veya intravenöz olarak verilebilir. KDIGO kılavuzlarına göre, demir veya ESA tedavisi almayan KBH ve anemisi olan yetişkinler için iv demir tedavisi verilmesi önerilir. Ancak alternatif olarak diyalize girmeyen KBH olanlara 1 ila 3 aylık oral demir tedavisi denemesi önerilir (21). Kronik böbrek hastalığı olan ve diyalize girmeyen erişkin hastalarda transferrin saturasyonunu %20'nin üzerinde ve ferritini 100 ng/mL'nin üzerinde tutmak için demir verilmelidir (19).

KBH'da anemi tedavisinin bir diğer seçeneği de ESA tedavisidir. ESA tedavisine başlanmadan önce aneminin olası diğer nedenlerinin değerlendirilmesi gerekir. İlk EPO analogu epoetin α ve kısa bir süre sonra üretilen epoetin β 'dir (32). Hücre kültürlerinde rekombinant DNA teknolojisi ile üretilir. Darbepoetin alfa

ve metoksi polietilen glikol-epoetin beta ise daha sonra geliştirilmiş olup daha uzun yarı ömüre sahiptirler (32). ESA tedavisi sırasında hedeflenen Hb konsantrasyonu hala tartışmalıdır (32). Mevcut olan kanıtlar, Hb düzeylerinin 10 g/dL'den daha düşük olduğunda aneminin düzeltilmesinde açık bir fayda olduğunu ancak Hb 13 g/dl'yi aştığında riskin arttığını göstermektedir (32). Bu nedenle Hb hedefinin, 10 ile 12 g/dl arasında bir yerde olduğu yönünde değerlendirmeler mevcuttur (32). Hb hedefinin hastanın risklerine, temel koşullarına ve tercihlerine göre bireyselleştirilmesi tavsiye edilir (32). KDIGO kılavuzuna göre ESA tedavisi başlarken ve tedaviye devam ederken azalan transfüzyon ihtiyacı, anemi semptomlarının düzelmesi gibi faydalar ile beraber EPO tedavisine bağlı oluşabilecek inme, vasküler erişim yolu kaybı ve hipertansiyon gibi riskleri dengelemek gerekir (21). Diyalize girmeyen kronik böbrek hastalarında hemoglobin düzeyi 10 g/dL'nin üzerinde ise ESA tedavisine başlanmamalıdır (19). ESA'lar transfüzyon ihtiyacını azaltarak immünolojik sensitizasyon, enfeksiyonlar ve aşırı demir yüklenmesi risklerini azaltır (16). Sistemik bir literatür derlemesinde diyalize girmeyen KBH ve anemisi olan hastaların tedavi edilmemesi daha yüksek maliyetlerle sonuçlanmış ve daha kötü yaşam kalitesi ile ilişkilendirilmiştir; bu da tedavi ihtiyacını vurgulamaktadır (31).

Anemi KBH olan hastalarda sık görülen bir komplikasyondur ve morbidite, mortalite ve yaşam kalitesinin bozulması için bir risk faktörüdür. Bu sebeplerden dolayı KBH hastalığında aneminin erken teşhis edilmesi, etyolojisine yönelik değerlendirmelerde bulunması ve tedavisi önemlidir. KBH'de görülen aneminin gerçek hayatta klinik yönetiminde bölgesel eşitsizlikler mevcuttur (31). Uluslararası bir çalışmada nefroloji kliniklerinde tedavi gören diyaliz dışı KBH hastalarında anemi yönetimine ilişkin anemi ve demir eksikliği prevalansında, anemi izleme ve tedavi sıklığında klinik ve ülke düzeyinde önemli farklılıklar tespit edilmiştir (33). Gerçek hayattaki klinik uygulamada KBH anemisi olan hastaların tedavi etme fırsatlarını belirlemek için diyalize bağımlı olmayan KBH hastalarında anemi yükünün, yönetiminin ve sonuçlarının daha iyi anlaşılması gerekmektedir.

3. YÖNTEM & GEREÇLER

3.1. Çalışma Grubu

Bu çalışma tek merkezli, gözlemsel-tanımlayıcı retrospektif bir çalışmadır. Araştırma Hacettepe Üniversitesi Tıp Fakültesi Hastanesi Nefroloji Bilim Dalında yürütülmüştür. Araştırma 1 Mart 2023– 10 Eylül 2023 tarihleri arasında yapılmıştır.

Çalışmaya dahil edilme kriterleri;

- 01.01.2014-31.12.2018 tarihleri arasında İç Hastalıkları Anabilim Dalı, Nefroloji Bilim Dalı polikliniğine başvurması
- 18 yaş ve üstü olması
- KBH tanı kodu (N.18) alması
- GFH<60 mL/dk/1.73m² olması
- Hastanın bu tarihler arasındaki ilk başvurusunda anemisi olması (erkekler için hemoglobin<13 g/dL kadınlar için hemoglobin<12 g/dL)

Çalışmadan dışlama kriterleri;

- Renal transplantasyon olan hastalar
- Gebeler
- Aktif enfeksiyonu olanlar
- Kanser hastalığı olanlar olanlar
- Hematolojik hastalığı olanlar
- İlk başvurusunda hemoglobin değeri görülmeyen hastalar
- Diyalize giren hastalar

3.2. Çalışma Protokülü

Araştırma kriterleri neticesinde, araştırmaya dahil edilmeye uygun olan hastaların ilk başvuruda ve son başvuruda Ek.1'deki veri toplama formunda yer alan bilgileri toplanmıştır.

Araştırmaya dahil edilecek olan hastalardan Hacettepe Üniversitesi Hastaneleri Elektronik Hasta takip programı (Nucleus) üzerinden; yaş, cinsiyet, KBH nedeni [Diyabet, hipertansiyon, glomerülonefrit, ürolojik nedenler, polikistik böbrek hastalığı, amiloidoz, sistemik lupus eritematozus, etyolojisi belirsiz olanlar(etyolojisi kaydedilmemiş olanlar ve etyolojisi bilinmeyenler), diğer nedenler], KBH'ya eşlik eden komorbid hastalıkları (diyabet, hipertansiyon, kardiyovasküler hastalık), ilk başvuru ve son başvurdaki KBH evresi, ilk başvurudaki ve son poliklinik başvurusundaki hemoglobin, ferritin, demir, demir bağlama, transferin saturasyonu, vitamin B12 değeri, folik asit düzeyi, retikülosit sayımı, lökosit sayısı, trombosit sayısı, ortalama eritrosit hacimleri (MCV), serum albümin düzeyi, C-reaktif protein(CRP), parathormon, spot idrar proteini, 24 saatlik idrardan protein/kreatinin oranı, spot idrardan albümin/kreatin düzeyleri değerlendirilmiştir. Hastaların poliklinik izlemi sürecinde rutin diyaliz programına dahil olup olmadığı, renal transplantasyon yapıp yapılmadığı, kardiyovasküler olay geçirip geçirmediği ve sağkalım durumu değerlendirilmiştir. Anemi tedavisi için vitamin B12, folik asit, demir tedavisi [intravenöz (IV) veya oral], ESA tedavisi alıp almama durumu değerlendirilmiştir. Anjiyotensin dönüştürücü enzim (ACE) inhibitörleri ve anjiyotensin reseptör blokerleri (ARB), sodyum glukoz ko-transporter-2 (SGLT-2) inhibitörü kullanıp kullanmama durumu kayıt altına alınmıştır.

Hastalar hemoglobin değerlerine göre anemi derecesini belirlemek üzere hemoglobin (g/dL) <10, 10 -11,9 ve 12-12,9 olmak üzere 3 gruba ayrılmıştır. Hastaların ilk ve son başvurdaki KBH evreleri KDIGO kılavuzuna uygun şekilde KBH Evre 3-4-5 olarak sınıflandırılmıştır. Hastaların CRP değerleri <1 mg/dL düşük CRP düzeyi, ≥ 1 mg/dL yüksek CRP düzeyi olarak sınıflandırılmıştır. Hastaların MCV değerleri <80 fL $80 \leq \text{MCV} < 100$ fL ve $\text{MCV} \geq 100$ fL olmak üzere 3 gruba ayrılmıştır. Albüminüri değerlendirmesi için Albumin/Kreatinin oranı (mg/g kreatinin) <30, $30 \leq \text{Albumin/Kreatinin oranı (mg/g kreatinin)} < 300$ ve Albumin/Kreatinin Oranı (mg/g kreatinin) ≥ 300 olmak üzere 3 gruba ayrılmıştır. B12 değeri <200 ng/L olan grup B12 eksikliği, folik asit değeri <2 ng/L folik asit eksikliği olan grup olarak değerlendirilmiştir.

Hastaların proteinürisi spot idrar protein/kreatinin oranı veya 24 saatlik idrar protein miktarı ile değerlendirilmiştir. Proteinüri değerlendirilmesi 24 saatlik idrardan bakılan proteinüri miktarı proteinüri <300 , $300 - 3000$ ve ≥ 3000 mg/gün olarak üç grupta değerlendirilmiştir. Spot idrardan bakılan protein/kreatinin oranı <300 , $300 - 3000$, ≥ 3000 mg/kreatinin olarak üçer gruba ayrılmıştır. Daha sonra analiz kolaylığı sağlamak için ikisi bir arada şöyle sınıflandırılmıştır. 1.grup [protein (mg/gün), <300 spot idrar protein (mg/kreatinin) <300], 2.grup [$300 \leq$ protein (mg/gün) <3000 , $300 \leq$ protein (mg/kreatinin) <3000] ve 3.grup [protein (mg/kreatinin) ≥ 3000 , protein (mg/gün) ≥ 3000] olmak üzere 3 grupta değerlendirilmiştir.

Hastalar poliklinik ilk başvuru yaşlarına göre 18-44, 45-64, 65-84 ve 85 yaşından büyük olmak üzere dört gruba ayrılmıştır. Hastalardan ferritin <100 $\mu\text{g/dL}$ ve transferin satürasyonu $<20\%$ olanlar ‘mutlak demir eksikliği anemisi’, ferritin ≥ 100 $\mu\text{g/dL}$, transferrin satürasyonu $<20\%$ olanlar ‘fonksiyonel demir eksikliği anemisi’ olarak değerlendirilmiştir. İntavenöz (IV) demir, oral demir, ESA (Eritropoezi uyaran ajanlar), folik asit, vitamin b12’den herhangi birini veya birden fazlasını tedavi olarak alan hastalar anemi tedavisi almış olarak gruplandırılmıştır. IV demir ve/veya oral demir’den herhangi birini alan hastalar demir tedavisi almış olarak gruplandırılmıştır. Hb <10 g/dL, ferritin ≥ 100 olan grup ESA tedavisi adayı olarak belirlenmiştir. İzlemede diyalize girme ve/veya renal transplantasyon yapılması renal olay geçirme olarak tanımlanmıştır.

3.3. Etik Kurul Onayı

Bu çalışma için Hacettepe Üniversitesi Tıp Fakültesi Girişimsel Olmayan Klinik Araştırmalar Etik Kurulu’ndan GO 23/127 proje numarasıyla 21.02.2023 tarihinde onay alınmıştır.

3.4. İstatistiksel Analiz

Araştırmada elde edilen veriler, SPSS v.23 istatistik programı ile değerlendirilmiş, tablo ve grafikler oluşturulmuştur. Araştırma bulgularının analizinde tanımlayıcı özellikleri incelemek amacıyla yüzde dağılımları alınmış, sürekli değişken

karakterindeki verilerin merkezi eğilim ve yaygınlık ölçütleri (ortalama, ortanca, standart sapma, 1. ve 3. çeyreklikler) hesaplanmıştır.

Yapılan ileri analizlerde istatistiksel anlamlılık değeri %95 güven aralığında $p < 0,05$ olarak kabul edilmiştir. Kategorik değişkenlerin karşılaştırılmasında ki-kare testi (Pearson testi) kullanılmıştır. Ki-kare testi sonrası farkın hangi grup/gruplardan kaynaklandığını ortaya koymak için ikili karşılaştırmalar yapılmış ve Tip 1 (alfa) hatayı önlemek için Bonferroni düzeltmesiyle grup sayısına bağlı olarak yeni p değerine göre anlamlılık bakılmıştır.

Sürekli değişkenlerin normal dağılıma uygunluğu Shapiro Wilk testi ile değerlendirilmiş, normal dağılıma uymayan iki gruplu sayısal verilerin karşılaştırılması için Mann Whitney U, ikiden fazla grubun karşılaştırılmasında Kruskal Wallis testi kullanılmıştır. Kruskal Wallis testi sonrası farkın hangi grup/gruplardan kaynaklandığını ortaya koymak için Mann Whitney U testi ile ikili karşılaştırmalar yapılmış ve Bonferroni düzeltmesiyle grup sayısına bağlı olarak yeni p değerine göre anlamlılık bakılmıştır.

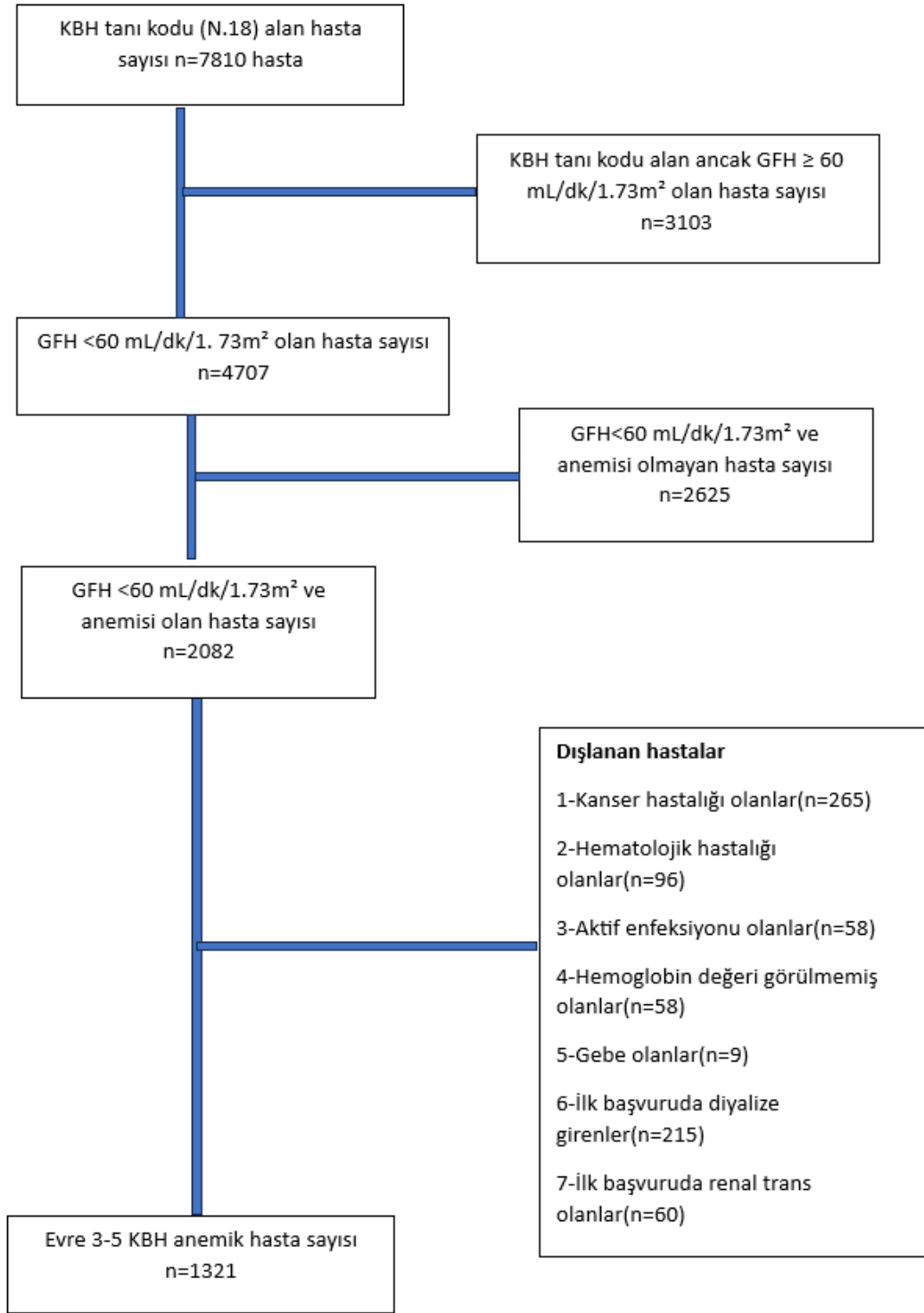
Hastaların sağ kalım durumlarını etkileyen faktörlerin belirlenmesinde Kaplan Meier yöntemi kullanılmış ve genel sağ kalım fonksiyon grafikleri sunulmuştur. Sağ kalım analizinde sayı, yüzde dağılımları, 1-3-5 yıllık sağ kalım değerleri ve Log Rank (Mantel-Cox) – p değerleri sunulmuş ve anlamlılık $p < 0,05$ olarak kabul edilmiştir.

4. BULGULAR

Çalışmamıza KBH Evre 3-5 ve anemisi olan 2082 hasta dahil edilmiştir. Bu hastaların 265 tanesi kanser tanısı olması, 96 tanesi hematolojik hastalık olması, 9 tanesi gebe olması, 58 tanesinde aktif enfeksiyon olması, 58 tanesi ilk başvuruda hemoglobin değerinin olmaması, 215 tanesi ilk başvuruda diyalize giriyor olması, 60 tanesi ilk başvuruda renal trans olması nedeniyle dışlanarak analize 1321 hasta ile devam edilmiştir. Çalışmanın hasta akış şeması Şekil 4.1'de gösterilmiştir.

4.1. Araştırma Grubundaki Tüm Hastaların Tanımlayıcı ve Karşılaştırmalı Bulguları

Hastaların bazı sosyodemografik, klinik özellikleri ve tedavi durumları Tablo 4.1'de verilmiştir. Hastaların %50,4'ü (n=674) erkek ve yaş ortalaması 58,96±17,13 yıldır. Hastaların %40,9'u (n=540) başlangıç da Evre 3 KBH'dır. Hastaların KBH olma nedenlerine bakıldığında; %32,8'inde (n=433) diabetes mellitus, %22,4'ünde (n=296) hipertansiyon, %11,3'ünde (n=149) glomerülonefrit nedenli KBH gelişmiştir. Hastaların %62,8'inin (n=829) hemoglobin değeri 10-11,9 g/dL aralığındadır ve hastaların %82,8'i (n=1094) normositer anemi ($80 \leq MCV < 100$ fL) tanısı almıştır. Hastaların %40,6'sı (n=536) en az bir anemi tedavisi almıştır. Hastaların %5,8'i mutlak demir eksikliği anemisine (ferritin<100 µg/dL ve transferin satürasyonu<%20) sahiptir. Hastaların takipleri boyunca herhangi bir dönemde %56,9'u (n=751) anjiyotensin dönüştürücü enzim inhibitörleri / anjiyotensin reseptör blokerleri (ACE-I/ARB) kullanırken %0,8'i (n=11) sodyum-glikoz cotransporter-2 inhibitörleri (SGLT2 inhibitörü) kullanmaktadır.



Şekil 4.1. Hasta seçimi akış şeması

Tablo 4.1. Hastaların bazı sosyodemografik, klinik özellikleri ve tedavi alma durumları

Özellik (n=1321)	n	%
Cinsiyet		
Erkek	666	50,4
Kadın	655	49,6
Yaş Grupları		
18-44	274	20,7
44-64	498	37,7
65-84	496	37,5
>85	53	4
Yaş		
Ortalama±standart sapma= 58,9±17,1 Ortanca=60,9 1. çeyrek=47,8 3. çeyrek=72,5		
KBH Evreleri		
Evre 3	540	40,9
Evre 4	398	30,1
Evre 5	383	29,0
KBH nedenleri		
Diabetes Mellitus	433	32,8
Hipertansiyon	296	22,4
Glomerülonefrit	149	11,3
Ürolojik nedenler	86	6,5
Otozomal Dominant Polikistik Böbrek Hastalığı	52	3,9
Amiloidoz	27	2,0
Sistemik lupus eritamatozus	22	1,7
Etiyoloji belirsiz	210	15,9
Diğer	46	3,5
Anemi grubu (Hb)		
<10 g/dL	295	22,3
10-11,9 g/dL	829	62,8
12-12,9 g/dL	197	14,9
Anemi sınıflandırması		
Mikrositer anemi (MCV <80 fL)	218	16,5
Normositer anemi (80 ≤ MCV <100 fL)	1094	82,8
Makrositer (MCV ≥100 fL)	9	0,7
Anemi tedavisi		
Almamış	785	59,4
Almış*	536	40,6
Oral demir	387	72,2
IV demir	160	29,8
ESA	110	20,5
B12	108	20,1
Folik asit	41	7,6
Ek hastalık		
Yok	118	8,9
Bilinmiyor	72	5,5
Var	1131**	85,6
Hipertansiyon	1021	90,2
Diabetes Mellitus	502	44,3
Kardiyovasküler Hastalık	380	33,5

KBH: Kronik Böbrek Hastalığı **Hb:** Hemoglobin **MCV:** Ortalama Eritroist Hacmi

ESA: Eritropoez Uyarıcı Ajan **IV:** İntravenöz

*Hastalar bir ve birden fazla tedavi almıştır ve paydada anemi tedavisi almış 536 hasta yer almaktadır.

**Paydada ek hastalığı olan 1131 hasta yer almaktadır.

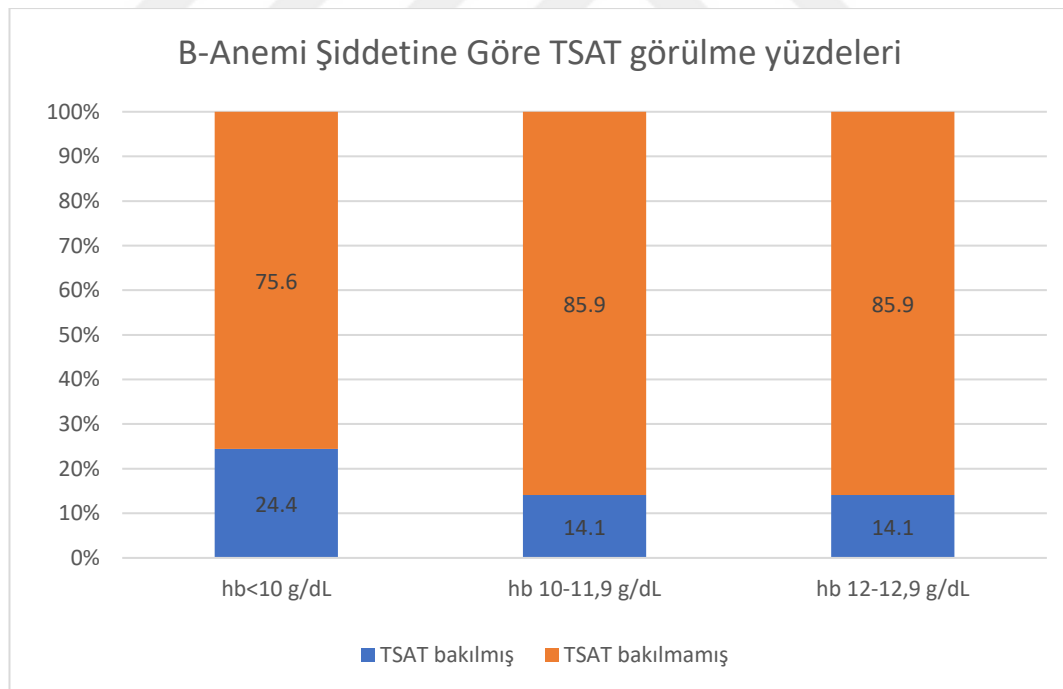
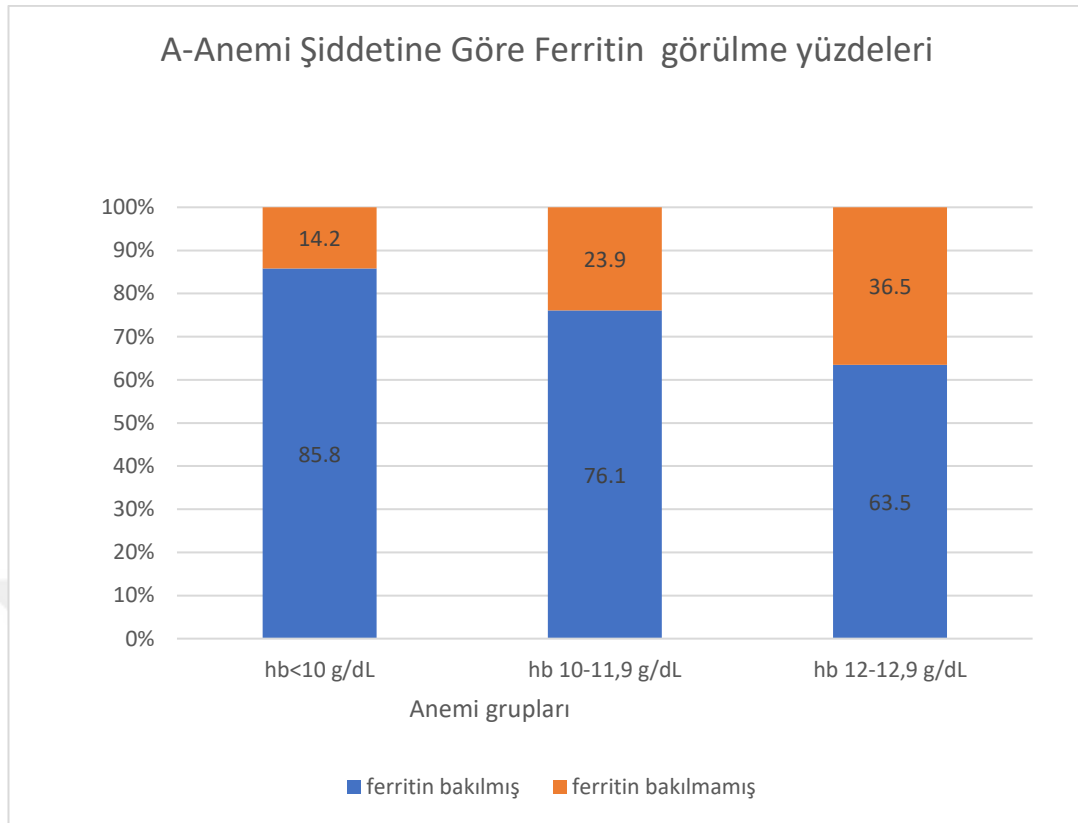
Hastaların anemi grubuna göre ferritin, B12, folik asit ve transferrin saturasyonu değerlerinin bakılma durumu Tablo 4.2’de verilmiştir. Her üç grupta ve toplamda da en fazla ferritin değerine bakılmıştır. Retikülosit sayımı bakılma durumu % 0,3 olarak ölçülmüştür.

Tablo 4.2. Hastaların anemi grubuna göre ferritin, B12, folik asit ve transferrin saturasyonu değerlerinin bakılma durumu

Değer	Anemi grubu (Hemoglobin)							
	<10 g/dL		10-11,9 g/dL		12-12,9 g/dL		Toplam	
	Sayı	Yüzde*	Sayı	Yüzde*	Sayı	Yüzde*	Sayı	Yüzde*
Ferritin								
Bakılmamış	42	14,2	198	23,9	72	36,5	312	23,6
Bakılmış	253	85,8	631	76,1	125	63,5	1009	76,4
B12								
Bakılmamış	222	75,3	686	82,8	170	86,3	1078	81,6
Bakılmış	73	24,7	143	17,2	27	13,7	243	18,4
Folik asit								
Bakılmamış	243	82,4	747	90,1	186	94,4	1176	89,0
Bakılmış	52	17,6	82	9,9	11	5,6	145	11,0
Transferrin saturasyonu								
Bakılmamış	223	75,6	712	85,9	179	90,9	1114	84,3
Bakılmış	72	24,4	117	14,1	18	9,1	207	15,7

*Yüzdeler sütun yüzdesidir.

Hastaların anemi şiddetine göre ferritin ve transferrin saturasyonu değerlerinin bakılma durumu Şekil 4.2’de verilmiştir.



Şekil 4.2. Anemi şiddetine göre ferritin (A) ve transferin satürasyonu (B) görülme yüzdeleri

Hastaların başlangıç kan laboratuvar değerleri Tablo 4.3'te verilmiştir. Hemoglobinin ortalaması $10,81 \pm 1,21$ g/dl olarak ölçülmüştür.

Tablo 4.3. Hastaların başlangıç kan laboratuvar değerleri

Laboratuvar parametresi	Ortalama± Standart sapma	Ortanca	En küçük değer	En büyük değer
Hemoglobin, g/dL (n=1321)	10,81±1,21	11,00	6,30	12,90
Trombosit, x10 ³ /μL (n=1321)	250,78±86,81	240,00	22,00	653,00
Lökosit, x10 ³ /μL (n=1321)	7,97±2,635,67	7,600	1,00	35,00
MCV, fL (n=1321)	84,97±6,54	85,50	55,50	112,00
Ferritin, μg/dL (n=1009)	155,14±222,52	82,10	3,20	2,337.00
Transferrin satürasyonu, % (n=207)	19,17±12,01	17,00	1,00	84,00
Demir, μg/dL (n=217)	48,55±27,67	42,00	5,00	212,00
Total demir, μg/dL (n=212)	260,80±79,53	261,50	24,00	491,50
Doymamış demir, μg/dL (n=214)	217,22±76,51	214,60	14,00	457,70
Albümin, g/dL (n=1308)	3,81±0,55	3,89	1,10	5,42
B12, ng/L (n=243)	413,02±330,14	299,00	89,00	1,500.00
Folik asit, μg/L (n=145)	8,71±5,34	6,93	2,06	24,80
PTH, pg/mL (n=1028)	204,28±251,92	130,00	1,02	3713,00
CRP, mg/dL (n=285)	3,41±10,68	0,95	0,10	132,50
GFH, mL/dk/1.73m ² (n=1321)	27,10±15,18	25,30	2,83	59,98

MCV: Ortalama Eritrosit Hacmi **CRP:** C-reaktif protein **PTH:** Parathormon

GFH: Glomerüler Filtrasyon Hızı

Hastaların başlangıç idrar laboratuvar değerleri Tablo 4.4'te verilmiştir. Hastaların %29,5'inde (n=361) TİT proteini iki pozitifdir ve hastaların %34,2'sinin (n=395) idrar protein değeri 2.gruptadır. İdrarda albümin bakılan hastaların %55,7'sinde Albuminüri ≥ 300 mg/g kreatinin olarak ölçülmüştür.

Tablo 4.4. Hastaların başlangıç idrar laboratuvar değerleri

Laboratuvar değerleri	n	%
TİT proteini (n=1225)		
Yok	364	29,7
+	345	28,2
++	361	29,5
+++	127	10,4
++++	28	2,3
Proteinüri (n=1156)		
1.grup (proteinüri <300 mg)	554	47,9
2.grup (proteinüri 300-2999,9 mg arası)	395	34,2
3.grup (proteinüri ≥3000 mg)	207	17,9
Albuminüri (n=327)		
A1[Albuminüri <30 mg/g kreatinin]	72	22,0
A2 [30 ≤ Albuminüri <300 mg/g kreatinin]	73	22,3
A3[Albuminüri ≥ 300 mg/g kreatinin]	182	55,7

TİT: Tam İdrar Tahlili

Hastaların izlemdeki hastalık ve sağ kalım durumları Tablo 4.5'te verilmiştir. Hastaların %83,6'sı (n=1104) izlem süresince hiç diyalize girmemiş, %14,5'inin (n=191) ise izlem süresince diyaliz ihtiyacı doğmuştur. İzlemde hastaların %6,5'inde (n=86) renal transplantasyon yapılmış, hastaların izlemde %4,2'si (n=56) ise KVH geçirmiştir. İzlemde araştırmaya dahil edilen anemik KBH olan hastaların %34,8'i (n=460) ölmüştür.

Tablo 4.5. Hastaların izlemdeki hastalık ve sağ kalım durumları

Durum (n=1321)	n	%
Diyaliz durumu		
Hiç diyalize girmemiş	1104	83,6
İzlemde diyalize girmeye başlamış	191	14,5
İzlemde renal trans öncesi diyaliz	26	2,1
İzlemde renal transplantasyon durumu		
Yapılmış	86	6,5
Yapılmamış	1235	93,5
KVH geçirme durumu		
Geçirmiş	56	4,2
Geçirmemiş /Bilinmeyen	1265	95,8
Sağ kalım durumu		
Sağ	861	65,2
Ölü	460	34,8

KVH: Kardiyovasküler Hastalık

Hastaların ferritin ve transferrin saturasyonu gruplarının dağılımı Tablo 4.6'da verilmiştir. Hastaların %55,6'sı (n=561) ferritin <100 µg/dL grubundayken, %61,8'i (n=128) transferin saturasyonu < %20 grubundadır.

Hastaların ferritin ve transferrin saturasyon gruplarına göre demir tedavisi alma durumları Tablo 4.7'de verilmiştir. Ferritin değeri <100 µg/dL olanların %41,4'ü (n=232) demir tedavisi almışken transferrin saturasyonu %20'den küçük olanların %43,0'ı (n=55) demir tedavisi almıştır

Tablo 4.6. Hastaların ferritin ve transferrin satürasyon gruplarının dağılımı

Özellik	n	%
Ferritin grubu (n=1009)		
<100 µg/dL	561	55,6
100-499 µg/dL	389	38,6
≥500 µg/dL	59	5,8
Transferrin satürasyonu grubu (n=207)		
<%20	128	61,8
%20-%49	75	36,2
≥%50	4	1,9

Tablo 4.7. Hastaların ferritin ve transferrin satürasyon gruplarına göre demir tedavisi alma durumları

Özellik	Demir tedavisi					
	Almış		Almamış		Toplam	
	Sayı (n)	Yüzde (%) *	Sayı (n)	Yüzde (%) *	Sayı (n)	Yüzde (%)
Ferritin grubu (n=1009)						
<100 µg/dL	232	41,4	329	58,6	561	55,6
100-499,9 µg/dL	171	44,0	218	56,0	389	38,6
≥500 µg/dL	26	44,1	33	55,9	59	5,8
Transferrin satürasyonu grubu (n=207)						
<%20	55	43,0	73	57,0	128	61,8
%20-%49,9	31	41,3	44	58,7	75	36,2
≥%50	2	50,0	2	50,0	4	12,0

*Yüzdeler satır yüzdesi olarak verilmiştir.

Hastaların vitamin B12 değerinin düşük olmasına göre tedavi alma durumları Tablo 4.8’de verilmiştir. Vitamin B12 değeri <200 ng/L olanların %28,0’ı vitamin B12

tedavisi almıştır. Folik asit değeri görülen 52 hastanın hiçbirinde eksiklik saptanmamıştır.

Tablo 4.8. Hastaların vitamin B12 değerinin düşük olmasına göre tedavi alma durumları

Özellik	Tedavi				Toplam Sayı (n)
	Almış		Almamış		
	Sayı (n)	Yüzde (%) *	Sayı (n)	Yüzde (%) *	
B12 <200 ng/L	14	28,0	36	72,0	50

*Yüzdeler satır yüzdesi olarak verilmiştir.

Hastaların bazı özelliklerine göre anemi gruplarının dağılımı Tablo 4.9'da verilmiştir. Hastaların cinsiyetleri, yaş grupları, KBH evreleri ve hipertansiyon hastası olma durumları ile anemi gruplarının dağılımı arasında istatistiksel olarak anlamlı bir fark vardır (sırasıyla $p<0,001$; $p=0,002$; $p<0,001$; $p=0,002$).

Tablo 4.9. Hastaların bazı özelliklerine göre anemi gruplarının dağılımı

Özellik	Anemi grubu (Hb)						Toplam		p
	<10 g/dL		10-11,9 g/dL		12-12,9 g/dL		Sayı (n)	Yüzde (%)	
	Sayı (n)	Yüzde (%) *	Sayı (n)	Yüzde (%) *	Sayı (n)	Yüzde (%) *			
Cinsiyet (n=1321)									<0,001**
Kadın	166	25,3	489	74,7	-	-	655	49,6	
Erkek	129	19,4	340	51,1	197	29,5	666	50,4	
Yaş grupları (yıl) (n=1321)									0,002***
18-44	82	29,9	152	55,5	40	14,6	274	20,7	
45-64	121	24,3	305	61,2	72	14,5	498	37,8	
65-84	83	16,7	336	67,7	77	15,6	496	37,5	
≥85	9	17,0	36	67,9	8	15,1	53	4,0	
KBH Evreleri (n=1321)									<0,001****
Evre 3	63	11,7	368	68,1	109	20,2	540	40,9	
Evre 4	76	19,1	260	65,3	62	15,6	398	30,1	
Evre 5	156	40,7	201	52,5	26	6,8	383	29,0	
Hipertansiyon (n=1249)									0,002*****
Var	206	20,2	661	64,7	154	15,1	1021	81,7	
Yok	70	30,7	126	55,3	32	14,0	228	13,8	
Diabetes Mellitus (n=1249)									0,89
Var	108	21,5	320	63,8	74	14,7	502	40,2	
Yok	168	22,5	467	62,5	112	15,0	112	59,8	
KVH (n=1249)									0,13
Var	72	18,9	244	64,2	64	16,8	380	30,4	
Yok	204	23,5	543	62,5	122	14,0	869	69,6	

KVH: Kardiyovasküler Hastalık **KBH:** Kronik Böbrek Hastalığı **Hb:** Hemogloblin

*Yüzdeler satır yüzdesi olarak verilmiştir.

**Fark hemoglobin değeri <10 g/dL ile 12-12,9 g/dL ve 10-11,9 g/dL ve 12-12,9 g/dL gruplar arasındadır (sırasıyla p<0,001; p<0,001).

***Fark 18-44 ile 45-64 yaş grupları ve hemoglobin değeri <10 g/dL ve 10-11,9 g/dL olan gruplar arasındadır (p<0,001).

**** Fark olan gruplar ve p değerleri;

Evre 3-4; <10 g/dL ve 10-11,9 g/dL → p=0,004

<10 g/dL ve 12-12,9 g/dL →0,001

Evre 3-5; <10 g/dL ve 10-11,9 g/dL → p<0,001

10-11,9 g/dL ve 12-12,9 g/dL → p<0,001

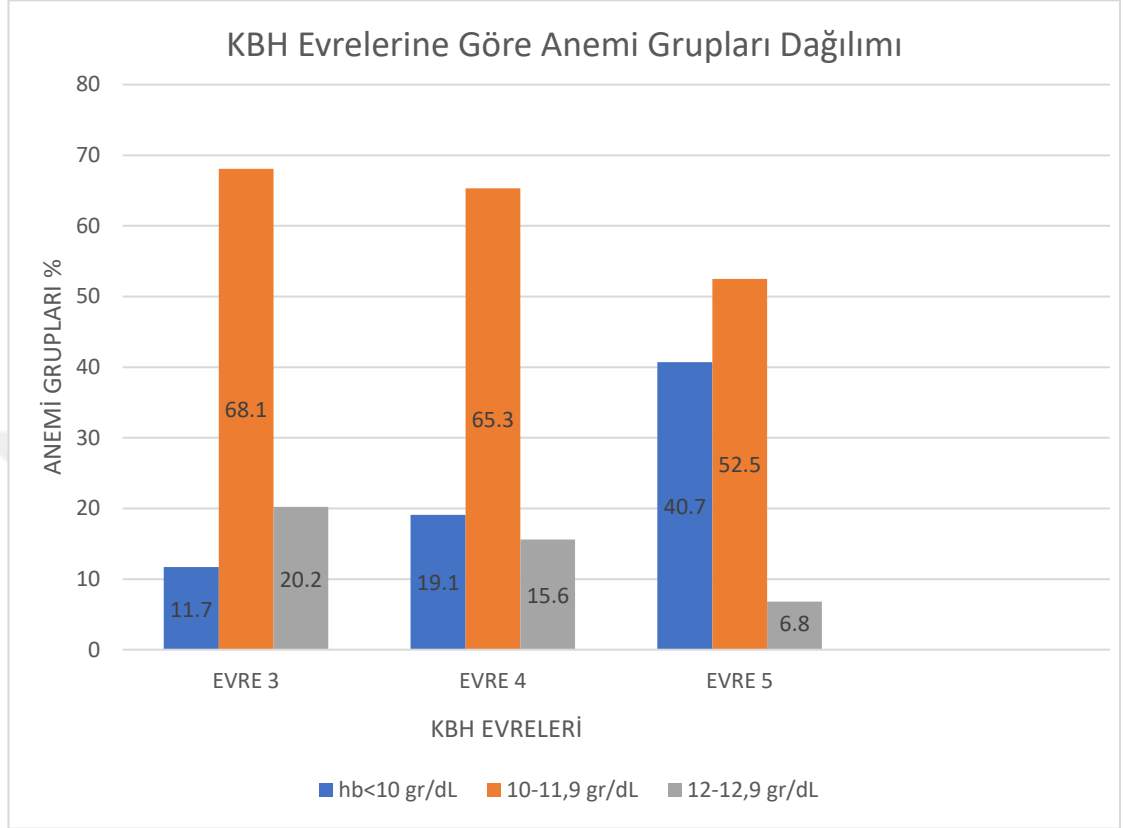
<10 g/dL ve 12-12,9 g/dL → p<0,001

Evre 4-5; <10 g/dL ve 10-11,9 g/dL → p<0,001

<10 g/dL ve 12-12,9 g/dL → p<0,001

*****Fark hemoglobin değeri <10 g/dL ve 10-11,9 g/dL olan gruplar arasındadır (p=0,001).

Hastaların KBH evrelerine göre anemi grupları dağılımı Şekil 4.3'Te verilmiştir.



KBH: Kronik Böbrek Hastalığı

Şekil 4.3. Hastaların KBH evrelerine göre anemi grupları

Hastaların anemi gruplarına göre proteinüri ve albuminüri durumlarının dağılımı Tablo 4.10'da verilmiştir. Hastaların anemi gruplarına göre proteinüri ve albuminüri durumlarının dağılımı arasında istatistiksel olarak anlamlı bir fark vardır (sırasıyla $p<0,001$; $p=0,003$).

Tablo 4.10. Hastaların anemi gruplarına göre proteinüri ve albuminüri durumlarının dağılımı

Özellik	Anemi grubu (Hemoglobin)								p
	<10 g/dL		10-11,9 g/dL		12-12,9 g/dL		Toplam		
	Sayı (n)	Yüzde (%) *	Sayı (n)	Yüzde (%) *	Sayı (n)	Yüzde (%) *	Sayı (n)	Yüzde (%)	
Proteinüri (n=1156)									<0,001**
1.grup	81	32,5	369	50,7	104	57,7	554	47,9	
2.grup	101	40,6	239	32,9	55	30,6	395	34,2	
3.grup	67	26,9	119	16,4	21	11,7	207	17,9	
Albuminüri (n=130)									0,003***
A1	9	11,7	49	24,9	14	26,4	72	22,0	
A2	11	14,3	45	22,8	17	32,1	73	22,3	
A3	57	74,0	103	52,3	22	41,5	182	55,7	

* Yüzdeler sütun yüzdesi olarak verilmiştir.

**Fark olan gruplar ve p değerleri;

Proteinüri 2.grup ve 1. grup; <10 g/dL ve 12-12,9 g/dL → **p<0,001**

<10 g/dL ve 10-11,9 g/dL → **p<0,001**

Proteinüri 3.grup ve 1. grup; <10 g/dL ve 12-12,9 g/dL → **p<0,001**

<10 g/dL ve 10-11,9 g/dL → **p<0,001**

*** Fark olan gruplar ve p değerleri;

Albuminüri A1 ve A3; <10 g/dL ve ≥12 g/dL → **p<0,004**

<10 g/dL ve 10-11,9 g/dL → **p<0,004**

Albuminüri A2 ve A3; <10 g/dL ve 12-12,9 g/dL → **p<0,002**

<10 g/dL ve 10-11,9 g/dL → **p<0,02**

Hastaların poliklinik izlem süreleri ile anemi düzelme durumları arasındaki ilişki Tablo 4.11’de verilmiştir. Anemisi düzelen 190 hasta ve düzelmeyen 528 hastanın poliklinik izlem süreleri arasında istatistiksel olarak anlamlı bir fark vardır (p<0,001).

Tablo 4.11. Hastaların poliklinik izlem süreleri ile anemi düzelme durumları arasındaki ilişki

İzlem süresi (yıl)	Anemi düzelme durumları		
	Düzelme var (n= 190)	Düzelme yok (n = 528)	Toplam (n =718)
Ortanca (minimum-maximum)	4,55 (0,04-9,20)	2,27 (0,04-9,48)	2,61 (0,04-9,48)
1.çeyrek- 3. çeyrek	1,98-6,25	0,80-4,80	0,94-5,38
Test			u=35000,5* p<0,001

* Çarpık dağılım nedeniyle Mann Whitney U testi yapılmıştır.

Hastaların anemi gruplarına göre renal olay geçirme (izlemde diyalize girme veya renal transplantasyon yapılması) durumları Tablo 4.12’de verilmiştir. Hastaların anemi gruplarına göre renal olay geçirme durumları arasında istatistiksel olarak anlamlı bir fark vardır (sırasıyla $p<0,001$; $p<0,001$).

Tablo 4.12. Hastaların anemi gruplarına göre renal olay geçirme durumları

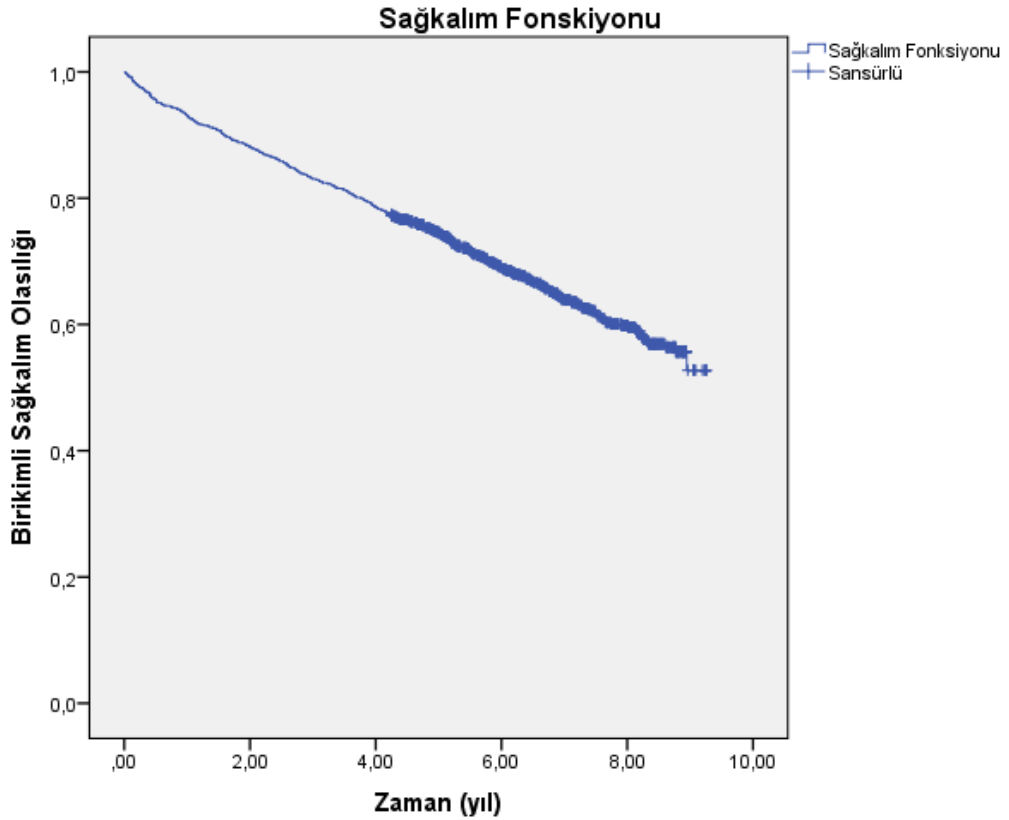
Özellik	Renal olay geçirme						p
	Evet		Hayır		Toplam		
	Sayı (n)	Yüzde (%) *	Sayı (n)	Yüzde (%) *	Sayı (n)	Yüzde (%)	
Anemi grubu (Hb) (n=1321)							<0,001**
<10 g/dL	95	32,2	200	67,8	295	22,3	
10-11,9 g/dL	135	16,3	694	83,7	829	62,8	
12-12,9 g/dL	27	13,7	170	86,3	197	14,9	

Hb: Hemoglobin

*Yüzdeler satır yüzdesi olarak verilmiştir.

**Fark <10 mg/dL ile 10-11,9 g/dL ve <10 g/dL ile 12-12,9 g/dL anemi grupları arasındadır (sırasıyla $p<0,001$; $p<0,001$).

Kronik Böbrek Hastalığı (KBH) Evre 3-5 ve anemisi olan 1321 hastanın genel sağ kalım verilerinde; sağ kalanlar %65,2 (n=861) iken ölenler %34,8'dir (n=460). Ortalama izlem süresi $7,0 \pm 0,08$ yıldır (%95 GA: 6,8-7,1). Bu hastalara ait Kaplan-Meier yöntemi ile genel sağ kalım olasılıkları (kümülatif sağ kalım hızı \pm SE), 1 yıl için %93,2 \pm 0,007, 3 yıl için ise %83,0 \pm 0,010 ve 5 yıl için %74,6 \pm 0,01 olarak bulunmuştur. Genel sağ kalım fonksiyonu Şekil 4.4 'te verilmiştir.

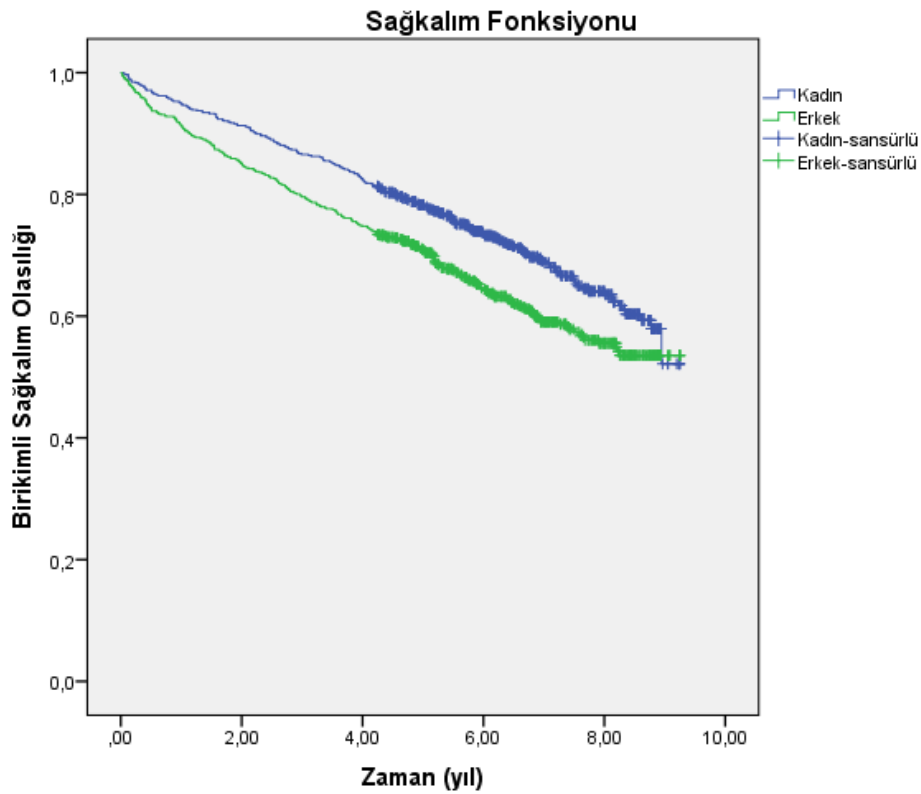


Şekil 4.4. Genel sağkalım fonksiyonu

Hastaların cinsiyetlere göre genel sağ kalım verileri Tablo 4.13'te verilmiştir. Kadınlarda genel sağ kalım %68,9, erkeklerde %61,6 olup kadın hastaların daha uzun sağ kalıma sahip oldukları görülmüştür ($p=0,001$, Log Rank (Mantel-Cox)). Genel sağkalım fonksiyonu Şekil 4.5'de verilmiştir.

Tablo 4.13. Hastaların cinsiyetlerine göre genel sağkalımlarının karşılaştırılması

Özellik	n	Ölen (n)	Yaşayan (%)	Log Rank (Mantel-Cox) - p
Cinsiyet (n=1321)				0,001
Kadın	655	204	68,9	
Erkek	666	256	61,6	

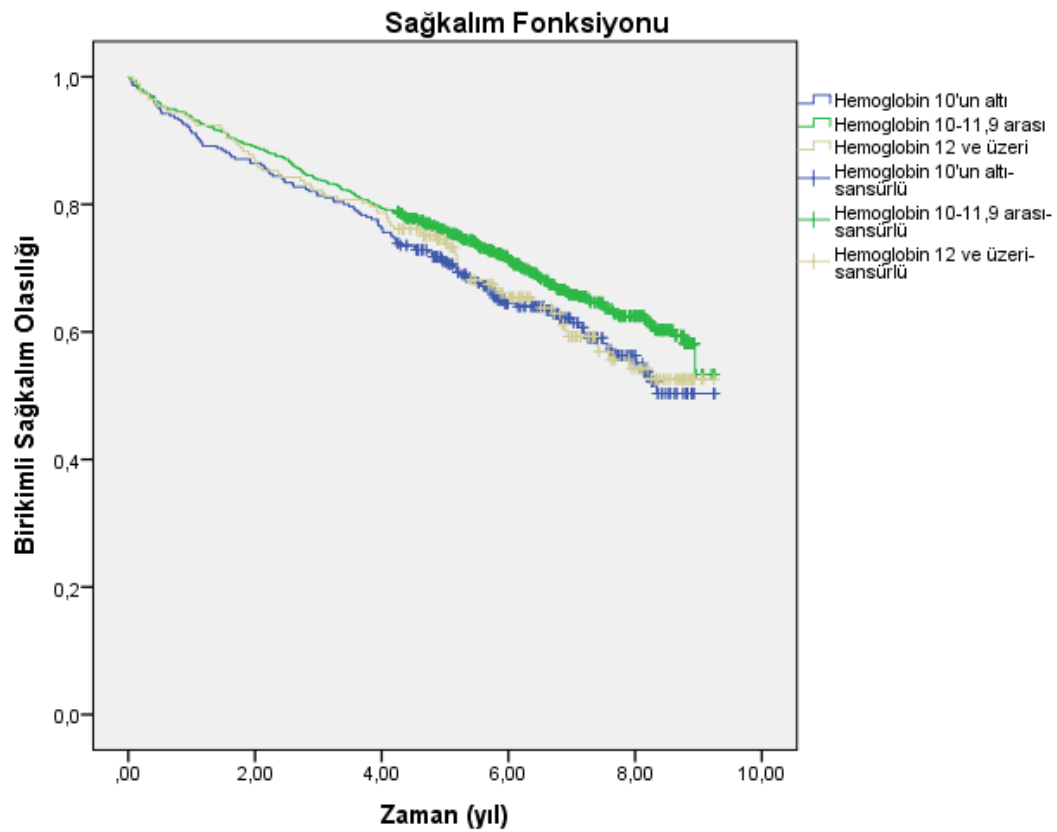
**Şekil 4.5.** Hastaların cinsiyetlerine göre genel sağkalım fonksiyonları

Hastaların anemi gruplarına göre üç ve beş yıllık genel sağ kalım verileri Tablo 4.14'te verilmiştir. Hemoglobün değeri <10 g/dL olanlarda genel sağ kalım %61,0, 10-11,9 mg/dL olanlarda %67,7 ve 12-12,9 g/dL olanlarda %61,4'tür. Hemoglobün grupları arasında genel sağ kalım açısından istatistiksel olarak anlamlı bir fark yoktur (p=0,101, Log Rank (Mantel-Cox)). Anemi gruplarına göre genel sağ kalım fonksiyonu Şekil4.6'da verilmiştir.

Tablo 4.14. Hastaların anemi gruplarına göre üç ve beş yıllık genel sağ kalımlarının karşılaştırılması

Özellik	n	Ölen (n)	Yaşayan (%)	Log Rank (Mantel- Cox) - p	Sağkalım	
					3 yıllık	5 yıllık
Anemi grubu (Hb)				0,101		
(n=1321)						
<10 g/dL	295	115	61,0		81,4	71,0
10-11,9 g/dL	829	269	67,7		83,8	75,9
12-12,9 g/dL	197	76	61,4		82,2	74,5

Hb: Hemoglobin

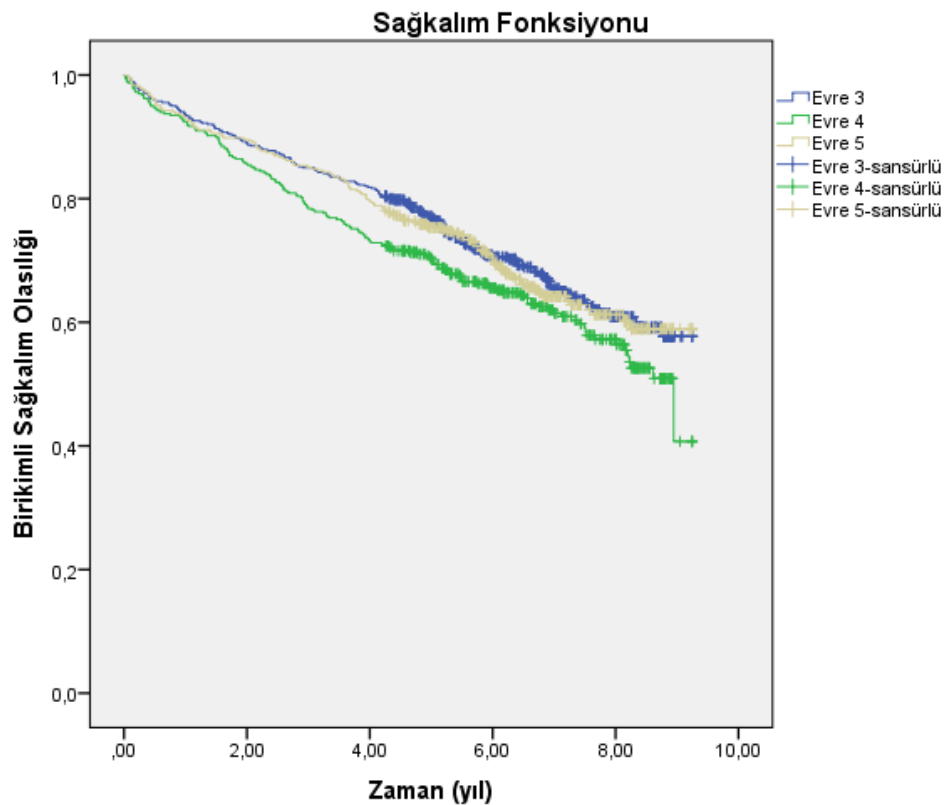


Şekil 4.6. Anemi gruplarına göre genel sağkalım fonksiyonları

Hastaların KBH evrelerine göre genel sağ kalım verileri Tablo 4.15'te verilmiştir. Evre 3 KBH olanlarda genel sağ kalım %67,6, Evre 4 KBH olanlarda %60,8 ve Evre 5 KBH olanlarda %66,3'tür. KBH evreleri arasında genel sağkalım açısından istatistiksel olarak anlamlı bir fark yoktur ($p=0,091$, Log Rank (Mantel-Cox)). KBH evrelerine göre genel sağ kalım fonksiyonu Şekil 4.7'te verilmiştir.

Tablo 4.15. Hastaların KBH evrelerine göre genel sağ kalımlarının karşılaştırılması

Özellik	n	Ölen (n)	Yaşayan (%)	Log Rank (Mantel-Cox) - p
Kronik Böbrek Hastalığı Evreleri (n=1321)				0,091
Evre 3	540	175	67,6	
Evre 4	398	156	60,8	
Evre 5	383	129	66,3	



Şekil 4.7. KBH evrelerine göre genel sağkalım fonksiyonu

Hastaların KBH evrelerine göre anemi gruplarının üç ve beş yıllık genel sağ kalım verileri Tablo 4.16’da verilmiştir. KBH Evre 3 olan hastalarda; hemoglobin değeri <10 g/dL olanların genel sağ kalımı %58,7, 10-11,9 g/dL olanların %71,2 ve 12-12,9 g/dL olanların ise %60,6’dır. KBH evre 4 olan hastalarda; hemoglobin değeri <10 g/dL olanların genel sağ kalımı %64,5, 10-11,9 g/dL olanların %61,2 ve 12-12,9 g/dL olanların ise %54,8’dir. KBH evre 5 olan hastalarda ise; hemoglobin değeri <10 g/dL olanların genel sağ kalımı %60,3, 10-11,9 g/dL olanların %69,2 ve 12-12,9 g/dL olanların ise %80,8’dir. Hastaların KBH gruplarına göre anemi gruplarının genel sağ kalımları karşılaştırıldığında istatistiksel olarak anlamlı bir fark yoktur (p=0,093, Log Rank (Mantel-Cox)).

Tablo 4.16. Hastaların KBH gruplarına göre anemi gruplarının genel sağ kalımlarının karşılaştırılması

Özellik	Anemi grubu (Hemoglobin)	n	Ölen (n)	Yaşayan (%)	Log Rank (Mantel- Cox) - p	Sağkalım	
						3 yıllık	5 yıllık
Evre 3	<10 g/dL	63	26	58,7	0,093	77,8	66,3
	10-11,9 g/dL	368	106	71,2		85,9	78,8
	12-12,9 g/dL	109	43	60,6		86,2	77,7
Evre 4	<10 g/dL	76	27	64,5		80,3	74,9
	10-11,9 g/dL	260	101	61,2		79,6	71,0
	12-12,9 g/dL	62	28	54,8		71,0	62,9
Evre 5	<10 g/dL	156	62	60,3		83,3	70,9
	10-11,9 g/dL	201	62	69,2		85,6	77,0
	12-12,9 g/dL	26	5	80,8		92,3	88,5

4.2. İzlemede Diyalize Girmeyen ve/veya Renal Transplantasyon Olmayan Hastaların Karşılaştırmalı Bazı Bulguları

Bu bölümde hasta grubundan izlemede diyalize giren ve/veya izlemede renal transplantasyon olan hastalar dışlanarak geriye kalan 1064 hasta analize dahil edilmiştir.

Hastaların bazı özelliklerine göre anemi tedavisi alma durumları Tablo 4.17’de verilmiştir. Hastaların cinsiyetleri, KBH evreleri, anemi grupları ve hipertansiyon hastası olma durumları ile anemi tedavisi alma durumlarının dağılımı arasında istatistiksel olarak anlamlı bir fark vardır (sırasıyla $p<0,001$; $p=0,001$; $p<0,001$; $p=0,001$).

Tablo 4.17. İzlemede diyalize girmeyen ve/veya renal transplantasyon olmayan hastaların bazı özelliklerine göre anemi tedavisi alma durumları

Özellik	Anemi tedavisi						p
	Almış		Almamış		Toplam		
	Sayı (n)	Yüzde (%) *	Sayı (n)	Yüzde (%) *	Sayı (n)	Yüzde (%)	
Cinsiyet (n=1064)							<0,001
Kadın	219	40,5	322	59,5	541	50,8	
Erkek	149	28,5	374	71,5	523	49,2	
Yaş grupları (yıl) (n=1064)							0,17
18-44	72	39,3	111	60,7	183	17,2	
45-64	137	35,4	250	64,6	387	36,4	
65-84	139	31,2	306	68,8	445	41,8	
≥85	20	40,8	29	59,2	49	4,6	
KBH Evreleri (n=1064)							0,001**
Evre 3	151	29,8	356	70,2	507	47,7	
Evre 4	117	35,5	213	64,5	330	31,0	
Evre 5	100	44,1	127	55,9	227	21,3	
Anemi grubu (Hb) (n=1064)							<0,001***
<10 g/dL	107	53,5	93	46,5	200	18,8	
10-11,9 g/dL	235	33,9	459	66,1	694	65,2	
12-12,9 g/dL	26	15,3	144	84,7	170	16,0	
Hipertansiyon (n=1001) ****							0,001
Var	311	37,3	522	62,7	833	83,2	
Yok	40	23,8	128	76,2	168	16,8	
Diabetes Mellitus (n=1001) ****							0,20
Var	135	32,8	277	67,2	412	41,2	
Yok	216	36,7	373	63,3	589	58,8	
KVH (n=1001) ****							0,10
Var	101	31,5	220	68,5	321	32,1	
Yok	250	36,8	430	63,2	680	67,9	
Proteinüri (n=953)							0,12
1.grup	153	31,5	333	68,5	486	51,0	
2.grup	109	35,5	198	64,5	307	32,2	
3.grup	64	40,0	96	60,0	160	16,8	
Albuminüri (n=130)							0,42
A1	21	32,3	44	67,7	65	26,3	
A2	24	39,3	37	60,7	61	24,7	
A3	36	29,8	85	70,2	121	49,0	

KVH: Kardiyovasküler Hastalık **MCV:** Ortalama Eritrosit Hacmi **Hb:** Hemoglobin

KBH: Kronik Böbrek Hastalığı

*Yüzdeler satır yüzdesi olarak verilmiştir.

** Fark evre 3 ile evre 5 arasındadır (p<0,001).

*** Fark, her üç anemi grubundan da kaynaklanmaktadır (sırasıyla p<0,001; p<0,001; p<0,001).

****Analize diyabet, hipertansiyon, KVH durumu bilinmeyen 63 hasta dahil edilmemiştir.

Hastaların KBH evrelerindeki anemi gruplarına göre anemi tedavisi alma durumları Tablo 4.18’de verilmiştir. Her bir KBH evresindeki hastaların anemi grupları ile anemi tedavisi alma durumları arasında istatistiksel olarak anlamlı bir fark vardır (sırasıyla $p<0,001$; $p<0,001$; $p=0,001$).

Tablo 4.18. İzlemde diyalize girmeyen ve/veya renal transplantasyon olmayan hastaların KBH evrelerindeki anemi gruplarına göre anemi tedavisi alma durumları

Evreler	Özellik	Anemi tedavisi						p
		Almış		Almamış		Toplam		
		Sayı (n)	Yüzde (%) *	Sayı (n)	Yüzde (%) *	Sayı (n)	Yüzde (%)	
Evre 3	Anemi grubu (Hb) (n=507)							0,001**
	<10 g/dL	24	42,1	33	57,9	57	11,2	
	10-11,9 g/dL	111	31,9	237	68,1	348	68,6	
	12-12,9 g/dL	16	15,7	86	84,3	102	20,2	
Evre 4	Anemi grubu (Hb) (n=330)							<0,001***
	<10 g/dL	33	54,1	28	45,9	61	18,5	
	10-11,9 g/dL	79	36,2	139	63,8	218	66,0	
	12-12,9 g/dL	5	9,8	46	90,2	51	15,5	
Evre 5	Anemi grubu (Hb) (n=227)							0,001****
	<10 g/dL	50	61,0	32	39,0	82	36,1	
	10-11,9 g/dL	45	35,2	83	64,8	128	56,4	
	12-12,9 g/dL	5	29,4	12	70,6	17	7,5	

Hb: Hemoglobin

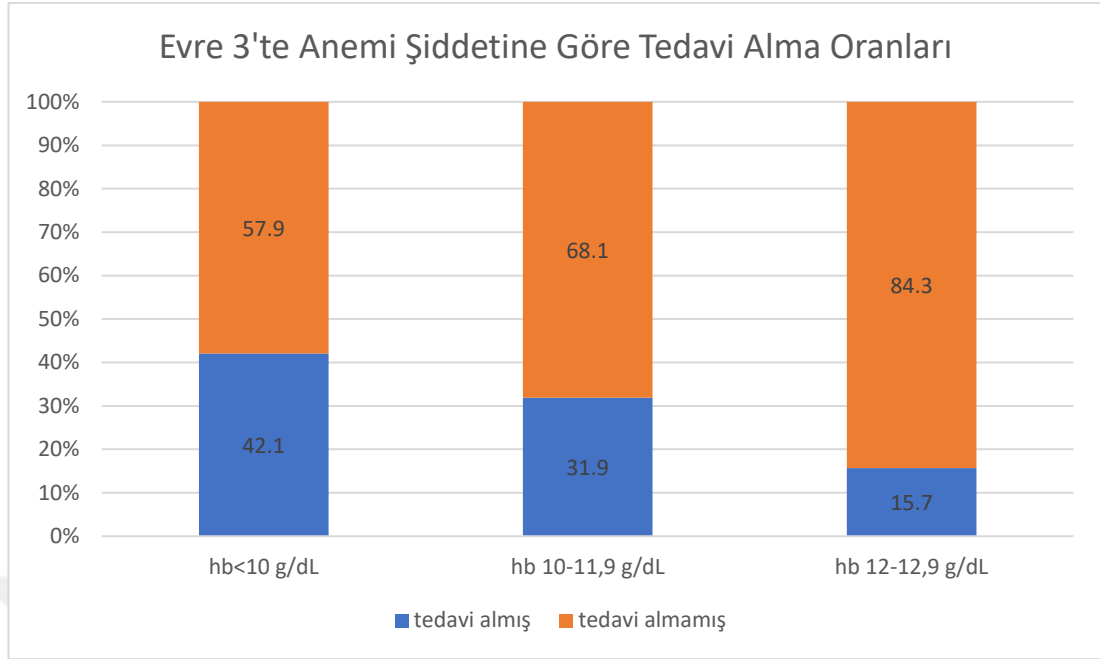
*Yüzdeler satır yüzdesi olarak verilmiştir.

**Fark 10-11,9 g/dL ile 12-12,9 g/dL ve <10 g/dL ile 12-12,9 g/dL anemi grupları arasındadır (sırasıyla $p=0,001$; $p<0,001$).

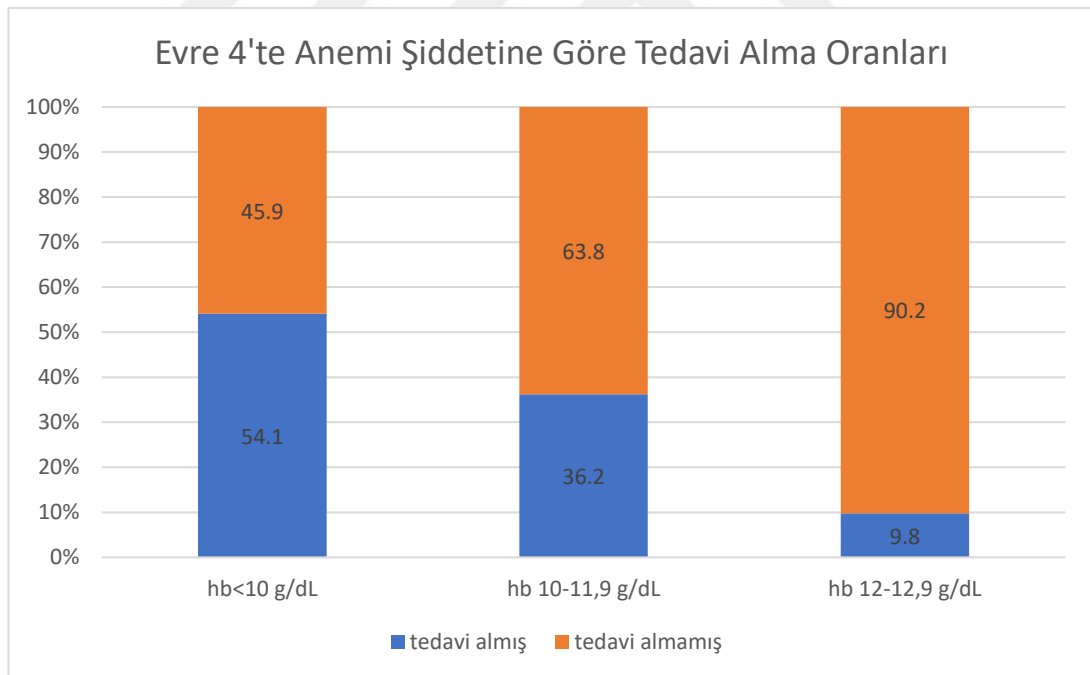
***Fark tüm anemi grupları arasındadır (<10 g/dL ve 10-11,9 g/dL $\rightarrow p=0,012$; <10 g/dL ve 12-12,9 g/dL $\rightarrow p<0,001$; 10-11,9 g/dL ve 12-12,9 g/dL $\rightarrow p<0,001$).

**** Fark <10 g/dL ve 10-11,9 g/dL anemi grupları arasındadır ($p<0,001$).

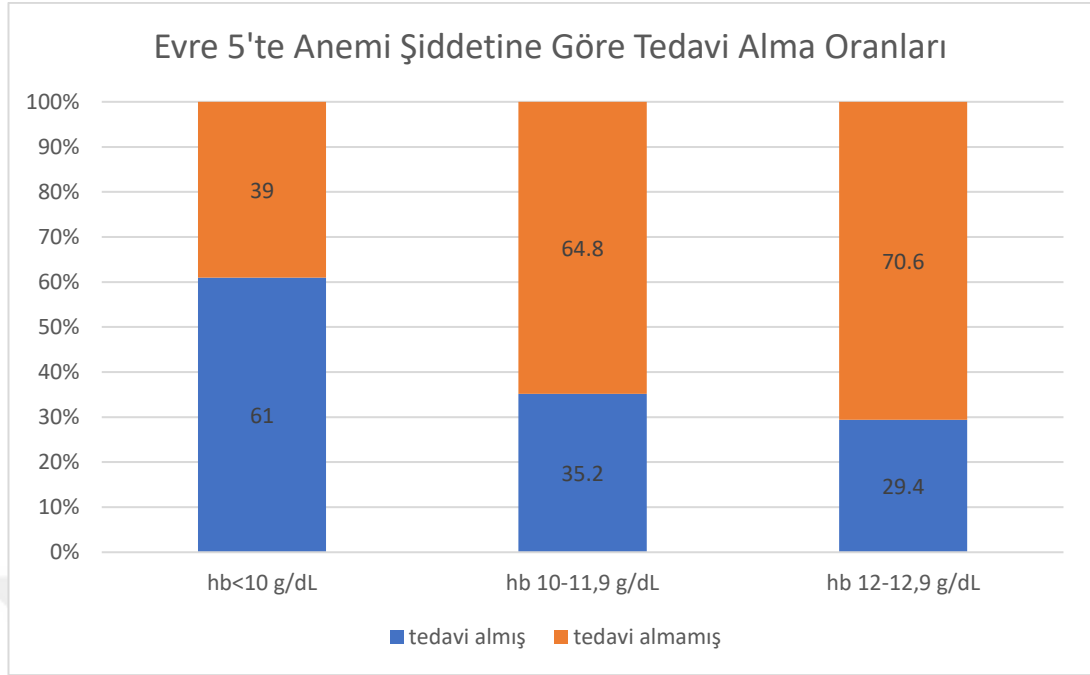
Hastaların KBH evrelerindeki anemi şiddetine göre anemi tedavisi alma durumları Şekil 4.8, 4.9 ve 4.10’ da verilmiştir.



Şekil 4.8. Evre 3'te anemi şiddetine göre herhangi bir anemi tedavisi alma durumu



Şekil 4.9. Evre 4'te anemi şiddetine göre herhangi bir anemi tedavisi alma durumu



Şekil 4.10. Evre 5'te anemi şiddetine göre herhangi bir anemi tedavisi alma durumu

Hastaların bazı özelliklerine göre izlemde anemi düzelme durumlarının dağılımı Tablo 4.19'da verilmiştir. Hastaların KBH evreleri ve anemi grubu dağılımı ile anemi düzelme durumlarının dağılımı arasında istatistiksel olarak anlamlı bir fark vardır (sırasıyla $p=0,005$; $p=0,002$).

Hastaların anemi şiddetine göre anemi düzelme durumları Şekil 4.11'de verilmiştir.

Hastaların poliklinik izlem süreleri ile anemi düzelme durumları arasındaki ilişki Tablo 4.20'de verilmiştir. Anemisi düzelen ve düzelmeyen hastaların poliklinik izlem süreleri arasında istatistiksel olarak anlamlı bir fark vardır ($p<0,001$).

Tablo 4.19. İzlemede diyalize girmeyen ve/veya renal transplantasyon olmayan hastaların bazı özelliklerine göre izlemede anemi düzelme durumları

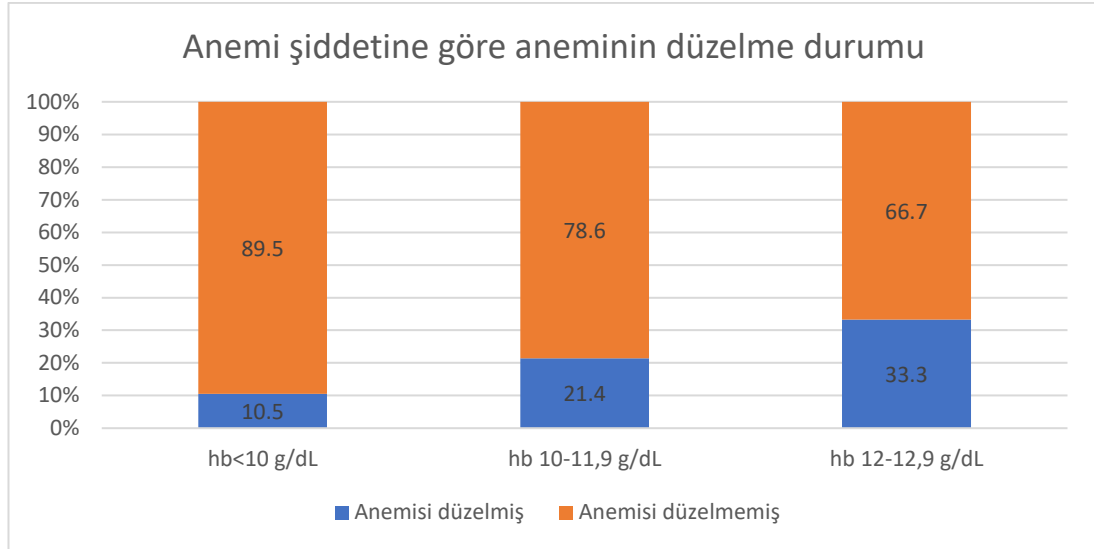
Özellik	Anemi düzelme durumları						p
	Düzelme var		Düzelme yok		Toplam		
	Sayı (n)	Yüzde (%) *	Sayı (n)	Yüzde (%) *	Sayı (n)	Yüzde (%)	
Cinsiyet (n=496)							0,77
Kadın	58	22,5	200	77,5	258	52,0	
Erkek	51	46,8	187	78,6	238	48,0	
Yaş grupları (yıl) (n=496)							0,42
18-44	15	16,9	74	83,1	89	17,9	
45-64	45	24,9	136	75,1	181	36,5	
65-84	46	22,3	160	77,7	206	41,5	
≥85	3	15,0	17	85,0	20	4,0	
KBH Evreleri							0,005**
Evre 3	75	27,5	198	72,5	273	55,0	
Evre 4	24	14,9	137	85,1	161	32,5	
Evre 5	10	16,1	52	83,9	62	12,5	
Anemi grubu (Hb) (n=496)							0,002***
<10 g/dL	8	10,5	68	89,5	76	15,3	
10-11,9 g/dL	70	21,4	257	78,6	327	65,9	
12-12,9 g/dL	31	33,3	62	66,7	93	18,8	
Hipertansiyon (n=472)							0,86
Var	92	22,3	320	77,7	412	87,3	
Yok	14	23,3	46	76,7	60	12,7	
Diabetes Mellitus (n=472)							0,74
Var	41	21,7	148	78,3	189	40,0	
Yok	65	23,0	218	77,0	283	60,0	
KVH (n=472)							0,95
Var	33	22,3	115	77,7	148	31,4	
Yok	73	22,5	251	77,5	324	68,6	
Proteinüri (n=439)							0,059
1.grup	61	25,1	182	74,9	243	55,4	
2.grup	31	23,3	102	76,7	133	30,3	
3.grup	7	11,1	56	88,9	63	14,4	
Albuminüri (n=130)							0,37
A1	11	27,5	29	72,5	40	30,8	
A2	9	25,7	26	74,3	35	26,9	
A3	9	16,4	46	83,6	55	42,3	

KVH: Kardiyovasküler Hastalık **MCV:** Ortalama Eritrosit Hacmi **KBH:** Kronik Böbrek Hastalığı
Hb: Hemoglobin

*Yüzdeler satır yüzdesi olarak verilmiştir.

**Fark evre 3 ve evre 4 arasındadır (p=0,003).

***Fark hemoglobin değeri <10 g/dL ve 12-12,9 g/dL olan gruplar arasındadır (p<0,001).



Şekil 4.11. Anemi şiddetine göre hastaların anemisinde düzelme durumu

Tablo 4.20. İzlemede diyalize girmeyen ve/veya renal transplantasyon olmayan hastaların poliklinik izlem süreleri ile anemi düzelme durumları arasındaki ilişki

İzlem süresi (yıl)	Anemi düzelme durumları		Toplam (n=492)
	Düzelme var (n= 108)	Düzelme yok (n=384)	
Ortanca (minimum-maximum)	2,97 (0,04-9,20)	1,80 (0,04-9,23)	1,96 (0,04-9,23)
1.çeyrek-3. çeyrek	1,24-5,56	0,61-3,86	0,68-4,24
Test			u=15634,5* p<0,001

* Çarpık dağılım nedeniyle Mann Whitney U testi yapılmıştır.

Hastaların bazı özelliklerine göre izlemede KBH evresinde kötüleşme durumlarının dağılımı Tablo 4.21’de verilmiştir. Hastaların KBH evreleri, anemi sınıflandırması, proteinüri ve albuminüri durumlarının dağılımı ile KBH evresinde kötüleşme durumları arasında istatistiksel olarak anlamlı bir fark vardır (sırasıyla $p < 0,001$; $p = 0,04$; $p = 0,001$; $p = 0,015$).

Hastaların Diabetes Mellitus tanısının olma durumuna göre bazı özelliklerinin dağılımı Tablo 4.21’de verilmiştir. Hastaların Diabetes Mellitus tanısının olma durumuna göre KBH evreleri arasında istatistiksel olarak anlamlı bir fark vardır ($p = 0,019$).

Tablo 4.21. İzlemede diyalize girmeyen ve/veya renal transplantasyon olmayan hastaların Diabetes Mellitus tanısının olma durumuna göre bazı özelliklerinin dağılımı

Özellik	Diabetes Mellitus						p
	Evet		Hayır		Toplam		
	Sayı (n)	Yüzde (%) *	Sayı (n)	Yüzde (%) *	Sayı (n)	Yüzde (%)	
Cinsiyet (n=1001)							0,32
Kadın	218	31,6	293	68,4	511	51,0	
Erkek	194	40,9	296	59,1	490	49,0	
Anemi grubu (Hb) (n=1001)							0,52
<10 g/dL	82	19,9	103	17,5	185	18,5	
10-11,9 g/dL	262	63,6	394	66,9	656	65,5	
12-12,9 g/dL	68	16,5	92	15,6	160	16,0	
Anemi tedavisi (n=1001)							0,20
Almış	135	32,8	216	36,7	351	35,1	
Almamış	277	67,2	373	63,3	650	64,9	
Demir tedavisi (n=1001)							0,45
Almış	119	28,9	183	31,1	302	30,2	
Almamış	293	71,1	406	68,9	699	69,8	
Anemi düzelme durumları (n=472)							0,74
Düzelme var	41	21,7	65	23,0	106	22,5	
Düzelme yok	148	78,3	218	77,0	366	77,5	
KBH Evreleri (n=1001)							0,019**
Evre 3	223	54,1	267	45,3	490	49,0	
Evre 4	117	28,4	190	32,3	307	30,7	
Evre 5	72	17,5	132	22,4	204	20,4	
Proteinüri (n=903)							0,57
1.grup	185	49,1	274	52,1	459	50,8	
2.grup	124	32,9	169	32,1	293	32,4	
3.grup	68	18,0	83	15,8	151	16,7	
Albuminüri (n=224)							0,12
A1	31	33,0	30	23,1	61	27,2	
A2	18	19,1	38	29,2	56	25,0	
A3	45	47,9	62	47,7	107	47,8	

KBH: Kronik Böbrek Hastalığı **Hb:** Hemoglobin

*Yüzdeler sütun yüzdesi olarak verilmiştir.

**Fark evre 3 ve evre 5 arasındadır (p=0,013).

Hastaların CRP gruplarına göre bazı özelliklerinin dağılımı Tablo 4.22’de verilmiştir. Hastaların CRP gruplarına göre anemi grupları, herhangi bir anemi tedavisi alma durumları, IV ya da oral demir alma durumları, KBH evreleri ve KBH evrelerinde kötüleşme durumları arasında istatistiksel olarak anlamlı bir fark yoktur ($p>0,05$).

Tablo 4.22. İzlemede diyalize girmeyen ve/veya renal transplantasyon olmayan hastaların CRP gruplarına göre bazı özelliklerinin dağılımı

Özellik	CRP				Toplam		p
	<0,1 mg/dL		≥0,1 mg/dL		Sayı (n)	Yüzde (%)	
	Sayı (n)	Yüzde (%)*	Sayı (n)	Yüzde (%)*			
Cinsiyet (n=228)							0,50
Kadın	61	51,7	52	47,3	113	49,6	
Erkek	57	48,3	58	52,7	115	50,4	
Anemi grubu (Hb) (n=228)							0,13
<10 g/dL	21	17,8	31	28,2	52	22,8	
10-11,9 g/dL	85	72,0	66	60,0	151	66,2	
12-12,9 g/dL	12	10,2	13	11,8	25	11,0	
Anemi tedavisi (n=228)							0,84
Almış	39	33,1	35	31,8	74	32,5	
Almamış	79	66,9	75	68,2	154	67,5	
Demir tedavisi (n=228)							0,66
Almış	33	28,0	28	25,5	61	26,8	
Almamış	85	72,0	82	74,5	167	73,2	
KBH Evreleri (n=228)							0,80
Evre 3	49	41,5	42	38,2	91	39,9	
Evre 4	39	33,1	36	32,7	75	32,9	
Evre 5	30	25,4	32	29,1	62	27,2	

CRP: C-Reaktif Protein **KBH:** Kronik Böbrek Hastalığı **Hb:** Hemoglobin

*Yüzdeler sütun yüzdesi olarak verilmiştir.

Hastaların bazı özelliklerine göre izlemedeki sağ kalım durumlarının dağılımı Tablo 4.23’te verilmiştir. Hastaların cinsiyetleri, yaş grupları, anemi grupları, anemilerinin tedavisiyle düzelme durumları ve KBH olma durumları, diabetes mellitus tanısı olma durumları ile izlemede sağ kalım durumları arasında istatistiksel olarak anlamlı bir fark vardır (sırasıyla $p<0,001$; $p<0,001$; $p=0,004$; $p=0,002$; $p<0,001$; $p=0,018$).

Tablo 4.23. İzlemede diyalize girmeyen ve/veya renal transplantasyon olmayan hastaların bazı özelliklerine göre izlemede sağkalım durumlarının karşılaştırılması

Özellik	Sağkalım						Log Rank (Mantel-Cox) - p
	Ölü		Sağ		Toplam		
	Sayı (n)	Yüzde (%) *	Sayı (n)	Yüzde (%) *	Sayı (n)	Yüzde (%)	
Cinsiyet (n=1064)							<0,001
Kadın	171	31,6	370	68,4	541	50,8	
Erkek	214	40,9	309	59,1	523	49,2	
Yaş grupları (yıl) (n=1064)							<0,001
18-44	24	13,1	159	86,9	183	17,2	
45-64	103	26,6	284	73,4	387	36,4	
65-84	220	49,4	225	50,6	445	41,8	
≥85	38	77,6	11	22,4	49	4,6	
KBH Evreleri (n=1064)							0,048
Evre 3	166	32,7	341	67,3	507	47,7	
Evre 4	135	40,9	195	59,1	330	31,0	
Evre 5	84	37,0	143	63,0	227	21,3	
Anemi grubu (Hb) (n=1064)							0,004
<10 g/dL	89	44,5	111	55,5	200	18,8	
10-11,9 g/dL	226	32,6	468	67,4	694	65,2	
12-12,9 g/dL	70	41,2	100	58,8	170	16,0	
Ferritin (n=811)							0,80
<100 µg/dL	174	35,7	314	64,3	488	60,2	
≥100 µg/dL	132	40,9	191	59,1	323	39,8	
Transferrin saturasyonu (n=166)							0,979
<20 %	51	47,2	57	52,8	108	65,1	
≥20 %	28	48,3	30	51,7	58	34,9	
Anemi tedavisi (n=1064)							0,162
Almamış	260	37,4	436	62,6	696	65,4	
Almış	125	34,0	243	66,0	368	34,6	
Anemi düzelme durumları (n=496)							0,002
Düzelme var	22	20,2	87	79,8	109	22,0	
Düzelme yok	144	37,2	243	62,8	387	78,0	
Hipertansiyon (n=1001)							0,427
Var	314	37,7	519	62,3	833	83,2	
Yok	57	33,9	111	66,1	168	16,8	
Diabetes Mellitus (n=1001)							0,018
Var	169	41,0	243	59,0	412	41,2	
Yok	202	34,3	387	65,7	589	58,8	
KVH (n=1001)							<0,001
Var	162	50,5	159	49,5	321	32,1	
Yok	209	30,7	471	69,3	680	67,9	

KVH: Kardiyovasküler Hastalık **KBH:** Kronik Böbrek Hastalığı **Hb:** Hemoglobin

*Yüzdeler satır yüzdesi olarak verilmiştir.

Hastaların ESA adayı olmalarına (Hb<10 g/dL ve ferritin \geq 100 μ g/dL) göre tedavi alma durumları Tablo 4.24'te verilmiştir.

Tablo 4.24. İzlemede diyalize girmeyen ve/veya renal transplantasyon olmayan hastaların ESA adayı olmalarına göre tedavi durumu

Özellik	ESA tedavisi				Toplam Sayı (n)
	Almış		Almamış		
	Sayı (n)	Yüzde (%)	Sayı (n)	Yüzde (%)	
ESA adayı olma	13	13,5*	83	86,5*	96

ESA: Eritropoez Uyarıcı Ajan

*Yüzdeler satır yüzdesi olarak verilmiştir

1064 hastanın %65,4'ü herhangi bir anemi tedavisi almamıştır. Anemisi olan hastalardan ferritin ve/veya transferrin saturasyonu görülen hastalar içerisinde 508 hastanın ferritin<100 μ g/dL ve/veya transferrin saturasyonu<%20 dir. Bu 508 hastanın %32,9'u (n=167) si demir tedavisi (IV veya oral demir) almışken %67,1'i (n=341) demir tedavisi almamıştır. Anemi tedavisi alan hastaların aldığı tedaviler ve yüzdeleri Tablo 4.25'de gösterilmiştir

Tablo 4.25. İzlemede diyalize girmeyen ve/veya renal transplantasyon olmayan hastaların anemi tedavisi alma durumları

Anemi Tedavisi (n=1064)	Sayı	Yüzde*
Oral demir		
Almış	279	26,2
Almamış	785	73,8
IV demir		
Almış	82	7,7
Almamış	982	92,3
ESA		
Almış	33	3,1
Almamış	1031	96,9
Vitamin B12		
Almış	70	6,6
Almamış	994	93,4
Folik asit		
Almış	21	2,0
Almamış	1043	98,0

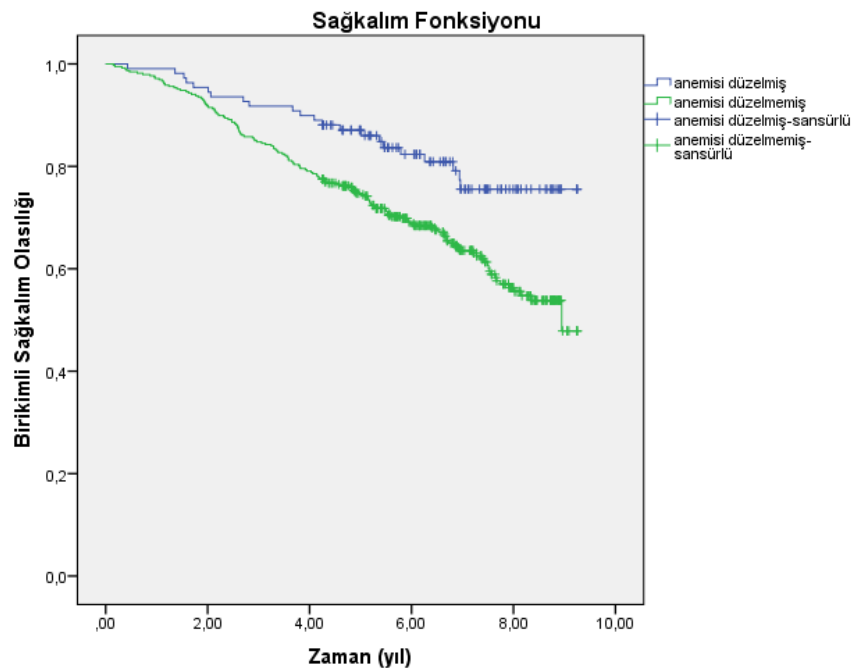
ESA: Eritropoez uyarıcı ajan

*Yüzdeler satır yüzdesi olarak verilmiştir.

Hastaların anemilerinin düzelme durumuna göre genel sağ kalım verileri Tablo 4.26'da verilmiştir. Anemisi düzelenlerde genel sağ kalım %79,8 iken anemisi düzelmeyenlerde %62,8 olup anemisi düzelen hastaların daha uzun sağ kalıma sahip oldukları görülmüştür ($p=0,002$, Log Rank (Mantel-Cox)). Aneminin düzelme durumuna göre genel sağ kalım fonksiyonu Şekil 4.12'de verilmiştir.

Tablo 4.26. İzlemede diyalize girmeyen ve/veya renal transplantasyon olmayan hastaların anemilerinin düzelme durumuna göre genel sağ kalımlarının karşılaştırılması

Özellik	n	Ölen (n)	Yaşayan (%)	Log Rank (Mantel-Cox) - p
Anemi düzelme durumları (n=469)				0,002
Düzelme var	109	22	79,8	
Düzelme yok	387	144	62,8	

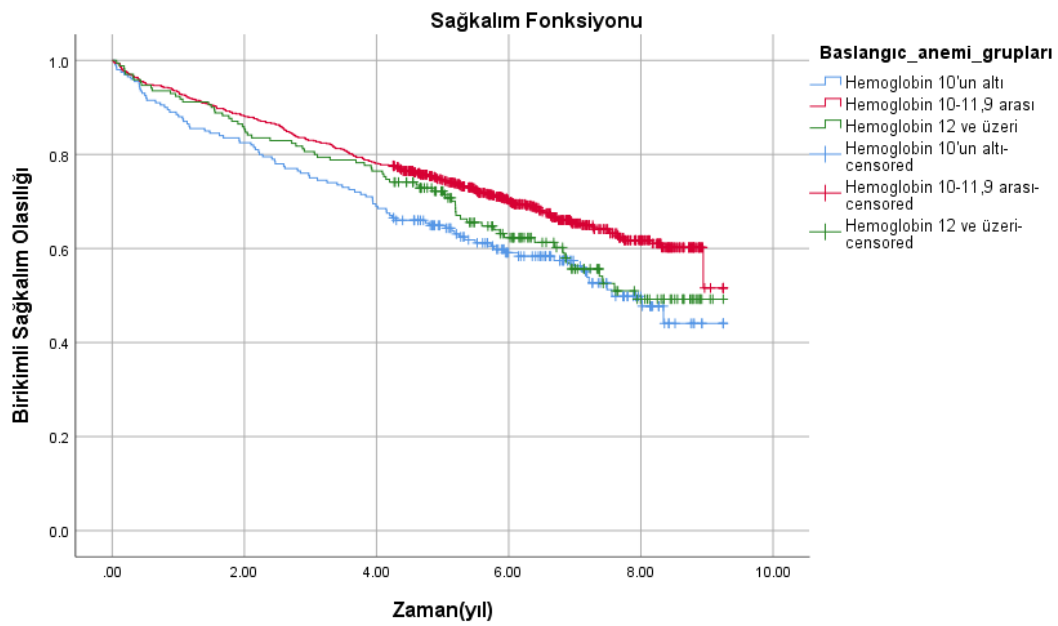


Şekil 4.12. Aneminin düzelme durumuna göre genel sağkalım fonksiyonu

Hastaların anemi gruplarına göre sağ kalım verileri Tablo 4.27’de verilmiştir. Hemoglobinin grupları arasında genel sağ kalım açısından istatistiksel olarak anlamlı bir fark vardır ($p=0,004$ Log Rank (Mantel-Cox)). Anemi gruplarına göre genel sağ kalım fonksiyonu Şekil 4.13’te verilmiştir.

Tablo 4.27. İzlemede diyalize girmeyen ve/veya renal transplantasyon olmayan hastaların anemi gruplarına göre sağ kalımlarının karşılaştırılması

Özellik	n	Ölen (n)	Yaşayan (%)	Log Rank (Mantel- Cox) - p
Anemi grubu (Hemoglobin) (n=1064)				0,004
<10 g/dL	200	89	55,5	
10-11,9 g/dL	694	226	67,4	
12-12,9 g/dL	170	385	58,8	



Şekil 4.13. Anemi gruplarına göre genel sağkalım fonksiyonu

5. TARTIŞMA

2014-2018 yılları arasında Hacettepe Nefroloji bölümüne başvurusu olan Evre 3A ve daha ileri evre KBH hastalarında anemi yönetimini değerlendirdiğimiz bu çalışmada poliklinik takiplerine devam eden hastaların anemi düzelme oranını %21,9 ve hastaların poliklinikte izlem süresi uzadıkça anemi düzelme durumunun anlamlı olarak arttığını bulduk. Anemisi olan hastaların etyolojik açıdan değerlendirilmesi için istenmesi gereken testlerden ferritin görülme oranı %76,4 iken B12, folik asit, TSAT görülme oranları %20'nin altında kalmıştır. Anemisi mevcut olan hastaların yarısından fazlasının herhangi bir anemi tedavisi almadığı sonucuna ulaşılmıştır. Bu oranlar bize mevcut aneminin etyolojisinin belirlenmesinde ve tedavisinde yetersizlikler olduğunu göstermektedir. KBH ve anemisi olan hastaların yaklaşık üçte biri ölmüştür. KBH Evre 3-5 diyalize bağımlı olmayan grup için sağkalım durumu ile anemi şiddeti arasındaki ilişkiye baktığımızda Hb<10 g/dL ile Hb 10-11,9 g/dL arasında Hb düzeyi arttıkça sağkalım oranının arttığını görmekteyiz. Anemisi düzelen hastaların daha uzun sağ kalıma sahip oldukları görülmüştür.

Diyabet ve hipertansiyon, küresel olarak kronik böbrek hastalığının önde gelen ana nedenlerini oluşturmaktadır (14). Bu tez çalışmasında da KBH etyolojisinde ilk iki sırada diyabet ve hipertansiyon yer almaktadır. İtalya'da diyalize girmeyen Evre 3-5 KBH ve anemisi olan hastalarda hipertansiyonun, üç kohort genelinde %83,8 ile %96,4 oranlarıyla ve KBH evresi ile açık bir ilişkisi olmaksızın en sık görülen komorbidite olduğu belirtilmiştir (34). Bu çalışmamızda da hasta grubunda en sık görülen komorbidite %90,2 ile hipertansiyondur.

Aneminin prevalansı tanımına bağlıdır, ancak genellikle KBH'nin daha ileri evrelerinde sıklığı ve şiddeti artar (35, 36). Fransa'da 2012 ile 2017 yılları arasında diyalize bağımlı olmayan 9865 tane KBH hastasının retrospektif olarak değerlendirildiği bir çalışmada bu hastaların %49,1'inde anemi olduğu görülmüştür (37). İtalya'da 2014 ile 2016 yılları arasında kaydedilen 101.143 diyalize bağımlı olmayan KBH Evre 3-5 hastadan %39,6'si (n= 40.020) anemikti (34). Bu tez çalışmasında da diyalize girmeyen Evre 3-5 KBH hastalarında anemi oranı % 44,2 bulunmuştur. Bu sonuçlar bize gösteriyor ki diyalize girmeyen Evre 3-5 KBH

hastalarının yaklaşık yarısında anemi mevcuttur. Bu durum aneminin erken tanı ve tedavisinin çok sayıda hasta için önem taşıdığını göstermektedir. Anemi, tedavi edilebilir bir komplikasyon olmasına rağmen böbrek hastalığı olan hastaların yaşadığı önemli bir sorun olmaya devam etmektedir. Diyalize bağımlı olmayan KBH hastalarının yaklaşık $\geq\%50$ 'sinde ve diyalize giren hastaların ise daha büyük bir yüzdesinde anemi ortaya çıkmaktadır (35). 4333 hasta ile yapılan bir çalışmada diyalize başlamadan önceki dönemde hastaların $\%68$ 'in $Hb < 11$ g/dL olduğu bulunmuştur (38). ABD'de evre 3-5 diyalize bağımlı olmayan hastalarda yapılan bir çalışmada başlangıçta şiddetli anemi prevalansı ($Hb < 10$ g/dL) $\%23,3$ idi (39). Bizim çalışmamızda ise bu oran benzer şekilde $\%22,3$ olarak bulunmuştur. Anemi şiddeti artıkça anemiden kaynaklı semptom ve bulgular artmaktadır. Bu da hastaların yaşam kalitesinin azalmasına neden olmaktadır.

Çalışmamızda KBH evre 3-5 anemisi olan hastalarda ferritin, B12, folik asit, transferrin saturasyonu görülme oranı sırasıyla $\%76,4$, $\%18,4$, $\%11$, $\%15,7$ olarak ölçülmüştür. Bu durum KBH da anemi yönetimi için etyolojiye yönelik değerlendirmenin yetersiz yapıldığını ortaya koymaktadır. KDIGO kılavuzunda, anemisi olan her hastada bu tetkiklerin hepsinin ilk değerlendirmede yapılması önerilmektedir (21). Bu tetkiklerin istenme yüzdelerine baktığımızda olması gerekenin çok altında değerlendirildiğini görmekteyiz. KBH'ı olan anemik hastaları değerlendirirken bir diğer istenmesi gereken tetkik de retikülosit sayımıdır. Bizim çalışmamızda retikülosit sayısı bakılma sıklığı $\%0,3$ 'tür. Retikülositler, kemik iliğinde üretilen ve periferik kana salınan olgunlaşmamış kırmızı kan hücreleridir (40). Retikülosit sayımı, kemik iliğinin anemiye verdiği yanıtın uygunluğunun daha iyi anlaşılmasına yardımcı olur. Retikülosit sayısındaki artış veya azalma, özellikle anemi ve kemik iliği fonksiyon bozukluğuna bağlı olarak eritropoez aktivitesinin veya başarısızlığının bir göstergesi olabilir (41). KDIGO kılavuzunda aneminin ilk değerlendirilmesinde retikülosit sayımı yapılması önerilmektedir (21). Düzeltilmiş retikülosit sayısı ile aneminin etyolojisini belirlerken hipoproliferatif veya hiperproliferatif olmasına göre ayırıcı tanımlar yapılabilir (42). Aneminin ilk tanısı yanı sıra tedavi takibinde de retikülosit sayımı yapılabilir. Eritropoietin seviyelerindeki artış, kemik iliğini retikülosit üretimini uyarır (40). EPO tedavisi alan son dönem

böbrek yetmezliği hastalarında retikülosit sayısı tedaviye yanıtı ölçmek için bir parametre olarak kullanılmıştır (41).

Beş milyondan fazla hasta ile ABD’de yapılan bir çalışmada GFH düşüşü ile beraber anemi şiddetinin arttığı bulunmuştur (20). Anemi Yönetimine İlişkin PRE-diyaliz Araştırması (PRESAM), diyaliz öncesi hastaların diyalizden önceki 12 ay boyunca anemi yönetimini değerlendirme amacıyla tasarlanmış bir çalışmadır (38). PRESAM çalışmasında da diyaliz öncesi dönemde Hb konsantrasyonlarının GFH ile pozitif korelasyon gösterdiği bulunmuştur (38). Bu tez çalışmasında da hastalar başlangıç anemi şiddetine göre değerlendirildiğinde hastaların KBH evreleri ile anemi gruplarının dağılımı arasında anlamlı farklılık mevcuttur. KBH evre 3’te hastaların %11,7’sinin Hb<10 g/dL iken Evre 5’te bu oran %40,7’dir. RENAAL çalışması, tip 2 diyabet ve nefropatisi olan ve ortalama 3,4 yıl boyunca takip edilen 1513 hastanın değerlendirildiği prospektif bir çalışmadır (43). RENAAL çalışmasında başlangıçtaki Hb konsantrasyonunun, diyaliz tedavisine kadar geçen sürenin ve serum kreatinin konsantrasyonunun iki katına çıkmasının önemli bir göstergesi olduğu bulunmuştur (43). Hb konsantrasyonundaki her 1 g/dL’lik düşüş, son dönem böbrek yetmezliğine ilerleme ihtimalinin %11 daha fazla olduğunu ortaya çıkarmıştır (43). Böbrek fonksiyonu azaldıkça anemi daha yaygın hale geldiğinden hangisinin neden, hangisinin sonuç olduğu belirsizdir (35) . Böbrek yetmezliği ilerledikçe eritropoietin eksikliği daha belirgin hale gelir (35). Bunun sonucunda da böbrek fonksiyonları azaldıkça belirginleşen eritropoietin eksikliği ile beraber anemi şiddeti ve sıklığında artış olmaktadır. Farklı bir açıdan da bakacak olursak anemiyle beraber böbreklerin oksijenasyonu azalacağı için böbrek hastalığı ilerleyebilir (44). Böbrek fonksiyonunun azalmasıyla mı anemi şiddetli hale gelir yoksa anemi şiddeti artıkça mı böbrek fonksiyonu daha çok bozulur iki farklı yönden değerlendirmek mümkündür.

Aneminin neden olduğu azalmış doku oksijen iletimi, renin-anjiyotensin-aldosteron sistemini uyarır ve renal vazokonstriksiyona katkıda bulunur. Bu faktörler, böbrek yetmezliğinin kötüleşmesine yol açabilen proteinüriyi daha da şiddetlendirebilir (16). Bizim çalışmamızda da hemoglobinin değeri daha düşük olan anemi gruplarında proteinüri artışı ve albüminüri artışı anlamlı bulunmuştur. Hb değeri

10 g/dL'den küçük olan hasta grubunda albüminüri 300 mg/günden fazla olan grubun oranı %74 iken, bu oran Hb 12-12,9 g/dL arasında olan grupta %41,5 olarak ölçülmüştür. Proteinüri miktarına baktığımızda Hb 10 g/dl'den küçük olan hastalarda proteinüri 3.grup (≥ 3000 mg proteinüri) oranı %26,9 iken Hb değeri 12-12,9 g/dL arasında olan hastalarda bu oran %11,7 olarak bulunmuştur. Özetle aneminin şiddeti arttıkça albüminüri ve proteinürünün daha yüksek şiddette görülme oranı artmaktadır. Bir başka açıdan bakacak olursak 5 yıllık ileriye dönük yapılan gözlemsel çalışmada albuminürisi yüksek olanlarda Hb düzeylerindeki düşüş daha sık görülmüştür (45). KBH hastalarında proteinüri ve albüminüri artışı anemi şiddetini arttırabileceği gibi, anemi şiddeti arttıkça proteinüri ve albüminüri şiddeti de artabilir.

Brezilya, Almanya ve ABD'de nefrolog takibi altında, diyalize girmeyen 5272 KBH hastasında anemi tedavisine ilişkin ileriye dönük, çok uluslu Kronik Böbrek Hastalığı Sonuçları ve Uygulama Modelleri Çalışmasından (CKDopps) elde edilen verilerde de, anemi izleme ve tedavisinin optimalin altında olduğu, birçok hastanın tedavi için kılavuza dayalı endikasyonlara rağmen tedavi edilmediği belirtilmiştir (46). Bizim sonuçlarımız da bu bilgiyi destekler niteliktedir. Tez çalışmamızda başlangıçta ve izlemde diyalize girmeyen ve renal transplantasyon olmayan 1064 tane Evre 3-5 KBH anemik hastadan kadınlarda %48'i, erkeklerde %28,5'i 'herhangi bir anemi tedavisi' almıştır. Evre 3-5 diyalize girmeyen 2818 hastada yapılan çok uluslu bir başka çalışmada Hb <10 g/dL olan hastaların sadece %40'ı bir yıl içinde herhangi bir anemi tedavisi almıştır (46). Bu tez çalışmasında da KBH Evre 3-5 diyalize bağımlı olmayan Hb<10 g/dL olan hastaların izlemleri sürecinde herhangi bir anemi tedavisi alma oranı %53,5'dir. Japonya'da yapılan bir çalışmada diyaliz bağımlı olmayan KBH anemik hastalara bir yıl içinde herhangi bir anemi tedavisi başlama oranı %37,1 olarak bildirilmiştir (47). Bu tez çalışmasında ise diyalize bağımlı olmayan grupta hastaların herhangi bir anemi tedavisi alma oranı %34,5'dir. Bu sonuçlar diyalize bağımlı olmayan Evre 3-5 KBH grubunda aneminin optimal tedavi edilmediğini destekler niteliktedir.

KBH hastaları mutlak demir eksikliğine yatkındır ve demir takviyesi KBH'de anemi tedavisinin temel dayanak noktasıdır (48). CKDopps çalışmasında ABD'de diyalize girmeyen evre 3-5 KBH anemik hastalarda en sık reçete edilen tedavinin oral

demir olduğu belirtilmiştir (46). Bizim çalışmamızda da aynı şekilde tedavi seçenekleri içinde en fazla oral demir tercih edildiği görülmüştür. Çok uluslu yapılan CKDopps çalışmasında ferritini $<100 \mu\text{g/dL}$ veya TSAT $<20\%$ olan ve ayrıca hemoglobin $<12 \text{ g/dL}$ olan hastalar arasında hastaların %27-44'üne demir takviyesi reçete edildiği belirtilmiştir (46). Bizim çalışmamızda ferritin ve/veya transferrin satürasyonu görülen hastalardan ferritin $<100 \mu\text{g/dL}$ ve/veya transferrin satürasyonu $<20\%$ 5 08 hastanın %67,1'i demir tedavisi almamıştır. Bu sonuçlar bize demir eksikliği mevcut olan grubun yeterince tedavi edilmediğini göstermektedir.

KBH hastaları demir eksikliği için risk altında olan bir hasta grubudur. Brezilya, Almanya, Fransa ve ABD'den hastaların dahil olduğu retrospektif 6766 hasta içeren bir çalışmada Evre 3-5 KBH evrelerinde hastaların %8-18'inde mutlak demir eksikliği (hem TSAT $<20\%$ hem de ferritin $<100 \text{ ng/mL}$) mevcut olduğu saptanmıştır (33). KBH hastalarının diyalize başlamadan önceki dönemdeki anemi yönetimini değerlendiren PRESAM çalışmasında diyaliz başlangıcında hastaların %40'ının yeterli demir durumu var olduğu ve geriye kalan %60'ının ise demir eksikliğini (%39'unda mutlak demir eksikliği ve %22'sinde fonksiyonel demir eksikliği) mevcut olduğu belirtilmiştir (38). Bu tez çalışmasında ilk başvuruda hastaların mutlak demir eksikliği oranı % 5,8 olarak hesaplanmıştır. Ancak hastalardan transferin satürasyonu görülme yüzdesi düşük olması nedeniyle (%9,1) tüm hastalar içerisinde mutlak demir eksikliği oranını doğru değerlendirmek pek mümkün değildir.

22720 tane evre 3-5 diyalize bağlı olmayan hasta il ABD'de yapılan bir çalışmada tedaviye uygun anemik hastaların büyük bir kısmının ESA'lar veya IV demir ile tedavi edilmediği sonucuna ulaşılmıştır (39). Buna bağlı olarak ABD'de bu hasta grubunda erişilebilir, iyi tolere edilen, etkili ve kolay uygulanan anemi tedavilerine yönelik karşılanmamış ihtiyacın devam ettiği vurgulanmaktadır (39). Bizim çalışmamızda da ESA ve IV demirin tedavide kullanım oranı düşüktür. İtalya'da diyalize girmeyen Evre 3-5 KBH anemik Hb $<10 \text{ g/dL}$ olan hastalarda yapılan bir çalışmada uygun hastalar arasında sadece %15,5'ine ESA tedavisi verildiği belirtilmiştir (34). ABD'de yapılan bir çalışmada diyaliz bağımlı olmayan KBH Evre 3-5 anemik 18-63 yaş arası 15.716 hastanın ESA tedavisi alma oranı %10,8 olarak bulunmuştur (49). Bu tez çalışmasında da diyalize bağımlı olmayan anemik Evre 3-5

KBH hastalarında ESA tedavisi almaya uygun olan ($Hb < 10$ g/dL, ferritin > 100 μ g/dL) 96 hastanın %13,5'inin ESA tedavisi aldığı gözlenmiştir. KBH'da görülen aneminin temel nedeni eritropoetin eksikliği olmasına rağmen uygun hastaların tedavi alma oranı beklenin çok altındadır.

Çalışmamızdaki her üç anemi grubu için anemi tedavisi alma durumunda anlamlı fark bulunmuştur. Aneminin şiddeti arttıkça tedavi olma oranı artış göstermiştir. $Hb < 10$ g/dL olan hastalardan %53,5'i, Hb değeri 11-11,9 g/dL arasında olan hastalardan %33,9'u ve Hb değeri 12-12,9 g/dL arasında olan hastalardan %15,3'ü anemi tedavisi almıştır. Anemi şiddetinin artışıyla beraber tedavi alma oranında artış görülmesinin sebeplerinden birisi hastaların daha fazla semptomatik olması olabilir. Bir başka sebep ise KBH evresi ilerledikçe anemi şiddeti artış göstermektedir. Diyalize girmeyen Evre 3 ve Evre 5 KBH hasta grupları arasında anemi tedavisi alıp almama anlamı olarak farklılık göstermektedir. Evre 3'de anemi tedavisi alma oranı %29,8 iken Evre 5'de bu oran %44,1'dir. Bu durum hastaların daha sık izlenmesinden ve KBH evresi arttıkça aneminin şiddetinin artması ve buna bağlı tedavi ihtiyacının daha belirgin hale gelmesinden kaynaklanıyor olabilir.

Anemi tedavisi alma durumu kadınlar ve erkekler arasında anlamlı olarak farklıdır. Kadınların %40,5'i anemi tedavisi almışken erkeklerde bu oran %28,5'dir. Sağkalıma baktığımız zaman erkeklerin sağkalım oranı kadınlardan anlamlı olarak daha düşüktür. Kadınlardaki bu anlamlı daha fazla tedavi alma ve daha az mortalite olması göz önüne alınarak cinsiyetin bu sürece etkisi üzerine araştırmalar yapılabilir. Japonya'da KBH anemik hastalarda yapılan bir çalışmada tüm KBH evrelerinde kadınların hemoglobin düzeyinin anlamlı olarak erkeklerden daha düşük olduğu bulunmuştur (4). Bu tez çalışmasında da anemi şiddetine göre hastaların dağılımına baktığımız zaman kadınların erkeklere göre anlamı düzeyde daha şiddetli anemisinin olduğu bulunmuştur.

Kronik böbrek hastalığında düzenli ve uzun süreli takibin sonuçları iyileştirdiği bilinmektedir (38). Bu tez çalışmasında hem tüm hasta grubu için hem de izlemde diyalize girmeyen ve/veya renal trans olmayan hasta grubu için hastaların takip süreleri uzadıkça anemi tedavisinin daha iyi yapılarak hedef değerlere daha çok ulaşıldığı gösterilmiştir. Tüm hasta grubunda anemisinde düzelme olan grubun ortanca

yılı 4.55 yıl iken düzelme olmayan grup için bu değer 2.27 yıldır. Burdan yola çıkarak KBH hastalarında düzenli takibin önemli olduğu bir kez daha gösterilmiştir. Bu bulgu kronik böbrek hastalığında takip süresinin komplikasyonları önleme ve azaltmada önemli olabileceğini göstermektedir.

GFH'daki düşüş ile beraber plazmadaki inflamatuvar belirteçler artış göstermektedir ve inflamasyonun neden olduğu anemi ve eritropoietine direnç, ileri dönem KBH hastalarının ortak özelliklerindedir (50). Diyaliz gerektirmeyen KBH hastalarında aneminin düşük dereceli bir kronik inflamatuvar durumla ilişkili olup olmadığına ilişkin veri eksikliği bulunmaktadır (50). Geniş bir kohortta yapılan bir çalışma, yüksek hs-CRP konsantrasyonlarının bağımsız olarak düşük hemoglobin konsantrasyonları ile ilişkili olduğunu göstermektedir (50). Çalışmamızda hastaları inflamasyonun bir belirteci olarak CRP'yi kullanarak <1 mg/dL ve ≥ 1 mg/dL olacak şekilde iki gruba ayırdığımızda anemi şiddeti, KBH evreleri ve izlemde KBH evrelerinde kötüleşme açısından anlamlı bir fark bulamadık. Bunun nedeni hasta grubumuzda CRP ölçme sıklığının %21,4 gibi düşük bir oran olması olabileceği gibi ölçülen CRP'nin yüksek duyarlılıklı olmaması da olabilir. Ancak diyabetik hastalar üzerinde yapılan bir çalışmada da CRP ile anemi derecesi arasında bir ilişki bulunamamıştır (51).

Hastaların izlemdeki sağkalım oranlarına baktığımızda mortalite oranı %34,8 olarak ölçülmüştür. Kardiyovasküler komorbid durumların yaygın olduğu KBH hastaları arasında, dokulara oksijen taşınmasının azalmasının ölüm riskine katkıda bulunabileceği makul bir hipotezdir (35). Anemisi olan hastalarda periferik dokulara azalan oksijen sunumunu telafi etmek için kardiyak iş yükü artar ve buna bağlı sol ventrikül hipertrofisi (SVH) gelişir (52). Anemi ile kalp hastalığı arasındaki en kesin ilişki, sol ventriküler hipertrofinin gelişmesidir (35). SVH artan mortalite riskiyle güçlü ve bağımsız bir şekilde ilişkilidir (35). Diyalize girmeyen 175 hasta üzerinde yapılan bir çalışmada KBH evresi ilerledikçe sol ventrikül hipertrofinde artış olduğu ve aneminin de bu durum üzerinde bağımsız bir risk faktörü olduğu belirtilmiştir (44). KBH hastalarında yapılan bir çalışmada demir eksikliği ile ilişkili kardiyovasküler mortalite riskinin, tüm nedenlere bağlı mortalite riskinden belirgin şekilde daha yüksek olduğu gösterilmiştir (53). Anormal demir metabolizması ile mortalite riski arasındaki

ilişkinin diyabetik ve diyabetik olmayan KBH hastaları arasında farklı olup olmadığı da belirsizdir (54). Bu çalışmada da izlemde diyalize girmeyen ve/veya renal transplantasyon yapılmayan anemik KBH hastalarında sağkalım durumuna baktığımızda diyabetik hastaların %41'i ölmüşken diyabeti olmayanlarda bu oran %34,3'dür ve bu durum istatistiksel olarak anlamlı bulunmuştur.

KBH'de görülen aneminin insidansı, risk faktörleri ve klinik sonuçlarını değerlendiren 191 çalışmanın incelendiği sistematik bir literatür incelemesinde anemi, tüm nedenlere bağlı mortalite, kardiyovasküler mortalite, majör advers kardiyovasküler olaylar, hastaneye yatış ve KBH ilerlemesi açısından daha yüksek risklerle ilişkilendirilmiştir (55). Etkilerin anemi şiddetiyle birlikte artma eğiliminde olduğu belirtilmiş; Hb < 10 g/dL, her sonuç için 10-12 g/dL Hb'ye kıyasla benzer veya daha yüksek riskle ilişkili olduğu belirtilmiştir (55). Tez çalışmamızda da tüm grup arasında anemi şiddeti ile sağkalım durumu arasında anlamlı bir fark olmasa da izlemde diyalize girmeyen ve/veya renal transplantasyon yapılmayan Evre 3-5 KBH hastalarında anemi şiddetiyle sağkalım durumu arasında anlamlı bir fark gösterilmiştir. Hb<10 g/dL olan grubun Hb değeri 10-11,9 g/dL olan gruba göre daha kısa sağkalıma sahip olduğu bulunmuştur. Çalışmamız literatür bulgularını destekler nitelikte anemi şiddeti artışının sağkalım durumu üzerinde etkisi olduğunu göstermektedir.

Böbrek hastalığı, hem küresel morbidite ve mortalitenin doğrudan nedeni hem de kardiyovasküler hastalıklar için önemli bir risk faktörü olarak küresel sağlık üzerinde önemli bir etkiye sahiptir (56). KBH'deki bu artan kardiyovasküler hastalık riskinin önemli bir nedeni de anemidir. Bizim çalışmamızda da hastaların %33,5'inin başlangıçta bir kardiyovasküler hastalığı mevcuttu. Hastaların mevcut olan izlemleri süresince %4,2'sinin kardiyovasküler olay yaşadığını görmekteyiz. Kronik böbrek hastalığı (KBH), diabetes mellitus, anemi üçlüsü, mortalite ve kardiyovasküler komplikasyonlar açısından yüksek risk taşıyan bir hasta grubunu tanımlar (57).Yapılan bir çalışma aneminin diyabeti olan ve diyalize bağımlı olmayan Evre 3-5 KBH hastada sık görüldüğünü bildirmiştir (58).Diyabetli ve KBH'sı olan bireyler üzerinde yapılan bir çalışmada aneminin KVH ve tüm nedenlere bağlı ölüm sonuçları için bir risk faktörü olduğu bulunmuştur (59). Bu çalışmada da diyalize bağımlı olmayan Evre 3-5 KBH hastaların %41,2'nün diyabeti mevcuttur. Diyabetin, KBH'nın önde gelen

nedenlerinden biri olduğunu göz önüne aldığımızda ona eşlik eden aneminin tedavisi mortalite açısından önem kazanmaktadır. 820 diyabet hastasının kesitsel olarak değerlendirdiği bir çalışmada KBH'ı olan hastaların anlamlı olarak anemi prevalansının daha fazla olduğu bulunmuştur (51).Diabetes mellitus ve KBH hastalarında anemi daha şiddetli olma eğilimindedir ve daha erken dönemde gelişme eğilimindedir (35). PRESAM çalışmasında diyabetik hastalarda, diyabetik olmayan hastalara göre aneminin daha şiddetli olmadığı bulunmuştur (38). Bu tez çalışmasında da diyabetik olan ve olmayan bireyler arasında anemi şiddeti açısından anlamlı fark bulunmamıştır.

Çalışmamızın güçlü yönleri hasta sayısının fazla olması, hastaların yaklaşık yarısının birden fazla başvurusunun mevcut olması nedeniyle ilk ve son başvuru bilgilerine sahip olmamız, hastaların yaklaşık yarısının bir yıldan uzun süre, hastaların %25'inden fazlasının üç yıldan daha uzun süre takip edilmesi ve tek merkezde yapıldığı için hastalara yaklaşımın homojen olmasıdır.

Çalışmamızın kısıtlayıcı yönleri retrospektif olması ve bundan kaynaklanan hasta kayıtlardan elde edilen verilerin eksiklikleridir. KBH hastaları tanı kodu ile tarandığı için tanı kodu girilmeyen KBH hastaları çalışma dışında kalmıştır. Hastaların belirli bir tarih aralığında poliklinik ilk başvurusu ve birden fazla başvurmuşsa son başvuru tarihindeki değerleri kayıt altına alındığı için hastaların anemiye ne kadar süre maruz kaldığı, mevcut tedavileri ne kadar süre kullandığına dair eksiklikler mevcuttur. Çalışmanın tek merkezli olması da ülke pratiğini gösteremeyebileceği için bir kısıtlılıktır.

6. SONUÇ VE ÖNERİLER

KBH ve komplikasyonlarının yükü oldukça büyüktür ve giderek daha da artması beklenmektedir. Çalışmamızda KBH olan hastaların yaklaşık yarısının anemik olduğu saptanmıştır. Anemi kronik böbrek hastalığının seyrinde sıklıkla görülen tedavisi mümkün olan bir komplikasyondur. Bu çalışmada anemisi olan hastaların yarısından fazlasının hiçbir tedavi almadığı bulunmuştur. KBH hastalarında görülen aneminin etyolojisinde birden fazla neden mevcuttur. Göreceli eritropoietin eksikliği genellikle en önemli unsur olmasına rağmen, katkıda bulunan diğer faktörler de dikkate alınmalıdır. KBH hastalarında demir eksikliği sık görülmesi nedeniyle test yapılmasına özel önem verilmelidir. Anemi nedenlerini belirlemek ve düzeltmek için kapsamlı bir değerlendirmeye ihtiyaçları vardır. Demir indekslerinin erken taranması, diyaliz öncesi KBH hastalarında tedavi edilebilir kardiyovasküler risk faktörleri üzerinde olumlu etkisi mevcuttur. Sadece anemiyi tedavi etmekle kalmayıp aynı zamanda olumsuz klinik sonuç riskini de azaltan etkili tedaviler, KBH'de anemi yükünün ve yönetiminin azaltılmasına yardımcı olmak için gereklidir. Anemisi olan hastaların etyolojik açıdan değerlendirilmesi için istenmesi gereken testlerden ferritin görülme oranı %76,4 iken B12, folik asit, TSAT görülme oranları %20'nin altında kalmıştır. Retikülosit sayımının istenme oranı çok daha düşüktür (%0,3). Bu çalışmada etyolojiye yönelik testlerin yetersiz düzeyde yapıldığı ve bununla birlikte etyolojiye yönelik değerlendirme yapılan anemik hastalara da yetersiz tedavi verildiği sonucuna ulaşılmıştır. Anemisi olan hastaların takip süresi uzadıkça anemi düzelme oranının anlamlı olarak arttığı görülmüştür. Çalışmamızda hastaların yaklaşık üçte birinin öldüğü saptanmıştır. Hastaların izleminde anemisi düzelenlerin daha uzun sağ kalıma sahip oldukları görülmüştür. Sonuç olarak anemisi olan KBH hastalarını daha optimal şartlarda değerlendirmeyi ve klinik olarak endike olduğu en erken dönem de tedaviye başlanması gerektiğini önermekteyiz. İlk başvuruda anemi değerlendirmesinin daha detaylı yapılması gerekir. Semptomatik olmasalar bile anemik hastalarda erken dönemde tedavi hem mortalitenin azalması, hem KBH evre ilerlemesinin önlenmesinde faydaları olabilir. Tedavi gereksinimi olan hastalarda daha erken tedavi başlanmasının fayda-zarar, ekonomik analizlerinin yapılması önerilir. Dünya çapında

KBH görülme sıklığı giderek artmakta olup KBH hastalarında aneminin erken tesbiti mortalite, morbitide ve son dönem böbrek yetmezliğine gidişi önlemek için önemlidir.



7. KAYNAKÇA

1. Levey AS, Eckardt KU, Tsukamoto Y, Levin A, Coresh J, Rossert J, et al. Definition and classification of chronic kidney disease: a position statement from Kidney Disease: Improving Global Outcomes (KDIGO). *Kidney Int.* 2005;67(6):2089-100.
2. Chapter 1: Definition and classification of CKD. *Kidney Int Suppl* (2011). 2013;3(1):19-62.
3. Shaikh H, Aeddula NR. Anemia Of Chronic Renal Disease. *StatPearls*. Treasure Island (FL): StatPearls Publishing Copyright © 2022, StatPearls Publishing LLC.; 2022.
4. 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.
5. Gafter-Gvili A, Schechter A, Rozen-Zvi B. Iron Deficiency Anemia in Chronic Kidney Disease. *Acta Haematol.* 2019;142(1):44-50.
6. 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):2020-30.
7. Rambod M, Kovesdy CP, Kalantar-Zadeh K. Combined high serum ferritin and low iron saturation in hemodialysis patients: the role of inflammation. *Clin J Am Soc Nephrol.* 2008;3(6):1691-701.
8. Andriopoulos B, Jr., Corradini E, Xia Y, Faasse SA, Chen S, Grgurevic L, et al. BMP6 is a key endogenous regulator of hepcidin expression and iron metabolism. *Nat Genet.* 2009;41(4):482-7.
9. Vaidya SR, Aeddula NR. Chronic Renal Failure. *StatPearls*. Treasure Island (FL): StatPearls Publishing Copyright © 2023, StatPearls Publishing LLC.; 2023.
10. Levey AS, Coresh J. Chronic kidney disease. *The lancet.* 2012;379(9811):165-80.

11. Kidney Disease: Improving Global Outcomes (KDIGO) CKD Work Group. KDIGO 2012 Clinical Practice Guideline for the Evaluation and Management of Chronic Kidney Disease. *Kidney inter., Suppl.* 2013; 3: 1–150.
12. National Institute for Health and Care Excellence: Guidelines. Chronic kidney disease: assessment and management. London: National Institute for Health and Care Excellence (NICE) Copyright © NICE 2021.; 2021.
13. Süleymanlar G, Utaş C, Arinsoy T, Ateş K, Altun B, Altiparmak MR, et al. A population-based survey of Chronic REnal Disease In Turkey--the CREDIT study. *Nephrol Dial Transplant.* 2011;26(6):1862-71.
14. Webster AC, Nagler EV, Morton RL, Masson P. Chronic kidney disease. *The lancet.* 2017;389(10075):1238-52.
15. Bello AK, Alrukhaimi M, Ashuntantang GE, Basnet S, Rotter RC, Douthat WG, et al. Complications of chronic kidney disease: current state, knowledge gaps, and strategy for action. *Kidney international supplements.* 2017;7(2):122-9.
16. Lankhorst CE, Wish JB. Anemia in renal disease: diagnosis and management. *Blood reviews.* 2010;24(1):39-47.
17. Shaikh H, Hashmi MF, Aeddula NR. Anemia of chronic renal disease. 2019.
18. Dowling TC. Prevalence, etiology, and consequences of anemia and clinical and economic benefits of anemia correction in patients with chronic kidney disease: an overview. *American journal of health-system pharmacy.* 2007;64(13_Supplement_8):S3-S7.
19. Nakhoul G, Simon JF. Anemia of chronic kidney disease: Treat it, but not too aggressively. *Cleve Clin J Med.* 2016;83(8):613-24.
20. Farrington DK, Sang Y, Grams ME, Ballew SH, Dunning S, Stempniewicz N, et al. Anemia Prevalence, Type, and Associated Risks in a Cohort of 5.0 Million Insured Patients in the United States by Level of Kidney Function. *Am J Kidney Dis.* 2023;81(2):201-9.e1.

21. Kidney Disease: Improving Global Outcomes (KDIGO) Anemia Work Group. KDIGO Clinical Practice Guideline for Anemia in Chronic Kidney Disease. *Kidney inter., Suppl.* 2012; 2: 279–335.
22. Macdougall IC. Anaemia of chronic kidney disease. *Medicine.* 2007;35(8):457-60.
23. Artunc F, Risler T. Serum erythropoietin concentrations and responses to anaemia in patients with or without chronic kidney disease. *Nephrology Dialysis Transplantation.* 2007;22(10):2900-8.
24. Auerbach M, Adamson JW. How we diagnose and treat iron deficiency anemia. *American journal of hematology.* 2016;91(1):31-8.
25. Lopez A, Cacoub P, Macdougall IC, Peyrin-Biroulet L. Iron deficiency anaemia. *The Lancet.* 2016;387(10021):907-16.
26. Agarwal AK, Yee J. Heparin. *Adv Chronic Kidney Dis.* 2019;26(4):298-305.
27. 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):456-68.
28. Wish JB. Assessing iron status: beyond serum ferritin and transferrin saturation. *Clin J Am Soc Nephrol.* 2006;1 Suppl 1:S4-8.
29. Babitt JL, Lin HY. Mechanisms of anemia in CKD. *J Am Soc Nephrol.* 2012;23(10):1631-4.
30. Ashby DR, Gale DP, Busbridge M, Murphy KG, Duncan ND, Cairns TD, et al. Plasma hepcidin levels are elevated but responsive to erythropoietin therapy in renal disease. *Kidney international.* 2009;75(9):976-81.
31. Pergola PE, Pecoits-Filho R, Winkelmayer WC, Spinowitz B, Rochette S, Thompson-Leduc P, et al. Economic Burden and Health-Related Quality of Life Associated with Current Treatments for Anaemia in Patients with CKD not on Dialysis: A Systematic Review. *Pharmacoecon Open.* 2019;3(4):463-78.

32. Portolés J, Martín L, Broseta JJ, Cases A. Anemia in Chronic Kidney Disease: From Pathophysiology and Current Treatments, to Future Agents. *Front Med (Lausanne)*. 2021;8:642296.
33. 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):613-24.
34. Minutolo R, Grandaliano G, Di Rienzo P, Snijder R, Degli Esposti L, Perrone V, et al. Prevalence, incidence, and treatment of anaemia in patients with non-dialysis-dependent chronic kidney disease: findings from a retrospective real-world study in Italy. *J Nephrol*. 2023;36(2):347-57.
35. 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):423-35.
36. Johansen KL, Cobitz AR, Singh AK, Macdougall IC, Lopes RD, Obrador GT, et al. The ASCEND-NHQ randomized trial found positive effects of daprodustat on hemoglobin and quality of life in patients with non-dialysis chronic kidney disease. *Kidney International*. 2023;103(6):1180-92.
37. Dardim K, Fernandes J, Panes A, Beisel J, Schmidt A, Wolfram J, et al. Incidence, prevalence, and treatment of anemia of non-dialysis-dependent chronic kidney disease: A retrospective database study in France. *PLoS One*. 2023;18(7):e0287859.
38. Valderrábano F, Hörl WH, Macdougall IC, Rossert J, Rutkowski B, Wauters JP. PRE-dialysis survey on anaemia management. *Nephrol Dial Transplant*. 2003;18(1):89-100.
39. Wittbrodt ET, James G, Kumar S, van Haalen H, Chen H, Sloand JA, et al. Contemporary outcomes of anemia in US patients with chronic kidney disease. *Clin Kidney J*. 2022;15(2):244-52.
40. Rai D, Wilson AM, Moosavi L. Histology, Reticulocytes. *StatPearls*. Treasure Island (FL): StatPearls Publishing Copyright © 2023, StatPearls Publishing LLC.; 2023.
41. Riley RS, Ben-Ezra JM, Goel R, Tidwell A. Reticulocytes and reticulocyte enumeration. *J Clin Lab Anal*. 2001;15(5):267-94.

42. Turner J, Parsi M, Badireddy M. Anemia. StatPearls [Internet]: StatPearls Publishing; 2022.
43. Mohanram A, Zhang Z, Shahinfar S, Keane WF, Brenner BM, Toto RD. Anemia and end-stage renal disease in patients with type 2 diabetes and nephropathy. *Kidney international*. 2004;66(3):1131-8.
44. Levin A, Singer J, Thompson CR, Ross H, Lewis M. Prevalent left ventricular hypertrophy in the predialysis population: identifying opportunities for intervention. *American Journal of Kidney Diseases*. 1996;27(3):347-54.
45. Thomas MC, Tsalamandris C, MacIsaac RJ, Jerums G. The epidemiology of hemoglobin levels in patients with type 2 diabetes. *American journal of kidney diseases*. 2006;48(4):537-45.
46. Lopes MB, Tu C, Zee J, Guedes M, Pisoni RL, Robinson BM, et al. A real-world longitudinal study of anemia management in non-dialysis-dependent chronic kidney disease patients: a multinational analysis of CKDopps. *Sci Rep*. 2021;11(1):1784.
47. Kuragano T, Okami S, Tanaka-Mizuno S, Uenaka H, Kimura T, Ishida Y, et al. Anemia Treatment, Hemoglobin Variability, and Clinical Events in Non-Dialysis-Dependent Chronic Kidney Disease Patients in Japan. *Kidney360*. 2023.
48. Babitt JL, Lin HY. Mechanisms of anemia in CKD. *Journal of the American Society of Nephrology: JASN*. 2012;23(10):1631.
49. St. Peter WL, Guo H, Kabadi S, Gilbertson DT, Peng Y, Pendergraft T, et al. Prevalence, treatment patterns, and healthcare resource utilization in Medicare and commercially insured non-dialysis-dependent chronic kidney disease patients with and without anemia in the United States. *BMC nephrology*. 2018;19:1-11.
50. Chonchol M, Lippi G, Montagnana M, Muggeo M, Targher G. Association of inflammation with anaemia in patients with chronic kidney disease not requiring chronic dialysis. *Nephrology Dialysis Transplantation*. 2008;23(9):2879-83.
51. Thomas MC, MacIsaac RJ, Tsalamandris C, Power D, Jerums G. Unrecognized anemia in patients with diabetes: a cross-sectional survey. *Diabetes Care*. 2003;26(4):1164-9.

52. Zoccali C, Mallamaci F, Adamczak M, de Oliveira RB, Massy ZA, Sarafidis P, et al. Cardiovascular complications in chronic kidney disease-A review from the European Renal and Cardiovascular Medicine Working Group (EURECA-m) of the European Renal Association (ERA). *Cardiovascular Research*. 2023;cvad083.
53. Eisenga MF, Nolte IM, van der Meer P, Bakker SJ, Gaillard CA. Association of different iron deficiency cutoffs with adverse outcomes in chronic kidney disease. *BMC nephrology*. 2018;19(1):1-8.
54. 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):750-60.
55. Palaka E, Grandy S, van Haalen H, McEwan P, Darlington O. The impact of CKD anaemia on patients: incidence, risk factors, and clinical outcomes—a systematic literature review. *International journal of nephrology*. 2020;2020.
56. Bikbov B, Purcell CA, Levey AS, Smith M, Abdoli A, Abebe M, et al. Global, regional, and national burden of chronic kidney disease, 1990–2017: a systematic analysis for the Global Burden of Disease Study 2017. *The lancet*. 2020;395(10225):709-33.
57. Singh AK. Diabetes, anemia and CKD: Why TREAT? *Current diabetes reports*. 2010;10:291-6.
58. New J, Aung T, Baker P, Yongsheng G, Pylypczuk R, Houghton J, et al. The high prevalence of unrecognized anaemia in patients with diabetes and chronic kidney disease: a population-based study. *Diabetic Medicine*. 2008;25(5):564-9.
59. Vlagopoulos PT, Tighiouart H, Weiner DE, Griffith J, Pettitt D, Salem DN, et al. Anemia as a risk factor for cardiovascular disease and all-cause mortality in diabetes: the impact of chronic kidney disease. *Journal of the American Society of Nephrology*. 2005;16(11):3403-10.

7. EKLER

Ek 1. Veri Toplama Formu

1. Hasta kodu
2. Hastanın cinsiyeti
3. Hastanın yaşı
4. KBH nedeni (diyabet, hipertansiyon, glomerülonefrit, ürolojik nedenler, polikistik böbrek hastalığı, amiloidoz, etyolojisi belirsiz olanlar, diğer nedenler)
5. KBH Evresi
6. Anemi için tedavi alma durumu,
 - a) Demir tedavisi (oral veya IV)
 - b) EPO
 - c) B12 tedavisi
 - d) Folik asit tedavisi
7. KBH'ya eşlik eden komorbid hastalıkları (diyabet, hipertansiyon, kardiyovasküler olay)
8. Hastanın ilk başvurusundaki ve son kontrolündeki;
 - a) Hemoglobin,
 - b) Ferritin,
 - c) Demir,
 - d) Demir bağlama,
 - e) Transferrin saturasyonu,
 - f) Vitamin b12 düzeyi,
 - g) Folik asit düzeyi,
 - h) Retikülosit sayımı
 - i) Lökosit sayısı
 - j) Trombosit sayısı
 - k) MCV
 - l) Serum albümin düzeyi
 - m) CRP
 - n) Paratiroid hormon düzeyi
10. İzleminde rutin diyaliz programına dahil olup olmadığı ve mevcutsa diyalize başladığı tarih
11. İzleminde renal transplantasyon yapıp yapılmadığı ve mevcutsa transplantasyon yapılan tarih
12. Sağkalım
13. Kardiyovasküler olay geçirip geçirmeme durumu (SVO, MI, PAH)
14. Proteinüri miktarı
15. ACEi/ARB ve SGLT2i kullanıp kullanmama durumu