



**T.C.  
KAHRAMANMARAŞ SÜTÇÜ İMAM ÜNİVERSİTESİ  
TIP FAKÜLTESİ  
İÇ HASTALIKLARI A.B.D.**

**HEMODİYALİZ HASTALARINDA HEMOGLOBİN DALGALANMASI İLE  
KAROTİS İNTİMA MEDIA KALINLIĞI ARASINDAKİ İLİŞKİ**

**TIPTA UZMANLIK TEZİ**

**HAZIRLAYAN  
DR. SAFA ERSEN GANİDAĞLI**

**TEZ DANIŞMANI  
YRD. DOÇ. DR. ORÇUN ALTUNÖREN**

**KAHRAMANMARAŞ 2017**




# KAHRAMANMARAŞ SÜTÇÜ İMAM ÜNİVERSİTESİ

## Tıp Fakültesi Dekanlığı'na

Arş. Gör. Dr. Safa Ersen GANİDAĞLI tarafından hazırlanan “**Hemodiyaliz Hastalarında Hemogloblin Dalgalanması İle Karotis İntima Media Kalınlığı Arasındaki İlişki**” adlı bu tezin Tıpta Uzmanlık tezi olarak uygun olduğunu onaylım.


Yrd. Doç. Dr. Orçun ALTUNÖREN  
Danışman

Bu çalışma, jürimiz tarafından oy birliği ile Tıp Fakültesi İç Hastalıkları Anabilim Dalı Tıpta Uzmanlık tezi olarak 23.12.2016 tarihinde kabul edilmiştir.

Tez Değerlendirme Jüri Tutanağı:			İmza:
Başkan	Doç. Dr. Özkan GÜNGÖR	İç Hastalıkları Anabilim Dalı	
Üye	Yrd. Doç. Dr. Orçun ALTUNÖREN	İç Hastalıkları Anabilim Dalı	
Üye	Doç. Dr. İsmail KOÇYİĞİT	Erciyes Üniversitesi Tıp Fakültesi İç Hastalıkları Anabilim Dalı	

Yukarıdaki imzaların adı geçen öğretim üyelerine ait olduğunu onaylım.

Tarih : 23 / 12 / 2016

  
Prof. Dr. Tufan MERT

Dekan V.

Bu tez, Kahramanmaraş Sütçü İmam Üniversitesi Tıp Fakültesi tez yazım ve basım yönergesine uygundur.

## TEŞEKKÜR

Hayatın her alanında olduğu gibi asistanlık dönemi de insanın yardıma, desteğe ihtiyaç duyduğu ve tek başına üstesinden gelmesi zor olan bir süreçtir. Bizler biliriz ki bir gün her şey biter. Hiçbir şey sonsuz değildir. Önemli olan zamanın nasıl geçtiği ve insanların birbirinde ne iz bıraktıklarıdır. Eğitim sürem boyunca her türlü desteğini yanımda hissettiğim, sadece bilimsel konularda değil, adalet anlayışı, hoşgörü, sorumluluk ve görev bilinci gibi konularda da bana çok şey öğreten bölüm başkanımız, sayın hocam Prof. Dr. Bülent Kantarçeken' e

Hem asistanlık eğitimi süresince hem de tez çalışmalarım sırasında hiçbir zaman yardımını esirgemeyen, tavrı, kişiliği ve bana yaklaşımıyla çok iyi şartlarda çalışmalarımızı yürütmemize olanak veren, benim için her zaman değerli kalacak olan tez hocam Yrd. Doç. Dr. Orçun Altunören'e

Uzmanlık eğitimim boyunca hoşgörüsünü eksik etmeden her konuda yardımcı olmaya çalışan değerli hocam Prof. Dr. Ali Çetinkaya' ya ve bu süreçte gerek tıbbi konularda gerekse sosyal alanda her zaman yanımda olduğunu hissettiren, bizlere çok şey öğreten sayın hocam Prof. Dr. Kamile Gül' e, asistanlık sürem boyunca dahiliye ve yan dalları konusunda bilgilerini benimle paylaşan, gerek klinik gerek etik gerekse genel tıbbi yaklaşımla ilgili kendilerinden birçok şey öğrendiğim sayın hocalarım Doç. Dr. Özkan Güngör, Doç. Dr. Ozan Balakan, Doç. Dr. Gözde Yıldırım Çetin, Yrd. Doç. Dr. Kadir Gişi, Yrd. Doç. Dr. Murat Şahin, Yrd. Doç. Dr. Ayten Oğuz, Yrd. Doç. Dr. Dilek Tüzün, Yrd. Doç. Dr. Fatih Öçal, Yrd. Doç. Dr. Murat İspiroğlu, Yrd. Doç. Dr. Ertuğrul Erken ve Uzm. Dr. Yasemin C. Yavuz'a, desteğini her zaman hissettiğim dostum Dr. Ferhat Kesler' e, tez yazım sürecimde desteklerini benden esirgemeyen arkadaşım Dr. Egemen Şenel' e, birlikte çalışma şansını yakaladığım tüm asistan arkadaşlarıma, klinik ve poliklinikteki yardımcı personellerimize,

Kendim baba olunca üzerimdeki emeklerini daha iyi anladığım, beni büyütüp yetiştiren ve bugünlere gelmemin baş mimarı olan annem, babam ve sevgili kardeşlerime,

Her zaman karşıma çıkmasının en büyük şansım olduğunu düşündüğüm, varlığıyla her zaman bana güç veren hem iş hem hayat arkadaşım, kıymetli eşim Dr. Berivan Ganidağlı' ya ve bir buçuk yıldır varlığıyla hayatımıza renk katan, yaşama sevincim, canım kızım İpek Ganidağlı' ya sonsuz teşekkürlerimi sunarım.

## ÖZET

### HEMODİYALİZ HASTALARINDA HEMOGLOBİN DALGALANMASI İLE KAROTİS İNTİMA MEDIA KALINLIĞI ARASINDAKİ İLİŞKİ

Kronik böbrek yetmezliğinde anemi sık görülen bir komplikasyon olup morbidite ve mortaliteyi artırmaktadır. Kronik böbrek yetmezliğinde hedef hemoglobin (Hb) değeri 11-12 gr/dl olmasına rağmen hastaların büyük çoğunluğunda hemoglobin değerleri normal, yüksek ve düşük değerler arasında dalgalanma göstermektedir. Son zamanlarda Hb dalgalanmasının mortalite üzerine etkisini inceleyen çok sayıda çalışma dizayn edilmiş ancak çelişkili sonuçlar elde edilmiştir. Hemoglobin dalgalanmasının sol ventrikül kitle indeksinde artış gibi bazı kardiyovasküler yapısal değişikliklere yol açabildiğini gösteren sınırlı sayıda yayın vardır. Bu çalışmada hemodiyaliz (HD) hasta popülasyonunda hemoglobin dalgalanması ile kardiyovasküler mortalite-morbiditenin erken bir göstergesi kabul edilen karotis intima-media kalınlığı (KİM) arasındaki ilişki incelenmiştir. 135 hemodiyaliz hastası 12 aylık hemoglobin değerlerine göre 3 Hb dalgalanma grubuna ayrıldı: Düşük-Normal (DN), Düşük-Yüksek (DY), Normal-Yüksek (NY). Hb dalgalanma grupları diyabet, hipertansiyon, lipid parametreleri, gibi ateroskleroz risk faktörleri ve diğer demografik özellikleri bakımından benzer olup, gruplar arasında hemodiyaliz süreleri ve diyaliz yeterliliği açısından anlamlı fark yoktu. Yüksek derecede Hb dalgalanması gösteren grubun KİM kalınlığı diğer iki gruptan anlamlı derecede yüksek bulundu (DN:0,601±0,107 mm, DY:0,744±0,139mm, NY:0,604±0,134 mm; p<0,001). Düşük-Normal grubun CRP değeri diğer iki gruptan anlamlı derecede yüksek ve albumin değeri düşüktü. Bu çalışmada ilk defa hemoglobin dalgalanmasının HD hastalarında KİM kalınlığında artış ile ilişkili olduğu gösterildi.

**Anahtar Kelimeler:** Anemi, Hemodiyaliz, Hemoglobin dalgalanması, Kronik böbrek yetmezliği, Karotis intima media kalınlığı

## ABSTRACT

### THE RELATIONSHIP BETWEEN HEMOGLOBIN FLUCTUATION AND CAROTIS INTIMA-MEDIA THICKNESS IN HEMODIALYSIS PATIENTS

Anemia is common complication in patients with chronic kidney disease and anemia increases morbidity and mortality in this patients. Although target hemoglobin (Hb) level in chronic kidney disease is between 11-12 gr/dL, hemoglobin levels of most patients vary as normal, high or low. Recently many studies which inspect effects of hemoglobin fluctuations on mortality have been designed but they had controversial results. There are few studies which have shown that hemoglobin fluctuation cause some cardiovascular structural changes such as left ventricular mass increase. In this study, relationship between hemoglobin fluctuation and carotis intima-media thickness (CIMT) which is known as an early marker for cardiovascular morbidity and mortality has been studied in hemodialysis patient population. 135 hemodialysis patients divided into three Hb fluctuation groups according to Hb values: Low-Normal (LN), Low-High (LH), Normal-High (NH). Three Hb fluctuation groups were similar in atherosclerosis risk factors such as diabetes, hypertension, lipid profiles and the other demographics, and there was no statistically significant difference between the groups in hemodialysis duration and adequacy. CIMT of the high grade Hb fluctuation group was found statistically significantly increased than two other groups (LN:0,601±0,107mm, LH:0,744±0,139mm, NH:0,604±0,134mm p=0,00). C-Reactive Protein levels of the Low-Normal group were higher than other two groups and albumin levels were lower. In this study, for the first time we show that hemoglobin fluctuation in HD patients is related to CIMT increase.

**Key words:** Anemia, Hemodialysis, Hemoglobin fluctuation, Chronic renal failure, Carotis intima media thickness.

## İÇİNDEKİLER

TEŞEKKÜR .....	I
ÖZET .....	II
ABSTRACT .....	III
İÇİNDEKİLER .....	IV
KISALTMALAR DİZİNİ .....	VI
ŞEKİLLER DİZİNİ .....	VIII
TABLolar DİZİNİ .....	IX
1. GİRİŞ VE AMAÇ .....	1
2. GENEL BİLGİLER .....	3
2.1. Kronik Böbrek Yetmezliği .....	3
2.1.1. Tanım .....	3
2.1.2. KBY epidemiyolojisi .....	3
2.1.3. KBY nedenleri .....	4
2.1.4. Klinik özellikler .....	4
2.1.5. Tedavi prensipleri .....	6
2.1.6. Renal replasman tedavileri .....	6
2.2. KBY ve Anemi .....	7
2.2.1. KBY’de demir metabolizması ve demir eksikliği tanısı .....	8
2.2.2. KBY’de ESA kullanım endikasyonları ve tedavi yönetimi .....	8
2.2.3. KBY’de aneminin klinik sonuçları ve hedef Hb değerleri .....	9
2.3. KBY’de Anemi ve Kardiyovasküler Sistem .....	10
2.3.1. Koroner arter hastalığı .....	10
2.3.2. Konjestif kalp yetersizliği .....	11
2.3.3. Kardiyak aritmiler .....	11
2.3.4. Sol ventrikül hipertrofisi (SVH) .....	11
2.4. Hemodiyaliz Hastalarında Mortalite Nedenleri .....	12
2.4.1. Diyaliz ile ilişkili olmayan mortalite nedenleri .....	12
2.4.2. Diyaliz ile ilişkili mortalite nedenleri .....	13
2.5 Karotis İntima Media Kalınlığı (KİMK) ve Ateroskleroz .....	14
2.6. Hb Dalgalanması .....	15
2.6.1. Hb dalgalanmasının ölçümü .....	16
2.6.2. Hb dalgalanmasının muhtemel sonuçları .....	18

2.6.3. Hb dalgalanmasını etkileyen faktörler .....	19
3. GEREÇ VE YÖNTEM .....	20
3.1. İstatistiksel Analiz.....	21
4. BULGULAR.....	22
4.1. Demografik Veriler .....	22
4.2. Laboratuvar Testleri.....	23
4.3. KİMİK Verileri .....	24
5. TARTIŞMA VE SONUÇ.....	26
KAYNAKLAR.....	30



## KISALTMALAR DİZİNİ

AAA	: Ailevi Akdeniz ateşi
ACE	: Anjiotensin dönüştürücü enzim
ARB	: Anjiotensin reseptör blokörü
BKI	: Beden kitle indeksi
BUN	: Kan üre nitrojeni
Cr	: Kreatinin
CRP	: C reaktif protein
DD	: Sürekli düşük
DM	: Diyabetes mellitus
DN	: Düşük normal
DY	: Düşük yüksek
ESA	: Eritrosit stimüle edici ajan
GFH	: Glomerüler filtrasyon hızı
GST	: Glutatyon – s transferaz
Hb	: Hemoglobin
HD	: Hemodiyaliz
HIV	: Human immün yetmezlik virusü
HAT	: Hipertansiyon
İMKÇ	: İntima-Media Kalınlığı
iPTH	: İntakt parathormon
KAH	: Koroner arter hastalığı
KBY	: Kronik böbrek yetmezliği
KİMK	: Karotis İntima-Media Kalınlığı
KKY	: Konjestif kalp yetersizliği
MI	: Miyokard infarktüsü
NKF-DOQI	: National Kidney Foundation-Disease Outcome Quality Initiative
NN	: Sürekli normal
NO	: Nitrik oksit
NSAİ	: Nonsteroid antiinflamatuvar ilaç
NY	: Normal yüksek



PD	: Periton diyalizi
RRT	: Renal replasman tedavisi
SD	: Standart deviasyon
SDBY	: Son dönem böbrek yetmezliği
SVH	: Sol ventrikül hipertrofisi
SVO	: Serebro vasküler olay
USG	: Ultrasonografi
USRDS	: United States renal data system
WHO	: Dünya sağlık örgütü
YY	: Sürekli yüksek



## ŞEKİLLER DİZİNİ

Şekil 1: Rezidüel SD, intercept ve slope'nin şematika açıklaması.....	17
Şekil 2: Kategorizasyon yönteminin şematik açıklaması.....	18
Şekil 3: Hastaların dalgalanma gruplarına dağılımı .....	22



## TABLÖLAR DİZİNİ

Tablo 1: Türk Nefroloji Derneğinin 2009 yılı registry raporlarına göre HD tedavisine başlanan hastaların etiyolojik sebebe göre dağılımı. ....	4
Tablo 2: Kronik böbrek yetmezliğinin klinik özellikleri. ....	5
Tablo 3: Böbrek yetmezliğinde anemi .....	7
Tablo 4: Hb dalgalanmasını etkileyen faktörler . ....	19
Tablo 5: Grupların demografik verilerinin karşılaştırılması .....	23
Tablo 6: Grupların laboratuvar verilerinin karşılaştırılması.....	24



## 1. GİRİŞ VE AMAÇ

Renal anemi kronik böbrek yetmezliğinin (KBY) sık görülen bir komplikasyonu olup hayat kalitesini olumsuz etkilemesinin yanında ciddi bir morbidite ve mortalite sebebidir. Eritropoietin stimulan ajanların (ESA) kullanıma girmesiyle renal anemi tedavisinde büyük ilerleme sağlanmış ve mortalite oranları azalmıştır. NKF-DOQI (National Kidney Foundation-Kidney Disease Outcome Quality Initiative) klavuzu KBY hastalarında Hb değerlerinin 11-12 gr/dl aralığında tutulmasını önermektedir. Bütün bunlara rağmen birçok hastada Hb değerleri 11-12 gr/dl gibi dar bir aralıkta tutulamamaktadır. Hastaların %90'ının zaman içinde hemoglobin değerinin normal, yüksek ve düşük değerler arasında değişmesi olarak tanımlanan hemoglobin dalgalanması yaşadığı gösterilmiştir[3,4]. Hb dalgalanmasının klinik sonuçları üzerinde yapılan çalışmalarda çelişkili sonuçlar elde edilmiştir. Bazı çalışmalarda Hb dalgalanmasının mortaliteyi artırdığı öne sürülmüş ancak daha sonra yapılan çalışmalarda mortalitenin artmadığına dair veriler elde edilmiştir [1, 2]. Çalışmaların çoğunda Hb dalgalanmasının mortalite üzerine etkisi incelenmiş olup Hb dalgalanmasının kardiyovasküler yapısal değişikliklere yol açtığını gösteren sınırlı sayıda çalışma da mevcuttur. Yakın bir zamanda Hb dalgalanmasının sol ventrikül hipertrofisine neden olduğu gösterilmiştir. Hb dalgalanmasının sol ventrikül hipertrofisi dışında diğer kardiyak ya da vasküler değişikliklere neden olması muhtemeldir.

Ateroskleroz diyalize bağımlı son dönem böbrek hastaları ve diyaliz öncesi KBY hasta popülasyonunda sık görülmekte olup mortalitenin en önemli sebebi olan kardiyovasküler hastalıklar için ciddi bir risk faktörüdür. Karotis intima media kalınlığı (KİMK) ölçümü aterosklerozun noninvaziv olarak belirlenmesinde oldukça kullanışlı ve popüler bir yöntemdir. KİMK ölçümü ile kardiyovasküler olaylar arasında oldukça anlamlı bir ilişki vardır [3]. Ayrıca histolojik olarak bakılan KİMK ölçümünün USG ile korele olduğunun gösterilmesi de USG ile KİMK ölçümünü değerli kılmaktadır [4]. Ancak KİMK daki artış yalnızca intimal aterosklerotik kalınlaşmadan kaynaklanmayıp aynı zamanda arterlerin media tabakasındaki kalınlaşmaları da saptamaktadır. Diyaliz hastalarında daha fazla olmak üzere arterlerin media tabakasında kalsifikasyon veya hipertansiyon ve çok sayıda diğer vasküler streslere cevaben kalınlaşma olduğu bilinmektedir. Yakın zamanda bizim tarafımızdan yapılmış olan bir çalışmada Hb dalgalanmasının sol ventrikül

hipetrofisine yol açtığını göstermiştik. Bu çalışmanın ışığında Hb dalgalanmasının sol ventrükül hipertrofisi dışında bazı vasküler değişikliklere neden olabileceği dışunülebilir.

Biz bu çalışmada hemodiyaliz hastalarında ilk defa Hb dalgalanması ile karotis intima-media kalınlığının ilişkisini incelemeyi amaçladık.



## **2. GENEL BİLGİLER**

Böbrekler retroperitoneal bölgede bulunan, her biri yaklaşık 1.000.000 adet nefron adı verilen fonksiyonel üniteye sahip olan organlardır. Her bir böbrek yaklaşık 120-150 gram ağırlığındadır. Nefron, böbreğin en küçük süzme birimidir ve glomerül ve tübül olmak üzere iki kısımdan oluşur. Böbreğin temel fonksiyonu idrar oluşumu ve vücuttan endojen ve eksojen atık ürünlerin uzaklaştırılması olup bunun dışında birçok metabolik fonksiyona da sahiptir. Böbreğin atık maddelerin uzaklaştırılması, normal idrar bileşiminin oluşturulması ve metabolik fonksiyonlarını yerine getirememesi durumuna böbrek yetmezliği denir. Böbrek yetmezliği derecesi en iyi şekilde glomerüler filtrasyon hızı (GFH) ile belirlenir. Normalde 70-145 ml/dk olup 40 yaşından sonra her yıl 1 ml/dk azalır. Klinik pratikte GFH, kreatinin klerensi veya Cr temelli tahmini GFH formülleri ile ölçülür. Kreatinin (Cr) kas hücrelerinin yıkımı sonucu oluşan bir madde olup glomerüler filtrasyon yanında tübüler sekresyona da uğradığı için ideal bir belirteç olmasa da günlük pratikte en sık kullanılan belirteçtir. Kreatinin klerensi ile bulunan GFH değeri gerçek GFH den %15 daha fazladır. Bunun sebebi kreatininin tübüler sekresyonudur.

### **2.1. Kronik Böbrek Yetmezliği**

#### **2.1.1. Tanım**

Kronik böbrek yetmezliği glomerüler filtrasyon değerindeki azalmaya sekonder böbreğin sıvı-solüt dengesini ayarlama ve metabolik-endokrin fonksiyonlarında kronik ve ilerleyici bozulma halidir. NKF-DOQİ (National Kidney Foundation-Kidney Disease Outcome Quality Initiative) ise [5]: “en az 3 ay devam eden, objektif böbrek hasarı ve/veya glomerüler filtrasyon hızının (GFH) 60 ml/dk/1,73 m<sup>2</sup>'nin altına inmesi” olarak tanımlamıştır.

#### **2.1.2. KBY epidemiyolojisi**

Ülkemizde KBY sıklığı ve nedenleriyle ilgili sınırlı sayıda çalışma vardır. Sonuçları 2009 yılında açıklanan ve Türkiye’de KBY prevalansını ortaya koyan CREDİT [6] çalışmasında elde edilen sonuçlara göre 18 yaş üstü popülasyonun %5.43’ü evre 1, %5.15’i evre 2, %4.67’si evre 3, %0.27’si evre 4 ve %0.15’i evre 5 KBY hastasıdır.

Toplam prevalans %15.7 bulunmuştur. Kadın cinsiyet, ileri yaş, kırsal yerleşim, diyabetes mellitus (DM) ve hipertansiyon (HT) varlığı KBY için risk faktörleri olarak tanımlanmıştır [6]. Yaşla birlikte KBY sıklığı artmaktadır. Renal replasman tedavisi (RRT) gerektiren son dönem böbrek yetmezliği prevalansı 2009 yılında milyon nüfus başına 819, renal replasman tedavisi insidansı ise 197 saptanmıştır.

### **2.1.3. KBY nedenleri**

Son dönem böbrek yetmezliği nedeniyle hemodiyaliz (HD) tedavisine başlanan hastaların etiyolojik sebebe göre dağılımı Türk Nefroloji Derneği 2009 yılı registry raporlarına göre Tablo 1 de gösterildiği gibidir [7].

**Tablo 1:** Türk Nefroloji Derneğinin 2009 yılı registry raporlarına göre HD tedavisine başlanan hastaların etiyolojik sebebe göre dağılımı.

	Sayı	%
Diabetes mellitus	4597	32.7
Tip 1 DM	850	6.4
Tip 2 DM	3747	28.3
Hipertansiyon	3488	26.3
Glomerülonefrit	957	7.2
Polikistik böbrek hastalıkları	407	3.1
Piyelonefrit	317	2.4
Amiloidoz	250	1.9
Renal vasküler hastalık	184	1.4
Diğer	966	7.3
Bilinmeyen etyoloji	1936	14.6
Kayıp bilgi	146	1.1

### **2.1.4. Klinik özellikler**

Semptom ve bulgular böbrek yetmezliğinin evresi ve gelişme hızına bağlı olarak hastalar arasında farklılık gösterir. Genellikle ilk semptom noktüri ve anemiye bağlı halsizliktir. Noktüri, böbreğin ilk bozulan fonksiyonu olan konsantrasyon yeteneğinin kaybına bağlı olarak gelişir. Glomerüler filtrasyon değeri 20-25 ml/dakika altına düşünce üremik semptomlar başlar. Böbrek yetmezliğinde görülebilen klinik ve laboratuvar bulgular Tablo 2’de özetlenmiştir.

**Tablo 2:** Kronik böbrek yetmezliğinin klinik özellikleri.

---

**Sıvı-Elektrolit Bozuklukları**

Hipovolemi, hipervolemi, hipokalsemi, hipopotasemi, hiperpotasemi, hipernatremi, hiponatremi, hiperfosfatemi, metabolik asidoz, hipermağnezemi

**Sinir Sistemi**

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

**Gastrointestinal Sistem**

Hıçkırık, parotit, gastrit, iştahsızlık, stomatit, pankreatit, ülser, bulantı, kusma, gastrointestinal kanama,

kronik hepatit, motilite bozuklukları, özafajit (kandida, herpes...), intestinal obstrüksiyon, perforasyon, asit

**Hematoloji-İmmünoloji**

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

**Kardiyovasküler Sistem**

Perikardit, ödem, hipertansiyon, kardiyomyopati, hızlanmış atheroskleroz, aritmi, kapak hastalığı

**Pulmoner Sistem**

Plevral sıvı, üremik akciğer, pulmoner ödem

**Cilt**

Kaşınıtı, gecikmiş yara iyileşmesi, solukluk, tırnak atrofisi, hiperpigmentasyon, üremik döküntü, ülserasyon, nekroz

**Metabolik-Endokrin Sistem**

Glukoz intoleransı, hiperlipidemi, hiperparatiroidi, büyüme geriliği, hipogonadizm, impotans, libido azalması, hiperürisemi, malnütrisyon, hiperprolaktinemi

**Kemik**

Üremik kemik hastalığı,, amiloidoz (beta2-mikroglobülin), D vit. metabolizması bozuklukları, artrit

---



### **2.1.5. Tedavi prensipleri**

Kronik böbrek yetmezliği hastasına klinik yaklaşım aşağıdaki unsurları kapsamalıdır:

1. Fonksiyonel kapasiteyi azaltan geri dönebilir faktörlerin düzeltilmesi
2. İlerlemenin durdurulması ya da yavaşlatılması
3. Altta yatan nedenlerin düzeltilmesi
4. Üremik komplikasyonların önlenmesi ve tedavisiyle yaşam süresinin ve kalitesinin artırılması
5. Renal replasman tedavisi gereken hastaların belirlenmesi ve hazırlanması

Geri döndürülebilir faktörler arasında renal perfüzyonu azaltan dehidratasyon, bulantı-kusma, sepsis, ishal diüretik, anjiyotensin dönüştürücü enzim (ACE) inhibitörü, anjiyotensin reseptör blokörü (ARB) veya nonsteroid antiinflatuvar ilaç (NSAİ) kullanımı, aminoglikozit antibiyotikler ve radyokontrast ajanlar gibi nefrotoksik ilaçların kullanımı ve üriner sistem obstrüksiyonları sayılabilir. KBY'de altta yatan hastalıktan bağımsız bazı faktörlerin düzeltilmesinin progresyonu yavaşlattığı bilinmektedir. ACE inhibitörü ve ARB tedavisinin KBY progresyonunu yavaşlattığı birçok çalışmada gösterilmiştir. Bu ajanların kullanımı ile glomerüler skarlaşmanın ilerlemesine yol açan intraglomerüler hipertansiyon ve hiperfiltrasyon önlenmiş olunur. NKF-DOQI klavuzunda da proteinüri miktarını 500-1000 mg/gün altına indirecek ya da % 60 oranında azaltacak şekilde ACE inhibitörü/ARB tedavisi önerilmektedir [8]. Progresyonun yavaşlatılmasına yönelik diğer uygulamalar arasında protein alımının kısıtlanması, metabolik asidoz ve hiperlipideminin tedavisi ile sigaradan uzak durulması sayılabilir [9].

### **2.1.6. Renal replasman tedavileri**

Günümüzde renal replasman tedavisinde hemodiyaliz, periton diyalizi (PD) ve renal trasplantasyon kullanılmaktadır. GFH<30 ml/dk düzeyine ulaştığında renal replasman tedavisi konusunda hasta bilgilendirilmeli GFH<20 ml/dk olunca arteriovenöz fistül oluşturulması, kalıcı periton kateteri takılması veya hastanın canlı böbrek vericisi varsa trasplantasyon hazırlıkları yapılması gerekir. Canlı vericisi olmayanlarda organ bekleme listesine kayıt edilebilmesi için gerekli hazırlıklar yapılarak listeye kayıt ettirilmelidir [10]. Diyalize başlama zamanı klinik bulgulara göre hastalar arasında değişiklik göstermektedir. [9, 11]

## 2.2. KBY ve Anemi

Hemoglobin (Hb) değerlerinin erkeklerde ve postmenapozal kadınlarda 13 gr/dl, premenapozal kadınlarda 12 gr/dl den düşük olması dünya sağlık örgütü (WHO) tarafından anemi olarak tanımlanmıştır [12]. Bu tanımlama dikkate alınarak değerlendirme yapıldığında GFH 25-30 ml/dk altındaki hasta popülasyonunun %90'ında anemi görülmektedir [13]. KBY hastalarında anemi; yorgunluk, konsantrasyon güçlüğü, çarpıntı, nefes darlığı, depresyon, egzersiz kapasitesinde azalma gibi semptom ve bulgulara yol açarak hayat kalitesini bozan bir etmen olması dışında bazı kardiyovasküler olumsuz sonuçlara yol açmaktadır. Anemisi olan KBY hastalarında sol ventrikül hipertrofisi, sol ventrikül sistolik yetmezliği, artmış mortalite ve morbiditeye rastlanmaktadır [14, 15].

KBY hastalarında anemi genellikle normositik ve normokromik olup esasen renal eritropoietin yapım eksikliğine bağlıdır. Genellikle GFH 30 ml/dk altına inince anemi görülmekle birlikte daha hafif GFH azalmalarında da görülebilir [16]. Gastrointestinal kan kaybı, vitamin B12 ve folat eksikliğine bağlı makrositik veya mikrositik anemiler de görülebilir (Tablo3).

**Tablo 3:** Böbrek yetmezliğinde anemi nedenleri[17].

---

Eritropoietin yetersizliği
Demir eksikliği
Üremik toksinler
Hemoliz
Yetersiz
diyaliz
Hiperparatiroidi
Kanama
Alüminyum birikimi
Folik asit eksikliği

---

### **2.2.1. KBY’de demir metabolizması ve demir eksikliği tanısı**

HD hastaları hemodiyaliz, gastrointestinal sistem kayıpları, kan alma gibi sebeplerle yılda yaklaşık 2 gram demir kaybeder [18]. Eritrosit stimüle edici ajan (ESA) tedavisine dirençte demir depolarının yetersizliği en önemli sebeptir. Demir eksikliğinin tanısında demir parametreleri ve klinik tanı koymada yeterlidir ve nadiren kemik iliği biyopsisi gerekir. Serum transferin saturasyonu <%20 olması, PD ve prediyaliz KBY hastalarında ferritin <100 mg/dl, HD hastalarında <200 mg/dl olması kesin demir eksikliği olarak tanımlanır [19]. Normal böbrek fonksiyonlu hastalardan daha yüksek ferritin seviyelerinin kullanılmasının sebebi KBY hastalarındaki inflamatuvar durumdur. Yeterli demir depoları olduğu halde depolardaki demirin eritrosit yapımına girememesi fonksiyonel demir eksikliği ya da inflamatuvar blok durumlarında görülür. Her iki durumda da ferritin değerleri normal ya da çok yüksek, transferin saturasyonu<%20 dir. Fonksiyonel demir eksikliği demir yüklemesine cevap verir, ESA tedavisi ile Hb de artış, ferritin değerlerinde azalma görülürken inflamatuvar blok bu manevralara cevap vermez. İnflamatuvar blok altta yatan kronik inflamasyonla ilişkilidir [20]. İnflamatuvar blok haftalık demir dozu 50-125 mg 8-10 doz verilmesine rağmen ESA direnci ve eritropoez yetersizliği ile tanınır [21]. ESA tedavisi başlanan hastalarda demir parametreleri aylık veya iki ayda bir izlenmelidir. Demir düzeyinin izlenmesinde kullanılabilir diğer parametreler retikülosit Hb içeriği ve hipokromik hücre yüzdesidir [21].

### **2.2.2. KBY’de ESA kullanım endikasyonları ve tedavi yönetimi**

KBY hastalarında anemi tedavisinde yaygın olarak ESA’lar kullanılmaktadır. Mevcut ESA’lar epoetin alfa, epoetin beta, epoetin zeta, darbopoetin ve son yıllarda kullanıma girmiş olan metoksipolietilenglikol epoetin beta olarak sayılabilir. Bunlar içerisinde darbopoetin ve metoksipolietilenglikol epoetin beta daha uzun yarılanma ömrüne sahiptir. ESA’lara cevap doza bağımlı ve hastadan hastaya değişkendir [21]. Hb<10 gr/dl olan HD hastalarına ESA başlanması önerilmektedir [16]. ESA tedavisi başlamadan önce diğer anemi sebepleri ekarte edilmeli, demir eksikliği düzeltilmeli, hipertansiyon kontrol altına alınmalıdır. Hb değerleri hematokrit değerlerine göre daha az varyasyon gösterdiğinden dolayı tedavi cevabının takibinde Hb değerinin kullanılması önerilmektedir [22, 23]. Subkutan uygulama intravenöz uygulamaya göre daha etkindir. %30 daha düşük doz kullanımına izin vermekle beraber konforsuzdur [23]. Yine de 2006 NKF-DOQI klavuzu HD hastaları için intravenöz kullanımı önermektedir [24]. Subkutan

uygulama ile saf eritroid aplazi riskinin daha fazla olduğuna dair veriler mevcut olup genel kanı intravenöz uygulamanın kullanılması yönündedir [22]. Genel başlangıç dozu epoetin alfa, beta ve zeta için intravenöz yolla 100 u/kg/hafta, subkutan yol için ise 80-120 u/kg/haftadır. Başlangıç dozla haftada 0.3-0.5 gr/dl artış ile 4 hafta sonunda hedef değere ulaşamamışsa doz %25 artırılır. Bazı hastalarda ise ESA'ya daha hızlı cevap olur ve ayda 2.5-3 gr/dl den fazla artış olması dozu %25 azaltmayı gerektirir. Hedef değerlerin aşılması durumunda ise doz 1 hafta ara verdikten sonra %25 düşürülerek tekrar başlanır. Hedefe ulaşmış hastalarda ise doz %10 azaltılarak devam edilir [16]. ESA'lar ile tedavi sırasında hipertansiyon, baş ağrısı ve grip benzeri semptom görülebilir [16]. Bazı hastalar ESA tedavisine direnç gösterir ve yüksek dozlara ihtiyaç duyulur. NKF-DOQI ye göre ESA direnci hedef Hb'ye ulaşmak veya devam ettirmek için 300 u/kg/hafta subkutan veya 450 u/kg/hafta intravenöz epoetin alfa veya 1.5 mcg/kg/hafta darbopoetin alfa gerekmesi olarak tanımlanır [22, 23]. En sık sebebi kan kaybı ya da ESA tedavisine bağlı demir depolarında tükenme sonucu olan kesin demir eksikliğidir. Diğer sebepler arasında sekonder hiperparatiroidizme bağlı kemik hastalığı, gizli malignite veya tanınmamış kan hastalığı, myelodisplazi, miyelofibrosis, kemikte alüminyum birikimi, ACE inhibitörü veya ARB tedavisi, hemoglobinopatiler, saf eritroid aplazi gelişimi, HIV enfeksiyonu ve kronik inflamasyon sayılabilir [16]. Nonfonksiyone grefti olan hastalar ve yetersiz diyaliz olan hastalarda da ESA direnci görülür. Nonfonksiyone greftin rezeksiyonu ile ESA direnci düzelebilmektedir [16]. ESA direnci artmış mortalite ile birlikte [25]. CHOIR çalışmasından elde edilen verilere göre yan etkilerden sorumlu olan yüksek doz ESA kullanılması gibi görünmektedir [26]. Risk artışı hem düşük Hb'li hem yüksek Hb'li grupta fazla olup özellikle yüksek doz ESA ya rağmen hedefe ulaşamayan hastalarda artmıştır. Bu bulgular ışığında haftada 20000 Ü'den fazla doz ESA önerilmemektedir [27].

### **2.2.3. KBY'de aneminin klinik sonuçları ve hedef Hb değerleri**

KBY hastalarında anemi, hedef Hb değerleri ve Hb'nin aşırı yükseltilmesinin klinik sonuçları genellikle tüm nedenli mortalite, kardiyovasküler sistem kaynaklı mortalite, sol ventrikül hipertrofisi (SVH) ve konjestif kalp yetmezliği (KKY) üzerine etkileri, hayat kalitesi ve genel fiziksel-mental sağlık konularında yoğunlaşmıştır. Birçok popülasyon çalışmasında KBY hastalarında 11 gr/dl altındaki Hb değerlerine sahip hastaların mortalite ve morbidite sonuçları bu değerlerin üstündekilere göre oldukça kötü bulunmuştur [28, 29]. Hb değerlerinin 13 gr üzerine çıkarılmasının ise çok az yararı olduğu hatta son zamanlarda

kardiyovasküler parametreler ve mortalite üzerine olumsuz etkileri olabileceği görüşü artmaktadır. NKF-DOQI klavuzunun 2007 deki güncel haline göre Hb seviyesi 11-12 gr/dl arasında tutulmalıdır ve 13 gr/dl yi geçmesi önerilmemektedir [30]. Ancak Hb seviyesini bu dar aralıkta tutmak çok kolay olmamaktadır. Bu verilerin çoğu HD hastalarında yapılmış olan normal hematokrit çalışması [31] ve prediyaliz hastalarda yapılmış olan CREATE [32], CHOIR [26] ve TREAT [33] çalışmalarından elde edilmektedir. Yapılan çalışmalar ve metaanalizlerin sonuçlarına göre Hb seviyesini normal değerlere çıkarmanın ek yararı olmadığı [32, 34-37] hatta mortalite ve morbiditeyi artırdığı yönünde veriler artmaktadır [26, 31, 33, 38-40] .

### **2.3. KBY’de Anemi ve Kardiyovasküler Sistem**

Yapılan çalışmalarda son dönem böbrek yetmezliği (SDBY) olan diyaliz programındaki hastalarda kardiyovasküler ölüm oranı, genel nüfusa göre 10-20 kat fazla bulunmuştur [41-43].

#### **2.3.1. Koroner arter hastalığı**

Hemodiyaliz hastalarında yapılan bir çalışmada, bu hastalarda akut miyokard infarktüsü (MI) geçirme riski yılda %10, ani ölüm ise %9 olarak bulunmuştur [44]. Ayrıca, SDBY hastalarında akut MI sonrası yaşam süresinin genel nüfusa oranla belirgin oranda düşük olduğu gösterilmiştir [45]. Koroner arter hastalığı (KAH) için klasik risk faktörleri, yaş, cinsiyet, sigara, hipertansiyon, sol ventrikül hipertrofisi, diyabetes mellitus ve hiperlipidemi iken, böbrek yetersizliğinin getirdiği ek risk faktörleri hiperparatiroidi, homosistein, inflamasyon, endotel disfonksiyonu ve oksidatif stresir [43, 46]. Kronik böbrek yetersizliği tıkaçıcı KAH olmasa da miyokard iskemisini tetikleyecek pek çok ek sorunlar getirir. Koroner perfüzyon basıncına, diyastolik perfüzyon süresine ve kanın oksijen taşıma kapasitesine olumsuz etki eder. Artmış volüm ve basınç, ventriküler diyastolik basıncı artırarak koroner perfüzyon basıncını azaltır. Diyaliz sırasında gelişen göreceli hipovolemi, sol ventrikül diyastol sonu basıncını düşürerek atım volümünü azaltır ve hipotansiyon gelişir, bu da kalp hızında artışa yol açar. Hemodiyalize alınan hastalarda bulunan arteriyovenöz şant ise kalp atım volümünün artması ve yüksek debili kalp yetersizliği gelişmesi nedeniyle kalp hızını artırır. Sonuçta diyaliz, arteriyovenöz şant veya anemiye bağlı kalp hızındaki artış da diyastolik perfüzyon süresini kısaltarak miyokarda

kan akımının azalmasına neden olur. Diyalizin tetiklediği hipoksi, elektrolit bozuklukları, artmış katekolaminler, hipotansiyon, taşikardi gibi etkenler bu hastalarda miyokardın oksijen ihtiyacını artırırken, miyokarda oksijen sağlanmasını azaltan diğer faktörlerdir [47].

### **2.3.2. Konjestif kalp yetersizliği**

Kalp yetersizliği KBY hastalarında genel nüfusa göre daha sıktır ve bu grupta morailtenin bağımsız belirleyicilerinden biridir [48]. Sol ventrikülde boyut, biçim veya fonksiyon bozuklukları diyaliz hastalarının yaklaşık %70-80' inde bulunmaktadır. Diyaliz başlangıcında hastaların %40'ında kalp yetersizliği semptomları vardır; semptomu olmayanların da %25'inde 3.5 yıl içinde kalp yetersizliği gelişmektedir [49, 50]. Diyaliz hastalarında kalp yetersizliği için risk faktörleri hipertansiyon, volüm fazlalığı, anemi, arteriyovenöz fistül, iskemik kalp hastalığı, metabolik asidoz, elektrolit bozuklukları, hiperparatiroidizm ve üremidir [51].

### **2.3.3. Kardiyak aritmiler**

Hemodiyaliz hastalarında yapılan çok merkezli bir çalışmada bu hastaların %76'sında ventriküler aritmi saptanmış; özellikle diyalizden iki saat sonra bu aritmilerin arttığı ve beş saate kadar sürdüğü görülmüştür. Bu çalışmada hastaların %69'unda supraventriküler aritmi gösterilmiştir [52]. Kronik böbrek yetersizliği hastalarında kardiyak aritmi oluşumu için risk faktörleri miyokard hastalıkları, KAH, perikard hastalıkları, iletim sisteminde kalsifikasyon, diyaliz ilişkili hipotansiyon, elektrolit değişiklikleri, asit-baz değişiklikleri, hipoksi, otonomik disfonksiyon ve hiperparatiroidizmdir [48].

### **2.3.4. Sol ventrikül hipertrofisi (SVH)**

Prediyaliz KBY hastalarında SVH sıklığı %30-45'lerde iken 10 yıllık diyaliz hastalarında bu oran %75'lere varmaktadır [53-55]. SVH, KKY ve mortalite için bağımsız risk faktörüdür ve SVH bulunan hastalarda mortalite artmaktadır [56-58]. Bu hasta popülasyonunda hipertansiyon ve iskemik kalp hastalığı gibi klasik risk faktörlerinin yanında renal anemide SVH gelişiminde önemli rol oynamaktadır [56]. Anemi, myokarda oksijen sunumunda azalma, sistemik vasküler rezistansta azalma ve kardiyak debide artış, oksidatif stres artışı, sempatik aktivasyon ile SVH ye neden olur [59]. Aneminin

düzeltilmesi bu etkileri önler veya geri döndürür. Aneminin düzeltilmesi dışında da eritropoietinin myokard hücrelerindeki reseptörleri sayesinde olumlu kardiyak etkileri olduğuna inanılmaktadır [60, 61]. SVH ve aneminin birlikte bulunması mortalite riskini daha da artırmaktadır. Aneminin düzeltilmesi sol ventrikül fonksiyonlarında da düzeltilmeler sağlayabilmektedir [61-64]. Yine aneminin düzeltilmesi ile SVH’de düzeltilme sağlanmakta ancak Hb’nin normale getirilmesi subnormal düzeylere getirilmesine göre daha fazla SVH gerilemesine yol açmamaktadır [65]. Diyaliz hastalarında rekombinan insan eritropoietini ile sol ventrikül hipertrofinde iyileşme olduğu, hastaneye yatışların ve mortalitenin azaldığı, yaşam kalitesinin yükseldiği görülmüştür [66-68].

#### **2.4. Hemodiyaliz Hastalarında Mortalite Nedenleri**

Amerika Birleşik Devletleri-Renal veri sistemi (USRDS) verilerine göre diyaliz başlandıktan sonra ortalama yaşam süresi 40-44 yaş arasındaki hastalarda 8 yıl, 60-64 yaş arası hastalarda ise 4.5 yıl kadardır [69]. Yeni diyaliz hastalarında mortalite oranları son yıllarda tedavi yönetimindeki değişikliklere bağlı olarak düzeltilme eğilimindedir [69]. USRDS kayıtlarına göre HD hastalarında en önemli ölüm nedenlerinin başında kardiyovasküler olaylar, enfeksiyonlar ve diyalizden ayrılma gelmektedir [69-72]. Ölümlerin %50’si kardiyovasküler sebeplerden olmaktadır [69]. Ölümlerin ikinci en sık sebebi olan enfeksiyonlar sık görülen mikroorganizmalarla gelişen damar ulaşım yolu enfeksiyonlarıdır [73]. Kardiyovasküler nedenler ve enfeksiyonlar dışında malignite ve serebrovasküler olaylar diğer sık mortalite nedenleridir. HD hasta popülasyonunda yaşam süresini etkileyen faktörler diyaliz işleminin kendisine bağlı olan ve diyalizden bağımsız olanlar şeklinde ayrılabilir.

##### **2.4.1. Diyaliz ile ilişkili olmayan mortalite nedenleri**

Diyaliz hastaları çok sayıda komorbid hastalığa sahiptir. Bunların başında DM, HT ve kalp hastalıkları gelmektedir. USRDS verilerine göre DM son dönem böbrek yetmezliği nedeniyle diyalize başlanan hastalarda en sık etiyolojik sebeptir [69]. Türkiyede de DM diyalize başlayan hastalarda en sık bulunan komorbid hastalıktır [74]. Diyabetik hastaların yaşam beklentisi diyabetik olmayanlardan daha düşüktür. HD hastalarında kalp hastalıklarına sık rastlanır. HEMO çalışmasında hastaların en az %80’i herhangi bir kalp hastalığına sahipken yaklaşık %40’ında iskemik kalp hastalığı saptanmıştır [75]. Koroner

arter hastalıkları için diğer risk faktörleri arasında hipertansiyon, yüksek CaxP ve parathormon seviyeleri, SVH, hiperlipidemi sayılabilir [76]. Altta yatan böbrek hastalığı da mortaliteye katkıda bulunur. Diyabete bağlı SDBY hastaları en kötü yaşam süresine sahipken glomerülo nefritlere bağlı SDBY'lerin 5 yıllık yaşam beklentisi daha yüksek bulunmuştur [69]. Bunlar dışında inflamasyon, artmış kardiyak troponin seviyesi, uyku bozuklukları, kalça kırıkları, tedavi uyumsuzluğu gibi faktörler de artmış mortaliteyle ilişkili bulunmuştur [76].

#### **2.4.2. Diyaliz ile ilişkili mortalite nedenleri**

Diyaliz yetersizliği mortaliteye önemli katkıda bulunmakta ve daha yoğun diyalizle mortalite azalmaktadır. 3.5 saat diyaliz olanların mortalitesi 4 saat diyaliz olanlardan 2 kat fazla bulunmuştur [77]. Daha yüksek kt/v değerlerinin yaşam süresini uzattığı ve mortalitede ciddi azalmalar sağladığı çok sayıda çalışmada gösterilmiştir [78, 79]. Bununla birlikte bazı çalışmalarda çok yüksek kt/v değerleri de artmış mortalite ile ilişkili bulunmuş ve bunun sebebi olarak hastalarda mevcut olan malnutrisyona bağlı olarak kt/v'nin yüksek çıkması gösterilmiştir [80, 81]. HEMO çalışmasından elde edilen verilere göre standart doz diyaliz ile yüksek doz diyaliz arasında anlamlı mortalite farkı bulunmamıştır [82]. Diyaliz tedavisine başlandıktan sonra geçen süre arttıkça mortalite oranları arttığı bilinmektedir. Bu artış diyalizde geçirilen her bir yıl için yaklaşık %6 kadardır [83]. HD hastalarında mortaliteye ve kardiyak disfonksiyona neden olan diğer bir önemli parametre sıvı fazlalığıdır. Kısa diyaliz süresi daha hızlı sıvı çekilmesi ihtiyacı doğurur. Daha hızlı sıvı çekilmesi ise her zaman hasta tarafından tolere edilemeyebilir ve sıvı alımı da fazla olan hastalarda bu durum sıvı retansiyonu, hipertansiyon ve sol ventrikül hipertrofisi-disfonksiyonuna yol açar. 3000 HD hastasında yapılan bir çalışmada yetersiz sıvı eliminasyonu yüksek mortaliteyle ilişkili bulunmuştur [84]. Hipoalbuminemi, düşük BUN (kan üre nitrojeni), düşük Beden Kitle İndeksi (BKI) ve yetersiz beslenme parametrelerine sahip olan HD hastalarının mortalitesi yüksektir. [85-87]. Albumin düzeyi 4 gr/dl altında bulunan hastaların mortalitesi yüksek bulunmuş ve daha düşük seviyelere inildikçe mortalitenin arttığı gösterilmiştir [85-87]. HD tedavisi altındaki hastaların diyaliz başlanmadan önceki beslenme durumunun da hayat beklentisini etkilediği gösterilmiştir [88]. Malnutrisyon komorbid hastalıklardan bağımsız olarak mortaliteyi artırmaktadır [89]. Birçok inflamatuvar durum da hastanın beslenme düzeyi ve mortaliteyle ilişkili bulunmuştur. P, CaxP düzeyi ve artmış iPTH (intakt parathormon) seviyeleri muhtemelen



hızlanmış ateroskleroz ve arteriyel kalsifikasyona katkıda bulunarak mortaliteyi artırmaktadır [90, 91].

## 2.5 Karotis İntima Media Kalınlığı (KİMK) ve Ateroskleroz

Arterler içten dışa doğru intima media ve adventisya olmak üzere üç tabakadan oluşur. İntima tek sıra endotel hücre tabakası ve subintimal alanı içerip , aterosklerotik lezyonun olduğu bölgedir. Media tabakası düz kas hücreleri, elastik ve kollajen lifleri içerirken, adventisya tabakası en değişken tabaka olup yoğun kollajen ve elastik lifler içermektedir. İntima media kalınlığı (İMK) intima media kompleksini yani endotel hücrelerini, konnektif dokuyu, düz kas hücrelerini ve de plak oluşumu için gerekli olan lipid yoğunluğunu gösterir [92]. İMK ilk kez 1986 yılında Pignoli tarafından B-mod ultrason ile ölçülmüştür [93]. 1990'lı yıllarda ölçümlerin daha rahat yapılabilmesi ve karotis arterin sık olarak incelenmesinden dolayı İMK ölçümünde karotis arter kullanılmaya başlanmıştır [94]. O tarihten beri yapılan çeşitli çalışmaların sonucunda KİMK aterosklerozu belirlemede yeni bir parametre olarak kullanılmaya başlanmıştır [3, 94-96]. KİMK'nın ultrasonografi ile gösterilmesi intima ile mediayı birbirinden ayıramaz. İMK'nın artışı intima ve/veya media tabakasının kalınlaşması sonucunda olmaktadır [97]. İntimal kalınlaşmadan primer olarak endotel fonksiyon bozukluğu sonucu oluşan ateroskleroz, medianın kalınlaşmasından ise genellikle hipertansiyona bağlı oluşan düz kas hipertrofisi sorumlu tutulmaktadır. Normal metabolizma sırasında ya da patolojik intra ve extraselüler olaylarla ortaya çıkan serbest radikallerin etkileri oksidatif stres olarak adlandırılır. Bu radikaller ortamdan uzaklaştırılmadığı takdirde enzim ve proteinleri inaktive ederek veya serbest radikallerin kendisi primer olarak hücre hasarına veya ölümüne neden olabilirler. Sonuçta serbest radikaller erken yaşlanma, kanser, otoimmün hastalıklar, inflamasyon gibi birçok durumun etyopatogenezinde suçlanmaktadır [98].

Ateroskleroz oldukça sık rastlanan ve birçok faktörün etkisiyle oluşan bir arter duvar hastalığıdır. Çok sayıda çalışma yapılmakla birlikte patogenezi halen tam olarak bilinmemektedir. Aterosklerozun damar endotelinde hasarlanmaya yanıt olarak ortaya çıkan inflamatuvar bir süreç olduğu görüşü kabul görmektedir [98]. Ateroskleroz gelişiminde inflamasyon major bir rol oynar [99, 100]. Ailevi Akdeniz Ateşi (AAA) rekürren kronik inflamasyonla seyreden bir hastalıktır ve ataksız dönemlerde dahi subklinik inflamasyon sürmektedir. Yapılan çaişmalarda AAA hastalarında aterosklerozun daha sık görüldüğü gösterilmiştir [101, 102]. Malatino ve ark. yaptıkları çalışmada

inflamasyon ve KİMK arasında anlamlı ilişki saptamış ve karotid aterosklerozun mortalitenin bir prediktörü olabileceğini rapor etmişlerdir [103]. Jian ve ark. yaptıkları çalışmada koroner arter hastalarında oksidatif stres ve inflamasyon belirteçleri ile GST (Glutasyon-S transferaz) gen polimorfizmi arasındaki ilişkiyi incelemişler, GST T1 ya da GST M1 null genotipine sahip hastalarda koroner arter hastalığı için risk oluşturan inflamasyon belirteçlerini daha yüksek bulmuşlardır [104].

KİMK ölçümü kalp ritminden etkilenmez, hastanın kullandığı ritm düzenleyici ilaçları varsa, kesmeye gerek yoktur. Sağlıklı bireylerde normal İMK 0.25-1.0 mm olarak kabul edilir [105]. İMK yaşla ilişkilidir, yılda 0.01-0.02 mm artış gösterir [105]. Bu nedenle yetişkinlerde normal olarak kabul edilen 1.0 mm sınırı gençlerde normal olarak kabul edilemez. Bugün için yaşa göre ayarlanmış bir skala bulunmasada genellikle gençlerde 0.75 mm üzerindeki değerler anormal olarak kabul edilmektedir. Bazı çalışmalarda ise anormal demek için o popülasyonun ortalama değerlerinin üzerinde olması gerektiği savunulmaktadır [105, 106]. KİMK progresyon hızında ise 0.02-0.05 mm/yıl artış anormal olarak kabul edilmektedir [107].

KİMK yaygınlığı ve derecesi kardiyovasküler risk faktörleri ile semptomatik KAH'ın yaygınlığı ile ilişkili bulunmuştur. KAH ve inme gelişme riskini belirleyebilmiştir [3, 108]. Atherosclerosis Risk in Communities (ARIC) çalışmasında İMK ile MI (miyokard infarktüsü) ilişkisi araştırılmıştır. Bu çalışmada bilinen inme ve KAH olmayan 45-64 yaş arasındaki 15792 kişi 6 ile 9 yıl arasında takip edilmiştir. MI'ı belirlemede ana karotis arter diğer bölgelere göre daha üstün bulunmuştur. Ayrıca KİMK yaş, BMI, sistolik kan basıncı, diyastolik kan basıncı, sigara, LDL-kolesterol ile ilişkili bulunmuştur [109]. Rotterdam çalışmasında 55 yaş üzerindeki 8000 vaka ortalama 2.7 yıl takip edilmiş ve KİMK'da 0.163 mm'lik bir artışın Mİ görülme riskinde 1.43 oranında bir artışa neden olduğu tespit edilmiştir [110]. Diğer risk faktörlerinin de değerlendirildiği ikinci bir analizde MI riskinin 1.25 kat arttığı gösterilmiştir. Kardiyovasküler Sağlık Çalışmasında (Cardiovascular Health Study) kardiyovasküler hastalık hikayesi olmayan 65 yaş üzerindeki 4476 vaka ortalama 6.2 yıl izlenmiştir. İMK arttıkça yıllık inme ve KAH insidansının arttığı tespit edilmiştir [111].

## **2.6. Hb Dalgalanması**

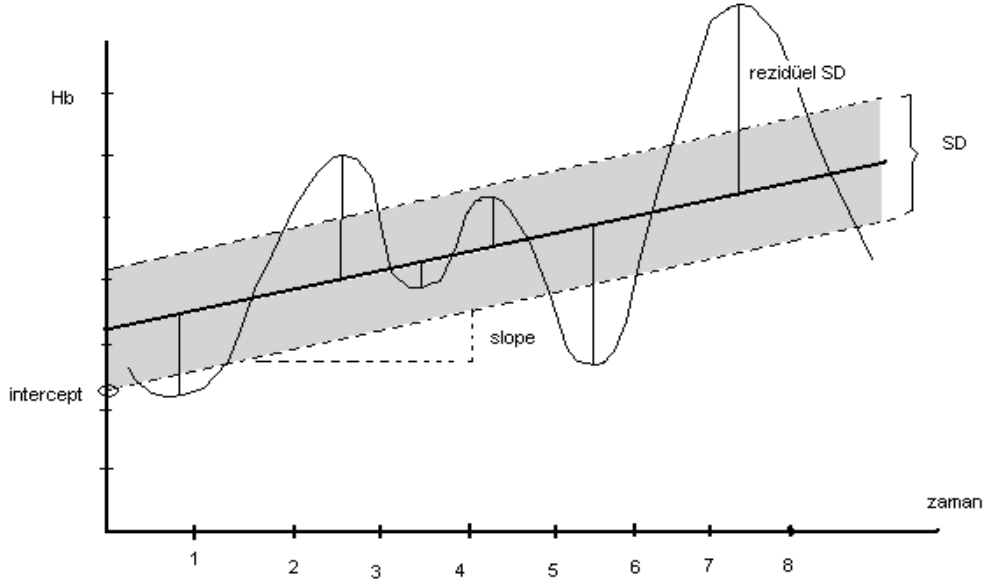
NKF-DOQİ klavuzunda Hb düzeyinin 11-12 gr/dl aralığında tutulması önerilmekte ve takipte hematokrit yerine Hb'nin kullanılması tavsiye edilmektedir [30].

Ancak Hb değerlerini bu dar aralıkta tutmak çok kolay olmamaktadır. Klinik pratikte KBY hastalarının özellikle de hemodiyaliz hastalarının Hb değerleri hedef aralık dışına çıkacak şekilde düşük ve yüksek değerler arasında dalgalanma göstermektedir. Hb değerlerinin hayat kalitesi, mental ve fiziksel sağlık ile morbidite ve mortalite üzerine etkilerini inceleyen çok sayıda çalışma mevcut olup aneminin hayat kalitesi ve mortalite üzerine olumsuz etkileri çok iyi bilinmektedir. Yüksek Hb değerlerinin de olumsuz sonuçları olduğu bilinmektedir. Ancak zaman içinde ölçülen Hb değerlerinin ortalamasının normal aralıkta olması Hb normal demek için yeterli olmamaktadır. Bu nedenle son zamanlarda Hb değerlerinin zaman içindeki değişimi ve bunun klinik sonuçları üzerine çalışmalar yapılmaya başlanmıştır [1, 112-116]. Hb dalgalanması bir hastanın Hb değerinin zaman içinde düşük, normal veya yüksek değerler arasında gezmesi olarak tanımlanabilir. 2003 de Berns ve ark. 987 HD hastasının 15 aylık izleminin yapıldığı gözlemsel ve retrospektif çalışmada 6 aylık rolling average hesaplandığında bile hastaların % 50'sinden azının NKF-DOQI'nin önerdiği Hb aralığı olan 11-12 gr/dl aralığındaki 1 gr/dl lik aralıkta olduğunu göstermişlerdir [112]. Bu çalışmada Hb dalgalanması hastaların kendi içinde değil hastalar arasında değerlendirilmiştir. Fishbane ve ark. 2005 de yaptıkları prospektif çalışmada 281 HD hastasını taramış, hastaların %90'dan fazlasının en az 1 kez amplitüdü 1.5 gr/dl ve süresi 8 hafta olan Hb dalgalanması yaşamış olduğunu görmüşlerdir [113]. 2006 da Ebben ve ark. 152846 hastanın izleminde hastaları 6 Hb grubuna ayırmışlar ve 6 aylık sürede hastaların %10'dan azı aynı Hb kategorisinde kalmış ve %90'dan fazla hastanın çeşitli derecede Hb dalgalanması yaşadığını görmüşlerdir [114]. Veriler hastaların büyük çoğunluğunun Hb değerlerinin dalgalanma gösterdiğini işaret etmektedir.

### **2.6.1. Hb dalgalanmasının ölçümü**

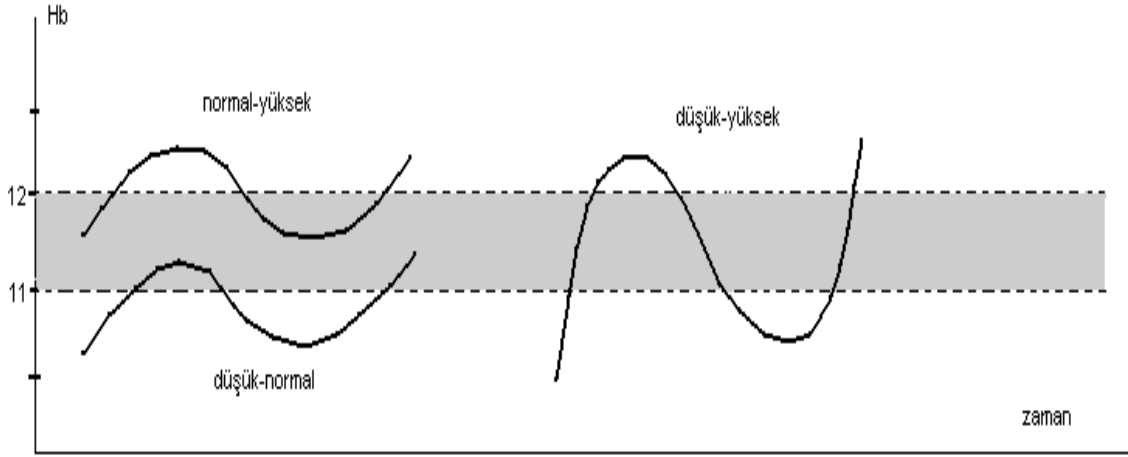
Hb varibilitesi temelde iki şekilde değerlendirilmektedir. Birincisi hastalar arası Hb dalgalanmasıdır. İkinci yöntem her bir hastanın kendi içinde Hb değerlerindeki dalgalanmanın incelenmesidir. Hastalar arası dalgalanma toplumun Hb değerlerini ve toplumla ilgili bilgiler sağlamaktadır ancak esasen hasta içi Hb değişimlerin hasta sonuçları üzerindeki etkisi daha önemlidir. Hasta içi Hb dalgalanmasının değerlendirilmesinde en geçerli yöntemin hangisi olduğu konusunda net bir görüş yoktur. Bu konuyla ilgili yapılan çalışmalarda en sık kullanılan yöntem zamana göre Hb değerlerinin lineer regreyon eğrisinden elde edilen rezidüel standart deviasyondur (rezidüel

SD) (Şekil 1). Rezidüel SD hastanın gözlenen hemoglobin değerlerinin regresyon eğrisine olan uzaklığı olarak tanımlanabilir. Yine regresyon eğrisinin eğimi (slope-gr/dl/ay) de Hb dalgalanmasını tanımlamakta kullanılmaktadır. Çoğu çalışmada birkaç yöntem bir arada kullanılmıştır.



**Şekil 1:** Rezidüel SD, intercept ve slope'nin şematika açıklaması

En çok kullanılan yöntemlerden birisi de kategorizasyon yöntemidir (Şekil 2). Bu yöntemde alt ve üst sınırları belirtilen normal Hb aralığı belirlenmekte, alt sınırın altı düşük, üst sınırın üstü yüksek olarak adlandırılmaktadır. Daha sonra hastaların belirli bir süre aralığındaki aylık Hb değerleri düşük, normal ve yüksek aralık kategorilerinden hangilerinde bulunduğu bakılarak hastanın hangi kategoriye girdiği belirlenir. Örneğin Hb değerleri her 3 grupta da bulunmuş hasta düşük-yüksek gruba (yüksek derecede variabl) dahil olur. Hb değerleri sadece düşük ve normal değerler arasında bulunmuş olan bir hasta ise düşük-normal gruba dahil olur. Hb dalgalanmasının tanımlanmasında daha az sıklıkta kullanılan yöntemler ise: Hb değerlerinin SD'si, Hb varyasyon koeffisienti (SD'nin ortalama Hb'e oranı), belirli bir Hb aralığı dışında geçirilen zaman oranı, regresyon eğrisi eğimindeki değişim oranıdır. [117].



**Şekil 2:** Kategorizasyon yönteminin şematik açıklaması.

### **2.6.2. Hb dalgalanmasının muhtemel sonuçları**

Hb dalgalanmasının hasta sonuçları üzerine etkisini inceleyen çalışma sayısı az sayıdadır. Bu çalışmaların bir kısmında mortalite ve morbiditenin arttığına dair veriler elde edilmiş bazılarında ise mortalite ile ilişkili bulunmamıştır [29, 115, 118-121]. Gilbertson ve arkadaşları 159720 HD hastasını sürekli düşük, sürekli yüksek, sürekli normal, düşük-normal, düşük-yüksek ve normal-yüksek gruplara ayırdıktan sonra Hb 11-12.5 arasında stabil seyreden hasta grubunda (%6,0) mortaliteyi en düşük bulmuşlar, Hb'si sürekli normal, sürekli yüksek ve normal-yüksek grupların mortalitesi artmazken yüksek varyabl, düşük-normal ve düşük-yüksek Hb gruplarının mortalitesi yüksek bulunmuştur [119].

Sonuç olarak Hb dalgalanmasının mortaliteyi artırmadığı, Hb düzeyi 11 gr/dl altında geçirilen zaman ve 11 gr/dl altında olma sayısının mortaliteyi artırdığı görülmüştür. 34963 hastanın değerlendirildiği başka bir çalışmada [115] rezidual SD'deki (Hb dalgalanması) her 1 gr/dl lik artışın mortaliteyi %33 artırdığı görülmüş. Aynı grubun 6644 hasta ile yaptığı başka bir çalışmada ise Hb dalgalanması mortalite ile ilişkili bulunmamıştır [118]. Ebben ve ark. da [122] Hb dalgalanması ile komorbid durumlar, hastaneye yatış ve enfeksiyonlar arasındaki ilişkiyi incelemiş, sürekli düşük Hb'li grubun en yüksek hastane yatış oranı, enfeksiyon oranı, daha uzun hastanede yatış süresi ve daha çok komorbid hastalığa sahip olduğunu görmüşlerdir. Sonuç olarak mevcut çalışmalarda Hb dalgalanmasının kardiyovasküler sistem, morbidite ve mortalite üzerine etkisi ile ilgili karışık sonuçlar mevcuttur. Hb dalgalanmasının sol ventrikül kitle indeksini artırdığı gösterilmiştir fakat bununla ilgili yeterli sayıda çalışma yoktur [123].

### **2.6.3. Hb dalgalanmasını etkileyen faktörler**

Hb dalgalanmasını etkileyen faktörler Tablo 4 de özetlenmiştir.

**Tablo 4:** Hb dalgalanmasını etkileyen faktörler [117].

---

#### **İlaç ilişkili faktörler:**

ESA farmakokinetiği

ESA uygulama dozu, sıklığı ve yolu (i.v. veya s.c.)

Demir verilmiş şekli (p.o. veya i.v.),sıklığı, miktarı

ARB, ACE inhibitörü, kemoterapötikler gibi eritropoezi etkileyebilen tedaviler

#### **Hasta ile ilişkili faktörler:**

Yaş, cins,ırk

Sıvı durumu, kan alma zamanı ve diğer hemodilüsyon ilişkili durumlar

Komorbit durumlar(kardiyovaskülerhastalık, DM)

Hastane yatışı

Böbrek hastalığının tipi

KBY evresi

Hiperparatiroidizm

Başka hematolojik hastalık

#### **Demir eksikliği:**

Gastrointestinal kan kaybı

Sık kan alma, HD ilişkili kan kayıpları

ESA kullanımına bağlı demir eksikliği

Fonksiyonel demir eksikliği

#### **Enfeksiyonlar:**

Kateter enfeksiyonu, peritonit, pnömoni, idrar yolu enfeksiyonu

#### **İnflamasyon:**

Sistemik inflamasyonlar (SLE..vs.)

Malnutrisyon-inflamasyon sendromu

#### **Maligniteler**

#### **Uygulama politikaları**

---

### 3. GEREÇ VE YÖNTEM

Bu kesitsel gözlemsel çalışma Kahramanmaraş Sütçü İmam Üniversitesi Tıp Fakültesi Hemodiyaliz Ünitesi ve Kahamanmaraş ilinde faaliyet gösteren 2 özel diyaliz merkezinde yürütüldü. 1 Temmuz 2015 tarihinde HD tedavisi görmekte olan hastalar tespit edildi (n=196). Bu tarihten 1 yıl öncesinde (1 Temmuz 2014) en az 6 aydır hemodiyaliz tedavisi görmekte olan, bu tarihler arasında 12 aylık Hb verileri olan, 18 yaş üstü hastalar çalışmaya alındı. En az 12 aylık hemoglobin verisi olmayanlar (n=43), başlangıç tarihinden önce 6 aydan kısa süredir diyaliz tedavisi görenler, 18 yaş altı hastalar (n=13), il değişikliği gibi nedenlerle takip dışına çıkan hastalar, renal anemi dışında hematolojik hastalığı bulunanlar ve malign hastalığı bulunanlar (n=3) ise çalışma dışı bırakıldı. Çalışmaya alınma kriterlerini karşılamayan hastalar dışlandıktan sonra kalan 137 hastanın 1 Temmuz 2014 ile 1 Temmuz 2015 tarihleri arasında (12 ay) hemodiyaliz tedavisi almakta oldukları merkezlerde ayda bir kez yapılmış olan laboratuvar verileri, diabetes mellitus (DM), hipertansiyon (HT), koroner arter hastalığı (KAH) öyküsü, KBY etyolojik sebebi ve diğer tıbbi hikaye verileri kaydedildi. Minimum diyaliz yeterliliği kriteri olarak  $kt/v > 1.2$  olması kabul edildi. Her hastanın 12 aylık hemoglobin değerleri tek tek incelendi. NKF-DOQI klavuzunda önerilen 11-12 gr/dl aralığı normal Hb düzeyi kabul edilerek  $Hb < 11$  gr/dl düşük, 11-12 gr/dl aralığı normal,  $Hb > 12$  yüksek olarak değerlendirildi. En düşük ve en yüksek hemoglobin değerlerine göre hastalar 6 hemoglobin grubuna ayrıldı. Buna göre 12 aylık süre boyunca Hb değerleri sürekli düşük (DD), sürekli normal (NN), sürekli yüksek (YY), düşük ile normal değerler arasında değişen (DN), düşük-normal ve yüksek değerler arasında değişen (DY) ve normal ile yüksek değerler arasında değişen (NY) olmak üzere 6 grup oluşturuldu. 2 hasta sürekli yüksek gruba dahil oldu. Bu 2 hasta çalışma dışı bırakıldıktan sonra geriye kalan 135 hastanın (DY-DN-NY olarak üç grup) kayıtları incelendi. Karotis arter intima-media kalınlığı ölçümleri, her hasta için aynı ultrasonografi cihazı (Logic-P5, B-mode cihaz) ile aynı operatör tarafından yapıldı. Bütün hastalarda her iki arteria karotis kommunis, internal karotid arter ve karotis bulbusu ayrıntılı olarak morfoloji açısından incelendi. KİMK ölçümleri her iki ana karotid arterde 3 ayrı noktadan yapıldı. Bu 6 noktadan ölçülen KİMK değerlerinin mm cinsinden ortalamaları alındı. Aterosklerotik plaklı segmentler ölçümde kullanılmadı. Ultrasonografik analiz için, lümenin intima ve media-adventisya yüzeylerinin karakteristik ekojenitelerinden

yararlanılarak intima-media kalınlığı ölçüldü. Hesaplamalar manuel olarak aynı operatör tarafından yapıldı.

Oluşturulan Hb dalgalanma grupları demografik özellikler, laboratuvar özellikler ve karotis intima media kalınlıkları açısından karşılaştırıldı. Kahramanmaraş Sütçü İmam Üniversitesi Yerel etik kurulundan 08/06/2015 tarih ve 2015/08 numarasıyla etik onay alındı.

### **3.1. İstatistiksel Analiz**

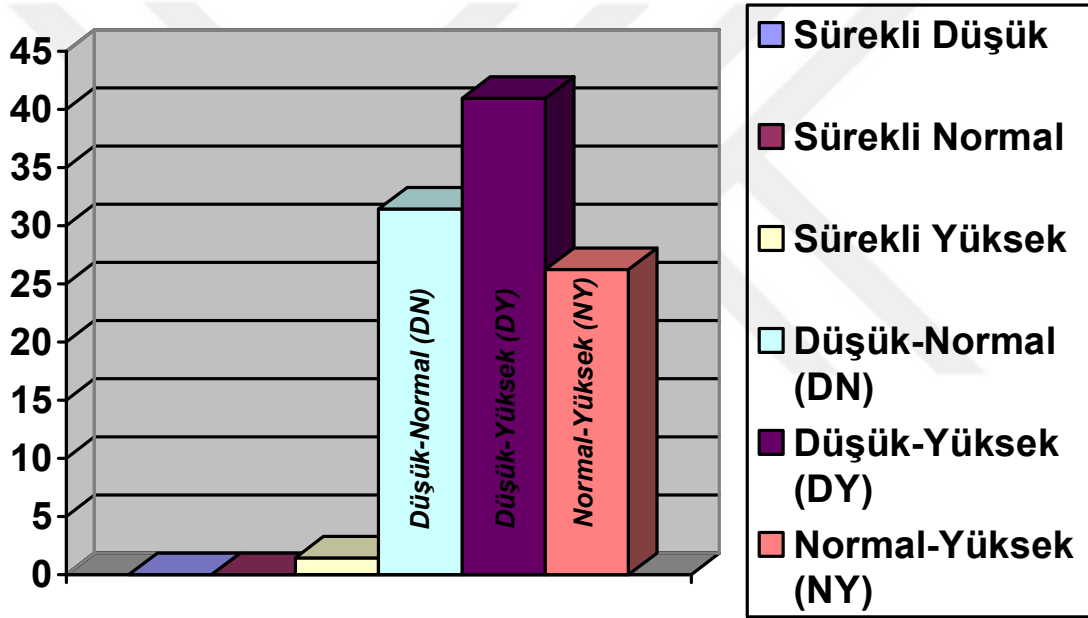
Ölçümle elde edilen sürekli değişkenler ortalama  $\pm$  SD olarak, sayımla elde edilen kesikli değişkenler sayı veya yüzde olarak belirtildi. Gruplar arasında demografik verilerinden ölçümle elde edilen verilerin karşılaştırılmasında ANOVA ve Kruskal Wallis testi, sayımla elde edilenlerin karşılaştırılmasında ki-kare ve Fisher exact test, laboratuvar verilerin karşılaştırılmasında ANOVA ve Kruskal Wallis testi kullanıldı. Grupların KİMK parametrelerinin karşılaştırılmasında ANOVA ve Kruskal Wallis testi, kullanıldı.  $P < 0,05$  istatistiksel olarak anlamlı kabul edildi.



## 4. BULGULAR

### 4.1. Demografik Veriler

135 hastanın 54' ünde (% 40) DM, 97' sinde (% 72) HT, 40' ında (% 29) KAH, 21' inde (% 15) KY, 11' inde (% 8) Serebrovasküler olay (SVO) olduğu belirlendi. Toplam 135 hasta Hb düzeylerine göre sınıflandırıldığında 43 hasta (%31,4) düşük-normal gruba, 56 hasta (%40,9) düşük-yüksek gruba ve 36 hasta (%26,2) normal-yüksek gruba dahil oldu (Şekil 3).



**Şekil 3:** Hastaların dalgalanma gruplarına dağılımı

Grupların demografik verileri **Tablo 5** de sunulmuştur. Düşük-normal grupta 27 (%62,7) erkek, 16(%37,3) kadın; düşük-yüksek grupta 33 (%58,9) erkek, 23 (%41,1) 23 kadın, normal-yüksek grupta 26 (%72,2) erkek, 10 (%27,8) kadın hasta vardı. Gruplar arasında cinsiyetler açısından fark yoktu ( $p=0.428$ ). Düşük normal grubun ortalama yaşı  $50\pm 15.0$ ; düşük-yüksek grubun ortalama yaşı  $57\pm 14$  ve normal-yüksek grubun ortalama yaşı  $52\pm 15$  yıl idi. Gruplar yaş açısından birbirinden farklı değildi ( $p=0.108$ ). Gruplar ortalama diyaliz süreleri açısından birbirine benzerdi ( $p=0,074$ ). Gruplar arasında ek hastalıklar (DM, HT, KAH, KY, SVO) açısından anlamlı fark saptanmadı. Gruplar arasında diyaliz yeterliliği açısından anlamlı fark yoktu (**Tablo 6**).

**Tablo 5:** Grupların demografik verilerinin karşılaştırılması

Demografik Veriler	Düşük-Normal Grup (n:43)	Düşük-Yüksek Grup (n:56)	Normal-Yüksek Grup (n:36)	P
	Ort ±SD			
Yaş (yıl)*	50±15	57±14	52±15	0,108
Cinsiyet (E/K)	27/16	33/23	26/10	0,428
DM(%)	65,1	46,4	36,1	0,426
HT(%)	74,4	69,6	72,2	0,870
KAH(%)	34,9	32,1	19,4	0,282
Kalp Yetersizliği(%)	11,6	19,6	13,9	0,524
SVO(%)	4,7	10,7	8,3	0,550
HD Süresi (ay)*	55,4±35	69±35	69,6±24	0,074

\*= ANOVA testi ile değerlendirildi. Diğer veriler Ki-Kare testi ile değerlendirildi

#### 4.2. Laboratuvar Testleri

Düşük-Normal grubun albumin değerleri Normal-Yüksek gruptan anlamlı derecede düşüktü ( $p<0.05$ ). Düşük-Normal grubun CRP değerleri diğer gruplardan anlamlı olarak yüksekti ( $p<0.05$ ). Gruplar zaten hemoglobin düzeylerine göre ayrıldığından, hemoglobin ve hematokrit düzeyleri anlamlı olarak farklı bulundu. Ferritin, Transferin Satürasyonu, LDL, Na, K, P, Ca, CaxP ve iPTH açısından gruplar arasında anlamlı fark yoktu ( $P>0.05$ ) (Tablo 6). Gruplar arasında BUN ve Kreatinin değerleri DN grupta diğer gruplardan anlamlı derecede düşük bulunmakla birlikte diyaliz yeterlilikleri her 3 grupta istatistiksel olarak farklı değildi.

**Tablo 6:** Grupların laboratuvar verilerinin karşılaştırılması.

Laboratuvar Verileri	Düşük-Normal Grup	Düşük-Yüksek Grup	Normal-Yüksek Grup	P
	Ort±SD	Ort±SD	Ort±SD	
BUN (mg/dl)	78,9±38	99,8±32,9	105,25±39,3	0,003
Cr (mg/dl)	7,63±2	7,52±1,84	8,61±2,1	0,030
Na (mEq/L)	139±3,4	139,4±2,9	139,6±2,9	0,707
K (mEq/L)	5,21±0,77	5,11±0,69	5,31±0,58	0,393
Ca (mg/dl)	8,7±0,73	8,8±0,69	9,1±0,73	0,057
P (mg/dl)	4,9±1,1	4,4±1,01	4,6±1,24	0,113
Glukoz (mg/dl)	120±64,9	148±82,8	129±62,2	0,140
Alb (g/dl)	3,8±0,3	3,9±0,3	4,1±0,3	0,004
Hb (g/dl)	10,3±1,20	11,3±1,28	12,5±1,34	0,000
Hct (%)	32,5±3 ,98	35,4±3,87	38,9±4,1	0,000
MCV (fL)	92,1±7,1	92,1±10,1	92,3±5,8	0,994
Demir (mcg/dl)	73,1±33,3	80,6±3 4,7	81,1±26,1	0,438
TransferrinSat (%)	33,8±15,7	38,1±15,9	35,6±12,3	0,366
Ferritin (ng/ml)	751±661	557±284	546±294	0,057
LDL (mg/dl)	72,6±24,7	80,7±28,3	73,7±28,9	0,282
TG (mg/dl)	169,7±120	184±10	186,4±97,7	0,751
CaxP (mg/dl)	43,1±10,7	39,3±8,8	42,5±12	0,149
CRP(mg/L)	9,6±17,7	2,5±3,8	2,4±4,7	0,002
KİMK (mm)	0,601±0,107	0,744±0,139	0,604±0,134	0,000
KT/V	1,56±0,26	1,57±0,46	1,62±0,37	0,781
URR	72±7,14	71,4±12,2	73,6±6,1	0,565

### 4.3. KİMK Verileri

Grupların KİMK ölçümleri karşılaştırıldığında Düşük-Yüksek grubun (fazla dalgalanma gösteren) KİMK değeri diğer iki gruptan anlamlı olarak yüksekti (p<0,001) (**Tablo 6**). Düşük-Normal ve Normal-Yüksek grupların KİMK değerleri birbirinden anlamlı derecede farklı değildi. KİMK ortalaması DN grupta 0,601 mm (± 0,107) saptanırken DY grupta 0,744±0,139 mm ve DN grupta 0,604±0,134 mm olarak saptandı

(p=0,00). Hemoglobin dalgalanması en fazla olan DY grupta KİM kalınlığı en fazla saptandı.



## 5. TARTIŞMA VE SONUÇ

KBY hastalarında KİMK artışı sık görülen bir durum olup ateroskleroz, arterioskleroz ve endotel fonksiyonu ile ilişkili olduğu yapılan çalışmalarda gösterilmiştir [124]. Hb dalgalanması son yıllarda üzerinde yoğun olarak çalışılan bir konudur. Birçok çalışmada gösterilmiştir ki; hastaların çok az bir kısmı önerilen Hb aralığında kalmış ve hastaların çoğu Hb dalgalanması yaşamıştır. Fishbane ve ark. da 281 HD hastası üzerinde yaptıkları çalışmada hastaların yaklaşık %90'ının amplitüdü 1,5 gr/dl üzerinde ve süresi 8 hafta olan Hb dalgalanması yaşadıklarını göstermiştir [113]. Ebben ve ark. 152,846 HD hastasında yaptıkları çalışmada %90'dan fazla hastanın çeşitli derecede Hb dalgalanması yaşadığını göstermiştir [122]. Bizim çalışmamızda tüm hastaların ancak %3,1'i aynı Hb kategorisinde kalmış %96,9'u Hb dalgalanması yaşamıştır. Çalışmamızda daha önceki çalışmalarla uyumlu olarak hastaların büyük çoğunluğunun hemoglobin dalgalanması yaşadığı gösterilmiştir.

Hemoglobin dalgalanmasının klinik sonuçlarıyla ilgili bir çok çalışma yapılmış ve çelişkili sonuçlar elde edilmiştir. Regidor ve ark. 34963 hasta ile yaptığı ve Hb dalgalanmasının rezidüel SD olarak tanımladığı çalışmada [116] Hb dalgalanmasındaki her 1 gr/dl lik artışın mortalitede %93 artışa neden olduğu görülmüştür. Aynı grup 2008' de 6644 yeni HD hastasının 14 aylık takibinde yine aynı yöntemlerle Hb dalgalanmasını tanımlamışlar fakat bu kez Hb dalgalanması ile mortalite arasında anlamlı ilişki saptayamamışlardır [118]. Farklı sonuçlar elde etmelerini anemi yönetimindeki değişiklikle açıklamışlardır.

Çeşitli yayınlarda anemi ve hemoglobin dalgalanmasının mortaliteyi artırıp artırmadığına dair net veriler elde edilememiş olmasına karşın yakın zamanda Altunören ve arkadaşlarının [123] yaptığı çalışmayla Hb dalgalanmasının sol ventrikül kitle indeksini arttırdığına dair kanıtlar bulunmuştur. Bu çalışmada da bizim çalışmamıza benzer olarak hemodiyaliz hastaları hemoglobin dalgalanmasına göre DN, DY ve NY olarak üç gruba ayrılmış ve tüm grupların hem başlangıçta hem de dalgalanmanın takip edildiği 12 ay sonrasında ekokardiyografi ile sol ventrikül kitle indeksi ölçülmüştür. Gruplar arasında en yüksek hemoglobin dalgalanması gösteren grupta sol ventrikül kitle indeksinin en fazla arttığı gözlenmiştir. Bu sonuç Hb dalgalanmasının HD hastalarında kardiyovasküler sistemin diğer kısımlarında, örneğin arteriyel sistemde de yapısal değişikliklere yol açıp açmadığı sorusunu gündeme getirmiş ve bu çalışma dizayn edilmiştir. Bu çalışmada biz hemoglobin dalgalanmasına göre düşük-normal, düşük-yüksek ve normal-yüksek olarak üç

gruba ayırdığımız hemodiyaliz hastalarının KİM kalınlıklarını karşılaştırdık. KİM verileri incelendiğinde hemoglobin dalgalanması en yüksek olan (DY) grupta KİM kalınlığının diğer gruplara göre daha fazla olduğu görüldü. (DN: 0,601 mm, NY: 0,604 mm, DY: 0,744 mm  $p < 0,0001$ ) DN ve NY grupların KİM kalınlığı birbirine benzer bulundu ( $p > 0,05$ ).

HD hastalarında KİM kalınlığında artış olduğu ve bunun da kardiyovasküler kötü sonlanımlar için bağımsız bir risk faktörü olduğu bilinmektedir. Artmış intima media kalınlığının b-mode ultrasonografi ile ölçümü, arterial duvar değişikliklerini erken dönemde non invazif ve kolayca tespit edebilen bir yöntem olduğundan bu konudaki araştırmalarda sıklıkla kullanılmaktadır [125]. Bilindiği gibi KİM kalınlığı birçok faktörden etkilenir. Ateroskleroz bunların başında gelmektedir. Ancak her üç grubun da ateroskleroz için risk faktörleri olan diyabet ve hipertansiyon sıklığı, lipid parametreleri ve yaş gibi faktörler açısından benzer olması DY grubun KİM kalınlığının diğer iki gruptan daha fazla olmasının bu faktörlerle ilişkili olma ihtimalini azaltmaktadır. Yine ateroskleroz için önemli bir risk faktörü olan HD tedavisi altında geçen süre gruplar arasında benzerdi. Her üç grubun diyaliz yeterlilik parametreleri istatistiksel olarak farklı değildi.

Endotel tabakası normalde vazodilatasyon, düz kas büyümesinin baskılanması ve inflamatuvar cevabın baskılanması gibi bir dizi vasoprotektif etkiler yapar. Bu etkilerin çoğunda esas mediatör, en potent endojen vazodilatör olan nitrik oksittir. Nitrik oksit (NO) endotelden salınan vazokonstrüktörlere zıt etkilidir ve LDL' nin oksidasyonunu inhibe eder. Endotel disfonksiyonu NO yapımında azalmaya yol açar. Anemi de hem endotel disfonksiyonu hem hızlanmış ateroskleroza yol açarak bu tabloya katkıda bulunuyor olabilir. Aneminin kendisi endotel üzerinde shear stres olarak tarif edilen bir yüzey stresine yol açar. Bu durum hem endotel disfonksiyonu hem de hızlanmış ateroskleroza katkıda bulunur [126].

KİM kalınlığı genellikle ateroskleroza göstermek amacıyla kullanılmasına karşın gerçekte intima ile media birlikte değerlendirilir. Gerçekten de ateroskleroz KİM kalınlığında artışa sebep olan tek faktör değildir. Son dönem böbrek yemeziği olan çocuklarda yapılan bir çalışmada karotis intima media kalınlığının, son dönem böbrek yetmezliği ile ilişkili olduğu bulunmuştur. Bu çalışma, hasta popülasyonunun çocuk olması ve yaş itibarıyla ateroskleroz beklenmeyen bir grup olması İMK' nin ateroskerozdan bağımsız olarak KBY hastalarında artabileceğini göstermektedir [127]. KBY hastalarında sık görülen anormalliklerden birisi de arterlerde media tabakasında kalınlaşmadır. Ağırıklı olarak düz kas hücrelerinden oluşan bu tabakanın kalınlaşmasında

hiperparatiroidi, Ca ve P metabolizma bozuklukları ve hipertansiyon önemli rol oynamaktadır. Çalışmamızda her üç grubun Ca, P, PTH açısından benzer olması ve grupların hipertansif hasta sayısı açısından benzer olması, DY gruptaki KİM kalınlığından bu faktörlerin sorumlu olması ihtimalini azaltmaktadır. Normal şartlarda anemiye sekonder artan kardiyak yük ve kan akımı, adaptif artmış remodelling ve sol ventrokül hipertrofinin neden olur. Ama üremik şartlarda bu değişiklikler maladaptif hipertrofi ve ateroskleroza sebebiyet verir. Aneminin yaptığı bu kardiyak değişiklik, konjestif kalp yetmezliğinin yaptığı değişikliklere benzilmiştir [128]. Benzer etkiler arteriel media tabakasında da görülmektedir. Arter çapı artarken lümen çapı değişmemekte yani arterin duvarında kalınlaşma olmaktadır. Arterioskleroz damarda fibrozis, kalsifikasyon artışı, damar duvarında sertleşme ve sistolik hipertansiyona yol açar [129]. Kardiyak debi artışının yanı sıra Hb değerinin düşük, normal ve yüksek değerler arasında dalgalanması vasküler düz kas hücrelerine karışık büyüme sinyalleri gönderilmesine yol açıyor olabilir. Beta talasemi majör hastası çocuklarda yapılan bir çalışmada düşük seyreden hemoglobin düzeylerinin KİM artışı ile ilişkili olduğu gösterilmiştir [130]. Bu bulgu Hb düzeyindeki değişikliklerin arteriel remodelinge sebep olabileceğini desteklemektedir.

Veriler incelendiğinde DN grubun CRP değerinin diğer gruplardan anlamlı derecede yüksek ve albumin değerinin de düşük olduğu görülmektedir. Bu bulgu açıklanması kolay bir bulgu olup inflamasyonun anemi ve albumin düşüklüğüne neden olduğu KBY hastalarında klasik bir bilgidir ve çalışmamızın sonuçlarına etkili olduğu düşünülmemektedir. BUN ve Cr değerlerinin de gruplar arasında farklı olması, mevcut bulunan inflamasyon ve anemi ile ilişki olabilir. Grupların kt/v ve URR değerleri arasında fark olmadığından çalışma sonuçlarına anlamlı etkisi olması beklenmemektedir.

Bilgilerimize göre bu çalışma HD hastalarında Hb dalgalanmasının KİM kalınlığında artışa yol açtığını gösteren ilk çalışmadır ve gelecekte bu konu ile ilgili yapılacak çalışmalara ışık tutabilir. Ateroskleroz risk faktörleri açısından benzer olan 3 gruptan Hb dalgalanması en fazla olan grubun KİM kalınlığının en fazla olduğu görülmüştür. Ancak çalışmanın kesitsel özelliği gücünü kısıtlamaktadır. Daha önce Altunören ve ark nın yaptığı çalışmadakine benzer şekilde belirli bir izlem periyodunun sonunda KİM kalınlığının başlangıca göre artmış olduğunu gösteren prospektif bir çalışma dizaynı daha kesin veriler elde edilmesini sağlayabilir. Yine Hb düzeyi sürekli, normal, sürekli düşük ya da sürekli yüksek grupların da oluşturulabileceği daha büyük hasta sayısı ile yapılması daha iyi olabilir. Yine bu sonuçların HD hastalarında elde edilmiş olması

nedeniyle periton diyalizi ve diyaliz öncesi hasta popülasyonuna genellenmesi mümkün değildir.

Sonuç olarak bu çalışmamızda Hb dalgalanmasının HD hastalarında KİM kalınlığının artmasıyla ilişkili olduğunu gösterdik. Hb dalgalanması kardiyovasküler sistemde yapısal değişikliklere neden olabileceğine dair veriler artmakla birlikte halen yeterli düzeyde değildir. Bu konuda daha fazla ve daha iyi dizayn edilmiş prospektif çalışmalara ihtiyaç vardır.





## KAYNAKLAR

1. Regidor, D.L., et al., Associations between changes in hemoglobin and administered erythropoiesis-stimulating agent and survival in hemodialysis patients. *J Am Soc Nephrol*, 2006. **17**(4): p. 1181-91.
2. Weinhandl, E.D., et al., Hemoglobin Variability and Mortality: Confounding by Disease Severity. *American Journal of Kidney Diseases*, 2011. **57**(2): p. 255-265.
3. Mukherjee, D. and J.S. Yadav, Carotid artery intimal-medial thickness: indicator of atherosclerotic burden and response to risk factor modification. *American heart journal*, 2002. **144**(5): p. 753-759.
4. Lorenz, M.W., et al., Prediction of clinical cardiovascular events with carotid intima-media thickness: a systematic review and meta-analysis. *Circulation*, 2007. **115**(4): p. 459-67.
5. Eknoyan, G., N. Levin, and J. Eschbach, National Kidney Foundation–Kidney Disease Outcomes Quality Initiative (KDOQI) Guidelines 2006. 2008.
6. Süleymanlar, G., et al., A population-based survey of Chronic RENal Disease In Turkey—the CREDIT study. *Nephrology Dialysis Transplantation*, 2010: p. 656.
7. SÜLEYmanlaR, G. and M. Rıza altıpaRmak, Türkiye’de Renal Replasman Tedavilerinin Güncel Durumu: Türk Nefroloji Derneği Kayıt Sistemi 2009 Yılı Rapor Özeti Current Status of Renal Replacement Therapy in Turkey: A Summary of Turkish Society of Nephrology 2009 Annual Registry Report. 2011.
8. Levey, A.S., et al., K/DOQI clinical practice guidelines on hypertension and antihypertensive agents in chronic kidney disease. *American Journal of Kidney Diseases*, 2004. **43**(5 SUPPL. 1).
9. Post, T.W. and B.D. Rose, Overview of the management of chronic kidney disease in adults. *UpToDate*, Basow, DS (Ed), *UpToDate*, 2012.
10. Sidawy, A.N., et al., The Society for Vascular Surgery: clinical practice guidelines for the surgical placement and maintenance of arteriovenous hemodialysis access. *Journal of vascular surgery*, 2008. **48**(5): p. S2-S25.
11. Foundation, N.K., Clinical practice guidelines for chronic kidney disease: evaluation, classification and stratification. 2002: National Kidney Foundation.
12. Organization, W.H., Nutritional anaemias: report of a WHO scientific group [meeting held in Geneva from 13 to 17 March 1967]. 1968.

13. Kazmi, W.H., et al., Anemia: an early complication of chronic renal insufficiency. *American Journal of Kidney Diseases*, 2001. **38**(4): p. 803-812.
14. Levin, A., et al., Left ventricular mass index increase in early renal disease: impact of decline in hemoglobin. *American Journal of Kidney Diseases*, 1999. **34**(1): p. 125-134.
15. McClellan, W.M., et al., Anemia and renal insufficiency are independent risk factors for death among patients with congestive heart failure admitted to community hospitals: a population-based study. *Journal of the American Society of Nephrology*, 2002. **13**(7): p. 1928-1936.
16. Berns JS, B., Waltham, Erythropoietin for the anemia of chronic kidney disease in hemodialysis patients. *UpToDate*, 2012.
17. Akpolat T, U.C., Hemodiyaliz hekimi el kitabı: Anemi. 2002.
18. ESCHBACH, J.W., et al., Iron balance in hemodialysis patients. *Annals of Internal Medicine*, 1977. **87**(6): p. 710-713.
19. Fernández-Rodríguez, A.M., et al., Diagnosis of iron deficiency in chronic renal failure. *American Journal of Kidney Diseases*, 1999. **34**(3): p. 508-513.
20. Rambod, M., C.P. Kovesdy, and K. Kalantar-Zadeh, Combined high serum ferritin and low iron saturation in hemodialysis patients: the role of inflammation. *Clinical Journal of the American Society of Nephrology*, 2008. **3**(6): p. 1691-1701.
21. Berns JS, B., Waltham, Diagnosis of iron deficiency in chronic kidney disease. *UpToDate*, 2012.
22. Locatelli F, A.P., Bárány P, Canaud B, Carrera F, Eckardt European Best Practice Guidelines Working Group. Revised European best practice guidelines for the management of anaemia in patients with chronic renal failure. *Nephrol Dial Transplant.*, 2004.
23. NKF-k, I., DOQI clinical practice guidelines for anemia of chronic kidney disease: update 2000. *Am J Kidney Dis*, 2001. **37**(1 Suppl 1): p. S182-238.
24. Levin, A. and M. Rocco, KDOQI clinical practice guidelines and clinical practice recommendations for anemia in chronic kidney disease-Foreword. *AMERICAN JOURNAL OF KIDNEY DISEASES*, 2006. **47**(5): p. S9-S145.
25. Bradbury, B.D., et al., Effect of epoetin alfa dose changes on hemoglobin and mortality in hemodialysis patients with hemoglobin levels persistently below 11 g/dL. *Clinical Journal of the American Society of Nephrology*, 2009. **4**(3): p. 630-637.

26. Singh, A.K., et al., Correction of anemia with epoetin alfa in chronic kidney disease. *New England Journal of Medicine*, 2006. **355**(20): p. 2085-2098.
27. Berns JS, B., Waltham, Anemia of chronic kidney disease: Target hemoglobin-hematocrit for patients treated with erythropoietic agents. *UpToDate*, 2012.
28. Ofsthun, N., et al., The effects of higher hemoglobin levels on mortality and hospitalization in hemodialysis patients. *Kidney international*, 2003. **63**(5): p. 1908-1914.
29. Regidor, D.L., et al., Associations between changes in hemoglobin and administered erythropoiesis-stimulating agent and survival in hemodialysis patients. *Journal of the American Society of Nephrology*, 2006. **17**(4): p. 1181-1191.
30. Kdoqi, KDOQI Clinical Practice Guideline and Clinical Practice Recommendations for anemia in chronic kidney disease: 2007 update of hemoglobin target. *Am J Kidney Dis*, 2007. **50**(3): p. 471-530.
31. Besarab, A., et al., The effects of normal as compared with low hematocrit values in patients with cardiac disease who are receiving hemodialysis and epoetin. *New England Journal of Medicine*, 1998. **339**(9): p. 584-590.
32. Drüeke, T.B., et al., Normalization of hemoglobin level in patients with chronic kidney disease and anemia. *New England Journal of Medicine*, 2006. **355**(20): p. 2071-2084.
33. Pfeffer, M.A., et al., A trial of darbepoetin alfa in type 2 diabetes and chronic kidney disease. *New England Journal of Medicine*, 2009. **361**(21): p. 2019-2032.
34. Pisoni, R.L., et al., Anemia management and outcomes from 12 countries in the Dialysis Outcomes and Practice Patterns Study (DOPPS). *American Journal of Kidney Diseases*, 2004. **44**(1): p. 94-111.
35. Robinson, B.M., et al., Anemia and mortality in hemodialysis patients: accounting for morbidity and treatment variables updated over time. *Kidney international*, 2005. **68**(5): p. 2323-2330.
36. Li, S., R.N. Foley, and A.J. Collins, Anemia, hospitalization, and mortality in patients receiving peritoneal dialysis in the United States. *Kidney international*, 2004. **65**(5): p. 1864-1869.
37. Furuland, H., et al., A randomized controlled trial of haemoglobin normalization with epoetin alfa in pre-dialysis and dialysis patients. *Nephrology Dialysis Transplantation*, 2003. **18**(2): p. 353-361.

38. Volkova, N. and L. Arab, Evidence-based systematic literature review of hemoglobin/hematocrit and all-cause mortality in dialysis patients. *American journal of kidney diseases*, 2006. **47**(1): p. 24-36.
39. Strippoli, G.F., et al., Hemoglobin targets for the anemia of chronic kidney disease: a meta-analysis of randomized, controlled trials. *Journal of the American Society of Nephrology*, 2004. **15**(12): p. 3154-3165.
40. Phrommintikul, A., et al., Mortality and target haemoglobin concentrations in anaemic patients with chronic kidney disease treated with erythropoietin: a meta-analysis. *The Lancet*, 2007. **369**(9559): p. 381-388.
41. Bakris, G., Systemic diseases and the heart-Chronic renal disease. *Cardiology*. Spain: Elsevier, 2001. **8**: p. 1-8.1.
42. Foley, R.N., P.S. Parfrey, and M.J. Sarnak, Clinical epidemiology of cardiovascular disease in chronic renal disease. *American Journal of Kidney Diseases*, 1998. **32**(5): p. S112-S119.
43. Prichard, S., Risk factors for coronary artery disease in patients with renal failure. *The American journal of the medical sciences*, 2003. **325**(4): p. 209-213.
44. Owen, W.F., F. Madore, and B.M. Brenner, An observational study of cardiovascular characteristics of long-term end-stage renal disease survivors. *American journal of kidney diseases*, 1996. **28**(6): p. 931-936.
45. Chertow, G.M., et al., Survival after acute myocardial infarction in patients with end-stage renal disease: results from the cooperative cardiovascular project. *American Journal of Kidney Diseases*, 2000. **35**(6): p. 1044-1051.
46. Parfrey, P.S., et al., Outcome and risk factors of ischemic heart disease in chronic uremia. *Kidney international*, 1996. **49**(5): p. 1428-1434.
47. Boudoulas H, L.V., Heart disease: a textbook of cardiovascular medicine, 6th ed. Philadelphia: W. B. Renal disorders and cardiovascular disease. 2001.
48. Şen, D. and G. Kabakçı, Chronic renal disease and cardiovascular system. *Türk Kardiyol Dern Arş*, 2007. **35**: p. 499-507.
49. Harnett, J.D., et al., Congestive heart failure in dialysis patients: prevalence, incidence, prognosis and risk factors. *Kidney international*, 1995. **47**(3): p. 884-890.
50. Churchill, D.N., et al., Canadian hemodialysis morbidity study. *American Journal of Kidney Diseases*, 1992. **19**(3): p. 214-234.

51. Pastan, S. and W. Mitch, The heart and kidney disease. Hurst's The Heart. 9th ed. New York: McGraw-Hill Companies, 1998: p. 2413-21.
52. Cardiovascolari, G.E.E.P., Multicentre, cross-sectional study of ventricular arrhythmias in chronically haemodialysed patients. The Lancet, 1988. **332**(8606): p. 305-309.
53. Levin, A., et al., Prevalent left ventricular hypertrophy in the predialysis population: identifying opportunities for intervention. American Journal of Kidney Diseases, 1996. **27**(3): p. 347-354.
54. Moran, A., et al., Left ventricular hypertrophy in mild and moderate reduction in kidney function determined using cardiac magnetic resonance imaging and cystatin C: the multi-ethnic study of atherosclerosis (MESA). American Journal of Kidney Diseases, 2008. **52**(5): p. 839-848.
55. Parfrey, P.S. and R.N. Foley, The clinical epidemiology of cardiac disease in chronic renal failure. Journal of the American Society of Nephrology, 1999. **10**(7): p. 1606-1615.
56. Parfrey, P., et al., Outcome and risk factors for left ventricular disorders in chronic uraemia. Nephrology Dialysis Transplantation, 1996. **11**(7): p. 1277-1285.
57. Stack, A.G. and R. Saran, Clinical correlates and mortality impact of left ventricular hypertrophy among new ESRD patients in the United States. American journal of kidney diseases, 2002. **40**(6): p. 1202-1210.
58. Shlipak, M.G., et al., Cardiovascular mortality risk in chronic kidney disease: comparison of traditional and novel risk factors. Jama, 2005. **293**(14): p. 1737-1745.
59. JS., B., Anemia and left ventricular hypertrophy in chronic kidney disease. UpToDate, 2012.
60. Meer, P., et al., Erythropoietin improves left ventricular function and coronary flow in an experimental model of ischemia-reperfusion injury. European Journal of Heart Failure, 2004. **6**(7): p. 853-859.
61. Moon, C., et al., Erythropoietin reduces myocardial infarction and left ventricular functional decline after coronary artery ligation in rats. Proceedings of the National Academy of Sciences, 2003. **100**(20): p. 11612-11617.
62. Silverberg, D.S., et al., Aggressive therapy of congestive heart failure and associated chronic renal failure with medications and correction of anemia stops or

- slows the progression of both diseases. *Peritoneal dialysis international*, 2001. **21**(Suppl 3): p. S236-S240.
63. Silverberg, D.S., et al., The effect of correction of anaemia in diabetics and non-diabetics with severe resistant congestive heart failure and chronic renal failure by subcutaneous erythropoietin and intravenous iron. *Nephrology Dialysis Transplantation*, 2003. **18**(1): p. 141-146.
  64. Silverberg, D.S., et al., The use of subcutaneous erythropoietin and intravenous iron for the treatment of the anemia of severe, resistant congestive heart failure improves cardiac and renal function and functional cardiac class, and markedly reduces hospitalizations. *Journal of the American College of Cardiology*, 2000. **35**(7): p. 1737-1744.
  65. Parfrey, P.S., et al., Erythropoietin therapy and left ventricular mass index in CKD and ESRD patients: a meta-analysis. *Clinical Journal of the American Society of Nephrology*, 2009. **4**(4): p. 755-762.
  66. Jaradat, M.I. and B.A. Molitoris. Cardiovascular disease in patients with chronic kidney disease. in *Seminars in nephrology*. 2002. Elsevier.
  67. Schreiber, B.D., Congestive heart failure in patients with chronic kidney disease and on dialysis. *The American journal of the medical sciences*, 2003. **325**(4): p. 179-193.
  68. Silverberg, D., et al., The cardio renal anemia syndrome: correcting anemia in patients with resistant congestive heart failure can improve both cardiac and renal function and reduce hospitalizations. *Clinical nephrology*, 2003. **60**: p. S93-102.
  69. The National Institutes of Health, National Institute of Diabetes and Digestive and Kidney Diseases. *United States Renal Data System*, 2010.
  70. Bloembergen, W.E., et al., Causes of death in dialysis patients: racial and gender differences. *Journal of the American Society of Nephrology*, 1994. **5**(5): p. 1231-1242.
  71. Cohen, L.M., et al., Dialysis discontinuation: a 'good' death? *Archives of internal medicine*, 1995. **155**(1): p. 42-47.
  72. Wallen, M., et al., An analysis of cardiac mortality in patients with new-onset end-stage renal disease in New York State. *Clinical nephrology*, 2001. **55**(2): p. 101-108.
  73. Cheung, A.K., et al., Cardiac diseases in maintenance hemodialysis patients: results of the HEMO Study. *Kidney international*, 2004. **65**(6): p. 2380-2389.

74. Derneği, T.N., Türkiye 2009 Yılı Ulusal Hemodiyaliz, Transplantasyon ve Nefroloji Kayıt Sistemi Raporu. Türk Nefroloji Derneği, (2009).
75. Parfrey, P.S., J.D. Harnett, and P. Barre, The natural history of myocardial disease in dialysis patients. *Journal of the American Society of Nephrology*, 1991. **2**(1): p. 2-12.
76. Mailloux, L.U. and W. Henrich, Patient survival and maintenance dialysis. UpToDate, Online, 2005. **17**.
77. Held, P.J., et al., Mortality and duration of hemodialysis treatment. *Jama*, 1991. **265**(7): p. 871-875.
78. Hakim, R.M., et al., Effects of dose of dialysis on morbidity and mortality. *American Journal of Kidney Diseases*, 1994. **23**(5): p. 661-669.
79. Parker, T.F., et al., Survival of hemodialysis patients in the United States is improved with a greater quantity of dialysis. *American journal of kidney diseases*, 1994. **23**(5): p. 670-680.
80. McClellan, W.M., J.M. Soucie, and W.D. Flanders, Mortality in end-stage renal disease is associated with facility-to-facility differences in adequacy of hemodialysis. *Journal of the American Society of Nephrology*, 1998. **9**(10): p. 1940-1947.
81. Chertow, G.M., et al., Exploring the reverse J-shaped curve between urea reduction ratio and mortality. *Kidney international*, 1999. **56**(5): p. 1872-1878.
82. Eknoyan, G., et al., Effect of dialysis dose and membrane flux in maintenance hemodialysis. *New England Journal of Medicine*, 2002. **347**(25): p. 2010-2019.
83. Chertow, G.M., et al., Vintage, nutritional status, and survival in hemodialysis patients. *Kidney international*, 2000. **57**(3): p. 1176-1181.
84. Pillon, L., et al., Vector length as a proxy for the adequacy of ultrafiltration in hemodialysis. *Kidney international*, 2004. **66**(3): p. 1266-1271.
85. Owen Jr, W.F., et al., The urea reduction ratio and serum albumin concentration as predictors of mortality in patients undergoing hemodialysis. *New England Journal of Medicine*, 1993. **329**(14): p. 1001-1006.
86. Lowrie, E.G. and N.L. Lew, Death risk in hemodialysis patients: the predictive value of commonly measured variables and an evaluation of death rate differences between facilities. *American Journal of Kidney Diseases*, 1990. **15**(5): p. 458-482.
87. Goldwasser, P., et al., Predictors of mortality in hemodialysis patients. *Journal of the American Society of Nephrology*, 1993. **3**(9): p. 1613-1622.

88. Chung, S.H., B. Lindholm, and H.B. Lee, Influence of initial nutritional status on continuous ambulatory peritoneal dialysis patient survival. *Peritoneal dialysis international*, 2000. **20**(1): p. 19-26.
89. Chung, S.H., B. Lindholm, and H.B. Lee, Is malnutrition an independent predictor of mortality in peritoneal dialysis patients? *Nephrology Dialysis Transplantation*, 2003. **18**(10): p. 2134-2140.
90. Block, G.A., et al., Mineral metabolism, mortality, and morbidity in maintenance hemodialysis. *Journal of the American Society of Nephrology*, 2004. **15**(8): p. 2208-2218.
91. Tentori, F., et al., Mortality risk for dialysis patients with different levels of serum calcium, phosphorus, and PTH: the Dialysis Outcomes and Practice Patterns Study (DOPPS). *American Journal of Kidney Diseases*, 2008. **52**(3): p. 519-530.
92. Salonen, J.T. and R. Salonen, Ultrasound B-mode imaging in observational studies of atherosclerotic progression. *Circulation*, 1993. **87**(3 Suppl): p. II56-65.
93. Pignoli, P., et al., Intimal plus medial thickness of the arterial wall: a direct measurement with ultrasound imaging. *circulation*, 1986. **74**(6): p. 1399-1406.
94. O'Leary, D.H. and J.F. Polak, Intima-media thickness: a tool for atherosclerosis imaging and event prediction. *The American journal of cardiology*, 2002. **90**(10): p. L18-L21.
95. Mayet, J., et al., Is carotid artery intima-media thickening a reliable marker of early atherosclerosis? *European Journal of Cardiovascular Risk*, 2002. **9**(2): p. 77-81.
96. Jadhav, U.M. and N. Kadam, Carotid intima-media thickness as an independent predictor of coronary artery disease. *Indian heart journal*, 2000. **53**(4): p. 458-462.
97. Sinha, A.K., M. Eigenbrodt, and J.L. Mehta, Does carotid intima media thickness indicate coronary atherosclerosis? *Current opinion in cardiology*, 2002. **17**(5): p. 526-530.
98. Kumral E, I.B., Ateroskleroz ve serebral hastalıklar. Argos Yayıncılık, İzmir, 2003.
99. George, J., D. Harats, and Y. Shoenfeld, Autoimmunity in atherosclerosis. *Clinical reviews in allergy & immunology*, 2000. **18**(1): p. 73-86.
100. Libby, P., P.M. Ridker, and A. Maseri, Inflammation and atherosclerosis. *Circulation*, 2002. **105**(9): p. 1135-1143.
101. Musabak, U., et al., Does immune activation continue during an attack-free period in familial Mediterranean fever? *Clinical & Experimental Immunology*, 2004. **138**(3): p. 526-533.



102. Ozen, S., et al., Mutations in the gene for familial Mediterranean fever: do they predispose to inflammation? *The Journal of rheumatology*, 2003. **30**(9): p. 2014-2018.
103. Malatino, L.S., et al., Hepatocyte growth factor predicts survival and relates to inflammation and intima media thickness in end-stage renal disease. *American journal of kidney diseases*, 2000. **36**(5): p. 945-952.
104. Tang, J.-J., et al., The common variant in the GSTM1 and GSTT1 genes is related to markers of oxidative stress and inflammation in patients with coronary artery disease: a case-only study. *Molecular biology reports*, 2010. **37**(1): p. 405-410.
105. Ebrahim, S., et al., Carotid plaque, intima media thickness, cardiovascular risk factors, and prevalent cardiovascular disease in men and women the British Regional Heart Study. *Stroke*, 1999. **30**(4): p. 841-850.
106. Hennerici, M. and S. Meairs, Ultrasound imaging of early Atherosclerosis. Touboul PJ, Hennerici M, editors. *Intima-Media Thickness. Drugs and Stroke*, 2002. **1**: p. 83-89.
107. Fathi, R. and T.H. Marwick, Noninvasive tests of vascular function and structure: why and how to perform them. *American heart journal*, 2001. **141**(5): p. 694-703.
108. Rothwell, P., The interrelation between carotid, femoral and coronary artery disease. *European heart journal*, 2001. **22**(1): p. 11-14.
109. Chambless, L.E., et al., Association of coronary heart disease incidence with carotid arterial wall thickness and major risk factors: the Atherosclerosis Risk in Communities (ARIC) Study, 1987–1993. *American journal of epidemiology*, 1997. **146**(6): p. 483-494.
110. Bots, M.L., et al., Common carotid intima-media thickness and risk of stroke and myocardial infarction the Rotterdam Study. *Circulation*, 1997. **96**(5): p. 1432-1437.
111. O'Leary, D.H., et al., Carotid-artery intima and media thickness as a risk factor for myocardial infarction and stroke in older adults. *New England Journal of Medicine*, 1999. **340**(1): p. 14-22.
112. Berns, J.S., et al., Hemoglobin variability in epoetin-treated hemodialysis patients. *Kidney Int*, 2003. **64**(4): p. 1514-21.
113. Fishbane, S. and J.S. Berns, Hemoglobin cycling in hemodialysis patients treated with recombinant human erythropoietin. *Kidney international*, 2005. **68**(3): p. 1337-1343.

114. Ebben, J.P., et al., Hemoglobin level variability: associations with comorbidity, intercurrent events, and hospitalizations. *Clin J Am Soc Nephrol*, 2006. **1**(6): p. 1205-10.
115. Yang, W., et al., Hemoglobin variability and mortality in ESRD. *Journal of the American Society of Nephrology*, 2007. **18**(12): p. 3164-3170.
116. Brunelli, S.M., et al., History-adjusted marginal structural analysis of the association between hemoglobin variability and mortality among chronic hemodialysis patients. *Clinical Journal of the American Society of Nephrology*, 2008. **3**(3): p. 777-782.
117. Kalantar-Zadeh, K. and G.R. Aronoff, Hemoglobin variability in anemia of chronic kidney disease. *Journal of the American Society of Nephrology*, 2009. **20**(3): p. 479-487.
118. Brunelli, S.M., et al., Association of hemoglobin variability and mortality among contemporary incident hemodialysis patients. *Clinical Journal of the American Society of Nephrology*, 2008. **3**(6): p. 1733-1740.
119. Gilbertson, D.T., et al., Hemoglobin level variability: associations with mortality. *Clinical journal of the American society of nephrology*, 2008. **3**(1): p. 133-138.
120. Boudville, N.C., et al., Hemoglobin variability in nondialysis chronic kidney disease: examining the association with mortality. *Clinical Journal of the American Society of Nephrology*, 2009. **4**(7): p. 1176-1182.
121. Lau, J.H., et al., Impact of haemoglobin and erythropoietin dose changes on mortality: a secondary analysis of results from a randomized anaemia management trial. *Nephrology Dialysis Transplantation*, 2010: p. gfq330.
122. Ebben, J.P., et al., Hemoglobin level variability: associations with comorbidity, intercurrent events, and hospitalizations. *Clinical Journal of the American Society of Nephrology*, 2006. **1**(6): p. 1205-1210.
123. Altunoren, O., et al., Effect of hemoglobin variability on mortality and some cardiovascular parameters in hemodialysis patients. *Renal failure*, 2013. **35**(6): p. 819-824.
124. Recio-Mayoral, A., et al., Endothelial dysfunction, inflammation and atherosclerosis in chronic kidney disease—a cross-sectional study of predialysis, dialysis and kidney-transplantation patients. *Atherosclerosis*, 2011. **216**(2): p. 446-451.

125. Simon, A., et al., Intima–media thickness: a new tool for diagnosis and treatment of cardiovascular risk. *Journal of hypertension*, 2002. **20**(2): p. 159-169.
126. Boulanger, C.M., et al., In vivo shear stress determines circulating levels of endothelial microparticles in end-stage renal disease. *Hypertension*, 2007. **49**(4): p. 902-908.
127. Poyrazoğlu, H.M., et al., Carotid artery thickness in children and young adults with end stage renal disease. *Pediatric Nephrology*, 2007. **22**(1): p. 109-116.
128. Eckardt, K.-U., Managing a fateful alliance: anaemia and cardiovascular outcomes. *Nephrology Dialysis Transplantation*, 2005. **20**(suppl 6): p. vi16-vi20.
129. Metivier, F., et al., Pathophysiology of anaemia: focus on the heart and blood vessels. *Nephrology Dialysis Transplantation*, 2000. **15**(suppl 3): p. 14-18.
130. Dogan, M. and E.C. Citak, The evaluation of carotid intima-media thickness in children with beta-thalassaemia major. *Cardiology in the Young*, 2012. **22**(01): p. 79-83.