

**T.C.**  
**NECMETTİN ERBAKAN ÜNİVERSİTESİ**  
**MERAM TIP FAKÜLTESİ**  
**İÇ HASTALIKLARI ANABİLİM DALI**

**HEMODİYALİZE GİREN KRONİK BÖBREK YETMEZLİĞİ HASTALARINDA**  
**NÖTROFİL LENFOSİT ORANININ ERİTROPOİETİN DOZU ÜZERİNE ETKİSİ**

**UZMANLIK TEZİ**

**DR. ESMA UÇAR**

**KONYA, 2014**

**T.C.**  
**NECMETTİN ERBAKAN ÜNİVERSİTESİ**  
**MERAM TIP FAKÜLTESİ**  
**İÇ HASTALIKLARI ANABİLİM DALI**

**HEMODİYALİZE GİREN KRONİK BÖBREK YETMEZLİĞİ HASTALARINDA**  
**NÖTROPİL LENFOSİT ORANININ ERİTROPOİETİN DOZU ÜZERİNE ETKİSİ**

**UZMANLIK TEZİ**

**DR. ESMA UÇAR**

**Danışman: PROF DR. SÜLEYMAN TÜRK**

**KONYA, 2014**

## TEŞEKKÜR

Tez danıőmanım olan ve eğitim s¼rem boyunca desteğini esirgemeyen, bilgi ve tecr¼belerini paylaőan Sayın Hocam Prof Dr S¼leyman T¼rk'e, Anabilim Dalı Baőkanımız Prof Dr Nedim Yılmaz Selçuk'a ve t¼m hocalarıma, g¼sterdikleri yardım ve misafirperverlikleri için diyaliz merkezi doktor ve personellerine, tezin istatistiğine verdiği destekten dolayı Dr Abdzhappar Gaipov beye, desteğini ve sevgisini her daim yanımda hissettiğim sevgili eőim, biricik oğlum ve eğitim hayatım boyunca b¼y¼k emekleri olan ve her t¼rl¼ fedakarlığı g¼steren anneme, babama ve rahmetli hocam Sayın İbrahim Eren'e teőekk¼rlerimi bir borç bilirim.

Dr. Esmay Uçar

Konya, 2014

## ÖZET

### **Hemodiyalize Giren Kronik Böbrek Yetmezliği Hastalarında Nötrofil Lenfosit Oranının Eritropoietin Dozu Üzerine Etkisi** **Uzmanlık Tezi, Dr. Esmâ Uçar, Konya, 2014**

**Amaç:** ESA direnci, KBH’de önemli bir sorundur. ESA direnci ile kronik inflamasyon ilişkisini gösteren yayınlar mevcuttur. Bu çalışmada, güncel bir inflamasyon belirteci olan NLR ile ESA direnci arasındaki ilişkiyi araştırmayı amaçladık.

**Yöntem:** En az 6 aydır rutin hemodiyalize giren ve en az 3 aydır ESA kullanan KBH hastaları çalışma kapsamına alındı. Son 3 ayda enfeksiyon öyküsü olanlar, hastanede yatış öyküsü olanlar ve eritrosit transfüzyonu yapılanlar ile malignitesi olanlar, demir eksikliği olanlar ve steroid tedavisi alanlar çalışmaya dahil edilmedi. Hastaların yaş, cinsiyet, vücut kitle indeksi, KBH etyolojisi, ACE-ARB kullanımı, hemodiyaliz süresi, damar erişim yolu, kullanmış olduğu ESA türü, haftalık ortalama ESA dozları ve kg başına haftalık ortalama ESA dozları kaydedildi. Seçilen hastaların başlangıç ayındaki Kt/V, ferritin, serum demiri, SDBK, albumin, kalsiyum, total kolesterol, PTH, CRP düzeyleri kaydedildi. EHRI değeri, kilogram başına haftalık ESA dozunun hemoglobine bölünmesi ile hesaplandı. EHRI değerine göre hastalar 3 gruba ayrıldı. NLR, başlangıç ayındaki nötrofil sayısının, lenfosit sayısına bölünmesi ile hesaplandı.

**Bulgular:** Hastalarımızın yaş ortalaması  $62,9 \pm 12,2$  idi, %60,6’sı (n=63) kadın, %39,4’ü (n=41) erkekti. Ortalama HD süresi  $56,3 \pm 43$  ay idi. Haftalık kg başına ESA dozu  $108,38 \pm 31,14$  U, haftalık toplam ESA dozu  $7342,7 \pm 2417$  U idi. KBH etyolojisinde, HT ilk sırada idi (%45,2). Hastalarımızın %83,7’si (n=87) arteriyo-venöz fistül, %10,6’sı (n=11) kalıcı katater, %5,8’i (n=6) arteriyo-venöz greft yolu ile hemodiyalize girmekteydi. Darbepoetin, %40,4 (n=42) oranı ile en çok kullanılan ESA türü idi. Hb ortalaması  $11,0 \pm 1,15$  g/dL idi. NLR, CRP (p=0,006) ile pozitif korele, serum albumin düzeyi (p=0,003) ile negatif korele bulundu. EHRI ise NLR ve CRP ile pozitif korele idi (sırasıyla p=0,03, p=0,04). Hastalar EHRI değerlerine göre 3 gruba ayrıldığında, gruplar arasında EHRI arttıkça NLR ve CRP de artmaktaydı ancak bu fark istatistiksel olarak anlamlı değildi (p=0,48).

**Sonuç:** İnflamasyonun güncel bir göstergesi olan NLR, CRP ile birlikte KBH hastalarında ESA direnci ile ilişkilidir.

**Anahtar kelimeler:** ESA direnci, İnflamasyon, Nötrofil Lenfosit Oranı

## ABSTRACT

### **The Effect of Neutrophil to Lymphocyte Ratio on Erythropoietin Doses in Patients with Chronic Renal Failure on Hemodialysis, Dr. Esma Uçar, Konya, 2014**

**Objective:** ESA resistance is a major problem in CKD. There are publications showing the relation between ESA resistance and chronic inflammation. In this study, we aimed to investigate the relation between ESA resistance and NLR, as a novel inflammatory marker.

**Methods:** CKD patients who are receiving hemodialysis for at least 6 months and using ESA for at least 3 months were included in the study. Exclusion criteria were; history of infection, hospitalization, steroid therapy and blood transfusion in the last 3 months, malignancy and iron deficiency. Patients' age, gender, body mass index, CKD etiology, ACE- ARB usage, duration of hemodialysis, vascular access, ESA type, weekly ESA dose and weekly ESA dose per kg were recorded. Kt/V, ferritin, serum iron, TIBC, albumin, calcium, total cholesterol, PTH, CRP levels were also recorded. EHRI was calculated as weekly ESA dose per kilogram of body weight divided by the hemoglobin level. The patients were divided into 3 groups according to EHRI. NLR was calculated by dividing the neutrophil to the lymphocyte count.

**Results:** The mean age of the patients was  $62,9 \pm 12,2$ , of them 60,6% (n=63) were female and 39,4% (n=41) were men. The mean duration of HD was  $56,3 \pm 43$  months. The weekly ESA dose per kg was  $108,38 \pm 31,14$  IU and the weekly total ESA dose was  $7342,7 \pm 2417$  IU. In the etiology of CKD, HT was the most common one (45,2%). Vascular access was arterio-venous fistula in 83,7% (n=87), permanent catheter in 10,6% (n=11) and arteriovenous grafts in 5.8% (n=6) of our patients. Darbepoetin was the most widely used type of ESA (40,4%, n=42). The mean Hb level was  $11,0 \pm 1,15$  g/dL. NLR was positively correlated with CRP (p=0,006) and negatively correlated with serum albumin level (p=0,003). EHRI was positively correlated with NLR and CRP (p=0,03, p=0,04, respectively). Patients were divided into 3 groups according to the value of EHRI, between groups as EHRI increased, NLR and CRP also increased, but this difference was not statistically significant (p=0,48).

**Conclusion:** NLR, as a novel marker of inflammation, is related with ESA resistance, like CRP in CKD patients.

**Keywords:** ESA resistance, Inflammation, Neutrophil to Lymphocyte Ratio

# İÇİNDEKİLER

	<u>Sayfa</u>
TEŞEKKÜR.....	i
ÖZET.....	ii
ABSTRACT.....	iii
TABLolar DİZİNİ.....	vi
ŞEKİLLER DİZİNİ.....	vii
SİMGELER ve KISALTMALAR.....	viii
<b>1. GİRİŞ VE AMAÇ.....</b>	<b>1</b>
<b>2. GENEL BİLGİLER.....</b>	<b>3</b>
2.1 Kronik Böbrek Hastalığı.....	3
2.1.1 Kronik Böbrek Hastalığının Tanımı.....	3
2.1.2 Kronik Böbrek Hastalığında Evreleme.....	3
2.1.3 Kronik Böbrek Hastalığının Epidemiyolojisi.....	4
2.1.4 Kronik Böbrek Hastalığının Etyolojisi.....	6
2.1.5 Son Dönem Böbrek Yetmezliği Hastalarında Tedavi.....	6
2.2 Kronik Böbrek Hastalığında Anemi.....	7
2.2.1 Kronik Böbrek Hastalığında Anemi Tarihçesi.....	7
2.2.2 Kronik Böbrek Hastalığında Anemi Tanımı ve Epidemiyolojisi.....	7
2.2.3 Kronik Böbrek Hastalığında Anemi Nedenleri.....	8
2.2.4 Kronik Böbrek Hastalığında Anemi Etyopatogenezi.....	10
2.2.5 Kronik Böbrek Hastalığında Aneminin Sonuçları ve Mortaliteye Etkisi.....	11

2.3 Kronik Böbrek Hastalığında Anemiye Yaklaşım.....	12
2.4 Kronik Böbrek Hastalığında Anemi Tedavisi.....	14
2.5 Eritropoez Uyarıcı Ajanlar.....	15
2.5.1 ESA Veriliş Yolu.....	16
2.5.2 ESA Uygulama İlkeleri, Dozu ve Takibi.....	17
2.5.3 ESA Yan Etkileri ve Hemoglobin Hedefinin Belirlenmesi.....	18
2.6 ESA Yanıt Azlığı.....	20
2.6.1 ESA'ya Yanıt Azlığının Sebepleri.....	21
2.7 ESA Direnci ve Kronik İnflamasyon.....	22
2.8 İnflamasyon Göstergesi Olarak Nötrofil Lenfosit Oranı.....	22
<b>3. GEREÇ VE YÖNTEM.....</b>	<b>24</b>
3.1 Çalışma Dizaynı ve Hastalar.....	24
3.2 İstatistiksel Analiz.....	24
<b>4. BULGULAR.....</b>	<b>26</b>
<b>5. TARTIŞMA VE SONUÇLAR.....</b>	<b>33</b>
<b>6. KAYNAKLAR.....</b>	<b>39</b>

## TABLULAR DİZİNİ

### Sayfa

<b>Tablo 2.1.:</b> KBH’de GFR kategorileri.....	3
<b>Tablo 2.2.:</b> KBH’de albuminüri kategorileri.....	4
<b>Tablo 2.3.:</b> Türkiye’de 2012 yılı içinde ilk olarak HD'e başlanıp kronik HD programına alınan 8552 hastanın altta yatan etyolojik nedenlere göre dağılımı.....	6
<b>Tablo 2.4.:</b> KBH’de anemi nedenleri.....	9
<b>Tablo 4.1.:</b> Hastaların klinik ve demografik verileri.....	26
<b>Tablo 4.2.:</b> Hastaların KBH etyolojileri.....	27
<b>Tablo 4.3.:</b> Hastaların damar erişim yolları.....	27
<b>Tablo 4.4.:</b> Hastaların kullandığı ESA türleri.....	28
<b>Tablo 4.5.:</b> Hastaların laboratuvar verileri.....	29
<b>Tablo 4.6.:</b> EHRI ve NLR ile hastaların klinik ve demografik verilerinin karşılaştırılması..	30
<b>Tablo 4.7.:</b> EHRI ve NLR ile hastaların laboratuvar verilerinin karşılaştırılması.....	30
<b>Tablo 4.8.:</b> EHRI grupları ile hastaların klinik, demografik ve laboratuvar verilerinin karşılaştırılması.....	32



## ŞEKİLLER DİZİNİ

	<u>Sayfa</u>
<b>Şekil 2.1.:</b> CREDIT çalışmasında yaş gruplarına göre KBH prevalansı.....	5
<b>Şekil 2.2.:</b> Türk Nefroloji Derneği Böbrek Kayıt Sistemi verilerine göre Türkiye’de SDBY’nin prevalansı.....	5
<b>Şekil 2.3.:</b> Kronik böbrek hastalığında eritropoez.....	11

## SİMGELER ve KISALTMALAR

<b>ABD:</b>	Amerika Birleşik Devletleri
<b>ACEİ-ARB:</b>	Angiotensin dönüştürücü enzim inhibitörü ve angiotensin reseptör antagonisti
<b>AV:</b>	Arteriyo-Venöz
<b>BFU-E:</b>	Burst-Forming Unit
<b>CERA:</b>	Devamlı Eritropoietin Reseptör Aktivatörü
<b>CFU-E:</b>	Colony-Forming Unit
<b>CHOIR:</b>	Böbrek Yetmezliğinde Hemoglobin Değerlerinin Düzeltilmesi (The Correction of Hemoglobin and Outcomes in Renal Insufficiency)
<b>CHr:</b>	Retikülosit Hb İçeriği
<b>CREATE:</b>	Epoetin Beta ile Erken Anemi Tedavisi ile Kardiyovasküler Risk Azaltılması (Cardiovascular Risk Reduction by Early Anemia Treatment with Epoetin Beta)
<b>CREDIT:</b>	Türkiye’de Kronik Böbrek Hastalığı (Chronic Renal Disease In Turkey)
<b>CRP:</b>	C-Reaktif Protein
<b>DM:</b>	Diabetes Mellitus
<b>DOPPS:</b>	Diyaliz Sonuçları ve Uygulama Modelleri Çalışması (Dialysis Outcome Practice Patterns Study)
<b>DSÖ:</b>	Dünya Sağlık Örgütü
<b>EHRI:</b>	Eritropoietin Düşük Cevap İndeksi (Erythropoietin Hyporesponsiveness Index)
<b>EPO:</b>	Eritropoietin
<b>ERI:</b>	Eritropoez Uyarıcı Ajan Direnç İndeksi
<b>ESA:</b>	Eritropoez Uyarıcı Ajan

<b>ESR:</b>	Eritrosit Sedimentasyon Hızı
<b>FDA:</b>	Gıda ve İlaç Dairesi (Food and Drug Administration)
<b>GFR:</b>	Glomerüler Filtrasyon Hızı
<b>Hb:</b>	Hemoglobin
<b>HIF:</b>	Hipoksi ile Tetiklenebilir Faktör
<b>HT:</b>	Hipertansiyon
<b>Htc:</b>	Hematokrit
<b>IL-1:</b>	İnterlökin-1
<b>IL-10:</b>	İnterlökin-10
<b>IL-6:</b>	İnterlökin-6
<b>INF-<math>\gamma</math>:</b>	İnterferon-gama
<b>KBH:</b>	Kronik Böbrek Hastalığı
<b>KDIGO:</b>	Böbrek Hastalığında Global Sonuçların İyileştirilmesi (Kidney Disease Improving Global Outcomes)
<b>KDOQI:</b>	Böbrek Diyaliz Sonuçları Kalite Girişimi (Kidney Dialysis Outcomes Quality Initiative)
<b>KDQOL:</b>	Kronik Böbrek Hastalığında Yaşam Kalitesi Araştırması (Kidney Disease Quality Of Life Survey)
<b>MCHC:</b>	Ortalama Eritrosit Hb Konsantrasyonu
<b>MCV:</b>	Ortalama Eritrosit Volümü
<b>NHANES:</b>	Ulusal Sağlık ve Beslenme Araştırması (National Health and Nutrition Examination Survey)
<b>NLR:</b>	Nötrofil Lenfosit Oranı
<b>PRCA:</b>	Saf Kırmızı Hücre Aplazisi (Pure Red Cell Aplasia)
<b>PTH:</b>	Parathormon
<b>SDBY:</b>	Son Dönem Böbrek Yetersizliği
<b>SDBK:</b>	Total Demir Bağlama Kapasitesi

- TNF- $\alpha$ :** Tumor Nekroz Faktör-alfa
- TREAT:** Aranesp Tedavisi ile Kardiyovasküler Olayların Azaltılması Çalışması  
(Trial to Reduce Cardiovascular Events with Aranesp Therapy)
- TSAT:** Transferrin Saturasyonu
- VKİ:** Vücut Kitle İndeksi

## 1. GİRİŞ VE AMAÇ

Anemi, kronik böbrek hastalığı (KBH) seyrinde mortaliteyi ve hastaneye yatış sıklığını artıran, sık rastlanan bir komplikasyondur. KBH’de aneminin şiddeti ve görülme sıklığı, böbrek fonksiyonlarında azalma ile birlikte artış gösterir. Ülkemizde aneminin sıklığı, KBH evre-3’te % 12,8 iken, evre-4’te % 33,3 ve evre-5’te % 66,7 olarak bildirilmiştir. Demir eksikliği, eritropoietin (EPO) sentez azlığı, devam eden kan kaybı, nutrisyonel eksiklikler ve kronik inflamatuvar durumlar KBH’de görülen aneminin önemli sebeplerindendir. Eritropoez uyarıcı ajanların (ESA) kullanıma girmesiyle, bu sorun önemli ölçüde çözülmüştür.

Ancak bazı hastalarda ESA’ya yeterli yanıt alınamaz ve daha yüksek dozlara ihtiyaç duyulur. Bu durum ESA direnci olarak adlandırılır. ESA direnci, klinik açıdan önemlidir çünkü düşük ESA cevabı, artmış mortalite ile ilişkili olabilir. Daha fazla ESA ihtiyacı, başlangıç dozunun fazla olması veya demir replase hastalarda hedef hemoglobin değerine ulaşmak ve bunu sürdürmek için yüksek dozlarda ESA’ya ihtiyaç duymak olarak tanımlanabilir. ESA direnç indeksi hesaplanırken, kilogram başına haftalık ESA dozunun hemoglobin düzeyine oranına bakılır. ESA direncinin en sık sebebi, demir eksikliği olmasına karşın, demir eksikliği olmayan kişilerde kronik inflamasyon da ESA direncinin başta gelen nedenleri arasındadır.

İnflamasyon ilişkili ESA direnci mekanizmasına baktığımızda, proinflamatuvar sitokinler endojen ve eksojen EPO’nun etkisini antagonize ederek eritroid progenitör hücreleri inhibe ederler ve demir metabolizmasını bozarlar. Tümör Nekroz Faktör-alfa (TNF- $\alpha$ ), İnterferon-gama (INF- $\gamma$ ), İnterlökin-1 (IL-1), İnterlökin-6 (IL-6) ve İnterlökin-10 (IL-10)’u da içeren proinflamatuvar sitokinlerin, eritroid öncü hücrelerin büyümesini inhibe ettiği ve EPO reseptör ekspresyonunu azalttığını gösteren çalışmalar mevcuttur. Hemodiyaliz (HD) hastalarında, üremik durumları ile ilişkili olarak aşikar veya gizli inflamasyon ve oksidatif stres mevcuttur. Aşikar enfeksiyon olmasa da tek başına HD, inflamatuvar durum olarak değerlendirilmelidir. Bu durum, HD hastalarında kazanılmış immünitinin düzgün çalışmaması ile de açıklanmıştır. Başarısız böbrek transplantı veya fonksiyon görmeyen arteriyo-venöz (AV) greftte olan gizli enfeksiyon da inflamasyon sebebi olabilir. Ayrıca vasküler giriş yolu enfeksiyonu ve tekrarlayan diyaliz kateter uygulaması da bu durum ile ilişkilidir.

Nötrofil lenfosit oranı (NLR); tüm hemogram formüllerinde bakılan, beyaz küre alt tiplerinin oranı ile kolayca hesaplanabilen, kolay ulaşılabilen ve tekrarlanabilen, ucuz ve yaygın kullanılan bir inflamasyon belirteci olarak, son yıllarda çok fazla klinik durumda olumsuz klinik gidişat ve özellikle de mortalite ile ilişkili bulunmuştur. NLR formülündeki nötrofil sayısının artması, inflamasyon ile korelasyon gösterirken, lenfosit sayısının düşük olması ise artmış kortizol düzeyi ve malnütrisyon ile ilişkilidir.

ESA direnci ile inflamatuvar belirteçler arasında ilişki olduğunu gösteren yayınlar mevcuttur. Biz de bu çalışmada ESA direnci ile, güncel bir inflamasyon belirteci olan NLR arasındaki ilişkiyi araştırmayı amaçladık.

## 2. GENEL BİLGİLER

### 2.1 Kronik Böbrek Hastalığı

#### 2.1.1 Kronik Böbrek Hastalığının Tanımı

Kronik böbrek hastalığı, böbreğe zarar veren, böbreğe ait olan veya sistemik birçok hastalıktan kaynaklanan, böbrek fonksiyon kaybını takip eden problemler olarak tanımlanır. Akut böbrek hasarı seyirinin aksine KBH’de, böbrek hasarı nadiren onarılır ve fonksiyon kaybı devam eder. Fonksiyon kaybı daha fazla böbrek hasarı oluşturur ki, neden olan hastalık aktif olmadığında bile böbrek ilerleyici olarak bozulur. KBH terimi, pratikte yaygın olarak kullanılan kronik böbrek yetmezliğine göre tercih edilen isimlendirmedir. Çünkü kronik böbrek yetmezliği, böbreklerin tüm fonksiyonlarında kayıp olduğu izlenimini uyandırmaktadır (Lee Goldman 2011). KBH, 3 aydan fazla süredir olan böbreğin yapı ve fonksiyonlarındaki bozulma olarak tarif edilmektedir (Stevens 2013).

#### 2.1.2 Kronik Böbrek Hastalığında Evreleme

KBH’de evreleme, Böbrek Hastalığında Global Sonuçların İyileştirilmesi [Kidney Disease Improving Global Outcomes (KDIGO)] 2012 kılavuzuna göre tablo 2.1.’de gösterilmiştir. Belirlenen glomerüler filtrasyon hızı (GFR) değeri normal popülasyondaki genç erişkin bireylerin değerlerine göre düzenlenmiştir. Tek başına G1 ve G2 evresi KBH tanısı koydurmaz. Bu kılavuzda, daha önceki kılavuzlardan farklı olarak evre-3, iki alt gruba ayrılmıştır (Stevens 2013).

**Tablo 2.1. KBH’de GFR kategorileri**

GFR kategori	GFR (ml/dk/1.73 m <sup>2</sup> )	İsmlendirme
<b>G1</b>	≥90	Normal ya da yüksek
<b>G2</b>	60-89	Hafifçe azalmış
<b>G3a</b>	45-59	Hafif-orta derecede azalmış
<b>G3b</b>	30-44	Orta-ağır derecede azalmış
<b>G4</b>	15-29	Ağır derecede azalmış
<b>G5</b>	<15	Böbrek yetmezliği

Önceki kılavuzlardan farklı olarak KDIGO 2012 kılavuzunda KBH evrelemesine albuminüri düzeyi de eklenmiştir (Tablo 2.2.).

**Tablo 2.2. KBH’de albuminüri kategorileri**

Kategori	AER (mg/24 saat)*	ACR (mg/gr)**	
<b>A1</b>	<30	<30	Normal-hafif artmış
<b>A2</b>	30-300	30-300	Orta derece artmış
<b>A3</b>	>300	>300	Ağır derece artmış

\*AER: albumin atılım hızı \*\*ACR: albumin/kreatinin oranı (Stevens 2013)

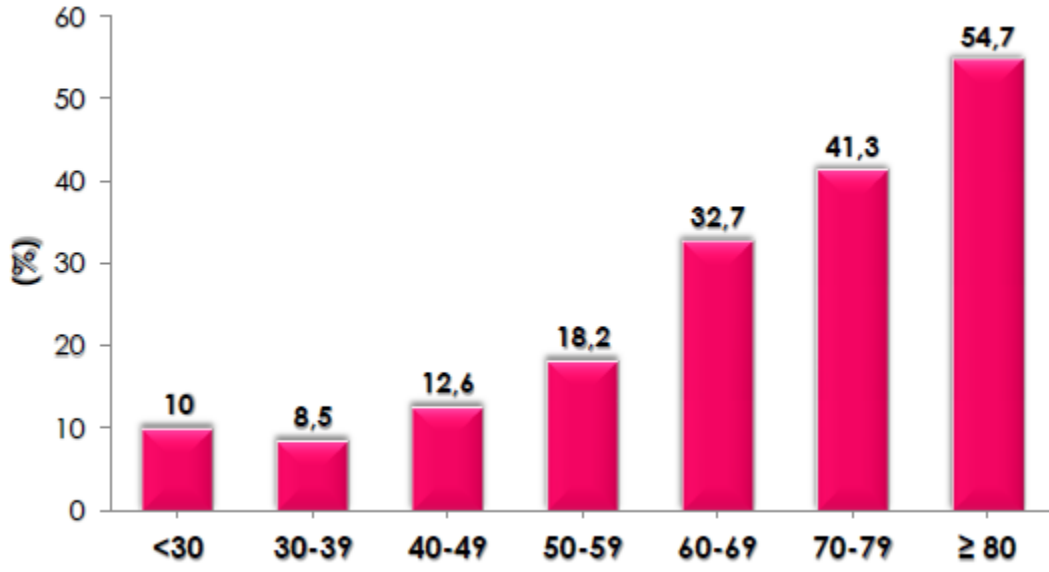
### 2.1.3 Kronik Böbrek Hastalığının Epidemiyolojisi

Türkiye’de Kronik Böbrek Hastalığı [Chronic Renal Disease İn Turkey (CREDIT)] çalışması, KBH’nin ülkemiz açısından önemli bir halk sağlığı sorunu olduğunu ortaya koymuştur. 2011 yılında yayınlanan 10748 kişinin tarandığı bu çalışmada, ülkemizde KBH prevalansı % 15,7 olarak bulunmuştur. Bu oranın evrelere göre dağılımı ise; evre-1 % 5,4, evre-2 % 5,2, evre-3 % 4,7, evre-4 % 0,3 ve evre-5 % 0,2 şeklinde rapor edilmiştir. Bu çalışmada, yaş arttıkça KBH prevalansının arttığı gösterilmiştir (şekil 2.1.). (Suleymanlar 2011).

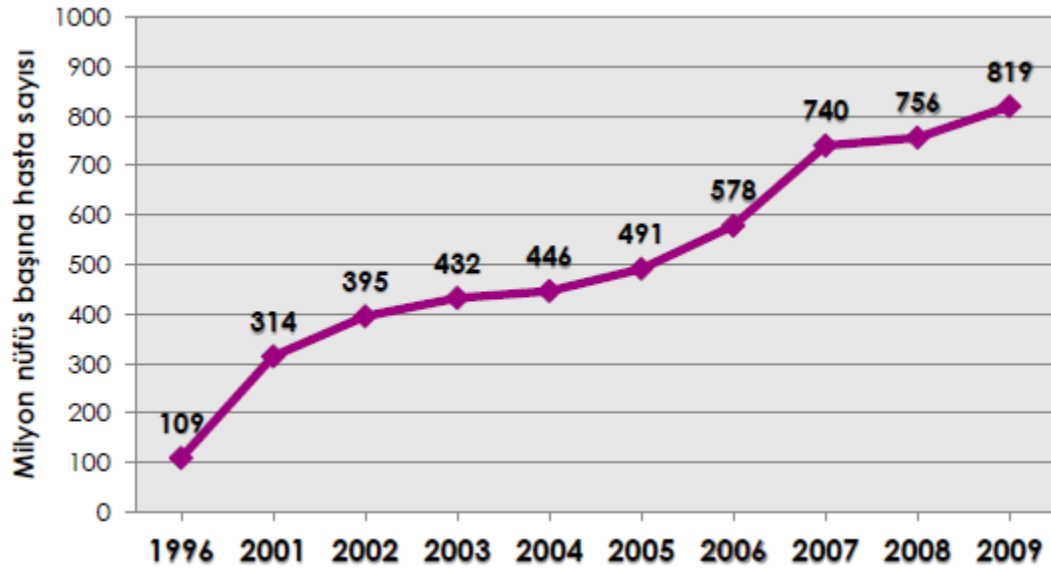
Türk Nefroloji Derneği Böbrek Kayıt Sistemi verilerine göre, Türkiye’de son dönem böbrek yetmezliğinin (SDBY) prevalansı şekil 2.2.’de gösterildiği üzere giderek artmaktadır.

Amerika Birleşik Devletleri’nde KBH oranı % 13,1 ve Norveç’de ise % 10,2 olarak bildirilmiştir (Coresh 2007; Hallan 2006).





Şekil 2.1. CREDIT çalışmasında yaş gruplarına göre KBH prevalansı (Suleymanlar 2011)



Şekil 2.2. Türk Nefroloji Derneği Böbrek Kayıt Sistemi verilerine göre Türkiye’de SDBY’nin prevalansı (TND)

### 2.1.4 Kronik Böbrek Hastalığının Etyolojisi

KBH etyolojisinde özellikle son 20 yılda rölatif bir değişme olmuştur. Geçmişte KBH'nin en sık sebebi glomerulonefrit iken, günümüzde sıklıkla diyabetik ve hipertansif nefropatilerdir. Glomerulonefritlerden korunma ve etkin tedavi ile birlikte diyabetik ve hipertansiyonlu kişilerdeki azalmış mortalite etiyolojideki değişimin önemli nedenlerindendir. 2012 Türk Nefroloji Derneği kayıt verilerine göre, KBH etyoloji oranları tablo 2.3.'da gösterilmiştir.

**Tablo 2.3. Türkiye'de 2012 yılı içinde ilk olarak HD'e başlanıp kronik HD programına alınan 8552 hastanın altta yatan etyolojik nedenlere göre dağılımı**

TANI	%
Diabetes mellitus	36,55
Tip 1 DM	4,84
Tip 2 DM	31,71
Hipertansiyon	27,45
Glomerülonefrit	7,32
Polikistik böbrek hastalığı	4,24
Tübülointerstisyel nefrit	2,69
Amiloidoz	1,85
Renal vasküler hastalık	0,94
Diğer	8,44
Etiyoloji bilinmiyor	10,52

(<http://www.tsn.org.tr/registry> web sitesinden alınmıştır)

### 2.1.5 Son Dönem Böbrek Yetmezliği Hastalarında Tedavi

SDBY olan hastalarda renal replasman tedavileri; hemodiyaliz, periton diyalizi ya da renal transplantasyondur. SDBY bulunan hastalar her üç tedaviden de zaman içerisinde yararlanmak durumunda kalabilirler. SDBY'de halen en fazla kullanılmakta olan renal replasman tedavisi hemodiyalizdir.

Hemodiyaliz, hastadan alınan kanın bir membran aracılığı ve bir makine yardımı ile sıvı ve solüt içeriğinin yeniden düzenlenmesidir. Sıvı ve solüt değişiminin difüzyon ve ultrafiltrasyon olmak üzere iki temel prensibi vardır. Difüzyon, membranın iki yanındaki

konsantrasyon farkı nedeni ile solütün konsantrasyonu yüksek olan taraftan düşük olan tarafa hareketidir. Ultrafiltrasyon ise, membranın bir yanından diğer yanına sıvı transferidir (Akpolat 2002).

## **2.2 Kronik Böbrek Hastalığında Anemi**

### **2.2.1 Kronik Böbrek Hastalığında Anemi Tarihçesi**

KBH'nin bir komplikasyonu olan anemi, ilk olarak 1836'da Richard Bright tarafından nefritli bir hastada '*bir süre sonra yüzdeki sağlıklı rengin solması*' olarak tanımlanmıştır (Pisoni 2004). Bu tanımlamalardan yaklaşık 150 yıl sonra da hematokrit (Htc) ile GFR arasındaki ilişki tarif edilmiştir (Chandra 1988).

### **2.2.2 Kronik Böbrek Hastalığında Anemi Tanımı ve Epidemiyolojisi**

KBH'de aneminin tanımlanmasında bazı farklılıklar vardır. Dünya Sağlık Örgütü (DSÖ) tanımına göre anemi; hemoglobinin (Hb) erkekler ve postmenopozal kadınlarda 13 g/dL, premenopozal kadınlarda ise 12 g/dL'nin altında olmasıdır. DSÖ ölçütleri göz önüne alındığında GFR'leri 25-30 ml/dk ve altı olan hastaların yaklaşık % 90'ı anemiktir (Kazmi 2001).

Böbrek Diyaliz Sonuçları Kalite Girişimi [Kidney Dialysis Outcomes Quality Initiative (KDOQI)] kılavuzunda 2006'da, yaştan bağımsız olarak erişkin erkeklerde Hb <13,5 g/dL, erişkin kadınlarda <12 g/dL düzeyini anemi olarak belirtilmiştir (KDOQI KDOQI 2006).

KBH'de aneminin şiddeti ve görülme sıklığı, böbrek fonksiyonlarında azalma ile birlikte artış gösterir. Farklı KBH evrelerinde gözlenen anemi sıklıkları ile ilişkili olarak, literatürde farklı oranlar bildirilmektedir. Bunun en önemli nedenleri, aneminin tanımlanmasındaki ve çalışılan hasta gruplarındaki farklılıklardır. Amerikan Ulusal Sağlık ve Beslenme Araştırması [National Health and Nutrition Examination Survey (NHANES)] verilerine göre, genel toplumda GFR, erkeklerde 75 ml/dakika/1.73 m<sup>2</sup>'nin, kadınlarda ise 45 ml/dakika/1.73 m<sup>2</sup>'nin altına düştükten sonra, Hb değerlerinde azalma başlamaktadır (Astor 2002). KBH'de anemi, SDBY geliştiğinde daha ciddi boyutlara ulaşır. Evre-1 ve evre-2 hastalarda anemi oranı % 10'un altında iken, evre-3 hastalarda % 20, evre-4 hastalarda % 40-60 ve evre-5 hastalarda % 70'nin üzerine bulunmuştur (Lankhorst 2010).

NHANES-3 verilerinden tahminle, Amerika Birleşik Devletleri'nde (ABD) 9,7 milyon yetişkin kadın ve 3,8 milyon yetişkin erkek <50 ml/dakika kreatinin klirensine sahiptir. Anemiye hemoglobin <10 g/dL olarak kabul edersek, 330.000 yetişkin kadın ve 150.000 yetişkin erkekte KBH'ye bağlı anemi görülür. Bu, hemoglobin değerini <11 g/dL olarak hesaplarsak 610.000 kadın ve 230.000 erkek ve son olarak <12 g/dL olarak kabul edersek de 1.200.000 kadın ve 390.000 erkek ABD'de kronik böbrek hastalığına bağlı anemi ile yaşamını sürdürmektedir (Hsu 2002).

Ülkemizde yapılmış olan bu konudaki CREDIT çalışmasında anemi sıklığı; KBH evre-3'te % 12,8 iken, evre-4'te % 33,3 ve evre-5'te % 66,7 olarak saptanmıştır (Suleymanlar 2011).

### **2.2.3 Kronik Böbrek Hastalığında Anemi Nedenleri**

Normal bireylerde, EPO uyarısı ile kemik iliğinde eritropoez artarken, KBH varlığında bu yanıt bozulur. KBH'de anemi patogenezinde rol oynayan temel faktörler, azalmış Hb düzeylerine EPO üretiminde artmış yanıtın olmaması ve üremik toksinlerin eritropoezi baskılayıcı etkileridir (Şule Şengül 2008).

Anefrik bireylerde aneminin daha ciddi olması, renal EPO üretiminin, renal anemi patogenezindeki rolünü desteklemektedir (Ly 2004).

KBH'de anemi nedenleri çeşitlidir, fakat esas neden böbreklerde eritropoietinin yetersiz yapımı ve salınımıdır. Normal bir kişideki EPO düzeyi 10-12 mU/ml olup, anemi olduğu takdirde kan EPO düzeyi 100 mU/ml olabilmektedir. KBH'de ise kan EPO düzeyi sağlıklı bir kişideki düzeye çıkamamaktadır. Diğer bir neden ise plazmadaki üremik toksinlerdir. Üremik toksinler, hem kemik iliğine toksik etki göstererek EPO'nun etkisini azaltmakta ve eritrosit yapımını baskılamakta hem de eritrosit yaşam süresini kısaltmaktadır. Normal kişilerde eritrosit yaşam süresi ortalama 120 gün olmasına rağmen, KBH'de bu süre 70-80 gündür. Bu azalma, normal kişilerde ciddi bir anemiye sebep olmaz ancak KBH'de diğer faktörlerin de etkisi ile ciddi anemiler oluşmaktadır.

Ayrıca KBH'de, hastaların önemli kısmında, inflamasyon da özellikle kemik iliğinde eritropoezi baskılayarak anemiye katkıda bulunmaktadır.

KBH'de gastrointestinal sistemden demir emilimi azalmıştır. Bu hem diyetteki demir miktarının azlığı hem de yemeklerle beraber fosfat bağlayan ajanların kullanımı ile ilgilidir.

Aneminin bir diğer sebebi de, sekonder hiperparatiroidizm nedeni ile kemik iliğinde fibrozisin artmasına bağlı olarak gelişen eritropoezin azalmasıdır. Bazı olgularda paratiroidektomiye takiben anemide bir ölçüde düzelme olmaktadır (İliçin 2012).

KBH'de görülen anemi normokrom normositer olmasına karşın HD hastalarında makrositer anemi bulunduğu zaman, folik asit ve vitamin B12 eksikliği düşünülmelidir (Lee Goldman 2011).

Diyaliz hastalarında ciddi anemi olduğu zaman, hipersplenizm akla gelmelidir. Bazı diyaliz hastalarında pentoz fosfat şantında kazanılmış bir defekt olur, infeksiyon ve bazı ilaçlar (primakin, sulfanamid, kinidin) akut hemolitik anemiye neden olur.

Diyalizat suyunda fazla miktarda alüminyum bulunan hastalarda ve uzun süre antiasit kullanan hastalarda mikrositer anemi varlığında, alüminyuma bağlı kemik iliği fibrozisi düşünülerek, serum ve diyalizatın alüminyum düzeyi ölçülmelidir. KBH'de anemiye etkileyen diğer bir neden de, diyalizatta bulunan bazı oksidan maddelerdir. Kloramin, bakır, çinko bunlardan belli başlılarıdır. Klor, birçok ülkede çeşme suyundaki bakterileri öldürmek için kullanılan bir maddedir. Sudan tam olarak arındırılmadığında, anemiye sebep olabilmektedir (İliçin 2012). Tablo 2.4.'de KBH'de anemi nedenleri özetlenmiştir.

**Tablo 2.4. Kronik Böbrek Hastalığı'nda anemi nedenleri:**

- Demir eksikliği
- EPO yetersizliği
- Yetersiz diyaliz
- Vitamin B12/Folik asit eksikliği
- Azalmış eritrosit ömrü
- Azalmış kemik iliği fonksiyonu
- Enfeksiyon/İnflamasyon
- Hiperparatiroidizm
- Hemoliz, Hemoglobinopatiler
- Alüminyum birikimi

#### 2.2.4 Kronik Böbrek Hastalığında Anemi Etyopatogenezi

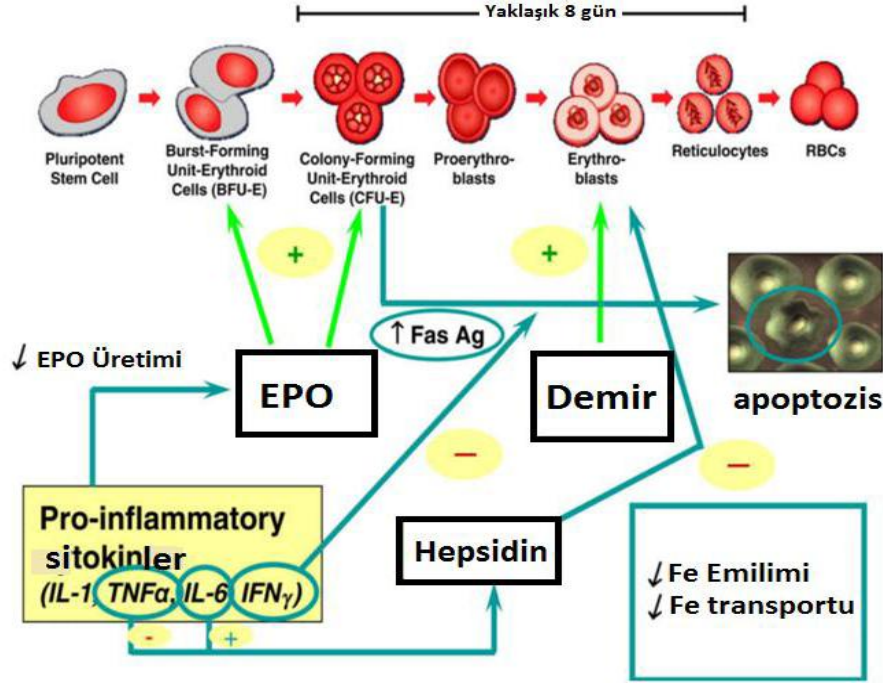
Eritropoietin, 165 aminoasit içeren glikoprotein yapıda bir hormondur, % 69'u protein, % 31'i karbonhidrat yapısındadır. EPO, böbrek korteksindeki tübüler epitelyal hücelere ve peritübüler kapillere yakın yerleşen interstisyel fibroblastlar tarafından üretilir. Ek olarak, hepatositler ve perisinüzoidal Ito hüceleri de EPO üretebilirler. EPO sentezinin merkezinde genetik olarak, hipoksi ile tetiklenebilir faktörler (HIF) yer alır. Bu ailenin en önemli üyeleri HIF-1 ve HIF-2'dir. Bu faktörlerin  $\alpha$ -alt ünitesi üretimi oksijen tarafından düzenlenir. Özellikle önemli faktör HIF-2'dir (Scortegagna 2003; Warnecke 2004).

HIF, böbrekte ve diğer dokularda üretilen ve hipoksi veya anemi sonucu dokuya taşınan oksijenin azaldığı durumlarda spontan yıkılımı engellenen bir maddedir. HIF'in ortamda bulunması hücrede sinyal iletimine sebep olarak EPO'nun sentezlenmesini sağlar. Bu mekanizma ile, anemi varlığında genelde cevap EPO üretiminin artmasıdır. Üretilen EPO, kemik iliğinde özellikle burst-forming unit (BFU-E) ve colony-forming unit (CFU-E) olmak üzere eritroid öncül hücelerindeki reseptörlere bağlanır (Lankhorst 2010).

EPO, hücelerin çoğalma, farklılaşma ve sağ kalımı için hayati öneme sahiptir. Eritropoez sırasında, eritrosit öncüleri (BFU-E ve CFU-E) olgunlaşarak eritroblastlara dönüşmektedir. Bu dönem yaklaşık 8-13 gün sürmektedir. Her eritroblasttan 32 hücre meydana gelmekte ve bu hüceler hemoglobin içeriği tamamlanmış olan retikülositler halinde kemik iliğini terk etmektedir. Bu süreç de yaklaşık 4 gün sürmektedir. Demirin hemoglobin yüklü retikülosit oluşumu sürecindeki rolü 2-3 gün sürmektedir. Hemoglobin üretilmesi için demir düzeyinin yeterli olması gerekmektedir (Jelkmann 2001).

Eritroid öncülleri, retikülositlere ve kırmızı kan hücelerine EPO varlığında farklılaşır. EPO'nun olmadığı durumlarda ise programlı apoptoz olur. Bu durum Fas antijeni ile gerçekleşir. Azalmış kırmızı kan hücresi üretimi ve artmış kan kaybı (programlı kırmızı kan hücresi ölümü ile) aneminin daha da kötüleşmesine yol açar. İnflamatuvar durumlar, KBH'de anemi gelişmesine katkıda bulunan diğer önemli faktörlerdir. Akut ve kronik inflamatuvar durumlar, pro-inflamatuvar sitokinler aracılığı ile EPO üretimini azaltır ve CFU-E'lerde apoptoza sebep olur, bu yüzden KBH'de görülen anemide önemli etkileri vardır. CFU-E hücelerinin erken apoptozu, kırmızı kan hücelerinin oluşumunu durdurur. Ayrıca, hepsidin üretimindeki artışta da inflamatuvar sitokinlerin rolü olduğu düşünülmektedir. Hepsidin, son dönemlerde karaciğerde keşfedilen bir peptid olup,

eritroblasta yerleştirilecek kullanılabilir demir miktarını azaltarak kırmızı kan hücresi üretimini azaltır (Lankhorst 2010). Hepsidin etkisiyle, ince barsaktan demir emilimi azalır ve makrofajlardan retiküloendotelyal sisteme demir salınımı azalır. Demir yükü, inflamasyon, anemi ve hipoksi hepsidin üretimini düzenleyen faktörlerdir. KBH'de hepsidin artmıştır, inflamasyonun bundan sorumlu olduğu düşünülmektedir (Yılmaz 2011).



Şekil 2.3. Kronik Böbrek Hastalığı'nda eritropoez (Lankhorst 2010)

### 2.2.5 Kronik Böbrek Hastalığında Aneminin Sonuçları ve Mortaliteye Etkisi

Anemi, dokulara oksijen dağıtımının azalması ile sonuçlandığı için birçok belirti ve bulgudan sorumludur. Hastada, halsizlik, yorgunluk, depresyon, azalmış egzersiz kapasitesi, nefes darlığı, immün yanıtta azalma, kognitif ve cinsel fonksiyonlarda azalma, iştah azalması, büyüme ve gelişme geriliğine neden olmaktadır (Gomez 2002).

DSÖ, sağlığı '*hastalık veya sakatlık olmamasının yanı sıra, fiziksel, mental ve sosyal açıdan iyi durumda olmak*' olarak tanımlamıştır. Yaşam kalitesini ölçmek zor olmakla birlikte, Kronik Böbrek Hastalığında Yaşam Kalitesi Araştırması [Kidney Disease Quality Of Life Survey (KDQOL)] 2007'de bir anket sonucu yayınlamıştır. Moreno ve arkadaşları tarafından hemodiyaliz hastalarında yapılan çalışmada, Hb düzeyi ile yaşam kalitesi arasında anlamlı bir ilişki saptanmıştır (KDOQI 2007).

Kardiyak hastalıklar, KBH'li bireylerde oldukça sıktır. Anemi, özellikle kardiyovasküler nedenlere bağlı morbidite ve mortaliteyle, hastaneye yatış sıklık ve süresinin artışı ile ilişkili bulunmuştur (Şule Şengül 2008).

Normal bireylerle karşılaştırıldığında hemodiyaliz hastalarında kardiyovasküler hastalığa bağlı mortalite riski 15 kat artmaktadır (Sarnak 2000).

Koroner arter hastalığı olan bireylerde, taşınan oksijenin azalması sonucu anjina şikayetleri artabilir. Anemiye bağlı azalan periferik oksijen taşınması, periferik vazodilatasyona, artmış sempatik aktiviteye, artmış kalp hızına ve atım hacmine sebep olur ve sonucunda sol ventrikül hipertrofisi gelişir. KBH'de sol ventrikül hipertrofisi, hospitalizasyon ve mortalite gibi komplikasyonlarla güçlü bir şekilde koreledir (Levin 1999).

Pisoni ve arkadaşlarının Diyaliz Sonuçları ve Uygulama Modelleri Çalışması [Dialysis Outcome Practice Patterns Study (DOPPS)] sonucunda, Hb düzeyinde her 1g/dL artışın mortalite riskinde % 4 azalmaya neden olduğunu saptamıştır (Pisoni 2004).

Komorbid hastalığı olmayan bireyler ile karşılaştırıldığında KBH'de ölüm riski 2 kat artmaktadır, buna aneminin de eklenmesi ile 2 yıllık mortalite riski 2,7 kat artmaktadır. Hemodiyaliz hastalarında, EPO gereksinimiyle mortalite arasında bir ilişki olduğu ileri sürülmüştür (Zhang 2004).

### **2.3 Kronik Böbrek Hastalığında Anemiye Yaklaşım**

EPO eksikliği bir dışlama tanısıdır. KBH ile ilişkili anemi düşünüldüğünde ilk değerlendirme, EPO eksikliği dışındaki diğer nedenlerin araştırılmasına yönelik olmalıdır. Hastayı değerlendirmede, detaylı bir öykü çok önemlidir (Lankhorst 2010).

KBH'de anemi tanısı ve değerlendirilmesinde temel laboratuvar inceleme, Hb konsantrasyonu ölçümüdür. Hb düzeyleriyle birlikte, ortalama eritrosit volümü (MCV) ve ortalama eritrosit Hb konsantrasyonu (MCHC) gibi eritrosit indekslerini de içerecek şekilde, tam kan sayımı yapılmalıdır. Mutlak retikülosit sayısı (40.000–50.000/μL), kemik iliğindeki eritropoetik aktivitenin değerlendirilmesinde iyi bir göstergedir. Tipik olarak renal anemi, normokrom normositer olmasına karşın, Vitamin B12 ve folat eksikliği makrositoza, demir eksikliği ve çeşitli hemoglobinopatiler de mikrositoza yol açabilir. Bunlar periferik yaymaya bakılarak da değerlendirilebilir. Renal aneminin



değerlendirilmesinde en önemli basamaklardan biri, vücuttaki demir durumunun incelenmesidir. Depo demirinin değerlendirilmesinde serum ferritin düzeyinin ölçümü, günümüzde en yaygın kullanılan testtir. Bunun yanında demirin eritropoez için yeterliliğinin test edilmesinde, eritrosit indeksleri (MCV, MCHC), hipokromik kırmızı küre yüzdesi ve retikülosit Hb içeriği de kullanılabilir (KDOQI 2006; Lankhorst 2010).

Normalde serum ferritin seviyeleri, retiküloendotelyal sistemdeki demir bağlı doku ferritini ile koreledir (Orino 2001).

Aynı zamanda bir akut faz reaktanı olan serum ferritini, akut ve kronik inflamasyonda doku demir depolarından bağımsız olarak yükselir. İnflamasyondaki serum ferritin artışı, kullanılabilir demiri azaltır ve gelişimleri demire bağlı patojenlerin çoğalmasını sınırlar (Parkkinen 2000).

Transferrin saturasyonu (TSAT), kandaki demir miktarının bir ölçüsüdür. TSAT, serum demir konsantrasyonunun, total demir bağlama kapasitesine (SDBK) bölünmesi ile elde edilir ve daha sonra 100 ile çarpılır. SDBK, kanın taşıyabileceği en fazla demir miktarıdır. Dolaylı olarak, en dinamik demir taşıyıcısı olan transferrinin bir ölçütüdür. SDBK, doğrudan transferrin ölçümünden daha ucuz olduğu için kullanılmaktadır (Kovesdy 2009).

HD hastalarında, TSAT  $\leq$  %20 ve ferritin  $<$ 200 ng/mL olduğunda demir eksikliği muhtemeldir. KBH hastalarında demir eksikliği tedavisine başlamadan önce böbrek dışı nedenler dışlanmalıdır (Stevens 2013). Yeterli demir depoları olmasına rağmen, ESA ile tedavide demirin eritropoez için yeterli mobilize olmaması ile karakterize fonksiyonel demir eksikliği gündeme gelmiştir. Fonksiyonel demir eksikliği, TSAT  $\leq$  %20 ve artmış ferritin düzeyi (tipik olarak 100-800 ng/mL) ile ilişkilidir (Uptodate).

Normalde kırmızı kan hücrelerinin dolaşımında %1-2'si retikülosittir. Anemi sonucu kemik iliği uyarıldığında, kana daha fazla retikülosit salınır. Kırmızı kan hücrelerinin az üretimi ile kırmızı kan hücreleri kaybına veya harabiyetine bağlı anemiyi ayırt etmek için retikülosit sayımı kullanılır. KBH'de yetersiz veya eksik EPO üretimi sonucu, retikülosit sayısının düşük olması beklenir. Eğer hastada artmış retikülosit sayısı varsa, kemik iliğinin EPO'ya yeterli cevabı verdiği düşünülerek KBH'ye bağlı anemi dışlanmalıdır. Retikülosit Hb içeriği (CHr) retikülositlerdeki Hb miktarının ölçümüdür. CHr, son birkaç gün içinde

kemik iliğinde yeni kırmızı kan hücrelerine yerleştirilmeye uygun demir miktarının iyi bir göstergesidir. CHr, intravenöz demir tedavisine cevabı öngörmede serum ferritini ve TSAT kadar değerlidir (Mittman 1997).

KBH ile ilişkili anemi değerlendirilirken, EPO ölçümü, EPO eksikliği tanısını doğrulayacaktır fakat KBH hastalarında rutin EPO ölçümü önerilmemektedir.

## **2.4 Kronik Böbrek Hastalığında Anemi Tedavisi**

KBH'de anemi tedavisinde demir, transfüzyon, ESA ve daha nadir olarak androjenler kullanılmaktadır.

**Demir tedavisi;** KDOQI 2006 kılavuzunda, HD hastalarında ferritin >200 ng/mL, TSAT  $\geq$  %20 önerilmektedir, ferritin 500 ng/mL'nin üzeri değerler önerilmemektedir (KDOQI 2006). KDIGO 2012 kılavuzunda ise TSAT  $\leq$  %30 ve ferritin <500 ng/mL ise risk ve faydalar göz önünde bulundurularak intravenöz demir tedavisi uygulanabilir (Stevens 2013).

**Eritrosit süspansiyonu;** Hb seviyesini artırmak için tüm dünyada başarıyla yaygın şekilde kullanılmaktadır. Transfüzyon, hastanın semptomlarını azaltır ve hayat kalitesini artırır ancak transfüzyon ilişkili enfeksiyonlar, immünolojik duyarlanma, demir yüklenmesi, volüm yüklenmesi ve transfüzyon reaksiyonları gibi ciddi komplikasyonlara sebep olabilir.

**Androjenler;** ESA'ların kullanıma girmesinden önce diyaliz hastalarında aneminin düzeltilmesi için yaygın şekilde kullanılmaktaydı. Androjenler, endojen EPO üretimini ve eritroid öncülerin EPO'ya duyarlılığını artırır ve kırmızı kan hücrelerinin yaşam süresini uzatır (Uptodate).

**Eritropoez uyarıcı ajanlar;** KBH'de anemi tedavisinde ESA'ların ana tedavi aracı haline gelmesi, 1980'lerin sonunda insan rekombinan eritropoietinin bulunmasıyla başlamıştır (Popovsky 1996).

### ***Diğer tedaviler;***

**Devamlı eritropoietin reseptör aktivatör (CERA),** eritropoietin molekülüne büyük bir polimer zinciri eklenerek oluşturulmuştur. İntravenöz veya subkutan verilmesinden bağımsız olarak 130 saate kadar uzayabilen bir yarı ömrü vardır (Macdougall 2006).

*Hematide*, peptid olmayan eritropoietin reseptör agonisti olup klinik çalışmalar devam etmektedir. Sıçan Saf Kırmızı Hücre Aplazisi [Pure Red Cell Aplasia (PRCA)] modellerinde, EPO antikoru bulunan sıçanlarda anemi düzelttiği gösterilmiştir (Locatelli 2009).

*HIF-alfa stabilizerleri*, HIF metabolizmasında görev alan HIF-prolilhidroksilaz ve asparagil-hidroksilazın kompetitif inhibitörleridir. HIF-alfa stabilizerleri, endojen EPO üretimini arttırabilirler. En önemli avantajları oral yoldan uygulanabilmeleri olan bu grup ilaçlarla ilgili çalışmalar sürdürülmektedir (Macdougall 2006).

## **2.5 Eritropoez Uyarıcı Ajanlar**

ESA'ların kullanıma girmesiyle major morbidite sebebi olan anemi büyük oranda elimine edilmiştir. Mesela; ABD'de diyalize giren hastaların % 90'ı ESA alır ve bunların % 80'inin hemoglobini 11 g/dL'nin üzerindedir (Kinney 2006).

Renal anemiyle ilişkili olarak, artmış sempatik sinir aktivitesi sonucu oluşan artmış kan basıncı ve sol ventrikül hipertrofisi gibi kardiyovasküler komplikasyonlar görülebilir. ESA'lar ile tedavi, kalp yetmezliği semptomlarını iyileştirir ve sol ventrikül hipertrofisinin gerilemesini sağlar (Ayus 2005; Frank 2004; Silverberg 2003). Ayrıca ESA'lar, hemodiyaliz hastalarında transfüzyon ihtiyacını da azaltarak enfeksiyon, demir yüklenmesi ve immünolojik duyarlanma gibi riskleri azaltır. İki yıllık bir kohort çalışmasında, ESA ile tedavi edilen hemodiyaliz hastalarının tedavi edilmeyenlere göre daha uzun yaşadığı gösterilmiştir (Regidor 2006).

ESA'ların bilinmeyen mekanizmalara bağlı olarak nonhematolojik faydaları da vardır. Uyku ile ilişkili hayat kalitesinde düzelme, kognitif fonksiyonlarda ve serebral kan akımında artma sağlar. Üremik bulgulardan olan erkeklerde seksüel disfonksiyon, bozulmuş karbonhidrat ve kortizol metabolizmasında düzelme sağlar (Benz 1999; Levin 1993; Pickett 1999).

Ancak ESA'ların güvenilirliği, geniş plasebo kontrollü çalışmalarla değerlendirilmemiştir. Bu nedenle, 2012 KDIGO kılavuzunda belirtildiği gibi ESA kullanılırken potansiyel faydalarının yanında inme, vasküler giriş yolu kaybı ve HT gibi yan etkileri de göz önünde bulundurulmalıdır. Yine 2012 KDIGO kılavuzunda, inme ve

malignite öyküsü olan veya aktif malignitesi olanlarda dikkatli kullanılması önerilmektedir (Stevens 2013).

EPO ile ilişkili ilk klinik çalışmalar, epoetin alfa ile yapılmıştır. Rekombinant insan eritropoietininin ABD’de kullanımının Gıda ve İlaç Dairesi [Food and Drug Administration (FDA)] tarafından onaylanmasından sonra, molekülün glikolizasyon ve formülasyon özellikleri değiştirilerek elde edilen çeşitli preparatlar (EPO beta, EPO delta, EPO omega), KBH’de EPO eksikliğine bağlı gelişen aneminin tedavisinde standart haline gelmiştir (Macdougall 2006; Macdougall 2007).

Darbepoetin alfa, ikinci kuşak bir ESA’dır. EPO’nun iki ek N-glikolizasyon zinciri içeren analogudur. Bu iki ek zincir, molekülün kararlılığını artırmakta ve intravenöz uygulandığında, epoetin alfa’dan 3 kat daha uzun (25,3 saat) yarı ömre sahip olmasını sağlamaktadır. Dolayısı ile bu preparat, diğerlerine göre daha seyrek uygulamalarla (haftada bir veya iki haftada bir) kullanılabilir (Vanrenterghem 2002).

Genelde pratik yaklaşımda, darbepoetin alfa haftada bir, epoetin haftada 3 enjeksiyon yapılır.

### **2.5.1 ESA Veriliş Yolu**

ESA preparatları intravenöz veya subkutan olarak kullanılabilirler. Nadiren kullanılan intraperitoneal uygulama sırasında ise biyoyararlılığı çok düşüktür.

EPO’nun biyoyararlılığı, subkutan uygulamada %20-30’a düşmesine karşın, intravenöz uygulamayla karşılaştırıldığında yarı ömrü oldukça uzar ve daha seyrek dozlarda uygulanma imkanı sağlar. Subkutan uygulamanın avantajı, intravenöz uygulamada elde edilen Hb yanıtına ulaşmak için %30 daha az dozun yeterli olmasıdır (Kaufman 1998). İntravenöz ve subkutan uygulamalar için darbepoetin dozu gereksinimi farklılık göstermemektedir (Vanrenterghem 2002).

Bununla birlikte 2006 kılavuzu, intravenöz veya subkutan uygulama için özel bir ayırım önermemiştir (KDOQI 2006). 2012 KDIGO kılavuzu hemodiyaliz, hemofiltrasyon veya hemodiyafiltrasyon hastalarında intravenöz veya subkutan önerirken, prediyalitik KBH ve periton diyalizi hastalarında subkutan yolu önermiştir (Stevens 2013).

ABD’de hastaların % 90’dan fazlası ESA’yı intravenöz olarak alır. Geçmişte çoğu ülkede subkutan form kullanılırken, PRCA nedeniyle intravenöz uygulama artık daha yaygındır (Pisoni 2004).

### **2.5.2 ESA Uygulama İlkeleri, Dozu ve Takibi**

Ülkemizde geri ödeme koşullarını düzenleyen Sağlık Uygulama Tebliği şartlarına göre; epoetin alfa-beta-zeta, metoksipolietilen glikol epoetin beta ve darbepoetin ile tedaviye başlayabilmek için Hb<10 g/dL olması koşulu aranmaktadır. Demir durumu değerlendirilmeden ESA başlanmamalıdır. Yine tedaviden önce aneminin diğer nedenleri dışlanmalı ve HT düzeltilmelidir. Tedaviye başlanmadan önce serum ferritin düzeyi ve/veya TSAT bakılmalıdır. Serum ferritin düzeyi <100 ng/mL ise demir tedavisi uygulanması uygundur. Demir replasmanı için tercih edilmesi gereken yol intravenöz uygulamalar olmakla birlikte, henüz diyalize başlamamış hastalarda oral demir tedavisi de uygulanabilir. Devam eden ESA tedavisinde, demir depoları sürekli takip edilmeli ve demir idamesi sağlanmalıdır. Bu değerlere hemodiyaliz hastalarında 3 ayda bir, periton diyaliz hastalarında 4 ayda bir bakılır. Darbepoetin için tedaviye başlama dozu 0,25-0,75 mcg/kg/hafta ve idame dozu 0,13-0,35 mcg/kg/hafta, epoetin alfa-beta-zeta için tedaviye başlangıç dozu 50-150 IU/kg/hafta ve idame dozu 25- 75 IU/kg/haftadır. Metoksipolietilen glikol epoetin beta için ise tedaviye başlama dozu, iki haftada bir 0,4-0,94 mcg/kg, idame dozu ise ayda bir 0,8-1,88 mcg/kg’dır.

İlk günlerde retikülosit sayısında bir artış olmaktadır ve hemoglobin değerinde genellikle ilk ay içinde 1-2 g/dL kadar bir artış elde edilir. Eğer hasta yeterli yanıt vermezse, doz % 25-50 oranında kademeli olarak artırılır. Hedef değerlere ulaşamadığı takdirde, hasta ESA tedavisine direnç oluşturabilecek nedenler açısından değerlendirilmelidir. ESA cevabı doz bağımlıdır ve kişiden kişiye değişir. Bazı hastalar ESA tedavisine belirgin Hb artışı ile yanıt verirler. Aylık Hb artışı 2,5-3 g/dL’yi bulduğunda ESA’nın kesilmesi veya dozun % 50 azaltılmasını öneren görüşler vardır (Uptodate). KDIGO 2012 kılavuzu kesmekten ziyade doz azaltmayı önermektedir (Stevens 2013).

Tedaviye başlangıç ve idamede ayda bir kez Hb seviyesi ölçülmesi önerilmektedir (Stevens 2013). Hematokrit değeri değişken olduğu için, bu hastalarda takipte hemoglobin değeri bakılması önerilmektedir (Locatelli 2004).

### 2.5.3 ESA Yan Etkileri ve Hemoglobin Hedefinin Belirlenmesi

ESA tedavisinin en sık yan etkisi HT'dur. Bununla ilişkili olarak %15 oranında baş ağrısı ve %5 oranında da grip benzeri sendrom görülür. Grip benzeri sendromun etyolojisi bilinmemekte ve antiinflamatuvar ilaçlara iyi yanıt vermektedir (Bennett 1991; Buur 1990; Eschbach 1989). HT'nin ortaya çıkmasında, kan volumünün artması, artmış kan viskozitesi, doğrudan vazokonstriksiyon ve hipoksik vazodilatasyonun tersine dönmesi gibi birçok mekanizma vardır (Miyashita 2004).

**PRCA**, düşük retikülosit değeri, kemik iliğinde eritroid öncüllerin yokluğu ve belirgin aneminin olduğu nadir bir durumdur (Fisch 2000). PRCA, ESA ile tedavi edilen hastalarda eritropoietine karşı antikor gelişmesiyle olur (Casadevall 2002).

ESA ile tedavi edilmemiş hastalarda, endojen EPO'ya karşı otoantikör gelişimine bağlı PRCA nadirdir. Eksojen rekombinant EPO'ya karşı gelişen IgG antikorlarının, endojen EPO ile de çapraz reaksiyon verdiği gösterilmiştir (Bunn 2002).

ESA ile ilişkili PRCA vakalarının çoğu, 2001-2003 yılları arasında subkutan epoetin alfa (Eprex) ile tedavi alan hastalardır (Boven 2005; Cournoyer 2004; Rossert 2004). Tespit edilen vakalar, ABD dışında dağıtılan preparatlara bağlıdır ve vakaların hepsi subkutan tedavi alan KBH hastalarında bildirilmiştir (Eckardt 2003; Quint 2004).

Bazı üretimlerde, stabilizan ajan olan albumin yerine polisorbata kullanılmıştır. Kesin mekanizma bilinmemekle birlikte, sebep stabilizan olarak kullanılan polisorbata bağlanmıştır (Boven 2005; Eckardt 2003; Rossert 2004).

Enjektörler ve soğuk zincirin kırılması da bu duruma neden olabilmektedir. Gerekli önlemlerin alınması ile birlikte 2003 yılından sonra vakalar azalırken, 2007'den sonra bildirim olmamıştır. PRCA, ESA tedavisinin kesilmesi ve immünsüpresif ajanlar ile tedavi edilir (Lankhorst 2010).

ABD'de GFR'si 15 ile 50 ml/dk olan ve hemoglobini 11 g/dL'den düşük olan 1432 hastanın alındığı prospektif randomize Böbrek Yetmezliğinde Hemoglobin Değerlerinin Düzeltilmesi [The Correction of Hemoglobin and Outcomes in Renal Insufficiency (CHOIR)] çalışması, hemodiyaliz hastalarındaki farklı hemoglobin hedeflerinin etkilerini karşılaştırmıştır. Önceden epoetin alfa almış hastalar, aktif kanseri olan, anjinası olan, kontrolsüz hipertansiyonu olan, aktif gastrointestinal kanaması olan, demir yüklemesi

yapılmış olan, son 6 ay içinde sık transfüzyon yapılan hastalar çalışmaya alınmamıştır. Epoetin alfa alan hastalar randomize bir şekilde iki gruba bölünmüştür. 1. grubun hedef hemoglobini 13,5 g/dL, ikinci grubun hedef hemoglobini ise 11,3 g/dL olarak belirlenmiştir. Hemoglobin düzeyleri stabil olan hastalarda epoetin alfa dozu iki haftada bir uygulanmıştır. İki grup arasında inme, myokart enfarktüsü, böbrek transplantı veya hayat kalitesi arasında bir farklılık bulunmamıştır. Ancak yüksek hemoglobin grubundaki hastalarda, bileşik sonuç (ölüm, kalp yetmezliği ve inme), konjestif kalp yetmezliği, hospitalizasyon ve ölüm insidansının arttığı tespit edilmiştir (Singh 2006).

Aranesp Tedavisi ile Kardiyovasküler Olayların Azaltılması [Trial to Reduce Cardiovascular Events with Aranesp Therapy (TREAT)] çalışmasında ise; darbepoetin alfa ile Hb düzeyi 13 g/dL üstünde tutulmaya çalışılan hastalarda, serebrovasküler olay görülme sıklığında artış saptanmıştır (Pfeffer 2009).

Drueke ve arkadaşlarının 2006'da yaptığı Epoetin Beta ile Erken Anemi Tedavisi ile Kardiyovasküler Risk Azaltılması [Cardiovascular Risk Reduction by Early Anemia Treatment with Epoetin Beta (CREATE)] çalışmasında; GFR 15-35 ml/dk ve Hb düzeyleri 11-12,5 g/dL olan 603 hasta alınmış ve bu hastalar hedef hemoglobin değerinde göre 2 gruba ayrılmıştır. Hb 13-15 g/dL çıkan hastalar 1. grup, Hb değeri 10,5-11,5 g/dL olanlar 2. grup olarak belirlenmiştir. Çalışmada, aneminin tam olarak düzeltilmesi ilk kardiyovasküler olay olasılığını etkilememiştir. Sol ventrikül kitle indeksi her iki grupta da stabil kalmıştır. Sonuçta, KBH'si olan hastalarda aneminin erken düzeltilmesi kardiyovasküler olay riskini azaltmamıştır. 1. grupta genel sağlık ve fiziksel fonksiyonlar anlamlı olarak düzelmiştir. HT atakları ve baş ağrısı istatistiksel olarak anlamlı olmasa da 1. grupta daha sık görülmüştür (Drueke 2006).

HD hastalarında artmış mortalite, HT, inme ve hastaneye yatış sıklığı yüksek Hb değeri ile ilişkilidir, bu istenmeyen bir durumdur. Çoğu nefrolog HD hastalarında hedef Hb düzeyini 10-12 g/dL arasında tutmayı güvenli strateji olarak görmektedir. CHOIR ve CREATE çalışmalarının neticesinde, FDA prediyaliz hastalarda Hb >10 g/dL, HD hastalarında >11 g/dL üzerinde ESA dozu azaltılmasını önermektedir. FDA'nın bu yaklaşımı ile transfüzyon riski artması ve hayat kalitesinin düşmesi söz konusu olmuştur. Bu haliyle ESA başlanacak Hb değeri, optimal Hb hedefi ve hangi Hb değerinden sonra yan etki riskinin arttığı tartışmalıdır (Jing 2012).

CHOIR çalışmasının neticesinde, yüksek hemoglobin düzeyi hedeflenen hastalarda kardiyovasküler olay ve ölüm riskinin artmış olduğu gösterilse de, Szczech ve arkadaşları tarafından CHOIR çalışmasının ESA dozuna göre yapılan ikinci bir analizinde, hedef hemoglobin değerine ulaşamayan ve yüksek hemoglobin hedef grupları arasındaki fark istatistiksel olarak anlamlı bulunmamış ve her iki grupta da yüksek doz ESA kullanımının komplikasyonlarla ilişkisi tespit edilmiştir. Analiz, komplikasyonların yüksek doz toksisitesine mi yoksa hastanın ESA direnci ile ilgili faktörlere mi bağlı olduğunu birbirinden ayıramamaktadır (Szczech 2008).

Hemoglobin hedeflerine göre orta düzey ESA kullanımı zararlı değildir ancak ESA rezistan hastalarda yüksek doz ESA kullanımından kaçınmak komplikasyonlar açısından tedbirli görünmektedir. CHOIR çalışmasına göre, yüksek doz ESA, haftalık >20000 ünite epoetin alfa olarak belirtilmiştir (Besarab 2009).

Sonuç olarak; Böbrek Diyaliz Sonuçları Kalite Girişimi [Kidney Dialysis Outcomes Quality Initiative (KDOQI)] 2006 kılavuzunda yüksek Hb seviyesinin hayat kalitesini artıracak ümidiyle hedef Hb seviyesini 11-13 g/dL olarak belirlenmiştir. KDOQI'nin KBH'de anemi ile ilgili olarak 2007 yılında yayınlanan son kılavuzunda, hedef Hb aralığı 11-12 g/dL olarak verilmiş ve Hb'nin 13 g/dL üzerine çıkarılmaması önerilmiştir (KDOQI 2007). FDA ise, HD hastalarında Hb>11 g/dL olan hastalarda ESA dozu azaltılmasını önermektedir.

## **2.6 ESA Yanıt Azlığı**

Bazı hastalar ESA'ya direnç gösterir ve daha yüksek dozlara ihtiyaç duyarlar. Bu klinik açıdan önemlidir çünkü düşük ESA cevabı artmış mortalite ile ilişkili olabilir (Bradbury 2009). Daha fazla ESA ihtiyacı, başlangıç dozunun fazla olması veya demir replase hastalarda hedef hemoglobin değerine ulaşmak ve bunu sürdürmek için yüksek dozlarda ESA'ya ihtiyaç duymak olarak tanımlanabilir. Ancak ESA yanıt azlığı her kılavuzda farklı tanımlanmıştır.

***KDOQI kılavuzuna göre;*** haftalık 450 IU/kg iv EPO veya haftalık 300 IU/kg sc EPO'ya rağmen hedef Hb değerine ulaşamaması olarak tanımlanmıştır (KDOQI 2006).



*Avrupa kılavuzunda;* istenilen Hb değeri için 300 IU/kg epoetin (yaklaşık 20000 IU/hafta) ve haftalık 1,5 mcg/kg darbepoetin (yaklaşık 100 mcg/hafta) kullanımı gerekliliği olarak tarif edilmiştir (Locatelli 2004).

*KDIGO kılavuzunda ise;* başlangıç ilk ayda kg başına yeterli doza rağmen hemoglobinin artmaması '**başlangıç düşük yanıt**', stabil giderken ESA dozunun % 50 artması ise '**kazanılmış düşük yanıt**' olarak tanımlanmıştır (Stevens 2013).

### 2.6.1 ESA'ya Yanıt Azlığının Sebepleri

- En sık sebebi demir eksikliğidir, demir kaybı ve demir depolarının tükenmesine bağlıdır.
- Ciddi sekonder hiperparatiroidiye bağlı kemik hastalığı
- Malignite (Schiffl 2006)
- Multipl myeloma, miyelofibroz, miyelodisplastik sendrom
- Kronik inflamasyon, artmış sitokin üretimi ile ilişkilidir (Lopez-Gomez 2004; Nassar 2002; Roberts 2004).
- Kemiklerde alüminyum birikimi
- Hemoglobinopatiler
- Angiotensin dönüştürücü enzim inhibitörü ve angiotensin reseptör antagonisti (ACEİ-ARB) kullanımı
- PRCA gelişimi
- HIV enfeksiyonu
- Diyaliz yeterliliği; yeterli diyaliz yapılan hastalarda ( $Kt/V > 1,3$ ) ESA yanıtı belirgin etkilenmez (Locatelli 2003; Movilli 2003). Diyaliz yeterliliği;  $KtV$  Daugirdas =  $-\ln((BUN_{Post} / BUN_{Pre}) - (0.008 * Saat)) + ((4 - (3.5 * BUN_{Post} / BUN_{Pre})) * UFVol / Ağırlık)$  formülü ile hesaplanır (TND).

ESA direnç indeksi hesaplanırken, kilogram başına haftalık ESA dozunun hemoglobin düzeyine oranına bakılır. Panichi ve arkadaşlarının yaptığı bir çalışmada, ESA direnci yüksek olan hastalarda tüm sebeplere bağlı mortalite artmış bulunmuştur (Panichi 2011).

## 2.7 ESA Direnci ve Kronik İnflamasyon

Üremik durumları ile ilişkili olarak HD hastalarında, aşikar veya gizli inflamasyon ve oksidatif stres mevcuttur. Tek başına HD, aşikar enfeksiyon olmasa dahi inflamatuvar durum olarak değerlendirilmelidir. Bu durumun sebebi net olmasa da diyaliz solüsyonlarında endotoksin bulunması, diyaliz membranlarıyla kanın teması ve üremi, inflamatuvar cevabın oluşmasına katkıda bulunmaktadır (Won 2012).

KBH hastalarında inflamasyonun sebebi, başarısız böbrek transplantı veya fonksiyon görmeyen AV greftte olan gizli enfeksiyon olabilir, bunun çıkarılması ve rezeksiyonu ESA direncini kırabilir (Lopez-Gomez 2004; Nassar 2002; Solid 2007). Ayrıca vasküler giriş yolu enfeksiyonu ve sık diyaliz kateter uygulaması, yüksek ESA dozu ile ilişkilidir (Roberts 2004). Bu durum pozitif kültürle aktif enfeksiyon varlığı kanıtlanmadığında, kateter ve kateterin biyofilmine bağlı inflamatuvar bir durumu yansıtır. İnflamasyon ya da enfeksiyonun kaynağını açıklamak zor olabilir ama bu genellikle ferritin, eritrosit sedimentasyon hızı (ESR) ve C-reaktif protein (CRP) gibi akut faz reaktanlarının yüksek düzeyleri ile ilişkilidir (Adamson 2009).

HD hastalarında inflamasyon, antijen sunan hücreler ve T lenfositler arasındaki etkileşimin bozulması sonucu kazanılmış immünitinin düzgün çalışmaması ile de açıklanmıştır. İnflamasyon ilişkili ESA direnci mekanizmasına baktığımızda ise, proinflamatuvar sitokinler endojen ve eksojen EPO'nun etkisini antagonize ederek eritroid progenitör hücreleri inhibe ederler ve demir metabolizmasını bozarlar (Won 2012).

İn vitro yapılan bir çalışmada, TNF- $\alpha$ , INF- $\gamma$ , IL-1, IL-6 ve IL-10'u da içeren proinflamatuvar sitokinlerin, eritroid öncü hücrelerin büyümesini inhibe ettiği ve EPO reseptör ekspresyonunu azalttığı gösterilmiştir (van der Putten 2008).

## 2.8 İnflamasyon Göstergesi Olarak Nötrofil Lenfosit Oranı

NLR; tüm hemogram formüllerinde bakılan, beyaz küre alt tiplerinin oranı ile kolayca hesaplanabilen, kolay ulaşılabilen ve tekrarlanabilen, ucuz ve yaygın kullanılan bir inflamasyon belirteci olarak son yıllarda çok fazla klinik durumda çalışılmıştır. NLR, kardiyovasküler hastalıklar (Tamhane 2008), maligniteler (Halazun 2008), kronik karaciğer hastalığı (Biyik 2013) ve KBH'yi (Turkmen 2012) de içeren birçok hastalık grubunda olumsuz klinik gidişat ve özellikle de mortalite ile ilişkili bulunmuştur. NLR formülündeki nötrofil sayısının artması inflamasyon ile korelasyon gösterirken, lenfosit

sayısının düşük olması ise artmış kortizol ve malnütrisyon ile ilişkilidir (Avanzas 2004; Fock 2010).

ESA direnci, KBH hastası takibinde sık karşılaşılan klinik problemdir. ESA direnci ile inflamatuvar belirteçler arasında ilişki olduğunu gösteren yayınlar mevcuttur. Biz de bu çalışmada, güncel bir inflamasyon belirteci olan NLR ile ESA direnci arasındaki ilişkiyi araştırmayı amaçladık.

### **3. GEREÇ VE YÖNTEM**

#### **3.1 Çalışma Dizaynı ve Hastalar**

Çalışmamıza, Necmettin Erbakan Üniversitesi Etik Kurul'unda 19.04.2013 tarihinde alınan 2013/394 nolu onay sonrası başlandı. Çalışmamızda 3 ayrı özel hemodiyaliz merkezinin hasta dosyaları taranarak veriler kaydedildi. Temmuz-ekim 2013 tarihleri arasındaki hasta verileri kullanıldı.

En az 6 aydır rutin hemodiyalize giren ve en az 3 aydır ESA kullanan KBH hastaları çalışma kapsamına alındı. Bu hastalardan son 3 ayda enfeksiyon ve hastanede yatış öyküsü olanlar, son 3 ayda eritrosit transfüzyonu yapılanlar, malignitesi olanlar, demir eksikliği olanlar ve steroid tedavisi alanlar çalışmaya dahil edilmedi.

Seçilen hastaların yaş, cinsiyet, VKİ, komorbid hastalığı olup olmadığı, KBH etyolojisi, ACEİ-ARB kullanımı, hemodiyaliz süresi, damar erişim yolu (AV fistül, kateter, AV greft), ESA kullanım süreleri, kullanmış olduğu ESA türü, haftalık ESA dozları dosyalarından kaydedildi. Hastaların Kt/V oranları başlangıç ay değeri olarak kaydedildi. Seçilen hastaların başlangıç aydaki ferritin, demir, SDBK, albumin, kalsiyum, total kolesterol, parathormon (PTH), CRP düzeyleri kaydedildi. Haftalık kullanılan ESA dozları aylık takipler şeklinde kaydedildi, takip eden 3 ay süreyle aylık olarak bakılan hemoglobin değerleri kaydedildi. Kilogram başına kullanılan haftalık ESA'nın 3 aylık ortalaması, hemoglobin değerinin 3 aylık ortalamasına bölünerek eritropoietin düşük cevap indeksi [erythropoietin hyporesponsiveness index (EHRI)] değeri hesaplandı. Hesaplanan EHRI değerine göre hastalar 3 gruba ayrıldı. Başlangıç ayındaki nötrofil sayısının, lenfosit sayısına oranı ile NLR değeri hesaplandı.

Hastaların hemogram formülleri Roche-Cysmex XT2000İ (Almanya) cihazında otoanalizör ile, CRP ise Roche-Cobas 501 (Almanya) cihazında türbidimetrik yöntemle çalışılmıştır.

#### **3.2 İstatistiksel Analiz**

Verilerin istatistiksel analizi için SPSS 16.0 (Statistical Package For Social Science, SPSS Inc.,Chicago, IL, USA) programı kullanıldı. Sayısal veriler ortalama ve standart sapma, kategorik veriler n ve % olarak ifade edildi. Veriler arası korelasyon analizi için Pearson korelasyon testi ile kullanıldı. Veriler EHRI ortalamasına göre 3 gruba ayrıldı. Gruplar

arası veriler ANOVA, Chi-Square ve Bonferroni testleri kullanılarak analiz edildi.  $p < 0,05$  değeri istatistiksel olarak anlamlı kabul edildi.

#### 4. BULGULAR

Çalışmamız için toplam 214 hasta değerlendirildi. Doksan iki hasta ya hiç ESA almadığı ya da son 3 aydır ESA almadığı için, 3 hasta aktif malignitesi nedeniyle, 1 hasta tüberküloz nedeniyle, 4 hasta steroid tedavisi aldığı için, 10 hasta aktif enfeksiyonu olduğu için çalışmaya alınmadı. Kriterleri sağlayan toplam 104 hasta çalışmaya dahil edildi.

Hastalarımızın yaş ortalaması  $62,9\pm 12,2$  idi. Hastaların % 60,6'sı (n=63) kadın, % 39,4'ü (n=41) erkekti, vücut ağırlığı ortalaması  $63,7\pm 14,7$  kg, vücut kitle indeksi (VKİ) ortalaması  $25,4\pm 5,1$  idi. Ortalama hemodiyaliz süresi  $56,3\pm 43$  ay, Kt/V  $1,5\pm 0,2$  idi. Haftalık toplam ESA dozu ortalaması  $7342,7\pm 2417$  IU, haftalık kg başına ESA dozu  $108,38\pm 31,14$  IU idi. Hastaların % 41,3'ü (n=43) ACEİ-ARB kullanmaktaydı. Hastaların klinik ve demografik verileri tablo-4.1.'de özetlenmiştir.

**Tablo 4.1. Hastaların klinik ve demografik verileri**

Parametre	
Yaş (yıl)	$62,9\pm 12,2$
Kadın/Erkek	60,6/39,4 (n=63/41)
Vücut kitle indeksi (kg/m <sup>2</sup> )	$25,4\pm 5,1$
ACEİ-ARB kullanımı	41,3 (n=43)
Hemodiyaliz süresi (ay)	$56,3\pm 43$
Kt/V	$1,5\pm 0,2$
Haftalık toplam ESA dozu (IU)	$7342,7\pm 2417$
Haftalık kg başına ESA dozu (IU)	$108,38\pm 31,14$

Hastalarımız etyolojik açıdan değerlendirildiğinde; hipertansiyon (HT) % 45,2 (n=47) ile ilk sıradaydı, hastaların % 28,8'i (n=30) DM, % 8,7'si (n=9) glomerulonefrit idi. % 3,8 (n=4) hastanın KBH etyolojisi bilinmemekteydi. Diğer nadir nedenler tablo 4.2.'de gösterilmiştir.

**Tablo 4.2. Hastaların KBH etyolojileri**

KBH etyolojisi	n	%
Hipertansiyon	47	45,2
Diabetes mellitus	30	28,8
Glomerulonefrit	9	8,7
Pyelonefrit	5	4,8
Polikistik böbrek hastalığı	4	3,8
Taş	2	1,9
Amiloidoz	1	1,0
Renal hücreli kanser	1	1,0
Vezikouretral reflü	1	1,0
İdiopatik	4	3,8

Damar erişim yolu açısından değerlendirildiğinde; hastalarımızın % 83,7'si (n=87) AV fistül, % 10,6'sı (n=11) kalıcı kateter, % 5,8'i (n=6) AV greft yolu ile hemodiyalize girmektedir (tablo 4.3.).

**Tablo 4.3. Hastaların damar erişim yolları**

Damar erişim yolu	n	%
AV fistül	87	83,7
Kateter	11	10,6
AV greft	6	5,8

Hastalarımızın eritropoietin eşdeğerliği hesaplandıktan sonra tüm hastaların haftalık ortalama ESA dozu  $7342,7 \pm 2417,5$  IU idi. Darbepoetin alfa % 40,4 (n=42) oranı ile en çok kullanılan ESA türü idi, bunu sırasıyla epoetin alfa % 32,7 (n=34), metoksi polietilen glikol epoetin beta % 14,4 (n=15), epoetin beta % 11,5 (n=12), epoetin zeta % 1,0 (n=1) izlemekteydi (tablo 4.4.)

**Tablo 4.4. Hastaların kullandığı ESA türleri**

ESA türleri	n	%
<b>Epoetin alfa</b>	34	32,7
<b>Epoetin beta</b>	12	11,5
<b>Darbepoetin</b>	42	40,4
<b>Metoksi polietilen glikol epoetin beta</b>	15	14,4
<b>Epoetin zeta</b>	1	1,0

Hastalarımızın başlangıç ayına ait hemoglobin ortalaması  $11,0 \pm 1,1$  g/dL, TSAT ortalaması %  $33,8 \pm 12$ , ferritin ortalaması  $943,3 \pm 405,3$  ng/mL, albumin ortalaması  $4,0 \pm 0,3$  g/dL, NLR ortalaması  $2,6 \pm 1,3$ , CRP ortalaması  $10,3 \pm 11,7$  mg/L idi. EHRI ortalaması  $9,9 \pm 3,3$  olarak bulundu. Hastaların laboratuvar verileri tablo 4.5.'te özetlenmiştir.



**Tablo 4.5. Hastaların laboratuvar verileri**

Parametre	
Hb (g/dL)	11,0±1,15
WBC (10 <sup>3</sup> /uI)	5,9±1,9
Nötrofil (10 <sup>3</sup> /uI)	3,6±1,3
Lenfosit (10 <sup>3</sup> /uI)	1,4±0,5
NLR	2,6±1,3
CRP (mg/L)	10,3±11,7
Trombosit (10 <sup>3</sup> /uI)	184,0±63,6
Ferritin (ng/mL)	943,3±405,3
Demir (µg/dL)	72,9±27,8
SDBK (µg/dL)	217,6±35,6
TSAT (%)	33,8±12,0
Albumin (g/dL)	4,0±0,3
Kalsiyum (mg/dL)	8,7±0,6
Fosfor (mg/dL)	4,9±1,2
Total kolesterol (mg/dL)	185,2±208,1
Trigliserid (mg/dL)	172,8±118,3
Parathormon (pg/ml)	400,6±340,3
<b>EHRI</b>	9,9±3,3

Yapılan korelasyon analizinde; NLR; haftalık kg başına ESA dozu ( $r=0,193$ ,  $p=0,04$ ), serum CRP değeri ( $r=0,269$ ,  $p=0,006$ ) ve WBC ( $r=0,248$ ,  $p=0,012$ ) ile pozitif korele iken, vücut ağırlığı ( $r=-0,217$ ,  $p=0,027$ ), VKİ ( $r=-0,232$ ,  $p=0,018$ ), serum demiri ( $r=-0,212$ ,  $p=0,032$ ) ve serum albumin değeri ( $r=-0,292$ ,  $p=0,003$ ) ile negatif korele idi (tablo 4.6. ve tablo 4.7.).

Hastaların ESA direncinin göstergesi olarak hesaplanan EHRI ile yapılan korelasyon analizi tablo 4.6. ve tablo 4.7.'de gösterilmiştir. Bu sonuçlara göre EHRI; NLR ( $r=0,201$ ,  $p=0,041$ ) ve CRP ( $r=0,208$ ,  $p=0,037$ ) ile pozitif korele iken, vücut ağırlığı ile negatif korele ( $r=-0,218$ ,  $p=0,026$ ), serum demiri ile sınırda negatif korele ( $r=-0,192$ ,  $p=0,053$ ) idi.

Tablo 4.6. EHRI ve NLR ile hastaların klinik-demografik verilerinin karşılaştırılması

	EHRI		NLR	
	<i>r</i>	<i>p</i>	<i>r</i>	<i>p</i>
Yaş (yıl)	0,025	0,800	0,089	0,371
Cinsiyet (erkek)	0,091	0,357	-0,045	0,647
Vücut ağırlığı (kg)	-0,218	<b>0,026</b>	-0,217	<b>0,027</b>
VKİ (kg/m <sup>2</sup> )	-0,130	0,190	-0,232	<b>0,018</b>
ACEİ-ARB kullanımı	0,187	0,058	-0,028	0,779
KBH etyolojisi	0,189	0,055	0,013	0,898
HD süresi (ay)	-0,081	0,413	-0,034	0,728
Damar erişim yolu	0,097	0,327	0,072	0,471
ESA cinsi	-0,337	<b>&lt;0,001</b>	0,109	0,271
Haftalık toplam ESA dozu (IU)	0,700	<b>&lt;0,001</b>	-0,014	0,885
Haftalık kg başına ESA dozu (IU)	0,959	<b>&lt;0,001</b>	0,193	<b>0,049</b>
Kt/V	0,040	0,690	-0,003	0,975

Tablo 4.7. EHRI ve NLR ile hastaların laboratuvar verilerinin karşılaştırılması

	EHRI		NLR	
	<i>r</i>	<i>p</i>	<i>r</i>	<i>p</i>
Hb (g/dL)	-0,388	<b>&lt;0,001</b>	-0,161	0,102
CRP (mg/L)	0,208	<b>0,037</b>	0,269	<b>0,006</b>
NLR	0,201	<b>0,041</b>	1,000	-
WBC (10 <sup>3</sup> /uI)	-0,093	0,351	0,248	<b>0,012</b>
Nötrofil (10 <sup>3</sup> /uI)	-0,026	0,791	0,553	<b>&lt;0,001</b>
Lenfosit (10 <sup>3</sup> /uI)	-0,176	0,073	-0,456	<b>&lt;0,001</b>
Trombosit (10 <sup>3</sup> /uI)	0,035	0,721	0,066	0,509
Ferritin (ng/mL)	-0,087	0,385	-0,018	0,857
Serum demiri (µg/dL)	-0,192	<b>0,053</b>	-0,212	<b>0,032</b>
SDBK (µg/dL)	-0,101	0,314	-0,160	0,107
TSAT (%)	-0,133	0,184	-0,141	0,157
Albumin (g/dL)	-0,026	0,794	-0,292	<b>0,003</b>
Kalsiyum (mg/dL)	0,104	0,300	-0,048	0,629
Fosfor (mg/dL)	-0,118	0,239	-0,116	0,244
T. kolesterol (mg/dL)	-0,004	0,971	0,117	0,243
Trigliserit (mg/dL)	-0,069	0,492	-0,073	0,464
PTH (pg/ml)	-0,046	0,643	0,082	0,410

Hastalar EHRI değerlerine göre 3 gruba ayrılarak gruplar arası değerlendirme yapıldı. 1. grupta EHRI<8,1 (n=34), 2. grupta EHRI= 8,1-11,04 (n=35), 3. grupta EHRI>11,04 (n=35) idi. Gruplar, laboratuvar ve klinik parametreler açısından değerlendirildiğinde; gruplar arasında kullanılan ESA cinsi açısından istatistiksel olarak anlamlı fark vardı. EHRI değeri arttıkça epoetin alfa kullanan hasta sayısı artmaktaydı (1. grup n=7; 2. grup n=10; 3. grup n=17), metoksi polietilen glikol epoetin beta kullananların çoğu EHRI düşük olan gruptaydı ( 1. grup n=10; 2.grup n=5; 3. grup n=0) (p=0,011).

Gruplar arasında lenfosit değeri açısından istatistiksel olarak anlamlı fark vardı. Lenfosit açısından oluşan fark 2. ve 3. gruplar arasındaki farktan kaynaklanmaktaydı, lenfosit değeri sırasıyla 1,6±0,7 ve 1,2±0,3 (p=0,025).

EHRI değeri arttıkça başlangıç ayındaki hemoglobin değeri istatistiksel olarak anlamlı şekilde azalmaktaydı, bu fark 1. ve 3. gruplar arasındaki farktan kaynaklanmaktaydı (p=0,008).

Gruplar NLR açısından değerlendirildiğinde; EHRI arttıkça NLR de artmaktaydı ancak bu fark istatistiksel olarak anlamlı değildi. 1. grupta 2,5±0,7; 2. grupta 2,6±1,3; 3. grupta 2,8±1,7 (p=0,48). CRP açısından değerlendirildiğinde ise; EHRI değeri arttıkça CRP de artmaktaydı ancak bu fark istatistiksel olarak anlamlı değildi. 1. grupta 8,8±11,2; 2. grupta 10,9±13,7; 3. grupta 11,1±10,0 (p=0,68).

EHRI arttıkça gruplar arasında serum demir değeri düşmekteydi ancak bu fark istatistiksel olarak anlamlı değildi. 1. grupta 79,3±38,8; 2. grupta 71,7±20,8; 3. grupta 67,7±18,9 (p=0,22).

Hastalar ACEİ-ARB kullanımını açısından değerlendirildiğinde ise; EHRI yüksek gruplarda ACEİ-ARB kullanımını daha fazla idi ancak bu fark istatistiksel olarak anlamlı değildi. 1. grupta n=9, 2. grupta n=17, 3. grupta n=17 (p=0,09). (Tablo-4.7.)

**Tablo 4.8. EHRI grupları ile hastaların klinik, demografik ve laboratuvar verilerinin karşılaştırılması**

	<b>EHRI&lt;8,1 (n=34) 1.grup</b>	<b>EHRI=8,1-11,04 (n=35) 2.grup</b>	<b>EHRI&gt;11,04 (n=35) 3.grup</b>	<b>p</b>
<b>Cinsiyet (E)</b>	13	12	16	0,610
<b>ACEİ-ARB kullanımı</b>	9	17	17	0,092
<b>AV fistül</b>	31	26	30	0,316
<b>Kateter</b>	2	5	4	
<b>AV greft</b>	1	4	1	
<b>Epoetin alfa</b>	7	10	17	<b>0,011</b>
<b>Epoetin beta</b>	5	2	5	
<b>Darbepoetin</b>	12	18	12	
<b>MPEG epo β</b>	10	5	0	
<b>Epoetin zeta</b>	0	0	1	
<b>Yaş</b>	62,3±10,5	65,3±13,0	61±12,8	0,312
<b>Vücut ağırlığı</b>	72,8±13,3	68,5±16,1	64,9±13,9	0,085
<b>VKİ</b>	26,0±4,4	25,6±5,1	24,6±5,6	0,488
<b>HD süresi</b>	60,5±48,5	53,5±34,8	55,0±45,6	0,779
<b>EPO ort/hf</b>	5387,0±1053,6	7421,2±1989,3 <sup>a</sup>	9164,1±2329,0 <sup>a,b</sup>	<b>&lt;0,001</b>
<b>EPO ort/hf/kg</b>	74,8±11,7	108,0±10,4 <sup>a</sup>	141,2±21,3 <sup>a,b</sup>	<b>&lt;0,001</b>
<b>Kt/V</b>	1,4±0,2	1,5±0,2	1,5±0,2	0,809
<b>Hb</b>	11,4±0,9	11,1±0,8	10,6±1,4 <sup>a</sup>	<b>0,008</b>
<b>WBC</b>	5,9±1,3	6,5±2,5	5,4±1,5	0,065
<b>Nötrofil</b>	3,5±0,9	3,8±1,6	3,3±1,3	0,282
<b>Lenfosit</b>	1,4±0,3	1,6±0,7	1,2±0,3 <sup>b</sup>	<b>0,025</b>
<b>Trombosit</b>	186±70,6	178,1±60,1	188,1±61,3	0,791
<b>Ferritin</b>	976,8±457,8	970,1±382,3	880,2±375,5	0,557
<b>Demir</b>	79,3±38,8	71,7±20,8	67,7±18,9	0,222
<b>SDBK</b>	227,4±37,0	207,4±26,7	218,2±40,2	0,064
<b>TSAT</b>	0,3±0,1	0,3±0,09	0,3±0,1	0,524
<b>Albumin</b>	4,0±0,2	3,9±0,3	4,1±0,3	0,215
<b>Kalsiyum</b>	8,6±0,7	8,6±0,5	8,8±0,6	0,403
<b>Fosfor</b>	5,0±1,4	4,7±1,2	4,9±1,1	0,567
<b>Kolesterol</b>	171,0±46,1	220,1±351,0	162,9±38,9	0,472
<b>Trigliserit</b>	186,4±149,1	156,8±79,4	175,8±118,8	0,579
<b>PTH</b>	410,1±386,3	381,8±318,2	410,8±321,5	0,923
<b>CRP</b>	8,8±11,2	10,9±13,7	11,1±10,0	0,688
<b>NLR</b>	2,5±0,7	2,6±1,3	2,8±1,7	0,483
<b>EHRI</b>	6,5±1,0	9,5±0,8 <sup>a</sup>	13,6±2,4 <sup>a,b</sup>	<b>&lt;0,001</b>

a: EHRI<8,1 ile kıyaslandığında p<0,05, b: EHRI 8,1-11,04 ile kıyaslandığında p<0,05, MPEG epo β: metoksi polietilen glikol epoetin beta

## 5. TARTIŞMA VE SONUÇLAR

Anemi, KBH hastalarında, mortaliteyi ve hastaneye yatış sıklığını artıran, sık rastlanan önemli bir komplikasyondur. EPO sentez azlığı, demir eksikliği, devam eden kan kaybı, nutrisyonel eksiklikler ve kronik inflamatuvar durum, KBH’de görülen aneminin önemli sebeplerindendir. ESA’ların kullanıma girmesiyle bu sorun önemli ölçüde çözülmüştür. Ancak hastaların yaklaşık % 10’unda ESA’ya yeterli yanıt alınamaz ve bu durum ESA direnci olarak adlandırılır (Afsar 2013).

ESA direnci ile inflamatuvar belirteçler arasındaki ilişkiyi gösteren yayınlar mevcuttur. Biz de bu çalışmamızda, güncel bir inflamasyon belirteci olan NLR ile ESA direnci arasındaki ilişkiyi araştırmayı amaçladık.

Üç farklı merkezde hemodiyalize giren toplam 104 hastanın dahil edildiği çalışmamızda; hastaların % 60,6’sı (n=63) kadın, % 39,4’ü (n=41) erkekti. TND kayıt sisteminin Sağlık Bakanlığı’na göre düzeltilmiş verilerine göre, 2012 yılı sonu itibari ile ülkemizde hemodiyalize giren hasta sayısı 48.900 olarak kaydedilmiştir. Bizim çalışmamızdan farklı olarak, bu hastaların % 55,7’si erkek, % 44,3’ü kadın olarak bildirilmiştir.

Hastalarımız etyolojik açıdan değerlendirildiğinde; % 45,2’si (n=47) HT, % 28,8’i (n=30) DM, % 8,7’u (n=9) glomerulonefrit idi, % 3,8’inin (n=4) ise etyolojisi bilinmemekteydi. 2012 Türk Nefroloji Derneği kayıt verilerine göre KBH etiyolojilerine göre sınıflandırıldığında ise bizim çalışmamızdan farklı olarak, % 36,5 ile DM ilk sıradadır, HT ise % 27,4 ile ikinci sıradadır. Bunu glomerulonefrit, polikistik böbrek hastalığı, tübülointerstisyel nefrit gibi diğer nadir nedenler izlemektedir, % 10,5 hastanın KBH etyolojisi bilinmemektedir.

Damar erişim yolu olarak, hastalarımızın % 83,7’sinde (n=87) AV fistül, % 10,6’sı (n=11) kalıcı kateter, % 5,8’i (n=6) AV greft kullanılmaktaydı. TND 2012 kayıt sistemi verilerine göre, hemodiyaliz hastalarında damar erişim yolu olarak AV fistül % 85,6 oranında, kalıcı kateter % 10,3, geçici kateter % 2,2, AV greft ise % 1,8 oranında kullanılmaktadır. Bu haliyle AV fistül, bizim hastalarımızda Türkiye verilerine benzer şekilde en fazla tercih edilen damar erişim yoludur.

Hastalarımızda, diyaliz yeterliliği göstergesi olan Kt/V değeri ortalaması  $1,5 \pm 0,2$  olup diyaliz yeterliliği iyiydi. 2012 verilerine bakıldığında, ülkemizde hemodiyalize giren

hastaların % 13,5'inin Kt/V değeri  $\leq 1,21$ , % 21,9'unun 1,21-1,4 arasında, % 64,5 hastanın ise  $>1,4$ 'tür.

Çalışmaya dahil edilen hastalarda, Hb ortalaması  $11,0 \pm 1,1$  g/dL olup Türkiye ortalaması ile benzerdi. TND 2011 kayıt sistemi verilerine göre, Türkiye'de hemodiyalize giren KBH hastalarında Hb ortalaması 11,06 g/dL olarak rapor edilmiştir. Amerikan NHANES verilerine göre, genel toplumda GFR azaldıkça Hb değerlerinde azalma başlamaktadır (Astor 2002). Evre-1 ve evre-2 hastalarda anemi oranı % 10'un altında iken, evre-3 hastalarda % 20, evre-4 hastalarda % 40-60 ve evre-5 hastalarda % 70'nin üzerine bulunmuştur (Lankhorst 2010). Ülkemizde yapılmış olan bu konudaki CREDIT çalışmasında anemi sıklığı, KBH evre-3'te % 12,8 iken evre-4'te % 33,3 ve evre-5'te % 66,7 olarak saptanmıştır (Suleymanlar 2011).

Hastalarımızın % 57'si son 3 aydır ESA tedavisi almaktaydı. Ülkemizde 2012 verilerine bakıldığında ise hemodiyaliz hastalarının % 28,1'inin daha önce ESA kullandığı ancak şu an kullanmadığı, % 11,3'ünün daha önce hiç ESA kullanmadığı, % 60,6 hastanın ise halen ESA kullanmakta olduğu rapor edilmiş olup, ESA kullanmakta olan hastalarımızın oranı ülkemiz ortalaması ile benzerdi.

Hastalarımızda, darbepoetin % 40,4 (n=42) oranı ile en çok kullanılan ESA türü idi, bunu sırasıyla epoetin alfa % 32,7 (n=34), metoksi polietilen glikol epoetin beta % 14,4 (n=15), epoetin beta % 11,5 (n=12), epoetin zeta % 1,0 (n=1) izlemekteydi. ESA direnci ile IL-6 arasındaki ilişkiyi gösteren bir çalışmada ise hemodiyaliz hastalarında epoetin alfa en fazla tercih edilen ESA cinsi olarak kaydedilmiştir (Panichi 2011).

Çalışmamızda hastaların haftalık toplam ESA dozu  $7342,7 \pm 2417$  IU, haftalık kg başına ESA dozu ise  $108,38 \pm 31,14$  IU idi. Bradbury ve arkadaşlarının yaptığı ESA direnci ile CRP arasındaki korelasyonu gösteren bir çalışmada, ESA direnci belirgin gruptaki hastaların tek seferde uygulanan ortalama ESA dozu  $11253 \pm 9602$  IU olarak kaydedilmiştir (Bradbury 2009). Günümüzde kullanılan ESA dozlarıyla karşılaştırıldığında bu ESA dozları oldukça fazladır.

Çalışmamızda, inflamasyon belirteci olarak bakılan NLR ile CRP pozitif korele ( $r=0,269$ ,  $p=0,006$ ), serum albumin düzeyi ile negatif korele ( $r=-0,292$ ,  $p=0,003$ ) bulunmuştur. NLR, kardiyovasküler hastalıklar (Tamhane 2008), maligniteler (Halazun 2008), kronik karaciğer hastalığı (Biyik 2013) ve KBH'yi (Turkmen 2012) de içeren

birçok hastalık grubunda olumsuz klinik gidişat ve özellikle de mortalite ile ilişkili bulunmuştur. Türkmen ve arkadaşlarının 61 SDBY hastasında yaptığı kesitsel çalışmada, NLR ile CRP, TNF- $\alpha$  ve IL-6 arasındaki ilişki incelenmiş. NLR, TNF- $\alpha$  ile pozitif korele bulunmuş ve NLR'nin SDBY hastalarında inflamasyonun göstergesi olduğu öne sürülmüştür (Türkmen 2012). Diğer bir kesitsel çalışmada, Okyay ve arkadaşları 2013 yılında 30 prediyaliz, 40 hemodiyaliz, 35 periton diyalizi ve 30 sağlıklı kişiyi içeren grupta NLR ile IL-6, CRP, albumin ve Hb arasındaki ilişkiyi incelemiştir. Kontrol grubuna göre, hasta gruplarında NLR istatistiksel olarak anlamlı şekilde yüksek bulunmuş. NLR; IL-6 ( $r=0,393$ ,  $p<0,001$ ) ve hsCRP ( $r=0,264$ ,  $p=0,002$ ) ile pozitif korele bulunmuş, Hb ( $r=-0,271$ ,  $p=0,001$ ) ve serum albumin değeri ( $r=-0,400$ ,  $p<0,001$ ) ile negatif korele bulunmuştur (Okyay 2013).

Solak ve arkadaşlarının 2013 yılında yayınlanan, evre 3,4 ve 5 KBH olan 225 hastayı içeren bir çalışmada, hastalar fatal-fatal olmayan kardiyovasküler olaylar açısından 39 ay takip edilmiş. Hastaların başlangıç NLR değerleri kaydedilmiş. KBH evresi arttıkça NLR'nin de arttığı gösterilmiştir. Median NLR değeri 2,81 olarak bulunmuş, NLR>2,81 olan hastalarda yaşam süresi anlamlı şekilde azalmış bulunmuştur ( $p=0,001$ ). Bu çalışmada NLR, KBH hastalarında fatal-fatal olmayan kardiyovasküler olayların CRP'den bağımsız bir göstergesi olarak bildirilmiştir (Solak 2013).

HD hastalarının üremik durumları ile ilişkili olarak aşık veya gizli inflamasyon ve oksidatif stresi mevcuttur. Tek başına HD, aşık enfeksiyon olmasa da inflamatuvar durum olarak değerlendirilmelidir. Bu durumun sebebi net olmasa da, diyaliz solüsyonlarında endotoksin bulunması, diyaliz membranlarıyla kanın teması ve üremi inflamatuvar cevabın oluşmasına katkıda bulunmaktadır. HD hastalarında inflamasyon, antijen sunan hücreler ve T lenfositler arasındaki etkileşimin bozulması sonucu kazanılmış immünitinin düzgün çalışmaması ile de açıklanmıştır. İnflamasyon ilişkili ESA direnci mekanizmasına baktığımızda ise proinflamatuvar sitokinler endojen ve eksojen EPO'nun etkisini antagonize ederek, eritroid progenitör hücreleri inhibe ederler ve demir metabolizmasını bozarlar (Won 2012).

İn vitro yapılan bir çalışmada, TNF- $\alpha$ , INF- $\gamma$ , IL-1, IL-6 ve IL-10'u da içeren proinflamatuvar sitokinlerin eritroid öncü hücrelerin büyümesini inhibe ettiği ve EPO reseptör ekspresyonunu azalttığı gösterilmiştir (van der Putten 2008).

HD hastalarında yüksek CRP değerleri, sık hastaneye yatış öyküsü, subklinik enfeksiyonlar ve katetere bağlı inflamasyon ile yakından ilişkilidir. HD hastalarında yüksek CRP seviyesi prevalansı, bir çalışmada % 32 (CRP≥10 mg/L), diğer bir çalışmada ise % 46 (CRP>8 mg/L) olarak bulunmuştur (Stenvinkel 1999; Zimmermann 1999).

Bizim çalışmamızda hastaların CRP ortalaması 10,3±11,7 mg/L idi. 1. grupta 8,8±11,2 mg/L, 2. grupta 10,9±13,7 mg/L, 3. grupta 11,1±10,0 mg/L idi. Schneider ve arkadaşlarının 1015 DM olan ve HD'e giren KBH hastasında, hastaları ESA direnç indeksi (ERI) değerlerine 4 gruba bölerek yaptıkları bir çalışmada, hastaların ortalama CRP değeri ESA direnci olmayanlarda 9,9 mg/L, ESA direnci olanlarda ise 14,7 mg/L olarak bulunmuştur (Schneider 2013). Bradbury ve arkadaşlarının 1754 HD hastasında yaptığı retrospektif çalışmada, hastaların ortanca CRP değeri 20,4 mg/L olarak bildirilmiştir (Bradbury 2009). Zimmermann ve arkadaşlarının, 208 HD hastasında inflamasyon belirteci olarak CRP ile kardiyovasküler risk ve mortalite arasındaki ilişkinin araştırıldığı çalışmada, hastaların ortalama CRP değeri 16,2±24,5 mg/L olarak bulunmuştur (Zimmermann 1999).

Bizim hastalarımızda, ESA direncinin göstergesi olarak hesaplanan EHRI değeri arttıkça NLR ve CRP de istatistiksel olarak anlamlı şekilde artmaktaydı (sırasıyla; p=0,041, p=0,037). Hastalar EHRI değerlerine göre 3 gruba ayrıldığında, gruplar arasında EHRI arttıkça NLR ve CRP de artmaktaydı ancak bu fark istatistiksel olarak anlamlı değildi.

Panichi ve arkadaşlarının yaptığı 2011 de yayınlanan, anemi ve ESA direncinin hemodiyaliz hastalarında prognostik faktör olduğunun gösterildiği bir çalışmada; 2004-2007 yılları arasında 753 hemodiyaliz hastası 36 ay boyunca tüm sebeplere bağlı mortalite ve fatal-fatal olmayan kardiyovasküler olaylar açısından takip edilmiş. Hastaların % 86'sı ESA tedavisi almakta imiş. ERI; kilogram başına haftalık EPO dozunun hemoglobin düzeyine oranı olarak hesaplanmış. ERI değerlerine göre hastalar 4 gruba ayrılmış. ERI yüksek grupta tüm sebeplere bağlı mortalite ve fatal-fatal olmayan kardiyovasküler risk artmış olarak bulunmuş. Yüksek ERI ile düşük serum albumin değeri (p<0,001), IL-6 (p=0,01) ve TSAT (p=0,03) korele bulunmuş. Bu çalışmaya göre, IL-6, ESA direncinin kuvvetli bir öngördürücüsü olarak bildirilmiştir. Sonuç olarak, ESA direncinin hemodiyaliz hastalarında güçlü prognostik faktör olarak düşünölebileceği ve bunun inflamasyon ile ilişkili olduğunu bildirmişlerdir (Panichi 2011).



Won ve arkadaşlarının 2012 yılında yaptıkları çalışmada, ESA direnci ile IL-6 ilişkili bulunmuştur. Altı aydır hemodiyalize giren ve en az 3 aydır ESA alan 68 hastanın, kg başına haftalık ESA dozunun 3 aylık ortalamasının, 3 aylık Hb ortalamasına oranı ile EHRI değeri hesaplanmış ve bu değere göre hastalar 3 gruba ayrılmış. Hastaların başlangıç IL-6 ve CRP değerleri kaydedilmiş. EHRI yüksek olan grupta IL-6, diğer gruplara göre anlamlı olarak artmış bulunmuş ( $p=0,008$ ). Gruplar CRP açısından karşılaştırıldığında ise, EHRI değeri arttıkça CRP de artmış ancak bu artış istatistiksel olarak anlamlı bulunmamış ( $p=0,11$ ) (Won 2012).

Bradbury ve arkadaşlarının 2009 yılında yayınladığı retrospektif bir çalışmada, ABD’de 1754 HD hastasının 2000-2002 yılları arasındaki verileri taranarak ESA cevabı ile CRP arasındaki ilişki değerlendirilmiştir. Sadece epoetin alfa alan hastalardan oluşan çalışmada, başlangıç CRP değerine göre hastalar 4 gruba ayrılıp takip eden 3 ayda kullanılan ESA’nın tek seferde uygulanan ortalama dozu ile korelasyonuna bakılmış. CRP değeri yüksek grupta ESA ihtiyacı diğer gruplardan anlamlı olarak daha fazla bulunmuş ( $p<0,0001$ ). Ayrıca bu grupta albumin değerleri daha düşük bulunmuştur (Bradbury 2009).

Hastalarımızda, damar erişim yolu ile EHRI arasında bir ilişki yoktu. Bilinen ESA direnci sebebi olmayan 107 HD hastasında yapılan bir çalışmada, hastalar AV greft ve AV fistül ile ESA ihtiyacı açısından karşılaştırılmış. AV grefti olan hastalarda AV fistülü olanlara göre istatistiksel olarak anlamlı şekilde daha fazla ESA ihtiyacı olduğu bulunmuş ( $p=0,03$ ) (Goicoechea 2001). Yine 2008’de 1710 HD hastası ile yapılan çok merkezli, prospektif, gözlemsel çalışmada, hastalar ERI değerine göre 3 gruba ayrılmış. Kalıcı kateteri olanların ERI değeri, AV fistülü olanlara göre istatistiksel olarak anlamlı şekilde artmış bulunmuş ( $p=0,012$ ) (Lopez-Gomez 2008).

ACEİ-ARB kullanımı sonucu azalan anjiyotensin-2’nin bilinen kardiyovasküler etkilerinin yanında kemik iliğinde eritrositlerin olgunlaşması için büyüme faktörü etkisi de vardır. ACEİ-ARB kullanımı ile bu etki ortadan kalkar (Schneider 2013).

Çalışmamızda, ACEİ-ARB kullanımı ile EHRI arasında bir ilişki tespit edilmedi. Saudan ve arkadaşlarının yaptığı bir çalışmada, 515 ESA kullanan HD hastası incelenmiş. Hastaların 138’i ACEİ, 59’u ARB, 10’u her ikisini de, 130’u ise diğer antihipertansifleri kullanmaktaydı, 171 hasta hiç antihipertansif tedavi almamaktaydı. Hastalar ACEİ-ARB kullanımı ve haftalık kg başına ESA dozu açısından karşılaştırıldığında istatistiksel olarak anlamlı fark bulunmamış (Saudan 2006). Schneider ve arkadaşlarının 2013’te yayınladığı

çalışmada, DM'si olan ve HD'e giren 1015 KBH hastasının % 48'i ACEİ kullanmakta idi. ACEİ kullanan hastalarda ESA ihtiyacının daha fazla olduğu ve ACEİ kullanımının, ESA direncinin bağımsız bir öngördürücüsü olduğu gösterilmiş (Schneider 2013).

Bizim çalışmamızda, EHRI ile VKİ arasında ilişki yoktu ancak EHRI ile vücut ağırlığı arasında negatif korelasyon vardı ( $r=-0,218$ ,  $p=0,026$ ). Lopez-Gomez ve arkadaşlarının yaptığı bir çalışmada HD'e giren KBH hastalarında düşük VKİ ile ERI ilişkisi gösterilmiştir. Bu çalışmada hastalar düşük-orta ve yüksek VKİ olarak ayrılmış, düşük VKİ olan hastalarda ERI diğer gruplara göre istatistiksel olarak anlamlı şekilde artmış bulunmuştur (Lopez-Gomez 2008).

**Sonuç olarak**, güncel bir inflamasyon belirteci olan NLR ile ESA direnci arasındaki ilişkiyi araştırmayı amaçlayan çalışmamızda;

- HT, hastalarımızda KBH etyolojisi açısından ilk sırada yer almaktaydı.
- Hastalarımızda, ESA tedavisinde darbepoetin alfanın en fazla tercih edilen ESA cinsi olduğu bulunmuştur.
- Kronik inflamasyon belirteci olduğunu destekler biçimde, NLR ile CRP ve düşük serum albumin düzeyleri arasında korelasyon tespit edildi.
- ESA direncinin göstergesi olarak hesaplanan EHRI değeri ile NLR ve CRP arasında pozitif korelasyon bulunmuştur.
- ESA direnci ile NLR arasındaki ilişkiyi inceleyen çalışmamız, bu yönüyle yapılan ilk çalışma olma özelliği taşımaktadır.
- Hastalar EHRI değerine göre gruplara ayrıldığında, gruplar arasında EHRI arttıkça NLR ve CRP artmasına karşın, bu artış istatistiksel olarak anlamlı bulunmadı. Bunun nedeni hasta sayımızın az olmasından kaynaklanıyor olabilir.
- Kolay ulaşılabilen, kolay tekrarlanabilen, ucuz ve hemogram formüllerinden kolayca hesaplanabilen NLR'nin, ESA direncini öngörmede, kronik inflamasyon belirteci olarak rutine girmesi için bu konuda daha geniş, çok merkezli, prospektif çalışmalara ihtiyaç vardır.

## 6. KAYNAKLAR

- 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): 471-530.
- KDOQI Clinical Practice Guidelines and Clinical Practice Recommendations for Anemia in Chronic Kidney Disease. *Am J Kidney Dis.*2006;47(5 Suppl 3): S11-145.
- Adamson, J. W. Hyporesponsiveness to erythropoiesis stimulating agents in chronic kidney disease: the many faces of inflammation. *Adv Chronic Kidney Dis.*2009;16(2): 76-82.
- Afsar, B., M. Saglam, C. Yuceturk and E. Agca. The relationship between red cell distribution width with erythropoietin resistance in iron replete hemodialysis patients. *Eur J Intern Med.*2013;24(3): e25-9.
- Akpolat, T. *Nefroloji El Kitabı İstanbul, Nobel Tıp Kitabevi;*2002.
- Astor, B. C., P. Muntner, A. Levin, J. A. Eustace and J. Coresh. Association of kidney function with anemia: the Third National Health and Nutrition Examination Survey (1988-1994). *Arch Intern Med.*2002;162(12): 1401-8.
- Avanzas, P., J. Quiles, E. Lopez de Sa, A. Sanchez, R. Rubio, E. Garcia, et al. Neutrophil count and infarct size in patients with acute myocardial infarction. *Int J Cardiol.*2004;97(1): 155-6.
- Ayus, J. C., A. S. Go, F. Valderrabano, E. Verde, S. G. de Vinuesa, S. G. Achinger, et al. Effects of erythropoietin on left ventricular hypertrophy in adults with severe chronic renal failure and hemoglobin <10 g/dL. *Kidney Int.*2005;68(2): 788-95.
- Bennett, W. M. A multicenter clinical trial of epoetin beta for anemia of end-stage renal disease. *J Am Soc Nephrol.*1991;1(7): 990-8.
- Benz, R. L., M. R. Pressman, E. T. Hovick and D. D. Peterson. A preliminary study of the effects of correction of anemia with recombinant human erythropoietin therapy on sleep, sleep disorders, and daytime sleepiness in hemodialysis patients (The SLEEPO study). *Am J Kidney Dis.*1999;34(6): 1089-95.
- Besarab, A., S. Frinak and J. Yee. What is so bad about a hemoglobin level of 12 to 13 g/dL for chronic kidney disease patients anyway? *Adv Chronic Kidney Dis.*2009;16(2): 131-42.

- Biyik, M., R. Ucar, Y. Solak, G. Gungor, I. Polat, A. Gaipov, et al. Blood neutrophil-to-lymphocyte ratio independently predicts survival in patients with liver cirrhosis. *Eur J Gastroenterol Hepatol*.2013;25(4): 435-41.
- Boven, K., S. Stryker, J. Knight, A. Thomas, M. van Regenmortel, D. M. Kemeny, et al. The increased incidence of pure red cell aplasia with an Eprex formulation in uncoated rubber stopper syringes. *Kidney Int*.2005;67(6): 2346-53.
- Bradbury, B. D., C. W. Critchlow, M. R. Weir, R. Stewart, M. Krishnan and R. H. Hakim. Impact of elevated C-reactive protein levels on erythropoiesis- stimulating agent (ESA) dose and responsiveness in hemodialysis patients. *Nephrol Dial Transplant*.2009;24(3): 919-25.
- Bradbury, B. D., M. D. Danese, M. Gleeson and C. W. Critchlow. Effect of Epoetin alfa dose changes on hemoglobin and mortality in hemodialysis patients with hemoglobin levels persistently below 11 g/dL. *Clin J Am Soc Nephrol*.2009;4(3): 630-7.
- Bunn, H. F. Drug-induced autoimmune red-cell aplasia. *N Engl J Med*.2002;346(7): 522-3.
- Buur, T. and M. Lundberg. Secondary effects of erythropoietin treatment on metabolism and dialysis efficiency in stable hemodialysis patients. *Clin Nephrol*.1990;34(5): 230-5.
- Casadevall, N., J. Nataf, B. Viron, A. Kolta, J. J. Kiladjian, P. Martin-Dupont, et al. Pure red-cell aplasia and antierythropoietin antibodies in patients treated with recombinant erythropoietin. *N Engl J Med*.2002;346(7): 469-75.
- Chandra, M., G. K. Clemons and M. I. McVicar. Relation of serum erythropoietin levels to renal excretory function: evidence for lowered set point for erythropoietin production in chronic renal failure. *J Pediatr*.1988;113(6): 1015-21.
- Coresh, J., E. Selvin, L. A. Stevens, J. Manzi, J. W. Kusek, P. Eggers, et al. Prevalence of chronic kidney disease in the United States. *JAMA*.2007;298(17): 2038-47.
- Cournoyer, D., E. B. Toffelmire, G. A. Wells, D. L. Barber, B. J. Barrett, R. Delage, et al. Anti-erythropoietin antibody-mediated pure red cell aplasia after treatment with recombinant erythropoietin products: recommendations for minimization of risk. *J Am Soc Nephrol*.2004;15(10): 2728-34.
- Drueke, T. B., F. Locatelli, N. Clyne, K. U. Eckardt, I. C. Macdougall, D. Tsakiris, et al. Normalization of hemoglobin level in patients with chronic kidney disease and anemia. *N Engl J Med*.2006;355(20): 2071-84.

- Eckardt, K. U. and N. Casadevall. Pure red-cell aplasia due to anti-erythropoietin antibodies. *Nephrol Dial Transplant*. 2003;18(5): 865-9.
- Eschbach, J. W., M. H. Abdulhadi, J. K. Browne, B. G. Delano, M. R. Downing, J. C. Egrie, et al. Recombinant human erythropoietin in anemic patients with end-stage renal disease. Results of a phase III multicenter clinical trial. *Ann Intern Med*. 1989;111(12): 992-1000.
- Fisch, P., R. Handgretinger and H. E. Schaefer. Pure red cell aplasia. *Br J Haematol*. 2000;111(4): 1010-22.
- Fock, R. A., S. L. Blatt, B. Beutler, J. Pereira, M. Tsujita, F. E. de Barros, et al. Study of lymphocyte subpopulations in bone marrow in a model of protein-energy malnutrition. *Nutrition*. 2010;26(10): 1021-8.
- Frank, H., K. Heusser, B. Hoffken, P. Huber, R. E. Schmieder and H. P. Schobel. Effect of erythropoietin on cardiovascular prognosis parameters in hemodialysis patients. *Kidney Int*. 2004;66(2): 832-40.
- Goicoechea, M., C. Caramelo, P. Rodriguez, E. Verde, E. Gruss, M. Albalade, et al. Role of type of vascular access in erythropoietin and intravenous iron requirements in haemodialysis. *Nephrol Dial Transplant*. 2001;16(11): 2188-93.
- Gomez, J. M. and F. Carrera. What should the optimal target hemoglobin be? *Kidney Int Suppl*. 2002;(80): 39-43.
- Halazun, K. J., A. Aldoori, H. Z. Malik, A. Al-Mukhtar, K. R. Prasad, G. J. Toogood, et al. Elevated preoperative neutrophil to lymphocyte ratio predicts survival following hepatic resection for colorectal liver metastases. *Eur J Surg Oncol*. 2008;34(1): 55-60.
- Hallan, S. I., J. Coresh, B. C. Astor, A. Asberg, N. R. Powe, S. Romundstad, et al. International comparison of the relationship of chronic kidney disease prevalence and ESRD risk. *J Am Soc Nephrol*. 2006;17(8): 2275-84.
- Hsu, C. Y., C. E. McCulloch and G. C. Curhan. Epidemiology of anemia associated with chronic renal insufficiency among adults in the United States: results from the Third National Health and Nutrition Examination Survey. *J Am Soc Nephrol*. 2002;13(2): 504-10.
- İliçin, G. İç Hastalıkları. Ankara, Güneş Tıp Kitabevleri; 2012.

- Jelkmann, W. and T. Hellwig-Burgel. Biology of erythropoietin. *Adv Exp Med Biol.*2001;502: 169-87.
- Jing, Z., Y. Wei-jie, Z. Nan, Z. Yi and W. Ling. Hemoglobin targets for chronic kidney disease patients with anemia: a systematic review and meta-analysis. *PLoS One.*2012;7(8): e43655.
- Kaufman, J. S., D. J. Reda, C. L. Fye, D. S. Goldfarb, W. G. Henderson, J. G. Kleinman, et al. Subcutaneous compared with intravenous epoetin in patients receiving hemodialysis. Department of Veterans Affairs Cooperative Study Group on Erythropoietin in Hemodialysis Patients. *N Engl J Med.*1998;339(9): 578-83.
- Kazmi, W. H., A. T. Kausz, S. Khan, R. Abichandani, R. Ruthazer, G. T. Obrador, et al. Anemia: an early complication of chronic renal insufficiency. *Am J Kidney Dis.*2001;38(4): 803-12.
- KDOQI. KDOQI Clinical Practice Guidelines and Clinical Practice Recommendations for Anemia in Chronic Kidney Disease. *Am J Kidney Dis.*2006;47(5 Suppl 3): S11-145.
- Kinney, R. 2005 Annual Report: ESRD Clinical Performance Measures Project. *Am J Kidney Dis.*2006;48(4 Suppl 2): S1-106.
- Kovesdy, C. P. Iron and clinical outcomes in dialysis and non-dialysis-dependent chronic kidney disease patients. *Adv Chronic Kidney Dis.*2009;16(2): 109-16.
- Lankhorst, C. E. and J. B. Wish. Anemia in renal disease: diagnosis and management. *Blood Rev.*2010;24(1): 39-47.
- Lee Goldman, D. A. Cecil Medicine, 23th ed. Ankara, Elsevier and Saunders, Güneş Tıp Kitabevleri;2011.
- Levin, A., C. R. Thompson, J. Ethier, E. J. Carlisle, S. Tobe, D. Mendelssohn, et al. Left ventricular mass index increase in early renal disease: impact of decline in hemoglobin. *Am J Kidney Dis.*1999;34(1): 125-34.
- Levin, N. W., J. M. Lazarus and A. R. Nissenson. National Cooperative rHu Erythropoietin Study in patients with chronic renal failure--an interim report. The National Cooperative rHu Erythropoietin Study Group. *Am J Kidney Dis.*1993;22(2 Suppl 1): 3-12.
- Locatelli, F., P. Aljama, P. Barany, B. Canaud, F. Carrera, K. U. Eckardt, et al. Revised European best practice guidelines for the management of anaemia in patients with chronic renal failure. *Nephrol Dial Transplant.*2004;19 Suppl 2: ii1-47.

- Locatelli, F., A. Covic, K. U. Eckardt, A. Wiecek and R. Vanholder. Anaemia management in patients with chronic kidney disease: a position statement by the Anaemia Working Group of European Renal Best Practice (ERBP). *Nephrol Dial Transplant*.2009;24(2): 348-54.
- Locatelli, F. and L. Del Vecchio. Dialysis adequacy and response to erythropoietic agents: what is the evidence base? *Nephrol Dial Transplant*.2003;18 Suppl 8: viii29-35.
- Lopez-Gomez, J. M., I. Perez-Flores, R. Jofre, D. Carretero, P. Rodriguez-Benitez, M. Villaverde, et al. Presence of a failed kidney transplant in patients who are on hemodialysis is associated with chronic inflammatory state and erythropoietin resistance. *J Am Soc Nephrol*.2004;15(9): 2494-501.
- Lopez-Gomez, J. M., J. M. Portoles and P. Aljama. Factors that condition the response to erythropoietin in patients on hemodialysis and their relation to mortality. *Kidney Int Suppl*.2008;(111): S75-81.
- Ly, J., R. Marticorena and S. Donnelly. Red blood cell survival in chronic renal failure. *Am J Kidney Dis*.2004;44(4): 715-9.
- Macdougall, I. C. Recent advances in erythropoietic agents in renal anemia. *Semin Nephrol*.2006;26(4): 313-8.
- Macdougall, I. C. and K. U. Eckardt. Novel strategies for stimulating erythropoiesis and potential new treatments for anaemia. *Lancet*.2006;368(9539): 947-53.
- Macdougall, I. C., D. Padhi and G. Jang. Pharmacology of darbepoetin alfa. *Nephrol Dial Transplant*.2007;22 Suppl 4: iv2-iv9.
- Mittman, N., R. Sreedhara, R. Mushnick, J. Chattopadhyay, D. Zelmanovic, M. Vaseghi, et al. Reticulocyte hemoglobin content predicts functional iron deficiency in hemodialysis patients receiving rHuEPO. *Am J Kidney Dis*.1997;30(6): 912-22.
- Miyashita, K., A. Tojo, K. Kimura, A. Goto, M. Omata, K. Nishiyama, et al. Blood pressure response to erythropoietin injection in hemodialysis and predialysis patients. *Hypertens Res*.2004;27(2): 79-84.
- Movilli, E., G. C. Cancarini, V. Vizzardi, C. Camerini, G. Brunori, S. Cassamali, et al. Epoetin requirement does not depend on dialysis dose when  $Kt/N > 1.33$  in patients on regular dialysis treatment with cellulosic membranes and adequate iron stores. *J Nephrol*.2003;16(4): 546-51.

- Nassar, G. M., S. Fishbane and J. C. Ayus. Occult infection of old nonfunctioning arteriovenous grafts: a novel cause of erythropoietin resistance and chronic inflammation in hemodialysis patients. *Kidney Int Suppl.* 2002;(80): 49-54.
- Okuyay, G. U., S. Inal, K. Onec, R. E. Er, O. Pasaoglu, H. Pasaoglu, et al. Neutrophil to lymphocyte ratio in evaluation of inflammation in patients with chronic kidney disease. *Ren Fail.* 2013;35(1): 29-36.
- Orino, K., L. Lehman, Y. Tsuji, H. Ayaki, S. V. Torti and F. M. Torti. Ferritin and the response to oxidative stress. *Biochem J.* 2001;357(Pt 1): 241-7.
- Panichi, V., A. Rosati, R. Bigazzi, S. Paoletti, E. Mantuano, S. Beati, et al. Anaemia and resistance to erythropoiesis-stimulating agents as prognostic factors in haemodialysis patients: results from the RISCAVID study. *Nephrol Dial Transplant.* 2011;26(8): 2641-8.
- Parkkinen, J., L. von Bonsdorff, S. Peltonen, C. Gronhagen-Riska and K. Rosenlof. Catalytically active iron and bacterial growth in serum of haemodialysis patients after i.v. iron-saccharate administration. *Nephrol Dial Transplant.* 2000;15(11): 1827-34.
- Pfeffer, M. A., E. A. Burdmann, C. Y. Chen, M. E. Cooper, D. de Zeeuw, K. U. Eckardt, et al. A trial of darbepoetin alfa in type 2 diabetes and chronic kidney disease. *N Engl J Med.* 2009;361(21): 2019-32.
- Pickett, J. L., D. C. Theberge, W. S. Brown, S. U. Schweitzer and A. R. Nissenson. Normalizing hematocrit in dialysis patients improves brain function. *Am J Kidney Dis.* 1999;33(6): 1122-30.
- Pisoni, R. L., J. L. Bragg-Gresham, E. W. Young, T. Akizawa, Y. Asano, F. Locatelli, et al. Anemia management and outcomes from 12 countries in the Dialysis Outcomes and Practice Patterns Study (DOPPS). *Am J Kidney Dis.* 2004;44(1): 94-111.
- Popovsky, M. A. and B. J. Ransil. Long-term impact of recombinant human erythropoietin on transfusion support in patients with chronic renal failure. *Immunohematology.* 1996;12(1): 1-3.
- Quint, L., N. Casadevall and S. Giraudier. Pure red cell aplasia in patients with refractory anaemia treated with two different recombinant erythropoietins. *Br J Haematol.* 2004;124(6): 842.



- Regidor, D. L., J. D. Kopple, C. P. Kovesdy, R. D. Kilpatrick, C. J. McAllister, J. Aronovitz, et al. Associations between changes in hemoglobin and administered erythropoiesis-stimulating agent and survival in hemodialysis patients. *J Am Soc Nephrol*.2006;17(4): 1181-91.
- Roberts, T. L., G. T. Obrador, W. L. St Peter, B. J. Pereira and A. J. Collins. Relationship among catheter insertions, vascular access infections, and anemia management in hemodialysis patients. *Kidney Int*.2004;66(6): 2429-36.
- Rossert, J., N. Casadevall and K. U. Eckardt. Anti-erythropoietin antibodies and pure red cell aplasia. *J Am Soc Nephrol*.2004;15(2): 398-406.
- Sarnak, M. J. and A. S. Levey. Cardiovascular disease and chronic renal disease: a new paradigm. *Am J Kidney Dis*.2000;35(4 Suppl 1): S117-31.
- Saudan, P., G. Halabi, T. Perneger, J. B. Wasserfallen, J. P. Wauters and P. Y. Martin. ACE inhibitors or angiotensin II receptor blockers in dialysed patients and erythropoietin resistance. *J Nephrol*.2006;19(1): 91-6.
- Schiffli, H. and S. M. Lang. Folic acid deficiency modifies the haematopoietic response to recombinant human erythropoietin in maintenance dialysis patients. *Nephrol Dial Transplant*.2006;21(1): 133-7.
- Schneider, A., M. P. Schneider, H. Scharnagl, A. G. Jardine, C. Wanner and C. Drechsler. Predicting erythropoietin resistance in hemodialysis patients with type 2 diabetes. *BMC Nephrol*.2013;14: 67.
- Scortegagna, M., M. A. Morris, Y. Oktay, M. Bennett and J. A. Garcia. The HIF family member EPAS1/HIF-2alpha is required for normal hematopoiesis in mice. *Blood*.2003;102(5): 1634-40.
- Silverberg, D. S., D. Wexler, M. Blum, J. Z. Tchekiner, D. Sheps, G. Keren, 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. *Nephrol Dial Transplant*.2003;18(1): 141-6.
- Singh, A. K., L. Szczech, K. L. Tang, H. Barnhart, S. Sapp, M. Wolfson, et al. Correction of anemia with epoetin alfa in chronic kidney disease. *N Engl J Med*.2006;355(20): 2085-98.

- Solak, Y., M. I. Yilmaz, A. Sonmez, M. Saglam, E. Cakir, H. U. Unal, et al. Neutrophil to lymphocyte ratio independently predicts cardiovascular events in patients with chronic kidney disease. *Clin Exp Nephrol*.2013;17(4): 532-40.
- Solid, C. A., R. N. Foley, J. S. Gill, D. T. Gilbertson and A. J. Collins. Epoetin use and Kidney Disease Outcomes Quality Initiative hemoglobin targets in patients returning to dialysis with failed renal transplants. *Kidney Int*.2007;71(5): 425-30.
- Stenvinkel, P., O. Heimbürger, F. Paulter, U. Diczfalusy, T. Wang, L. Berglund, et al. Strong association between malnutrition, inflammation, and atherosclerosis in chronic renal failure. *Kidney Int*.1999;55(5): 1899-911.
- Stevens, P. E. and A. Levin. Evaluation and management of chronic kidney disease: synopsis of the kidney disease: improving global outcomes 2012 clinical practice guideline. *Ann Intern Med*.2013;158(11): 825-30.
- Suleymanlar, G., C. Utas, T. Arinsoy, K. Ates, B. Altun, M. R. Altiparmak, et al. A population-based survey of Chronic Renal Disease In Turkey--the CREDIT study. *Nephrol Dial Transplant*.2011;26(6): 1862-71.
- Szczzech, L. A., H. X. Barnhart, J. K. Inrig, D. N. Reddan, S. Sapp, R. M. Califf, et al. Secondary analysis of the CHOIR trial epoetin-alpha dose and achieved hemoglobin outcomes. *Kidney Int*.2008;74(6): 791-8.
- Şule Şengül, Ş. E. Renal Anemi. *Türkiye Klinikleri J Nephrol-Special Topics*.2008;2: 18-23.
- Tamhane, U. U., S. Aneja, D. Montgomery, E. K. Rogers, K. A. Eagle and H. S. Gurm. Association between admission neutrophil to lymphocyte ratio and outcomes in patients with acute coronary syndrome. *Am J Cardiol*.2008;102(6): 653-7.
- TND. Türk Nefroloji Derneği Böbrek Kayıt Sistemi Verileri. <http://www.tsn.org.tr> (son erişim tarihi 2.3.2014).
- Turkmen, K., I. Guney, F. H. Yerlikaya and H. Z. Tonbul. The relationship between neutrophil-to-lymphocyte ratio and inflammation in end-stage renal disease patients. *Ren Fail*.2012;34(2): 155-9.
- Uptodate. Erythropoietin for the anemia of chronic kidney disease in hemodialysis patients. [www.uptodate.com](http://www.uptodate.com) (son erişim tarihi 26.11.2013).
- Uptodate. Use of iron preparations in hemodialysis patients. [www.uptodate.com](http://www.uptodate.com) (son erişim tarihi 20.12.2013).

- van der Putten, K., B. Braam, K. E. Jie and C. A. Gaillard. Mechanisms of Disease: erythropoietin resistance in patients with both heart and kidney failure. *Nat Clin Pract Nephrol*.2008;4(1): 47-57.
- Vanrenterghem, Y., P. Barany, J. F. Mann, P. G. Kerr, J. Wilson, N. F. Baker, et al. Randomized trial of darbepoetin alfa for treatment of renal anemia at a reduced dose frequency compared with rHuEPO in dialysis patients. *Kidney Int*.2002;62(6): 2167-75.
- Warnecke, C., Z. Zaborowska, J. Kurreck, V. A. Erdmann, U. Frei, M. Wiesener, et al. Differentiating the functional role of hypoxia-inducible factor (HIF)-1alpha and HIF-2alpha (EPAS-1) by the use of RNA interference: erythropoietin is a HIF-2alpha target gene in Hep3B and Kelly cells. *FASEB J*.2004;18(12): 1462-4.
- Won, H. S., H. G. Kim, Y. S. Yun, E. K. Jeon, Y. H. Ko, Y. S. Kim, et al. IL-6 is an independent risk factor for resistance to erythropoiesis-stimulating agents in hemodialysis patients without iron deficiency. *Hemodial Int*.2012;16(1): 31-7.
- Yilmaz, M. I., Y. Solak, A. Covic, D. Goldsmith and M. Kanbay. Renal anemia of inflammation: the name is self-explanatory. *Blood Purif*.2011;32(3): 220-5.
- Zhang, Y., M. Thamer, K. Stefanik, J. Kaufman and D. J. Cotter. Epoetin requirements predict mortality in hemodialysis patients. *Am J Kidney Dis*.2004;44(5): 866-76.
- Zimmermann, J., S. Herrlinger, A. Pruy, T. Metzger and C. Wanner. Inflammation enhances cardiovascular risk and mortality in hemodialysis patients. *Kidney Int*.1999;55(2): 648-58.