

**T.C.**  
**ESKİŞEHİR OSMANGAZİ ÜNİVERSİTESİ**  
**TIP FAKÜLTESİ**

**KRONİK BÖBREK HASTALIĞINDA ERİTROPOİETİN**  
**KULLANIMI VE ENDOTEL DİSFONKSİYONU İLE İLİŞKİSİ**

**Dr. Tuba KİRAZ**

**İç Hastalıkları Anabilim Dalı**  
**TIPTA UZMANLIK TEZİ**

**ESKİŞEHİR**  
**2013**



**T.C.  
ESKİŞEHİR OSMANGAZİ ÜNİVERSİTESİ  
TIP FAKÜLTESİ**

**KRONİK BÖBREK HASTALIĞINDA ERİTROPOİETİN  
KULLANIMI VE ENDOTEL DİSFONKSİYONU İLE İLİŞKİSİ**

**Dr. Tuba KİRAZ**

**İç Hastalıkları Anabilim Dalı  
TIPTA UZMANLIK TEZİ**

**TEZ DANIŐMANI  
Prof. Dr. Ahmet UŐUR YALÇIN**

**ESKİŞEHİR  
2013**

## TEZ KABUL VE ONAY SAYFASI

T.C.  
ESKİŞEHİR OSMANGAZİ ÜNİVERSİTESİ  
TIP FAKÜLTESİ DEKANLIĞINA,

Dr. Tuba KİRAZ'a ait "Kronik böbrek hastalığında eritropoietin kullanımı ve endotel disfonksiyonu ile ilişkisi" adlı çalışma jürimiz İç Hastalıkları Anabilim Dalı Tıpta Uzmanlık Tezi olarak oy birliği ile kabul edilmiştir.

Tarih:26.01.2013

Jüri Başkanı Prof. Dr. Ahmet Uğur YALÇIN  
İç Hastalıkları A.D.

Üye Doç. Dr. Garip ŞAHİN  
İç Hastalıkları A.D.

Üye Doç. Dr. Olga Meltem AKAY  
İç Hastalıkları A.D.

Eskişehir Osmangazi Üniversitesi Tıp Fakültesi Fakülte Kurulu'nun .....Tarih ve ..... Sayılı Kararıyla onaylanmıştır.

Prof. Dr. Bekir YAŞAR

Dekan

## TEŞEKKÜR

Uzmanlık tezimi hazırlama süresince bana yol gösteren tez danışmanım değerli hocam Prof. Dr. Ahmet Uğur YALÇIN'a, katkılarından dolayı Doç. Dr. Olga Meltem AKAY'a, Doç. Dr. Garip ŞAHİN'e, Uzm. Dr. Gökhan. TEMİZ'e, istatistiksel değerlendirmeleri yapan Biyoistatistik Anabilim Dalı'ndan Araş. Gör. Ahmet MUSMUL' a, hematolojik değerlendirmeleri yapan Biyolog Gülcihan DEMİREL'e teşekkür ederim. Bu çalışma Eskişehir Osmangazi Üniversitesi Bilimsel Araştırma Projeleri Komisyonu tarafından desteklenmiştir.

## ÖZET

**Kiraz, T. Kronik böbrek hastalığında eritropoietin kullanımı ve endotel disfonksiyonu ile ilişkisi. Eskişehir Osmangazi Üniversitesi İç Hastalıkları A.D.**

**Tıpta Uzmanlık Tezi, Eskişehir, 2013.** Anemi; kronik böbrek hastalığının sık görülen bir komplikasyonu olup yaşam kalitesini olumsuz etkiler. Böbrek yetmezliğinde aneminin en sık nedeni eritropoietin (EPO) yetersizliğidir. Kronik böbrek yetmezliğinde (KBY) mortalitenin en önemli nedeni aterosklerotik vasküler komplikasyonlar olup endotel hasarı ile ilişkilendirilmektedir. Vasküler bütünlüğü değerlendirilmek için geliştirilmiş metodlardan biri de dolaşan endotel hücre (CEC) ve endotelyal progenitor hücre (EPC) ölçümüdür. Bu çalışmada KBY hastalarında anemi tedavisinde kullanılan EPO'nun; endotel disfonksiyonu üzerine etkisini CEC ve EPC değerlendirilerek incelemeyi amaçladık. Çalışmaya yaş ortalaması  $54.5 \pm 8.3$  olan 55 HD hastası ve  $42.1 \pm 6,0$  olan 20 sağlıklı kontrol alınmıştır. Hastalar en az son 3 aydır EPO alan ve  $Hb > 10 \text{ gr/dl}$  ( $n=20$ ), en az son 3 aydır EPO almayan ve  $Hb > 10 \text{ gr/dl}$  ( $n=20$ ),  $Hb < 10 \text{ gr/dl}$  olduğu için EPO başlanan ( $n=15$ ) olmak üzere 3 grupta değerlendirilmiştir. EPO başlanan grupta bazal, 2. hafta ve 8. hafta olmak üzere 3 kez kan değerleri incelenmiştir. Endotel hücre markerı olarak Mouse IgG2 FITC, Mouse IgG1 PE, CD105 FITC, CD34 PE, CD146 FITC, CD133 PE ve CD45 Per Cp kullanılmış ve Becton Dickinson Facs Calibur cihazında flow sitometrik olarak incelenmiştir. CD34+, CD105- hücreler; istirahat CEC, CD34+, CD105+ hücreler; aktive CEC, CD133+ hücreler; istirahat EPC, CD133+, CD146+ hücreler ise aktive EPC olarak değerlendirilmiştir. Hasta gruplarının arasında ve hastalar ile sağlıklı kontrol arasında CEC ve EPC açısından fark saptanmamıştır. 3. grupta bazal / 2. hafta ve 8. hafta CEC / EPC düzeyleri açısından farklılık gözlenmemiştir. İstirahat ve aktive CEC ile albümin arasında negatif korelasyon (sırasıyla  $r=-0,270$ ,  $p=0,046$ ;  $r=-0,312$ ,  $p=0,019$ ) saptanmıştır. EPO ile CEC / EPC arasında korelasyon saptanmamıştır. HD hastalarında terapotik dozda kullanılan EPO ile endotel bütünlüğünü değerlendirmede kullanılan CEC / EPC düzeyleri arasında ilişki saptanmamıştır. Farklı EPO dozlarının uygulandığı, CEC ve EPC miktarlarının yanısıra proliferasyon ve mobilizasyon özelliklerinin de değerlendirildiği daha uzun süreli izlemlerde EPO ile endotel disfonksiyon arasında olası ilişki saptanabilir.

**Anahtar Kelimeler:** Kronik böbrek hastalığı, anemi, eritropoietin, dolaşan endotelyal hücre

## ABSTRACT

**Kiraz, Tuba. The relationship between erythropoietin and endothelial dysfunction in chronic renal failure. Eskisehir Osmangazi University, Department of Internal Diseases Speciality in Medicine Thesis, Eskisehir, 2013.**

Anemia; is a common complication of chronic kidney disease (CKD). Most common cause of anemia in CKD is erythropoietin (EPO) deficiency. Most important cause of mortality in CKD is the atherosclerotic vascular complications and it is associated with endothelial damage. One of methods evaluating vascular integrity is the cytometric measurement of circulating endothelial cell (CEC) and endothelial progenitor cell (EPC) in peripheral blood. The aim of this study is to investigate the effects of EPO on endothelial dysfunction by evaluating CECs and EPCs. Study involves 55 HD patients the average age of is  $54.5 \pm 8.3$  and 20 healthy controls the average age of is  $42.1 \pm 6.0$ . The patients were evaluated in three groups ; first is the ones having EPO therapy at least last 3 months and  $Hb > 10 \text{ gr/dl}$  ( $n=20$ ), second; not having EPO for at least the last 3 months and  $Hb > 10 \text{ gr/dl}$  ( $n=20$ ), and third is the ones started EPO treatment during the study because  $Hb < 10 \text{ gr/dl}$  ( $n=15$ ). Blood values of the 3. group was investigated three times; basal, 2. week and 8. week . As a marker of endothelial cell, Mouse IgG2 FITC, Mouse IgG1 PE, CD105-146 FITC, CD34-133 PE and CD45 Per Cp were used and analysed as flow cytometric in device Becton Dickinson FACS Calibur. CD34 +, CD105- cells were evaluated as resting CEC; CD34 +, CD105 + cells as activated CEC; CD133 + cells as resting EPC and CD133 +, CD146 + cells as activated EPC. There was no difference in the patient groups and between the patients and healthies in CEC and EPC. In 3. group was not observed any difference in CEC/EPC levels at basal / 2. and 8. weeks. A negative correlation was identified between resting / active CEC and albumin (respectively  $r=-0,270$ ,  $p=0,046$ ;  $r=-0,312$ ,  $p=0,019$ ). There is not any correlation between EPO and CEC/EPC. Any correlation is not available between the therapeutic doses of EPO used in HD patients and CEC / EPC levels used to evaluate the endothelial integrity. The possible relationship between endothelial dysfunction and EPO can be detected through long-term follow-up by using different doses of EPO and evaluating proliferation and mobilization properties as well as the amount of CEC and EPC.

Key Words: Chronic kidney disease, anemia, erythropoietin, circulating endothelial cell

## İÇİNDEKİLER

	Sayfa
TEZ KABUL VE ONAY SAYFASI	iii
TEŞEKKÜR	iv
ÖZET	v
ABSTRACT	vi
İÇİNDEKİLER	vii
SİMGELER VE KISALTMALAR DİZİNİ	ix
ŞEKİLLER DİZİNİ	xiii
TABLolar DİZİNİ	xiv
1. GİRİŞ	1
2. GENEL BİLGİLER	3
2.1. Kronik Böbrek Hastalığı	3
2.1.1. Tanım	3
2.1.2. İnsidans ve Prevalansı	5
2.1.3. Etyoloji	7
2.1.4. Semptom ve Bulgular	8
2.2. Kronik Böbrek Hastalığında Anemi	9
2.2.1. Anemi Tanım	9
2.2.2. Böbrek Yetmezliğinde Anemi İnsidansı	9
2.2.3. Böbrek Yetmezliğinde Anemi Nedenleri	9
2.2.4. Anemi ve Kardiyovasküler Sistem Etkileri	17
2.2.5. KBH Anemisinde EPO Tedavisi	18
2.2.6. KBH Anemisinde Hedef Hemoglobin Değerleri	25
2.3. Endotel	26
2.3.1. Endotel Tanımı	26
2.3.2. Endotel Disfonksiyonunun Değerlendirilmesi	27
2.3.3. Dolaşan Endotelyal Hücre ve Endotelyal Progenitör Hücre	29
3. GEREÇ VE YÖNTEM	33
3.1. Çalışmadan Dışlanma Nedenleri	35
3.2. İstatistiksel Analiz	35



	Sayfa
4. BULGULAR	36
5. TARTIŞMA	56
6.SONUÇ VE ÖNERİLER	67
KAYNAKLAR	68

## SİMGELER VE KISALTMALAR

ACEI	Angiotensin Converting Enzyme Inhibitor
ADMA	Asymmetric Di-Methyl Arginine
Alb	Albumin
ALP	Alkaline Phosphase
ALT	Alanin TransAminase
AMI	Acute Myocardial Infarction
ApoA1	Apolipoprotein A1
ASA	Asetil Salisilik Asid
ATP	Adenosine Tri Phosphate
BFU-E	BurstForming Unit- Erythroid
BK	Beyaz Küre
BUN	Blood Urea Nitrogen
Ca	Calcium
CAM	Cell Adhesion Molecule
CBC	Complete Blood Count
CD	Cluster of Differentiation
CK	Creatine Kinase
CRP	C-Reactive Protein
CSA	Chronic Stable Angina
DM	Diabetes Mellitus
DNA	Deoxyribo Nucleic Acid
DSÖ	Dünya Sağlık Örgütü
DVT	Derin Ven Trombozu
EDTA	EthyleneDiamineTetraacetic Acid
eNOS	Endothelial Nitric Oxide Synthase
EPC	Endothelial Progenitor Cell
EPO	Eritropoietin
ERK	Extracellular signal-Regulated Kinases
ET-1	Endothelin-1
FDA	Food and Drug Administration
Fe	Ferrum (Demir)

FGF	Fibroblast Growth Factor
FMD	Flow-Mediated Dilatation
G-CSF	Granulocyte- Colony Stimulating Factor
GFH	Glomeruler Filtrasyon Hızı
GM-CSH	Granulocyte Macrophage- Colony Stimulating Factor
Hb	Hemoglobin
HbA1c	Hemoglobin A1c
HBs	Hepatit B surface
HCO <sub>3</sub>	Hydrogen Bicarbonate
HCV	Hepatit C Virus
HD	Hemodiyaliz
HDL	High-Density Lipoprotein
HIF	Hypoxia-Inducible Factor
HIV	Human Immunodeficiency Virus
HPL	Hiperlipidemi
HT	Hipertansiyon
Htc	Hematokrit
ICAM	Inter-Cellular Adhesion Molecule
IFN	Interferon
Ig	Immunglobulin
IL	Interleukin
iNOS	İnducible Nitric Oxide Synthase
I/R	İskemi/Reperfüzyon
İS	İskemik Strok
IU	International Unit
K	Potasyum
KBH	Kronik Böbrek Hastalığı
KBY	Kronik Böbrek Yetmezliği
KDIGO	Kidney Disease Improving Global Outcome
KGN	Kronik Glomerulonefrit
KKB	Kalsiyum Kanal Blokeri

KKY	Konjestif Kalp Yetmezliği
Kr	Kreatin
KtV	Klerens (of urea) Time (of hemodialysis) Volüme (of distribution of urea)
KVS	Kardiyo Vasküler Sistem
LDL	Low-Density Lipoprotein
LT4	L-tiroksin
LV	Left Ventricle
LVEF	Left Ventricle Ejection Fraction
MAPK	Mitogen-Activated Protein Kinases
MCP-1	Monocyte Chemotactic Protein-1
MDRD	Modification of Diet in Renal Disease
MPV	Mean Platelet Volume
Na	Sodyum
NHANES III	National Health and Nutrition Examination Survey
NKF	National Kidney Foundation
NOS	Nitric Oxide Synthase
NPC	Neural Progenitor Cell
NYHA	New York Heart Association
OAD	Oral Anti Diyabetik
P	Fosfor
PAF	Platelet Activating Factor
PAI-1	Plasminogen Activator Inhibitor-1
PBS	Phosphate Buffer Saline
PE	PhycoErytrin
PECAM	Platelet Endothelial Cell Adhesion Molecule
PerCp	Peridinin Chlorophyllprotein
PGI2	Prostacyclin
PI3K	Phospho Inositide 3-Kinase
PKBH	Polikistik Böbrek Hastalığı
Plt	Platelet

PPI	Proton Pompa İnhibitörü
PTE	Pulmoner Trombo Emboli
PTH	Parathormon
rHuEPO	Recombinant Human Eritropoietin
Rpm	Revolutions Per Minute
RRT	Renal Replasman Tedavisi
SDBY	Son Dönem Böbrek Yetmezliği
SKB	Sistolik Kan Basıncı
STAT3	Signal Transducer and Activator of Transcription3
SVO	Serebro Vasküler Olay
TDBK	Total Demir Bağlama Kapasitesi
TG	Trigliserit
TGF	Transforming Growth Factor
TND	Türk Nefroloji Derneği
TNF	Tumor Necrosis Factor
Tpa	Tissue Plasminogen Activator
URR	Urea Reduction Ratio
USRDS	United States Renal Data System
VCAM	Vascular Cell Adhesion Protein
VEGF	Vascular Endothelial Growth Factor
VKİ	Vücut Kitle İndeksi
Vwf	von Willebrand Factor

## ŞEKİLLER

Sayfa

2.1. Dünyada son dönem böbrek yetmezliği prevalansları	5
2.2. Türkiyede renal replasman tedavisi gören hasta sayısının yıllar içindeki değişimi	6
2.3. Türkiyede renal replasman tedavisi gören hastaların, yıllar içinde milyon nüfus başına insidans ve prevalansındaki değişimi	7
4.1. EPO başlanan grupta istirahat CEC düzeylerinin haftalara göre karşılaştırılması	46
4.2. EPO başlanan grupta aktive CEC düzeylerinin haftalara göre karşılaştırılması	46
4.3. EPO başlanan grupta istirahat EPC düzeylerinin haftalara göre karşılaştırılması	47
4.4. EPO başlanan grupta aktive EPC düzeylerinin haftalara göre karşılaştırılması	47

## TABLOLAR

	Sayfa
2.1. Kronik Böbrek Hastalığı Sınıflaması	4
2.2. Türkiye’de kronik böbrek yetmezliğinin nedenleri ve dağılımı	8
2.3. Farklı metotlara göre hastalık ve kontrol gruplarında CEC sayısı	31
2.4. CEC ve EPC arasındaki farklar	32
4.1. Grupların demografik özellikleri	36
4.2. KBY etyolojilerine göre hasta gruplarının değerlendirilmesi	37
4.3. Hasta grupları arasında HD süresi ve HD ile ilgili parametrelerin karşılaştırılması	37
4.4. Eşlik eden hastalıklar, sigara ve alkol kullanımı açısından grupların karşılaştırılması	38
4.5. Hasta gruplarında DM süresi, HT süresi, sigara kullanma süresinin karşılaştırılması	39
4.6. Hasta gruplarının kullandıkları ilaçlara göre değerlendirilmesi	39
4.7. Hasta gruplarında HD öncesi ve HD çıkışı sistolik kan basıncı değerlerinin karşılaştırılması	40
4.8. Hasta gruplarında HD öncesi ve HD çıkışı diastolik kan basıncı değerlerinin karşılaştırılması	40
4.9. Hasta grupları ve kontrol grubunun laboratuvar parametrelerinin karşılaştırılması	41
4.10. İstirahat / aktive CEC ve EPC düzeylerinin bazal değerlerinin karşılaştırılması	43
4.11. İstirahat / aktive CEC ve EPC düzeylerinin cinsiyet, yaş, sigara kullanımı, DM, HT, KAH varlığı ile karşılaştırılması	44
4.12. EPO başlanan grupta aktive / istirahat CEC ve EPC değerlerinin haftalara göre karşılaştırılması	45
4.13. EPO başlanan grupta bazı laboratuvar bulgularının zamana göre değerlendirilmesi	48
4.14. EPO başlanan grupta bazal-2-8. hafta hemoglobin düzeyleri	49
4.15. Hasta gruplarında aktive / istirahat CEC ve aktive / istirahat EPC	53

ile CRP, alb, BK, ferritin arasındaki ilişki

4.16.Hasta gruplarında HD süresi, URR, KtV, HCO<sub>3</sub> ile aktive /  
istirahat CEC ve aktive / istirahat EPC arasındaki ilişki

54



## 1. GİRİŞ

Günümüzde dünya sağlığını tehdit eden en önemli tehlikelerden biri kronik hastalıklar olup bunların arasında etkisi giderek artanlardan birisi de Kronik Böbrek Hastalığı'dır (KBH) (1). Kronik böbrek hastalığı, yüksek morbidite ve mortaliteye neden olması, bireylerin yaşam kalitesini ciddi olarak etkilemesi, yüksek tanı ve tedavi maliyeti ve topluma getirdiği yük nedeniyle ciddi bir sağlık sorunudur (2).

Ülkemizde Türk Nefroloji Derneği verilerine göre son 10 yılda son dönem böbrek yetmezliği (SDBY) insidansında 2 kat, prevelansında 5 kat artış gözlenmiştir (3). Türk Nefroloji Derneği'nin 2009 yılı raporuna göre ülkemizde 46.650 hastaya hemodiyaliz (HD), 5.418 hastaya periton diyaliz tedavisi ve 7.375 hastaya böbrek nakli uygulandığı bildirilmektedir (4).

KBH'de mortalitenin en önemli nedeni aterosklerotik vasküler komplikasyonlardır (5). Genel popülasyonla karşılaştırıldığında 45 yaş ve üzerindeki diyaliz hastalarında kardiyovasküler hastalıklara bağlı mortalite yüz kattan daha fazla artmıştır (6).

KBH'de vasküler hasar gelişiminde klasik (Framingham) risk faktörleri ve kronik böbrek yetmezliğine özgü faktörler (anemi, sekonder hiperparatiroidi gibi) rol oynamaktadır. Anemi; KBH'nin erken ve sık görülen bir komplikasyonu olup yaşam kalitesini olumsuz etkileyen en önemli nedenlerden birisidir. Pre-diyaliz hastaların yaklaşık %50sinin, diyaliz hastalarının ise %80den fazlasının anemik olduğu saptanmıştır (7).

Böbrek yetmezliğinde aneminin en sık nedeni eritropoietin (EPO) yetersizliğine bağlı azalmış eritropoezdir (8). Yaklaşık 20 yıldır kullanımda olan ve KBH anemisi tedavisinde devrim sayılabilecek bir gelişme olan EPO tedavisi; KBH'li bireylerde yaşam kalitesinin artmasını sağlamıştır.

EPO'nun; periferik vasküler dirençte artış, anjina semptomlarında azalma, miyokard iskemisinde azalma, kardiyomegalide küçülme, zihinsel ve bilişsel fonksiyonlarda artış, üremik kanama eğiliminde azalma, immün fonksiyonlarda düzelme, kan transfüzyon ihtiyacında azalma gibi fizik performansı ve yaşam kalitesini artırıcı etkileri vardır.

Pek çok sistem üzerine olan faydalı etkilerinin yanısıra EPO tedavisinin hipertansiyonun şiddetlenmesi, tromboza eğilim, hiperkalemi, hiperfosfatemi,

nadiren üre- kreatinin düzeylerinde artış, miyalji, influenza benzeri semptomlar gibi yan etkileri de mevcuttur (9,10,11).

KBH'de kardiyovasküler hastalıklara bağlı mortalitedeki artışın sebebi net olmamakla birlikte endotel hasarı ile ilişkilendirilmektedir. Endotel; damarın iç yüzünü örten endokrin, parakrin ve otokrin fonksiyonları ile vücudun en aktif ve en yaygın dokularından biridir. Endotel dokusunun başlıca fonksiyonları damar tonusunun, geçirgenliğinin düzenlenmesi, lökositlerin ve trombositlerin damar duvarına adezyonunun önlenmesi, trombosit aggregasyonunun ayarlanması ve vasküler yeniden biçimlenmedir (remodelling). Çeşitli etkenlerle bu fonksiyonların bozulması vasküler patolojiye yol açmaktadır (12,13). Klinik olarak endotel disfonksiyonu; vazospazm, trombüs oluşumu, hipertansiyon ve aterosklerozis ile sonuçlanır.

Endotel fonksiyonun ölçümü için; anjiyografide Ach infüzyonuna cevap, venöz oklüzyon pletismografi, arteryal sertliğin ölçümü, vasküler USG, endotelde üretilen moleküllerin seviyeleri kullanılmaktadır. Vasküler bütünlüğü değerlendirilmek için geliştirilmiş güncel metodlardan sıkça kullanılanlardan biri de periferik kandaki dolaşan endotel hücre (CEC ) ve endotelial progenitor hücre (EPC) ölçümüdür. CEC ve EPC kemik iliğinden kaynaklanan, vasküler hasar ve tamir sürecinde rol alan hücrelerdir. Literatür çalışmaları EPC'lerin vasküler bütünlüğün devamı ve hasar gören dokuların tamirinde rolü olduğunu göstermiştir. CEC ise vasküler hasarın ve kardiyovasküler sistem (KVS) sonuçlarının göstergesi olarak kullanılabilir. Çalışmalar CEC sayısındaki artışın endotel hasarın ciddiyeti ile korele olduğunu göstermiştir (14).

Bizim bu çalışmadaki amacımız hemodiyaliz tedavisi altındaki kronik böbrek yetmezlikli (KBY) hastalarda eritropoietin kullanımı ile endotel disfonksiyonu arasındaki ilişkiyi dolaşan endotelial hücreler aracılığıyla değerlendirmektir.

## 2. GENEL BİLGİLER

### 2.1 Kronik Böbrek Hastalığı

#### 2.1.1 Tanım

Kronik böbrek hastalığı, çeşitli hastalıklara bağlı olarak gelişen kronik, progresif ve irreversible nefron kaybı ile karakterize bir nefrolojik sendromdur. KBH'nın tanımı ve evrelerine ilişkin kılavuz 2002 yılında Ulusal Böbrek Vakfı (National Kidney Foundation, NKF) "Kidney Dialysis Outcomes Quality Initiative (KDOQI) tarafından yayınlanmıştır. 2004 yılında da Kidney Disease Improving Global Outcome (KDIGO) tartışma konferansında modifiye edilmiştir.

KBH, temelde yatan böbrek hastalığının etyolojisi ne olursa olsun en az 3 ay süren objektif böbrek hasarı ve/veya glomerüler filtrasyon hızının (GFH) 60 ml/dk/1,73 m<sup>2</sup> nin altına inmesi durumu olarak tanımlanmaktadır. Böbrek hasarına ait kanıtlar yapısal veya fonksiyonel nitelikte olabilir; bu bulgular idrar, kan testleri, görüntüleme çalışmalarından ve böbrek biyopsisinden elde edilebilir. Böbrek hasarının en sık rastlanan ve kolayca saptanabilen göstergesi proteinürüdür (3).

Son yıllarda yayınlanan kılavuzlarda serum kreatinin düzeylerindeki hafif artış, kreatinin klirens (CrCl) değerinde hafif azalma ve/veya albüminüri varlığına dayanarak KBH tanısı konulmasının önemi vurgulanmıştır. Böbrek fonksiyon düzeyini değerlendirmek için tek başına serum kreatinin konsantrasyonu değerlendirilmemelidir. Çünkü özellikle yaşlılarda böbrek yetmezliğinin olduğundan daha az tanı almasına neden olunabilir. Cockcroft-Gault formülü veya MDRD formülü kullanılarak glomerüler filtrasyon hızı hesaplamaları yapılabilir. MDRD formülü ile CrCl ölçümü internet üzerinden veya özel ölçüm aletleri ile yapılabilmektedir (15). 24 saatlik idrar toplama güçlüğü nedeniyle 24 saatlik idrarda CrCl ölçümü daha az kullanılmaktadır.

#### Cockcroft-Gault Formülü

$$\text{Kreatinin Klirensi (ml/dk)} = \frac{(140 - \text{yaş}) \times \text{Ağırlık} \times (0.85 \text{ kadınlarda})}{72 \times \text{S.Kr.}}$$

KBH hesaplanan GFH'ye göre evrelendirilmiştir:

Evre 1: GFH'in iyi korunduğu ancak proteinürisi/albuminürisi olan hasta veya böbrek görüntülemesinde değişikliklerin bulunduğu durumlardır (GFH >90mL/dk/1.73 m<sup>2</sup>).

Evre II: Böbrek hasarı ile birlikte azalmış GFH' nin bulunması (60-89 mL/dk/1.73 m<sup>2</sup>) durumudur.

Evre III: GFH'de orta derecede azalma (59-30 mL/dk/1.73 m<sup>2</sup>)

Evre IV: Ciddi GFH azalması (29-15 mL/dk/1.73 m<sup>2</sup>)

Evre V: Böbrek yetmezliği aşaması olup GFH 15 mL/dk/1.73 m<sup>2</sup> nin altına indiği, renal replasman tedavisinin gerekli olduğu evredir.

Tablo 2.1. Kronik Böbrek Hastalığı Sınıflaması.

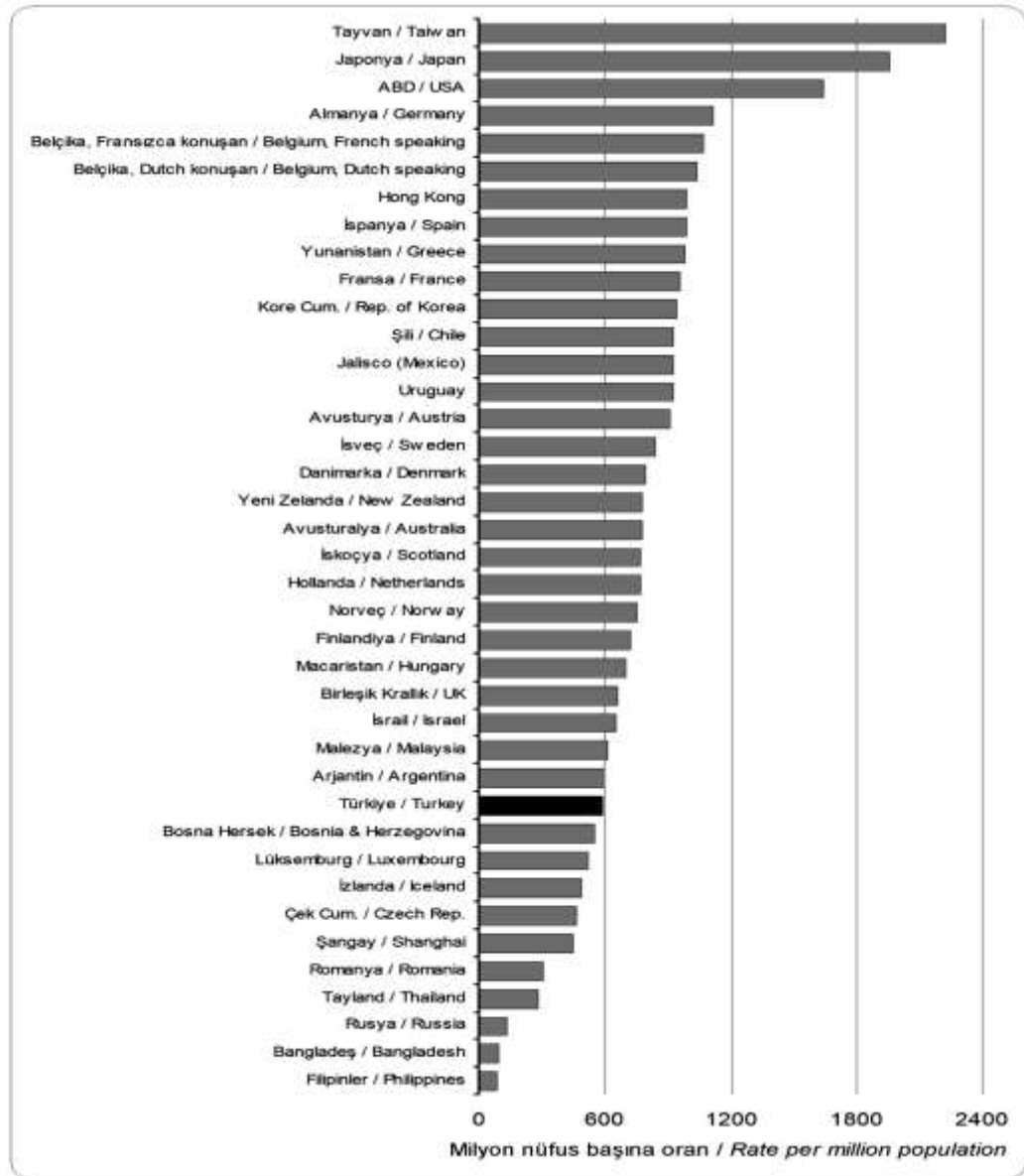
Evre	Tanım	GFH (ml/dk/1.73 m <sup>2</sup> )	Prevelans (%) (Genel toplum)	Prevelans (%) (KBH da)
1	Böbrek hasarı var (Normal veya artmış GFH ile birlikte)	≥90	3.3	64.3
2	Hafif GFH azalması	60-89	3.0	31.2
3	Orta GFH azalması	30-59	4.3	4.3
4	Ağır GFH azalması	15-29	0.2	0.2
5	SDBY	<15	0.1	0.2

KBH evrelerinin böbrek fonksiyonlarına göre tanımlanması hastaların değerlendirilmesinde önemli kolaylıklar sağlamaktadır (16).

### 2.1.2 İnsidans ve Prevalansı

3. Ulusal Sağlık Ve Beslenme Değerlendirme Araştırma (NHANES III) sonuçları Amerika'da KBH prevalansını %10.8 (yaklaşık 19.2 milyon) olarak belirlemiştir (17).

Son dönem böbrek yetmezliği tüm dünya üzerinde farklı prevalanslar göstermektedir (Şekil 2.1).

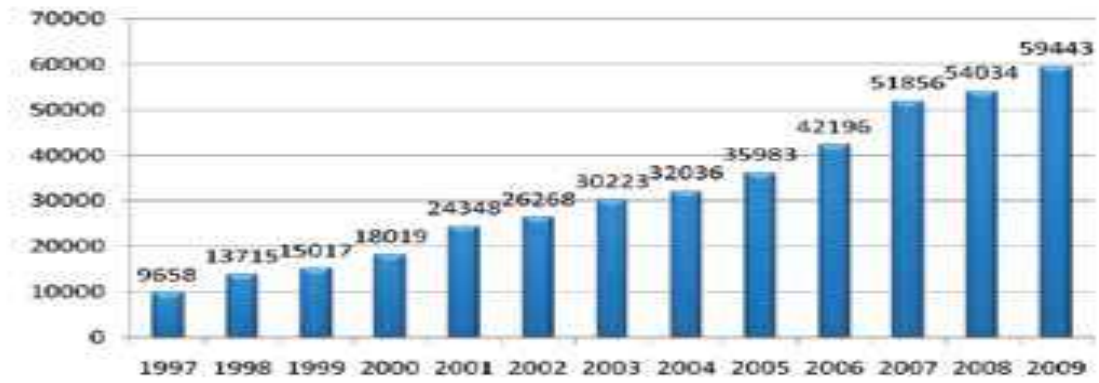


\*USRDS 2009: United States renal data system 2009

Şekil 2.1. Dünyadaki son dönem böbrek yetmezliği prevalansları

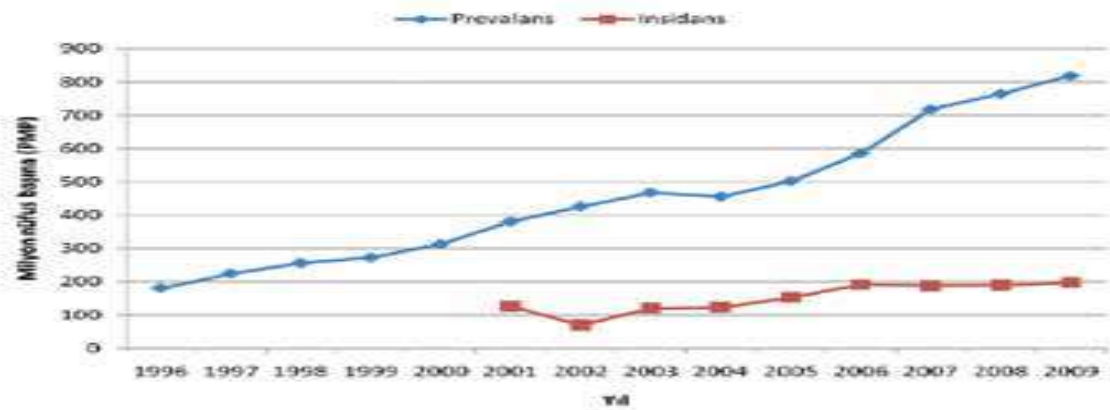
Ülkemizde SDBY prevalansı diğer ülkelere kıyasla oldukça düşüktür. Bunun nedeninin veri toplamadaki yetersizlik olduğu bilinmektedir (18).

Ülkemizde de renal replasman tedavisi (RRT) gören hasta sayısı hızla artmaktadır. 1990 yılından beri Türkiye’de diyaliz ve transplanstasyon kayıtları Türk Nefroloji Derneği (TND) tarafından toplanmakta ve her yıl kitapçık halinde yayınlanmaktadır. 2008 yıl sonu itibariyle düzenli hemodiyaliz tedavisinde olan hasta sayısı 46659, düzenli periton diyaliz tedavisinde olan hasta sayısı 6109 ve böbrek transplantasyonu ile yaşayan hasta sayısı 7824 olarak bildirilmiştir. (TND registry raporu 2008). 2009 yıl sonu itibariyle 59443 hastanın renal replasman tedavisi aldığı tespit edilmiştir. Renal replasman tedavisi alan hastaların sayısında artış eğilimi devam etmektedir (Şekil 2.2).



Şekil 2.2. Türkiyede renal replasman tedavisi gören hasta sayısının yıllar içindeki değişimi

Prevalans milyon nüfus başına 819, insidans ise milyon nüfus başına 197 olarak hesaplanmıştır (19). Prevalans ve insidansın yıllar içindeki seyri Şekil 2.3’de görülmektedir.



Şekil 2 .3. Türkiyede renal replasman tedavisi gören hastaların, yıllar içinde milyon nüfus başına insidans ve prevalansındaki değişimi

### 2.1.3 Etyoloji

KBY yatkınlığı, gelişimi ve ilerlemesini etkileyen bir dizi risk faktörü mevcuttur. Bazı gen değişiklikleri / polimorfizmi (renin- anjiyotensin sistemi, nitrik oksit sentetaz, kallikrein, kompleman faktörleri ve immunoglobulin), ırksal faktörler (Afrikalı Amerikalılarda daha sık), maternal-fetal faktörlerin ( malnutrasyon, düşük doğum ağırlığı) KBY'ye yatkınlık oluşturduğu ileri sürülmektedir (20,21).

KBY'nin altında yatan etyolojisine bakıldığında farklı hastalık gruplarıyla karşılaşılır. Bu nedenlerin sıklığı ülkelere göre değişmekle birlikte genel olarak en sık nedenler diyabet, hipertansiyon ve glomerülonefritlerdir. KBY'nin Amerika Birleşik Devletlerindeki en sık rastlanan iki nedeni, diyabetik nefropati ve hipertansiyondur. Buna karşın az gelişmiş ülkelerin çoğunda glomerülonefritler ve pyelonefrit/intertisyel nefritler, KBY'nin en önemli nedenleridir. Ülkemizde ise son yıllarda yapılan çalışmalar sonucunda Türk Nefroloji Derneğinin 2004 yılında hazırladığı raporda, KBY'li olguların %18'inde etyolojinin belirsiz olduğu, önde gelen belirli nedenler arasında sırasıyla diyabetik nefropati, hipertansiyon, kronik glomerülonefritler ve kronik pyelonefrit/intertisyel nefritin bulunduğu saptanmıştır. KBY'nin ülkemizdeki nedenleri Tablo-2.2'de özetlenmiştir (22).

Tablo2.2. Türkiye’de kronik böbrek yetmezliğinin nedenleri ve dağılımı

Hastalık	Hastalık yüzdesi (%)
Diyabet	23.1
Hipertansiyon	19.8
Kronik glomerülonefrit	16.3
Ürolojik hastalıklar	5.7
Polikistik böbrek hastalığı	5.3
Kronik intertisyel nefrit	4.9
Diğer nedenler	6.6
Etyolojisi bilinmeyen	18.3

#### 2.1.4.Semptom ve Bulgular

Kronik böbrek hastalığının semptomları yavaş gelişir ve nonspesifiktir. Böbrek yetmezliği ilerleyip GFH < 10-15 ml/dk oluncaya kadar asemptomatik seyreder. Hastalarda KBH’a bağlı halsizlik, güçsüzlük ve yorgunluk vardır. Anoreksi, bulantı, kusma, ağızda metalik tat ve hıçkırık gibi gastrointestinal belirtiler sık görülür. İritabilite, konsantrasyonda bozulma, uykusuzluk, hafızada bozulma, huzursuz bacak ve ani kramplar nörolojik olarak görülen problemlerdir. Kaşıntı şikayeti sıktır ve tedavisi zordur. Üremi ilerlerse, libidoda azalma, menstrüel bozukluklar, perikardite bağlı göğüs ağrısı, parestezi gelişebilir. Renal atılım kötüleştikçe, böbrekten elimine edilen ilaçlara bağlı ilaç toksisitesi ortaya çıkabilir. Fizik muayenede kronik hasta görünümü vardır, hipertansiyon sıktır, ciltte sararma dikkati çeker. Üremiye bağlı nefeste balık kokusu vardır. Kardiyopulmoner bulgular olarak raller, kardiyomegali, ödem ve perikardiyal sürtünme ortaya çıkar. Mental durum değişkenlik gösterir. Konsantrasyonda azalma, konfüzyon, stupor ve koma görülebilir (23).



## 2.2. Kronik Böbrek Hastalığında Anemi

### 2.2.1. Anemi Tanım

Anemi, kronik böbrek yetmezliği olan hastalarda yaşam kalitesini olumsuz etkileyen en önemli nedenlerden birisidir. Dünya Sağlık Örgütü (DSÖ) tanımına göre anemi; hemoglobinin (Hb) erkekler ve postmenopozal kadınlarda 13 gr/dl, premenopozal kadınlarda ise 12 gr/dl altında olmasıdır (24).

### 2.2.2. Böbrek Yetmezliğinde Anemi İnsidansı

Kronik böbrek hastalarında anemi yaygın olarak karşılaşılan bir problemdir ve GFH'nın düşmesiyle birlikte anemi sıklığı da artış gösterir (25). Glomerüler filtrasyon hızı 25-30 ml/dk'nin altında olan hastaların %90'ına yakınında anemi görüldüğü ve çoğunda hemoglobinin 10 gr/d'nin altında olduğu belirtilmiştir (26).

### 2.2.3. Böbrek Yetmezliğinde Anemi Nedenleri

Eritropoetin yetersizliği

Demir eksikliği

Hemoliz

Üremik toksinler

Yetersiz diyaliz

Kanama

Alüminyum birikimi

Hiperparatiroidi

Folik asit eksikliği

#### Eritropoetin Yetersizliği

Böbrek yetmezliğinde aneminin birçok nedeni vardır; ancak en sık nedeni Eritropoetin (EPO) yetersizliğine bağlı azalmış eritropoetindir. İlerleyici kronik böbrek yetmezliği olan hastalarda kreatinin klirensi 25 ml/dk/1.73m<sup>2</sup>'nin altına indiğinde anemi belirginleşir. Renal kaynaklı olmayan anemilerde hemoglobin düzeyleri ile EPO düzeyleri arasında ters bir orantı varken, KBH'na bağlı anemide hemoglobin

düzeinin düşüklüğüne rağmen EPO düzeylerinde düşüklük tespit edilir. Buna, EPO üreten hücrelerin hasara uğraması, transformasyona uğrayarak hormon yapma yeteneklerini kaybetmeleri, oksijene duyarlı EPO üretimini sağlayan sistemin KBY'de çok daha az duyarlı oluşu, immünomodülatör sitokinler (IL-1, IL-6, TNF $\alpha$ ,  $\gamma$ -IFN), tübüler fonksiyonların azalması, eritrosit süspansiyonu transfüzyonları nedeniyle endojen EPO'nun baskılanması yol açabilir (27).

EPO kemik iliğindeki eritrositer serinin öncü hücreleri üzerindeki spesifik reseptörlerine bağlandığında bu hücrelerin proliferasyon, diferansiyasyon ve matür eritrosit haline gelmesini hızlandırır. Dolaşımdaki EPO'nun yaklaşık %90'ının böbrekler tarafından üretilmesi nedeniyle böbrekler eritropoez sürecinde çok önemli bir rol oynamaktadır. Araştırmalar böbrekte EPO'nun, peritübüler alandaki fibroblast benzeri interstisyel hücrelerce üretildiğini düşündürmektedir (28).

Tipik olarak EPO, böbrekteki peritübüler kapiller endotel hücrelerinde total oksijen taşıma kapasitesini ölçen bir feedback mekanizmasına göre üretilir. Hipoksi inducible factor (hipoksiyle salınan faktör) (HIF), böbrekte ve diğer dokularda üretilen ve hipoksi veya anemi sonucu dokuya taşınan oksijenin azaldığı durumlarda spontan yıkılımı engellenen bir maddedir. HIF'in devamlı ortamda bulunması hücrede sinyal iletimine sebep olarak EPO'nun sentezlenmesini sağlar. Bu sebeple anemi varlığında genelde cevap EPO üretiminin artmasıdır. Daha sonra EPO kemik iliğinde özellikle burst-forming unit (BFU-E) ve colony-forming unit (CFU-E) olmak üzere eritroid öncül hücrelerindeki reseptörlere bağlanır. EPO varlığında bu eritroid öncülleri retikülositlere ve kırmızı kan hücrelerine farklılaşır. EPO'nun olmadığı durumlarda ise pre-programmed 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.

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 hücrelerinin erken apoptozu kırmızı kan hücrelerinin oluşumuna giden süreci durdurur. İnflamatuvar sitokinlerin hepsidin üretimini de arttırdıkları bulunmuştur. Hepsidin son dönemlerde karaciğerde keşfedilen bir peptid olup eritroblasta yerleştirilecek kullanılabilir demir miktarını azaltarak kırmızı kan hücresi üretimini azaltır (29).

### **Demir Eksikliği**

KBH'de demir eksikliğinin başlıca nedenleri daha az demir içeren dūřuk proteinli diyetler, demir emilimini azaltan fosfor bağlayıcı ilaçlar, laboratuvar incelemeleri için sık ve fazla kan alınması ve gizli kanamalardır (28). Hasta HD'e başladığında bunlara ek olarak iđne girişim yerlerinden kanama, diyalizörde kan kalması gibi nedenlerle demir ihtiyacı daha da artarak demir eksikliği belirginleşir. Hastalara EPO başlandığında ise demir kullanımı çok hızlı olacağından mevcut demir eksikliği daha belirgin hale gelmektedir.

### **Hemoliz**

Hemodiyalize bağlı gelişen hemoliz nedenleri; dializat sıvısının bakır, çinko,nitrat, kloramin gibi okside edici ajanlarla kontaminasyonu, dializör ve su arıtma sistemleri dezenfekte etmek için kullanılan formaldehid gibi indirgeyici ajanlar, hipotonik dializat gibi osmolar hasar, 42 derecenin üzerinde dializat kullanımı, tıklalı kan pompası, arteriel line kollapsı, bükülmüş hemodiyaliz borularından kaynaklanan mekanik travma (30) ve diyaliz başlangıcındaki aşırı üremidir (31).

### **Üremik Toksinler**

Üremik toksinler protein metabolizması sonucu oluşur. Avrupa Üremik Toksin alışma Grubu üremik toksinler olarak kabul edilen 90 tane bileşik tanımlamıştır. Bunlardan altmış sekiz tanesinin molekül ağırlığı <500 Dalton, oniki tanesinin >12,000 Dalton ve 10 tanesinin molekül ağırlığı 500 ile 12,000 Dalton arasındadır. Bunlardan yirmi beş tanesi (%28) proteine bağlı bulunmaktadır. Parathormon, üre, siyanat bileşikleri, guanidinler (guanidin, guanidinosüksinik asid, guanidinoasetik asid ), aromatik bileşikler ( fenolik asid, indol, aromatik aminler), poliaminler, amonyak, nükleik asid deriveleri (ürik asid, siklik adenzin monofosfat), oksalik asid, asimetrik dimetilarginin, homosistein üremik toksinlerden bazılarıdır.

Üremik toksinler; kemik iliğinde eritrosit üretimini engeller, gastro-intestinal sistemden demir emilimini azaltır ve ayrıca dolaşımdaki eritrosit ömürlerinin

kısalmasına neden olur. Kırmızı kan hücrelerinin normal ömrü 120 gün iken KBH hastalarında 60-90 güne düştüğü gösterilmiştir. KBH olmayan hastalarda kemik iliğinin azalmış eritrosit ömrüne cevaben kırmızı kan hücresi üretimini artırma kapasitesi vardır ancak KBH olan hastalarda EPO eksikliğine bağlı olarak bu cevap silikleşmiştir. Aneminin diyalize başlandıktan sonra düzeldiği göz önüne alındığında, üremik toksinlerin devam eden apoptoza katkısı olduğu düşünülmüştür. Yeterli diyalizle Hb seviyelerinin artması ve gereken eritropoez uyarıcı ajan dozunun azalması, bazı prospektif ve gözleme dayalı çalışmalarda gösterilmiştir (32,33).

### **Yetersiz Diyaliz**

Hemodiyaliz yeterliliği seans sayısı, seans süresi, dializör ve dializatın uygunluğu, antikoagülasyonun etkinliği ile ilişkilidir. Hemodiyaliz yeterliliği klinik özellikler, biyokimyasal belirteçler ve kinetik ölçümlerle değerlendirilir. Klinik olarak hastanın fiziksel ve ruhsal açıdan kendini iyi hissetmesi ve iyi görünmesi, nutrisyonel durumunun yeterli olması, tansiyonunun kontrol altında olması, volüm kontrolünün sağlanması (hastanın kuru ağırlığında olması) ve üremik semptomlarının olmaması önemlidir. Biyokimyasal olarak albumin, kan üre azotu, kreatinin, kolesterol, potasyum, fosfor, kalsiyum, alkalen fosfataz, parathormon gibi belirteçler değerlendirilir. Kinetik göstergeler ise  $Kt/V$  ( $K$ = üre klirensi,  $t$ = diyaliz süresi,  $V$ = üre dağılım hacmi), kreatinin klerensi, solüt klerensi, üre azalma oranı (URR)' dir. KDOQI diyaliz yeterliliği için standart olarak 1.2  $Kt/V$  benimsemiştir, URR' nin % 65 üstü olması istenmektedir (34). Bu ölçütler sonucu yetersiz olarak değerlendirilen diyaliz aneminin derinleşmesine katkıda bulunur.

### **Kanama**

KBH'li hastalarda üremik toksinlerin neden olduğu trombosit-endotel (adezyon), trombosit-trombosit (agregasyon) etkileşiminde bozulma, von Willebrand Faktör (vWF) anormallikleri, damar yapısında meydana gelen anormallikler, antiplatelet ilaçlar ve hemodiyaliz sırasında kullanılan heparinin etkisiyle KBH'lı hastalarda çoğunlukla kanamaya eğilimli bir durum ortaya çıkar. Kanama nedeniyle gelişen demir kaybı KBH'lı hastalarda anemiye katkıda bulunur.

### **Alüminyum Birikimi**

Alüminyum yerkabuğunun yaklaşık %8'ini oluşturan son derece önemli bir metaldir (35). Yumuşak ve hafif, amfoter ve aktif olması, yüksek elektrik ve ısı iletkenliği, ömrünün uzunluğu, dış etkenlere (korozyon vb.) ve değişik iklim şartlarına karşı dayanıklılığı, kolay şekillendirilebilmesi, düşük maliyetleri ve teknolojik açıdan ürün çeşitliliği alüminyumun önemli özellikleridir (36).

Alüminyumun tıpta da kullanım alanı geniştir. Alüminyum fosfat ve alüminyum hidroksit gibi alüminyum tuzları humoral immün yanıtı uyararak antijene verilen antikor cevabını artırmaktadır (37). Alüminyum karbonat, alüminyum hidroksit içeren fosfor bağlayıcı ilaçların en sık kullanım alanı kısa süreli hiperfosfatemi tedavisidir (38). Alüminyum hidroksit içeren antiasitler, peptik ülseri olan hastaların tedavisinde de kullanılmaktadır (39). Hemodiyaliz solüsyonlarının içeriğinde alüminyum yer alır.

Alüminyumun büyük bir kısmı kemik ve akciğer olmak üzere çeşitli dokularda depolanır, fazlası da böbrek yolu ile atılır. Vücuttaki alüminyum fazlası oksidatif strese neden olur. Alüminyumun beyin hücrelerinde birikimi alzheimer, parkinson, amiotrofik lateral sklerozis gibi nöronal hastalıklara; uzun süreli alüminyum içeren antiasit kullanımı ise kemiklerde birikerek adinamik kemik hastalığına; hemoglobin sentezini inhibe ederek anemiye neden olmaktadır. Alüminyum demir metabolizmasında olduğu gibi transferrinle taşınır, desferrioksaminle de şelasyona uğrar (40). Alüminyum; karaciğer ve bağırsaklarda demir depolarını azaltarak Hb sentezini inhibe etmek suretiyle anemiye sebep olur; hipokrom mikrositer anemi gelişir. Alüminyum birikimine bağlı anemide desferrioksamine kullanılır.

### **Hiperparatiroidi**

Paratiroid hormon (PTH) direkt veya indirekt olarak intraselluler Ca konsantrasyonunu arttıran üremik bir toksin olup, bunun sonucunda nöropati, anemi, immundisfonksiyon, kardiyomiyopati, bozulmuş vasküler reaktivite, dislipidemi ve glukoz intoleransı gibi ciddi klinik sonuçlardan sorumludur.

Primer hiperparatiroidinin olası bir komplikasyonu olarak anemi uzun süre önce tanımlanmış olup paratiroidektomi sonrası düzeldiği görülmüştür. Anemi ve paratiroid hormon arasındaki olası bağlantı kalsitriol eksikliği nedeniyle eritropoezde azalma ve PTH'nin doğrudan veya dolaylı etkileriyle EPO salınımı, eritrosit üretimi, yaşam süresi ve kaybı arasındaki ilişkidir (41).

Üremideki anemi varlığına PTH en az üç yolla katkıda bulunur. Bunlar; eritropoez inhibisyonu, eritrosit ömrünün kısalması ve kemik iliği fibrozisidir. Olası bir dördüncü mekanizma ise PTH'nin trombositler üzerine etkisidir.

Normal böbrek fonksiyonu olanlarda hiperparatiroidi anemiyi indükleyebildiğine göre KBY'ye sekonder hiperparatiroidi hastalarında çok daha yüksek saptanan paratiroid hormon seviyelerinin üremik hastalardaki anemi üzerinde daha olumsuz bir etkisinin olması beklenir. Gerçekten de KBY olan hastalarda görülen eritropoetin direncinin olası nedenleri arasında hiperparatiroidi sıklıkla yer alır (42).

Kemik iliğindeki eritropoetik hücreler kalsitriol reseptörleri içerir ve kalsitriol eritroid progenitor hücrelerin proliferasyonu ve maturasyonunu indükler. Hiperparatiroidi nedenlerinden biri olan kalsitriol eksikliğinde eritropoez bozulabilir (43). Meytes ve arkadaşları parathormonun burst-forming units-erythroid (BFU-E) inhibisyonu ile eritropoezi önlediğini fare kemik iliğinde in vitro olarak göstermiş ve uygun dozda EPO ile parathormonun bu inhibitör etkisinin üstesinden gelinebileceğini belirtmiştir (44).

Üremik hastalarda yapılan birçok çalışmada ciddi hiperparatiroidizmin major özelliklerinden olan kemik iliği fibrozisinin gösterilmiş olması eritropoez baskılanmasıyla hiperparatiroidi arasındaki ilişkiye dair hipotezi destekler (45).

Bir başka olasılık PTH ile endojen eritropoetin üretimi arasındaki olumsuz etkileşimdir. Uren ve arkadaşları cerrahi paratiroidektomiden 2 hafta sonra diyaliz hastalarında ortalama eritropoetin seviyelerinde önemli miktarda artış saptamıştır (46). Bogin ve arkadaşları yüksek konsantrasyonlarda PTH ile insan eritrositlerini inkübe etmiş ve eritrosit osmotik frajilitesinde artış saptamıştır (47). Wu ve arkadaşları diyaliz hastalarında intakt PTH kan düzeyi ile eritrosit frajilitesi arasında doğrudan ilişki saptamıştır (48).

Birçok çalışmada ciddi hiperparatiroidizmi olan diyaliz hastalarında aneminin düzeltilmesi için öparatiroidik olanlara göre daha yüksek dozda EPO ihtiyacı olduğu ya da hiperparatiroidinin medikal veya cerrahi düzeltilmesinden sonra anemide önemli düzelmeler olduğu gösterilmiştir (49-52).

Hiperparatiroidili hastalarda mukozal ülserlerden kaynaklanan gastrointestinal sistem kanamalarındaki artış anemi mekanizmaları arasınada yağın olarak kabul edilmektedir (53). Ayrıca hiperparatiroidili üremik hastaların gastrointestinal sistem kanamalarına eğilimlerinin daha fazla olduğu görülmüştür. En azından teorik olarak yüksek PTH konsantrasyonlarının trombosit agregasyonu üzerindeki olumsuz etkisinin kanamaya eğilim yarattığı bildirilmiştir (54).

### **Folik Asit Eksikliği**

Sağlıklı bireylerde diyetle alınan günlük 50-100 mcg folat folik asit depoları için yeterlidir. Diyetle alınan folat dolaşıma 5-metiltetrahidrofolat olarak girer. Daha fazla metilasyon için kofaktör olarak vitamin B12 ve metil alıcısı olarak homosisteine ihtiyaç vardır. Bu reaksiyon sırasında homosistein methionine dönüşür ve tetrahidrofolat oluşur. Bu reaksiyonun bozulması sonucu DNA sentezi için gereken tetrahidrofolat eksikliği gelişir. DNA sentezindeki azalma megaloblastik eritropoez ve makrositik anemi olarak karşımıza çıkar (55).

Folik asit eksikliği diyetteki alım eksikliği, emilim kusuru, gereksinim artışı ve ilaçlara bağlı olarak gelişir. Folat rezervi az olduğundan nutrisyonel folat eksikliği erken ortaya çıkan bir tablodur. Gereksinim artışına bağlı gelişen folat eksikliği grubunda gebelik, gelişme çağı, kronik hemolitik anemiler, myeloproliferatif hastalıklar, eksofoliyatif dermatit ve hipertiroidi sayılabilir. Bu hastalarda hızlı hücre proliferasyonu nedeniyle DNA sentezi artışı folik asit gereksinimini artırır. Kronik hemolitik anemilerde folat eksikliği, anemiye kemik iliği yanıtını engelleyebilir. Bazı ilaçların kullanımı sırasında serum folat düzeyleri azalmaktadır. Bunlar arasında methotreksat, trimetoprim, difenilhidantoin, karbamazepin, primidon, fenobarbital, oral kontraseptişer, sulfasalazin, sikloserin, kolestiramin, triamteren sayılmaktadır. İlaçlar, emilimi ve metabolizmayı etkileyerek folat seviyesinde azalmaya neden olur. Alkoliklerdeki megaloblastik anemi genellikle folat eksikliğinden kaynaklanır. Alkoliklerde folatın alımı, emilimi, karaciğerde depolanması azalır, enterohepatik

dolaşımı bozulur ve idrarla folat kaybı artar. Tropikal sprue ve çölyak hastalığında da folat emilimi bozulur. Emilim kusuruna yol açan diğer barsak hastalıkları arasında rejyonel enterit, Whipple hastalığı, barsak rezeksiyonları, amiloidoz, ince barsağın lösemik infiltrasyonu, skleroderma ve diabetes mellitus sayılabilir.

Folat eksikliği laboratuvar bulgularında, tipik megaloblastik anemi bulguları görülür. Serum folat düzeyleri (<3 ng/ml) ve eritrosit folat düzeyleri normalin altındadır. Uzun dönemde folat eksikliğine rağmen tetkikten önceki birkaç gün içinde folik asit alınmış ise serum folat seviyesi normal bulunabilir. Eritrosit folat düzeyleri ise tetkikten önceki 2-3 aylık süre ile ilgili eksikliği, serum folat düzeyine göre daha iyi yansıtır. Buna karşılık hızla gelişen folat eksikliğinde eritrosit folatı normal bulunabilir. Tedavide oral 1 mg/gün folik asit verilir. Malabsorbsiyonlu olgularda günlük 5 mg folik asitin oral verilmesi ile sonuç alınabilmektedir. İki-üç haftalık tedavi ile depolar dolabilir. Ancak, gereksinim devam ediyor veya eksikliğe neden olan patoloji sürekli ise idame tedaviye gerek vardır. İdame dozu 0.25-0.50 mg/gün'dür (56).

Folik asit suda eriyen bir vitamin olduğu için diyaliz sırasında kaybı artar. Çalışmalar haftada 2 mg folat replasmanının diyaliz hastalarındaki folat dengesini sağlamada yeterli olduğunu göstermiştir. Ancak bazı çalışmalar diyaliz hastalarında normal folat dengesini sağlamak için rutin folat replasmanına ihtiyaç olmadığını, diyalizde folat kaybının üriner atılıma göre daha fazla olmasına rağmen 60 gram / gün proteinli diyet alan bir hastada bu kaybın kolaylıkla karşılandığını bu nedenle belirgin folat eksikliği olan hastaların dışında folat replasmanının eritropoez üzerinde katkısı olmadığını belirtmiştir (42,57-59). Ancak folat toksisitesinin olmaması ve desteğinin olası yararı göz önüne alındığında birçok diyaliz merkezi hemodiyaliz hastalarına rutin 1-5 mg/gün folik asit replasmanı yapmaktadır.

Folat metabolizmasındaki bazı bozukluklar hemodiyaliz uygulanan KBH'larına özgü gibi gözükmektedir. Renal yetmezlikte folatın hücre içi transportunun değiştiği 1970'lerden beri bilinmektedir (60). Diyaliz hastalarında serum folat konsantrasyonunun doku folat depolarına kıyasla orantısız bir şekilde yükseldiği görülmüştür. Bu nedenle diyaliz hastalarında folat depolarının ölçülmesi önemlidir. Serum folatı diyetle alınan güncel folat miktarını yansıtmakta olup doku folat depolarına dair bilgi vermez. Eritrosit içi folat değerlendirildiğinde diyaliz



hastalarında folat eksikliği insidansının bilinenden daha fazla olduğu görülmüştür (61).

#### 2.2.4. Anemi ve Kardiyovasküler Sistem Etkileri

Anemi periferik vasküler rezistansta ve plazma vizkositesinde düşüşle sonuçlanırken, venöz dönüşte artışa neden olur. Oksijen içeriği düşük hemoglobinin kalp hızı ve vasküler tonüste artışa neden olur. Bunlara bağlı olarak kardiyak output artışı ve nihayetinde arteryel volüm ve sol ventrikül kitle artışı gerçekleşir. Bu olayların sonucu olarak sol ventrikül hipertrofisi, arteryel hipertrofi ve aterosklerozis gelişir. Anemi sıklığı ve ciddiyeti kalp yetersizliği ciddiyetinin artmasıyla paralellik göstermektedir. Ortalama hemoglobin düzeyi New York Heart Association (NYHA) sınıf II hastalarda 13.6 gr/dl iken, sınıf IV hastalarda 10.9 gr/dl'ye düşmektedir (62). Hafif ve orta derecedeki aneminin normal kardiyovasküler sistem üzerinde hissedilebilir bir etkisi yoktur. Daha şiddetli anemi ise yüksek debiye bağlı yapısal değişikliğe neden olur. Kalp debisinde artış, sistemik dirençte azalma, miyokard hipertrofisi ve fibrozis sıklıkla anemiye eşlik eder (63). Kronik kalp yetersizliğinde önemli bir morbidite nedeni olan egzersiz intoleransı anemi varlığında belirginleşmektedir (64). Framingham çalışmasında aneminin semptomatik kalp yetersizliği için önemli bir risk faktörü olduğu belirtilmiştir (65).

Kalp yetersizliğinde aneminin kardiyovasküler sisteme etkileri (66).

Kalp hızı	Artar
Kalp boşluklarında genişleme	+
Sol ventrikül hipertrofisi	+
Pulmoner kapiller kama basıncı	Artar
Beyin natriüretik peptid	Artar
Sistolik kalp yetersizliği	+
Diyastolik kalp yetersizliği	+
Kan basıncı	Düşer

Hemoglobindeki her 1 gr/dl'lik düşüş kalp yetmezliği riskini % 25, ekokardiyografik olarak tespit edilmiş sol ventrikül hipertrofisini % 42 ve ölüm riskini % 14 arttırmaktadır (67-69).

Aneminin EPO ile düzeltilmesi sol ventrikül kitle indeksinin % 10-30 oranında gerilemesine neden olur (70,71). Egzersiz nedeniyle gelişen kardiyak iskemi de anemi tedavisi ile düzelir (72).

### 2.2.5. KBH Anemisinde EPO Tedavisi

Üremideki aneminin başlıca nedeni renal parankim kaybı sonucu EPO yapım azlığına bağlı yetersiz eritropoetindir (73).

Eritropoietin; moleküler ağırlığı 30.400 dalton olan, 166 aminoasitli, glikoprotein kısmı fazla olan bir alfa globulindir. Dolaşımdaki olgun hormon 165 aminoasitten ibarettir. Eritropoietinin dolaşımdaki yarı ömrü 5-6 saattir (74). Rekombinant EPO (rHuEPO) intravenöz yolla verildiğinde kanda maksimuma ulaşma süresi  $4\pm 0.5$  saat, yarılanma zamanı ise 8 saattir. Subcutan reHuEPO uygulamasında ise maksimuma ulaşma süresi 11 saat, yarılanma zamanı ise 24 saattir. EPO'nun %90-95'i böbrekte, %5-10'u karaciğerde sentezlenir (75).

EPO geni 7 kromozomda (7q21) yer alır. Kandaki normal seviyesi 4 -48 U/ml arasındadır (76).

EPO'nun hematopoez dışında; angiogenez, beyin ve kalp hasarındaki vücut yanıtı, anti- inflamatuvar etki, immun sistem modülasyonu ve yara iyileşmesi gibi süreçlerde rol aldığı bilinmektedir. Birçok extra-renal dokuda da EPO ekspresyonu saptanmış olup bu dokular; astrositler, nöronlar, süt bezleri, plasental trofoblastlar, kadın genital traktı, erkek üreme organları, kemik iliği makrofaj ve eritoid progenitor hücreleridir. Beyin, retina, kalp, düz kas hücreleri ve endoteldeki EPO ekspresyonu endojen EPO' nun non- hematopoetik dokulardaki biyolojik fonksiyonlarının anlaşılması ve doku hasarında eksojen EPO'nun organ fonksiyonu ve hücre sel yanıtındaki rolünün tanınmasını sağlamıştır (77).

Endojen EPO sinyalizasyonu; erken embriyonal nöral gelişim için gereklidir ve erişkinlerdeki nörogenez ile nöron surveyine katkıda bulunur (78). EPO'nun nöral progenitor hücre (NPC) farklılaşmasını düzenlediği ve NPC'ler olgun nöronlara farklılaştığında EPO reseptör düzeylerinin down-regüle olduğu bulunmuştur (79). Nöron surveyindeki etkisine ilave olarak endojen EPO sinyalizasyonunun periferal nöropati patogenezindeki aksonal hasar ve akson dejenerasyonuna karşı koruyucu rol oynadığı saptanmıştır. Distal akson hasarlı

hayvan modellerinde yapılan çalışmalarda EPO uygulanmasının aksonal dejenerasyonu önlediği ve bunun ekstremitelerde güçsüzlüğü ile nöropatik ağrıyı azalttığı gösterilmiştir (80). Nöropatiyle ilgili yapılan diğer çalışmalarda da; deneysel diyabetik nöropati (81), periferik sinir hasarı (82), paklitaksel ve sisplatin gibi ajanların neden olduğu distal duyuşal polinöropatide (83,84) EPO'nun nöropatinin önlenmesi ve tedavisindeki rolü gösterilmiştir.

EPO'nun nöroprotektif etkilerinin mekanizmaları ve hücre içi sinyalizasyon yolu hayvan çalışmalarında araştırılmıştır. Wen ve arkadaşlarının iskemik farelerle yaptığı bir çalışmada EPO'nun nöroprotektif etkisi anti-apoptotik bir protein olan Bcl- x1'nin hipokampusda upregülasyonu ile ilişkilendirilmiştir (85).

Sinir sisteminde EPO'nun ve EPO reseptörlerinin fonksiyonel ekspresyonu gösterilmiştir. Farelerde hipokampus, kapsüla interna, korteks ve orta beyin bölgelerinde EPO varlığı saptanmıştır (86). İnsanlarda EPO ve EPO reseptörleri astrositler ve nöronlarda mevcut olup ekspresyon düzeyleri gestasyonel yaşa bağlı değişir ve doğumdan sonra üretimi azalır (87). Hipoksi beyin dokularında EPO indüksiyonunu artırır. Common carotis arter oklüzyonu yaratılan farelerde lateral ventriküle EPO infüzyonunun hipokampal nöron dejenerasyonunu ve iskemi nedeniyle öğrenme bozukluğunu önlediği saptanmıştır (88). Stroke geliştirilmiş hayvan çalışmalarında post-iskemik ilk 6 saatte uygulanan EPO'nun kan- beyin bariyerini geçerek serebral infarkt alanını ve nöronal apoptozu azalttığı görülmüştür (89,90).

Preklinik çalışmalarda EPO'nun nöroprotektif etkilerinin keşfedilmesi çeşitli nöropsikiyatrik bozukluklarda EPO'nun olası yararlarını saptamak üzere klinik araştırmaların yolunu açmıştır. Orta serebral arter iskemisi sonucu strok gelişen hastalarda yapılan randomize bir çalışmada semptom gelişmesinden sonraki 8 saat içinde intravenöz EPO verilmiş ve 1 ay içinde nörolojik fonksiyonlarda önemli ölçüde düzelme ile infarkt alanında küçülme saptanmıştır (91). EPO'nun sinaptik iletiyi geliştirmesi, beyin atrofisini önlemesi, bilişsel fonksiyonları artırması ve şizofrenik vakalarda yüksek beyin EPO reseptör ekspresyonu ile beyne artmış rekombinant EPO penetrasyonunun keşfedilmesi nöropsikiyatrik bozukluklarda EPO'nun olası yararları üzerine düşünmeye neden olmuştur. Yapılan sağlıklı gönüllü çalışmalarında EPO'nun bilişsel fonksiyonları artırdığı, hafıza üzerine olumlu etkilerde bulunduğu, duygudurum ve sözel ifadeyi geliştirdiğine dair bulgular

mevcuttur (77,92,93). Kronik şizofrenili hastalarla yapılan randomize bir klinik çalışmada 20 hastaya 3 ay boyunca 40.000 U/hafta EPO ve 19 hastaya plasebo uygulanmıştır. Plasebo ile karşılaştırıldığında EPO alan grupta bilişsel fonksiyonlarda önemli gelişmeler izlenmiş ancak fizyopatoloji ve sosyal fonksiyon parametrelerinde herhangi bir etki saptanmamış. Anlamlı bir yan etki izlenmemiş olup EPO tedavisi bir glial hasar belirteci olan serum S100B seviyesindeki azalma ile ilişkili bulunmuştur (94).

EPO'nun iskemik hasarda kardiyoprotektif etkisi birçok çalışmada gösterilmiştir. Koroner arter ligasyonu ve reperfüzyondan önce EPO uygulanması myokarddaki glikojen sentaz kinaz-3 $\beta$  ve ekstanselüler sinyal düzenleyici kinaz (ERK) fosforilasyonunda artışa neden olarak kardiyomyosit apoptozunda azalma ve global kardiyak fonksiyonda artışa neden olur (95,96). Miyokardial infarktüs (MI) hayvan modellerinde yapılan çalışmalar EPO'nun kardiyoprotektif etkisinin miyokardial neovaskülarizasyondaki artış ile ilişkili olduğunu göstermiştir (97). EPO'nun miyokardial vasküler endotelial growth faktör (VEGF) düzeyindeki artışla ilişkili olduğu saptanmıştır (98). Calvillo ve arkadaşları hipoksiye maruz kalan farelerde EPO'nun kardiyomyosit apoptozunu azalttığını ve kardiyomyosit kaybını %50 oranında önlediğini saptamıştır (95). Koroner arter ligasyonu yapılan fare modellerinde miyokard infarktüs indüksiyonu yapıldıktan sonraki 12 saat içinde sistemik EPO uygulamanın 4 hafta içinde apoptotik hücre ölümünü ve infarkt alanını önemli oranda azalttığı görülmüştür (99).

EPO'nun kalp koruyucu etkileri iskemik kalp hasarı ile sınırlı olmayıp antrasikline bağlı kardiyomyopatiye iyileştirici etkileri gösterilmiştir (100,101). EPO'nun kalp koruyucu etkilerini gösteren prelinik çalışmalara dayanarak akut MI'lı hastalarda rekombinant EPO etkilerini araştırmak üzere bir klinik çalışma yapılmıştır. Bu çalışmada ilk kez MI geçiren 22 hasta seçilmiş ve primer koroner müdahale öncesi rastgele bir kısmına darbopoetin alfa verilirken bir kısmına herhangi bir tedavi verilmemiş. Darbopoetin alfa tedavisinin iyi tolere edildiği ve güvenliği olduğu görülmüş ancak 4 aylık izlemde sol ventrikül ejeksiyon fraksiyonu (LVEF) açısından anlamlı bir fark saptanmamıştır (102).

İskemi anında, hatta reperfüzyon sırasında EPO uygulanmasının da infarkt alanında küçülme ve sol ventrikül (LV) disfonksiyonu azalmaya neden olarak

kardiyoprotektif etkilere yol açtığı farklı deneysel çalışmalarda gösterilmiştir (103,104).

İskemi süresince yüksek enerjili fosfatı ölçmek için nükleer <sup>31</sup>P manyetik rezonans spektroskopisi kullanarak yapılan bir çalışmada miyokardial adenozin trifosfat (ATP) seviyelerinin korunduğu saptanarak EPO ilişkili kardiyoprotektif etki gösterilmiştir (105).

İzole edilmiş, perfüze kalbe direkt EPO uygulanmasının protein kinaz B (diğer adıyla AKT), hücre dışı sinyal ile düzenlenen kinaz (ERK 1/2 ), p38 mitojen aktive protein kinazın (MAPK) fosforilasyonunu artırdığı ve protein kinaz C (PKC)'nin membran fraksiyon izoformuna dönüşümüne neden olduğu bulunmuştur. EPO'nun kardiyoprotektif etkileri fosfoinozid3kinaz (PI3K) ve PKC yolağını hedef alan kinaz inhibitörleri aracılığıyla bloke edilmiştir (106,107).

Endojen EPO'nun kardiyak disfonksiyondaki olası rolü birçok çalışmada araştırılmıştır. Transvers aort darlığı sonucu LV basınç yükü yaratarak kardiyak disfonksiyon geliştirilen GATA1-EPO transgenik, EPO reseptör içermeyen farelerde yapılan bir çalışmada LV dilatasyonu, LV disfonksiyonu ve kardiyak ölüme yatkınlık gözlenmiştir. Bu bulgular sinyal iletilici ve aktifleştirici protein 3 (STAT3) ve p38MAPK'nin uygunsuz fosforilasyonu sonucu VEGF ekspresyonunda azalma ile LV miyokardında bozulmuş kapiller büyüme ile ilişkilendirilmiştir (108). Kalpteki endojen EPO sinyalinizasyonunun miyokardın iskemi / reperfüzyon (I/R) hasarından korunmasında da rol oynadığı bildirilmiştir. EPO reseptör içermeyen transgenik farelerde koroner arter ligasyonu ve reperfüzyon yaratılarak yapılan çalışmalarda kaspaz-3 aktivitesinde artışla ilişkili olarak kardiyak myozit apoptozunda artış ve miyokardiyal infarkt alanında genişleme saptanmıştır (109). Tüm bu bulgular akut iskemik hasar sırasında endojen EPO sinyalinizasyonunun kalp koruyucu mekanizmaları aktive ettiğini doğrular niteliktedir. Bu bulgularla uyumlu olarak ilk kez MI geçiren hastalarda kreatin kinaz (CK) salınımı ölçülerek değerlendirilen infarkt alanındaki küçülme ile korele olarak endojen EPO seviyelerinde artış saptanmıştır (110). Yine de tüm bu verileri doğrulamak için daha fazla klinik çalışmaya ihtiyaç vardır.

Güncel çalışmalar konjestif kalp yetmezliğinde (KKY) endojen ve eksojen EPO'nun olası rolünü incelemiştir. Anemi; KKY hastalarında oldukça yaygın olup

hastanede kalış süresi ve mortalite riski ile ilişkili bağımsız bir faktördür. Anemik KKY hastalarında rekombinant EPO tedavisi; New York Kalp Cemiyeti fonksiyonel sınıflamasında iyileşme, LVEF'de artış, diüretik ihtiyacında azalma ve egzersiz kapasitesinde artış ile ilişkili bulunmuştur (62,111,112).

Anemik KKY'li hastalarda yapılan randomize, plasebo- kontrollü bir çalışma; darbopoetin alfa tedavisinin ciddi bir yan etkiye neden olmaksızın yaşam kalitesi ve egzersiz kapasitesi üzerinde olumlu sonuçlar doğurduğunu göstermiştir (113). Endojen EPO seviyelerinin kontrol grubuyla kıyaslandığında KKY'li hastalarda arttığı bildirilmiştir. KKY'nin ciddiyeti ile EPO seviyesindeki artış arasında korelasyon izlenmesi; endojen EPO plazma düzeyinin KKY'de morbidite ve mortalite hakkında bağımsız bir gösterge olabileceğini düşündürmektedir (114).

Yüksek endojen EPO seviyesi ile KKY ciddiyeti arasındaki korelasyona rağmen kalp yetmezliğinde EPO'nun potansiyel yararlarının incelendiği prelinik çalışmalarda farelerde akut MI'dan 3 ya da 6 hafta sonra başlanan rekombinant EPO tedavisinin infarkt alanını etkilemediği ancak miyokardial neovaskülarizasyonda artış ve atrial natriüretik peptid düzeylerinde azalmayla ilişkili olarak kardiyak fonksiyonlarda önemli derecede düzelme olduğu saptanmıştır (115). MI sonrası gelişen kronik kalp yetmezliğinde EPO tedavisinin verildiği bir hayvan çalışmasında; kardiyak fonksiyonlardaki düzelmelerin anjiogenezde artış ve IL-1 $\beta$ , IL-6, TNF $\alpha$  ve dönüştürücü büyüme faktörü  $\beta$ 1 (TGF  $\beta$ 1) gibi inflamatuvar sitokinlerin miyokardial seviyelerinin normale yaklaşması ile ilişkili olduğu saptanmıştır (116).

EPO kompleks bir anti-enflamatuar ajan olup epitelial hücreler, nötrofiller, T ve B lenfositler, mast hücreleri, naturel killer hücreler ve endotelial hücreler aracılığıyla geniş bir immünsüpresif etkiye sahiptir. EPO ayrıca interlökin (IL) -4, IL-5 gibi inflamatuvar sitokinler üzerinde inhibitör etkiye sahiptir (117). Otoimmün ensefalomyelitli fare modellerinde perezinin başlangıcında uygulanan EPO tedavisi ile inflamatuvar infiltratlar ve demyelinizasyonda önemli miktarda azalma ile ilişkili olarak nörolojik fonksiyonlarda anlamlı oranda iyileşme görülmüştür (118). Orta serebral arter oklüzyonu sonucu iskemik beyinli fare modeliyle yapılan bir çalışmada EPO'nun; monosit kemoatraktan protein-1 (MCP-1), tümör nekrozan faktör (TNF) ve interlökin 6 düzeylerinde azalmayla ilişkili olarak astrosit aktivasyonu inhibe ettiği ve infarkt alanına lökosit ve mikroglia göçünü azalttığı saptanmıştır (119).

Multipl myelomlu hastalarda yapılan güncel çalışmalarda EPO tedavisi ile CD4:CD8 oranının normale yaklaştığı ve T hücre aracılı immünmodülatör etkiler ile IL6 seviyelerinde azalma olduğu görülmüştür (120).

Yapılan çalışmalar EPO'nun fizyolojik yara iyileşmesinde de katkısı olduğunu savunmuştur. Bir fare deneyinde lokal olarak ciltaltı ekzojen EPO uygulanmasının granülasyon dokusu oluşturmak üzere fibrin ağını artırdığı görülmüştür. Bu etkinin fizyolojik anjiogenez stimülasyonu ve indüklenebilir nitrik oksit sentaz (iNOS) ekspresyonunda upregülasyon ile ilişkili olduğu bildirilmiştir (121). Aynı çalışmada nötralizan bir anti-EPO antikorunun lokal olarak uygulanması sonucu yara iyileşmesinde gecikme olduğu saptanmıştır ki bu da EPO'nun yara iyileşmesindeki rolüyle tutarlı bir sonuçtur. Başka çalışmalarda sistemik EPO uygulanması sonucu yara iyileşmesindeki gelişmenin; yaranın kollajen ve vasküler endotelial büyüme faktör (VEGF) içeriğindeki artış ve anjiogenezdeki artış ile ilişkili olduğu bulunmuştur (122,123). Yanıklarla ilgili deneysel çalışmalarda rekombinant EPO'nun re-epitelizasyonu artırarak yara kapanmasını hızlandırdığı saptanmıştır. Yanık yaralarında EPO tedavisi; granülasyon dokusu, doku kollajeni, VEGF ve iNOS'u artırarak yara iyileşmesine katkıda bulunur. Son zamanlarda farelerde kapalı femur kırığı modellerinde EPO'nun kemik onarımını ve kırık iyileşmesini artırdığını bildiren çalışmalar mevcuttur (124).

Böbrekte iskemi/reperfüzyon hasarı yaratılarak yapılan hayvan çalışmalarında EPO tedavisinin apoptotik hücre ölümünü azaltarak böbrek koruyucu etkileri olduğu gösterilmiştir (125-127). İnsan proksimal tübül hücre kültürlerinde EPO'nun hipoksinin sebep olduğu apoptozu önemli oranda azalttığı görülmüştür (128). Böbrekte I/R hasarının oluşturulduğu hayvan çalışmalarında EPO tedavisinin kaspaz-3 aktivitesinde azalma, BCL-2 ve 151 şok proteini-70 ekspresyonunda artış ve böbrek dokusunda inflamatuvar belirteçlerdeki azalmayla ilişkili olduğu gösterilmiştir (129). İlaça bağlı gelişen böbrek hasarında da EPO'nun koruyucu etkileri olup; sisplatin sonrası gelişen akut böbrek yetmezliğindeki koruyucu etkileri (130) ve kronik siklosporin nefropatisinde interstisyel inflamasyon ve fibrozisi azalttığı gösterilmiştir (131). I/R ve nefrotoksik ajan kaynaklı hasarda EPO'nun böbrek koruyucu etkilerine rağmen radyasyonun neden olduğu böbrek hasarıyla ilgili bir çalışmada radyasyonla eş zamanlı uygulanan EPO'nun doz bağımlı olarak böbrek fonksiyonlarında

kötüleşmeye yol açtığı görülmüştür (132). İyonize radyasyon kaynaklı böbrek hasarında EPO'nun sebep olduğu kötüleşmenin patofizyolojisi bilinmemektedir.

EPO tedavisinin yeni uygulama alanları keşfedildikçe kullanımı sırasında hipertansiyon, retinopati, nörotoksisite, trombotik olaylar gibi sistemik ve kardiyovasküler yan etkilerinin de daha dikkatlice değerlendirilmesi gerekmiştir. Rekombinant EPO tedavisi alan renal yetmezlikli hastaların %20-30'unda gelişen ya da var olup da kötüleşen hipertansiyon; genellikle ciddi sonuçlar doğurmadan kontrol edilebilir (133). Prematürlerdeki anemide kullanılan EPO'nun retinal neovaskülarizasyonun uyarılmasıyla ilişkili olarak retinopati riskinde artışa neden olduğu saptanmıştır (134). Bazı prelinik çalışmalarda çok yüksek dozda uygulanan EPO ile hipoksi maruziyetinde paradoksal olarak nörotoksik etki izlenmiş olup doz bağımlı olayların belirlenmesi ve EPO'nun nöroprotektif etkilerinin optimize edilmesi için daha çok çalışmaya ihtiyaç duyulmaktadır (135,136). KBY'de EPO tedavisini inceleyen çeşitli klinik çalışmalarda hedeflenen yüksek hemoglobin değerlerinin arteriovenöz yolda tromboz riskinde artışa yol açarak kardiyovasküler olaylar ve mortalite ile ilişkili olduğunu saptamıştır (137-139). Kanser hastalarında görülen venöz tromboemboli riski EPO tedavisiyle artmış olup rölatif risk geniş kohort çalışmalarında %67 olarak bulunmuştur (133). EPO'nun plasebo ile karşılaştırıldığında mortaliteyi azalttığı saptanan kritik hastalarda, özellikle ağır travma hastalarında gelişen trombotik olaylarla ilişkili olduğu gözlenmiştir. EPO ile gelişen tromboza eğilimi hematokrit ve viskozitedeki artış ile açıklamak yeterli değildir çünkü; EPO over-ekspresyonunun olduğu ve hematokrit düzeyinin %85 civarına ulaştığı transgenik farelerle yapılan çalışmalarda tromboembolik olay gözlenmemiştir (140,141). Bu nedenle EPO tedavisi sırasında gelişen tromboz mekanizmasını anlamak için ileri çalışmalara ihtiyaç vardır. Arterio-venöz şanlı köpeklerde yapılan bir çalışmada; EPO'nun hematokritte önemli bir değişikliğe neden olmaksızın trombotik etkiye yol açtığı saptanmıştır. Bu etkinin trombosit aktivasyonu ile ilişkili olduğu ve EPO kesildikten sonra gerilediği görülmüştür (142). Başka çalışmalarda EPO'nun endotelial ve trombosit fonksiyonunu, von Willebrand faktör antijen düzeyini ve faktör VIII aktivitesini düzenlediği ve aspirinin kanama zamanı üzerindeki etkisini azalttığı bildirilmiştir (77).



### 2.2.6. KBH Anemisinde Hedef Hemogloblin Değerleri

Yapılan çalışmalarda aneminin düzeltilmesinin olumlu etkileri saptanmış olmakla beraber hedef Hb değerinin ne olduğu konusunda büyük bir belirsizlik vardır. Değişik kılavuzlarda hedef değerler farklı sunulmaktadır. Genelde Hb düzeyinin 11 g/dL üzerine çıkarılması önerilmesine rağmen esas tartışmalı konu hedef Hb aralığının üst sınırıdır. Değişik kılavuzların önerileri şu şekildedir; çoğu hasta için herhangi bir KBH evresinde kardiyovasküler etki açısından EPO tedavisi için en güvenilir hedef hemogloblin düzeyi 12 gr/dl'dir (143). Kanada Nefroloji Cemiyeti, 1999 yılında yaptığı öneride hedef Hb aralığını 11-12 g/dL olarak belirlemiştir (144). 2004 yılında Japon Diyaliz Tedavi Cemiyetinin yayınladığı kılavuzda hedef Hb değeri genel olarak 10-11 g/dL, aktif genç hastalarda ise 11-12 g/dL olarak önerilmiştir (145). Kasım 2006 da ABD'de Food and Drug Administration (FDA), doktorların transfüzyon ihtiyacı yaratmayacak en düşük Hb düzeyini hedeflemesini ve Hb değerini 12 g/dL'nin üzerine çıkmaması için takip etmelerini önermiştir (146). 2010 yılında yayınlanan İngiliz Kılavuzu, KBH'nda hemogloblin değerlerinin 10-12 gr/dL arasında olmasını önermektedir (147). ABD de NKF-KDOQI' nin kronik böbrek hastalığında anemi ile ilgili olarak 2007 yılında yayınladığı son kılavuzunda hedef Hb aralığı olarak 11-12 g/dL belirlenmiş ve Hb'nin 13 g/dL üzerine çıkarılmaması önerilmiştir (148). Ülkemizde ne yazık ki hemogloblin hedeflerine ilişkin yazılı bir kılavuz yoktur. Ülkemizde eritropoezi uyarıcı ilaçların reçetelenmesine ilişkin Sosyal Güvenlik Kurumu'nun koyduğu ilkeler, hemogloblin hedefini 11-12 g/dL olarak belirlemektedir. Hemogloblin seviyeleri 12 gr/dl'nin üzerine çıktığında ise eritropoetin tedavisinin kesilmesi önerilmektedir. Bu ilkelerin yukarıda sıralanan güncel birçok kılavuzla benzer özellikler taşıdığı söylenebilir.

## 2.3.Endotel

### 2.3.1.Endotel Tanımı

Endotel mikroskop altında keşfedildiğinden beri intravasküler pıhtılaşmayı durdurmada rol alan bir tabaka olarak düşünülmüştür. Son yıllarda endotelin çoklu fonksiyonunun farkedilmesi ile kan akımının gerçek düzenleyicisi ve doku homeostazındaki rolleri ortaya konmuştur. Tüm damarsal sistemin içini döşeyen tek katlı yassı epitel yapı olmasına rağmen, total ağırlığı karaciğerden fazladır, birkaç kalp kitlesine eşit ve uzatıldığı düşünülürse birkaç tenis kortunu kaplayacak boyuttadır. Bundan dolayı da vücudun en büyük ve en önemli bezi olarak kabul edilmiştir (149,150).

Endotelin birçok görevi vardır. Bunlar lipit transportu, vasküler yapı ve tonusun sağlanması, immün yanıt, trombozun önlenmesi, hemostaz, angiogenez, metabolik aktivite, lökosit adezyonunun inhibisyonu, düz kas hücre proliferasyonunun inhibisyonu ve damar duvarında okside düşük yoğunluklu lipoprotein (LDL) birikimini bloke etmek gibi fonksiyonlardır. Normal endotelde antitrombotik, vazodilatatör, anti-inflamatuar faktörler ile protrombotik, vazokonstriktör, pro-inflamatuar faktörler denge halindedir (151).

#### **Endotel hücresinin fonksiyonları.**

1. Dolaşım ve damar duvarı arasında selektif bariyer oluşturur.
2. Dolaşımda nontrombojenik bir yüzey vazifesi görür.
3. Çeşitli vazoaktif maddeler yapar.
4. Damar düz kas hücresi proliferasyon ve migrasyonunu düzenler.
5. Koagülasyon ve fibrinolitik olaylarda düzenleyici rol oynar.
6. İnflamatuar ve immünolojik olaylarda rol oynar.
7. Metabolik aktivitesi vardır (lipid oksidasyonundaki rolü).

Endotel, çevresel uyarılara yanıt olarak vazokonstriktör ve vazodilatatör nitelikte maddeler sentezleyip, salgılayabilen kompleks yapıda dinamik bir organdır. Endotelin önemi ilk önce damarsal tonus üzerine olan etkisi ile tanımlanmıştır. Bu özellik damarı gevşeten veya daraltan birkaç vazoaktif molekülün üretimi ve salımı ile ve aynı zamanda dolaşımda bulunan bradikinin ve trombin gibi vazoaktif mediatörlere oluşturulan cevap ve modifikasyon ile mümkündür. Bu damarsal

hareketlilik, dokuya oksijen sağlanmasında ve dokunun metabolik ihtiyaçlarının karşılanmasında damar tonusunu ve çapını düzenleyerek direkt rol oynadığı gibi, aynı zamanda damarsal yapının yeniden yapılanmasında ve uzun dönemli organ perfüzyonunda da rol alır (152). Furchgott ve Zawadzki'nin öncülük eden deneyleri daha sonra NO olduğu anlaşılan endotelden türetilen gevşetici faktör varlığını göstermiştir (153). Siklooksijenaz sistemi tarafından üretilen prostasiklin, NO'den bağımsız olarak rol oynayan diğer bir endotelden türetilen vazodilatördür (154). Endotel damar hareketliliğini sadece vazodilatör maddeler salarak değil, aynı zamanda konstrüktör tonusu endotelin, vazokonstrüktör prostanoidler ve angiotensin I'in endotel üzerinde angiotensin II'ye dönüştürülmesi ile artırarak da ayarlar (155,156).

Endotel hasarı durumunda antitrombotik - protrombotik, vazorelaksan - vazokonstriktör, büyüme inhibitörleri - uyarıcıları, anti-inflamatuar – pro-inflamatuar olaylar arasındaki fizyolojik denge bozulur. Endotel tabakası fizyolojik fonksiyonlar üzerine uygunsuz ve anormal uyarılar gönderir. Endotel disfonksiyonu kardiyovasküler sistemi ilgilendiren birçok hastalığın en önemli parçasıdır. Klinik olarak endotel disfonksiyonu vazospazm, trombüs oluşumu, hipertansiyon ve aterosklerozis olarak sonuçlanır. Endotel disfonksiyonunun en sık sonucu aterosklerozdur. Bu olay endotel tabakasının yıkımı ile sonuçlanır (157).

Endotel disfonksiyonu geniş kapsamlı bir terimdir ve nitrik oksit üretiminde bozulma ve/veya endotel kaynaklı, endotelin-1 (ET-1), angiotensin ve oksidanlar gibi gevşeme ve kasılma faktörlerinde dengesizliği ifade eder. Oluşan aterosklerozis ile koroner arterlerde endotel bağımlı vasodilatasyonun bozulmasına ve paradoksal vasokonstriksiyona, miyokardial perfüzyonun azalmasına ve iskemiye neden olur. Vasomotor disfonksiyon olarak ifade edilen endotel disfonksiyonu, aterosklerozisin yapısal değişikliklerinden oldukça önce oluşur ve gelecekteki kardiyovasküler olayları öngörmeye yardım eden bağımsız bir faktördür (158).

### **2.3.2.Endotel Disfonksiyonunun Değerlendirilmesi**

Endotel disfonksiyonu; hipertansiyon, koroner arter hastalığı (KAH), kronik kalp yetmezliği, perifer arter hastalığı, diyabet ve KBY gibi farklı şekillerdeki kalp damar hastalıkları patofizyolojisinde rol almaktadır.

Endotel disfonksiyonu başlangıçta asetilkolin veya bradikinin gibi özellikli uyarana karşı azalmış vazodilatasyon olarak tariflenmiştir. Terimin daha geniş anlaşılması sadece azalmış vazodilatasyonu değil, aynı zamanda endotel disfonksiyonu ile ilişkili proinflamatuvar ve protrombik durumu da içerir (159).

Endotel hasarı ilk olarak 1990 yılında insan hipertansiyonunda önkol damarlarında gösterilmiştir (160). Hipertansiyonda azalmış vazodilatasyon, birçok çalışma tarafından küçük dirençli damarları da içeren farklı damar yataklarında teyit edilmiştir (161,162). Vazodilatasyonun azalması tip I ve tip II diabette (163,164), koroner arter hastalığında (165), konjestif kalp yetmezliği (166) ve KBY'de (167,168) de tariflenmiştir.

Endotel disfonksiyonunun patofizyolojisi karmaşıktır ve birçok mekanizma bunda rol oynar. Fakat bunlardan bazıları birçok klinik durumda daha yaygın olarak görülür. Azalmış endotel fonksiyon varlığında nitrik oksit (NO) düzeyinin azlığı literatürde sıkça bildirilmiştir. Bunun nedeni endotel kaynaklı NO (eNOS) aktivitesindeki azalma ve NO'nun biyoyararlanımının azalmasıdır (159). İnflamasyon NO biyoyararlanımını azaltmaktadır ve CRP'nin eNOS aktivitesini azalttığı gösterilmiştir (169,170). Endotel disfonksiyonu ile ilişkilendirilen eNOS'un endojen yarışmalı baskılayıcısı olan ve NO seviyesinde azalmaya neden olan asimetrik dimetilarginin (ADMA), nisbeten yeni ve çekici bir mekanizmadır. KBY olan hastaların plazmaları ile uyarılmış insan endotel hücrelerindeki eNOS baskılanması ile plazma ADMA seviyesi arasında ilişki vardır (171). Oksidatif aşırılık hipertansif hastalarda kalp damar olayları ve endotel bağımlı vazodilatasyon azalmasının derecesi ile ilişkilidir (172) ve NO seviyelerinde azalmaya neden olur (173). KBY'li hastalarda oksidatif aşırılık belirteçleri endotel disfonksiyonu ile ilişkilidir (174). KBY olan insanlarda, vitamin C uygulamasının direnç arterlerinin endotel fonksiyonu iyileştirdiği bildirilmiştir (175). Angiotensin II, KBY ve hipertansiyon patofizyolojisinde rol almaktadır. Sıçanlarda bu maddenin infüzyonu endotel disfonksiyonunu arttırır (176,177). Hipertansif insanlarda anjiyotensin dönüştürücü enzim baskılayıcıları veya anjiotensin reseptör blokerleri ile renin-anjiotensin sistemi kesildiğinde fonksiyon yeniden kazanılır (162,178, 179).

Endotel disfonksiyonunu değerlendirmek için;

\*Fonksiyonel testler: Plazma ve idrarda NO ve metabolitlerinin direkt olarak tesbiti, NO'ya bağılı vazomotor aktivitenin invaziv koroner test, invaziv ön kol testi (pletismografi metodu), noninvaziv koroner test (pozitron emisyon tomografi), noninvaziv ultrason metodu (akıma bağılı vazodilatasyon) (FMD) ile değerlendirilmesi

\*Endotelin dolaşımdaki markırları: Asimetrik dimetilarjinin (ADMA) (Nitrik Oksit sentazın endojen inhibitörü), endotelin-1 (ET-1), von Willebrand Faktör (vWF), doku tipi plazminojen aktivatör (t-PA), plazminojen aktivatör inhibitör-1 (PAI-1)

\*Adezyon molekülleri: Hücreler arası adezyon molekülü-1 (ICAM-1), vasküler hücre adezyon molekülü (VCAM-1), platelet hücre adezyon molekülü (PECAM-1), E-selektin, P-selektin kullanılabilir.

Vasküler bütünlüğü değerlendirmek için kullanılan güncel metodlardan biri de periferel kanda dolaşan endotelyal hücre ölçümüdür (180).

### **2.3.3.Dolaşan Endotelyal Hücre ve Endotelyal Progenitör Hücre**

Dolaşan endotelyal hücreler ilk olarak 1960'lı yıllarda tümörlü hastaların lökosit konsantrelerinden elde edilmiştir. Takip eden 25 yıl içerisinde çeşitli patolojik durumlarda CEC artışının gösterildiğı birçok bildiri yayınlanmıştır. Endotelyal hücreler; trombositlerin ayrılması ve eritrosit hemolizi sonrası lökositlerin giemsa ile boyanması gibi non-spesifik yöntemlerle ayrıştırıldığından bu çalışmalar şüpheyle karşılanmıştır (181,182). 1991'de George ve arkadaşları endotel hücresine spesifik antikor kullanarak tam kanda şüpheye yer bırakmayacak şekilde CEC'i saptamıştır (183). Sonrasında birçok laboratuvar endotel spesifik antikor ve hücre kültürlerini kullanarak tam kanda CEC saptamıştır.

Doku kültürü, flow sitometri ve yüzey glikoproteinlerini tanımlama alanındaki son gelişmeler kanda mononükleer hücrelerin %0.001 ile %0.0001'i kadar çok düşük bir oranda bulunan lökosit dışı hücre topluluğunun tanımlanmasını sağlamıştır. Bu hücreler CD molekülleri eksprese eden karakterisitk morfolojik özellikler taşıyan dolaşan endotelyal hücreler ve endotelyal progenitor hücrelerdir. CD45 ve CD14 (monosit / makrofaj) gibi matür lökosit markerları içermiyor oluşları bu hücrelerin lökositler seriyeye ait olmadıklarının göstergesidir. CEC'ler CD144 yada CD146 gibi spesifik belirteçlerle tesbit edilirler. En çok kullanılan CEC belirteci

olan CD146 ayrıca melanom hücrelerini, düz kas hücrelerini, trofoblastları da işaretler. CD144 ise hücrelerin dışında fetal karaciğer, hematopoetik doku hücrelerini de işaretler (184). CD34, CD117, CD133 gibi spesifik olmayan hematopoetik kök hücresi belirteçleriyle de yine periferik kanda endotelial progenitör hücreler tesbit edilebilir. CEC'ler ciddi endotel hasarının belirteçleri olduğundan kardiyovasküler ve inflamatuvar hastalıkların patofizyolojisinde rol aldıkları düşünülmektedir (184).

Klinik çalışmalarda CEC ölçümündeki en önemli sorunlardan biri de kanda çok düşük miktarlarda bulunmalarıdır. Gaynor ve arkadaşları bu oranı çekirdekli hücrelerin yaklaşık 1 milyonda biri olarak belirtmiştir (185). Ancak spesifik markerlar ve hücre zenginleştirme teknikleri kullanılarak bu hücreleri saptamak kolaylaşmıştır. Birçok grup hücre zenginleştirmek için çeşitli teknikler kullanmıştır; eritrositlerin eliminasyonu ve santrifüj yöntemi (186,187), yoğun santrifüj ile mononükleer hücre süspansiyonu hazırlanması (188,189), immunmanyetik yöntemle CD146 yakalama (190,191). Bir kez hazırlandıktan sonra indirekt immunfloresan, immunhistokimyasal yöntemler ya da flow sitometri kullanılarak hücre yüzey glikoproteinlerine karşı monoklonal antikorlarla CEC'ler fenotiplendirilebilir.

Hastalığa ve kullanılan metoda göre saptanan CEC düzeyleri arasında 1-39.000 hücre/ml arasında değişen büyük farklılıklar vardır. Bu farkın bir kısmı hastalığın değişken süreciyle ilişkilendirilebilir ancak sağlıklı kontrollerde de CEC düzeylerinin 0-7.900 hücre/ml arasında değiştiği görülmüştür. Aynı hastalıkta kullanılan metoda göre CEC düzeyinde önemli farklar olduğu görülmüştür. Ve çalışmalar sonucu ortak kanı; flow sitometrik yöntemin immunmanyetik yöntem (192-195) ve yoğun santrifüj yöntemine göre (196-198) daha sensitif olduğu ve bu farkın immunmanyetik yöntemle karşılaştırıldığında neredeyse 1000 kata ulaştığı yönündedir (199,200).

Tablo 2.3. Farklı metodlara göre hastalık ve kontrol gruplarında CEC sayısı (201).

HASTALIK	METOD	CEC SAYISI (s/ml)	
		VAKA	KONTROL
Orak hücreli anemi	IB	13,2-22,8	2,6
Akut koroner sendromu	IB	7,5	0
Behçet hastalığı	IB	0-25	<3
Renal transplant	IB	24-72	6
Kemik iliği transplant	IB	16-44	8
Periferik damar hastalığı	IB	1,1-3,5	0,9
Kronik venöz yetmezlik	SC	1001	514
Aortoarterit	SC	58	16
Septik şok	DC	16,1	1,9
Talasemi	DC	45	4
Sistemik lupus eritematozis	DC	32	5
Meme kanseri, lenfoma	FC	6800-39100	1200-7900
Sistemik skleroz	FC	243-375	77
Sistemik lupus eritematozis	FC	89	10

\*I=immünmanyetik, DC=yoğun santrifüj, SC=standart santrifüj, FC=flow sitometri

EPC'ler vasküler onarım ve dengesinde rol olan, kemik iliği kaynaklı bir grup hücre topluluğudur. Kök hücre potansiyeli taşıdıklarından, hasarlı endotel tamiri ve neo-vaskülarizasyonda rol aldıklarından dolayı EPC lere olan ilgi de artmaktadır. Endotelyal progenitör hücreler vasküler hasar sonucu artan ve tamir mekanizmalarında önemli bir yeri olan bir grup hücre olup damar duvarından değil de kemik iliğinden kaynaklanır. EPC aynı zamanda anjiogeneze de katkıda bulunur ve ölü ya da hasarlı hücrelerin yerini alır (202).

CEC ve EPC leri ayıran özellikler; köken aldıkları doku (sırasıyla damar ve kemik iliği), fenotip, morfoloji ve proliferasyon kapasiteleridir. EPC' nin karakteristik özelliklerinden birisi hematopoetik kök hücre markerlarından olan CD34 pozitifliği, EPC için daha spesifik olduğu varsayılan CD133 pozitifliği ve vasküler growth faktör reseptör pozitifliğidir (203-206). EPC saptamadaki temel metod flow sitometri ve kültür olup bazen asetile LDL de seriyi ayırmada kullanılır.

Literatürlerin ortak fikri EPC lerin kemik iliğinden kaynaklandığı ve endotelizasyonu düzenlediği yönündedir (204,207,208).

Tablo 2.4. CEC ve EPC arasındaki farklar (201)

	<b>CEC</b>	<b>EPC</b>
Köken	Vasküler duvar	Kemik iliği
Morfoloji	20-50 $\mu$ M çapında, matür hücre	<20 $\mu$ M çapında, immatür hücre
Fenotip	CD133 -	CD133+
Yüksek proliferasyon potansiyeli olan koloni oluşturma	Yok	Var
Patofizyoloji	Hasar göstergesi	Neovaskülarizasyon



### 3. GEREÇ VE YÖNTEM

Çalışma Eskişehir Osmangazi Üniversitesi Tıp Fakültesi Hastanesi İç Hastalıkları Anabilim Dalı Nefroloji Bilim Dalı'nda prospektif olarak yapılmıştır. Çalışma için Eskişehir Osmangazi Üniversitesi Etik Kurul'dan 31 Ekim 2011 tarih ve 2011/37 sayılı karar ile onay alınmıştır. Çalışmaya Eskişehir ili içerisinde hizmet veren devlet hastanesi ve özel hemodiyaliz merkezlerinde rutin hemodiyaliz uygulanan hastalar dahil edilmiştir. Eskişehir Osmangazi Üniversitesi Tıp Fakültesi Hastanesi dışındaki merkezlerde ilgili kişilerle görüşülerek çalışma hakkında bilgi verilmiş, gerekli izinler yazılı olarak alınmıştır. Tüm vakalara çalışma hakkında bilgi verilmiş ve tüm hastalardan çalışmaya katılmayı kabul ettiklerine dair yazılı onay alınmıştır.

Çalışmaya 3/7 hemodiyaliz tedavisi uygulanan ve en az 3 aydır EPO desteği olarak Hb:10 gr/dl'nin üzerinde olan SDBY'li 20 hasta (Grup 1), hemodiyaliz tedavisi uygulanan ve en az 3 aydır EPO desteği almadan Hb:10 gr/dl'nin üzerinde olan SDBY'li 20 hasta (Grup 2), hemodiyaliz tedavisi alan ve en az 3 aydır EPO kullanmayıp EPO ihtiyacı doğan ve EPO başlanan SDBY'li 15 hasta (Grup 3) ve 20 sağlıklı kontrol (grup 4) alındı. Sağlıklı gruptaki kişilerde herhangi bir hastalık öyküsü yoktu ve hiçbir ilaç kullanmıyorlardı. Grup 3 için bazal değerler (0. hafta), akut dönem (2.hafta) ve kronik (8.hafta) dönemi değerlendirmek üzere CEC, EPC, CBC, ferritin, CRP için kan alındı.

Çalışmaya alınan tüm hastalar haftada 3 gün 4 saat süre ile standart HCO<sub>3</sub>'lı hemodiyaliz tedavisi alıyordu. Hastaların çalışma başlangıcında anamnezleri alındı, ayrıntılı fizik muayeneleri yapıldı. Hastaların hemodiyaliz tedavi süreleri, sigara alışkanlıkları not edildi. Hastalar DM, HT, periferik arter hastalığı, koroner arter hastalığı (anjina, MI), kalp yetmezliği, aritmi, akciğer hastalığı (KOA, astım bronşiale, asbestozis, mesleki akciğer hastalığı), serebrovasküler hastalık, endokrinolojik hastalık açısından sorgulandı. Hastaların kullandığı ilaçlar (ACE inhibitörleri, angiotensin reseptör blokörleri, kalsiyum kanal blokörleri, alfa ve beta blokörler, nitratlar, statin, antiplateletler, anti fosfat, eritropoetin ve darbopoetin, D vitamin preparatları, antikoagülan, antidiyabetikler, vitamin preparatları) kaydedildi. Hastaların tansiyon değerleri olarak HD öncesi sistolik – diastolik ve HD sonrası

sistolik- diastolik değerleri kaydedildi. Vücut Kitle İndeksleri (VKİ): Ağırlık (kg) / boy (m<sup>2</sup>) formülüne göre hesaplandı.

Tüm hastalardan tam kan sayımı, biyokimyasal parametreler (Na, K, Ca, fosfor, glukoz, BUN, Cr, ürik asit, lipid profili (LDL-C, HDL-C, trigliserit ), albümin, ALT, ALP, PTH, demir, saturasyon, TDBK, ferritin, CRP, HBs antijen, anti-HBs ,anti- HCV, HIV, HCO<sub>3</sub> çalışıldı ve Kt/V oranları hesaplandı.

Laboratuvar inceleme için gerekli kan örnekleri hemodiyaliz öncesi alındı. Kan örnekleri Hb, CEC ve EPC için EDTA içeren tüplere, biyokimyasal parametreler ve hepatit belirteçleri için jel içeren tüplere; HD setlerinin arter line'dan sistemik dolaşıma kan dolaşımı başlamadan önce kan alındı ve numuneler bekletilmeden çalışıldı. CEC ve EPC; Mouse IgG2 FITC, Mouse IgG1 PE, CD105 FITC, CD34 PE, CD146 FITC, CD133 PE ve CD45 Per Cp monoklonal antikor kullanılarak flow sitometrik olarak değerlendirildi. K3EDTAlı tüplere (12x75mm falkon polystyrene round-bottom tube) hastalardan alınan 2 cc kandan 100'er µL aşığıda belirtilen 3 ayrı antikorlu tüplere konuldu.

Tüp 1: MIgG1 FITC (fluorecein izothiocyanat), Mouse IgG1 PE (phycoerytrin), CD45 PerCp (peridinin chlorophyllprotein)

Tüp 2: CD105 FITC, CD34 PE, CD45 Per Cp

Tüp 3: CD146 FITC, CD133 PE ve CD45 Per Cp

-Oda sıcaklığında karanlıkta 30 dakika inkübasyon sonrası, üzerlerine 2'şer cc dilue lysing solusyonu (eritrositleri lizis yaparak ortamdan uzaklaştırmak için) ilave edilerek 10 dakika beklendi.

-1800 rpm'de 5 dakika santrifüj edildi. Oluşan supernatant dökülüp 2'şer cc PBS (fosfat buffer saline) ile yıkandı.

-Tekrar 1800 rpm'de santrifüj edildi. Oluşan supernatant dökülüp 2'şer cc PBS ile yıkandıktan sonra 1800 rpm'de santrifüj edildi (toplam 2 kez yıkandı). Dipte kalan pellet üzerine 500 µL PBS konulup resüspanse edildi.

-Becton Dickinson akım sitometri (FACS Calibur) cihazında cellquest programında 50.000 hücre saydırılarak analiz yapıldı.

Analizde: CD34+ 105- hücreler→ İstirahat CEC

CD34+ 105+ hücreler→ Aktive CEC

CD133+ hücreler→ İstirahat EPC

CD146+ 133+ hücreler→ Aktive EPC olarak değerlendirildi.

### 3.1 Çalışmadan Dışlanma Nedenleri

Aktif enfeksiyon bulguları olan, aktif malignitesi ya da malignite öyküsü olan, son 6 hafta içinde akut koroner veya akut serebrovasküler olay geçiren, hepatit B, C, HIV enfeksiyonu olan, dekompanse karaciğer hastalığı olan, son 1 ay içinde cerrahi girişim, yanık veya ağır travma geçiren, angiotensin converting enzim inhibitörü / angiotensin reseptör blokeri, statin, steroid, asetilsalisilik asit dışında non-steroid anti inflamatuvar kullanan hastalar çalışmadan dışlanmıştır.

### 3.2 İstatistiksel Analiz

Tüm veri analizleri SPSS 20 ve SigmaStat 3.5 paket programları ile yapılmıştır. Sürekli nicel veriler; n, ortalama ve standart sapma olarak, nitel veriler ise n, ortanca değer, 25'inci ve 75'inci yüzdeler olarak ifade edilmiştir. Bağımsız ölçümlerden oluşan ve normal dağılım gösteren sürekli verilere, One Way Anova (bu testin çoklu karşılaştırmalarında Student Newman Keuls Method ile Tukey testlerinden yararlanılmıştır) ile analiz edilmiş olup normal dağılım göstermeyen skor değişkenlerinden oluşan verilerin grup sayılarına göre ise Kruskal-Wallis (bu testin çoklu karşılaştırmalarında Dunn's Method ile Student Newman Keuls Method'undan yararlanılmıştır) ve Mann-Whitney U testi ile analiz edilmiştir. Değişkenler arasındaki ilişkiyi gösterebilmek için normalite testleri sonucuna göre Spearman Correlation testlerinden yararlanılmıştır. Kategorik yapıdaki veri setlerine ise Chi-square testleri uygulanmıştır.  $p < 0,05$  olasılık değerleri; anlamlı,  $p < 0,01$  olasılık değerleri; oldukça anlamlı,  $p < 0,001$  olasılık değerleri; ileri düzeyde anlamlı olarak kabul edilmiştir.

#### 4. BULGULAR

Çalışmaya 3/7 hemodiyaliz tedavisi uygulanan ve en az 3 aydır EPO desteği olarak Hb:10 gr/dl'nin üzerinde olan SDBY'li 10 kadın, 10 erkek hasta (yaş ortalaması  $50.2 \pm 6.2$  yıl) (Grup 1), hemodiyaliz tedavisi uygulanan ve en az 3 aydır EPO desteği almadan Hb:10gr/dlnin üzerinde olan SDBY'li 10 kadın, 10 erkek hasta (yaş ortalaması  $56.2 \pm 9.6$  yıl) (Grup 2), hemodiyaliz tedavisi alan ve en az 3 aydır EPO kullanmayıp EPO ihtiyacı doğan ve EPO başlanan SDBY'li 5 kadın, 10 erkek hasta (yaş ortalaması  $58.3 \pm 7.1$  yıl) (Grup 3) ve 20 sağlıklı kontrol (yaş ortalaması  $42.1 \pm 6.0$  yıl) (grup 4) alındı.

Tablo 4.1. Grupların demografik özellikleri

	EPO+		EPO-		EPO başlanan		Kontrol		p
	Ort	Ss	Ort	Ss	Ort	Ss	Ort	Ss	
<b>Yaş</b>	50,2	6,2	56,0	9,3	58,3	7,1	42,1	6,0	<b>0,001</b>
<b>Boy</b>	165,1	7,5	165,5	4,6	168,0	6,5	166,0	8,2	0,625
<b>Kilo</b>	66,3	12,0	68,1	9,7	73,5	11,0	75,3	14,0	0,066
<b>VKI</b>	24,4	3,7	25,2	4,0	26,2	3,8	27,1	3,5	0,126
	<b>n</b>	<b>%</b>	<b>n</b>	<b>%</b>	<b>n</b>	<b>%</b>	<b>n</b>	<b>%</b>	
<b>Kadın</b>	10	50%	10	50%	5	33%	10	50%	p=0,720
<b>Erkek</b>	10	50%	10	50%	10	67%	10	50%	

\*Kruskal Wallis

Gruplara göre boy, kilo, VKİ ve cinsiyet dağılımı istatistiksel olarak anlamlı değildi ( $p>0,05$ ).

Gruplara göre yaş dağılımı istatistiksel olarak anlamlıydı. (Kruskal Wallis=35,285;  $p<0,001$ ). 2 ve 3. gruptaki olguların yaş ortalaması, kontrol grubundaki olguların yaş ortalamasından yüksekti. 3. gruptakilerin yaş ortalaması, 1. gruptaki olguların yaş ortalamasından yüksekti. Yaş ortalamaları açısından 1 ile kontrol, 1 ile 2 ve 2 ile 3. grup arasında fark saptanmadı.

Tablo 4.2. KBY etyolojilerine göre hasta gruplarının değerlendirilmesi

Etyoloji	EPO+ n=20	EPO- n=20	EPO başlanan n=15	Toplam n=55
DM	3 (%15)	4 (%20)	4 (%26,7)	11 (%20)
HT	9 (%45)	6 (%30)	3 (%20)	18 (%32,7)
DM+HT	1 (%5)	4 (%20)	2 (%13,3)	7 (%12,7)
Glomerulonefrit	1 (%5)	1 (%5)	1 (%6,7)	3 (%5,5)
Nefrolitiasis	1 (%5)	1 (%5)	1 (%6,7)	3 (%5,5)
Pyelonefrit	2 (%10)	0 (%0)	0 (%0)	2 (%3,6)
PCBH	1 (%5)	0 (%0)	0 (%0)	1 (%1,8)
Nörojen mesane	1 (%5)	0 (%0)	0 (%0)	1 (%1,8)
Bilinmiyor	1 (%5)	4 (%20)	4 (%26,7)	9 (%16,4)

Çalışmaya alınan 55 hastanın SDBY etyolojileri; 11 hastada (%20) diyabetik nefropati, 18 hastada (%32,7) hipertansif nefroskleroz, 7 hastada (%12,7) hipertansiyon+diyabetik nefropati, 3 hastada (%5,5) kronik glomerülonefrit, 3 hastada (%5,5) nefrolitiasis, 2 hastada (%3,6) kronik pyelonefritis, 1 hastada (%1,8) polikistik böbrek hastalığı, 1 hastada (%1,8) nörojen mesane olarak belirlenirken 9 hastanın (%16,4) etyoloji tespit edilemedi.

Tablo 4.3. Hasta grupları arasında HD süresi ve HD ile ilgili parametrelerin karşılaştırılması

	EPO+	EPO-	EPO başlanan	p
	n=20	n=20	n=15	
HD süresi (ay)	44,5 (13,8-76,3)*	18 (14,0-58,8) *	18 (12,0-60,0) *	0,817
URR***	73,5 (68,7-78,2) *	73,4 (65,9-77,5) *	71,4 (68,4-74,0) *	0,796
KtV	1,64 (0,32)	1,54 (0,22) **	1,55 (0,24) **	<b>0,476</b>

\*Median (%25-%75) olarak gösterilmiştir, gruplar arası karşılaştırmalarda Kruskal Wallis testi kullanılmıştır.

\*\*Mean değer ve standart sapma olarak gösterilmiştir

\*\*\*URR: Üre azalma oranı

HD uygulanma süreleri ve URR açısından hasta grupları arasındaki fark saptanmazken ( $p>0,05$ ); KtV arasında gruplar arasında fark saptandı ancak bu fark istatistiksel olarak hesaplanmaya yetecek kadar anlamlı bulunmadı ( $p=0,476$ ).

Tablo 4.4. Eşlik eden hastalıklar, sigara ve alkol kullanımı açısından grupların karşılaştırılması

		EPO+		EPO-		EPO başlanan		Kontrol		P
		N	%	n	%	n	%	n	%	
DM	yok	15	75%	11	55%	9	60%	20	100%	$X^2=12,102$ <b>p=0,007</b>
	var	5	25%	9	45%	6	40%	0	0%	
HT	yok	10	50%	8	40%	9	60%	20	100%	$X^2=17,724$ <b>p=0,001</b>
	var	10	50%	12	60%	6	40%	0	0%	
Sigara kullanımı	yok	19	95%	17	85%	12	80%	15	75%	$X^2=3,199$ p=0,362
	var	1	5%	3	15%	3	20%	5	25%	
Alkol kullanımı	yok	20	100%	19	95%	15	100%	20	100%	$X^2=2,787$ p=0,426
	var	0	0%	1	5%	0	0%	0	0%	
Kalp hastalığı	yok	20	100%	17	85%	12	80%	20	100%	$X^2=7,745$ p=0,052
	var	0	0%	3	15%	3	20%	0	0%	
PTE	yok	20	100%	19	95%	15	100%	20	100%	$X^2=2,787$ p=0,426
	var	0	0%	1	5%	0	0%	0	0%	
KOAİ	yok	20	100%	20	100%	14	93%	20	100%	$X^2=4,054$ p=0,256
	var	0	0%	0	0%	1	7%	0	0%	

\*Chi square test

55 kişilik hasta grubunun 20 tanesinde (%36,3) DM mevcut olup 2. grup (%45) ve 3. grupta (%40) DM anlamlı oranda yüksekti. ( $X^2=12,102$ ;  $p=0,007$ ). 55 hastadan 28 tanesi hipertansif olup (%50,9) 1. grup (%50), 2.grup (%60) ve 3. grupta (%40) HT oranı anlamlı olarak yüksekti. ( $X^2=17,724$ ;  $p=0,001$ ). HPL, SVO ve DVT hiçbir olguda görülmedi. Gruplara göre sigara kullanımı, alkol kullanımı, KAH, PTE, KOAH oranları dağılımı istatistiksel olarak anlamlı değildi. ( $p>0,05$ ).

Tablo 4.5. Hasta gruplarında DM süresi, HT süresi, sigara kullanma süresinin karşılaştırılması

	EPO+		EPO-		EPO başlanan		p
	Ort	Ss	Ort	Ss	Ort	Ss	
DM süresi (yıl)	6,0	4,2	11,6	7,4	16,5	11,7	0,109
HT süresi (yıl)	8,6	5,1	7,7	5,8	9,5	4,1	0,778
Sigara süresi (yıl)	5,0	8,7	10,0	8,7	11,7	14,3	0,747

Gruplara göre DM süresi, HT süresi, sigara kullanım süresi açısından istatistiksel olarak fark saptanmadı ( $p>0,05$ ).

Tablo 4.6. Hasta gruplarının kullandıkları ilaçlara göre değerlendirilmesi

	EPO +		EPO -		EPO başlanan	
	n	%	N	%	n	%
<b>Betabloker</b>	4	20%	0	0%	3	20%
<b>klopidogrel</b>	0	0%	1	5%	2	13%
<b>ASA</b>	9	45%	7	35%	7	47%
<b>KKB</b>	1	5%	4	20%	5	33%
<b>Kalsitriol</b>	9	45%	6	30%	6	40%
<b>Antipotasyum</b>	1	5%	1	5%	1	7%
<b>PPI</b>	6	30%	3	15%	4	27%
<b>Venofler</b>	16	80%	15	75%	14	93%
<b>Bvit</b>	19	95%	15	75%	15	100%
<b>Cvit</b>	8	40%	7	35%	9	60%
<b>Sinakalset</b>	2	10%	0	0%	0	0%
<b>Bronkodilatör</b>	0	0%	0	0%	1	7%
<b>Furosemid</b>	7	35%	12	60%	8	53%
<b>Sevelamer</b>	6	30%	5	25%	0	0%
<b>Antiasidoz</b>	4	20%	7	35%	4	27%
<b>Folbiol</b>	8	40%	1	5%	3	20%
<b>İnsulin</b>	2	10%	7	35%	5	33%
<b>OAD</b>	4	20%	2	10%	1	7%
<b>LT4</b>	2	10%	0	0%	0	0%
<b>CaKARBONAT</b>	2	10%	0	0%	0	0%
<b>CaASETAT</b>	15	75%	18	90%	15	100%
<b>Nitrat</b>	0	0%	4	20%	5	33%

Hastalarda ilaç kullanım özelliklerine bakıldığında; 7 hastada betabloker (%12,7), 3 hastada klopidogrel (%5,4), 23 hastada ASA (%41,8), 10 hastada KKB (%18,1), 21 hastada kalsitriol (%38,1), 3 hastada antipotasyum (%5,4), 13 hastada PPI (%23,6), 45 hastada venofer (%81,8), 49 hastada Bvit (%89), 24 hastada Cvit (%43,6), 2 hastada sinakalset (%3,6), 1 hastada bronkodilatör (%1,8), 27 hastada furosemid (%49), 11 hastada sevelamer (%20), 15 hastada antiasidoz (%27,2), 12 hastada folbiol (%21,8), 7 hastada oral antidiabetik (%12,7), 14 hastada insülin (%25,4), 2 hastada LT4 (%3,6), 2 hastada CaKarbonat (%3,6), 48 hastada CaAsetat (%87,2), 9 hastada nitrat (%16,3) kullanımını mevcuttu.

Tablo 4.7. Hasta gruplarında HD öncesi ve HD çıkışı sistolik kan basıncı değerlerinin karşılaştırılması

SKB	EPO+		EPO-		EPO başlanan		P
	Ort	Ss	Ort	Ss	Ort	Ss	
Önce	131,0	26,5	133,0	20,8	130,6	7,7	1,000
Sonra	116,5	20,1	115,0	14,7	120,3	9,6	0,726

Kruskal Wallis

Gruplar arasında HD öncesi ve HD sonrası SKB düzeyleri arasında istatistiksel olarak fark saptanmadı.

Tablo 4.8. Hasta gruplarında HD öncesi ve HD çıkışı diastolik kan basıncı değerlerinin karşılaştırılması

DKB	EPO+		EPO-		EPO başlanan		P
	Ort	Ss	Ort	Ss	Ort	Ss	
Önce	78,5	13,9	78,5	7,5	75,0	4,9	0,185
Sonra	71,0	10,2	70,5	8,9	69,9	6,7	0,814

Kruskal Wallis

Gruplar arasında HD öncesi ve HD sonrası DKB düzeyleri arasında istatistiksel olarak fark saptanmadı.



Tablo 4.9. Hasta grupları ve kontrol grubunun laboratuvar parametrelerinin karşılaştırılması

	EPO+		EPO-		EPO başlanan		Kontrol		KW	p
	Ort	Ss	Ort	Ss	Ort	Ss	Ort	Ss		
HDL	35,0	8,9	36,0	10,4	34,7	9,1	45,5	13,2	9,4	<b>0,005</b>
LDL	83,9	34,1	87,9	26,8	88,2	31,1	116,7	27,2	12,7	<b>0,003</b>
TG	225,4	138,0	170,3	86,1	172,5	72,3	116,5	58,5	11,3	<b>0,010</b>
Na	138,0	3,2	135,9	3,4	137,9	2,5	142,2	1,8	34,1	<b>0,001</b>
BUN	55,6	12,2	60,3	13,2	52,3	11,5	8,7	3,6	10,2	<b>0,001</b>
Kreatinin	7,9	2,4	7,8	2,4	7,2	1,9	0,8	0,1	6,1	<b>0,001</b>
K	5,0	0,6	4,5	0,6	4,5	0,6	4,4	0,4	12,5	<b>0,002</b>
Ca	9,4	0,7	8,8	1,0	9,0	0,7	9,1	0,2	5,0	0,175
P	5,3	1,1	4,7	1,7	4,1	1,2	3,5	0,4	26,4	<b>0,001</b>
CaXP	49,8	11,2	40,6	14,8	36,6	10,6	31,7	3,8	9,8	<b>0,001</b>
Albumin	4,0	0,4	3,9	0,3	3,8	0,4	4,6	0,2	41,1	<b>0,001</b>
ALP	100,6	34,0	114,9	71,6	81,7	31,9	162,4	38,4	27,0	<b>0,001</b>
PTH	325,2	300,0	267,7	211,5	240,7	205,2	46,7	16,4	34,6	<b>0,001</b>
ALT	17,5	12,9	12,1	5,2	13,6	4,7	19,3	7,0	11,0	<b>0,012</b>
ÜrikAsit	5,9	1,1	5,7	1,2	6,0	0,9	4,8	0,8	15,7	<b>0,002</b>
Glukoz	117,6	49,7	154,2	83,3	156,5	88,8	87,2	10,3	17,5	<b>0,001</b>
Bikarbonat	23,0	1,9	23,4	5,3	23,3	4,1			0,4	0,803
CRP	9,3	7,2	4,6	5,1	10,2	13,6	0,3	0,1	38,0	<b>0,001</b>
Hb	11,2	0,5	12,9	0,8	10,4	0,8	14,3	1,2	61,0	<b>0,001</b>
Htc	34,9	2,2	39,1	2,8	31,7	2,7	40,2	3,5	46,3	<b>0,001</b>
BK	7793	1758	7782	1973	7317	2892	6840	1260	4,0	0,382
PLT	218700	53739	231600	153897	191600	42059	239450	53869	8,1	<b>0,043</b>
MPV	9,2	1,1	4,5	6,4	9,0	0,9			1,5	0,463
Fe	58,6	20,1	61,4	24,2	56,7	18,6	74,4	19,8	8,7	0,05
Ferritin	739,7	428,7	558,8	225,5	520,4	319,2	65,3	47,9	41,9	<b>0,001</b>
TDBK	229,1	66,6	219,8	41,0	232,1	30,6	326,7	46,4	34,4	<b>0,001</b>
Satürasyon	39,8	49,3	27,8	11,1	24,1	9,0	23,0	7,2	2,1	0,542
KTV	1,6	0,3	1,5	0,2	1,5	0,2			1,6	0,452

Laboratuvar parametreleri açısından gruplar karşılaştırıldığında Ca, BK, Fe, Sat, açısından hasta grupları ve kontrol arasında fark olmadığı görüldü ( $p>0,05$ ).

Hasta grupları karşılaştırıldığında HCO<sub>3</sub>, MPV, KtV açısından fark olmadığı görüldü ( $p>0,05$ ).

Plt değerleri açısından değerlendirildiğinde gruplar arasında fark olduğu görülmüştür ancak farklılık düzeyi istatistiki olarak hesaplanmaya yetecek kadar anlamlı bulunmamıştır ( $p=0,043$ ).

Lipid profiline bakıldığında HDL ve LDL açısından hasta grupları arasında fark olmadığı, kontrolle karşılaştırıldığında ise tüm hasta gruplarında HDL ve LDL düzeyinin kontrolden düşük olduğu görüldü ( $p<0.01$ ).

TG düzeyleri açısından hasta gruplarının kendi arasında, 2 ve 3. grup ile kontrol grubu arasında fark saptanmazken 1. grupta TG düzeylerinin kontrol grubundan yüksek olduğu görüldü ( $p<0,05$ ).

Na değerlerine bakıldığında hasta grupları arasında fark olmadığı görülürken, tüm hastaların Na değerleri kontrol grubundan düşük saptandı ( $p<0.001$ ).

K açısından gruplar karşılaştırıldığında; 2 ile kontrol, 3 ile kontrol ve 2 ile 3. grup arasında fark saptanmazken, 1. grubun K değerinin diğer hasta gruplarından ve kontrol grubundan yüksek olduğu görüldü ( $p<0.05$ ).

Diyaliz öncesi BUN ve Kr değerleri incelendiğinde hasta grupları arasında fark saptanmazken, kontrol grubunda BUN ve Kr düzeyleri tüm hasta gruplarından düşük saptandı ( $p<0,001$ ).

P düzeyleri incelendiğinde 1 ile 2, 2 ile 3, 3 ile kontrol arasında fark saptanmazken, 1. gruptaki P düzeylerinin kontrolden ve 3. gruptan yüksek olduğu, 2. grupta da P düzeyinin kontrolden yüksek olduğu görüldü ( $p<0.001$ ).

Ca-P çarpımına bakıldığında 2 ile 3, 2 ile kontrol, 3 ile kontrol arasında fark saptanmazken, 1. grubun Ca-P çarpımının diğer hasta grupları ve kontrolden yüksek olduğu görüldü ( $p<0,001$ ).

Alb değerlerine bakıldığında hasta grupları arasında fark olmadığı görülürken, tüm hastaların alb değerleri kontrol grubundan düşük saptandı ( $p<0.001$ ).

ALP düzeyleri açısından hasta grupları arasında fark saptanmazken, tüm hasta gruplarında kontrol grubundan daha düşük ALP düzeyleri görüldü ( $p<0.001$ ).

PTH düzeyleri açısından hasta grupları arasında fark saptanmazken, tüm hasta gruplarında PTH düzeyleri kontrol grubundan daha yüksek saptandı ( $p<0.001$ ).

ALT düzeyleri değerlendirildiğinde 2. grubun ALT seviyelerinin kontrolden düşük olduğu görülürken, diğer gruplar arasında fark saptanmadı ( $p<0.05$ ).

Hasta grupları arasında ürik asit açısından fark saptanmazken tüm hasta gruplarının ürik asit düzeyleri kontrolden yüksek saptandı ( $p<0.01$ ).

Glukoz düzeyleri incelendiğinde hasta grupları arasında ve 1. grup ile kontrol arasında fark saptanmazken, 2. ve 3. grubun glukoz seviyeleri kontrol grubundan yüksek bulundu ( $p<0.001$ ).

CRP düzeyleri açısından hasta grupları arasında fark saptanmazken, tüm hasta gruplarının CRP düzeyleri kontrolden yüksek saptandı ( $p<0.001$ ).

Hb ve Htc düzeyleri değerlendirildiğinde; 1 ile 3, 2 ile kontrol grubu arasında fark saptanmazken diğer gruplar arasında Hb ve Htc açısından ileri düzeyde anlamlı farklılık olduğu görüldü. 1 ve 3. grubun Hb ve Htc düzeyi hem 2. gruptan hem de kontrol grubundan düşük saptandı ( $p<0.001$ ).

Ferritin açısından gruplar arasında fark saptanmazken, tüm hasta gruplarında ferritin değerleri kontrol grubundan yüksek saptandı ( $p <0.001$ ).

TDBK açısından gruplar arasında fark saptanmazken, tüm hasta gruplarında TDBK değerleri kontrol grubundan düşük saptandı ( $p <0.001$ ).

Tablo 4.10. İstirahat / aktive CEC ve EPC düzeylerinin bazal değerlerinin karşılaştırılması

	<b>EPO +</b>	<b>EPO -</b>	<b>EPO başlanan</b>	<b>Kontrol</b>	<b>p</b>
	<b>n=20</b>	<b>n=20</b>	<b>n=15</b>	<b>n=20</b>	
İstirahat CEC	0,55 (0,36-1,68)	1,26 (0,89-2,13)	1,36 (0,73-2,41)	1,32 (0,80-2,23)	0,108
Aktive CEC	0,74 (0,41-1,82)	0,66 (0,36-1,72)	0,78 (0,49-1,93)	0,71 (0,47-1,86)	0,328
İstirahat EPC	1,94 (1,12-3,22)	2,53 (1,35-3,71)	2,92 (1,80-3,98)	3,10 (1,92-4,75)	0,395
Aktive EPC	0,00 (0,00-0,06)	0,00 (0,00-0,09)	0,00 (0,00-0,16)	0,00 (0,00-0,04)	0,663

\*Median (%25-%75) olarak gösterilmiştir, gruplar arası karşılaştırmalarda Kruskal Wallis testi kullanılmıştır.

İstirahat / aktive CEC, istirahat / aktive EPC düzeyleri değerlendirildiğinde; hastalar ile kontrol grubu arasında ve EPO kullanan hastalarla kullanmayan hastalar arasında fark saptanmadı ( $p>0.05$ ).

Tablo 4.11. İstirahat / aktive CEC ve EPC düzeylerinin cinsiyet, yaş, sigara kullanımı, DM, HT, KAH varlığı ile karşılaştırılması

		n	İstCEC	aktCEC	istEPC	aktEPC
Cins	Kadın	35	1,12(0,54-2,15)	0,13(0,00-0,27)	2,53(1,60-3,66)	0,00(0,00-0,30)
	Erkek	40	1,32(0,64-2,18)	0,25(0,00-0,46)	2,79(1,45-4,13)	0,00(0,00-0,86)
		p	0,754	0,516	0,610	0,455
Yaş	<45	19	1,30(0,72-1,77)	0,25(0,00-0,53)	3,24(1,68-4,79)	0,00(0,00-0,02)
	≥45	56	1,15(0,55-2,20)	0,16(0,00-0,29)	2,53(1,19-3,59)	0,00(0,00-0,09)
		p	0,932	0,483	0,182	0,437
Sigara	yok	63	1,17(0,56-2,15)	0,15(0,00-0,36)	2,57(1,41-3,66)	0,00(0,00-0,08)
	var	12	1,06(0,56-2,16)	0,25(0,03-0,51)	2,89(1,65-4,13)	0,00(0,00-0,68)
		p	0,800	0,469	0,665	0,904
DM	yok	55	1,21(0,69-2,15)	0,18(0,00-0,36)	2,80(1,60-3,64)	0,00(0,00-0,08)
	var	20	0,99(0,46-2,26)	0,10(0,00-0,45)	2,12(1,12-4,13)	0,00(0,00-0,11)
		P	0,323	0,619	0,952	0,281
HT	yok	47	1,34(0,53-2,25)	0,24(0,00-0,36)	2,80(1,87-3,64)	0,00(0,00-0,11)
	var	28	1,09(0,64-1,71)	0,11(0,00-0,41)	1,94(0,96-5,35)	0,00(0,00-0,07)
		p	0,450	0,626	0,352	0,927
KAH	yok	69	1,17(0,54-2,17)	1,13(0,00-0,13)	2,53(1,38-3,65)	0,00(0,00-0,06)
	var	6	1,14(0,74-2,17)	0,38(0,19-0,86)	4,09(2,79-7,32)	0,09(0,05-0,20)
		p	0,792	0,089	<b>0,040</b>	<b>0,017</b>

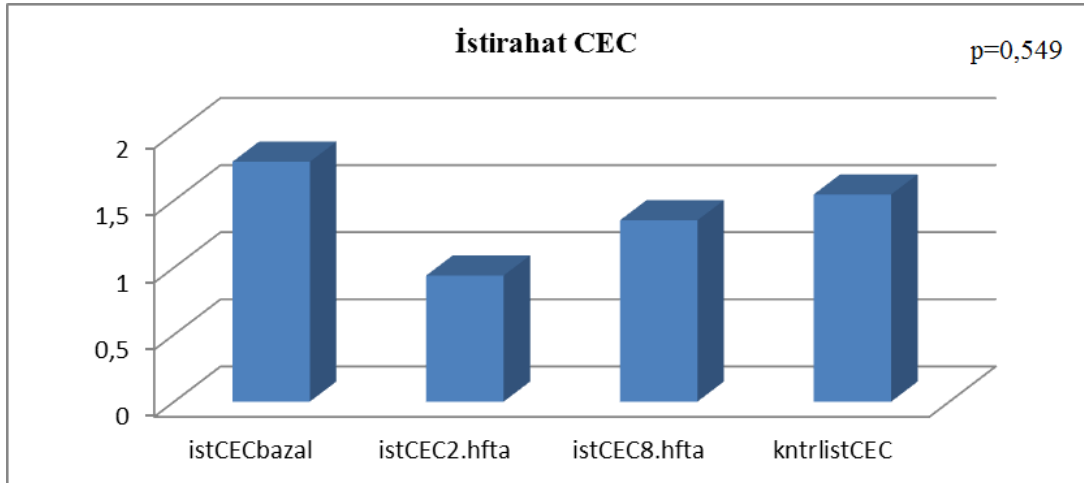
\*Median (%25-%75) olarak gösterilmiştir, gruplar arası karşılaştırmalarda Mann-Whitney U testi kullanılmıştır.

Cinsiyet, yaş, sigara kullanımının olup olmaması, DM ve HT varlığı ya da yokluğunun istirahat / aktive CEC, istirahat / aktive EPC düzeylerinde farklılığa neden olmadığı görüldü ( $p>0.05$ ). KAH öyküsü varlığında ise istirahat ve aktive EPC düzeyleri daha yüksek saptandı (sırasıyla p değerleri 0,04 -0,017).

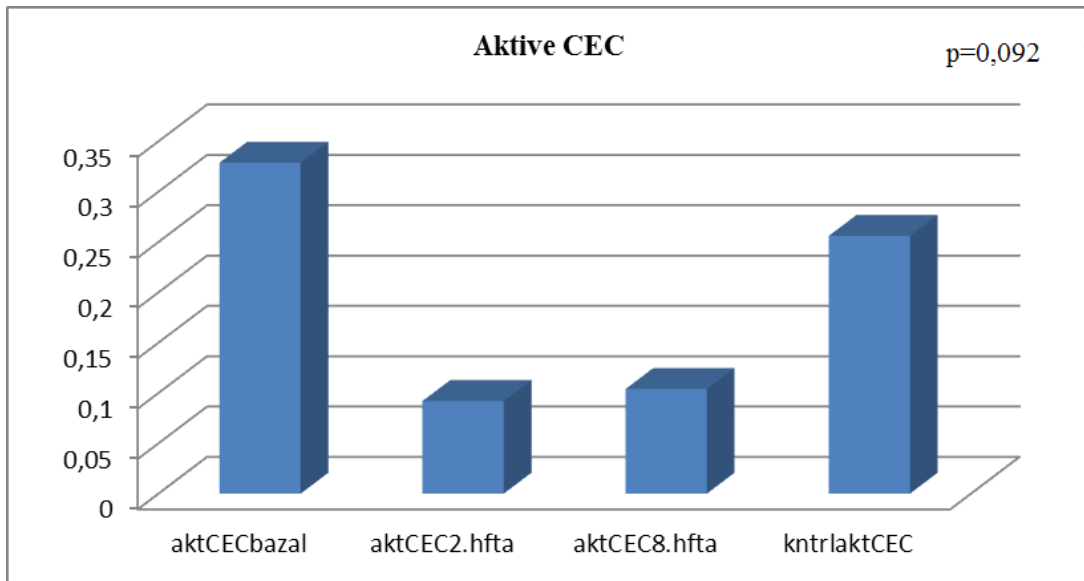
Tablo 4.12. EPO başlanan grupta aktive / istirahat CEC ve EPC değerlerinin haftalara göre karşılaştırılması

	<b>N</b>	<b>%25</b>	<b>Median</b>	<b>%75</b>
İstirahat CEC bazal	15	0,74	1,36	2,41
İstirahat CEC 2.hafta	15	0,49	0,84	1,26
İstirahat CEC 8.hafta	15	0,26	0,88	2,15
<b>p</b>	Friedman Kikare = 1,2 ; p=0,549			
Aktive CEC bazal	15	0,00	0,27	0,47
Aktive CEC 2.hafta	15	0,00	0,05	0,15
Aktive CEC 8.hafta	15	0,00	0,00	0,17
<b>p</b>	Friedman Kikare = 4,76 ; p=0,092			
İstirahat EPC bazal	15	1,80	2,92	3,98
İstirahat EPC 2.hafta	15	1,31	2,85	3,95
İstirahat EPC 8.hafta	15	0,64	3,50	6,20
<b>p</b>	Friedman Kikare =0,13; p=0,936			
Aktive EPC bazal	15	0,00	0,00	0,16
Aktive EPC 2.hafta	15	0,00	0,00	0,06
Aktive EPC 8.hafta	15	0,00	0,00	0,39
<b>p</b>	Friedman Kikare =0,38; p=0,828			

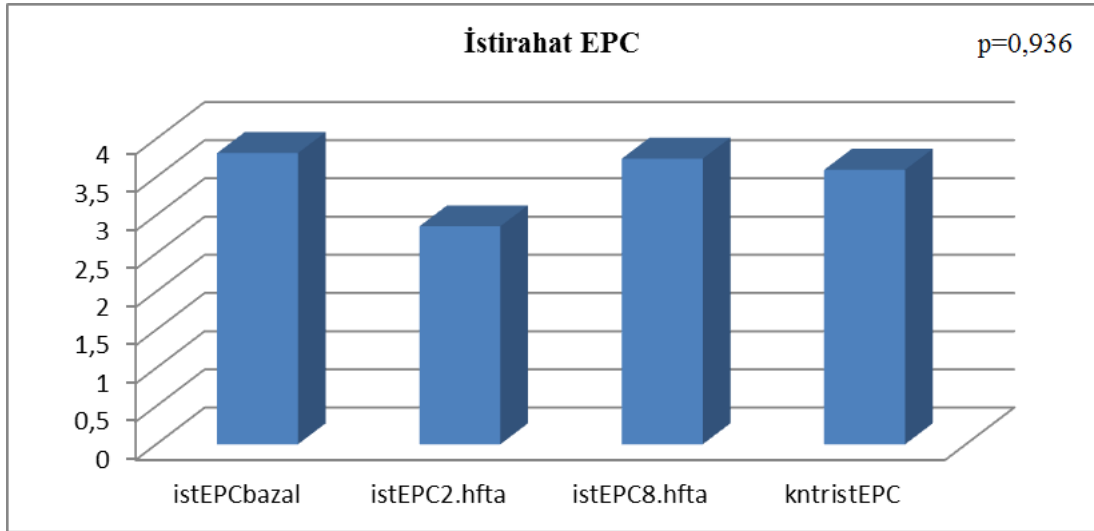
EPO başlanan gruptaki olgularda; istirahat CEC düzeyinin haftalara göre değişimi istatistiksel olarak anlamlı değildi ( $p=0,93$ ) (Şekil 4.4). Aktive CEC düzeyinin haftalara göre değişimi istatistiksel olarak anlamlı değildi ( $p=0,09$ ) (Şekil 4.5). İstirahat EPC düzeyinin haftalara göre değişimi istatistiksel olarak anlamlı değildi ( $p=0,93$ ) (Şekil 4.6). Aktive EPC düzeyinin haftalara göre değişimi istatistiksel olarak anlamlı değildi ( $p=0,82$ ) (Şekil 4.7).



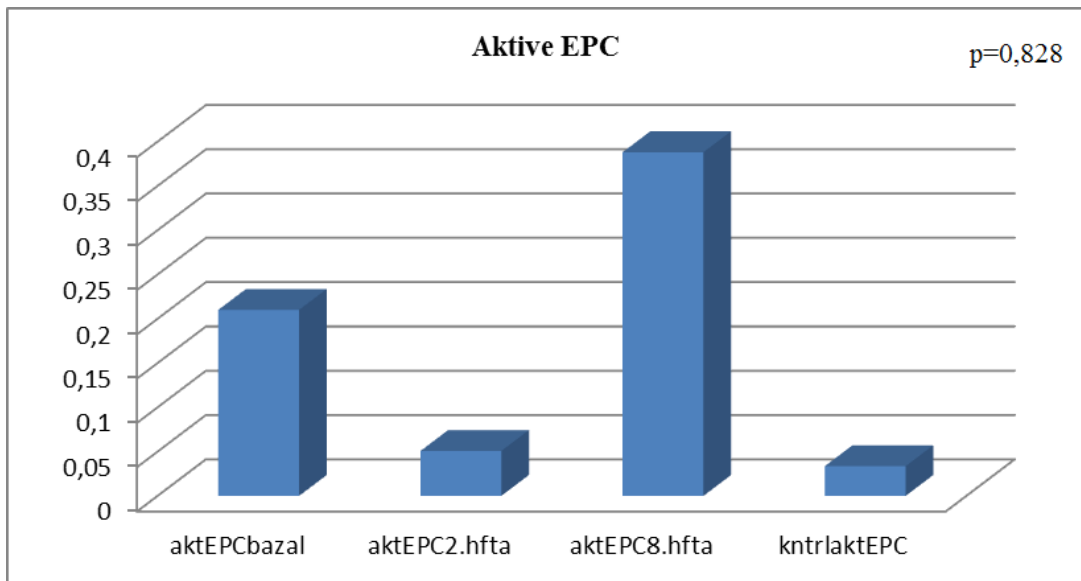
Şekil 4.1. EPO başlanan grupta istirahat CEC düzeylerinin haftalara göre karşılaştırılması



Şekil 4.2. EPO başlanan grupta aktive CEC düzeylerinin haftalara göre karşılaştırılması



Şekil 4.3. EPO başlanan grupta istirahat EPC düzeylerinin haftalara göre karşılaştırılması



Şekil 4.4. EPO başlanan grupta aktive EPC düzeylerinin haftalara göre karşılaştırılması

Tablo 4.13. EPO başlanan grupta bazı laboratuvar bulgularının zamana göre değerlendirilmesi

	N	%25	Median	%75
CRP bazal	15	1,99	5,80	9,35
CRP 2.hafta	15	4,20	7,00	14,75
CRP 8.hafta	15	2,25	6,00	7,00
<b>p</b>	Friedman Kikare = 4,28 ; p=0,118			
Hb bazal	15	9,98	10,50	10,88
Hb 2.hafta	15	10,23	10,60	11,28
Hb 8.hafta	15	10,70	10,60	12,28
<b>p</b>	Friedman Kikare = 6,034 ; <b>p=0,049</b>			
Htc bazal	15	31,12	32,00	33,08
Htc 2.hafta	15	31,33	33,40	35,13
Htc 8.hafta	15	32,88	36,50	38,18
<b>p</b>	Friedman Kikare = 5,53 ; p=0,063			
PLT bazal	15	155500	188000	212750
PLT 2.hafta	15	158500	204000	247250
PLT 8.hafta	15	178000	208000	241500
<b>p</b>	Friedman Kikare = 3,73 ; p=0,155			
MPV bazal	14	8,33	8,60	9,33
MPV 2.hafta	15	7,98	8,70	9,40
MPV 8.hafta	15	8,18	8,70	9,66
<b>p</b>	Friedman Kikare = 5,20 ; p=0,075			
Ferritin bazal	15	267,25	437,00	649,75
Ferritin 2.hafta	15	409,00	761,00	897,00
Ferritin 8.hafta	15	458,00	806,00	889,50
<b>p</b>	Friedman Kikare = 10,80 ; <b>p=0,005</b>			
Alb bazal	15	3,70	3,90	4,00
Alb 2. hafta	15	3,73	3,80	4,00
Alb 8. hafta	15	3,70	3,80	3,98
<b>p</b>	Friedman Kikare = 1,81 ; p=0,404			
BK bazal	15	5507	7380	8155
BK 2. hafta	15	6452	7100	11722
BK 8. hafta	15	6787	7600	9215
<b>p</b>	Friedman Kikare = 0,53 ; p=0,766			

Friedman testi



3. grupta BK, CRP, Plt, Htc, MPV ve alb değerlerinin haftalara göre değişimi istatistiksel olarak anlamlı değildi ( $p>0,05$ ).

Ferritin düzeylerinin zamana göre değişimi değerlendirildiğinde bazal ile 2. hafta ve 2. hafta ile 8. hafta arasında fark saptanmazken bazale göre 8. hafta ferritin düzeyindeki artış istatistiksel olarak anlamlıydı ( $p=0,005<0,01$ ).

Bazal 2. hafta ve 8. hafta Hb düzeyleri değerlendirildiğinde haftalar arasında fark saptandı ancak bu fark çok düşük olduğundan Friedman testi ile hesaplanmaya yetecek kadar anlamlı bulunmadı ( $p=0,049$ ). Bu nedenle yapılan Tukey karşılaştırma testinde (Tablo 4.14) farklılığın Hb bazal değeriyle 8. hafta değerinden kaynaklandığı saptandı ( $p=0,22$ ).

Tablo 4.14. EPO başlanan grupta bazal-2-8. hafta hemoglobin düzeyleri

	Test değeri	Std. Sapma	P
BazalHb-2.Hfta Hb	-,167	0,365	0,648
BazalHb-8.Hfta Hb	-,833	0,365	<b>0,022</b>
2.hfta Hb-8.hfta Hb	-,667	0,365	0,068

Tukey karşılaştırma testi

#### **Hasta gruplarında bazal değerlerde korelasyon analiz sonuçları:**

Yaş:

- Albumin ile  $r: -0.403$ ,  $p=0,002$ , oldukça anlamlı negatif ilişki

VKI:

- TG ile  $r:0,454$ ,  $p=0,001$ , oldukça anlamlı pozitif ilişki
- Albumin ile  $r:0,272$ ,  $p=0,044$ , anlamlı pozitif ilişki
- Glukoz ile  $r:0,270$ ,  $p=0,046$ , anlamlı pozitif ilişki

HD süresi:

- EPO dozu ile  $r:-0,355$ ,  $p=0,037$ , anlamlı negatif ilişki
- HT süresi ile  $r:0,397$ ,  $p=0,027$ , anlamlı pozitif ilişki

HD öncesi SKB:

- Sigara süresi ile  $r:0,698$ ,  $p=0,012$ , anlamlı pozitif ilişki

HDL:

- TG ile  $r:-0,377$ ,  $p=0,005$ , oldukça anlamlı negatif ilişki

LDL:

- HD süresi ile  $r:-0,330$ ,  $p=0,014$ , anlamlı negatif ilişki
- P ile  $r:0,288$ ,  $p=0,033$ , anlamlı pozitif ilişki

HD öncesi BUN:

- HD öncesi SKB ile  $r:0,333$ ,  $p=0,013$ , anlamlı pozitif ilişki
- KtV ile  $r:-0,361$ ,  $p=0,007$ , oldukça anlamlı negatif ilişki
- HD öncesi Kr ile  $r:0,806$ ,  $p<0,001$ , ileri düzeyde anlamlı pozitif ilişki
- Plt ile  $r:-0,342$ ,  $p=0,011$ , anlamlı negatif ilişki

HD öncesi Kr:

- Yaş ile  $r:-0,325$ ,  $p=0,015$ , anlamlı negatif ilişki
- HD öncesi SKB ile  $r:0,36$ ,  $p=0,012$ , anlamlı pozitif ilişki
- HDL ile  $r:-0,521$ ,  $p<0,001$ , ileri düzeyde anlamlı negatif ilişki
- ALP ile  $r:0,315$ ,  $p=0,019$ , anlamlı pozitif ilişki
- Plt ile  $r:-0,364$ ,  $p=0,006$ , oldukça anlamlı negatif ilişki
- KtV ile  $r:-0,404$ ,  $p=0,002$ , oldukça anlamlı negatif ilişki

Albumin:

- Demir ile  $r:0,295$ ,  $p=0,029$ , anlamlı pozitif ilişki

PTH:

- Ürik asit ile  $r:0,413$ ,  $p=0,002$ , oldukça anlamlı pozitif ilişki

- HCO<sub>3</sub> ile r:-0,363, p=0,007, oldukça anlamlı negatif ilişki
- KtV ile r:-0,276, p=0,042, anlamlı negatif ilişki
- HT süresi ile r:0,373, p=0,039, anlamlı pozitif ilişki

CRP:

- Hemoglobin ile r:-0,381, p=0,004, oldukça anlamlı negatif ilişki
- Hematokrit ile r:-0,271, p=0,045, anlamlı negatif ilişki
- Plt ile r:0,305, p=0,023, anlamlı pozitif ilişki

Ca:

- Albumin ile r:0,355, p=0,008, oldukça anlamlı pozitif ilişki

ALP:

- PTH ile r:0,301, p=0,026, anlamlı pozitif ilişki

Hemoglobin:

- Hematokrit ile r:0,892, p<0,001, ileri düzeyde anlamlı pozitif ilişki

BK:

- Plt ile r:0,563, p<0,001, ileri düzeyde anlamlı pozitif ilişki
- DM süresi ile r:0,501, p=0,018, anlamlı pozitif ilişki
- Satürasyon ile r:-0,405, p=0,002, oldukça anlamlı negatif ilişki
- CaxP ile r:0,276, p=0,041, anlamlı pozitif ilişki

Demir:

- Saturasyon ile r:0,792, p<0,001, ileri düzeyde anlamlı pozitif ilişki

Ferritin:

- TDBK ile r:-0,328, p=0,015, anlamlı negatif ilişki
- KtV ile r:0,383, p=0,004, oldukça anlamlı pozitif ilişki

TDBK:

- Saturasyon ile r:-0,495, p<0,001, ileri düzeyde anlamlı negatif ilişki

EPO dozu:

- Sigara ile  $r:0,791$ ,  $p=0,011$ , anlamlı pozitif ilişki

İstirahat CEC:

- Aktive CEC ile  $r:0,570$ ,  $p<0,001$ , ileri düzeyde anlamlı pozitif ilişki
- İstirahat EPC ile  $r:0,295$ ,  $p=0,029$ , anlamlı pozitif ilişki
- Albumin ile  $r:-0,270$ ,  $p=0,046$ , anlamlı negatif ilişki
- CaxP ile  $r:-0,416$ ,  $p=0,002$ , oldukça anlamlı negatif ilişki

Aktive CEC:

- İstirahat EPC ile  $r:0,340$ ,  $p=0,011$ , anlamlı pozitif ilişki
- Albumin ile  $r:-0,312$ ,  $p=0,020$ , anlamlı negatif ilişki

İstirahat EPC:

- Aktive EPC ile  $r:0,317$ ,  $p=0,019$ , anlamlı pozitif ilişki

Aktive EPC:

- PTH ile  $r:0,348$ ,  $p=0,009$ , oldukça anlamlı pozitif ilişki

Tablo 4.15. Hasta gruplarında aktive / istirahat CEC ve aktive / istirahat EPC ile CRP, alb, BK, ferritin arasındaki ilişki

Parametre	Parametre	N	r	p
CRP	İstirahat CEC	55	-0,047	0,735
Albumin	İstirahat CEC	55	-0,270	<b>0,046</b>
Ferritin	İstirahat CEC	55	-0,020	0,886
SKB önce	İstirahat CEC	55	0,013	0,923
BK	İstirahat CEC	55	-0,142	0,302
CRP	Aktive CEC	55	-0,097	0,483
Albumin	Aktive CEC	55	-0,312	<b>0,020</b>
Ferritin	Aktive CEC	55	-0,076	0,583
SKB önce	Aktive CEC	55	0,187	0,171
BK	Aktive CEC	55	-0,051	0,710
CRP	İstirahat EPC	55	-0,263	0,053
Albumin	İstirahat EPC	55	-0,428	<b>0,001</b>
Ferritin	İstirahat EPC	55	-0,021	0,879
SKB önce	İstirahat EPC	55	0,095	0,490
BK	İstirahat EPC	55	0,013	0,926
CRP	Aktive EPC	55	0,032	0,818
Albumin	Aktive EPC	55	0,135	0,325
Ferritin	Aktive EPC	55	-0,139	0,312
SKB önce	Aktive EPC	55	0,250	0,066
BK	Aktive EPC	55	0,010	0,940

Hasta gruplarında aktive / istirahat CEC ve aktive / istirahat EPC düzeyleri ile diğer akut faz reaktanları ve sistolik kan basıncı arasındaki korelasyon incelendiğinde; istirahat CEC ile albumin arasında anlamlı negatif ilişki ( $r=-0,270$ ,  $p=0,046$ ), aktive CEC ile albumin arasında anlamlı negatif ilişki ( $r=-0,312$ ,  $p=0,020$ ) ve istirahat EPC ile albumin arasında oldukça anlamlı negatif ilişki ( $r=-0,42$ ,  $p=0,001$ ) saptandı.

Tablo 4.16. Hasta gruplarında HD süresi, URR, KtV, HCO<sub>3</sub> ile aktive / istirahat CEC ve aktive / istirahat EPC arasındaki ilişki

		<b>N</b>	<b>r</b>	<b>p</b>
HD süresi	İstirahat CEC	55	0,090	0,514
HD süresi	Aktive CEC	55	-0,054	0,693
HD süresi	İstirahat EPC	55	0,085	0,537
HD süresi	Aktive EPC	55	-0,221	0,106
URR	İstirahat CEC	55	0,088	0,522
URR	Aktive CEC	55	-0,046	0,740
URR	İstirahat EPC	55	-0,263	0,052
URR	Aktive EPC	55	-0,261	0,054
KtV	İstirahat CEC	55	0,118	0,389
KtV	Aktive CEC	55	-0,074	0,590
KtV	İstirahat EPC	55	-0,205	0,134
KtV	Aktive EPC	55	-0,094	0,495
HCO <sub>3</sub>	İstirahat CEC	55	0,023	0,870
HCO <sub>3</sub>	Aktive CEC	55	-0,013	0,928
HCO <sub>3</sub>	İstirahat EPC	55	-0,220	0,106
HCO <sub>3</sub>	Aktive EPC	55	-0,162	0,239

Hasta gruplarında HD süresi, URR, KtV, HCO<sub>3</sub> ile aktive / istirahat CEC ve aktive / istirahat EPC arasında herhangi bir ilişki bulunamadı.

**EPO başlanan hasta grubunda bazal değerlerin korelasyon analiz sonuçları:**

İstirahat CEC:

- Aktive CEC ile  $r:0,656, p=0,008$ , oldukça anlamlı pozitif ilişki
- Albumin ile  $r:-0,568, p=0,027$ , anlamlı negatif ilişki

Aktive CEC:

- Hemoglobin ile  $r:-0,601, p=0,018$ , anlamlı negatif ilişki
- Albumin ile  $r:-0,627, p=0,012$ , anlamlı negatif ilişki

İstirahat EPC:

- Aktive EPC ile  $r:0,592, p=0,020$ , anlamlı pozitif ilişki
- Hematokrit ile  $r:-,0596, p=0,019$ , anlamlı negatif ilişki

**EPO başlanan hasta grubunda ikinci hafta değerleri arasındaki korelasyon:**

Aktive EPC:

- BK ile  $r:-0,536, p=0,039$ , anlamlı negatif ilişki

EPO dozu:

- CRP ile  $r:-0,690, p=0,004$ , oldukça anlamlı negatif ilişki

**EPO başlanan hasta grubunda sekizinci hafta değerleri arasındaki korelasyon:**

EPO dozu:

- HD süresi ile  $r:-0,557, p=0,031$ , anlamlı negatif ilişki
- Ferritin ile  $r:-0,537, p=0,039$ , anlamlı negatif ilişki

HD süresi:

- Plt ile  $r:-0,519, p=0,048$ , anlamlı negatif ilişki
- Ferritin ile  $r:0,736, p=0,002$ , oldukça anlamlı pozitif ilişki

## 5.TARTIŞMA

Anemi, kronik böbrek yetmezliği olan hastalarda yaşam kalitesini olumsuz etkileyen en önemli nedenlerden birisidir. Kronik böbrek hastalarında anemi yaygın olarak karşılaşılan bir problemdir ve GFR'nın düşmesiyle birlikte anemi sıklığı da artış gösterir. Glomerüler filtrasyon hızı 25-30 ml/dk'nin altında olan hastaların %90'ına yakınında anemi görüldüğü ve çoğunda hemoglobinin 10 gr/d'nin altında olduğu belirtilmiştir (26). Böbrek yetmezliğinde aneminin birçok nedeni vardır; ancak en sık nedeni eritropoietin yetersizliğine bağlı azalmış eritropoiezdir.

Renal kaynaklı olmayan anemilerde hemoglobin düzeyleri ile EPO düzeyleri arasında ters bir orantı varken, KBH'na bağlı anemide hemoglobin düzeyinin düşüklüğüne rağmen EPO düzeylerinde düşüklük tespit edilir. Buna, EPO üreten hücrelerin hasara uğraması, transformasyona uğrayarak hormon yapma yeteneklerini kaybetmeleri, oksijene duyarlı EPO üretimini sağlayan sistemin KBY'de çok daha az duyarlı oluşu, immünomodülatör sitokinler (IL-1, IL-6, TNFa,  $\gamma$ -IFN), tübüler fonksiyonların azalması, eritrosit süspansiyonu transfüzyonları nedeniyle endojen EPO'nun baskılanması yol açabilir (27).

Endotel disfonksiyonunu değerlendirmek için; plazma ve idrarda NO ve metabolitlerinin direkt tesbiti, fonksiyonel testler, ADMA, ET-1, vWF, t-PA, PAI-1 gibi endotelin dolaşımdaki belirteçlerinin tayini, ICAM-1, VCAM-1, PECAM-1, E-selektin, P-selektin gibi adezyon molekülleri kullanılabilmesi gibi endotel hasarını değerlendirmek için kullanılan güncel metodlardan biri de periferik kanda dolaşan endotelial hücre ölçümüdür (180). CEC; vasküler duvardan, EPC; kemik iliğinden kaynaklanan hücreler olup (201) vasküler hasar ve tamir sürecinde rol alırlar. Literatür çalışmaları CEC'in vasküler hasar oluşan durumlarda arttığını bu nedenle endotelial hasarın ve KVS sonuçlarının göstergesi olarak kullanılabilmesini; EPC'lerin ise vasküler bütünlüğün devamı ve hasar gören dokuların tamirinde rolü olduğunu göstermiştir (14).

Mevcut çalışmalar oluşum mekanizması hala yeterince net olmamakla birlikte KBY'de endotel disfonksiyonunun yaygın olduğunu göstermiştir (14). Literatürü incelediğimizde kronik böbrek hastalığında anemi, endotel disfonksiyonu, dolaşan endotelial hücreler ve endotelial progenitor hücrelerle ilişkili birçok yayın olduğunu gördük (13,14,25,26,29,137,139,151,167,171) ancak eritropoietin ile dolaşan



endotelial hücre ilişkisini araştıran çok az sayıda çalışma ile karşılaştı. Rekombinant EPO tedavisi alan renal yetmezlikli hastaların %20-30'unda HT geliştiği ya da varolan HT'de kötüleşme meydana geldiği bilinmektedir (133). EPO tedavisini inceleyen çeşitli klinik çalışmalarda özellikle yüksek hemoglobin değerlerine ulaşıldığında arteriovenöz yolda tromboz riskiyle birlikte kardiyovasküler olaylar ve mortalitede artış olduğu gösterilmiştir (137-139). Bu nedenle biz çalışmamızda hemodiyaliz tedavisi altındaki kronik böbrek yetmezlikli hastalarda eritropoietin kullanımı ve olası yan etkileri ile endotel disfonksiyonu, dolayısıyla KVS morbidite/mortalite arasındaki ilişkiyi dolaşan endotelial hücreler aracılığıyla değerlendirmeyi hedefledik.

Çalışmamızda hasta grupları arasında ve hastalar ile kontrol grubu arasında istirahat/aktive CEC ve istirahat/aktive EPC düzeyleri açısından fark saptanmamıştır. Ayala ve ark. KBY hastalarında CEC düzeylerini sağlıklı kontrollerden yüksek saptarken (209); Eizawa ve ark, Choi ve ark. HD hastalarında EPC düzeylerini sağlıklı kontrolden düşük saptamıştır (210,211). Bu çalışmalardan farklı olarak; Herbrig ve ark'nın 2004 yılında yaptığı bir çalışmada EPC düzeyleri sağlıklı kontrol ile kıyaslandığında HD hastalarında önemli miktarda yüksek saptanmıştır (212). Aynı çalışmada migratuar aktivite ve adezyon özellikleri değerlendirildiğinde ise EPC sayısındaki artışla uyumsuz olarak migrasyon özelliğinde azalma saptanmıştır. Biz ise çalışmamızda hasta grupları arasında ve hastalar ile kontrol grubu arasında istirahat/aktive CEC ve istirahat/aktive EPC düzeyleri açısından fark saptamadık. Benzer şekilde Güven ve ark.'nın 2006 yılında 48 hasta ile yaptığı çalışmada da serum kreatin düzeyi ile EPC arasında ilişki saptanmamıştır (212). Farklı olarak; Choi ve ark. tarafından 2004 yılında 44 HD hastası ile yapılan çalışmada KtV ve EPC düzeyi arasında pozitif korelasyon olduğu görülmüştür (211). 2004 yılında Groot ve ark.nın yaş ve cinsiyet açısından uyumlu 46 HD hastası ve 46 sağlıklı kontrol ile yaptığı başka bir çalışma da üremi ve KtV'nin EPC fizyolojisindeki rolünü destekler niteliktedir (213). Aynı çalışmada renal transplant sonrası üreminin düzeltilmesiyle EPC düzeyinde meydana gelen artış üremi ve EPC arasındaki ilişkiyi güçlendirmektedir ve böbreğin sadece süzme fonksiyonlarıyla değil aynı zamanda endokrinolojik fonksiyonlarıyla da son derecede kompleks ve vazgeçilmez bir organ olduğunu bize göstermektedir. Literatürdeki farklı sonuçlar ve

aynı çalışmanın kullanılan tekniğe göre çelişen sonuçları bize dolaşan endotel hücrelerin değerlendirilmesinde kullanılan metodların ve hücrelerin değerlendirilen özelliklerinin; elde edilen sonuçlar üzerinde önemli etkisi olduğunu göstermektedir. Çalışmamızda KBY hastaları ve sağlıklı kontrol arasında dolaşan endotel hücreler açısından fark saptanmaması ve hasta gruplarında üremi düzeyleri / KtV ile dolaşan endotel hücreler arasında ilişki saptanmamasının nedeni; sadece flow sitometrik inceleme kullanılarak dolaşan endotel hücrelerin kantitatif değerlendirilmesi olabilir. Migrasyon, proliferasyon ve surveyi değerlendirmek için hücre kültürü, endotel fonksiyonunu değerlendirmek için akım bağımlı dilatasyon gibi ilave yöntemler kullanıldığında birçok çalışmada gösterilmiş olan üremi-dolaşan endotel hücreler ve endotel arasındaki olası ilişkinin saptanabileceği düşünülmektedir.

Çalışmamızda hasta grupları değerlendirildiğinde; istirahat ve aktive CEC ile albumin arasında anlamlı düzeyde negatif ilişki saptanmıştır (sırasıyla  $r:-0,270$ ,  $p=0,046$ ;  $r:-0,312$ ,  $p=0,02$ ). Sridevi ve ark.'nın 2011'de farelerle yaptığı çalışmada da bizim çalışmamızla uyumlu olarak albumin ile CEC arasında negatif korelasyon saptanmıştır (214). Malnutrisyon ve inflamasyon HD hastalarında siktir ve morbidite ve mortalitenin önemli belirleyicileridir (215). Stenvinkel ve ark, HD hastalarındaki malnutrisyon ve inflamasyon varlığı ile aterosklerotik KVKH'lar arasındaki ilişkiyi "Malnutrisyon-İnflamasyon-Ateroskleroz" sendromu olarak tanımlamışlardır ve HD hastalarında malnutrisyon-inflamasyon-ateroskleroz sendrom varlığının; kötü prognoz, yüksek hastane yatış oranı ve yüksek mortalite ile ilişkili olduğu rapor edilmiştir (216). Albuminin beslenme durumunun önemli bir göstergesi ve negatif inflamatuvar belirteç olduğunu hatırlayacak olursak; KBY hastalarının beslenme durumlarıyla ilişkili olarak düşük albumin düzeylerinin CEC seviyelerinde artışa yol açabileceğini söylemek neden sonuç ilişkisi açısından doğru bir tavır olabilir.

Ayrıca; EPO başlanan grubun verileri incelendiğinde istirahat ve aktive CEC ile albuminin bazal değerleri arasında da anlamlı negatif ilişki saptanmıştır (sırasıyla  $p=0,027$  ve  $p=0,012$ ). Ancak EPO başlanmasından hemen önceki bazal değerlerde CEC ve albumin arasında gözlenen bu ilişki EPO kullanımının 2. ve 8. haftasında saptanmamıştır. EPO başlanan grupta bazal-2.hafta ve 8. hafta albumin değerlerine baktığımızda; istatistik olarak albumin düzeyleri arasında fark olmadığını

görmekteyiz. Bazal değerlerde albumin düşüklüğüyle–CEC yüksekliği arasındaki ilişkinin ilerleyen haftalarda görülmemesi, albumin düzeyi değişmediği halde CEC düzeylerinde düşüş izlenmesi; bu grupta bazalde olmayıp, 2. ve 8. haftada olan bir nedenle; dolayısıyla EPO kullanımıyla ilişkili olabilir.

Renal replasman tedavisi alan hastalarda artmış kalsiyum fosfat üretimi vasküler kalsifikasyonda progresyona neden olur. Hipertansiyon, kronik sıvı yüklenmesi, renin-anjiyotensin sistem aktivasyonu da hemodinamik değişiklikler ve kronik vasküler hasar oluşturmak yolu ile kalsifikasyon sürecine katkıda bulunabilmektedir. Literatür çalışmalarında CEC'in vasküler hasarın göstergesi olduğuna dair çok sayıda bulgu mevcut olup (180,186,192,198,199) beklenen sonuç; Ca-P çarpımı arttıkça CEC düzeylerinde de artış olmasıdır. Ancak çalışmamızda istirahat CEC ve Ca-P çarpımı arasında oldukça anlamlı negatif yönde ilişki saptanmıştır ( $r:-0,416$ ,  $p=0,002$ ). Chen ve ark.nın 2007 yılında farelerle yaptığı çalışmada hiperkalseminin iNOs ekspresyonunda artışa neden olduğu görülmüştür (217). NOs'un vasküler relaksasyonun sürdürülmesi, vasküler endotele kan hücre adezyonunun önlenmesi, trombosit agregasyonu ve koagülasyonu azaltması yönündeki etkileri dikkate alınacak olursa; Ca-P çarpımının kalsifikasyon eğilimi ile hiperkalseminin neden olduğu NOs artışı aracılığıyla oluşan olayların karşılıklı etkileşimi sonucu hakim olan etkinin doğrultusunda CEC ile Ca-P çarpımı arasında negatif yönde ilişkinin de görülebileceği düşünülmektedir. Buna ilaveten Ca-P çarpımının en korkulan etkilerinden olan kalsiflaksinin bizim çalışma grubumuzdaki hastalarda olmaması, yine Ca-P çarpımının direkt ya da dolaylı olarak sebep olabileceği koroner, serebral ya da periferik vasküler hastalığa sahip hastaların da çalışmamızın dışında bırakılması sonuçlarımızın literatürle uyumlu çıkmamasına yol açmış olabilir. Ca-P etkisi ile CEC arasındaki ilişkinin daha net ortaya konabilmesi için vasküler hastalığa sahip HD hastalarıyla ileri bir çalışmanın yapılması faydalı olabilir.

Çalışmamızda aktive EPC ile PTH arasında oldukça anlamlı düzeyde pozitif ilişki saptanmıştır ( $r:0,348$ ,  $p=0,009$ ). Üremik hastalarda artmış seviyelerde bulunan PTH; mononükleer fagositik sisteme ait hücrelerden biri olan osteoklast artışına neden olur. Pietschmann ve ark.ları 1998 yılında yaptığı in vitro çalışmalarda bifosfonat (osteoklast inhibitörü) uygulanmasıyla mononükleer hücreler ve inflamatuvar

sitokinlerde artış saptamışlardır (218). Osteoklast inhibisyonu ile pro-inflamatuar sitokinlerde artışın gösterildiğini göz önüne alacak olursak; osteoklast aktivasyonunun anti-inflamatuar süreçlerde yer alarak EPC düzeylerinde artış ile ilişkili olabileceği yorumu yapılabilir.

Çalışmamızda CRP düzeylerinde hasta grupları açısından fark saptanmadı ancak kontrol grubuna göre tüm hastalarda CRP düzeyi ileri düzeyde anlamlı olacak şekilde yüksek saptandı. Ancak hastalardaki bu yüksek CRP düzeyleri ile istirahat/aktive CEC ve istirahat/aktive EPC arasında korelasyon görülmedi. Çalışmamızla uyumlu olarak Groot ve ark.nın 2004 yılında 46 HD hastası ve 46 sağlıklı kontrol ile yaptığı çalışmada da hem hastalar, hem de sağlıklı kontrol grubunda CRP ve EPC arasında korelasyon izlenmemiştir (213). Güven ve ark.'nın 2006 yılında 48 hasta ile yaptığı çalışmada da CRP ve beyaz küre sayısı ile EPC arasında ilişki saptanmamıştır (212). Steiner ve ark.nın 2006 yılında 105 tane renal transplant alıcısı ile yaptığı çalışmada inflamasyon belirteçleri ile EPC arasındaki ilişkiye dair bir kanıt bulunamamıştır (219). Schlieper ve ark.'ları 2008 yılında 65 HD hastası ile yaptığı çalışmada CRP ile EPC arasında ilişki saptamamıştır (220). Koc ve arkadaşlarının 2005 yılında 44 HD hastasında CEC ve CRP, IL-6, IL-10, VCAM-1 gibi inflamatuvar belirteçleri değerlendirdiği çalışmada CEC düzeyi bazı inflamatuvar belirteçlerle korele bulunmuş ancak otörler bu belirteçlerle CEC arasındaki korelasyonu önemli bulmamakla birlikte aynı çalışmanın bulgularını değerlendirerek artmış CEC düzeylerinin KVS ve access ilişkili vasküler hasarı öngörmede inflamatuvar belirteçlerden bağımsız olarak kullanılabileceğini belirtmiştir (14).

Çalışmamızda da KAH olan hasta sayısı oldukça az (toplam bireylerin %8'i) olmakla birlikte KAH öyküsü varlığında istirahat ve aktive EPC düzeyleri daha yüksek saptandı (sırasıyla p değerleri 0,04 -0,017). Halen net olmamakla birlikte koroner iskemide EPC artışını açıklamak için çeşitli mekanizmalar öne sürülmüştür. Bunlardan bir tanesi; EPC'lerin G-CSF ve GM-CSF gibi sitokinlere yanıt olarak kemik iliğinden mobilizasyonu üzerine kuruludur. Koroner iskemi sistemik inflamasyonla ilişkili olduğundan; koroner iskemili hastalarda saptanan yüksek EPC düzeyleri; inflamatuvar sitokin sinyallerinin neden olduğu kemik iliğinden EPC mobilizasyonu ile açıklanmaya çalışılmıştır. Ancak inflamasyonun göstergesi olan

CRP ile EPC arasındaki ilişki birçok çalışmada gösterilememiştir. Diğer bir teori; EPC'lerin vasküler endotelde yerleşmesi üzerine kurulmuştur. Buna göre; endotelin iskemik hasarı sonucu EPC'lerin kana salınımı artar ve iskemik durumlarda kanda artmış düzeyde EPC saptanır (212).

DM kardiyovasküler hastalıklar için oldukça önemli bir risk faktörüdür. Diyabette kardiyovasküler komplikasyonlar daha hızlı geliştiği gibi çok daha şiddetli görülür (221). Biz çalışmamızda DM varlığı ve glukoz düzeyi ile dolaşan endotelial hücreler arasında ilişki saptamadık. Bizim çalışmamızla uyumlu olarak; Hill ve ark.'nın 2003 yılında yaptıkları çalışmada, Güven ve ark.'nın 2006 yılında 48 hasta ile yaptığı çalışmada, Steiner ve ark.'nın 2006 yılında 105 renal transplant alıcısı ile yaptığı çalışmada da glukoz düzeyi ile EPC arasında ilişki saptanmamıştır (222,212,219). Ancak glukoz düzeyi ile EPC arasında ilişkinin gözlemlendiği çalışmalar da mevcuttur. Tepper ve ark.'nın 2002'de Tip II DM ile; Loomans ve ark.'nın 2004'de tip I DM ile yaptığı çalışmalarda EPC'lerin sayı ve fonksiyonunda azalma tespit edilmiş olup her 2 çalışmada da EPC seviyeleri ile HbA1c düzeylerinin negatif korele seyrettiği gösterilmiştir (223,224). Bizim çalışmamızda grupların glisemi değerleri en yüksek 3. grupta gözlenmekte olup bu grubun ortalaması 156.5 gr/dl.dir. Daha yüksek glukoz değerleri varlığında ya da hiperglisemiye bağlı mikro/makro vasküler komplikasyonların geliştiği gösterildiğinde glukoz ile endotelial hücre belirteçleri arasında olası ilişkinin görülebileceği düşünülmektedir. Buna ilave olarak hiperglisemi ya da diyabetin migratuar hücre fonksiyonları üzerine etkisi de tüm bu çalışmaların sonucunu etkileyebilir ve başlı başına bir çalışma konusu olup çalışmamızın ana konularından biri değildir. Bunun için daha ileri çalışmalar gerekebilir.

HT ile endotel hasarını dolaşan endotel hücreleri aracılığıyla inceleyen çalışmalara baktığımızda ilişkinin saptandığı veya tam aksine ilişkisiz bulunduğu çalışmalar olduğunu görüyoruz. Hill ve ark.'nın 2003 yılında yaptıkları çalışmada (222), Bogdanski ve ark.'nın 2012 yılında yaptığı çalışmada; HT varlığında EPC düzeyleri daha düşük saptanmıştır (225). Ciuceis ve ark.'nın 2011 yılında 29 HT hastası ile yaptığı çalışmada antihipertansif tedavi ile etkin kan basıncı kontrolü sağlandıktan sonra 3. ve 6. ayda EPC çalışılmış ve tedavinin hem 3. ayı, hem de 6. ayında EPC düzeylerinde artış saptanmıştır (226). Güven ve ark.'nın 2006 yılında

yaptığı çalışmada hipertansiyon varlığı ve sistolik kan basıncı düzeyi ile EPC düzeyi arasında ilişki saptanmamıştır (212). Yang ve ark.nın 2010 yılında 20 HT hastası ve 21 kişilik kontrol ile yaptığı çalışmada da hasta ve kontrol grubu arasında EPC düzeyi açısından fark saptanmamakla birlikte; hipertansif grupta EPC'lerin migrasyon ve proliferasyon yeteneği kontrol grubundan düşük saptanmıştır (227). Bizim çalışmamızda da HT olan ve olmayanlarda CEC / EPC düzeyleri açısından fark görülmezken; SKB düzeyleri ile CEC / EPC arasında korelasyon saptanmamıştır. CEC / EPC miktarları değerlendirildiğinde fark saptanmamakla birlikte dolaşan endotel hücrelerin migrasyon ve proliferasyon yeteneğini değerlendiren yöntemler kullanıldığında farklı sonuçlara ulaşılabileceği göz önünde bulundurulmalıdır.

Sigara, insan organizmasındaki bütün sistemler üzerine zararlı etkiler gösterir. Sigara içilmesi kan basıncını yükseltir ve böbrek fonksiyonlarının bozulmasına yol açar, KBH'de böbrek yetersizliğinin ilerlemesini hızlandırır. Ayrıca aterogenezi hızlandırmasına bağlı olarak endotel hasarı ve kardiyovasküler komplikasyonlara yol açar (228). Vasa ve arkadaşları 2001 yılında yaptıkları çalışmada sigara ve EPC düzeyi arasında negatif korelasyon saptamıştır (205). Benzer şekilde Yue ve ark.nın 2010 yılında 174 KAH ile flow sitometrik yöntem kullanarak yaptığı çalışmada; sigara içen grupta EPC düzeylerinin içmeyen gruptakilerden düşük olduğu saptanmıştır (229). Literatürde sigara ile dolaşan endotel hücrelerin ilişkisiz bulunduğu çalışmalar da yer almaktadır. Hill ve ark.'nın 2003 yılında 45 hasta ile, Güven ve ark.'nın 2006 yılında 48 hasta ile, Steiner ve ark.nın 2006 yılında 105 renal transplant alıcısı ile yaptıkları çalışmada sigara ile EPC arasında ilişki saptanmamıştır (222,212,219). Benzer şekilde biz de sigara ve EPC arasında bir ilişki saptamadık ancak çalışmamızda 55 kişilik hasta grubundan 7 kişi, 20 kişilik sağlıklı kontrol grubundan ise 5 kişi olmak üzere 75 kişilik araştırmada yalnız 12 kişi sigara kullanmaktaydı ve sigara kullanım süreleri 5 paket/yıl'dan 35 paket/yıla kadar uzanan oldukça farklı sürelerden oluşmaktaydı. Sigara kullanan vaka sayısı arttırıldıkça ve sigara kullanım süreleri ortalama belli bir yıla ulaştığında sigara ve EPC arasında olası ilişkinin gözlenebileceğini düşünmekteyiz.

Çalışmamızda EPO başlanan grupta EPO ile EPC ve CEC arasında ilişki gözlenmedi. EPO başlanan grupta bazal ve 8. hafta verilerine baktığımızda;

istirahat/aktive CEC düzeylerinde 8. haftada bazal değerine göre düşüş olduğu (bazal istirahat CEC-8. hafta istirahat CEC %75 değerleri sırasıyla: 2,41-2,15; bazal aktive CEC-8. hafta aktive CEC: 0,47-0,17) ve istirahat / aktive EPC seviyelerinde bazale göre 8. haftada artış olduğu (bazal istirahat EPC-8. hafta istirahat EPC %75 değerleri sırasıyla: 3,98-6,2; bazal aktive EPC-8. hafta aktive EPC: 0,16-0,39) görülmektedir ancak CEC düzeylerindeki bu azalma ve EPC düzeylerindeki artış istatistiki olarak anlamlı bulunmamıştır. Çalışmamızda EPO uygulanan grupta bazal-2. hafta ve 8. hafta hemoglobin ve hematokrit düzeylerinde anlamlı bir artış gelişmemiş olması çalışmamız için bir eksiklik olup; EPO'dan beklenen etkinin bu sürelerde sağlanamadığını düşündürmektedir. rHuEPO ile EPC arasında bu nedenle ilişki gözlenmemiş olabilir. EPO uyguladıktan sonra hemoglobin ve hematokritte anlamlı bir artış olduğu zaman EPC değerlendirildiğinde farklı sonuç alınabileceğini düşünmekteyiz. Bizim çalışmamızla benzer şekilde çeşitli çalışmalarda da hasta grupları ve sağlıklı kontrollerde EPO kan düzeyi ve EPC arasında korelasyon gösterilememiştir. Schlieper ve ark.nın 2008 yılında 65 HD hastası ile yaptığı çalışmada serum eritropoetin düzeyi ve haftalık EPO dozu ile EPC arasında ilişki saptanmamıştır (220). Jie ve ark.'nın 2010 yılında 45 kardiyorenal sendrom ve 20 sağlıklı kontrol ile yaptığı çalışmada EPO alan ve almayan kardiyorenal sendromlu hastalar prospektif olarak 52 hafta boyunca izlenmiş olup EPC değerlendirilmiştir. EPO alan ve almayan hastalarda bazal EPC seviyeleri açısından fark gözlenmezken uzun dönem EPO tedavisinin EPC üzerinde anlamlı bir değişikliğe neden olmadığı görülmüştür. Aynı çalışmada hemoglobin düzeyindeki düşüklük ile EPC arasında ilişki olduğu görülmüş ancak EPO düzeyi ile EPC arasında ilişki saptanmamıştır (230). Ancak EPO ile EPC arasında ilişkinin saptandığı çalışmalar da mevcuttur. Ferdinand ve ark.'nın 2003 yılında yaptıkları bir çalışmada 11 tane renal anemili hasta ve 4 tane sağlıklı bireye rHuEPO verilerek 2. ve 8. hafta EPC düzeyleri karşılaştırılmış ayrıca bulgular 11 tane yaş ve cinsiyet uyumlu EPO almayan sağlıklı kontrol grubuyla kıyaslanmıştır. 11 hastanın EPO almadan önceki bazal EPC düzeyleri ile tedavi almayan 11 sağlıklı kontrol grubunun EPC düzeyleri karşılaştırıldığında; tedavi almayan sağlıklı kontrollerde EPC'nin belirgin miktarda daha yüksek olduğu; ancak 8. haftada EPO verilen grubun EPC düzeylerinin tedavi almayan sağlıklı kontrollere yaklaştığı görülmüş. EPO alan hastalardaki EPC düzeyi

2. haftada yaklaşık 3 kat artmış olup bu yükseklik 8. haftada da devam etmiştir. EPO verilen sağlıklı bireylerde de EPC düzeyi 2. haftada yaklaşık 2 kat artmış olup bu yükseklik 8. haftada da sürmüştür (231). Kohagura ve ark.nın 2008 yılında 35 anemik HD hastasıyla yaptığı çalışmada kullanılan rHuEPO dozu ile EPC arasında oldukça anlamlı düzeyde negatif korelasyon saptanmıştır. Yani; aneminin düzeltilmesi için daha yüksek doz rHuEPO tedavisi gereken HD hastalarının serum EPC düzeyleri daha düşük saptanmıştır (232). Mohler ve ark.'nın 2011 yılında 30 KBY'li hastada yaptığı çalışmada 30 hastaya 4 hafta boyunca EPO verilmiş ve EPC değerlendirilmiştir. Çalışmanın sonunda EPO uygulanmasıyla EPC'de artış olduğu gösterilmiştir (233).

EPO'ya EPC yanıtının doz bağımlı olduğu bilindiğinden (234) EPO ve EPC arasında birçok çalışmada çelişkili sonuçlar saptanmasında kullanılan EPO dozlarındaki farklılığın da katkısı olabilir. Çalışmamız gözlemsel bir çalışma olup hastaların doğal tedavi süreçlerine müdahalede bulunulmamıştır ve EPO dozları homojen değildir. EPO ile EPC arasında fark saptanmamasında kullanılan EPO dozlarının da rolünün olabileceği; terapötik dozların üzerinde kullanıldığında farklı sonuçlarla karşılaşılabilen düşünlümlmektedir.

Bulguları incelediğimizde; hem aktive, hem de istirahat CEC düzeylerinin 3. grupta diğer hasta gruplarından ve sağlıklı kontrolden yüksek olduğu görülmüştür ancak istatistik olarak bu fark anlamlı bulunmamıştır. 3. grubun EPO başlanan grup, dolayısıyla bazal Hb<10gr / dl altında olan grup olduğunu hatırlayacak olursak 3. grupta CEC düzeylerinin yüksek olmasını anemi ile ilişkilendirmek mümkün olabilir. 3. grubun korelasyon analizinde bazal hemoglobin ile bazal aktive CEC arasında negatif ilişki saptanmıştır. Buna göre Hb azaldıkça CEC düzeyinde artış olduğu söylenebilir. EPO başlanan grupta bazal Hb değerine göre 8. hafta Hb düzeyinde meydana gelen artışla (median değerleri sırasıyla 10,5-10,6) uyumlu olarak bazal ve 8. hafta CEC düzeylerinde görülen azalma (median değerleri sırasıyla 0,27-0,00); CEC seviyelerindeki yüksekliğin anemi ile ilişkili olabileceği fikrini güçlendirmektedir. Ancak çalışmamızda bazal değerine göre 8. haftada görülen Hb artışı p=0,049 düzeyinde anlamlı bulunmuştur. EPO başlanan grupta Hb değerleri arasında daha belirgin fark olması durumunda CEC-Hb ve EPO arasındaki ilişkinin daha belirginleşeceği düşünölmektedir.



EPC değerlendirme zamanı kritik öneme sahiptir. EPC'nin akut ve kronik dönemlerdeki düzeyleri hem klinik durumlara hem de örnekleme zamanına göre farklılık göstermektedir. Dilek ve ark.nın 1994 yılında yaptığı bir çalışmada; kronik HD programında olan 20 hastaya 8 hafta süreyle, haftada 3 kez hemodiyaliz sonrasında EPO uygulanmış ve 2-4-6-8. haftalarda hematolojik ve bazı biyokimyasal parametreler değerlendirilmiştir. Bu çalışmada eritrosit, Htc ve Hb düzeylerinde anlamlı artışların 6. haftadan itibaren saptandığı, öncesinde bu parametrelerde anlamlı bir değişiklik olmadığı görülmüştür (235). Çalışmamızda HD hastalarında EPO uygulanmasının 2. ve 8. haftalarında CEC ve EPC düzeyleri açısından fark saptanamamasının bir nedeni de örnekleme zamanı olabilir. Akut etkiyi gösterebilmek için daha sık aralıklarla numune alındığında; kronik dönemdeki etkilerini değerlendirmek için ise daha uzun süreli takip yapıldığında ve klinik değişiklikler de göz önüne alındığında daha sağlıklı sonuçlara ulaşılabileceği düşünülmektedir. Ayrıca EPO başlanan grupta endotel hasarıyla ilişkisi iyi bilinen HT (%40) ve DM'nin (%40) gibi oldukça yüksek oranda bulunması; EPC düzeylerinde yükseklik saptanamamasına katkıda bulunmuş olabilir.

Hiperkolesterolemi ile EPC arasındaki olası bir ilişki incelendiğinde; aterosklerotik risk faktörlerinden olan hiperkolesteroleminin EPC seviyelerinde azalmaya nasıl katkısı olabileceğine dair çeşitli senaryolar mevcuttur. Bunlarda biri; prematür progenitor hücrelerde artmış apoptoz üzerine kurulmuştur. Aterosklerotik risk faktörleri apoptotik hücre ölümü için güçlü bir uyarıcı olan oksidatif stresi artırdıklarından; oksidatif strese bağlı apoptotik etkiye sekonder EPC'lerde azalma gelişebileceği düşünülmektedir. Diğer bir senaryo ise; aterosklerotik risk faktörlerinin EPC farklılaşması ve mobilizasyonunu düzenleyen yolları etkilediğidir. G-MCSF ve VEGF gibi sitokinlerin EPC'leri mobilize ettiği bilinmektedir. Aterosklerotik risk faktörleri ile bu sitokinleri uyaran sinyallerin etkileşimi sonucu EPC'lerde azalma meydana gelebileceği savunulmaktadır (205). Chen ve ark.ları 2002 yılında yaptıkları bir çalışmada; normolipidemik plazmada bulunmayıp, hiperkolesterolemik insan plazmasında yer alan yüksek elektronegatif ve ılımlı okside LDL altgruplarının endotel hücre kültüründe apoptozu uyardığını saptamışlardır (236). Llevadot ve ark.'nın 2001'de, Urbich ve Dimmeler'in 2005 yılında yaptığı çalışmalarda EPC düzeyindeki ve aktivitesindeki azalmanın statinlerle

önlendiği gösterilmiştir (237,238). Ancak farelerde yapılan çalışmalarda; statinlerin yararlı etkilerinin serum kolesterol seviyelerinde değişikliğe neden olmadan da gözlemlendiği gösterilmiştir (239). Bu da statinlerin lipid düşürücü etkisi yanında eNOS ekspresyon ve aktivitesini artırmak gibi başka etkiler aracılığıyla EPC'lerin mobilizasyon, proliferasyon ve apoptozunu etkileyebileceğini düşündürmektedir (238). Hem sağlıklı bireylerde, hem de diyabetik, hiperlipidemik ve KAH'lı hastalarda düşük plazma HDL düzeylerinin endotel disfonksiyonu için bağımsız bir belirteç olduğu belirtilmektedir (240). Primer hipoalfalipoproteinemili (düşük plazma HDL kolesterol ve apoA1 seviyesi ile karakterize genetik bir lipoprotein bozukluğu) hastalarda endotel disfonksiyonu ve yüksek kalp hastalığı riski bildirilmiştir (241). İlaç tedavileri ya da sentetik HDL infüzyonları ile plazma HDL düzeyleri yükseltildiğinde; bozulmuş olan endotel fonksiyonunda önemli miktarda düzelme sağlanır (242).

Hiperlipidemi ve EPC ilişkisini değerlendiren çalışmalara bakıldığında farklı sonuçlar ile karşılaşılmaktadır. Hill ve ark.'nın 2003 yılında kardiyovasküler risk faktörleri taşıyan 45 erkek ile yaptıkları çalışmada LDL ile EPC arasında negatif korelasyon saptanmışken HDL ve TG ile EPC arasında ilişki saptanmamıştır (222). Vasa ve ark.'nın 2001 yılında EPC ile coroner arter risk faktörleri arasındaki ilişkiyi inceledikleri bir çalışmada koroner arter hastalığı olan 45 hasta ve 15 sağlıklı kontrol değerlendirilmiş olup LDL ile EPC düzeyleri arasında ilişki saptanmamıştır (205). Bizim çalışmamızda LDL ve TG düzeyleri arttıkça EPC düzeylerinde azalma olduğu ve HDL düzeylerindeki artışla uyumlu olarak EPC seviyelerinde yükselme olduğu gözlenmiştir ancak bu korelasyon istatistiki olarak anlamlı bulunmamıştır. Çalışmamızda yer alan hastalardan LDL düzeyleri en yüksek olan 3. grup olup ortalaması 88.2 mg/dl olarak hesaplanmıştır. Vasa ve ark.'nın çalışmasında ise hastaların ortalama LDL seviyeleri 143.9 mg/dl'dir. Hastaların daha yüksek lipid düzeylerine sahip olduğu takdirde gözlenmiş olan korelasyonun istatistiki olarak farka neden olabileceği düşünülmektedir.

## 6. SONUÇ VE ÖNERİLER

1. Çalışmamızda EPO kullanan grup ile EPO kullanmayan grup ve sağlıklı kontroller arasında dolaşan endotel hücreleri bakımından fark saptanmadı.

2. EPO başlanan grupta dolaşan endotel hücrelerinin bazal-2-8. hafta değerleri açısından fark gözlenmedi.

3. En az 3 aydır EPO kullanan grupta EPO dozu ile dolaşan endotel hücre düzeyleri arasında ilişki saptanmadı.

4. EPO başlanan grupta EPO dozu ile bazal istirahat EPC düzeyi arasında pozitif ilişki saptanırken bu ilişki 2. ve 8. haftalarda gözlenmedi.

5. EPO başlanan grupta bazal istirahat CEC ile albumin arasında anlamlı düzeyde negatif ilişki gözlendi ( $r=-0,568$ ,  $p=0,027$ ).

6. EPO başlanan grupta bazal aktive CEC ile albumin arasında anlamlı düzeyde negatif ilişki gözlendi ( $r=-0,627$ ,  $p=0,012$ ).

7. EPO başlanan grupta bazal aktive CEC ile hemoglobin arasında anlamlı düzeyde negatif ilişki gözlendi ( $r=-0,601$ ,  $p=0,018$ ).

Sonuç olarak günümüzde neredeyse artık bir organ olarak kabul edilen endotel hücresi ve fonksiyonları hala gizemini korumakta ve bu alanda gün geçtikçe yapılan çalışma sayısı artmaktadır. Oldukça kompleks bir patogeneze sahip olan endotel hasar sürecinin; sinyal yollarının ve hücre migratuar özelliklerinin daha da aydınlatılmasıyla buzdağının görünen kısmının gitikçe artacağını düşünmekteyiz. Her ne kadar KBY hastalarında endotel disfonksiyonu olduğu bilirse de bu disfonksiyona etki eden faktörleri bu süreçte tek tek ayırdetmek mümkün gözükmemektedir. Biz çalışmamızda KBY hastalarında çok önemli bir sorun olan aneminin edavisinde sıkça kullanılan EPO'nun endotel hasarı ile ilişkisini incelemeyi amaçladık. Bizim çalışmamız gibi yapılan ve bundan sonra da yapılacak olan pek çok çalışmanın bu sürece katkısı olan faktörleri ve etkilerini genel patogenezin içinde değerlendirerek gün geçtikçe daha tatmin edici sonuçlar elde edileceğini düşünmekteyiz.

## KAYNAKLAR

1. El Nahas AM, Bello AK. Chronic Kidney disease: the global challenge. *Lancet* 2005;365:331-40.
2. Dr. Oktay ÖZDEMİR, Dr. Gültekin SÜLEYMANLAR *Türkiye Klinikleri J Int Med Sci* 2007, 3(38):100-9.
3. Dr. Gültekin SÜLEYMANLAR *Türkiye Klinikleri J Int Med Sci* 2007, 3(38):1-7.
4. Serdengeçti K, Süleymanlar G, Altıparmak MR. Türkiye’de Nefroloji-Diyaliz ve Transplantasyon: 1.Baskı, İstanbul. Türk Nefroloji Derneği Yayınları,2010, s. 3-5.
5. Baigent C,Burbury K,Wheeler D.Premature cardiovascular disease in chronic renal failure. *Lancet* 2000;356:147-152.
6. Foley RN, Patrick PS: Cardiovascular disease and mortality in ESRD. *J Nephrol* 1998;11:239-245.
7. *Cleve Clin J Med.*2006 Mar;73(3):298-300 : Anemia In Chronic Kidney Disease: Causes, Diagnosis,Treatment.
8. *Türk Nefroloji Diyaliz ve Transplantasyon Dergisi/* 1998;2:54-58.
9. Gahl GM, Eckardt KU. Erythropoietin 1997: A brief update. *Perit Dial Int* 1997;17:84.
10. Macdoughall IC, Eckardt KU. Haematological disorders. In: Davison AM, Cameron JS, Grünfeld JP, Kerr DNS, Ritz E, Winearls CG(eds). *Oxford Textbook of Clinical Nephrology*. Oxford Medical Publications, Oxford 1998, pp 1935-1954.
11. Warady BA, Jabs K. New hormones in the therapeutic arsenal of chronic renal failure. *Ped Clin North Am* 1995;42:1551-1577.
12. Agarwal R, Vasavada N, Sachs NG, Chase S. Oxidative stress and renal injury with intravenous iron in patients with chronic kidney disease. *Kidney Int* 2004;65(6):2279-2289).
13. Annuk M. Soveri I, Zilmer M, Lind L, Hulthe J, Fellstrom B. Endothelial function, CRP and oxidative stress in chronic kidney disease. *J Nephrol* 2005; 18(6):721-726.

14. J.Zavada, L.Kideryova, R. Pytlik, V. Tesar. Circulating Endothelial Cells and Circulating Endothelial Progenitors in Kidney Disease – Victims, Witnesses, or Accomplices? *Folia Biologica* 2008;54:73-80.
15. Cockcroft DW, Gault MH. Prediction of creatinine clearance from serum creatinine. *Nephron* 1976;16:31-41.
16. National Kidney Foundation (NKF). K/DOQI Clinical Practice Guidelines for Chronic Kidney Disease: evaluation, classification and stratification. *Am J Kidney Dis* 2002;39:S1-266.
17. Coresh J, Selvin E, Stevens LA, Manzi J, Kusek JW, Eggers P, Van Lente F, Levey AS: Prevalence of chronic kidney disease in the United States. *JAMA* 2007; 298(17): 2038-2047.
18. Akpolat T, Utaş C.Kronik Böbrek Yetmezliği; *Epidemiyoloji. Türk Nefroloji Derneği, Hemodiyaliz El Kitabı* 2001; 3-10.
19. Gültekin Süleymanlar,Nurhan Seyahi,Mehmet Rıza Altıparmak, Kamil Serdengeçti. *Turk Neph Dial Transpl* 2011; 20 (1): 1-6.
20. El Kossi M, El Nahas M. Epidemiology and Pathophysiology of Chronic Kidney Disease. Chapter 14 [http://www.ski.group.shef.ac.uk/academic/lectures/Meguid\\_CNN\\_06.pdf](http://www.ski.group.shef.ac.uk/academic/lectures/Meguid_CNN_06.pdf).
21. Tarver-Carr ME, Powe NR, Eberhardt MS, LaVeist TA, Kington RS, Coresh J, Brancati S. Excess risk of chronic kidney disease among African-American versus white subjects in the United States: a population-based study of potential explanatory factors. *J Am Soc Nephrol.* 2002 Sep;13(9):2363-70.
22. Türk Nefroloji Derneği Registry 2004.
23. Stephen J. Mcphee, Maxina A. Paradakis: Current medical diagnosis and treatment. 2007;929-933.
24. World Health Organization. Database of Anaemia. Worldwide prevalence of anaemia 1993-2005. [www.who.int/vmnis](http://www.who.int/vmnis); 2012.
25. Astor BC, Muntner P, Levin A ve ark. Association of kidney function with anemia: the third national health and nutrition examination survey (1988–1994). *Arch Intern Med* 2002;162:1401–1408.
26. Kazmi WH, Kausz AT, Khan S ve ark. Anemia: an early complication of chronic renal insufficiency. *Am J Kidney Dis* 2001;38:803.

27. Macdoughall 1C, Eckardt KU. Haematological disorders. Davison AM, Cameron JS, Grünfeld JP, Kerr DNS, Ritz E, Winearls CG(eds). Oxford Textbook of Clinical Nephrology. Oxford Medical Publications, Oxford 1998, pp 1935-1954.
28. Winearls C.G. Historical review on the use of recombinant human erythropoietin in chronic renal failure. *Nephrol Dial Transplant* 1995;10 (suppl 2):3-9.
29. Christina E. Lankhorst, Jay B. Wish. Anemia in renal disease: Diagnosis and management. *Blood Reviews* 2010; 24 : 39–47.
30. Corea, AL, Ohanian, N, Anderson, M, Holloway, M: Hemodialysis procedure in *Clinical Dialysis* , 1990, edited by Nissenson AR, Fine RN, Gentile DE, Norwalk and San Mateo, Appleton and Lange, pp 147–160.
31. Fried, W: Hematologic aspects of uremia, in *Clinical Dialysis* , 1990, edited by Nissenson AR, Fine RN, Gentile DE, Norwalk and San Mateo, Appleton and Lange, pp 391–408.
32. Geerlings W, Morris RW, Brunner FP, et al. Factors influencing anaemia in dialysis patients. A special survey by the EDTA-ERA registry. *Nephrol Dial Transplant* 1993; 8 :585–9.
33. Katzarski KS, Charra B, Luik AJ, et al. Fluid state and blood pressure control in patients treated with long and short dialysis. *Nephrol Dial Transplant* 1999; 14 :369–75.
34. A medical Education Institute/ Life Options Publication. Getting Enough Dialysis. *Control* 2004; 1,3:1.
35. Bakar C, Baba A, Metaller ve İnsan Sağlığı: Yirminci Yüzyıldan Bugüne ve Geleceği Miras Kalan Çevre Sağlığı Sorunu. 1. Tıbbi Jeoloji Çalışmayı. 2009.
36. Kimya Teknolojisi "Metaller 1". Mesleki ve Öğretim Sisteminin Güçlendirilmesi Projesi, T.C. M.E.B. Ankara 2008.
37. Yurdakök K, İnce T. Aşı Adjuvanları. *Çocuk Sağlığı ve Hastalıkları Dergisi*. 2008; 51: 225-39.
38. Akpolat T, Utaş C (Ed.). Hemodiyaliz Hekimi El Kitabı, 2.baskı, Anadolu Yayıncılık, Kayseri; 2001: 218-38.

39. Onur E. Alüminyum Toksisitesinin Kalite Kontrol Açısından Değerlendirilmesi. Türk Nefroloji Diyaliz ve Transplantasyon Dergisi. 1997; 74-9.
40. Akpolat T, Arık N, Sayal A Eritropoietine Bağlı Demir Tüketiminin Serum Alüminyum Düzeyine Etkisi. Türk Nefroloji Diyaliz ve Transplantasyon Dergisi. 1994; 3(2); 56-8.
41. Nephrol Dial Transplant (2002) 17 [Suppl 5 ]:28-31.
42. European Best Practice Guidelines for the management of anemia in patients with chronic renal failure. Nephrol Dial Transplant 1999; 14 [Suppl 5]:1-50.
43. Carozzi S, Ramello A, Nasini MG et al. Ca qq and 1,25 (OH)2D3 regulate in vitro and in vivo the response to human recombinant erythropoietin in CAPD patients. Adv Perit Dial 1990;6:312-315.
44. Meytes D, Bogin E, Ma A, Dukes PP, Massry SG. Effect of parathyroid hormone on erythropoiesis. J Clin Invest 1981;67:1263-1269.
45. Zingraff J, Drueke T, Marie P, Man NK, Jungers P, Bordier P. Anemia and secondary hyperparathyroidism. Arch Intern Med 1978; 138: 1650-1652.
46. Urenã P, Eckardt KU, Sarfati E et al. Serum erythropoietin and erythropoiesis in primary and secondary hyperparathyroidism: effect of parathyroidectomy. Nephron 1991; 59:384-393.
47. Bogin E, Massry SG, Levi J, Djaldeti M, Bristol G, Smith J. Effect of parathyroid hormone on osmotic fragility of human erythrocytes. J Clin Invest 1982; 69: 1017-1025.
48. Wu SG, Jeng FR, Wie SY et al. Red blood cell osmotic fragility in chronically hemodialyzed patients. Nephron 1998; 78:28-32.
49. Rao DS, Shih MS, Mohini R. Effect of serum parathyroid hormone and bone marrow fibrosis on the response to erythropoietin in uremia. N Engl J Med 1993; 328: 171–175.
50. Hörl WH, Jacobs C, Macdougall IC et al. European best practice guidelines 14–16: inadequate response to epoetin. Nephrol Dial Transplant 2000; 15: 43–50.

51. Goicoechea M, Gomez-Campdera F, Polo JR et al. Secondary hyperparathyroidism as cause of resistance to treatment with erythropoietin: effect of parathyroidectomy. *Clin Nephrol* 1996;45: 420–421.
52. Tonelli M, Blake PG, Muirhead N. Predictors of erythropoietin responsiveness in chronic hemodialysis patients. *ASAIO J* 2001; 47:82-85
53. Boxer M, Ellman L, Geller R, Wang CA. Anemia in primary hyperparathyroidism. *Arch Intern Med* 1977; 137: 588–593.
54. Massry SG. Pathogenesis of the anemia of uremia: role of secondary hyperparathyroidism. *Kidney Int* 1983; 16 [Suppl]: S204–S207.
55. Roland M, Schaefer, Marcus Teschner, Marcus Kosch. Folate metabolism in renal failure. *Nephrol Dial Transplant* (2002) 17 [Suppl5]: 24-27.
56. Klee GG. Cobalamin and folate evaluation: measurement of methylmalonic acid and homocysteine vs vitamin B(12) and folate. *Clin Chem*. 2000 Aug;46(8 Pt 2):1277-83.
57. Westhuyzen J, Matherson K, Tracey R, Şeming SJ. Effect of withdrawal of folic acid supplementation in maintenance haemodialysis patients. *Clin Nephrol* 1993; 40: 96-99.
58. Ono K, Hisasue Y Is folat supplementation necessary in haemodialysis patients on erythropoietin therapy? *Clin Nephrol* 1992; 38: 290-292.
59. Westhuyzen J. Folat supplementation in the dialysis patient –fragmentery evidence and tentative recomandation. *Nephrol Dial Transplant*1998; 13: 2748-2750.
60. Jeanette JC, Goldman ID. Inhibition of the membrane transport of folates by anions retained in uremia. *J Lab Clin Med* 1975; 86: 834-843.
61. Lee EY, Kim JS, Lee HJ et al. Do dialysis patients need extra folat supplementation? *Adv Perit Dial* 1999; 15: 247-250.
62. Silverberg DS, Wexler D, Blum M, Keren G, Sheps D, Leibovitch E, et al. The use of subcutaneous erythropoietin and intravenous iron for the treatment of the anemia of severe, resistant congestive heart failure improves cardiac and renal function and functional cardiac class, and markedly reduces hospitalizations. *J Am Coll Cardiol* 2000;35:1737-44.



63. Givertz MM, Colucci WS, Braunwald E. Clinical aspects of heart failure: Pulmonary edema, high-output failure. In: Zipes DP, Libby P, Bonow RO, Braunwald E, editors. Braunwald's heart disease. A textbook of cardiovascular medicine. 7th ed. Philadelphia: W. B. Saunders; 2005. p. 539-56.
64. Kalra PR, Bolger AP, Francis DP, Genth-Zotz S, Sharma R, Ponikowski PP, et al. Effect of anemia on exercise tolerance in chronic heart failure in men. *Am J Cardiol* 2003;91:888-91.
65. Kannel WB. Epidemiology and prevention of cardiac failure: Framingham Study insights. *Eur Heart J* 1987; 8 Suppl F:23-6.
66. Silverberg DS, Wexler D, Iaina A. The role of anemia in the progression of congestive heart failure. Is there a place for erythropoietin and intravenous iron? *J Nephrol* 2004;17:749-61.
67. Metivier, Pathophysiology of anemia and focus on the heart and blood vessels. *Nephrology Dialysis and transplant*. 2000;15. suppl.3 14-18.
68. Hayashi T, Suzuki A, Shoji T, et al. Cardiovascular effect of normalizing the hematocrit level during erythropoietin therapy in predialysis patients with chronic renal failure. *Am J Kidney Dis* 2000;35:250-6.
69. Foley RN, Parfrey PS, Morgan J, et al. Effect of hemoglobin level in hemodialysis with asymptomatic cardiomyopathy *Kidney Int* 2000;58:1325-35.
70. NKF-DOQI clinical practice guidelines for the treatment of anemia of chronic renal failure. National Kidney Foundation- Dialysis Outcomes Quality Initiative. *Am J Kidney Dis* 1997;30(suppl 3):S192-240.
71. Harnett JD, Kent GM, Foley RN, Parfrey PS. Cardiac function and hematocrit level. *Am J Kidney Dis* 1995;25-S3.
72. Zehnder C, Zuber M, Sulzer M, et al. Influence of long-term amelioration of anemia and blood pressure control on left ventricular hypertrophy in hemodialyzed patients. *Nephron* 1992;61:21.
73. Esbach JW, Adamson JW. Anemia of end-stage renal disease (ESRD). *Kidney Int* 1985;28:1-5.

74. Allan JE. Erythrokinetics. In: Williams WJ, Ernest B, Allan JE, Lichman MA, editors. Hematology, New York: McGraw Hill, 1991; 397-7.
75. Döner E, Onat AO, Ayhan O ve ark. Son dönem böbrek yetmezliğindeki aneminin rekombinant human eritropietin ile tedavisi. T Klin Tıp Bil 1992; 12:272-5.
76. Goldberg MA. Biology of erythropoietin. In: Garnick MB, editor. Erythropoietin in Clinical Applications. New York: Marcel Dekker, 1990; 59-104.
77. Arcasoy MO. The non-haematopoietic biological effects of erythropoietin. Br J Haematol. 2008 Apr;141(1):14-31.
78. Shingo, T., Sorokan, S.T., Shimazaki, T. & Weiss, S. Erythropoietin regulates the in vitro and in vivo production of neuronal progenitors by mammalian forebrain neural stem cells. Journal of Neuroscience 2001;21: 9733–9743.
79. Chen, Z.Y., Asavaritikrai, P., Prchal, J.T. & Noguchi, C.T. Endogenous erythropoietin signaling is required for normal neural progenitor cell proliferation. Journal of Biological Chemistry 2007;282:25875–25883.
80. Keswani, S.C., Buldanlioglu, U., Fischer, A., Reed, N., Polley, M., Liang, H., Zhou, C., Jack, C., Leitz A novel endogenous erythropoietin mediated pathway prevents axonal degeneration. Annals of Neurology 2004;56:815–826.
81. Bianchi, R., Buyukakilli, B., Brines, M., Savino, C., Cavaletti, G., Oggioni, N., Lauria, G., Borgna, M., Lombardi, R., Cimen, B., Comelekoglu, U., Kanik, A., Tataroglu, C., Cerami, A. Erythropoietin both protects from and reverses experimental diabetic neuropathy. Proceedings of the National Academy of Sciences of the United States of America 2004;101:823–828.
82. Sekiguchi, Y., Kikuchi, S., Myers, R. Erythropoietin inhibits spinal neuronal apoptosis and pain following nerve root crush. Spine 2003;28:2577–2584.
83. Melli, G., Jack, C., Lambrinos, G.L., Ringkamp, M. & Hoke, A. Erythropoietin protects sensory axons against paclitaxel-induced distal degeneration. Neurobiology of Disease 2006;24:525–530.
84. Bianchi, R., Brines, M., Lauria, G., Savino, C., Gilardini, A., Nicolini, G., Rodriguez-Menendez, V., Oggioni, N., Canta, A., Penza, P., Lombardi, R.

- Protective effect of erythropoietin and its carbamylated derivative in experimental Cisplatin peripheral neurotoxicity *Clinical Cancer Research* 2006;12:2607–2612.
85. Wen, T.C., Sadamoto, Y., Tanaka, J., Zhu, P.X., Nakata, K., Ma, Y.J., Hata, R. & Sakanaka, M. Erythropoietin protects neurons against chemical hypoxia and cerebral ischemic injury by up-regulating Bcl-xL expression. *Journal of Neuroscience Research* 2002;67:795–803.
  86. Digicaylioglu M, Bichet S, Marti HH, Wenger RH, Rivas LA, Bauer C, Gassmann M. Localization of specific erythropoietin binding sites in defined areas of the mouse brain. *Proc Natl Acad Sci USA* 1995;1-13.
  87. Juul SE. Nonerythropoietic roles of erythropoietin in the fetus and neonate. *Clin Perinatol.* 1998;235-249.
  88. Sadamoto Y, Igase K, Sakanaka M, Sato K, Otsuka H, Sakaki S, Masuda S, Sasaki R. Erythropoietin prevents place navigation disability and cortical infarction in rats with permanent occlusion of the middle cerebral artery. *Biochem Biophys Res Commun.* 1994;48-57.
  89. Siren, A.L., Fratelli, M., Brines, M., Goemans, C., Casagrande, S., Lewczuk, P. Erythropoietin prevents neuronal apoptosis after cerebral ischemia and metabolic stress. *Proceedings of the National Academy of Sciences of the United States of America* 2001;4044-4049.
  90. Matsushita, H., Johnston, M.V., Lange, M.S. & Wilson, M.A. Protective effect of erythropoietin in neonatal hypoxic ischemia in mice. *Neuroreport* 2003;1757–1761.
  91. Ehrenreich, H., Hasselblatt, M., Dembowski, C., Cepek, L., Lewczuk, P., Stiefel, M., Rustenbeck, H.H., Breiter, N., Jacob, S., Knerlich, F., Bohn, M., Poser, W., Ruther, E., Kochen, M., Gefeller, O., Gleiter, C. Erythropoietin therapy for acute stroke is both safe and beneficial. *Molecular Medicine* 2002;8:495–505.
  92. Miskowiak, K., O’Sullivan, U. & Harmer, C.J. Erythropoietin enhances hippocampal response during memory retrieval in humans. *Journal of Neuroscience* 2007;27:2788–2792.

93. Miskowiak, K., O'Sullivan, U. & Harmer, C.J. Erythropoietin reduces neural and cognitive processing of fear in human models of antidepressant drug action. *Biological Psychiatry* 2007;62:1244–125.
94. Ehrenreich, H., Hinze-Selch, D., Stawicki, S., Aust, C., Knolle-Veentjer, S., Wilms, S., Heinz, G., Erdag, S., Jahn, H., Degner, D., Ritzen, M., Mohr, A., Wagner, M., Schneider, U., Bohn, M., Huber, M., Czernik, A., Pollmacher, T., Maier, W., Siren, A. Improvement of cognitive functions in chronic schizophrenic patients by recombinant human erythropoietin. *Molecular Psychiatry* 2007;12:206–220.
95. Calvillo, L., Latini, R., Kajstura, J., Leri, A., Anversa, P., Ghezzi, P., Salio, M., Cerami, A. & Brines, M. Recombinant human erythropoietin protects the myocardium from ischemia-reperfusion injury and promotes beneficial remodeling. *National Academy of Sciences of the United States of America* 2003;4802–4806.
96. Nishihara, M., Miura, T., Miki, T., Sakamoto, J., Tanno, M., Kobayashi, H., Ikeda, Y., Otori, K., Takahashi, A. & Shimamoto, K. Erythropoietin affords additional cardioprotection to preconditioned hearts by enhanced phosphorylation of glycogen synthase kinase-3 beta. *American Journal of Physiology. Heart and Circulatory Physiology* 2006;748–755.
97. Prunier, F., Pfister, O., Hadri, L., Liang, L., Del Monte, F. Delayed erythropoietin therapy reduces post-MI cardiac remodeling only at a dose that mobilizes endothelial progenitor cells. *American Journal of Physiology. Heart and Circulatory Physiology* 2007;522–529.
98. Nakano, M., Satoh, K., Fukumoto, Y., Ito, Y., Kagaya, Y., Ishii, N. Important role of erythropoietin receptor to promote VEGF expression and angiogenesis in peripheral ischemia in mice. *Circulation Research* 2007;662–669.
99. Moon, C., Krawczyk, M., Paik, D., Lakatta, E.G. & Talan, M.I. Cardioprotection by recombinant human erythropoietin following acute experimental myocardial infarction: dose response and therapeutic window. *Cardiovascular Drugs and Therapy* 2005;19:243–250.

100. Hamed, S., Barshack, I., Luboshits, G., Wexler, D., Deutsch, V., Keren, G. & George, J. Erythropoietin improves myocardial performance in doxorubicin-induced cardiomyopathy. *European Heart Journal* 2006;27:1876–1883.
101. Li, L., Takemura, G., Li, Y., Miyata, S., Esaki, M., Okada, H., Kanamori, H., Khai, N.C., Maruyama, R., Ogino, A., Minatoguchi, S., Fujiwara, T. & Fujiwara, H. Preventive effect of erythropoietin on cardiac dysfunction in doxorubicin-induced cardiomyopathy. *Circulation* 2006;113:535–543.
102. Lipsic, E., van der Meer, P., Voors, A.A., Westenbrink, B.D., van den Heuvel, A.F., de Boer, H.C., van Zonneveld, A.J., Schoemaker, R.G., van Gilst, W.H., Zijlstra, F. & van Veldhuisen, D.J. A single bolus of a long-acting erythropoietin analogue darbepoetin alfa in patients with acute myocardial infarction: a randomized feasibility and safety study. *Cardiovascular Drugs and Therapy* 2006;20:135–141.
103. Parsa, C.J., Kim, J., Riel, R.U., Pascal, L.S., Thompson, R.B., Petrofski, J.A., Matsumoto, A., Stamler, J.S. & Koch, W.J. Cardioprotective effects of erythropoietin in the reperfused ischemic heart: a potential role for cardiac fibroblasts. *Journal of Biological Chemistry* 2004;279: 20655–20662.
104. Hanlon, P.R., Fu, P., Wright, G.L., Steenbergen, C., Arcasoy, M.O. & Murphy, E. Mechanisms of erythropoietin-mediated cardioprotection during ischemia-reperfusion injury: role of protein kinase C and phosphatidylinositol 3-kinase signaling. *FASEB Journal* 2005;19:1323–1325.
105. Wright, G.L., Hanlon, P., Amin, K., Steenbergen, C., Murphy, E. & Arcasoy, M.O. Erythropoietin receptor expression in adult rat cardiomyocytes is associated with an acute cardioprotective effect for recombinant erythropoietin during ischemia-reperfusion injury *FASEB Journal* 2004;18:1031–1033.
106. Cai, Z. & Semenza, G.L. Phosphatidylinositol-3-kinase signaling is required for erythropoietin-mediated acute protection against myocardial ischemia/reperfusion injury. *Circulation* 2004;109:2050–2053.
107. Hanlon, P.R., Fu, P., Wright, G.L., Steenbergen, C., Arcasoy, M.O. & Murphy, E. Mechanisms of erythropoietin-mediated cardioprotection

- during ischemia-reperfusion injury: role of protein kinase C and phosphatidylinositol 3-kinase signaling. *FASEB Journal* 2005;19:1323–1325.
108. Asaumi, Y., Kagaya, Y., Takeda, M., Yamaguchi, N., Tada, H., Ito, K., Ohta, J., Shiroto, T., Shirato, K., Minegishi, N. & Shimokawa, H. Protective role of endogenous erythropoietin system in nonhematopoietic cells against pressure overload-induced left ventricular dysfunction in mice. *Circulation* 2007;115:2022–2032.
  109. Tada, H., Kagaya, Y., Takeda, M., Ohta, J., Asaumi, Y., Satoh, K., Ito, K., Karibe, A., Shirato, K., Minegishi, N. & Shimokawa, H. Endogenous erythropoietin system in non-hematopoietic lineage cells plays a protective role in myocardial ischemia/reperfusion. *Cardiovascular Research* 2006;71:466–477.
  110. Namiuchi, S., Kagaya, Y., Ohta, J., Shiba, N., Sugi, M., Oikawa, M., Kunii, H., Yamao, H., Komatsu, N., Yui, M., Tada, H., Sakuma, M., Watanabe, J., Ichihara, T. & Shirato, K. High serum erythropoietin level is associated with smaller infarct size in patients with acute myocardial infarction who undergo successful primary percutaneous coronary intervention. *Journal of the American College of Cardiology* 2005;45:1406–1412.
  111. Silverberg, D.S., Wexler, D., Sheps, D., Blum, M., Keren, G., Baruch, R., Schwartz, D., Yachnin, T., Steinbruch, S., Shapira, I., Laniado, S. & Iaina, A. The effect of correction of mild anemia in severe, resistant congestive heart failure using subcutaneous erythropoietin and intravenous iron: a randomized controlled study. *Journal of the American College of Cardiology* 2001;37:1775–1780.
  112. Silverberg, D.S., Wexler, D., Blum, M., Tchabiner, J.Z., Sheps, D., Keren, G., Schwartz, D., Baruch, R., Yachnin, T., Shaked, M., Schwartz, I., Steinbruch, S. & Iaina, A. The effect of correction of anaemia in diabetics and non-diabetics with severe resistant congestive heart failure and chronic renal failure by subcutaneous erythropoietin and intravenous iron. *Nephrology, Dialysis, Transplantation* 2003;18:141–146.
  113. Cleland, J.G., Coletta, A.P., Clark, A.L., Velavan, P. & Ingle, L. Clinical trials update from the European Society of Cardiology Heart Failure Meeting

- and the American College of Cardiology: darbepoetin alfa study, ECHOS, and ASCOT-BPLA. *European Journal of Heart Failure* 2005;7:937–939.
114. George, J., Patal, S., Wexler, D., Abashidze, A., Shmilovich, H., Barak, T., Sheps, D. & Keren, G. Circulating erythropoietin levels and prognosis in patients with congestive heart failure: comparison with neurohormonal and inflammatory markers. *Archives of Internal Medicine* 2005;165:1304–1309.
  115. Van der Meer, P., Lipsic, E., Henning, R.H., Boddeus, K., van der Velden, J., Voors, A.A., van Veldhuisen, D.J., van Gilst, W.H. & Schoemaker, R.G. Erythropoietin induces neovascularization and improves cardiac function in rats with heart failure after myocardial infarction. *Journal of the American College of Cardiology* 2005;46:125–133.
  116. Li, Y., Takemura, G., Okada, H., Miyata, S., Maruyama, R., Li, L., Higuchi, M., Minatoguchi, S., Fujiwara, T. & Fujiwara, H. Reduction of inflammatory cytokine expression and oxidative damage by erythropoietin in chronic heart failure. *Cardiovascular Research* 2006;71:684–694.
  117. Strunk T, Härtel C, Temming P, Matzke N, Zimmer J, Schultz C. Erythropoietin inhibits cytokine production of neonatal and adult leukocytes. *Acta Paediatr* 2008;97:16-20.
  118. Zhang, J., Li, Y., Cui, Y., Chen, J., Lu, M., Elias, S.B. & Chopp, M. Erythropoietin treatment improves neurological functional recovery in EAE mice. *Brain Research* 2005;1034:34–39.
  119. Villa, P., Bigini, P., Mennini, T., Agnello, D., Laragione, T., Cagnotto, A., Viviani, B., Marinovich, M., Cerami, A., Coleman, T.R.. Erythropoietin selectively attenuates cytokine production and inflammation in cerebral ischemia by targeting neuronal apoptosis. *Journal of Experimental Medicine* 2003;198:971–975.
  120. Prutchi-Sagiv, S., Golishevsky, N., Oster, H.S., Katz, O., Cohen, A., Naparstek, E., Neumann, D. & Mittelman, M. Erythropoietin treatment in advanced multiple myeloma is associated with improved immunological functions: could it be beneficial in early disease? *British Journal Haematology* 2006;135:660–672.

121. Haroon, Z.A., Amin, K., Jiang, X. & Arcasoy, M.O. A novel role for erythropoietin during fibrin-induced wound-healing response. *American Journal of Pathology* 2003;163:993–1000.
122. Buemi, M., Vaccaro, M., Sturiale, A., Galeano, M.R., Sansotta, C., Cavallari, V., Floccari, F. Recombinant human erythropoietin influences revascularization and healing in a rat model of random ischaemic flaps. *Acta Dermato-Venereologica* 2002;82:411–417.
123. Buemi, M., Galeano, M., Sturiale, A., Ientile, R., Crisafulli, C., Parisi, A., Catania, M., Calapai, G., Impala, P., Aloisi, C., Squadrito, F. Recombinant human erythropoietin stimulates angiogenesis and healing of ischemic skin wounds. *Shock* 2004;22:169–173.
124. Holstein, J.H., Menger, M.D., Scheuer, C., Meier, C., Culemann, U. Erythropoietin (EPO): EPO-receptor signaling improves early endochondral ossification and mechanical strength in fracture healing. *Life Sciences* 2007;80:893–900.
125. Gong, H., Wang, W., Kwon, T.H., Jonassen, T., Li, C., Ring, T., Froki, A.J. & Nielsen, S. EPO and alpha-MSH prevent ischemia/ reperfusion-induced down-regulation of AQPs and sodium transporters in rat kidney. *Kidney International* 2004;66:683–695.
126. Sharples, E.J., Patel, N., Brown, P., Stewart, K., Mota-Philipe, H., Sheaff, M., Kieswich, J., Allen, D., Harwood, S., Raftery, M., Thiemermann, C. & Yaqoob, M.M. Erythropoietin protects the kidney against the injury and dysfunction caused by ischemiareperfusion. *Journal of the American Society of Nephrology* 2004;15:2115–2124.
127. Spandou, E., Tsouchnikas, I., Karkavelas, G., Dounousi, E., Simeonidou, C., Guiba-Tziampiri, O. & Tsakiris, D. Erythropoietin attenuates renal injury in experimental acute renal failure ischaemic/reperfusion model. *Nephrology Dialysis Transplantation* 2004;21:330–336.
128. Vesey, D.A., Cheung, C., Pat, B., Endre, Z., Gobe, G. & Johnson, D.W. Erythropoietin protects against ischaemic acute renal injury. *Nephrology, Dialysis, Transplantation* 2004;19:348–355.



129. Yang, C.W., Li, C., Jung, J.Y., Shin, S.J., Choi, B.S., Lim, S.W., Sun, B.K., Kim, Y.S., Kim, J., Chang, Y.S. & Bang, B.K. Preconditioning with erythropoietin protects against subsequent ischemia-reperfusion injury in rat kidney. *FASEB Journal* 2003;1:1754–1755.
130. Bagnis, C., Beaufils, H., Jacquiaud, C., Adabra, Y., Jouanneau, C., Le Nahour, G., Jaudon, M.C., Bourbouze, R., Jacobs, C. & Deray, G. Erythropoietin enhances recovery after cisplatin-induced acute renal failure in the rat. *Nephrology, Dialysis, Transplantation* 2001;16:932–938.
131. Lee, S.H., Li, C., Lim, S.W., Ahn, K.O., Choi, B.S., Kim, Y.S., Moon, I.S., Kim, J., Bang, B.K. & Yang, C.W. Attenuation of interstitial inflammation and fibrosis by recombinant human erythropoietin in chronic cyclosporine nephropathy. *American Journal of Nephrology* 2005;25:64–76.
132. Andratschke, N., Schnaiter, A., Weber, W.A., Cai, L., Schill, S., Wiedenmann, N., Schwaiger, M., Molls, M. & Nieder, C. Preclinical evaluation of erythropoietin administration in a model of radiation-induced kidney dysfunction. *International Journal of Radiation Oncology, Biology, Physics* 2006;64:1513–1518.
133. Bohlius, J., Wilson, J., Seidenfeld, J., Piper, M., Schwarzer, G., Sandercock, J., Trelle, S., Weingart, O., Bayliss, S., Djulbegovic, B., Bennett, C.L., Langensiepen, S., Hyde, C. & Engert, A. Recombinant human erythropoietins and cancer patients: updated meta-analysis of 57 studies including 9353 patients. *Journal of the National Cancer Institute* 2006;98:708–714.
134. Ohlsson, A. & Aher, S.M. (2006) Early erythropoietin for preventing red blood cell transfusion in preterm and/or low birth weight infants <http://onlinelibrary.wiley.com> (erişim ekim 2012).
135. Buhner, C., Felderhoff-Mueser, U. & Wellmann, S. Erythropoietin and ischemic conditioning – why two good things may be bad. *Acta Paediatrica* 2007;96:787–789.
136. Kellert, B.A., McPherson, R.J. & Juul, S.E. A comparison of high-dose recombinant erythropoietin treatment regimens in braininjured neonatal rats. *Pediatric Research* 2007;61:451–455.

137. Drueke, T.B., Locatelli, F., Clyne, N., Eckardt, K.U., Macdougall, I.C., Tsakiris, D., Burger, H.U. & Scherhag, A. Normalization of hemoglobin level in patients with chronic kidney disease and anemia. *New England Journal of Medicine* 2006;355:2071–2084.
138. Singh, A.K., Szczech, L., Tang, K.L., Barnhart, H., Sapp, S., Wolfson, M. & Reddan, D. Correction of anemia with epoetin alfa in chronic kidney disease. *New England Journal of Medicine* 2006;355:2085–2098.
139. Phrommintikul, A., Haas, S.J., Elsik, M. & Krum, H. Mortality and target haemoglobin concentrations in anaemic patients with chronic kidney disease treated with erythropoietin: a meta-analysis. *Lancet* 2007;369:381–388.
140. Corwin, H.L., Gettinger, A., Fabian, T.C., May, A., Pearl, R.G., Heard, S., An, R., Bowers, P.J., Burton, P., Klausner, M.A. & Corwin, M.J. Efficacy and safety of epoetin alfa in critically ill patients. *New England Journal of Medicine* 2007;357:965–976.
141. Wolber, E., Dibbelt, L., Li, D., Katschinski, D.M., Fandrey, J., Jelkmann, W., Gassmann, M., Wenger, R.H. & Wagner, K.F. Hemostasis and coagulation at a hematocrit level of 0.85 functional consequences of erythrocytosis. *Blood* 2003;101:4416–4422.
142. Wolf, R.F., Gilmore, L.S., Friese, P., Downs, T., Burstein, S.A. & Dale, G.L. Erythropoietin potentiates thrombus development in a canine arterio-venous shunt model. *Thrombosis and Haemostasis* 1997;77:1020–1024.
143. Portoles J, Torralbo A, Martin P, et al. Cardiovascular effect of recombinant human erythropoietin in predialysis patients. . *Am J Kidney Dis* 1997;29:541-8.
144. Barrett, BJ, Fenton, SS, Ferguson, B, et al. Clinical practice guidelines for the management of anemia coexistent with chronic renal failure. *Canadian Society of Nephrology. J Am Soc Nephrol* 1999; 10 Suppl 13:S292.
145. Gejyo, F, Saito, A, Akizawa, T, et al. Japanese Society for Dialysis Therapy guidelines for renal anemia in chronic hemodialysis patients. *Ther Apher Dial* 2004; 8:443.
146. <http://www.fda.gov/Drugs/DrugSafety/DrugSafetyPodcasts/ucm077123.htm> (Erişim haziran 2012).

147. [http://www.renal.org/clinical/guidelinessection/ Guidelines.aspx](http://www.renal.org/clinical/guidelinessection/Guidelines.aspx) (Erişim haziran 2012).
148. NKF-K/DOQI Clinical Practice Guidelines and Clinical practice recommendations for anemia in chronic kidney disease: update of hemoglobin target. *Am J Kidney Dis* 2007; 50:474
149. Rubanyi GM. The role of endothelium in cardiovascular homeostasis and diseases. *J Cardiovasc Pharmacol* 1993;22 Suppl 4:S1-14.
150. Esper RJ, Nordaby RA, Vilarino JO, Paragano A, Cacharron JL, Machado RA. Endothelial dysfunction: a comprehensive appraisal. *Cardiovasc Diabetol* 2006;5:4.
151. Harper SJ, Bates DO. Endothelial permeability in uremia. *Kidney Int* 2003;63(suppl 84):S41.
152. Schechter AN, Gladwin MT. Hemoglobin and the paracrine and endocrine functions of nitric oxide. *N Engl J Med* 2003;348:1483-5.
153. Furchgott RF, Zawadzki JV. The obligatory role of endothelial cells in the relaxation of arterial smooth muscle by acetylcholine. *Nature* 1980;288:373-6.
154. Moncada S, Higgs EA, Vane JR. Human arterial and venous tissues generate prostacyclin (prostaglandin x), a potent inhibitor of platelet aggregation. *Lancet* 1977;1:18-20.
155. Saye JA, Singer HA, Peach MJ. Role of endothelium in conversion of angiotensin I to angiotensin II in rabbit aorta. *Hypertension* 1984;6:216-21.
156. Kinlay S, Behrendt D, Wainstein M, Beltrame J, Fang JC, Creager MA, Selwyn AP, Ganz P. Role of endothelin-1 in the active constriction of human atherosclerotic coronary arteries. *Circulation* 2001;104:1114-8.
157. Galle J, Quaschnig T, Seibold S, Wanner C. Endothelial dysfunction and inflammation:What is the link? *Kidney Int.* 2003;63(suppl 84):45-49.
158. Shimokawa H. Primary endothelial dysfunction: atherosclerosis. *J Mol Cell Cardiol.* 1999;31:23–37.
159. Endemann DH, Schiffrin EL. Endothelial dysfunction. *J Am Soc Nephrol* 2004;15:1983-92.

160. Panza JA, Quyyumi AA, Brush JE, Jr., Epstein SE. Abnormal endothelium-dependent vascular relaxation in patients with essential hypertension. *N Engl J Med* 1990;323:22-7.
161. Park JB, Charbonneau F, Schiffrin EL. Correlation of endothelial function in large and small arteries in human essential hypertension. *J Hypertens* 2001;19:415-20.
162. Schiffrin EL, Park JB, Intengan HD, Touyz RM. Correction of arterial structure and endothelial dysfunction in human essential hypertension by the angiotensin receptor antagonist losartan. *Circulation* 2000;101:1653-9.
163. Beckman JA, Goldfine AB, Gordon MB, Garrett LA, Keaney JF, Jr., Creager MA. Oral antioxidant therapy improves endothelial function in Type 1 but not Type 2 diabetes mellitus. *Am J Physiol Heart Circ Physiol* 2003;285:H2392-8.
164. Endemann DH, Pu Q, De Ciuceis C, Savoia C, Viridis A, Neves MF, Touyz RM, Schiffrin EL. Persistent remodeling of resistance arteries in type 2 diabetic patients on antihypertensive treatment. *Hypertension* 2004;43:399-404.
165. Monnick SH, van Haelst PL, van Boven AJ, Stroes ES, Tio RA, Plokker TW, Smit AJ, Veeger NJ, Crijns HJ, van Gilst WH. Endothelial dysfunction in patients with coronary artery disease: a comparison of three frequently reported tests. *J Investig Med* 2002;50:19-24.
166. Landmesser U, Spiekermann S, Dikalov S, Tatge H, Wilke R, Kohler C, Harrison DG, Hornig B, Drexler H. Vascular oxidative stress and endothelial dysfunction in patients with chronic heart failure: role of xanthine-oxidase and extracellular superoxide dismutase. *Circulation* 2002;106:3073-8.
167. Bolton CH, Downs LG, Victory JG, Dwight JF, Tomson CR, Mackness MI, Pinkney JH. Endothelial dysfunction in chronic renal failure: roles of lipoprotein oxidation and pro-inflammatory cytokines. *Nephrol Dial Transplant* 2001;16:1189-97.
168. Yildiz A, Oflaz H, Pusuroglu H, Mercanoglu F, Genchallac H, Akkaya V, Ikizler TA, Sever MS. Left ventricular hypertrophy and endothelial

- dysfunction in chronic hemodialysis patients. *Am J Kidney Dis* 2003;41:616-23.
169. Venugopal SK, Devaraj S, Yuhanna I, Shaul P, Jialal I. Demonstration that C-reactive protein decreases eNOS expression and bioactivity in human aortic endothelial cells. *Circulation* 2002;106:1439-41.
  170. Verma S, Wang CH, Li SH, Dumont AS, Fedak PW, Badiwala MV, Dhillon B, Weisel RD, Li RK, Mickle DA, Stewart DJ. A self-fulfilling prophecy: C-reactive protein attenuates nitric oxide production and inhibits angiogenesis. *Circulation* 2002;106:913-9.
  171. Xiao S, Wagner L, Schmidt RJ, Baylis C. Circulating endothelial nitric oxide synthase inhibitory factor in some patients with chronic renal disease. *Kidney Int* 2001;59:1466-72.
  172. Heitzer T, Schlinzig T, Krohn K, Meinertz T, Munzel T. Endothelial dysfunction, oxidative stress, and risk of cardiovascular events in patients with coronary artery disease. *Circulation* 2001;104:2673-8.
  173. Taddei S, Viridis A, Ghiadoni L, Magagna A, Salvetti A. Vitamin C improves endothelium-dependent vasodilation by restoring nitric oxide activity in essential hypertension. *Circulation* 1998;97:2222-9.
  174. Annuk M, Zilmer M, Lind L, Linde T, Fellstrom B. Oxidative stress and endothelial function in chronic renal failure. *J Am Soc Nephrol* 2001;12:2747-52.
  175. Cross JM, Donald AE, Nuttall SL, Deanfield JE, Woolfson RG, Macallister RJ. Vitamin C improves resistance but not conduit artery endothelial function in patients with chronic renal failure. *Kidney Int* 2003;63:1433-42.
  176. Rajagopalan S, Kurz S, Munzel T, Tarpey M, Freeman BA, Griending KK, Harrison DG. Angiotensin II-mediated hypertension in the rat increases vascular superoxide production via membrane NADH/NADPH oxidase activation. Contribution to alterations of vasomotor tone. *J Clin Invest* 1996;97:1916-23.
  177. Diep QN, El Mabrouk M, Cohn JS, Endemann D, Amiri F, Viridis A, Neves MF, Schiffrin EL. Structure, endothelial function, cell growth, and inflammation in blood vessels of angiotensin II-infused rats: role of

- peroxisome proliferator-activated receptor-gamma. *Circulation* 2002;105:2296-302.
178. Schiffrin EL. Correction of remodeling and function of small arteries in human hypertension by cilazapril, an angiotensin I-converting enzyme inhibitor. *J Cardiovasc Pharmacol* 1996;27 Suppl 2:S13-8.
  179. Schiffrin EL, Park JB, Pu Q. Effect of crossing over hypertensive patients from a beta-blocker to an angiotensin receptor antagonist on resistance artery structure and on endothelial function. *J Hypertens* 2002;20:71-8.
  180. Dignat-George F, Sampol J. Circulating endothelial cells in vascular disorders: new insights into an old concept. *Eur J Haematol* 2000; 65; 215–20.
  181. Bouvier CA, Fluckiger R, Roch R, and Maurice PA. Current applications of leuconcentration. *Arch Anat Patho* 1967;15:133–135.
  182. Hladovec J and Rossmann P. Circulating endothelial cells isolated together with platelets and the experimental modification of their counts in rats. *Thromb Res* 1973; 3: 665–674.
  183. George F, Poncelet P, Laurent JC, Massot O, Arnoux D, Lequeux N, Ambrosi P, Chicheportiche C, and Sampol J. Cytofluorometric detection of human endothelial cells in whole blood using S-Endo 1 monoclonal antibody. *J Immunol Methods* 1991;139:65–75.
  184. Özdoğu H, Sözer O, Boğa C, Kozanoğlu İ, Mytalmán E, Guzey M. Flow cytometric evaluation of circulating endothelial cells: A new protocol for identifying endothelial cells at several stages of differentiation. *Am. J. Hematol.* 2007; 82:706-711.
  185. Gaynor E, Bouvier CA, Cintron JR. A technique for locating rare cells in the circulation for ultramicroscopy. *Proc Soc Exp Biol Med* 1970;133:520–3.
  186. Hladovec J, Prerovsky I, Stanek V, et al. Circulating endothelial cells in acute myocardial infarction and angina pectoris. *Klin Wochenschr* 1978;56:1033–6.
  187. Dang A, Wang B, Li W, et al. Plasma endothelin-1 levels and circulating endothelial cells in patients with aortoarteritis. *Hypertens Res* 2000;23:541–4.
  188. Solovey A, Lin Y, Browne P, et al. Circulating activated endothelial cells in sickle cell anemia. *N Engl J Med* 1997; 337: 1584–90.

189. Mutunga M, Fulton B, Bullock R, et al. Circulating endothelial cells in patients with septic shock. *Am J Respir Crit Care Med* 2001; 163: 195–200.
190. George F, Brisson C, Poncelet P, et al. Rapid isolation of human endothelial cells from whole blood using S-Endo1 monoclonal antibody coupled to immuno-magnetic beads: demonstration of endothelial injury after angioplasty. *Thromb Haemost* 1992; 67:147–53.
191. Bardin N, George F, Mutin M, et al. S-Endo 1, a pan-endothelial monoclonal antibody recognizing a novel human endothelial antigen. *Tissue Antigens* 1996; 48: 531–9.
192. Mutin M, Canavy I, Blann A, et al. Direct evidence of endothelial injury in acute myocardial infarction and unstable angina by demonstration of circulating endothelial cells. *Blood* 1999;93:2951–8.
193. Lefevre P, George F, Durand JM, et al. Detection of circulating endothelial cells in thrombotic thrombocytopenic purpura. *Thromb Haemost* 1993;69:522.
194. Camoin-Jau L, Kone-Paut I, Chabrol B, et al. Circulating endothelial cells in Behcet's disease with cerebral thrombophlebitis. *Thromb Haemost* 2000; 83: 631–2.
195. Woywodt A, Schroeder M, Gwinner W, et al. Elevated numbers of circulating endothelial cells in renal transplant recipients. *Transplantation* 2003;76:1–4.
196. Clancy R, Marder G, Martin V, et al. Circulating activated endothelial cells in systemic lupus erythematosus: further evidence for diffuse vasculopathy. *Arthritis Rheum* 2001; 44: 1203–8.
197. Butthep P, Rummavas S, Wisedpanichkij R, et al. Increased circulating activated endothelial cells, vascular endothelial growth factor, and tumour necrosis factor in thalassemia. *Am J Hematol* 2002;70:100–6.
198. Bull TM, Golpon H, Hebbel RP, et al. Circulating endothelial cells in pulmonary hypertension. *Thromb Haemost* 2003;90:698–703.
199. Del Papa N, Colombo G, Fracchiolla N, et al. Circulating endothelial cells as a marker of ongoing vascular disease in systemic sclerosis. *Arthritis Rheum* 2004;50:1296–304.

200. Rajagopalan S, Somers EC, Brook RD, et al. Endothelial cell apoptosis in systemic lupus erythematosus: a common pathway for abnormal vascular function and thrombosis propensity. *Blood* 2004;103:3677–83.
201. Andrew D. Blann, Alexander Woywodt, Francesco Bertolini. Circulating endothelial cells Biomarker of vascular disease .*Thromb Haemost* 2005;93:228-35.
202. Burger PE, Coetzee S, McKeegan WL, et al. Fibroblast growth factor receptor-1 is expressed by endothelial progenitor cells. *Blood* 2002;100:3527–35.
203. Asahara T, Murohara T, Sullivan A, et al. Isolation of putative progenitor endothelial cells for angiogenesis. *Science* 1997;275:964–7.
204. Peichev M, Naiyer AJ, Pereira D, et al. Expression of VEGFR-2 and AC133 by circulating human CD34(+) cells identifies a population of functional endothelial precursors. *Blood* 2000; 95: 952–8.
205. Vasa M, Fichtlscherer S, Aicher A, et al. Number and migratory activity of circulating endothelial progenitor cells inversely correlate with risk factors for coronary artery disease. *Circ Res* 2001; 89: 1–7.
206. Rosenweig A. Endothelial progenitor cells. *New Engl J Med* 2003; 348: 581–2.
207. Shi Q, Rafii S, Wu MH, et al. Evidence for circulating bone marrow-derived endothelial cells. *Blood* 1998; 92: 362–7.
208. Hill JM, Zalos G, Halcox JP, et al. Waclawiw MA, Quyyumi AA, Finkel T. Circulating endothelial progenitor cells, vascular function, and cardiovascular risk. *N Engl J Med* 2003; 348: 593–600.
209. Ayalaa E, Yaoa Q, Holménc C, Lindholma B, Holgerssond S, Stenvinke P. Imbalance between Detached Circulating Endothelial Cells and Endothelial Progenitor Cells in Chronic Kidney Disease. *Blood Purif* 2006;24:196-202.
210. Eizawa T., Murakami Y., Matsui, K., Takahashi M., Muroi K., Amemiya M., Takano R., Kusano E., Shimada K., Ikeda U. Circulating endothelial progenitor cells are reduced in hemodialysis patients. *Curr. Med. Res. Opin.* 2003;19:627-633.



211. Choi J. H., Kim K. L., Huh W., Kim B., Byun J., Suh W., Sung J., Jeon E. S., Oh H. Y., Kim D. K. Decreased number and impaired angiogenic function of endothelial progenitor cells in patients with chronic renal failure. *Arterioscler. Thromb. Vasc. Biol.* 2004;24:1246-1252.
212. Güven H, Shepherd R, Bach R, Capoccia B, Link D. The Number of Endothelial Progenitor Cell Colonies in the Blood Is Increased in Patients With Angiographically Significant Coronary Artery Disease. *Journal of the American College of Cardiology* 2006;48(8):1579–1587.
213. Groot De K., Bahlmann, F. H., Sowa, J., Koenig, J., Menne, J., Haller, H., Fliser, D. Uremia causes endothelial progenitor cell deficiency. *Kidney Int.* 2004;66:641-646.
214. Sridevi D., Pappanaicken R. K., Ishwarlal J. C-Reactive Protein Induces Release of Both Endothelial Microparticles and Circulating Endothelial Cells In Vitro and In Vivo: Further Evidence of Endothelial Dysfunction. *Clinical Chemistry* 2011;57:1757-1761.
215. Kalantar-Zadeh K, Ikizler TA, Block G, Avram MM, Kopple JDet al. Malnutrition-inflammation complex syndrome in dialysis patients: causes and consequences. *Am J Kidney Dis* 2003;42:864–881.
216. Stenvinkel P, Pecoits-Filho R,Lindholm B. The malnutrition, inflammation, and atherosclerosis (MIA) syndrome -- the heart of the matter. *Nephrol Dial Transplant* 2002;17:28–31.
217. Chen HI, Yeh DY, Kao SJ. The detrimental role of inducible nitric oxide synthase in the pulmonary edema caused by hypercalcemia in conscious rats and isolated lungs. *J Biomed Sci.* 2008;15(2):227-38.
218. Pietschmann P, Stohlawetz P, Brosch S, Steiner G, Smolen JS, Peterlik M. The effect of alendronate on cytokine production, adhesion molecule expression, and transendothelial migration of human peripheral blood mononuclear cells. *Calcif Tissue Int.* 1998;63(4):325-30.
219. Steiner, S., Winkelmayr, W. C., Kleinert, J., Grisar, J., Seidinger, D., Kopp, C. W., Watschinger, B., Minar, E., Hörl, W. H., Födinger, M., Sunder-Plassmann, G. Endothelial progenitor cells in kidney transplant recipients. *Transplantation* 2006;27:599-606.

220. Schlieper G, Hristov M, Brandenburg V, Krüger T, Westenfeld R, Mahnken A.H, Yagmur E, Boecker G, Heussen N, Gladziwa U, Ketteler M, Weber C and Floege J. Predictors of low circulating endothelial progenitor cell numbers in haemodialysis patients. *Nephrol. Dial. Transplant.* 2008;23(8):2611-2618.
221. Williams G, Pickup John C. *Handbook of Diabetes Mellitus*. Third Edition. Published by Blackwell, 2004; s:185-195.
222. Hill J, Zalos G, Halcox J, Schenke W, Waclawiw M, Quyyumi A, Finkel T. Circulating Endothelial Progenitor Cells, Vascular Function, and Cardiovascular Risk. *The new england journal of medicine* 2003;348:593–600.
223. Tepper, OM, et al: Human endothelial progenitor cells from type II diabetics exhibit impaired proliferation, adhesion, and incorporation into vascular structures. *Circulation* 2002;106: 2781–2786.
224. Loomans CJ, et al: Endothelial progenitor cell dysfunction: A novel concept in the pathogenesis of vascular complications of type 1 diabetes. *Diabetes* 2004; 53:195–199.
225. Bogdanski P, Miller-Kasprzak E, Pupek-Musialik D, Jablecka A, Lacinski M, Jagodzinski PP, Jakubowski H. Plasma total homocysteine is a determinant of carotid intima-media thickness and circulating endothelial progenitor cells in patients with newly diagnosed hypertension. *Clin Chem Lab Med.* 2012;14:50(6):1107-13.
226. de Ciuceis C, Pilu A, Rizzoni D, Porteri E, Muiesan ML, Salvetti M, Paini A, Belotti E, Zani F, Boari GE, Rosei CA, Rosei EA. Effect of antihypertensive treatment on circulating endothelial progenitor cells in patients with mild essential hypertension. *Blood Press.* 2011;20(2):77-83.
227. Yang Z, Chen L, Su C, Xia WH, Wang Y, Wang JM, Chen F, Zhang YY, Wu F, Xu SY, Zhang XL, Tao J. Impaired endothelial progenitor cell activity is associated with reduced arterial elasticity in patients with essential hypertension. *Clin Exp Hypertens.* 2010;32(7):444-52.
228. Ecdar ST. Sigara ve Böbrek. *Türkiye Klinikleri J Int Med Sci* 2007;3(38):58-61.

229. Yue WS, Wang M, Yan GH, Yiu KH, Yin L, Lee SW, Siu CW, Tse HF. Smoking is associated with depletion of circulating endothelial progenitor cells and elevated pulmonary artery systolic pressure in patients with coronary artery disease. *Am J Cardiol.* 2010;106(9):1248-54.
230. Jie K, Putten K, Bergevoet M, Doevendans P, Gaillard C, Braam B, Verhaar M. Short- and long-term effects of erythropoietin treatment on endothelial progenitor cell levels in patients with cardiorenal syndrome *Heart.* 2011;97(1):60–65.
231. Ferdinand H, Bahlmann, Kirsten de Groot, Jens-Michael Spandau, Aimee L. Landry, Barbara Hertel, Thorsten Duckert, Sascha M. Boehm, Jan Menne, Hermann Haller, and Danilo Fliser Erythropoietin regulates endothelial progenitor cells *Blood* 2004;103(3):921-926.
232. Kohagura K, Ohya Y, Miyagi S, Ishida A, Yakabi S, Iseki K, Yamane N, Takishita S. rHuEPO dose inversely correlated with the number of circulating CD34+ cells in maintenance hemodialysis patients *Nephron Clin Pract.* 2008;108(1):41-6.
233. Mohler E.R, Zhang L, Medenilla E, Rogers W, French B, Bantly A, Moore J.S, Huan Y, Murashima M and Berns J.S. Effect of darbepoetin alfa on endothelial progenitor cells and vascular reactivity in chronic kidney disease. *Vascular Medicine* 2011;16(3):183-9.
234. Heeschen C, Aicher A, Lehmann R, et al. Erythropoietin is a potent physiologic stimulus for endothelial progenitor cell mobilization. *Blood* 2003;102:1340–6.
235. Dilek K, Yurtkuran M, Yavuz M, Güllülü M, Manavoğlu O, Sakar M. Kısa süre uygulanan (8 hafta) rekombinant human eritropoetin'in (r-huepo) hemodiyaliz hastalarındaki hematolojik ve biyokimyasal parametrelere etkisi. *Türk Nefroloji Diyaliz ve Transplantasyon Dergisi* 1994;3:45-48.
236. Chen C, Jiang T, Yang J, Jiang W, Lu J, Marathe G, Pownall H, Ballantyne C, McIntyre T, Henry P, Yang C. Low-Density Lipoprotein in Hypercholesterolemic Human Plasma Induces Vascular Endothelial Cell Apoptosis by Inhibiting Fibroblast Growth Factor 2 Transcription. *American Heart Association* 2003;107: 2102-2108.

237. LLEVADOT, J, et al: HMG-CoA reductase inhibitor mobilizes bone marrow–derived endothelial progenitor cells. *J Clin Invest* 2001;108:399–405.
238. Carmen Urbich and Stefanie Dimmeler. Risk factors for coronary artery disease, circulating endothelial progenitor cells, and the role of HMG-CoA reductase inhibitors *Kidney International* 2005;67:1672–1676.
239. Landmesser U, Engberding N, Bahlmann FH, Schaefer A, Wiencke A, Heineke A, Spiekermann S, Hilfiker-Kleiner D, Templin C, Kotlarz D, Mueller M, Fuchs M, Hornig B, Haller H, Drexler H. Statin-induced improvement of endothelial progenitor cell mobilization, myocardial neovascularization, left ventricular function, and survival after experimental myocardial infarction requires endothelial nitric oxide synthase *Circulation*. 2004;110(14):1933-9.
240. Calabresi L, Gomaschi M, Franceschini G. Endothelial Protection by High-Density Lipoproteins From Bench to Bedside 2003;23:1724-1731.
241. Vaudo G, Marchesi S, Lupattelli G, Pirro M, Pasqualini L, Roscini AR, Siepi D, Schillaci G, Mannarino E. Early vascular damage in primary hypoalphalipoproteinemia. *Metabolism*. 2003;52:328–332.
242. Spieker LE, Sudano I, Hurlimann D, Lerch PG, Lang MG, Binggeli C, Corti R, Ruschitzka F, Luscher TF, Noll G. High-density lipoprotein restores endothelial function in hypercholesterolemic men. *Circulation*. 2002;105:1399–1402.

