

T.C.
HARRAN ÜNİVERSİTESİ
TIP FAKÜLTESİ
İÇ HASTALIKLARI ANA BİLİM DALI
NEFROLOJİ BİLİM DALI

KRONİK HEMODİYALİZ HASTALARINDA DİYALİZER
MEMBRAN AKIM ÖZELLİKLERİNİN SERUM
PARATHORMON DÜZEYLERİ ÜZERİNE ETKİSİ ve ANEMİ
İLE İLİŞKİSİ

YAN DAL UZMANLIK TEZİ
Uzm. Dr. Mehmet Emin DEMİR

DANIŞMAN
Prof. Dr. Mehmet HOROZ
Doç. Dr. Turgay Ulaş

Bu tez, Harran Üniversitesi Bilimsel Araştırma Koordinatörlüğü tarafından Protokol numarası ile desteklenmiştir.

ŞANLIURFA
2014

TEŞEKKÜR

Nefroloji uzmanlık eğitimim süresi boyunca mesleki bilgi ve tecrübelerimin artmasına katkıda bulunan Prof. Dr. Mehmet Horoz, Doç. Dr. Turgay Ulaş ve Sayın Dekanımız Prof. Dr. Tevfik Sabuncu'ya teşekkür ederim.

Tezimin hazırlanması aşamasında bana yardımcı olan başta doktor ve hemşire arkadaşlarım olmak üzere tüm mesai arkadaşlarıma...

Eğitimim boyunca manevi desteğini esirgemeyen Dekan Yardımcısı Prof. Dr. Mehmet Gencer'e sonsuz teşekkür ederim.

Uzm. Dr. Mehmet Emin DEMİR

İÇİNDEKİLER

Sayfa No:

ÖNSÖZ VE TEŞEKKÜR	İ
İÇİNDEKİLER DİZİNİ	İİ
ŞEKİLLER ve TABLOLAR DİZİNİ	İİİ
KISALTMALAR ve SİMGELER	İV
ÖZET	V
ABSTRACT	Vİİ
1.GİRİŞ VE AMAÇ	1
2.GENEL BİLGİLER	3
2.1. Kronik Böbrek Hastalığı	3
2.1.1. Tanım ve Sınıflama	3
2.1.2. Epidemiyoloji ve Prevalans	4
2.1.3. Kronik Böbrek Hastalığı için Tarama	5
2.1.4. Kronik Böbrek Hastalığının Progresyon Riskinin Azaltılması ve Tedavisi	6
2.1.5. Kronik Böbrek Hastalığında İleri Evrelerin Tedavisi	10
2.1.6. Son Dönem Böbrek Yetmezliğinde Renal Replasman Tedavileri	10
2.1.7. Son Dönem Böbrek Yetmezliğinin Tedavisinde Hemodiyaliz	11
2.2. Hemodiyaliz (Diyalizör) Membranları	12
2.2.1. Membranların Etkinlik ve Akım Özelliklerinin Karşılaştırılması	14
2.2.2. Membran Performansını Nitelendirmede Kullanılan Terimler	15
2.3. Kronik Böbrek Hastalığında Sekonder Hiperparatiroidi ve Tedavisi	16
2.3.1. Sekonder Hiperparatiroidide Laboratuvar Bulguları ve Hedef Önerileri	17
2.3.2. Parathormon Düzeylerinin Hedef Aralıkta Kalmasına Yönelik Yaklaşımlar	20
2.4. Hemodiyaliz Hastalarında Renal Anemi ve Tedavisi	23
2.4.1. Eritropoize Stimüle Edici Ajanlar (ESA)	25
2.4.2. ESA Tedavisine Azalmış Yanıtın Nedenleri- Demir Eksikliği	29
2.4.3. ESA Tedavisine Azalmış Yanıtın Nedenleri- Demir Dışı Nedenler	34
3.MATERYAL ve METOD	36
3.1. Hasta Grubunun Seçilmesi	36
3.2. Çalışma Dizaynı ve Kan Örnekleme	36
3.2.1. Parathormon	37
3.2.2. Diğer Serum Testleri	37
3.3. Hemodiyaliz	38
3.4. Hemodiyaliz Membranları	38
3.5. KTV'nin hesaplanması	39
3.6. Hedef Değerler	39
3.7. İstatistiksel Yöntemler	39
4. BULGULAR	41
5. TARTIŞMA	46
6. SONUÇ	52
KAYNAKLAR	53

ŞEKİLLER

Sayfa No:

ŞEKİL-1. Sellüloz ve substitüe sellüloz yapıda membranlar	13
ŞEKİL-2. Sentetik yapıda membranlar	14
ŞEKİL-3. Membran performansını belirleyen fiziksel özellikler	15
ŞEKİL-4. Renal Anemi tedavisinde ESA dozlarının ayarlanması	27
ŞEKİL-5. Low-flux ve High-flux gruplarında iPTH ve hemoglobin düzeyleri	42
ŞEKİL-6. High-flux grubunda PTH ve hemoglobin arasındaki ilişki	43
ŞEKİL-7. High-flux grubunda ultrafiltrasyon hacmi ile Δ PTH arasındaki ilişki	44
ŞEKİL-8. Low-flux ve high-flux gruplarında PTH ve ALP arasındaki ilişki	44

TABLolar

TABLO-1. Kronik böbrek hastalığı için kriterler	3
TABLO-2. Kronik böbrek hastalığında GFR evreleri	4
TABLO-3. Albüminürinin evrelendirilmesi	4
TABLO-4. Kronik böbrek hastalığının Amerika Birleşik Devletleri ve Türkiye'deki prevalansları	5
TABLO-5. Kronik böbrek hastalığına neden olan başlıca durumlar	6
TABLO-6. Dünyada hemodiyaliz ve periton diyalizi oranları	11
TABLO-7. Ülkelere göre hemodiyaliz ve periton diyalizi oranları	11
TABLO-8. Diyaliz membranları için kullanılan teknik ifadeler ve membranlar arasındaki farklar	16
TABLO-9. KBH evrelerine göre hedef PTH, kalsiyum ve fosfor değerleri	18
TABLO-10. Paratiroidektomi endikasyonları	23
TABLO-11. Türkiye'de bulunan eritropoezi uyarıcı ajanlar	27
TABLO-12. Çalışmada kullanılan membranların teknik özellikleri	38
TABLO-13. Grupların demografik ve karakteristik özellikleri	41
TABLO-14. Low-flux ve high-flux gruplarında iPTH ve hemoglobin için hedef değerlere ulaşan kişi sayıları	43

KISALTMALAR

ACE-I	Angiotensin converting enzyme inhibitors
ALP	Alkalen fosfataz
ARB	Angiotensin receptor blockers
CRP	C-reaktif protein
eKTV	Equilibrated KTV
EPO	Eritropoietin
ESA	Eritropoezi stimüle eden ajanlar
GFR	Glomerular filtration rate
Hgb	Hemoglobin
HbA1c	Hemoglobin A1C
HD	Hemodiyaliz
iPTH	İntakt Parathormon
KBH	Kronik böbrek hastalığı
KDIGO	The Kidney Disease: Improving Global Outcome
KDOQI	The Kidney Disease Outcomes Quality Initiative
KVH	Kardiyovasküler hastalık
LDL-C	Low density lipoprotein-cholesterol
LVH	Left ventricular hypertrophy
NCEP-ATPIII	National Cholesterol Education Program, Adult Treatment Panel III) kılavuzlarında belirlenmiş hedeflerle benzerdir
NICE	The U.K. National Institute of Health and Clinical Excellence
NKF	National Kidney Foundation
PD	Periton diyalizi
PTH	Parathormon
sHPT	Sekonder hiperparatiroidi
spKTV	Single-pool KTV
SVH	Serebrovasküler hastalık
UF	Ultrafiltrasyon

ÖZET

HEMODİYALİZ HASTALARINDA DİYALİZER MEMBRAN AKIM ÖZELLİKLERİNİN SERUM PARATHORMON DÜZEYLERİ ÜZERİNE ETKİSİ ve ANEMİ İLE İLİŞKİSİ

Uzm.Dr.Mehmet Emin DEMİR

Nefroloji Bilim Dalı Yan Dal Uzmanlık Tezi

Giriş: Sekonder hiperparatiroidi (sHPT) ve renal anemi hemodiyaliz (HD) programında olan hastalarda sıklıkla rastlanan, mortalite ve morbidite ile ilişkili son dönem böbrek yetmezliğinin en önemli komplikasyonları arasındadır. Yüksek serum parathormon (PTH) düzeyi eritropoez üzerine olumsuz etkileri nedeniyle anemi gelişimi için önemli bir risk faktörü kabul edilir. Daha büyük porlara sahip yüksek akımlı diyaliz membranlarının (high-flux) PTH gibi orta büyüklükte ki bir molekülün klirensine katkı yapip yapamayacağı ve bunun anemi ile ilişkisi tam olarak bilinmemektedir. Biz bu çalışmada, HD hastalarında düşük (low-flux) ve yüksek akımlı diyaliz membranlarının serum intakt PTH (iPTH) düzeyleri üzerine etkilerini ve anemi ile olan ilişkisini ortaya koymayı amaçladık.

Materyal ve Metod: Çalışmamıza en az 3 aydır HD programında olan 42 hasta dahil edildi. Birinci basamakta; hastalar 3 ay boyunca low-flux membranlar ile rutin HD seanslarına alındı. Son HD seansı öncesi ve sonrası kan örnekleri alındı. İkinci basamakta; birinci basamaktaki işlemler high-flux membranlarla tekrarlandı. HD öncesi kan örneklerinde rutin hemogram ve biyokimya parametrelerine ek olarak iPTH, HD sonrasında ise üre ve iPTH düzeylerine bakıldı. İstatistiksel değerlendirme S.P.S.S 11,5 programı ile değerlendirildi ve $p<0,05$ anlamlı kabul edildi.

Bulgular: Çalışmayı 12 kadın 16 erkek olmak üzere toplam 28 hasta (%66,6) tamamladı. Hem low-flux hem de high-flux grubunda HD sonrası serum iPTH düzeylerinin diyaliz öncesi değerlere göre daha düşük olduğu görüldü (sırasıyla; $472,17\pm347,96$ pg/mL'e karşı $371,57\pm277,38$ pg/mL için $p<0,05$ ve $311,25\pm180,13$ pg/mL'e karşı $233,02\pm154,80$ pg/mL için $p<0,05$). Ancak high-flux grubunda üçüncü ayın sonunda ki serum iPTH değerleri belirgin daha düşüktü ve diyaliz sonrası iPTH düşüşü daha fazlaydı ($p<0,05$,

her ikisi için). Hemoglobin değerleri high-flux grubunda hedefteydi (11,27±1,23g/dL) ancak iki grubun hemoglobin ortalamaları benzer bulundu (p=0,57). Lineer regresyon analizi high-flux grubunda iPTH düşüşünün hemoglobin düzeyleri üzerine etkili olmadığını gösterdi (p=0,687).

Tartışma: Çalışmamız, yüksek serum iPTH düzeylerine sahip HD hastalarında high-flux membran kullanımının daha düşük serum iPTH düzeyleri ile ilişkili olduğunu ve hedef hemoglobin değerlerine ulaşmada ek yararlar sağladığını göstermiştir.

Anahtar Kelimeler: High-flux membran, hemodiyaliz, parathormon

ABSTRACT

IMPACT OF DIALYZER MEMBRANES' FLOW CHARACTERISTICS on PARATHORMON LEVELS and ITS ASSOCIATION WITH ANEMIA in MAINTENANCE HEMODIALYSIS PATIENTS

Mehmet Emin DEMİR, MD

Specialty Thesis, Department Of Nephology

Background: Secondary hyperparathyroidism (sHPT) and renal anemia are common complications of end stage kidney disease that often occur among patients on maintenance hemodialysis. It is attributed that elevated serum PTH levels inhibits erythropoiesis via bone marrow fibrosis or adverse effects on erythropoietic progenitor cells. It is unclear whether a high-flux membrane can lower a middle molecular weight toxin- PTH and contribute to correction of renal anemia. We aimed to reveal impact of high-flux membranes on serum intact PTH (iPTH) levels and its potential association with renal anemia.

Material and Method: Forty-two patients who were undergoing maintenance hemodialysis for at least 3 months in our hemodialysis center enrolled to study. At the first step of our study, all HD patients were treated with low-flux membranes for 3 months. At the end of the prespecified time pre-dialysis blood tests including urea, kreatinin, hemoglobin, iPTH, calcium, phosphorus, alkaline phosphatase, albumine and post-dialysis urea and iPTH were performed and the process repeated at the second step with high-flux membranes. Blood test results of two groups were evaluated by using S.P.S.S. 11.5 for Windows.

Results: Twenty-eight (% 66.6) patients completed the study. Both in low-flux and high-flux groups post-hemodialysis iPTH levels significantly decreased compared with pre-dialysis, $472,17 \pm 347,96$ pg/ml vs $371,57 \pm 277,38$ pg/ml and $p < 0,05$, and $311,25 \pm 180,13$ pg/ml vs $233,02 \pm 154,80$ pg/mL and $p < 0,05$, respectively, at the end of 3 month. Switching to high-flux membranes caused to lower iPTH levels, and also in high-flux group post-dialysis iPTH decrement (clearance) was more distinct than low-flux ($p < 0,05$, for both). High-flux group reached to the target hemoglobin levels

($11,27 \pm 1,23$ g/dL), but mean hemoglobin levels were similar in both groups ($p=0,57$). Linear regression analysis revealed no impact of decrement of iPTH on hemoglobin levels in high-flux group.

Discussion: Our study has demonstrated that high-flux membranes efficiently can lower high iPTH levels, and may contribute to reach target hemoglobin levels in hemodialysis patients. Hence, we suggest to prefer high-flux membranes in hemodialysis patients, especially, in patients with high levels of serum iPTH.

Keywords: high-flux membrane, hemodialysis, parathormone

1. GİRİŞ ve AMAÇ

Kronik böbrek hastalığı (KBH) tüm dünyada ve ülkemizde sıklığı giderek artan, sebep olduğu sonuçlar itibarıyla önemli iş gücü kaybına, yaşam kalitesinde bozulmaya ve sağlık giderlerinde artışa neden olan önemli bir halk sağlığı sorunudur (1-3).

Kronik böbrek hastalığı; çeşitli hastalıklara bağlı ortaya çıkan, nefronlarda kronik, progresif, geri dönüşümsüz kayıp ile seyreden ve klinik olarak asemptomatik böbrek fonksiyon azalmasından ölümcül seyredebilen ciddi üremik tabloya kadar değişen bir spektrum içinde görülür.

Sağlıklı insanlarda hassas bir dengede fonksiyon gören kemik-mineral metabolizması, böbrek hastalığının seyri boyunca ortaya çıkan hiperfosfatemi, d-vitamini eksikliği, hipokalsemi ve hiperparatiroidi sonucu bozulmaya başlar. Hastalık son döneme doğru progresyon gösterdikçe de bu bozukluklardan biri veya bir kaçının birlikte görülme sıklıkları artar.

Parathormon (PTH); paratiroid bezinden salgılanan, serum kalsiyumunu yükselten (böbreklerden ve bağırsaktan emilim, kemikten rezorpsiyon ile), böbrekten fosfat atılımını arttıran ve aktif d-vitamini ile inhibe olan önemli bir hormondur. Sekonder hiperparatiroidi (sHPT) KBH olan, özellikle kronik hemodiyaliz (HD) programında, hastalarda sıklıkla rastlanan, hiperfosfatemi, hipokalsemi ve d-vitamini eksikliği sonucu ortaya çıkan, mortalite ve morbidite ile ilişkili önemli bir komplikasyondur (4-5). Serum PTH değerleri yükseldikçe kemik yapım kalitesini sürdüren denge bozulur ve renal osteodistrofi denilen KBH'ya bağlı kemik hastalığı ortaya çıkar. Bu nedenle, KBH'da yüksek serum PTH düzeylerini kemik metabolizmasını optimum düzeyde sürdürecektir bir aralığa düşürmek önemli hedeflerden biridir.

Renal anemi KBH'ya bağlı önemli bir diğer komplikasyondur ve peritübüler hücrelerden salgılanan eritropoietin düzeyinin azalması ile ortaya çıkan anemi şeklini ifade eder. Aneminin düzeltilmesi KBH'da mortalite ve morbiditeyi azaltır, yaşam kalitesini arttırır. KBH'da eritropoietin replasmanına rağmen yeterli hemoglobin artışı olmayabilir. Bu durumun demir eksikliği, inflamasyon, malnütrisyon, yüksek serum PTH değerleri gibi nedenlerden kaynaklandığı gösterilmiştir. Bu nedenle serum PTH değerlerinin hedef aralıklarda olması renal anemiye de düzeltebilir (6-7).

Diyaliz membranları farklı sayıda porlara ve por büyüklüklerine sahip, kan ve diyaliz solüsyonu arasında diffüzyon/ultrafiltrasyonun gerçekleştiği sentetik (günümüzde, sıklıkla) yapıda membranlardır. Büyük porlara sahip membranların (high-flux) orta ve büyük moleküler ağırlıklı toksinleri daha iyi temizleyebildiği gösterilmiştir. Orta büyüklükte bir molekül olan PTH'un da bu membranlarla daha fazla klirince uğrayıp uğrayamayacağı ile ilgili bilgiler sınırlıdır. Ayrıca bu olası yararlı etkinin hedef hemoglobin düzeylerine ulaşmada bir katkısının olup olmadığı bilinmemektedir.

Bu çalışma, high-flux membran kullanımının hemodiyaliz hastalarında serum PTH düzeyleri üzerine etkisini ve anemi ile ilişkisini ortaya koymayı amaçlamıştır.

2. GENEL BİLGİLER

2.1. Kronik Böbrek Hastalığı

2.1.1. Tanım ve sınıflama

Kronik böbrek hastalığı (KBH); en güncel KDIGO-2012 (The Kidney Disease: Improving Global Outcome) kılavuzunda üç aydan daha uzun süre sebat eden, kişinin sağlığını etkileyecek sonuçları olan böbreğin yapısal veya işlevsel anormallikleri şeklinde tanımlanmıştır (tablo-1). Kronik böbrek hastalığı GFR değerine göre 5 ve albüminüri miktarına göre 3 evreye ayrılır (Tablo-2 ve 3) (8). Ayrıca glomerüler filtrasyon hızı (GFR) ve albüminüri evreleri ikisi birlikte hastalığın progresyonunu tahmin etmede kullanılır. Benzer bir sınıflama 2008 yılında NICE (The U.K. National Institute of Health and Clinical Excellence) tarafından da yayınlanmıştır. Bu sınıflamada da GFR'a göre KBH 5 evreye ayrılır farklı olarak, sadece, >0,5gr/gün albüminürisi olan hastalarda hasta hangi GFR evresindeyse evrenin yanına *p* eklenir (9).

Tablo-1. Kronik böbrek hastalığı için kriterler (aşağıdakilerden herhangi birinin 3 aydan daha fazla bulunması)

Böbrek hasarının belirteçleri	Albüminüri (AER≥30mg/24saat veya ACR≥3mg/g) İdrar sedimenti anormallikleri Tübüler bozukluklara bağlı elektrolit ve diğer anormallikler Histolojik olarak tanımlanan anormallikler Görüntüleme yöntemleri ile saptanan yapısal anormallikler Böbrek nakli öyküsü
Azalmış GFR	GFR <60 ml/dk/1.73m²

Kısaltmalar: GFR, glomerular filtration rate; AER, albumin excretion rate; ACR, albumin creatinin rate

Tablo-2. Kronik böbrek hastalığında GFR evreleri

GFR evresi	GFR (ml/dk/1,73m ²)	Tanımlama
G1	≥90	Normal veya yüksek
G2	60-89	Hafifçe azalmış
G3a	45-59	Hafif-orta azalmış
G3b	30-44	Orta-ağır azalmış
G4	15-29	Ağır azalmış
G5	<15	Böbrek yetmezliği

Böbrek hasarının kanıtı olmadan ne G1 ne de G2 evresi kronik böbrek hastalığı kriterlerini karşılamaz.

Tablo-3. Albüminürinin evrelendirilmesi

Evre	AER	ACR (tahmini esdeğeri)		Tanımlama
	(mg/24saat)	mg/mmol	mg/g	
A1	<30	<3	<30	Normal-hafif artmış
A2	30-300	3-30	30-300	Orta derecede artmış
A3	>300	>30	>300	Ağır artış

Kısaltmalar: AER, albumin excretion rate; ACR, albumin creatinin rate

2.1.2. Epidemiyoloji ve prevalans

Kronik böbrek hastalığı tüm dünyada ve ülkemizde sıklığı giderek artan ilerleyici böbrek fonksiyon kaybı ile karakterize önemli bir sağlık sorunudur (10-11). Amerika Birleşik Devletleri Böbrek Veri Sistemi'ne göre (USRDS); sosyal güvenlik kuruluşlarından KBH ilişkili nedenlerle 1973'te 10,000, 1983'te 86,354 ve 2008'de 547,982 kişi tedavi için destek almıştır (2).

Kronik böbrek hastalığının gerçek sıklığını belirlemek zordur çünkü erken evrede genellikle çoğu hasta asemptomatiktir. Yapılan birçok epidemiyolojik çalışma göreceli olarak benzer şekilde KBH ve GFR <60ml/dk/1,73m² için prevalansları sırasıyla yaklaşık %10 ve %3 olarak saptamıştır. KBH'nın ülkemiz ve Amerika'daki prevalansları tablo-4'te verilmiştir (3, 10).

Tablo-4. Kronik böbrek hastalığının Amerika Birleşik Devletleri ve Türkiye'deki prevalansları

GFR	A.B.D. (2002)*	Türkiye (2009)**
<15ml/dk/1,73m ²	300.000 hasta (%0,1)	69.815 (%0,15)
15-29ml/dk/1,73m ²	400.000 hasta (%0,2)	125.667 (%0,27)
30-59ml/dk/1,73m ²	7.600.000 hasta (%4,3)	2.173.577 (%4,67)
60-89/dk/1,73m ²	5.300.000 hasta (%3)	2.396.985 (%5,15)
>90ml/dk/1,73m ²	5.900.000 hasta (%3,3)	2.527.307 (%5,43)

*NKF K/DOQI,**CREDIT 2009.

2.1.3. Kronik böbrek hastalığı için tarama

Kronik böbrek hastalığının günümüzdeki en sık sebepleri diabetes mellitus ve hipertansiyondur. Ancak KBH'na neden olan çok sayıda sistemik ve primer böbrek hastalığı mevcuttur (tablo-5). KBH'nın progresyonu açısından riskli olan bu hastaların belirli aralıklarla taranması gerekmektedir. KBH için kabul edilen başlıca tarama yöntemleri;

- İdrarda protein ölçülmesi
- GFR'nin ölçülmesi
- Radyolojik görüntüleme ve serum kreatinin düzeyleri

Tablo-5. Kronik böbrek hastalığına neden olan başlıca durumlar

	Böbreği etkileyen sistemik hastalıklar	Primer böbrek hastalıkları
Glomerular hastalıklar	Diabetes mellitus, sistemik otoimmün hastalıklar, sistemik enfeksiyonlar, ilaçlar, neoplazi (amiloidoz dahil)	Diffüz, fokal veya kresentik glomerülonefrit, fokal ve segmental glomeruloskleroz, membranöz nefropati, minimal change hastalığı
Tubulointerstisyel hastalıklar	Sistemik otoimmün hastalıklar, sistemik enfeksiyonlar, sarkoidoz, ilaçlar, ürik asit, çevresel toksinler, neoplazi (myeloma)	Üriner traktüs enfeksiyonları, taşlar, obstrüksiyon
Vasküler hastalıklar	Ateroskleroz, hipertansiyon, iskemi, kolesterol embolisi, sistemik vaskülit, trombotik mikroanjiyopati, sistemik skleroz	ANCA ilişkili böbreğe sınırlı vaskülit, fibromusküler displazi
Kistik ve konjenital hastalıklar	Polikistik böbrek hastalığı, Alport sendromu, Fabry hastalığı	Renal displazi, medüller kistik hastalık, podositopatiler

Kısaltmalar: ANCA, antineutrophil cytoplasmic antibody

2.1.4. Kronik Böbrek Hastalığının Progresyon Riskinin Azaltılması ve Tedavisi

Kronik böbrek hastalığında mortalite ve morbiditenin en önemli nedeni kardiyovasküler hastalıklardır. Bu nedenle KBH hastaları için hastalık progresyonuna neden olan tüm risk faktörleri KVH gelişimi için de artmış riski ifade eder. KBH hastalarını erken dönemde tanımanın bir amacı da hem mevcut GFR'yi korumak hem de KVH riskini azaltacak çabalar içinde bulunmaktır. KBH progresyonu ve KVH gelişimini önlemeye yönelik kabul görmüş yaklaşımlar;

a) **Sigaranın bırakılması:** Sigara içme geleneksel bir KV risk faktörü olduğu gibi yakın zamanda elde edilen kanıtlar sigara içmenin böbrek hastalığının progresyon hızını da arttırdığını göstermiştir. KBH olan hastalara da sigaranın bırakılması önerilmelidir.

b) **Kan basıncı ve proteinürinin kontrol altına alınması:** Diyabetik olsun veya olmasın, böbrek hastalığı olan tüm hastalarda proteinüri düzeyine bakılmaksızın hedef kan basıncı <130/80 mmHg olmalıdır (10). Diyabetik böbrek hastalığı olan hastalar ile proteinürisi olan ve diyabetik olmayan KBH hastalarında, hipertansiyon olsun veya olmasın progresyon hızını yavaşlatmak için bir anjiyotensin-dönüştürücü enzim inhibitörü veya anjiyotensin reseptör blokeri (ACE-I/ARB) kullanımı önerilmektedir. Tiyazid veya lup diüretikler de hafif KBH'da kullanılabilir. GFR'si azalmış olan hastalarda tiyazidlerin etkin olmadığı düşüncesi halen tartışmalıdır (12).

c) **Tuz kısıtlaması (<3gr/gün) ve diüretik kullanımı:** ACE-I/ARB tedavisinin antiproteinürik etkisini artırır. ACE-I/ARB dozları proteinüriyi en aza indirecek şekilde titre edilebilir, fakat kan basıncı, potasyum ve özellikle erken dönem KBH'da kreatinin yakından izlenmelidir.

d) **Beta-blokerler ve aspirin:** Miyokard infarktüsünden sonra aspirin ve beta-blokerlerin kardiyoprotektif etkileri KBH hastaları ile böbrek fonksiyonu normal olan hastalarda benzerdir (13). KBH hastalarının çoğu, özellikle evre 3 ve üzerindeki, kalp hastalığına eğilimli oldukları için, bu tip hastalara hem aspirin hem de beta-blokerler verilebilirler. Son dönem böbrek yetmezliği (SDBY) olan hastalarda aspirin kullanımı gastrointestinal kanama riskini arttırabilir ancak evre I-IV için bu risk bilinmiyor.

e) **KBH olan diyabetiklerde sıkı glisemik kontrol:** Sıkı glisemik kontrol KBH'lı diyabetiklerde böbrek hastalığının progresyon hızını yavaşlatır. İlginç olarak, glikolize hemoglobin diyabetik olmayan KBH hastalarında bile bir mortalite prediktörüdür ve diyabetik böbrek hastalığında hedef $HbA_{1c} < 7\%$ olmalıdır (14).

f) **Lipid düşürücü tedavi:** Düşük dansiteli lipoprotein kolesterol (LDL-C) ve trigliseritin yüksek değerleri KVH gelişimi için geleneksel risk faktörleridir. Deneysel çalışmalar yüksek kolesterol yükünün glomerüler hasarı arttırdığını göstermektedir. O halde, kılavuzların belirlediği hedef lipid değerlerine ulaşmaya çalışmak KBH hastalarında yararlı bir yaklaşım olacaktır. KBH hastalarında hedeflenen lipid değerleri NCEP-ATPIII (National Cholesterol Education Program, Adult Treatment Panel III) kılavuzlarında belirlenmiş hedeflerle benzerdir (15).

g) **Aneminin düzeltilmesi:** Anemi evre 3 KBH'dan itibaren yaygındır. KBH hastalarının birçoğunda çeşitli derecelerde kalp yetmezlikleri de bulunur. KBH spektrumunda, böbrek fonksiyonu kötüleştikçe sol ventrikül hipertrofisi riski giderek artar. Kalp yetersizliği olan KBH hastalarında aneminin düzeltilmesi, hem laboratuvar hem de klinik olarak fonksiyonel kapasiteyi belirgin olarak düzeltir. KBH hastalarında daha erken dönemden itibaren aneminin düzeltilmesi serebrovasküler hastalık (SVH) gelişimini azaltabilir. Ayrıca, eritropoietin kullanımı ile böbrek hastalığı progresyon hızının yavaşladığı gösterilmiştir (16).

h) **Serum Parathormon, fosfor, kalsiyum ve D-vitamini kontrolünün sağlanması:** KBH hastalarında fosfor-D vitamini-Paratiroid aksında önemli değişiklikler ortaya çıkar ve tedavi edilmediğinde KVH ve böbrek hastalığının progresyonuna neden olabilir. Hiperfosfatemi, düşük 1,25-dihidroksi vitamin D3 düzeyleri ve sHPT en sık görülen bozukluklardır ve eşlik eden kemik hastalığı ile birlikte "renal osteodistrofi" diye tanımlanır.

i) **Protein kısıtlaması:** Diyalize başlandığında malnütrisyonu olan hastaların sağkalımı, beslenme durumu iyi olanlardan daha kötüdür ve gıda seçiminde yapılan bir kısıtlama daima beraberinde malnütrisyon riski taşır. Protein kısıtlamasının progresyonu yavaşlattığını gösteren bulgular vardır, fakat çok kuvvetli değildir. KDOQI (The Kidney Disease Outcomes Quality Initiative) kılavuzları tüm KBH hastalarında protein alımını 0,8g/kg/gün'e, kreatin klirensi < 25ml/dk olanlarda ise 0,6g/kg/gün'e kısıtlanmasını önerir. Önerilen kalori alımı günde 30-35 kcal/kg'dır. Evre 4-5 KBH hastalarında yetersiz beslenme diyaliz tedavisine başlamaya karar vermede de anahtar rol oynar.

j) **Obezite:** Obezitenin bizzat kendisinin hem proteinürinin derecesini hem de böbrek hastalığının progresyon hızını arttırdığı gösterilmiştir ancak diyaliz hastalarında obezitenin hasta sağ kalımına olumsuz bir katkısı gösterilememiştir. Yine de, KBH'nin erken dönemlerinde hastalar, özellikle de morbid obezler kilo vermenin getirilerinden faydalanmalıdırlar.

k) **Asidozun tedavisi:** Kronik metabolik asidoz kemik rezorpsiyonu artırır bu nedenle serum bikarbonatı KBH hastalarında >22 mmol/L olmalıdır. Gerekirse 0,5-1 mmol/L/kg dozunda sodyum bikarbonat tedaviye eklenir.

l) **Nefroloğa erken yönlendirme:** Çalışmalar, nefroloğa geç yönlendirilen hastalarda mortalite ve morbiditenin daha yüksek olduğunu göstermektedirler. Nefrolojiye erken yönlendirilmenin damara ve peritona ulaşımın zamanında sağlanması, diyet danışmanlığının erken evrede devreye sokulması, hipertansiyonun, aneminin, asidozun ve hiperfosfateminin erken belirlenmesi ve tedavi edilmesi gibi eşlik eden bir çok potansiyel yararları vardır.

2.1.5. Kronik Böbrek Hastalığında İleri Evrelerin Tedavisi

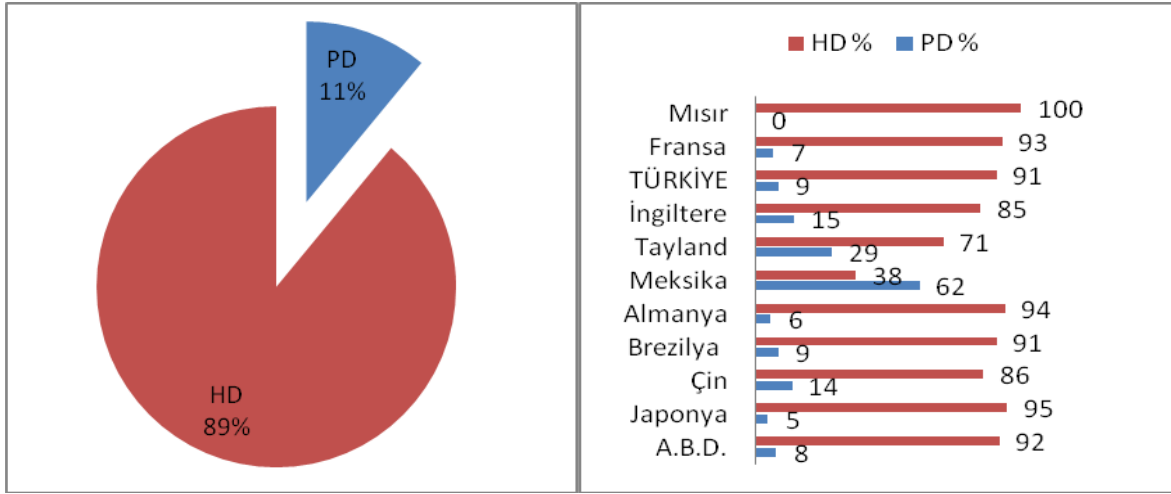
İleri evrede yapılması gerekenler, diyaliz için hazırlanma, diyaliz için en uygun modelin ve yerin seçilmesi (periton-hemodiyaliz seçimi ve merkezdeze-evde hemodiyaliz?), vasküler ve peritoneal giriş yolunun yerleştirilmesi, aşılama, beslenmenin (özellikle fosfor önemli) izlenmesi ve volüm kontrolüdür. En önemli karar, diyalize ne zaman başlanacağı ve mümkünse ne zaman preemtif renal transplantasyon yapılacağıdır.

2.1.6. Son Dönem Böbrek Yetmezliğinde Renal Replasman Tedavileri

Son dönem böbrek yetmezliğinde renal transplantasyon en seçkin renal replasman tedavi şekli olmasına rağmen başlangıçta hastaların ancak %2,5'i bu tedaviden yararlanabilmektedir (17). Hastaların % 90'dan fazlası ise hemodiyaliz veya periton diyalizi gibi diyaliz programlarından birini seçmek zorunda kalmaktadır. Doğru yaklaşım, hastaların daha GFR 30ml/dk civarındayken tüm renal replasman tedavileri hakkında bilgi sahibi olması ve hastalık progresyon göstermeye başlayınca ideal tedavi seçeneğine ulaşmasıdır.

Hasta SDBY'ne ulaştığında (GFR <15ml/dk) malnütrisyon, anoreksiya, bulantı, kusma, iştahsızlık, seksüel disfonksiyon, platelet disfonksiyonu, perikardit, nöropati gibi üremi ile ilişkili semptom ve bulgular ortaya çıkmaya başlar. Böyle bir durumda, daha önceden renal transplantasyon şansı olmamış hastaya hemodiyaliz ve periton diyalizi seçenekleri sunulur. Her iki diyaliz modalitesinin de hasta sağ kalımı üzerine katkıları benzerdir. Ancak uygun hastalarda periton diyalizi ile tedaviye başlamanın hasta sağ kalımına 2 yıl kadar katkı yaptığı gösterilmiştir (18). Hemodiyaliz ve periton diyalizi (PD), uygulanan sağlık politikalarına bağlı olarak ülkeden ülkeye farklı sıklıklarla yapılmaktadır (tablo-6 ve 7).

Tablo-6. Dünyada HD ve PD oranları **Tablo-7.** Ülkelere göre HD ve PD



Kısaltmalar. PD; periton diyalizi, HD; hemodiyaliz

2.1.7. Son Dönem Böbrek Yetmezliğinin Tedavisinde Hemodiyaliz

Hemodiyaliz renal fonksiyonların tamamının yerine getirilmesini sağlarken hayatın devamını sağlayacak metabolik atıkların uzaklaştırılması, vücut suyunun düzenlenmesi ve vücut tamponlayıcılarının yenilenmesini sağlayabilir. Bir HD cihazı kabaca şu bölümlerden oluşur;

a) *Diyalizör*: Diyalizör, kan ve diyaliz solüsyonu devrelerinin karşılaştığı ve yarı geçirgen bir membran (zar) aracılığı ile diyaliz solüsyonu ve kan arasında molekül hareketlerinin gerçekleştiği yerdir. Aslında diyalizör, dört girişli bir kutu veya tübe benzetilebilir. İki giriş kan kompartmanı, diğer ikisi ise diyaliz solüsyonu kompartmanı ile ilişkilidir. Yarı geçirgen membran iki kompartmanı birbirinden ayırır. Her iki kompartman arasında temas yüzeyi, çok sayıda içi boş (hollo-fiber) ya da paralel plaktan (paralel-plate) oluşmuş bir membran kullanılarak maksimum düzeye çıkarılır.

b) *Diyaliz solüsyonu*

c) *Kan ve diyalizat solusyonununun transportunu sağlayan tüpler ve setler*

d) *Sistemi çalıştıran ve tüm işlemleri kontrol eden bilgisayar kontrollü bir makine*

Hemodiyaliz işlemi ile diyalizör içerisinde bulunan çok sayıda por içeren yarı geçirgen bir membran yardımıyla solüt klirensi ve sıvı uzaklaştırılması yapılır.

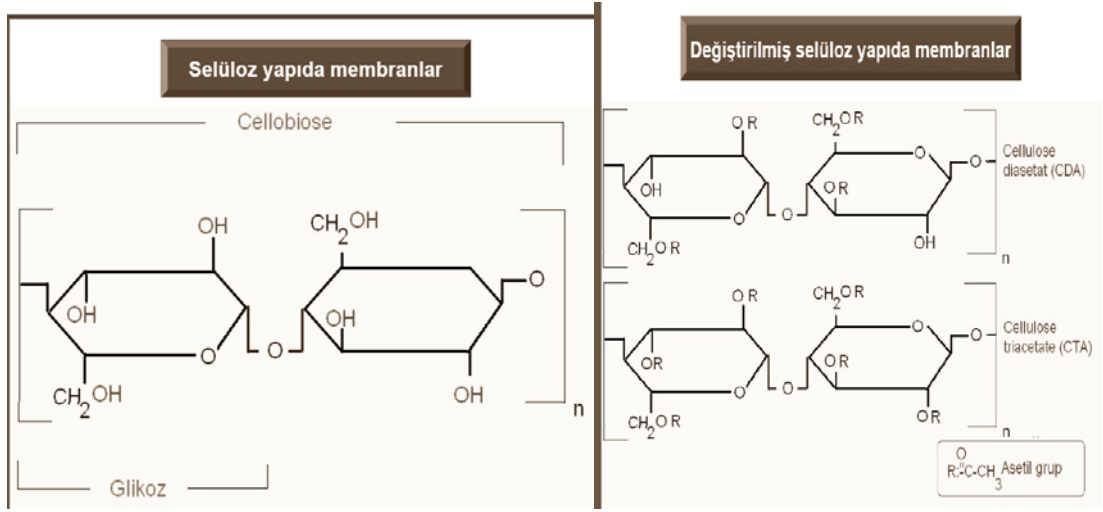
- **Solüt klirensi:** Solüt intravasküler alandan difüzyif ve konvektif transportla uzaklaştırılır. Transport ise uzaklaştırılacak solütün kan ve diyalizat solüsyonu arasındaki gradiyent farkı, moleköl büyüklüğü ve fizikokimyasal özellikleri, kan ve diyalizat akımı, diyalizör membranının özelliklerinden etkilenir.
- **Sıvı uzaklaştırılması:** Sıvı uzaklaştırılması diyalizör membranı boyunca diyaliz makinesi tarafından oluşturulan bir hidrostatik basınç gradiyenti yoluyla yapılır. Bu transmembran basınç sıvınının yüksek basınçlı kompartmandan (kan) düşük basınçlı kompartmana (diyalizat) geçişine neden olur ve hastadan volüm kontrollü bir sistem vasıtasıyla istenen miktarda sıvı uzaklaştırılması sağlanır.

2.2. Hemodiyaliz (Diyalizör) Membranları

Diyalizörlerde bugün için kullanılan 4 tip membran vardır: selüloz, substitüe selüloz, sellülosetetik selüloz ve sentetik.

- a) **Sellüloz:** Sellüloz işlenmiş pamuktan elde edilir. Sellüloz membranlara rejenere selüloz, kupramonyum selüloz (Kuprofan), kupramonyum rayon ve sabunlanmış (saponified) selüloz ester gibi çeşitli isimler verilir.

Şekil-1 Selüloz ve substitüe selüloz yapıda membranlar

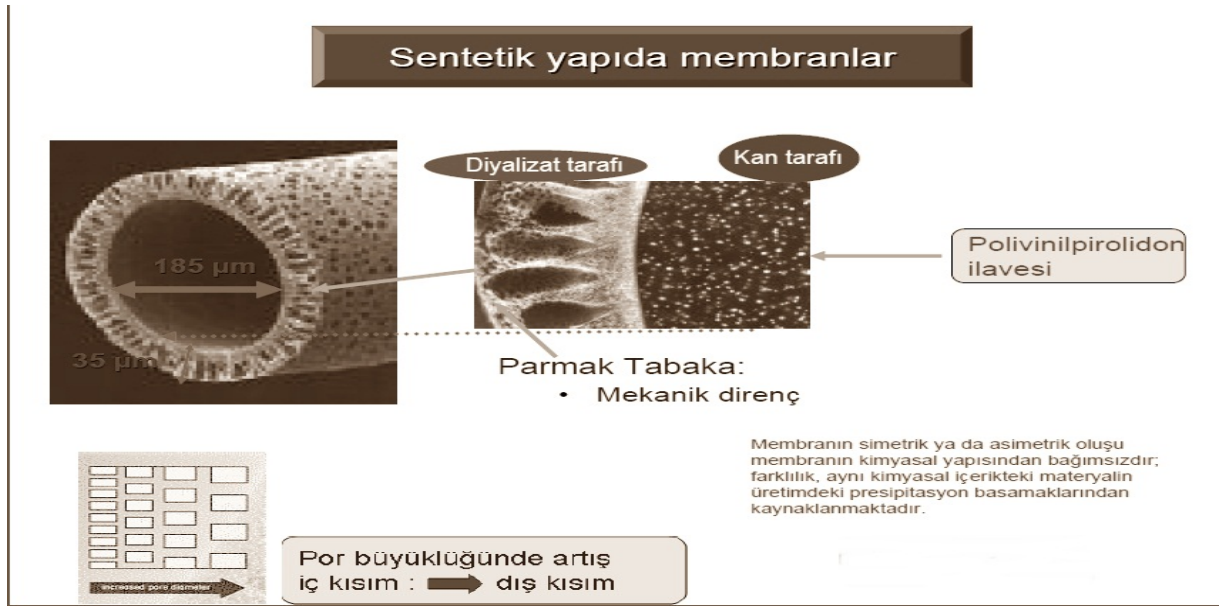
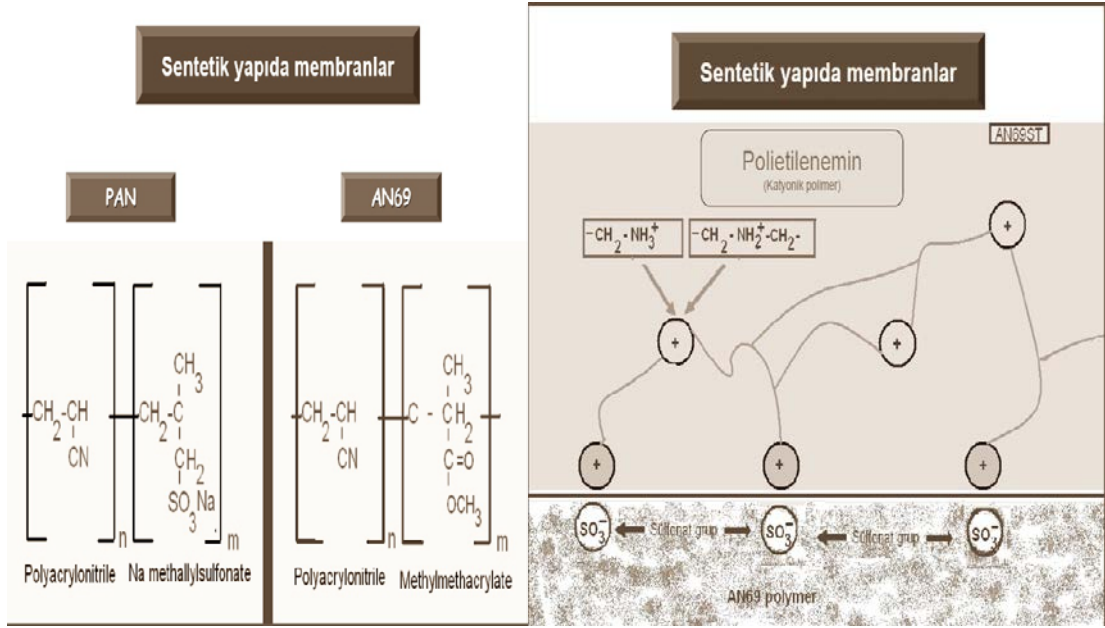


b) **Substitüe Sellüloz.** Sellüloz polimerinin yüzeyinde çok sayıda serbest hidroksil grubu bulunur. Bu serbest hidroksil grupları diyalizerin biyo-uyumsuzluğuna neden olan kan hücre aktivasyonununundan sorumludur. Sellüloz asetat, selüloz diasetat ve selüloz triasetat membranlarda bu grupların önemli bir bölümü kimyasal olarak asetata bağlanmıştır; bu bağlanma serbest hidroksil gruplarını azaltır ve membranlar daha biyo-uyumlu hale gelir.

c) **Sellülosetetik.** Bunu yapmak için, membranın oluşturulması sırasında sıvılaştırılmış selülozla sentetik bir materyal (bi tersiyer amino bileşiği) katılır. Sonuçta membran yüzeyi değiştirilmiş ve membranın biyo-uyumluluğu arttırılmış olur. Bu membran "Cellosyn" ya da "Hemophan" adlarıyla piyasada bulunmaktadır.

d) **Sentetikler.** Bu membranlar selülozdan yapılmamıştır; bunlar sentetik plastik materyallerdir. Kullanılan materyaller poliakrilonitril, polisülfon, polikarbonat, poliyamid ve polimetil-metakrilattan oluşmaktadır.

Şekil-2. Sentetik yapıda membranlar

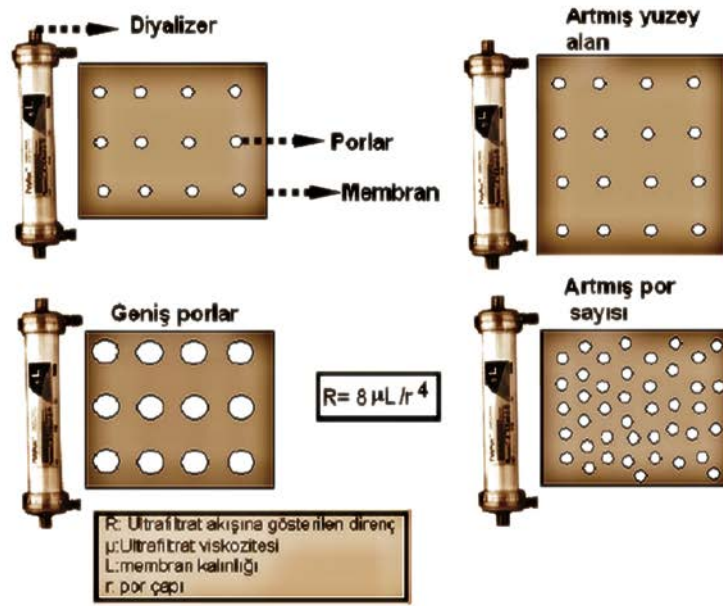


2.2.1. Membranların Etkinlik ve Akım Özelliklerinin Karşılaştırılması

Bir diyalizörün üre gibi düşük molekül ağırlıklı solütleri temizleme yeteneği esas olarak membran yüzey alanının görevidir. Yüksek-etkinlikli (high-efficiency) bir diyalizer, esasında geniş yüzey alanı nedeniyle üre temizleme yeteneği yüksek olan büyük bir diyalizerdir. Yüksek akımlı (high-

flux) diyalizerler ise geniş porlara sahiptirler ve beta₂-mikroglobulin gibi büyük moleküllere geçirgendirler. Yüksek akımlı membranların suya karşı geçirgenlikleri de yüksektir. Ultrafiltrasyon katsayıları (K_{uf}) 10 ml/saat/mmHg'dan fazla, çoğu kez de 20 ml/saat/mmHg'nın üstündedirler. Kısaca, membranların performans özellikleri porların büyüklüğü ve sayısı ile ilişkilidir (şekil-3).

Şekil-3. Membran performansını belirleyen fiziksel özellikler



2.2.2. Membran Performansını Nitelendirmede Kullanılan Terimler

a) Etkinlik;

Diyalizerin düşük moleküler ağırlıktaki üremik solütleri uzaklaştırma kapasitesidir. Solütler arasında üzerinde en fazla çalışılmış olan üredir. Diyalizer etkinliğini belirtmek için kullanılan KoA, en yüksek kan ve diyalizat akış hızında diyalizerin maksimum üre klirens kapasitesini gösterir. Yüksek ve düşük etkinlik gösteren diyalizerler için KoA sırasıyla; >600ml/dk ve <450 ml/dk'dır.

b) Geçirgenlik;

Diyalizler geçirgenlik kavramı, genellikle orta büyüklükteki moleküllerin membrandan uzaklaştırılma kapasitesini ifade etmektedir.

Tablo-8. Diyaliz membranları için kullanılan teknik ifadeler ve membranlar arasındaki farklar

Parametreler	Yüksek etkinlik (high efficiency)	Yüksek akım (high-flux)	Standart (konvansiyel)
$K_{oA_{üre}}$	➤ 600ml/dk	➤ 450ml/dk	< 450ml/dk
$K_{üre}$	➤ 200ml/dk	➤ 200ml/dk	< 200 ml/dk
K_{uf}	Değişken	➤ 12ml/saat/mmHg	<
$K_{\beta_2\text{microglobulin}}$	Değişken	➤ 20ml/dk	< 20ml/dk

Tanımlamalar: 1) $K_{oA_{üre}}$; Sınırsız bir kan ve diyalizat akımında teorik olarak temizlenebilen maksimum üre miktarı, II) $K_{üre}$; 1 dakikada üreden temizlenebilen kan hacmi, III) K_{uf} ; ultrafiltrasyon katsayısı, IV) $K_{\beta_2\text{microglobulin}}$; 1 dakikada β_2 mikroglobulinden temizlenen kan hacmi.

2.3. Kronik Böbrek Hastalığına Bağlı Sekonder Hiperparatiroidi ve Tedavisi

Glomerüler filtrasyon değeri 50-70 ml/dk arasındayken bile birçok KBH hastasında, hastalığa bağlı sHPT gelişir. Hastalık son döneme doğru progresyon gösterdikçe ve özellikle HD hastalarında hiperfosfatemi, aktif D vitamini eksikliği ve hipokalsemiye bağlı sHPT görülme sıklığı artar. KBH'da 1- α hidroksilaz düzeyleri azalır ve 25 -OH Vitamin D₃'ün 1-25-OH Vitamin D₃'e (aktif D vitamini:Kalsitrol) dönüşümü yetersiz olur. Paratiroid bezi üzerinde bulunan vitamin D reseptörlerine bağlanarak PTH sentezini baskılayan kalsitrol, serum değerlerinde azalma ile birlikte bu baskılamayı yeterli yapamaz ve hiperparatiroidi gelişimine katkıda bulunur. Ayrıca üremide paratiroid bezinde bulunan vitamin-d reseptör yoğunluğunun azaldığı ve buna bağlı olarak negatif-feedback mekanizmasının bozulduğu da sHPT gelişiminde

öne sürülen diğer bir mekanizmadır. Hiperfosfatemi de paratiroid gland üzerindeki direkt etkisi ile PTH sekresyonunu uyarır.

Hemodiyaliz hastalarında PTH etkisine karşı kemikte direnç gelişmekte ve bu da normal bir kemik döngüsünü sürdürmek için daha yüksek PTH düzeyleri gereksinimini doğurmaktadır. Diyaliz hastalarında PTH kronik ve devamlı belirgin şekilde yüksek olduğunda “osteitis fibrosa” denen yüksek kemik döngüsü, normal/düşük sınırlar içerisinde kalan PTH ise “adinamik kemik hastalığı” denen düşük kemik döngüsüne neden olur. Diyaliz hastalarında normale yakın bir kemik histolojisi için 2-7 kat yüksek PTH düzeyleri gerekmektedir.

2.3.1. Sekonder Hiperparatiroidide Laboratuvar Bulguları ve Hedef Önerileri

Parathormon: Paratiroid hormon, çeşitli dokularda bulunan PTH₁ reseptörü vasıtasıyla bir sinyal kaskadını aktive eden 84 aminoasitli bir peptiddir. Bu peptidin N-terminal ucu bağlanma ve reseptör aktivasyonu için esastır, C-terminal kısımları değildir. PTH fragmanları böbrek tarafından hızlıca temizlenir ve böbrek yetersizliğinde birikir. Fragmanların çoğu N-terminal fragmanının kaybı nedeniyle PTH₁ reseptörünü aktive edemez bu nedenle tek antikorlu radioimmunoassay testler ve intakt PTH (iPTH) ile ölçümlerde büyük fragmanlar da ölçüldüğu için gerçek PTH değerinden yaklaşık %45-50 fazla saptanır. Bu nedenle çift antikorlu ikinci nesil immünometrik testler geliştirilmiş ve biyoaktif PTH ölçülebilmektedir (biPTH). 2003 NKF/KDOQI kılavuzlarına göre hedef PTH, kalsiyum ve fosfor değerleri tablo-9’da verilmiştir(10). Diyaliz hastalarında hedef PTH 150-300 pg/mL’ dir. Bu, çoğu hastada normal kemik döngüsünün normal sınırlar içerisinde sürdürülmesini sağlayacaktır.

Tablo-9. KBH evrelerine göre hedef PTH, kalsiyum ve fosfor değerleri

KBH evresi	GFR: ml/dk/1.73m ²	iPTH	biPTH	Kalsiyum	Fosfor
3	30-59	30-70	18-35	-	2,7-4,6 mg/dL
4	15-29	70-110	35-55	-	2,7-4,6 mg/dL
5	<15 veya diyaliz	150-300	80-160	8,4-10,2 mg/dL	3,5-5,5 mg/dL

KBH: kronik böbrek hastalığı, GFR: glomerüler filtrasyon hızı, i-bi-PTH: intakt-biyointakt parathormon

Kalsiyum: Serum kalsiyumunun normal değerleri 8.4-10.2 mg/dl aralığındadır. NKF/KDOQI 2003 kılavuzları diyaliz öncesi hedef kalsiyumun normal aralıkta ve tercihen <9.5 mg/dl olmasını önermektedir.

Hiperkalsemi aşıırı miktarda kalsiyum içeren fosfor bağlayıcı kullanımına ve kalsiyum absorpsiyonunu arttıran aktif D vitamini ajanların kullanılmasına bağlıdır. Düşük PTH'lı hastaların serum kalsiyum düzeyleri normalin üst sınırlarında olmaya eğilimlidir, bu durum dinamik kemik hastalığını ve kemiğin kalsiyumu tamponlama kabiliyetinin kötü olduğunu yansıtabilir. Büyük, otonom paratiroid doku kitlelerinin eğlik ettiği ileri hiperparatiroidizm, oral kalsiyum alımı veya aktif D vitamini kullanımı yoksa nadiren hiperkalsemiye neden olabilir. Bu durum, tersiyer hiperparatiroidizm olarak isimlendirilir.

Hipokalsemi, D vitamini eksikliği nedeniyle gastrointestinal kalsiyum emiliminin kötü olmasına, ciddi hiperfosfatemiye veya bir kalsimimetik ajan olan sinekalset kullanımına bağlı olabilir.

Fosfor: KDOQI kılavuzları prediyaliz ve diyaliz hastalarında serum fosforunun sırasıyla, 2,7-4,6 ve 3,5-5,5 mg/dl aralığında tutulmasını önerir

ancak Avrupa En iyi Uygulamalar Kılavuzu tüm evrelerde normal değerleri önermektedir.

Hiperfosfatemi, diyetle aşırı miktarda fosfor alımı nedeniyle fosforun barsaktan emilmesine veya fosfor bağlayıcıların yetersiz kullanımına ya da fosfor bağlayıcı uyumsuzluğuna bağlı olabilir. Hiperfosfatemi, atlanan diyaliz tedavilerinden, ciddi hiperparatiroidizme bağlı kemik rezorpsiyonundan veya barsaklardan fosfor abzorpsiyonuna neden olan aktif d vitamini kullanımından da kaynaklanabilir.

Hipofosfatemi, diyetle alınan fosforun az olmasına, aşırı derecede fosfor bağlayıcı kullanılmasına veya kanın diyalizden hemen sonra alınmasına bağlı da olabilir. Bağlayıcı kullanmadığı halde diyaliz öncesi serum fosfor değerleri sürekli düşük olan hastaların yeterli protein alımı konusunda değerlendirilmeleri yararlı olacaktır.

Alkalen Fosfataz: Diyaliz hastalarında sıklıkla alkalen fosfataz yüksektir, bu genellikle hiperparatiroidizme bağlı osteitiz fibrozaya bağlıdır. Ancak, ALP hem yüksek hem de düşük kemik turnoverini gösterebilir bu nedenle kemik hastalığının değerlendirilmesinde kullanılması önerilir (8, 10).

D vitamini: 25-OH vitamin D karaciğerde sentezlenir ve D vitamini depolarını gösterir. Hemodiyaliz hastalarının ışığa maruziyetlerinin az olması, fosfor kontrolü nedeniyle D vitamininden zengin gıdaların kısıtlanması gibi nedenlerle sıklıkla serum düzeyleri düşüktür.

Böbreklerde yeterli 1-a hidroksilaz aktivitesi olmamasına rağmen diğer dokular otokrin ve parakrin işlevler olarak kalsitriol üretmek üzere bu enzime sahiptirler bu nedenle 25-OH vitamin D eksikliğinin de tedavisi uygundur.

Bizzat paratiroid bezinde 1-a hidroksilaz aktivitesi gösterilmiştir (19). Tedavi depoları doldurmalı ve sonrada devam ettirilmelidir. D vitamini depoları ancak kandaki 25-OH vitamin D ölçülerek değerlendirilir. Arzu edilen, düzeylerin >30ng/mL olmasıdır. Düşük 25-OH vitamin d düzeyleri 50.000IU içeren tek kapsül (ergokalsiferol) ajanlarla tedavi edilmelidir.

2.3.2. Parathormon Düzeylerinin Hedef Aralıkta Kalmasına Yönelik Yaklaşımlar

Diyaliz solüsyonu: Genelde diyaliz solüsyonlarında 2,5mEq/L kalsiyum bulunmaktadır. Daha düşük kalsiyumlu solüsyonlar PTH sekresyonu ve paratiroid hiperplazisine, yüksek kalsiyumlu solüsyonlar da PTH'yı baskılarken kronik hiperkalsemiye neden olacaktır. Haftalık hemodiyaliz seans sayısı fazla olan diyaliz modalitelerinde (gece ev diyalizi gibi), intradiyalitik hipokalseminin neden olacağı PTH stimülasyonundan kaçınmak için 3 mEq/L solüsyonlar faydalı olacaktır.

Kalsiyum ve fosfor kontrolü: Tabloda belirtilen hedef değerlere ulaşılmalıdır. Yüksek kalsiyum değerleri PTH'yı düşürebilir, ancak az etkili olup vasküler ve doku kalsifikasyonuna neden olacaktır. Hiperfosfatemi PTH sekresyonunu arttırır, serum fosforunun kontrolü ise PTH'yı düşürür.

D vitamini ve kalsimimetikler: Serum PTH değeri hedef aralıkta ise genellikle aktif D vitamini ve kalsimimetik başlanması gerekmez. Nadiren, intestinal kalsiyum emilimini arttırmak ve serum kalsiyumunu normal değerlere getirmek için küçük dozlarda aktif D vitamini gerekebilir. D vitamini desteği (ergokalsiferol, vitamin D2 veya kolekalsiferol) kontrendike olmayıp osteomalazi gelişimini önlemeye yardımcı olabilir.

Aktif D vitamini ve analogları doza bağımlı bir şekilde serum PTH değerlerini baskırlar (20). Tedavi öncesi PTH ne kadar yüksekse, PTH'yı normal aralığa getirecek D vitamini dozu da o kadar yüksektir. İlaçlar genellikle her diyaliz öncesi intravenöz ya da haftada iki veya üç kez oral olarak alınmalıdır.

Kalsitrol (Calcijex, Rocaltrol) veya 1-25(OH₂)D₃ bileşiminin sentetik formudur ve her diyalizden önce 1-2 mcg dozunda IV olarak başlanır.

Parakalsitol veya 19-nor-1,25(OH₂)D₂ hayvan çalışmalarında daha az hiperkalsemik-hiperfosfatemik etkisi olan bir D vitamini analogudur. İnsanlarda kalsitrole üstünlüğünün kanıtları azdır. KBH evre 3 ve 4 hastalarında plaseboya karşı yapılan çift kör randomize bir çalışma, serum fosfor ve kalsiyum değerlerinde benzer etkilerine karşın güçlü bir PTH supresyonuna neden olduğunu göstermiştir (21). İntakt PTH <500 pg/ml olan hastalara günlük 1 mcg veya haftada 3 kez 2 mcg'lik başlangıç dozları uygulanmalıdır. İntakt PTH >500 pg/mL olan hastalara ise günlük 2 mcg veya haftada 3 kez 4 mcg'lik başlangıç dozları verilmelidir.

Dokserkalsiferol veya 1α(OH)D₂ karaciğerde aktif 1,25(OH₂)D₂'ye metabolize edilen bir D vitamini prohormonudur. Başlangıç dozu her diyaliz tedavisinde (intravenöz veya oral) 2,5-5 mcg' dir. PTH kontrolü için aktif D vitamini ürünlerinin doz ayarlaması, kontrolü sağlamak için başlangıçta her ay yapılması gereken, daha sonra her 3 ayda bir ölçülen PTH değerlerine dayanmaktadır. Eğer hiperkalsemi gelişirse doz %30-50 azaltılmalıdır veya hiperkalsemi düzelene kadar kesilmeli ve sonra düşük bir dozda tekrar başlanmalıdır.

Kalsimimetikler paratiroid bezi üzerinde bulunan kalsiyumu algılayan reseptörlere bağlanır, böylece paratiroid glandını ortamın iyonize

kalsiyumuna daha duyarlı hale getirir ve PTH supresyonu oluşturur (22). Aktif D vitamini ürünlerinden farklı olarak kalsimimetikler serum kalsiyum ve fosfor düzeylerinde düşüşe yol açar. Günümüzde piyasada bulunan tek kalsimimetik ajan sinekalset (Sensipar), 30, 60 ve 90 mg dozlarında bulunur. Her dozdan 2-4 saat sonra PTH üzerinde %60-80'lık bir düşüş olur ve hastaların yaklaşık üçte ikisinde 24 saatte %30-50 PTH supresyonu gözlemlenir. Serum PTH değerleri verilen dozdan 12-24 saat sonra ölçülmelidir. Sinekalsetin başlangıç dozu PTH düzeyine bakılmaksızın 30 mg olmalıdır ve serum kalsiyum değeri < 8,4 mg/dL ise başlanmamalıdır. Doz aylık veya 3 ayda bir ölçülen PTH değerlerine göre 30 mg'lık artışlarla günde maksimum 180 mg olmalıdır. PTH supresyonuna serum kalsiyumunda bir düşme eşlik eder ve hastaların yaklaşık % 5'inde 7,5 mg/dL'den düşük bir serum kalsiyumuna rastlanır. Hipokalsemi nadiren semptomatik olur ve aç karına 500-1000 mg elementer kalsiyum verilerek, aktif D vitamini dozu arttırılarak veya eklenerek ya da diyaliz solüsyonu kalsiyumu 3,0-3,5 mEq/L'ye çıkartılarak tedavi edilebilir. Sinekalsetin diğer önemli yan etkileri hastaların yaklaşık %30'unda oluşan ve ilacın yemekle alınmasıyla en aza indirilebilen bulantı-kusma ve döküntüdür.

Paratiroidektomi: Tüm çabalara rağmen kontrol edilemeyen hiperparatiroidizmin tedavisinde başvurulmuş bir cerrahi yöntemdir. Paratiroidektomi oranları genç, kadın, diyabetik olmayan ve periton diyalizi uygulayan hastalarla uzun bir süreden beri diyalizde olan hastalar arasında yüksektir. Paratiroidektomi endikasyonları tablo-10'da verilmiştir.

Tablo-10. Paratiroidektomi endikasyonları

-
- Serum fosfor düzeyinin kontrolü ve kalsitrol tedavisi dahil yeterli medikal tedaviye rağmen, ciddi progresif semptomatik osteitis fibroza (iskelet ağrısı ve/veya fraktürler)
 - Çok yüksek PTH düzeyleri ve aşağıdakilerden herhangi biri
 - a) Başka nedene bağlanamayan ciddi hiperkalsemi
 - b) Ciddi, inatçı kaşıntı
 - c) Serum fosforunu kontrol etmeye yönelik tüm yaklaşımlara karşın sebat eden yumuşak doku kalsifikasyonları
 - d) İdiyopatik yaygın deri nekrozi (kalsifilaksi)
 - e) Artrit, periartrit ve spontan tendon yırtıklarının ortaya çıkması
-

Kısaltmalar. PTH; paratiroid hormon

Paratiroidektomiden önce çok yüksek serum PTH değerlerini (iPTH > 1000 pg/mL) belgelemek önemlidir. Daha düşük serum iPTH değerleri kalsitrol veya kalsimimetiklerle baskılanabilmektedir. Yine iPTH < 1000 pg/mL ve çok yüksek olmayan ALP düzeyleri de cerrahi yaklaşımın sorgulanmasına neden olmalıdır.

2.4. Hemodiyaliz Hastalarında Renal Anemi ve Tedavisi

Etyolojik faktörler: KBH'ya bağlı aneminin başlıca nedeni eritropoietin (EPO) yetersiz üretimidir. EPO vücudun pek çok dokusunda üretilmesine rağmen, eritropoez için gerekli olan EPO renal tubuluslara yakın olan hücreler (peritübüller hücreler) tarafından sentezlenirler. Böbrek hastalığının progresyonu ile paralel bir şekilde EPO üretimi azalır. Gelişen aneminin derinliği değişkendir ancak tedavi edilmediğinde %18-24 hematokrit değerleri SDBY hastaları için tipiktir. EPO eksikliğinin anemi gelişimindeki

rolü tartışmasız olmakla beraber SDBY'si olan hastalarda da üremik olmayan kişilere benzer şekilde aneminin diğer nedenleri araştırılmalıdır.

Anemi tedavisinin faydaları: Kesitsel ve retrospektif çalışmalar hemodiyaliz hastalarında aneminin, özellikle hemoglobin (Hgb) konsantrasyonu 10 g/dL'nin altında olduğunda mortalite artışı ile ilişkili olduğunu göstermektedir. Klinik veri tabanlarının geriye dönük tarandığı bir çalışmada mortalite, hastanede yatış oranları ve yatış sürelerinin Hgb düzeyleri 11 g/dL'nin üzerine çıktığında da azalmaya devam ettiğini göstermiştir (23). Buna karşın kalp hastalığı olan hemodiyaliz hastalarında yapılan çalışmalar %42 civarında bir hedef Hgb'e ulaşmak için eritropoezi stimule eden ajanlar (ESA) ile tedavi edilen hastalar arasında mortalite riskinin arttığı saptanmıştır (24). Daha yakın bir zamanda bir epoetin- α çalışması, daha yüksek bir Hgb hedefi için (>13,5 gr/dL) için randomize edilmiş hastaların olumsuz sonuçları nedeniyle planlanandan daha önce sonlandırılmıştır. Bu nedenle, yüksek Hgb değerlerine ulaşmak üzere yapılan tedavilerin potansiyel zararları olabilir.

Eritropoezi stimule eden ajanlardan önce, hemodiyaliz tedavisi gören hastaların %20 kadarı sık transfüzyona ihtiyaç duymaktaydı ve akut transfüzyon reaksiyonları, viral enfeksiyon, demir yüklenmesi ve immün sensitizasyon riski altındaydılar. ESA'ların yaygın kullanımıyla bahsi geçen olumsuzluklar büyük oranda azalmıştır.

Karnofsky skoru, SF-36 değerleri ve "Sickness Impact Profiles" gibi çeşitli değerlendirme araçları ESA ile tedavi edilen hemodiyaliz hastalarında yaşam kalitesinin ve fonksiyonel durumun iyileştiğini göstermiştir. Hastalar aneminin düzelmesi ile daha az yorgunluk hissederler ve egzersiz kapasiteleri artar. Kaşıntıda, cinsel fonksiyonlarda ve bacak kramplarında düzelme görülebilir. Optimum yaşam kalitesi için hedef Hgb düzeyi tam olarak

bilinmemektedir, fakat alışmalar, Hgb normal sınırlara doğru yükseldikçe düzelmelerin devam edebileceğini düşündürmektedir (25-27).

Sol ventrikül hipertrofisi (LVH), anemisi olan SDBY hastalarında kalbin oksijen sunumunu arttırmaya yönelik ortaya çıkan morbidite ve mortalite riskini arttıran, kalp kasının kötü bir adaptif değişikliğidir. KBH hastalarında anemi ile sol ventrikül gelişimi arasında kuvvetli bir ilişki vardır (28). Bunu destekler nitelikte, ESA tedavisi ile LVH'nde gerileme olduğunu gösteren kanıtlar da gösterilmiştir. Ancak daha sonra yapılan çalışmalar bu ilk verileri desteklememektedir(25, 27, 29-30)

Eritropoezi stimule edici ajanlarla tedaviden sonra algılama fonksiyonları hem fizyolojik düzeyde (uyarılmış somatosensuar potansiyel latanslar) hem de klinik düzeyde iyileşme gösterir. Hastalar dikkat ve konsantrasyonlarında ki iyileşmeyi fark ederler.

Hemoglobini 10 gr/dL'nin altında olan SDBY hastalarında kanama zamanı uzundur ve bu bozukluk aneminin dzelterilmesine yanıt verir. ESA tedavisi ile serum fibrinojen ve faktör VIII konsantrasyonları artar ve trombosit agregasyonu düzeler.

2.4.1. Eritropoezi Stimule Edici Ajanlar (ESA)

İndikasyonlar ve hedef hemoglobin değerleri: KBH hastalarında ESA tedavisi, Hgb değerleri 10 gr/dL'nin altına düştüğünde başlanmalıdır. SDBY'nde optimum Hgb değerinin ne olduğu bilinmemekle birlikte NKF-KDOQI Renal Anemi Kılavuzları diyaliz hastaları için Hgb değerinin > 11 gr/dL olması gerektiğini vurgulamaktadır. Hemoglobin değerlerinin daha yüksek hatta normal değerlere çıkartmanın gerekli olup olmadığı ile ilgili

tartışmalar halen sürmektedir. ESA tedavisi sağlık bütçelerine önemli yük getirdiğinden daha yüksek Hgb değerlerinin daha faydalı olacağını gösterecek çok sayıda kanıt ihtiyacı vardır. Bir çalışmada, 1200'den fazla hemodiyaliz hastasında %30'luk bir hemotokrit değeri ile %42'lik bir normal değer arasında randomize edilmiştir. Bu çalışma, yüksek hemotokrit grubunda daha fazla olumsuz sonuç görülmesi nedeniyle erken sonlandırılmıştır (24). Benzer şekilde, kronik böbrek hastalığının farklı evrelerindeki 416 hastayı içeren yeni bir randomize kontrollü çalışmada, hemoglobinin normalizasyonu ile mortalite riskinde herhangi bir azalma olmamıştır (26). Bu nedenle, günümüz bilgileri çerçevesinde normal Hgb değerleri hedeflenmemelidir.

Başlangıç ve idame dozları: Eritropoietin alfa, beta ve zeta için başlangıç dozu 150ünite/kg/hafta, darbopoietin için 0,75mcg/kg/haftadır. Subkutan uygulama daha düşük doz gereksinimi nedeniyle maliyet avantajı sağlar. Tedavinin başlangıcında bir plato fazı oluşabilir; ya Hgb artışı durur ya da tedavi hedeflerine ulaşmak için ESA dozunun arttırılması gerekir. Bu küntleşmiş yanıt dönemi demir eksikliğine bağlı olabilir.

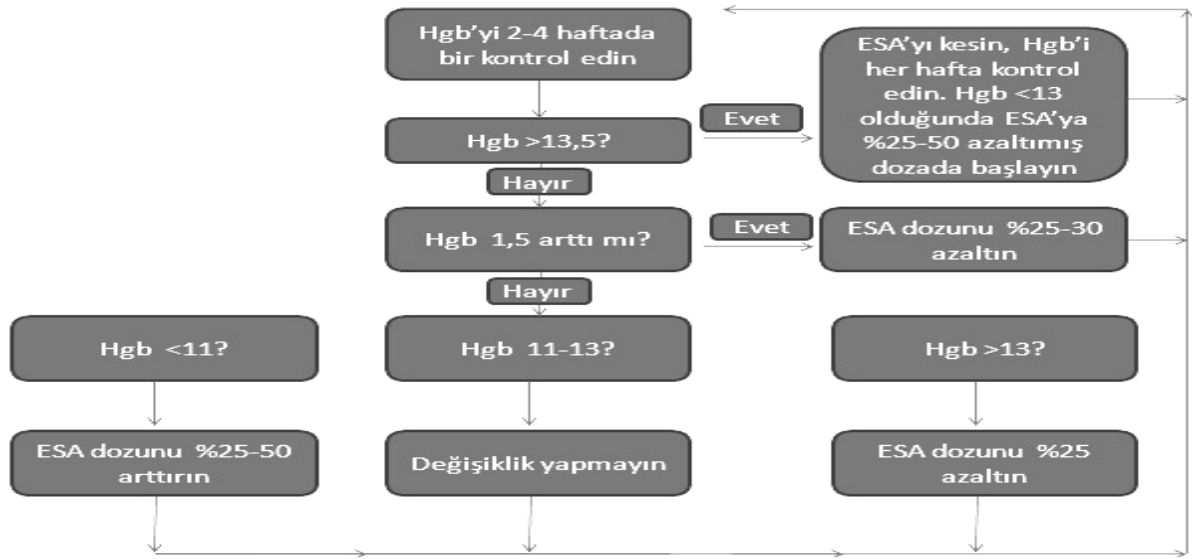
İdame dozlar genellikle başlangıç dozunun yarısı kadardır, ancak bazen hedeflere ulaşabilmek için dozu %25 azaltma veya arttırma şeklinde bir yaklaşımda bulunulabilir (Şekil-4). Hedefe ulaşılan hastalarda ayda en az bir kez Hgb düzeyi bakılmalı, çünkü yanıtın derecesi zaman içinde farklılık gösterebilir. Türkiye'de bulunabilen ESA'ların ticari isimleri, başlangıç ve idame dozları tablo-11'de gösterilmiştir.

Tablo-11. Türkiye’de satışta bulunan eritropoezi uyarıcı ajanlar

Jenerik isim	Ticari isimler	Başlangıç dozu*	İdame dozu*
Epoetin alfa	Eporex, Eporon	150ü/kg/hafta	75ü/kg/hafta
Epoetin beta	Neorecormon	150ü/kg/hafta	75ü/kg/hafta
Epoetin zeta	Epobel	150ü/kg/hafta	75ü/kg/hafta
Darbopoetin	Aranesp	0,75mcg/kg/hafta	0,35mcg/kg/hafta
Metoksipolietilen epoetin beta (CERA)	glikol Mircera	0,94mcg/kg/2hafta	1,88mcg/kg/ay

*Sağlık Uygulama Tebliği’ne göre maksimum ilaç dozu

Şekil-4. Renal anemi tedavisinde ESA dozlarının ayarlanması



ESA tedavisinin yan etkileri

a) **Hipertansiyonun kötüleşmesi:** ESA tedavisi ile aneminin kısmen düzeltilmesi sırasında görülen bir problemdir. Hastaların %33'ünde antihipertansif ilaç dozunun arttırılması ihtiyacı ortaya çıkacaktır. Ancak, kontrol edilemeyen hipertansiyon nedeniyle ESA'ların kesilme gerekliliği nadiren ortaya çıkar. Daha önceden var olan hipertansiyon, hemoglobinde

hızlı artış ve nativ böbreklerin varlığı ve tedavi öncesi derin anemi risk faktörleri arasında yer alır. Hipertansif etkinin nedeni tam olarak anlaşılamamıştır. Katkıda bulunan faktörler arasında Hgb arttıkça hipoksik vazodilatasyonun azalması, artmış kan viskozitesi, ESA'nın damar yapısı üzerinde doğrudan etkisi ve artmış kardiyak debi sayılabilir. ESA, vazokonstriktif-vazodilatör prostanoid oranının doza bağlı artışını, norepinefrine vasküler yanıtın artışını ve endoteli-1 sentezinin artışını uyarır (31-32). ESA ilişkili hipertansiyonun tedavisinde uzun etkili kalsiyum kanal blokerleri başta olmak üzere diğer antihipertansifler de başarılı bir şekilde kullanılmıştır.

b) Konvülziyonlar: Hipertansiyon ile birlikte Hgb değerlerinde hızla artışın olduğu dönemde az sayıda hastada görülebilir. Konvülziyon riski, günümüzde uygulanan ESA doz protokollerinde çok düşüktür.

c) Graft pıhtılaşması: ESA tedavisi altında daha yüksek Hgb değerleri ile kan viskozitesinin artışı, teorik olarak diyalizer ve arteriyovenöz graft pıhtılaşmasında artışa neden olabilir. Ancak, bugüne kadar yapılan çalışmalar Hgb 11-12 gr/dL'ye yükseldiğinde tromboz riskinin arttığını göstermemiştir. Yüksek Hgb değerlerinin etkisi ise tartışmalıdır.

d) KT-V üzerine etkisi: ESA tedavisi sırasında Hgb yükseldikçe plazmanın eritrosit volümüne oranı azaldığı için diyaliz üre klirensi hafifçe düşebilir, fakat %36'dan daha düşük hemotokrit değerlerinde bu etki oldukça azdır. Kreatinin klirensi üzerine etkisi ise biraz daha fazladır.

e) Fosfor dengesi: ESA tedavisi sırasında fosfor kontrolünün tedavisi biraz daha zor olabilir. İştahtaki ve diyetle fosfor alımındaki artışla beraber Hgb düzeyindeki yükselmenin fosfatın diyalizerdeki klirensinde bir azalma ortaya çıkar.

f) **Hiperkalemi:** ESA kullanımının ilk dönemlerinde zaman zaman görülen bir sorundu ancak günümüzde ESA kullanımı hiperkalemi için önemli bir sorun değildir.

2.4.2. ESA Tedavisine Azalmış Yanıtın Nedenleri- Demir Eksikliği

Demir eksikliği: ESA tedavisine yetersiz yanıtın en önemli sebebi demir eksikliğidir. Demir eksikliği tedavinin başında bulunabilir, fakat daha çok eritropoezi desteklemek için demirin hızlı kullanımına veya tedavi sırasındaki kan kayıplarına bağlı olabilir.

a. **Kan kaybı.** Hemodiyaliz hastalarında demir eksikliği primer olarak kronik kan kaybı nedeniyle gelişir. Her diyalizde setlerde ve diyalizerde bir miktar kan kalması, cerrahi kan kaybı, damar giriş yolunda kaza ile ortaya çıkan kanamalar, laboratuvar değerlendirmeleri için sık sık kan alınması ve gastrointestinal gizli kanamalar önemli ölçüde demir kaybına neden olur. Artmış kan kaybı nedeniyle hemodiyaliz hastalarında sadece oral demir takviyesi ile demir depolarını korumak güçtür. Periton diyalizi hastalarında kayıplar çok daha azdır ve bu hastalar oral demir tedavisi ile devam edebilirler.

b. **Fonksiyonel demir eksikliği.** Azalmış demir sunumuna ek olarak, ESA tedavisi sırasında demir ihtiyacı artar, bu da azalmış demir depoları ile birlikte ESA yanıtını olumsuz etkiler. ESA'nın intravenöz enjeksiyonu sonrası eritropoez hızı artar ve acil demir ihtiyacı artar. Böyle bir durumda demir eksikliği normal demir depolarının varlığında bile ortaya çıkar. Bu olay "fonksiyonel demir eksikliği" olarak tanımlanır ve klinik olarak normal veya artmış ferritin değerlerine rağmen düşük bir transferrin saturasyonu ile farkedilebilir.

c. **Retiküloendotelyal blokaj.** Diyaliz hastalarında sık olabilen bu durumda, düşük dereceli kronik inflamasyonun varlığı demirin depolanma yerlerinden salınmasında bozukluğa yol açabilir.

d. Diyetteki demirin zayıf emilimi. Diyaliz hastalarında bu konuda çelişkili sonuçlar elde edilmiş olsa da zayıf kanıtlar fosfat bağlayıcılar, histamin-2 blokerleri, proton pompa inhibitörleri ve üremik barsağın demir emilimini azalttığını göstermektedir.

Demir eksikliğinin tanısı:

a) Serum ferritini ve transferrin saturasyonu. Serum ferritin konsantrasyonu ve transferrin saturasyon yüzdesi (TSAT) diyaliz hastalarında serum demir durumunu belirlemek için en yaygın olarak kullanılan iki testtir. Bununla beraber, bu iki testte bu hasta popülasyonunda demir eksikliğini değerlendirmek için yeterli değildir ve bu testler demir durumunun kabaca tahmin edilmesini sağlarlar. Bu nedenle hastalar sadece bu testlerin sonuçlarına dayanılarak intravenöz demir ile yoğun bir şekilde tedavi edilmemelidirler. Bunun yerine test sonuçları, hastaların ESA tedavisine verdikleri yanıt göz önüne alınarak değerlendirilmelidirler. NKF/KDOQI renal anemi kılavuzları demir testlerinin hastanın klinik durumu, Hgb düzeyi ve ESA yanıtına göre değerlendirilmesi gerektiğini ifade etmektedir. ESA'ya iyi yanıt veren hastalarda serum ferritini 200 ng/mL'den veya TSAT %20'den düşük olduğunda, ESA direnci olan hastalarda ise serum ferritini 300 ng/mL'den veya TSAT %25'ten düşük olduğunda yoğunlaştırılmış intravenöz demir tedavisi düşünülmelidir. Demirle ilgili testler intravenöz tedaviden bir hafta sonra yapılmalıdır.

b) Retikülosit hemoglobin içeriği. Bu test ile eritrosit düzeyinde demir doğrudan ölçülür. Retikülosit hemoglobin içeriği <29-32 pg olduğunda, hastalarda hastalarda genellikle demir eksikliği mevcuttur ve intravenöz demir eksikliğinden yararlanırlar.

c) Hipokromik eritrosit indeksi. Hipokromik eritrosit yüzdesinin %10'dan fazla olması demir eksikliğini düşündürmelidir.

Demir eksikliğinin tedavisi:

Özellikle hemodiyaliz hastalarında demir kullanımı, ESA tedavisinin bir parçasıdır; bu yaklaşım daha yüksek Hgb düzeyleri ve daha düşük ESA gereksinimi ile sonuçlanmaktadır. İntravenöz demir, demir eksikliği geliştiğinde ihtiyaca bağlı olarak epizodik olarak veya demir dengesini devam ettirmek için küçük dozlarda tekrarlayan uygulamalar şeklinde verilebilir.

Oral demir: Oral demir preparatları nispeten ucuz ve güvenilirlerdir. Ancak, bu ilaçların kullanımına, tutarsız etkinlik ve konstipasyon, dispepsi, şişkinlik ve diyare eşlik eder. Randomize çalışmalarda hemodiyaliz hastalarında oral demirin etkinliği gösterilememiştir. Ancak periton diyalizi yapan hastalarda kan kayıpları daha az olduğundan oral yoldan demir replasmanı demir depolarını korumak için yeterli olmaktadır. Periton diyalizi hastalarında intravenöz demir tedavisi sadece ESA'ya belirgin bir direnç olduğunda, serum ferritini <100ng/mL ve TSAT < %20 olduğunda kullanılmalıdır.

Oral demir genellikle demir sülfat, fumarat veya glukonat şeklinde, günde 200 mg elementer demir dozunda verilir. Demir ideal olarak mide boşken alınmalıdır. Demirin başlıca emilim yeri duodenum ve proksimal jejunumdur. Gastrointestinal semptomlar bir defada duodenuma gelen demir miktarı ile ilişkilidir. Semptomların sıklığını azaltmak için oral preparatın değiştirilmesi, daha sık aralıklarla pediyatrik dozların kullanılması ve hatta demir tozunun yiyeceklerle alınması önerilmektedir. Son zamanlarda, potansiyel olarak daha etkin ve daha iyi tolere edilebilen bir oral demir formu olarak hem demir polipeptidi geliştirilmiştir ve 12 mg elementer demir içerene bu preredarın günde 3 kez alınmasının daha az yan etki ile ilişkili olduğu gösterilmiştir.

İntravenöz demir:İntravenöz demir tedavisi olmaksızın hemodiyaliz hastalarında hedef Hgb değerlerine ulaşmak oldukça güçtür. Buna karşılık intravenöz demir tedavisi oral tedaviye göre daha pahalı ve emniyet profili daha sınırlıdır (anafilaksi ve infeksiyon riski nedeniyle). İntravenöz demir tedavisinde, belirlenmiş olan demir açığının (genellikle 1000 mg) birbirini izleyen 8-10 hemodiyaliz seansı boyunca ve sonra haftalık 25-100 mg'lık idame dozların verilmesi en çok tercih edilen uygulama şeklidir.

a) İntravenöz demir uygulaması ile ilgili sorunlar

Anafilaksi: Aniden ortaya çıkan hipotansiyon, dispne, yüzde kızarma, sırt ağrısı gibi iyi tanımlanabilen semptomlarla karakterizedir. Demir dextran ile daha fazla görüldüğü bildirilmiştir (33).

İnfeksiyon: Demir mikroorganizmalar için yaşamsal öneme sahiptir ve dolayısıyla intravenöz demir tedavisi, demire patojenlerin daha kolay ulaşabilmesini sağlamaktadır. Ancak yüksek ferritin düzeylerinin hemodiyaliz hastalarında infeksiyon sıklığını arttırıp arttırmadığı halen tartışmalıdır (34-35).

Ancak genel bir yaklaşım olarak akut ve disseminasyon riski olan infeksiyonlarda intravenöz demir tedavisinden kaçınılması önerilmektedir.

Oksidasyon: Demir oldukça oksidatif bir maddedir, intravenöz demir ile tedavi, vücudun doğal antioksidan sistemlerine fazla yüklenme potansiyeline sahiptir. Albumin ve fibrinojen gibi proteinlere karşı oksidatif hasar geliştiği gösterilmiştir, ancak bu bulguların klinik anlamı bilinmemektedir (36). Vasküler oksidasyonun ateroskleroza hızlandırabileceğinden yola çıkarak yapılan bir çalışmada hemodiyaliz hastalarında intravenöz demir sükröz

tedavisi ve protein oksidasyonu ile ilişkili olarak karotis arterinde intima media kalınlığının arttığı gösterilmiştir (37).

b) İntravenöz demir içeren preparatlar

Demir dekstran (COSMOFER): Etken madde, *Demir (III) dekstran kompleksi*. Demir dekstran mililitresinde 50 mg elementer demir bulunduran steril bir sıvı olarak sunulmaktadır. Beklenen anafilaksi riski daha yüksektir. Üremik olmayan hastalarda da preparata karşı gelişen acil allerjik reaksiyonlar bildirilmiştir. Genellikle enjeksiyonun ilk 5 dakikası içerisinde oluşur ancak daha fazla da uzayabilir. Anafilaktik reaksiyonlar hipotansiyon, senkop, purpura, hışıltılı solunum, dispne, solunum durması ve siyanoza neden olabilir. Bir çalışmada “test dozu” ile de benzer tablolar gözlemlenmiştir (38). Daha hafif bir şekilde hipersensitise reaksiyonları; kaşıntı ve ürtiker ortaya çıkabilir. Gecikmiş duyarlılık reaksiyonları olarak da lenfadenopati, miyalji, artralji, ateş ve baş ağrısı ortaya çıkabilir.

Sodyum demir glukonat (Türkiye’de ticari olarak bulunmuyor): Etken madde; *Demir (II) glukonat*. Dekstrana göre daha az olumsuz reaksiyona neden olur (33, 39).

Demir sükroz (VENOFER): Etken madde; *Ferrik (Demir (III) hidroksit sükroz kompleksi*. Sodyum demir glukonata benzer şekilde düşük reaksiyon sıklıkları bildirilmiştir (40).

2.4.3. ESA Tedavisine Azalmış Yanıtın Nedenleri- Demir Dışı Nedenler

a) Hiperparatiroidizm: Bu etki kemik iliği fibrozunun derecesi ile ilişkilidir ancak serum PTH düzeyi ile ilişkisi net değildir. Ancak medikal tedaviye dirençli yüksek iPTH değerlerine sahip hastalarda paratiroidektomi ile eritropoezde iyileşme olduğu gösterilmiştir.

b) İnflamasyon: İnfeksiyonda olduğu gibi inflamatuvar durumlar da ESA'ya artmış bir dirence yol açar. Diyalizdeki hastalarda inflamatuvar durum gizli olabilir ve bizzat hemodiyalizin kendisi biyouyumsuzluk nedeniyle inflamasyona yol açabilir. Kusursuz bir inflamasyon belirteci olmamakla beraber hemodiyaliz hastalarında artmış c-reaktif protein (CRP) düzeyleri aneminin inflamasyona bağlı olduğunu tahmin etmede kullanılabilir (41). Hastada bulunan nonfonksiyone bir renal allograft inflamasyonun ve dolayısıyla yüksek CRP'nin kaynağı olabilir ve EPO direncinin kaynağı olabilir (42).

c) İnfeksiyon: İnfeksiyon sırasında artmış sitokin salınımı ESA'ya karşı azalmış bir kemik iliği yanıtına neden olur. Açıklanamayan ESA direnci olan hastalarda gizli bir infeksiyon odağı araştırılmalıdır. İnfeksiyon saptandığında daha yüksek ESA dozları geçici bir süre için direnci kırmada etkili olabilir. Eski, nonfonksiyone bir arterio-venöz fistül çoğu zaman gizli bir infeksiyon odağı olarak kalmaktadır (43).

d) Yetersiz Diyaliz: Hemodiyaliz yeterliliği ile anemi arasında ilişki pek çok çalışmada gösterilmiştir (44-45). Ancak oldukça iyi bir şekilde tasarlanan ve çok sayıda hastayla yapılan prospektif bir çalışmada ne diyaliz dozu, ne de yüksek akımlı bir membran kullanımı ESA gereksinimini veya Hgb düzeylerini etkilememiştir (46).

e) Alüminyum intoksikasyonu: Diyaliz hastaları arasında artık daha az görülmektedir. Demir kullanımının bozulması nedeniyle mikrositik anemiye

neden olur. Serum alüminyum düzeyleri, deferoksamin stimülasyon testi ve kemik iliği biyopsisi tanıda kullanılan testlerdir.

f) Kanama: ESA'ya azalmış yanıtın önemli bir nedeni de kanamadır. Gastrointestinal gizli kan kayıpları olan, cerrahi uygulanan, menstrüasyon gören ve vasküler girişimlere maruz kalan hemodiyaliz hastalarında kanamaya bağlı önemli derecede demir kayıpları görülür. Her hemodiyaliz seansında yaklaşık 6 mg elementer demir kaybının olduğu (hemotokriti %30 olan bir hastada 20 cc kan kaybına karşılık gelen demir kaybı) varsayılırsa replasman yapılmadığında yıllık kayıp, toplam depo demirinin (800-1200 mg elementer demir) oldukça önemli bir kısmını oluşturacaktır.

g) Anjiyotensin converting enzim (ACE) inhibitörleri: ACE inhibitörlerinin KBH hastalarında ve renal transplantasyon sonrasında EPO üretimini azaltabildiği gösterilmiştir. Hemodiyaliz hastalarındaki sonuçlar çelişkilidir.

h) Serum albümini: Hemotokrit ve serum albumini arasındaki ilişki, gizlenmiş bir inflamasyon ve ESA yanıtı arasındaki ilişkiye bağlı olabilir. Beslenme durumunun düzelmesi ile ESA yanıtının iyileştiğini gösteren bir kanıt yoktur.

i) Saf eritrosit aplazisi: Daha çok epoetin alfa preparatlarının subkutan uygulanmasına bağlı bildirilmiştir. 2000'li yılların başına kadar 200'den fazla vaka bildirilmiştir. Eritropoetini stabilize etmek için kullanılan polisorbataın şırıngaların lastik tapalarından organik sızmalara neden olduğu, bu durumun da eritropoetinin yapısında antikor yanıtına neden olan antijenik değişikliklere neden olduğu düşünülüyor (47). Daha sonra, polisorbata 80 ve kaplanmamış kapakların yerine fluoro-resin kaplanmış kapakların kullanımına geçilmiştir. Klinik olarak düşük retikülosit ve Hgb düzeyleri ile birlikte transfüzyon bağımlılığı, eritropoetine karşı antikor varlığı ve kemik iliğinde eritrosit öncüllerinde azalma saptanır. Çapraz reaksiyon nedeniyle tüm ESA'lar kesilir. Hastalar steroid ve immünsuppresiflerden fayda görebilirler.

3. MATERYAL VE METOD

3.1. Hasta Grubunun Seçilmesi

Çalışmamıza Harran Üniversitesi Tıp Fakültesi Hastanesi Hemodiyaliz Ünitesi'nde en az 3 aydır ve haftada 3 kez hemodiyaliz programında olan hastalar dahil edildi. Çalışma için Harran Üniversitesi Tıp Fakültesi Etik Kurulu'ndan onay alındı (04.06.2013/06.01). Tüm olguların çalışma hakkında bilgilendirilmiş onam formu ile katılımları sağlandı. Çalışma protokolü 1989 Helsinki Deklarasyonu ile uyumlu idi. Çalışmaya en az 3 aydır hemodiyaliz tedavisi almakta olan, 18 yaşından büyük, haftada 3 kez ve 4 saat hemodiyaliz tedavisi alması planlanmış hastalar dahil edildi. Akut veya kronik infeksiyon, ciddi inflamatuvar durumlar, kısa süre önce gelişmiş Hgb düşüşüne neden olan kanama ve cerrahi operasyon, paratiroidectomi öyküsü, bilinen hematolojik hastalığı, dekompenze kalp yetmezliği olan ve ilaç kullanımına (fosfor bağlayıcı, d-vitamini, ESA, demir) uyumsuz hastalar çalışma dışı bırakıldı. Hastaların hedef kalsiyum, fosfor, PTH, ferritin ve Hgb değerlerine ulaşmaları için tedavileri süresince KDIGO 2012 kılavuzlarına uygun tedavi stratejileri izlendi. Diyaliz yeterlilikleri aylık KTV ölçümleri ile izlendi ve hastalarda minimum KTV: 1.2 olacak şekilde hemodiyaliz reçeteleri düzenlendi.

3.2. Çalışma Dizaynı ve Kan Örneklemesi

Çalışmamız Nisan-Ekim 2013 tarihleri arasında, üçer aylık periyotlar halinde; iki basamakta yapılması planlanan prospektif, self-kontrol bir dizayna sahipti. Birinci basamakta, kronik hemodiyaliz tedavisi almakta olan SDBY olan hastalar düşük akımlı bir diyalizer membranı (low-flux) ile 3 ay hemodiyaliz programına alındı. Üçüncü ayın sonunda hemodiyaliz seansı

başında ve sonunda kan örnekleri alındı. Hastaların hemodiyaliz öncesi (giriş) kan örneklerinde tam kan sayımı, üre, kreatinin, sodyum, potasyum, kalsiyum, fosfor, alkaline fosfat, albumin ve intact PTH (iPTH) ölçümleri yapıldı. Çıkış kan örneklerinde ise üre ve iPTH ölçümleri yapıldı. İkinci basamakta, hastalar yüksek akımlı (high-flux) diyalizer membranları ile hemodiyaliz programlarını sürdürdüler. Benzer şekilde 3. ayın sonunda hemodiyaliz seansının başında ve sonunda kan örnekleri alındı. Kan örnekleri daha önceden belirlenmiş bir laboratuvarında ve tüm örnekler eş zamanlı olarak çalışıldı.

3.2.1. Parathormon

Kan örnekleri kırmızı kapaklı biyokimya tüpüne alındıktan sonra 1 saatten kısa süre içerisinde laboratuvara ulaştırıldı. Plazma iPTH ölçümleri Cobas e651 otoanalizör sistemini kullanan immünoradyometrik test (Roche Diagnostic, Basel, İsviçre) ile yapıldı ve referans aralık 10-65pg/mL kabul edildi.

3.2.2. Diğer Serum Testleri

Kan örnekleri 1 saat içerisinde laboratuvara ulaştırılarak Cobas c501 otoanalizör (Roche Diagnostic, Basel, İsviçre) sistemini kullanan fotometrik yöntemle çalışıldı. Referans aralıklar; sodyum: 135-144 mmol/L, potasyum: 3,5-5,5 mmol/L, fosfor: 2,5-4,5 mg/dL, albumin: 3,5-5,2 gr/dL, ALP: 35-105 U/L, ferritin: 13-150 ng/ml. CRP ise aynı cihazda immünotürbodimerik yöntemle çalışıldı ve normal değeri < 0,3 mg/dL olarak belirtildi. Hemogram Beckman Coulter LH750 cihazında çalışıldı.

3.3. Hemodiyaliz

Hemodiyaliz için volüm kontrollü Gambro AK 95-F hemodiyaliz makineleri kullanıldı. Standart hemodiyaliz solüsyonu için belirlenen elektrolit içeriği; sodyum 140 mEq/L, potasyum 2 mEq/L, kalsiyum 2,5 mEq/L, bikarbonat 35 mEq/L. Hastalara yeterli hemodiyaliz yapıp yapılmadığı aylık dengelenmiş KTV (eKTV) ölçümleri ile takip edildi ve gerektiğinde diyaliz reçeteleri yeniden düzenlendi. Kuru ağırlıklar klinik değerlendirme ile belirlenerek gerektiğinde ultrafiltrasyon hacimleri arttırıldı. Antikoagülasyon amacı ile heparin kullanıldı.

3.4. Hemodiyaliz Membranları

Çalışmada ASAHI Kasei Medical Co, Ltd. tarafından üretilen Rexeed 15-GL ve Rexeed 15-GA (Asahi Polysulfone) hemodiyaliz membranları kullanıldı. Membranların performans özellikleri tablo-12’de gösterilmiştir.

Tablo-12. Çalışmada kullanılan membranların teknik özellikleri

		Rexeed 15-GL (low flux)			Rexeed 15-GA (high-flux)		
Kan akımı, ml/dk		200	300	400	200	300	400
Klirens, ml/dk	Üre	195	262	308	197	272	321
	Kreatinin	188	242	277	192	258	298
	Fosfor	159	192	212	187	243	278
	Vitaminb12	96	105	111	150	177	193
KoA, Üre (ml/dk) ²		902			1415		
KuF, ml/saat/mmHg		11			81		
Effektif Yüzey Alanı, m ²		1,5			1,5		
Eleklenme Katsayısı					B ₂ -mikroglobulin: 0,8 Albumin: <0,01		

3.5. KTV'nin Hesaplanması

Hastaların diyaliz yeterlilikleri giriş-çıkış üre değerleri, haftalık seans sayıları, seans süresi ve ultrafiltrasyon volümünün de kullanıldığı bir hesaplama yöntemi ile <http://www.davita.com/ktvcalculator/> web sitesi adresi üzerinden online olarak hesaplandı. Yeterli hemodiyaliz dozu için eKTV 1,2 (KDOQI 2006) olarak belirlendi.

3.6. Hedef Değerler

Çalışmada çalışılan parametreler, uluslararası kılavuzlarda önerilen veya uzman görüşü olarak tavsiye edilen hedef değerler doğrultusunda değerlendirmeye alındı.

- iPTH için; 150-300 pg/ml
- hemoglobin için; 11-12 g/dL

3.7. İstatistiksel Yöntemler

Sonuçların değerlendirilmesinde SPSS 11,5 for Windows paket program kullanıldı. Verilerin dağılımı “*Kolmogorov-Smirnov test*” ile değerlendirildi. Parametrik dağılım gösteren değişkenler ortalama \pm standart sapma, non-parametrik olanlar median (minimum-maksimum) şeklinde ifade edildi. Kalitatif değişkenler “*Chi-square*” testi ile değerlendirildi. Parametrik ve non-parametrik dağılım gösteren değişkenlerin gruplar arası karşılaştırılması için *Independent Sample T test* ve *Mann-Whitney-U testi*; tedavi sonrası

karşılaştırmalar için sırasıyla “*Paired Samples T Test*” ve “*Wilcoxon signed-rank test*” testleri yapıldı. Parametrik ve non-parametrik verilerin korelasyon analizleri için sırasıyla *Pearson ve Spearman korelasyon* testleri kullanıldı. Gruplar arasında anlamlı çıkan parametreler üzerine etkili diğer faktörlerin varlığı *Lineer Regresyon test* ile araştırıldı. P değerinin 0,05’ten küçük olması istatistiksel olarak anlamlı kabul edildi.

Çalışmadaki denek sayısının yeterliliği online bir güç analizi programı kullanılarak yapıldı ve %95,2 olarak saptandı. (<https://www.dssresearch.com/KnowledgeCenter/ToolkitCalculators/StatisticalPowerCalculators.aspx>)

4. BULGULAR

Çalışmamıza 21 erkek 21 kadın olmak üzere toplam 42 hasta dahil edildi ancak iki hasta kardiyovasküler hastalığa bağlı ölüm, 1 hasta başka hemodiyaliz merkezine geçiş, 1 hasta renal transplantasyon, 10 hasta da hastaneye yatış gerektiren sorunlar ve veri eksikliği nedeniyle çalışma dışı bırakıldı. Çalışma 12 kadın (%42,8) ve 16 erkek (%57,2) olmak üzere toplam 28 hastayla tamamlandı. Çalışmayı tamamlayan hastaların %32,1'inde diyabetes mellitus, %32,1'sinde hipertansiyon, %3,6'sında glomerüler hastalıklar, %3,6'sında renal taş hastalığı SDBY için etyolojik nedenken, hastaların %28,6'sında neden saptanamamıştır. Sadece 2 hastada(%7,1) anlamlı renal reziduel fonksiyon mevcuttu. Çalışmayı tamamlayan 28 hastanın demografik ve klinik karakteristikleri tablo-13 'te gösterilmiştir.

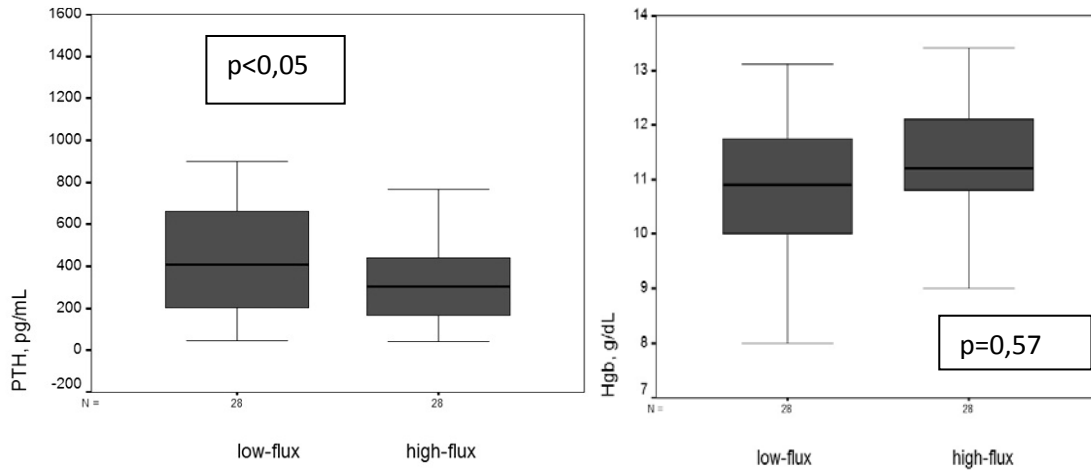
Tablo-13. Grupların demografik ve karakteristik özellikleri

	Low-Flux, n=28	High-flux, n=28	p
Yaş, yıl	53,85±12,10	53,85±12,10	
Cinsiyet, E/K	12/16	12/16	
Kuru ağırlık, kg	69,41±16,10	65,55±17,64	=282
PTH ₁ , pg/ml	472,17±347,96*	311,25±180,13**	<0,05
PTH ₂ , pg/ml	371,57±277,38	233,02±154,80	<0,05
Δ PTH, %	18,67±0,39	24,33±0,30	<0,05
Kalsiyum, mg/dL	8,29±1,34	9,21±0,93	<0,001
Fosfor, mg/dL	5,12±1,81	4,92±1,49	=518
ALP, U/L	106,50 (36-207)	124 (36-595)	=374
Hgb, g/L	10,81±1,24	11,27±1,23	=0,57
Ferritin, ng/mL	794,85±492,05	1117,56±434,04	<0,05
Epoietin-zeta, IU	124,64±74,31	96,42±87,77	=105
Albümin, g/dL	4,05±0,37	4,28±0,27	<0,05
CRP, mg/dL	0,47 (0,01-6,70)	0,36 (0,01-7,48)	=198
UF, L	2519,64±1137,43	3267,85±1054,90	<0,05
eKTV	1,30±0,34	1,18±0,22	=0,85
sTA, mmHg	138,21±18,01	127,85±13,90	<0,05
dTA, mm/Hg	83,39±10,09	78,57±8,37	<0,01

Kısaltmalar: PTH₁; hemodiyaliz öncesi serum paratiroid hormon düzeyi, PTH₂; hemodiyaliz sonrası serum paratiroid hormon düzeyi, Δ PTH; $\frac{PTH_1 - PTH_2}{PTH_1} \times 100$, ALP; alkalin fosfataz, Hgb; hemoglobin, UF; ultrafiltrasyon, eKTV; dengelenmiş KTV, sTA; sistolik tansiyon arteriyel, dTA; diyastolik tansiyon arteriyel.* Low-flux için PTH₁ vs PTH₂: p<0,05, **High-flux için PTH₁ vs PTH₂: p<0,05.

Low-flux ve high-flux gruplarında iPTH ortalaması, sırasıyla 472,17±347,96 ve 311,25±180,13pg/ml idi ($p<0,05$) ve high-flux grubu göreceli olarak KDOQI-2006 tedavi hedeflerine biraz daha yakın görünmekteydi. Grupların Hgb ortalamaları göz önüne alındığında high-flux grubunda Hgb hedef aralıktaydı, ancak iki grubun karşılaştırılmasında grupların Hgb ortalama değerleri benzer bulundu (şekil-5).

Şekil-5. Low-flux ve high-flux gruplarında iPTH ve hemoglobin düzeyleri



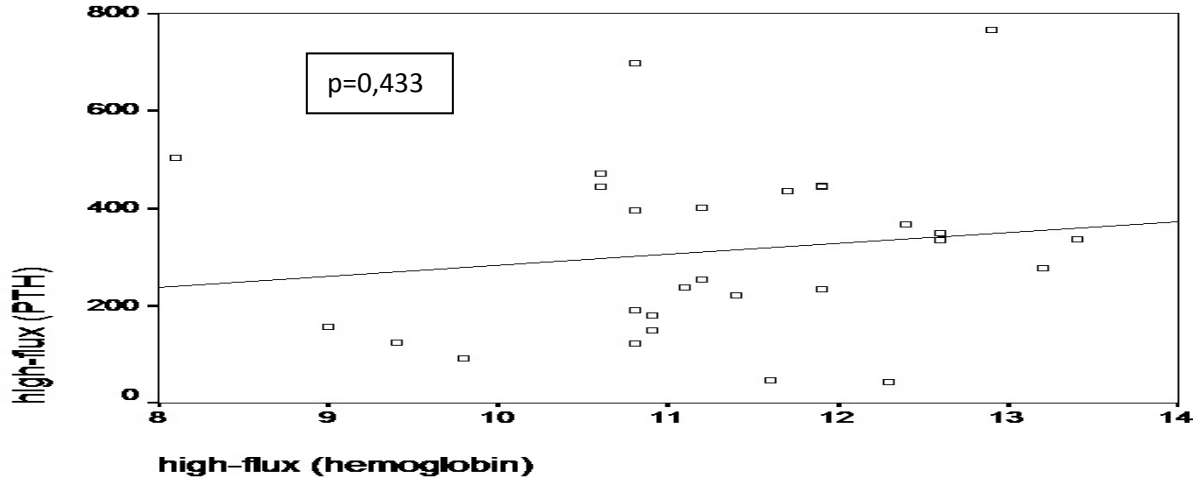
Her iki grupta da serum iPTH ve Hgb hedef değerlerine ulaşan kişi sayıları benzerdi. Ancak serum iPTH > 300 pg/mL'nin olan kişi sayısı low-flux grubunda daha fazlaydı (tablo-14). Ayrıca hemoglobin düzeylerini idame ettiren eritropoietin düzeyleri de farklılık oluşturmuyordu ($p=0,105$). High-flux grubunda düşük serum iPTH'un Hgb düzeyleri üzerine bir etkisi yoktu ($p=0,687$) (şekil-6).

Tablo-14. Low-flux ve high-flux gruplarında iPTH ve hemoglobin için hedef değerlere ulaşan kişi sayıları

	Low-Flux, n=28	High-flux, n=28	p
PTH (150-300 pg/mL)	6/28*	8/28	=771
PTH > 300 pg/mL	18/28**	15/28	<0,05
HGB <11 g/dL	14/28***	12/28	=0,127

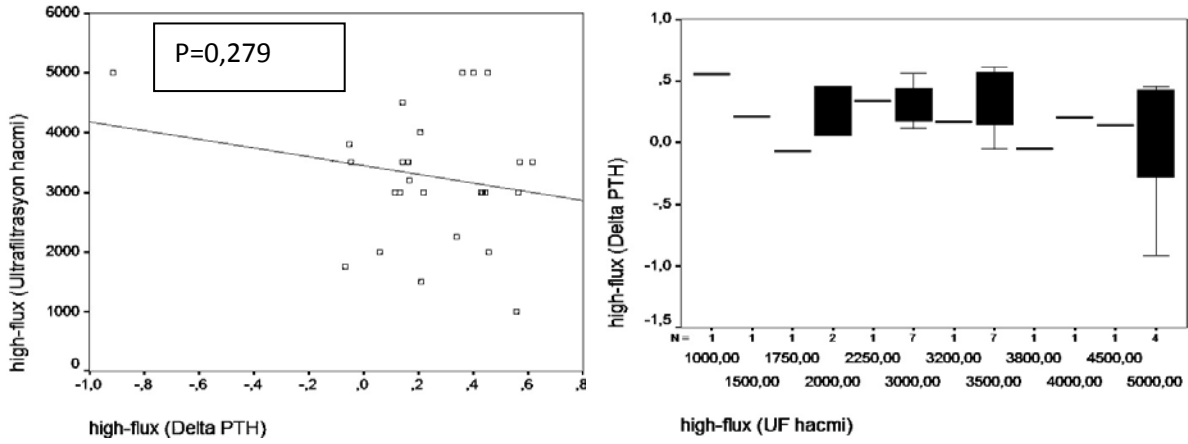
Kısaltmalar: PTH; parathormon, HGB; hemoglobin. * Hedef aralıkta PTH değeri olan bireyler, ** PTH > 300 pg/ml olan birey sayısı, *** hemoglobin <11 g/dL olan birey sayısı, Low-flux vs High-flux.

Şekil-6. High-flux grubunda PTH ve hemoglobin arasındaki ilişki.



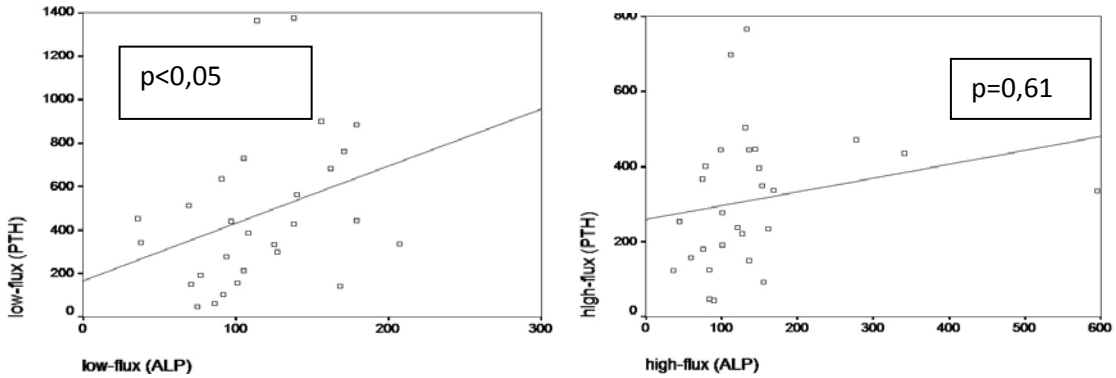
High-flux grubunda ortalama ultrafiltrasyon hacmi anlamlı derecede daha yüksek olmasına rağmen lineer regresyon analizinde bu parametrenin parathormon düşüşü üzerine bir etkisinin olmadığı görüldü (p=0,242). Ayrıca Δ PTH ile UF hacmi arasında da bir korelasyon saptanamadı (şekil-7).

Şekil-7. High-flux grubunda ultrafiltrasyon hacmi ile Δ PTH arasındaki ilişki



Alkalin fosfataz değerleri her iki grupta benzerdi ($p=0,374$) ancak low-flux grubunda serum iPTH ve ALP düzeyleri arasında pozitif yönlü korelasyon varken, high-flux grubunda bir korelasyon saptanamadı (Şekil-8).

Şekil-8. Low-flux ve high-flux gruplarında PTH ve ALP arasındaki ilişki



Low-flux grubunda serum kalsiyumu anlamlı derecede daha düşükken ($p<0,001$) fosfor her iki grupta benzerdi ($p=0,518$). Lineer regresyon analizinde low-flux grubunda kalsiyum düşüklüğünün parathormon yüksekliği üzerine bir etkisinin olmadığı görüldü ($p=0,776$). Ayrıca high-flux grubunda da kalsiyum değerlerinin PTH üzerine bir etkisi yoktu ($p=0,998$).

Low-flux grubunda sistolik ve diyastolik kan basınçları anlamlı derecede daha yüksekti ancak ultrafiltrasyon hacmi, kuru ağırlık ile sistolik ve diyastolik kan basınçları arasında bir ilişki yoktu. Eritropoietin düzeyi ile sistolik kan basıncı arasında pozitif yönlü korelasyon vardı ayrıca regresyon analizinde sistolik kan basıncı üzerine tek etkili parametrenin eritropoietin düzeyi olduğu görüldü ($p < 0,05$). Ancak eritropoietinin diastolik kan basıncı üzerine bir etkisi yoktu ($p = 0,117$).

Diyaliz yeterliliğine işaret eden dengelenmiş KTV her iki grupta benzerdi. Ancak eKTV ile delta PTH değerleri arasında bir korelasyon yoktu (low-flux ve high flux için sırasıyla, $p = 0,117$ ve $p = 0,775$).

5. TARTIŞMA

Bu prospektif (self-control) çalışma rutin hemodiyaliz programında olan hastalarda yüksek akımlı diyalizer membranı (high-flux) kullanımının daha düşük serum parathormon düzeyleri ile ilişkili olduğunu göstermiştir. Ayrıca çalışmamız, high-flux membranlar ile Hgb hedeflerine daha kolay ulaşılabileceğini göstermiştir. Ancak bu etki serum iPTH düzeyleri ile ilişkilendirilemedi. Bu çalışma, yüksek serum iPTH değerlerine sahip hastalarda high-flux membran kullanmanın hedef iPTH değerlerine ulaşmada ek yarar sağlayabileceğini göstermiştir.

Yüksek serum iPTH düzeyleri hemodiyaliz hastalarında sıklıkla görülen, mortalite ve morbiditeye katkı sağlayan SDBY'nin en önemli komplikasyonlarından biridir (48-52). Bu konuda yapılmış en kapsamlı çalışmalardan biri olan DOPPS çalışmasında (53) PTH değerleri 101-300 pg/mL aralığında en düşük, 600'ün üzerinde ise oldukça yüksek mortalite ile ilişkili bulunmuştur. Bu nedenle parathormon düzeylerini hedef aralıklarda tutmaya çalışmak hemodiyaliz popülasyonundaki ana hedeflerden biridir. Pek çok çalışma, hastaların ancak % 15-20'sinde arzulanan PTH değerlerine ulaşılabildiğini göstermiştir (51, 55). Bizim çalışmamızda, önceki çalışmalara benzer şekilde hastaların %25'inde serum iPTH hedef aralıktaydı.

Kronik böbrek hastalığı, molekül ağırlıklarına göre küçük (<300 Dalton), orta (300-15000 Dalton) ve büyük (> 15000 Dalton) molekül ağırlıklı toksinlerin vücutta birikmesine neden olan bir tabloyla sonuçlanır. Hemodiyaliz sırasında üre gibi küçük moleküler ağırlığa sahip toksinler, daha küçük porlara sahip low-flux membranlardan rahatlıkla geçebilirken, orta ve büyük moleküler ağırlıklı toksinlerin (beta₂-mikroglobulin, ileri glikolizasyon son ürünleri, homosistein, leptin, eritropoez inhibitörleri...) kandan yeterince temizlenmesi için daha büyük porlara sahip diyalizer membranlarına ihtiyaç vardır (56). Parathormon moleküler ağırlığı 9225 Dalton olan orta büyüklükte

bir moleküldür (56) ve teorik olarak high-flux bir membrandan daha iyi klirens uğraması beklenir ki böyle bir etki hedef iPTH değerlerine ulaşmada ek yarar sağlayabilir. Ancak bu konuda yapılmış az sayıda çalışmada çelişkili sonuçlar ortaya konmuştur. Aylı ve arkadaşlarının yaptığı çalışmada 48 hasta low-flux ve high-flux membran kullanımını için iki gruba randomize edildikten sonra 6 ay takip edilmiş ve çalışmanın sonunda her iki grubun serum iPTH değerleri benzer bulunmuştur (57). Yakın zamanda yayınlanan ve 30 hemodiyaliz hastasının dahil edildiği bir çalışmada üç yıl takipten sonra high-flux grupta hem pre-diyaliz hem de post-diyaliz serum iPTH düzeylerinin daha düşük seyrettiği gösterilmiştir (58). Ancak bu çalışmada high-flux grubunda birinci yılın sonunda bile halen önemli derecede yüksek serum iPTH düzeyleri mevcuttu, hedef değerlere ancak üçüncü yılın sonunda ulaşılabilmiştir. 44 çocuk hastanın dahil edildiği başka bir prospektif çalışmada high-flux membran kullanımının hem prediyaliz hem de postdiyaliz dönemde daha düşük iPTH düzeyleri ilişkili olduğu gösterilmiştir (59). Bizim çalışmamızda da high-flux membranlarla daha iyi prediyaliz ve postdiyaliz serum iPTH değerlerine ulaşıldı. Çalışmamızda bunlardan farklı olarak low-flux grubunda da, muhtemelen pediatrik hastaların aksine daha büyük yüzey alanına sahip membran kullanımına bağlı, postdiyaliz iPTH değerlerinde anlamlı düşüş saptadık. Fakat high-flux grubunda sağlanan klirens low-flux grubundan daha fazlaydı. Ayrıca, high-flux membran ile hemodiyaliz olan grupta serum iPTH > 300 pg/mL'nin olan kişi sayısı daha azdı ve bu, daha önceki çalışmalarda vurgulanmış önemli bir sonuçtur.

Farklı tipteki diyaliz membranlarının serum parathormon düzeyleri üzerine etkilerini araştıran çalışmalarda high-flux polisulfon ve poliakrilonitril (AN-69) membranların kuprofan low-flux membranlardan daha fazla PTH düşüşü sağladığı gösterilmiştir (60-61). Ancak bu çalışmaların dizaynlarına bakıldığında çok az sayıda hasta içeren veya kısa süreli çalışmalar olduğu görülmektedir. Dolayısıyla bu çalışmalar hemodiyaliz seansları süresince sağlanan daha düşük serum PTH düzeylerinin uzun dönem sonuçları hakkında önemli bir fikir vermemektedir. Çalışmamız high-flux

diyalizer membranların çok sayıda hastada, uzun dönemde de daha iyi serum iPTH değerleri ile ilişkili olduğunu göstermiştir.

Serum parathormonunun bir kısmı high-flux membranların büyük porlarından geçerken bir kısmı da muhtemelen membran yüzeylerine absorbe olmaktadır (60). Bu görüşü destekleyen bir çalışmada diyalizat PTH düzeyleri klirens uğrayan PTH düzeyinden daha düşük bulunmuştur (61). Bu çalışmada ve daha önceki benzer çalışmalarda high-flux membran kullanılan hastalarda ultrafiltrasyon hacminin PTH klirensi ile ilişkili olup olmadığı (konvektif etki) ayrıca araştırılmamıştır. Çalışmamızda high-flux grubunda daha yüksek UF hacimleri elde edilmesine rağmen, bunun PTH klirensine bir katkısının olmadığı görülmüştür.

Sekonder hiperparatiroidi evre 3 KBH'dan itibaren sık bir şekilde ortaya çıkar ve iki tip renal osteodistrofiye neden olur; 1) osteitis fibroza olarak da bilinen yüksek turnoverli osteodistrofi, 11) düşük + yüksek turnoverli kemik hastalığının birlikte bulunduğu miks üremik osteodistrofi. Kılavuzlar çocuklarda evre 2 ve erişkinlerde evre 3'ten itibaren KBH'lı hastalarda kemik turnoverinin serum alkalen fosfataz düzeyleri ile takip edilmesini önermektedir. Yapılan bir çok çalışmada yüksek alkalen fosfataz değerlerinin, özellikle > 120 U/l, hemodiyaliz hastalarında artmış mortalite ile ilişkili olduğunu göstermiştir (62-63). Ayrıca yüksek alkalen fosfataz değerlerinin hemodiyaliz tedavisi altındaki hastalarda daha kötü kemik mineral yoğunluğu ve artmış koroner arter kalsifikasyon skoru ile ilişkili olduğu da ortaya konulmuştur (63-64). Bu nedenle yüksek serum iPTH'ü kadar alkalen fosfataz değerlerinin de kontrol altında tutulması gerekmektedir. Çalışmamızda, alkalen fosfataz değerleri gruplar arasında benzer bulundu. Ayrıca, low-flux grubunda ALP ve iPTH arasında pozitif yönlü bir korelasyon varken, high-flux grubunda yoktu. Bu durum, low-flux grubunun daha yüksek serum iPTH değerlerine sahip olmasıyla açıklandı ve önceki çalışmaları desteklemekteydi.

Kronik böbrek hastalığında sHPT'nin ortaya çıkış nedenlerinden biride hipokalsemidir. Hipokalseminin bilinen klinik sonuçları (parestezi, tetani, peteşi, derin tendon reflekslerinde artış, EKG değişiklikleri, aritmi, laringospazm...) dışında, yakın zamanda yapılan bir çalışmada sol ventrikül diyastolik disfonksiyonu için de bağımsız bir risk faktörü olduğunu ortaya koymuştur (65). Bu nedenle hipokalsemiden kaçınmak hemodiyaliz hastalarında tedavi hedeflerinden biri olmalıdır. Daha önceki çalışmaların aksine çalışmamızda high-flux membranlarla daha yüksek serum total kalsiyum değerlerine ulaşıldı. Ancak hem low flux hem de high flux grubun serum kalsiyum değerleri arzulanan hedef aralıktaydı (54). Buna karşı çalışmamızdaki indirek sonuçlar, hemodiyaliz hastalarında high-flux membran kullanımının hipokalsemiden kaçınmada yararlı olabileceğini gösteren bir sonuç vermiştir.

Son dönem böbrek yetmezliği nedeniyle hemodiyaliz tedavisi almakta olan hastalarda gelişen en önemli komplikasyonlardan biri de renal anemidir. Optimum dozlarda eritropoietin uyarıcı ajanlara rağmen hastaların % 20-30'unda dirençli anemi gelişir. Sekonder hiperparatiroidili hastalarda normal kemik iliği yerini fibrotik iliğe bırakır ve yüksek doz eritropoietine bile yeterli yanıt ortaya çıkmaz (7, 58). Ayrıca yüksek serum PTH değerlerinin endojen EPO sentezini azaltabildiği, kemik iliği öncül hücrelerinin farklılaşmasını yavaşlatabildiği ve eritrosit yaşam süresini kısaltabildiğini (hemolizi hızlandırarak) gösteren kanıtlar vardır (66). D vitamini analogları ve paratiroidektomi ile sHPT'nin tedavi edilmesi kemik iliği fibrozisinde azalma hatta kemik iliğinde iyileşme sağlamıştır (67).

High-flux membranların renal anemi üzerine olumlu etkilerini ortaya koyan kanıtlara karşın (68) yakın zamanda yapılan çok merkezli, prospektif, kontrollü geniş çaplı bir çalışmada böyle bir etki gösterilememiştir (69). Yine, Richardson ve arkadaşlarının yaptığı çalışmada SF170E (sellüloz

triasetet, orta akımlı membran) ve HF80LS (polisülfon, yüksek akımlı membran) diyalizer membranlarını karşılaştırmış ve EPO yanıtının her iki grupta da benzer olduğunu saptamışlar ancak bu çalışmada kullanılan membranların her ikisi de teorik olarak orta moleküler ağırlıktaki toksinleri birbirine yakın oranlarda temizleyebilmekteydi (70). Ayrıca bu çalışmalarda high-flux ve low flux membranlardaki PTH klirenslerine ve bunun renal anemi ile ilişkisine bir vurgu yapılmamıştır. Çalışmamızda high-flux membran kullanılan grupta daha düşük serum iPTH ve hedef Hgb değerlerine ulaşılmıştır. Gruplar arasında Hgb düzeyleri benzer olmakla beraber (low-flux grubunun zaten hedef değerlere yakın olmasından dolayı) high-flux grubunun KDIGO-2012 renal anemi kılavuzunda belirtilen Hgb hedeflerini sağladığı görülmüştür (71). Ancak high-flux membran kullanan grupta iPTH düzeyinin Hgb konsantrasyonu üzerine bir etkisi gösterilemedi. High-flux grubunda daha yüksek Hgb değerleri PTH düzeyinden bağımsız olarak, eritropoez üzerine inhibitor etki yapan bazı orta-büyük moleküler ağırlıktaki toksinlerin klirensiyle ilişkili olabilir (72). Low-flux gruptaki hastaların ortalama kuru ağırlık, kan basıncı ve UF hacimlerinin yüksek olmasına rağmen (volüm fazlası ?) regresyon analizinde bu faktörlerin Hgb düşüklüğü üzerine etkili olmadıkları görüldü.

Çalışmamızda, her iki grupta kullanılan eritropoietin uyarıcı ajan dozları istatistiksel olarak benzer olmakla beraber high flux grubunda daha düşük dozların kullanılması tartışmasız daha düşük maliyetler sağlayacaktır. Yine yakın zamanda yapılan bir başka çalışmada low-flux membran kullanan hastalar high-flux' a switch edilmiş, hem birinci yıl hem de üçüncü yıl sonunda EPO dozlarında belirgin bir artış olmadan daha yüksek Hgb değerlerine ulaşılmıştır (58).

Eritropoietin kullanımının erken dönemde periferik vazokonstriksiyon yaparak (31), geç dönemde de hemotokrit değerlerini arttırarak hipertansiyona neden olduğu ileri sürülmüştür (73). Çalışmamızda da low-flux grubunda

sistolik kan basıncı daha yüksekti ve eritropoietin yüksek kan basıncı üzerine etkili (ilişkili) tek faktör olarak saptandı.

6. SONUÇ

Son dönem böbrek yetmezliği nedeniyle hemodiyaliz programında olan hastalarda sekonder hiperparatiroidi mortalite ve morbidite için önemli bir risk faktörüdür. Ayrıca yüksek serum parathormon düzeyleri kemik iliği ve eritropoiez üzerine olumsuz etkileri nedeniyle renal aneminin tedavisini zorlaştırır. Daha büyük porlara sahip hemodiyaliz membranları (high-flux) ile parathormon gibi orta büyüklükteki bir molekülün kandan yeterince temizlenmesine vurgu yapan çok az çalışma vardır.

Çalışmamız;

- Low-flux membrandan high-flux membrana geçiş sonrası serum intakt parathormon düzeylerinin olumlu bir şekilde düştüğünü,
- High-flux membrana geçiş sonrası hedef parathormon değerlerine sahip kişi sayısının arttığını,
- High-flux membranların hemoglobin hedeflerine ulaşmayı kolaylaştırdığını göstermiştir.

Çalışmamızda PTH düşüşünün hemoglobin düzeyleri üzerine bir etkisi olmamıştır.

Bu çalışma sonucunda, serum intakt PTH düzeyleri yüksek seyreden hastalarda high-flux membran kullanımının diğer tedavi seçenekleri ile birleştirildiğinde hedef iPTH düzeylerine ulaşma yönünde katkı sağlayacağı görüşüne varıldı.

KAYNAKLAR

1. Jha, V, Garcia-Garcia G, Iseki K, et al. Chronic kidney disease: global dimension and perspectives. *Lancet*. 2013;382:260-72.
2. United States Renal Data System, *USRDS 2010 Annual Data Report: Atlas of Chronic Kidney Disease and End-Stage Renal Disease in the United States*, National Institutes of Health, National Institute of Diabetes and Digestive and Kidney Disease, Bethesda, MD, 2010.
3. Suleymanlar G, Utas C, Arinsoy T, et al. A population-based survey of Chronic Renal Disease in Turkey. The-CREDIT study. *Nephrol Dial Transplant*. 2011;26:1862-71.
4. Ito H, Kinugasa E. Pathogenesis of secondary hyperparathyroidism and renal bone disease. *Clin Calcium*. 2004;14:720-5.
5. Kovesdy CP, Ahmadzadeh S, Anderson JE, et al. Secondary hyperparathyroidism is associated with higher mortality in men with moderate to severe chronic kidney disease. *Kidney Int*. 2008,73:1296-302.
6. Urena P, Eckardt KU, Sarfati E, et al. Serum erythropoietin and erythropoiesis in primary and secondary hyperparathyroidism: effect of parathyroidectomy. *Nephron*. 1991;59:384-93.
7. Brancaccio D, Cozzolino M, Gallieni M. Hyperparathyroidism and anemia in uremic subjects: a combined therapeutic approach. *J Am Soc Nephrol*. 2004;15:21-4.
8. KDIGO 2012 Clinical Practice Guideline for the Evaluation and Management of Chronic Kidney Failure. www.kdigo.org
9. Chronic Kidney Disease: National Clinical Guideline for Early Identification and Management in adults in Primary and Secondary Care. <http://guidance.nice.org.uk/CG73>
10. National Kidney Foundation. K/DOQI clinical practice guidelines for chronic kidney disease: evaluation, classification, and stratification. *Am J Kidney Dis*. 2002;39:1-266.
11. Levey AS, Atkins R, Coresh J et al. Chronic kidney disease as a global public health problem: approaches and initiatives – a position statement from Kidney Disease Improving Global Outcomes. *Kidney Int*. 2007; 72(3):247-59.

12. Dussol B, Moussi-Frances J, Morange S, et al. A randomized trial of furosemide vs hydrochlorothiazide in patients with chronic renal failure and hypertension. *Nephrol Dial Transplant*. 2005;20:349-53.
13. Shlipak MG, Heidenreich PA, Noguchi H, et al Association of renal insufficiency with treatment and outcomes after myocardial infarction in elderly patients. *Ann Intern Med*. 2002; 1:555-62.
14. National Kidney Foundation. KDQOI Clinical Practice Guideline for Diabetes and CKD: 2012 Update. *Am J Kidney Dis*. 2012;60:850-86.
15. National Cholesterol Education Program (NCEP) Expert Panel on Detection, Evaluation, and Treatment of High Blood Cholesterol in Adults (Adult Treatment Panel III. *Circulation*. 2002;17:3143-421.
16. Gouva C, Nikolopoulos P, Ioannidis JP, et al. Treating anemia early in renal failure patients slows the decline of renal function: a randomized controlled trial. *Kidney Int*. 2004;66:753-60.
17. Ashby VB, Kalbfleisch JD, Wolfe RA et al. Leichtman AB: Geographic variability in access to primary kidney transplantation in the United States, 1996-2005. *Am J Transplant* 2006; 7 (1): 1412-23.
18. Ruffino JM, Garcia C, Vega N, et al. Current peritoneal dialysis compared with haemodialysis: medium-term survival analysis of incident dialysis patients in the Canary Island in recent years. *Nefrologia*. 2011;31:174-84.
19. Ritter CS, Armbrecht HJ, Slatopolsky E, et al. 25-Hydroxyvitamin D(3) suppresses PTH synthesis and secretion by bovine parathyroid cells. *Kidney Int*. 2006;70:654-9.
20. Malluche HH, Mawad H, Koszewski NJ, et al. Update on vitamin D and its newer analogues: action and rationale for treatment in chronic renal failure. *Kidney Int*. 2002;62:367-74.
21. Teng M, Kurt M, Lowrie E, et al. Survival of patients undergoing hemodialysis with paricalcitol or calcitriol therapy. *N Engl J Med* 2003;349:446-56.
22. Goodman WG, Frazao JM, Goodkin DA, et al. A calcimimetic agent lowers plasma parathyroid hormone levels in patients with secondary hyperparathyroidism. *Kidney Int*. 2000;58:436-45.

23. Ofsthun N, Labrecque J, Lacson E, et al. The effects of higher hemoglobin levels on mortality and hospitalization in hemodialysis patients. *Kidney Int.* 2003;63:1908-14.
24. Besarab A, Bolton WK, Browne JK, et al. The effects of normal as compared with low hematocrit values in patients with cardiac disease who are receiving hemodialysis and epoetin. *N Engl J Med.* 1998;339:584-90.
25. Foley RN, Parfrey PS, Morgan J, et al. Effect of hemoglobin levels in hemodialysis patients with asymptomatic cardiomyopathy. *Kidney Int.* 2000;58:1325-35.
26. Furuland H, Linde T, Ahlmen J, et al. A randomized controlled trial of haemoglobin normalization with epoetin alfa in pre-dialysis and dialysis patients. *Nephrol Dial Transplant.* 2003;18:353-61.
27. Parfrey PS, Foley RN, Wittreich BH, et al. Double-blind comparison of full and partial anemia correction in incident hemodialysis patients without symptomatic heart disease. *J Am Soc Nephrol.* 2005;16:2180-9.
28. Levin A, Thompson CR, Ethier J, et al. Left ventricular mass index increase in early renal disease: impact of decline in hemoglobin. *Am J Kidney Dis.* 1999;34:125-34.
29. Roger S. Effects of early and late intervention with epoetin alpha on left ventricular mass among patients with chronic kidney disease (stage 3 or 4): results of a randomized clinical trial. *J Am Soc Nephrol.* 2004;15:148-56.
30. Levin A, Djurdjev O, Thompson C, et al. Canadian randomized trial of hemoglobin maintenance to prevent or delay left ventricular mass growth in patients with CKD. *Am J Kidney Dis.* 2005;46:799-811.
31. Bode-Böger SM, Böger RH, Kuhn M, et al. Recombinant human erythropoietin enhances vasoconstrictor tone via endothelin-1 and constrictor prostanoids. *Kidney Int.* 1996;50:1255-61.
32. Rodrigue ME, Moreau C, Lariviere R. Relationship between eicosanoids and endothelin-1 in the pathogenesis erythropoietin-induced hypertension in uremic rats. *J Cardiovasc Pharmacol.* 2003;41:388-95.

33. Michael B, Coyne DW, Fishbane, et al. Sodium ferric gluconate complex in hemodialysis patients: adverse reactions compared to placebo and iron dextran. *Kidney Int.* 2002;61:1830-9.
34. Hoen B, Paul-Dauphin A , Hestin D, et al. EPIBACDIAL: a multicenter prospective study of risk factors for bacteremia in chronic hemodialysis patients. *J Am Soc Nephrol.* 1998;9:869-76.
35. Hoen B, Paul-Dauphin A, Kessler M, et al. Intravenous iron administration does not significantly increase the risk of bacteremia in chronic hemodialysis patients. *Clin Nephrol.* 2002;57:457-61.
36. Anraku M, Kitamura K, Shinohara A, et al. Intravenous iron administration induces oxidation of serum albumin in hemodialysis patients. *Kidney Int.* 2004;66:841-8.
37. Drüeke T, Witko-Sarsat V, Massy Z, et al. Iron therapy, advanced oxidation protein products, and carotid artery intima-media thickness in end-stage renal disease. *Circulation.* 2002;106:2212-7.
38. Walters BA, Van Wyck DB. Benchmarking iron dextran sensitivity: reactions requiring resuscitative medication in incident and prevalent patients. *Nephrol Dial Transplant.* 2005;1438-42.
39. Michael B, Coyne DW, Folkert VW. Sodium ferric gluconate complex in hemodialysis patients: a prospective evaluation of long-term safety. *Nephrol Dial Transplant.* 2004;19:1576-80.
40. Aronoff G, Bennet WM, Blumenthal S, et al. Iron sucrose in hemodialysis patients: safety of replacement and maintenance regimens. *Kidney Int.* 2004;66:1193-8.
41. Kalantar-Zadeh K, McAllister CJ, Lehn RS, et al. Effect of malnutrition-inflammation complex syndrome on EPO hyporesponsiveness in maintenance hemodialysis patients. *Am J Kidney Dis.* 2003;42:761-73.
42. Lopez-Gomez JM, Perez-Flores I, Jofre R, et al. Presence of a failed kidney transplant in patients who are on hemodialysis is associated with chronic inflammatory state and erythropoietin resistance. *J Am Soc Nephrol.* 2004;15:2494-501.
43. Nassar GM, Fishbane S, Ayus JC. Occult infection of old nonfunctioning arteriovenous grafts: a novel cause of erythropoietin

resistance and chronic inflammation in hemodialysis patients. *Kidney Int Suppl.* 2002;(80):49-54.

44. Ifudu O, Feldman J, Friedman EA. The intensity of hemodialysis and the response to erythropoietin in patients with end-stage renal disease. *N Engl J Med.* 1996;334:420-5.

45. Panagoutsos SA, Yannatos EV, Passadakis PS, et al. Effect of hemodialysis dose on anemia, hypertension, and nutrition. *Ren Fail.* 2002;24:615-21.

46. Rocco MV, Dwyer JT, Larive B, et al. The effect of dialysis doze and membrane flux on nutritional parameters in hemodialysis patients: results of the HEMO study. *Kidney Int.* 2004;65:2321-34.

47. Boven K, Knight J, Bader F, et al. Epoetin-associated pure red cell aplasia in patients with chronic kidney disease: solving the mystery. *Nephrol Dial Transplant.* 2005;20:33-40.

48. Block GA, Klassen PS, Lazarus JM, Ofsthun N, Lowrie EG, Chertow GM. Mineral metabolism, mortality, and morbidity in maintenance hemodialysis. *J Am Soc Nephrol.* 2004 Aug,15(8):2208-18.

49. Stevens LA, Djurdjev O, Cardew S, et al. Calcium, phosphate, and parathyroid hormone levels in combination and as a function of dialysis duration predict mortality: Evidence for the complexity of the association between mineral metabolism and outcomes. *J Am Soc Nephrol* 2004;15:770-9.

50. Block GA, Hulbert-Shearon TE, Levin NW, Port FK. Association of serum phosphorus and calcium x phosphorus product with mortality risk in chronic hemodialysis patients: A national study. *Am J Kidney Dis.* 1998, 31, 607-617.

51. Slinin Y, Foley RN, Collins AJ. Calcium, phosphorus, parathyroid hormones, and cardiovascular disease in hemodialysis patients: the USRDS waves 1,3 and 4 study. *J. Am. Soc. Nephrol.* 2005, 16, 1788-1793.

52. Melamed ML, Eustace JA, Plantinga L, Jaar BG, Fink NE, Coresh J, Klag MJ, Powe NR. Changes in serum calcium, phosphate, and PTH and the risk of death in incident dialysis patients: A longitudinal study. *Kidney Int.* 2006, 70, 351-357.

53. Tentori F, Blayney MJ, Albert JM, et al. Mortality risk for dialysis patients with different levels of serum calcium, phosphorus, and

PTH: the Dialysis Outcomes and Practice Patterns Study (DOPPS). *Am J Kidney Dis.* 2008;52:519-30.

54. Gallieni M, Cucciniello E, D'amaro E, et al. Calcium, phosphate, and PTH levels in the hemodialysis population: a multicenter study. *J Nephrol.* 2002;15:165-70.

55. Vanholder R, De Smet R, Vogelere P, et al. Middle molecules: toxicity and removal by hemodialysis and related strategies. *Artif Organs.* 1995; 19:1120-5.

56. Tsukamoto Y, Hanaoka M, Matsuo T, et al. Effect of 22-oxacalcitriol on bone histology of hemodialyzed patients with severe secondary hyperparathyroidism. *Am J Kidney Dis.* 2000;35:458-64.

57. Ayli M, Ayli D, Azak A, et al. The effect of high-flux hemodialysis on dialysis-associated amyloidosis. *Ren Fail.* 2005;27:31-4.

58. Li Y, Wang Y, Lv J, et al. Clinical outcomes for maintenance hemodialysis patients using a high-flux (FX60) dialyzer. *Ren Fail.* 2013;35:1240-5.

59. Makar SH, Sawires HK, Farid TM, Ali WM, Schaalán M. Effect of high-flux versus low-flux dialysis membranes on parathyroid hormone. *Iran J Kidney Dis.* 2010;4:327-32.

60. De Francisco AL, Amado JA, Prieto M, et al. Dialysis membranes and PTH changes during hemodialysis in patients with secondary hyperparathyroidism. *Nephron.* 1994;66:442-6.

61. Bladuci A, Coen G, Manni M, et al. In vivo assessment of intact parathyroid hormone adsorption by different dialysis membranes during hemodialysis. *Artif Organs.* 2004;28:1067-75.

62. Regidor DL, Kovesdy CP, Mehrota R, et al. Serum alkaline phosphatase predicts mortality among maintenance hemodialysis patients. *J Am Soc Nephrol.* 2008;19:2193-203.

63. Park JC, Kovesdy CP, Duong U, et al. Association of serum alkaline phosphatase and bone mineral density in maintenance hemodialysis patients. *Hemodial Int.* 2010;14:182-92.

64. Shantouf R, Kovesdy CP, Kim Y, et al. Association of serum alkaline phosphatase with coronary artery calcification in maintenance hemodialysis patients. *Clin J Am Soc Nephrol.* 2009;4:1106-14.

65. Gromadzinski L, Januszko-Giergielewicz B, Pruszczyk P. Hypocalcemia is related to left ventricular diastolic dysfunction in patients with chronic kidney disease. *J Cardiol*. 2013; doi: 10.1016/j.jjcc.2013.08.003.
66. Danielson B. R-HuEPO hyporesponsiveness—who and why?. *Nephrol Dial Transplant*. 1995;10:69-73.
67. Coen G, Calabra S, Bellinghieri G, et al. Parathyroidectomy in chronic renal failure: a short- and long-term results on parathyroid function, blood pressure and anemia. *Nephrol*. 2001;88:149-55.
68. Ayli D, Ayli M, Azak A, et al. The effect of high-flux hemodialysis on renal anemia. *J Nephrol*. 2004;17:701-6
69. Schneider A, Drechsler C, Krane V, et al. The effect of high-flux hemodialysis on hemoglobin concentrations in patients with CKD: results of the MINOXIS study. *Clin J Am Nephrol*. 2012;7:52-9.
70. Richardson D, Lindley EJ, Bartlett C, et al. A randomized, controlled study of the consequences of hemodialysis membrane composition on erythropoietic response. *Am J Kidney Dis*. 2003;42:551-60.
71. KDIGO Clinical Practice Guideline for Anemia in Chronic Kidney Disease-2012. <http://kdigo.org/home/guidelines/anemia-in-ckd/>
72. Kobayashi H, Ono T, Yamamoto N, et al. Removal of high molecular weight substances with large pore size membrane (BK-F). *Kidney Dial*. 1993;34:154-7.
73. Hengemihle JM, Abugo O, Rifkind J, et al. Chronic treatment with human recombinant erythropoietin increases hematocrit and improves water maze performance in mice. *Physiol Behav*. 1996;59:153-6.