

T.C.
DOKUZ EYLÜL ÜNİVERSİTESİ TIP FAKÜLTESİ
İÇ HASTALIKLARI ANABİLİM DALI

HEMODİYALİZ HASTALARINDA HEMOGLOBİN DEĞİŞKENLİĞİ

İÇ HASTALIKLARI UZMANLIK TEZİ

Dr. OKTAY OLMUŞÇELİK

TEZ DANIŞMANI
Prof. Dr. AYKUT SİFİL

Bu araştırmanın kırtasiye masrafları tarafımızca karşılanmıştır.

İÇİNDEKİLER

ÖZET	1
İNGİLİZCE ÖZET	3
1. GİRİŞ VE AMAÇ	5
2. GENEL BİLGİLER	6
KRONİK BÖBREK HASTALIĞI	
2.1 Kronik Böbrek Hastalığının Tanımı	6
2.2 Epidemiyolojisi	6
2.3 Etiyolojisi	7
2.4 Patofizyolojisi	7
2.5 Tedavisi	7
2.6 Son Dönem Böbrek Yetmezliği (Evre 5 KBH) Hastalarında Tedavi	8
2.6.1 Hemodiyaliz	8
2.6.2 Hemodiyaliz Yeterliliği	9
2.7 Kronik Böbrek Hastalığı ve Anemi	9
2.7.1 KBH Anemisinin Patogenezi	10
2.7.2 KBH Anemisinin Tanısı	11
2.7.3 Tedavi	12
2.7.3.a Eritropoetin Tedavisi	12
2.7.3.b Sağlık Uygulama Tebliği	13
2.8 SDBY'de Aneminin Sonuçları	13
2.9 ESA Tedavisi ve Klinik Sonuçlar	14
2.10 ESA Tedavisi ve Hemoglobin Değişkenliği	16
3. GEREÇ VE YÖNTEM	20
3.1 Hastalar	20
3.2 Tanımlamalar	20
3.3 İstatistiksel Analiz	22
4. SONUÇLAR	23
4.1. Hastaların Demografik ve Klinik Özellikleri	23
4.2 Demir Sağaltımı	23
4.3 Hemoglobin Ortalamaları	23
4.4 Hemoglobin Dalgalanmaları	24

4.5 Ferritin	28
4.6 ESA Kullanımları	28
4.7 Hemoglobin Dalgalanması ve ESA Kullanım Miktarları	29
4.8 ESA Doz Değişim Sıklıkları	29
4.9 Aşğı Dalgalanma ile Oniki Aylık ESA ve Ferritin Ortalamaları Arasındaki İlişki	30
4.10 Tüm Dalgalanma Sıklıkları İle Oniki Aylık ESA ve Hastalık Yaşı Ortalamaları Arasındaki İlişki	31
4.11 Hemoglobin ile ESA Ortalamaları Arasındaki İlişki	32
4.12 Ferritin ile Hemoglobin Ortalamaları Arasındaki İlişki	32
4.13 ESA Doz Değişim Sıklığı ile Aşğı Dalgalanma ve Hemoglobin Ortalaması Arasındaki İlişki	33
5. TARTIŞMA	34
6. SONUÇ VE ÖNERİLER	37
7. KAYNAKLAR	38

TABLO LİSTESİ

Tablo 1. Böbrek Diyaliz Sonuçları Kalite Girişimi (K/DOQI) tarafından önerilen glomerüler filtrasyon hızına dayalı kronik böbrek hastalığı sınıflaması	6
Tablo 2. Kronik Böbrek Hastalığında anemi nedenleri	11
Tablo 3. Kronik Böbrek Hastalığında aneminin ayırıcı tanısı	11
Tablo 4. Kronik Böbrek Hastalığında anemi ile ilgili sorunlar	14
Tablo 5. Dalgalanma gruplarına göre hastaneye yatış ve yandaş hastalık oranları	17
Tablo 6. Avusturalya ve İngiltere kohortlarının dalgalanma karşılaştırması	18
Tablo 7. Kronik Böbrek Hastalığı'nın birincil nedeni ve hasta dağılımları	23
Tablo 8. Hemoglobın ortalamaları	24
Tablo 9. Hemoglobın dalgalanma ortalamaları	24
Tablo 10. Oniki aylık dalgalanma sayıları ve hasta oranları	25
Tablo 11. Hemoglobın değerlerindeki aşağı dalgalanma	25
Tablo 12. Hemoglobın değerlerindeki yukarı dalgalanma	26
Tablo 13. Dalgalanma başına geçen ortalama süre	26
Tablo 14. Hemoglobın dalgalanma gruplarının ilk altı aydaki dağılımı	27
Tablo 15. Hemoglobın dalgalanma gruplarının ikinci altı aydaki dağılımı	27
Tablo 16. Toplam oniki aylık Hb dalgalanma gruplarının dağılımı	28
Tablo 17. Ferritin ortalamaları	28
Tablo 18. ESA kullanım miktarları ve ortalamaları	28
Tablo 19. Hemoglobın dalgalanma sayıları ve ESA kullanım miktarlarının eşleştirilmesi	29
Tablo 20. Doz değişim sıklığı ölçütleri	30
Tablo 21. ESA doz değişimleri ve hasta dağılımı	30
Tablo 22. Aşağı dalgalanma ile oniki aylık ESA ve ferritin ortalamaları arasındaki ilişki	31
Tablo 23. Tüm dalgalanma sıklıkları ile oniki aylık ESA ve hastalık yaşı ortalamaları arasındaki ilişki	31
Tablo 24 . Hemoglobın ile ESA ortalamaları arasındaki ilişki	32
Tablo 25. Ferritin ile hemoglobın ortalamaları arasındaki ilişki	32
Tablo 26. ESA doz değişim sıklığı ile aşağı dalgalanma ve hemoglobın ortalaması arasındaki ilişki	33

ŞEKİL LİSTESİ

Şekil 1. Türkiye'de KBH evrelerine göre KBH oranları	7
Şekil 2. Türkiye'de diyaliz gereksinimi olan hasta sıklığı	9
Şekil 3. Birincil sonlanım noktasına göre grupların dağılımı	15
Şekil 4. Hemogloblin değışkenliği alt grupları	21
Şekil 5. Hemogloblin dalgalanmasının örnek gösterimi	21

KISALTMALAR

BUN: Blood Urea Nitrogen, (Kan Üre Nitrojeni)

C.E.R.A: Contineous Eritropoietin Receptor Activator , (Sürekli Eritropoetin Reseptör Aktivatörü)

CRP: C-reaktif protein

DM: Diyabetes Mellitus

EPO: Eritropoetin

ESA: Erythropoesis Stimulating Agent, (Eritropoezi Uyarıcı İlaç)

GFH: Glomerüler Filtrasyon Hızı

HR: Hazard Ratio, Yıkıcılık Oranı

HD: Hemodiyaliz

Hb: Hemogloblin

HT: Hipertansiyon

HIFs: Hypoxia Induced Factors, Hipoksi ile İndüklenen Faktörler

KKY: Konjestif Kalp Yetmezliği

KBH: Kronik Böbrek Hastalığı

K/DOQI: Kidney Dialysis Outcomes Quality Initiative, Böbrek/Diyaliz Sonuçları Kalite Girişimi

Mİ: Miyokard İnfarktüsü

PKBH: Polikistik Böbrek Hastalığı

SUT: Sağlık Uygulama Tebliği:

SVH: Serebrovasküler Hastalık

SDBY: Son Dönem Böbrek Yetmezliği

SPSS: Statistical Package for the Social Sciences , Sosyal Bilimler için İstatistiksel Paket

TEŞEKKÜR

İç Hastalıkları alanındaki uzmanlık tezimi hazırlama aşamalarımda görüş ve tecrübelerini her noktada paylaşan tez danışmanım Prof. Dr. Aykut Sifil'e teşekkür ederim. Uzmanlık eğitimim boyunca bilimsel ve sosyal alanda desteğini eksik etmeyen Ana Bilim Dalı Başkanımız Prof. Dr. İlkay Şimşek'e ve onun şahsında tüm İç Hastalıkları Öğretim Üyelerine teşekkür ederim. Tezin altyapısının oluşturulması sürecinde düşüncelerinden faydalandığım Uz. Dr. Mehmet Sert'e teşekkür ederim. Tezin omurgası olan istatistiksel analiz kısmındaki eşsiz katkısının yanında, ihtisas sürem boyunca düşünceleri ve dostluğu ile yolumu aydınlatan sevgili dostum, yol arkadaşım Dr. Ömür Gökmen Sevindik' e özellikle teşekkür ederim. Tez döneminde ekip çalışmasının önemini bir kez daha bana gösteren ve bitmeyen enerjisi ile çalışma gücü aşılayan Dr. Senem Ertlav' a teşekkür ederim. İç hastalıkları ihtisasım esnasında bu zorlu sürecin tamamlanmasında ve bitişe en yakın dönemeç olan tez döneminin sıkıntılı anlarında yanımda manevi desteği ile yer alan Dr. Ali İhsan Gemici' ye teşekkür ederim.

Tez sürecindeki tüm zorlu anlarıma büyük bir sabırla rıza gösteren ve tüm sıkıntılara ortak olan, karşılıksız sevgileri ile yanımdan ayrılmayan babam Abdurrahman Olmuşçelik, annem Gülser Olmuşçelik, ağabeyim Olcay Olmuşçelik ve tüm içtenliği ile bu sürece katkı sunan arkadaşım Ayşe Aytuna'ya teşekkür etmeyi borç bilirim.

Bu düşüncelerle hepinize saygılarımı sunarım.

Dr. Oktay Olmuşçelik
İzmir- Temmuz 2010

ÖZET

HEMODİYALİZ HASTALARINDA HEMOGLOBİN DEĞİŞKENLİĞİ

Dr. Oktay Olmuşçelik

oktay.olmuscelik@deu.edu.tr

Dokuz Eylül Üniversitesi Tıp Fakültesi İç Hastalıkları Ana Bilim Dalı

Dokuz Eylül Üniversite Hastanesi İç Hastalıkları Anabilim Dalı İnciraltı/İZMİR 35340

Amaç: Anemi, hemodiyaliz (HD) hastalarında mortalite ve morbiditeyi etkileyen önemli bir faktördür. Son yıllarda aneminin tedavi sürecinde yaşanan hemoglobin (Hb) değişkenliğinin bu etkide önemli olduğu düşünülmektedir. Hb değişkenliğindeki temel etmenlerden birisi olan eritropoezi uyarıcı ilaç (ESA) tedavisine ait geri ödeme koşulları ülkemizde birtakım farklılıklar içermektedir. Bu da Hb değerlerinde dalgalanmalara yol açmaktadır. Çalışmadaki amacımız; HD tedavisi almakta olan hastaların hemoglobin değişkenliğini belirlemektir.

Gereç ve Yöntem: Geriye dönük olarak üç özel diyaliz merkezinde HD'e girmekte olup, sürekli izlemi olan 473 hastadan 114'ünün 12 aylık toplam 1368 Hgb değeri analiz edilmiştir. Hastaların Hb değerleri; >12 gr/dl yüksek, 11-12 gr/dl hedef ve <11gr/dl düşük olarak sınıflandırılmıştır. Alt gruplar ise; yüksek genlikte dalgalanma, sürekli yüksek , yüksek hemoglobin düşük genlikte dalgalanma, hedef, düşük Hgb düşük genlikte dalgalanma ve sürekli düşük olarak tanımlanmıştır. Kullanılan ESA dozları tür olarak eşlenik hal getirilerek (EPO α,β =Darbepoetin*200) değerlendirilmiştir.

Sonuçlar: 50 (%43,9) hastanın Hb değeri sürekli yüksek genlikte dalgalanma göstermiştir. Bir hastanın (%0,9) Hb değerleri sürekli yüksek grupta seyretmiştir. 14 hasta (%12,3) yüksek Hb grubunda olmasına karşın düşük genlikte dalgalanma göstermiştir. 45 hastada (%39,5) düşük Hb grubunda olmasına karşın düşük genlikte dalgalanma gösterdiği bulunmuştur. İki hastanın (%1,8) sürekli düşük grupta kaldığı tespit edilmiştir. **Yalnız iki hastanın (%1,8) sürekli hedefte kaldığı belirlenmiştir.** 12 aylık izlemde kullanılan ortalama ESA dozu (n=94) 15817,6 \pm 10023,7 IU (min 4400 IU - max 75181 IU) olarak tespit edilmiştir. Yılda altı kez ESA dozu değiştirilmiştir. Dalgalanma ile ESA kullanımı ve ESA doz değişim sıklıkları arasında anlamlı ilişki saptanmıştır (p<0.05).

Yorum: Çalışmamızda; HD hastalarının Hb değerleri büyük değişkenlik göstermektedir. Literatürdeki veriler uygunsuz ESA kullanımının Hb değişkenliğinin en önemli sebebi olduğu yönündedir. Ülkemizde ESA grubundaki ilaçlar için geri ödeme koşulları nedeni ile ESA kullanımının bu değişkenlikte önemli rolü olduğu kanısındayız. Daha yüksek hasta sayılı prospektif çalışmalarla ülkemizdeki ESA kullanım ilkelerinin yeniden yapılandırılabilceğini düşünmekteyiz.

Anahtar Kelimeler: Hemodiyaliz, Anemi, Hemoglobin Değişkenliği, Eritropoezi Uyarıcı İlaç

SUMMARY

HAEMOGLOBIN VARIABILITY IN HAEMODIALYSIS PATIENTS

Oktay Olmuşçelik, MD

oktay.olmuscelik@deu.edu.tr

Dokuz Eylül University Faculty of Medicine Department of Internal Medicine

Dokuz Eylül University Hospital Department of Internal Medicine İnciraltı / İZMİR

35340

Objective: Anemia is an important factor affecting mortality and morbidity among haemodialysis (HD) patients. In recent years Hb variability which is seen concomitantly with the anemia treatment process has been thought to have an influence on this effect. The implementation of social security refunds for eritropoiesis stimulating agent (ESA) treatment, which is one of the main factors of Hb variability, vary in our country, which makes Hb values fluctuate. In this study; our objective is to determine haemoglobin variability of the patients who are receiving hemodialysis treatment.

Materials and Methods: Among 473 patients who are receiving HD treatment in three private dialysis center and have a 12 month regular registry, 1368 Hb value of 114 of them were analysed retrospectively. Hb values are classified as high >12 gr/dl, target 11-12 gr/dl and low <11gr/dl. Subgroups are as follows ; high amplitude fluctuation, high , high Hb low amplitude fluctuation , target , low hemoglobin low amplitude fluctuation and low . ESA types were equaled (EPO α,β =Darbepoetin*200) and their doses were evaluated.

Results: HA fluctuation was observed in 50 (43,9%) patients . One patient (0,9%) had constant high Hb values. 14 (12,3%) had low amplitude fluctuations although they had high Hb values. 45 (39,5%) had low amplitude fluctuations despite having low Hb values. Two patients (1,8%) had constant low Hb values. **Only two (1,8%) of all(114) had constant target values.** The average EPO dose of 12 month period was recorded as (n=94) 15817 \pm 10023,7 IU (min 4400 IU - max 75181 IU). Average ESA dose adjustment was six times a year. Significant relationship was found between overall fluctuations and ESA use and dose adjustment (p<0.05).

Conclusion: In our study; Hb values of HD patients showed a great deal of diversity. According to the data in literature; inappropriate use of ESA's seems to be the most

important cause of Hb fluctuation. In our country; on account of the refund conditions, we agree that the use of ESA plays an important role on the aforementioned variability. Furthermore, we hold the belief that ESA implementation policy can be reconstituted by prospective studies with larger number of patients.

Key Words: Haemodialysis, Anemia, Haemoglobin Variability, Eritropoiesis Stimulating Agent

1.GİRİŞ VE AMAÇ

Kronik böbrek hastalığı (KBH) görülme sıklığı ülkemizde ve dünyada gittikçe artan bir sağlık sorunudur. Buna paralel olarak böbrek yerine koyma tedavisi olan hemodiyalize (HD) giren hasta sayısı da artmaktadır⁽¹⁾. Ülkemizde 2008 yılı sonu itibari ile **38.803** hasta hemodiyaliz tedavisi görmektedir⁽²⁾. Dünyada 2004 yılı sonundaki verilere göre **1.371.000** hasta diyaliz tedavisi görmektedir⁽³⁾. Bu kadar ciddi boyuttaki bir sağlık sorunun ortaya çıkardığı yandaş kötü sonuçlar arasında anemi birinci sırada yer almaktadır⁽²⁾. Kronik böbrek hastalığına bağlı oluşan anemi; böbrek işlevlerinin bozulmasını hızlandırmakta, hastaneye yatış oranını artırmakta, yaşam kalitesini azaltmakta ve en önemlisi ölüm olasılığını artırmaktadır^(4,5,6).

Bu önemli sağlık sorunu için ulusal ve uluslararası kılavuzlar oluşturulmakta ve hemoglobin (Hb) değerinin belirli aralıkta tutulması önerilmektedir⁽⁷⁾. Hedef Hb değerlerine ulaşmak için günümüzde eritropoezi uyaran ilaçlar (ESA) kullanılmaktadır. Rekombinan gen teknolojisi kullanılarak üretilen bu ilaçlar tedavi maliyetini artırmakta ve kullanımları konusunda “Geri Ödeme Kurumları” çeşitli kısıtlamalar koymaktadır⁽⁸⁾. Ayrıca bu ilaçlar kullanılarak Hb değerini fizyolojik sınırlara yükseltmenin sağkalımı beklediği gibi artırmadığı aksine azalttığı gösterilmiştir^(9,10). Fizyolojiye aykırı görünen bu durumu açıklamaya yönelik olarak yapılan analizlerde hemoglobin değerinde meydana gelen değişkenlik sayı ve büyüklüğünün ölüm olasılığı ile yakından ilişkili olduğu gösterilmiştir⁽⁴⁾. Bu ilişkinin saptanmasından sonra Hb dalgalanmasının KBH hastalarında görülme sıklığı, nedenleri ve önlenmesi konusunda yapılan araştırmaların sayısı artmıştır.

Ülkemizde Geri Ödeme Kurumu tarafından hazırlanan ve Sağlık Uygulama Tebliği'nde yer alan kurallara göre ESA tedavisi uygulanmaktadır⁽⁸⁾. Ülkemiz koşullarına göre şekillendirilen bu kurallara göre yapılan tedavide de doğal olarak Hb dalgalanmaları gözlenmektedir.

KBH ile ilişkili anemi tedavisi sırasında ortaya çıkan Hb dalgalanmasının sayısı, büyüklüğü ve nedenleri konusunda ülkemizde yapılmış bir çalışma bulunmamaktadır.

Bu çalışmada; KBH nedeni ile hemodiyalize giren hastalarda geriye dönük Hb değişkenliğinin sayı ve genliğini saptamanın yanısıra, ESA tedavisinin bu değişkenlikle olan ilişkisini araştırmayı amaçladık.

2. GENEL BİLGİLER

KRONİK BÖBREK HASTALIĞI

2.1 Kronik Böbrek Hastalığının Tanımı (KBH)

Kronik böbrek hastalığı; nedeninden bağımsız olarak olağandışı böbrek işlevini ve ilerleyici olarak glomerüler filtrasyon hızındaki (GFH) azalma ile karakterize farklı patofizyolojik süreçleri içeren bir genel durumun tanımıdır^(11,12).

Böbrek / Diyaliz Sonuçları Kalite Girişimi (K/DOQI) kılavuzlarına göre KBH 5 evrede sınıflandırılmaktadır⁽¹²⁾ (Tablo 1).

Tablo 1. Böbrek / Diyaliz Sonuçları Kalite Girişimi (K/DOQI) tarafından önerilen glomerüler filtrasyon hızına dayalı Kronik Böbrek Hastalığı sınıflaması

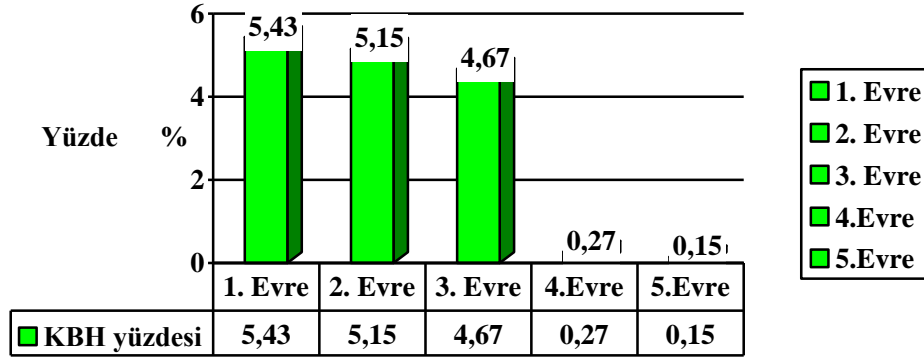
KBH evresi	Tanım
1	Normal veya azalmış GFH; mikroalbüminüri / proteinüri, hematüri veya histolojik değişiklikler gibi bazı kanıtların mevcut olması.
2	GFH'ta hafif azalma (89-60 ml/dk/1.73 m ²)
3	GFH'ta orta düzeyde azalma (59-30 ml/dk/1.73 m ²)
4	GFH'ta şiddetli azalma (29-15 ml/dk/1.73 m ²)
5	GFH < 15 ml/dk/1.73 m ² ; yaşamı devam ettirmek için böbrek yerine koyma tedavisinin diyaliz veya transplantasyonun değerlendirilmesi gereken zaman (Son Dönem Böbrek Yetmezliği=SDBY).

2.2 Kronik Böbrek Hastalığının Epidemiyolojisi

Hastalığın gerçek insidans ve prevalansını saptamak KBH'nın erken evrelerinde bireyler asemptomatik olduğu için oldukça güçtür. Amerika Birleşik Devletleri'nde Üçüncü Ulusal Sağlık ve Beslenme Çalışmasına göre; (NHANES III, 1988-1994) nüfusun tahmini olarak %11'inin (19 milyon kişi) KBH'nın herhangi bir aşamasında olduğu tahmin edilmektedir. Nüfusun %3'ünün artmış serum kreatinin değerleri mevcuttur⁽¹³⁾.

Ülkemizde yakın dönemde KBH ile ilgili yapılmış çalışma olan "Türkiye'de Kronik Böbrek Hastalığı Prevalans Çalışması, CREDIT'te" bu verilere yer verilmiştir⁽¹⁾. Buna göre; ülkemizde halihazırda Evre1-5 KBH olan hasta sayısı; **8.145.096**'dır. Evre 3-5 KBH olan hasta sayısı ise; **2.513.344**'tür. Bu vakaların %42.6

sı 70 yaş üstü bireylerdir. Yirmi yaş üstündeki KBH prevalansı %17.5'tir⁽¹⁾. Şekil 2'de CREDIT çalışmasında elde edilen evrelere göre hasta yüzdeleri verilmiştir.



Şekil 1.Türkiye'de KBH evrelerine Göre KBH Oranları⁽¹⁾

2.3 Kronik Böbrek Hastalığının Etiyolojisi

KBH'nin en sık nedeni diyabetes mellitustur⁽¹⁴⁾. En sık Tip 2 diyabettir. Hipertansif nefropati ikinci sırada yer alırken, glomerülonefritler ve tıkaçıcı nefropatiler diğer nedenlerdir.

2.4 Kronik Böbrek Hastalığının Patofizyolojisi

KBH patofizyolojisi iki geniş alanlı hasar mekanizmasını içerir⁽¹⁴⁾:

1. Altta yatan etyolojik nedene özgü mekanizmaların harekete geçmesi (ör; glomerulonefritlerin bazı kesin tiplerinde inflamasyonun immün kompleksleri ve düzenleyicileri veya böbrek tübüllerinin ve interstisyumun belli bazı toksinlere maruziyeti).
2. Altta yatan etyolojik nedenden bağımsız olarak uzun dönemde böbrek kitlesinin azalması ile sonuçlanan geriye kalan canlı nefronların hipertrofi ve hiperfiltrasyonunu içeren ilerleyici mekanizmalar (Hipertansiyon, Diyabet vs).

2.5 Kronik Böbrek Hastalığının Tedavisi

Kronik böbrek hastalığının tedavisi oldukça kapsamlıdır. Çünkü özgül olarak hastalığa yönelik bir tedavi bulunmamakla birlikte mevcut uygulamalar; altta yatan hastalığın tedavisine (Hipertansiyon kontrolü, kan şekeri kontrolü, diyet vb.) ek olarak

komplasyonlarının tedavisine yöneliktir. Dolayısı ile tedavi temelde dört noktayı içerir⁽¹²⁾. Bunlar;

- Böbrek bozukluğunun geri döndürülebilir nedenlerinin tedavisi,
- Böbrek hastalığının ilerleyişini önlemek ve durdurmak,
- Böbrek bozukluğundan kaynaklanan komplasyonları tedavi etmek,
- Böbrek yerine koyma tedavisinin gerekeceği hastaları belirlemek ve hastaları bu tedaviye hazırlamaktır.

2.6 Son Dönem Böbrek Yetmezliği (Evre 5 KBH=SDBY) Hastalarında Tedavi

Evre 5 KBH'sı olan hastalarda temel tedavi böbrek yerine koyma tedavisidir.

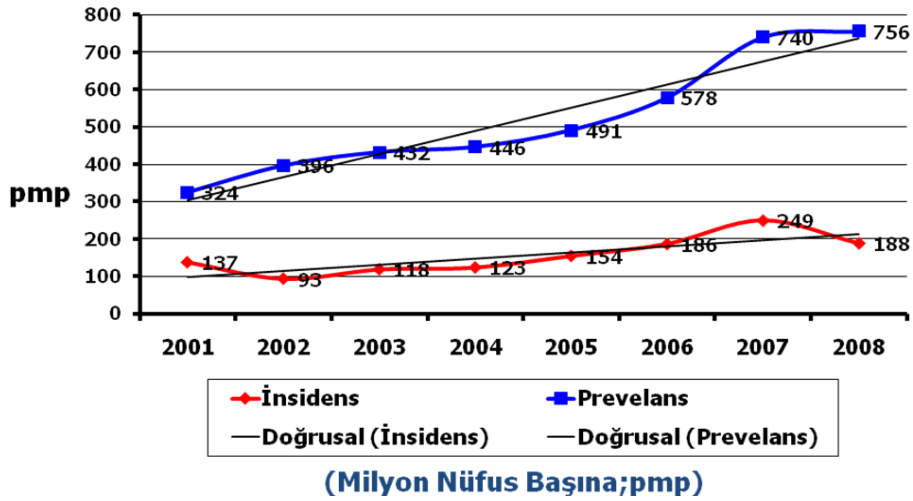
Diyaliz gereksinimi genellikle şu koşullarda ortaya çıkar:

1. Üremik semptomlar
2. Klasik tedavilere dirençli hiperkalemi
3. Diüretik tedavisine karşın ekstraselüler hacim genişlemesi
4. Medikal tedaviye yanıtız asidoz
5. Kanama diyatezi
6. 15 ml/dk altına düşen GFH
7. Kreatinin düzeyi >12 mg/dl ve BUN >100 mg/dl
8. Akut psikoz
9. Malnütrisyon

SDBY'nin tedavi şekilleri arasında; hemodiyaliz, peritoneal diyaliz ve böbrek nakli yer almaktadır.

2.6.1 Hemodiyaliz

Ükelere göre farklılık gösterse de, SDBY hastalarının büyük çoğunluğunda hemodiyaliz en yaygın tedavi şeklidir. Ülkemizde de HD ihtiyacı olan hasta sayısı son on yıl içerisinde artış göstermiştir (Şekil 2). Prevelansı 2001 yılında milyonda 324 hasta iken, 2008 yılında milyonda 756'ya çıkmıştır.



Şekil 2. Türkiye’de Diyaliz Gereksinimi Olan Hasta Sıklığı⁽¹⁾

2.6.2 Hemodiyaliz Yeterliliği

Kavram olarak HD yeterliliği; böbrek yetmezliğine ve diyalize eşlik eden morbidite ve mortalitenin azaltılması ve hastanın yaşam kalitesinin artırılması şeklinde yorumlanabilir.

Bu kavram içerisinde değerlendirilen ölçütler özetle; yeterli solüt klirensi (Kt/V)^(15,16), **aneminin kontrolü**, kalsiyum-fosfor dengesi kontrolü, yeterli beslenme, volüm ve kan basıncının kontrolü^(11,17) ve asit baz dengesinin kontrolü olarak sayılabilir.

Yukarıdaki sözü edilen faktörlerin oranları değişmekle birlikte birçoğu kabul edilebilir ölçüde müdahale edilebilecek durumlardır.

2.7 Kronik Böbrek Hastalığı ve Anemi

Anemi; Dünya Sağlık Örgütü tarafından erişkin erkekler ve post menopozal kadınlar için 13 gr/dl’nin altı ve premenopozal kadınlar için 12 gr/dl’nin altındaki Hb konsantrasyonu olarak tanımlanmıştır⁽¹⁸⁾. Bu ölçütler göz önüne alındığında GFH’ları 25-30 ml/dk ve altı olan olan hastaların yaklaşık %90’ı anemiktir⁽¹⁹⁾.

De Nicola ve arkadaşlarının yaptığı bir çalışmada; KBH hastasında anemi sıklığı yüzdeleri sırasıyla evre 3’te %16, evre 4’te %32 ve evre 5’te %51(olası diyaliz hastaları dahil) olarak gözlemlenmiştir⁽²⁰⁾.

Ülkemizde yapılmış olan bu konudaki CREDIT çalışmasında anemi sıklığı; KBH evre 3’te %12.8, evre 4’te %33.3 ve evre 5’te %66.7 olarak saptanmıştır⁽¹⁾.

Anemi, KBH sürecinde tedavi edilmesi gerekli pahalı bir süreçtir. Anemi yaşam kalitesini birebir etkileyen önemli faktörlerden biridir. Dolayısı ile patolojinin

anlaşılması, geleceğe dönük öngörücü takip ve tedavi yöntemleri geliştirilmesi için yoğun çabalar devam etmektedir.

2.7.1 KBH Anemisinin Patogenezi

Renal anemi tipik olarak lökopeni veya trombositopeni olmaksızın normokromik, normositiktir. Kemik iliğinin normal olduğu durumlarda ortaya çıkan eritrosit yaşam süresinin azaldığı patolojilerde eritropoez artırılarak durum düzeltilebilir. Ancak KBH'da “**Eritropoetin**” (EPO) aracılı telafi edici mekanizmalar bozulduğu için bu düzelme mümkün olmaz. Diğer anemi tiplerinden farklı olarak; EPO düzeyleri KBH'ta normal sınırlarda kalır.

EPO'nun kemik iliğindeki kırmızı seri öncü hücrelerinin EPO reseptörlerine bağlanmasıyla intraselüler sinyal mekanizması uyarılır. Bunun sonucunda kırmızı seri öncü hücrelerinin apoptozu inhibe olur ve ömrü uzar.

EPO tübüler epitelyal hücrelere ve peritübüler kapilerlere yakın yerleşen böbrek korteksindeki intersitisyel fibroblastlar tarafından üretilir. EPO 165 aa. içeren glikoprotein yapıda bir hormondur. %69'u protein, %31'i karbonhidrat yapısındadır. Buna ek olarak; hepatositler ve perisinüzoidal Ito hücreleri de EPO üretebilirler. Bu sürecin merkezinde genetik olarak hipoksi ile tetiklenebilir faktörler (HIFs) yer alır. Bu ailenin en önemli üyeleri HIF-1 ve HIF-2 dir. Bu faktörlerin α -alt ünitesi oksijen tarafından düzenlenir. Özellikle önemli faktör HIF-2 dir. Bu α alt ünitenin yıkımı hücrel oksijen derişimlerine bağlıdır^(21,22).

Anefrik bireylerde yapılan gözlemlerde; temel sorunun EPO'nun azalması veya yokluğu olmadığı görülmüştür⁽¹¹⁾. Kronik olarak azalmış olan Hb derişimlerine karşın EPO üretimi yetersiz kalmaktadır.

KBH hastalarında EPO eksikliği ve cevapsızlığı yanı sıra Tablo 2'de gösterilen diğer faktörlerde anemi oluşumunda önemli rol oynarlar.

Tablo 2. Kronik Böbrek Hastalığında Anemi Nedenleri⁽¹⁴⁾

EPO'nun göreceli eksikliği

Azalmış kırmızı kan hücresi yaşam süresi

Kanamaya eğilim

Demir Eksikliği

Hiperparatiroidi/Kemik İliği Fibrozisi

"Kronik İnflamasyon"

Folat veya vitamin B₁₂ eksikliği

Hemoglobinopati

Eşlik Eden Hastalıklar: Hipo/Hipertiroidi, gebelik, HIV-ilişkili hastalık, otoimmün hastalık, immünsüpresif ilaçlar

2.7.2 Kronik Böbrek Hastalığında Aneminin Tanısı

KBH'da EPO eksikliğine bağlı anemi ile demir eksikliği veya inflamasyona bağlı oluşan anemiye ayırt etmek tedaviyi yönlendirmede son derece önemlidir. Tablo 3'te ayırıcı tanıda kullanılan ölçütler ve bunların sayısal değerleri verilmiştir.

Tablo 3. Kronik böbrek hastalığında aneminin ayırıcı tanısı

	Transferin saturasyonu (%)	Ferritin (ng/ml)	Hipokromik eritrositler (%)
Normal Bireyde Demir Eksikliği	<16	<15	>10
KBH	<20	<100	>5
Fonksiyonel Demir Eksikliği	<25	>100	>2.5
İnflamatuvar Hastalıklar	<20	>100	

KBH'ya bağlı anemi değerlendirilirken; transferin satürasyonunun %20'nin, ferritin 100ng/ml 'nin altında ve periferik yaymada hipokromik eritrositler %5'in üstünde olup olmadığına dikkat edilmelidir.

2.7.3 KBH Anemisinin Tedavisi

KBH da özellikle hemodiyalize giren hastalarda EPO tedavisinin kullanılabilmesi için öncelikle hastanın yeterli demir depolarına sahip olması gerekir. Bunun için en iyi yöntem intravenöz (iv) demir tedavisidir. Serum ferritin düzeyinin 100 ng/ml ve TSAT<%20 olması demir tedavisi için yeterli ölçütlerdir. Demir açığı bulunan hastalarda toplam demir açığı aşağıdaki formüle göre hesaplanarak gerekli miktarda demir hastaya damardan veya ağız yoluyla verilir.

Toplam demir açığının hesaplanması (mg olarak):

$\text{Kg (Hastanın vücut ağırlığı)} \times (\text{normal Hb değeri} - \text{hastanın Hb değeri}) \times 2.4 + 500 \text{ mg}$

2.7.3.a Eritropoetin Tedavisi

İnsan eritropoetini ilk kez 1977'de izole edilmiştir. Moleküler yapısı ise ilk kez 1986'da tanımlanmıştır. Normal plazma düzeyi 15-25 mU/ml'dir. KBH hastalarında tedaviye karar vermek için EPO'nun düzeyine bakmak gerekli değildir. Anemide plazma düzeyi 100 kat artabilir.

Ülkemizde kullanılmakta olan 5 adet eritropoetin tipi mevcuttur. Bunlar; epoetin alfa, beta, zeta, darbepoetin alfa ve C.E.R.A "sürekli eritropoetin reseptör aktivatörü" dür.

Uygulama yolu olarak ciltaltı (sc) veya damar yolu (iv) kullanılmaktadır⁽⁷⁾.

EPO tedavisinin amaçları kısaca; kan transfüzyonu ihtiyacını ortadan kaldırmak, ciddi aneminin komplikasyonlarını önlemek ve yaşam kalitesini artırmaktır.

Hedeflenen değerler; Hb: 11-12 gr/dl, Hematokrit %33-36'dır⁽²³⁾.

EPO tedavisinin yan etkileri:

- Hipertansiyon
- Vasküler giriş yolunda pıhtılaşmalar
- Hiperpotasemi
- Konvülsiyonlar
- Saf eritrosit aplazisi

2.7.3.b Sağlık Uygulama Tebliği (SUT)

Ülkemizde Geri Ödeme Kurumu olan Sosyal Güvenlik Kurumu (SGK) ESA kullanımında bazı kurallar saptamıştır (SUT 6.2.9 A-1)⁽⁸⁾.

Kronik böbrek yetmezliği ile ilişkili anemi endikasyonunda uygulanan yönetmelik kuralları aşağıda sıralanmıştır.

Eritropoetin alfa-beta ve darbepoetin ile tedavi için; TSAT<%20 ve/veya ferritin <100 µg/L ise hastaya öncelikle oral veya intravenöz demir tedavisine başlanacaktır. TSAT≥%20 ve/veya ferritin ≥100 µg/L olduğunda; Hemogloblin değeri 10 gr/dl altında ise tedaviye başlanır. Hedef hemogloblin değeri 11-12 gr/dl arasındır. Hemogloblin değeri 11 gr/dl'ye ulaşınca kadar başlangıç dozunda tedaviye devam edilir. Hemogloblin değeri 11-12 gr/dl arasında tutabilmek için idame dozda tedaviye devam edilir. Hemogloblin değeri 12 gr/dl'yi aşınca tedavi kesilir.

Tedaviye başlama ve idame dozu; darbepoetin için; başlama dozu 0.25-0.75 mcg/kg/hafta, idame dozu 0.13-0.35 mcg/kg/hafta, eritropoetin alfa-beta için; başlangıç dozu 50-150 IU/kg/hafta ve idame dozu 25- 75 IU/kg/haftadır.

Hasta hemogloblin değeri için takibe alınarak Hb seviyesi 11-12 gr/dl'nin arasına gelince hastaya idame dozda tedaviye tekrar başlanabilir. İdame tedavi sırasında ve/veya tedaviye yeniden başlandığında TSAT>%20 ve/veya ferritin>100 µg/L olmalıdır. Bu değerlere hemodiyaliz hastalarında 3 ayda bir, periton diyaliz hastalarında 4 ayda bir bakılır ve tetkik sonuç belgesi reçeteye eklenir.

Eritropoetin alfa-beta ve darbepoetin, nefroloji uzman hekimi veya diyaliz sertifikalı uzman hekimlerden biri tarafından düzenlenen uzman hekim raporuna dayanılarak, nefroloji uzman hekimi veya diyaliz merkezinde görevli diyaliz sertifikalı tüm hekimlerce yazılabilir.

Yukarıdaki kullanım kuralları ülkemize özgüdür. Bu kurallar belirlenirken hastalığın en düşük maliyetle tedavi edilmesi temel amaçtır. Bu düzenlemelerin pratikte ne gibi sonuçlar doğuracağı hep tartışma konusu olmuştur.

2.8 SDBY'de Aneminin Sonuçları

Tablo 4'te KBH sürecinde görülen anemi ile ilgili sorunlar özetlenmiştir.

Tablo 4. Kronik böbrek hastalığında anemi ile ilgili sorunlar

Artış Gösteren Patolojiler	Olumsuz Etkilenen (Azalan) Fizyolojik Durumlar
Depresyon	Egzersiz kapasitesi
Anjina	Koagülasyon
SVH	İmmün yanıt
KKY	Kognitif fonksiyon
Miyopati	Seksüel fonksiyon
KBH ilerlemesi	İştah/Nütrisyon
Morbidite ve Mortalite	Yaşam kalitesi

2.9 ESA Tedavisi ve Klinik Sonuçlar

1980’li yılların ikinci yarısından itibaren ESA’lar KBH’na bağlı aneminin tedavisinde kullanılmaktadır.

Ulusal ve uluslararası kılavuzlar KBH’ya bağlı aneminin düzeltilmesinde ESA kullanılmasını önermektedirler. Hedef hemoglobin değeri fizyolojik değerler yerine 11-12 gr/dl olarak belirlenmiştir.

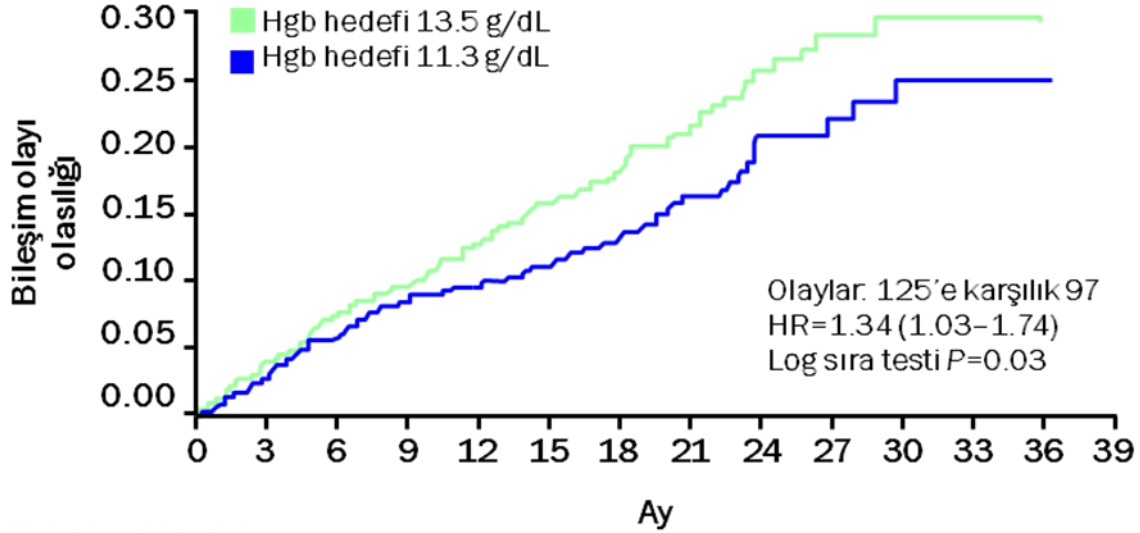
Son yıllarda üzerine yoğunlaşılan Hb değerindeki dalgalanmalarda bu tür uygulamaların katkısı büyüktür. Bu konudaki çalışmalarla maliyet/etkinlik birlikte değerlendirilerek hastalar için en iyi sonuçlar elde edilecektir.

Daha yüksek Hb değerlerine ulaşmaya çalışmak beklenenin aksine etkisiz bulunmuş, hatta bazı çalışmalarda mortaliteyi artırmıştır^(9,10,24,25).

Besarab ve arkadaşlarının kanıtlanmış kalp yetmezliği ve iskemik kalp hastalığı olan, hemodiyalize giren ve epoetin tedavisi gören hastalarda yaptıkları çalışmada hastalar iki gruba ayrılmıştır; birinci grupta Hb geleneksel değer olan 11-12 gr/dl arasında (hematokrit bazında) tutulmaya çalışılırken ikinci grupta hemoglobin değeri 13 gr/dl ve üstü olarak hedeflenmiştir. Daha yüksek Hb değeri hedeflenen grupta mortalitenin yüksek olması nedeni ile çalışma erken sonlandırılmıştır⁽²⁴⁾.

CHOIR çalışmasında ise; ESA tedavisi alan hastalar Hb tedavi hedefi 13.5 gr/dl ve 11.3 gr/dl olan iki gruba ayrılmıştır. Birincil sonlanım noktası bileşik ölüm, miyokard enfarktüsü, konjestif kalp yetmezliği için hastaneye yatış (böbrek yerine koyma tedavisi olmadan) ve inme olarak belirlenmiştir⁽⁹⁾.

Şekil 3'te bileşik olay sıklığının yüksek tedavi hedefi olan grupta daha fazla olduğu görülmektedir. Hedef değer olarak 13.5 gr/dl 'nin kullanılmasının 11.3 gr/dl ile karşılaştırıldığında artmış risk ile birliktelik göstermekte olduğu ve yaşam kalitesinde anlamlı bir artış sağlamadığı çalışma sonucu olarak vurgulanmıştır⁽⁹⁾.



Grup 1	715	654	587	520	457	355	270	176	101	72	55	23
Grup 2	717	660	594	539	499	397	293	182	107	67	44	23

Singh et al. *NEngl J Med.* 2006;355:2085-2098

Şekil 3. Birincil sonlanım noktasına göre grupların dağılımı

TREAT çalışmasında ise; Darbepoetin alfa ile Hb düzeyi 13 gr/dl üstünde tutulmaya çalışılan hastalarda serebrovasküler olay görülme sıklığında artış saptanmıştır⁽²⁵⁾.

Locatelli ve arkadaşlarının "Kronik böbrek yetmezliği ve anemisi olan hastalarda hemoglobin düzeylerinin normalleştirilmesi" (CREATE) çalışmasında; Hb düzeyleri 11-12.5 gr/dl'den (hafif-orta anemi) normal aralıktaki hedef Hb değerine (13-15 gr/dl) çıkanlar grup 1, normal altı Hb değeri olanlar (10.5-11.5 gr/dl) grup 2 olarak belirlenmiştir. S.c eritropoetin grup 1'e veya Hb 10.5 gr/dl altına düştükten sonra grup 2 'ye başlanmıştır⁽¹⁰⁾.

Çalışmada; aneminin tam olarak düzeltilmesi ilk kardiyovasküler olay olasılığını etkilememiştir (Grup 1 ile grup 2 karşılaştırıldığında 58'e karşı 47 olay, HR 0.78 %95 CI, 0.53-1.14, p=0.2) .Sol ventrikül kitle indeksi her iki grupta da stabil kalmıştır. Sonuçta; KBH'sı olan hastalarda aneminin erken düzeltilmesi kardiyovasküler olay riskini azaltmamıştır⁽⁹⁾.

Kendisi önemli bir mortalite ve morbidite sebebi olan anemiye ESA ile tedavi ederken tedavi ile ilgili başka faktörler önemli olabilir. Bir hormonu yüksek dozlarda vücuda vererek Hb düzeyinde sürekli aşağı ve yukarı doğru sapmalar yaratmak vücuttaki kompansezyon mekanizmalarını bozuyor olabilir. Bu bilgiler ışığında son dönemde ESA ve diğer ajanlarla anemi tedavi edildikten sonra hemoglobinde dalgalanma yaratmadan tedavi temel amaç haline gelmiştir.

2.10 ESA Tedavisi ve Hemoglobin Değişkenliği

Literatüre bakıldığında “Hemoglobin Değişkenliği” aynı anlama gelen farklı isimler almaktadır. Bazı ekoller bu durumu “Hemoglobin Döngülenmesi” veya “Hemoglobin Stabilitesi” olarak adlandırmaktadır. Hb değişkenliği hastalığın yanısıra uygulanmakta olan tedavilerin sonucu olarak ortaya çıkmasından bu yana sonuçları mortalite ve morbiditeyi etkileyen sonuçları nedeni giderek daha ciddi bir sorun olarak araştırmalara konu olmaktadır.

Ebben ve arkadaşları **152.846** hastanın geriye dönük olarak Hb değerlerini incelemişlerdir⁽⁴⁾. Hb düzey dalgalanmasına göre 6 grup belirlemişlerdir. Bunlar; sürekli düşük (<11 gr/dl), devamlı hedefte (11-12.5 gr/dl), sürekli yüksek (\geq 12.5 mg/dl), düşük hemoglobin değerlerinde düşük genlikte dalgalanma, yüksek hemoglobin değerlerinde düşük genlikte dalgalanma, yüksek genlikte dalgalanma gruplarıdır. Sonuçlar; hastaların yalnızca %10.3 ü 6 ay boyunca stabil Hb değerlerinde seyretmiştir. Buna ek olarak yalnızca %6.5 i hedef değerde kalmıştır. Sürekli düşük grup, hastaneye yatış oranlarında ve yandaş hastalık durumlarında birinci sırada kalmıştır. Yüksek dalgalanma durumu en yaygın şekildedir (%39.5). Hastaların %90 nındaki Hb düzeyleri herhangi bir zaman aralığında bir dalgalanma derecesinde yer almıştır. Sonuçları dalgalanmanın klinik komplikasyonlarla ve hizmet sağlayıcının uygulamaları ile yakından ilişkili olduğu şeklinde yorumlanmışlardır. Tablo 5’te hastaların buldukları gruplara göre hastaneye başvuru, enfeksiyon geçirme, ortalama hastanede kalış ve yandaş hastalık dağılımları karşılaştırılmıştır.

Tablo 5. Dalgalanma gruplarına göre hastaneye yatış ve yandaş hastalık oranları⁽⁴⁾

Hemoglobin	Hastane başvurusu %	Enfeksiyon %	Ortalama Hastanede Kalış /gün	Ortalama yandaş hastalık/adet
Düşük Hb	69.2	29.5	12.7	2.4
Hedef Hb	25.3	6.2	1.9	1.1
Yüksek Hb	29.8	7.4	2.2	1.2
*Değişken grup 1	51.1	17.6	6.5	1.8
**Değişken grup 2	33.5	9.3	2.8	1.3
***Değişken grup 3	54.0	17.7	6.4	1.8

* Düşük hemoglobin değerlerinde düşük genlikte dalgalanma, ** Yüksek hemoglobin değerlerinde düşük genlikte dalgalanma,

*** Yüksek genlikte dalgalanma

Benzer şekilde Gilbertson ve arkadaşlarının yaptığı diğer bir çalışmada da; **159.720 hasta** çalışmaya dahil edilmiştir⁽⁶⁾. Hb değerleri düşük (D<11 gr/dl), orta (O: 11-12.5 gr/dl) ve yüksek (Y>12.5 gr/dl) olarak ayrıştırılmıştır. Değişkenlik grupları ise; altı aylık izlem esnasında izlenen en düşük ve en yüksek değerler temelinde sınıflandırılmıştır. Bunlar sırasıyla; D-D %1.4, O-O %6, Y-Y % 2.3, D-O %18.3, O-Y %31.7, D-Y %40.2'dir.

Sonuçlar; sürekli veya geçici olarak düşük hemoglobin düzeyleri ve yüksek değişken Hb düzeyleri artmış ölüm riski ile birliktelik göstermekte olup, üç aydan fazla süre ile Hb düzeylerinin <11 gr/dl seyretmesi artmış ölüm riski ile birlikte olabilir şeklinde yorumlanmıştır⁽⁶⁾.

Ishani ve arkadaşları **29.131** hastayı dahil ettikleri bir çalışmada; hedef hemoglobin değerine(11-12 gr/dl) ulaşmanın ortalama süresini 1.3 ay (hastaların %36 sında daha uzun) olarak tespit etmişlerdir. Bu sürenin uzun olduğu hastaların ise; daha genç, diyaliz katateri kullanılan ve daha fazla hastaneye yatış ve yandaş hastalık taşıyanlar olduğu tespit edilmiştir. Hedef hemoglobin değerine erişim zamanının uzamasını takip eden yılda hastaneye yatış ve mortalite için artmış risk ile ilişkili olduğunu saptamışlardır (HR 1.15, %95 CI 1.12-1.33)⁽²⁶⁾.

Wei Y. ve arkadaşlarının yaptığı çalışmada ise; 34.963 HD hastasının dosyası incelenmiştir. Sonuçta; kalıntı standart sapmadaki (hemoglobin değişkenliği) her

1gr/dl'lik oynamanın çoklu değişkenler göz önüne alındığında ölüm oranında %33 lük bir artış meydana getirdiği saptanmıştır. Bu durum hemoglobin değişkenliğinin bağımsız olarak yüksek mortalite ile ilişkili olduğu şeklinde yorumlanmıştır⁽²⁷⁾.

Ishani ve arkadaşlarının diğer bir çalışmasında; hemodiyalize girmekte olan **54328** hasta incelenmiştir. Çalışma bitiminde; hedef değer altıda geçirilen süre (ay) uzadığı ölçüde, hastaneye yatış riskinin (*RR* 1.70, %95 CI 1.63–1.76) ve mortalitenin (*RR* 2.48, %95 CI 2.28–2.69) arttığı görülmüştür⁽²⁸⁾.

McDoughall ve arkadaşlarının yaptığı güncel çalışmaya Avusturalya'dan 56 ve İngiltere'den 154 hasta dahil edilmiştir. Hastaların idame ESA fazında olmasına dikkat edilmiştir (Hb < 9 gr/dl olanlar dışlanmış). Hedef Hb değerleri Avusturalya için ≥ 11 - ≤ 12 gr/dl, İngiltere için ≥ 11 - $\leq 12,5$ gr/dl olarak alınmıştır⁽²⁹⁾. Hb dalgalanması Hb düzeylerinin hedef değer dışında geçirdiği dönem olarak tanımlanmıştır. Hedef değer üstü yukarı, altındaki değerler aşağı dalgalanma olarak değerlendirilmiştir.

Tablo 6. Avusturalya ve İngiltere kohortlarındaki dalgalanma karşılaştırması

Dalgalanma Sayısı	Avusturalya Kohortu (n/%) (n=56)	İngiltere Kohortu (n/%) (n=154)
0	0	1 / 0,6
1	5 / 8,9	10 / 6,5
2	13/23,2	31 / 20,1
3	24 / 42,9	56 / 36,4
4	9 / 16,1	35 / 22,7
5	4 / 7,1	18 / 11,7
6	1 / 1,8	1 / 0,6
7	0	2 / 1,3
Hasta başına ortalama dalgalanma	2,68 / 1,07	3,18 / 1,21

Tablo 6'da hastaların 1 yıl içerisindeki dalgalanma sıklıkları gösterilmiştir. Hedefte kalma oranı Avusturalya kohortunda %2 ve İngiltere kohortunda %1 olarak gerçekleşmiştir. Bu çalışmada; bu durumun düzeltilebilmesine öneri olarak hastalara daha uzun ömürlü ve peptid yapıda ESA'ların uygulanması gerekliliği üzerinde durulmuştur⁽³⁰⁾.

Soffritti ve arkadaşlarının 540 hastayı dahil ettikleri çalışmada; ortalama Hb 11.3 gr/dl bulunmuştur. Ancak hastaların yalnızca %4.3'ünün hedef değerlerde kaldığı görülmüştür. Bunun için; hemoglobin durağanlığını sağlayabilecek ve kılavuzların önerdiği hedeflere ulaşılacak doğru ölçütlerin tanımlanması gerektiğini vurgulamışlardır⁽³¹⁾.

Hemoglobin dalgalanmasının yarattığı klinik ve ekonomik sonuçlar fark edildikçe, bu konuda yapılan çalışmaların sayısı artmıştır. Anemiyi tedavi ederken daha az Hb dalgalanması temel hedefdir. ESA kullanırken amaç; hemoglobini hedef aralığa getirmek ve burada kalmasını sağlamaktır.

3. GEREÇ VE YÖNTEM

Bu çalışma “Girişimsel Olmayan Klinik Araştırmalar Değerlendirme Komisyonunu’ nun “ 12.05.2010 tarihli 17-İOÇ/2010 protokol numaralı ve 2010/01-17 karar sayılı onayı ile yapılmıştır.

3.1 Hastalar

Çalışmaya İzmir’de bulunan 3 özel diyaliz merkezinde diyalize giren hastalar dahil edildi. Geriye dönük olarak 01.01.2009 ile 31.12.2009 tarihleri arasındaki verilere ulaşılmaya çalışıldı. 473 hastanın verileri incelendi ve aşağıdaki ölçütler kullanılarak hastalar çalışmaya alındı.

Bu ölçütler;

Kronik Hemodiyaliz Programında olmak (>3 aydır diyalize giriyor olmak.),

Kanser hastası olmamak ,

Kan hastalıklarına bağlı (Lösemi, MDS gibi) kansızlığı olmamak,

Aynı merkezde 12 aylık düzenli Hb değeri olması ve ESA kullanması olarak belirlendi.

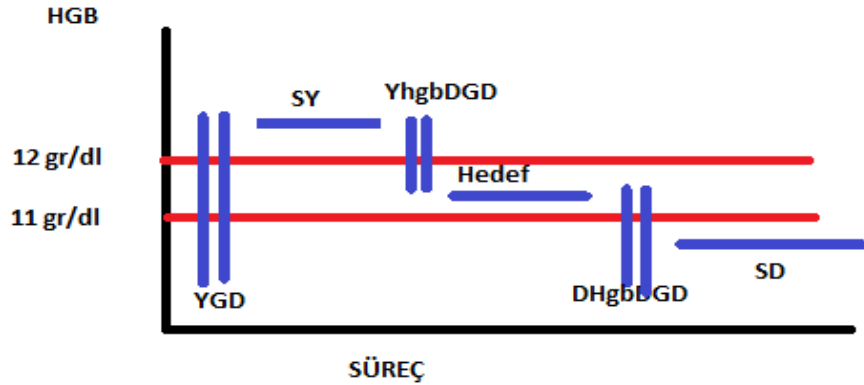
Yukarıdaki ölçütler uygulandıktan sonra toplam 114 hastanın hastanın sonuçları değerlendirmeye alındı. Verilere HD hastalarının izlemi için geliştirilen “Nefroliz” isimli bilgisayar programı aracılığı ile ulaşıldı. Alınan bilgiler hastalara verilen kodlarına göre SPSS v15 ham veri sayfasına girildi.

Hastaların cinsiyet, yaş, böbrek yetmezliği nedeni ve diyalize başlama tarihleri kaydedildi.

3.2 Tanımlamalar

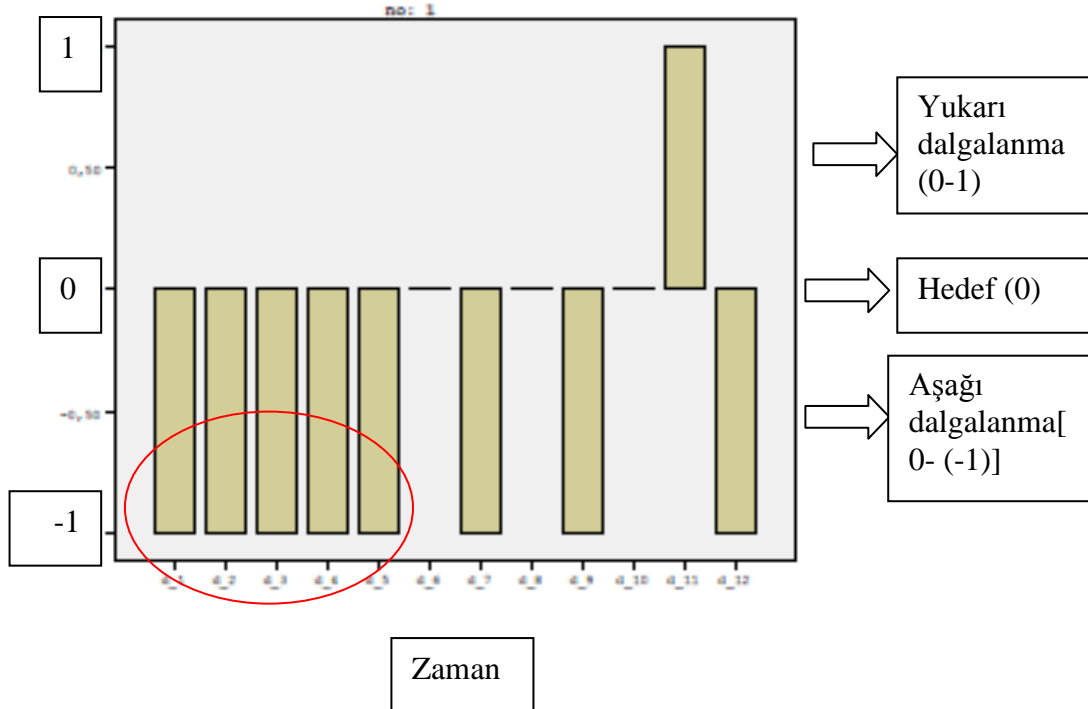
114 hastaya ait 12 aylık 1368 adet Hb değeri ile Hb dalgalanmaları tespit edildi. Hb için hedef aralığı 11-12 gr/dl olarak kabul edildi. 12 gr/dl’nin üstü “yüksek”, 11 gr/dl’nin altındaki değerler ise “düşük” olarak tanımlandı. Oniki aylık Hb değerlerinin bu aralıklarda yer alma durumuna göre dalgalanma türleri belirlendi. Alt gruplar ise; yüksek genlikte dalgalanma (YGD: Hastanın dalgalanma esnasında yüksekte düşük gruba veya tersi yer değiştirmesi), sürekli yüksek (SY) , yüksek hemoglobin düşük genlikte dalgalanma (YHbDGD: Hastanın dalgalanma esnasında yüksek gruptan hedef gruba yer değiştirmesi), hedef (H), düşük Hb düşük genlikte dalgalanma (DHbDGD: Hastanın dalgalanma esnasında düşük gruptan hedef gruba yer

değiştirmesi) ve sürekli düşük (SD) olarak tanımlandı. Tanımlamalar Şekil 4'te şematize edilmiştir.



Şekil 4. Hemoglobin dalgalanma alt grupları

Hemoglobin dalgalanma sayıları tek tek değil gruplanarak hesaplanmıştır. Hasta hedef değerinin dışında düşük veya yüksek grupta yer değiştirmeden belirli bir süre kalıyorsa, bu süre bir dalgalanma olarak hesaplanmıştır. Örnek olarak aşağıdaki grafikte hasta 5 kez dalgalanmış kabul edilmiştir. Daire içinde gösterilen <11 gr/dl alanında hasta 5 ay geçirmiştir ancak aynı alanda (düşük düzey) kaldığı için bir dalgalanma olarak sayılmıştır. Şekil 5'te hasta örneği gösterilmiştir.



Şekil 5. Hemoglobin dalgalanmasının bir hastada örnek gösterimi

Ayrıca hastalara demir tedavisinin uygulanıp uygulanmadığı incelendi. Üç aylık ara ile bakılmış olan Ferritin değerleri tespit edildi. Her hasta için aylık toplam ESA miktarı ve doz değişim sıklığı hesaplandı.

3.3 İstatistiksel Analiz

İstatistiksel analizlerin tamamı SPSSv15 (Statistical Package for the Social Sciences) programı kullanılarak yapıldı.

Hemoglobin değerlerindeki aşağı, yukarı ve toplam dalgalanma sayıları yalnızca tam sayı değeri alabilen kesikli değişkenler olduğu için kategorik (ordinal) olarak kabul edilerek ferritin değerleri, hemoglobin değerleri, ESA dozları ve ESA doz değişim sıklıkları ile aralarındaki korelasyonu araştırmak için Spearman bağıntı analizi kullanıldı. Bağıntı katsayısı 'r' ile gösterildi.

Hastaların ESA doz değişimleri; oniki aylık süreçte ESA verilen ve herhangi bir ayda en az bir kez olmak koşuluyla farklı ESA dozu uygulananlarda hesaplandı. Bulunan doz değişim sayılarının dağılımı Kolmogorov-Smirnov ve Shapiro-Wilk testlerine göre Gaussian dağılımda olmadıkları için aşağı, yukarı, tüm dalgalanma sayıları ve hemoglobin ortalamaları ile arasındaki bağıntı Spearman korelasyon analizi ile incelendi. Bu bağıntılar için $p < 0.05$ anlamlı kabul edildi.

Ferritin, Hb ortalamaları Gaussian dağılım gösterdikleri için aralarındaki ilişkiler Pearson korelasyon analizi ile incelendi. Bağıntı katsayısı 'r' ile gösterildi.

Bulunan anlamlı ilişkiler yaş ve cinsiyete göre uyarlanarak doğrusal regresyon analizi uygulandı. Burada $p < 0.05$ anlamlı kabul edildi.

4.SONUÇLAR

4.1 Hastaların Demografik ve Klinik Özellikleri

Çalışmaya dahil edilen 114 hastanın 59'unun erkek (%51.8), 55'inin (%48.2) kadın olduğu tespit edildi.

114 hastanın yaş ortalaması 63.2 ± 13.3 yıl (en düşük: 25 yıl, en yüksek: 89 yıl) ve ortalama hastalık yaşları 30.5 ± 36.1 ay (en düşük: 3 ay, en yüksek: 278 ay) olarak saptandı.

Hastalarda Kronik Böbrek Hastalığına neden olan birincil hastalıklara bakıldığında; Diyabet (Tip 1 ve 2) %36.8 (n=42) ve Hipertansiyon %33.3 (n=38) olarak bulundu. Diğer nedenler tablo 7'de sıralanmıştır.

Tablo 7. Kronik Böbrek Hastalığı'nın birincil nedeni ve hasta dağılımları

Birincil KBH Nedeni	Hasta Sayısı (n)	Hasta Yüzdesi(%)
DM	42	36,8
HT	38	33,3
İdiyopatik	13	11,4
Nefritler	8	7
PKBH	5	4,3
Piyelonefrit	2	1,8
Böbreğin Kaybı	2	1,8
Amiloidoz	2	1,8
Renovasküler Hastalık	1	0,9
Obstrüktif Nefropati	1	0,9
Toplam	114	100

4.2 Demir Sağaltımı

Hastaların geriye dönük oniki aylık dönemin herhangi bir diliminde iv demir tedavisi alıp almadıklarına bakıldığında; 114 hastadan 112'sinin(%98,2) bu sağaltımı aldığı, 2 (%1.8) hastanın ise almadığı görüldü.

4.3 Hemoglobın Ortalamaları

Hastaların birinci altı ay, ikinci altı ay ve oniki aylık Hb ortalamaları tablo 8'de gösterilmiştir.

Tablo 8. Hemogloblin ortalamaları

	İlk Altı Ay	İkinci Altı Ay	Oniki Aylık
Hasta sayısı(n)	114	114	114
Ortalama (Ort.) (gr/dl)	10,9±0,87	11,2±0,93	11,1±0,86
En düşük (gr/dl)	8,8	9	9
En yüksek (gr/dl)	14,6	14,3	14,5

4.4 Hemogloblin Dalgalanmaları

Hastaların 12 aylık süreçteki dalgalanmalarına bakıldığında 114 hastanın ortalama 2.9±1.5 kez dalgalandığı görüldü. En fazla dalgalanma sayısı 7, en az dalgalanma sayısı 0 olarak belirlendi (Tablo 9).

Tablo 9. Hemogloblin dalgalanma ortalamaları

	Sayı(n)	Ort.(defa)	En Düşük	En Yüksek
Tüm Dalgalanmalar	114	2.9 ± 1.5	0	7

Tüm dalgalanmalar incelendiğinde; hiç dalgalanma göstermeyen (sürekli çalışma başlangıcındaki aralıkta kalan) hasta oranı %2 (n=2) ve 7 dalgalanma gösteren hasta oranı %1,8 (n=2) olarak belirlendi. Diğer dalgalanma dağılımları tablo 10'da gösterilmiştir.

Tablo 10. Oniki aylık hemoglobin dalgalanma sayıları ve hasta oranları

Dalgalanma Sayısı (n)	Hasta Sayısı (n)	Yüzde (%)
0	2	1,8
1	18	15,8
2	30	26,3
3	26	22,8
4	17	14,9
5	14	12,3
6	5	4,3
7	2	1,8
Toplam	114	100

Dalgalanma miktarları ayrıca aşağı dalgalanma gösterenler (Hb<11 gr/dl) ve yukarı dalgalanma gösterenler (>12 gr/dl) olarak iki şekilde gruplandı.

Aşağı dalgalanmalar incelendiğinde; 17 hastanın hiç aşağı yönde dalgalanmadığı ve 2 hastanın (%1,8) 5 defa aşağı dalgalanma gösterdiği belirlendi. Diğer aşağı dalgalanma dağılımları tablo 11’de gösterilmiştir.

Tablo 11. Hemoglobin değerlerindeki aşağı dalgalanma

Dalgalanma Sayısı (n)	Hasta Sayısı (n)	Yüzde (%)
0	17	14,9
1	25	21,9
2	33	28,9
3	31	27,2
4	6	5,3
5	2	1,8
Toplam	114	100

Yukarı dalgalanmalar incelendiğinde; 49 hastanın hiç yukarı yönde dalgalanmadığı ve 2 hastanın (%1,8) 5 defa yukarı yönde dalgalanma gösterdiği belirlendi. Diğer yukarı dalgalanma dağılımları tablo 12’de gösterilmiştir.

Tablo 12. Hemogloblin değerlerindeki yukarı dalgalanma

Dalgalanma Sayısı (n)	Hasta Sayısı (n)	Yüzde (%)
0	49	43
1	25	21,9
2	27	23,7
3	11	9,6
4	2	1,8
Toplam	114	100

Hastaların dalgalanma sonucunda kaldıkları grupta; dalgalanma başına geçirdikleri süre ay olarak ve dalgalanma (11-12 gr/dl) başına hedeften ne kadar saptıkları (dalgalanma başına genlik) g/dl olarak hesaplandı.

Tablo 13'te hastaların kaldıkları dilimde Hb dalgalanması başına geçirdikleri sürelerin ortalamaları görülmektedir.

Tablo 13. Dalgalanma başına geçen ortalama süre

	Aşağı Dalgalanma	Yukarı Dalgalanma
Dalgalanma başına geçen süre (ay)	2,31 ± 1,77	2,12 ± 2,08

Hemogloblin miktarlarındaki toplam değişim (dalgalanma başına genlik) aşağı dalgalanma gösteren hasta grubunda 97 hastada ort 0,9 gr/dl ±0,44 (en düşük 2,11- en yüksek 0,1 gr/dl), yukarı dalgalanma gösteren hasta grubunda ort. 0,6 gr/dl ± 0,44 (en düşük 0,1- en yüksek 2,5 gr/dl) genlikler tespit edildi.

Hastaların (yöntem ve gereçte belirlenmiş olan) gruplardan ve zaman dilimlerinden hangisine dahil olduğu bulunarak dalgalanmalarına göre gruplandı.

İlk altı ayda 114 hasta incelendiğinde; 28 hastanın (%24,6) sürekli yüksek genlikte dalgalanma gösterdiği ve 5 hastanın (%4,3) hedefte kaldığı görüldü. Diğer gruplar tablo 14'te gösterilmiştir.

Tablo 14. Hemoglobin dalgalanma gruplarının ilk altı aydaki dağılımı

Hastanın Grubu	Sayı (n)	Yüzde (n)
Yüksek Genlik	28	24,6
Yüksek	2	1,8
Yüksek Hb, düşük genlik	15	13,2
Hedef	5	4,3
Düşük Hb, düşük genlik	56	49,1
Düşük	8	7
Toplam	114	100

İkinci altı ayda; 35 hastanın (%30,7) sürekli yüksek genlikte dalgalanma gösterdiği ve 11 hastanın (%9,6) hedefte kaldığı görüldü. Diğer gruplar tablo 15'te gösterilmiştir.

Tablo 15. Hemoglobin dalgalanma gruplarının ikinci altı aydaki dağılımı

Hastanın Grubu	Sayı (n)	Yüzde (n)
YG	35	30,7
Yüksek	7	6,1
Yüksek Hb, düşük genlik	20	17,5
Hedef	11	9,6
Düşük Hb, düşük genlik	39	34,2
Düşük	2	1,8
Toplam	114	100

12 aylık toplam veriye bakıldığında; 50 hastanın (%43,9) sürekli yüksek genlikte dalgalanma gösterdiği ve **yalnızca 2 hastanın (%1,8) hedefte kaldığı** görüldü. Diğer gruplar tablo 16'da gösterilmiştir.

Tablo 16. Toplam oniki aylık hemoglobin dalgalanma gruplarının dağılımı

Hastanın Grubu	Sayı (n)	Yüzde (n)
YG	50	43,9
Yüksek	1	0,9
Yüksek Hb, düşük genlik	14	12,3
Hedef	2	1,8
Düşük Hb, düşük genlik	45	39,5
Düşük	2	1,8
Toplam	114	100

4.5 Ferritin

Hastaların ferritin ortalamaları tablo 17’de gösterilmiştir.

Tablo 17. Ferritin ortalamaları

	İlk altı ay	İkinci altı ay	Oniki aylık
Hasta Sayısı (n)	114	94	114
Ort. (µg/ml)	887,5±442,6	961,8±482,1	923,5±443,6
En Düşük (µg/ml)	53,5	15,5	34,7
En Yüksek (µg/ml)	2303,5	2478,6	2089,25

4.6 ESA Kullanımları

Hastaların ESA kullanımları diğer verilere benzer şekilde ilk altı aylık, ikinci altı aylık ve oniki aylık olmak üzere 3 dönemde incelendi. Hastaların ESA kullanım miktar ve ortalamaları Tablo 18’de verilmiştir.

Tablo 18. ESA kullanım miktarları ve ortalamaları

	İlk altı ay	İkinci altı ay	Oniki aylık
Hasta Sayısı (n)	91	89	94
Ort. (IU)	16831,3±10832,1	14980,5±11487,1	15817,6±10023,7
En Düşük (IU)	4000	2000	4400
En Yüksek (IU)	74500	76000	75181

4.7 Hemogloblin Dalgalanması ve ESA Kullanım Miktarları

Hastaların kullandığı ortalama ESA miktarları dalgalanma sıklıkları ile Tablo 19'da eşleştirildi. Buna göre; Hb değeri hiç dalgalanma göstermeyen bir hastada aylık ESA ortalaması 7800 IU bulundu. Buna karşın; Hb değeri 6 kez dalgalanma gösteren 5 hastanın aylık ESA ortalaması $18291,9 \pm 5521,3$ IU olarak tespit edildi. En yüksek sayıda dalgalanma gösteren 2 hastanın ise ortalamasının $12173,6 \pm 68,7$ olduğu görüldü.

Tablo 19. Dalgalanma sayıları ve ESA kullanım miktarlarının eşleştirilmesi

Tüm dalgalanmalar	Hasta sayısı(n)	Ortalama Aylık ESA (IU)	En Düşük(IU)	En Yüksek(IU)
0	1	7800	7800	7800
1	11	$12185,1 \pm 9934,5$	4500	33285,7
2	24	$12685,7 \pm 7829,3$	4400	32636,3
3	22	$18527,1 \pm 13984,1$	6000	75181,8
4	15	$16111,8 \pm 8018,3$	6000	33777,7
5	14	$18291,9 \pm 5521,3$	7666,6	27545,4
6	5	$22172,1 \pm 12474,85$	10500	43090,9
7	2	$12173,6 \pm 68,7$	12125	12222
Toplam	94	$15817,6 \pm 10023,7$	4400	75181,8

4.8 ESA Doz Değişim Sıklıkları

Hastaların ortalama ESA doz değişimleri incelendiğinde ESA kullanmakta olan 94 hastanın 93 ünün tedavisinde herhangi bir zaman diliminde doz değişimi olduğu tespit edildi. Buna göre hastaların doz değişimlerinin ortanca değeri 6 olarak saptandı (En düşük: 1, en yüksek: 11). Hasta sayılarına göre doz değişim miktarları Tablo 20'de belirtilmiştir.

Tablo 20. ESA Doz değişim sıklığı ölçütleri

	Hasta Sayısı (n)	Ortanca	En Düşük	En Yüksek
Doz Değişim Sıklığı	93	6,00	1,00	11,00

Hastaların ESA doz değişim sıklıkları tablo 21’de gösterilmiştir. Bir ile onbir arasında gerçekleşen doz değişim sıklıklarının ağırlıklı dağılımı altı-sekiz aralığında yoğunlaştı.

Tablo 21. ESA doz değişimleri ve hasta dağılımı

Doz Değişim Sayısı(n)	Hasta Sayısı (n)	Yüzde (%)
1	3	3,2
2	6	6,5
3	8	8,6
4	8	8,6
5	9	9,7
6	15	16,1
7	12	12,9
8	15	16,1
9	6	6,5
10	9	9,7
11	2	2,2
Toplam	93	100

4.9 Aşağı Dalgalanma İle Oniki Aylık ESA ve Ferritin Ortalamaları Arasındaki İlişki

Aşağı dalgalanma ile ESA dozunun ve ferritin arasında ilişkili olduğunu ($p':0.02$) tespit ettik, ancak yaş ve cinsiyete göre uyarlandığında ferritin ile aşağı dalgalanma arasında anlamlı ilişki olmadığını gördük (Tablo 22).

Tablo 22. Aşağı dalgalanma ile oniki aylık ESA ve ferritin ortalamaları arasındaki ilişki

	ESA Ort.	Ferritin Ort.
Hasta Sayısı(n)	94	114
Aşağı Dalgalanma	*r:0.373 **p:0.00 ***p':0.02	*r:0.242 **p:0.01 ***p':0.74

*r: Spearman Korelasyon Katsayısı

**p: İki yönlü olarak korelasyon 0.05 düzeyinde anlamlı kabul edilmiştir.

***p': Yaş ve cinsiyete göre uyarlanmış p değeridir.

4.10 Tüm Dalgalanma Sıklıkları İle Oniki Aylık ESA ve Hastalık Yaşı Ortalamaları Arasındaki İlişki

Hastalık yaşı arttıkça dalgalanma sıklığının azaldığı (p':0.02) ve ESA dozu arttıkça dalgalanma sıklığının da arttığı tespit edildi (p':0.00). Tablo 23'te analiz sonucu gösterilmektedir.

Tablo 23. Tüm dalgalanma sıklıkları ile oniki aylık ESA ve hastalık yaşı ortalamaları arasındaki ilişki

	ESA Ort.	Hastalık Yaşı (Ay)
Hasta Sayısı(n)	94	114
Tüm Dalgalanmalar	*r:0.358 **p:0.00 ***p':0.00	*r:-0.192 **p:0.041 ***p':0.02

*r: Spearman Korelasyon Katsayısı

**p: İki yönlü olarak korelasyon 0.05 düzeyinde anlamlı kabul edilmiştir.

***p': Yaş ve cinsiyete göre uyarlanmış p değeridir.

4.11 Hemoglobin ile ESA Ortalamaları Arasındaki İlişki

Hb ve ESA dozu arasında yaşa ve cinsiyete göre uyarlandığında anlamlı negatif ilişki saptandı. Hb arttıkça ESA dozu azalmaktaydı (p':0.002). Tablo 24'te analiz sonucu gösterilmektedir.

Tablo 24. Hemoglobin ile ESA ortalamaları arasındaki ilişki

	ESA Ort.
Hasta Sayısı (n)	94
Hb Ort.	* r:-0.329 ** p:0.001 *** p':0.002

* r: Spearman Korelasyon Katsayısı

** p: İki yönlü olarak korelasyon 0.05 düzeyinde anlamlıdır.

*** p': Yaş ve cinsiyet etkisinden arındırılmış p değeridir.

4.12 Ferritin İle Hemoglobin Ortalamaları Arasındaki İlişki

Ferritin ile Hemoglobin ortalamaları arasında yaşa ve cinsiyete göre uyarlandığında anlamlı negatif ilişki saptandı (p':0.004). Hb arttıkça ferritin azalmaktaydı. Tablo 25'te analiz sonucu gösterilmektedir.

Tablo 25. Ferritin ile hemoglobin ortalamaları arasındaki ilişki

	Hb Ort.
Hasta Sayısı (n)	114
Ferritin Ort.	* r:-0.349 ** p:0.000 *** p':0.004

* r: Pearson Korelasyon Katsayısı

** p: İki yönlü olarak korelasyon 0.05 düzeyinde anlamlıdır.

*** p': Yaş ve cinsiyet etkisinden arındırılmış p değeridir.

4.13 ESA Doz Değişim Sıklığı İle Aşağı Dalgalanma ve Hemoglobin Ortalaması Arasındaki İlişki

Çalışmaya konu olan tarihler arasında herhangi bir zamanda bir önceki aya göre doz değişimi yapılmış olan hastaların (n=93) öncelikle ilgili değişkenlerle korelasyonuna bakılmış ve sonrasında doğrusal regresyonla yaş cinsiyete göre uyarlama yapılarak anlamlılıkları modelde test edilmiştir (Tablo 26).

Tablo 26. ESA doz değişim sıklığı ile aşağı dalgalanma ve hemoglobin ortalaması arasındaki ilişki

	Aşağı Dalgalanma(n)	Hb Ort.
Hasta Sayısı(n)	93	93
Eritropoetin Doz Değişim Sıklığı (n)	* r:0.310 ** p:0.002 *** p':0.042	* r:-0.296 ** p:0.004 *** p':0.023

* r: Spearman Korelasyon Katsayısı

** p: İki yönlü olarak korelasyon 0.05 düzeyinde anlamlıdır.

*** p': Yaş ve cinsiyet etkisinden arındırılmış p değeridir.

5.TARTIŞMA

KBH hastalarında anemi ile morbidite ve mortalite arasında doğrusal ilişki vardır. KBH' ya bağlı anemi tedavisinde ESA' lar yaygın olarak kullanılmaktadır. ESA tedavisi ile hemoglobin düzeyini fizyolojik sınırlara çekmeye yönelik yapılan çalışmalarda belli hemoglobin değerinin üstüne çıkmanın mortaliteyi artırdığı görülmüştür^(4,10). ESA tedavisi ile yaratılan hemoglobin dalgalanması bu olumsuz sonuçtan sorumlu faktörlerden birisi olarak görülmektedir^(24,26,30,32,33).

Hemoglobin değişkenliği bugüne kadar birçok yayınlara desteklenmiş, hastaların sağkalımına olumsuz etkileri olduğu gösterilmiş bir durumdur^(4,6,7,21,22,23).

Bu çalışma ile ülkemizde ilk defa hemodiyaliz sağaltımı almakta olan hastalarda hemoglobin değişkenliği araştırılmıştır.

Bizim hasta grubumuzda elde ettiğimiz sonuçlar McDoughall ve arkadaşlarının çalışmasındaki sonuçlar ile karşılaştırıldığında; her iki çalışmada da ağırlıklı olarak ortalama Hb dalgalanma sıklığının iki ve üç düzeyinde olduğu görülmektedir⁽²⁴⁾. Bu açıdan bakıldığında hiç dalgalanma göstermeyen hasta oranı McDoughall ve arkadaşlarının çalışmasında % 0.6 iken, bizim çalışmamızda %1.8'dir.

Alt grup analizlerine bakıldığında; hedefte kalma (Hb:11-12gr/dl) oranı aynı çalışmada ortalama %1,5 olarak bulunmuştur. Bizim çalışmamızda da benzer şekilde hedefte kalan hasta oranı %1.8 olarak saptanmıştır. Bu oranlar; hemoglobin değişkenliğinin yalnızca bizim hasta grubumuzda değil, diğer ülkelerdeki özellikleri örtüşen hasta gruplarında da ciddi bir sorun olduğunu göstermektedir.

Çalışmamızda; hemoglobin dalgalanmasına yol açan en önemli etmenlerin ESA kullanım dozları ve bu dozlarda yapılan değişiklik sıklıklarının olabileceği gösterilmiştir. Fishbane ve Berns 'ESA ile tedavi edilen hemodiyaliz hastalarında hemoglobin döngülenmesi' isimli çalışmada ESA dozunun %80 oranında Hb sıçramaları ile ilişkili olduğunu vurgulamışlardır⁽³²⁾. Bu çalışmada doz değişim sıklığı ortalama yıllık 6.1 olarak bulunmuştur. Biz de çalışmamızda ortalama yılda 6 kez ESA doz değişimi olduğunu saptadık. Bu açıdan bakıldığında; ESA tedavisine başlanması ve sonlandırılması konusunda Geri Ödeme Kurumlarının koyduğu kurallar kadar tedaviyi yönlendiren hekimlerin alışkanlıkları da bu doz değişiminde etkilidir.

Berns ve arkadaşlarının “ESA ile tedavi edilen hemodiyaliz hastalarında hemoglobin değışkenliği” çalışmasında yüksek serum ferritin düzeyleri ile Hb dalgalanması arasında güçlü ilişki tespit etmelerine karşın; biz çalışmamızda yaşa ve cinsiyete göre uyarlandığında ferritin ile dalgalanma arasında anlamlı ilişki saptamadık ⁽³³⁾. Bu durum; hastalarımıza uygulanan demir tedavisinin zaman zaman protokole uygun olmayan şekilde yapılmasından kaynaklanıyor olabilir.

Hemoglobin dalgalanması hastalığın doğası dışında tedavi yaklaşımları ile ilişkili görülmektedir. Bu tedavilerden en önemlisi ESA tedavisidir. Olasılıkla bunu etkileyen yandaş sorunlar; “a) Hedef aralığının dar olması(11-12 gr/dl), b) ESA doz ayarlamaları, c) Bireysel ESA yanıtının farklılığı, d) Kısa yarı-ömürlü ESA kullanımı, e) ESA uygulama planlanması için tek Hb lm değerinin kullanılması” olabilir.

Ülkemizde uygulanmakta olan **Sağlık Uygulama Tebliğinin 6.2.9 A-1⁽⁵⁾ maddesine** göre ESA uygulanabilmesi için; TSAT≥%20 ve/veya ferritin≥100 g/L olduğunda, Hb değerı 10 gr/dl altında ise; tedaviye başlanır. Bu uygulamadaki esaslara göre; Hb değerı 11 gr/dl'ye ulaşıncaya kadar başlangıç dozunda tedaviye devam edilir. Hemoglobin değerı 11-12 gr/dl arasında tutabilmek için idame dozda tedaviye devam edilir. Hemoglobin değerı 12 gr/dl'yi aşınca tedavi kesilir. Böylesi dar aralıklarla ESA tedavisini yönetmek alışmamızdaki Hb dalgalanmasının en önemli sebeplerinden biri gibi görünmektedir. Daha büyük hasta grupları ile yapılacak çalışmalarla elde edilecek sonuçlarla daha az Hb dalglanması yaratacak kuralların konulması mümkün olabilir. Bizim alışmamızdaki hasta sayısı ile Türkiye geneli için değerlendirme yapmak mümkün olmasa da bu sürecin başlatılmasında önemli bir adım olabilir.

Çalışmamızdaki yaş ve cinsiyete göre uyarlanmış^(p) veriye dayanarak; dalgalanma sıklıklarının ESA dozu ile yakından ilişkili olduğunu söylenebilir (r:0.358, p:0.000, p': 0.000). Uygulanan ESA dozu arttıkça hemoglobin dalgalanma sıklığı da artmaktadır. Bunun nedeninin; oldukça düşük Hgb düzeylerinde ESA tedavisine başlanması olduğunu varsayımsal olarak düşünmekteyiz. Benzer şekilde ESA doz değerim sıklığı ile dalgalanma arasında saptadığımız benzer ilişki (r:0.310, p:0.002, p': 0.042) ile ilgili yorumumuz da; hastalara eşit dozlarda ve düşük miktarlarda ESA uygulanamamasının bu duruma yol açabileceği yönündedir.

ESA uygulamasına bağlı olarak ortaya çıkan serum EPO düzeyindeki dalgalanmalar teorik olarak eritropoezin etkinliğini azaltıyor olabilir ve erken dönemde eritrositlerin neositolizine neden olabilir⁽³⁵⁾. Dolayısı ile daha uzun yarı ömürlü ESA'lar serumdaki EPO dalgalanmalarını azaltabilir ve daha az neositolize neden olabilirler.

Tüm dalgalanma sıklığının hastalık yaşı ile negatif ilişki gösterdiğini çalışmamızda belirledik. Bunun; hekim uygulama pratiği ile ilişkili olabileceğini ve hasta profili ile ilgili farkındalığın artmasına bağlı olduğu kanısına vardık.

Çalışmamızda aşağı dalgalanma gösteren hastaların sayı olarak daha fazla olduklarını (33 hasta 2 kez, 31 hasta 3 kez dalgalanmış) ve bu konumda daha uzun süre ile (ortalama 2.31 ± 1.77 ay) kaldıklarını tespit ettik. Literatürdeki veriler işığında; aşağı dalgalanma ve burada geçirilen sürenin uzamasının sağkalıma olumsuz etkileri olduğu gösterildiği için, bu durumun hastalarımızın süreç içindeki muhtemel mortalitelerine katkıda bulunabileceğini düşünmekteyiz⁽³⁴⁾.

Ferritin ile Hb ortalamaları arasında yaşa ve cinsiyete göre uyarlandığında anlamlı negatif ilişki saptandı ($p':0.004$). Hb arttıa ferritin azalmaktaydı. Bu durumu beklendiği üzere; ESA kullanımı ile Hb yükselirken demirin ve depo demirin göstergesi olan ferritinin tüketiliyor olmasına bağladık.

Çalışmamızın hasta sayısının azlığı, retrospektif olması, yaş, cinsiyet dağılımının homojen olmaması ve örneklem küçüklüğüne bağlı sağkalım analizinin yapılamaması gibi kısıtlılıkları nedeni ile yaptığımız çıkarımlar hipotez üretmekle sınırlıdır.

6.SONUÇ VE ÖNERİ

Hemoglobin değişkenliği özellikle böbrek yerine koyma tedavisi esnasında ortaya çıkan ancak bundan önce yapılan tedavilere ikincil de oluşabilen ve hastaya göre farklılık gösteren önemli bir durumdur. Biz çalışmamızla örnekleminizde varolduğunu gösterdiğimiz bu ciddi ve çok yönlü sorunun dikkate alınmasına yönelik olarak bir adım attığımızı düşünürüz. Hemoglobin değişkenliğinin mortalite ve morbiditeye olan yansınamayacak olumsuz katkısı göz önüne alındığında, ülkemizde bu sorunun genel prensiplerinin, ölçütlerinin ve düzeltilmesine yönelik yaklaşımların tartışılması gerektiği düşüncesindeyiz. Yapılacak ileriye dönük, randomize kontrollü ve yüksek hasta sayılı araştırmalarla bu dinamiklerin belirlenmesinin bilimsel ve sosyal açıdan bir gereklilik olduğu fikrini taşıyoruz.

Sorunun çözümü çok boyutlu olmasına karşın; bazı temel noktalardaki değişim veya esnekliklerin faydalı olabileceği görüşüdeyiz. Bu değişimlerden bazılarının; ilgili hekimlerin konu hakkındaki farkındalığının artırılması ve Sosyal Güvenlik Kurumunun geri ödeme koşullarının güncel bilimsel verilere göre yeniden gözden geçirilmesi olabileceği kanaatindeyiz.

7.KAYNAKLAR

1. Türk Nefroloji Derneğinin Türkiye’de Kronik Böbrek Hastalığı Çalışmasının (CREDIT) yayımlanmamış verileri, Prof.Dr.Gültekin Süleymanlar’ ın izniyle.
2. Türk Nefroloji Derneği 2008 yılı sonu kayıt sistemi raporu, www.tsn.org.tr
3. Grassman et al. ESRD patients in 2004: Global overview of patient numbers, treatment modalities and associated trends. *Nephrol Dial Transplant* 2005; 20: 2587–2593
4. James P. Ebben, David T. Gilbertson, Hemoglobin Level Variability: Associations with Comorbidity, Intercurrent Events, and Hospitalizations *Clin J Am Soc Nephrol* 2006;1: 1205–1210.
5. Yang W. et al. Hemoglobin Variability and Mortality in ESRD *J Am Soc Nephrol* 2007;18: 3164–3170
6. David T. Gilbertson et al. Hemoglobin Level Variability: Associations with Mortality. *Clin J Am Soc Nephrol* 2008;3: 133–138,
7. NKF-K/DOQI Clinical Practice Guidelines and Clinical practice recommendations for anemia in chronic kidney disease: *American Journal of Kidney Diseases*, 2006 May Vol 47, No 5, Suppl 3
8. T.C. Sağlık Bakanlığı Sağlık Uygulama Talimatı Resmi Gazete 25.03.2010
9. Ajay K. Singh et al. Correction of Anemia with Epoetin Alfa in Chronic Kidney Disease (CHOIR) *N engl j med* 355;20, 2006
10. Locatelli et al. Normalization of Hemoglobin Level in Patients with Chronic Kidney Disease and Anemia(CREATE) *N Engl J Med* 2006;355:2071-84
11. Feehally J. Mosby-Elsevier, *Comprehensive Clinical Nephrology*, 3rd Edition, 2007, Ch. 72, p853-860
12. NKF-K/DOQI Clinical Practice Guidelines and Clinical practice recommendations *Am j kidney dis* 2002;39:(Suppl 1):S1-s266
13. Coresh J, Wei GL, McQuillan G, et al: Prevalence of high blood pressure and elevated serum creatinine level in the United States: Findings from the

- third National Health in the United States Survey, 1988-1994. Arch Intern Med 2001;161:1207-1216
14. Harrison Textbook of Internal Medicine 17th Edition Ch. 274 p1762-1763
 15. Morbidity and mortality of renal dialysis: an NIH consensus conference statement. Consensus Development Conference Panel. Ann Intern Med 1994; 12:62
 16. Held PJ et al. The dose of hemodialysis and patient mortality, Kidney Int 1996 August;50(2):550-6
 17. www.uptodateonline.com ,Topic: Kt/V and the adequacy of hemodialysis
 18. World Health Organization (WHO). Nutritional Anaemias: Report of a WHO Scientific Group. Geneva, Switzerland: World Health Organization, 1968
 19. Kazmi Wh; Kausz at; Khan S; Abichandani R; Ruthazer R; Obrador Gt; Pereira Bj Anemia: An early complication of chronic renal insufficiency. Am J Kidney Dis 2001 Oct;38(4):803-12.
 20. De Nicola L. et al. Global approach to cardiovascular risk in chronic kidney disease: reality and opportunities for intervention. Kidney Int. 2006 Feb ,69:p.538-545.
 21. Warnecke C, Zaborowska Z et al. Differentiating the functional role of hypoxia-inducible factor (HIF)-1alpha and HIF-2alpha (EPAS-1) by the use of RNA interference: erythropoietin is a HIF-2alpha target gene in Hep3B and Kelly cells, FASEB J. 2004 Sep;18(12):1462-4.
 22. Scortegagna M, Morris MA et al. The HIF family member EPAS1/HIF-2alpha is required for normal hematopoiesis in mice, Blood. 2003 Sep 1;102(5):1634-40.
 23. NKF-K/DOQI Clinical practice guidelines and clinical practice recommendations for anemia in chronic kidney disease: 2007 update of hemoglobin target. Am J Kidney Dis 2007; 50:474.
 24. Besarab A. et al. The effects of normal as compared with low hematocrit values in patients with cardiac disease who are receiving hemodialysis and epoetin. N Engl J Med August 27 1998, Vol 339;9 : pp 585-590.

25. Pfeffer MA. et al. A Trial of darbepoetin alfa in type 2 diabetes and chronic kidney disease *N Engl J Med* November 19;2009 361;21 p2019-2032.
26. Ishani A. et al. Time to target haemoglobin concentration (11 g/dl)--risk of hospitalization and mortality among incident dialysis patients. *Nephrol Dial Transplant*. 2007 Aug;22(8):2247-55. Epub 2007 Jun 27.
27. Wei Y. et al. Hemoglobin variability and mortality in ESRD *J Am Soc Nephrol* 18: 3164–3170, 2007. doi: 10.1681/ASN.2007010058.
28. Ishani A. et al. Association between number of months below K/DOQI haemoglobin target and risk of hospitalization and death. *Nephrol Dial Transplant* (2008) 23: 1682–1689.
29. Locatelli F et al. Revised European best practice guidelines for the management of anaemia in patients with chronic renal failure. *Nephrol Dial Transplant* 2004;19(Suppl 2):ii1-4
30. McDougall IC. et al. Haemoglobin fluctuations in patients on haemodialysis treated with ESAs: clinical observations from two centres *Current Medical Research & Opinion* Vol. 25, No. 12, 2009, 2971–2976.
31. Soffritti et al. Maintaining over time clinical performance targets on anaemia correction in unselected population on chronic dialysis at 20 Italian centres. Data from a retrospective study for a Clinical Audit. *BMC Nephrology* 2009, 10:33.
32. Fishbane S. and Berns JS. Hemoglobin cycling in hemodialysis patients treated with recombinant human erythropoietin. *Kidney International*, Vol. 68 (2005), pp. 1337–1343.
33. Berns JS et al. Hemoglobin variability in epoetin-treated hemodialysis patients. *Kidney Int* 2003;64:1514-21.
34. Ofsthun NJ et al. The association of mortality and hospitalization with hemoglobin and missed dialysis treatments in ESRD patients with and without cardiac comorbidities. *Nephrol Dial Transplant* 2005;20(Suppl 5):v268.
35. Fishbane S. Recombinant human erythropoietin: Has treatment reached its full potential? *Semin Dial* 2006;19:1-4.