TÜRKİYE CUMHURİYETİ
ANKARA ÜNİVERSİTESİ
TIP FAKÜLTESİ

HEMODİYALİZ HASTALARINDA DEMİR DOZU DEĞİŞİKLİKLERİNİN ANEMİ TEDAVİSİNE ETKİSİ

Uz. Dr. Reyhan Calayoğlu

NEFROLOJİ BİLİM DALI
TIPTA YANDAL UZMANLIK TEZİ

Tez Danışmanı

Prof. Dr. Şehsuvar Ertürk

ANKARA

2011

TEŞEKKÜR

Ankara Üniversitesi Nefroloji Bilim Dalı'ndaki eğitimim süresince yetişmemde emeği geçen ve tez çalışmamın yürüyebilmesi için her türlü kolaylığı gösteren Nefroloji Bilim Dalı Başkanı Prof. Dr. Neval Duman, değerli öğretim üyelerimiz Prof. Dr. Bülent Erbay, Prof Dr. Oktay Karatan, Prof. Dr. Kenan Ateş, Prof. Dr. Gökhan Nergizoğlu, Prof. Dr. Kenan Keven, Doç. Dr. Şule Şengül'e, tez çalışmasının oluşmasında ve yürütülmesinde her türlü desteği gösteren ve deneyimlerini esirgemeyen çok değerli danışman hocam Prof. Dr. Şehsuvar Ertürk'e, tezimle ilgili tedavinin düzenlenmesi sırasında emeği geçen Doç. Dr. Sim Kutlay'a ve Uz. Dr. Pınar Mescigil'e, hastaların tedavisinin yürütülmesinde emeği geçen tüm Hemodiyaliz Ünitesi hemşirelerine, çalışmaya katılmayı kabul eden değerli hastalarımıza, eğitim hayatım boyunca hiçbir fedakârlıktan kaçınmamış olan sevgili aileme teşekkürü borç bilirim.

Dr. Reyhan CALAYOĞLU

İÇİNDEKİLER

Önsöz ve Teşekkür ii

İçindekiler iii

Şekiller Dizini iv

Tablolar Dizini v

1.GİRİŞ VE AMAÇ 1

2.GENEL BİLGİLER 3

- 2.1. Kronik Böbrek Yetmezliği ve anemi
- 2.2. KBY'de Renal aneminin sonuçları
- 2.3. Renal anemi tanı ve ayırıcı tanı
- 2.4. Renal anemi tedavisi

3.HASTA VE YÖNTEM 16

- 3.1. Çalışma Grubunun Belirlenmesi
- 3.2. İstatiksel Yöntemler
- 3.3. Etik Kurul Onayı

4. BULGULAR 17

5.TARTIŞMA 22

6.ÖZET 27

7.SUMMARY 28

8.KAYNAKLAR 29

ŞEKİLLER DİZİNİ

Sayfa

Şekil 4.1: Çalışma boyunca EPO dozu değişimi. 20
Şekil 4.2: Çalışma boyunca demir dozu değişimi. 20
Şekil 4.3: Çalışma döneminde ferritin düzeyindeki değişim. 21
Şekil 4.4: Çalışma döneminde transferin satürasyonu değişimi. 21

TABLOLAR DİZİNİ

Sayfa

Tablo 2.4.1 Renal Anemi Tedavisi Önerilerinin özeti 15
Tablo 4.1 Çalışma hastalarına ait demografik ve klinik özellikler 17
Tablo 4.2 Çalışmada boyunca hastaların laboratuvar bulgularındaki değişiklikler 18
Tablo 4.3 Çalışma döneminde anemi parametrelerindeki değişim 19
Tablo 4.4 Çalışmanın başlangıcında ve sonunda demir ve EPO uygulanma oranları 19

1. GİRİŞ VE AMAÇ

Renal anemi, kronik böbrek hastalığının (KBH) erken ve en sık görülen komplikasyonlarından biridir. Diyaliz hastalarında anemi, rekombinant insan eritropoetinin (EPO) 1980'li yılların sonlarında kullanıma girmesine kadar, sık kan transfüzyonlarıyla tedavi edilmekteydi. Bu durum, viral infeksiyon bulaşı, demir yüklenmesi ve immün duyarlanma gibi riskler oluşturmaktaydı. Yıllar içinde EPO kullanımının yaygınlaşmasıyla, diyalize yeni başlayan hastalarda, başlangıç hemoglobin (Hb) değerlerinde yükselmeler olmakla birlikte, renal anemi, geçmişte olduğu gibi günümüzde de KBH'nin yetersiz tedavi edilmekte olan bir komplikasyonu olarak göze çarpmaktadır.[1, 2]

Amerika Birleşik Devletleri'nde Ulusal Böbrek Vakfı (*National Kidney Foundation, NKF*) tarafından yayımlanan *Kidney Disease Outcomes Quality Initiative* (K/DOQI) kılavuzuna göre, erişkin erkeklerde 13.5 gr/dL ve kadınlarda 12 gr/dL'nin altındaki Hb değerleri[3], Dünya Sağlık Örgütü'ne göre ise erişkin erkeklerde ve postmenopozal kadınlarda 13 gr/dL'nin, premenopozal kadınlarda da 12 gr/dL'nin altındaki değerler anemi olarak tanımlanmaktadır. Bu son tanımlamaya göre, glomerüler filtrasyon hızı 30 mL/dakikanın altında olan hastaların %90 kadarında anemi mevcuttur.[1]

Kronik böbrek hastalarında aneminin kardiovasküler olay ve ölüm riskini artırdığı düşünülmektedir. EPO'nun kullanıma girmesi ile risk azalmıştır. Randomize çalışmalarda, orta düzeyde anemisi (9-12 gr/dL) olan hastalarda EPO kullanımının yaşam kalitesini ve kardiovasküler sonuçları iyileştirdiği gösterilmiştir. Bununla birlikte hemoglobin düzeyi 12 gr/dL'nin üstünde olan hastalarda yüksek doz EPO uygulamaları kardiyovasküler olay riskini artırmaktadır.[4]

Hemodiyaliz hastalarının neredeyse tümünde kronik kan kaybı ve EPO kullanımına bağlı demir kullanımında artış sonucunda demir eksikliği gözlenmektedir. Hemodiyaliz hastaları yaklaşık olarak 1 yılda 1-3 gr demir kaybetmektedir. Serum ferritin düzeyi düşük KBH'li hastaların yaklaşık %30'unda intravenöz demir tedavisinin anemiyi düzeltebildiği ve bu yanıtın 2-3 hafta içinde ortaya çıktığı ileri sürülmüştür. EPO tedavisi altında olan hastalarda da herhangi bir kontrendikasyon olmadığı sürece uygulanan eş zamanlı intravenöz demir tedavisinin EPO yanıtını iyileştirebileceği ve EPO doz gereksinimini azaltacağı gösterilmiştir. Hemodiyaliz hastalarında demir tedavisi hemoglobin düzeyini artırmanın yanında, kullanılan EPO dozunu ve EPO kullanımına bağlı kardiovasküler riski de azaltmaktadır. Sonuç olarak hemodiyaliz hastalarına düzenli intravenöz (IV) demir tedavisi önerilmektedir.

Ferritin düzeyi göreceli olarak yüksek (500-1200 ng/mL) olan hastalarda parenteral demir tedavisinin Hb ve transferin satürasyonu (TSAT) düzeylerini artırdığını ve EPO gereksinimini azalttığını gösteren DRIVE I ve II çalışmaları 2004-2006 yılları arasında Amerika Birleşik Devletleri'nde çok merkezli olarak yapılmış olup, 2007 ve 2008'de yayınlanmıştır.[3,5]

Bu çalışmada, Ankara Üniversitesi Tıp Fakültesi Nefroloji Bilim Dalı Hemodiyaliz Merkezi'nde sürekli hemodiyaliz tedavisi uygulanmakta olan, ferritin<1200 ng/mL ve TSAT <%50 değerlerine sahip hastalarda, demir dozunun % 25-50 artırılması şeklindeki daha serbest demir tedavisi yaklaşımının, anemi kontrolü ve EPO gereksinimine etkileri araştırılmıştır.

2. GENEL BİLGİLER

2.1. KRONİK BÖBREK YETERSİZLİĞİ VE ANEMİ

Kronik böbrek yetersizliğine bağlı metabolik bozukluk vücuttaki organ ve sistemleri olumsuz etkilemektedir. Bunlar arasında eritropoetik sistem birçok şekilde etkilenmektedir ve klinik olarak eritrosit kitlesinde azalma veya anemi ile kendini göstermektedir. Böbrek yetersizliğinin bu komplikasyonu ilk olarak 1836'da Richard Bright tarafından nefritli bir hastada 'bir süre sonra yüzdeki sağlıklı rengin solması' olarak belirtilmiştir. Anemi kronik böbrek hastalığının (KBH) erken komplikasyonlarından biri olup, KBH'nin ileri evrelerinden itibaren prevalansı artmaktadır. Anemi, hastanın yaşam kalitesini kötüleştirip, ölüm riskini artırdığından, KBH'nin en önemli komplikasyonlarından biri olarak kabul edilmektedir.[2]

KBH'de böbrek fonksiyonlarında azalma ile birlikte, aneminin şiddeti ve görülme sıklığı artar. Farklı KBH evrelerinde gözlenen anemi sıklıkları ile ilişkili olarak, literatürde farklı oranlar bildirilmektedir. Bunun en önemli nedenleri, aneminin tanımlanmasındaki ve çalışılan hasta gruplarındaki farklılıklardır. Amerikan *National Health and Nutrition Examination Survey (NHANES)* verilerine göre, genel toplumda glomerüler filtrasyon hızı erkeklerde 75, kadınlarda ise 45 ml/dakika/1.73 m^2'nin altına düştükten sonra, Hb değerlerinde azalma başlamaktadır.[6] KBH tanısıyla düzenli izlemde olan hasta grubundaysa, anemi çok daha yüksek oranlarda gözlenmiş ve evre 1-2 KBH'li hastalarda ortalama Hb düzeyinin 12.8 ± 1.5 gr/dL, evre 3 hastalarda 12.4 ± 1.6 gr/dL, evre 4 hastalarda 12 ± 1.6 gr/dL ve evre 5 hastalarda 10.9 ± 1.6 gr/dL olduğu görülmüştür.[7] Avrupa En İyi Uygulama Kılavuzlarında (EBPG) KBH'de anemi cinsiyet ve yaş göz önüne alınarak tanımlanmış ve 1500 m'nin altında yaşayan kadın hastalarda Hb <11g/dL, erkek hastalarda da <13.5g/dL (>70yaş olanlarda <12g/dL) anemi olarak kabul edilmiştir. KDOQI kılavuzunda 2006'da yaştan bağımsız olarak erişkin erkeklerde Hb <13.5 g/dL düzeyini anemi olarak belirtilmiştir. Avrupa Renal En İyi Uygulamalar Kılavuzu 2008'de anemiyi kadınlarda Hb<12, erkeklerde <13.5 g/dL olarak tanımlamıştır. Primer böbrek hastalığı ve anemi ilişkisi değerlendirildiğinde ise, genel olarak çok belirgin bir ilişki olmamasına karşın; diyabetik hastalarda daha erken ve daha ciddi anemi gözlenebileceği, buna karşılık polikistik böbrek

hastalığı olanlarda Hb düzeylerinin daha yüksek olabileceği ve nadiren de olsa polisitemiyle karşılaşılabileceği bildirilmiştir.[8-10]

Eritropoetik sistem Hb düzeyini, buna bağlı olarak oksijen taşıma ve dağıtma işlevini belirli bir aralıkta sabit tutmaktadır. Normal şartlarda kaybedilen eritrositlerin yerine yeterli sayıda eritrosit üretilmelidir. Ayrıca anemi ve hipoksi gelişmesi durumunda eritrosit üretiminde anlamlı artış olmalıdır. Sistemin afferent kolunu dokuya oksijen dağılımının ve hipoksinin algılanması oluştururken, efferent kolu ise eritrosit üretiminden sorumlu hormon olan eritropoetindir (30,4-kDa glikoprotein). Eritropoetin eritrosit gelişimi için zorunlu bir büyüme faktörü olup, eritrosit öncüleri eritropoetin olmadan yaşamlarını sürdürememektedir. Eritropoetin böbreklerde üretilmekte, kan dolaşımı ile kemik iliğindeki reseptörlerine ulaşmaktadır. Kemik iliğinde belirli eritrosit öncü hücrelerinin yüzeyindeki reseptörler ile etkileşerek, hücre apopitozisini önlemekte, sağ kalımını artırmakta ve eritropoetik sürecin tamamlanmasını sağlamaktadır.[2]

Eritropoez sırasında eritrosit öncüleri (BFU-E ve CFU-E) olgunlaşarak eritroblastlara dönüşmektedir. Eritropoetin, hücrelerin çoğalma, farklılaşma ve sağ kalımı için hayati öneme sahiptir. Bu dönem yaklaşık 8-13 gün sürmektedir. Her eritroblasttan 32 hücre meydana gelmekte ve bu hücreler hemoglobin içeriği tamamlanmış olan retikülositler halinde kemik iliğini terk etmektedir. Bu süreç de yaklaşık 4 gün sürmektedir. Demirin hemoglobin yüklü retikülosit oluşumu sürecindeki rolü 2-3 gün sürmektedir. Aneminin tedavisi eritroblastların oluşumunu sağlamakta olup, hemoglobin üretilebilmesi için demir düzeyinin yeterli olması gerekmektedir. [11]

Böbrekte eritropoetin, renal kortekste tübüler epitelyal hücrelerce ve kapillerlere komşu interstisyel fibroblastlarca sentezlenir. Fötal ve erken postnatal dönemde hepatositler ve perisinüzoidal hücrelerde de eritropoetin sentezlenebilir. Renal eritropoetin üretiminin, renal anemi patogenezindeki rolünü destekleyen en önemli gözlem, anefrik bireylerde aneminin daha ciddi olduğunun saptanmasıdır. Bununla birlikte, KBH'li anemik hastalarda serum eritropoetin düzeyleri, sağlıklı bireylerdekinden çok farklı değildir ve ek bir hipoksik uyarı eritropoetin üretiminde önemli bir artışa neden olabilir. Bu hastalardaki temel sorun, ani gelişen uyarılardan çok, kronik olarak düşük Hb düzeylerine eritropoetin yanıtının yetersiz olması gibi görünmektedir.

Renal anemi tipik olarak, lökopeni ve nötropeninin eşlik etmediği normokrom, normositer bir anemidir. KBH'de hem eritrosit yaşam süresinin, hem de kemik iliğinde eritrosit yapım hızının azalması söz konusudur.[5] Normal koşullarda, eritropoetin uyarısı ile kemik iliğinde eritropoez rezervinin artırılması beklenirken, KBH varlığında bu yanıt bozulur.

Bu hastalarda renal anemi patogenezinde rol oynayan temel faktörler, azalmış Hb düzeylerine eritropoetin üretiminde artış yanıtının olmaması ve üremik toksinlerin eritropoezi baskılayıcı etkileridir. [12]

Hemodiyaliz hastalarında kronik kan kaybı ve EPO tedavisine yanıt olarak eritrosit yapımında artış nedeni ile demir kullanımı artmakta ve bu durum da demir eksikliğine neden olabilmektedir. Bu yüzden de EPO tedavisine yanıtsızlığın en sık nedeni olarak demir eksikliği gözlenmektedir. Hemodiyaliz hastalarında demir eksikliğinin hasta bazında diyaliz makinesi ve hastaya bağlı kayıplar göz önüne alınarak değerlendirilmesi gerekmektedir. Son dönem böbrek yetersizliğinde demir eksikliğinin çeşitli nedenleri vardır. Bunlar; duodenumdan demir emiliminin ve transferrin düzeyinin azlığına bağlı demir taşıma kapasitesinde azalma, gastrointestinal sistemden, diyalizerden ve setlerden kan kaybı ve sık kan örneklemesine de bağlı kan kayıplarıdır. Sonuçta, kan kayıpları ve eritrosit kitlesini sabit tutmak için artan demir döngüsüne bağlı olarak demir eksikliği ortaya çıkmaktadır.

2.2. KRONİK BÖBREK YETERSİZLİĞİNDE ANEMİNİN SONUÇLARI

2.2.1. Aneminin yaşam kalitesine etkisi

Anemi, KBH ile ilişkilendirilen birçok belirti ve bulgudan sorumludur. Anemi dokulara oksijen dağıtımının azalması ile sonuçlandığı için halsizlik, depresyon, azalmış egzersiz kapasitesi, nefes darlığı, immün yanıtta azalma, kognitif ve cinsel fonksiyonlarda azalma, iştah azalması, büyüme ve gelişme geriliğine neden olmaktadır.[13] Dünya Sağlık Örgütü sağlığı 'hastalık veya sakatlık olmamasının yanı sıra, fiziksel, mental ve sosyal açıdan iyi durumda olmak' olarak tanımlamıştır. Yaşam kalitesini ölçümlemek zor olmakla birlikte, KDQOL(Kidney Disease Quality Of Life Survey) bir anket düzenlemiştir. Moreno ve ark. tarafından hemodiyaliz hastalarında yapılan çalışmada, Hb düzeyi ile yaşam kalitesi arasında anlamlı bir ilişki saptanmış.[3]

2.2.2. Renal anemi ve mortalite

Anemi KBY'de ölüm riskini artırabilmektedir. Kardiyak ve vasküler hastalık durumunda anemiye bağlı doku hipoksisine tolerans azalmaktadır. Anemiye bağlı olarak kalp hızı ve atım volümü artmaktadır. Kronik olarak aktivasyon sol ventrikül hipertrofisi ve disfonksiyonuna neden olmaktadır.[14-16] Locatelli ve ark. DOPPS çalışması sonucunda Hb düzeyinde her 1gr/dL artışın mortalite riskinde %4 azalmaya neden olduğunu saptamıştır.[5]

Eşlik eden sorunları (komorbid durumlar) olmayan bireyler ile karşılaştırıldığında KBY olan hastalarda ölüm riski 2 kat artmaktadır, aneminin de eklenmesi ile 2 yıllık mortalite riski 2.7 kat artmaktadır. Hemodiyaliz hastalarında EPO gereksinimiyle mortalite arasında bir ilişki olduğu ileri sürülmüştür.[17]

2.2.3. Renal Aneminin Kardiyovasküler Sisteme etkisi

Kardiyak hastalıklar KBH'li bireylerde oldukça sıktır. Anemi, özellikle kardiyovasküler nedenlere bağlı morbidite ve mortaliteyle, hastaneye yatış sıklık ve süresinin artışı ile ilişkili bulunmuştur.[12] Normal bireylerle karşılaştırıldığında hemodiyaliz hastalarında kardiyovasküler hastalığa bağlı mortalite riski 15 kat artmaktadır.[18] Kronik böbrek yetmezliğinde ölümlerin yaklaşık %50'sinin nedeni kalp yetmezliği, akut miyokard infarktüsü ve ani kardiyak ölüm şeklindeki kardiyak nedenlerdir. KBY'de anemi kardiyovasküler sistemde kronik değişikliklere neden olmaktadır. Kan dolaşımındaki oksijen miktarında azalma durumundaki gibi, anemiyi karşılamak için vücutta vazodilatasyon ve kalp çıktısında (kardiyak outputta) artma olmaktadır. Vasodilatasyon ve kan basıncında düşmeye bağlı norepinefrin, aldosteron, growth hormon, atriyal natriüretik peptit düzeyi ve renin aktivitesi artmaktadır.[6] Nitrik oksit üretiminde artış da arteriyel dilatasyona katkıda bulunmaktadır. Bu değişikliklere bağlı kronik dönemde maladaptif değişiklikler olmaktadır. Sol ventrikül hipertrofisi kronik anemi ile ilişkili en sık kardiyak bozukluktur. Aneminin iskemik kalp hastalığı ile ilişkisini değerlendirmek için yapılan çalışmalarda hemodiyaliz hastalarında anemi tedavi edildiğinde EKG'de iskemik değişikliklerin azaldığı gözlenmiştir. Konjestif kalp yetmezliği (KKY) ve KBY birlikteliğinde anemi prognozu belirleyen önemli bir faktördür. Hematokrit düzeyinde % 1'lik azalma mortalite riskini %2.7 artırmaktadır. KBY ve KKY olan hastalara anemi tedavisi olarak EPO verildiğinde yaşam kalitesinin arttığı, hastaneye yatış sıklığının azaldığı gözlenmiştir.[7]

2.2.4 Renal Aneminin diğer etkileri

Aneminin bir diğer olası sonucu da, henüz diyalize girmeyen hastalar için önem taşıyan, renal hasarın progresyonunu arttırıcı etkisidir.[10] KBY'de anemi bakteriyemi riskini artırmakta Hb düzeyinde her 1 gr/dL düşüş enfeksiyon riskinde %30 artışa neden olmaktadır.[8] Anemi ayrıca kognitif fonksiyonları da kötü yönde etkilemektedir.

2.3. RENAL ANEMİ TANI VE AYIRICI TANISI

Renal anemi tanısı ve değerlendirilmesinde temel laboratuvar inceleme, Hb konsantrasyonu ölçümüdür. Bununla birlikte, KBH'de anemi değerlendirilirken, Hb düzeyleriyle birlikte, ortalama eritrosit volümü (OEV) ve ortalama eritrosit Hb konsantrasyonu (OEHbK) gibi eritrosit indekslerini de içerecek şekilde, tam kan sayımı yapılmalıdır. Tipik olarak renal anemi, normokrom-normositer olmasına karşın, Vitamin B12 ve folat eksikliği makrositoza, demir eksikliği ve çeşitli hemoglobinopatiler de mikrositoza yol açabilir. Mutlak retikülosit sayısı (40,000–50,000/μL) kemik iliğindeki eritropoetik aktivitenin değerlendirilmesinde iyi bir göstergedir. Renal aneminin değerlendirilmesinde en önemli basamaklardan biri, vücuttaki demir durumunun incelenmesidir. Depo demirinin değerlendirilmesinde serum ferritin düzeyinin ölçümü, günümüzde en yaygın kullanılan testtir. Bunun yanında demirin eritropoez için yeterliliğinin test edilmesinde, eritrosit indeksleri (OEV, OEHbK), hipokromik kırmızı küre yüzdesi ve retikülosit Hb içeriği de kullanılabilmektedir.[8]

Renal anemi tanısında, aneminin şiddeti ile böbrek yetersizliğinin evresi ilişkisinin değerlendirilmesi yanında, diğer veya ek anemi nedenlerinin araştırılması ve demir eksikliği başta olmak üzere diğer nedenlerin düzeltilmesi, EPO veya diğer eritropoez uyarıcı ajanlarla (erythropoiesis stimulating agents, ESA) tedaviye yanıtı etkileyebilecek faktörlerdir. KBH'nin evresiyle uyumsuz şiddette anemi saptanması, demir eksikliği saptanması veya anemiye lökopeni ya da trombositopeninin eşlik etmesi durumunda, EPO eksikliği dışında anemi nedenleri akla gelmelidir.[19,20] Bu hastalarda, eşlik eden orak hücreli anemi gibi bir hastalığın varlığı veya çeşitli ilaçların (renin-anjiyotensin-aldosteron sistemi baskılayıcıları, immünsüpresifler vb) kullanımı aneminin şiddetini artırabilir.

2.4. RENAL ANEMİ TEDAVİSİ

2.4.1. Eritropoez Uyarıcı Ajanlar

EPO öncesi dönemde renal aneminin tedavisinde kan transfüzyonu ve androjenler dışında seçenek yoktu. Geçmişte kullanılan androjenlerin rolünü destekleyecek bir bulgu olarak, EPO döneminde androjenle birlikte EPO kullanımının bu hastalarda daha etkin olduğu ileri sürülmüştür.[21] ESA tedavisi ile ilgili deneyimler, endojen bir hormon olan EPO'nun,

pürifikasyonu ve rekombinant yöntemle sentezlenmesinin ardından, 1980'li yılların ortalarından itibaren renal anemi tedavisinde klinik kullanıma girmesiyle başlamıştır.[22-24]

EPO ile ilişkili ilk klinik çalışmalar EPO alfa ile yapılmıştır. Rekombinant insan eritropoetinin (EPO alfa) Amerika Birleşik Devletleri'nde kullanımının *Food and Drug Administration (FDA)* tarafından onaylanmasından sonra, molekülün glikolizasyon ve formülasyon özellikleri değiştirilerek elde edilen çeşitli preparatları (EPO beta, delta, omega), KBH'de büyük ölçüde EPO eksikliğine bağlı olarak gelişen aneminin tedavisinde standart haline gelmiştir.

EPO preparatları intravenöz veya subkutan olarak kullanılabilirler. Nadiren kullanılan intraperitoneal uygulama sırasında ise biyoyararlılığı çok düşüktür. İlk klinik çalışmalarda, haftada 2-3 kez intravenöz kullanılmış ve yarı ömrünün 6-8 saate kadar düştüğü gözlenmiştir. İntravenöz uygulama, ağrısız enjeksiyon nedeniyle hastalar tarafından tercih edilmektedir.[25,26] Subkutan uygulama sırasında EPO'nun biyoyararlılığı %20-30'a düşmesine karşın, intravenöz uygulamayla karşılaştırıldığında yarı ömrü oldukça uzar ve daha seyrek dozlarda uygulanabilir. İntravenöz uygulamada elde edilen Hb yanıtına ulaşmak için %30 daha az doz gerektirmesi, subkutan uygulamanın bir diğer avantajıdır.[27] EPO tedavisine yanıtta en önemli noktalardan biri uygun demir tedavisidir.

EPO tedavisinin kan basıncında hafif yükselme ve vasküler erişim yolunda tromboz riskini arttırması dışında önemli bir yan etkisi saptanmamıştır. Ancak son 10 yılda, EPO tedavisinin önemli bir komplikasyonu olarak '*pure red cell aplasia'* olarak isimlendirilen, ciddi anemi ve transfüzyon bağımlılığına yol açan, hem endojen hem de ekzojen EPO'ya karşı antikor gelişimiyle seyreden bir durum tanımlanmıştır. Bu durum, başlangıçta EPO alfa'nın subkutan kullanıldığı durumlarda, formülasyonla ilişkili faktörlerle veya hazır şırınga kullanımında immünolojik adjuvan olarak davranabilen şırınganın plastik tıpasıyla ilişkilendirilmişse de, daha sonraları EPO beta ve darbepoetin kullanımında da nadiren görülebildiği bildirilmiştir.[28,29]

Darbepoetin alfa, ikinci kuşak ESA'dır ve EPO'nun iki ek *N*-glikolizasyon zinciri içeren analoğudur. Bu iki ek zincir, molekülün kararlılığını artırmakta ve intravenöz uygulandığında, EPO alfa'dan 3 kat daha uzun (25.3 saat) yarı ömre sahip olmasını sağlamaktadır. Dolayısı ile bu preparat, diğerlerine göre daha seyrek uygulamalarla (haftada bir veya iki haftada bir) kullanılabilmektedir. Darbepoetinin doz gereksinimi, intravenöz ve subkutan uygulamalar için farklılık göstermemektedir.[30]

Son yıllarda yeni geliştirilen ESA'lar ile ilgili klinik çalışmalar ve denemeler artarak devam etmektedir.[25,31,32] Bunlar arasında *continuous erythropoietin receptor activator*

(CERA), hematide ve hipoksi ile indüklenebilir faktör (HIF)-alfa stabilizerleri vardır. CERA, büyük bir polietilen glikol polimer zincirin EPO molekülüne eklenmesi ile elde edilmiş (moleküler ağırlığı 60Kd), yarı ömrü yaklaşık 130 saat olan bir moleküldür ve uygulanış yolu bu süreyi etkilememektedir. Uzun yarı ömrü sayesinde ayda bir uygulanabilmektedir. Eritropoetin reseptörüne bağlanma kapasitesi bağlanma hızının yavaş olması nedeni ile EPO betaya göre daha düşüktür. Farmakolojik özelliklerindeki farklılıklar reseptöre bağlanma özelliklerinden kaynaklanmaktadır. Önerilen başlama dozu 0.60 µg/kg 2 haftada bir, idame tedavide ise 4 haftada (S.C. veya IV) bir önerilmektedir. ERBP Çalışma Grubu güvenlik ve tolerabilite açısından diğer EPO'lara benzer olarak değerlendirmektedir.

Eritropoetin delta endojen EPO, EPO alfa ve EPO beta ile aynı aminoasit sırasına sahip olup insan hücrelerinde sentezlenmektedir. Farmakokinetik ve farmakodinamiği diğer EPO'lar ile benzerdir. Klinik çalışmalar, EPO deltanın da renal anemiyi düzelttiğini ve EPO alfa almakta olan hastaların idame tedavisinde kullanılabileceğini göstermiştir. Eriropoetin alfanın biyolojik olarak benzeri olan ürün (EPO zeta) 2007'de Avrupa'da satışa sunulmuştur. Bu preparat da subkutan veya IV olarak kullanılabilmektedir.

Hematide, peptid olmayan eritropoetin reseptör agonisti olup klinik çalışmalar devam etmektedir. Sıçan PRCA modellerinde anti EPO antikoru bulunan sıçanlarda anemiyi düzeltmektedir.[33]

HIF-alfa stabilizerleri, HIF metabolizmasında görev alan HIF-prolilhidroksilaz ve asparagil-hidroksilazın kompetitif inhibitörleridir. HIF-alfa stabilizerleri endojen EPO üretimini arttırabilirler. En önemli avantajları oral yoldan uygulanabilmeleri olan bu grup ilaçlarla ilgili çalışmalar sürdürülmektedir.[32]

2.4.2. ESA Tedavisi Uygulama İlkeleri

ESA tedavisi uygulamaları sırasında, güncel kılavuzlar ve ulusal tedavi giderlerinin karşılanması ile ilgili kurumların düzenlemeleri temel alınarak bazı ilkeler benimsenmekte ve bu ilkeler yeni bilimsel verilerin eşliğinde sürekli güncelleştirilmektedir. Günümüzde, NKF-K/DOQI 2006 kılavuzu ve 2007 güncellemesi, Avrupa En İyi Uygulamalar Kılavuzu (EBPG) 2008 güncellemesi ve Türkiye Cumhuriyeti Maliye Bakanlığı 2010 yılı Bütçe Uygulama Talimatı, ülkemizde renal anemi tedavi uygulamalarını şekillendirmektedir. Uluslararası kılavuzlara göre, KBH'li tüm hastalara Hb<11 gr/dL olduğunda ve aneminin diğer sebepleri dışlandığında ESA tedavisi başlanabilir.[3,8,9] Ancak, ülkemizde geri ödeme kuruluşları ESA tedavisine başlayabilmek için, Hb<10 g/dL olmasını koşul olarak belirlemiştir. Tedaviye başlanmadan önce serum ferritin düzeyi <100 ng/mL ise demir tedavisi uygulanması

uygundur. Demir replasmanı için tercih edilmesi gereken yol intravenöz uygulamalar olmakla birlikte, henüz diyalize başlamamış hastalarda oral demir tedavisi de uygulanabilir. Hastaların bir kısmı başlangıçta uygulanan bu demir replasmanına yanıt verebilmektedir. Sistemik inflamatuvar yanıt söz konusu değilse ve ferritin >100 ng/mL ise başlangıçtaki demir replasmanına yanıt yetersiz olabileceğinden, ESA tedavisi de başlanmalıdır. Genellikle başlangıç dozu subkutan veya intravenöz yolla, 25-50 IU/kg, haftada 2-3 kez şeklinde belirlenebilir. İlk 3-4 gün içinde retikülosit sayısında bir artış ve ardından 1-2 hafta içinde Hb konsantrasyonunda belirgin bir artış (0.25-0.5 gr/dL/hafta) gözlenir ve genellikle ilk ay içinde 1-2 gr/dL kadar bir artış elde edilir. Eğer hasta yeterli yanıt vermezse, doz kademeli olarak (%25-50) arttırılır. İstenen yanıt elde edilemiyorsa, hasta ESA tedavisine direnç oluşturabilecek nedenler açısından değerlendirilmelidir.

ESA tedavisi sırasında hastanın yaş, cins ve etnik özelliklerine bakılmaksızın, 4 ay içinde Hb≥11 gr/dL olması sağlanmalı, hedef Hb üst sınırı, hastanın özelliklerine göre belirlenmelidir (yaş, diyabet ve kalp hastalığı varlığı vb). Genellikle kabul edilen hedef Hb düzeyleri 11-12 g/dL arasıdır. Hb düzeyleri tedavi başlangıcında 2 haftada bir, idame doz uygulamasına geçildikten sonra da ayda bir kontrol edilmelidir.

ESA tedavisi sırasında hasta yan etkiler açısından izlenirken özellikle kan basıncı ve damar erişim yolu, artmış tromboz riski nedeniyle izlenmeli ve diyaliz uygulama yolu ve antikoagülan tedavi değiştirilmemelidir.

Hedef Hb düzeyleri ile ilgili olarak, değişik kılavuzlarda farklı değerler önerilmektedir. K/DOQI, KBH'de anemi tedavisine yönelik kılavuzu, ilk kez 1997'de yayımlanmış, daha sonra 2001 ve 2006 yıllarında değiştirilmiştir.[8,34,35] Hedef Hb düzeyleriyle ilgili olarak 2007 yılında yapılan güncelleştirmesinde hedef Hb 11-12 gr/dL olarak önerilmiş ve Hb düzeyinin hiçbir zaman 13 gr/dL'nin üzerinde olmaması gerektiği vurgulanmıştır.[3] Bu güncelleştirmenin en önemli nedeni, diyaliz öncesi KBH'li hastaların değerlendirildiği CHOIR ve CREATE çalışmalarının sonuçlarıdır.[36,37] CHOIR çalışması sonucunda, hedef Hb düzeyi 11-12 gr/dL olarak önerilmiş ve en önemli neden olarak da, hedef Hb düzeyi 13.5 gr/dL olarak planlanan, ancak izlemde 12.6 gr/dL'ye ulaşan diyaliz öncesi hastalarda, yaşam kalitesinde herhangi bir iyileşme gözlenmeksizin, artmış kardiyovasküler risk gelişmesi gösterilmiştir. NKF tarafından 2007'de yayınlanan güncelleştirmede hem diyaliz öncesi hem de diyaliz hastalarıyla ilgili öneriler gözden geçirilmiştir. Henüz diyaliz tedavisi uygulanmayan KBH'li hastalara yönelik verilerin kaynağı CHOIR ve CREATE çalışmalarıyken, diyaliz hastalarına yönelik veriler Normal Hematokrit Çalışması'ndan elde edilmiştir.[36-38]

Kidney Disease Improving Global Outcomes (KDIGO) 2007 yılında anemi tedavisi ile ilgili olarak mevcut bilgiler ışığında bildiri yayınlamıştır. ESA tedavisi uygulanan hastalarda Hb>13g/dL düzeyinin zararlı olabileceği, Hb 9.5-11.5 g/dL düzeylerinin daha iyi sonuçlar getirdiği belirtilmiştir. KDIGO anemi kılavuzunun 2011 yılı sonlarında yayımlanması beklenmektedir.

Kanada Nefroloji Derneği'nin önerdiği hedef Hb aralığı 11-12 gr/dL'dir.[39] European Renal Association/European Dialysis and Transplantation Association (ERA-EDTA) ilk kez 1999 yılında yayınladığı En İyi Uygulamalar Kılavuzu'nu 2008 yılında güncelleştirmiş ve Hb hedefini, üst sınır belirtmeksizin 11 gr/dL olarak vurgulamıştır. Bu kılavuzda kronik böbrek hastalığı olanlarda Hb hedefi 11-12 gr/dL olarak verilmiştir. Hb konsantrasyonlarının 13 gr/dL'nin üzerinde olmaması önerilmektedir.[33] CHOIR çalışmasının ikincil analizlerinde Hb 11-13g/dL olanlarda istenmeyen sonuçlar, yüksek doz EPO ihtiyacı duyulan hastalarda ise sonlanım noktasına ulaşma riski %6 daha fazla bulunmuştur.[3]

2.4.3. ESA Tedavisine Yanıt Yetersizliği

ESA tedavisine yetersiz yanıt, arttırılan ESA dozlarına rağmen Hb düzeyinin 11 gr/dL'yi geçememesi olarak tanımlanabilir. ESA yanıtsızlığının en sık nedeni demir eksikliğidir. Buna ek olarak diyaliz yetersizliği, sekonder hiperparatiroidizm, vitamin B12 eksikliği, folat eksikliği, alüminyum intoksikasyonu, infeksiyonlar, inflamasyon ve malnutrisyon, renin-anjiyotensin sistemi inhibitörleri gibi çeşitli ilaçların kullanımı, hemoliz, anti-EPO antikorları-*pure red cell aplasia*, hemoglobinopatiler, primer kemik iliği hastalıkları (miyelodisplastik sendrom), kronik kan kayıpları, hastanın genetik özellikleri ve özellikle ESA tedavisini hastanın kendisi uyguluyorsa tedaviye uyum eksikliği gibi nedenleri olabilir.

Antikor aracılı pure red cell aplasia EPO tedavisinin nadir fakat ciddi bir yan etkisidir. 1998'den sonra özellikle Eprex^{R}'nin SC uygulaması sonrası pure red cell aplasia vakalarının sayısı artmıştır. Bu durum Eprex formülünde human serum albumini yerine polisorbat 80 kullanımını ile eş zamanlı görünmektedir. Enjektörler ve soğuk zincirin kırılması da bu duruma neden olabilmektedir. 2002'den sonra Avrupa, Kanada ve Avustralya'da Eprex SC uygulaması kontrendikedir. Gerekli önlemlerin alınması ile birlikte 2003 yılından sonra vakalar azalırken, 2007'den sonra bildirim olmamıştır. ERBP Çalışma Grubu anti EPO antikoru olmayan PRCA öyküsü olan hastalarda EPO tedavisinin yeniden başlanabileceğini belirtmektedir.

2.4.4. Kanser ve KBH Birlikteliğinde EPO

Eritropoetin reseptörlerinin (EPOr) eritroid hücreler dışında da saptanması EPO'nun hematopoetik olmayan dokulardaki çeşitli biyolojik etkilerini ve anjiyogeneze olan etkisini açıklamaktadır. Bu etki iskemiye fizyolojik bir yanıt olup solid tümör hücrelerinin çoğalmasına neden olabilmektedir. Ayrıca kanser hastalarında EPO tedavisi venöz tromboemboli riskini artırabilmektedir. 2007 yılına kadar miyeloid dışı malignitelerde transfüzyon sayısını azaltmak amacı ile kemoterapiye bağlı anemi tedavisinde EPO kullanımı mevcuttu. FDA 2007'de kutularda güvenlik uyarısı yapılmasını ve kullanılacak ise Hb≤12g/dL olan hastalarda en düşük dozda uygulanmasını önermiştir. ERBP Çalışma Grubu da KBH ve malignite birlikteliğinde EPO tedavisi konusunda çok dikkatli olunmasını önermektedir. [33]

2.4.5. Demir Tedavisi

Son dönem böbrek yetersizliği olan hastalarda demir metabolizması sağlıklı bireylerle karşılaştırıldığında farklılıklar göstermektedir. Duodenumdan demir emilimi azalmakta, transferrin konsantrasyonunun azalmasına bağlı olarak demir transport kapasitesi azalmakta, sık kan örneklemesi, gastrointestinal kanama, setlerde ve diyalizerde kan kaybı nedeni ile demir kaybı artmakta ve azalan alyuvar sayısını yerine koymak için demir döngüsü hızlanmaktadır.[4] Demir *hem* sentezi için gerekli bir mineraldir ve eritropoez uyarımı yapılan durumlarda gereksinimi artmaktadır. KBH hastalarının çoğunda, özellikle de hemodiyaliz hastalarında, bu artan ihtiyacı karşılamak için gerekli demir deposu yoktur.[40] Diyetteki demir yetersizliği ve azalmış iştah bu demir eksikliği durumunu belirginleştirmektedir. Bu durum bu hastaların çoğunda karşılaşılan oral demir tedavisinin etkisizliğini açıklamaktadır. Demir eksikliği durumu mutlak olabileceği gibi, üremik hastalarda fonksiyonel de olabilir. İdeal bir belirleyici olmamakla birlikte, vücuttaki depo demiri durumunun değerlendirilmesi için serum ferritin ölçümleri kullanılabilir. İnflamatuvar durumlarda ve karaciğer hastalığında düzeyi artabilen ferritin 30 ng/mL'nin altında ise mutlak demir eksikliğinden söz edilebilir. Transferrin satürasyonu (TSAT) dolaşımdaki kullanıma hazır demir miktarı hakkında daha iyi bilgi verebilir. Hipokromik eritrosit yüzdesi ve retikülosit Hb içeriği, dolaşımdaki olgun eritrositlerin ve genç formların demir içeriği hakkında dolaylı da olsa fikir veren ölçütlerdir. Fonksiyonel demir eksikliği, normal veya artmış serum ferritin düzeylerinin olduğu ve TSAT düzeyinin düşük (<%20) saptandığı ya da artmış hipokromik eritrosit yüzdesi (>%10) olan durumları tanımlamak için kullanılmaktadır.

Renal anemi tedavisine ilişkin yukarıda sözü edilen uluslararası kılavuzların önerilerine göre, ESA tedavisindeki tüm hastalara bir kontrendikasyon olmadığı sürece demir tedavisi uygulanmalıdır. Demirin verilme yolu olarak diyaliz öncesi hastalarda ve periton diyalizi hastalarında oral yol seçilebilir. Ancak, oral demir tedavisi alan hastalarda demirin maksimum düzeyde eritrosit yapımını sağlaması için yaklaşık 33 gün gerekli iken, parenteral demir tedavisi alanlarda ortalama 8.6 gün (4-10 gün) gerekmektedir. Önerilen verilme yolu intravenöz yoldur, intramüsküler yol tercih edilmemelidir. En uygun demir bileşikleri sükroz, dekstran veya glukonatla kombinasyonlarıdır. İdeal doz, ESA tedavisinin ilk 6 ayında 25-150 mg/haftadır. Vücuttaki demir durumu, ESA tedavisi başlangıcında ayda bir, daha sonra 3 ayda bir değerlendirilmelidir.

Ferritin düzeyinin alt sınırı hemodiyaliz hastalarında 200 ng/mL, diğer hastalarda 100 ng/mL ve üst sınırı ise 500-800 ng/mL olarak önerilmektedir. TSAT tüm hastalarda >%20, tercihen %30-40, hipokromik eritrosit yüzdesi <%10, tercihen <%6 olmalıdır. Ölçülebiliyorsa retikülosit Hb içeriği >29 pg/hücre olmalıdır.[3,8,9] EBPG 2004'te ferritin ve TSAT alt sınırlarını 100ng/ml ve %20 olarak, hedef aralıkları ise 200-500 ng/ml ve %30-50 olarak belirlemiştir. KDOQI 2006'da diyalize girmeyen KBH'de ferritin alt sınırını 100ng/mL, diyaliz hastalarında 200 ng/mL olarak bildirirken, ferritin>500ng/mL olanlarda demir verilmesini önermemektedir. DRIVE (Dialysis Patients' Response to IV Iron with elevated ferritin) çalışmasında, ferritin düzeyleri 500-1200 ng/mL, TSAT ≤ %25 ve 22500 IU/hf EPO almasına rağmen anemik olan 134 hastaya 6 hafta süre ile ardışık diyaliz seanslarında 125 mg/diyaliz seansı IV ferrik glukonat verilmiş, kontrol grubu ile karşılaştırıldığında Hb düzeylerinde anlamlı artış saptanmış. Çalışma kısa takip süresi, demir yüklenmesi ve güvenlik açısından kısıtlı olarak değerlendirilmiştir. ERBP Çalışma Grubu KDOQI kılavuzu ile görüş birliği içindedir (Tablo 2.4.1).[41,42]

Demir preparatlarının hemodiyaliz hastalarında seanslar sırasında küçük dozlarda uygulanması mümkün ve ideal bulunurken, diyaliz öncesi hastalarda ve periton diyalizi hastalarında bir seferde daha yüksek doz uygulamaları tercih edilebilir. Demir dekstran bir seferde 1000 mg, demir sükroz 500 mg ve demir glukonat 125-250 mg dozlarda intravenöz infüzyonla uygulanabilir.

Haftalık demir tedavisi uygulanan hemodiyaliz hastalarında yapılan çalışmaların sonucunda, demirin hematokrit düzeyini %14 artırıp, EPO gereksinimini %38 azalttığı saptanmıştır. Başka bir çalışmada da her hemodiyaliz seansında 6.25-21.3mg ferröz glukonat verilen hastalarda 1-4 haftada bir 62.5mg ferröz glukonat verilenler ile karşılaştırıldığında, hemoglobin ve serum ferritin düzeyinin daha etkin olarak arttığı tespit edilmiştir.[4] Rozen ve

arkadaşları tarafından yayınlanan meta-analizde hemodiyaliz hastalarında yapılan 7 çalışma mevcuttur. Buna göre, oral demir tedavisi alanlar ile karşılaştırıldığında, IV demir tedavisi alanlarda hemoglobin düzeyi anlamlı yüksek (ortalama fark 0.83 gr/dL) bulunmuştur. İntravenöz demir dozu ile Hb'deki artış arasında doğru, bazal Hb düzeyi arasında ters orantı saptanmıştır.[43]

Demir uygulamalarıyla ilgili önemli diğer sorun ilaç reaksiyonlarıdır. Demir dekstran için tanımlanmış ve daha önce oluşmuş dekstrana karşı antikor varlığında gelişen anaflaktik reaksiyonlar, demir uygulamalarının en ciddi yan etkisidir. Özellikle yüksek doz kısa süreli demir infüzyonları sırasında hipotansiyon, baş dönmesi ve kusma gözlenebilir. Demir uygulamalarıyla ilişkili olarak uzun dönemde oksidatif stres yanıtı ve infeksiyonlara yatkınlıkta artış gibi risklerden de söz edilmektedir. Dokuz yıldır takipte olan 1774 hemodiyaliz hastasında 2009'da yapılan gözlemsel çalışmada uzun dönem sağ kalımı demir yeterlilik parametreleri (ferritin>1350pmol/L ve TSAT>%25) ve orta düzeyde demir tedavisinin etkilediği gözlenmiştir.[44] DRIVE çalışmasında da 1 gr IV demir verilen hastalarda enfeksiyon riskinde artış gözlenmemiştir. EPO tedavisi demir eksikliğine neden olduğu için EPO alan hastalarda trombosit sayısı bununla ilişkili olarak trombovasküler ve kardiyovasküler olaylar artmaktadır. Yine DRIVE çalışmasında IV demir tedavisi alan hastalarda trombosit sayısı anlamlı olarak azalmıştır.[3]

Serum ferritin düzeyi düşük KBH'li hastaların %30 kadarında IV demir tedavisinin anemiyi düzeltebildiği ve bu yanıtın 2-3 hafta içinde ortaya çıktığı ileri sürülmüştür. Hali hazırda ESA tedavisi altında olan hastalarda da herhangi bir kontrendikasyon yok ise eş zamanlı intravenöz demir uygulamasının ESA yanıtını iyileştirebileceği ve doz gereksinimini azaltacağı gösterilmiştir.[3,8,9,45]

Tablo 2.4.1 Renal Anemi Tedavisi Önerilerinin özeti

	EBPG 2004	**KDOQI 2006/2007**	**ERBP:anemi grup toplantısı, 2008**
Aneminin tanımı	Hb<11.5 kadınlarda Hb<13.5 erkek≤70 yaş Hb<12 erkek>70 yaş	Hb<12 kadınlarda Hb<13.5 erkeklerde	Hb<12 kadınlarda Hb<13.5 erkeklerde
Hb hedefi	Hb>11g/dL, İstenmeyen hedef; Hb>14g/dL (>12g/dL KVH'de)	[a]Hb 11-12 g/dL, istenmeyen hedef>13g/dL	Hb 11-12 g/dL, istenmeyen hedef >13g/dL
Demir tedavisi ölçütleri	TSAT alt sınır: %20, TSAT hedef :%30-50 Ferritin alt sınır 100 ng/mL Ferritin hedef 200-500ng/ml	TSAT alt sınır ≥ %20, Ferritin alt sınır; HD' ye girmeyen 100 ng/mL HD' ye giren 200 ng/ml Rutinde 500 ng/mL'yi geçme	TSAT alt sınır ≥ %20, Ferritin alt sınır; HD'ye girmeyen 100 ng/ml HD'ye giren 200 ng/ml Rutinde 500 ng/mL'yi geçme
Pure red cell aplasia SC Eprex[R]	Kontrendike	ABD'de satılmaz	IV kullanıma ek olarak SC de kullanılabilir
PRCA olan hastalarda EPO tedavisi başlanması	Önermek için yeterli veri yok	-	EPO antikoru yok ise dikkatli bir şekilde başlanabilir
Yeni EPO'lar EPO Delta	-	-	Diğer rHuEPO gibi kullanılabilir
CERA			Başlama dozu:0.6 µg/kg Sıklık: başlangıçta 2 haftada bir, idamede 4 haftada bir IV veya SC
Biyobenzerler HX575 ve EPO Zeta	-	-	Sadece IV kullanım var EPO alfa gibi kullanılır
KBH ve kanser birlikteliği	-	-	Dikkatli kullanılmalı, Hb 12 g/dL'nin üstüne çıkarılmaya çalışılmamalı

[a] KDOQI'nin 2007 yılındaki revizyonundaki Hb hedef önerisi

3. HASTALAR VE YÖNTEM

3.1.Çalışma Grubunun Belirlenmesi

Çalışmaya Ankara Üniversitesi Tıp Fakültesi Nefroloji Bilim Dalı Hemodiyaliz Ünitesi'nde diyalize girmekte olan 61 hasta alındı. Çalışma yapıldığı sırada hemodiyalize girmekte olan toplam 70 hasta mevcut olup, bunlardan dördü başka bir çalışmada olduğu için, 4 hasta bazal ferritin değerleri 1200ng/mL'in üstünde olduğu için ve 1 hasta da üç aydan daha kısa bir süredir ünitemizde hemodiyaliz uygulandığı için çalışma dışı bırakıldı. Çalışmaya alınan 61 hastada kılavuz önerilerine bağlı kalmak koşulu ile başlangıçta IV demir dozu % 25-50 oranında arttırıldı. Demir ve eritropoetin dozları diğer tedavi dozundan habersiz olan bağımsız iki ayrı ekip tarafından belirlendi. Aylık olarak rutinde bakılan tetkikler ışığında hemoglobin düzeyleri, 3 ayda bir bakılan demir parametreleri değerlendirilerek, hastaların demir dozları her aybaşında yeniden belirlendi. Hastalar 6 ay süre ile takip edildi. Hastaların demografik özellikleri, almakta oldukları medikal tedavi, diyaliz süresi, damar girişim yolu, primer böbrek hastalığı, CRP, PTH, biyokimyasal parametreleri, enfeksiyon görülme sıklığı ve hastaneye yatışlar kaydedildi.

3.2. İstatiksel Yöntemler

İstatiksel değerlendirmeler, SPSS sürüm 15.0 (Chicago, IL, USA) paket programı kullanılarak yapıldı. Veriler ortalama±standart sapma olarak gösterildi. Gruplar arasındaki farklılıkların değerlendirilmesinde Student t testi, Wilcoxon Signed Ranks test veya Ki-kare testi kullanıldı. $P<0.05$ düzeyi istatistiksel olarak anlamlı kabul edildi.

3.3. Etik Kurul Onayı

Gözlemsel ilaç çalışması, T.C. Sağlık Bakanlığı İlaç-Eczacılık Genel Müdürlüğü Etik Kurulu'na sunulmuş olup; 02/07/2010 tarih ve 413398 karar numarası ile onay alınmıştır.

4. BULGULAR

Çalışmaya alınan 61 hastadan 37'si erkek, 24'ü kadın olup, ortalama yaş 56.4±16 yıl, ortanca hemodiyaliz süresi 36 ay (4-320 ay) olarak bulundu. Hastaların %90'ının vasküler giriş yolu arteriyovenöz fistül olarak izlendi. Çalışmaya alınan 61 hastaya ait demografik özellikler Tablo 4.1'de, laboratuvar verileri Tablo 4.2'de, Hb, Ferritin ve TSAT düzeyleri ile EPO dozları ve EPO gereksinimleri Tablo 4.3'de, çalışma başlangıcı ve bitiminde demir ve ESA tedavisi uygulanan hasta oranları ise Tablo 4.4'de gösterilmiştir.

Tablo 4.1 Çalışma hastalarına ait demografik ve klinik özellikler

Hasta sayısı	61
Yaş (yıl)	56.4±16
Cinsiyet (E/K)	37/24
Hemodiyaliz süresi (ortanca, ay)	36
Damar yolu (AV fistül/Greft/Kalıcı kateter)	55/1/5
Primer böbrek hastalığı	
Diabetes mellitus	12
Hipertansiyon	12
Kronik tübülointersitisyel	12
Kronik glomerüler	8
Amiloidozis	9
Polikistik böbrek hastalığı	2
Bilinmiyor	6

Ferritin düzeyi bazalde 329, ikinci ayda 456, altıncı ayda 517 (Şekil 4.3) ($p<0.001$), TSAT düzeyleri bazalde %28.3, ikinci ayda %35.9 (Şekil 4.4) ve anlamlı ($p=0.001$), ikinci ay ile 5. ay karşılaştırıldığında $p>0.05$ ve bazal ile 5. ay karşılaştırıldığında $p=0.023$ olarak

saptandı. Hb 0. ayda 11.1 ± 1.7 g/dL iken, 6. ayda 11.6 ± 1.4 g/dL olarak saptandı (p=0.063). EPO ortalama dozu 0. ayda 5238 IU/hafta iken 6. ayda 3115 IU/hf olarak saptandı (p<0.001). EPO/Hb oranı 0. ayda 514 iken 6. ayda 302 olarak hesaplandı (p<0.001). İlk 2 ay demir dozu artışı ile TSAT ve Ferritin anlamlı arttı. TSAT ve Ferritin bazale göre 2. aydan itibaren anlamlı yüksek izlendi. Hb 1. aydan itibaren artıp, 4. ayda anlamlı hale geldi, 6. ayda anlamlı olmamakla birlikte, yüksek saptandı. EPO dozu 1. aydan itibaren azalırken, 3. ayda anlamlı hale geldi ve hep anlamlı kaldı(Şekil4.1). EPO/Hb (EPO gereksinimi) 1. aydan itibaren azaldı, 4. ayda anlamlı hale geldi ve hep öyle kaldı. Demir dozu tedricen azaltıldığında TSAT azalmaya, Hb düşmeye başladı (bazale göre yüksek ancak anlamlı fark kayboldu), EPO ve EPO/Hb anlamlı düşüklüğü devam etti. Demir dozunun artırılması (Şekil4.2) EPO dozu ve gereksinimini anlamlı olarak (yaklaşık %40 oranda) azalttı (Tablo 4.3).

Çalışmanın başlangıcında hastaların %70.5'i demir almakta iken, altıncı ayda %78.7'si demir alıyordu (Şekil 4.5),(p>0.05). Bazalde hastaların %21.3'ü EPO almaz iken, altıncı ayda %41'i EPO almıyordu (p=0.027), (Tablo 4.4).

Çalışma döneminde çalışmaya katılan 61 hastanın 24'ünde hospitalizasyon ihtiyacı olup, toplam 30 hospitalizasyon saptandı. On iki hastada antibiyotik kullanımı gerektiren infeksiyon tablosu gelişti. Önceki dönemle karşılaştırıldığında, infeksiyon sıklığı ve hastaneye yatışta herhangi bir artış saptanmadı.

Tablo 4.2 Çalışmada boyunca hastaların laboratuvar bulgularındaki değişiklikler

	Başlangıç	**1.ay**	**2.ay**	**3.ay**	**4.ay**	**5.ay**	**6.ay**
CRP(mg/L)	15.2±23		10±13			15±26	
PTH	320±265		254±248				
Kt/Vüre	1.5±0.4	1.8±0.7	1.6±0.5	1.7±0.5	1.6±0.5	1.5±0.5	1.6±0.5
Albümin	3.7±0.6	3.9±0.5	3.9±0.6	3.3±0.5	3.3±0.5	3.4±0.5	3.3±0.5

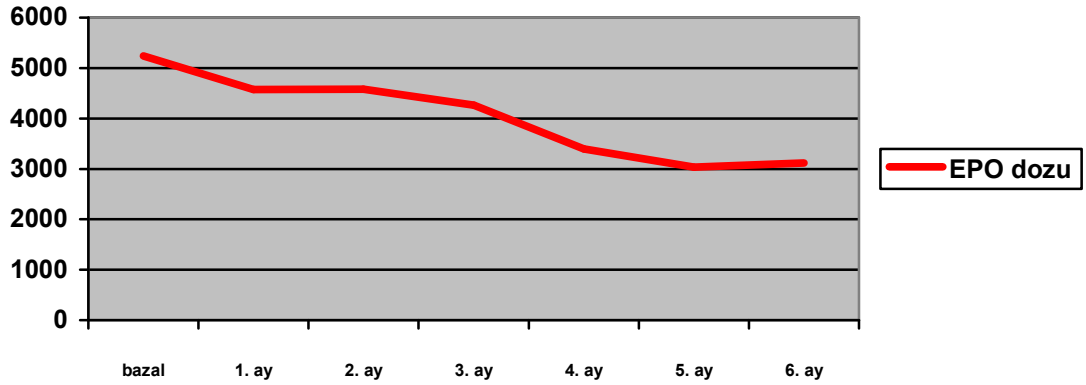
Tablo 4.3 Çalışma döneminde anemi parametrelerindeki değişim

	Bazal	1.ay	2.ay	3.ay	4.ay	5.ay	6.ay
Hemoglobin(g/dL)	11.1±1.7	11.3±1.7	11.4±1.6	11.4±1.6	11.6±1.3	11.6±1.3	11.6±1.4
Ferritin(ng/ml)	329±217		456±333			517±350	
TSAT(%)	28±10		36±17			33±16	
Demir dozu(mg/hf)	53±63	87±77	75±58	66±58	55±49	41±43	42±43
EPO dozu(U/hf)	5238±3949	4574±4093	4582±3917	4262±3885	3393±3648	3033±3445	3115±3485
EPO/Hb	514±426	456±456	449±417	415±432	318±379	295±371	302±356

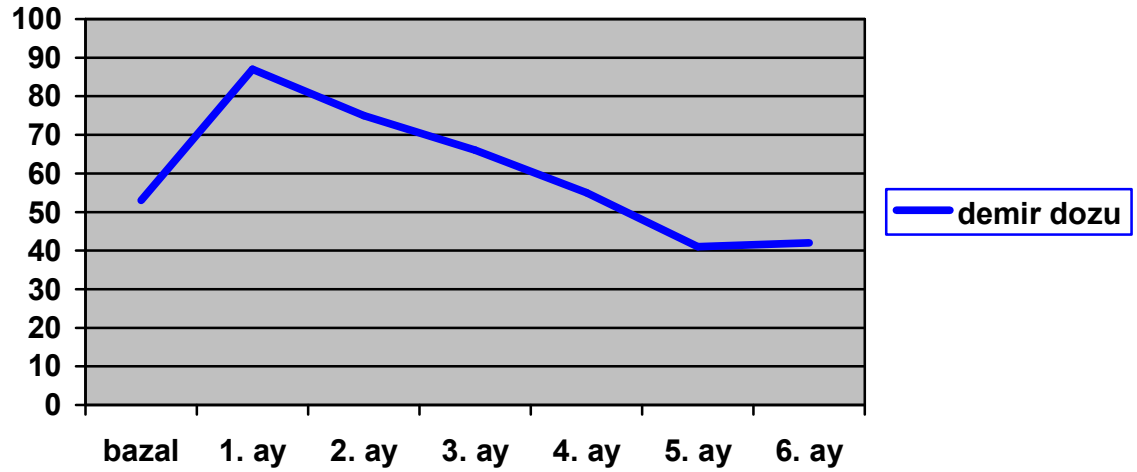
Tablo 4.4 Çalışmanın başlangıcında ve sonunda demir ve EPO uygulanma oranları

	Çalışma başlangıcı	**Altıncı ay**	**p**
Demir tedavisi Hasta sayısı (%)	41 (70.5)	43 (78.7)	AD*
EPO tedavisi Hasta sayısı (%)	48 (78.7)	36 (59.0)	0.027

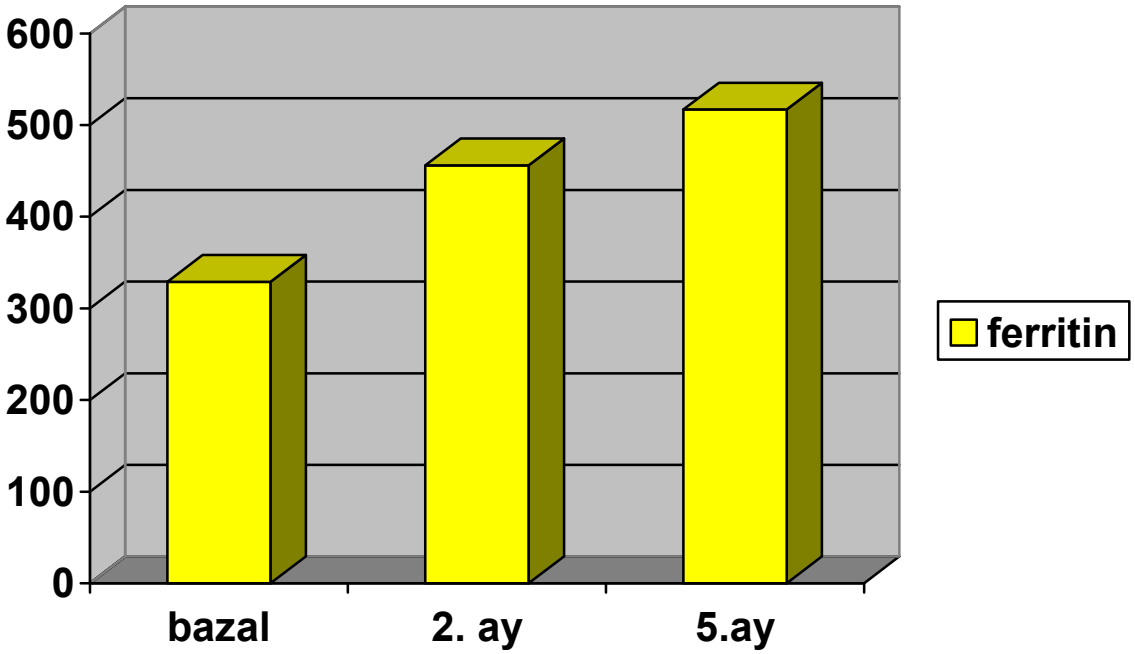
*AD, anlamlı değil.



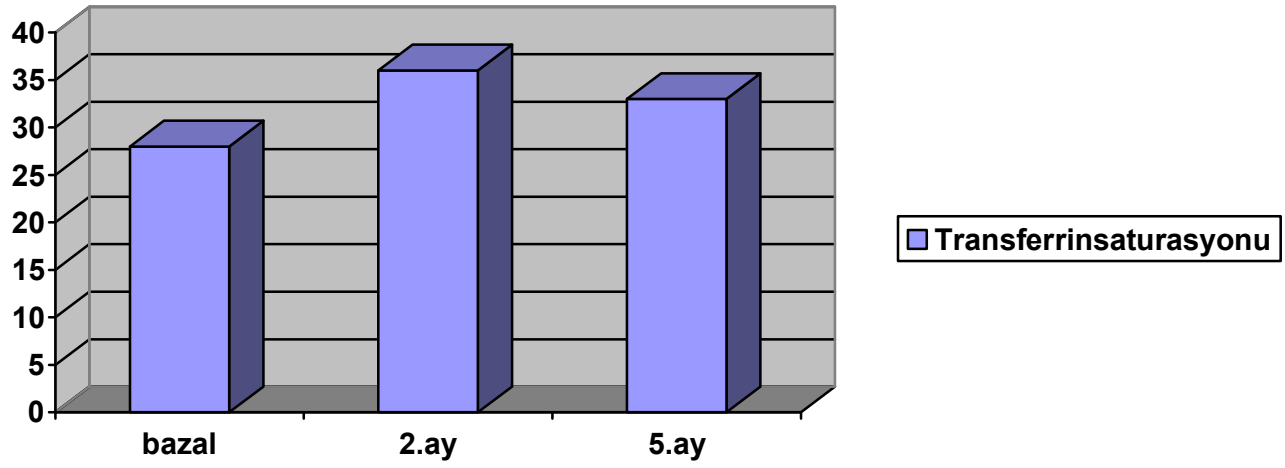
Şekil 4.3: Çalışma boyunca EPO dozu değişimi.



Şekil4.4: Çalışma boyunca demir dozu değişimi.



Şekil 4.3: Çalışma döneminde ferritin düzeyindeki değişim.



Şekil 4.4: Çalışma döneminde transferin satürasyonu değişimi.

5. TARTIŞMA

Anemi hemodiyaliz programında olan son dönem böbrek yetersizliği olan hastalarda sık gözlenen bir komplikasyondur. Eritropoez uyarıcı ajanların (ESA) ve intravenöz demir tedavisinin kullanılmaya başlaması ile birlikte kan transfüzyon ihtiyacında dramatik azalma sağlanmıştır. Hastaların yaşam kalitesi ve egzersiz kapasitesi artmış, mortalite ve hospitalizasyon sıklığı azalmıştır. Bazı çalışmalarda daha yüksek hemoglobin değerlerinin iyi olduğu savunulurken, bazı çalışmalarda son dönem böbrek yetmezlikli hastalarda ESA kullanımı ile normal Hb düzeylerine ulaşılmaya çalışılmasının kardiyovasküler sonuçlar ve mortalite yönünden daha olumsuz sonuçlara yol açabildiği gösterilmiştir. Normal Hb değerine ulaşılmasının neden zararlı olduğu konusu henüz çok açık olmamakla birlikte, bu duruma yüksek ESA dozunun neden olabileceği düşünülmektedir. Son dönem böbrek yetersizliği olan hastalarda ESA arteriyel sertliği, kan basıncını ve kan viskozitesini artırarak, nitrik oksit sentezini baskılayarak kardiyovasküler sistemi negatif yönde etkilemektedir. Ek olarak ESA trombosit fonksiyonlarını düzeltmekte ve belki de bu etki aracılığı ile tromboz riskini artırmaktadır. Yapılan çalışmalarda ve meta-analizlerde yüksek ESA dozu ile mortalite arasında anlamlı ilişki bulunmuştur. Lau ve arkadaşları tarafından yapılan çalışmaya 154 hemodiyaliz hastası alınmış, altı yıl boyunca Hb düzeyindeki değişiklikler ve ESA dozları ile mortalite arasındaki ilişki değerlendirilmiştir. ESA dozlarında artış ve Hb düzeyindeki hızlı yükselme ile mortalite arasında anlamlı ilişki saptanırken, Hb ve ESA dozunda hızlı düşüşler ile mortalite arasında ilişki bulunmamıştır. Hemoglobin düzeyinde haftada 1gr/dL artış mortalite riskini %23 artırırken, ESA dozunda her 1000 ünite artışın mortaliteyi %12 artırdığı saptanmıştır.[46]

Kronik böbrek hastalığına bağlı anemi tedavisinde hedef Hb düzeyini belirlemek amacı ile çalışmalar yapılmıştır. Hemoglobin değeri kadar, kararlı Hb düzeyinin sağlanması da önemli olabilir. Hemoglobin düzeyindeki ani ve belirgin değişiklikler fizyolojik strese neden olmaktadır. Kararlı Hb düzeyi dokulara kararlı oksijen dağılımı sağlarken, intermittan düşük hemoglobin düzeyi göreceli olarak önemli doku hipoksisine ve iskemiye neden olmaktadır. Yeterli oksijen dağılımı sağlamak için kalp çıktısı artmakta, sonuç olarak sol ventrikül dilatasyonuna veya hipertrofisine neden olmaktadır. Hemoglobin değişikliklerinin nedenleri volüm durumu, komorbid durumlar, vitamin B12 ve folat eksiklikleri, gastrointestinal kanamalar, transfüzyonlar, inflamasyon ve infeksiyondur. Hemoglobindeki

düşüşlerin en önemli nedenleri hospitalizasyon ve infeksiyona bağlı ESA ve demir tedavilerinin kesilmesidir. Ebben ve arkadaşları tarafından yapılan 152.000 ESA alan hemodiyaliz hastasının katıldığı çalışmada hastaların sadece %10.3'ü 6 ay boyunca kararlı hemoglobin düzeyine sahip olup, hastaların %6.5'inin Hb düzeylerinin 11-12.5gr/dL arasında seyrettiği belirlenmiştir. Hemoglobin değeri <11gr/dL olan hasta grubunda hospitalizasyon, infeksiyon nedeni ile başvuru, hastanede kalma süresi ve komorbid durum sayısı daha fazla saptanmıştır. Hastaların yaklaşık %90'ında Hb düzeyinde çeşitli düzeylerde değişkenlikler gözlenmiş olup, hastaların %39.5'inde yüksek amplitüdlü değişiklikler saptanmıştır. Yine ikinci hasta grubunda hospitalizasyon ve komorbid durumlar daha yüksek oranda gözlenmiştir. Gilbertson ve arkadaşları tarafından retrospektif olarak yapılan çalışmaya ESA alan 159.000 hemodiyaliz hastası alınmış, son 6 ayda Hb düzeyindeki değişiklikler ve mortalite değerlendirilmiştir. Hastaların %10'unda Hb düzeyi 11-12.5 gr/dL arasında olup, en düşük mortalite ile seyretmiş, düşük Hb ve yüksek amplitüdlü değişiklikler artmış mortalite ile ilişkili bulunmuştur.[47] Bu çalışmalarda ESA direnci ile mortalite arasındaki ilişki değerlendirilmemiştir. Kainz ve arkadaşları tarafından yapılan çalışmaya 932 hemodiyaliz hastası alınmış. Haftalık ESA dozu ve Hb düzeyleri kaydedilmiş. ESA tedavisine rağmen Hb düzeyi <10gr/dL olan hastalarda mortalite riski en yüksek iken Hb düzeyleri 10-12gr/dL arasında kararlı seyreden ve ESA dozu <16000 ünite/hafta olan hasta grubunda mortalite riski en düşük düzeyde saptanmış. ESA cevabı olan ve >16000 ünite/hafta alan hastalarda ESA dozu ile yüksek mortalite riski arasında ilişki saptanırken ESA direnci olan hastalarda ESA dozu ile mortalite arasında ilişki bulunmamış.[48] Bizim çalışmamızda da düzenli IV demir tedavisi uygulanarak, EPO dozunda anlamlı azalma ile birlikte daha kararlı Hb düzeyleri sağlanmıştır.

Anemi tedavisinde daha önceki dönemler ile karşılaştırıldığında son 10 yılda çok önemli ilerlemeler gözlenmiştir. Hastaların çoğunluğu EPO ve demir tedavisine gereksinim duymaktadır. İntravenöz demir tedavisine neredeyse tüm hemodiyaliz hastalarında ihtiyaç duyulmaktadır. Sürekli demir kaybı ve EPO kullanımına bağlı artan eritropoez nedeni ile mutlak veya özellikle fonksiyonel demir eksikliğine çok sık rastlanmaktadır. Hemodiyaliz hastalarının yıllık yaklaşık demir kaybı 1-3 gr olup düzenli olarak demir tedavisi önerilmektedir. Serum ferritin ve TSAT düzeyi demir depolarını değerlendirmek ve demir eksikliği tanısı için kullanılan standart laboratuvar testleridir. Diyaliz hastalarında bu testler demir tedavisini yönlendirmek için kullanılıyor olmakla birlikte, çalışmalar normal bireylerle karşılaştırıldığında diyaliz hastalarında ferritin ve TSAT eşik değerlerinin daha yüksek tutulması gerektiğini göstermiştir.[41]

Amerika Birleşik Devletleri Ulusal Böbrek Vakfı (National Kidney Foundation) tarafından 2006/2007'de anemi kılavuzlarında ve 2008'de ERBP'de belirtildiği üzere hemodiyalize giren ferritin düzeyi 200-500 ng/mL arasında olan hastalara IV demir düzenli olarak verilmekte ve ferritin düzeyi 500 ng/mL'ye yaklaştıkça demir dozu azaltılmaktadır. Genellikle ferritin >500 ng/mL olduğunda demir tedavisine cevap konusunda yeterli kanıt bulunmadığından, rutin demir tedavisini önerilmemektedir. Ancak, bu hastalarda ESA cevabı, TSAT düzeyi ve hastanın kliniği göz önünde tutulmalı ve hastalar bireysel olarak ele alınarak, tedavi belirlenmelidir. Bu konuda mevcut olan kanıt yetersizliği son yıllarda yapılan bazı çalışmalarla bir parça da olsa giderilmeye çalışılmıştır. 1996-2001 yılları arasında yürütülen dört çalışmada çeşitli ferritin düzeylerinde olan hastalara 500-1000 mg IV demir verilmiştir. Tedavi öncesi serum ferritin düzeyi ile demir tedavisi etkinliği arasında ilişki bulunamamış ve ferritin düzeyinin demir ihtiyacını değerlendirmede yetersiz bir gösterge olduğu sonucuna varılmıştır.[49]

Demir tedavisinde iki tip etkin yaklaşım mevcuttur. İlki periyodik replasman ve ikincisi düzenli düşük doz demir tedavisidir. KDOQI 2006 kılavuzu her hafta düzenli 22-65 mg demir verilmesini önermektedir. Taylor ve arkadaşları tarafından 1996 yılında yapılan çalışmaya EPO alan 46 hemodiyaliz hastası alınmış. Ferritin <100ng/mL olan hastalara düzenli düşük doz demir-haftada 2 kez 62,5 mg; ferritin 100-250 ng/mL olan hastalara haftalık, 250-600 ng/mL olan hastalara 15 günde bir verilmiş. Altı aylık çalışmanın başlangıcında hastalar düşük ferritin <100 ng/mL (n=12) ve normal ferritin grubu olarak, >100 ng/mL (n=34) ikiye ayrılmış. Ferrik glukonat iyi tolere edilmiş. Çalışmanın sonunda düzenli düşük doz demir tedavisi EPO yanıtını artırmış ve EPO ihtiyacını azaltmıştır.[50] Canavase ve arkadaşları tarafından 1999'da EPO alan 40 hemodiyaliz hastasında yapılan çalışmaya demir eksikliği olan Hb düzeyi 9,7±1,7 olan hastalar alınmış. İlk 6 hafta 3±0,6mg/kg/hf, takip eden 3 ay 1,2±0,6mg/kg/hf ve sonraki 3 ay 1±0,2mg/kg/hf demir tedavisi verilmiş. ESA ihtiyacı bazalde 100±63U/kg/hf iken daha sonra sıra ile 94±71U/kg/hf, 84±64U/kg/hf ve 77±67/kg/hf olarak azalarak devam etmiş. Çalışmanın sonunda hastaların %37,5'nda EPO ihtiyacı kalmamıştır.[51]

Amerika Birleşik Devletleri'nde hastaların %60'ının ferritin >500 ng/mL, ortalama ferritin düzeyi 576 ng/mL ve ortalama EPO dozu 281 IU/kg/hf olarak bildirilmiştir. Ferritin düzeyi yüksek, TSAT düşük olan hastalarda anemi tedavisini belirlemek için çalışmalar yapılmıştır. The Dialysis Patients' Response to IV Iron with elevated Ferritin (DRIVE) çalışması çok merkezli, randomize, kontrollü bir çalışma olup anemik, ferritin 500-1200ng/ml, TSAT≤%25 HD ve yeterli dozda EPO alan HD hastalarına 1 gr ferrik glukonat

veya hiç demir verilmemiş. Çalışmanın amacı IV demire cevabı değerlendirmek ve ferritinin üst sınırını belirlemek olarak belirtilmiş. Çalışmanın sonucunda 8 ardışık HD seansında 125mg ferrik glukonat tedavisi alan grupta demir tedavisi almayan grup ile karşılaştırıldığında hemoglobin düzeyi ferritin, TSAT, CRP, Hb, EPO dozundan bağımsız olarak daha hızlı artmış ve daha yüksek düzeylere ulaşmıştır. Bu hasta grubunda IV demir tedavisi verilmesi fonksiyonel demir eksikliğinin veya inflamasyona bağlı retiküloendotelyal blokajın üstesinden gelmektedir. Tüm hastaların EPO dozu kılavuza uygun olarak %25 arttırılmıştır. Bu hasta grubunda demir verilmemesi demire bağlı eritropoezi kötü yönde etkilemektedir. Çalışmanın süresinin 6 hafta ile kısıtlı olması demire yanıtı değerlendirmek için kısa bulunmuştur.[41] DRIVE II çalışması DRIVE I'in gözleme dayalı 6 haftalık uzantısıdır. 1 gr demir tedavisi HD hastalarında Hb düzeyini optimum sınırlarda tutmakta, efektif ve güvenli olarak EPO ihtiyacını azaltmaktadır. Demir tedavisi sonrası ortalama ferritin düzeyi 6 haftada 761 ng/mL'den 934ng/mL'ye yükselirken 12. haftada 802 ng/mL'ye düşmektedir. Ferritindeki 6 haftada gözlenen artma ve 12 haftada gözlenen azalma demir eksikliği olan hastaya 1 gr demir verildiğinde olan değişikliklere benzerdir.[42] Bazı uzmanlar yüksek ferritine sahip hastalarda IV demir tedavisinin enfeksiyon oranını ve enfeksiyon komplikasyonlarını artıracağını belirtmiştir. Hâlbuki enfeksiyon IV demir tedavisi ile eş zamanlı veya hemen sonrasında olması halinde demir tedavisine bağlanabilmektedir. DRIVE I-II çalışmalarında enfeksiyona bağlı hospitalizasyon riski demir tedavisi alan grupta kontrol grubuna oranla daha düşük saptanmıştır. DRIVE çalışması göstermiştir ki, 1 gr demir yüklemesi EPO ihtiyacında anlamlı azalma sağlamaktadır.

Bizim çalışmamızda da TSAT düşük, ferritin düzeyi<1200ng/ml olan hastalarda kılavuz bilgilerine uygun olarak verilen IV demir tedavisinin EPO gereksinimine etkisini değerlendirmek amaçlanmıştır. Hastaların demir dozu bazale göre %25-50 artırılıp, EPO ve demir dozları iki ayrı ekip tarafından aylık olarak belirlenmiştir. Tedavi düzenlemeleri, demir dozunu belirleyen ekip EPO dozundan, EPO dozunu belirleyen ekip ise demir dozundan habersiz olacak şekilde gerçekleştirmiştir. Çalışmanın başlangıcında hastaların %70.5'i demir almakta iken, altıncı ayda %78.7'si demir alıyordu ($p>0.05$). Demir dozları yalnızca çalışmanın ilk iki ayında anlamlı yüksekken, daha sonra tedricen azaltıldı. Buna paralel olarak TSAT düzeyleri ikinci ayda anlamlı olarak yüksek, daha sonra başlangıç düzeylerinden farksız bulundu. Çalışma başlangıcında hastaların %21.3'ü EPO almaz iken, altıncı ayda %41'i EPO almıyordu ($p=0.027$). Hemoglobin 1. aydan itibaren artıp, 4. ayda anlamlı hale geldi, 6. ayda anlamlı olmamakla birlikte yüksek saptandı. EPO dozu 1. aydan itibaren azalırken, 3. ayda anlamlı hale geldi ve hep anlamlı kaldı. EPO/Hb (EPO gereksinimi) 1.

aydan itibaren azaldı, 4. ayda anlamlı hale geldi ve hep öyle kaldı. Demir dozunun artırılması EPO dozu ve gereksinimini anlamlı olarak (yaklaşık %40 oranda) azalttı. İlk 2 aydan sonra demir dozu tedricen azaltıldığında TSAT azalmaya, Hb düşmeye başladı, EPO ve EPO/Hb anlamlı düşüklüğü devam etti. Mart 2007'de FDA'nın uyarısında olduğu gibi yüksek doz EPO kullanımına bağlı gelişebilecek olumsuz etkilerden hastalar korunmuş oldu. Daha kararlı anemi kontrolü ile kardiyovasküler sistem kaynaklı morbidite ve mortalite riskinde azalma olması beklenmektedir. Hastaların infeksiyon ve hospitalizasyon sıklığında artış gözlenmedi. IV demir tedavisine bağlı yan etki gözlenmedi. Sonuçlar göstermiştir ki ferritin düzeyi yükseldikçe idame demir tedavisi de genellikle verilmemektedir. Bazalde idame dozda demir tedavisi alan hastalarda da mutlak veya fonksiyonel demir eksikliğine bağlı olarak yetersiz eritropoez saptanmaktadır. Bizim çalışmamızın kısıtlayıcı yönü hasta sayısının az olması ve kontrol grubunun olmamasıdır. Diğer yandan, daha önceki çalışmalar ile karşılaştırıldığında izlem süresi 6 ay olup, göreceli olarak daha uzundur. IV demir tedavisinin uzun dönemdeki etkilerini görmek için daha uzun süreli çalışmalara ihtiyaç vardır. Demir aşırı yüküne bağlı organ hasarı olabilmesi için bir hastanın 20gr demir alması gerekmektedir. Oysa hayatı boyunca 20 gr demir alan hemodiyaliz hasta sayısı çok azdır. Daha önceki çalışmalarda da gösterilmiştir ki, TSAT ve ferritin değerinden bağımsız olarak demir tedavisi tüm nedenlere ve kardiyovasküler nedenlere bağlı mortalite riskini azaltmaktadır.[42] Yine IV demirin mortalite riskini arttırdığını gösteren bir çalışma mevcut değildir.

Sonuç olarak, hemodiyaliz hastalarında daha liberal IV demir tedavisi, daha iyi anemi kontrolü sağlamakta, EPO dozunu ve gereksinimini azaltmakta, buna karşılık iyi tolere edilmekte ve kısa dönemde infeksiyon veya hastaneye yatış sıklığında herhangi bir artışa yol açmamaktadır. Bu tedavi yaklaşımının uzun süreli sonuçlara etkisini belirlemek için daha fazla olgu sayılı, uzun erimli çalışmalara gereksinim vardır.

6. ÖZET

HEMODİYALİZ HASTALARINDA DEMİR DOZU DEĞİŞİKLİKLERİNİN ANEMİ TEDAVİSİNE ETKİSİ

Demir eksikliği hemodiyaliz hastalarında anemi tedavisini güçleştiren en önemli faktör olmakla birlikte, henüz ideal demir tedavisi belirlenememiştir. Bu prospektif çalışmada hemodiyaliz ünitemizde uygulanan demir tedavisi politikasında değişiklik yapılarak, demir dozlarının artırılmasının etkinlik ve güvenilirliğinin değerlendirilmesi amaçlanmıştır. Hemodiyaliz ünitemizde en az 3 aydır hemodiyaliz programında olan ve KDOQI kılavuzuna göre tedavi uygulanmakta olup, ferritin <1200 ng/mL ve TSAT <%50 olan hastalar çalışmaya alındı. Demir ve EPO tedavileri, birbirinden habersiz farklı iki ekip tarafından ayda bir ayarlandı. Her 3 ayda bir ferritin TSAT ve PTH düzeyleri ölçüldü. Hastalar 6 ay süre ile takip edildi. Hastaların demir dozları ilk 2 ay bazale göre %25-50 artırıldı, daha sonra tedricen doz azaltılarak bazale düşürüldü. Artan demir dozu ile 2 ayda ferritin ve TSAT düzeyleri anlamlı arttı ($p<0.001$, $p=0.001$). Ortalama Hb bazalde 11.1 ± 1.7 g/dL iken, çalışmanın sonunda 11.6 ± 1.4 olarak saptandı ($p=0.063$). Eritropoetin dozu 5238 IU/haftadan 3115'e geriledi ($p<0.001$). Demir dozunun artırılması eritropoetin kullanımını ve dozunu %40 oranda, anlamlı olarak azalttı. Bazalde EPO alan hasta yüzdesi %79 iken 6.ayda %59'a geriledi ($p=0.027$). İki ay sonunda demir dozu bazale dönmesine rağmen Hb ve EPO düzeyleri stabil seyretti. İnfeksiyon ve hospitalizasyon sıklığında artış olmadı. Hemodiyaliz hastalarında IV demir dozunda kısa süreli artış EPO dozunda anlamlı azalmaya neden oldu. Bu bulguların uzun dönem sonuçlarını daha geniş kapsamlı çalışmalarla değerlendirmek gerekmektedir.

Anahtar kelimeler:
Hemodiyaliz, Anemi, Demir, Eritropoetin.

7. SUMMARY

EFFECT OF IRON DOSE MODIFICATIONS ON ANEMIA MANAGEMENT IN HEMODIALYSIS PATIENTS

Iron deficiency is the most important factor complicating anaemia management in haemodialysis (HD) patients. However, there is still considerable debate on the optimal dose of iron. In this prospective study, we aimed to evaluate the efficacy and safety of increasing dose of intravenous (IV) iron by modifying iron treatment policy in our Hemodialysis Unit.

All stable patients in our unit, who were under maintenance HD treatment for at least 3 months and managed according to KDOQI guidelines, were eligible for this 6-months prospective study. Patients having a ferritin level of >1200 ng/ml and/or a transferrin saturation (TSAT) of >50% were excluded. Dose of erythropoiesis stimulating agent (ESA) was adjusted monthly by a different team blinded to IV iron dose adjustments. Ferritin, TSAT and parathyroid hormone levels were measured every three months. Patients were followed by six months. Dose of iron was increased 25-50% for the first two months and then tapered gradually to the basal level. Increasing iron dose for only two months resulted in significant increases in both ferritin and TSAT levels ($p<0.001$ and $p=0.001$, respectively). Haemoglobin level increased from 11.1±1.7 g/dL at the baseline to 11.6±1.4 g/dL at the end of the study ($p=0.063$). ESA dose decreased from 5238 UI/week to 3115 UI/week ($p<0.001$). Iron dose increase reduced the dose and usage of ESA 40%. Percentage of the patients administered an ESA was 79% at the baseline, while 59% at the end of the study ($p=0.027$). Although dose of iron was decreased to baseline level after the second month, both haemoglobin level and ESA dose remained stable until the end of the study. There was no increase in the frequency of infection or hospitalisation throughout the study period. This prospective single centre study demonstrates that an increase in IV iron dose for a relatively short period leads to a significant reduction in ESA need in stable maintenance HD patients. Studies on the long term consequences of these findings are warranted.

Key words:

Hemodialysis, Anemia, Iron, Erythropoietin

8. KAYNAKLAR

1. Kazmi WH, Kausz AT, Khan S, et al. Anemia: an early complication of chronic renal insufficiency. Am J Kidney Dis 2001;38:803-12.

2. Pisoni RL, Bragg-Gresham JL, Young EW, et al. Anemia management and outcomes from 12 countries in the Dialysis Outcomes and Practice Patterns Study (DOPPS). Am J Kidney Dis 2004;44:94-111.

3. KDOQI Clinical Practice Guideline and Clinical Practice Recommendations for anemia in chronic kidney disease: 2007 update of hemoglobin target. Am J Kidney Dis 2007;50:471-530.

4.Anatole Besarab and Daniel W.Coyne.Iron supplementation to treat anemia in patients with chronic kidney disease. Nat. Rev. Nephrol. 6,699-710(2010).

5. Ly J, Marticorena R, Donnelly S. Red blood cell survival in chronic renal failure. Am J Kidney Dis 2004;44:715-9.

6. Astor BC, Muntner P, Levin A, Eustace JA, Coresh J. Association of kidney function with anemia: the Third National Health and Nutrition Examination Survey (1988-1994). Arch Intern Med 2002;162:1401-8.

7. McClellan W, Aronoff SL, Bolton WK, et al. The prevalence of anemia in patients with chronic kidney disease. Curr Med Res Opin 2004;20:1501-10.

8. KDOQI Clinical Practice Guidelines and Clinical Practice Recommendations for Anemia in Chronic Kidney Disease. Am J Kidney Dis 2006;47(Suppl 3):S17-85.

9. Locatelli F, Aljama P, Barany P, et al. Revised European best practice guidelines for the management of anaemia in patients with chronic renal failure. Nephrol Dial Transplant 2004;19(Suppl 2):ii1-47.

10. Eckardt KU. Erythropoietin: oxygen-dependent control of erythropoiesis and its failure in renal disease. Nephron 1994;67:7-23.

11. Jelkmann, W.&Hellwig-Burgel, T. Biology of erythropoetin. Adv. Exp. Med. Biol. 502,169-187(2001).

12. Şule Şengül, Şehsuvar Ertürk. Renal Anemi. Turkiye Klinikleri J Nephrol-Special Topics 2008;1(2):18-23

13. Gomez JM, Carrera F. What should the optimal target hemoglobin be? Kidney Int 2002;61(Suppl 80):S39-43.

14. 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.

15. Kutlay S, Dincer I, Sengul S, Nergizoglu G, Duman N, Erturk S. The long-term behavior and predictors of left ventricular hypertrophy in hemodialysis patients. Am J Kidney Dis 2006;47:485-92.
16. Erturk S, Ertug AE, Ates K, et al. Relationship of ambulatory blood pressure monitoring data to echocardiographic findings in haemodialysis patients. Nephrol Dial Transplant 1996;11:2050-4.
17. Zhang Y, Thamer M, Stefanik K, Kaufman J, Cotter DJ. Epoetin requirements predict mortality in hemodialysis patients. Am J Kidney Dis 2004;44:866-76.
18.Sarnak MJ, Levey AS: Cardiovascular Disease and chronic renal disease: A new paradigm. Am J Kidney Dis 35(4 suppl 1):S117-131,2000.
19. Rao M, Pereira BJ. Optimal anemia management reduces cardiovascular morbidity, mortality, and costs in chronic kidney disease. Kidney Int 2005;68:1432-8.
20. Lewis BS, Karkabi B, Jaffe R, Yuval R, Flugelman MY, Halon DA. Anaemia and heart failure: statement of the problem. Nephrol Dial Transplant 2005;20(Suppl 7):vii3-vii6.
21. Gaughan WJ, Liss KA, Dunn SR, et al. A 6-month study of low-dose recombinant human erythropoietin alone and in combination with androgens for the treatment of anemia in chronic hemodialysis patients. Am J Kidney Dis 1997;30:495-500.
22. Winearls CG. Historical review on the use of recombinant human erythropoietin in chronic renal failure. Nephrol Dial Transplant 1995;10(Suppl 2):3-9.
23. Winearls CG. Recombinant human erythropoietin: 10 years of clinical experience. Nephrol Dial Transplant 1998; 13(Suppl 2):3-8.
24. Jelkmann W. Erythropoietin after a century of research: younger than ever. Eur J Haematol 2007;78:183-205.
25. Macdougall IC. Recent advances in erythropoietic agents in renal anemia. Semin Nephrol 2006;26:313-8.
26. Macdougall IC, Padhi D, Jang G. Pharmacology of darbepoetin alfa. Nephrol Dial Transplant 2007;22(Suppl 4):iv2-iv9.
27. Kaufman JS, Reda DJ, Fye CL, et al. Subcutaneous compared with intravenous epoetin in patients receiving hemodialysis. Department of Veterans Affairs Cooperative Study Group on Erythropoietin in Hemodialysis Patients. N Engl J Med 1998;339:578-83.
28. Rossert J, Casadevall N, Eckardt KU. Anti-erythropoietin antibodies and pure red cell aplasia. J Am Soc Nephrol 2004;15:398-406.
29. Boven K, Stryker S, Knight J, et al. The increased incidence of pure red cell aplasia with an Eprex formulation in uncoated rubber stopper syringes. Kidney Int 2005;67:2346-53.

30. Vanrenterghem Y, Barany P, Mann JF, et al. Randomized trial of darbepoetin alfa for treatment of renal anemia at a reduced dose frequency compared with rHuEPO in dialysis patients. Kidney Int 2002;62:2167-75.
31. Bunn HF. New agents that stimulate erythropoiesis. Blood 2007;109:868-73.
32. Macdougall IC, Eckardt KU. Novel strategies for stimulating erythropoiesis and potential new treatments for anaemia. Lancet 2006;368:947-53.
33. Locatelli F, Covic A, et al. Anemia management in patients with chronic kidney disease:a position statement by the Anemia Working Group of European Renal Best Practice (ERBP). Nephrol Dial Transplant (2009)24:348-354.
34. NKF-DOQI clinical practice guidelines for the treatment of anemia of chronic renal failure. National Kidney Foundation-Dialysis Outcomes Quality Initiative. Am J Kidney Dis 1997;30(Suppl 3):S192-240.
35. NKF-K/DOQI Clinical Practice Guidelines for Anemia of Chronic Kidney Disease: update 2000. Am J Kidney Dis 2001;37(Suppl 1):S182-238.
36. Drueke TB, Locatelli F, Clyne N, et al. Normalization of hemoglobin level in patients with chronic kidney disease and anemia. N Engl J Med 2006;355:2071-84.
37. Singh AK, Szczech L, Tang KL, et al. Correction of anemia with epoetin alfa in chronic kidney disease. N Engl J Med 2006;355:2085-98.
38. 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.
39. Barrett BJ, Fenton SS, Ferguson B, et al. Clinical practice guidelines for the management of anemia coexistent with chronic renal failure. Canadian Society of Nephrology. J Am Soc Nephrol 1999;10(Suppl 13):S292-6.
40. Macdougall IC. Monitoring of iron status and iron supplementation in patients treated with erythropoietin. Curr Opin Nephrol Hypertens 1994;3:620-5.
41. Coyne W, Kapoian T, et al. Ferric Gluconate Is Highly Efficacious in Anemic Hemodialysis Patients with High Serum Ferritin and Low Transferrin Saturation: Results of the Dialysis Patients' Response to IV Iron with Elevated Ferritin (DRIVE) Study. J Am Soc Nephrol 18:975-984, 2007.
42. Kapoian T, Neeta B, et al. Ferric Gluconate Reduces Epoetin Requirements in Hemodialysis Patients with elevated Ferritin. J Am Soc Nephrol 19:372-379, 2008.

43. Benaya R, Anat G, Mical P, et al. Intravenous Versus Oral Iron Supplementation for the Treatment of Anemia in CKD: Systematic Review and Meta-analysis. Am J Kidney Dis 52:897-906,2008.
44. Pollack V.E, Lorxh J, Schukla R, et al. The importance of iron in long term survival of maintenance hemodialysis patients treated with epoetin-alpha and intravenous iron : analysis of 9,5 years of prospectively collected data. BMC Nephrol. 10, 6 (2009).
45. Mircescu G, Garneata L, Capusa C, Ursea N. Intravenous iron supplementation for the treatment of anaemia in pre-dialyzed chronic renal failure patients. Nephrol Dial Transplant 2006;21:120-4.
46. Lau J, Gangji A, Rabbat C, et al. Impact of hemoglobin and erythropoetin dose changes on mortality: a secondary analysis of results from a randomized anemia management trial. Nephrol Dial Transplant (2010);25:4002-4009.
47. Singh A. Hemoglobin control, ESA resistance and regular low dose IV iron therapy: A review of the evidence. Seminars in Dialysis-Vol 22, No 1(Jan-Febr) 2009pp,64-69.
48. Kainz A, Mayer B, et al. Association of ESA hypo-responsiveness and hemoglobin variability with mortality in hemodialysis patients. Nephrol Dial Transplant (2010);25:3701-3706.
49.Daniel W. Coyne. A Comprehensive vision for intravenous iron therapy. Am J Kidney Dis 52(S1):14-20, 2008.
50.Taylor JE, Peat N, et al. Regular low dose intravenous iron therapy improves response to erythropoetin in hemodialysis patients. Nephrol Dial Transplant 11:1079-1083,1996.
51. Canavase C, Grill A, et al. How to save money for erythropoetin therapy by changing from ‘roller coaster’ to continuous iron supplementation. Nephron 81:362-363,1999.