TÜRKİYE CUMHURİYETİ

KOCAELİ ÜNİVERSİTESİ

TIP FAKÜLTESİ

PREDİYALİZ KRONİK BÖBREK HASTALIĞINDA RENAL ANEMİ YÖNETİMİ:TEK MERKEZ DENEYİMİ

DR. KEREM BİROL

İÇ HASTALIKLARI ANABİLİM DALI

UZMANLIK TEZİ

KOCAELİ 2025

TÜRKİYE CUMHURİYETİ

KOCAELİ ÜNİVERSİTESİ

TIP FAKÜLTESİ

PREDİYALİZ KRONİK BÖBREK HASTALIĞINDA RENAL ANEMİ YÖNETİMİ:TEK MERKEZ DENEYİMİ

DR. KEREM BİROL

İÇ HASTALIKLARI ANABİLİM DALI

UZMANLIK TEZİ

TEZ DANIŞMANI

PROF. DR. ERKAN DERVİŞOĞLU

YARDIMCI TEZ DANIŞMANI

DOÇ. DR. NECMİ EREN

ETİK KURUL ONAY NO: GOKAEK 2024/305

KOCAELİ 2025

TEŞEKKÜR

Tez çalışması süresince bana yardımcı olan, bilgisini ve tecrübesini esirgemeyen, her zaman pozitif ve güler yüzlü danışman hocam Prof. Dr. Erkan Dervişoğlu'na ve tüm süreç boyunca yol gösterici olan, deneyim ve bilgilerini esirgemeyen yardımcı tez danışmanım Doç. Dr. Necmi Eren'e,

Saygılı, etik, başarılı birer hekim olmamız için çaba gösteren başta iç hastalıkları anabilim dalı başkanımız Prof. Dr. Berrin Çetinarslan'a, dekan yardımcımız Prof. Dr. Ayten Yazıcı'ya, tüm İç Hastalıkları Anabilim Dalının kıymetli Öğretim Üyeleri'ne,

Asistan eğitimi süresi boyunca bize destek olan, bilgi ve deneyimlerini bizimle paylaşan, yardıma ihtiyacımız olduğu her an bir telefon kadar uzağımızda olan özellikle Dr. Öğr. Üyesi Metin Ergül'e ve tüm değerli uzmanlarımıza,

Birlikte çalışmaktan mutluluk duyduğum, asistanlık sürecini güzelleştiren tüm çalışma arkadaşlarıma,

Çalışmamda, verilerin toplanması hususunda büyük yardımları olan değerli meslektaşlarım Dr. Safiye Ay'a ve Dr. Melisa Açıkgöz'e,

Hayatım boyunca sevgi, saygı ve fedakarlıkla yanımda olan, haklarının hiçbir zaman ödeyemeyeceğim canım annem ve babama tüm emekleri ve bana kattıkları için,

Tüm tez sürecinde ve her anımda sabırla, anlayışla desteğini hiçbir zaman esirgemeyen hayat arkadaşım, çok değerli eşim Penbegül Birol'a

Sonsuz teşekkürlerimi iletiyorum.

Hepinizin katkıları, bu tezin ortaya çıkmasında ve akademik yolculuğumda iz bırakan önemli unsurlar olmuştur. Her birinize ayrı ayrı teşekkür ediyor, saygı ve sevgilerimi sunuyorum.

İçindekiler

TEŞEKKÜR 3
Simgeler ve Kısaltmalar 5
ÖZET 7
ABSTRACT 9
Tablolar Listesi 11
Şekiller Listesi 12
1. GİRİŞ ve AMAÇ 13
2. GENEL BİLGİLER 15
2.1. Kronik Böbrek Hastalığı 15
2.1.1. Tanımı ve Evrelemesi 15
2.1.2. Epidemiyolojisi 18
2.1.3. Etiyolojisi ve Risk Faktörleri 20
2.1.4. Klinik 22
2.1.5. Takip ve Tedavi 23
2.2. Kronik Böbrek Hastalığı ve Anemi 25
2.2.1. Epidemiyoloji 26
2.2.2. Kronik Böbrek Hastalığında Aneminin Etyolojisi 26
2.2.3. Kronik Böbrek Hastalığında Aneminin Değerlendirmesi 29
2.2.4. Kronik Böbrek Hastalığında Anemi Tedavi ve Yönetimi 30
3. YÖNTEM & GEREÇLER 34
3.1. Çalışma Grubu 34
3.2. İstatiksel Analiz 35
4. BULGULAR 36
5. TARTIŞMA 81
6. SONUÇ VE ÖNERİLER 91
7. KAYNAKÇA 95

Simgeler ve Kısaltmalar

ABD : Amerika Birleşik Devletleri

ACE-I : Anjiotensin Dönüştürücü Enzim İnhibitörleri

ARB : Anjiyotensin Reseptör Blokerleri

CKD-EPI (mL/dak/1.73 m²): Chronic Kidney Disease Epidemiology Collaboration Formülü

CRP : C-Reaktif Protein

DM: Diabetes Mellitus (Diyabet)

DNA : Deoksiribo Nükleik Asit

EPO : Eritropoetin

ESA : Eritropoez Uyarıcı Ajan

GFH : Glomerüler Filtrasyon Hızı

GFR : Glomerüler Filtrasyon Hızı

Hb : Hemoglobin

HT: Hipertansiyon

IU: International Unit (Uluslararası Birim)

IV : İntravenöz

KBH : Kronik Böbrek Hastalığı

KDIGO : Kidney Disease Improving Global Outcomes

KDOQI: Kidney Disease Outcomes Quality Initiative

MCV : Ortalama Eritrosit Hacmi

MDRD (mL/dak/1.73 m²): Modification of Diet in Renal Disease Formülü

PKBH : Polikistik Böbrek Hastalığı

PTH : Parathormon

RAS: Renin-Anjiyotensin Sistemi

RBC: Kırmızı Kan Hücresi (Red Blood Cells),

SC: Subkutan

SDBY: Son Dönem Böbrek Yetmezliği

tGFH : Tahmini Glomerüler Filtrasyon Hızı

TDBK : Toplam Demir Bağlama Kapasitesi

TSAT : Transferrin Satürasyonu

ÖZET

Giriş ve Amaç: Kronik böbrek hastalığı (KBH), global ölçekte önemli bir halk sağlığı problemi olup, anemi gibi komplikasyonları nedeniyle hastaların yaşam kalitesini düşürmekte ve kardiyovasküler riskleri artırmaktadır. Bu çalışmanın amacı, Kocaeli Üniversitesi Hastanesi Nefroloji Polikliniğinde diyalize başlanmamış, Evre 3-5 KBH tanısı konmuş hastalarda anemi sıklığını, anemiye katkıda bulunan risk faktörlerini, demir parametrelerini ve mevcut anemi yönetim stratejilerini değerlendirmektir.

Gereç ve Yöntemler: Retrospektif, gözlemsel bir çalışma olarak tasarlanan bu araştırma, 1 Ocak 2020 ile 16 Haziran 2024 tarihleri arasında başvuran 18 yaş ve üzeri, Evre 3-5 KBH tanısı almış 919 hastanın demografik, klinik ve laboratuvar verileri, Kocaeli Üniversitesi Hastaneleri Elektronik Hasta Takip Programı üzerinden toplanmıştır. Hemoglobin düzeyleri, serum demir, ferritin, transferrin satürasyonu gibi anemi belirteçleri ile demir tedavisi, eritropoezi uyaran ajan (ESA) ve hipoksi ile indüklenebilir faktör-prolil hidroksilaz inhibitörleri (HIF-PHI) kullanımı değerlendirilmiş; veriler, istatistiksel analizlerle detaylı olarak değerlendirilmiştir.

Bulgular: Çalışmaya, diyalize başlanmamış Evre 3-5 kronik böbrek hastalığı (KBH) tanısı konmuş toplam 919 hasta dahil edilmiştir. Hastaların ortalama yaşı 66.3 ± 12.3 yıl olup, yaş aralığı 22 ile 94 arasında değişmektedir. Cinsiyet dağılımında %52.7'si kadın (n=484) ve %47.3'ü erkek (n=435) olarak belirlenmiştir. Kadın hastaların büyük çoğunluğu (%91.1) postmenopozaldır.

Etiyolojik olarak, hastaların %55.5'i diyabet mellitus, %22.7'si hipertansiyon, %2.9'u glomerülonefrit, %2.1'i polikistik böbrek hastalığı ve %4.8'i etiyolojisi belirlenemeyen nedenlere bağlı olarak değerlendirilmektedir. Ayrıca, KBH evre dağılımı incelendiğinde, hastaların %72.4'ünün Evre 3, %21.5'inin Evre 4 ve %6.1'inin Evre 5 olduğu saptanmıştır. Özellikle Evre 3 ve Evre 4 gruplarında diyabet, sırasıyla %55.9 ve %57.1 oranında baskın etiyolojik faktör olarak öne çıkmaktadır.

İlk ölçümlerde, tüm popülasyonda ortalama hemoglobin (Hb) değeri 12.2 ± 1.9 g/dL olarak kaydedilmiştir. Anemi, tanımlanan kriterlere göre incelendiğinde, hastaların %54.2'sinde anemi mevcut olup; %12.2'sinde Hb <10 g/dL, %33.7'sinde Hb 10–11.9 g/dL ve %53.3'ünde Hb ≥12 g/dL değeri gözlemlenmiştir. İncelemelerde, KBH evresine göre Hb dağılımı dikkat çekicidir: Evre 3 hastalarında Hb ≥12 g/dL oranı %59.8 iken, Evre 4'te bu oran %39.3'e, Evre 5'te ise %32.1'e düşmektedir.

Aynı şekilde, Hb <10 g/dL olan hastaların oranı Evre 3, Evre 4 ve Evre 5 arasında sırasıyla %8.6, %19.4 ve %30.4 olarak artış göstermektedir. Bu bulgular, hastalığın evresi ilerledikçe anemi şiddetinin arttığını ortaya koymaktadır.

Sonuç: KBH ile ilişkili anemi, hastaların klinik seyrinde ve yaşam kalitesinde olumsuz etkilere neden olan özellikle ileri evrelerde yaygın bir komplikasyondur. Çalışma, aneminin KBH evresi ile paralel olarak artış gösterdiğini ve erken tanı ile uygun tedavi yaklaşımlarının (demir takviyesi, ESA ve HIF-PHI uygulamaları) hasta prognozunu iyileştirmede kritik rol oynadığını ortaya koymaktadır. Klinik uygulamalarda, anemi yönetiminin daha etkin yürütülmesi için multidisipliner yaklaşımların benimsenmesi önerilmektedir.

Anahtar Kelimeler: Kronik Böbrek Hastalığı, Anemi, Diyabet, Hipertansiyon, Eritropoezi Uyaran Ajanlar, Demir Eksikliği, HIF-PHI

ABSTRACT

Introduction and Objective: Chronic kidney disease (CKD) is a significant global public health problem that, due to complications such as anemia, diminishes patients' quality of life and increases cardiovascular risks. The aim of this study is to evaluate the frequency of anemia, the contributing risk factors, iron parameters, and the current anemia management strategies in patients diagnosed with Stage 3–5 CKD who have not yet initiated dialysis at the Nephrology Clinic of Kocaeli University Hospital.

Materials and Methods: This retrospective, observational study collected demographic, clinical, and laboratory data from 919 patients aged 18 and older with a diagnosis of Stage 3–5 CKD, who presented between January 1, 2020 and June 16, 2024. Data were obtained from the Electronic Patient Tracking Program of Kocaeli University Hospitals. Parameters such as hemoglobin levels, serum iron, ferritin, and transferrin saturation as markers of anemia, along with the use of iron therapy, erythropoiesis-stimulating agents (ESA), and hypoxia-inducible factor-prolyl hydroxylase inhibitors (HIF-PHI), were evaluated. The collected data were analyzed in detail using statistical methods.

Results: A total of 919 patients with Stage 3–5 CKD who had not yet initiated dialysis were included in the study. The mean age was 66.3 ± 12.3 years, with an age range of 22 to 94 years. Gender distribution revealed that 52.7% were female (n=484) and 47.3% were male (n=435), with the vast majority (91.1%) of the female patients being postmenopausal. Etiologically, 55.5% of the patients had diabetes mellitus, 22.7% had hypertension, 2.9% had glomerulonephritis, 2.1% had polycystic kidney disease, and 4.8% had unknown causes. In terms of CKD staging, 72.4% of the patients were in Stage 3, 21.5% in Stage 4, and 6.1% in Stage 5. Notably, in both Stage 3 and Stage 4 groups, diabetes was the predominant etiological factor, observed in 55.9% and 57.1% of the patients, respectively.
At the initial assessment, the overall mean hemoglobin (Hb) level was 12.2 ± 1.9 g/dL. Based on the defined criteria, 54.2% of the patients were anemic; 12.2% had Hb <10 g/dL, 33.7% had Hb levels between 10–11.9 g/dL, and 53.3% had Hb levels ≥12 g/dL. A closer examination by CKD stage revealed that the proportion of patients with Hb ≥12 g/dL was 59.8% in Stage 3,

39.3% in Stage 4, and 32.1% in Stage 5. Similarly, the percentage of patients with Hb <10 g/dL increased from 8.6% in Stage 3 to 19.4% in Stage 4 and 30.4% in Stage 5, indicating that the severity of anemia escalates with disease progression.

Conclusion: Anemia associated with CKD is a common complication, particularly in advanced stages, that adversely affects the clinical course and quality of life of patients. This study demonstrates that the prevalence of anemia increases in parallel with the progression of CKD and that early diagnosis coupled with appropriate treatment strategies—including iron supplementation, ESA, and HIF-PHI therapies—plays a critical role in improving patient prognosis. The findings suggest that adopting a multidisciplinary approach in clinical practice is essential for more effective management of anemia.

Keywords: Chronic Kidney Disease, Anemia, Diabetes, Hypertension, Erythropoiesis-Stimulating Agents, Iron Deficiency, HIF-PHI.

Tablolar Listesi

Tablo 1. Hasta Popülasyonunun Demografik ve Klinik Özellikleri 37
Tablo 2. ESA Adaylığı, Anemi ve Beslenme Parametrelerine İlişkin Bulgular 38
Tablo 3. Folat Eksikliği, RAS İnhibitörleri, ESA ve Demir Tedavisi Parametreleri 39
Tablo 4.KBH Evrelerine Göre Demografik ve Klinik Özelliklerin Karşılaştırılması 40
Tablo 5. KBH Evrelerine Göre Üre ve Kreatinin Değerlerinin Zaman İçindeki Karşılaştırılması 43
Tablo 6. KBH Evrelerine Göre MDRD ve CKD-EPI Değerlerinin Zaman İçindeki Karşılaştırılması 45
Tablo 7. KBH Evrelerine Göre CRP ve Serum Demir Değerlerinin Zaman İçindeki Karşılaştırılması 47
Tablo 8. KBH Evrelerine Göre Toplam Demir Bağlama Kapasitesi (TDBK) ve Transferrin Satürasyonu (TSAT) Değerlerinin Karşılaştırılması 49
Tablo 9. KBH Evrelerine Göre Ferritin Değerleri, ESA Adaylığı ve Anemi Durumunun Karşılaştırılması 51
Tablo 10. KBH Evrelerine Göre Hemoglobin (Hb) Değerlerinin Karşılaştırılması 53
Tablo 11. KBH Evrelerine Göre MCV ve B12 Değerlerinin Karşılaştırılması 55
Tablo 12. KBH Evrelerine Göre Folik Asit ve Demir Eksikliği Değerlerinin Karşılaştırılması 58
Tablo 13. KBH Evrelerine Göre RAS İnhibitörleri ve ESA Kullanım Oranlarının Karşılaştırılması 59
Tablo 14. KBH Evrelerine Göre HIF İnhibitörü, Oral Demir ve IV Demir Kullanımının Karşılaştırılması 61
Tablo 15 ilk başvuru Hemoglobin (Hb) Değerlerine Göre IV Demir Kullanımı 62
Tablo 16 İlk başvuru Hemoglobin (Hb) Değerlerine Göre Oral Demir Kullanımı 62
Tablo 17 İlk başvuru Demir Eksikliği Durumuna Göre IV Demir Kullanımı 63
Tablo 18 İlk başvuru Demir Eksikliği Durumuna Göre Oral Demir Kullanımı 63
Tablo 19. KBH Evresine Göre Anemi Düzelme Durumu 64
Tablo 20. Anemi Düzelme Durumuna Göre Demografik ve Klinik Özelliklerin Karşılaştırılması 65
Tablo 21. Anemi Düzelme Durumuna Göre Üre ve Kreatinin Değerlerinin Karşılaştırılması 67
Tablo 22. Anemi Düzelme Durumuna Göre MDRD ve CKD-EPI Değerlerinin Karşılaştırılması 68
Tablo 23. Anemi Düzelme Durumuna Göre CRP ve Serum Demir (Fe) Değerlerinin Karşılaştırılması 70
Tablo 24. Anemi Düzelme Durumuna Göre Toplam Demir Bağlama Kapasitesi (TDBK) ve Transferrin Satürasyonu (TSAT) Değerlerinin Karşılaştırılması 71
Tablo 25. Anemi Düzelme Durumuna Göre Ferritin, ESA Adaylığı ve Hemoglobin Değerlerinin Karşılaştırılması 73
Tablo 26. Anemi Düzelme Durumuna Göre MCV ve B12 Değerlerinin Karşılaştırılması 75
Tablo 27. Anemi Düzelme Durumuna Göre Folat ve Demir Eksikliği Değerlerinin Karşılaştırılması 76
Tablo 28. Anemi Düzelme Durumuna Göre RAS İnhibitörleri ve ESA Kullanımının Karşılaştırılması 78
Tablo 29. Anemi Düzelme Durumuna Göre HIF-PH İnhibitörleri, Oral Demir ve IV Demir Kullanımının Karşılaştırılması 80

Şekiller Listesi

Şekil 1: 2012 yılı KDIGO kılavuzuna göre kronik böbrek hastalığı kriterleri (14). 15
Şekil 2: 2012 yılı KDIGO kılavuzuna göre kronik böbrek hastalığında GFH ve albüminüri kategorileri (14,17) 17
Şekil 3 : GFH ve albüminüri kategorilerine göre kronik böbrek hastalığı prognozu (12,17,18) 18
Şekil 4: Toplum temelli epidemiyolojik çalışmalarda mikroalbüminüri ve kronik böbrek hastalığı prevalansları.(19,21) 19
Şekil 5:Türkiye'de diyalize yeni başlayan hastalarda etiyolojik nedenlerin zamanla değişimi. 20
Şekil 6: Kronik böbrek hastalığı risk faktörleri. 21

1. GİRİŞ ve AMAÇ

Kronik böbrek hastalığı (KBH), küresel ölçekte önemli bir halk sağlığı sorunu olup, böbrek yetmezliği, kardiyovasküler hastalıklar ve erken mortalite gibi ciddi sonuçlarla ilişkilendirilmektedir(1). Bu komplikasyonların önlenebilmesi için KBH'nin erken teşhis edilmesi ve uygun tedavi planlarının oluşturulması gerekmektedir(1). Klinik olarak KBH, üç ay veya daha uzun süre devam eden böbrek hasarı ya da tahmini glomerüler filtrasyon hızının (tGFH) 60 ml/dk/1.73m2'nin altına düşmesi ile tanımlanmaktadır(2,3). Hastalığın ilerleyişiyle birlikte hipertansiyon, anemi, beslenme bozuklukları, kemik mineral metabolizması bozuklukları ve yaşam kalitesinde belirgin düşüş gibi çeşitli komplikasyonlar gelişebilmektedir(1,4).

KBH ile ilişkili anemi, yaygın görülen ve klinik açıdan önemli bir komplikasyon olup, farklı etiyolojik mekanizmalar ile ortaya çıkmaktadır. Aneminin en yaygın nedeni, eritropoietin üretiminin azalmasıdır (1,4–7). Böbrekler, kandaki hipoksiye yanıt olarak eritropoietin salgılar ve böbrek fonksiyonlarının azalmasıyla birlikte bu üretimde belirgin bir düşüş meydana gelir (1,4–7). Bunun yanı sıra, demir eksikliği, üremi, folat ve B12 vitamini eksiklikleri, hemoliz, trombosit disfonksiyonuna bağlı kanama eğilimi ve diyalize bağlı kan kaybı gibi birçok faktör anemi gelişiminde rol oynamaktadır (1,4–7).

KBH'ye bağlı anemi, yalnızca hematolojik bir problem olmayıp, hastaların genel sağlık durumunu ve yaşam kalitesini önemli ölçüde etkileyen sistemik sonuçlara yol açmaktadır(6). Yapılan araştırmalar, KBH'ye bağlı aneminin yorgunluk, depresyon, egzersiz toleransında azalma, inme riski, kardiyovasküler komplikasyonlar ve hastaneye yeniden yatış oranlarında artış ile ilişkili olduğunu göstermektedir(2,6). Anemi, özellikle sol ventrikül hipertrofisinin hızlanmasına ve kardiyak komplikasyonların kötüleşmesine neden olarak, mortalite oranlarının artmasına katkıda bulunmaktadır(4,6). Bu nedenle, KBH hastalarında aneminin erken teşhis edilmesi ve etkin tedavi stratejilerinin belirlenmesi büyük önem taşımaktadır (7,8).

KBH hastalarında demir eksikliği anemisi yaygın bir komplikasyon olup, diyalize bağımlı olmayan hastalarda %30-45 oranında görülmektedir(7,8). Demir eksikliği anemisi mutlak ve fonksiyonel olmak üzere iki şekilde değerlendirilmektedir (7,8). Mutlak demir

eksikliği, vücut demir depolarının belirgin şekilde azalması ile karakterize edilirken, fonksiyonel demir eksikliği ise yeterli demir deposu bulunmasına rağmen eritropoez için gerekli demirin etkili şekilde kullanılamaması ile tanımlanmaktadır (7,8). Ayrıca, KBH hastalarında kronik inflamasyona bağlı gelişen anemi de yaygın olarak görülmektedir (9–11). Kronik hastalık anemisi olarak adlandırılan bu durum, inflamatuar sitokinlerin hepsidin üretimini artırarak demir metabolizmasını bozması sonucunda ortaya çıkmaktadır (9–11).

KBH'ye bağlı anemi, yalnızca klinik sonuçlar açısından değil, sağlık ekonomisi açısından da önemli bir yük oluşturmaktadır. Azalmış yaşam kalitesi, artmış morbidite ve mortalite oranları ile birlikte sağlık hizmetlerine yönelik maliyetler de artmaktadır(6). Bu doğrultuda, KBH'nin erken evrelerinde gerçekleştirilecek uygun terapötik müdahaleler, hem anemi gibi komplikasyonların gelişimini önleyebilir hem de böbrek fonksiyonlarındaki gerilemeyi yavaşlatarak diyalize geçiş sürecini geciktirebilir(1,3). Yapılan çalışmalar, KBH'nin erken evrelerinde anemi yönetimi stratejilerinin, hastalığın ilerlemesini yavaşlatmada etkili olduğunu ortaya koymaktadır (1,3). Çeşitli klinik çalışmalarda, KBH'ye bağlı anemi prevalansının diyaliz öncesi evrede %60'a kadar ulaştığı bildirilmiştir (6).

Bu çalışma kapsamında, Kocaeli Üniversitesi Hastanesi Nefroloji Polikliniğine 1 Ocak 2020 ile 15 Haziran 2024 tarihleri arasında başvuran, 18 yaş üstü, diyalize girmeyen ve Evre 3 veya daha ileri KBH tanısı konmuş hastalarda anemi sıklığının değerlendirilmesi amaçlanmaktadır. Çalışmada, KBH'nin farklı evrelerinde anemi görülme sıklığı, anemiye katkıda bulunan risk faktörleri, demir parametreleri ve anemi yönetiminin etkinliği analiz edilecektir. Elde edilecek gerçek yaşam verileri, klinik pratikteki mevcut uygulamalara ışık tutacak ve anemi yönetiminde gözlenen eksikliklerin giderilmesine yönelik rehberlik sağlayacaktır.

2. GENEL BİLGİLER

2.1. Kronik Böbrek Hastalığı

2.1.1. Tanımı ve Evrelemesi

Kronik böbrek hastalığı (KBH), güncel nefroloji kılavuzlarına göre, böbrek fonksiyonlarında veya yapısında kalıcı bozuklukların bir sonucu olarak tanımlanır ve bu bozuklukların en az üç ay boyunca devam etmesi gereklidir. KBH, glomerüler filtrasyon hızı (GFH) 60 ml/dk/1.73m²'nin altına düşmesiyle veya böbrek hasarının diğer belirteçlerinin varlığı ile tanımlanır. Bu belirteçler arasında albuminüri (yani idrarda artmış albümin atılımı), idrar sedimentindeki anormallikler (örneğin eritrositler, lökositler veya silendirlerin varlığı), tübüler disfonksiyona bağlı bozukluklar, görüntüleme ile tespit edilen yapısal anormallikler (örneğin polikistik böbrek hastalığı, böbrek boyutlarında küçülme veya şekil bozuklukları), histolojik incelemeler ile tanımlanan patolojik değişiklikler ve böbrek nakli öyküsü yer alır. (1,12–14). Kronik böbrek hastalığı tanı kriterleri 2012 yılı KDIGO Kronik Böbrek Hastalığı Değerlendirme ve Yönetim Kılavuzuna göre tanı kriterleri Şekil 1'de gösterilmiştir(1,14).

Şekil 1: 2012 yılı KDIGO kılavuzuna göre kronik böbrek hastalığı kriterleri (14).

KBH Kriterleri (en az biri 3 aydan uzun süredir var olmalı)	
Böbrek hasarının belirteçleri	Albüminüri (AER ≥30 mg/24 saat; ACR ≥30 mg/gr) İdrar sediment anormallikleri Tübüler bozukluklara bağlı anormallikler Histolojik olarak saptanmış anormallikler Görüntüleme ile saptanmış yapısal anormallikler Böbrek nakli öyküsü
GFH azalması	GFH <60 ml/dk/1.73 m²

Böbrek hasarına dair kanıtlar, yapısal veya fonksiyonel özellikler taşıyabilir bu bulgular idrar, kan testleri, görüntüleme yöntemleri veya böbrek biyopsisi ile elde edilebilir. Böbrek hasarının en yaygın ve tespit edilmesi en kolay göstergesi ise proteinüridir(12).

Son yıllarda yayımlanan kılavuzlar, serum kreatinin düzeylerindeki hafif artış, kreatinin klirensinde (CrCl) hafif azalma ve/veya albüminüri varlığına dayanarak kronik böbrek hastalığı tanısı koymanın önemini vurgulamaktadır(15). Böbrek fonksiyonunu değerlendirmek için yalnızca serum kreatinin düzeyine bakmak yeterli değildir, çünkü bu yaklaşım özellikle yaşlı bireylerde böbrek yetmezliğinin tanısında eksikliklere yol açabilir(15). Bu nedenle, Cockcroft-Gault veya MDRD formülleri kullanılarak glomerüler filtrasyon hızının (GFH) hesaplanması önerilmektedir. MDRD formülü ile CrCl hesaplaması internet tabanlı araçlar veya özel ölçüm cihazlarıyla yapılabilmektedir(15). 24 saatlik idrar toplamanın zorluğu nedeniyle, 24 saatlik idrarda kreatinin klirensi (CrCl) ölçümü günümüzde daha az tercih edilmektedir.

Cockcroft-Gault Formülü Kreatinin Klirensi (ml/dk) = (140 –yaş) x Ağırlık x (0.85 kadınlarda) / 72 x Serum Kreatinini

Kronik böbrek hastalığının evrelemesi, glomerüler filtrasyon hızı (GFH) ile belirlenir. KDIGO (Kidney Disease: Improving Global Outcomes) ve KDOQI (Kidney Disease Outcomes Quality Initiative) kılavuzları, KBH'yi evrelere ayırmıştır (14,16). KBH'da evreleme, hastalığın yönetimi, takip sıklığını ve acil müdahale tespitinin gerekliliği açısından evreleme büyük önem taşır. Bu evreleme sistemi hekimler arasında KBH takibinde ortak bir dil ve standart bir sınıflama sağlar(3,14,16). Normal koşullarda idrarda atılan protein miktarı <150 mg/gün, albümin miktarı ise <30 mg/gün'dür. Günlük idrar albümin atılımı 30-300 mg/gün arasında olduğunda yüksek, >300 mg/gün'den fazla olduğunda ise çok yüksek kabul edilir(3,12).

Kidney Disease Improving Global Outcomes (KDIGO) 2012 kılavuzunda, serum kreatinin düzeyine dayalı tahmini glomerüler filtrasyon hızı (GFR) (G kategorisi) ve albüminüri (A kategorisi) olmak üzere iki temel parametreye göre kronik böbrek hastalığı (KBH) sınıflandırılmıştır(14). Bu sınıflandırma, böbrek hasarının belirlenmesine yönelik kriterleri esas alarak hastalığın evrelerini tanımlamaktadır(14).

KDIGO 2012 kriterlerine göre GFR değerlerine dayalı olarak KBH, altı farklı evrede değerlendirilir. G1'den G5'e kadar derecelendirilen bu evrelemede, G3 evresi iki alt gruba (G3a ve G3b) ayrılmıştır(14). Albüminüri düzeyine göre ise hastalar A1, A2 ve A3 olmak üzere üç farklı kategoride sınıflandırılır(14). KDIGO 2012 sınıflandırması Şekil 2'de

gösterilmektedir(12,14). GFR ve albüminüri kombinasyonu esas alınarak yapılan bu sınıflandırma, hastalığın ilerleyişini ve prognozunu değerlendirmede klinik karar sürecine katkı sağlamaktadır(12,14). KDIGO 2012 kılavuzunda önerilen bu sınıflama, progresyon hızı ve komplikasyon riskleri açısından prognozun öngörülmesi ve buna göre izlem sıklığının ve uzmana sevk zamanının belirlenmesi açısından yol gösterici olabilir (şekil 3)(12,14,17).

***Şekil 2: 2012 yılı KDIGO kılavuzuna göre kronik böbrek hastalığında GFH ve albüminüri kategorileri** (14,17)*

GFH Evreleri	GFH (ml/dk/1.73 m^2)	Tanım
G1	≥90	Normal veya yüksek
G2	60 - 89	Hafif azalmış
G3a	45 - 59	Hafif-orta derecede azalmış
G3b	30 - 44	Orta-şiddetli derecede azalmış
G4	15 - 29	Şiddetli azalmış
G5	<15	Böbrek yetmezliği
Albüminüri Evreleri	**AER (mg/gün)**	**Tanım**
A1	<30	Normal/yüksek normal
A2	30-300	Yüksek
A3	>300	Çok yüksek

				Persistan Albüminüri Kategorileri		
				A1	A2	A3
				Normal / yüksek normal	Yüksek	Çok yüksek
				<30 mg/gr <3 mg/mmol	30-300 mg/gr 3-30 mg/mmol	>300 mg/gr >30 mg/mmol
GFH Kategorileri (ml/dk/1,73 m²)	G1	Normal veya yüksek	≥90			
	G2	Hafif azalmış	60-89			
	G3a	Hafif - orta derecede azalmış	45-59			
	G3b	Orta - şiddetli derecede azalmış	30-44			
	G4	Şiddetli azalmış	15-29			
	G5	Böbrek yetmezliği	<15			

Şekil 3 : GFH ve albüminüri kategorilerine göre kronik böbrek hastalığı prognozu *(12,17,18)*

Yeşil: *Düşük risk (Böbrek hastalığının diğer belirtileri, kronik böbrek yetmezliği yoksa)*
Sarı: *Orta derecede artmış risk*
Turuncu: *Yüksek risk*
Kırmızı: *Çok yüksek risk*

2.1.2. Epidemiyolojisi

Kronik böbrek hastalığı (KBH) insidansı ve prevalansı, hem dünya genelinde hem de Türkiye özelinde önemli halk sağlığı sorunlarından biri olarak kabul edilmektedir(19,20). KBH, yaşlanan nüfus ve artan kronik hastalıklarla birlikte yaygınlaşmakta olup, gelişmiş ve gelişmekte olan ülkelerde farklı insidans ve prevalans oranları göstermektedir(17,19,21). Şekil 4'de çeşitli ülkelerde yapılan toplum temelli çalışmalar görülmektedir. Farklı ülkelerde yapılan epidemiyolojik çalışmalar genelde benzer sonuçlar vermiştir(17,19,21). Bu çalışmaların sonuçlarına göre, Dünya genelinde KBH prevalansı %10-16 arasında değişmektedir, mikroalbüminüri oranı ise yüzde %6-14 arasında değişmektedir.(19,21).

Şekil 4: *Toplum temelli epidemiyolojik çalışmalarda mikroalbüminüri ve kronik böbrek hastalığı prevalansları.(19,21)*

Çalışma	Ülke	Tasarım	Olgu Sayısı	MA (%)	KBH (%)
NHANES III	ABD	KÇ/L	15.626	12	11
PREVEND	Hollanda	KÇ/L	40.000	7	-
NEOERICA	İngiltere	KÇ/Hizmet bazlı	130.226	-	11 (K), 6 (E)
HUNT II	Norveç	KÇ	65.181	6	10
EPIC-Norfolk	İngiltere	KÇ	23.964	12	-
MONICA	Almanya	KÇ	2.136	8	-
AusDiab	Avustralya	KÇ	11.247	6	10
TAIWAN	Tayvan	KÇ/L	462.293	-	12
Beijing	Çin	KÇ	13.925	-	13
Takahata	Japonya	KÇ	2.321	14	-
CREDIT	Türkiye	KÇ/L	10.748	10.2	15.7

KÇ: Kesitsel çalışma; L: Longitudinal çalışma; MA: Mikroalbüminüri; KBH: Kronik böbrek hastalığı; K: Kadın; E: Erkek

Özellikle Asya, Afrika ve Latin Amerika gibi bölgelerde artan diyabet ve hipertansiyon oranları ile bu hastalığın daha sık görüldüğü bildirilmektedir(20). KDIGO (2022) raporlarına göre ABD'de yetişkin nüfusun yaklaşık %14'ünde KBH mevcutken, bu oran Asya'da %12-13'e kadar çıkmaktadır(22,23). Türkiye'de KBH'nın yaygınlığına dair yapılan en güncel çalışmalar, Türk Nefroloji Derneği tarafından yapılan CREDIT çalışması gibi geniş çaplı araştırmalarla desteklenmiştir(20). Türkiye'de yetişkin nüfusta KBH prevalansının %15.7 olduğu belirtilmiştir, bu oran dünya ortalamasının üstündedir(20). Ayrıca, Türkiye'deki KBH hastalarının yaklaşık %25'inde ileri evre böbrek hastalığı (evre 4 ve 5) saptanmıştır, bu da diyaliz veya böbrek nakli gerektiren durumların artışta olduğunu göstermektedir(20).

KBH'nın prevalansı yaşla birlikte artmaktadır. Türkiye'de yapılan çalışmalar, 60 yaş üzeri bireylerde KBH prevalansının %30'a yaklaştığını göstermektedir(20).

Dünya genelinde diyabetik bireylerde KBH insidansı %35-40 düzeyindedir(20). Türkiye'de ise diyabetik bireylerde KBH görülme sıklığı %30 civarındadır(20). Hipertansiyonu olan bireylerde KBH gelişme riski dünya genelinde %28-32 iken, Türkiye'de %20-25 arasındadır(20).

2.1.3. Etiyolojisi ve Risk Faktörleri

KBH gelişimine birçok etiyoloji sebep olabilmektedir. Bu etiyolojilerin sıklığı ülkelere göre değişkenlik göstermektedir. Ancak ülkemizde ve dünya genelinde aynı hastalıklara bağlı aynı seviyelerde etiyolojik nedenler rapor edilmiştir(24,25). İncelenen bu etiyolojilerde neredeyse tüm dünyada birinci sırayı diabetes mellitus (DM) ikinci sırayı hipertansiyon (HT) üçüncü sırayı glomerüler hastalıklar almaktadır(9). Bu ilk üç neden tüm vakaların %60-80'ini oluşturması dikkat çekmektedir. En sık görülen bu üç neden dışında polikistik böbrek hastalığı, obstrüktif üropati ve interstisiyel nefritler de KBH nedenleri arasındadır. Ancak hastaların büyük bir kısmı doktora ilerlemiş üremik tablo ile gittiğinden ana nedenin bulunması zor olmaktadır(9).

ABD'de 2022 yılı raporlarına göre diabetes mellitus olan hastaların %38'inde, hipertansiyon tanılı olanların %21,5'inde, kardiyovasküler hastalık bulunanların %34,9'unda, obezitesi olanların %16,5'inde KBH görülmektedir(23).

Türkiye'de Türk Nefroloji Derneğinin 2021 yılı raporlarında diyabet %35,5 ile ilk sırada, hipertansiyon %34,2 ile ikinci sırada yer almaktadır. Ülkemizde son dönemlerde glomerülonefrit ve tübülointertisiyel nefritlere bağlı KBH oranı zamanla azalmış, diyabet ve hipertansiyona bağlı KBH oranı artmıştır(26). Türk Nefroloji Derneğinin Böbrek Kayıt Sistemi verilerine göre diyalize yeni başlayan hastaların yıllara göre etiyoloji oranlarındaki değişim Şekil 5'te gösterilmiştir(26).

Şekil 5:Türkiye'de diyalize yeni başlayan hastalarda etiyolojik nedenlerin zamanla değişimi.

Neden	1995	2001	2006	2011	2016	2021
Diabetes mellitus	15.3	25.3	28.9	36.2	38.5	35.5
Hipertansiyon	9.2	17.2	23.3	28.3	24.6	34.2
Glomerülonefrit	28.1	22.3	6.6	5.9	6.3	3.3
Tübülointerstisyel nefrit	12.0	4.0	3.9	2.0	0.9	0.7
Kistik böbrek hastalıkları	5.2	5.8	5.3	3.1	4.2	2.7
Bilinen diğer nedenler	4.4	13.3	10.7	11.1	8.6	7.9

Nedeni bilinmeyenler	18.2	12.1	15.2	13.4	16.9	12.8

Kronik Böbrek Hastalığı (KBH) açısından risk artışına neden olan durumlar "risk faktörleri" olarak tanımlanır. Bu faktörlerin belirlenmesi, yüksek risk grubundaki bireylerde erken tanı ve müdahalelerle hastalığın ilerlemesini önlemek ve olumsuz sonuçları azaltmak açısından büyük önem taşır(9,14,16,25). Böbrek hastalığının gelişiminin önlenmesi açısından risk faktörlerinin tanımlanması, toplumsal düzeyde alınacak önlemler konusunda yol gösterici olabilir. Bu faktörler, böbrek hasarına yatkınlık oluşturan "duyarlılık faktörleri", böbrek hasarını doğrudan başlatan "başlatıcı faktörler", mevcut böbrek hasarının ilerlemesine neden olan "progresyon faktörleri" ve son dönem böbrek yetmezliğinde morbidite ile mortaliteyi artıran "son dönem faktörleri" olarak sınıflandırılmaktadır (9,14,16,25). KBH'nın gelişimi ve ilerleyişi, bireyler arasında ve aynı bireyde farklı zaman dilimlerinde değişiklik gösterebilen bu faktörlerin çeşitliliğinden etkilenmektedir. Şekil 6'da bu risk faktörlerinin detaylarına yer verilmektedir (9,14,16,25).

Şekil 6: Kronik böbrek hastalığı risk faktörleri.

Risk Faktörü Kategorisi	**Risk Faktörleri**
Demografik ve Sosyal Faktörler	İleri yaş, ailede KBH öyküsü, böbrek kitlesinde azalma, düşük doğum ağırlığı, ırk, düşük sosyoekonomik durum, düşük eğitim düzeyi
Metabolik ve Kronik Hastalıklar	Diabetes Mellitus, hipertansiyon, otoimmün hastalıklar, dislipidemi, obezite, kötü glisemik kontrol
Üriner Sistem Faktörleri	Üriner enfeksiyonlar, üriner sistem taşları, üriner sistem obstrüksiyonu
Diğer Faktörler	Sistemik enfeksiyonlar, ilaç toksisitesi, sigara içme, proteinüri, kontrolsüz hipertansiyon

2.1.4. Klinik

Kronik böbrek hastalığı (KBH) evre 1-3'teki (glomerüler filtrasyon hızı [GFR] > 30 mL/dak/1.73 m²) hastalar genellikle asemptomatiktir; bu hastalar su veya elektrolit dengesi ya da endokrin/metabolik bozukluklar açısından klinik olarak belirgin rahatsızlıklar yaşamazlar(2). Bu rahatsızlıklar genellikle KBH evre 4-5'te (GFR < 30 mL/dak/1.73 m²) klinik olarak ortaya çıkar. Tubulointerstisyel hastalık, kistik hastalıklar, nefrotik sendrom ve poliüri, hematüri, ödem gibi semptomlarla ilişkili diğer durumları olan hastalarda daha erken evrelerde hastalık belirtileri gelişebilir(2).

GFR 10-15 ml/dk düzeylerine geldiğinde genel bir güçsüzlük, uykusuzluk, kırgınlık, konsantrasyon eksikliği, bulantı ve kusma gibi spesifik olmayan semptomlar meydana gelir(2). Sonrasında üremik sendromun bir parçası olan organ fonksiyon bozukluğuna bağlı başka belirti ve bulgular olur(2).

Ciltte solukluk, hiperpigmentasyon, yara iyileşmesinde gecikme ve kuruluk buna bağlı kaşıntı olabilir(2). Tırnak atrofisi, ülserasyon, ciltte nekroz ve kalsifikasyonlar, kanama diyatezine bağlı ekimoz ve hematomlar görülebilir(2).

Kardiyovasküler bozukluklar ileri evre KBH hastalarında sık karşılaşılan ve morbidite ve mortalitenin en sık sebebidir(2). Bu hastalarda volüm artışı , ödem, hipertansiyon, kalp yetmezliği, aritmi, üremik perikardit ve iskemik kalp hastalığı morbidite ve mortalitenin sebebidir(2).

Nörolojik bulgular üre artışına ve ateroskleroza bağlı olarak oluşur. İlerlemiş üremisi olan hastalarda üremik ensefalopati görülür. Bu tabloda uykusuzluk, konsantrasyon yeteneğinde bozulma, duygu durumunda değişkenlik, hafıza kaybı, kaygı, depresyon, halüsinasyonlar görülebilir(2). Ateroskleroza bağlı serebrovasküler olaylar sıktır(2). Diğer bulgular arasında dizartri, jeneralize nöbetler, periferik nöropati, huzursuz bacak sendromu, refleksler de artış, konvülzyon bulunur(2). Diyaliz üremik ensefalopatiye bağlı bulguların birçoğunu düzeltir. Üremik sendrom tedavi edilmezse koma ve ölümle sonuçlanabilir(2).

Gastrointestinal bulgulardan bulantı, kusma, iştah kaybı KBH'nın tipik bulgularıdır(2). Bunlara ek olarak protein enerji metabolizmasındaki bozukluklar, diyabetik hastalardaki gastroparezi ve bu hastalarda kullanılan ilaçların yan etkilerine bağlı gelişen malnütrisyon bulunur(2).

Hematolojik bozukluklar arasında en sık görülen anemidir. Anemi hemen her zaman normokrom normositerdir(2). Aneminin ana nedeni böbrekte üretilen eritropoetinin azalmasıdır(2). Anemiye neden diğer sebepler eritrosit öncül hücrelerinin eritropoetine yanıtının azalması, üremi nedenli hemoliz artışı, folik asit ve B12 gibi vitaminlerin eksikliği ve gastrointestinal sistemi kanamalarına bağlı demir eksikliğidir(2). Granülosit sayısı normal veya enfeksiyona bağlı yüksek olabilir(2). Lökosit ve immün sistem fonksiyonları bozulur buna bağlı sık ve ciddi enfeksiyonlara yatkınlık olur(2).

Endokrin ve metabolik sistemde hiperparatiroidi, hiperlipidemi, jinekomasti, büyüme geriliği, libido kaybı, impotans, hipogonadizm, malnutrisyon, hiperürisemi, prolaktin yüksekliği ve galaktore görülebilen bulgulardır(2). Erken dönem KBH'da glukoz intoleransı ve insülin direncine bağlı azotemik psödodiyabet, ilerleyen dönemlerde renal katabolizma azalmasına bağlı insülin yarı ömrünün uzamasına bağlı hipoglisemi atakları görülebilir(2).

Kemiklerde kalsiyum fosfor mekanizmasındaki bozukluklara bağlı çeşitli kemik lezyonları, üremik kemik hastalığı, amiloidoz, vitamin D metabolizması bozuklukları , aseptik femur başı nekrozu gibi bozukluklar görülebilir(2).

2.1.5. Takip ve Tedavi

Kronik böbrek hastalığının tedavisi iki temel aşamada ele alınır: konservatif tedavi ve replasman tedavisi. Replasman tedavisi, diyaliz ve böbrek nakli gibi yöntemleri kapsarken, konservatif tedavi ise diyet değişiklikleri ve ilaç kullanımını içermektedir(27).

KBH'lı hastaların tedavisinde ilk olarak altta yatan hastalığı tedavi etmek ve bu dönemde böbrek hasarını azaltacak veya ilerlemesini yavaşlatacak önlemler almak, KBH komplikasyonlarını tedavi etmek, komorbid hastalıklara ait ilaç dozlarını GFR'ye uygun dozda ayarlamak ve renal replasman tedavisine ihtiyaç duyan hastaları uygun şekilde hazırlamak yer alır(28).

KBH ilerlemesini yavaşlatmak için optimal hipertansiyon, anjiyotensin konverting enzim (ACE) inhibitörlerinin veya anjiyotensin reseptör blokerlerinin (ARB) kullanılması, diyabeti olan hastalarda yeterli glisemik kontrolün sağlanması, hiperlipidemili hastalarda lipit

kontrolünün sağlanması, diyette protein alımının kısıtlanması ve sigaranın bırakılması gerekmektedir(28).

Yapılan protein kısıtlamasında amaç hiperfosfatemi ve metabolik asidozun hafifletilmesi böylece böbrek hastalığının ilerlemesinin yavaşlatılmasıdır(28). Protein kısıtlaması genellikle evre 4 KBH hastalarında uygulanır. KBH hastalarında hipertansiyonun patogenezinde renin anjiotensin aldosteron sisteminin aktivasyonu ve bunun devamında su ve sodyum retansiyonu yer alır. İlk aşamada hipertansiyonu önlemek için tuz kısıtlaması önerilir(28). İlaç tedavisi olarak ise ACE inhibitörleri veya ARB'ler en sık tercih edilir. ACE inhibitörleri ve ARB gibi ilaçlar primer etkisinin yanı sıra proteinüriyi azaltarak etki göstermektedir(2,28).

Konservatif tedaviden sonra ikinci aşama tedavi olarak replasman tedavi yöntemleri: hemodiyaliz, periton diyalizi ve renal transplantasyon mevcuttur(2,28).

Hemodiyaliz (HD), böbrek yetmezliği bulunan hastalarda, vücutta biriken zararlı metabolitleri, toksinleri ve fazla sıvıyı vücut dışına atmak amacıyla uygulanan bir böbrek replasman tedavisidir(2,28,29). Kronik böbrek hastalığının (KBH) ileri evrelerinde, genellikle böbrek fonksiyonlarının %15'in altına düştüğü evrelerde (Evre 5) uygulanır(29). Bu tedavi, kanın vücut dışına alınarak bir diyaliz cihazı (yapay böbrek) aracılığıyla yarı geçirgen bir zardan (diyalizör) filtre edilmesi ve ardından temizlenmiş kanın tekrar dolaşıma verilmesi işlemini kapsar(29). Bu tedavi yöntemi hastanın volüm durumunu, asit-baz dengesini ve elektrolitleri düzenlemede önemli bir rol oynar(29).

Periton diyalizi, bir diğer önemli replasman tedavisidir(2,28,30). Periton diyalizi (PD), kronik böbrek yetmezliği olan hastalarda, atık maddeleri ve fazla sıvıyı vücuttan uzaklaştırmak amacıyla periton zarını (karın boşluğunu çevreleyen ince zar) yarı geçirgen bir membran olarak kullanan böbrek replasman tedavisidir(2,28,30). Bu yöntem, diyalizat adı verilen özel bir sıvının periton boşluğuna infüze edilmesi ve peritoneal zar üzerinden solüt ve sıvı transferi sağlanarak gerçekleştirilir. PD'nin temel amacı, üre, kreatinin gibi azotlu atıkların, elektrolit dengesizliklerinin ve aşırı sıvının vücuttan uzaklaştırılmasıdır(30). Özellikle böbrek yetmezliği bulunan ve hemodiyalize uygun olmayan hastalarda tercih edilir. Bu yöntemle kan temizlenir, sıvı dengesi sağlanır ve hastanın yaşam kalitesi iyileştirilir(30). PD, ayrıca böbrek yetmezliği bulunan hastalarda renal fonksiyonların korunmasına yardımcı olur ve kardiyovasküler komplikasyonları azaltabilir(2,28,30).

Renal transplantasyon, kronik böbrek yetmezliği olan hastalarda kalıcı bir tedavi seçeneği sunan cerrahi bir işlemdir(2,18,26,28). Bu işlemde, işlevini kaybetmiş böbreğin yerine sağlıklı bir böbrek nakledilir(2,18,26,28). Renal transplantasyonun temel amacı, böbrek fonksiyonlarını geri kazandırarak hastanın yaşam kalitesini iyileştirmek ve diyaliz gibi yaşamı kısıtlayıcı tedavilere olan ihtiyacı ortadan kaldırmaktır(2,18,28). Transplantasyon, hemodiyaliz veya periton diyalizi gibi tedavilere karşı alternatif bir yol sunar. Başarılı bir transplantasyon, hastaların diyaliz tedavisi gereksinimini sonlandırır, daha az diyet kısıtlaması ve daha fazla yaşam esnekliği sağlar(18). Renal transplantasyonun en önemli avantajlarından biri, uzun vadeli sağkalım oranlarını arttırması ve hastaların normal bir yaşam sürmesine olanak tanımasıdır(2,18,26,28). Aynı zamanda, kardiyovasküler hastalık riskini azaltması, hastaların yaşam süresini uzatması ve psikososyal iyileşmeye katkı sağlaması nedeniyle tercih edilen bir tedavi seçeneğidir(2,18,26,28).

2.2. Kronik Böbrek Hastalığı ve Anemi

Kronik böbrek hastalığı (KBH) anemisi, KBH'li hastalarda sık görülen normositik ve normokromik bir anemi türü olup, aynı zamanda hipoproliferatif özellikler gösterir. KBH'nın diğer komplikasyonları arasında anemi genellikle, azalmış yaşam kalitesi ve artmış mortalite ile ilişkilidir(31).

Anemi, 1836 yılında "Nefrolojinin Babası" olarak bilinen Richard Bright tarafından ilk kez böbrek hastalığıyla ilişkilendirilmiştir(32). Böbrek hastalığının ilerlemesiyle birlikte, anemi prevalansı artmakta ve evre 5 kronik böbrek hastalığı (KBH) olan hastaların neredeyse tamamını etkilemektedir. Son dönem böbrek yetmezliği (SDBY) de dahil olmak üzere, KBH anemisinin temel patofizyolojik mekanizmaları arasında eritropoietin üretimindeki azalma, kronik inflamasyona bağlı olarak gastrointestinal demir emiliminin azalması ve kırmızı kan hücrelerinin (RBC) ömrünün kısalması yer almaktadır(31).

1970'lerde, kronik böbrek hastalığı (KBH) olan hastalarda kan transfüzyonlarından kaçınmak amacıyla androjenler kullanılmıştır; ancak bu uygulama günümüzde kesinlikle önerilmemektedir (33) .1980'lerin sonlarına doğru, rekombinant eritropoietinin keşfi ve sonrasında eritropoez uyarıcı ajanların (ESA'lar) geliştirilmesi, KBH anemisinin tedavisinde

önemli bir devrim yaratmıştır (34). Başlangıçta transfüzyonları önlemek amacıyla kullanılan bu tedaviler, kısa süre içinde daha iyi sağkalım, artan yaşam kalitesi, iyileşmiş kardiyak fonksiyon, azalmış hastaneye yatış oranları ve daha düşük genel maliyetler gibi pek çok olumlu etkiyle ilişkilendirilmiştir(35–37).

Kronik böbrek hastalığı (KBH) anemisi, kardiyovasküler olaylar ve artmış mortalite gibi olumsuz sonuçlarla güçlü bir şekilde ilişkilidir. Ayrıca, aneminin şiddeti, düşük yaşam kalitesi ve artan hastaneye yatışlarla da bağlantılıdır. Bu durumu etkili bir şekilde yönetebilmek için, aneminin altında yatan çeşitli patofizyolojik mekanizmaları, mevcut tedavi kılavuzlarını ve yeni terapötik gelişmeleri anlamak büyük önem taşımaktadır (38).

2.2.1. Epidemiyoloji

KBH anemisi tipik olarak GFR 60 mL/dk/1.73 m'nin altına düştüğünde gelişir. Evre 3 KBH'li hastaların yaklaşık %20'sinde anemi gözlemlenmektedir. Diyalize bağımlı hale gelen hastaların ise en az %90'ında ilerleyen dönemlerde anemi gözlemlenmektedir (32,38).

Tahmini glomerüler filtrasyon hızı (eGFR) azaldıkça anemi daha yaygın ve şiddetli hale gelmektedir. 2007-2008 ve 2009-2010 yıllarında Ulusal Sağlık ve Beslenme İnceleme Anketi'nden (NHANES) elde edilen kesitsel verilerin analizi KBH'lı hastalarda aneminin genel popülasyona göre iki kat daha yaygın olduğunu göstermiştir (%15.4'e karşı %7.6). Kronik böbrek hastalığının (KBH) ilerlemesiyle birlikte anemi prevalansı artmaktadır: Evre 1'de %8,4 iken, evre 5'te %53,4'e çıkmaktadır(39).

2.2.2. Kronik Böbrek Hastalığında Aneminin Etyolojisi

Kronik böbrek hastalığına bağlı anemi, multifaktöriyel bir patogeneze sahiptir. Ana etiyolojik faktör, kronik inflamasyonun neden olduğu demir metabolizması bozuklukları ve böbreklerdeki eritropoietin üretiminin azalmasıdır. Eritropoietin azalması, hipoksi ile indüklenebilir faktör (HIF) down-regülasyonu ile ilişkilidir(40,41). Diğer mekanizmalar arasında üremi (eritrosit deformitesi ve hemoliz), folat ve B12 vitamini eksiklikleri, işlevsiz trombositlere bağlı kanama ve hemodiyalizden kaynaklanan kan kaybı bulunmaktadır(42).

Eritropoietin eksikliği, böbrek hastalığının ayırt edici bir özelliğidir. Eritropoietin, renal korteks ve dış medulladaki peritübüler tip 1 interstisyel hücreler tarafından üretilir ve eritroid hücrelerin farklılaşmasına yardımcı olur. Yokluğu, eritroid öncüllerinin programlanmış apoptozuna yol açar. Ek olarak, proinflamatuar sitokinler eritropoietin üretimini inhibe eder ve eritroid progenitör hücrelerin proliferasyonunu azaltır(38).

KBH hastalarında KBH ile ilişkili anemi dışında en sık karşılaşılan geri dönüşümlü anemi nedeni demir eksikliği anemisidir. Demir eksikliği, kronik böbrek hastalığı anemisinde önemli bir rol oynamaktadır ve bu eksiklik hem mutlak demir eksikliği hem de hücresel depolardan demir salınımını inhibe eden kronik inflamasyon sonucu ortaya çıkan fonksiyonel demir eksikliğinden kaynaklanabilmektedir. TSAT ≤%20 ve serum ferritini prediyaliz ve periton diyalizli hastalarda ≤100 ng/mL, hemodiyaliz uygulananlarda ≤200 ng/mL olduğunda Mutlak demir eksikliği olarak tanımlanır (7). Mutlak demir eksikliği, kemik iliği, karaciğer ve dalakta demir depolarının ciddi şekilde azalması olarak tanımlanır (8). Demir depolarının azalmasıyla beraber eritrosit üretimi sınırlanmış olur (43). KBH hastalarında üreminin neden olduğu trombosit fonksiyon bozukluğu, diyaliz sırasındaki kayıplar ve azalmış gastrointestinal absorbsiyon mutlak demir eksikliğine katkıda bulunmaktadır (43). Fonksiyonel demir eksikliği, vücutta yeterli demir rezervi olmasına rağmen kronik inflamasyon ve KBH gibi durumlarda hepsidin seviyesindeki artışla demirin eritropoezde kullanılamaması olarak tanımlanır, bu durum da anemiye sebep olur (44).

Hepsidin, demir metabolizmasında çok önemli bir hormondur. Karaciğer tarafından sentezlenen hepsidin, gastrointestinal sistemden demir emilimini düzenler ve depolanan demiri serbest bırakır. Makrofajlar ve adipositler de az miktarda hepsidin salgılar. Hepsidin, enterositler, retiküloendotelyal hücreler ve hepatositlerin bazal membranlarında yer alan demir taşıyıcı proteini olan ferroportine bağlanarak, demir taşınımını inhibe eder. Hepsidin seviyesi kronik inflamasyon, enfeksiyon ve kronik böbrek yetmezliği ile artar. Ayrıca, demir emilimini azaltır, demir depolanmasını kolaylaştırır ve eritroid progenitör hücre çoğalmasını engeller. Hepsidin küçük bir hormon peptidi olduğu için böbrek tarafından süzülür ve parçalanır. Hepsidin seviyeleri, KBH da artar ve glomerüler filtrasyon hızı (GFH) ile negatif korelasyon gösterir (31,45).

HIF (Hipoksi İndüklenebilir Faktör**)**, bir transkripsiyon faktörüdür ve hipoksiye hücresel yanıtların önemli bir düzenleyicisidir. Oksijen bağlayıcı bir α birimi ve kararlı bir β biriminden oluşan HIF, eritropoietin (*EPO)* ve diğer demir metabolizması genlerini düzenler.

Oksijen seviyeleri normal olduğunda, prolil-4-hidroksilaz alanı içeren proteinler 1-3 (PHD 1-3) HIF-α hidroksilat, bu da von Hippel Lindau protein kompleksinin HIF-α'yi ubikitine etmesine izin vererek bozulmasına yol açar. Hipoksemik durumlarda, HIF-α stabilize edilir ve bu da eritropoietin transkripsiyonunun artmasına neden olur. HIF ayrıca eritroblastlar tarafından artan eritroferron sekresyonunu yoluyla dolaylı olarak hepsidin seviyelerini azaltır(43,46,47).

KBH ile ilişkili anemide kemik morfogenetik protein 6 (BMP-6) sinyalinin rolü karmaşıktır ve kapsamlı araştırmalara konu olmuştur. Mevcut kanıtlar, BMP sinyalinin hepsidin regülasyonunda çok önemli bir rol oynadığını gösterirken, BMP sinyalinin yokluğunun aşırı demir yükünü indüklediği gösterilmiştir (48,49).

Fibroblast büyüme faktörü 23 (FGF-23), osteositler ve osteoblastlar tarafından üretilen bir hormondur(50). FGF-23 ile fosfor seviyeleri arasında pozitif bir korelasyon varken, hemoglobin seviyeleri ile negatif bir korelasyon gösterilmiştir, bu da KBH hastalarında anemi gelişiminde bir rol olduğunu düşündürmektedir (50). Çalışmalar, FGF-23'ün KBH'de eritropoezi Klotho'dan bağımsız bir mekanizma yoluyla baskıladığını göstermiştir; bu, FGF-23'ün anemi gelişimine doğrudan katkıda bulunabileceğini düşündürmektedir (51).

Hiperparatiroidizm, kronik böbrek hastalığına (KBH) bağlı aneminin gelişiminde önemli bir rol oynar. Yüksek PTH seviyeleri, kemik iliğinde fibrozis yaparak eritropoezi baskılar, eritropoietin direncine yol açar ve eritrositlerin yaşam süresini kısaltır. Ayrıca, hiperkalsemi ve enflamasyonun artışı, demir metabolizmasını bozar ve oksidatif stres yaratarak anemiyi şiddetlendirir(52).

KBH hastalarında folik asit ve B12 vitamini eksikliği de aneminin gelişiminde rol oynar. Bu vitaminler, eritropoez için gerekli olan DNA sentezinde önemli bir rol oynar.

KBH'li hastalarda anemi gelişimine katkıda bulunabilecek çeşitli ilaçlar vardır. Yaygın olarak kullanılan anjiyotensin konvertaz inhibitörleri eritropoietin sentezini inhibe edebilir ve daha fazla Hb düşüşüne yol açabilir. Bu fenomen, periüretral alanda artan oksijenasyon ve efferent arteriyollerde direncin azalması ve serumdaki IGF-1 konsantrasyonundaki artış ile açıklanabilir(10,53).

2.2.3. Kronik Böbrek Hastalığında Aneminin Değerlendirmesi

KDIGO (Kidney Disease: Improving Global Outcomes) kılavuzuna göre, kronik böbrek hastalığı (KBH) tanısı almış erişkin bireylerde anemi tanısı, erkeklerde hemoglobin düzeyinin 13,0 g/dL'nin altına, kadınlarda ise 12,0 g/dL'nin altına düşmesiyle konulmaktadır(54). KDIGO kılavuzuna göre, kronik böbrek hastalığına sahip ve anemi geliştirmiş bireylerde, aneminin ilk değerlendirilmesinde yaş veya hastalığın evresine bakılmaksızın, tam kan sayımı, mutlak retikülosit sayısı, serum ferritin düzeyi, serum transferrin doygunluğu (TSAT), vitamin B12 ve folat düzeylerinin ölçülmesi önerilmektedir(54). Anemi, kronik böbrek hastalığının evresine bakılmaksızın, anemiye katkıda bulunabilecek geri dönüşümlü süreçlerin tespit edilmesi için ayrı bir şekilde değerlendirilmelidir (54).

Kronik böbrek hastalığının (KBH) ilerlemesiyle birlikte, özellikle Evre 5 KBH hastalarında anemi neredeyse kaçınılmaz bir şekilde ortaya çıkmaktadır (55).Bu durum, aneminin yönetimi için demir tedavisi, eritropoezi uyaran ajanlar (ESA) ve hatta gerektiğinde kan transfüzyonu gibi yöntemlerin uygulanmasını gerektirebilir (55). KDIGO kılavuzları, anemi değerlendirmesi ve yönetimi için hastaların klinik durumuna ve KBH evresine göre farklı hemoglobin izlem sıklıkları önermektedir(56).

Kılavuza göre, anemi tanısı olmayan KBH hastalarında hemoglobin ölçümü, yalnızca klinik olarak gerekli görüldüğünde yapılmalıdır (54). Bununla birlikte, Evre 3 KBH hastaları için hemoglobin seviyesinin en az yılda bir, Evre 4 ve Evre 5 KBH hastaları (diyalize girmeyen) için ise yılda en az iki kez, diyaliz tedavisi alan Evre 5 KBH hastaları için ise izlem sıklığı daha yoğun olup, hemoglobin seviyesinin her üç ayda bir ölçülmesi önerilmektedir (54). ESA tedavisi almayan ve anemisi bulunan KBH hastaları için, hemoglobin ölçümü klinik gereksinimlere bağlı olarak yapılmalıdır (54). Diyalize girmeyen Evre 3-5 KBH ve periton diyalizi uygulanan Evre 5 KBH hastalarında ölçüm sıklığı üç ayda bir olarak belirtilmiştir (54). Hemodiyalize giren Evre 5 KBH hastalarında ise bu değerlendirme sıklığı ayda bir olarak tavsiye edilmektedir (54).

KBH anemisi normokrom ve normositer bir anemi olup hipoproliferatiftir (6). KBH anemisi başlıca eritropoetin (EPO) üretimindeki rölatif eksiklikten kaynaklanmaktadır. Bunun yanı sıra üremik toksinlerin eritropoezi inhibe etmesi, eritrosit yaşam süresinin kısalması ve demir metabolizmasının bozulması gibi çeşitli faktörler de aneminin gelişimine katkıda bulunur(6).

Anemi değerlendirilirken, hemoglobin (Hb) konsantrasyonunun yanı sıra tam kan sayımındaki diğer parametreler de klinik olarak önemlidir(1,56). KDIGO kılavuzuna göre, folat ve B12 vitamini eksiklikleri makrositoza, demir eksikliği ve kalıtsal hemoglobinopatiler ise mikrositoza yol açabilir(1,56). Lökopeni veya trombositopeniye eşlik eden makrositoz, toksinler, beslenme eksiklikleri (özellikle B12 veya folat eksiklikleri) veya miyelodisplazi gibi hematopoez bozukluklarına işaret edebilir. Bu tür bulgular görüldüğünde, kesin tanı için ileri düzey tanısal testler yapılması önerilir (56).

Kronik böbrek hastalığı (KBH) olan hastalarda eritropoietin düzeyleri genellikle ölçülmemektedir (57). Böbrek yetmezliği olan bireylerde "göreceli eritropoietin eksikliği" söz konusu olabilir; yani, anemi seviyesi dikkate alındığında "normal" eritropoietin düzeyleri aslında yetersizdir (58). Bu nedenle, renal anemiyi tanımlayabilecek sabit bir eritropoietin seviyesi yoktur. Eritropoietin konsantrasyonları, anemi şiddeti ve böbrek fonksiyonu göz önünde bulundurularak değerlendirilmelidir (57). Renal aneminin değerlendirilmesinde eritropoietin ölçümü rutin olarak önerilmemektedir (58).

Serum ferritini normal şartlarda vücuttaki demir depolarını yansıtan bir plazma proteinidir. Ancak ferritin akut faz reaktanı olduğundan inflamasyon veya hepatoselüler hasar durumlarında artmaktadır, bu durum ferritin düzeyinin yorumlanmasını güçleştirir (8). Total demir bağlama kapasitesi (TDBK) transferrinin fonksiyonel göstergesidir, serum demiri ile birlikte transferrin satürasyonunun (TSAT) hesaplanmasında kullanılır (8). Serum demir seviyesinin düşmesi, ferritinin azalması, TDBK'nin yükselmesi ve TSAT'ın düşmesi demir eksikliği tanısını göstermektedir (8)

2.2.4. Kronik Böbrek Hastalığında Anemi Tedavi ve Yönetimi

Anemi, kronik böbrek hastalığı (KBH) olan hastalarda sık görülen bir komplikasyondur ve bu durum, düşük yaşam kalitesi, artmış morbidite ve mortalite ile ilişkilidir(38). GFR 60 ml/dk'nın altına düştüğünde anemi görülme insidansı artar, 30 ml/dk'nın altına düştüğünde ise oldukça yaygındır (4). Kronik böbrek hastalarında anemi farklı etiyolojilere bağlı oluşabilir. Gerekli değerlendirmeler yapılarak etiyolojiye uygun tedavi verilmelidir. Bu hastalar genellikle oral veya intravenöz demir takviyeleri ve eritropoez uyarıcı ajanlar (ESA) ile tedavi edilir(5)(1). Son yıllarda HIF prolil hidroksilaz enzim inhibitörleri de tedavide yerini aldı(32).

Demir eksikliği KBH olan hastalarda sık görülen ve tedavi edilebilir bir nedendir. Kronik böbrek hastalığı (KBH) olan hastalarda, diyetle demir emiliminin bozulması, üreminin trombosit disfonksiyonuna yol açması, kronik kanama, sık flebotomi uygulamaları ve diyaliz cihazında kanın birikmesi gibi faktörler nedeniyle demir eksikliği sıklıkla görülmektedir. Tedavi, oral veya intravenöz (IV) demir yoluyla uygulanabilir. KDIGO kılavuzlarına göre, demir veya ESA tedavisi almayan KBH hastalarında IV demir tedavisi öncelikli olarak önerilmektedir. Diyalize girmeyen hastalarda ise 1-3 aylık oral demir tedavisi bir alternatif olarak değerlendirilebilir (1). KDIGO kılavuzları bu hastalarda %20-30 arasında transferin saturasyonu (TSAT) ve 100-500 ng/mL arasında ferritin seviyeleri hedeflemektedir(43).

KBH anemisinin temel etiyolojik faktörü, böbreklerde üretilen eritropoietin (EPO) hormonunun yetersiz sentezlenmesidir. ESA rekombinant DNA teknolojisiyle üretilen ve endojen EPO'nun biyolojik aktivitesini taklit eden ilaçlardır, eritroid progenitör hücrelere bağlanarak JAK2/STAT5 sinyal yolaklarını aktive eder ve eritropoezi artırır.(54). KDIGO yönergelerine göre, ESA'lar tipik olarak hemoglobin seviyeleri 10 g / dL'nin altına düştüğünde KBH'li hastalarda düşünülmektedir. Kısa ve uzun etkili olarak iki gruba ayrılmaktadır(1). Epoetin α/β veya epoetin κ gibi kısa etkili ESA'lar ve darbepoetin veya epoetin β pegol gibi uzun etkili ESA'lar klinik uygulamada yaygın olarak kullanılmaktadır. Kısa etkililer haftada 2-3 kez subkutan (SC) veya intravenöz (IV) uygulanır. Uzun etkililer haftada bir veya ayda bir uygulanabilen formülasyonları mevcuttur. ESA kullanımında bireyselleştirilmiş doz ayarlaması kritik öneme sahiptir. Hedef Hb seviyesi genellikle 10-12 g/dL olarak belirlenir çünkü Hb seviyesinin 13 g/dL'nin üzerine çıkması kardiyovasküler olay riskini artırabilir(5). İntravenöz (IV) ESA uygulaması, hemodiyaliz hastalarında daha yüksek biyoyararlanım ve tutarlı absorpsiyon sağladığından tercih edilirken, subkutan (SC) uygulama periton diyalizi veya prediyaliz KBH hastalarında uzun yarı ömür ve düşük doz gereksinimi nedeniyle önerilmektedir(1). ESA tedavisinin etkinliği için Hb yanıtı, retikülosit sayısı, ferritin ve TSAT düzeyleri düzenli izlenmelidir(1). Demir eksikliği, yetersiz yanıtın en yaygın nedenidir; bu nedenle serum ferritinin ≥200 ng/mL, TSAT'ın %20-30 aralığında olması önerilir. ESA tedavisine yetersiz yanıt, hastaların yaklaşık %10-20'sinde gözlenebilir ve bu durum ESA direnci olarak tanımlanır(49). ESA'ya dirençli olgularda IV demir preparatları, hipoksi-indüklenebilir faktör prolil hidroksilaz (HIF-PH) inhibitörleri değerlendirilebilir(49). ESA kullanımına bağlı hipertansiyon, tromboembolik olaylar, kanser hastalarında potansiyel proliferasyon riski ve nadiren saf eritroid aplazisi gibi yan etkiler görülebilmektedir. ESA tedavisi, KBH ilişkili aneminin yönetiminde temel tedavi stratejilerinden biri olup, hasta

bazında dikkatli bir değerlendirme gerektirir(49). Tedavinin başarısı hematolojik parametrelerin düzenli takibi, bireyselleştirilmiş doz ayarlaması ve eşlik eden hematolojik veya metabolik bozuklukların düzeltilmesiyle doğrudan ilişkilidir(47).

Hipoksi ile indüklenebilir faktör-prolil hidroksilaz inhibitörleri (HIF-PHI), kronik böbrek hastalığı (KBH) ilişkili aneminin tedavisinde yeni bir farmakolojik ajan sınıfı olarak ortaya çıkmıştır(59). HIF-PHI'ler, hipoksiye fizyolojik yanıtı taklit ederek HIF stabilizasyonunu sağlar ve EPO dahil eritropoezle ilişkili genlerin transkripsiyonunu artırır(59). Roksadustat, daprodustat, molidustat ve vadedustat gibi HIF-PHI ajanları, diyaliz gerektiren ve gerektirmeyen KBH hastalarında klinik iyileşme ve güvenlik profili göstermiştir (60,61). Özellikle roksadustat hepsidin seviyelerini düşürerek ESA hipoduyarlılığını hedefler ve inflamasyona bağlı aneminin yönetiminde potansiyel bir tedavi sunar. Ayrıca, demir biyobelirteç seviyelerinin iyileştirilmesinde ESA'lardan üstün etkinlik gösterdiği belirlenmiştir (61,62). Son çalışmalarda roksadustat'ın diğer HIF-PHI ile karşılaştırıldığında hemoglobin seviyelerini iyileştirmede en etkili olduğu gösterilmiştir(63). HIF-PHI'ler oral yolla uygulanabilir olması sayesinde intravenöz veya subkutan ESA tedavisine kıyasla hasta uyumunu artırarak tedavi yükünü azaltmaktadır. HIF-PHI kullanımıyla ilişkili bazı endişeler bulunmaktadır. HIF aktivasyonu, malign hücrelerin proliferasyon ve metastaz potansiyelini artırabilir ve kanser hastalarında güvenlik kaygılarına neden olabilir. Ayrıca, HIF-PHI'lerin kardiyovasküler sonuçlar üzerindeki uzun vadeli etkileri henüz tam olarak aydınlatılmamıştır ve daha fazla klinik veriye ihtiyaç duyulmaktadır. Ancak, mevcut meta-analizler ESA ve plaseboya kıyasla kardiyovasküler ve renal advers olaylar açısından anlamlı bir fark bulunmadığını göstermektedir(64). HIF-PHI'ler, karşılaştırılabilir etkinlik ve advers olay profili ile ESA'lara alternatif olarak öne çıkmaktadır. Oral uygulanabilirlik avantajı, inflamasyona bağlı anemide etkinliği ve demir mobilizasyonuna katkısı, bu ajanları KBH ilişkili aneminin yönetiminde yenilikçi ve umut verici bir seçenek haline getirmektedir. Ancak, uzun vadeli güvenlik ve kardiyovasküler sonuçlara yönelik ileri klinik çalışmalar gerekmektedir(64).

Ziltivekimab, interlökin-6 (IL-6) ligandına karşı geliştirilen tam insan monoklonal antikoru olup, kronik böbrek hastalığı (KBH) ile ilişkili inflamatuar aneminin tedavisinde potansiyel bir ajan olarak değerlendirilmektedir. IL-6 aracılığıyla hepsidin üretiminin artması, demir metabolizmasını olumsuz etkileyerek eritropoezi baskılamakta ve anemiye katkıda bulunmaktadır(65) Yapılan çalışmlarda, ziltivekimabın hemodiyaliz hastalarındaki güvenliği ve etkinliği değerlendirilmiştir. Bulgular, inflamasyon belirteçlerinde (CRP, serum amiloid A,

fibrinojen) anlamlı düşüşler ve ESA kullanımında azalma olduğunu göstermiştir(65). Ayrıca, demir biyobelirteçlerinde iyileşme saptanmıştır. Sonuç olarak, ziltivekimab IL-6 aracılı inflamasyonu hedef alarak KBH'ye bağlı inflamatuar aneminin yönetiminde umut vadeden bir tedavi stratejisi sunmaktadır(65). Ancak, uzun vadeli etkinliğinin ve güvenlik profilinin belirlenmesi için ileri klinik çalışmalara ihtiyaç duyulmaktadır.(65)

3. YÖNTEM & GEREÇLER

3.1. Çalışma Grubu

Bu çalışma, tek merkezli, gözlemsel-tanımlayıcı retrospektif bir çalışmadır. Araştırma, Kocaeli Üniversitesi Tıp Fakültesi Hastanesi Nefroloji Bilim Dalı'nda gerçekleştirilmiştir. Araştırmaya, 1 Ocak 2020 ile 16 Haziran 2024 tarihleri arasında hastaneye başvuran hastalar dahil edilmiştir. Araştırma süreci, 1 Temmuz 2024 ile 1 Ocak 2025 tarihleri arasında tamamlanmıştır. Çalışmaya 919 hasta (484 kadın, 435 erkek) dahil edilmiştir.

Çalışmaya dahil edilme kriterleri;

- 18 yaş ve üstünde olması
- 60 ml/dk'nın altında tahmini glomerüler filtrasyon hızı (eGFR) olması
- Diyalize başlanmayan Evre 3-4-5 kronik böbrek yetmezliği olan hastalar

Çalışmadan dışlama kriterleri;

- Renal replasman tedavisi alan hastalar
- Evre 1-2 kronik böbrek yetmezliği hastaları
- İlk başvurusunda hemoglobin değeri olmayan hastalar

Araştırmaya dahil edilen hastaların verileri, Kocaeli Üniversitesi Hastaneleri Elektronik Hasta Takip Programı (Nucleus) üzerinden toplanmıştır. Toplanan veriler arasında şu bilgiler yer almaktadır:

Demografik veriler: Yaş, cinsiyet, kadınlarda menopozal durum.

Kronik Böbrek Hastalığı (KBH) nedenleri: Diyabet, hipertansiyon, glomerülonefrit, polikistik böbrek hastalığı, etiyolojisi belirsiz olanlar (etiyolojisi kaydedilmemiş veya bilinmeyenler) ve diğer nedenler.

Eşlik eden komorbid hastalıklar: Diyabet, hipertansiyon, koroner arter hastalığı, miyokard enfarktüsü, serebrovasküler olay, tromboemboli.

KBH evreleri: İlk başvuru ve 1 yıllık izlem sonrası KBH evresi.

Laboratuvar bulguları: İlk başvuru ve 1 yıl sonraki poliklinik başvurularında ölçülen üre, kreatinin, MDRD, CKD-epi, hemoglobin, ferritin, demir, demir bağlama kapasitesi, TSAT, vitamin B12 düzeyi, folik asit düzeyi, ortalama eritrosit hacmi (MCV), C-reaktif protein (CRP) düzeyleri.

Anemi tedavisine ilişkin olarak şu parametreler değerlendirilmiştir:
İntravenöz demir tedavisi (demir-3, demir karboksimaltoz ve diğer), oral demir tedavisi (demir-2, demir-3)
Eritropoez uyarıcı ajan (ESA) tedavisi alımı (uzun etkili ve kısa etkili),
Hipoksi ile indüklenebilir faktör-prolil hidroksilaz inhibitörleri (HIF-PHI) (roksadustat) kullanımı.
Ayrıca, renin anjiotensin aldosteron sistem inhibitörleri (RAAS inhibitörleri) kullanımı, optimal doz alımı ve almama durumu kayıt altına alınmıştır.
Kronik Böbrek Hastalığı evreleri, KDIGO kılavuzuna uygun olarak KBH Evre 3, 4 ve 5 şeklinde sınıflandırılmıştır. Anemi, erkekler için <13 g/dL, kadınlar için <12 g/dL hemoglobin düzeyi olarak kabul edilmiştir. Vitamin B12 eksikliği, <200 ng/L olarak değerlendirilirken, folik asit eksikliği <2 ng/L olarak tanımlanmıştır. Demir eksikliği tanımı, ferritin <100 µg/L veya TSAT <%20 kriterlerine göre yapılmıştır.

3.2. İstatiksel Analiz

Verilerin tanımlayıcı istatistiklerinde ortalama, standart sapma, medyan en düşük, en yüksek, frekans ve oran değerleri kullanılmıştır. Değişkenlerin dağılımı kolmogorov simirnov, shapiro-wilk test ile ölçüldü. Dağılımı normal olmayan nicel bağımsız verilerin analizinde Kruskal-wallis, mann-whitney u test kullanıldı. Bağımlı nicel verilerin analizinde wilcoxon testi kullanıldı. Nitel bağımsız verilerin analizinde ki-kare test, ki-kare test koşulları sağlanmadığında fischer test kullanıldı. Bağımlı nitel verilerin analizinde MC Nemar testi kullanıldı. Analizlerde SPSS 28.0 programı kullanılmıştır.

4. BULGULAR

Çalışmamızda Evre 3-5 KBH ve diyalize girmeyen 919 hasta dahil edilmiştir. Bu hastaların 498'inde anemi mevcut. Ortalama yaş 66.3 (aralık: 22–94), kadınların oranı %52.7 (n=484) olup yine erkeklerin oranı %47.3'tür (n=435). Menopoz durumuna baktığınızda postmenopozal oran %91.1'dir. DM etyolojisi %55.5(n=510), HT %22.7(n=209), glomerülonefrit %2.9(n=27), PKBH %2.1(n=19) ve bilinmeyen etiyoloji %4.8'dir.(n=44). Toplamda evre 3 %72.4(n=665) ve evre 4 %21.5 (n=198) hastaların çoğunluğu oluşturmaktadır; evre 5 oranı %6.1'dir(n=56). Baskın etiyoloji DM, evre3(%55.9) ve evre 4 (%57.1) hastalar hasta popülasyonunun büyük bölümünü oluşturmaktadır.

İlk ölçümde hastların %54.2 anemik, %12.2'si Hb<10 g/dL ve ortalama Hb 12.2±1.9 g/dL idi. Evre 3'te Hb≥12 g/dL oranı %59.8, evre 4'te %39.3, evre 5'te %32.1. Hb<10 g/dL oranı ise evre 3'te %8.6, evre 4'te %19.4, evre 5'te %30.4'tür. Hastaların %12.2'si Hb<10 g/dL, %33.7'si 10-11.9 g/dL, %53.3'ü Hb ≥12'dir. Evre 3, 4 ve 5 arasında Hb≥12 g/dL olanların oranının aşamalı olarak düştüğü, Hb<10 g/dL oranının ise evre ilerledikçe arttığı görülmüştür. Evre 5'te Hb<10 g/dL oranı %30.4'tür. Hastaların takipleri boyunca herhangi bir dönemde %68.4'ü (n=629) anjiotensin dönüştürücü enzim inhibitörleri / anjiyotensin reseptör blokerleri (ACE-I/ARB) kullanmaktadır. Evre 5 hastalarda ESA adaylığı ve kullanım oranı en yüksek, ancak ağır anemili hastalarda bile ESA kullanımının tüm hastalarda uygulanmadığı görülüyor. Evre 5'te ilk ölçümde ESA kullanım oranı %35.7 iken evre 3'te sadece %5.1'tir. ESA kullanımı ile anemi şiddet arasında korelasyon var ancak ağır anemisi olan hastaların tamamının ESA kullanmadığı görülmektedir. Evre 5 hastalarda bile ESA kullanım oranı %25–35 arasında değişiyor (ilk ölçüm, 1.yıl ölçüm). Bu durum, klinik uygulamalarda çeşitli nedenlerle (demir eksikliği, komorbiditeler, hekimin tercihleri vb.) ESA başlanmamış olabileceğini gösteriyor.

Tablo 1. Hasta Popülasyonunun Demografik ve Klinik Özellikleri

		Min-Mak	Medyan	Ort.±ss/n-%
Yaş		22.0 - 94.0	68.0	66.3 ± 12.3
Yaş	18-44			56 6.1%
	45-64			284 30.9%
	65-84			552 60.1%
	≥85			27 2.9%
Cinsiyet	Kadın			484 52.7%
	Erkek			435 47.3%
Menopoz	Premenopozal			43 8.9%
	Postmenopozal			441 91.1%
Malignite	(-)			769 83.7%
	(+)			150 16.3%
KBH Etyolojisi	DM			510 55.5%
	HT			209 22.7%
	PKBH			19 2.1%
	Glomerülonefrit			27 2.9%
	Diğer			110 12.0%
	Bilinmiyor			44 4.8%
KBH Evresi	Evre 3			665 72.4%
	Evre 4			198 21.5%
	Evre 5			56 6.1%
Ek Hastalık				
Diabetes Mellitus				568 61.8%
Hipertansiyon				823 89.6%
Koroner Arter Hastalığı				374 40.7%
Miyokard Enfarktüs				67 7.3%
Serebrovasküler Olay				61 6.6%
Tromboemboli				64 7.0%
Sistolik Kan Basıncı		87.0 - 210.0	130.0	132.1 ± 17.1
Diastolik Kan Basıncı		40.0 - 130.0	80.0	78.6 ± 11.2
Üre		1.3 - 208.2	55.7	62.5 ± 27.9
Kreatinin		0.4 - 10.2	1.5	1.7 ± 0.8
MDRD		5.3 - 59.9	41.3	39.8 ± 12.5
CKDEPİ		1.0 - 60.0	42.0	40.5 ± 13.2
CRP		0.0 - 355.0	3.7	10.6 ± 23.9
Demir		6.0 - 364.0	59.9	64.5 ± 32.1
TDBK(Total Demir Bağlama Kapasitesi)		33.7 - 640.0	310.0	311.2 ± 72.3
TSAT(Transferrin satürasyonu)		2.0 - 84.0	19.7	21.3 ± 10.8
Ferritin		1.3 - 3035.0	81.0	153.1 ± 228.1

Tablo 2. ESA Adaylığı, Anemi ve Beslenme Parametrelerine İlişkin Bulgular

		Min-Mak	Medyan	Ort.±ss/n-%	
ESA Adayı	Hayır			822	89.4%
	Evet			68	7.4%
	Bilgi Yok			29	3.2%
HB		6.6 - 18.7	12.1	12.2 ± 1.9	
HB					
İlk Ölçüm	<10			112	12.2%
	10-11.99			310	33.7%
	≥12			490	53.3%
	Bilgi Yok			7	0.8%
1.Yıl Ölçüm	<10			123	13.4%
	10-11.99			303	33.0%
	≥12			493	53.6%
MCV		30.0 - 112.0	86.4	86.3 ± 6.8	
B12		36.0 - 2000.0	347.5	420.4 ± 287.4	
İlk Ölçüm		1.6 - 20.0	6.2	7.1 ± 3.5	
Anemi					
İlk Ölçüm	(-)			414	45.0%
	(+)			498	54.2%
	Bilgi Yok			7	0.8%
1.Yıl Ölçüm	(-)			421	45.8%
	(+)			498	54.2%
Anemi Düzelme	(-)			391	42.5%
	(+)			107	11.6%
	Bilgi Yok			421	45.8%
Demir Eksikliği					
İlk Ölçüm	(-)			436	47.4%
	(+)			455	49.5%
	Bilgi Yok			28	3.0%
1.Yıl Ölçüm	(-)			462	50.3%
	(+)			442	48.1%
	Bilgi Yok			15	1.6%
B12 Eksikliği					
İlk Ölçüm	(-)			794	86.4%
	(+)			96	10.4%
	Bilgi Yok			29	3.2%
1.Yıl Ölçüm	(-)			847	92.2%
	(+)			39	4.2%
	Bilgi Yok			33	3.6%

KBH: Kronik Böbrek Hastalığı **Hb:** Hemoglobin **MCV:** Ortalama Eritroist Hacmi
ESA: Eritropoez Uyarıcı Ajan I**V:** İntravenöz

Tablo 3. Folat Eksikliği, RAS İnhibitörleri, ESA ve Demir Tedavisi Parametreleri

		Min-Mak	Medyan	Ort.±ss/n-%	
Folat Eksikliği					
İlk Ölçüm	(-)			777	84.5%
	(+)			109	11.9%
	Bilgi Yok			33	3.6%
1.Yıl Ölçüm	(-)			795	86.5%
	(+)			85	9.2%
	Bilgi Yok			39	4.2%
RAS İnhibitörleri	Kullanmıyor			290	31.6%
	Optimal Doz Değil			265	28.8%
	Optimal Doz			364	39.6%
ESA					
İlk Ölçüm	Kullanmıyor			849	92.4%
	Kısa Etkili			43	4.7%
	Uzun Etkili			9	1.0%
	Her İkisi			18	2.0%
1.Yıl Ölçüm	Kullanmıyor			852	92.7%
	Kısa Etkili			53	5.8%
	Uzun Etkili			14	1.5%
1 Yıldaki Toplam ESA Dozu (Hafta)		230.0 - 13269.0	1615.0	2150.3 ±	1945.7
HİF İnhibitörleri	(-)			908	98.8%
	(+)			11	1.2%
Oral Demir Kullanımı					
İlk Ölçüm	(-)			771	83.9%
	(+)			148	16.1%
1.Yıl Ölçüm	(-)			726	79.0%
	(+)			193	21.0%
IV Demir Kullanımı					
İlk Ölçüm	(-)			862	93.8%
	(+)			57	6.2%
1.Yıl Ölçüm	(-)			833	90.6%
	(+)			86	9.4%

ESA: Eritropoez Uyarıcı Ajan **IV:** İntravenöz **RAS**:Renin Anjiotensin Sistemi

KBH evresi III ve IV olan gruplarda ***hastaların yaşı*** KBH evresi V olan gruptan anlamlı ($p<0.05$) olarak daha yüksekti. KBH evresi III ve IV olan gruplar arasında ***hastaların yaşı*** anlamlı ($p>0.05$) farklılık göstermemiştir. (Tablo 4)

KBH evresi III olan grupta ***65 yaş üstü hastaların oranı*** KBH evresi V olan gruptan anlamlı ($p<0.05$) olarak daha yüksekti. KBH evresi IV olan grup ile KBH evresi III, V olan gruplar arasında ***65 yaş üstü hastaların oranı*** anlamlı ($p>0.05$) farklılık göstermemiştir. (Tablo 4)

KBH evresi III, IV ve V olan gruplar arasında ***cinsiyet dağılımı*** anlamlı ($p>0.05$) farklılık göstermemiştir. (Tablo 4)

KBH evresi III, IV ve V olan gruplar arasında ***menopoz durumu, malignite oranı*** anlamlı (p>0.05) farklılık göstermemiştir. KBH evresi III, IV ve V olan gruplar arasında ***KBH etyolojisi*** anlamlı (p>0.05) farklılık göstermemiştir. (Tablo 4)

KBH evresi III, IV ve V olan gruplar arasında ***DM, HT, Mİ, SVO, tromboemboli oranı*** anlamlı (p>0.05) farklılık göstermemiştir. KBH evresi IV olan grupta ***KAH oranı*** KBH evresi III olan gruptan anlamlı (p<0.05) olarak daha yüksekti. KBH evresi V olan grup ile KBH evresi III, IV olan gruplar arasında ***KAH oranı*** anlamlı (p>0.05) farklılık göstermemiştir. (Tablo 4)

KBH evresi IV ve V olan gruplarda ***sistolik basınç*** KBH evresi III olan gruptan anlamlı (p<0.05) olarak daha yüksekti. KBH evresi IV ve V olan gruplar arasında ***sistolik basınç*** anlamlı (p>0.05) farklılık göstermemiştir. (Tablo 4)

KBH evresi IV ve V olan gruplarda ***diastolik basınç*** KBH evresi III olan gruptan anlamlı (p<0.05) olarak daha yüksekti. KBH evresi IV ve V olan gruplar arasında ***diastolik basınç*** anlamlı (p>0.05) farklılık göstermemiştir. (Tablo 4)

Tablo 4.KBH Evrelerine Göre Demografik ve Klinik Özelliklerin Karşılaştırılması

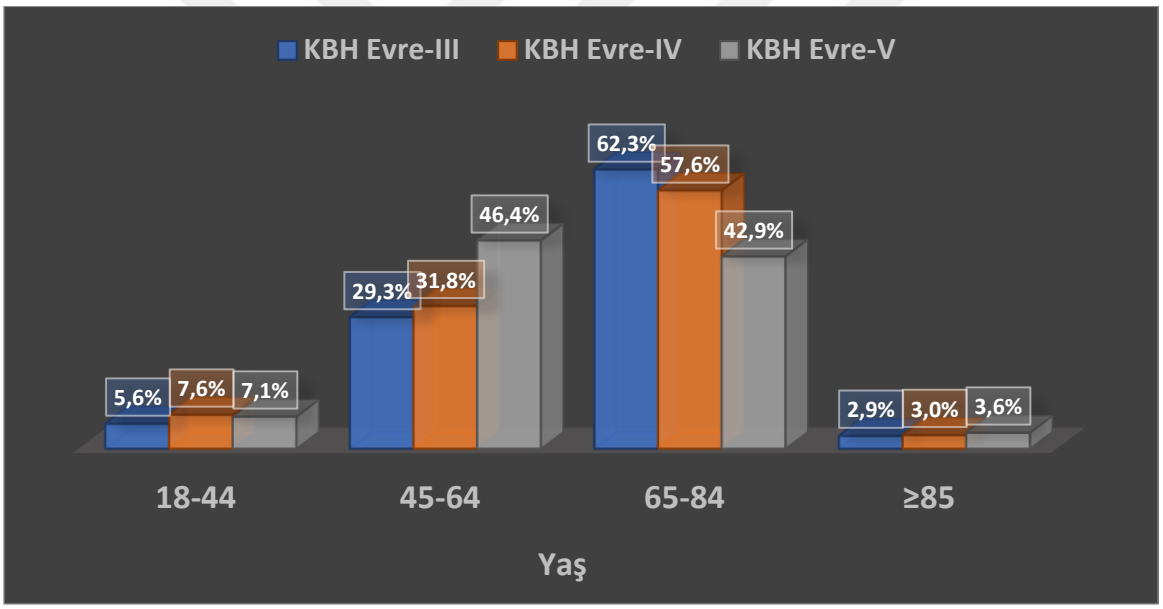
			[1] KBH Evre-III (n:665)		[2] KBH Evre-IV (n:198)		[3] KBH Evre-V (n:56)		p	
Yaş		Ort.±ss	66.8 ± 11.9		65.6 ± 13.5		62.5 ± 12.2		***0.016***	K
		Medyan	69.0		68.5		62.0 [12]			
Yaş	18-44	n-%	37	5.6%	15	7.6%	4	7.1%	***0.015***	X^2
	45-64	n-%	195	29.3%	63	31.8%	26	46.4%		
	65-84	n-%	414	62.3%	114	57.6%	24 [1]	42.9%		
	≥85	n-%	19	2.9%	6	3.0%	2	3.6%		
Cinsiyet	Kadın	n-%	358	53.8%	99	50.0%	27	48.2%	0.503	X^2
	Erkek	n-%	307	46.2%	99	50.0%	29	51.8%		
Menopoz										
Premenopozal		n-%	28	7.8%	12	12.1%	3	11.1%	0.378	X^2
Postmenopozal		n-%	330	92.2%	87	87.9%	24	88.9%		
Malignite	(-)	n-%	554	83.3%	165	83.3%	50	89.3%	0.503	X^2
	(+)	n-%	111	16.7%	33	16.7%	6	10.7%		
KBH Etyolojisi										
DM		n-%	372	55.9%	113	57.1%	25	44.6%	0.232	X^2
HT		n-%	154	23.2%	39	19.7%	16	28.6%	0.334	X^2
PKBH		n-%	13	2.0%	5	2.5%	1	1.8%	p>0.05	X^2
Glomerülonefrit		n-%	20	3.0%	5	2.5%	2	3.6%	p>0.05	X^2
Diğer		n-%	71	10.7%	31	15.7%	8	14.3%	0.143	X^2
Bilinmiyor		n-%	35	5.3%	5	2.5%	4	7.1%	0.168	X^2
Ek Hastalık										
DM		n-%	419	63.0%	121	61.1%	28	50.0%	0.153	X^2

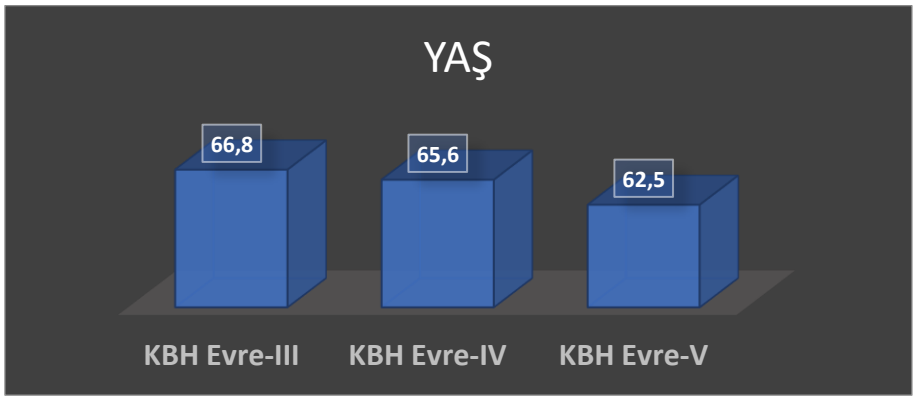
HT	n-%	591	88.9%	182	91.9%	50	89.3%	0.468	X^2
KAH	n-%	257 [2]	38.6%	97	49.0%	20	35.7%	***0.025***	X^2
Mİ	n-%	43	6.5%	19	9.6%	5	8.9%	0.294	X^2
SVO	n-%	46	6.9%	12	6.1%	3	5.4%	0.844	X^2
Tromboemboli	n-%	44	6.6%	17	8.6%	3	5.4%	0.562	X^2
Sistolik Kan Basıncı	Ort.±ss	131.0 ± 16.0		134.4 ± 19.1		137.9 ± 20.3		***0.006***	K
	Medyan	130.0 [23]		130.0		131.0			
Diastolik Kan Basıncı	Ort.±ss	77.8 ± 10.9		80.3 ± 11.5		81.3 ± 11.9		***0.003***	K
	Medyan	80.0 [23]		80.0		80.0			

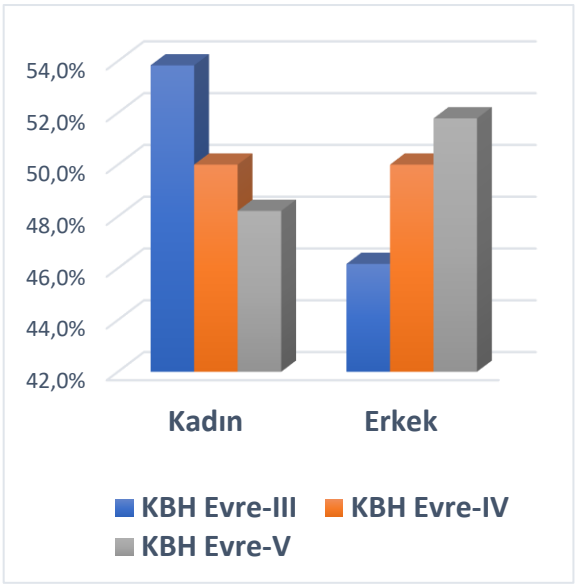
[K] Kruskal-wallis (Mann-whitney u test) / [X²] Ki-kare test (Fischer test)

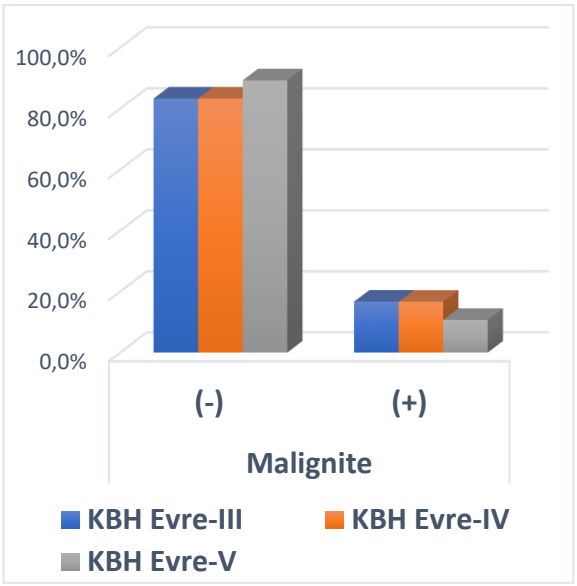
[1] KBH Evre-III ile fark p<0.05, [2] KBH Evre-IV ile fark p<0.05, [3] KBH Evre-V ile fark p<0.05

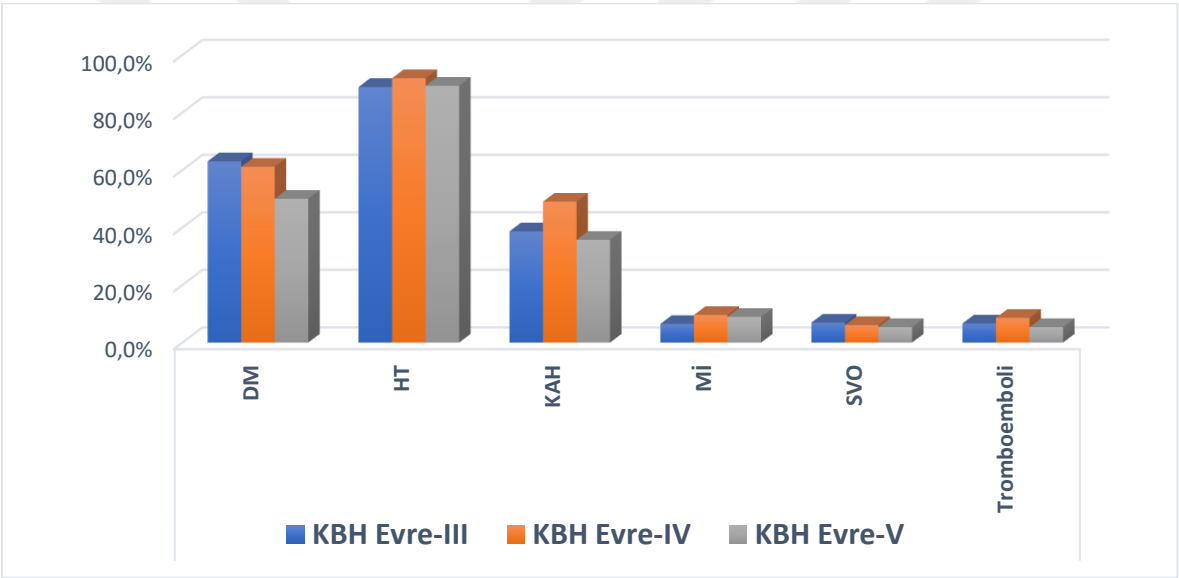
DM: Diabetes Mellitus **HT**: Hipertansiyon **KAH**: Koroner Arter Hastalığı **MI**: Miyokard Enfarktüs **SVO**: Serebrovasküler Olay **PKBH:** Polikistik Böbrek Hastalığı











KBH evresi V olan grupta ***ilk ölçüm Üre değeri*** KBH evresi III ve IV olan gruplardan anlamlı ($p<0.05$) olarak daha yüksekti. KBH evresi IV olan grupta ***ilk ölçüm Üre değeri*** KBH evresi III olan gruptan anlamlı ($p<0.05$) olarak daha yüksekti. KBH evresi V olan grupta ***1.yıl Üre değeri*** KBH evresi III ve IV olan gruplardan anlamlı ($p<0.05$) olarak daha yüksekti. KBH evresi IV olan grupta ***1.yıl Üre değeri*** KBH evresi III olan gruptan anlamlı ($p<0.05$) olarak daha yüksekti. (Tablo 5)

KBH evresi III olan grupta 1.yıl ***Üre değeri*** ilk ölçüme göre anlamlı ($p<0.05$) artış göstermiştir. KBH evresi IV olan grupta 1.yıl ***Üre değeri*** ilk ölçüme göre anlamlı ($p<0.05$) artış göstermiştir. KBH evresi V olan grupta 1.yıl ***Üre değeri*** ilk ölçüme göre anlamlı ($p<0.05$) artış göstermiştir. KBH evresi V olan grupta ilk ölçüm/1.yıl ***Üre artışı*** KBH evresi III ve IV olan gruplardan

anlamlı (p<0.05) olarak daha yüksekti. KBH evresi IV olan grupta ilk ölçüm/1.yıl ***Üre artışı*** KBH evresi III olan gruptan anlamlı (p<0.05) olarak daha yüksekti. (Tablo 5)

KBH evresi V olan grupta ***ilk ölçüm kreatinin değeri*** KBH evresi III ve IV olan gruplardan anlamlı (p<0.05) olarak daha yüksekti. KBH evresi IV olan grupta ***ilk ölçüm kreatinin değeri*** KBH evresi III olan gruptan anlamlı (p<0.05) olarak daha yüksekti. KBH evresi V olan grupta ***1.yıl kreatinin değeri*** KBH evresi III ve IV olan gruplardan anlamlı (p<0.05) olarak daha yüksekti. KBH evresi IV olan grupta ***1.yıl kreatinin değeri*** KBH evresi III olan gruptan anlamlı (p<0.05) olarak daha yüksekti. (Tablo 5)

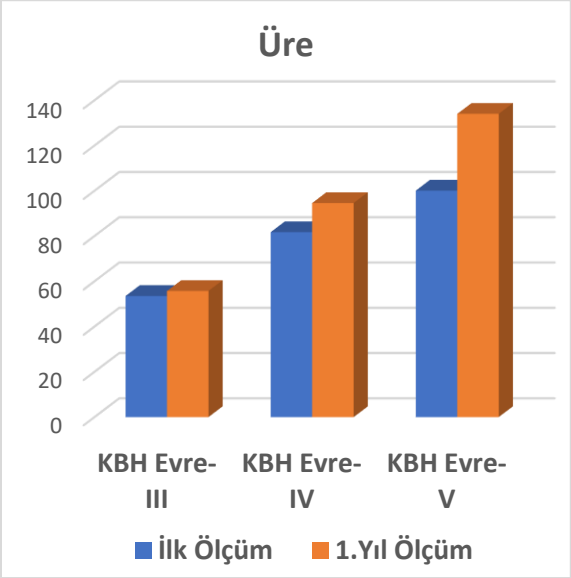
KBH evresi III olan grupta 1.yıl ***kreatinin değeri*** ilk ölçüme göre anlamlı (p>0.05) değişim göstermemiştir. KBH evresi IV olan grupta 1.yıl ***kreatinin değeri*** ilk ölçüme göre anlamlı (p<0.05) artış göstermiştir. KBH evresi V olan grupta 1.yıl ***kreatinin değeri*** ilk ölçüme göre anlamlı (p<0.05) artış göstermiştir. KBH evresi V olan grupta ilk ölçüm/1.yıl ***kreatinin artışı*** KBH evresi III ve IV olan gruplardan anlamlı (p<0.05) olarak daha yüksekti. KBH evresi IV olan grupta ilk ölçüm/1.yıl ölçüm ***kreatinin artışı*** KBH evresi III olan gruptan anlamlı (p<0.05) olarak daha yüksekti. (Tablo 5)

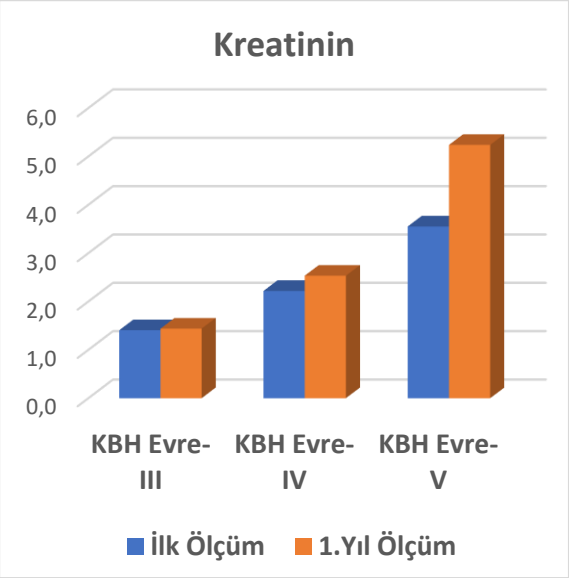
Tablo 5. KBH Evrelerine Göre Üre ve Kreatinin Değerlerinin Zaman İçindeki Karşılaştırılması

		[1] KBH Evre-III (n:665)	[2] KBH Evre-IV (n:198)	[3] KBH Evre-V (n:56)	p
Üre (mg/dL)					
İlk Ölçüm	Ort.±ss	53.5 ± 20.0	81.7 ± 30.9	100.1 ± 30.9	***0.000*** [K]
	Medyan	50.6 [23]	76.1 [3]	99.5	
1.Yıl Ölçüm	Ort.±ss	55.7 ± 20.5	94.6 ± 31.9	134.0 ± 39.5	***0.000*** [K]
	Medyan	52.4 [23]	88.6 [3]	134.5	
İlk/1.Yıl Değişim	Ort.±ss	2.2 ± 20.8	12.6 ± 32.7	33.9 ± 50.9	***0.000*** [K]
	Medyan	1.6 [23]	7.7 [3]	33.0	
Grup İçi Değişim p		***0.003*** [W]	***0.000*** [W]	***0.000*** [W]	
Kreatinin (mg/dL)					
İlk Ölçüm	Ort.±ss	1.41 ± 0.32	2.22 ± 0.71	3.55 ± 1.56	***0.000*** [K]
	Medyan	1.36 [23]	2.11 [3]	3.17	
1.Yıl Ölçüm	Ort.±ss	1.44 ± 0.50	2.53 ± 0.57	5.24 ± 1.86	***0.000*** [K]
	Medyan	1.38 [23]	2.46 [3]	4.75	
İlk/1.Yıl Değişim	Ort.±ss	0.03 ± 0.46	0.31 ± 0.60	1.69 ± 1.58	***0.000*** [K]
	Medyan	0.01 [23]	0.22 [3]	1.45	
Grup İçi Değişim p		0.064 [W]	***0.000*** [W]	***0.000*** [W]	

[K] Kruskal-wallis (Mann-whitney u test) / [W] Wilcoxon test

[2] KBH Evre-IV ile fark p<0.05, [3] KBH Evre-V ile fark p<0.05





KBH evresi III olan grupta ***ilk ölçüm MDRD değeri*** KBH evresi IV ve V olan gruplardan anlamlı ($p<0.05$) olarak daha yüksekti. KBH evresi IV olan grupta ***ilk ölçüm MDRD değeri*** KBH evresi V olan gruptan anlamlı ($p<0.05$) olarak daha yüksekti. KBH evresi III olan grupta ***1.yıl MDRD değeri*** KBH evresi IV ve V olan gruplardan anlamlı ($p<0.05$) olarak daha yüksekti. KBH evresi IV olan grupta ***1.yıl MDRD değeri*** KBH evresi V olan gruptan anlamlı ($p<0.05$) olarak daha yüksekti. (Tablo 6)

KBH evresi III olan grupta 1.yıl ***MDRD değeri*** ilk ölçüme göre anlamlı ($p<0.05$) düşüş göstermiştir. KBH evresi IV olan grupta 1.yıl ***MDRD değeri*** ilk ölçüme göre anlamlı ($p<0.05$) düşüş göstermiştir. KBH evresi V olan grupta 1.yıl ***MDRD değeri*** ilk ölçüme göre anlamlı ($p<0.05$) düşüş göstermiştir. KBH evresi V olan grupta ilk ölçüm/1.yıl ***MDRD düşüşü*** KBH evresi III ve IV olan gruplardan anlamlı ($p<0.05$) olarak daha yüksekti. KBH evresi IV olan grupta ilk ölçüm/1.yıl ***MDRD düşüşü*** KBH evresi III olan gruptan anlamlı ($p<0.05$) olarak daha yüksekti. (Tablo 6)

KBH evresi III olan grupta ***ilk ölçüm CKDEPİ değeri*** KBH evresi IV ve V olan gruplardan anlamlı ($p<0.05$) olarak daha yüksekti. KBH evresi IV olan grupta ***ilk ölçüm CKDEPİ değeri*** KBH evresi V olan gruptan anlamlı ($p<0.05$) olarak daha yüksekti. KBH evresi III olan grupta ***1.yıl CKDEPİ değeri*** KBH evresi IV ve V olan gruplardan anlamlı ($p<0.05$) olarak daha yüksekti. KBH evresi IV olan grupta ***1.yıl CKDEPİ değeri*** KBH evresi V olan gruptan anlamlı ($p<0.05$) olarak daha yüksekti. (Tablo 6)

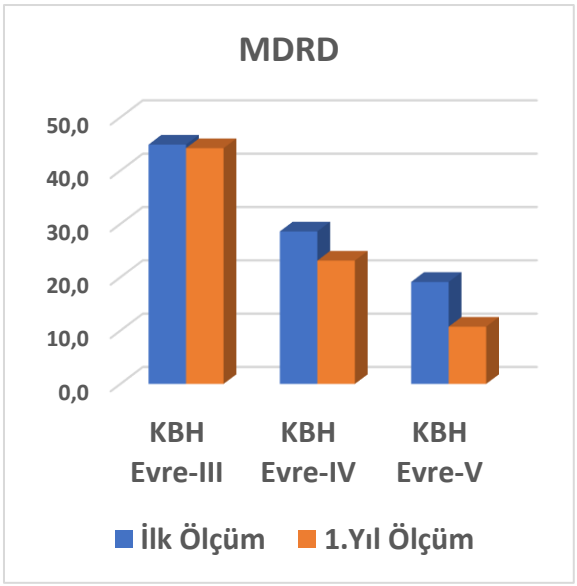
KBH evresi III olan grupta 1.yıl ***CKDEPİ değeri*** ilk ölçüme göre anlamlı ($p<0.05$) düşüş göstermiştir. KBH evresi IV olan grupta 1.yıl ***CKDEPİ değeri*** ilk ölçüme göre anlamlı ($p<0.05$) düşüş göstermiştir. KBH evresi V olan grupta 1.yıl ***CKDEPİ değeri*** ilk ölçüme göre anlamlı ($p<0.05$) düşüş göstermiştir. KBH evresi IV ve V olan gruplarda ilk ölçüm/1.yıl ölçüm ***CKDEPİ düşüşü*** KBH evresi III olan gruptan anlamlı ($p<0.05$) olarak daha yüksekti. KBH evresi IV ve V olan gruplar arasında ilk ölçüm/1.yıl ölçüm ***CKDEPİ düşüşü*** anlamlı ($p>0.05$) farklılık göstermemiştir. (Tablo 6)

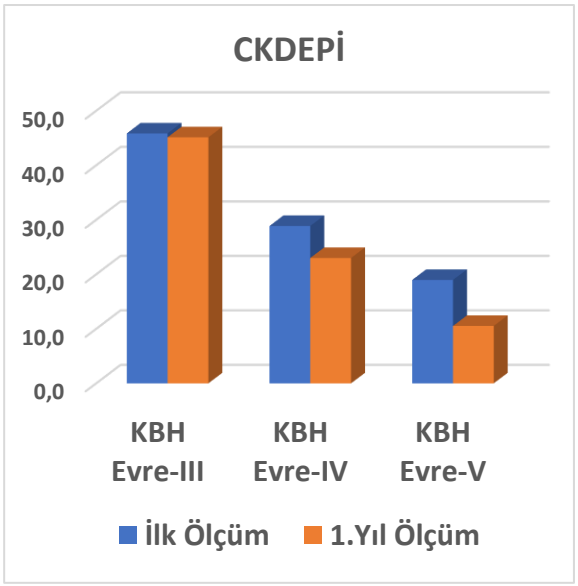
Tablo 6. KBH Evrelerine Göre MDRD ve CKD-EPI Değerlerinin Zaman İçindeki Karşılaştırılması

		[1] KBH Evre-III (n:665)	[2] KBH Evre-IV (n:198)	[3] KBH Evre-V (n:56)	p
MDRD (mL/dak/1.73 m²)					
İlk Ölçüm	Ort.±ss	44.9 ± 9.1	28.6 ± 9.1	19.1 ± 11.3	***0.000*** K
	Medyan	45.6	27.6 [1]	16.4 [12]	
1.Yıl Ölçüm	Ort.±ss	44.2 ± 8.5	23.1 ± 4.3	10.7 ± 3.2	***0.000*** K
	Medyan	44.1	23.8 [1]	11.8 [12]	
İlk/1.Yıl Değişim	Ort.±ss	-0.7 ± 7.2	-5.4 ± 8.5	-8.4 ± 11.0	***0.000*** K
	Medyan	-0.9 [23]	-2.7 [3]	-5.0	
Grup İçi Değişim p		***0.007*** W	***0.000*** W	***0.000*** W	
CKDEPİ (mL/dak/1.73 m²)					
İlk Ölçüm	Ort.±ss	45.8 ± 9.7	28.9 ± 9.6	19.0 ± 11.2	***0.000*** K
	Medyan	46.6	28.0 [1]	16.5 [12]	
1.Yıl Ölçüm	Ort.±ss	45.1 ± 8.8	23.0 ± 4.3	10.5 ± 3.1	***0.000*** K
	Medyan	45.0	23.9 [1]	11.0 [12]	
İlk/1.Yıl Değişim	Ort.±ss	-0.7 ± 7.5	-5.8 ± 8.9	-8.4 ± 10.9	***0.000*** K
	Medyan	-0.6 [23]	-3.0	-5.1	
Grup İçi Değişim p		***0.011*** W	***0.000*** W	***0.000*** W	

[K] Kruskal-wallis (Mann-whitney u test) / [W] Wilcoxon test

[1] KBH Evre-III ile fark $p<0.05$, [2] KBH Evre-IV ile fark $p<0.05$, [3] KBH Evre-V ile fark $p<0.05$





KBH evresi III, IV ve V olan gruplar arasında ***ilk ölçüm, 1. yıl CRP değeri*** anlamlı (p>0.05) farklılık göstermemiştir. (Tablo 7)

KBH evresi III olan grupta 1.yıl ***CRP değeri*** ilk ölçüme göre anlamlı (p>0.05) değişim göstermemiştir. KBH evresi IV olan grupta 1.yıl ***CRP değeri*** ilk ölçüme göre anlamlı (p>0.05) değişim göstermemiştir. KBH evresi Volan grupta 1.yıl ***CRP değeri*** ilk ölçüme göre anlamlı (p>0.05) değişim göstermemiştir. (Tablo 7)

KBH evresi III, IV ve V olan gruplar arasında ilk ölçüm/1.yıl ***CRP değişimi*** anlamlı (p>0.05) farklılık göstermemiştir. (Tablo 7)

KBH evresi III, IV ve V olan gruplar arasında ***ilk ölçüm, 1. yıl Fe değeri*** anlamlı (p>0.05) farklılık göstermemiştir. (Tablo 7)

KBH evresi III olan grupta 1.yıl ***Fe değeri*** ilk ölçüme göre anlamlı (p>0.05) değişim göstermemiştir. KBH evresi IV olan grupta 1.yıl ***Fe değeri*** ilk ölçüme göre anlamlı (p>0.05) değişim göstermemiştir. KBH evresi Volan grupta 1.yıl ***Fe değeri*** ilk ölçüme göre anlamlı (p>0.05) değişim göstermemiştir. (Tablo 7)

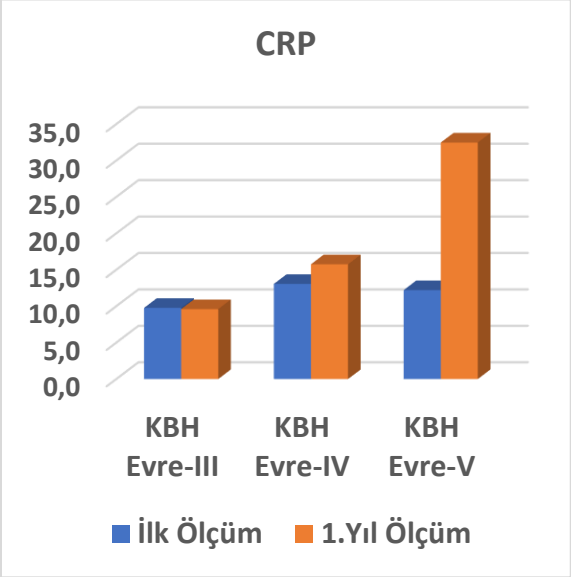
KBH evresi III, IV ve V olan gruplar arasında ilk ölçüm/1.yıl ***Fe değişimi*** anlamlı (p>0.05) farklılık göstermemiştir. (Tablo 7)

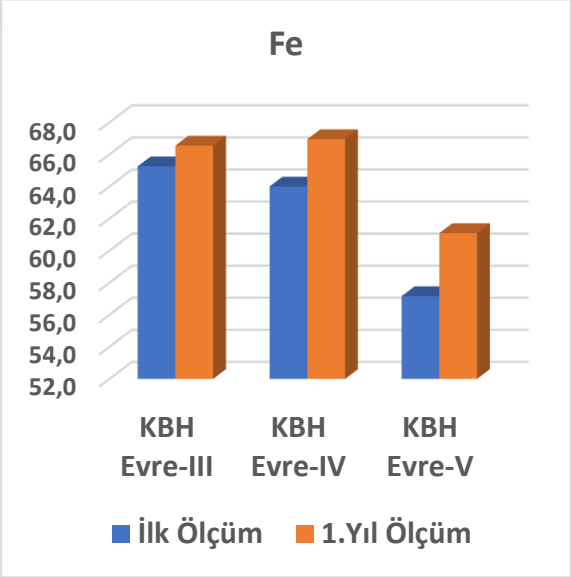
Tablo 7. KBH Evrelerine Göre CRP ve Serum Demir Değerlerinin Zaman İçindeki Karşılaştırılması

		KBH Evre-III (n:665)	KBH Evre-IV (n:198)	KBH Evre-V (n:56)	p
CRP (mg/dL)					
İlk Ölçüm	Ort.±ss	9.8 ± 21.5	13.1 ± 31.6	12.2 ± 19.2	0.332 [K]
	Medyan	3.5	4.4	4.4	
1.Yıl Ölçüm	Ort.±ss	9.6 ± 18.9	15.8 ± 37.5	32.5 ± 63.4	0.077 [K]
	Medyan	3.3	3.9	4.8	
İlk/1.Yıl Değişim	Ort.±ss	-0.2 ± 26.0	2.8 ± 46.7	20.3 ± 66.0	0.402 [K]
	Medyan	0.0	0.0	0.3	
Grup İçi Değişim p		0.920 [W]	0.588 [W]	0.148 [W]	
Fe (ug/dL)					
İlk Ölçüm	Ort.±ss	65.3 ± 33.8	64.0 ± 28.5	57.2 ± 20.8	0.391 [K]
	Medyan	59.5	62.0	57.0	
1.Yıl Ölçüm	Ort.±ss	66.6 ± 30.7	67.0 ± 39.9	61.1 ± 23.0	0.464 [K]
	Medyan	63.1	62.1	59.0	
İlk/1.Yıl Değişim	Ort.±ss	1.7 ± 32.7	3.3 ± 37.7	4.0 ± 24.8	0.802 [K]
	Medyan	1.9	-0.2	2.6	
Grup İçi Değişim p		0.090 [W]	0.661 [W]	0.294 [W]	

[K] Kruskal-wallis (Mann-whitney u test) / [W] Wilcoxon test

CRP: C-reaktif protein **Fe**: Demir





KBH evresi III olan grupta ***ilk ölçüm TDBK değeri*** KBH evresi IV ve V olan gruplardan anlamlı ($p<0.05$) olarak daha yüksekti. KBH evresi IV olan grupta ***ilk ölçüm TDBK değeri*** KBH evresi V olan gruptan anlamlı ($p<0.05$) olarak daha yüksekti. KBH evresi III olan grupta ***1.yıl TDBK değeri*** KBH evresi IV ve V olan gruplardan anlamlı ($p<0.05$) olarak daha yüksekti. KBH evresi IV olan grupta ***1.yıl TDBK değeri*** KBH evresi V olan gruptan anlamlı ($p<0.05$) olarak daha yüksekti. (Tablo 8)

KBH evresi III olan grupta 1.yıl ***TDBK değeri*** ilk ölçüme göre anlamlı ($p<0.05$) artış göstermiştir. KBH evresi IV olan grupta 1.yıl ***TDBK değeri*** ilk ölçüme göre anlamlı ($p>0.05$) değişim göstermemiştir. KBH evresi V olan grupta 1.yıl ***TDBK değeri*** ilk ölçüme göre anlamlı ($p>0.05$) değişim göstermemiştir. KBH evresi IV ve V olan gruplarda ilk ölçüm/1.yıl ***TDBK değişimi*** KBH evresi III olan gruptan anlamlı ($p<0.05$) olarak daha yüksekti. KBH evresi IV ve V olan gruplar arasında ilk ölçüm/1.yıl ***TDBK değişimi*** anlamlı ($p>0.05$) farklılık göstermemiştir. KBH evresi III olan grupta artış, KBH evresi IV ve V olan gruplarda düşüş gözlenmiştir. (Tablo 8)

KBH evresi IV olan grupta ***ilk ölçüm TSAT değeri*** KBH evresi III olan gruptan anlamlı ($p<0.05$) olarak daha yüksekti. KBH evresi V olan grup ile KBH evresi III, IV olan gruplar arasında ***ilk ölçüm TSAT değeri*** anlamlı ($p>0.05$) farklılık göstermemiştir. KBH evresi IV ve V olan gruplarda ***1.yıl TSAT değeri*** KBH evresi III olan gruptan anlamlı ($p<0.05$) olarak daha yüksekti. KBH evresi IV ve V olan gruplar arasında ***1.yıl TSAT değeri*** anlamlı ($p>0.05$) farklılık göstermemiştir. (Tablo 8)

KBH evresi III olan grupta 1.yıl ***TSAT değeri*** ilk ölçüme göre anlamlı ($p>0.05$) değişim göstermemiştir. KBH evresi IV olan grupta 1.yıl ***TSAT değeri*** ilk ölçüme göre anlamlı ($p>0.05$) değişim göstermemiştir. KBH evresi V olan grupta 1.yıl ***TSAT değeri*** ilk ölçüme göre anlamlı ($p>0.05$) değişim göstermemiştir. KBH evresi III, IV ve V olan gruplar arasında KBH evresi IV ve V olan gruplar arasında ***1.yıl TSAT değişimi*** anlamlı ($p>0.05$) farklılık göstermemiştir. (Tablo 8)

Tablo 8. KBH Evrelerine Göre Toplam Demir Bağlama Kapasitesi (TDBK) ve Transferrin Satürasyonu (*TSAT*) Değerlerinin Karşılaştırılması

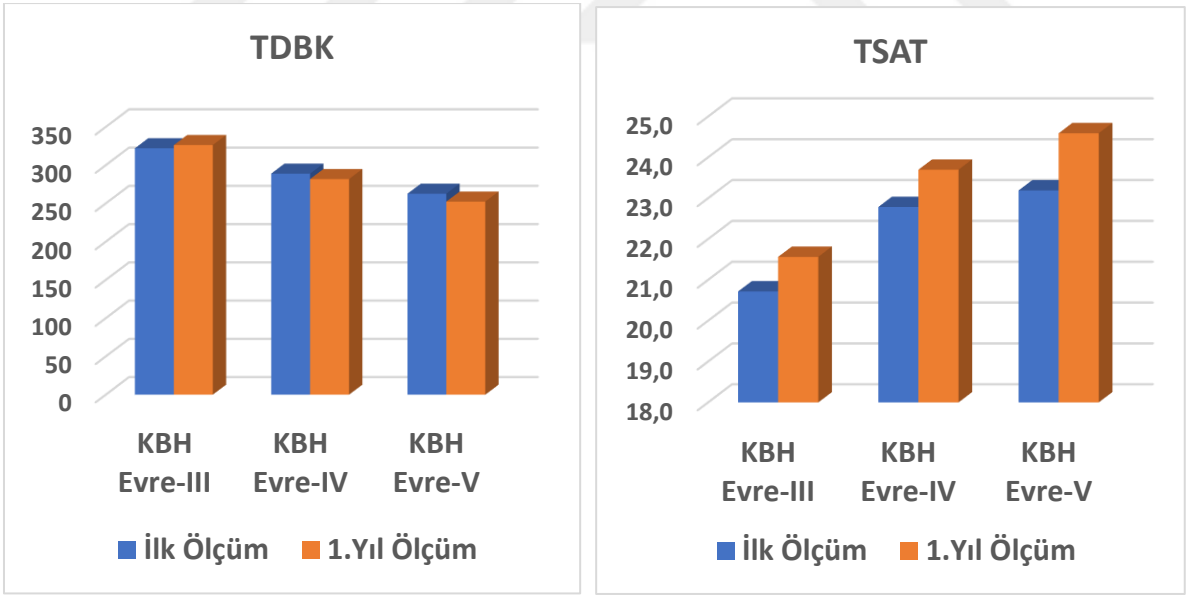
		[1] KBH Evre-III (n:665)	[2] KBH Evre-IV (n:198)	[3] KBH Evre-V (n:56)	p
TDBK (ug/dL)					
İlk Ölçüm	Ort.±ss	322.1 ± 70.0	288.9 ± 73.8	262.7 ± 54.6	***0.000*** [K]
	Medyan	320.0	283.9 [1]	261.3 [12]	
1.Yıl Ölçüm	Ort.±ss	326.3 ± 68.7	281.9 ± 69.5	252.4 ± 58.6	***0.000*** [K]
	Medyan	321.9	277.4 [1]	245.9 [12]	
İlk/1.Yıl Değişim	Ort.±ss	4.1 ± 59.9	-5.9 ± 59.1	-9.4 ± 40.2	***0.012*** [K]
	Medyan	5.0 [23]	-2.0	-8.0	
Grup İçi Değişim p		***0.009*** [W]	0.262 [W]	0.135 [W]	
TSAT (%)					
İlk Ölçüm	Ort.±ss	20.7 ± 10.7	22.8 ± 10.8	23.2 ± 11.5	***0.010*** [K]
	Medyan	18.8 [2]	21.0	21.7	
1.Yıl Ölçüm	Ort.±ss	21.6 ± 16.1	23.7 ± 13.0	24.6 ± 10.8	***0.003*** [K]
	Medyan	19.6 [23]	22.0	23.3	
İlk/1.Yıl Değişim	Ort.±ss	1.0 ± 16.0	1.1 ± 12.0	1.3 ± 11.5	0.805 [K]
	Medyan	0.0	0.2	0.7	
Grup İçi Değişim p		0.352 [W]	0.335 [W]	0.448 [W]	

[K] Kruskal-wallis (Mann-whitney u test) / [W] Wilcoxon test

[1] KBH Evre-III ile fark p<0.05, [2] KBH Evre-IV ile fark p<0.05, [3] KBH Evre-V ile fark p<0.05

TDBK:Total Demir Bağlama Kapasitesi

TSAT: Transferrin Saturasyon



KBH evresi IV ve V olan gruplarda ***ilk ölçüm ferritin değeri*** KBH evresi III olan gruptan anlamlı (p<0.05) olarak daha yüksekti. KBH evresi IV ve V olan gruplar arasında ***ilk ölçüm ferritin değeri*** anlamlı (p>0.05) farklılık göstermemiştir. KBH evresi V olan grupta ***1.yıl ferritin değeri*** KBH evresi III ve IV olan gruplardan anlamlı (p<0.05) olarak daha yüksekti.

KBH evresi IV olan grupta ***1.yıl ferritin değeri*** KBH evresi III olan gruptan anlamlı ($p<0.05$) olarak daha yüksekti. (Tablo 9)

KBH evresi III olan grupta 1.yıl ***ferritin değeri*** ilk ölçüme göre anlamlı ($p<0.05$) düşüş göstermiştir. KBH evresi IV olan grupta 1.yıl ***ferritin değeri*** ilk ölçüme göre anlamlı ($p<0.05$) artış göstermiştir. KBH evresi V olan grupta 1.yıl ***ferritin değeri*** ilk ölçüme göre anlamlı ($p<0.05$) artış göstermiştir. KBH evresi IV ve V olan gruplarda ilk ölçüm/1.yıl ***ferritin değişimi*** KBH evresi III olan gruptan anlamlı ($p<0.05$) olarak daha yüksekti. KBH evresi IV ve V olan gruplar arasında ilk ölçüm/1.yıl ***ferritin değişimi*** anlamlı ($p>0.05$) farklılık göstermemiştir. KBH evresi III olan grupta düşüş, KBH evresi IV ve V ola gruplarda artış gözlenmiştir. (Tablo 9)

KBH evresi V olan grupta ***ESA adayı olanların oranı*** KBH evresi III ve IV olan gruplardan anlamlı ($p<0.05$) olarak daha yüksekti. KBH evresi IV olan grupta ***ESA adayı olanların oranı*** KBH evresi III olan gruptan anlamlı ($p<0.05$) olarak daha yüksekti. (Tablo 9)

KBH evresi IV ve V olan gruplarda ***ilk ölçüme göre anemi oranı*** KBH evresi III olan gruptan anlamlı ($p<0.05$) olarak daha yüksekti. KBH evresi IV ve V olan gruplar arasında ***ilk ölçüme göre anemi oranı*** anlamlı ($p>0.05$) farklılık göstermemiştir. KBH evresi V olan grupta ***1.yıl anemi oranı*** KBH evresi III ve IV olan gruplardan anlamlı ($p<0.05$) olarak daha yüksekti. KBH evresi IV olan grupta ***1.yıl anemi oranı*** KBH evresi III olan gruptan anlamlı ($p<0.05$) olarak daha yüksekti. (Tablo 9)

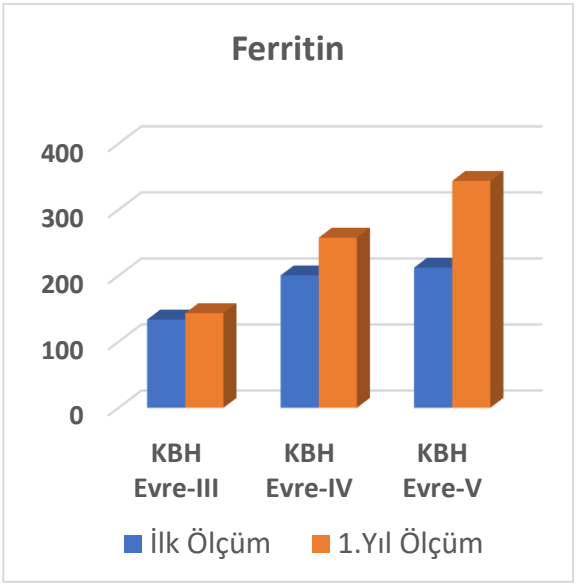
KBH evresi III olan grupta 1.yıl ***anemi oranı*** ilk ölçüme göre anlamlı ($p>0.05$) değişim göstermemiştir. KBH evresi IV olan grupta 1.yıl ***anemi oranı*** ilk ölçüme göre anlamlı ($p>0.05$) değişim göstermemiştir. KBH evresi V olan grupta 1.yıl ***anemi oranı*** ilk ölçüme göre anlamlı ($p>0.05$) değişim göstermemiştir. (Tablo 9)

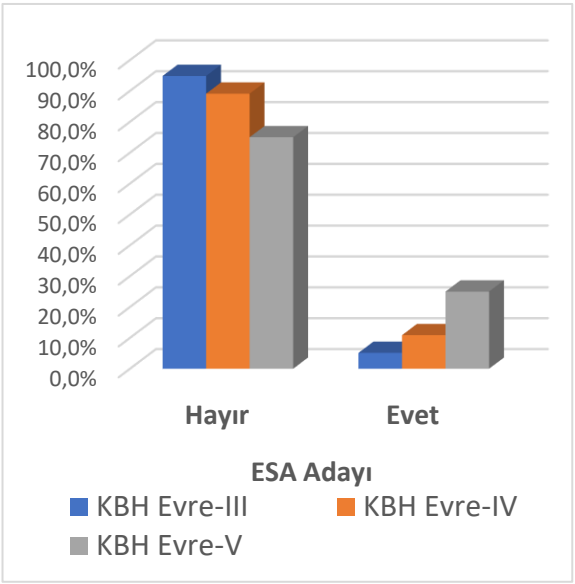
KBH evresi III olan gruplarda ***anemi düzelme oranı*** KBH evresi IV ve V olan gruplardan anlamlı ($p<0.05$) olarak daha yüksekti. KBH evresi IV olan gruplarda ***anemi düzelme oranı*** KBH evresi V olan gruptan anlamlı ($p<0.05$) olarak daha yüksekti. (Tablo 9)

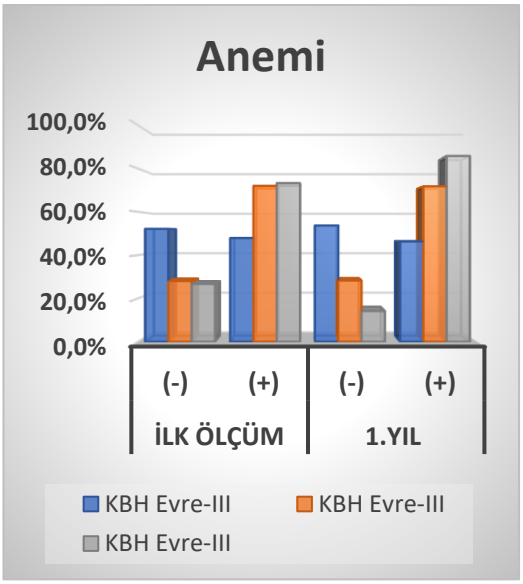
Tablo 9. KBH Evrelerine Göre Ferritin Değerleri, ESA Adaylığı ve Anemi Durumunun Karşılaştırılması

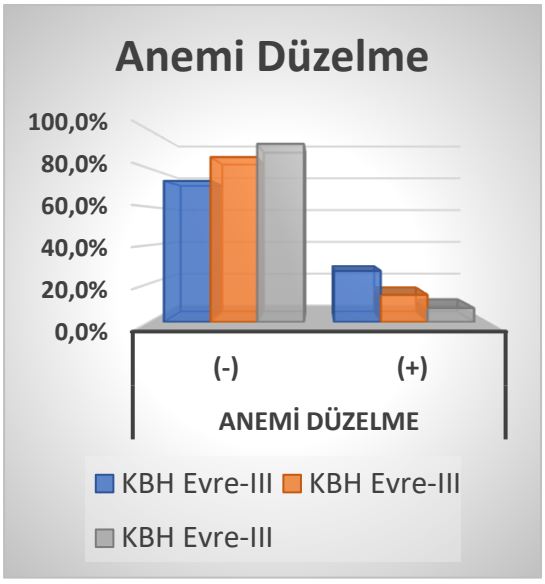
			[1] KBH Evre-III (n:665)		[2] KBH Evre-IV (n:198)		[3] KBH Evre-V (n:56)		p	
Ferritin(ug/mL)										
İlk Ölçüm	Ort.±ss		133.6 ± 209.7		200.5 ± 269.9		212.2 ± 242.5		***0.000***	K
	Medyan		67.9 [23]		118.5		147.0			
1.Yıl Ölçüm	Ort.±ss		143.4 ± 247.4		257.6 ± 343.0		343.6 ± 323.8		***0.000***	K
	Medyan		67.0 [23]		135.0 [3]		220.9			
İlk/1.Yıl Değişim	Ort.±ss		9.3 ± 207.1		50.1 ± 320.4		129.1 ± 335.0		***0.000***	K
	Medyan		-3.0 [23]		12.0		37.3			
Grup İçi Değişim p			***0.030***	W	***0.012***	W	***0.004***	W		
ESA Adayı	Hayır	n-%	608	94.9%	172	89.1%	42	75.0%	***0.000***	X^2
	Evet	n-%	33 [23]	5.1%	21 [3]	10.9%	14	25.0%		
Anemi										
İlk Ölçüm	(-)	n-%	344	52.1%	55	28.1%	15	26.8%	***0.000***	X^2
	(+)	n-%	316 [23]	47.9%	141	71.9%	41	73.2%		
1.Yıl	(-)	n-%	357	53.7%	56	28.3%	8	14.3%	***0.000***	X^2
	(+)	n-%	308[23]	46.3%	142 [3]	71.7%	48	85.7%		
Grup İçi Değişim p			0.425	N	1.000	N	0.092	N		
Anemi Düzelme	(-)	n-%	232	73.4%	121	85.8%	38	92.7%	***0.001***	X^2
	(+)	n-%	84	26.6%	20 [1]	14.2%	3 [12]	7.3%		

K Kruskal-wallis (Mann-whitney u test) / w Wilcoxon test / X^2 Ki-kare test/ N MC Nemar test
[1] KBH Evre-III ile fark p<0.05, [2] KBH Evre-IV ile fark p<0.05, [3] KBH Evre-V ile fark p<0.05









KBH evresi III olan grupta ***ilk ölçüm HB değeri*** KBH evresi IV ve V olan gruplardan anlamlı ($p<0.05$) olarak daha yüksekti. KBH evresi IV ve V olan gruplar arasında ***ilk ölçüm HB değeri*** anlamlı ($p>0.05$) farklılık göstermemiştir. KBH evresi III olan grupta ***1.yıl HB değeri*** KBH evresi IV ve V olan gruplardan anlamlı ($p<0.05$) olarak daha yüksekti. KBH evresi IV olan grupta ***HB değeri*** KBH evresi V olan gruptan anlamlı ($p<0.05$) olarak daha yüksekti. (Tablo 10)

KBH evresi III olan grupta 1.yıl ***HB değeri*** ilk ölçüme göre anlamlı ($p>0.05$) değişim göstermemiştir. KBH evresi IV olan grupta 1.yıl ***HB değeri*** ilk ölçüme göre anlamlı ($p>0.05$) değişim göstermemiştir. KBH evresi V olan grupta 1.yıl ***HB değeri*** ilk ölçüme göre anlamlı ($p<0.05$) düşüş göstermiştir. KBH evresi V olan grupta ilk ölçüm/1.yıl ***HB düşüşü*** KBH evresi III olan gruptan anlamlı ($p<0.05$) olarak daha yüksekti. KBH evresi IV olan grup ile KBH evresi III, V olan gruplar arasında ilk ölçüm/1.yıl ***HB düşüşü*** anlamlı ($p>0.05$) farklılık göstermemiştir. (Tablo 10)

KBH evresi III olan grupta ***ilk ölçüm HB≥12 olanların oranı*** KBH evresi IV ve V olan gruplardan anlamlı ($p<0.05$) olarak daha yüksekti. KBH evresi IV ve V olan gruplar arasında ***ilk ölçüm HB≥12 olanların oranı*** anlamlı ($p>0.05$) farklılık göstermemiştir. KBH evresi III olan grupta ***1.yıl HB≥12 olanların oranı*** KBH evresi IV ve V olan gruplardan anlamlı ($p<0.05$) olarak daha yüksekti. KBH evresi IV olan grupta ***1.yıl HB≥12 olanların oranı*** KBH evresi V olan gruptan anlamlı ($p<0.05$) olarak daha yüksekti. (Tablo 10)

KBH evresi III olan grupta 1.yıl ***HB≥12 olanların oranı*** ilk ölçüme göre anlamlı ($p>0.05$) değişim göstermemiştir. KBH evresi IV olan grupta 1.yıl ***HB≥12 olanların oranı*** ilk ölçüme

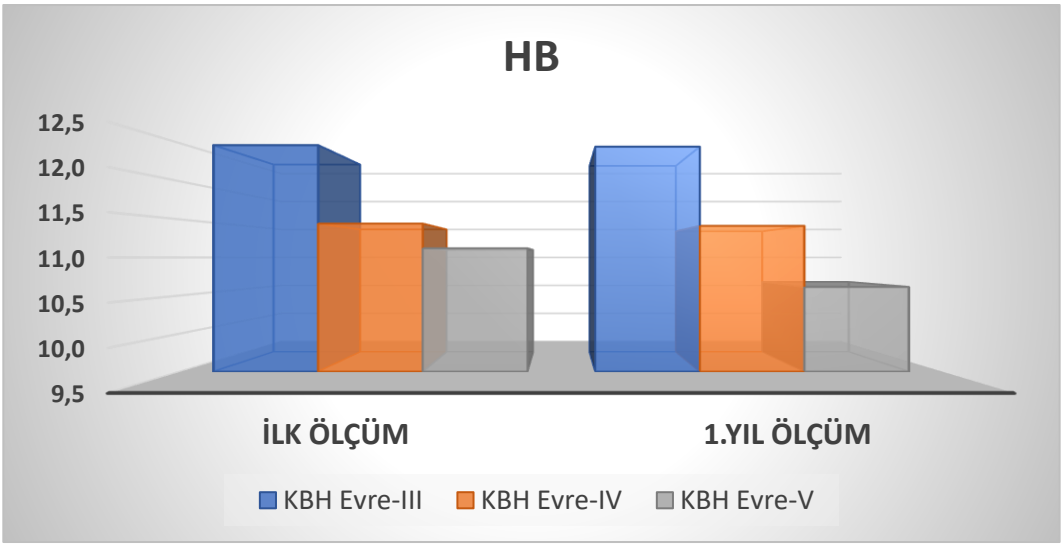
göre anlamlı (p>0.05) değişim göstermemiştir. KBH evresi V olan grupta 1.yıl ***HB≥12 olanların oranı*** ilk ölçüme göre anlamlı (p>0.05) değişim göstermemiştir. (Tablo 10)

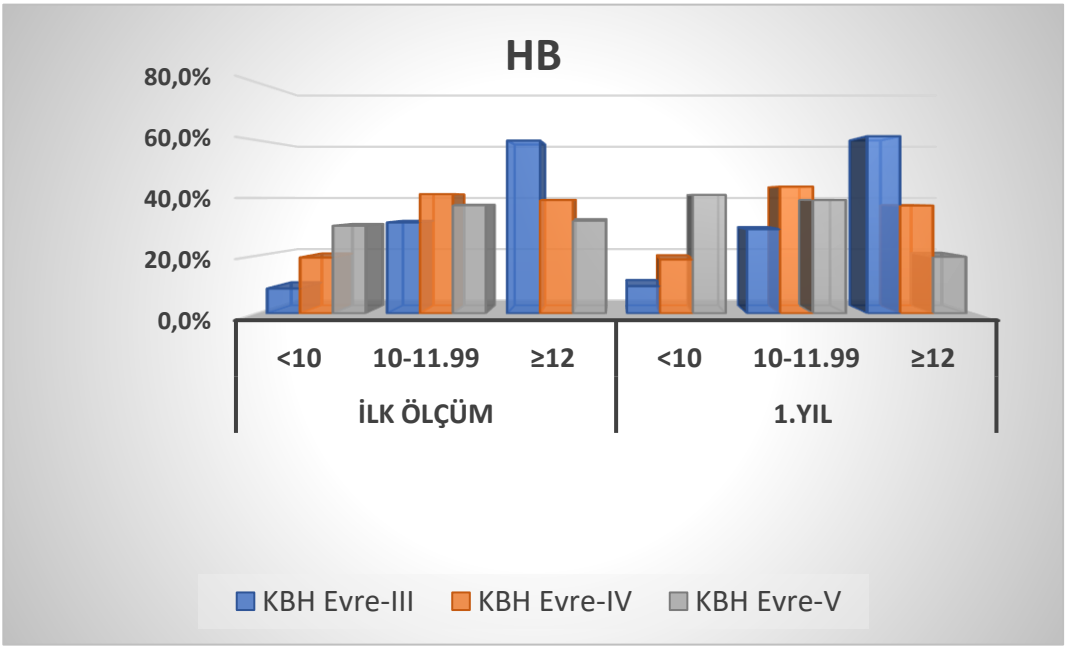
Tablo 10. KBH Evrelerine Göre Hemoglobin (Hb) Değerlerinin Karşılaştırılması

		[1] KBH Evre-III (n:665)	[2] KBH Evre-IV (n:198)	[3] KBH Evre-V (n:56)	p
HB (g/dL)					
İlk Ölçüm	Ort.±ss	12.5 ± 1.8	11.4 ± 1.9	11.1 ± 1.9	***0.000*** K
	Medyan	12.4	11.2 [1]	11.1 [1]	
1.Yıl Ölçüm	Ort.±ss	12.5 ± 1.9	11.4 ± 1.7	10.6 ± 1.7	***0.000*** K
	Medyan	12.4	11.2 [1]	10.3 [12]	
İlk/1.Yıl Değişim	Ort.±ss	-0.02 ± 1.40	-0.07 ± 1.49	-0.53 ± 1.71	***0.038*** K
	Medyan	-0.10 [3]	-0.10	-0.70	
Grup İçi Değişim p		0.801 W	0.405 W	***0.022*** W	
İlk Ölçüm HB(g/dL)					
<10	n-%	57 8.6%	38 19.4%	17 30.4%	***0.000*** X^2
10-11.99	n-%	208 31.5%	81 41.3%	21 37.5%	
≥12	n-%	395 59.8%	77 [1] 39.3%	18 [1] 32.1%	
1.Yıl HB(g/dL)					
<10	n-%	63 9.5%	37 18.7%	23 41.1%	***0.000*** X^2
10-11.99	n-%	194 29.2%	87 43.9%	22 39.3%	
≥12	n-%	408 61.4%	74 [1] 37.4%	11 [12] 19.6%	
Grup İçi Değişim p		0.413 N	0.560 N	0.065 N	

K Kruskal-wallis (Mann-whitney u test) / W Wilcoxon test / X^2 Ki-kare test/ N MC Nemar test

[1] KBH Evre-III ile fark p<0.05, [2] KBH Evre-IV ile fark p<0.05, [3] KBH Evre-V ile fark p<0.05





KBH evresi V olan grupta ***ilk ölçüm MCV değeri*** KBH evresi III olan gruptan anlamlı ($p<0.05$) olarak daha yüksekti. KBH evresi IV olan grup ile KBH evresi III, V olan gruplar arasında ***ilk ölçüm MCV değeri*** anlamlı ($p>0.05$) farklılık göstermemiştir. KBH evresi V olan grupta ***1.yıl MCV değeri*** KBH evresi III ve IV olan gruplardan anlamlı ($p<0.05$) olarak daha yüksekti. KBH evresi IV olan grupta ***1.yıl MCV değeri*** KBH evresi III olan gruptan anlamlı ($p<0.05$) olarak daha yüksekti. (Tablo 11)

KBH evresi III olan grupta 1.yıl ***MCV değeri*** ilk ölçüme göre anlamlı ($p>0.05$) değişim göstermemiştir. KBH evresi IV olan grupta 1.yıl ***MCV değeri*** ilk ölçüme göre anlamlı ($p>0.05$) değişim göstermemiştir. KBH evresi V olan grupta 1.yıl ***MCV değeri*** ilk ölçüme göre anlamlı

(p>0.05) değişim göstermemiştir. KBH evresi III, IV ve V olan gruplar arasında ilk ölçüm/1.yıl ***MCV değişimi*** anlamlı (p>0.05) farklılık göstermemiştir. (Tablo 11)

KBH evresi III, IV ve V olan gruplar arasında ***ilk ölçüm B12 değeri*** anlamlı (p>0.05) farklılık göstermemiştir. KBH evresi IV olan grupta ***1.yıl B12 değeri*** KBH evresi III olan gruptan anlamlı (p<0.05) olarak daha yüksekti. KBH evresi V olan grup ile KBH evresi III, IV olan gruplar arasında ***1.yıl B12 değeri*** anlamlı (p>0.05) farklılık göstermemiştir. KBH evresi III olan grupta 1.yıl ***B12 değeri*** ilk ölçüme göre anlamlı (p<0.05) artış göstermiştir. KBH evresi IV olan grupta 1.yıl ***B12 değeri*** ilk ölçüme göre anlamlı (p<0.05) artış göstermiştir. KBH evresi V olan grupta 1.yıl ***B12 değeri*** ilk ölçüme göre anlamlı (p>0.05) değişim göstermemiştir. KBH evresi III, IV ve V olan gruplar arasında ilk ölçüm/1.yıl ***B12 değişimi*** anlamlı (p>0.05) farklılık göstermemiştir. (Tablo 11)

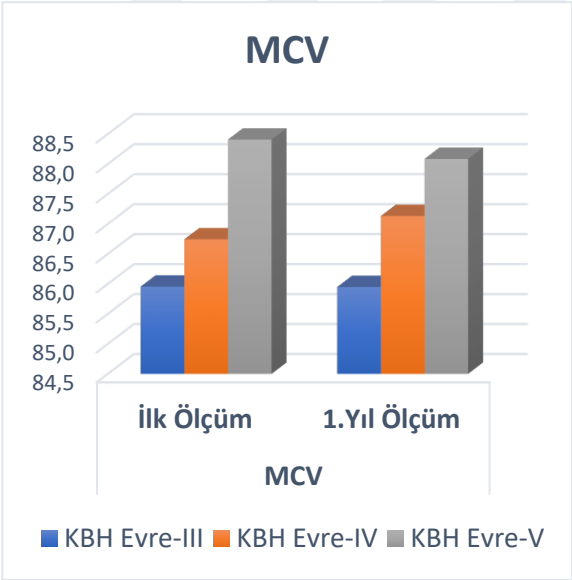
KBH evresi III, IV ve V olan gruplar arasında ***ilk ölçüm, 1.yıl ölçme göre B12 eksikliği olanların oranı*** anlamlı (p>0.05) farklılık göstermemiştir. KBH evresi III olan grupta 1.yıl ***B12 eksikliği olanların oranı*** ilk ölçüme göre anlamlı (p<0.05) düşüş göstermiştir. KBH evresi IV olan grupta 1.yıl ***B12 eksikliği olanların oranı*** ilk ölçüme göre anlamlı (p<0.05) düşüş göstermiştir. KBH evresi IV olan grupta 1.yıl ***B12 eksikliği olanların oranı*** ilk ölçüme göre anlamlı (p>0.05) değişim göstermemiştir. (Tablo 11)

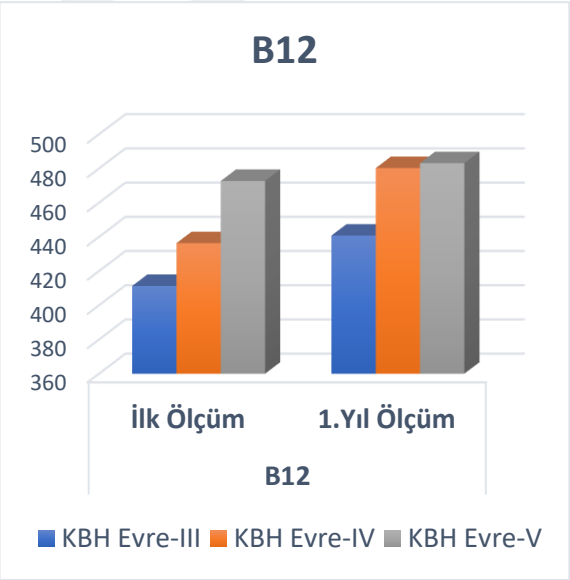
Tablo 11. KBH Evrelerine Göre MCV ve B12 Değerlerinin Karşılaştırılması

		[1] KBH Evre-III (n:665)	[2] KBH Evre-IV (n:198)	[3] KBH Evre-V (n:56)	p	
MCV (fL)						
İlk Ölçüm	Ort.±ss	86.0 ± 6.9	86.7 ± 6.4	88.4 ± 5.8	***0.014***	K
	Medyan	86.0 [3]	86.8	88.1		
1.Yıl Ölçüm	Ort.±ss	85.9 ± 7.7	87.1 ± 5.7	88.1 ± 10.1	***0.000***	K
	Medyan	86.0 [23]	87.3 [3]	89.0		
İlk/1.Yıl Değişim	Ort.±ss	-0.02 ± 5.90	0.41 ± 4.57	-0.32 ± 8.38	0.593	K
	Medyan	0.00	0.00	0.85		
Grup İçi Değişim p		0.686	0.543	0.407		
B12 (ng/L)						
İlk Ölçüm	Ort.±ss	411.3 ± 273.5	436.3 ± 295.7	472.7 ± 398.8	0.257	K
	Medyan	339.0	378.0	358.0		
1.Yıl Ölçüm	Ort.±ss	440.8 ± 274.5	480.2 ± 321.2	483.1 ± 312.4	***0.050***	K
	Medyan	361.5 [2]	387.0	400.5		
İlk/1.Yıl Değişim	Ort.±ss	31.4 ± 290.0	51.1 ± 326.1	0.7 ± 444.2	0.484	K
	Medyan	13.0	25.0	13.0		

Grup İçi Değişim p			***0.000***	W	***0.001***	W	0.388	W	
B12 Eksikliği									
İlk Ölçüm	(-)	n-%	574	88.9%	174	91.6%	46	85.2%	0.350 X²
	(+)	n-%	72	11.1%	16	8.4%	8	14.8%	
1.Yıl	(-)	n-%	611	95.2%	186	96.9%	50	96.2%	0.589 X²
	(+)	n-%	31	4.8%	6	3.1%	2	3.8%	
Grup İçi Değişim p			***0.000***	N	***0.003***	N	0.219	N	

K Kruskal-wallis (Mann-whitney u test) / W Wilcoxon test / X² Ki-kare test (Fischer test)
N MC Nemar test / ² KBH Evre-IV ile fark p<0.05, ³ KBH Evre-V ile fark p<0.05
MCV: Ortalama Eritroist Hacmi



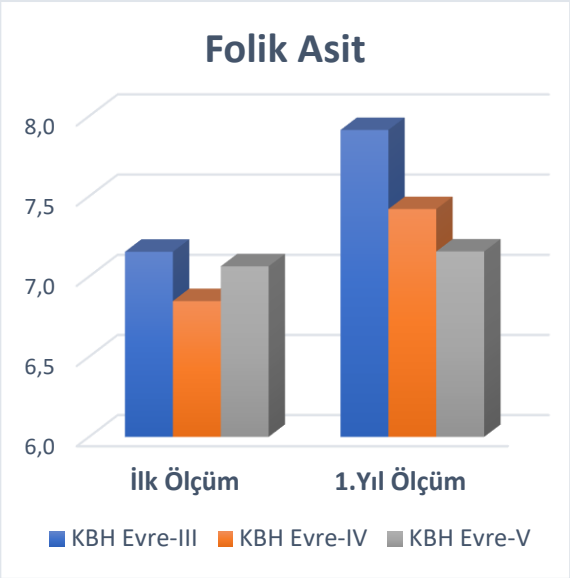


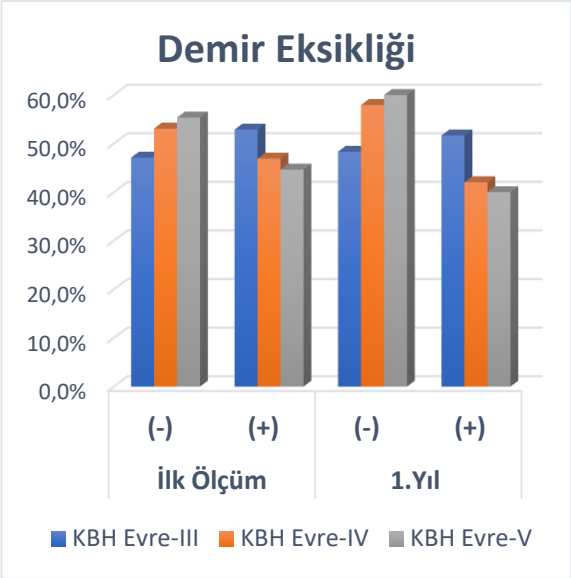
KBH evresi III, IV ve V olan gruplar arasında ***ilk ölçüm folik asit değeri*** anlamlı (p>0.05) farklılık göstermemiştir. KBH evresi III olan grupta ***1.yıl folik asit değeri*** KBH evresi IV olan gruptan anlamlı (p<0.05) olarak daha yüksekti. KBH evresi V olan grup ile KBH evresi III, IV olan gruplar arasında ***1.yıl folik asit değeri*** anlamlı (p>0.05) farklılık göstermemiştir. KBH evresi III olan grupta 1.yıl ***folik asit değeri*** ilk ölçüme göre anlamlı (p<0.05) artış göstermiştir.

KBH evresi IV olan grupta 1.yıl ***folik asit değeri*** ilk ölçüme göre anlamlı (p>0.05) değişim göstermemiştir. KBH evresi V olan grupta 1.yıl ***folik asit değeri*** ilk ölçüme göre anlamlı (p>0.05) değişim göstermemiştir. KBH evresi III, IV ve V olan gruplar arasında ilk ölçüm/1.yıl ***folik asit değişimi*** anlamlı (p>0.05) farklılık göstermemiştir. (Tablo 12)

KBH evresi III, IV ve V olan gruplar arasında ***ilk ölçüme göre folat eksikliği oranı*** anlamlı (p>0.05) farklılık göstermemiştir. KBH evresi III, IV ve V olan gruplar arasında ***1.yıl folat eksikliği oranı*** anlamlı (p>0.05) farklılık göstermemiştir. KBH evresi III olan grupta 1.yıl ***folat eksikliği oranı*** ilk ölçüme göre anlamlı (p>0.05) değişim göstermemiştir. KBH evresi IV olan grupta 1.yıl ***folat eksikliği oranı*** ilk ölçüme göre anlamlı (p>0.05) değişim göstermemiştir. KBH evresi V olan grupta 1.yıl ***folat eksikliği oranı*** ilk ölçüme göre anlamlı (p>0.05) değişim göstermemiştir. (Tablo 12)

KBH evresi III, IV ve V olan gruplar arasında ***ilk ölçüme göre demir eksikliği oranı*** anlamlı (p>0.05) farklılık göstermemiştir. KBH evresi III olan grupta ***1.yıl demir eksikliği oranı*** KBH evresi IV olan gruptan anlamlı (p<0.05) olarak daha yüksekti. KBH evresi V olan grup ile KBH evresi III, IV olan gruplar arasında ***1.yıl demir eksikliği oranı*** anlamlı (p>0.05) farklılık göstermemiştir. KBH evresi III olan grupta 1.yıl ***demir eksikliği oranı*** ilk ölçüme göre anlamlı (p>0.05) değişim göstermemiştir. KBH evresi IV olan grupta 1.yıl ***demir eksikliği oranı*** ilk ölçüme göre anlamlı (p>0.05) değişim göstermemiştir. KBH evresi V olan grupta 1.yıl ***demir eksikliği oranı*** ilk ölçüme göre anlamlı (p>0.05) değişim göstermemiştir. (Tablo 12)





Tablo 12. KBH Evrelerine Göre Folik Asit ve Demir Eksikliği Değerlerinin Karşılaştırılması

			[1] KBH Evre-III (n:665)		[2] KBH Evre-IV (n:198)		[3] KBH Evre-V (n:56)		p	
Folik Asit (ug/L)										
İlk Ölçüm		Ort.±ss	7.2 ± 3.5		6.8 ± 3.6		7.1 ± 3.7		0.218	K
		Medyan	6.3		5.9		6.3			
1.Yıl Ölçüm		Ort.±ss	7.9 ± 4.2		7.4 ± 4.1		7.2 ± 4.3		***0.042***	K
		Medyan	6.7		6.1 [1]		6.0			
İlk/1.Yıl Değişim		Ort.±ss	0.82 ± 4.64		0.63 ± 4.70		0.12 ± 4.06		0.504	K
		Medyan	0.12		0.10		0.00			
Grup İçi Değişim p			***0.001***	W	0.388	W	0.858	W		
Folat Eksikliği										
İlk Ölçüm	(-)	n-%	568	88.5%	163	85.8%	46	85.2%	0.518	X^2
	(+)	n-%	74	11.5%	27	14.2%	8	14.8%		
1.Yıl	(-)	n-%	574	90.5%	176	91.7%	45	83.3%	0.178	X^2
	(+)	n-%	60	9.5%	16	8.3%	9	16.7%		
Grup İçi Değişim p			0.230	N	0.082	N	0.754	N		
Demir Eksikliği										
İlk Ölçüm	(-)	n-%	302	47.1%	103	53.1%	31	55.4%	0.210	X^2
	(+)	n-%	339	52.9%	91	46.9%	25	44.6%		
1.Yıl	(-)	n-%	316	48.3%	113	57.9%	33	60.0%	***0.024***	X^2
	(+)	n-%	338	51.7%	82 [1]	42.1%	22	40.0%		
Grup İçi Değişim p			0.493	N	0.272	N	0.839	N		

[K] Kruskal-wallis (Mann-whitney u test) / [w] Wilcoxon test / [X^2] Ki-kare test

[1] KBH Evre-III ile fark $p<0.05$

KBH evresi III, IV ve V olan gruplar arasında ***RAS inhibitörleri kullanım oranı*** anlamlı (p>0.05) farklılık göstermemiştir. (Tablo 13)

KBH evresi V olan grupta ***ilk ölçüme göre ESA kullanım oranı*** KBH evresi III ve IV olan gruplardan anlamlı (p<0.05) olarak daha yüksekti. KBH evresi IV olan grupta ***ilk ölçüme göre ESA kullanım oranı*** KBH evresi III olan gruptan anlamlı (p<0.05) olarak daha yüksekti. KBH evresi V olan grupta ***1.yıl ESA kullanım oranı*** KBH evresi III ve IV olan gruplardan anlamlı (p<0.05) olarak daha yüksekti. KBH evresi IV olan grupta ***1.yıl ESA kullanım oranı*** KBH evresi III olan gruptan anlamlı (p<0.05) olarak daha yüksekti. KBH evresi III olan grupta 1.yıl ***ESA kullanım oranı*** ilk ölçüme göre anlamlı (p>0.05) değişim göstermemiştir. KBH evresi IV olan grupta 1.yıl ***ESA kullanım oranı*** ilk ölçüme göre anlamlı (p>0.05) değişim göstermemiştir. KBH evresi V olan grupta 1.yıl ***ESA kullanım oranı*** ilk ölçüme göre anlamlı (p>0.05) değişim göstermemiştir. (Tablo 13)

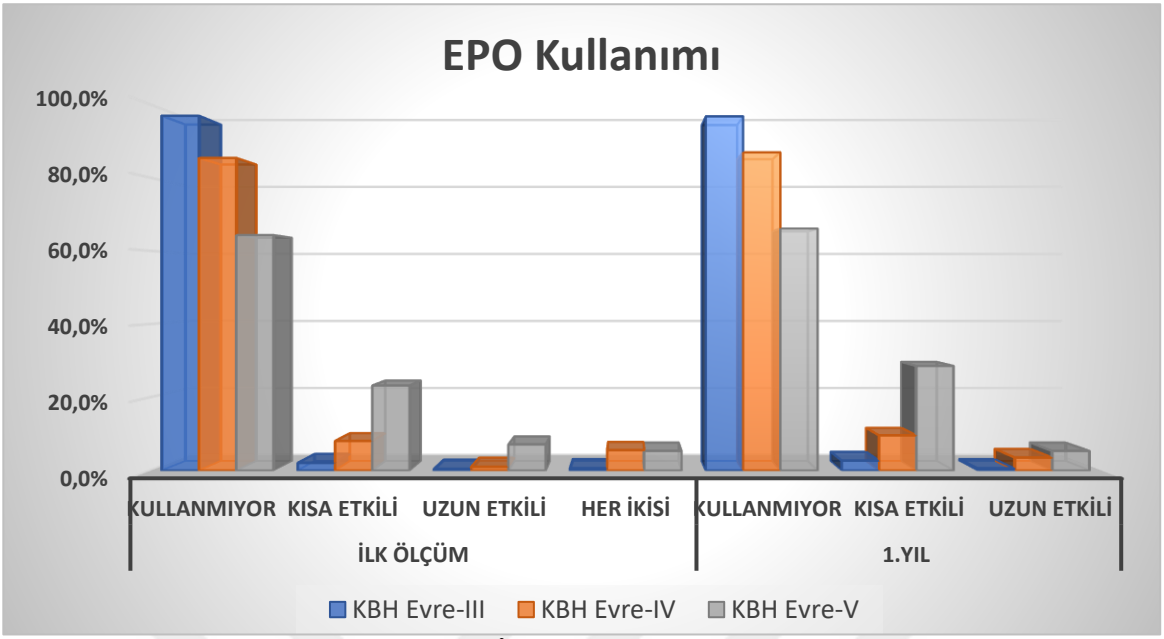
KBH evresi III, IV ve V olan gruplar arasında ***1 yıldaki toplam kullanılan ESA miktarı*** anlamlı (p>0.05) farklılık göstermemiştir. (Tablo 13)

Tablo 13. KBH Evrelerine Göre RAS İnhibitörleri ve ESA Kullanım Oranlarının Karşılaştırılması

		[1] KBH Evre-III (n:665)		[2] KBH Evre-IV (n:198)		[3] KBH Evre-V (n:56)		p	
RAS İnhibitörleri									
Kullanmıyor	n-%	199	29.9%	68	34.3%	23	41.1%		
Optimal Doz Değil	n-%	199	29.9%	60	30.3%	6	10.7%	0.144	X^2
Optimal Doz	n-%	267	40.2%	70	35.4%	27	48.2%		
İlk Ölçüm ESA									
Kullanmıyor	n-%	644	96.8%	169	85.4%	36	64.3%		
Kısa Etkili	n-%	14 [2,3]	2.1%	16 [3]	8.1%	13	23.2%	***0.000***	X^2
Uzun Etkili	n-%	3	0.5%	2	1.0%	4	7.1%		
Her İkisi	n-%	4	0.6%	11	5.6%	3	5.4%		
1.Yıl ESA									
Kullanmıyor	n-%	643	96.7%	172	86.9%	37	66.1%		
Kısa Etkili	n-%	18 [2,3]	2.7%	19 [3]	9.6%	16	28.6%	***0.000***	X^2
Uzun Etkili	n-%	4	0.6%	7	3.5%	3	5.4%		
Grup İçi Değişim p		1.000 [N]		0.581 [N]		1.000 [N]			
1 Yıldaki Toplam ESA Dozu	Ort.±ss	2277.2 ± 2711.2		1935.9 ± 1426.1		2297.6 ± 1615.3		0.531	K
	Medyan	1154.0		1557.5		1846.0			

[K] Kruskal-wallis (Mann-whitney u test) / [w] Wilcoxon test / [X^2] Ki-kare test/ [N] MC Nemar test

[2] KBH Evre-IV ile fark p<0.05, [3] KBH Evre-V ile fark p<0.05



KBH evresi IV ve V olan gruplarda ***HİF inhibitörleri kullanım oranı*** KBH evresi III olan gruptan anlamlı ($p<0.05$) olarak daha yüksekti. KBH evresi IV ve V olan gruplar arasında ***HİF inhibitörleri kullanım oranı*** anlamlı ($p>0.05$) farklılık göstermemiştir. (Tablo 14)

KBH evresi III, IV ve V olan gruplar arasında ***ilk ölçüm, 1 yıl oral demir kullanım oranı*** anlamlı ($p>0.05$) farklılık göstermemiştir. KBH evresi III olan grupta 1.yıl ***oral demir kullanım oranı*** ilk ölçüme göre anlamlı ($p<0.05$) artış göstermiştir. KBH evresi IV olan grupta 1.yıl ***oral demir kullanım oranı*** ilk ölçüme göre anlamlı ($p<0.05$) artış göstermiştir. KBH evresi V olan grupta 1.yıl ***oral demir kullanım oranı*** ilk ölçüme göre anlamlı ($p>0.05$) değişim göstermemiştir. (Tablo 14)

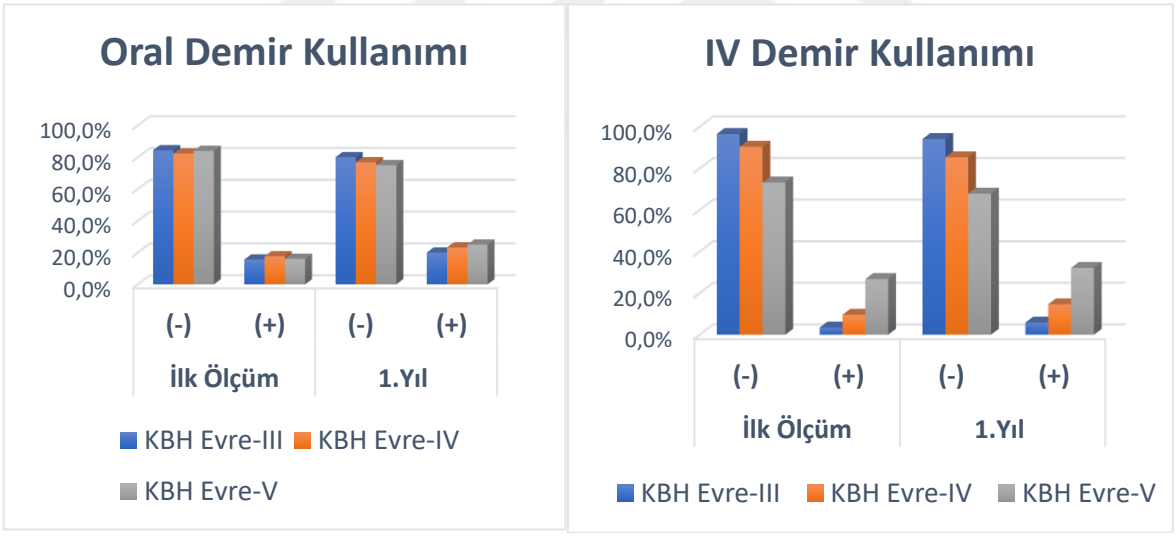
KBH evresi V olan grupta ***ilk ölçüme göre IV demir kullanım oranı*** KBH evresi III ve IV olan gruplardan anlamlı ($p<0.05$) olarak daha yüksekti. KBH evresi IV olan grupta ***ilk ölçüme göre IV demir kullanım oranı*** KBH evresi III olan gruptan anlamlı ($p<0.05$) olarak daha yüksekti. KBH evresi V olan grupta ***1.yıl IV demir kullanım oranı*** KBH evresi III ve IV olan gruplardan anlamlı ($p<0.05$) olarak daha yüksekti. KBH evresi IV olan grupta ***1.yıl IV demir kullanım oranı*** KBH evresi III olan gruptan anlamlı ($p<0.05$) olarak daha yüksekti. KBH evresi III olan grupta 1.yıl ***IV demir kullanım oranı*** ilk ölçüme göre anlamlı ($p<0.05$) artış göstermiştir. KBH evresi IV olan grupta 1.yıl ***IV demir kullanım oranı*** ilk ölçüme göre anlamlı ($p<0.05$) artış göstermiştir. KBH evresi V olan grupta 1.yıl ***IV demir kullanım oranı*** ilk ölçüme göre anlamlı ($p>0.05$) değişim göstermemiştir. (Tablo 14)

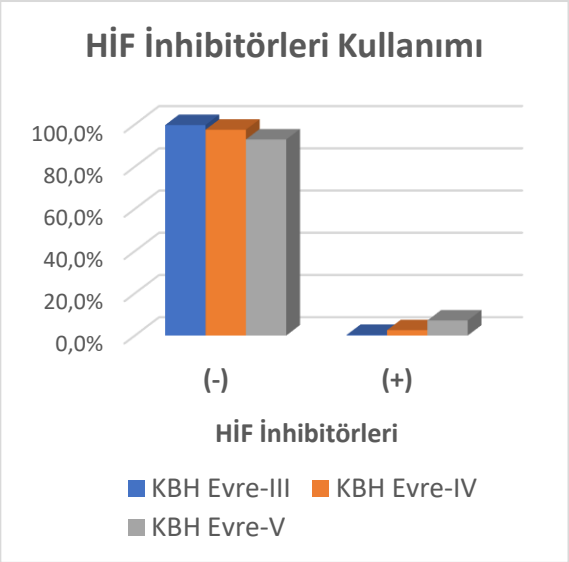
Tablo 14. KBH Evrelerine Göre HIF İnhibitörü, Oral Demir ve IV Demir Kullanımının Karşılaştırılması

			[1] KBH Evre-III (n:665)		[2] KBH Evre-IV (n:198)		[3] KBH Evre-V (n:56)		p	
HİF İnhibitörleri	(-)	n-%	663	99.7%	193	97.5%	52	92.9%	***p<0.05***	X^2
	(+)	n-%	2 [2,3]	0.3%	5	2.5%	4	7.1%		
Oral Demir Kullanımı										
İlk Ölçüm	(-)	n-%	561	84.4%	163	82.3%	47	83.9%	0.791	X^2
	(+)	n-%	104	15.6%	35	17.7%	9	16.1%		
1.Yıl	(-)	n-%	532	80.0%	152	76.8%	42	75.0%	0.464	X^2
	(+)	n-%	133	20.0%	46	23.2%	14	25.0%		
Grup İçi Değişim p			***0.000***	N	***0.035***	N	0.063	N		
IV Demir Kullanımı										
İlk Ölçüm	(-)	n-%	642	96.5%	179	90.4%	41	73.2%	***0.000***	X^2
	(+)	n-%	23 [2,3]	3.5%	19 [3]	9.6%	15	26.8%		
1.Yıl	(-)	n-%	626	94.1%	169	85.4%	38	67.9%	***0.000***	X^2
	(+)	n-%	39 [2,3]	5.9%	29 [3]	14.6%	18	32.1%		
Grup İçi Değişim p			***0.005***	N	***0.021***	N	0.375	N		

X^2 Ki-kare test / N MC Nemar test

[2] KBH Evre-IV ile fark p<0.05, [3] KBH Evre-V ile fark p<0.05





Tablo 15 ilk başvuru Hemoglobin (Hb) Değerlerine Göre IV Demir Kullanımı

KBH Evresi	İlk başvuru Hb (3 Grup)	IV Demir Almayan	IV Demir Alan	Toplam
3	<10	53 (%93,0)	4 (%7,0)	57
	10-11.99	200 (%96,2)	8 (%3,8)	208
	≥12	384 (%97,2)	11 (%2,8)	395
Toplam		637 (%96,5)	23 (%3,5)	660
4	<10	31 (%81,6)	7 (%18,4)	38
	10-11.99	71 (%87,7)	10 (%12,3)	81
	≥12	75 (%97,4)	2 (%2,6)	77
Toplam		177 (%90,3)	19 (%9,7)	196
5	<10	10 (%58,8)	7 (%41,2)	17
	10-11.99	15 (%71,4)	6 (%28,6)	21
	≥12	16 (%88,9)	2 (%11,1)	18
Toplam		41 (%73,2)	15 (%26,8)	56

Tablo 16 İlk başvuru Hemoglobin (Hb) Değerlerine Göre Oral Demir Kullanımı

KBH Evresi	İlk başvuru Hb (3 Grup)	Oral Demir Almayan	Oral Demir Alan	Toplam
3	<10	46 (%80,7)	11 (%19,3)	57
	10-11.99	151 (%72,6)	57 (%27,4)	208
	≥12	360 (%91,1)	35 (%8,9)	395
Toplam		557 (%84,4)	103 (%15,6)	660
4	<10	27 (%71,1)	11 (%28,9)	38
	10-11.99	66 (%81,5)	15 (%18,5)	81
	≥12	68 (%88,3)	9 (%11,7)	77
Toplam		161 (%82,1)	35 (%17,9)	196

5	<10	16 (%94,1)	1 (%5,9)	17
	10-11.99	14 (%66,7)	7 (%33,3)	21
	≥12	17 (%94,4)	1 (%5,6)	18
Toplam		47 (%83,9)	9 (%16,1)	56

Tablo 17 İlk başvuru Demir Eksikliği Durumuna Göre IV Demir Kullanımı

İlk başvuru Demir Eksikliği	IV Demir Kullanmıyor	Demir-3	Demir Karboksimaltoz	Toplam
Yok	413 (%94,7)	12 (%2,8)	11 (%2,5)	436
Var	422 (%92,7)	17 (%3,7)	16 (%3,5)	455
Toplam	835 (%93,7)	29 (%3,3)	27 (%3,0)	891

Tablo 18 İlk başvuru Demir Eksikliği Durumuna Göre Oral Demir Kullanımı

İlk başvuru Demir Eksikliği	Oral Demir Kullanmıyor	Demir-2	Demir-3	Toplam
Yok	383 (%87,8)	45 (%10,3)	8 (%1,8)	436
Var	364 (%80,0)	79 (%17,4)	12 (%2,6)	455
Toplam	747 (%83,8)	124 (%13,9)	20 (%2,2)	891

KBH evresi ile anemi düzelme durumu arasındaki ilişkiye bakıldığında, evre ilerledikçe anemi düzelme oranının azaldığı görülmüştür. Evre 3 hastaların %26,6'sında anemi düzelmesi saptanırken, bu oran evre 4'te %14,2, evre 5'te ise %7,3 olarak belirlenmiştir. Yapılan ki-kare testi sonucunda (χ^2=14,200; **p=0,001**), anemi düzelme oranları açısından evreler arasında istatistiksel olarak anlamlı ($p<0.05$) bir fark olduğu gösterilmiştir. (Tablo 19)

Tablo 19. KBH Evresine Göre Anemi Düzelme Durumu

			Anemi_düzelme		
			Düzelme yok (-)	Düzelme var (+)	Total
KBH evresi	3	Hasta sayısı	232	84	316
		% KBH evresi	73,4%	26,6%	100,0%
		% Anemi_düzelme	59,3%	78,5%	63,5%
	4	Hasta sayısı	121	20	141
		% KBH evresi	85,8%	14,2%	100,0%
		% Anemi_düzelme	30,9%	18,7%	28,3%
	5	Hasta sayısı	38	3	41
		% KBH evresi	92,7%	7,3%	100,0%
		% Anemi_düzelme	9,7%	2,8%	8,2%
Total		Hasta sayısı	391	107	498
		% KBH evresi	78,5%	21,5%	100,0%
		% Anemi_düzelme	100,0%	100,0%	100,0%

Anemi düzelmesi olan ve olmayan gruplar arasında ***hastaların yaşı, yaş dağılımı*** anlamlı ($p>0.05$) farklılık göstermemiştir. (Tablo 20)

Anemi düzelmesi olan ve olmayan gruplar arasında ***cinsiyet dağılımı*** anlamlı ($p>0.05$) farklılık göstermemiştir. (Tablo 20)

Anemi düzelmesi olan ve olmayan gruplar arasında ***menopoz durumu*** anlamlı ($p>0.05$) farklılık göstermemiştir. (Tablo 20)

Anemi düzelmesi olan grupta ***malignite oranı*** anemi düzelmesi olmayan gruptan anlamlı ($p<0.05$) olarak daha düşüktü. (Tablo 20)

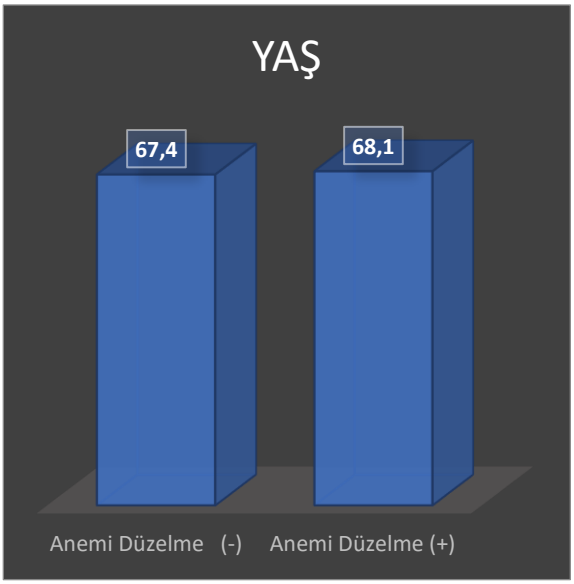
Anemi düzelmesi olan ve olmayan gruplar arasında ***DM, glomerüloneftir, diğer, bilinmeyen KBH etyolojisi oranı*** anlamlı ($p>0.05$) farklılık göstermemiştir. Anemi düzelmesi olan grupta ***KBH etyolojisi HT olanların oranı*** anemi düzelmesi olmayan gruptan anlamlı ($p<0.05$) olarak daha düşüktü. Anemi düzelmesi olan grupta ***KBH etyolojisi PKBH olanların oranı*** anemi düzelmesi olmayan gruptan anlamlı ($p<0.05$) olarak daha yüksekti. (Tablo 20)

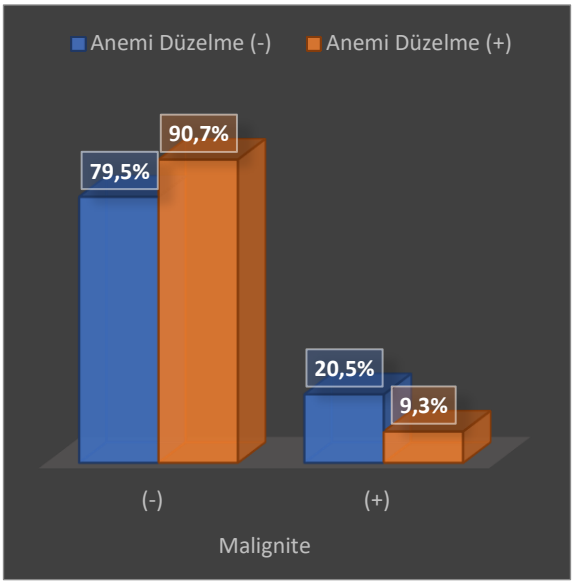
Anemi düzelmesi olan grupta ***DM, tromboemboli oranı*** anemi düzelmesi olmayan gruptan anlamlı ($p<0.05$) olarak daha yüksekti. Anemi düzelmesi olan ve olmayan gruplar arasında ***HT, KAH, Mİ, SVO oranı*** anlamlı ($p>0.05$) farklılık göstermemiştir. Anemi düzelmesi olan ve olmayan gruplar arasında ***sistolik, diastolik basınç*** anlamlı ($p>0.05$) farklılık göstermemiştir. (Tablo 20)

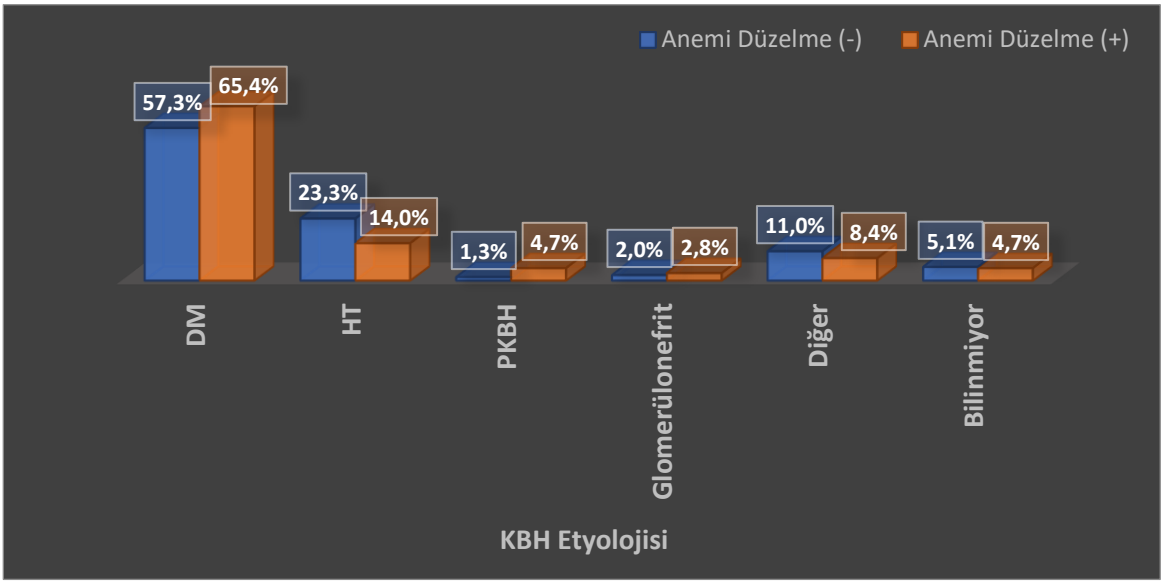
Tablo 20. Anemi Düzelme Durumuna Göre Demografik ve Klinik Özelliklerin Karşılaştırılması

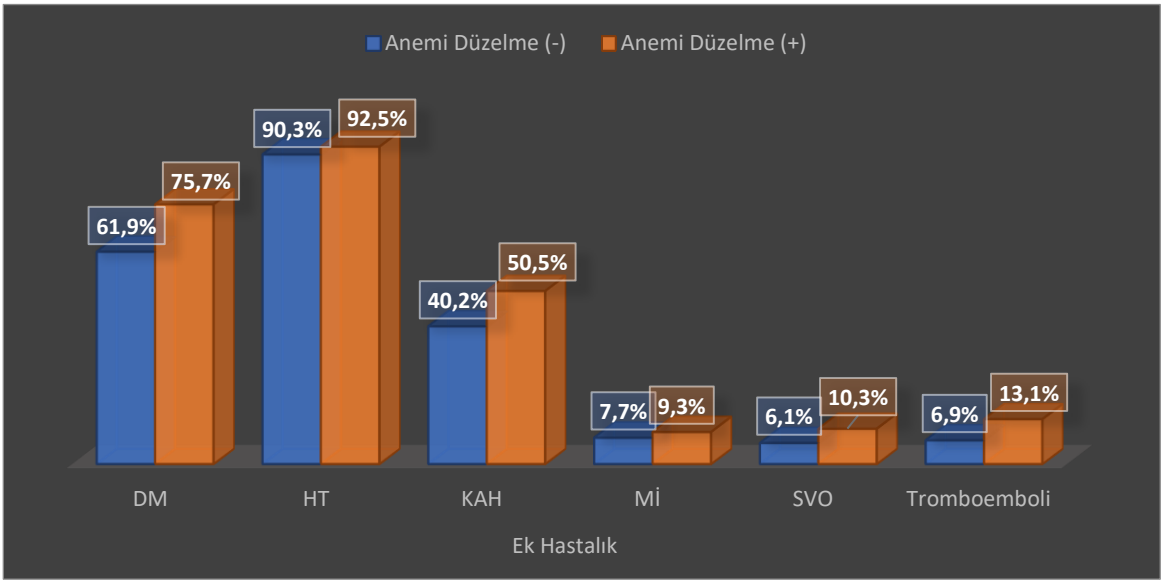
		Anemi Düzelme (-) (n:391)			Anemi Düzelme (+) (n:107)			p	
		Ort.±ss/n-%		Medyan	Ort.±ss/n-%		Medyan		
Yaş		67.4 ± 12.6		70.0	68.1 ± 10.2		70.0	0.904	m
Yaş	18-44	26	6.6%		4	3.7%		0.192	X²
	45-64	106	27.1%		25	23.4%			
	65-84	242	61.9%		78	72.9%			
	≥85	17	4.3%		0	0.0%			
Cinsiyet	Kadın	211	54.0%		68	63.6%		0.077	X²
	Erkek	180	46.0%		39	36.4%			
Menopoz	Premenopozal	20	9.5%		3	4.4%		0.186	X²
	Postmenopozal	191	90.5%		65	95.6%			
Malignite	(-)	311	79.5%		97	90.7%		***0.008***	X²
	(+)	80	20.5%		10	9.3%			
KBH Etyolojisi	DM	224	57.3%		70	65.4%		0.130	X²
	HT	91	23.3%		15	14.0%		***0.038***	X²
	PKBH	5	1.3%		5	4.7%		***0.027***	X²
	Glomerülonefrit	8	2.0%		3	2.8%		0.637	X²
	Diğer	43	11.0%		9	8.4%		0.438	X²
	Bilinmiyor	20	5.1%		5	4.7%		0.853	X²
Ek Hastalık									
DM		242	61.9%		81	75.7%		***0.008***	X²
HT		353	90.3%		99	92.5%		0.478	X²
KAH		157	40.2%		54	50.5%		0.056	X²
Mİ		30	7.7%		10	9.3%		0.573	X²
SVO		24	6.1%		11	10.3%		0.137	X²
Tromboemboli		27	6.9%		14	13.1%		***0.039***	X²
Sistolik Kan Basıncı		132.6 ± 18.4		130.0	130.6 ± 14.3		130.0	0.425	m
Diastolik Kan Basıncı		78.1 ± 12.0		80.0	78.7 ± 10.1		80.0	0.467	m

[m] Mann-whitney u test / [X²] Ki-kare test


YAŞ
67,4
68,1
Anemi Düzelme (-)
Anemi Düzelme (+)


Anemi Düzelme (-)
Anemi Düzelme (+)
79,5%
90,7%
20,5%
9,3%
(-)
(+)
Malignite


Anemi Düzelme (-)
Anemi Düzelme (+)
57,3%
65,4%
23,3%
14,0%
1,3%
4,7%
2,0%
2,8%
11,0%
8,4%
5,1%
4,7%
DM
HT
PKBH
Glomerülonefrit
Diğer
Bilinmiyor
KBH Etyolojisi


Anemi Düzelme (-)
Anemi Düzelme (+)
61,9%
75,7%
90,3%
92,5%
40,2%
50,5%
7,7%
9,3%
6,1%
10,3%
6,9%
13,1%
DM
HT
KAH
Mİ
SVO
Tromboemboli
Ek Hastalık

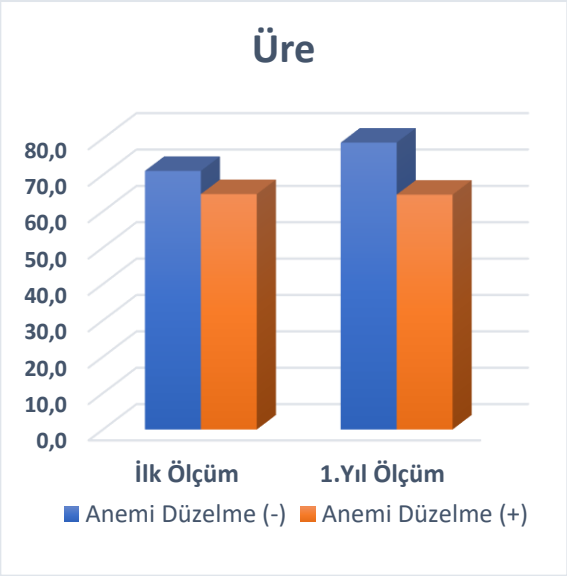
Anemi düzelmesi olan grupta ***ilk ölçüm, 1.yıl Üre değeri*** anemi düzelmesi olmayan gruptan anlamlı (p<0.05) olarak daha düşüktü. Anemi düzelmesi olmayan grupta 1.yıl ***Üre değeri*** ilk ölçüme göre anlamlı (p<0.05) artış göstermiştir. Anemi düzelmesi olan grupta 1.yıl ***Üre değeri*** ilk ölçüme göre anlamlı (p>0.05) değişim göstermemiştir. Anemi düzelmesi olmayan grupta ***ilk ölçüm/ 1.yıl Üre artışı*** anemi düzelmesi olan gruptan anlamlı (p<0.05) olarak daha yüksekti. (Tablo 21)

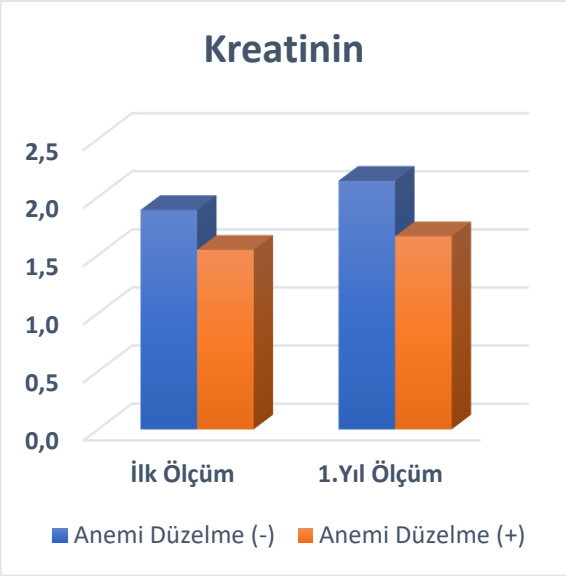
Anemi düzelmesi olan grupta ***ilk ölçüm, 1.yıl kreatinin değeri*** anemi düzelmesi olmayan gruptan anlamlı (p<0.05) olarak daha düşüktü. Anemi düzelmesi olmayan grupta 1.yıl ***kreatinin değeri*** ilk ölçüme göre anlamlı (p<0.05) artış göstermiştir. Anemi düzelmesi olan grupta 1.yıl ***kreatinin değeri*** ilk ölçüme göre anlamlı (p>0.05) değişim göstermemiştir. Anemi düzelmesi olmayan grupta ***ilk ölçüm/ 1.yıl kreatinin artışı*** anemi düzelmesi olan gruptan anlamlı (p<0.05) olarak daha yüksekti. (Tablo 21)

Tablo 21. Anemi Düzelme Durumuna Göre Üre ve Kreatinin Değerlerinin Karşılaştırılması

	Anemi Düzelme (-) (n:391)		Anemi Düzelme (+) (n:107)		p
	Ort.±ss/n-%	Medyan	Ort.±ss/n-%	Medyan	
Üre (mg/dL)					
İlk Ölçüm	71.1 ± 31.1	64.7	64.7 ± 27.8	60.3	***0.045*** [m]
1.Yıl Ölçüm	78.9 ± 36.5	71.7	64.6 ± 26.6	58.5	***0.000*** [m]
İlk Ölçüm /1.Yıl Değişim	7.8 ± 30.6	4.0	-0.2 ± 25.3	-2.3	***0.023*** [m]
Grup İçi Değişim p	***0.000*** [w]		0.936 [w]		
Kreatinin (mg/dL)					
İlk Ölçüm	1.89 ± 0.95	1.62	1.55 ± 0.53	1.42	***0.000*** [m]
1.Yıl Ölçüm	2.14 ± 1.34	1.74	1.66 ± 0.80	1.45	***0.000*** [m]
İlk Ölçüm /1.Yıl Değişim	0.25 ± 0.79	0.08	0.12 ± 0.58	0.00	***0.011*** [m]
Grup İçi Değişim p	***0.000*** [w]		0.367 [w]		

[m] Mann-whitney u test / [w] Wilcoxon test





Anemi düzelmesi olan grupta ***ilk ölçüm, 1.yıl MDRD değeri*** anemi düzelmesi olmayan gruptan anlamlı ($p<0.05$) olarak daha yüksekti. Anemi düzelmesi olmayan grupta 1.yıl ***MDRD değeri*** ilk ölçüme göre anlamlı ($p<0.05$) düşüş göstermiştir. Anemi düzelmesi olan grupta 1.yıl ***MDRD değeri*** ilk ölçüme göre anlamlı ($p>0.05$) değişim göstermemiştir. Anemi düzelmesi olmayan grupta ***ilk ölçüm/ 1.yıl MDRD düşüşü*** anemi düzelmesi olan gruptan anlamlı ($p<0.05$) olarak daha yüksekti. (Tablo 22)

Anemi düzelmesi olan grupta ***ilk ölçüm, 1.yıl CKDEPİ değeri*** anemi düzelmesi olmayan gruptan anlamlı ($p<0.05$) olarak daha yüksekti. Anemi düzelmesi olmayan grupta 1.yıl ***CKDEPİ değeri*** ilk ölçüme göre anlamlı ($p<0.05$) düşüş göstermiştir. Anemi düzelmesi olan grupta 1.yıl ***CKDEPİ değeri*** ilk ölçüme göre anlamlı ($p>0.05$) değişim göstermemiştir. Anemi düzelmesi olmayan grupta ***ilk ölçüm/ 1.yıl CKDEPİ düşüşü*** anemi düzelmesi olan gruptan anlamlı ($p<0.05$) olarak daha yüksekti. (Tablo 22)

Tablo 22. Anemi Düzelme Durumuna Göre MDRD ve CKD-EPI Değerlerinin Karşılaştırılması

	Anemi Düzelme (-) (n:391)		Anemi Düzelme (+) (n:107)		p
	Ort.±ss/n-%	Medyan	Ort.±ss/n-%	Medyan	
MDRD (mL/dak/1.73 m²)					
İlk Ölçüm	36.4 ± 13.2	36.0	40.3 ± 10.5	42.1	***0.007*** [m]
1.Yıl Ölçüm	33.8 ± 13.6	33.0	39.3 ± 12.3	39.1	***0.000*** [m]
İlk Ölçüm /1.Yıl Değişim	-2.6 ± 8.7	-2.0	-1.1 ± 9.9	0.0	***0.010*** [m]

Grup İçi Değişim p		***0.000*** [W]			0.677 [W]	
CKDEPİ (mL/dak/1.73 m²)						
İlk Ölçüm	36.9 ± 13.7	36.4		41.0 ± 11.1	41.6	***0.006*** [m]
1.Yıl Ölçüm	34.1 ± 14.0	33.2		39.8 ± 12.8	40.0	***0.000*** [m]
İlk Ölçüm /1.Yıl Değişim	-2.8 ± 9.0	-2.0		-1.2 ± 9.7	0.0	***0.020*** [m]
Grup İçi Değişim p		***0.000*** [W]			0.487 [W]	

[m] Mann-whitney u test / [w] Wilcoxon test



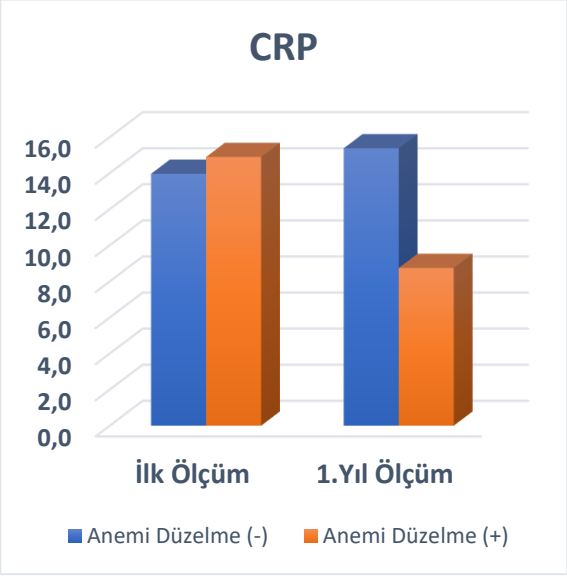
Anemi düzelmesi olan grupta ***ilk ölçüm CRP değeri*** anemi düzelmesi olmayan gruptan anlamlı ($p<0.05$) olarak daha yüksekti. Anemi düzelmesi olan ve olmayan gruplar arasında ***1.yıl CRP değeri*** anlamlı ($p>0.05$) farklılık göstermemiştir. Anemi düzelmesi olmayan grupta 1.yıl ***CRP değeri*** ilk ölçüme göre anlamlı ($p>0.05$) değişim göstermemiştir. Anemi düzelmesi olan grupta 1.yıl ***CRP değeri*** ilk ölçüme göre anlamlı ($p<0.05$) düşüş göstermiştir. Anemi düzelmesi olan grupta ***ilk ölçüm/ 1.yıl CRP düşüşü*** anemi düzelmesi olmayan gruptan anlamlı ($p<0.05$) olarak daha yüksekti. (Tablo 21)

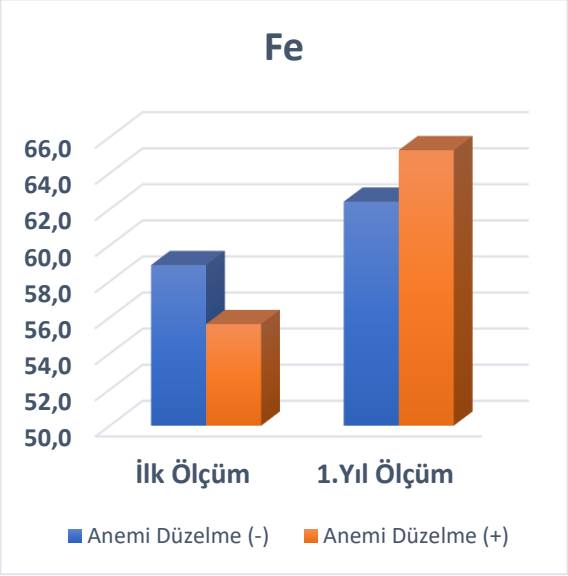
Anemi düzelmesi olan ve olmayan gruplar arasında ***ilk ölçüm, 1.yıl Fe değeri*** anlamlı ($p>0.05$) farklılık göstermemiştir. Anemi düzelmesi olmayan grupta 1.yıl ***Fe değeri*** ilk ölçüme göre anlamlı ($p<0.05$) artış göstermiştir. Anemi düzelmesi olan grupta 1.yıl ***Fe değeri*** ilk ölçüme göre anlamlı ($p<0.05$) artış göstermiştir. Anemi düzelmesi olan ve olmayan gruplar arasında ilk ölçüm/1.yıl ***Fe artışı*** anlamlı ($p>0.05$) farklılık göstermemiştir. (Tablo 23)

Tablo 23. Anemi Düzelme Durumuna Göre CRP ve Serum Demir (Fe) Değerlerinin Karşılaştırılması

	Anemi Düzelme (-) (n:391)		Anemi Düzelme (+) (n:107)		p
	Ort.±ss/n-%	Medyan	Ort.±ss/n-%	Medyan	
CRP (mg/L)					
İlk Ölçüm	14.0 ± 32.2	4.0	14.9 ± 23.6	6.0	***0.012*** [m]
1.Yıl Ölçüm	15.4 ± 30.2	4.4	8.7 ± 14.2	4.3	0.688 [m]
İlk Ölçüm /1.Yıl Değişim	1.4 ± 41.7	0.0	-6.2 ± 24.8	-1.0	***0.001*** [m]
Grup İçi Değişim p	0.172 [w]		***0.001*** [w]		
Fe (ug/dL)					
İlk Ölçüm	58.9 ± 32.3	55.0	55.6 ± 28.0	52.0	0.301 [m]
1.Yıl Ölçüm	62.4 ± 33.8	58.0	65.3 ± 39.4	61.5	0.421 [m]
İlk Ölçüm /1.Yıl Değişim	4.4 ± 34.3	2.2	10.4 ± 37.9	8.2	0.055 [m]
Grup İçi Değişim p	***0.026*** [w]		***0.002*** [w]		

[m] Mann-whitney u test / [w] Wilcoxon test





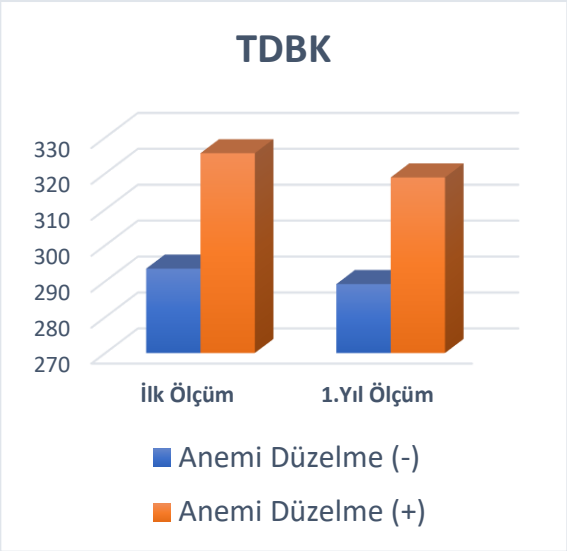
Anemi düzelmesi olan grupta ***ilk ölçüm, 1.yıl TDBK değeri*** anemi düzelmesi olmayan gruptan anlamlı (p<0.05) olarak daha yüksekti. Anemi düzelmesi olmayan grupta 1.yıl ***TDBK değeri*** ilk ölçüme göre anlamlı (p>0.05) değişim göstermemiştir. Anemi düzelmesi olan grupta 1.yıl ***TDBK değeri*** ilk ölçüme göre anlamlı (p>0.05) değişim göstermemiştir. Anemi düzelmesi olan ve olmayan gruplar arasında ilk ölçüm/ 1.yıl ***TDBK değişimi*** anlamlı (p>0.05) farklılık göstermemiştir. (Tablo 24)

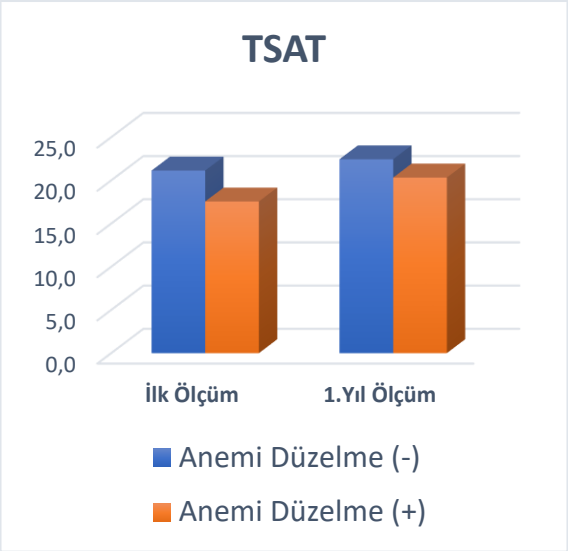
Anemi düzelmesi olan grupta ***ilk ölçüm TSAT değeri*** anemi düzelmesi olmayan gruptan anlamlı (p<0.05) olarak daha düşüktü. Anemi düzelmesi olan ve olmayan gruplar arasında ***1.yıl TSAT değeri*** anlamlı (p>0.05) farklılık göstermemiştir. Anemi düzelmesi olmayan grupta 1.yıl ***TSAT değeri*** ilk ölçüme göre anlamlı (p>0.05) değişim göstermemiştir. Anemi düzelmesi olan grupta 1.yıl ***TSAT değeri*** ilk ölçüme göre anlamlı (p<0.05) artış göstermiştir. Anemi düzelmesi olan ve olmayan gruplar arasında ilk ölçüm/ 1.yıl ***TSAT artışı*** anlamlı (p>0.05) farklılık göstermemiştir. (Tablo 24)

Tablo 24. Anemi Düzelme Durumuna Göre Toplam Demir Bağlama Kapasitesi (TDBK) ve Transferrin Satürasyonu (T*SAT*) Değerlerinin Karşılaştırılması

	Anemi Düzelme (-) (n:391)		Anemi Düzelme (+) (n:107)		p
	Ort.±ss/n-%	Medyan	Ort.±ss/n-%	Medyan	
TDBK (ug/dL)					
İlk Ölçüm	293.5 ± 75.3	286.0	325.6 ± 85.8	322.0	***0.000*** [m]
1.Yıl Ölçüm	289.2 ± 72.6	285.1	318.9 ± 76.1	322.0	***0.000*** [m]
İlk Ölçüm /1.Yıl Değişim	-3.6 ± 61.1	-3.2	-6.4 ± 72.8	-5.5	0.824 [m]
Grup İçi Değişim p	0.505 [w]		0.480 [w]		
TSAT (%)					
İlk Ölçüm	21.1 ± 11.6	18.6	17.6 ± 10.2	15.0	***0.001*** [m]
1.Yıl Ölçüm	22.4 ± 13.2	20.2	20.3 ± 11.4	18.9	0.157 [m]
İlk Ölçüm /1.Yıl Değişim	1.6 ± 12.0	0.3	3.0 ± 10.4	2.3	0.075 [m]
Grup İçi Değişim p	0.056 [w]		***0.003*** [w]		

[m] Mann-whitney u test / [w] Wilcoxon test





Anemi düzelmesi olan grupta ***ilk ölçüm, 1.yıl ferritin değeri*** anemi düzelmesi olmayan gruptan anlamlı ($p<0.05$) olarak daha düşüktü. (Tablo 21)

Anemi düzelmesi olmayan grupta 1.yıl ***ferritin değeri*** ilk ölçüme göre anlamlı ($p<0.05$) artış göstermiştir. Anemi düzelmesi olan grupta 1.yıl ***ferritin değeri*** ilk ölçüme göre anlamlı ($p>0.05$) değişim göstermemiştir. Anemi düzelmesi olan ve olmayan gruplar arasında ***ilk ölçüm/ 1.yıl ferritin değişimi*** anlamlı ($p>0.05$) farklılık göstermemiştir. (Tablo 25)

Anemi düzelmesi olan grupta ***ESA adayı olanların oranı*** anemi düzelmesi olmayan gruptan anlamlı ($p<0.05$) olarak daha düşüktü. (Tablo 25)

Anemi düzelmesi olan grupta ***ilk ölçüm, 1.yıl HB değeri*** anemi düzelmesi olmayan gruptan anlamlı ($p<0.05$) olarak daha yüksekti. (Tablo 25)

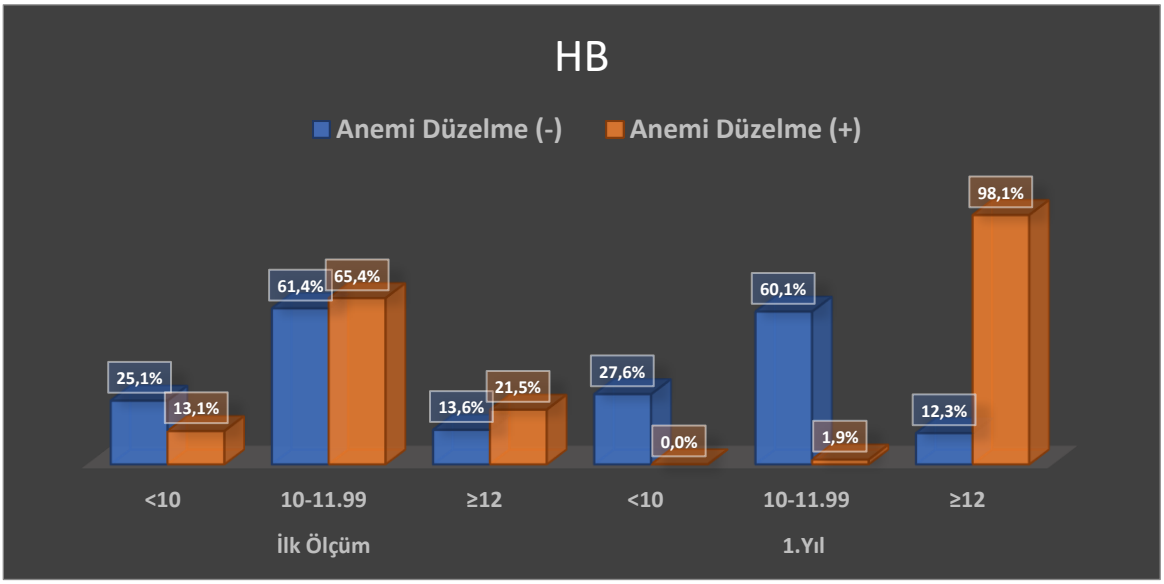
Anemi düzelmesi olmayan grupta 1.yıl ***HB değeri*** ilk ölçüme göre anlamlı ($p<0.05$) düşüş göstermiştir. Anemi düzelmesi olan grupta 1.yıl ***HB değeri*** ilk ölçüme göre anlamlı ($p<0.05$) artış göstermiştir. Anemi düzelmesi olan grupta ilk ölçüm/ 1.yıl ***HB değişimi*** anemi düzelmesi olmayan gruptan anlamlı ($p<0.05$) olarak daha yüksekti. Anemi olmayan grupta düşüş, anemi olan grupta artış gözlenmiştir. (Tablo 25)

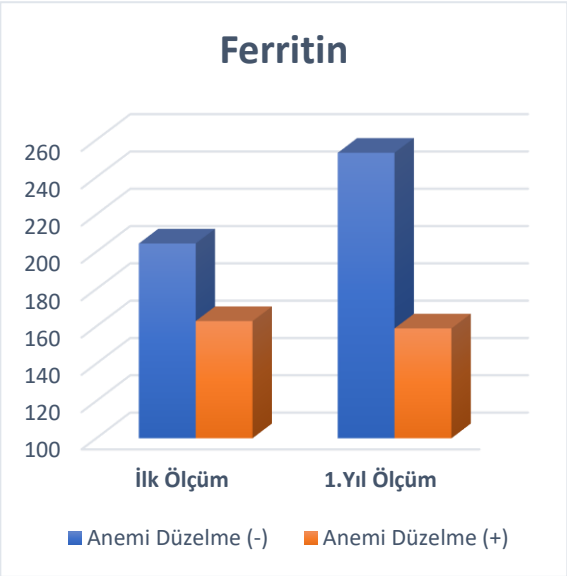
Anemi düzelmesi olan grupta ***ilk ölçüme göre HB≥10 olanların oranı*** anemi düzelmesi olmayan gruptan anlamlı ($p<0.05$) olarak daha yüksekti. Anemi düzelmesi olan grupta ***1.yıl HB≥12 olanların oranı*** anemi düzelmesi olmayan gruptan anlamlı ($p<0.05$) olarak daha yüksekti. Anemi düzelmesi olmayan grupta 1.yıl ***HB dağılımı*** ilk ölçüme göre anlamlı ($p>0.05$) değişim göstermemiştir. Anemi düzelmesi olan grupta 1.yıl ***HB≥12 olanların oranı*** ilk ölçüme göre anlamlı ($p<0.05$) artış göstermiştir. (Tablo 25)

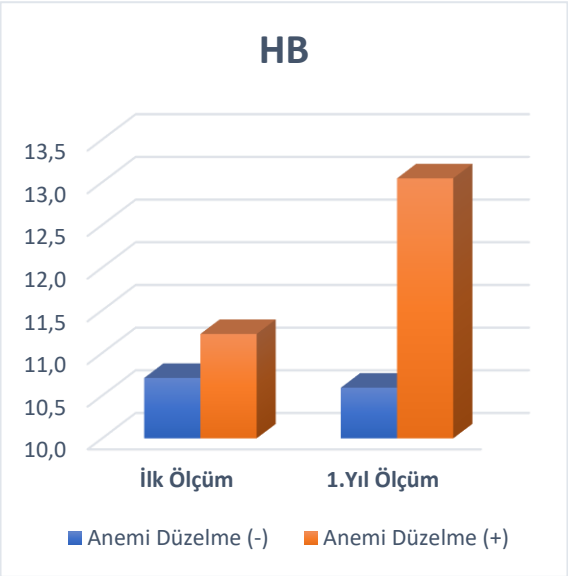
Tablo 25. Anemi Düzelme Durumuna Göre Ferritin, ESA Adaylığı ve Hemoglobin Değerlerinin Karşılaştırılması

		Anemi Düzelme (-) (n:391)			Anemi Düzelme (+) (n:107)			p	
		Ort.±ss/n-%		Medyan	Ort.±ss/n-%		Medyan		
Ferritin (ug/L)									
İlk Ölçüm		204.5 ± 296.4		98.6	162.8 ± 230.0		77.1	***0.042***	m
1.Yıl Ölçüm		253.1 ± 349.6		114.5	158.9 ± 233.5		90.4	***0.008***	m
İlk Ölçüm /1.Yıl Değişim		46.2 ± 302.2		3.0	-8.6 ± 222.0		1.2	0.126	m
Grup İçi Değişim p			***0.019***	W		0.656	W		
ESA Adayı	Hayır	320	84.2%		96	92.3%		***0.035***	X^2
	Evet	60	15.8%		8	7.7%			
HB (g/dL)									
İlk Ölçüm		10.7 ± 1.2		10.8	11.2 ± 1.0		11.4	***0.000***	m
1.Yıl Ölçüm		10.6 ± 1.3		10.8	13.0 ± 1.0		12.8	***0.000***	m
İlk Ölçüm /1.Yıl Değişim		-0.1 ± 1.2		-0.1	1.8 ± 1.3		1.5	***0.000***	m
Grup İçi Değişim p			***0.040***	W		***0.000***	W		
HB									
İlk Ölçüm	<10	98	25.1%		14	13.1%		***0.011***	X^2
	10-11.99	240	61.4%		70	65.4%			
	≥12	53	13.6%		23	21.5%			
1.Yıl	<10	108	27.6%		0	0.0%		***0.000***	X^2
	10-11.99	235	60.1%		2	1.9%			
	≥12	48	12.3%		105	98.1%			
Grup İçi Değişim p		0.551	N		***0.000***	N			

m Mann-whitney u test / w Wilcoxon test / X^2 Ki-kare test/ N MC Nemar test







Anemi düzelmesi olan grupta ***ilk ölçüm MCV değeri*** anemi düzelmesi olmayan gruptan anlamlı ($p<0.05$) olarak daha düşüktü. Anemi düzelmesi olan ve olmayan gruplar arasında ***1.yıl MCV değeri*** anlamlı ($p>0.05$) farklılık göstermemiştir. Anemi düzelmesi olmayan grupta 1.yıl ***MCV değeri*** ilk ölçüme göre anlamlı ($p>0.05$) değişim göstermemiştir. Anemi düzelmesi olan grupta 1.yıl ***MCV değeri*** ilk ölçüme göre anlamlı ($p>0.05$) değişim göstermemiştir. Anemi düzelmesi olan ve olmayan gruplar arasında ilk ölçüm/ 1.yıl ***MCV değişimi*** anlamlı ($p>0.05$) farklılık göstermemiştir. (Tablo 26)

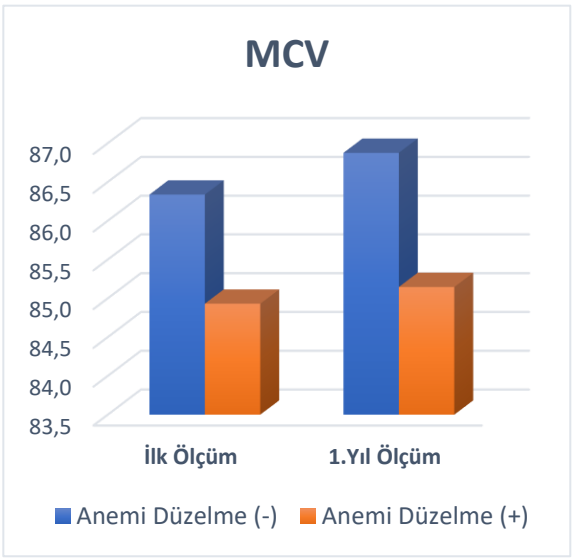
Anemi düzelmesi olan ve olmayan gruplar arasında ***ilk ölçüm, 1.yıl B12 değeri*** anlamlı ($p>0.05$) farklılık göstermemiştir. Anemi düzelmesi olmayan grupta 1.yıl ***B12 değeri*** ilk ölçüme göre anlamlı ($p<0.05$) artış göstermiştir. Anemi düzelmesi olan grupta 1.yıl ***B12 değeri*** ilk ölçüme göre anlamlı ($p<0.05$) artış göstermiştir. Anemi düzelmesi olan ve olmayan gruplar arasında ilk ölçüm/ 1.yıl ***B12 artışı*** anlamlı ($p>0.05$) farklılık göstermemiştir. (Tablo 26)

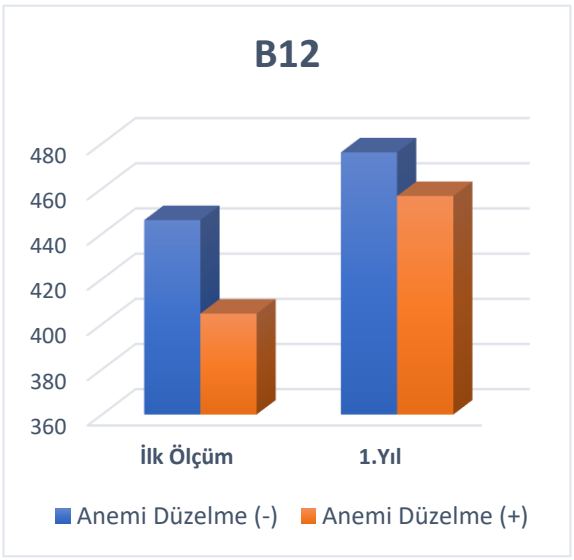
Anemi düzelmesi olan ve olmayan gruplar arasında ***ilk ölçüm, 1.yıl B12 eksikliği olanların oranı*** anlamlı ($p>0.05$) farklılık göstermemiştir. Anemi düzelmesi olmayan grupta 1.yıl ***B12 eksikliği olanların oranı*** ilk ölçüme göre anlamlı ($p<0.05$) düşüş göstermiştir. Anemi düzelmesi olan grupta 1.yıl ***B12 eksikliği olanların oranı*** ilk ölçüme göre anlamlı ($p<0.05$) düşüş göstermiştir. (Tablo 26)

Tablo 26. Anemi Düzelme Durumuna Göre MCV ve B12 Değerlerinin Karşılaştırılması

		Anemi Düzelme (-) (n:391)		Anemi Düzelme (+) (n:107)		p
		Ort.±ss/n-%	Medyan	Ort.±ss/n-%	Medyan	
MCV (fL)						
İlk Ölçüm		86.3 ± 8.4	86.7	84.9 ± 5.8	85.1	***0.020*** [m]
1.Yıl Ölçüm		86.9 ± 7.8	87.0	85.1 ± 10.4	85.9	0.197 [m]
İlk Ölçüm /1.Yıl Değişim		0.55 ± 5.32	0.00	0.22 ± 10.22	0.20	0.279 [m]
Grup İçi Değişim p		0.263 [W]		0.084 [W]		
B12 (ng/L)						
İlk Ölçüm		446.1 ± 330.3	358.0	404.7 ± 233.4	346.0	0.560 [m]
1.Yıl Ölçüm		476.1 ± 327.3	377.0	456.7 ± 306.1	375.0	0.626 [m]
İlk Ölçüm /1.Yıl Değişim		30.7 ± 354.9	15.0	64.9 ± 346.5	13.0	0.745 [m]
Grup İçi Değişim p		***0.005*** [W]		***0.050*** [W]		
B12 Eksikliği						
İlk Ölçüm	(-)	340 89.7%		90 85.7%		0.250 [X²]
	(+)	39 10.3%		15 14.3%		
1.Yıl	(-)	360 95.2%		100 97.1%		0.416 [X²]
	(+)	18 4.8%		3 2.9%		
Grup İçi Değişim p		***0.001*** [N]		***0.002*** [N]		

[m] Mann-whitney u test / [w] Wilcoxon test / [X²] Ki-kare test/ [N] MC Nemar test





Anemi düzelmesi olan ve olmayan gruplar arasında ***ilk ölçüm, 1.yıl folik asit değeri*** anlamlı (p>0.05) farklılık göstermemiştir. (Tablo 27)

Anemi düzelmesi olmayan grupta 1.yıl ***folik asit değeri*** ilk ölçüme göre anlamlı (p<0.05) artış göstermiştir. Anemi düzelmesi olan grupta 1.yıl ***folik asit değeri*** ilk ölçüme göre anlamlı (p>0.05) değişim göstermemiştir. (Tablo 27)

Anemi düzelmesi olan ve olmayan gruplar arasında ilk ölçüm/1.yıl ***folik asit artışı*** anlamlı (p>0.05) farklılık göstermemiştir. (Tablo 27)

Anemi düzelmesi olan ve olmayan gruplar arasında ***ilk ölçüm, 1.yıl folat eksikliği oranı*** anlamlı (p>0.05) farklılık göstermemiştir. (Tablo 27)

Anemi düzelmesi olmayan grupta 1.yıl ***folat eksikliği oranı*** ilk ölçüme göre anlamlı (p>0.05) değişim göstermemiştir. Anemi düzelmesi olan grupta 1.yıl ***folat eksikliği olanların oranı*** ilk ölçüme göre anlamlı (p>0.05) değişim göstermemiştir. (Tablo 27)

Anemi düzelmesi olan grupta ***ilk ölçüm demir eksikliği oranı*** anemi düzelmesi olmayan gruptan anlamlı (p<0.05) olarak daha yüksekti. Anemi düzelmesi olan ve olmayan gruplar arasında ***1.yıl demir eksikliği oranı*** anlamlı (p>0.05) farklılık göstermemiştir. (Tablo 27)

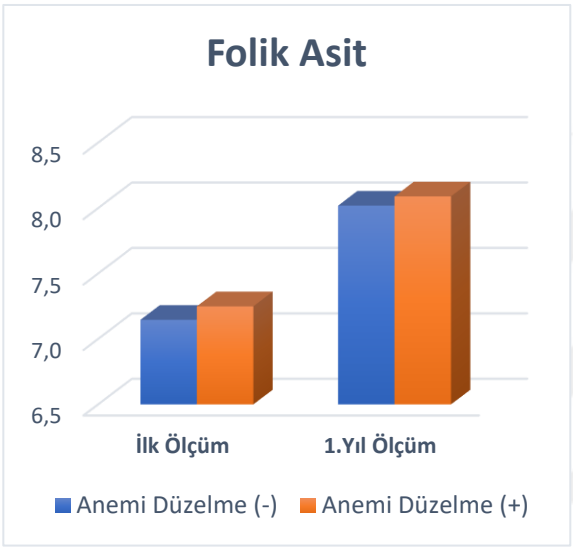
Anemi düzelmesi olmayan grupta 1.yıl ***demir eksikliği oranı*** ilk ölçüme göre anlamlı (p>0.05) değişim göstermemiştir. Anemi düzelmesi olan grupta 1.yıl ***demir eksikliği oranı*** ilk ölçüme göre anlamlı (p<0.05) düşüş göstermiştir. (Tablo 27)

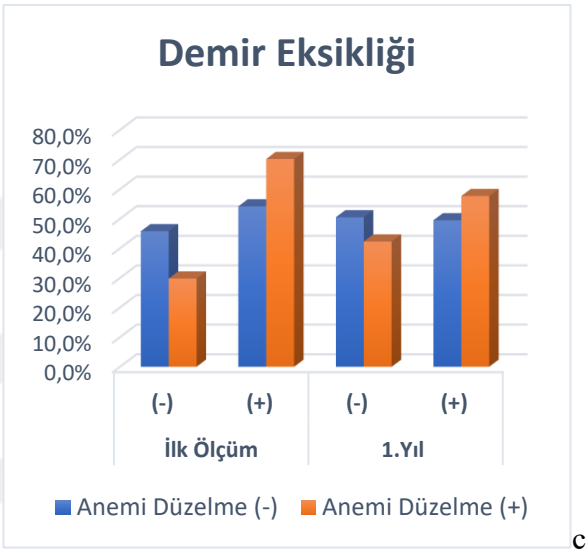
Tablo 27. Anemi Düzelme Durumuna Göre Folat ve Demir Eksikliği Değerlerinin Karşılaştırılması

		Anemi Düzelme (-) (n:391)		Anemi Düzelme (+) (n:107)		p
		Ort.±ss/n-%	Medyan	Ort.±ss/n-%	Medyan	
Folik Asit (ug/L)						
İlk Ölçüm		7.15 ± 3.75	6.18	7.25 ± 3.83	6.22	0.717 m
1.Yıl Ölçüm		8.02 ± 4.54	6.56	8.09 ± 4.52	6.70	0.768 m
İlk/1.Yıl Ölçüm Değişim		0.93 ± 5.21	0.19	0.81 ± 4.94	-0.17	0.897 m
Grup İçi Değişim p		***0.017*** W		0.313 W		
Folat Eksikliği						
İlk Ölçüm	(-)	326	86.2%	91	86.7%	0.911 X²
	(+)	52	13.8%	14	13.3%	
1.Yıl	(-)	345	90.6%	91	90.1%	0.891 X²
	(+)	36	9.4%	10	9.9%	
Grup İçi Değişim p		0.093 N		0.791		

Demir Eksikliği						
İlk Ölçüm	(-)	174	45.8%	31	29.8%	***0.003*** X^2
	(+)	206	54.2%	73	70.2%	
1.Yıl	(-)	195	50.5%	44	42.3%	0.137 X^2
	(+)	191	49.5%	60	57.7%	
Grup İçi Değişim p			0.105 ^{N}		***0.026*** ^{N}	

^{m} Mann-whitney u test / ^{w} Wilcoxon test / X^2 Ki-kare test/ ^{N} MC Nemar test





c

Anemi düzelmesi olan ve olmayan gruplar arasında ***RAS inhibitörleri kullanım oranı*** anlamlı (p>0.05) farklılık göstermemiştir. (Tablo 28)

Anemi düzelmesi olan grupta ***ilk ölçüm, 1.yıl ESA kullanım oranı*** anemi düzelmesi olmayan gruptan anlamlı (p<0.05) olarak daha düşüktü. (Tablo 28)

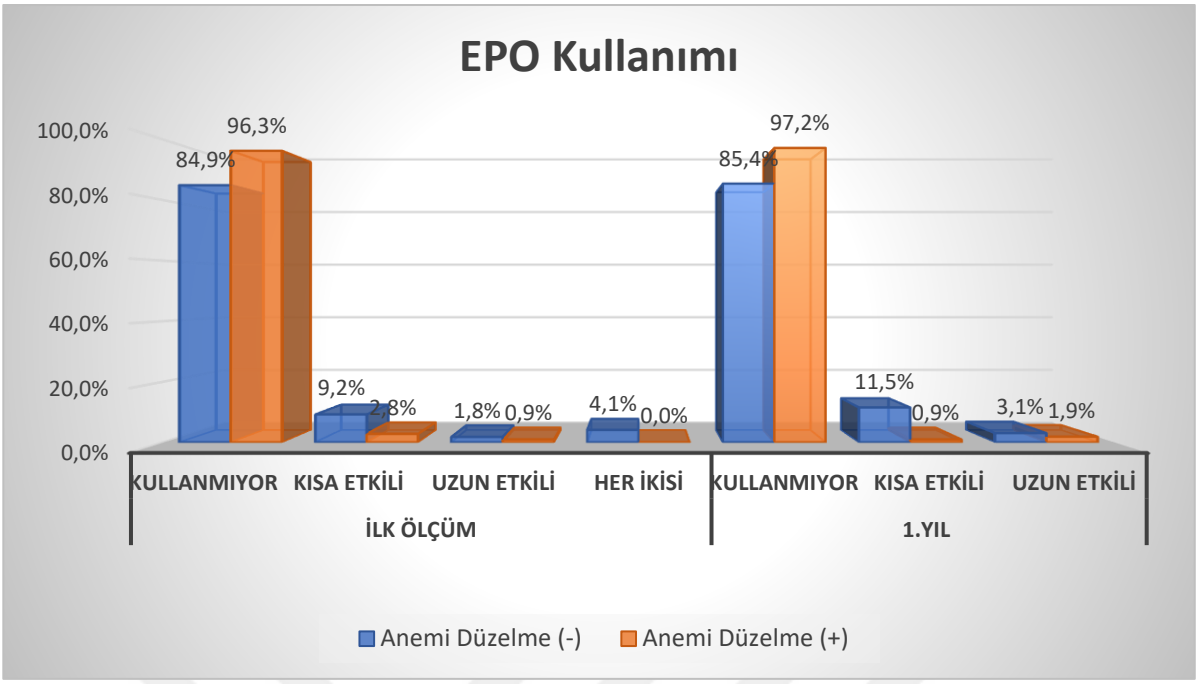
Anemi düzelmesi olmayan grupta 1.yıl ***ESA kullanım oranı*** ilk ölçüme göre anlamlı (p>0.05) değişim göstermemiştir. Anemi düzelmesi olan grupta 1.yıl ***ESA kullanım oranı*** ilk ölçüme göre anlamlı (p>0.05) değişim göstermemiştir. (Tablo 28)

Anemi düzelmesi olan ve olmayan gruplar arasında ***1 yıldaki toplam kullanılan ESA dozu*** anlamlı (p>0.05) farklılık göstermemiştir. (Tablo 28)

Tablo 28. Anemi Düzelme Durumuna Göre RAS İnhibitörleri ve ESA Kullanımının Karşılaştırılması

		Anemi Düzelme (-) (n:391)			Anemi Düzelme (+) (n:107)			p
		Ort.±ss/n-%		Medyan	Ort.±ss/n-%		Medyan	
RAS İnhibitörleri								
Kullanmıyor		131	33.5%		35	32.7%		
Optimal Doz Değil		119	30.4%		29	27.1%		0.877 X^2
Optimal Doz		141	36.1%		43	40.2%		
ESA								
İlk Ölçüm	Kullanmıyor	332	84.9%		103	96.3%		
	Kısa Etkili	36	9.2%		3	2.8%		***0.002*** X^2
	Uzun Etkili	7	1.8%		1	0.9%		
	Her İkisi	16	4.1%		0	0.0%		
1.Yıl	Kullanmıyor	334	85.4%		104	97.2%		
	Kısa Etkili	45	11.5%		1	0.9%		***0.001*** X^2
	Uzun Etkili	12	3.1%		2	1.9%		
Grup İçi Değişim p			0.839 ^{N}			1.000 ^{N}		
1 Yıldaki Toplam ESA Dozu (IU/Hafta)		2176.3 ± 2020.7		1615.0	2278.8 ± 1812.9		1961.5	0.847 ^{m}

^{m} Mann-whitney u test / X^2 Ki-kare test/ ^{N} MC Nemar test

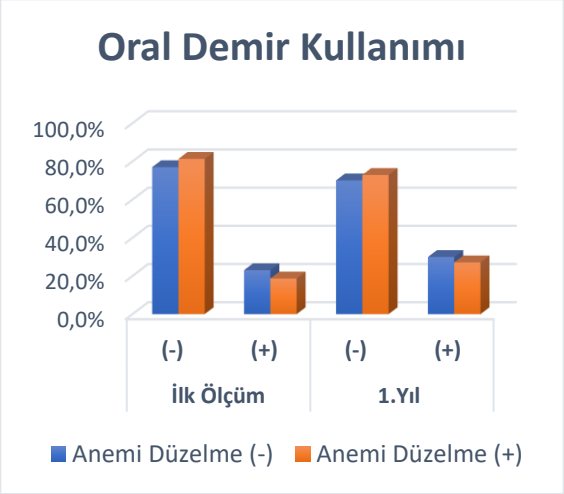


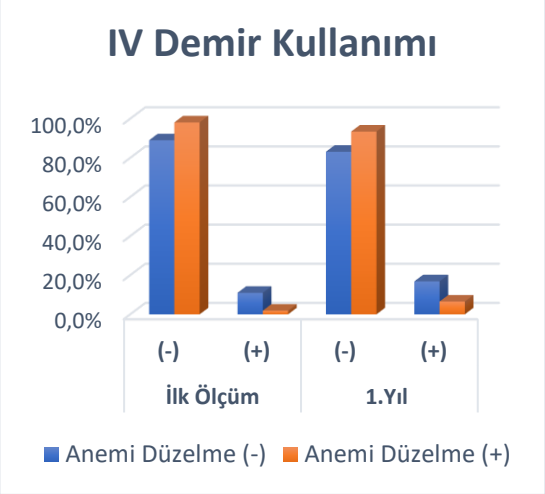
Anemi düzelmesi olan ve olmayan gruplar arasında ***HİF-PH inhibitörleri kullanım oranı*** anlamlı ($p>0.05$) farklılık göstermemiştir. Anemi düzelmesi olan ve olmayan gruplar arasında ***ilk ölçüm, 1.yıl oral demir kullanım oranı*** anlamlı ($p>0.05$) farklılık göstermemiştir. Anemi düzelmesi olmayan grupta 1.yıl ***oral demir kullanım oranı*** ilk ölçüme göre anlamlı ($p<0.05$) artış göstermiştir. Anemi düzelmesi olan grupta 1.yıl ***oral demir kullanım oranı*** ilk ölçüme göre anlamlı ($p<0.05$) artış göstermiştir. Anemi düzelmesi olan grupta ***ilk ölçüm, 1.yıl IV demir kullanım oranı*** anemi düzelmesi olmayan gruptan anlamlı ($p<0.05$) olarak daha düşüktü. Anemi düzelmesi olmayan grupta 1.yıl ***IV demir kullanım oranı*** ilk ölçüme göre anlamlı ($p<0.05$) artış göstermiştir. Anemi düzelmesi olan grupta 1.yıl ***IV demir kullanım oranı*** ilk ölçüme göre anlamlı ($p>0.05$) değişim göstermemiştir. (Tablo 29)

Tablo 29. Anemi Düzelme Durumuna Göre HIF-PH İnhibitörleri, Oral Demir ve IV Demir Kullanımının Karşılaştırılması

		Anemi Düzelme (-) (n:391)		Anemi Düzelme (+) (n:107)		p
		n	%	n	%	
HİF-PH İnhibitörleri	(-)	381	97.4%	106	99.1%	0.311 X^2
	(+)	10	2.6%	1	0.9%	
Oral Demir Kullanımı						
İlk Ölçüm	(-)	301	77.0%	87	81.3%	0.339 X^2
	(+)	90	23.0%	20	18.7%	
1.Yıl	(-)	274	70.1%	78	72.9%	0.570 X^2
	(+)	117	29.9%	29	27.1%	
Grup İçi Değişim p		***0.000*** ^{N}		***0.022*** ^{N}		
IV Demir Kullanımı						
İlk Ölçüm	(-)	348	89.0%	105	98.1%	***0.004*** X^2
	(+)	43	11.0%	2	1.9%	
1.Yıl	(-)	325	83.1%	100	93.5%	***0.007*** X^2
	(+)	66	16.9%	7	6.5%	
Grup İçi Değişim p		***0.000*** ^{N}		0.125 ^{N}		

X^2 Ki-kare test/ ^{N} MC Nemar test





5. TARTIŞMA

Kronik böbrek hastalığı (KBH), dünya genelinde artan bir sağlık sorunu olup, hastaların yaşam kalitesini etkileyen ve mortalite oranlarını artıran önemli bir morbidite nedenidir(1,4). KBH'ye bağlı anemi, bu hasta grubunda sık görülen bir komplikasyon olup, hastaların genel sağlığı ve prognozunda kritik bir rol oynamaktadır(1,13).
Bu çalışmada, Kocaeli Üniversitesi Nefroloji Polikliniği'ne 2020-2024 yılları arasında başvuran KBH hastalarının bir yıllık anemi durumları değerlendirilmiş ve bulgular literatürle karşılaştırılarak analiz edilmiştir.

Diyabet ve hipertansiyon KBH'nın tüm dünyada en başta gelen nedenlerindendir(20). Bu tez çalışmamızda da kronik böbrek hastalığının etyolojisinde ilk iki sırada diyabet ve hipertansiyon yer almaktadır. İtalya'da diyaliz tedavisi almayan Evre 3-5 KBH ve anemisi olan hastalarda evreden bağımsız olarak en sık görülen komorbidite 3 kohort genelinde %83,8 ila %96,4 oranlarıyla hipertansiyon olarak belirtilmiştir. Bizim çalışmamızda da en fazla görülen komorbidite %89.6 oranıyla hipertansiyondur. Ancak, bu verilerin karşılaştırılmasında hasta seçimi, tanım kriterleri ve takip süreleri gibi metodolojik farklılıkların etkisi mutlaka göz önünde bulundurulmalıdır.

KBH ilerledikçe anemi sıklığı ve şiddetinde artış gözlemlenmektedir(66,67). Fransa'da 2012-2017 yıllarında diyalize girmeyen 9865 KBH hastasında %49.1 oranında anemi saptanmış (68); 2014-2016 yıllarında İtalya'da 101.143 diyalize bağımlı olmayan Evre 3-5 kronik böbrek hastasının %39.6'sında (n= 40.020) anemi bulunurken (69), bizim çalışmamızda bu oran %54.2 olarak tespit edilmiştir. Bu sonuçlara göre diyalize girmeyen Evre 3-5 kronik böbrek hastalarının yaklaşık olarak yarısında anemi mevcuttur. Farklı çalışmalar arasında gözlemlenen bu oran farklılıkları; örneklem büyüklüğü, anemi tanım kriterleri ve veri toplama yöntemleri gibi faktörlere bağlıdır. Bu durum, elde edilen sonuçların yorumlanmasında dikkatli olunması gerektiğini göstermektedir.

Anemi KBH hastalarında sık görülen bir sorundur ve erken tanı ve tedavisi birçok hasta açısından önemlidir. Tedavi edilebilir bu komplikasyon kronik böbrek hastaları için önemli bir sorun olmayı sürdürmektedir (67). 4333 hasta ile yapılan anemi yönetimine ilişkin PRE-diyaliz anketi (PRESAM) çalışmasında diyaliz merkezine ilk başvuran henüz diyalize başlanmayan hastaların %68'inde Hb<11 g/dL bulunmuştur(70). ABD'de yapılan bir başka çalışmada Evre

3-5 diyalize girmeyen hastalarda şiddetli anemi prevelansı (Hb <10 g/dL) %23.3 olarak bulunmuştur(71). Bizim çalışmamızda ise, ilk başvuruda %33.7'sinde Hb 10–11.99 g/dL ve %12.2'sinde Hb <10 g/dL gözlenmiştir.

ABD'de beş milyondan fazla KBH hastası ile yapılan çalışmada aneminin GFH düşüşü ile beraber şiddetlendiği bulunmuştur(72). PRESAM çalışması, diyaliz öncesi hastaların diyalizden önceki bir yıl süresince anemi yönetimini değerlendirmek amacıyla yapılan bu çalışmada diyaliz öncesi dönemde GFH düşüşü ile hemoglobin konsantrasyonlarının pozitif korelasyon gösterdiği görülmüştür(70). Bu tez çalışmamızda hastalar ilk başvuru anemi değerlerine göre değerlendirildiğinde KBH Evre 3'te hastaların %47.9'unde anemi varken Evre 4'te %71.9 Evre 5'te ise %73.2'dir. Hastaların Evre 3'te %8.6, Evre 4'te %19.4, Evre 5'te ise %30.4'ünde Hb<10'dur. Çok uluslu 1513 hastayla yapılan RENAAL çalışmasında nefropatili Tip 2 DM hastalar prospektif olarak 3-4 yıl takip edilmiş(73). RENAAL çalışmasında böbrek fonksiyonlarında azalma oldukça aneminin daha yaygın hale geldiği, ancak aneminin mi böbrek fonksiyon kaybına neden olduğu, yoksa böbrek fonksiyon kaybının mı anemiye neden olduğu konusunda net bir ayırım yapılamamıştır, ancak bu ikisi arasında güçlü bir ilişki ortaya konmuştur(73). KBH ilerledikçe eritropoetin eksikliği daha da belirginleşir bunun sonucunda da aneminin şiddeti ve sıklığı artar. Ayrıca anemiyle birlikte böbrek oksijenasyonu azalacağından böbrek yetmezliği de buna bağlı olarak ilerleyebilir (35). Bizim çalışmamızdaki verilerde bunu destekler nitelikte görülmüştür. Ayrıca, çalışmamızda evre ilerledikçe Hb medyan değerleri düşüş göstermiştir (ilk başvuru: evre 3:12.4, evre 4:11.2, evre 5:11.1, 1. Yıl: evre 3:12.4, evre 4: 11.2, evre 5:10.3). Bu durum ileri çalışmaların odağında yer almalıdır.

Brezilya, Almanya ve ABD'de nefrolog takibi ile 5272 prediyaliz hastası üzerinde yapılan çok uluslu Kronik Böbrek Hastalığı Sonuçları ve Uygulama Modelleri çalışmasında (CKDopps) prospektif olarak elde edilen veri sonuçlarında da anemi izleme ve tedavisinin optimalin altında birçok hastanın da tedavi için kılavuzlara uygun olmasına rağmen tedavi edilmediği belirtilmiştir(74). Bizim tez çalışmamızda da diyalize girmeyen ve renal replasman tedavisi yapılmayan Evre 3-5 919 hastada anemisi olan 498 hastanın 1 yıllık takiplerinde ilk başvurda Hb<10 olan hastaların %16 sı IV demir, %20'si oral demir tedavisi kullanmıştır. Kılavuzlara göre ESA adayı olan 68 hastanın da %42'si uzun ya da kısa etkili eritropoetin stimüle edici bir ajan kullanmaktadır. Anemiden bağımsız ilk başvurusunda demir eksikliği olan(n=455) hastaların %20'si oral demir tedavisi (demir-2 ya da demir-3), %7.2'si(n=33) IV demir (demir-3 ya da demir karboksimaltoz) tedavisi almıştır. Çalışmamızda tüm hasta popülasyonunun HİF-

PH inhibitörü kullanma oranı %1.2(919 hastanın 11'i), anemisi olan popülasyonun kullanma oranı%2.2(498 anemik hastanın 11'inde), ESA adayı olanların %2.9'u(68 hastanın 2'si) gibi düşük bir oranda kaldığı görülmektedir. Bu yeni tedavi seçeneğinin henüz sınırlı klinik uygulama alanı bulduğunu göstermektedir. Japonya'da yapılan bir çalışmada, diyalize girmeyen anemik KBH hastalar arasında 1 yıl içerisinde başlanan anemi tedavilerinde eritropoezi uyaran ajan kullanımı %26.5, oral demir %16.8, IV demir %5.1 ve HIF-PH inhibitörlerinin kullanımı %0.2 olarak bildirilmiştir(75); bu oranlar çalışmamızdaki bulgularla paralellik göstermektedir. Tüm bu veriler ışığında, KBH ilerledikçe anemi prevalansı ve şiddeti artmakta, ancak farklı ülkelerden elde edilen veriler arasında metodolojik farklılıklar ve hasta popülasyonlarının özellikleri nedeniyle çeşitli varyasyonlar gözlemlenmektedir. Çalışmamızın retrospektif, gözlemsel tasarımının getirdiği sınırlamalar (örneğin, seçim yanlılığı ve eksik veri riski) de sonuçların yorumlanmasında dikkate alınmalıdır. Ayrıca, tedavi stratejilerinin klinik uygulamadaki uyumunun düşük kalmasının ardında yatan nedenler (hasta toleransı, klinik atalet, sağlık sistemine özgü kısıtlamalar) detaylı olarak irdelenmeli ve multidisipliner yaklaşımlarla bu boşlukların giderilmesi gerektiği vurgulanmalıdır.

Kronik böbrek hastalarında mutlak demir eksikliği sık görülen bir durum olup anemi tedavisinin temelini oluşturmaktadır. Oral ve IV demir tedaviler çok sık tercih edilmektedir. Çok uluslu Kronik Böbrek Hastalığı Sonuçları ve Uygulama Modelleri çalışmasında (CKDopps) ABD'de diyalize girmeyen evre 3-5 KBH anemik hastalara tedavide en sık oral demir reçete edildiği belirtilmiştir(74). Bizim çalışmamızda da anemi yönetiminde oral demir tedavisi, diğer seçenekler arasında en yaygın kullanılan yöntem olarak gözlemlenmiştir. CKDopps verilerine göre, TSAT <%20 veya ferritin <100 µg/dL olan ve hemoglobin <12 g/dL bulunan hastaların %27–44'üne demir takviyesi reçete edildiği raporlanmıştır (46). Çalışmamızda, anemiden bağımsız demir eksikliği tanısı konulan (ferritin <100 µg/dL ve/veya transferrin satürasyonu <%20) 455 hastadan; %20'sinin oral, %16'sının ise IV demir tedavisi aldığı belirlenmiştir. Çalışmamızda ferritin<100 µg/dL ve/veya transferrin satürasyonu<%20 olan ve Hb<12 olan 240 hastanın %17.5'i IV demir, %42.5'i oral demir almaktadır. Bu sonuçlar ışığında bizim çalışmamızda da hem demir eksikliği olan grubun hem de demir eksikliği ve aneminin bir arada bulunduğu grubun optimal tedavi edilmediği görülmüştür.

Almanya, Brezilya, Fransa ve ABD'de 6766 hastanın dahil olduğu retrospektif bir çalışmada Evre 3-5 KBH hastaların %8-18'inde mutlak demir eksikliği (hem TSAT <%20 hem de ferritin <100 ng/mL) olduğu saptanmıştır(76). Diyalize başlamadan önce KBH hastalarında anemiyi

değerlendiren PRESAM çalışmasında hastaların %40'ında yeterli demir durumunu var olduğu saptanmış geriye kalan %60'ında ise fonksiyonel veya mutlak demir eksikliğinin mevcut olduğu saptanmıştır(70). Bizim çalışmamızda diyalize bağımlı olmayan 919 KBH'lı hastanın ilk başvuruda %49.5'inde demir eksikliği TSAT <%20 veya ferritin<100 µg/dL (mutlak veya fonksiyonel demir eksikliği) görülmüştür. Hastaların %3'ünde ise ilk başvuruda demir parametrelerine bakılmamıştır. 1. Yılda ise demir eksikliği %48.1'dir. Hastaların %1.6'sında demir parametrelerine bakılmamıştır. Anemik olan grupta ise hastaların %56'sında ilk ölçümde demir eksikliği tespit edilmiş 1. Yıl ölçümlerinde ise bu oran %50.4 olarak görülmüştür. Çalışmamız hem mutlak demir eksikliğinin hem de demir eksikliği ile aneminin eş zamanlı bulunduğu hasta gruplarının optimal tedavi stratejilerine ulaşmadığını göstermektedir. Bu durum, özellikle oral ve IV demir tedavilerinin kullanım oranları ve uluslararası çalışmalarla yapılan kıyaslamalar çerçevesinde, tedavi uygulamalarında klinik atalet, hasta toleransı ve sağlık sistemine özgü kısıtlamaların rol oynayabileceğini düşündürmektedir.

ABD'de 22.720 diyalize bağımlı olmayan evre 3-5 KBH hastalarıyla ile yapılan çalışmada tedaviye uygun anemik hastaların büyük bir kısmının IV demir veya ESA ile tedavi edilmediği gösterilmiştir(77). ABD'de yapılan bu çalışmaya göre, kolay uygulanabilir, iyi tolere edilebilen ve etkili tedavi seçeneklerine rağmen, hastaların kılavuza uygun tedavileri almaması önemli bir sorun olarak vurgulanmaktadır(77). Benzer şekilde, tez çalışmamızda da IV demir ve ESA kullanım oranları düşük seviyede kalmıştır. Çalışmamızda kılavuzlara uygun ESA adayı olan (Hb<10 g/dL, ferritin>100 µg/dL) 68 hastanın %42'si uzun ya da kısa etkili ESA, %2.9'u roksadustat kullandığı gözlenmiştir. KBH hastalarında görülen aneminin temel etiyolojik sebebi eritropoetin eksikliği olmasına rağmen tedaviye uygun olan hastaların tedavi alma oranlarının düşük olduğu görülmüştür.

İlk başvuruda 455 demir eksikliği olan hastanın %12.5'i IV demir tedavisi, %32.5'i oral demir tedavisi alıyormuş. Bir yıl sonra bakılan sonuçlarda %18.9'u IV ,%42.4'ü oral demir tedavisi aldığı görülmüştür. Bir yıl içinde demir eksikliği farkındalığının arttığı ancak hala kılavuzlara uygun yeterli seviyelere ulaşmadığı görülmektedir.

İtalya'da yapılan diyalize bağımlı olmayan Hb<10 g/dL olan Evre 3-5 KBH hastalarda yapılan çalışmada, tedaviye uygun olan hastaların sadece %15.5'inde ESA tedavisi verildiği gözlenmiştir(69). ABD'de diyalize girmeyen Evre 3-5 anemisi olan KBH 18-63 yaş arasındaki 15.716 hasta üzerinde yapılan çalışmada ESA tedavisi oranı %10.8 olarak bulunmuştur(39). Japonya'da yapılan bir çalışmada diyaliz bağımlı olmayan KBH anemik hastalara bir yıl içinde

herhangi bir anemi tedavisi başlama oranı %37,1 olarak bildirilmiştir (75). Evre 3-5 diyalize girmeyen 2818 hastayı kapsayan çok uluslu bir çalışmada, Hb <10 g/dL olan hastaların yalnızca %40'ının bir yıl içinde herhangi bir anemi tedavisi aldığı bildirilmiştir(74).

Tez çalışmamızda diyalize girmeyen 919 evre 3-5 KBH hastasının 498'inde anemi mevcut bulunmuş, bu hastaların %56'sı kadın, %44'ü erkektir, kadın hastaların ise %8.2'si premenopozal, %91.8'i postmenopozal olduğu görülmüştür. Menopoz sonrası dönemde östrojen seviyelerindeki azalma, kemik iliği fonksiyonlarını ve eritropoezi etkileyebilir (9,19). Bu nedenle postmenopozal hastalarda daha fazla anemi görülmektedir(9,19). Literatürde de Hsu ve arkadaşları 2002 yılında Üçüncü Ulusal Sağlık ve Beslenme İnceleme Anketi (NHANES III) (1988-1994) verilerini incelediği çalışmada benzer şekilde menopozun doğrudan eritropoez üzerine etkisini gösteren güçlü kanıtlar sınırlı olarak bulunmuştur(78). Çalışmamızda bir yıllık takiplerinde anemisi olan kadın hastaların %24.4'ünün, erkek hastaların ise %17.8'inin anemisinde düzelme olmuştur. Anemisi olan premenopozal kadın hastaların %13'ünün, postmenopozal anemik hastaların %25.4'ünün anemisinde düzelme olmuştur. Anemisinde düzelme olan ve olmayan bu gruplar arasında hastaların yaşı,cinsiyeti ve menapoz durumu istatistiksel olarak anlamlı ($p>0.05$) farklılık göstermemiştir. Çalışmamızdaki oranlara bakarak kadın hastaların daha anemik olduğu ve anemide düzelmenin erkeklere göre daha fazla olduğu görülmektedir. Kadınlarda düzelme oranının daha yüksek olması, demir metabolizması, eritropoietin duyarlılığı veya hormonal farklılıklardan kaynaklanabilir(2,19). Uluslararası çalışmalarla karşılaştırıldığında, tedaviye uygun anemik KBH hastalarının, özellikle IV demir ve ESA tedavilerinin, düşük oranlarda uygulanması önemli bir klinik boşluk olarak öne çıkmaktadır. Çalışmamızda ortaya çıkan benzer oranlar tedaviye yönelik farkındalığın artırılması ve kılavuzlarda önerilen stratejilerin etkin uygulanması gerektiğini göstermektedir.

Çalışmamızda demir metabolizmasına ilişkin veriler incelendiğinde, evre 3 hastalarda total demir bağlama kapasitesinin (TDBK) daha yüksek, ferritin değerlerinin ise görece düşük olduğu; buna karşın evre 4 ve 5 hastalarda ferritinin yükseldiği, TDBK'nin düştüğü tespit edilmiştir. Bu tablo, literatürde "fonksiyonel demir eksikliği" kavramıyla açıklanmaktadır(79,80). Fonksiyonel demir eksikliğinde, ferritin normal ya da yüksek görünse bile aslında eritropoez için kullanıma uygun demir sınırlı kalır. Özellikle ileri evre KBH'de artan inflamasyon, hepsidin düzeylerini yükselterek demirin depolardan salınımını kısıtlamakta ve eritropoezi baskılamaktadır. Locatelli ve arkadaşları (2004), bu süreçte kronik inflamasyonun, böbrek fonksiyonlarındaki azalmayla birlikte anemi şiddetini artırdığını ve

ESA tedavisi gereksinimini yükselttiğini belirtmiştir (80). Dolayısıyla evre 4 ve 5 hastalarda, yüksek ferritin değerleri her zaman yeterli demir deposu anlamına gelmemekte, tam aksine inflamasyonun ve retansiyonun göstergesi de olabilmektedir. Bu nedenle, anemi yönetiminde sadece ferritin düzeyine bakmak yanıltıcı olabilir; TDBK, transferrin satürasyonu (TSAT) ve gerektiğinde ek parametreler de dikkate alınarak hastanın gerçek demir durumunun değerlendirilmesi gerekir. Ayrıca, demir eksikliği saptanan hastalarda oral demirin yeterli gelmediği durumlarda intravenöz demir desteği vermek, ESA tedavisine yanıtı önemli ölçüde artırabilmektedir (67).

Tez çalışmamızda diyalize girmeyen evre 3–5 KBH hastalarının ilk başvuruda TSAT değerleri karşılaştırıldığında; evre 3 hastalarında %18.8, evre 4'te %21.0 ve evre 5'te %23.3 olarak bulunmuştur, Bir yıl sonraki takipte ise bu değerler sırasıyla evre 3: %19.6, evre 4: %22.0 ve evre 5: %23.3 olarak kaydedilmiştir. Evre 4 ve 5 hastalarında daha yüksek TSAT değerleri, oral veya intravenöz demir tedavisine yanıt olarak gelişmiş olabilir. Eğer hastalarınıza demir desteği sağlandıysa, evre 3 hastalarına kıyasla demir yüklenmesi veya mobilizasyonunun farklı olduğunu düşündürebilir. Evre 3 hastalarında demir eksikliğinin daha belirgin olması, demir depolarının tükenmeye başladığını ve erken müdahale gerekliliğini göstermektedir. Bu sonuçlar, KBH'nın erken evrelerinde daha dikkatli bir demir yönetiminin gerekliliğine işaret etmektedir.

Çalışmamızda dikkat çeken noktalardan biri, evre 3 hastalarda başlangıç hemoglobin seviyelerinin ortalamada 12 g/dL üzerinde seyretmesi ve bu hastalarda anemi düzelme oranının da belirgin biçimde daha yüksek olmasıdır. Böbrek fonksiyonlarının bu evrede nispeten korunmuş olması, endojen eritropoietin üretiminin kısmen devam etmesi ve üremik toksinlerin henüz tam anlamıyla artmamış olması, anemi yönetiminde daha başarılı sonuçlar alınmasına yol açmaktadır. Ayrıca inflamasyonun bu hastalarda ileri evrelere kıyasla daha düşük düzeyde seyretmesi, demir mobilizasyonunun daha elverişli olması ve dokulara oksijen taşınmasında yeterli eritrosit miktarına daha kolay ulaşılması da anemi tedavisini kolaylaştırmaktadır. Nitekim KDIGO kılavuzları, GFR'nin 30 mL/dak üzerine çıktığı durumlarda anemi prevalansının görece daha düşük ve tedavi yanıtının daha iyi olduğunu bildirmektedir(1,56). Benzer biçimde Besarab ve arkadaşlarının (2019) çalışması, erken dönemde saptanan ve tedavi edilen aneminin kardiyovasküler olay riskini azaltabileceğini, yaşam kalitesini artırabileceğini ve ilerleyen evrelerdeki olumsuzlukları hafifletebileceğini öne sürmüştür(81).

Japonya'da ulusal çapta yapılan bir çalışmada, diyaliz öncesi hastalarda anemi prevalansı ve yönetimi değerlendirilmiş; özellikle hastalığın ilerleyen evrelerinde ESA tedavisinin daha yaygın olarak kullanıldığı saptanmıştır(82). Tez çalışmamızda, hastaların ilk başvurularında ESA kullanım oranları evre 5 hastalarında anlamlı derecede daha yüksek olup, evre 3'te en düşük seviyede bulunmuştur. Bir yıl sonraki değerlendirmelerde de evre 5 grubunda ESA kullanım oranları en yüksek olarak gözlemlenmiş; ancak, tüm evrelerde ESA kullanım oranı ilk ölçüme göre anlamlı bir değişiklik göstermemiştir. Evre 3 hastalarında ilk başvuruda %3.2, evre 4'te %14.6 ve evre 5 hastalarında %35.7 oranında uzun veya kısa etkili ESA kullanıldığı belirlenmiştir; 1. yıl sonunda ise bu oranlar sırasıyla %3.3, %13.1 ve %33.9 olarak kaydedilmiştir. Bu bulgu, evre 5 hastalarda endojen eritropoietin üretiminin azalması ve aneminin daha şiddetli seyretmesiyle uyumlu olarak, daha yüksek ESA kullanımına ihtiyaç duyulduğunu göstermektedir. Öte yandan, evre 3 hastalarda daha düşük ESA kullanım oranları, aneminin daha hafif seyretmesi veya alternatif tedavi yaklaşımlarının (örneğin, demir takviyesi) yeterli olabileceğini düşündürmektedir. Locatelli ve arkadaşlarının (2004) çalışması, evre 5 hastalarda eritropoietin üretimindeki azalma ve aneminin derinleşmesine bağlı olarak ESA kullanım ihtiyacının arttığını ortaya koymuştur(80). Çalışmamız KDIGO kılavuzlarının önerileriyle uyumlu olup, KBH'nin ilerleyen evrelerinde ESA kullanımının arttığını ve anemi yönetiminde evreye özgü yaklaşımların önemini vurgulamaktadır. ESA kullanım oranlarının uzun vadeli takibi ve hemoglobin hedeflerine ulaşmadaki etkinliğinin değerlendirilmesi için daha geniş çaplı, prospektif çalışmalar gerekmektedir.

Japonya'da yapılan geniş çaplı çalışmada KBH evresi ilerledikçe anemik hastalarda anemi yönetiminin demir tedavisinden eritropoietin uyarıcı ajanlar (ESA) tedavisine doğru kaydığı bildirilmiştir(82). Bu tez çalışmamızda, diyalize girmeyen hastaların bir yıllık takip verilerine göre, evre 3 hastalarında oral demir kullanım oranı %15.6'dan %20'ye, evre 4 hastalarında ise %17.7'den %23.2'ye yükselmiştir. Ancak, evre 5 hastalarında oral demir kullanımında anlamlı bir artış gözlemlenememiştir. KDIGO kılavuzlarına göre, evre 5 KBH hastalarında anemi daha şiddetli seyrettiğinden ve endojen eritropoietin üretimi azaldığından, tedavi stratejisinde ESA tedavisi ile birlikte intravenöz (IV) demir kullanımı tercih edilmektedir(1).

Çalışmamızda IV demir kullanımına ilişkin veriler incelendiğinde; ilk başvuruda evre 3 hastalarının %3.5'i, evre 4 hastalarının %9.6'sı ve evre 5 hastalarının %26.8'i IV demir tedavisi almaktaydı. Bir yıl sonraki ölçümlerde bu oranlar sırasıyla evre 3'te %5.9, evre 4'te %14.6 ve evre 5'te %32.1'e yükselmiştir. Bir yıllık değişim analizinde, evre 3 ve evre 4 hastalarında IV

demir kullanım oranlarında anlamlı artış saptanırken, evre 5 hastalarında zaten yüksek oranda kullanım olması ya da erken evrelerde demir eksikliğine yönelik farkındalığın daha fazla olması nedeniyle anlamlı bir değişiklik gözlenmemiştir. Bu bulgular, KBH evresi ilerledikçe anemi yönetiminde kullanılan tedavi stratejilerinde değişiklik olduğunu ve evre 5 hastalarında daha fazla IV demir ve ESA kullanımına ihtiyaç duyulduğunu göstermektedir. Ayrıca, erken evrelerde demir eksikliğinin daha belirgin olması, tedaviye erken müdahalenin önemini ortaya koymaktadır.

Çin'de prediyaliz KBH hastaları üzerinde 154 hasta ile gerçekleştirilen iki faz-3 çalışmada, HİF-PH inhibitörü Roksadustat'ın, plaseboya kıyasla diyaliz almayan hastalarda anemi tedavisinde üstün olduğu gösterilmiştir(60). Ancak, bizim çalışmamızda anemi düzelmesi olan ve olmayan gruplar arasında HIF-PH inhibitörleri kullanım oranında istatistiksel olarak anlamlı bir fark ($p>0.05$) gözlenmemiştir. HIF-PH inhibitörü kullanan 11 hastadan yalnızca 1'inde anemi düzelmiş, 10 hastada ise düzelme görülmemiştir. Bu durum, roksadustat kullanan hasta sayısının çok az olması ve ilacın diyalize bağımlı olmayan KBH hastalarında geri ödeme kapsamına alınmaması gibi faktörlere bağlı olabilir. Daha güvenilir veriler elde edilebilmesi için prospektif ve daha geniş hasta popülasyonunu kapsayan çalışmalar gerekmektedir.

Çalışmamızda ayrıca, anemi düzelmesi olan grupta hipertansif nefropati etiyolojisine sahip KBH hastalarının oranının, anemi düzelmesi olmayan gruba kıyasla anlamlı derecede daha düşük olduğu saptanmıştır. Bu bulgu, hipertansif nefropatiye bağlı hastalarda anemi tedavisine yanıtın daha düşük olabileceğini ya da bu hastalara yeterli tedavinin verilmediğini düşündürmektedir. Literatürde yer alan benzer çalışmalar da benzer bir tablo çizmektedir. Bu çalışmalarda, hipertansif nefropatiye bağlı KBH hastalarında vasküler hasar, mikroçevresel bozulmalar ve endotel disfonksiyonu gibi faktörlerin ESA (eritropoietin uyarıcı ajanlar) tedavisine yanıtı olumsuz etkilediği, dolayısıyla anemi tedavisinde beklenen iyileşmenin daha az gözlendiği rapor edilmiştir(83).

Bir diğer önemli nokta, bu çalışmada evre 5 hastalarda eritropoietin kullanım oranının, evre 3 ve 4'e kıyasla anlamlı derecede yüksek olmasına rağmen, bir yıllık takipte anemi düzelmesinin sınırlı kalmasıdır. Bu bulgu, ESA tedavisi alan hastalarda bile aneminin yeterince düzeltilemediğini ve bu hastaların ek faktörler bakımından daha titiz şekilde değerlendirilmesi gerektiğini göstermektedir. Özellikle sekonder hiperparatiroidizmin varlığı, kemik iliğinde eritropoezi baskılayarak ESA yanıtını olumsuz etkileyebilir. Aynı şekilde, hastanın kronik

inflamatuvar durumunu koruması ya da ileri evre böbrek hastalığına bağlı üremik toksinlerin artışı da ESA direncine yol açabilmektedir (1,67). Dolayısıyla, evre 5'te anemi yönetimi çok boyutlu bir tedavi yaklaşımı gerektirmektedir: ESA dozunun hastanın kilosu, anemi derecesi ve ek hastalıklarına göre bireyselleştirilmesi; demir parametrelerinin yakından takip edilmesi; gerekirse intravenöz demir desteği verilmesi, inflamatuvar durumun mümkün olduğunca kontrol altına alınması; paratiroid hormon düzeylerinin düzenlenmesi ve hastanın beslenme durumunun iyileştirilmesi, tedavinin başarısını belirleyen ana etmenlerdir. KDIGO kılavuzları da ileri evre KBH hastalarında, hedef hemoglobin aralığını genellikle 10–12 g/dL civarında tutmayı ve agresif hemoglobin hedeflerinden kaçınmayı önermektedir (1). Çünkü bazı çalışmalarda, hemoglobinin 13 g/dL üzerine çıkarılmasının kardiyovasküler riskleri artırabildiği ileri sürülmüştür(1,54,80).

Çalışmanın önemli bir katkısı da evre 3 hastalarda bir yıllık takipte anemi düzelme oranının yüksek olmasının, erken müdahalenin ne kadar önemli olduğunu göstermesidir. GFR henüz ciddi şekilde düşmemişken anemiye yönelik tedavilerin erken planlanması hem hastaların kardiyovasküler yükünü azaltmakta hem de yaşam kalitesini belirgin biçimde iyileştirmektedir. Bu yaklaşım, yalnızca ESA tedavisiyle sınırlı kalmayıp; demir desteği, B12 ve folat eksikliklerinin giderilmesi, uygun beslenme ve eşlik eden kronik hastalıkların kontrolünü de kapsayan bütüncül bir yaklaşım gerektirmektedir(67,81). Çalışmada evre 3 hastalarda TDBK'nin yüksek, ferritin düzeylerinin düşük ve buna karşın anemi düzelme oranının iyi olması, "gerçek demir eksikliğinin" tespiti ve uygun demir tedavisiyle aneminin düzeltilebildiğini akla getirmektedir. Nitekim anemi yönetiminde, tedavinin başarısı çoğu zaman sadece ESA ve demir parametreleriyle açıklanamaz; inflamasyon, malnütrisyon, tiroid bozuklukları, diyabet, hipertansiyon gibi komorbid durumlar da hastanın eritropoez kapasitesini belirgin şekilde etkiler(80,81). Özellikle ileri yaş grubunda ve ek hastalık yükü fazla olan hastalarda, anemi yönetiminin daha zor olabileceği unutulmamalıdır.

Çalışmada elde edilen veriler, literatürdeki bulgularla karşılaştırıldığında tutarlılık göstermektedir. Örneğin, Macdougall ve arkadaşlarının (2019) derlemesinde de ileri evre KBH'de anemi yönetiminin daha zorlu olduğu, ESA tedavisiyle bile hedef hemoglobin düzeyine ulaşmanın bazen güç olabileceği ve bu hastalarda fonksiyonel demir eksikliğinin sık görüldüğü vurgulanmıştır (35). Benzer şekilde Locatelli ve arkadaşları (2004), ESA tedavisine yanıtın belirgin biçimde bireyselleştirilmesi gerektiğini, her hastanın demir, folat, B12, CRP gibi parametrelerinin yakından takip edilmesinin önemini ifade etmiştir (80). Bu açıdan bakıldığında, tez çalışmamızdaki bulgular, mevcut literatürü destekleyen ve ülkemizdeki

prediyaliz KBH hastalarında anemi yönetimine dair önemli veriler sunan niteliktedir. Ayrıca, sekonder hiperparatiroidizm tedavisinin, diyet düzenlemelerinin, yeterli protein alımının ve kronik inflamasyonun azaltılmasının ESA yanıtını artırabileceği de literatürde sıkça dile getirilmektedir(1,67,81).

6. SONUÇ VE ÖNERİLER

Bu tez çalışmasında, prediyaliz kronik böbrek hastalığı (KBH) evre 3, 4 ve 5 hastalarında anemi sıklığı, aneminin klinik belirleyicileri ve anemi yönetiminde kullanılan tedavi stratejileri kapsamlı bir biçimde değerlendirilmiştir. Bulgularımız, özellikle ileri evre (evre 4 ve 5) KBH hastalarında aneminin yüksek prevelans gösterdiğini, buna karşın demir desteği ve eritropoez stimüle edici ajan (ESA) kullanımının her hastada yeterince yaygınlaşmadığını ortaya koymuştur. Çalışmada öne çıkan noktalar şunlardır:

Anemi Sıklığı ve Demografik Özellikler: Anemi, evre 3'te daha düşük oranda görülmesine rağmen evre 4 ve 5'te anlamlı derecede yükselmiştir. Bu durum, glomerüler filtrasyon hızının (GFH) azalmasıyla paralel biçimde artan eritropoietin yetersizliği, kronik inflamasyon ve demir metabolizması bozukluklarının bir arada seyrettiğini göstermektedir. Çalışmamızda, 65 yaş üstü popülasyonda anemi prevalansının daha yüksek olduğu da dikkati çekmiştir. Bu bulgu, yaşlı hastaların hem ek komorbiditeler hem de beslenme bozuklukları açısından daha savunmasız olduğunu düşündürmektedir.

KBH Etiyolojisi ve İleri Evrelerde Artan Anemi: Çalışmamızda en sık rastlanan KBH nedenleri diyabet (%55.5) ve hipertansiyon (%22.7) olup, evre ilerledikçe anemi şiddetinin artması, bu hastalarda kardiyovasküler risk ve mortaliteyi de yükseltmektedir. Özellikle evre 5 hastalarda hemoglobin değerindeki düşüşün istatistiksel olarak anlamlı olması, bu grupta daha agresif bir anemi yönetimi ihtiyacına işaret etmektedir.

Demir Eksikliği ve ESA Tedavisi: Demir eksikliği, prediyaliz KBH hastalarında aneminin başlıca nedenleri arasında yer almaktadır. Çalışmamızda, demir eksikliği tanımına uyan hastaların oranı kayda değer düzeyde bulunmuş; ancak bu hastalarda bile demir tedavisinin (özellikle intravenöz demir) yeterince yaygın uygulanmadığı görülmüştür. Benzer biçimde, ESA adaylarının yalnızca bir kısmının bu tedaviyi aldığı belirlenmiştir. Bu durum, "tedaviye yanıtsızlık" olarak algılanan bazı hastaların aslında yeterli demir desteği almaması veya ESA tedavisinde gecikme yaşamasıyla ilgili olabilir. Optimal dozda ESA ve demir desteğinin sağlanmaması, aneminin uzamasına ve komplikasyonların artmasına yol açabilmektedir. Evre 5 hastalarda ESA kullanım oranı %25–35 arasında değişiyor (ilk ölçüm, 1.yıl ölçüm). Bu durum, klinik uygulamalarda çeşitli nedenlerle (demir eksikliği, komorbiditeler, hekimin tercihleri vb.) ESA başlanmamış olabileceğini gösteriyor olabilir.

Evre 4 ve 5 hastalarda ferritin evre 3'e göre anlamlı derecede yüksek, TDBK ise anlamlı derecede düşük. Ferritin değeri ilk ölçümde evre 3'te ortalama 133.6 ng/mL, evre 4'te 200.5, Evre 5'te 212.2. Anemi grubunda ferritin düzeyleri daha yüksek seyretme eğiliminde olduğu görülmüştür. İleri evre hastalarda ferritinin daha yüksek bulunması, demir eksikliği yönetimi ve inflamasyonun yarattığı "fonksiyonel demir eksikliği" gibi mekanizmalarla uyumlu olabilir. Evre 4-5'te ferritinin belirgin artması ve ağır anemiyle ilişkili bulunması bu durumlar ilişkili olabilir.

HIF-PHİ (roksadustat vb.) ve Yeni Tedavi Seçenekleri: Son yıllarda anemi yönetiminde HIF (hipoksi ile indüklenebilir faktör) yolaklarını hedefleyen tedaviler (daprodustat, roksadustat vb.) gündeme gelmiştir. Bu ajanların prediyaliz KBH hastalarında da hemoglobin düzeylerini güvenli aralıkta tuttuğu ve fonksiyonel demir eksikliğini iyileştirebileceği yönünde veriler bulunmaktadır. Çalışmamızda HIF-PHİ kullanım oranı düşük olup (%1.2 civarı), uzun vadede bu ilaçların daha yaygın kullanımı ile anemi yönetiminde ek bir seçenek oluşabileceği düşünülmektedir.

Folat ve B12 Eksiklikleri: Prediyaliz KBH hastalarında vitamin B12 ve folat düzeylerinin anemiye katkısı sınırlı düzeyde kalmakla birlikte, özellikle diyet kısıtlamaları, kronik inflamasyon ve malabsorpsiyon gibi durumlar folat ve B12 eksikliğine neden olabilmektedir. Çalışmamızda B12 eksikliği oranı nispeten düşük saptansa da, eksiklik tanımlanan hastalarda tedavinin gecikmemesi önemlidir.

Öneriler

Erken Tanı ve Düzenli Takip: Prediyaliz KBH hastalarında, aneminin mümkün olduğunca erken dönemde tanımlanması ve düzenli hemoglobin ölçümlerinin yapılması büyük önem taşır. Özellikle evre 3'teki hastalarda yıllık veya 6 aylık tarama protokollerinin benimsenmesi, anemi progresyonunun erken saptanmasına katkıda bulunabilir.

Demir Yönetimi ve ESA Kullanımı: Demir eksikliği saptanan hastalarda, enflamasyon düzeyi de göz önüne alınarak intravenöz demir preparatlarına öncelik verilmesi önerilir. ESA tedavisi ise hemoglobin 10 g/dL'nin altına düştüğünde gündeme getirilmeli; tedavi hedefi genellikle 10–12 g/dL aralığında tutulmalıdır. ESA direnci gözlenen hastalarda, inflamasyon (CRP düzeyi), sekonder hiperparatiroidizm ve B12/folat düzeyleri gibi faktörler mutlaka gözden geçirilmelidir.

HIF-PHİ Ajanlarının Değerlendirilmesi: Ülkemizde henüz yaygın olmasa da, roksadustat gibi HIF-PHİ ajanlarının evre 3–5 prediyaliz KBH hastalarında anemi tedavisinde ek bir seçenek olarak değerlendirilebileceği göz önünde bulundurulmalıdır. Gerekli ruhsatlandırma ve geri ödeme koşulları oluştuğunda, bu ajanların inflamasyon ve demir metabolizmasına olumlu etkileri nedeniyle kullanım alanı genişleyebilir.

Bütüncül Yaklaşım ve Multidisipliner İzlem: Anemi yönetimi, sadece hemoglobin düzeyinin yükseltilmesi değil, aynı zamanda kardiyovasküler riskin azaltılması, beslenme durumunun iyileştirilmesi ve komorbiditelerin kontrol altına alınmasını da içerir. Bu doğrultuda, nefroloji, dahiliye, kardiyoloji ve gerektiğinde endokrinoloji gibi branşların ortak çalışmasıyla, hasta bazlı bireyselleştirilmiş tedavi planları yapılması önerilir.

Hasta Eğitimi ve Takip Sıklığı: Hastalara, demir ve protein açısından dengeli bir diyetin önemi, ilaç uyumu ve olası yan etkiler hakkında eğitim verilmelidir. Özellikle ileri evre KBH hastalarında ayda bir veya 3 ayda bir gibi sık aralıklarla hemoglobin, ferritin ve TSAT izlemleri yapılarak tedavi etkinliği ve yanıtı değerlendirilmelidir.

Sonuç olarak, prediyaliz KBH hastalarında anemi, hastalığın evre ilerledikçe belirginleşen, morbidite ve mortalite üzerinde güçlü etkileri olan önemli bir klinik sorundur. Çalışmamızın verileri, anemi yönetiminde demir eksikliği ve ESA tedavisi gibi temel yaklaşımların her hastada tam uygulanamadığını göstermiştir. Mevcut kılavuzlara uyumun artırılması, bireyselleştirilmiş tedavi planlarının benimsenmesi ve yeni tedavi seçeneklerinin (HIF-PHİ vb.) uygun hastalarda kullanılmasıyla, prediyaliz KBH hastalarında anemi yönetiminin başarısının artacağı ve hasta sonuçlarının iyileşeceği düşünülmektedir.

Çalışmamızdaki kısıtlılıklar:

- Çalışma retrospektif olarak elektronik kayıt sisteminden yapıldığından, verilerin doğruluğu ve bütünlüğü kayıtların kalitesine bağlı kalmıştır. Eksik veya hatalı kayıtlar, sonuçların yorumlanmasını kısmen güçleştirebilir.
- Çalışmaya yalnızca diyalize başlamamış evre 3–5 KBH hastaları dahil edilmiştir. Bu nedenle daha erken evre hastalığı olan veya diyalize giren hastalarda anemi yönetimi ile ilgili sonuçlar değerlendirilememiştir. Farklı hekim yaklaşımı ve komorbiditeler, tedavi protokollerinde değişkenliğe neden olmuştur.
- İnflamasyon ve beslenme parametrelerinin kapsamlı değerlendirilememesi, aneminin etyolojisini tam olarak ortaya koymayı güçleştirmiştir.
- HIF-PHİ tedavisi alan hasta sayısı oldukça azdır. Ülkemizde bu ilaçların geri ödeme ve ruhsatlandırma süreçleri henüz sınırlı olduğu için çalışma popülasyonunda kullanım oranı düşük kalmıştır. Bu nedenle HIF-PHİ ajanlarının anemi yönetimindeki potansiyel katkısı hakkında güçlü bir yorum yapmak mümkün olmamıştır.
- Bir yıllık izlem süresi, anemi yönetiminin uzun dönem sonuçları hakkında kısıtlı bilgi sağlamıştır.

7. KAYNAKÇA

1. Kidney Disease: Improving Global Outcomes (KDIGO) Anemia Work Group. KDIGO Clinical Practice Guideline for Anemia in Chronic Kidney Disease. 2012.
2. Edgar V. Lerma, Mark A. Perazella, Mitchell H. Rosner. CURRENT Diagnosis & Treatment: Nephrology & Hypertension. 2nd ed. Edgar V. Lerma - Jeffrey S. Berns - Allen R. Nissenson, editor. McGraw-Hill Education / Medical; 2018. 200–400 p.
3. National Kidney Foundation. K/DOQI clinical practice guidelines for chronic kidney disease: evaluation, classification, and stratification. Am J Kidney Dis. 2002 Feb;39(2 Suppl 1):S1-266.
4. Lankhorst CE, Wish JB. Anemia in renal disease: diagnosis and management. Blood Rev. 2010 Jan;24(1):39–47.
5. Türk Nefroloji Derneği. Kronik Böbrek Hastalığı Anemisinin Eritropoez Uyarıcı Ajanlarla Tedavi İlkeleri. 2023.
6. Hashmi MF, Aeddula NR, Shaikh H, Rout P. Anemia of Chronic Kidney Disease. 2025.
7. Gafter-Gvili A, Schechter A, Rozen-Zvi B. Iron Deficiency Anemia in Chronic Kidney Disease. Acta Haematol. 2019;142(1):44–50.
8. Auerbach M, Adamson JW. How we diagnose and treat iron deficiency anemia. Am J Hematol. 2016 Jan;91(1):31–8.
9. Jacobson HR. Chronic renal failure: pathophysiology. Lancet. 1991 Aug 17;338(8764):419–23.
10. Zadrazil J, Horak P. Pathophysiology of anemia in chronic kidney diseases: A review. Biomed Pap Med Fac Univ Palacky Olomouc Czech Repub. 2015 Jun;159(2):197–202.
11. Portolés J, Martín L, Broseta JJ, Cases A. Anemia in Chronic Kidney Disease: From Pathophysiology and Current Treatments, to Future Agents. Front Med (Lausanne). 2021;8:642296.
12. Stevens PE, Levin A, Kidney Disease: Improving Global Outcomes Chronic Kidney Disease Guideline Development Work Group Members. Evaluation and management of chronic kidney disease: synopsis of the kidney disease: improving global outcomes 2012 clinical practice guideline. Ann Intern Med. 2013 Jun 4;158(11):825–30.
13. T.C. Sağlık Bakanlığı Türkiye Halk Sağlığı Kurumu. Türkiye Böbrek Hastalıkları Önleme ve Kontrol Programı 2014-2017. ankara; 2014.
14. Kidney Disease: Improving Global Outcomes (KDIGO) CKD Work Group. KDIGO 2012 Clinical Practice Guideline for the Evaluation and Management of Chronic Kidney Disease. Kidney Int Suppl (2011). 2013 Jan;3(1):1–150.
15. Cockcroft DW, Gault MH. Prediction of creatinine clearance from serum creatinine. Nephron. 1976;16(1):31–41.
16. Ikizler TA, Burrowes JD, Byham-Gray LD, Campbell KL, Carrero JJ, Chan W, et al. KDOQI Clinical Practice Guideline for Nutrition in CKD: 2020 Update. American Journal of Kidney Diseases. 2020 Sep;76(3):S1–107.
17. T.C. Sağlık Bakanlığı HSGM. Türkiye Böbrek Hastalıkları Önleme ve Kontrol Programı 2018-2023 [Internet]. Ankara ; 2018 [cited 2025 Feb 10]. Available from: https://hsgm.saglik.gov.tr/depo/birimler/kronik-hastaliklar-ve-yasli-sagligi-db/Dokumanlar/Kitaplar/Turkiye_Bobrek_Hastaliklari_Onleme_ve_Kontrol_Programi_2018-2023.pdf

18. Kidney Disease: Improving Global Outcomes (KDIGO) Transplant Work Group. KDIGO clinical practice guideline for the care of kidney transplant recipients. Am J Transplant. 2009 Nov;9 Suppl 3:S1-155.
19. Bello A, Kawar B, El Kossi M, El Nahas M. Epidemiology and Pathophysiology of Chronic Kidney Disease. In: Comprehensive Clinical Nephrology. Elsevier; 2010. p. 907–18.
20. Süleymanlar G, Utaş C, Arinsoy T, Ateş K, Altun B, Altiparmak MR, et al. A population-based survey of Chronic REnal Disease In Turkey--the CREDIT study. Nephrol Dial Transplant. 2011 Jun;26(6):1862–71.
21. Hallan SI, Coresh J, Astor BC, Asberg A, Powe NR, Romundstad S, et al. International comparison of the relationship of chronic kidney disease prevalence and ESRD risk. J Am Soc Nephrol. 2006 Aug;17(8):2275–84.
22. Kovesdy CP. Epidemiology of chronic kidney disease: an update 2022. Kidney Int Suppl (2011). 2022 Apr;12(1):7–11.
23. Johansen KL, Chertow GM, Gilbertson DT, Ishani A, Israni A, Ku E, et al. US Renal Data System 2022 Annual Data Report: Epidemiology of Kidney Disease in the United States. Am J Kidney Dis. 2023 Mar;81(3 Suppl1):A8–11.
24. Nurhan SEYAHİ, Kenan ATEŞ, Gültekin SÜLEYMANLAR. Current Status of Renal Replacement Therapies in Turkey: Turkish Society of Nephrology Registry 2015 Summary Report. Turkish Journal of Nephrology, Dialysis and Transplantation. 2016;25(1):10–6.
25. Nadir I, Topçu S, Gültekin F, Yönem Ö. The Assessment of Etiology in Chronic Renal Failure. CÜTF Dergisi. 2002;24(2):62–4.
26. Ateş K, Seyahi N, Koçyiğit İ. Türkiye'de Nefroloji, Diyaliz ve Transplantasyon - Registry 2021 [Internet]. Ankara; 2022 [cited 2025 Feb 6]. Available from: https://nefroloji.org.tr/uploads/pdf/REGISTRY2022_web.pdf
27. Turner JM, Bauer C, Abramowitz MK, Melamed ML, Hostetter TH. Treatment of chronic kidney disease. Kidney Int. 2012 Feb;81(4):351–62.
28. Turner JM, Bauer C, Abramowitz MK, Melamed ML, Hostetter TH. Treatment of chronic kidney disease. Kidney Int. 2012 Feb;81(4):351–62.
29. National Kidney Foundation. KDOQI Clinical Practice Guideline for Hemodialysis Adequacy: 2015 update. Am J Kidney Dis. 2015 Nov;66(5):884–930.
30. Krediet RT. Peritoneal dialysis: from bench to bedside. Clin Kidney J. 2013 Dec;6(6):568–77.
31. Babitt JL, Eisenga MF, Haase VH, Kshirsagar A V, Levin A, Locatelli F, et al. Controversies in optimal anemia management: conclusions from a Kidney Disease: Improving Global Outcomes (KDIGO) Conference. Kidney Int. 2021 Jun;99(6):1280–95.
32. Fishbane S, Coyne DW. How I treat renal anemia. Blood. 2020 Aug 13;136(7):783–9.
33. Richardson JR, Weinstein MB. Erythropoietic response of dialyzed patients to testosterone administration. Ann Intern Med. 1970 Sep;73(3):403–7.
34. Eschbach JW, Egrie JC, Downing MR, Browne JK, Adamson JW. Correction of the anemia of end-stage renal disease with recombinant human erythropoietin. Results of a combined phase I and II clinical trial. N Engl J Med. 1987 Jan 8;316(2):73–8.
35. Macdougall IC, Lewis NP, Saunders MJ, Cochlin DL, Davies ME, Hutton RD, et al. Long-term cardiorespiratory effects of amelioration of renal anaemia by erythropoietin. Lancet. 1990 Mar 3;335(8688):489–93.

36. Perkins R, Olson S, Hansen J, Lee J, Stiles K, Lebrun C. Impact of an anemia clinic on emergency room visits and hospitalizations in patients with anemia of CKD pre-dialysis. Nephrol Nurs J. 2007;34(2):167–73, 182.
37. Maddux FW, Shetty S, del Aguila MA, Nelson MA, Murray BM. Effect of erythropoiesis-stimulating agents on healthcare utilization, costs, and outcomes in chronic kidney disease. Ann Pharmacother. 2007 Nov;41(11):1761–9.
38. Badura K, Janc J, Wąsik J, Gnitecki S, Skwira S, Młynarska E, et al. Anemia of Chronic Kidney Disease-A Narrative Review of Its Pathophysiology, Diagnosis, and Management. Biomedicines. 2024 May 27;12(6).
39. St Peter WL, Guo H, Kabadi S, Gilbertson DT, Peng Y, Pendergraft T, et al. Prevalence, treatment patterns, and healthcare resource utilization in Medicare and commercially insured non-dialysis-dependent chronic kidney disease patients with and without anemia in the United States. BMC Nephrol. 2018 Mar 15;19(1):67.
40. Wang GL, Jiang BH, Rue EA, Semenza GL. Hypoxia-inducible factor 1 is a basic-helix-loop-helix-PAS heterodimer regulated by cellular O2 tension. Proc Natl Acad Sci U S A. 1995 Jun 6;92(12):5510–4.
41. Bernhardt WM, Wiesener MS, Scigalla P, Chou J, Schmieder RE, Günzler V, et al. Inhibition of prolyl hydroxylases increases erythropoietin production in ESRD. J Am Soc Nephrol. 2010 Dec;21(12):2151–6.
42. Agarwal AK. Practical approach to the diagnosis and treatment of anemia associated with CKD in elderly. J Am Med Dir Assoc. 2006 Nov;7(9 Suppl):S7–12; quiz S17-21.
43. Batchelor EK, Kapitsinou P, Pergola PE, Kovesdy CP, Jalal DI. Iron Deficiency in Chronic Kidney Disease: Updates on Pathophysiology, Diagnosis, and Treatment. J Am Soc Nephrol. 2020 Mar;31(3):456–68.
44. Wish JB. Assessing iron status: beyond serum ferritin and transferrin saturation. Clin J Am Soc Nephrol. 2006 Sep;1 Suppl 1:S4-8.
45. Babitt JL, Huang FW, Xia Y, Sidis Y, Andrews NC, Lin HY. Modulation of bone morphogenetic protein signaling in vivo regulates systemic iron balance. J Clin Invest. 2007 Jul;117(7):1933–9.
46. Lee KH, Ho Y, Tarng DC. Iron Therapy in Chronic Kidney Disease: Days of Future Past. Int J Mol Sci. 2021 Jan 20;22(3).
47. Nakai T, Iwamura Y, Kato K, Hirano I, Matsumoto Y, Tomioka Y, et al. Drugs activating hypoxia-inducible factors correct erythropoiesis and hepcidin levels via renal EPO induction in mice. Blood Adv. 2023 Aug 8;7(15):3793–805.
48. Fishbane S, Spinowitz BS, Wisemandle WA, Martin NE. Randomized Controlled Trial of Subcutaneous Epoetin Alfa-epbx Versus Epoetin Alfa in End-Stage Kidney Disease. Kidney Int Rep. 2019 Sep;4(9):1235–47.
49. Wish JB, Rocha MG, Martin NE, Reyes CRD, Fishbane S, Smith MT, et al. Long-term Safety of Epoetin Alfa-epbx for the Treatment of Anemia in ESKD: Pooled Analyses of Randomized and Open-label Studies. Kidney Med. 2019;1(5):271–80.
50. Panchapakesan U, Sumual S, Pollock C. Nanomedicines in the treatment of anemia in renal disease: focus on CERA (Continuous Erythropoietin Receptor Activator). Int J Nanomedicine. 2007;2(1):33–8.
51. Szczech LA, Barnhart HX, Inrig JK, Reddan DN, Sapp S. Secondary analysis of the CHOIR trial epoetin-α dose and achieved hemoglobin outcomes. Kidney Int. 2008 Sep 2;74(6):791–8.

52. Drüeke TB, Eckardt KU. Role of secondary hyperparathyroidism in erythropoietin resistance of chronic renal failure patients. Nephrol Dial Transplant. 2002;17 Suppl 5:28–31.
53. Abu-Alfa AK, Cruz D, Perazella MA, Mahnensmith RL, Simon D, Bia MJ. ACE inhibitors do not induce recombinant human erythropoietin resistance in hemodialysis patients. Am J Kidney Dis. 2000 Jun;35(6):1076–82.
54. Locatelli F, Nissenson AR, Barrett BJ, Walker RG, Wheeler DC, Eckardt KU, et al. Clinical practice guidelines for anemia in chronic kidney disease: problems and solutions. A position statement from Kidney Disease: Improving Global Outcomes (KDIGO). Kidney Int. 2008 Nov;74(10):1237–40.
55. Hashmi MF, Aeddula NR, Shaikh H, Rout P. Anemia of Chronic Kidney Disease. 2025.
56. Kidney disease: Improving global outcomes (KDIGO) anemia work group. KDIGO clinical practice guideline for anemia in chronic kidney disease. Kidney Int Suppl (2011). 2012 Aug;2(4):279.
57. Artunc F, Risler T. Serum erythropoietin concentrations and responses to anaemia in patients with or without chronic kidney disease. Nephrol Dial Transplant. 2007 Oct;22(10):2900–8.
58. Nakhoul G, Simon JF. Anemia of chronic kidney disease: Treat it, but not too aggressively. Cleve Clin J Med. 2016 Aug;83(8):613–24.
59. Haase VH. Hypoxia-inducible factor-prolyl hydroxylase inhibitors in the treatment of anemia of chronic kidney disease. Kidney Int Suppl (2011). 2021 Apr;11(1):8–25.
60. Chen N, Hao C, Peng X, Lin H, Yin A, Hao L, et al. Roxadustat for Anemia in Patients with Kidney Disease Not Receiving Dialysis. N Engl J Med. 2019 Sep 12;381(11):1001–10.
61. Chen N, Hao C, Liu BC, Lin H, Wang C, Xing C, et al. Roxadustat Treatment for Anemia in Patients Undergoing Long-Term Dialysis. N Engl J Med. 2019 Sep 12;381(11):1011–22.
62. Hasegawa T, Koiwa F, Akizawa T. Anemia in conventional hemodialysis: Finding the optimal treatment balance. Semin Dial. 2018 Nov;31(6):599–606.
63. Chen J, Shou X, Xu Y, Jin L, Zhu C, Ye X, et al. A network meta-analysis of the efficacy of hypoxia-inducible factor prolyl-hydroxylase inhibitors in dialysis chronic kidney disease. Aging. 2023 Mar 27;15(6):2237–74.
64. Hirota K. HIF-α Prolyl Hydroxylase Inhibitors and Their Implications for Biomedicine: A Comprehensive Review. Biomedicines. 2021 Apr 24;9(5).
65. Pergola PE, Devalaraja M, Fishbane S, Chonchol M, Mathur VS, Smith MT, et al. Ziltivekimab for Treatment of Anemia of Inflammation in Patients on Hemodialysis: Results from a Phase 1/2 Multicenter, Randomized, Double-Blind, Placebo-Controlled Trial. Journal of the American Society of Nephrology. 2021 Jan;32(1):211–22.
66. Johansen KL, Cobitz AR, Singh AK, Macdougall IC, Lopes RD, Obrador GT, et al. The ASCEND-NHQ randomized trial found positive effects of daprodustat on hemoglobin and quality of life in patients with non-dialysis chronic kidney disease. Kidney Int. 2023 Jun;103(6):1180–92.
67. Fishbane S, Spinowitz B. Update on Anemia in ESRD and Earlier Stages of CKD: Core Curriculum 2018. Am J Kidney Dis. 2018 Mar;71(3):423–35.
68. Dardim K, Fernandes J, Panes A, Beisel J, Schmidt A, Wolfram J, et al. Incidence, prevalence, and treatment of anemia of non-dialysis-dependent chronic kidney disease: A retrospective database study in France. PLoS One. 2023;18(7):e0287859.

69. Minutolo R, Grandaliano G, Di Rienzo P, Snijder R, Degli Esposti L, Perrone V, et al. Prevalence, incidence, and treatment of anaemia in patients with non-dialysis-dependent chronic kidney disease: findings from a retrospective real-world study in Italy. J Nephrol. 2023 Mar;36(2):347–57.
70. Valderrábano F, Hörl WH, Macdougall IC, Rossert J, Rutkowski B, Wauters JP. PRE-dialysis survey on anaemia management. Nephrol Dial Transplant. 2003 Jan;18(1):89–100.
71. Lamerato L, James G, van Haalen H, Hedman K, Sloand JA, Tang A, et al. Epidemiology and outcomes in patients with anemia of CKD not on dialysis from a large US healthcare system database: a retrospective observational study. BMC Nephrol. 2022 Dec 30;23(1):166.
72. Farrington DK, Sang Y, Grams ME, Ballew SH, Dunning S, Stempniewicz N, et al. Anemia Prevalence, Type, and Associated Risks in a Cohort of 5.0 Million Insured Patients in the United States by Level of Kidney Function. Am J Kidney Dis. 2023 Feb;81(2):201-209.e1.
73. Mohanram A, Zhang Z, Shahinfar S, Keane WF, Brenner BM, Toto RD. Anemia and end-stage renal disease in patients with type 2 diabetes and nephropathy. Kidney Int. 2004 Sep;66(3):1131–8.
74. Lopes MB, Tu C, Zee J, Guedes M, Pisoni RL, Robinson BM, et al. A real-world longitudinal study of anemia management in non-dialysis-dependent chronic kidney disease patients: a multinational analysis of CKDopps. Sci Rep. 2021 Jan 19;11(1):1784.
75. Kuragano T, Okami S, Tanaka-Mizuno S, Uenaka H, Kimura T, Ishida Y, et al. Anemia Treatment, Hemoglobin Variability, and Clinical Events in Patients With Nondialysis-Dependent CKD in Japan. Kidney360. 2023 Sep 1;4(9):e1223–35.
76. Wong MMY, Tu C, Li Y, Perlman RL, Pecoits-Filho R, Lopes AA, et al. Anemia and iron deficiency among chronic kidney disease Stages 3-5ND patients in the Chronic Kidney Disease Outcomes and Practice Patterns Study: often unmeasured, variably treated. Clin Kidney J. 2020 Aug;13(4):613–24.
77. Wittbrodt ET, James G, Kumar S, van Haalen H, Chen H, Sloand JA, et al. Contemporary outcomes of anemia in US patients with chronic kidney disease. Clin Kidney J. 2022 Feb;15(2):244–52.
78. Hsu CY, McCulloch CE, Curhan GC. Epidemiology of anemia associated with chronic renal insufficiency among adults in the United States: results from the Third National Health and Nutrition Examination Survey. J Am Soc Nephrol. 2002 Feb;13(2):504–10.
79. Macdougall IC. Anaemia in CKD—treatment standard. Nephrology Dialysis Transplantation [Internet]. 2024 May 1;39(5):770–7. Available from: https://doi.org/10.1093/ndt/gfad250
80. Locatelli F, Aljama P, Bárány P, Canaud B, Carrera F, Eckardt KU, et al. Revised European best practice guidelines for the management of anaemia in patients with chronic renal failure. Nephrol Dial Transplant. 2004 May;19 Suppl 2:ii1-47.
81. Babitt JL, Lin HY. Mechanisms of anemia in CKD. J Am Soc Nephrol. 2012 Oct;23(10):1631–4.
82. Mishina S, Waratani M, Onozawa S, Okumura H, Ito Y, Yasuda Y. A retrospective database analysis of erythropoiesis-stimulating agent treatment patterns and associated healthcare resource use in patients with non-dialysis-dependent chronic kidney disease-related anaemia in Japan. Nephrology (Carlton). 2023 Aug;28(8):446–55.

83. SECTION I. Anaemia Evaluation. Nephrology Dialysis Transplantation. 2004 May 1;19(suppl_2):ii2–5.