



**T.C
BAŞKENT ÜNİVERSİTESİ
TIP FAKÜLTESİ
İÇ HASTALIKLARI ANABİLİM DALI
NEFROLOJİ BİLİM DALI**

**KRONİK HEMODİYALİZ HASTALARINDA
HEMOGLOBİN DEĞİŞKENLİĞİNİ ETKİLEYEN
KLİNİK VE LABORATUVAR BULGULAR**

NEFROLOJİ UZMANLIK TEZİ

Dr. Mustafa TOPAL

**ANKARA
2009**



**T.C
BAŞKENT ÜNİVERSİTESİ
TIP FAKÜLTESİ
İÇ HASTALIKLARI ANABİLİM DALI
NEFROLOJİ BİLİM DALI**

**KRONİK HEMODİYALİZ HASTALARINDA
HEMOGLOBİN DEĞİŞKENLİĞİNİ ETKİLEYEN
KLİNİK VE LABORATUVAR BULGULAR**

NEFROLOJİ UZMANLIK TEZİ

Dr. Mustafa TOPAL

Tez Danışmanı: Prof. Dr. Siren SEZER

**ANKARA
2009**

TEŐEKKÜR

Nefroloji yan dal eğitimim boyunca bizlere rahat bir çalışma ortamı sağlayan ve bilimin ışığında bize her zaman yeni hedefler çizen Başkent Üniwersitesi Rektörü Prof. Dr. Mehmet Haberal'a, eğitimim boyunca bilgi ve deneyimlerini benden esirgemeyen İç Hastalıkları ABD ve Nefroloji BD BaŐkanı Prof. Dr. Fatma Nurhan Özdemir Acar'a, tezimin her aŐamasında ilgi ve desteği için Prof. Dr. Siren Sezer'e, sıkça bilgisine baŐvurduđum ve benden hiçbir zaman yardımlarını esirgemeyen Doç. Dr. Turan olak'a, Başkent Üniwersitesi Konya Uygulama ve Araştırma Hastanesi Merkez Müdürü Prof. Dr. Abdurrahman Kutlu'ya ve BaŐhekimi Doç. Dr. Bülent Öztürk'e, Dr. Zübeyde Arat ve Dr. Hakan Erdoğan'a teŐekkürlerimi sunarım.

Sonsuz destekleriyle hep yanımda olan eŐim Özgül'e, kızlarım Beste ve Ece'ye teŐekkür ederim.

ÖZET

Anemi, kronik böbrek yetmezliği (KBY) hastalarının başlıca ölüm nedeni olan kardiyovasküler (KV) hastalık gelişim riskini ve mortaliteyi artırmaktadır. Renal aneminin rekombinant insan eritropoietini (EPO) ile tedavisi, hastaların KV hastalık gelişim riskini azaltmaktadır. Anemi kılavuzlarında hedef hemoglobin (Hb) değerleri 11 gr/dl ile 12 gr/dl arası gibi çok dar bir aralık olarak önerilmesi, EPO'nun düzensiz kullanımına ve Hb değerlerinde dalgalanmalara (Hb değişkenliği) neden olmaktadır. Hb değişkenliğini sıkça etkileyen inflamasyonun değerlendirilmesinde çeşitli yöntemler vardır. Malnütrisyonla beraber değerlendirildiğinde, en çok kullanılan yöntemlerden biri de malnütrisyon inflamasyon skorudur (MİS). Ayrıca eritrosit dağılım hacmi (RDW) yakın zamanda yayınlanan bazı çalışmalarda inflamatuvar bir veri gibi değerlendirilmiştir. Son yıllarda bildirilen çalışmalar Hb değişkenliği ile mortalite arasındaki ilişki saptamıştır.

Bu çalışmada Hb değişkenliğini etkileyen klinik ve laboratuvar parametreleri incelemeyi planladık. Bu amaçla kronik hemodiyaliz programında olan 70 KBY hastasının klinik ve laboratuvar sonuçlarını inceledik. Bu olgularda Hb değişkenliği; C reaktif protein (CRP) düzeyleri, beyaz küre sayısı, MİS ve RDW değerleri ile pozitif korelasyon gösterdi (sırasıyla $p=0,000$, $p=0,000$, $p=0,003$, $p=0,035$). Hastaların vücut ağırlığı ve vücut kitle indeksi (VKİ) ile Hb değişkenliği arasında negatif ilişki saptadık (sırasıyla $p=0,023$, $p=0,010$). Ayrıca Hb değişkenlik katsayısı ile bu bulgulara ilaveten, kalça çevresi ve hemodiyaliz yaşı negatif korelasyon göstermiştir (sırasıyla $p=0,016$, $p=0,011$).

Özetleyecek olursak; Hb değişkenliği, inflamatuvar parametreler olan CRP, RDW, beyaz küre sayısı ve MİS ile olumsuz etkilenmektedir. Buna karşın, vücut ağırlığı ve VKİ'nin artması Hb değişkenliğini azaltmaktadır. Dolayısıyla, daha stabil Hb değerleri için, malnütrisyon ve inflamasyon ile mücadele edilmesi ilk hedef olmalıdır.

SUMMARY

Anemia, increases the risk of developing cardiovascular (CV) diseases which is the leading cause of death among chronic renal failure (CRF) patients, and mortality. Treatment of renal anemia by recombinant human erythropoietin (EPO), decreases the risk of CV diseases. Recommendation of target hemoglobin (Hb) in a very tight range as 11 to 12 g/dl by anemia guidelines, results in unsystematic usage of EPO and fluctuations in Hb values (Hb variability). There are several methods to assess inflammation, which frequently influences Hb variability. One of the most used methods is the malnutrition inflammation score (MIS), when taken together with malnutrition. In addition, the red cell distribution width (RDW) is taken as an inflammatory parameter in recently published studies. Studies reported in last several years, established a relationship between Hb variability and mortality.

In this study we planned to examine the clinical and laboratory parameters that affect Hb variability. For this purpose, we studied the clinical and laboratory parameters of 70 CRF patients who were on chronic hemodialysis program. In these cases Hb variability showed positive correlation with C reactive protein (CRP) levels, white blood cell (WBC) count, MIS and RDW values, which is used as an inflammatory parameter in recent years ($p=0,000$, $p=0,000$, $p=0,003$, $p=0,035$ respectively). We established a negative relationship between the Hb variability and, body weight and body mass index (BMI) ($p=0,023$, $p=0,010$ respectively). In addition to these findings, Hb variability coefficient showed a positive correlation with hip circumference and negative correlation with hemodialysis age ($p=0,016$, $p=0,011$ respectively).

In conclusion, Hb variability is seen to be affected negatively by inflammatory parameters as CRP, RDW, white cell count and the MIS. In spite of this, increasing body weight and BMI, decreases the Hb variability. So, it has to be the first aim to fight against malnutrition and inflammation to have more stable Hb levels.

İÇİNDEKİLER	Sayfa
Özet	i
İngilizce Özet (Summary)	ii
İçindekiler Dizini	iii
1. Giriş ve Amaç	1
2. Genel Bilgiler	3
2.1. Kronik Böbrek Yetmezliği Tanımı ve Evreleri	3
2.2. KBY ve Anemi	5
2.3. Renal Anemi Tedavisi	8
2.4. KBY Hastalarında Aneminin Etkileri	10
2.5. Hedef Hemogloblin Değerleri	11
2.6. ESA tedavisi ve SGK	11
2.7. Hemogloblin Değişkenliği	12
2.8. RDW ve İnflamasyon	14
2.9. KBY ve Malnütrisyon-İnflamasyon	16
2.10. Malnütrisyon İnflamasyon Skorlaması	17
3. Materyal ve Metod	19
4. Sonuçlar	23
5. Tartışma	34
6. Kaynaklar	40

1. GİRİŞ ve AMAÇ

Kronik böbrek yetmezliği (KBY) olan hastalarda ölüm hızı artmıştır ve en önde gelen mortalite nedeni kardiyovasküler (KV) hastalıklardır (1). Renal anemi, KBY hastalarında KV hastalık gelişim riskini ve mortaliteyi artırmaktadır (2). Geçmişte renal anemi için çeşitli tedaviler denenmiştir. Ancak rekombinant insan eritropoietinin (EPO) keşfi ve 1980'li yılların sonlarından itibaren yaygın olarak kullanılması ile anemi tedavisi daha etkili hale gelmiştir. EPO tedavisi ile sadece yaşam kalitesinde artış (3) değil; ama aynı zamanda hemodiyaliz hastalarında sıkça görülen ve mortalitenin önemli nedenlerinden (4) olan konjestif kalp yetmezliği (KKY) semptomlarında gerileme, sol ventrikül ejeksiyon fraksiyonunda artma (5), sol ventrikül hipertrofisi (SVH) sıklığında ve hastaneye yatış oranında azalma saptanmıştır (6).

Ulusal Böbrek Vakfı Diyaliz Sonuçlarının Kalite Önceliği [National Kidney Foundation Dialysis Outcomes Quality Initiative (NKF-DOQI)] anemi kılavuzlarında hedef hemoglobin (Hb) değerleri 11 gr/dl ile 12 gr/dl arası gibi çok dar bir aralık olarak belirlenmiştir (7). Dünyadaki birçok sosyal güvenlik kurumu (SGK) gibi ülkemizdeki SGK da bu değerleri gözönüne alarak EPO ödemelerini kabul etmektedir. Hedef Hb değerlerinin dar bir aralıkta olması da EPO kullanımının düzensiz olmasıyla sonuçlanmaktadır. Dolayısıyla EPO kullanımı ve kesilmesiyle Hb değerlerinde dalgalanmalar (Hb değişkenliği) gözlenmektedir (8). Bu da hemodiyaliz hastalarının çok az bir oranının Hb değerlerinin sürekli olarak belirlenen aralıkta kalmasını sağlayabilmektedir (9).

Son yıllarda yayınlanan makalelerde sadece aneminin değil, ama aynı zamanda Hb değişkenliğinin de mortalite üzerine olumsuz etkileri olduğu gösterilmiştir (10, 11, 12).

Hb değişkenliği özellikle EPO kullanan hastalarda sıkça gözlenmiştir (8, 13). Yapılan çalışmalarda Hb değişkenliğinin başlıca inflamasyon/infeksiyon, kanama, kan transfüzyonu ve hastaneye yatış sayısı ile artış gösterdiği saptanmıştır (14, 15, 16).

Eritrosit dağılım genişliği (RDW), hemogram tetkiklerinde otomatik olarak hesaplanan bir hematolojik parametredir. Son yıllarda RDW'nin, inflamasyon ile gl bir ilişkisi olduğu gösterilmiştir (17, 18). Yapılan alışmalarda RDW'nin, CRP ile bağımsız bir ilişkisi olduğu saptanmıştır.

Çalışmamızda, kronik hemodiyaliz programında olan KBY hastalarımızda Hb değişkenliğini etkileyen klinik ve laboratuvar faktörlerin incelenmesi hedeflenmiştir. Bu amaçla hastaların Hb değişkenliği verileri ile inflamatuvar belirteçleri olan RDW, CRP, MİS ve antropometrik ölçümleri değerlendirilmiştir.

2. GENEL BİLGİLER

2.1. Kronik Böbrek Yetmezliği Tanımı ve Evreleri

Kronik böbrek yetmezliği (KBY); çeşitli hastalıklara bağlı olarak gelişen, nefron sayısı ve fonksiyonlarının, ilerleyici ve geri dönüşümsüz azalması ile karakterize bir sendromdur. Glomerüler filtrasyon hızı (GFH) aylar veya yıllar içerisinde giderek azalır ve bu azalma hızı, altta yatan hastalığa göre büyük değişkenlik gösterir. KBY tanımı gereği bu patofizyolojik süreç üç aydan daha uzun sürelidir (19).

KBY nedenlerinin başında diyabetes mellitus (DM) ve hipertansiyon (HT) yer almaktadır. Bunların dışında kronik glomerülo nefritler, nefrolitiasis, kronik piyelonefrit, tübulo-interstisyel hastalıklar, polikistik böbrek hastalığı veya amiloidoz gibi nedenler sıkça görülmektedir.

Altta yatan hastalığa bağlı gelişen renal hasar sonrası, kalan nefronlarda adaptif yapısal ve fonksiyonel değişiklikler oluşmaktadır. Çeşitli vazoaktif molekül ve sitokinlerin etkisiyle nefronlarda kompanzatuvar hipertrofi meydana gelmekte ve bu da, adaptif hiperfiltrasyona yol açmaktadır. Zaman içinde hiperfiltrasyonun etkisiyle kalan nefronlarda skleroz gelişmekte ve dolayısıyla sağlıklı nefron sayısı daha da azalmaktadır.

Kronik böbrek yetmezliği evreleri, aslında birbiri içine girmiş durumdadır. Ancak klinik takip ve tedavinin daha düzenli olması adına Ulusal Böbrek Vakfı Diyaliz Sonuçlarının Kalite Önceliği [National Kidney Foundation Dialysis Outcomes Quality Initiative (NKF-DOQI)] tarafından yapılmış olan evreleme tablo 1'de özetlenmiştir (20).

Tablo 1: KBY'nin Evreleri

Evre	Tanım	GFH (ml/dk/1.73m ²)
1	Normal veya artmış GFH ile birlikte böbrek hasarı	> 90
2	Hafif azalmış GFH ile birlikte böbrek hasarı	60-89
3	Orta derecede azalmış GFH	30-59
4	İleri derecede azalmış GFH	15-29
5	Böbrek yetmezliği (son dönem)	< 15 veya diyaliz

Böbrek sadece itrah işlevi olan bir organ değildir. Bunun yanısıra böbreğin vücut sıvılarının volüm ve bileşiminin ayarlanmasını sağlayan regülatuvar, ve çeşitli hormon ve enzimlerin yapımı ve yıkımı gibi de metabolik fonksiyonları vardır. GFH'nin azalması ile beraber bu işlevlerin de bozulması kaçınılmazdır. Böbreğin önemli bir fonksiyonu olan eritropoietin (EPO) salgılanmasının yetersiz hale gelmesi ile birlikte KBY'nin en sık komplikasyonlarından olan anemi ortaya çıkmaktadır.

2.2. KBY ve Anemi

Anemi KBY'nin çok sık görülen bir komplikasyonudur. Rekombinant insan EPO'in (rEPO) keşfinden önce KBY hastaları sık olarak kan transfüzyonu ihtiyacı duyuyorlardı. Bu da demir (Fe) yüklenmesi, viral hepatit bulaşı ve başarılı böbrek nakli şansını azaltan sensitizasyon gibi olumsuz etkilere yol açıyordu. Bu durum, 1980'lerin sonlarında rEPO keşfiyle değişmiştir. Aneminin düzelmesinin; yorgunluk, halsizlik ve azalmış fizik kapasiteyi gidermesinin ötesinde geniş fizyolojik etkileri olduğu görülmüştür. Bu nedenle KBY'nde aneminin düzeltilmesi önemlidir. Renal anemide tek önemli tedavi EPO değildir, aynı zamanda Fe replasmanı da çok büyük önem taşımaktadır. Burada önemli olan nokta, KBY hastalarının normal bireylere göre değişik hedef Fe parametrelerine ihtiyaç duymasıdır.

Renal anemi, beraberinde lökopeni veya trombositopeni izlenmeyen, tipik olarak normokrom normositer tarzda bir anemidir. Eritrosit ömrü ve daha da önemlisi eritrosit üretim hızı birlikte azalmıştır. Eritrosit üretim hızının normal olması halinde, ömrü azalmış eritrositleri telafi etmek mümkün olmaktadır. Ancak, bu EPO bağımlı kompanzatuvar işlev KBY'nde bozulmuştur. EPO yetersiz yapılmakta ve salınmaktadır. Normal bireylerde EPO düzeyi 10-12 mU/ml olup, anemi geliştiği takdirde bu düzey 100 mU/ml üzerine çıkabilmektedir. KBY hastalarında ise serum EPO düzeyi normalin üzerinde olmasına rağmen, sağlıklı bir kişide olduğu gibi anemiye büyük bir artışla cevap verememektedir. Normal olarak EPO renal kortekste, tübüler epitel hücreler ve peritübüler kapiller ağ civarındaki interstisyel fibroblastlarda üretilmektedir. Buna ilaveten karaciğerde hepatositler ve Ito hücrelerinde de üretilmektedir. Ancak karaciğerdeki EPO üretimi fetal ve erken postnatal dönemde baskındır, dolayısıyla erişkin dönemde meydana gelen renal üretimdeki kaybı telafi edemez.

Anemiye bağlı kan oksijen içeriğinin azalması dışında, çevre oksijeninin azalması veya yüksek rakım da EPO salınımını, oksijen bağımlı gen ekspresyonu yoluyla

uyarmaktadır. Bu uyarının merkezinde, hipoksiyle uyarılan transkripsiyon faktörleri (HIF) olarak adlandırılan bir aile vardır. HIF uyarısı EPO sentezini artırmaktadır. Bu ailenin en önemli iki üyesi HIF-1 ve HIF-2, α ve β olarak iker alt ünitelerden oluşmuştur. HIF -1 α ve HIF-2 α yapımı oksijen bağımsızdır, ancak yıkımları doku oksijenizasyonuna bağlıdır. EPO yapımının düzenlenmesinden HIF-1'den ziyade HIF-2 rol almaktadır.

EPO üretimi, KBY'nde son evrede bile olsa belirgin olarak devam etmektedir. Bu nedenle, KBY ve anemisi olan bir hastada ek olarak meydana gelen hipoksik bir uyarıda EPO üretimi belirgin olarak artmaktadır. Bu nedenle asıl sorun, kronik anemiye azalmış EPO cevabı olarak görünmektedir. EPO, 165 aminoasitten oluşan bir glikoprotein hormondur. EPO, erken eritroid progenitör hücrelerde bulunan EPO reseptörlerine etki ederek eritrosit üretimini uyarmaktadır.

Kesin olarak hangileri olduğu belirlenememekle beraber, üremik toksinlerin eritrosit üretimini baskılaması da renal aneminin diğer bir nedenidir. Üremik toksinler eritrosit yaşam süresini kısaltır ve kemik iliğine toksik etki yaparak eritrosit üretimini baskılar. Tek başına diyaliz renal anemiye kısmen düzeltebilir veya EPO etkinliğini artırır. EPO ihtiyacı hastadan hastaya büyük değişkenlik göstermekte ve ortalama haftalık EPO ihtiyacı, normal bireylere göre hesaplanan miktardan çok daha fazladır. Alternatif bir görüş de, inflamatuvar sitokinlerin salınımıyla gelişen; EPO üretim ve etkinliğinin, aynı zamanda Fe kullanılabilirliğinin de azalması sonucu gelişen kronik hastalık anemisinin de renal anemiyle beraber bulunmasıdır. İnflamatuvar olaylarda karaciğerden salınımı artan hepcidin, Fe metabolizmasında önemli bir rol oynamaktadır. Hecpidin barsaktan Fe emilimini azaltmakla kalmayıp, aynı zamanda Fe'in makrofajlar içerisinde birikmesine yol açmaktadır.

Genel olarak renal fonksiyonun azalması ile beraber anemi derinleşmektedir. Ulusal Sağlık ve Beslenme Araştırmasında (NHANES) genel poulasyonda hesaplanmış GFH erkeklerde 75 ml/dk, kadınlarda ise 45 ml/dk altına inmesiyle beraber hemoglobin (Hb)

değerlerinin düşmeye başladığı saptanmıştır. Hb değerleri 13 g/dl altında saptanan erkeklerde ortalama GFH 60 ml/dk, kadınlarda ise 45 ml/dk olarak hesaplanmıştır (21). Böbrek yetmezliği olduğu bilinen alt grupta, KBY evresinin artmasıyla aneminin derinleştiği gözlenmiştir. Bu durum, genel olarak KBY etyolojisinden bağımsız olmakla beraber, iki önemli istisna vardır. Diyabetik hastalarda, aynı evre böbrek yetmezliği olan diğer olgulara nazaran daha ciddi bir anemiye rastlanır. Tersine, polikistik böbrek hastaları ise daha yüksek Hb değerlerine sahiptir, hatta nadiren polisitemi dahi gelişebilir.

Aneminin tanısında Hb ölçümü, daha stabil olduğu ve standardize edildiği için hematokrite (Htc) tercih edilmektedir. K/DOQI anemi kılavuzlarına göre Hb değerleri erkeklerde 13,5 g/dl ve kadınlarda 12 g/dl'nin altında saptanması anemi olarak kabul edilmektedir (22). Çocuklarda yaşa bağımlı değişiklikler gözönünde bulundurulmalı, ancak erişkinler için böyle bir durum söz konusu değildir. Hb değeriyle beraber aneminin diğer nedenlerine yönelik de araştırma yapmak gereklidir. Bunun için beyaz küre, trombosit, MCV ve MCHC değerlerine de bakılmalıdır. Fe metabolizmasına ait parametreler de mutlaka incelenmelidir. Yine suda eriyen vitaminlerin kaybına bağlı olarak folik asit ve vitamin B12 eksikliğine bağlı anemi görülebilir.

Morbidite ve mortalite üzerindeki olumsuz etkisi nedeniyle renal anemi tanımlamak önemlidir. Aneminin ciddiyeti renal fonksiyon kaybıyla ilişkisiz, hastada Fe eksikliği şüphesi veya lökopeni ve/veya trombositopeni varsa EPO eksikliği dışında bir anemi nedeni araştırılmalıdır. Bazı ilaçların anemiye yol açabilmesinden dolayı, hastaların ilaçları dikkatli bir şekilde gözden geçirilmelidir. Ayrıca hiperparatiroidizm de, kemik iliği fibrozisine yol açarak anemiye katkıda bulunabilir.

2.3. Renal Anemi Tedavisi

1980'li yılların sonlarında rEPO keşfinden sonra epoetin alfa, beta, delta ve omega gibi değişik formülasyonlar geliştirilmiştir. Bu formülasyonlar değişik glikozilasyon yöntemleri ile birbirinden ayrılır. En sık olarak epoetin alfa ve beta kullanılmaktadır. Epoetin alfa ve beta haftada 2 veya 3 kez kullanılmaktadır. Bu ilaçlarla ilgili değişik uygulama yöntemleri denenmiştir. Bunların içinde biyoyararlanımı en düşük olan yöntem intraperitoneal uygulamadır. Epoetin kullanımıyla ilgili ilk çalışmalar intravenöz (iv) yol kullanılarak yapılmıştır. Epoetin'in iv uygulanmasıyla beraber hastalar büyük bir kısmında Hb konsantrasyonları belirgin olarak yükseliş gösteriyordu. Subkutan (sc) uygulamada biyoyararlanım %20-30 kadardır, ancak epoetin'in yarı ömrü uzamaktadır. Bu yüzden sc uygulama daha az sıklıkta enjeksiyon gerektirmekte ve aynı etkiyi göstermesi için iv uygulamaya göre yaklaşık olarak %30 kadar daha az bir epoetin gereksinimi sağlamaktadır. Sc uygulamanın kol, baldır veya göbekten yapılması belirgin bir etki farkı oluşturmamaktadır.

Darbepoetin alfa ikinci kuşak bir eritropoez stimulan ajandır (ESA). Yine glikozilasyon yöntemi önceki ESA'lara göre farklıdır, metabolik olarak daha stabil bir ajandır ve iv uygulamada eliminasyon süresi epoetin alfaya göre 3 kat uzundur. Bu nedenle epoetinden daha az sıklıkta verilebilmektedir. Genellikle kullanım sıklığı haftada veya iki haftada bir uygulama şeklindedir. Epoetin kullanımından farklı olarak, iv veya sc uygulamada bir doz avantajı yoktur.

Etki yöntemi farklı birkaç değişik ESA vardır. Bunlardan sürekli eritropoetin reseptör aktivatörü (CERA), büyük bir polimer zincirin EPO'e bağlanmış şeklidir. Uygulama yöntemi iv veya sc olsun, 130 saat gibi çok uzun bir yarılanma ömrüne sahiptir. Bu nedenle ayda tek doz olarak geliştirilmiştir. Hematide, bir EPO-mimetik peptiddir. Aminoasit dizisi EPO'den tamamen farklı olmakla beraber, fonksiyonel ve biyolojik özellikler EPO'e benzemektedir.

Hematide'in de aylık tek doz olması öngörülmektedir. Bir diğer ESA, HIF stabilizatörleridir. HIF yıkımına yol açan prolil hidrosilaz ve asparagil hidrosilaz enzimlerinin yarışmalı inhibitörleridirler. Bu nedenle endojen EPO üretiminde artış sağlamaktadırlar. Bu ilaçların bir avantajı da oral olarak aktif olmalarıdır.

Amerika Birleşik Devletleri (ABD) ve Avrupa kaynaklı anemi kılavuzlarında ESA tedavisinin, Hb değeri <11 gr/dl olduğunda başlanması önerilmektedir (22, 23). Ancak ülkemizde mevcut Sosyal Güvenlik Kurumunun (SGK) ödeme koşullarını belirleyen Sağlık Uygulama Tebliğinde (SUT) başlangıç tedavisi -Fe parametrelerinin uygun olması halinde- Hb düzeyi <10 gr/dl ise uygulanmaktadır (24). ESA tedavi başlangıç dozu epoetin alfa ve beta için 50-150 IU/kg/hafta, darbepoetin için ise 0,25-0,75 mcg/kg/haftadır. Hastada hedef Hb değerine ulaşıldığında (Hb= 11-12 gr/dl), idame tedavisi uygulanmaktadır. Bu da epoetin için 25-75 IU/kg/hafta ve darbepoetin için ise 0,13-0,35 mcg/kg/haftadır. Hb değeri 12 gr/dl'yi aştığında ise SUT'ne göre tedavi kesilmelidir.

Maksimum dozda ESA kullanılmasına rağmen Hb değeri 11 g/dl altıda kalıyorsa EPO direnci söz konusudur. EPO direncinin en önemli nedenleri Fe eksikliği, infeksiyon veya inflamasyon, yetersiz diyaliz ve eğer hastanın kendisi uyguluyorsa, hasta uyumsuzluğudur. Hiperparatiroidi, vitamin B12 veya folat eksikliği, hemoliz gibi daha nadir nedenler de araştırılmalıdır.

KBY hastaları; azalmış oral alım, iştahsızlık ve kan kayıpları nedeniyle genellikle negatif Fe dengesindedirler. Sağlıklı bireylerde 1 mg olan günlük Fe kaybı, KBY hastalarında 5-6 mg'a varabilmektedir. KBY hastalarında, özellikle inflamasyon varlığında hepcidinin etkisiyle, Fe absorpsiyon kapasitesi sağlıklı bireylere göre azalmıştır. Dolayısıyla özellikle hemodiyaliz tedavisi alan KBY hastalarında oral Fe tedavisi yetersiz kalmakta ve parenteral Fe tedavisi ihtiyacı doğmaktadır. Anemi kılavuzlarında, özellikle hemodiyaliz hastalarında Fe kullanım şekli iv olarak tavsiye edilmektedir (22).

KBY hastalarında Fe eksikliği, mutlak veya fonksiyonel olabilmektedir. Mutlak Fe eksikliği, ferritin değerlerinin 30 mcg/L altına düşmesiyle karakterize toplam vücut Fe depolarının azalması durumudur. Fonksiyonel Fe eksikliğinde ise, Fe depolarının yeterli ve hatta fazla olmasına rağmen, depolardan Fe salınımının azalması gözlenmektedir.

Ferritin, özellikle depo Fe'in göstergesi olarak klinik pratikte sıkça kullanılmaktadır. Ancak inflamatuvar durumlarda ve karaciğer hastalıklarında yükselmektedir. Fe eksikliğinde daha nadir kullanılan parametreler hipokrom kırmızı hücreler ve retikülosit hemoglobin içeriğidir. Transferrin saturasyonu (TSAT), serum Fe'inin toplam Fe bağlama kapasitesine bölünmesiyle elde edilen bir değerdir. TSAT kullanılabilir Fe'i ölçmede daha güvenilir bir yöntemdir, ancak yine de ideal yöntem değildir. Dolayısıyla hiçbir yöntem tek başına Fe eksikliğini dışlayamamaktadır.

ABD ve Avrupa kaynaklı kılavuzlarda, ferritin düzeyi 200-500 mcg/L olarak önerilmekte ve üst sınır olarak da 800 mcg/L belirlenmiştir (2com12). TSAT hedefi ise %20-40 aralığı olarak belirtilmektedir . SUT'ne göre EPO'nun tedavisi başlanabilmesi için serum ferritin düzeyinin >100 mcg/L veya TSAT değeri >%20 olmalıdır.

2.4. KBY Hastalarında Aneminin Etkileri

ESA öncesi KBY hastalarında, halsizlik ve yorgunluk gibi anemiye bağlı semptomlar yaygın olarak gözlenmekteydi. ESA tedavisi sonrası aneminin düzelmeye başlaması ile beraber bu semptomlarda belirgin bir azalma yaşanmıştır. Yapılan çalışmalarda aneminin düzelmeye başlaması ile yaşam kalitesinde ve fiziksel performansta belirgin bir artış saptanmıştır (3, 25).

KBY hastalarında kardiyovasküler (KV) hastalıkların görülme sıklığı, normal popülasyona göre artmıştır ve başlıca mortalite nedeni KV hastalıklardır (1, 26). KBY hastalarında sol ventrikül hipertrofisi (SVH) ve konjestif kalp yetmezliği (KKY) mortalite için önemli ve bağımsız risk faktörleridir (4, 27, 28, 29). Yapılan değişik çalışmalarda anemi,

SVH ve KKY için bağımsız risk faktörü olarak göze çarpmıştır (30, 31, 32, 33). Bu çalışmaların ışığında yapılan araştırmalarda aneminin düzeltilmesi ile hem KV hastalıklar, hem de mortalite üzerinde olumlu sonuçlar saptanmıştır (6, 34, 35). Bazı çalışmalarda aneminin düzeltilmesi ile hastaneye yatış sayısı ve süresinde belirgin bir azalma gözlenmiştir (3, 36).

2.5. Hedef Hemoglobin Değerleri

Aneminin kısmi de olsa düzeltilmesi ile elde olunan yarar, Hb hedefinin ne olması gerektiği konusunda çok sayıda çalışmanın yayınlanmasını sağlamıştır. Birçok çalışmada Hb'in normal seviyeye getirilmesi ile çeşitli olumlu etkiler gösterilmiştir (3, 6, 36). Ancak sonrasında yayınlanan bir çalışmada Hb düzeylerinin normale getirilmesinin ilave yarar sağlamadığı, aksine zararlı olabileceği gösterilmiştir (37). Bu çalışmalar ışığında tam bir konsensus olmamakla birlikte NKF, yayınladığı NKF-KDOQI anemi kılavuzlarında hedef hemoglobin değerini 11-12 g/dl olarak önermiştir (22). Avrupa kılavuzlarında da hedef hemoglobin değerleri aynı düzeyler olarak önerilmektedir (38). Ne var ki çok az sayıda hasta hedef hemoglobin aralığında kalıcı olabilmektedir.

2.6. ESA Tedavisi ve Sosyal Güvenlik Kurumları (SGK)

Yayınlanan kılavuzlarda Hb hedef değerinin 11-12 g/dl olarak belirlenmesi, SGK'nın da geri ödeme tablolarında birtakım değişikliklere de yol açmıştır. Dünyanın çoğu ülkesinde olduğu gibi Türkiye'de de SGK, kılavuzlarda yer alan hedef değerlere göre ödeme yapmaktadır. Bunun sonucu olarak Hb hedef değerinin, yani 12 g/dl'nin aşılması halinde ESA ödemesi yapılmamakta ve ertesi ay Hb değerinin tekrar düşmesi halinde tekrar ESA kullanımı söz konusu olmaktadır. Bu arada gelişen Hb düşüşleri de Hb değişkenliğini önemli ölçüde artırmaktadır.

2.7. Hemoglobin Değişkenliği

Zaman içerisinde, son dönem böbrek yetmezliği hastalarında Hb değerleri sıklıkla dalgalanmalar (Hb değişkenliği) göstermektedir (13, 39). Hb değişkenliği, çoklu Hb ölçümlerinin biribiri arasındaki farklılık olarak tanımlanmaktadır. Hb değişkenliği hesaplanması için değişik yöntemler kullanılmıştır. En sık kullanılan yöntemlerden biri West ve arkadaşlarının önerdiği ve 'yörünge' (trajectory) olarak isimlendirdiği yöntemdir (40). Burada, toplam Hb değişkenliğinin, takip yapılan ay sayısının bir eksiğine bölünmesiyle elde edilen değer, g/dl/ay olarak ifade edilmektedir. Hb değerinin aylık standart sapması, ölçüm yapılan aylarda toplam kaç ay hedef değer altında kaldığı, takip edilen aylar içindeki en geniş Hb aralığı, standart sapmanın ortalama Hb değerine bölünmesi (Hb değişkenlik katsayısı) gibi bazı değişik yöntemler de Hb değişkenliğini belirlemek amacıyla kullanılmıştır (14).

Anemi, kalpte birtakım yapısal ve fonksiyonel değişikliklere neden olmaktadır. Bunun sonucunda sol ventrikül hipertrofisi ve dilatasyonu meydana gelmektedir (41, 42). Hb değişkenliği yüksek olan hastalar da sıkça anemik yaşadığından dolayı kardiyovasküler risk altında olabilirler.

Hb değişkenliği konusu son yıllarda araştırmacıların ilgisini çekmiştir. Minutolo ve ark.'nın 137 diyalize girmeyen kronik böbrek hastalığı olan olgu üzerinde yaptığı çalışmada, Hb değişkenliğinin, renal yaşam üzerine olumsuz etki yaptığı saptanmıştır (43).

Boudville ve ark.'nın 6165 hasta üzerinde yaptığı çok merkezli çalışmada, diyalize girmeyen kronik böbrek hastalığı bulunan hastalarda Hb değişkenliği incelenmiştir (44). Bu çalışmada Hb değişkenliğini etkileyen en önemli faktör olarak ESA kullanımı görülmüştür. Hb değişkenliği yüksek olan hastaların mortalitesi belirgin olarak daha yüksek saptanmıştır.

Ishani ve ark.'nın 54328 diyaliz hastasının incelendiği çalışmada, hedef Hb değerinin altında kalınan aylar hesaplanmıştır. Sonuçta, hedef değerinin altında kalınan ay sayısı ile hastaneye yatış ve mortalite arasında pozitif bir ilişki belirlenmiştir (45).

Yang ve arkadaşlarının 34963 hemodiyaliz hastası üzerinde yaptığı araştırmada, artmış Hb değışkenliği mortalite için bağımsız bir risk faktörü olarak saptanmıştır. Hb düzeylerinin standart sapmasındaki her 1 gr/dl'lik artış, mortalite üzerinde de %33'lük bir artışı göstermiştir (10).

Bu çalışmanın Brunelli ve arkadaşları tarafından daha sonra yayınlanan ayağında ise, Hb değışkenliğinin daha önce belirtilenden daha yüksek bir mortaliteye sahip olduğu gözlenmiştir. Bu çalışmada, Hb değışkenliğinin her 1 gr/dl artışının %93 mortalite artışına neden olduğu hesaplanmıştır (12).

Gilbertson ve arkadaşlarının 159720 ESA kullanan HD hastasını incelediği retrospektif çalışmada, hedef Hb düzeyi altında kalınan ay sayısı ile ölüm riski arasında kuvvetli bir ilişki saptanmıştır (11).

Bu yayınlara karşılık, yine Brunelli ve arkadaşlarının yayınladığı ve 6644 HD hastasını kapsayan retrospektif çalışmada, Hb değışkenliği ile mortalite arasında belirgin bir ilişki izlenmemiştir (46).

Hb değışkenliği, özellikle kanama ve kan transfüzyonuyla ilişkili bulunmuştur (14). Bunun dışında inflamasyon, Fe deposunun yetersizliği, vitamin B12 ve folat eksikliği, hiper/hipoparatiroidizm ve angiotensin dönüştürücü enzim inhibitörlerinin kullanımı, Hb değışkenliği ile ilişkili bulunmuştur.

De Francisco ve ark.'nın 5592 HD hastası üzerinde yaptığı çok merkezli çalışmada Hb değışkenliğini etkileyen faktörler araştırılmıştır (16). Bu çalışmada Hb değışkenliği; infeksiyon/inflamasyon, kan transfüzyonu ve özellikle kardiyovasküler nedenlerden dolayı hastaneye yatış ile ilişkili bulunmuştur.

Ebben ve ark.'nın 152846 HD hastasını 6 ay gözlemediği çalışmada da Hb değışkenliği infeksiyon ve hastaneye yatış süresi ile ilişkili saptanmıştır (39).

2.8. Eritrosit Dağılım Genişliği (RDW) ve İnflamasyon

RDW, rutin hemogram tetkiklerinde otomatik olarak bakılan bir hematolojik parametredir. RDW eritrositlerin boyutları arasındaki değişkenliği verir, yani eritrosit boyutlarının heterojen yapısını gösterir. Eritrosit hacminin standart sapmasının, ortalama eritrosit hacmine bölünüp 100 ile çarpılması sonucu elde edilen bir orandır. Anemi sebebinin değerlendirilmesinde kullanılmaktadır.

Genellikle RDW'nin %14'ün üzerine çıkması yükseklik olarak tanımlanmaktadır (47). Yükselmiş RDW değeri, eritrositler arasındaki boyut farkının arttığını göstermektedir (anizositoz). RDW yüksekliği özellikle MCV düşüklüğü ile birlikte değerlendirildiğinde, Fe eksikliğini göstermektedir. Vitamin B12 ve folat eksikliğinde de RDW yükselmektedir. Bunun dışında; immatür hücrelerin kan dolaşımına katılmasına neden olan ciddi kan kayıpları, orak hücreli anemi gibi anormal Hb bulunması, hemoliz veya hemolitik anemi de RDW değerinde artışa neden olmaktadır.

Son yıllarda RDW ile ilgili çeşitli çalışmalar yayınlanmıştır. Bunlar, RDW'nin çeşitli hastalıklarda bir takip veya öngörü parametresi olarak kullanılması ile alakalı çalışmalardır. Rastgele seçilen ve içerisinde 912 diyaliz ihtiyacı olmayan kronik böbrek hastası da olan 8585 erişkin hasta üzerinde yapılan bir çalışmada, RDW ile böbrek fonksiyon testleri arasında anlamlı bir ilişki saptanmıştır (48). Bu popülasyonda GFH azalması veya serum kreatinin düzeyi artması ile RDW düzeylerinde yükselme tespit edilmiştir. Bu çalışmada kronik böbrek hastalığının varlığı; yaş, cinsiyet, MCV ve Hb düzeyi ile bağımsız şekilde RDW yüksekliğinin güçlü bir göstergesi olarak saptanmıştır.

Rastgele seçilen 3845 hasta üzerinde yapılan bir çalışmada ise RDW, inflamatuvar belirteçler ile kuvvetli ve bağımsız şekilde ilişkili bulunmuştur (17). Lippi ve ark, yaptıkları bu çalışmada RDW'nin, CRP ve eritrosit sedimentasyon hızı (ESH) ile; yaş, cinsiyet, MCV,

Hb ve ferritin değerlerinden bağımsız şekilde gl pozitif bir ilişkisinin olduğunu saptamıştır.

Frhecz ve ark. 195 KKY hastası üzerinde yaptıkları çalışmada da benzer şekilde RDW'yi inflamasyonla ilişkili bulmuşlardır (18). Buna ilaveten bu çalışmada RDW, malnütrisyon ve renal fonksiyonlarla da ilişkili saptanmıştır.

Tonelli ve ark tarafından yapılan çalışmada ise yüksek RDW değerleri ile; KKY, kardiyovasküler olaylar ve tüm nedenlerden ölüm arasında gl ve bağımsız bir ilişki bulunmuştur (49). 4159 hasta üzerinde yapılan bu çalışmada, inflamasyonun bozulmuş eritrosit matrasyonuna yol açacağı ve RDW'nin de bu nedenle yükselebileceği düşünülmüştür.

2679 hasta üzerinde yapılan başka bir çalışmada RDW'nin KKY hastalarında morbidite ve mortalitenin bağımsız ve çok gl bir göstergesi olduğu saptanmıştır (50). Yine yukarıda belirtilen çalışmada olduğu gibi RDW'nin yükselmesinin, inflamatuvar sitokinlerin yol açtığı eritrosit matürasyon defekti sonucu olabileceği ifade edilmiştir.

Benzer sonuçlar avuşoğlu ve ark.'nın 389 koroner anjiyografi uygulanan hasta üzerinde yaptığı çalışmada da bulunmuştur (51). Burada da RDW'nin kardiyovasküler mortalite ile bağımsız olarak ilişkili olduğu saptanmıştır.

Ani ve Ovbiagele'nin 18149 hasta üzerindeki araştırmasında ise, RDW'nin inme gelişimi riskini arttırdığı gözlenmiştir (52). Bununla birlikte, inme geçirmiş olan hastalarda RDW, kardiyovasküler ve tüm nedenlerle ölümle de ilişkili saptanmıştır. Bozulmuş eritrosit matürasyonu ile ilgili benzer yorumlar getirilmiştir.

2.9. KBY ve Malnütrisyon- İnflamasyon

KBY’nde beslenme bozukluğuna sıkça rastlanmaktadır ve en önemli sorunlarından biridir (53, 54) . Yapılan çalışmalarda KBY hastalarında %10-70 oranında malnütrisyon saptanmıştır (55, 56). Malnütrisyonun en önemli nedenlerinden biri yetersiz protein ve kalori alımıdır. Üremiye bağlı gelişen iştahsızlık bunun önemli nedenlerindedir. Azalmış tat ve koku duyuları, otonomik gastroparezi, kullanılan ilaçlar, sosyoekonomik koşullar ve yetersiz diyaliz iştahın azalmasında rol oynayan başlıca faktörlerdir. Diyaliz öncesi evrede bile iştahsızlık belirgindir. O kadar ki, MDRD çalışmasında kalori ve protein alımı GFR ile ters orantılı olarak saptanmıştır (57). Artmış serum leptin düzeyi de, üremiye bağlı iştahsızlıkta rol oynamaktadır (58).

Malnütrisyonunda diğer bir neden de artmış kayıplardır. Tedavi esnasında protein kaybı olmaktadır. Hemodiyalizde her seansta 8-12 gr, periton diyalizinde ise günlük 5-10 gr kadar protein kaybı gelişmektedir. Periton diyalizindeki kayıplar, periton membranının transport özelliklerine ve peritonit durumuna göre çok daha fazla olabilmektedir.

Malnütrisyon, KBY hastalarında önemli bir morbidite nedenidir. İkizler ve ark.’nın 73 HD hastası üzerinde yaptığı çalışmada, yine malnütrisyon ve inflamasyonun birlikteliği göze çarpmıştır (59). Bununla beraber malnütrisyon ve inflamasyon, hastaneye yatış sayısı ile bağımsız olarak ilişkili bulunmuştur.

KBY hastalarında inflamasyon ile nütrisyon arasında yaygın bir ilişki vardır (54). Owen ve Lowrie’nin yayınladığı çalışmada serum albumin düzeyi ile CRP düzeyleri bağımsız olarak ters bir ilişki göstermiştir (60). Ayrıca bu çalışmada serum Hb düzeyleri; serum albumin düzeyleri ile pozitif ve CRP düzeyleri ile negatif korelasyon göstermiştir.

109 prediyaliz kronik böbrek hastalığı olgusuyla yapılan çalışmada da benzer bir sonuç saptanmıştır (54). Bu çalışmada aynı zamanda; malnütrisyon ve inflamasyonun, ateroskleroz gelişimini de arttırdığı bildirilmiştir. Choi ve ark.’nın 105 diyaliz hastası üzerinde

yaptığı araştırmada da benzer şekilde bir sonuç elde edilmiştir (61). Bu çalışmada malnütrisyon ve inflamasyonun, endotel disfonksiyonuna yol açtığı saptanmıştır.

Son yıllarda yapılan çalışmalarda malnütrisyon ve inflamasyonun, mortalite riskini arttırdığı gözlenmiştir. 15511 hasta üzerinde yapılan bir çalışmada, serum albumin düzeyinin düşüklüğü; hastanede yatış süresi, tekrar hastaneye başvuru sayısı ve ölüm arasında pozitif bir korelasyon saptanmıştır (62). Lowrie ve Lew'un 12000 HD hastasıyla yaptığı çalışmada da, özellikle serum albumin düzeyinin 4 g/dl'nin altına düştüğünde ölüm riskinde artış saptanmıştır (63). Başka bir çalışmada, serum albumin değerleri, mortalite ile bağımsız olarak ilişkili bulunmuştur (60).

İnflamasyonun da KBY hastalarında benzer etkileri vardır. Zimmermann ve ark. tarafından 280 HD hastasıyla yapılan çalışmada, CRP düzeyleri ile kardiyovasküler mortalite arasında pozitif bir ilişki saptanmıştır (64). Yakın tarihli yapılan başka bir çalışmada da CRP ile mortalite arasında benzer bir ilişki bulunmuştur (65).

Bu bulgular ışığında malnütrisyon ve inflamasyonun önemi yaygın olarak kabul görmüş, ancak klinik pratikteki en büyük sorunlarımızdan biri olmaya halen devam etmektedir.

2.10. Malnütrisyon İnflamasyon Skorlaması

Malnütrisyon ve inflamasyonun sıklıkla beraber bulunması, bu iki verinin birden değerlendirilmesi için çeşitli yöntemler geliştirilmesine neden olmuştur. Bu yöntemlerden biri de malnütrisyon inflamasyon skorlamasıdır. Bu skorlama 4 ana veriden oluşmaktadır. Bunlar; hastaya bağımlı medikal hikaye, fizik muayene, vücut kitle indeksi ve serum albumin düzeyi ve total demir bağlama kapasitesinden oluşmaktadır.

Kalantar-Zadeh ve ark., HD hastalarında malnütrisyon-inflamasyonun araştırılmasında malnütrisyon inflamasyon skorunun (MİS) uygulanmasını etkinliğini çalışmışlardır (66). Bu çalışmanın sonucunda MİS, malnütrisyon ve inflamasyonun değerlendirilmesinde etkin ve

güvenilir bulunmuştur, ve ayrıca CRP gibi inflamatuvar verilere ihtiyacı azaltabileceğini belirtilmiştir.

Başka bir çalışmada da MİS, subjektif global değerlendirme (SGA) ve diyaliz malnütrasyon skoru (DMS) ile karşılaştırılmıştır (67). 88 hasta üzerinde yapılan bu çalışmada MİS'nin, SGA ve DMS'ye üstün olabileceği bildirilmiştir. Yine aynı çalışmada MİS'nin hemodiyaliz hastalarında morbidite ve mortalite ile korele olduğu bildirilmiştir.

Afşar ve ark'nın yayınladığı çalışmada MİS'nin PD hastalarındaki etkinliği çalışılmıştır (68). Sonuçta MİS'nin nütrisyonel durum ve inflamatuvar süreç ile belirgin derecede korele olduğu gösterilmiştir.

3. MATERYAL ve METOD

Bu çalışma 2009 yılında Başkent Üniversitesi Konya Uygulama ve Araştırma Hastanesi Hemodiyaliz Ünitesi'nde kronik HD programında olan hastalarla yapıldı.

Bu çalışmaya en az 3 aydır HD programında olan toplam 70 hasta dahil edildi. Malignitesi olanlar, gastrointestinal sistem kanaması gibi belirgin kanaması olan hastalar, kan transfüzyonu yapılan hastalar, bu süre içerisinde majör operasyonlar geçiren hastalar, kronik inflamatuvar hastalığı olanlar ve immünsupresif ilaç tedavisi alan hastalar çalışmaya dahil edilmedi. Hastalar haftada üç gün dört-beş saat süreyle polisulfon hemodiyalizör ve bikarbonat tamponlu diyaliz solüsyonu ile HD'e alınıyordu. HD süresince hastaların kan akımı 300-350 ml/dk olarak tutuldu ve Kt/V değeri en az 1,4 olması planlandı.

İhtiyacı olan hastalara, K/DOQI kılavuzlarına uygun şekilde Fe tedavisi verilmesi planlandı. Hastaların ferritin düzeyi 200 ng/ml'nin ve transferrin satürasyonu %20'nin üzerinde tutulmaya çalışılarak iv Fe tedavisi verildi.

Yine hastalara K/DOQI kılavuzlarında belirtilen hedef Hb değerleri amaçlanarak epoetin alfa tedavisi sc olarak verildi. Hastaların Hb değerleri 10 g/dl'nin altına düştüğünde ilk ESA tedavisi başlandı, 12 g/dl'yi geçtiği zaman kesildi.

Hastaların rutin fizik muayeneleri yapıldı. Hastalara ait boy, ağırlık ve hesaplanan vücut kitle indeksleri kaydedildi.

Hastaların son altı ayda rutin olarak alınan HD giriş ve çıkış değerleri incelendi. Hastaların biyokimyasal değerleri Abbott Aeroset cihazı ile çalışıldı. Hematolojik parametrelerin değerlendirilmesinde ise Celldyn 3700 kullanıldı. Ferritin değerleri Abbott Architect i2000 cihazı ile, iPTH değerleri ise Siemens Immulite 2000 cihazı ile çalışıldı.

Son altı ay Hb değerleri toplanarak altıya bölündü ve altı aylık ortalama Hb değeri saptandı. Son altı ayda elde edilen ortalama Hb değerleri 11 gr/dl ve üzeri olanlar yüksek, 11 gr/dl altı olanlarsa düşük olarak ayrıca gruplandırıldı. Son altı ayda bakılan Hb değerleri

sıralandı ve her ay ile bir sonraki ay Hb değerlerinin farkları (artı veya eksi bakılmaksızın) toplandı. Elde edilen değer, aylık değişkenliği gösterecek şekilde beşe bölünerek Hb değişkenliği elde edildi. Hastaların son altı ayda bakılan hemoglobin düzeylerinden en üst ve en alt değerlerin arasındaki fark alınarak son altı aylık maksimum hemoglobin değişkenliği saptandı. Son altı ayda hedef Hb değerinden (11 gr/dl) düşük olan ay sayısı hesaplandı. Ayrıca hastaların Hb değişkenliği değerlerinin, ortalama hemoglobin değerine bölünmesi ile elde edilen değer 100 ile çarpılarak hemoglobin değişkenlik katsayısı elde edildi . Son olarak; ortalama Hb düzeyi 11 g/dl üzerinde olan hastalar, bütün hastaların Hb değişkenlik ortalaması alınarak iki grup oluşturuldu.

Hastaların son 6 ayda kullandığı toplam epoetin alfa dozu hesaplandı ve kaydedildi. Toplam hesaplanan doz hastanın vücut ağırlığına bölünerek son 6 ayda kilogram başına kullandığı epoetin alfa dozu hesaplandı ve IU/kg olarak kaydedildi.

Hastaların alınan giriş değerlerinden serum kalsiyum (Ca), fosfor (P), intakt paratiroid hormon (iPTH), albumin (sAlb), ferritin, transferrin saturasyonu (TSAT), ürik asit, total kolesterol (tK), ldl kolesterol (ldl-K), hdl kolesterol (hdl-K), trigliserid (Tg) değerleri incelendi.

Hastaların son altı ayda alınan CRP düzeyleri incelendi ve ortalaması alındı. Ayrıca tam kan sayımında rutin olarak bakılan RDW değerlerinin ortalamaları alındı.

Hastaların son 6 ayda hastaneye yatıp yatmadığı araştırıldı ve kaydedildi.

Ayrıca hastalara malnütrisyon inflamasyon skorlaması (MİS) uygulandı (tablo 2). Bu skorlamada hastaların yanıtlayacağı sorular HD esnasında, herhangi bir HD komplikasyonu gerçekleşmediği sırada yapılmıştır.

Çalışmamızın istatistiksel analizi SPSS 13.0 for Windows ile yapıldı. Hastaların dağılımı Kolmogorow-Smirnov testi ile incelendi. Homojen dağılım gösteren veriler için Independent Simple T testi ve korelasyon için Pearson Korelasyon testi uygulandı. Homojen dağılım göstermeyen verilerde Mann-Whitney U testi ve korelasyonu için Spearman Korelasyon testi uygulandı. Karşılaştırma sonrası bulunan $p < 0,05$ değeri, istatistiksel açıdan anlamlı olarak değerlendirildi.

Tablo 2: Malnütrisyon İnflamasyon Skorlaması

MALNÜTRİSYON İNFLAMASYON SKORU			
(A) Hasta bağımlı medikal hikaye:			
1- Diyaliz sonu kuru ağırlıktaki değişim (son 3-6 aydaki toplam değişim):			
0	1	2	3
Kuru ağırlıkta azalma yok ya da <0,5 kg azalma	Minör kilo kaybı 0,5- 1 kg azalma	1 kg'dan fazla ama <%5 kilo kaybı	>%5 kilo kaybı
2- Gıda tüketimi:			
0	1	2	3
İştah iyi ve gıda alımında bozulma yok	Katı gıda tüketiminde hafif azalma	Sadece sıvı gıda tüketimi	Yetersiz sıvı gıda tüketimi
3- Gastrointestinal belirtiler:			
0	1	2	3
İyi iştah ile beraber belirti yok	Hafif belirtiler, azalmış iştah veya ara sıra bulantı	Orta derecede belirtiler veya ara sıra kusma	Sıkça ishal veya kusma veya iştahsızlık
4- Fonksiyonel kapasite (beslenmeyle ilgili fonksiyon kaybı):			
0	1	2	3
Normal veya artmış kapasite, kendini iyi hissetme	Ara sıra bazal işlevlerde zorlanma, ya da sıkça yorgunluk hissi	Bağımsız aktivitede (tuvalete gitmek gibi) zorlanma	Yatak/koltuk bağımlı, çok az veya hiç aktivite yapamama
5- Diyaliz süresini (yıl) kapsayan komorbidite:			
0	1	2	3
1 yıldan az süredir diyaliz, bunun dışında sağlıklı	1-4 yıldır diyaliz, ya da hafif komorbidite (MKD* hariç)	>4 yıldır diyaliz ya da orta derecede komorbidite (bir MKD* dahil)	ciddi veya çoklu komorbidite (2 veya daha fazla MKD*)
(B) Fizik Muayene (SGA kriterlerine göre):			
6- Azalmış yağ deposu ya da subkutan yağ kaybı (göz altları, triceps, biceps, göğüs):			
Normal (değişim yok)	Hafif	Orta	Ciddi
7- Kas kaybı bulguları (şakak, klavikula, skapula, kostalar, quadriceps, diz, interosseöz):			
0	1	2	3
Normal (değişim yok)	Hafif	Orta	Ciddi
(C) Vücut kitle indeksi:			
8- Vücut kitle indeksi; VKİ= ağırlık (kg)/boy² (m)			
0	1	2	3
VKİ ≥ 20 kg/m ²	VKİ; 18-19,99 kg/m ²	VKİ; 16-18,99 kg/m ²	VKİ <16 kg/m ²
(D) Laboratuvar Parametreleri:			
9- Serum albumin (sAlb):			
0	1	2	3
sAlb ≥ 4g/dl	sAlb; 3,5-3,9 g/dl	sAlb; 3,0-3,4 g/dl	sAlb < 3 g/dl
10- Serum total demir bağlama kapasitesi (TDBK):			
0	1	2	3
TDBK ≥ 250 mg/dl	TDBK; 200-249 mg/dl	TDBK; 150-199 mg/dl	TDBK; <150 mg/dl
Toplam Skor = Yukarıdaki 10 verinin toplamı (0-30):			

*MKD (Majör Komorbid Durumlar); klas III/IV KKY, ilerlemiş AIDS, ciddi KAH, orta-ileri KOAH, majör nörolojik sekel ve metastatik malignite ve/veya kemoterapi almakta olan hastaları kapsamaktadır.

4. SONUÇLAR

Çalışmamıza KBY nedeniyle hemodiyaliz programında olan 70 hasta dahil edildi. Bu hastaların 38'i erkek (%54), geri kalan 32'si bayan (%46) hastalardan oluşuyordu. Yaş ortalaması $57,57 \pm 16,30$ idi. Bu hastaların 30'u DM hastası idi. Hastaların hemodiyalize başlama süreleri ise $46,04 \pm 31,33$ ay idi. Hastaların tanımlayıcı bazı özellikleri tablo 3'te verilmiştir.

Tablo 3: Hastaların bazı tanımlayıcı özellikleri ve biyokimyasal değerleri.

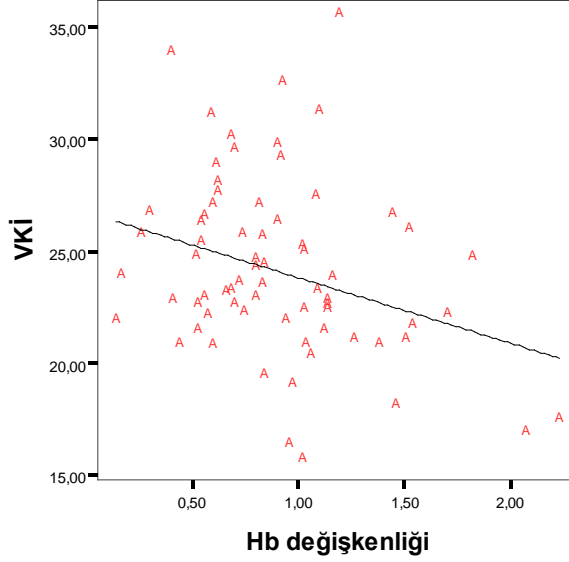
Değişken	Hasta ortalamaları
Yaş (yıl)	$57,57 \pm 16,30$
Hemodiyalize giriş süresi (ay)	$46,04 \pm 31,33$
Vücut ağırlığı (kg)	$61,51 \pm 11,06$
VKİ (kg/m ²)	$24,10 \pm 3,98$
Hb ortalaması (g/dl)	$10,85 \pm 1,30$
TSİ (%)	$32,19 \pm 16,13$
Ferritin (ng/ml)	$510,17 \pm 247,70$
Diyabetik hastalarda HbA1c (%)	$7,29 \pm 1,39$
sAlb (g/dl)	$4,06 \pm 0,43$
LDL-K (mg/dl)	$113,77 \pm 64,39$
HDL-K (mg/dl)	$38,77 \pm 10,40$
Trigliserid (mg/dl)	$149,10 \pm 81,24$
Bel çevresi (cm)	$95,43 \pm 11,33$
Kalça çevresi (cm)	$103,03 \pm 10,63$
Kg başına toplam kullanılan epoetin (IU/kg)	$519,12 \pm 254,39$

Hastaların bazı Hb değişkenlik ve inflamasyon verileri tablo 4'te verilmiştir.

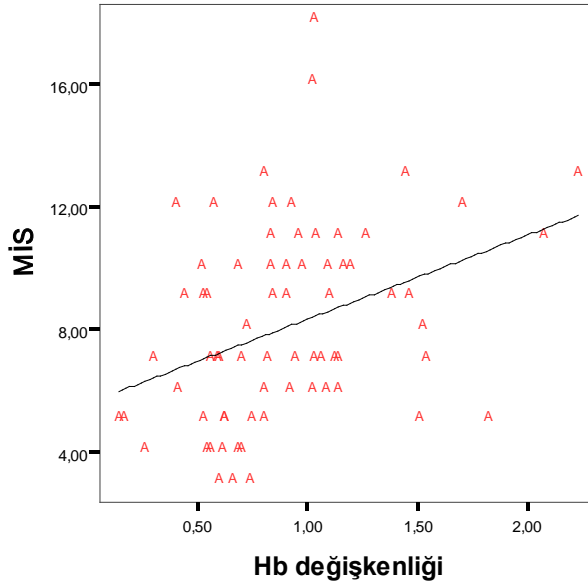
Tablo 4: Hastaların Hb değişkenliği ile inflamatuvar verileri ortalamaları.

Değişken	Hasta ortalamaları
Ortalama RDW (%)	16,50± 1,44
Ortalama CRP (mg/L)	23,28± 25,87
Beyaz küre (K/ μ L)	8,17± 2,01
MİS (puan)	8,07± 3,19
Hb değişkenliği (g/dl/ay)	0,90± 0,41
Hb değişkenlik katsayısı (%)	8,37± 3,96
Hedef Hb altında kalınan ay (ay)	3,24± 3,09
Maksimum Hb değişkenliği (g/dl)	2,24± 1,13

Çalışmamızda Hb değişkenliği ile MİS, RDW, CRP ve beyaz küre sayısı arasında pozitif bir korelasyon saptadık (sırasıyla $p=0,003$ $r=0,356$, $p=0,035$ $r=0,252$, $p<0,001$ $r=0,501$, $p<0,001$ $r=0,568$). Vücut ağırlığı ve VKİ ile Hb değişkenliği arasında ise negatif korelasyon elde ettik (sırasıyla $p=0,023$ $r=-0,271$, $p=0,010$ $r=-0,305$) (şekil 1 ve 2).

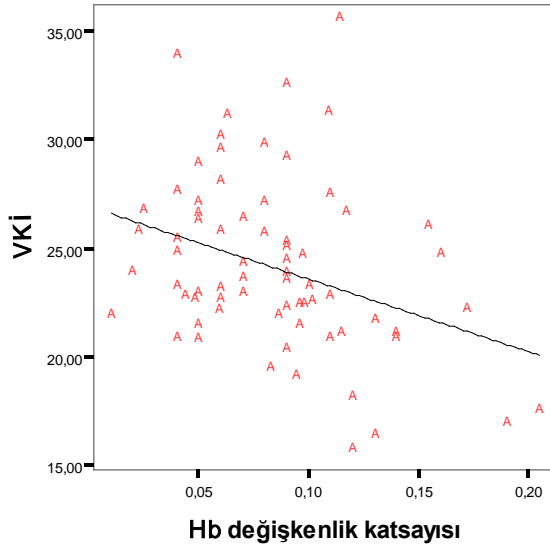


Şekil 1: Hb değişkenliği ile VKİ ilişkisi.

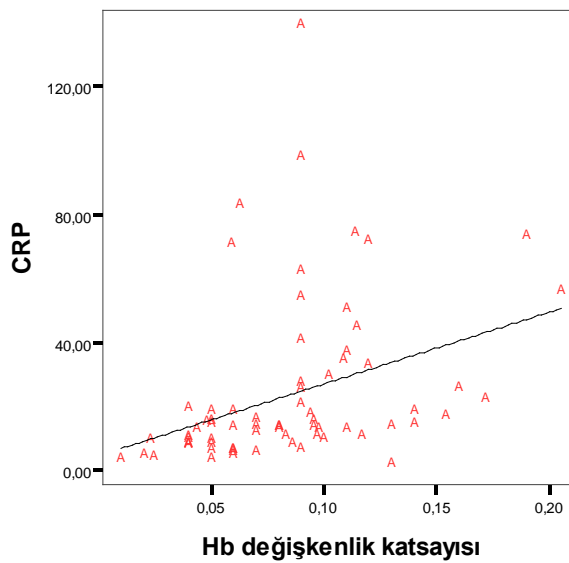


Şekil 2: Hb değişkenliği ile MİS ilişkisi.

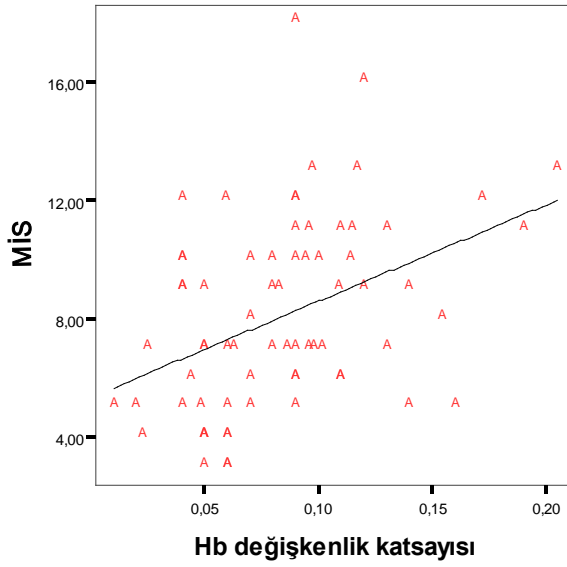
Hb değişkenlik katsayısı ile MİS, RDW, CRP ve beyaz küre sayısı arasında pozitif bir korelasyon bulunmuştur (sırasıyla $p<0,001$ $r=0,406$, $p=0,009$ $r=0,309$, $p<0,001$ $r=0,521$, $p<0,001$ $r=0,491$). Buna karşılık; Hb değişkenlik katsayısı ile vücut ağırlığı, kalça çevresi, VKİ ve HD süresi negatif korelasyon göstermiştir (sırasıyla $p=0,008$ $r=-0,313$, $p=0,016$ $r=-0,288$, $p=0,005$ $r=-0,334$, $p=0,011$ $r=-0,302$) (şekil 3,4,5).



Şekil 3: Hb değişkenlik katsayısı ile VKİ'nin ilişkisi.

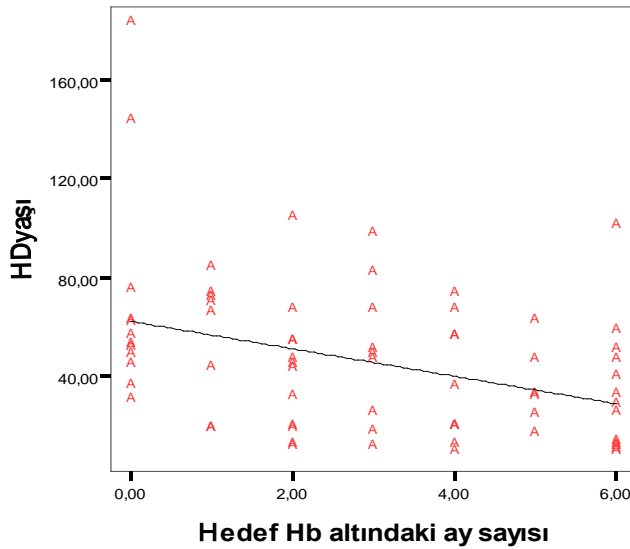


Şekil 4: Hb değişkenlik katsayısı ile CRP ilişkisi.

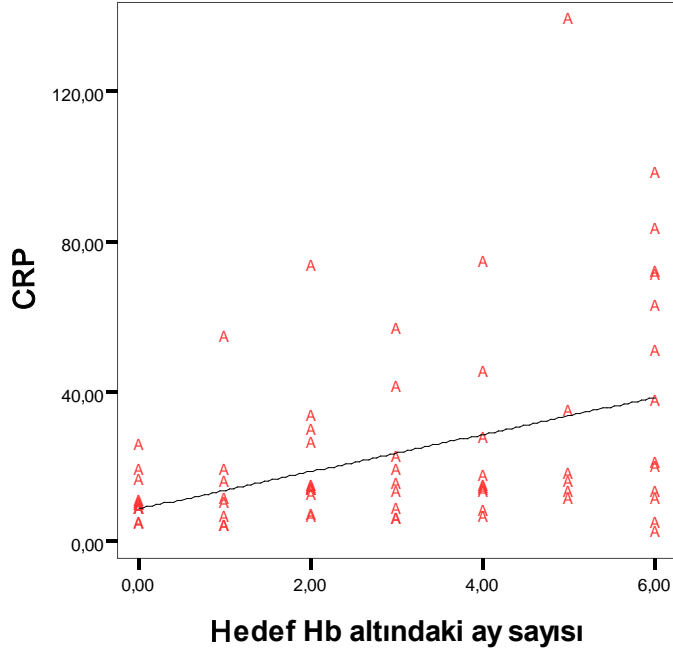


Şekil 5: Hb değişkenlik katsayısı ile MİS ilişkisi.

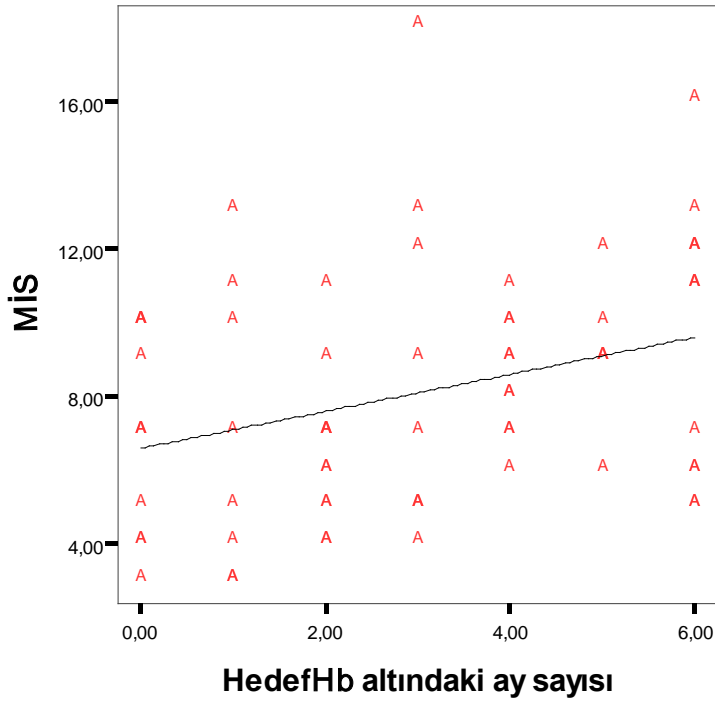
Hedef Hb değeri altında kalınan ay sayısı ile MİS, RDW, CRP ve kg başına toplam kullanılan toplam EPO miktarı pozitif korelasyon göstermiştir (sırasıyla $p=0,005$ $r=0,329$, $p=0,006$ $r=0,324$, $p=0,001$ $r=0,386$, $p<0,001$ $r=0,848$). Hedef Hb değeri altında kalınan ay sayısı ile serum albumin düzeyi ve HD yaşı arasında negatif korelasyon bulunmuştur (sırasıyla $p=0,006$ $r=-0,326$, $p=0,002$ $r=-0,372$) (şekil 6,7,8).



Şekil 6: Hedef değer altındaki süre ile HD yaşı ilişkisi.

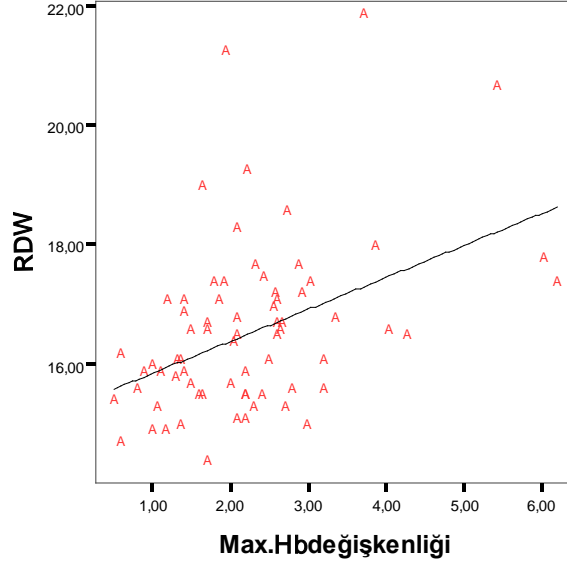


Şekil 7: Hedef değer altındaki süre ile CRP ilişkisi.

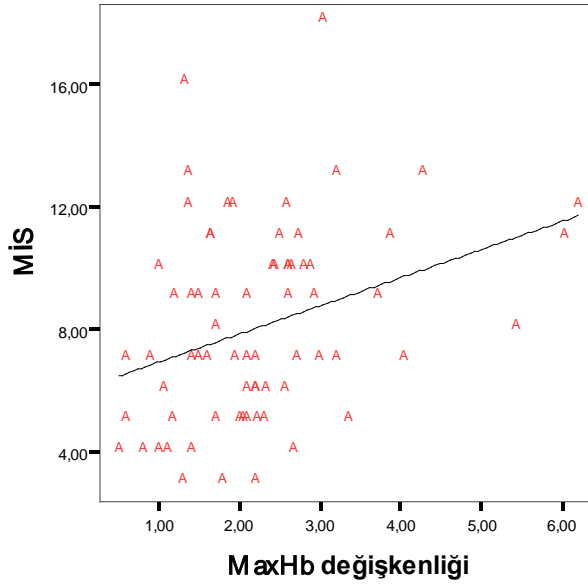


Şekil 8: Hedef değer altındaki süre ile MiS ilişkisi.

Maksimum Hb değişkenliği ile MİS, RDW, beyaz küre sayısı ve CRP pozitif korelasyon göstermiştir (sırasıyla $p=0,004$ $r=0,340$, $p<0,001$ $r=0,419$, $p<0,001$ $r=0,550$, $p<0,001$ $r=0,496$) (şekil 9,10).



Şekil 9: Maksimum Hb değişkenliği ile RDW ilişikisi.



Şekil 10: Maksimum Hb değişkenliği ile MİS ilişikisi.

Hesaplanan ortalama Hb ile serum albumin düzeyi, hasta yaşı ve HD yaşı pozitif korelasyon göstermiştir (sırasıyla $p=0,010$ $r=0,308$, $p=0,005$ $r=0,334$, $p<0,001$ $r=0,496$). RDW, CRP ve kg başına toplam kullanılan toplam EPO miktarı ile ortalama Hb değeri ters ilişkili saptanmıştır (sırasıyla $p=0,028$ $r=-0,264$, $p=0,004$ $r=-0,337$, $p<0,001$ $r=-0,791$).

Ortalama Hb grup analizinde ise ortalama Hb düzeyi 11 g/dl'nin üzerinde olan grupta, düşük olan gruba göre MİS, RDW, CRP ve kg başına kullanılan toplam EPO miktarı anlamlı olarak daha düşük (sırasıyla $p=0,005$, $p=0,006$, $p=0,017$, $p=0,000$); serum albumin düzeyi ve HD süresi anlamlı olarak daha yüksek saptanmıştır (sırasıyla $p=0,018$, $p=0,008$) (tablo 5).

Tablo 5: Ortalama Hb düzeyine göre anlamlı bulunan veriler.

Değişken	Hbgrup		p değeri ($<0,05$ anlamlı)
	≥ 11 g/dl (n:31)	< 11 g/dl (n:39)	
MİS (puan)	7,03	8,90	0,005
RDW (%)	15,94	16,95	0,006
CRP (mg/L)	14,08	30,58	0,017
Total EPO (IU/kg)	326,60	672,16	0,000
sAlb (g/dl)	4,21	3,94	0,018
HD yaşı (ay)	56,94	37,38	0,008

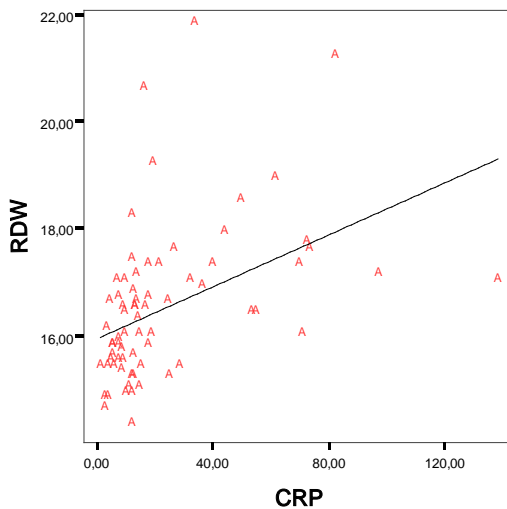
Ortalama Hb değeri 11 g/dl üzerinde olan hastalar, Hb değişkenliğine göre iki gruba ayrıldı. Hb değişkenliği düşük olan grupta MİS, CRP ve BK sayısı belirgin olarak daha düşük saptanırken (sırasıyla $p=0,008$, $p=0,001$, $p=0,001$); vücut ağırlığı, VKİ ve diyabetik hastaların HbA1c düzeyi anlamlı şekilde daha yüksek izlenmiştir (sırasıyla $p=0,024$, $p=0,008$, $p=0,010$).

Hastaneye yatan ve yatmayan hastalar karşılaştırıldığında, yatan hastalarda; hedef Hb altında kalınan ay sayısı, MİS, kg başına kullanılan EPO miktarı, RDW ve CRP belirgin olarak daha yüksek saptanmıştır (sırasıyla $p=0,000$, $p=0,001$, $p=0,000$, $p=0,002$, $p=0,001$). Yine hastaneye yatan grupta HD yaşı, serum albumin düzeyi ve Hb ortalaması belirgin olarak daha düşük saptanmıştır (sırasıyla $p=0,020$, $p=0,001$, $p=0,000$).

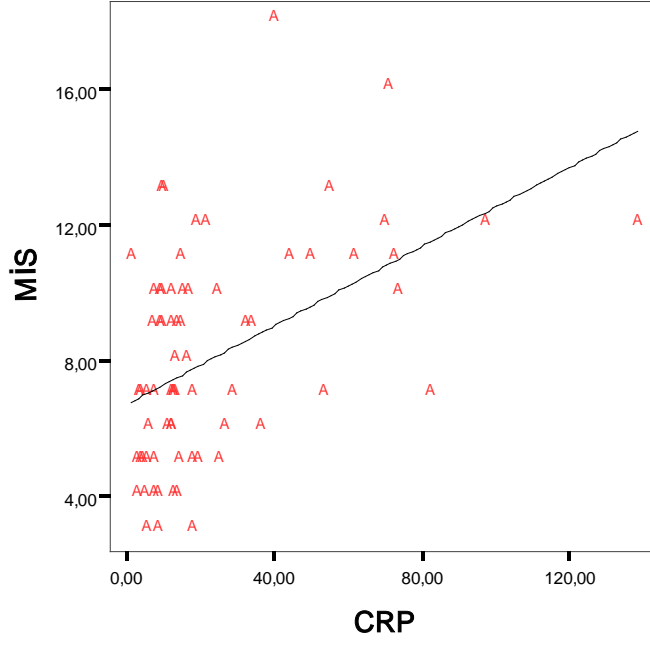
Hemoglobin değişkenliği verileriyle (Hb değişkenliği, maksimum Hb değişkenliği, hedef Hb altında kalınan ay sayısı, Hb değişkenlik katsayısı) cinsiyet, serum Ca, P, iPTH, ürik asit, tK, ldl-K, hdl-K, Tg, TSAT ve ferritin düzeyleri arasında anlamlı ilişki saptanmamıştır.

Hastaların CRP değerleri RDW, beyaz küre sayısı ve MİS ile çok güçlü pozitif korelasyon gösteriyordu (sırasıyla $p<0,001$ $r=0,585$, $p<0,001$ $r=0,667$, $p<0,001$ $r=0,464$) (şekil 11,12). Ayrıca beyaz küre sayısı ile MİS ve RDW arasında da anlamlı bir ilişki vardı (sırasıyla $p=0,009$ $r=0,311$, $p<0,001$ $r=0,501$) (şekil 13,14). Çalışmamızda MİS ile CRP, beyaz küre sayısı ve kullanılan ESA dozu arasında da pozitif bir korelasyon saptanmıştır (sırasıyla $p<0,001$ $r=0,464$, $p=0,009$ $r=0,311$, $p=0,010$ $r=0,305$).

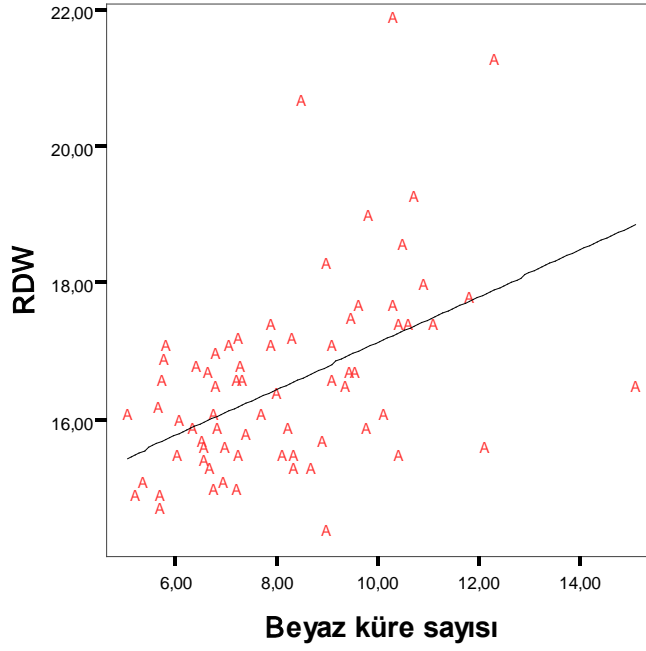
Çalışmamızda RDW değerleri ile ferritin ve transferrin saturasyonu arasında anlamlı bir ilişki saptanmamıştır.



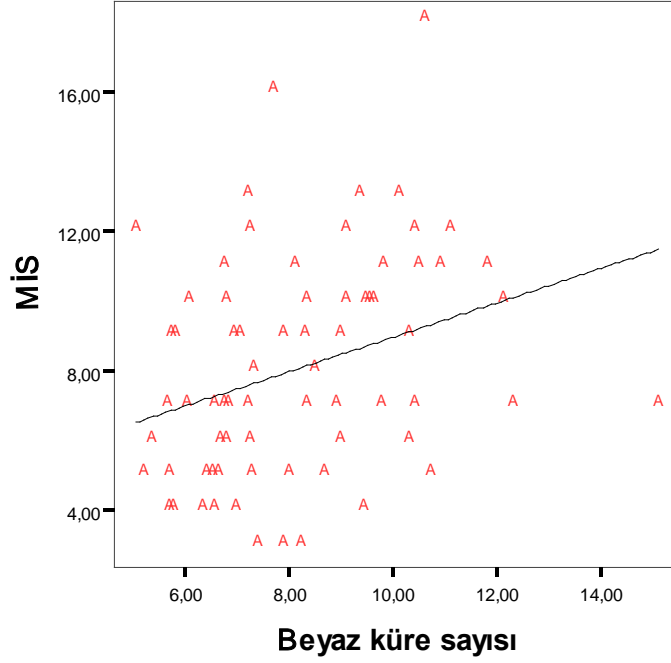
Şekil 11: CRP ile RDW'nin ilişkisi.



Şekil 12: CRP ile MİS'nun ilişkisi.



Şekil 13: Beyaz küre sayısı ile RDW ilişkisi.



Şekil 14: Beyaz küre sayısı ile MİS ilişkisi.

Hb değişkenliği ile tek değişkenli analizlerde ilişkili bulunan MİS, CRP, RDW, beyaz küre sayısı ve VKİ ile oluşturulan çok değişkenli modelde; beyaz küre sayısı ve VKİ istatistiksel olarak Hb değişkenliğini belirleyici en önemli faktörler olarak bulundu. Kademeli geriye dönük lineer regresyon analizi sonucunda da beyaz küre sayısı ve VKİ istatistiksel olarak Hb değişkenliğini belirleyici en önemli faktörler olarak bulundu (tablo 6).

Tablo 6: Hb değişkenliğini belirleyici çok değişkenli lineer regresyon analizi modelleri.

		B	Beta	p
Çok değişkenli model 1	Sabit	0,377		
	Beyaz küre	0,070	0,340	0,009
	MİS	0,021	0,164	0,179
	RDW	0,025	0,088	0,478
	CRP	0,001	0,040	0,767
	VKİ	-0,027	-0,260	0,020
Çok değişkenli model 2	Sabit	0,621		
	Beyaz küre	0,082	0,397	0,000
	MİS	0,024	0,186	0,090
	VKİ	-0,024	-0,233	0,027

5. TARTIŞMA

Diyaliz hastalarında ölüm hızı genel popülasyona göre belirgin olarak artmıştır ve mortalitenin en önde gelen sebebi kardiyovasküler hastalıklardır (1). Kardiyovasküler hastalıklar, diyaliz hastalarının yaklaşık olarak yarısında mortalite nedeni olarak saptanmıştır.

Diyaliz hastalarında kardiyovasküler hastalıkların görülme sıklığı, normal popülasyona göre artmıştır (26) ve kardiyovasküler hastalığın prevalansı bütün evrelerde genel popülasyondan daha yüksektir (69). Diyaliz hastalarının kardiyovasküler hastalığa bağlı mortalite hızı, genel popülasyona oranla 10-20 kat artmıştır (70). Akut miyokard infarktüsü, konjestif kalp yetmezliği ve inme gibi kardiyovasküler hastalıklar, KBY hastalarının yaklaşık olarak yarısının ölüm nedenidir. (71, 72, 30, 2).

Yapılan değişik çalışmalarda KBY hastalarında sol ventrikül hipertrofisi (SVH) sık rastlanmıştır (73, 74, 75, 30) ve SVH'nin bulunması mortalite için bağımsız bir risk faktörü olarak değerlendirilmiştir (28, 29, 76).

KBY hastalarında volüm yükü ve SVH sıkça izlenmektedir. Bunun yanı sıra kardiyak aritmi, ani kardiyak ölüm, hipertansiyon, koroner ve periferik arter hastalık insidansı artmıştır. Geleneksel risk faktörler haricinde hiperparatiroidizm, kronik inflamasyon, vasküler kalsifikasyon ve hipervolemi gibi üremiye özgü birtakım faktörler de kardiyovasküler mortaliteyi artırmaktadır.

KBY hastalarında anemi SVH ile ilişkili bulunmuş (72, 77) ve aneminin mortalite için bağımsız bir risk faktörü olduğu tespit edilmiştir (2). KBY'nde hedef Hb değerleri ile ilgili çeşitli araştırmalar yapılmış (34, 37), morbidite ve mortalitenin en az meydana geldiği Hb aralığı olarak 11-12 g/dl olarak belirlenmiştir (36, 78, 79).

Son yıllarda renal anemi konusundaki bütün gelişmelere rağmen, çok az sayıda KBY hastası hedef Hb değer aralığında kalabilmektedir. Portoles ve arkadaşlarının yaptığı çalışmada hedef Hb değeri 11-13 gr/dl olarak saptanmasına rağmen, hastaların ancak %3,8'i 1 yıl süre ile hedef değerler içinde kalabilmiştir (9). Epoetin alfa kullanan 31267 hemodiyaliz hastasının incelendiği bir başka çalışmada ise, hastaların ancak %5'i takip eden 6 ay boyunca hedef Hb aralığında kalıcı olabilmıştır (80).

KBY hastalarının Hb değerlerinde zaman içerisinde sıkça dalgalanmalar meydana gelmektedir (8, 13, 39). Renal anemi ve tedavisini izleyen bu süreç araştırmacıların ilgisini çekmiş ve son yıllarda Hb değişkenliği olarak isimlendirilen bir veri ortaya konmuştur. Hb değişkenliği, özellikle ESA kullanan hastalarda sıkça görülmektedir (8, 13). Bu veriyi hesaplamada değişik yöntemler kullanılmıştır (14). Bunlardan en sık kullanılanı West ve ark.'nın önerdiği aylık değişkenliği gösteren yöntemdir (40).

Bizim çalışmamızda Hb değişkenliği, Hb değişkenlik katsayısı ve maksimum Hb değişkenliği ile; MİS, RDW, CRP ve beyaz küre sayısı arasında pozitif bir korelasyon saptadık. Hedef Hb değerleri altında kalınan ay sayısı ile de MİS, RDW ve CRP arasında pozitif bir ilişki saptadık. Ortalama Hb değeri ile RDW ve CRP değerleri arasında ise ters bir ilişki bulduk.

Bu sonuçlar de Francisco ve ark.'nın çalışmasıyla paralellik göstermektedir (16). O çalışmada da hastaların Hb değişkenliğini en çok etkileyen faktörün infeksiyon ve inflamasyon olduğu tespit edilmiştir. Yine başka çalışmalarda da benzer bulgular mevcuttu (14, 39, 81, 82).

Chawla ve ark.'nın yaptığı çalışmada CRP ile Hb düzeyleri arasında ters bir ilişki saptanmıştır ki, bu da bizim çalışmamızdaki verilerle örtüşmekteydi (83).

Çalışmamızda hastaneye yatan hastalar daha fazla Hb değişkenliğine sahipti. Hastaneye yatan hastaların hedef Hb değerinin altında kalınan ay sayısı, CRP, RDW, MİS

puanları daha yüksek olarak saptanmıştır. Ayrıca bu hastalar daha yüksek ESA dozlarına ihtiyaç duyuyorlardı.

Bu sonuçlarımız da literatürdeki çoğu çalışmayla uyumlu saptanmıştır (16, 39). Ebben ve ark.'nın yaptığı çalışmada, Hb değişkenliği hastaneye yatış ile ilişkili olduğu görülmüştür. Benzer sonuçlar de Francisco ve ark.'nın yaptığı çalışmada da saptanmıştır.

Serum albumin düzeyi ile hedef Hb değeri altında kalınan ay süresi ile negatif bir korelasyon saptadık. Ortalama Hb değeri değerlendirildiğinde, serum albumin düzeyi ve hasta yaşı ile pozitif korelasyon göstermiştir. Ayrıca ortalama Hb değeri yüksek olan hastalar daha az ESA ihtiyacı duyuyorlardı.

Reddan ve ark.'nın yaptığı çalışmada da benzer sonuçlar alınmıştır (84). Serum albumin düzeyleri, Hb değerleri ile pozitif korelasyon göstermiş; albumin ve Hb düzeyi arttıkça daha az ESA ihtiyacı doğmuştur. Ayrıca bu çalışmada, yaşla beraber Hb ortalamasının da arttığı bulunmuştur.

Agarwal ve ark.'nın yayınladığı çalışmada da benzer bir bulgu gözlenmiş, aynı zamanda serum albumin düzeyinin EPO sensitivitesinin artışına yol açtığı belirtilmiştir (85). Bu sonuçlar da bizim verilerimizi desteklemektedir.

Bütün bu sonuçlar değerlendirildiğinde, Hb değişkenliğinin özellikle inflamasyon ile arttığı gözlenmiştir. Hb değişkenliği, aylık değişim değerlerinin daha iyi yansıttığı ve ortalama Hb değerinden bağımsız bir değer olduğu için değişkenlik değerlendirmesinde daha çok tercih edilmektedir. Yaptığımız regresyon analizinde Hb değişkenliği ile en çok ilişkili değerler; MİS ve beyaz küre sayısı saptanmıştır. Bu noktada önemli rol oynayan inflamatuvar sitokinlerin Fe kullanılabilirliğini azaltması, kemik iliğini baskılaması, EPO sentez ve sensitivitesini azaltması önemli rol oynamaktadır. Ayrıca inflamasyon sürecinde karaciğerde yapımı artan hepcidin etkisiyle Fe Emiliminde ve Fe kullanılabilirliğinde azalma da önemli bir etken olarak görünmektedir.

Çalışmamızda artmış vücut ağırlığı ve VKİ'nin; Hb değişkenliği ve Hb değişkenlik katsayısını azalttığı gözlenmiştir. Bu veri ortalama Hb düzeyi 11 g/dl'nin üzerindeyken bile anlamlı saptanmıştır.

Son yıllarda HD hastalarında 'tersine epidemiyoloji' olarak adlandırılan ve genel popülasyonda risk olarak kabul edilen bazı verilerin, HD popülasyonunda aksi sonuçlar doğurduğunu gösteren bir tanımlama yapılmıştır (86).

Genel popülasyonda artmış kan basıncı, obezite ve hiperkolesterolemi artmış kardiyovasküler risk ile ilişkilidir. HD hastaları ile yapılan bazı çalışmalarda kan basıncı, serum kolesterol düzeyi ve vücut kitle indeksinin düşük saptanması, mortalite üzerine olumsuz etki etmiştir (87, 88, 89). Hatta bu risk faktörlerinin yüksek saptanmasının mortalite üzerine olumlu etki yaptığı görülmüştür.

Bu konuda bir tartışma da Kalantar-Zadeh ve ark. tarafından yayınlanmış, tersine epidemiyolojiyi destekleyen verilerin periton diyalizi hastalarından daha çok, hemodiyaliz hastaları için geçerli olduğu belirtilmiştir (90).

Bu sonuçlar bize beslenme durumunun hastanın genel iyilik hali ile ilişkili olduğunu göstermektedir. Regresyon analizimizde de Hb değişkenliği ile VKİ negatif ilişkili saptanmıştır. Vücut ağırlığı fazla olan HD hastalarında, inflamatuvar sitokinlerin daha az olması, inflamasyonun eritropoez üzerine olumsuz etkilerini azaltmasını sağlamaktadır. Ayrıca daha az sempatik sinir sistemi aktivasyonu göstermeleri, daha fazla hemodinamik stabiliteye neden olmaktadır. Bu da intradiyalitik komplikasyonların daha az gelişmesini ve dolayısıyla beslenmenin daha az etkilenmesini sağlamaktadır.

Çalışmamızda DM ile Hb değişkenliği arasında bir ilişki saptamadık. Yaptığımız çalışmadaki diyabetik hastalar incelendiğinde, HbA1c düzeyi yükseldikçe ortalama Hb değeri 11 g/dl'nin üzerindeki olgularda, Hb değişkenliği azalıyordu. Ayrıca çalışmamızda DM varlığı ile malnütrisyon ve inflamasyon verileri arasında ilişki saptanmamıştır.

ABD Ulusal Böbrek Vakfı kılavuzlarında diyabetik diyaliz hastaları için hedeflenen HbA1c değeri, böbrek yetmezliği olmayan diyabetiklerdeki gibi <7 olarak verilmiştir (91). Hemodiyaliz hastalarında HbA1c değerinin >7,3 olmasıyla mortalitenin arttığı görülmüştür (92).

23618 diyabetik HD hastası üzerinde yapılan araştırmada, HbA1c düzeyi ile mortalite ters ilişkili bulunmuştur (93). Fakat ayrıntılı olarak incelenip potansiyel risk faktörleri de istatistik verilerine katılınca, HbA1c düzeyi ile mortalite arasında pozitif bir korelasyon sağlanmıştır.

Qureshi ve ark.'nın yaptığı çalışmada ise DM varlığı ile malnütrisyon ve inflamasyon ile ilişkili çıkmıştır (94).

Bu çalışmada elde ettiğimiz Hb değişkenliği ve HbA1c ilişkisi, belki tersine epidemiyoloji tartışmaları arasında değerlendirilebilirdi ancak literatürdeki çok güçlü aksi kanıtlar bunu yapmamızı engellemiştir. Tabii ki çalışmamızda sadece 30 diyabetik HD hastasının bulunması da, bu konuda yetersiz veri elde etmemizi sağlamış olabilir. Ayrıca çalışmamız nispeten kısa dönemli bir sonucu göstermektedir. Uzun vadeli sonuçları elimizdeki verilerle değerlendirmemiz sağlıklı olmayacaktır.

Çalışmamızda inflamasyon belirteci olarak aldığımız parametrelerin birbiri ile olan ilişkileri değerlendirildiğinde, MİS ile CRP ve beyaz küre sayısı arasında pozitif bir ilişki saptanmıştır. RDW değeri, CRP ve beyaz küre sayısı ile pozitif korelasyon göstermiştir. Literatürde benzer sonuçlar mevcuttur (17, 18, 95, 96, 97). Ayrıca RDW, Fe belirteçleri olan transferrin saturasyonu ve ferritin düzeyleri ile ilişkisiz bulunmuştur. Bu sonuç, hastaların uygun demir tedavisi almış olmalarına bağlanabilir.

Hb değişkenliği söz konusu olduğunda ortaya çıkan inflamasyon belirteçleri MİS ve beyaz küre olmuştur. MİS'in sadece inflamasyon değil, aynı zamanda hastanın beslenme

durumu için de iyi bir takip parametresi olması, hasta morbiditesi ile ilgili bilgi vermesini sağlamaktadır.

Bizim çalışmamızda Hb değişkenlik katsayısı ve hedef Hb düzeyi altındaki ay sayısı, hastaların HD'e girme süreleri, yani HD yaşı ile ters ilişkili saptanmıştır. Bu konuda literatürde herhangi bir yayına rastlamadık. Ancak, uzun süredir HD'e giren hastaların genel sağlık durumunun daha iyi olabileceğini ve HD'e yenice başlanan hastaların Hb değerlerinin sabit bir aralıkta seyretmesinin zaman alabileceğini düşündük. Ayrıca yeni diyalize başlanan hastaların arteriyovenöz fistül açılması gibi operasyonlar geçirmesi de Hb değişkenliğinin artmasına neden olabilir.

Sonuç olarak; anemi HD hastalarında ciddi bir mortalite nedenidir. Son yıllarda tarif edilen Hb değişkenliği de aynı derecede riskli görünmektedir. Bizim çalışmamızın sonucunda, Hb değişkenliğini arttıran en önemli faktörler malnütrisyon ve inflamasyon parametreleri olan MİS, RDW, CRP ve beyaz küre sayısıdır. Vücut ağırlığı ve VKİ'nin artması ise Hb değişkenliğini azaltmaktadır. Bu da inflamasyonun beslenme durumu ile birlikte değerlendirildiğinde daha fazla anlam kazanabileceğini göstermektedir. Dolayısıyla, daha stabil Hb değerleri için, malnütrisyon ve inflamasyon ile mücadele edilmesi ilk hedef olmalıdır.

6. KAYNAKLAR

1. US Renal Data System, 2003 Annual Report, 2003.
2. Foley RN, Parfrey PS, Harnett JD, Kent GM, Murray DC, Barre PE: The Impact of Anemia on Cardiomyopathy, Morbidity, and Mortality in End-Stage Renal Disease. *Am J Kidney Dis* 1996;28:53-61.
3. Moreno F, Sanz-Guajardo D, Lopez-Gomez JM, Jofre R, Valderrabano F: Increasing the Hematocrit Has a Beneficial Effect on Quality of Life and Is Safe in Selected Hemodialysis Patients. *J Am Soc Nephrol* 2000;11:335-342.
4. Parfrey PS, Griffiths SM, Harnett JD, Taylor R, King A, Hand J, Barre PE: Outcome of congestive heart failure, dilated cardiomyopathy, hypertrophic hyperkinetic disease, and ischemic heart disease in dialysis patients. *Am J Nephrol* 1990;10(3):213-221.
5. Silverberg DS, Wexler D, Blum M, Keren G, Sheps D, Leibovitch E, Brosh D, Laniado S, Schwartz D, Yachnin T, Shapira I, Gavish D, Baruch R, Koifman B, Kaplan C, Steinbruch S, Iaina A: The Use of Subcutaneous Erythropoietin and Intravenous Iron for the Treatment of the Anemia of Severe, Resistant Congestive Heart Failure Improves Cardiac and Renal Function and Functional Cardiac Class, and Markedly Reduces Hospitalizations. *J Am Coll Cardiol* 2000;35:1737-1744.
6. Hayashi T, Suzuki A, Shoji T, Togawa M, Okada N, Tsubakihara Y, Imai E, Hori M: Cardiovascular Effect of Normalizing the Hematocrit Level During Erythropoietin Therapy in Predialysis Patients With Chronic Renal Failure. *Am J Kidney Dis* 2000;35:250-256.

7. KDOQI. Clinical Practice Guideline and Clinical Practice Recommendations for Anemia in Chronic Kidney Disease: 2007 Update of Hemoglobin Target. *Am J Kidney Dis* 2007 Sep;50(3):471-530.
8. Spiegel DM. Hemoglobin variability in chronic kidney disease: a cross-sectional study. *Am J Med Sci* 2009 May;337(5):340-3.
9. Portoles JM, de Francisco AL, Gorriz JL, Martinez-Castelao A, Lopez-Gomez JM, Arias M, de la Cruz JJ, Cases A, Fernandez E and Aljama P. Maintenance of target hemoglobin level in stable hemodialysis patients constitutes a theoretical task: a historical prospective study. *Kidney Int* 2008 Dec;(111):S82-7.
10. Yang W, Israni RK, Brunelli SM, Joffe MM, Fishbane S, Feldman HI. Hemoglobin Variability and Mortality in ESRD. *J Am Soc Nephrol*. 2007 Dec;18(12):3164-70.
11. Gilbertson DT, Ebben JP, Foley RN, Weinhandl ED, Bradbury BD, Collins AJ. Hemoglobin Level Variability: Associations with Mortality. *Clin J Am Soc Nephrol*. 2008 Jan;3(1):133-8.
12. Brunelli SM, Joffe MM, Israni RK, Yang W, Fishbane S, Berns JS, Feldman HI. History-adjusted marginal structural analysis of the association between hemoglobin variability and mortality among chronic hemodialysis patients. *Clin J Am Soc Nephrol*. 2008 May;3(3):777-82.
13. Berns JS, Elzein H, Lynn RI, Fishbane S, Meisels IS, Deoreo PB. Hemoglobin variability in epoetin-treated hemodialysis patients. *Kidney Int*. 2003 Oct;64(4):1514-21.
14. Brimble KS, Clase CM. Hemoglobin Variability in Dialysis Patients. *J Am Soc Nephrol*. 2007 Aug;18(8):2218-20.

15. de Francisco AL, Stenvinkel P, Vaulont S. Inflammation and Its Impact on Anaemia in Chronic Kidney Disease: From Haemoglobin Variability to Hyporesponsiveness. *NDT Plus*. 2009 Jan;2(Suppl 1):i18-i26.
16. de Francisco AL, Macdougall IC, Carrera F, Braun J, Bárány P, Bridges I, Wheeler T, Tran D, Dietrich A. Intercurrent Events and Comorbid Conditions Influence Hemoglobin Level Variability in Dialysis Patients. *Clin Nephrol*. 2009 Apr;71(4):397-404.
17. Lippi G, Targher G, Montagnana M, Salvagno GL, Zoppini G, Guidi GC. Relation Between Red Blood Cell Distribution Width and Inflammatory Biomarkers in a Large Cohort of Unselected Outpatients. *Arch Pathol Lab Med*. 2009 Apr;133(4):628-32.
18. FörhécZ Z, Gombos T, Borgulya G, Pozsonyi Z, Prohászka Z, Jánoskúti L. Red cell distribution width in heart failure: prediction of clinical events and relationship with markers of ineffective erythropoiesis, inflammation, renal function, and nutritional state. *Am Heart J*. 2009 Oct;158(4):659-66.
19. İliçin, Biberöğlu, Süleymanlar, Ünal; Kronik böbrek yetmezliği; İç Hastalıkları, 2003; 1298-1340.
20. NKF. Definition and classification of stages of chronic kidney disease. *Am J Kidney Dis* 2002; 39: S46-S75.
21. Astor BC, Muntner P, Levin A, Eustace JA, Coresh J. Association of Kidney Function With Anemia: The Third National Health and Nutrition Examination Survey (1988-1994). *Arch Intern Med*. 2002 Jun 24;162(12):1401-8.
22. K/DOQI: Anemia Guidelines in CKD patients. *Am J Kidney Dis* 2006;47(suppl 3):S1-S146.

23. European Best Practice Guidelines Working Group: Revised European best practice guidelines for the management of anemia in patients with chronic renal failure. *Nephrol Dial Transplant* 2004;19(suppl 2):1-47.
24. Sosyal Güvenlik Kurumu Başkanlığı. 2008 Yılı Sosyal Güvenlik Kurumu Sağlık Uygulama Tebliği. Resmi Gazete 29 Eylül 2008.
25. McMahon LP, McKenna MJ, Sangkabutra T, Mason K, Sostaric S, Skinner SL, Burge C, Murphy B, Crankshaw D: Physical performance and associated electrolyte changes after haemoglobin normalization: a comparative study in haemodialysis patients. *Nephrol Dial Transplant* 1999;14:1182-1187.
26. Levin A, Djurdjev O, Barrett B, Burgess E, Carlisle E, Ethier J, Jindal K, Mendelssohn D, Tobe S, Singer J, Thompson J: Cardiovascular Disease in Patients With Chronic Kidney Disease: Getting to the Heart of the Matter. *Am J Kidney Dis* 2001;38:1398-1407.
27. Levy D, Garrison RJ, Savage DD, Kannel WB, Castelli WP: Prognostic implications of echocardiographically determined left ventricular mass in the Framingham heart study. *N Engl J Med* 1990;322:1561-1566.
28. Silberberg JS, Barre PE, Prichard SS, Sniderman AD: Impact of left ventricular hypertrophy on survival in end-stage renal disease. *Kidney Int* 1989;36:286-290.
29. Foley RN, Parfrey PS, Harnett JD, Kent GM, Martin CJ, Murray DC, Barre PE: Clinical and echocardiographic disease in patients starting end-stage renal disease therapy. *Kidney Int* 1995;47(1):186-192.
30. Parfrey PS, Foley RN, Harnett JD, Kent GM, Murray DC, Barre PE: outcome and risk factors for left ventricular disorders in chronic uraemia. *Nephrol Dial Transplant* 1996;11:1277-1285.

31. Greaves SC, Gamble GD, Collins JF, Whalley GA, Sharpe DN: Determinants of Left Ventricular Hypertrophy and Systolic Dysfunction in Chronic Renal Failure. *Am J Kidney Dis* 1994;24:768-776.
32. Levin A, Thompson CR, Ethier J, Carlisle E, Tobe S, Mendelssohn D, Burgess E, Jindal K, Barrett B, Singer J, Djurdjev O: Left Ventricular Mass Index in Early Renal Disease: Impact of Decline in Hemoglobin. *Am J Kidney Dis* 1999;34:125-134.
33. Rigatto C, Foley RN, Kent GM, Guttmann R, Parfrey PS: Long-term changes in left ventricular hypertrophy after renal transplantation. *Transplantation* 2000;70:570-575.
34. Ma JZ, Ebben J, Xia H, Collins AJ: Hematocrit Level and Associated Mortality in Hemodialysis Patients. *J Am Soc Nephrol* 1999;10:610-619.
35. Madore F, Lowrie EG, Brugnara C, Lew NL, Lazarus JM, Bridges K, Owen WF: Anemia in Hemodialysis Patients: Variables Affecting this Outcome Predictor. *J Am Soc Nephrol* 1997;8:1921-1929.
36. Collins AJ, Li S, Peter WS, Ebben J, Roberts T, Ma JZ, Manning W: Death, Hospitalization, and Economic Associations among Incident Hemodialysis Patients with Hematocrit Values of %36 to %39. *J Am Soc Nephrol* 2001;12:2465-2473.
37. Besarab A, Bolton WK, Browne JK, Egrie JC, Nissenson AR, Okamoto DM, Schwab SJ, Goodkin DA: The effects of normal as compared with low hematocrit values in patients with cardiac disease who are receiving hemodialysis and epoetin. *N Engl J Med* 1998;339:584-590.
38. Locatelli F, Covic A, Eckardt KU, Wiecek A, Vanholder R; ERA-EDTA ERBP Advisory Board. Anaemia management in patients with chronic kidney disease: a position statement by the Anaemia Working Group of European Renal Best Practice (ERBP). *Nephrol Dial Transplant*. 2009 Feb;24(2):348-54.

39. Ebben JP, Gilbertson DT, Foley RN, Collins AJ. Hemoglobin Level Variability: Associations with Comorbidity, Intercurrent Events, and Hospitalizations. *Clin J Am Soc Nephrol.* 2006 Nov;1(6):1205-10.
40. West RM, Harris K, Gilthorpe MS, Tolman C, Will EJ. Functional Data Analysis Applied to a Randomized Controlled Clinical Trial in Hemodialysis Patients Describes the Variability of Patient Responses in the Control of Renal Anemia. *J Am Soc Nephrol.* 2007 Aug;18(8):2371-6.
41. Meerson FZ, Evsevieva ME. Disturbances of the heart structure and function in chronic hemolytic anemia, their compensation with increased coronary flow, and their prevention with ionol, an inhibitor of lipid peroxidation. *Adv Myocardiol.* 1985;5:201-11.
42. Georgieva Z, Georgieva M. Compensatory and adaptive changes in microcirculation and left ventricular function of patients with chronic iron-deficiency anaemia. *Clin Hemorheol Microcirc.* 1997 Jan-Feb;17(1):21-30.
43. Minutolo R, Chiodini P, Cianciaruso B, Pota A, Bellizzi V, Avino D, Mascia S, Laurino S, Bertino V, Conte G, De Nicola L. Epoetin therapy and hemoglobin level variability in nondialysis patients with chronic kidney disease. *Clin J Am Soc Nephrol.* 2009 Mar;4(3):552-9.
44. Boudville NC, Djurdjev O, Macdougall IC, de Francisco AL, Deray G, Besarab A, Stevens PE, Walker RG, Ureña P, Iñigo P, Minutolo R, Haviv YS, Yeates K, Agüera ML, MacRae JM, Levin A. Hemoglobin Variability in Nondialysis Chronic Kidney Disease: Examining the Association with Mortality. *Clin J Am Soc Nephrol.* 2009 Jul;4(7):1176-82.

45. Ishani A, Solid CA, Weinhandl ED, Gilbertson DT, Foley RN, Collins AJ. Association between number of months below K/DOQI haemoglobin target and risk of hospitalization and death Nephrol Dial Transplant. 2008 May;23(5):1682-9.
46. Brunelli SM, Lynch KE, Ankers ED, Joffe MM, Yang W, Thadhani RI, Feldman HI. Association of Hemoglobin Variability and Mortality among Contemporary Incident Hemodialysis Patients. Clin J Am Soc Nephrol. 2008 Nov;3(6):1733-40.
47. Evans TC, Jehle D. The red blood cell distribution width. J Emerg Med. 1991;9 Suppl 1:71-4. Review.
48. Lippi G, Targher G, Montagnana M, Salvagno GL, Zoppini G, Guidi GC. Relationship between red blood cell distribution width and kidney function tests in a large cohort of unselected outpatients. Scand J Clin Lab Invest. 2008;68(8):745-8.
49. Tonelli M, Sacks F, Arnold M, Moye L, Davis B, Pfeffer M; for the Cholesterol and Recurrent Events (CARE) Trial Investigators. Relation Between Red Blood Cell Distribution Width and Cardiovascular Event Rate in People With Coronary Disease. Circulation. 2008 Jan 15;117(2):163-168.
50. Felker GM, Allen LA, Pocock SJ, Shaw LK, McMurray JJ, Pfeffer MA, Swedberg K, Wang D, Yusuf S, Michelson EL, Granger CB; CHARM Investigators. Red Cell Distribution Width as a Novel Prognostic Marker in Heart Failure: Data From the CHARM Program and the Duke Databank. J Am Coll Cardiol. 2007 Jul 3;50(1):40-7.
51. Cavusoglu E, Chopra V, Gupta A, Battala VR, Poludasu S, Eng C, Marmur JD. Relation between red blood cell distribution width (RDW) and all-cause mortality at two years in an unselected population referred for coronary angiography. Int J Cardiol. 2009 Jan 12.
52. Ani C, Ovbiagele B. Elevated red blood cell distribution width predicts mortality in persons with known stroke. J Neurol Sci. 2009 Feb 15;277(1-2):103-8.

53. Ikizler TA, Hakim RM. Nutrition in end-stage renal disease. *Kidney Int.* 1996 Aug;50(2):343-57. Review.
54. Stenvinkel P, Heimbürger O, Paultre F, Diczfalusy U, Wang T, Berglund L, Jogestrand T. Strong association between malnutrition, inflammation, and atherosclerosis in chronic renal failure. *Kidney Int.* 1999 May;55(5):1899-911.
55. Bergström J. Nutrition and mortality in hemodialysis. *J Am Soc Nephrol.* 1995 Nov;6(5):1329-41. Review.
56. Canada-USA (CANUSA) Peritoneal Dialysis Study Group. Adequacy of dialysis and nutrition in continuous peritoneal dialysis: association with clinical outcomes. *J Am Soc Nephrol.* 1996 Feb;7(2):198-207.
57. Kopple JD, Greene T, Chumlea WC, Hollinger D, Maroni BJ, Merrill D, Scherch LK, Schulman G, Wang SR, Zimmer GS. Relationship between nutritional status and the glomerular filtration rate: Results from the MDRD Study. *Kidney Int.* 2000 Apr;57(4):1688-703.
58. Cheung W, Yu PX, Little BM, Cone RD, Marks DL, Mak RH. Role of leptin and melanocortin signaling in uremia-associated cachexia. *J Clin Invest.* 2005 Jun;115(6):1659-65.
59. Ikizler TA, Wingard RL, Harvell J, Shyr Y, Hakim RM. Association of morbidity with markers of nutrition and inflammation in chronic hemodialysis patients: a prospective study. *Kidney Int.* 1999 May;55(5):1945-51.
60. Owen WF, Lowrie EG. C-reactive protein as an outcome predictor for maintenance hemodialysis patients. *Kidney Int.* 1998 Aug;54(2):627-36.
61. Choi HY, Lee JE, Han SH, Yoo TH, Kim BS, Park HC, Kang SW, Choi KH, Ha SK, Lee HY, Han DS. Association of inflammation and protein-energy wasting with

- endothelial dysfunction in peritoneal dialysis patients. *Nephrol Dial Transplant*. 2009 Nov 19.
62. Herrmann FR, Safran C, Levkoff SE, Minaker KL. Serum albumin level on admission as a predictor of death, length of stay, and readmission. *Arch Intern Med*. 1992 Jan;152(1):125-30.
63. Lowrie EG, Lew NL. Death risk in hemodialysis patients: the predictive value of commonly measured variables and an evaluation of death rate differences between facilities. *Am J Kidney Dis*. 1990 May;15(5):458-82.
64. Zimmermann J, Herrlinger S, Pruy A, Metzger T, Wanner C. Inflammation enhances cardiovascular risk and mortality in hemodialysis patients. *Kidney Int*. 1999 Feb;55(2):648-58.
65. Kanaan N, Goffin E, Maisin D, Struyven J, Jadoul M. CRP measurement: does the assay matter in hemodialysis patients? *Clin Nephrol*. 2008 Dec;70(6):503-7.
66. Kalantar-Zadeh K, Kopple JD, Humphreys MH, Block G. Comparing outcome predictability of markers of malnutrition–inflammation complex syndrome in haemodialysis patients. *Nephrol Dial Transplant*. 2004 Jun;19(6):1507-19.
67. Kalantar-Zadeh K, Kopple JD, Block G, Humphreys MH.
A Malnutrition-Inflammation Score Is Correlated With Morbidity and Mortality in Maintenance Hemodialysis Patients. *Am J Kidney Dis*. 2001 Dec;38(6):1251-63.
68. Afsar B, Sezer S, Ozdemir FN, Celik H, Elsurer R, Haberal M. Malnutrition-inflammation score is a useful tool in peritoneal dialysis patients. *Perit Dial Int*. 2006 Nov-Dec;26(6):705-11.
69. Levin A: Anemia and left ventricular hypertrophy in chronic kidney disease populations: A review of the current state of knowledge. *Kidney Int* 2002;61(suppl 80):35-38.

70. O’Riordan E, Foley RN: Effects of anaemia on cardiovascular status. *Nephrol Dial Transplant* 2000;15(suppl 3):19-22.
71. Silberberg JS, Rahal DP, Patton DR, Sniderman AD: Role of Anemia in the Pathogenesis of Left Ventricular Hypertrophy in End-Stage Renal Disease. *Am J Cardiol* 1989;64:222-224.
72. Levin A, Singer J, Thompson CR, Ross H, Lewis M: Prevalent Left Ventricular Hypertrophy in the Predialysis Population: Identifying Opportunities for Intervention. *Am J Kidney Dis* 1996;27:347-354.
73. London GM, Guerin AP, Marchais SJ, Pannier B, Safar ME, Day M, Metivier F: Cardiac and arterial interactions in end-stage renal disease. *Kidney Int* 1996;50:600-608.
74. Parfrey PS, Harnett JD, Griffiths SM, Gault MH, Barre PE: Congestive Heart Failure in Dialysis Patients. *Arch Intern Med* 1988;148:1519-1525.
75. Harnett JD, Parfrey PS, Griffiths SM, Gault MH, Barre P, Guttmann RD: Left Ventricular Hypertrophy in End-Stage Renal Disease. *Nephron* 1988;48:107-115.
76. Parfrey PS, Harnett JD, Griffiths SM, Taylor R, Hand J, King A, Barre PE: The Clinical Course of Left Ventricular Hypertrophy in Dialysis Patients. *Nephron* 1990;55:114-120.
77. Foley RN, Parfrey PS, Kent GM, Harnett JD, Murray DC, Barre PE: Long-term evolution of cardiomyopathy in dialysis patients. *Kidney Int* 1998;54(5): 1720-1725.
78. Locatelli F, Pisoni RL, Combe C, Bommer J, Andreucci VE, Piera L, Greenwood R, Feldman HI, Port FK, Held PJ: Anaemia in haemodialysis patients of five European countries: association with morbidity and mortality in the Dialysis Outcomes and Practice Patterns Study (DOPPS). *Nephrol Dial Transplant* 2004;19:121-132.

79. Xia H, Ebben J, Ma JZ, Collins AJ: Hematocrit Levels and Hospitalization Risks in Hemodialysis Patients. *J Am Soc Nephrol* 1999;10:1309-1316.
80. Collins AJ, Brenner RM, Ofman JJ, Chi EM, Stuccio-White N, Krishnan M, Solid C, Ofsthun NJ, Lazarus JM. Epoetin alfa use in patients with ESRD: an analysis of recent US prescribing patterns and hemoglobin outcomes. *Am J Kidney Dis.* 2005 Sep;46(3):481-8.
81. Keithi-Reddy SR, Addabbo F, Patel TV, Mittal BV, Goligorsky MS, Singh AK. Association of anemia and erythropoiesis stimulating agents with inflammatory biomarkers in chronic kidney disease. *Kidney Int.* 2008 Sep;74(6):782-90.
82. Razeghi E, Omati H, Maziar S, Khashayar P, Mahdavi-Mazdeh M. Chronic inflammation increases risk in hemodialysis patients. *Saudi J Kidney Dis Transpl.* 2008 Sep;19(5):785-9.
83. Chawla LS, Krishnan M. Causes and consequences of inflammation on anemia management in hemodialysis patients. *Hemodial Int.* 2009 Apr;13(2):222-34. Review.
84. Reddan DN, Frankenfield DL, Klassen PS, Coladonato JA, Szczech L, Johnson CA, Besarab A, Rocco M, McClellan W, Wish J, Owen Jr WF Jr; Center for Medicare & Medicaid Services' End-Stage Renal Disease Clinical Performances Measures Workgroup. Regional variability in anaemia management and haemoglobin in the US. *Nephrol Dial Transplant.* 2003 Jan;18(1):147-52.
85. Agarwal R, Davis JL, Smith L. Serum Albumin Is Strongly Associated with Erythropoietin Sensitivity in Hemodialysis Patients. *Clin J Am Soc Nephrol.* 2008 Jan;3(1):98-104.
86. Nurmohamed SA, Nubé MJ. Reverse epidemiology: paradoxical observations in haemodialysis patients. *Neth J Med.* 2005 Nov;63(10):376-81. Review.

87. Salem MM. Hypertension in the haemodialysis population: any relationship to 2-years survival? *Nephrol Dial Transplant*. 1999 Jan;14(1):125-8.
88. Fleischmann E, Teal N, Dudley J, May W, Bower JD, Salahudeen AK. Influence of excess weight on mortality and hospital stay in 1346 hemodialysis patients. *Kidney Int*. 1999 Apr;55(4):1560-7.
89. Iseki K, Yamazato M, Tozawa M, Takishita S. Hypocholesterolemia is a significant predictor of death in a cohort of chronic hemodialysis patients. *Kidney Int*. 2002 May;61(5):1887-93.
90. Kalantar-Zadeh K, Abbott KC, Salahudeen AK, Kilpatrick RD, Horwich TB. Survival advantages of obesity in dialysis patients. *Am J Clin Nutr*. 2005 Mar;81(3):543-54. Review.
91. KDOQI: Clinical Practice Guidelines and Clinical Practice Recommendations for Diabetes and Chronic Kidney Disease. *Am J Kidney Dis*. 2007 Feb;49(2 Suppl 2):S12-154.
92. Hayashino Y, Fukuhara S, Akiba T, Akizawa T, Asano Y, Saito A, Bragg-Gresham JL, Ramirez SP, Port FK, Kurokawa K. Diabetes, glycaemic control and mortality risk in patients on haemodialysis: the Japan Dialysis Outcomes and Practice Pattern Study. *Diabetologia*. 2007 Jun;50(6):1170-7. Epub 2007 Mar 29.
93. Kalantar-Zadeh K, Kopple JD, Regidor DL, Jing J, Shinaberger CS, Aronovitz J, McAllister CJ, Whellan D, Sharma K. A1C and Survival in Maintenance Hemodialysis Patients. *Diabetes Care*. 2007 May;30(5):1049-55.
94. Qureshi AR, Alvestrand A, Danielsson A, Divino-Filho JC, Gutierrez A, Lindholm B, Bergström J. Factors predicting malnutrition in hemodialysis patients: A cross-sectional study. *Kidney Int*. 1998 Mar;53(3):773-82.

95. Rambod M, Bross R, Zitterkoph J, Benner D, Pithia J, Colman S, Kovesdy CP, Kopple JD, Kalantar-Zadeh K. Association of Malnutrition-Inflammation Score with quality of life and mortality in hemodialysis patients: a 5-year prospective cohort study. *Am J Kidney Dis.* 2009 Feb;53(2):298-309.
96. Akgul A, Bilgic A, Sezer S, Ozdemir FN, Olcay I, Arat Z, Haberal M. Effect of protein-energy malnutrition on erythropoietin requirement in maintenance hemodialysis patients. *Hemodial Int.* 2007 Apr;11(2):198-203.
97. Kalantar-Zadeh K, McAllister CJ, Lehn RS, Lee GH, Nissenson AR, Kopple JD. Effect of malnutrition-inflammation complex syndrome on EPO hyporesponsiveness in maintenance hemodialysis patients. *Am J Kidney Dis.* 2003 Oct;42(4):761-73.