



Kronik Böbrek Hastalıklarında Aneminin Değerlendirilmesi ve Tedavisi [Evaluation and Treatment of Anemia in Chronic Kidney Disease]

Bilge Aygen

Fırat Üniversitesi Tıp Fakültesi, İç Hastalıkları Anabilim Dalı, Nefroloji BD Elazığ, Turkey

Abstract

Anemia is common in patients with chronic kidney disease. Anemia is a major risk factor for cardiovascular disease and affects life quality. The reduction of renal erythropoietin synthesis is the essentially cause of anemia. Among other reasons can considered iron deficiency, inflammation, uremic toxins, hyperparathyroidism, hemolysis, reduction of erythrocyte survival and malnutrition. The reasons that lead to anemia should be investigated primarily in the treatment of anemia and treatment should be for the cause. Erythropoiesis-stimulating agents is the basis of the treatment of anemia in chronic kidney disease. ESA therapy should be initiated to patient after the ruled out other causes of anemia. The target hemoglobin value should be 11-12 g/dL. Iron deficiency must be evaluated before starting treatment with erythropoiesis stimulating agents and should be treated if any iron deficiency. Transferrin saturation (TSAT) and ferritin level is the most commonly used parameters in the evaluation of iron deficiency in chronic kidney disease in practice. Iron therapy should be given if serum ferritin concentrations <100 ng/ml and TSAT <20%. Iron therapy is recommended in recent guidelines, in order to reduce the dose of ESA as well as delaying the uptake, in chronic kidney disease patients with TSAT <30% and ferritin <300 ng/mL. Iron may be administered orally or parenterally in patients with iron deficiency. Parenteral administration should be preferred in hemodialysis patients. Correction of iron deficiency anemia reduces requirement for ESA. The treatment of anemia raises life quality of patients with chronic kidney diseases and is associated with a better prognosis.

Keywords: Chronic kidney disease, anemia, iron deficiency anemia, erythropoietin

(Rec.Date: Feb 25, 2015

Accept Date: Feb 27, 2015)

Corresponding Author: Bilge Aygen, Fırat Üniversitesi Tıp Fakültesi, İç Hastalıkları Anabilim Dalı, Nefroloji BD Elazığ, Turkey

E-mail: btaygen@yahoo.com

Phone: +90424-233 35 55/ 2741

Kronik Böbrek Hastalıklarında Aneminin Değerlendirilmesi ve Tedavisi [Evaluation and Treatment of Anemia in Chronic Kidney Disease]

Bilge Aygen

Fırat Üniversitesi Tıp Fakültesi, İç Hastalıkları Anabilim Dalı, Nefroloji BD Elazığ, Turkey

Abstract

Kronik böbrek hastalıklarında anemi sık görülmektedir. Anemi, kardiyovasküler hastalık için önemli bir risk faktörüdür ve yaşam kalitesini etkilemektedir. Böbreklerden eritropoetin (EPO) sentezinin azalması aneminin esas nedenidir. Diğer nedenler arasında demir eksikliği, inflamasyon, üremik toksinler, hiperparatiroidi, hemoliz, eritrosit yaşam süresinin azalması ve malnütrisyon sayılabilir. Anemi tedavisinde öncelikle anemiye yol açan nedenler araştırılmalı ve nedene yönelik tedavi yapılmalıdır. Kronik böbrek hastalarında anemi tedavisinin temelini eritropoez stimüle edici ajanlar (ESA) oluşturur. Aneminin diğer nedenleri dışlandıktan sonra hastaya ESA tedavisi başlanmalıdır. Hedef hemoglobin değeri 11-12 g/dL olmalıdır. ESA ile tedaviye başlanmadan önce mutlaka demir eksikliği değerlendirilmeli ve demir eksikliği varsa tedavi edilmelidir. Kronik böbrek hastasında demir eksikliğin değerlendirilmesinde pratikte en sık kullanılan parametreler transferrin saturasyonu (TSAT) ve ferritin düzeyidir. Serum ferritin konsantrasyonu <100 ng/mL ve TSAT <% 20 ise demir tedavisi verilmelidir. Son kılavuzlarda TSAT <%30 ve ferritin <300 ng/mL olan kronik böbrek hastalarında hem ESA alımını geciktirmek hem de alıyorsa doz azaltmak için demir tedavisi tavsiye edilmiştir. Demir eksikliği saptanan hastalarda demir, ağızdan veya parenteral olarak verilebilir. Hemodiyaliz hastalarında parenteral uygulama tercih edilmelidir. Demir eksikliği anemisinin düzeltilmesi ESA gereksinimini azaltır. Kronik böbrek hastalıklarında aneminin tedavi edilmesi hastanın yaşam kalitesini yükseltir ve daha iyi gidiş ile ilişkilidir.

Anahtar kelimeler: Kronik böbrek hastalığı, anemi, demir eksikliği, eritropoetin

(Rec.Date: Feb 25, 2015

Accept Date: Feb 27, 2015)

Corresponding Author: Bilge Aygen, Fırat Üniversitesi Tıp Fakültesi, İç Hastalıkları Anabilim Dalı, Nefroloji BD Elazığ, Turkey

E-mail: btaygen@yahoo.com

Phone: +90424-233 35 55/ 2741

Giriş

Kronik böbrek hastalığı (KBH) dünyada yaygın görülen bir sağlık sorunudur ve bu grup hastalarda anemi sık görülen bir komplikasyondur. Anemi, düşük yaşam kalitesi, önemli morbidite ve artmış mortalite ile ilişkilidir [1].

Kronik böbrek hastalığında aneminin şiddeti, böbrek fonksiyonlarındaki azalma ile doğrudan ilişkilidir. Böbrek fonksiyonlarındaki azalma ile birlikte anemi görülme oranı artmaktadır. Dünya Sağlık Örgütü anemi tanımları kullanıldığında glomerüler filtrasyon hızı (GFR) 25 ml/dak altında olan ancak henüz diyalize girmeyen hastaların %87’de anemi saptanmaktadır [2-4].

Aneminin erken tanısı ve uygun tedavisi KBH’da özellikle kardiyovasküler morbiditeyi önler ve yaşam kalitesini iyileştirir. Ayrıca, anemik hastalarda sık görülen iştahsızlık, azalmış egzersiz toleransı, enerji yetersizliği, nefes darlığı, baş dönmesi, angina gibi önemli semptomlarda düzelme sağlamaktadır [4-7].

Renal anemi yönetiminin optimizasyonuna yönelik çeşitli çalışmalar ve kılavuzlar mevcuttur. Renal aneminin etkin tedavisi için her hasta, bireysel olarak değerlendirilmeli ve tedavi edilmelidir [8-10].

Renal Anemi Tanımı ve Nedenleri

Renal anemi tanımında yaş ve cinsiyete göre hemoglobin (Hb) sınır değerleri kılavuzlara göre değişmektedir. Böbrek Hastalıkları: Küresel Sonuçların İyileştirilmesi (KDIGO-Kidney Disease: Improving Global Outcomes) kılavuzuna göre GFR 60 ml/dk altındaki hastalarda Hb ölçüm değerlerinin erkeklerde 13.0 g/dL, kadınlarda 12.0 g/dL altında olması renal anemi açısından incelemeyi gerektirmektedir (Tablo 1) [8,9].

Tablo 1. Kılavuzlara göre renal anemi tanımı

KDIGO (2012)		NKF KDOQI (2006)	
Erişkin erkek ve >15 yaş çocuklar	Hb<13.0 g/dL	Erişkin erkek	Hb<13.5 g/dL
Erişkin kadın	Hb<12.0 g/dL	Erişkin kadın	Hb<12.0 g/dL [Demir eksikliği bulguları (TSAT <16% veya ferritin <25 ng/mL) olmaksızın]

KDIGO: Kidney Disease: Improving Global Outcomes, NKF KDOQI: The National Kidney Foundation Kidney Disease Outcomes Quality Initiative, Hb: Hemoglobin

Renal anemi patogeneğinde kronik inflamasyon, demir eksikliği, eritrosit yarı ömrünün kısalması gibi faktörler dahil olmasına rağmen esas neden eritropoetin (EPO) eksikliğidir (Tablo 2). Endojen EPO miktarının aneminin derecesine göre yetersiz kalması, EPO üretiminin kontrolünün bozulması, üremik toksinler ile eritrosit prekürsörlerinin EPO'ya yanıtının azalması anemide etkili faktörlerdir. Renal anemi patofizyolojisindeki en önemli üremik toksinler, spermin, spermidin, putresin ve kadaverin gibi poliaminlerdir [10-13].

Endojen EPO 30400 Da'lık moleküler ağırlığa sahip 165 amino asitten oluşan bir glikoproteindir. Eritropoietin, esas olarak böbreklerde peritübüler intersitisyel fibroblastlar tarafından üretilmektedir. Normal bireylerde EPO düzeyleri 10-25 mU/mL aralığındadır. Hipoksi ve anemi sırasında plazma EPO düzeyleri 100-1000 kadar artma eğilimi gösterebilir. Hematokrit %30 olduğunda EPO 50-500 mU /mL değerleri arasında saptanmaktadır. Kronik böbrek hastalarında ise aneminin derecesiyle plazma EPO düzeyleri arasındaki ilişki bozulmuştur. Kreatinin klirensi 40 ml/dak/1.73 m² altına düştüğünde ekskretuar böbrek fonksiyonu ile paralel olarak endokrin böbrek fonksiyonunun azalması EPO eksikliği ve anemi ile sonuçlanır [14,15]. Deneysel böbrek hasarı modellerinde EPO üreten hücrelerde fonksiyon bozukluğu ve myofibroblast transformasyonu olduğu gösterilmiştir [16].

Renal Aneminin Değerlendirilmesi

Kronik böbrek hastalarında renal aneminin değerlendirilmesinde öncelikle klinik muayene ve laboratuvar bulguları ile aneminin böbrek dışı diğer olası nedenlerinin (Beslenme yetersizlikleri, kronik kan kaybı, malignite gibi) araştırılması önemlidir. Aneminin tanısında Hb konsantrasyonu ve hematokrit düzeyi, ortalama eritrosit hacmi (MCV) ve eritrosit Hb

konsantrasyonu (MCHC) dahil eritrosit indeksleri, mutlak retikülosit sayısı, serum demiri, serum demir bağlama kapasitesi (SDBK), transferrin satürasyonu (TSAT=Serum demir/Total SDBK x 100), serum ferritini, hipokrom eritrosit yüzdesi, retikülosit Hb içeriğinin oranı, soluble transferrin reseptörleri, kemik iliği aspirasyonunda demir depolarının tayini kullanılabilir. Kronik böbrek hastalıklarına bağlı anemide eritrositler normokrom normositerdir. Demir eksikliğinde ise hipokrom mikrositer anemi saptanır. Kronik böbrek hastasında demir eksikliğinin değerlendirilmesinde TSAT ve ferritin düzeyi pratikte en sık kullanılan parametrelerdir [8,9,17,18]. Serum ferritin değerleri, vücut depo demir düzeyleri hakkında fikir verirken; serum transferrin satürasyon değerleri, eritropoez için dolaşımdaki hemen kullanılabilir durumdaki demiri yansıtmaktadır. Ferritin, akut faz reaktanı olduğu için inflamasyon ve enfeksiyon gibi durumlarda depo demirini göstermede yanlış yorumlara neden olabilir. Normal serum demiri 60-190 µg/dl, normal satürasyon derecesi % 20-45'tir [19-21].

Böbrek Hastalıkları: Küresel Sonuçların İyileştirilmesi (KDIGO) ve Avrupa Böbrek En İyi Klinik Uygulama (ERBP) Kılavuzlarında ESA tedavisi alan kronik böbrek hastalarında minimum serum ferritin düzeyinin 100 ng/mL'nin üzerinde ve asgari transferin satürasyonunun % 20'den daha fazla olması tavsiye edilmiştir. Bu nedenle diyaliz öncesi kronik böbrek hastalarında TSAT <% 20 ve serum ferritin konsantrasyonu <100 ng/mL ise demir tedavisi verilmelidir. Diyaliz gerektiren hastalarda, artmış eritropoez sırasında artan tüketimden dolayı demir depoları hızla tüketildiği için ferritin düzeylerinin hedef >200 ng/mL olacak şekilde demir eksikliği tedavi edilmedir [3,8,9,19].

Son kılavuzlarda TSAT <%30 ve ferritin <300 ng/mL olan diyalize girmeyen kronik böbrek hastalarında oral ve hemodiyaliz (HD) hastalarında intravenöz (İV) demir, hem eritropoetin stimüle edici ajan (ESA) alımını geciktirmek hem de alıyorsa doz azaltmak için tavsiye edilmiştir. Demir desteği TSAT >%30 ve ferritin >500 ng/mL değerlerinde dikkatli kullanılmalıdır [8,22].

Tablo 2. Kronik böbrek hastalıklarında anemi nedenleri

Göreceli EPO yetersizliği/direnci
Eritrosit yaşam süresinin kısalması
Demir eksikliği
Folat ve vitamin B12 eksikliği
Yetersiz hemodiyaliz
Alüminyum birikimi
İnflamasyon
Hiperparatiroidi
Hemoliz

Kronik Böbrek Hastalıklarında Demir Eksikliği ve Tedavisi

Böbrek hastalıklarında anemi tedavisi, demir eksikliğini düzeltme ve azalmış EPO üretiminin ESA kullanarak replasmanının sağlanmasına dayanmaktadır. ESA verilmeden önce demir depoları değerlendirilmeli ve demir eksikliği varsa öncelikle buna yönelik tedavi düzenlenmelidir [3,8,9,19].

Kronik böbrek hastalarında ESA tedavisi almayanlarda 3 ayda bir, başlangıç ESA tedavisi uygulananlarda ayda bir, idame ESA tedavisi alanlarda 3 ayda bir olmak üzere demir eksikliği açısından kontrol yapılmalıdır. Demir desteği, Hb düzeylerini ve ESA uyarısına hücrel yanıtı iyileştirir. Aynı zamanda ESA dozunun azaltılmasına yardım eder [8,19]. Demir eksikliği, KBH olan hastalarda çok yaygındır. Ulusal Sağlık ve Beslenme Araştırma Anketi (NHANES) verilerinde serum ferritin <100 ng/mL veya TSAT <% 20 olarak tanımlanan demir eksikliği anemisi prevalansı diyaliz öncesi kronik böbrek hastalarında %50-%70 arasında bulunmuştur [23].

Kronik böbrek hastalarında demir eksikliğinin birçok nedeni vardır. Anoreksi, düşük protein diyetleri ile demir alımının azalması, fosfor bağlayıcıları, malnütrisyon, hemodiyalizde kayıplar, GIS kayıpları, kan testleri ve cerrahi girişimdeki kayıplar nedeniyle veya EPO tedavisinin eritropoezi uyarması ile demir eksikliği gelişebilmektedir [24-26]. Kronik inflamasyon ve azalmış renal klirens nedeniyle artmış olan hepsidin seviyeleri duodenal demir emilimini ve hücrel demir depolarından demirin salınımını azaltmaktadır [27].

Hemodiyaliz hastalarında demir eksikliğinin en önemli nedenlerden birisi tekrarlayan kan kaybıdır. Vücuttaki toplam demir miktarı ~ 3-4 g'dır. Diyaliz setleri ve diyalizörlerde pıhtılaşma, kan testleri için sık kan alınması, gastrointestinal kanamaya eğilim olması nedeniyle hemodiyaliz hastalarında yıllık ~ 1-3 g kayıp olduğu tahmin edilmektedir (Tablo 3). Genellikle 1 yılda HD hastalarının %90'ında demir eksikliği gelişmektedir [26,28].

Tablo 3. Kronik böbrek hastalarında demir eksikliği nedenleri

Diyetle yetersiz demir alımı
Hemodiyaliz hastalarında ekstrakorporeal işlem sırasında kan kaybı
Gastrointestinal sistemden kan kaybı (kanama)
Sık tekrarlanan tanısal kan testleri
Yetersiz intestinal demir emilimi ve makrofajlardan demir salınımının engellenmesi
Eritropoeiz-uyarıcı ajanlar ile tedavi sırasında artmış demir gereksinimleri

Bazı hastalarda hem dolaşımdaki hem de total vücut demir depolarının azalmasıyla karakterize gerçek demir eksikliği vardır. Bazı hastalarda ise demir depoları normal veya yeterli olmasına rağmen eritropoezi sınırlayan, dolaşımdaki demirde azalma ile karakterize fonksiyonel demir eksikliği vardır. Fonksiyonel demir eksikliği, ESA ile stimülasyon olmasına rağmen demirin mobilize olamamasına bağlı bir durumdur. Bu durumda TSAT< %20 ve ferritin düzeyi ise 200 ng/mL veya daha yüksek saptanır [29].

Kronik Böbrek Hastalıklarında Demir Eksikliğinin Tedavisi

Kronik böbrek hastalarında demir tedavisi oral veya parenteral formlarda verilebilmektedir. Oral demir tedavisi, özellikle diyalize girmeyen kronik böbrek hastaları ve periton diyalizi hastalarında daha kolay uygulanan ve daha ucuz bir tedavi yöntemidir. Ancak, oral demir preparatlarının bulantı, dispepsi, anoreksi, diyare veya kabızlık gibi gastrointestinal yan etkileri hasta uyumunu azaltmaktadır. Ayrıca hastalarda kullanılan antiasitler ve fosfat bağlayıcı ilaçlar demirin duodenumdan emilimini azaltmaktadır. Oral tedavide, bölünmüş dozda olmak üzere 200 mg/gün elementel demir verilmektedir. Diyaliz hastalarında, oral demir yerine İV demir tedavisi tercih edilmelidir. Hemoglobin değerini 1 gr/dl yükseltmek için gerekli olan demir miktarı ~150 mg'dır. Toplam doz hesaplanırken, vücut depo demiri için de en az 500 mg eklenmelidir. İV yolla verilen demir, tedavi etkinliğini artırır ve

boşalmış demir depolarının daha erken doldurulmasına yardım eder. Bu grup hastalarda demir eksikliği tedavisinde kullanılabilecek demir dekstran, demir sükroz, demir glukonat, ferumoksiteol ve demir karboksimaltoz olmak üzere çeşitli parenteral demir preparatları mevcuttur. Demir eksikliği anemisinde kullanılan parenteral demir preparatları benzer etkinlik göstermektedir. Demirin İV uygulanması hastaların çoğunda iyi tolere edilmektedir. Yeni demir preparatları ile daha yüksek demir dozlarının hızlı uygulanması daha güvenli ve etkindir [30-33].

Parenteral demir kullanımının en ciddi yan etkisi anafilaktik reaksiyonlardır. Özellikle yüksek molekül ağırlıklı dekstran olmak üzere demir dekstran kullanımında hastaların ~%0.6-0.7'de dekstran kaynaklı anafilaktik reaksiyonlar gelişebilmektedir. Ayrıca, demir preparatlarının bulantı, kusma, karın ağrısı, ishal, nefes darlığı, göğüs ağrısı, bradikardi, flushing, kaşıntı, eklem ağrısı, kas ağrısı ve sırt ağrısı, hipotansiyon gibi yan etkileri ortaya çıkabilmektedir. Özellikle aktif sistemik enfeksiyonu olan hastalarda demir uygulamasından kaçınılmalıdır. Demir, birçok patojen tarafından ihtiyaç duyulan bir besin maddesi olduğu için demir uygulaması enfeksiyonların kontrolünde problemlere yol açabilir. Bu ajanların aşırı kullanımı potansiyel olarak oksidatif stres, inflamasyon, endotel disfonksiyonu, kardiyovasküler hastalık riskini arttırabilir [34].

Demir dekstranın ilk doz uygulamasında 25 mg test dozu en az 5 dakika olmak üzere yavaş yavaş uygulanmalı, ardından en az 1 saat gözlem dönemi sonrası kalan doz verilmelidir. Diğer bir uygulama şeklinde önce test dozu 25 mg demirin 15 dakika yavaş infüzyonla uygulanması, 15 dakika bekledikten sonra dL solüsyon/20 dakika olacak şekilde kalan dozun verilmesi önerilmiştir. Demir sükroz 5 dakikadan fazla bir sürede 100 mg İV verilebilir. Daha kısa sürede yapılan bolus enjeksiyonlar hipotansiyona neden olabilir. Demir sükrozun 1-4 saat sürede yavaş infüzyon şeklinde 200-500 mg verilmesi güvenilir bulunmuş ve iyi tolere edilmiştir [32,35]. Genel olarak demir tedavisi hemodiyaliz hastalarında yükleme tedavisi şeklinde yapılmaktadır. Serum ferritin <100 ng/mL ve TSAT <% 20 olan hastalara her HD seansında 100-125 mg İV demir toplam 8-10 kez olacak şekilde verilmelidir. Serum ferritin >100 ng/mL ve TSAT > %20 olan hastalarda 25-125 mg İV demir haftada bir kez olacak şekilde uygulanmalıdır. Serum ferritin > 800 ng/mL ve TSAT > %50 olan hastalarda demir tedavisi kesilmelidir. İlk uygulamada test dozu yapılırken 75-100 mL % 0.9'luk NaCl içinde 25 mg demir 15-20 dakikalık süre içinde infüzyon ile verilir. Test dozu uygulanırken

anafilaktik tipte reaksiyon olasılığı düşüktür. Test dozunu tolere eden hastalarda her diyaliz sonunda 100 mg demir, 50 ml % 0.9'luk NaCl içinde 5-10 dakikada verilebilir [8,36-38].

Demir III karboksimaltoz, Temmuz 2013 de ABD Gıda ve İlaç İdaresi (FDA) tarafından onaylanmış yeni IV demir preparatıdır. Çok çekirdekli ferrik (III)-hidroksi karbonhidrat kompleksi, fizyolojik ferritini taklit etmek için tasarlanmıştır. Yaklaşık olarak 1000 demir atomu içerir ve demir içeriği %24-32 arasındadır. Demir karboksimaltoz kullanımında en sık görülen laboratuvar bulgusu geçici, asemptomatik hipofosfatemidir. IV enjeksiyon yoluyla uygulanırken 200-500 mg'lık demir karboksimaltoz uygulama hızı 100 mg/dk olmalıdır. Demir karboksimaltozun 500-1000 mg'lık uygulamalarında uygulama süresi en az 15 dk olmalıdır. IV damla infüzyon yoluyla maksimum 1000 mg'a kadar uygulanabilir (doz kilogram başına 20 mg'ı aşmamalıdır). Demir karboksimaltozun 200-500 mg'nın 6 dakikada veya 500-1.000 mg demirin 15 dakikadan fazla sürede infüze edilebileceği belirtilmiştir. Bu yeni preparatın avantajı, ilacın verilmesinden önce test dozlarına ihtiyaç olmamasıdır. Demir karboksimaltoz, dekstran veya modifiye dekstran içermediği için dekstran antikorları ile reaksiyona girmemektedir [39]. Bununla birlikte test dozunu tolere ettikten sonra bile aşırı duyarlılık reaksiyonu gelişebileceği vaka raporlarında bildirilmiştir [40].

Kronik Böbrek Hastalıklarında Eritropoetin Tedavisi

Kronik böbrek hastalarında aneminin diğer nedenleri dışlandıktan sonra ESA tedavisine başlanmalıdır. ESA, azalan eritropoetin üretimini yerine koymak ve Hb düzeylerini yükselterek anemi bulgu ve semptomlarını azaltmayı hedefler. Rekombinant insan eritropoetini (rHuEPO) kronik böbrek yetmezliğinde anemi tedavisi için FDA tarafından Haziran 1989 yılında onaylanmıştır. ESA'nın kullanılmaya başlanması kan transfüzyon gereksinimi anlamlı olarak azaltmıştır. Epoetin alfa gibi ESA ürünlerinin kronik böbrek hastalarında anemi tedavisindeki etkinliği kanıtlanmıştır [15,41,42]. Zamanla Hb değerlerini etkin şekilde yükselten çeşitli EPO analogları (epoetin alfa, beta, darbepoetin alfa, epoetin delta vb) geliştirilmiştir. Epoetin zeta, eritropoetin alfanın biyobenzeridir [15,43,44].

Uzun etkili ESA preparatları ile daha az sıklıkta uygulanan rejimlere yönelik bir eğilim olmuştur. Uzun etkili EPO formülasyonu olan darbepoetin alfa, 37.1 kDa molekül ağırlığına sahiptir. Uzun yarılanma ömrü (IV verildiğinde 25 saat ve subkutan (SC) verildiğinde 48 saat)

ve EPO reseptör afinitesinin rHuEPO'dan 4.3 kez daha fazla olması nedeniyle darbopoetin alfa genellikle haftada bir kez veya prediyaliz hastalarında dört haftada bir kez uygulanmaktadır [43-45].

Sürekli eritropoetin reseptör aktivatörü (CERA), suda-çözünür polietilen glikol parçasının epoetin betaya eklenmesi ile elde edilen daha yüksek bir molekül ağırlığa (60 kDa) ve daha uzun bir yarı ömre (İV veya SC uygulamada 134-139 saat) sahip ESA formülasyonudur. Diyaliz öncesi kronik böbrek hastalarında dört haftada bir uygulanan CERA tedavisi anemiği düzeltmiş ve Hb değerlerinin istenen sınırlar içinde kararlı kalmasını sağlamıştır [15,43-45].

Diyaliz tedavisi almayan kronik böbrek yetmezlikli hastalarda Hb >10g/dL ise ESA başlanması önerilmemiştir. Bu grup hastalarda Hb <10g/dL olduğunda ESA başlama kararı, Hb konsantrasyonu düşüş oranı, demir tedavisine yanıtı, transfüzyon gerekliliği riski, ESA tedavisiyle ilişkili riskler ve anemi semptomlarının varlığına göre bireyselleştirilmelidir. Hemodiyaliz hastalarında Hb <9 g/dL olmasını önlemek için, Hb 9-10 g/dL aralığında ise ESA başlanması önerilmektedir. Daha yüksek Hb konsantrasyonlarında yaşam kalitesinde düzelme olan bazı hastalarda ise ESA tedavisine >10g/dL'de de başlanabilir. İnflamasyon, infeksiyon, kanama, demir eksikliği, cerrahi girişim gibi durumlarda ESA tedavisi başlanmamalıdır. Eritropoez stimüle eden ajanlar diyalize girmeyen kronik böbrek hastaları ve periton diyalizi hastalarında SC olarak; KBH evre 5 HD hastalarında SC/İV verilebilir. Başlangıç ESA dozu, hastanın Hb düzeyi ve vücut ağırlığına göre belirlenmelidir. Tedavi süresince ESA doz ayarları, hastanın Hb düzeyi, Hb değişim hızı ve klinik koşullara göre yapılmalıdır. Hb seviyelerini düşürmek gerektiğinde ESA'yı tamamen kesmek yerine, ESA dozunun azaltılması tercih edilmelidir. ESA ilişkili yan etki veya ESA'ya yanıtızlığa neden olabilecek hastalık durumunda ESA dozu yeniden değerlendirilmelidir [8].

ESA tedavisi süresince Hb düzeyleri ayda bir kez, demir durumu tedavinin başlangıcında en az ayda bir kez daha sonra 3 ayda bir değerlendirilmelidir. Kronik böbrek hastalarında ESA tedavisinde hedef Hb düzeyi olarak 11-12 g/dL tavsiye edilmektedir. Ayrıca, son zamanlarda ESA kullanan hastalarda Hb düzeyleri 10-11.5 g/dL'den daha fazla ise ESA dozunun azaltılması önerilmektedir. Önerilen hedeflere göre yüksek Hb düzeyleri olan hastalarda morbidite ve mortalite insidansı artmaktadır. Hb değeri 9.5-11.5 g/dl olan hastalar 13 gr/dl olanlarla karşılaştırıldığında daha iyi gidiş ile ilişkili bulunmuştur [3,8,9]. Yüksek Hb

grubunda kardiyovasküler olay riski daha yüksek bulunmasına rağmen yaşam kalitesinde önemli bir düzelme olmamıştır. Özellikle Hb seviyeleri 13 g/dL olan hastalarda morbidite ve mortalitenin daha kötü olduğu belirtilmiştir [46]. Diğer taraftan önerilen hedef değerlerinden daha düşük Hb değerleri sıklıkla yorgunluk gibi fiziksel semptomlarla ilişkilidir.

Tedavinin düzeltme fazı süresince Hb değerleri 2-4 haftada bir değerlendirilmelidir. Hipertansiyon, damar yolu trombozu ve olası kardiyovasküler yan etkileri önlemek için Hb artışı, ayda 1-2 g/dL'den fazla olmamalıdır. Hb artışı ayda 1 g/dL'den az olduğunda ESA dozu %25 artırılmalıdır. Dört hafta içinde veya daha kısa sürede Hb 2 g/dl'den fazla artış olursa ESA tedavisi geçici olarak kesilir veya ESA dozu %25-50 azaltılmalıdır. Hedef Hb veya hematokrit değerine ulaşıldıktan sonra idame doz ESA tedavisine geçilmelidir. İdame tedavide Hb değerleri 1-2 ayda bir değerlendirilmelidir. Ayda 1 g/dL'den fazla Hb değişikliklerinde ESA dozu %25 azaltılmalı veya artırılmalıdır. Epoetin alfa veya beta başlangıç dozu haftada 3 kez olmak üzere 20-50 IU/kg/hafta, darbepoetin SC veya İV olarak 0.45 µg/kg/hafta veya SC olarak 0.75 µg/kg/2 hafta uygulanabilir. Daha genel bir yaklaşımla eritropoetin alfa ve beta ile tedaviye başlama dozu 50-150 UI/kg/hafta, idame dozu 25-75 UI/kg/haftadır. Darbepoetin ile tedaviye başlama dozu 0.25-0.75 mcg/kg/hafta, idame dozu 0.13-0.35 mcg/kg/hafta, CERA dozu 0.6 mcg/kg/2 hafta veya diyalize girmeyen hastalarda sc olarak 1.2 mcg/kg/4 hafta olmalıdır. Darbepoetin alfa tedavisinde 4 haftadan uzun sürede Hb'de 1 g/dL artış olmazsa doz %25 artırılır. 2 haftalık sürede Hb 1 g/dL artış gösterirse doz %25 azaltılmalıdır [8,9,14,17,36,47].

Demir depoları normal olan hastalarda Epo tedavisi sırasında demir eksikliği gelişebilir. Sabit bir Hb hedefini sağlamak için ESA dozunda anlamlı artış olması gereksinimi veya >500 IU/kg/hafta EPO dozuna eşdeğer ESA'ya karşın Hb >11 gr/dL olmaması ESA yanıtıslığı olarak kabul edilir. ESA yanıtıslığında mutlak demir eksikliği, fonksiyonel demir eksikliği, enfeksiyon veya inflamatuvar hastalıklar, malnütrisyon, hemolitik hastalıklar, folik asit ve B₁₂ vitamin eksiklikleri, yetersiz diyaliz, kullanılan ilaçlar (yüksek doz ACEi/ARB), kemik iliği hastalıkları (myelodisplastik hastalık, lösemiler, multipl myeloma, hemoglobinopatiler, osteitis fibrosa, alüminyum toksisitesi), kanserler, anti-rHuEPO antikorları rol oynayabilir [8,9,48].

ESA Tedavisinin Yan Etkileri

ESA tedavisinin hipertansiyon, saf kırmızı hücre aplazisi, vasküler olaylar, diyalizer ve setlerde pıhtılaşma, AV fistülde tromboz, demir eksikliği, trombosit sayısında artış, hiperpotasemi, hiperfosfate mi, grip benzeri semptomlar, epileptik atak gibi yan etkileri görülebilir. Aktif malignitesi veya malignite öyküsü olan hastalar ile serebrovasküler olay öyküsü olan hastalara ESA başlanmamalı ya da çok dikkatli olunmalıdır [48,49].

Anemik kronik böbrek hastalarında yüksek doz ESA tedavisine eşlik eden klinik kötü sonuçların olası mekanizmasında EPO'nun non-eritropoetik etkileri önemlidir. Yüksek EPO düzeyleri vasküler düz kas hücrelerinde sitozolik kalsiyum artışı, RAS aktivasyonu, endotelin-1 ve tromboksan seviyelerinde artış, prostasiklinde azalma, asimetrik dimetil arginin düzeylerinde artış, nitrik oksitte azalma ile hipertansiyona sebep olabilmektedir. Ayrıca, vasküler düz kas ve endotel hücre proliferasyonu ve anjiogenez yoluyla vasküler yol stenozu, proliferatif retinopati, vasküler remodeling ve tümör büyümesine neden olabilmektedir. Yüksek doz EPO, trombosit üretiminde ve aktivitesinde artma, E selektinde ve P selektinde artma, vWF'de artma, PAI-1'de artışa yol açarak tromboz riskini artırabilmektedir [50].

Çok düşük Hb düzeyleri ($Hb \leq 7$ g/dL veya $Hb \leq 8$ g/dL, postoperatif cerrahi hastaları, kardiyovasküler hastalıklar), hemodinamik olarak stabil olmayan hastalar, akut kan kaybı durumları, akut hemoliz, ciddi sepsis, ESA direnci ve ESA tedavisi riskli olan HD hastalarında kan transfüzyonu yapılabilir. Kan transfüzyonunun sıvı yüklenmesi, immünolojik ve infeksiyöz yan etkilere sahiptir [51].

Sonuç olarak KBH'da aneminin değerlendirilmesinde öncelikle klinik muayene ve laboratuvar bulguları ile aneminin böbrek dışı diğer olası nedenlerinin dışlanması önemlidir. Renal anemi tedavisinin temeli ESA kullanarak EPO replasmanının sağlanmasına dayanmaktadır. ESA tedavide hedef hemoglobin değeri 11-12 g/dL olmalıdır. Eritropoetin uyarıcı ajanlar verilmeden önce demir depoları değerlendirilmelidir. Demir eksikliği varsa (Serum ferritin konsantrasyonu <100 ng/mL ve TSAT $<20\%$) öncelikle buna yönelik olarak demir tedavisi düzenlenmelidir. Demir desteği TSAT $>30\%$ ve ferritin >500 ng/mL değerlerinde dikkatli kullanılmalıdır.

Kaynaklar

1. Locatelli F, Pisoni RL, Akizawa T, Cruz JM, DeOreo PB, Lameire NH, Held PJ. Anemia management for hemodialysis patients: Kidney Disease Outcomes Quality Initiative (K/DOQI) guidelines and Dialysis Outcomes and Practice Patterns Study (DOPPS) findings. *Am J Kidney Dis.* 2004;44(5 Suppl 2):27-33.
2. McClellan W, Aronoff SL, Bolton WK, Hood S, Lorber DL, Tang KL, Tse TF, Wasserman B, Leiserowitz M. The prevalence of anemia in patients with chronic kidney disease. *Curr Med Res Opin.* 2004;20(9):1501-10.
3. European best practice guidelines for the management of anaemia in patients with chronic renal failure. Working Party for European Best Practice Guidelines for the Management of Anaemia in Patients with Chronic Renal Failure. *Nephrol Dial Transplant.* 1999;14 Suppl 51-50.
4. Stevens P. Optimizing renal anaemia management--benefits of early referral and treatment. *Nephrol Dial Transplant.* 2005;20 Suppl 8viii22-26.
5. Evans RW, Rader B, Manninen DL. The quality of life of hemodialysis recipients treated with recombinant human erythropoietin. Cooperative Multicenter EPO Clinical Trial Group. *JAMA.* 1990;263(6):825-30.
6. Beusterien KM, Nissenson AR, Port FK, Kelly M, Steinwald B, Ware JE, Jr. The effects of recombinant human erythropoietin on functional health and well-being in chronic dialysis patients. *J Am Soc Nephrol.* 1996;7(5):763-73.
7. Rao M, Pereira BJ. Optimal anemia management reduces cardiovascular morbidity, mortality, and costs in chronic kidney disease. *Kidney Int.* 2005;68(4):1432-8.
8. Kidney Disease: Improving Global Outcomes (KDIGO) Anemia Work Group. KDIGO clinical practice guideline for anemia in chronic kidney disease. *Kidney Int Suppl.* 2012;2(4):279-335.
9. Kdoqi, National Kidney F. KDOQI Clinical Practice Guidelines and Clinical Practice Recommendations for Anemia in Chronic Kidney Disease. *Am J Kidney Dis.* 2006;47(5 Suppl 3):S11-145.
10. Horl WH. A need for an individualized approach to end-stage renal disease patients. *Nephrol Dial Transplant.* 2002;17 Suppl 617-21.
11. McGonigle RJ, Wallin JD, Shadduck RK, Fisher JW. Erythropoietin deficiency and inhibition of erythropoiesis in renal insufficiency. *Kidney Int.* 1984;25(2):437-44.
12. Nangaku M, Eckardt KU. Pathogenesis of renal anemia. *Semin Nephrol.* 2006;26(4):261-8.
13. Ridley DM, Dawkins F, Perlin E. Erythropoietin: a review. *J Natl Med Assoc.* 1994;86(2):129-35.
14. Elliott S, Pham E, Macdougall IC. Erythropoietins: a common mechanism of action. *Exp Hematol.* 2008;36(12):1573-84.
15. Sato Y, Yanagita M. Renal anemia: from incurable to curable. *Am J Physiol Renal Physiol.* 2013;305(9):F1239-48.

16. Van Wyck DB. Management of early renal anaemia: diagnostic work-up, iron therapy, epoetin therapy. *Nephrol Dial Transplant*. 2000;15 Suppl 336-9.
17. Horl WH. Non-erythropoietin-based anaemia management in chronic kidney disease. *Nephrol Dial Transplant*. 2002;17 Suppl 1135-8.
18. Horl WH, Cavill I, MacDougall IC, Schaefer RM, Sunder-Plassmann G. How to diagnose and correct iron deficiency during r-huEPO therapy--a consensus report. *Nephrol Dial Transplant*. 1996;11(2):246-50.
19. Sunder-Plassmann G, Horl WH. Laboratory diagnosis of anaemia in dialysis patients: use of common laboratory tests. *Curr Opin Nephrol Hypertens*. 1997;6(6):566-9.
20. Locatelli F, Barany P, Covic A, De Francisco A, Del Vecchio L, Goldsmith D, Horl W, London G, Vanholder R, Van Biesen W, Board E-EEA. Kidney Disease: Improving Global Outcomes guidelines on anaemia management in chronic kidney disease: a European Renal Best Practice position statement. *Nephrol Dial Transplant*. 2013;28(6):1346-59.
21. Dukkupati R, Kalantar-Zadeh K. Should we limit the ferritin upper threshold to 500 ng/ml in CKD patients? *Nephrol News Issues*. 2007;21(1):34-8.
22. Fishbane S, Pollack S, Feldman HI, Joffe MM. Iron indices in chronic kidney disease in the National Health and Nutritional Examination Survey 1988-2004. *Clin J Am Soc Nephrol*. 2009;4(1):57-61.
23. Babitt JL, Lin HY. Molecular mechanisms of hepcidin regulation: implications for the anemia of CKD. *Am J Kidney Dis*. 2010;55(4):726-41.
24. Fishbane S, Maesaka JK. Iron management in end-stage renal disease. *Am J Kidney Dis*. 1997;29(3):319-33.
25. Nissenson AR, Strobos J. Iron deficiency in patients with renal failure. *Kidney Int Suppl*. 1999;69S18-21.
26. Yang LN, Zhang P, Tang F, Wang G, Li FE. Correlation between hepcidin level and renal anemia. *Genet Mol Res*. 2014;13(3):7407-10.
27. Akmal M, Sawelson S, Karubian F, Gadallah M. The prevalence and significance of occult blood loss in patients with predialysis advanced chronic renal failure (CRF), or receiving dialytic therapy. *Clin Nephrol*. 1994;42(3):198-202.
28. Macdougall IC, Cavill I, Hulme B, Bain B, McGregor E, McKay P, Sanders E, Coles GA, Williams JD. Detection of functional iron deficiency during erythropoietin treatment: a new approach. *BMJ*. 1992;304(6821):225-6.
29. Besarab A, Coyne DW. Iron supplementation to treat anemia in patients with chronic kidney disease. *Nat Rev Nephrol*. 2010;6(12):699-710.
30. Macdougall IC. Iron supplementation in the non-dialysis chronic kidney disease (ND-CKD) patient: oral or intravenous? *Curr Med Res Opin*. 2010;26(2):473-82.
31. Horl WH, Macdougall IC, Rossert J, Schaefer RM. OPTA-therapy with iron and erythropoiesis-stimulating agents in chronic kidney disease. *Nephrol Dial Transplant*. 2007 22 Suppl 3iii2-iii6.

32. Horl WH. Clinical aspects of iron use in the anemia of kidney disease. *J Am Soc Nephrol.* 2007;18(2):382-93.
33. Besarab A, Frinak S, Yee J. An indistinct balance: the safety and efficacy of parenteral iron therapy. *J Am Soc Nephrol.* 1999;10(9):2029-43.
34. Larson DS, Coyne DW. Update on intravenous iron choices. *Curr Opin Nephrol Hypertens.* 2014;23(2):186-91.
35. IV. NKF-K/DOQI Clinical Practice Guidelines for Anemia of Chronic Kidney Disease: update 2000. *Am J Kidney Dis.* 2001;37(1 Suppl 1):S182-238.
36. NKF-DOQI clinical practice guidelines for hemodialysis adequacy. National Kidney Foundation. *Am J Kidney Dis.* 1997;30(3 Suppl 2):S192-S236.
37. Singh A. Hemoglobin control, ESA resistance, and regular low-dose IV iron therapy: a review of the evidence. *Semin Dial.* 2009;22(1):64-9.
38. Lyseng-Williamson KA, Keating GM. Ferric carboxymaltose: a review of its use in iron-deficiency anaemia. *Drugs.* 2009;69(6):739-56.
39. Thanusubramanian H, Patil N, Shenoy S, Bairy KL, Sarma Y. Adverse reactions of ferric carboxymaltose. *J Clin Diagn Res.* 2014;8(10):HD01-2.
40. Macdougall IC. How to get the best out of r-HuEPO. *Nephrol Dial Transplant.* 1995;10 Suppl 285-91.
41. Fishbane S, Nissenson AR. Anemia management in chronic kidney disease. *Kidney Int Suppl.* 2010(117):S3-9.
42. Schmid H, Schiffl H. Erythropoiesis stimulating agents and anaemia of end-stage renal disease. *Cardiovasc Hematol Agents Med Chem.* 2010;8(3):164-72.
43. Macdougall IC. Novel erythropoiesis-stimulating agents: a new era in anemia management. *Clin J Am Soc Nephrol.* 2008;3(1):200-7.
44. Macdougall IC. An overview of the efficacy and safety of novel erythropoiesis stimulating protein (NESP). *Nephrol Dial Transplant.* 2001;16 Suppl 314-21.
45. Schmidt RJ. Methoxy polyethylene glycol-epoetin beta: worth waiting for or a novelty worn off? *Expert Opin Pharmacother.* 2009;10(9):1509-14.
46. Singh AK, Szczech L, Tang KL, Barnhart H, Sapp S, Wolfson M, Reddan D, Investigators C. Correction of anemia with epoetin alfa in chronic kidney disease. *N Engl J Med.* 2006;355(20):2085-98.
47. Locatelli F, Aljama P, Barany P, Canaud B, Carrera F, Eckardt KU, Horl WH, Macdougall IC, Macleod A, Wiecek A, Cameron S, European Best Practice Guidelines Working G. Revised European best practice guidelines for the management of anaemia in patients with chronic renal failure. *Nephrol Dial Transplant.* 2004;19 Suppl 2ii1-47.
48. Elliott J, Mishler D, Agarwal R. Hyporesponsiveness to erythropoietin: causes and management. *Adv Chronic Kidney Dis.* 2009;16(2):94-100.
49. Humphries JE. Anemia of renal failure. Use of erythropoietin. *Med Clin North Am.* 1992;76(3):711-25.

50. Vaziri ND, Zhou XJ. Potential mechanisms of adverse outcomes in trials of anemia correction with erythropoietin in chronic kidney disease. *Nephrol Dial Transplant.* 2009;24(4):1082-8.
51. Tanhehco YC, Berns JS. Red blood cell transfusion risks in patients with end-stage renal disease. *Semin Dial.* 2012;25(5):539-44.