



T.C
ULUDAĞ ÜNİVERSİTESİ
TIP FAKÜLTESİ
İÇ HASTALIKLARI ANA BİLİM DALI
NEFROLOJİ BİLİM DALI

RENAL ANEMİLİ HEMODİYALİZ HASTALARINDA ERİTROPOİETİN VE
İNTRAVENÖZ DEMİR TEDAVİSİNİN BİRLİKTE BAŞLANMASININ
ETKİNLİĞİ

Dr.Göksel Kar

UZMANLIK TEZİ



T.C
ULUDAĞ ÜNİVERSİTESİ
TIP FAKÜLTESİ
İÇ HASTALIKLARI ANA BİLİM DALI
NEFROLOJİ BİLİM DALI

RENAL ANEMİLİ HEMODİYALİZ HASTALARINDA ERİTROPOİETİN VE
İNTRAVENÖZ DEMİR TEDAVİSİNİN BİRLİKTE BAŞLANMASININ ETKİNLİĞİ

Dr.Göksel Kar

UZMANLIK TEZİ

Danışman: Prof. Dr. Mahmut Yavuz

BURSA - 2007

İÇİNDEKİLER

Türkçe Özet	ii
İngilizce Özet	iii
Giriş Ve Amaç	1 – 2
Genel Bilgiler	3 – 12
Gereç ve Yöntem	13 – 16
Bulgular	17 – 20
Tartışma	21 – 24
Sonuç	25
Kaynaklar	26 – 29
Teşekkür	30
Özgeçmiş	31

ÖZET

Rekombinat human eritropoietin (EPO) kronik böbrek yetmezlikli hastalarda anemiye etkili bir şekilde düzeltmekle birlikte pahalı bir tedavidir. EPO'ya yetersiz cevabın ve eritropoiezin artırılmamasının en sık nedeni demir eksikliğidir. Oral demir tedavisi EPO ile tedavi edilen kronik böbrek yetmezlikli hastalarında genellikle yeterli değildir. İntravenöz (iv) demir tedavisi yeterli hemoglobin yanıtı ve EPO dozunda azalma sağlar. Biz bu çalışmayı, demir açığı olan hemodiyaliz hastalarında iv demir ve EPO tedavisinin birlikte başlanmasının etkinliğini ve maliyet üzerine etkisini araştırmak amacıyla yaptık.

Çalışmaya 30 stabil hemodiyaliz hastası dahil edildi.30 hastadan 17'sine (Grup-I) rHuEPO (50 U/kg, haftada 2/3 kez her diyaliz sonrası) ve iv demir sukroz (100 mg, 1 ay süre ile haftada 3 kez, daha sonra ferritin düzeylerine göre devam edildi) başlandı. Diğer hastalara (Grup-II) aynı dozda yalnız EPO verildi. EPO dozu hedef hematokrit (30-32%) değerine ulaşabilmek için laboratuvar sonuçlarına göre aylık olarak gerekiyorsa değiştirildi. Hemoglobin, hematokrit, kırmızı küre değerlerine tedavinin 3. ve 6 aylarında bakıldı.

Sonuç olarak; iv demirin EPO ile birlikte uygulandığında hem aneminin etkin bir şekilde düzeldiğini hem de tedavi maliyetini azalttığı sonucuna vardık.

Anahtar kelimeler: Hemodiyaliz, demir tedavisi, rHuEPO tedavisi, demir eksikliği, maliyet

SUMMARY

THE EFFICIENCY OF APPLYING THE ERITROPOIETIN AND INTRAVENOUS IRON TREATMENT TOGETHER ON THE RENAL ANEMIA HEMODIALYSIS PATIENTS

Recombinant human erythropoietin (rHuEPO) is a highly effective but expensive treatment for anemia in patients with chronic renal failure. The commonest cause of a poor response to EPO is the lack of an adequate supply of iron to meet the demands of enhanced erythropoiesis. Oral iron supplementation is usually inadequate in EPO-treated dialysis patients. Intravenous iron therapy can improve the hemoglobin response with a reduction in EPO dose. We have performed this study in order to examine the efficiency of applying iv iron and EPO treatment together on the hemodialysis patients who have inadequate iron, and to investigate the effect of it on the cost.

30 stable hemodialysis patients were included in the study. 17 out of 30 (Group-I) were given recombinant human EPO therapy (50 U/kg, sc, twice of three times weekly post dialysis session) plus iv ferric iron sucrose (100 mg, three times weekly for a month then weekly administration according to serum ferritin levels). The rest of patient (Group-II) were only given EPO using the same protocol. Monthly alterations were made in EPO dose to achieve target hematocrite values (30-32%). Hemoglobin, hematocrite and red blood cell values were measured pre, at 3rd and 6th month treatment.

In conclusion, iv iron administration as well as EPO both improves anemia and decreases cost of treatment.

Key Words: Hemodialysis, iron treatment, rHuEPO treatment, iron deficiency, cost

GİRİŞ VE AMAÇ

Anemi, hemodiyaliz hastalarında sık karşılaşılan bir sorundur.

Renal aneminin gelişmesinde ana sebep eritropoietin (EPO) eksikliğidir (1). Demir eksikliği, kısalmış eritrosit yaşam süresi, ciddi hiperparatiroidizm, alüminyum toksisitesi, folik asit ve vitamin B12 eksikliği, hemoliz ve aktif kan kaybı aneminin gelişmesine katkıda bulunur (2).

Rekombinant Human Eritropoietin (rHuEPO), renal anemiye etkili bir şekilde düzeltmekle birlikte pahalı bir tedavidir.

rHuEPO'ya yetersiz cevabın en sık nedeni demir eksikliğidir (3).

Oral demir takviyesi ise rHuEPO ile tedavi edilen diyaliz hastalarında genellikle yeterli değildir (4).

Bazı araştırmacılar, pek çok hemodiyaliz hastasında intravenöz (iv) demir tedavisi ile rHuEPO kullanılmaksızın, Hct değerinin %30' un üstüne çıktığını (5), iv demir tedavisinin rHuEPO dozunda ve maliyetinde azalma sağladığını belirtmektedirler (6,7).

Genellikle rHuEPO tedavisi öncesi, serum ferritin düzeyi 100 ng/ml' nin, transferin saturasyonu %20'nin altında ve hipokrom eritrosit yüzdesi 10'un üstünde ise öncelikle demir replasmanı yapılmasını önermektedirler(8).

rHuEPO alan hastalarda yetersiz yanıtın en önemli nedeni demir eksikliğidir.

Bu nedenle rHuEPO tedavisi sırasında hastanın hemoglobin (Hb) yanıtı, demir durumu ve klinik bulguları değerlendirilerek demir ihtiyacı belirlenir.

Bununla birlikte literatürde demir eksikliği olan renal anemili hastalarda iv demir ve rHuEPO tedavisinin birlikte başlanması etkinliğini değerlendiren bir çalışma bulunmamaktadır.

Bu çalışma demir açığı olan hemodiyaliz hastalarında iv demir ve rHuEPO tedavisinin birlikte başlanması etkinliğini ve maliyet üzerine etkisini araştırmak amacıyla yapılmıştır.

GENEL BİLGİLER

KRONİK BÖBREK YETMEZLİĞİ

Kronik böbrek yetmezliği (KBY), üç ay veya daha uzun süre glomerüler filtrasyon hızının (GFR) 60 mL/dak/1.73 m²'nin altında tespit edilmesi sonucu böbreğin sıvı-solüt dengesini ayarlama ve metabolik endokrin-fonksiyonlarında ilerleyici bozulma hali olarak tanımlanır (9).

2005 yılı itibariyle ülkemizde, 35,983 renal replasman tedavisi alan kronik böbrek yetmezliği hastası bulunmaktadır (10).

KRONİK BÖBREK YETMEZLİĞİ VE ANEMİ

Aneminin tanımı ve patogenezi

Kronik böbrek hastalığının böbrek nakli ile düzeltilebilen ancak diyaliz yöntemleri ile düzeltilemeyen önemli bir bulgusu anemidir.

Genel popülasyonda Hb'nin normal dağılımı, yaş, cinsiyet ve yaşanan yerin denizden olan yüksekliğine göre değişiklik gösterir. Bu nedenle, Hb değerinin 1500 metre irtifanın altında yaşayanlarda, kadınlarda 11.5 g/dL'nin, 70 yaş altı erkeklerde 13.5 g/dL'nin ve 70 yaş üstü erkeklerde 12.0 g/dL'nin altında olması anemi olarak kabul edilir (11).

K/DOQI klavuzunda ise; KBY'li hastalarda menapoz öncesi kadınlarda Hb < 11 g/dL (Hematokrit – Hct <%33) ve yetişkin erkekler ile menapoz sonrası kadınlarda Hb <12 g/dL (Hct %37) ise anemiye yönelik tanı araştırılması yapılması önerilmektedir.

Normal eritropoez dolaşımında mevcut EPO tarafından regüle edilir. EPO kemik iliğindeki eritrositer serinin öncü (progenitör) hücreleri üzerindeki spesifik reseptörlerine bağlandığında bu hücrelerin proliferasyon, farklılaşma ve olgun eritrosit haline gelmesini hızlandırır. Dolaşımdaki EPO'nun yaklaşık %90'ının böbrekler tarafından üretilmesi nedeniyle böbrekler eritropoez olayında çok önemli bir rol oynamaktadır.

Araştırmalar böbrekte EPO'nun, peritübüler alandaki fibroblast benzeri interstisyel hücrelerce üretildiğini düşündürmektedir (2).

Böbreklerden EPO salınımını uyaran başlıca faktörün hipoksi olduğu belirtilmesine karşın bunun ayrıntıları henüz net olarak ortaya konulamamıştır.

EPO geni 7. kromozom üzerinde bulunup, 193 aminoasitli bir glikopeptidi kodlar. Dolaşıma verilen EPO ise 165 aminoasitli, 4 adet karbonhidrat yan zinciri içeren 30,400 Da ağırlığında bir glikoproteindir (12).

Normal serum EPO düzeyi 6-30 mU/mL olup, üremiklerde serum EPO düzeyi normal sınırlar içinde bulunur. Nonüremik anemi gelişen olgularda, aneminin derecesiyle ilişkili olarak EPO düzeyi artar. Bu tip olgularda serum EPO değeri 100-200 mU/mL ve üzeri düzeylere erişir. Renal anemi varlığında ise böyle bir EPO artışı görülmez. Bu durum doku hipoksisine karşı EPO cevabının bozulmasıyla açıklanmaktadır (13).

Kısalmış eritrosit ömrünün, renal anemiye katkısı olduğu kabul edilmektedir. Normal sağlıklı bir erişkinin dolaşımına geçen eritrositlerin ömrü 120 gün iken üremiklerde bu süre 60-90 gün arasında değişmektedir. Bunun nedeni olarak üremik ortamdaki eritrositlerin kompleman aracılı lizisi ve oksidatif strese karşı dirençlerinin azalmış olması gösterilmektedir. Kısalan bu eritrosit ömrü hemodiyaliz ile düzeltilememektedir (13). EPO tedavisinin neositolizisi önleyerek eritrosit ömrünü uzattığı bildirilmektedir.

Günümüzde kronik böbrek hastalarının hemen hepsinin demir depoları yeterli olduğunda, infeksiyon veya inflamasyon gibi problemlerin yokluğunda rHuEPO tedavisine uygun eritropoetik yanıtı vereceği ileri sürülmektedir.

Aneminin değerlendirilmesi

KBH anemisi morfolojik olarak normokrom ve normositer bir anemidir. Hem düzeltilmiş retikülosit sayısı hem serum eritropoetin düzeyleri böbrek yetmezliği olmadan benzer düzeyde anemisi bulunanlarla karşılaştırıldığında daha düşük düzeylerde bulunur. Demir parametreleri ve kemik iliği normaldir (2).

Avrupa İyi Uygulama Klavuzuna göre KBY'i olan hastalarda eritropoiez-uyarıcı ajan (ESA) ile tedaviye başlanmadan önce görel EPO eksikliğine eklenmiş olası anemi nedenlerini değerlendirmek için başlangıçta klinik ve laboratuvar değerlendirmeleri yapılmalıdır.

Anemi değerlendirilmesinde aşağıdaki ölçümler dahil edilmelidir:

1. Hb konsantrasyonu
2. Kırmızı küre indeksleri (Ortalama eritrosit hacmi-MCV)
3. Mutlak retikülosit sayısı
4. Plasma/serum ferritin konsantrasyonu
5. Eritropoiez için elverişli olan işlevsel demir ölçümleri
6. Serum C-reaktif proteini

Klinik ve laboratuvar değerlendirmeleriyle endike olan daha kapsamlı bir araştırma şunları içermelidir:

1. Gizli gastrointestinal kan kaybının değerlendirilmesi
2. Serum vitamin B12 ve eritrosit folat konsantrasyonları
3. İntakt paratiroid hormon konsantrasyonu (iPTH)
4. Beyaz küre ve trombositlerin değerlendirilmesi
5. Hemoliz testleri
6. Serum alüminyum

7.Seçilmiş vakalarda Hb elektroforezi ve kemik iliği incelemesi

Hem Avrupa İyi Uygulama Klavuzu hem de K/DOQI klavuzu hedef Hb değerlerinin 11-12 g/dL (Hct: % 33-36) olması önermektedirler. Yalnız bu hedeflerin kan transfüzyonu ile tedavi edilen hastalar için kullanılmaması gerektiği bildirilmiştir (14,15).Hemodiyaliz hastalarında Hb konsantrasyonunu belirlemek için alınacak kan örneği diyaliz öncesi alınmalıdır.

Demir tedavisi

EPO tedavisine başlamadan önce demir depoları düzeltilmelidir. KBY'li anemik hastaların %25-33'ünde demir eksikliği olabilir (16). Eritropoiezi uyarıcı tedavilerle demir tedavisi arasında sinerjistik bir ilişki vardır.

ESA'lar saniyede 2 milyon yeni kırmızı hücre sentezini uyardıkları için demir ihtiyacını artırır (17).ESA tedavisinin ilk 3 ayında bir hemodiyaliz hastasının ~1000 mg (30 mg/24 saat) demir desteğine ihtiyacı vardır ve bunun 400 mg'ı diyaliz ve diğer örnek alma kayıplarını karşılar. Uygun demir mevcudiyeti eritropoiezi artırır ve ESA ihtiyacını azaltır (18).

Hem Avrupa İyi Uygulama Klavuzu hem de K/DOQI klavuzu; hedef Hb konsantrasyonuna ulaşmak ve idame ettirmek için şu hedeflere ulaşılması gerektiğini belirtmişler:

- Serum ferritini > 100 ng/ml
- Hipokromik eritrositler <%10 (ya da transferrin saturasyonu (TSAT) > %20)

K/DOQI klavuzunda;

TSAT $>20\%$ ve ferritin >100 ng/ml olan hemodiyaliz hastasında hedef Hb/Hct düzeylerini sürdürmek için nispeten yüksek doz rHuEPO gerekirse 8-10 haftada 1 gr iv demir cevabını gözlenmesi ve bu cevapta, Hb/Hct, ferritin ve TSAT' da yükselme yoksa aynı rHuEPO dozu ile ikinci bir iv demir uygulanmasının denenmesi önerilmiştir.

Bu 2. uygulama ile Hb/Hct de yükselme yok ama TSAT ve ferritinde yükselme varsa o zaman haftalık demir dozunun TSAT $>20\%$ ve ferritin >100 ng/ml'yi devam ettirecek en düşük gerekli doza kadar azaltılması gerektiği; eğer 2. uygulama ile Hb/Hct de sabit doz rHuEPO ile yükselme varsa veya azalmış rHuEPO dozu ile Hct sabitse tekrar 8-10 haftada 1 gr iv demir uygulanmasının makül bir yaklaşım olduğu bildirilmiştir.

K/DOQI klavuzunda demir depolarının monitorizasyonu şu şekilde belirtilmiştir:

- Hb/Hct yükselmesini sağlamak için rHuEPO başlanması sırasında TSAT ve ferritin iv demir almayan hastalarda her ay, iv demir tedavisi alanlarda ise en azından her 3 ayda bir kontrol edilmeli ve bu hedef Hb/Hct'e ulaşıncaya kadar sürdürülmelidir.
- Hedef Hb/Hct' e ulaşıldıktan sonra TSAT ve ferritin her 3 ayda bir en az 1/ defa belirlenmelidir.
- Eğer iv demir tedavisi haftada $<100-125$ mg veriliyorsa demir parametrelerini ölçmek için demir tedavisini kesmeye gerek yoktur.
- Eğer iv demir dozu >1000 mg ise demir parametrelerini ölçmek için 2 haftalık ara verilmelidir.
- 200-500 mg iv demir infüzyonundan sonra demir parametrelerini değerlendirmek için >7 günlük ara gerekir.
- EPO almayan hastalarda TSAT $>20\%$ ve ferritin >100 ng/ml ise demir durumu her 3-6 ayda bir izlenmelidir.

K/DOQI klavuzunda verilecek demir doz ve sıklığı şu şekilde bildirilmiştir:

1.Eğer TSAT <%20 ve ferritin < 100ng/ml ise erişkinde her hemodiyaliz seansı sırasında 100-125 mg iv sırasıyla 10 ve 8 doz verilir. Eğer TSAT <%20 ve ferritin < 100ng/ml olarak devam ederse aynı uygulama tekrar yapılır.

TSAT > %20 ve ferritin> 100ng/ml olunca 25-125 mg iv demir haftada bir verilir.

2.TSAT > %50 ve ferritin >800ng/ml ise iv demir 3 ay kesilir.

Üç ay sonra tekrar demir parametreleri ölçülür.

TSAT <%50 ve ferritin <800ng/ml ise demir yeniden önceki dozunun 1/2-1/3'ü olarak başlanır.

3.Hemodiyaliz hastaları için optimal Hb/Hct ve demir depolarına ulaşıldığı zaman gerekli idame iv demir dozu 25-125 mg/hafta arasında değişebilir.

İdame demir depoları her 3 ayda bir ölçülmelidir.

I.V. uygulanan demirin en güvenilir formu demir sukrozdur, sonra demir glukonat gelir.

İV demir dekstran uygulaması ile ilişkili yaşamı tehdit edici/ciddi akut reaksiyonlar nedeniyle bu demir tedavisi genellikle önerilmez.

Ancak son zamanlarda düşük molekülü demir dekstranın emniyetli kullanılabileceği bildirilmektedir.

Demir tedavisi komplikasyonları

İv demir tedavisinin akut ve uzun süreli komplikasyonları olabilir;

1. Anafilaktik reaksiyon,
2. Nötrofil inhibisyonu (yüksek dozlarda),

3. Oksidatif stres (yüksek dozlarda),
4. Aterosklerozis (yüksek dozlarda),
5. Hemokromatozis (aşırı, uzun süreli demir tedavisi),
6. Şiddetli bel ve karın ağrısı.

Demir toksisitesi

Tüm hasta gruplarında serum ferritinin önerilen üst limiti 800 ng/ml'dir, hedef seviyesi 200-500 ng/ml olarak belirlenmiştir. Ferritinin bir akut faz reaktanı olduğu ve inflamatuvar durumlarda konsantrasyonlarının 2-4 kat arttığı unutulmamalıdır.

Aşırı demir ile infeksiyonların insidansı ve şiddeti arasındaki pekiştirici etkinin dikkate alınması önemlidir. Bu ilişki kısmen de olsa fagositozun inhibisyonuna bağlıdır. Veriler kesin olmasa da hala bakteriyemisi devam etmekte olan hastalarda iv demirin kesilmesi önerilmektedir (1).

Eritropoietin tedavisi

K/DOQI klavuzunda HD hastalarında rHuEPO uygulamasının en etkili yolunun subkutan (SC) yol olduğu ve bu uygulamada enjeksiyonun her seferinde dönüşümlü olarak başka bir alana yapılması gerektiği belirtilmiştir.

- Hemodiyaliz hastaları için, iv yol konfor ve uygunluk açısından tercih edilebilir, ancak SC yol EPO ihtiyacını büyük oranda azaltabilir.
- Diyalize girmeyen hastalarda ve transplant hastalarında rHuEPO hem ekonomik hem de pratik nedenlerle tercihen SC olarak verilmelidir.
- Diyalize giren hastalara rHuEPO ekonomik nedenlerle SC olarak verilmelidir.
- Epoetin alfa (Eprex, Erypo) saf eritrosit aplazisi (SEA) riski nedeniyle birçok Avrupa ülkesinde tüm KBY hastalarında SC uygulama için lisans almamıştır. Ancak ülkemizdeki epoetin alfa (Eprex) albumin

içerdiğinden bu risk söz konusu olmayıp hem SC hem iv kullanılabilir.

- Darbepoetin beta tüm KBY hastalarında doz ayarlaması yapılmaksızın iv ya da SC verilebilir. HD hastalarında, darbepoetin alfanın i.v. uygulaması daha kolay olabilir. Ancak SC yol diğer tüm KBY hastalarında tercih edilir.

K/DOQI klavuzunda başlangıç rHuEPO dozunun erişkinlerde SC olarak 80-120/kg/hafta (tipik olarak 6000 Ü/hafta) 2-3 doz/hafta, I.V. uygulamada ise doz 120-180 Ü kg/hafta (tipik olarak 9000 Ü/hafta) 3 doz/hafta şeklinde olması gerektiği bildirilmiştir.

K/DOQI klavuzunda EPO'nun iv'den SC uygulamaya geçişinde, henüz hedef Hb seviyelerine ulaşamamışsa toplam haftalık doz SC olarak 2-3 bölünmüş dozda uygulanması eğer hedef Hb'e ulaşılmamışsa SC dozun iv dozun 2/3'ü olarak verilmesi önerilmiştir.

Aynı klavuzda EPO tedavisi başlangıcından veya doz artırma veya azaltılmasından sonra Hb/Hct'nin her 1-2 haftada bir ölçülmesi ve bunun stabil Hb/Hct ve EPO dozuna ulaşınca kadar sürdürülmesi, stabil Hb/Hct ve EPO dozuna ulaşıldıktan sonra Hb/Hct'nin 2-4 haftada bir ölçülmesi gerektiği belirtilmiştir.

K/DOQI klavuzunda EPO dozunun titrasyonu şöyle önerilmiştir:

- EPO tedavisi başladıktan veya doz artışı yapıldıktan sonraki 2-4 haftalık periyotta Hct'deki artış $< 2\%$ olursa EPO dozu 50% artırılır.
- EPO tedavisi başladıktan veya doz artışı yapıldıktan sonraki ayda Hb $> 3\text{g/dl}$ veya Hct $> 8\%$ 'lik bir artış olursa veya Hb/Hct hedef değerleri aşarsa haftalık EPO dozu 25% azaltılır.

Avrupa İyi Uygulama Klavuzu ise; rHuEPO dozu Hb seviyesine yanıt olarak titre edilmelidir:

- Düzeltme fazında Hb seviyeleri 2-4 haftada bir monitorize edilmelidir. Başlangıçta Hb seviyesinin artış hızı $1-2\text{ gr/dL/ay}$ olmalıdır.

- Hb seviyesindeki < 1 g/dL'lik bir değişiklik toplam rHuEPO dozunda %25'lik bir basamak (yukarı ya da aşıağı) ayarlamasını gerekli kılar. Hb seviyesindeki > 2 g/dL/aylık artış istenmez ve rHuEPO tedavisinin geğici olarak durdurulması ya da haftalık toplam EPO dozunun %25-50 azaltılması ile ayarlanmalıdır.
- İdame fazında Hb seviyeleri kararlı hale gelince Hb seviyeleri 1-2 ayda bir ve belki de diyalizde olmayan KBY hastalarında daha az sıklıkla monitorize edilmelidir. Hb seviyesinde >1 g/dL'lik değişiklik toplam rHuEPO dozunda %25'lik basamak değişikliğini (yukarı ya da aşıağı) ve/veya rHuEPO tipine göre doz sıklığının ayarlanmasını gerektirebilir.
- Normalize Hb hedefleri olan ya da Hb konsantrasyonunu etkileyen araya giren hastalığı bulunan hastaların hem düzeltme hem de idame fazlarında daha sık monitorizasyonu gerekebilir.

Eritropoietin tedavisine direnç

300 IU/kg/hafta'dan daha fazla rHuEPO verilme ihtiyacı veya idame için bu doza gereklilik duyulması halidir. Ayrıca 20.000 IU/hafta EPO gereksinimi varsa direnç söz konusu olabilir.

Hem Avrupa İyi Uygulama Klavuzun'da hem de K/DOQI klavuzunda kısmi rHuEPO yanıtının en sık nedenleri mutlak veya fonksiyonel demir eksikliği ve inflamatuvar bozukluklardır.

EPO tedavisine direnç nedenleri:

- Kronik kan kaybı
- Hiperparatiroidizm / osteitis fibroza
- Alüminyum toksisitesi
- Hemoglobinopatiler
- Vitamin eksiklikleri (örneğin folat veya vitamin B12 eksikliği)
- Multipl myelom, miyelofibrozis

- Diğer malignansiler
- Malnütrisyon
- Hemoliz
- Yetersiz diyaliz
- Bazı ilaçların yan etkileri (İmmünoşüpresif ve sitotoksik ajanlar, anjiotensin dönüştürücü enzim inhibitörleri)

Eritropoietin tedavisinin yan etkileri

1.Hipertansiyon (%23)

Tüm KBY hastalarında özellikle Hb hedefi sağlanıncaya kadar EPO tedavisinin başlangıç döneminde kan basıncı yakın monitörize edilmelidir. Hedef kan basıncı rHuEPO tedavisi almayan KBY hastalarıyla aynı olmalıdır.

Kan basıncını kontrol etmek için şu stratejiler gerekebilir:

- Diyalize giren hastalarda artmış ultrafiltrasyon ekstrasellüler hacimi azaltmak için kullanılabilir.
- Tüm KBY hastalarında antihipertansif tedavinin başlanması ya da alınan antihipertansif ilaç dozu artırılması gerekebilir.
- Özellikle Hb konsantrasyonundaki hızlı bir artış varsa rHuEPO dozunun azaltılmasını gerekebilir.

2. Konvülzyon (%3)

3. Vasküler tromboz (?).

4. Heparin dozu ihtiyacında artış

5. Hiperkalemi (<%1)

GEREÇ VE YÖNTEM

Son dönem böbrek yetmezlikli en azından 12 aydır kronik hemodiyaliz tedavisi alan 18 yaşın üstündeki hastalar çalışma için değerlendirildi.

Bu çalışma Helsinki Deklarasyonu ile uyumlu yapıldı. Çalışmaya katılan hastaların onayı alındı.

Çalışma kapsamına 14'ü erkek, 16'sı kadın stabil 30 hemodiyaliz hastası alındı.

Hastalara haftada 2 veya 3 kez 4'er saat süreyle kuprafan diyalizerler ile hemodiyaliz uygulanıyordu. Vakaların hiçbirinin diyet alışkanlığı ve medikal tedavileri değiştirilmedi.

Hastalarda B vitamini kompleksleri, fosfor bağlayıcı olarak kalsiyumlu bileşikler ve gerekiyorsa aktif D vitamini (calcitriol) olarak verildi. Volüm kontrolü ile kan basıncının kontrol edilemediği hastalarda antihipertansif ilaç olarak kalsiyum kanal blokerleri reçete edildi.

Tüm hastalara 1.2 g/kg/gün protein (%50'si yüksek biyolojik değerlikli) 1500 mg kalsiyum, 800 mg fosfor içeren 30-35 cal/kg/gün renal yetmezlik diyeti aldılar.

Akut veya kronik kan kaybı olanlar, akut ve kronik enfeksiyonu olanlar, sık kan transfüzyonu öyküsü olanlar, demir hipersensitivitesi bilinenler, son iki ay içinde şiddetli hastalık geçirenler, solid tümör veya hematalojik malignitesi olanlar ve hemolitik anemisi olanlar çalışmaya alınmadı. Hemoglobin değeri 4 gr/dl'nin altına düşmedikçe transfüzyon planlanmadı.

Çalışma grupları

Grup-I; demir eksikliği olan (TSAT < %15 ve ferritin < 100 ng/ml) 17 (10 K / 7 E) hasta alındı.rHuEPO (haftada 2/3 kez her diyaliz sonrası, 50 Ü/kg/SC) (Eprex, Santa Farma) + İV ferrik demir sükroz (Venofer, Abdi İbrahim) yapıldı. Bütün hastalarda 25 mg test dozu yapıldı. Reaksiyon gözlenmiyorsa her diyaliz sonesonrası, 100 cc %0.9 sodyum klorid içinde 100 mg iv demir 30 dakikada infüze edildi. 1 ay süreyle haftada üç kez, daha sonra ferritin düzeylerine göre haftada, iki haftada veya ayda bir devam edildi.

Grup-II; demir eksikliği olmayan (TSAT > %15 ve ferritin > 100 ng/ml) 13'üne ise (6 K / 7 E) sadece rHuEPO tedavisi aynı şekilde uygulandı.

rHuEPO dozu hedef Hct (%30-32) değerlerine ulaşabilmek için laboratuvar sonuçlarına göre aylık olarak gerekiyorsa değiştirildi.

Grupların demografik ve metabolik özellikleri Tablo-I ve II' de gösterilmiştir.

Her iki grubun karakteristik özellikleri benzer bulunmuştur.

Laboratuvar analizi

Tedavi öncesi ve sonrası aylık Hb, Hct, eritrosit, serum demir, demir bağlama kapasitesi, ferritin ve TSAT değerlendirildi. Hematolojik parametreler Sysmex-NE 8000 kullanılarak otomatik olarak sayıldı. Serum ferritin seviyeleri Coat-A-Count Ferritin IRMA kiti ile bakıldı.

Maliyet Hesabı

1000 ünite rHuEPO fiyatı 25 dolar, 100 mg iv Demir + 100 cc Medifleks izotonik + 1 Enjektörün fiyatı ise 11.8 dolar olarak hesaplandı.

İstatistiksel Analiz:

Tüm rakamsal veriler ortalama \pm standart sapma olarak verildi.

Grup içi karşılaştırmalarda non parametrik Mann-Whitney U testi, gruplar arası karşılaştırmalarda Wilcoxon signed rank testi kullanıldı.

Gruplar arasında oranların karşılaştırılmasından Ki kare testi kullanıldı.

Yüzde değişiklikler (Tedavi sonrası- Tedavi öncesi) / Tedavi öncesi X 100 formülü ile hesaplandı. Analiz SPSS 13.0 istatistik programı yardımı ile yapıldı

T ABLO-I: Hastaların demografik özellikleri

	GRUP-I (n = 17)	GRUP-II (n = 13)
Yaş, yıl	37.1 ± 12.2	33.8 ± 10.2*
Cinsiyet, E/K (n)	7/10	7/6*
VKİ, kg/m ²	22.6 ± 4.0	19.6 ± 2.7
Diyaliz süresi, ay	70.7 ± 43.6	75.4 ± 45.5*
Primer Hastalık		
Glomerulonefrit	2	4
Hipertansiyon	1	-
İnterstisyel Nefrit	1	-
A.tubular Nekroz	1	-
Pyelonefrit	4	3
Amiloidoz	1	-
Polikistik Renal H.	1	-
Bilinmeyen	7	6

*p > 0.05

VKİ: Vücut kitle indeksi

T ABLO II: Her iki grubun metabolik özellikleri

	GRUP-I	GRUP-II
Üre, mg/dl	142.8 ± 28.8	153.5 ± 31.5*
Kreatinin, mg/dl	10.6 ± 1.8	10.9 ± 2.6*
Albumin, g/dl	4.0 ± 0.2	4.1 ± 0.3*
Kalsiyum, mg/dl	9.2 ± 1.1	9.2 ± 0.8*
Fosfor, mg/dl	4.6 ± 1.1	5.0 ± 1.0*
Parathormon, pg/ml	517 ± 470	684 ± 737*
Vitamin B12, ng/ml	522 ± 324	581 ± 311*
Folik asid, ng/ml	21 ± 31	16 ± 19*
Kalsitriol, ng/ml	73.2 ± 71.1	76.8 ± 102.1*

* p > 0.05

BULGULAR

Her iki grupta da rHuEPO tedavisi ile ortalama Hb, Hct ve eritrosit değerlerinde anlamlı artış oldu. Her iki grubun tedavi öncesi ortalama Hb, Hct ve eritrosit değerlerinde anlamlı fark gözlenmedi.

Fakat, her iki grubun 3. ve 6. ayındaki değerler karşılaştırıldığı zaman, grup-I' deki artışlar grup-II' ye göre daha anlamlı bulundu (Tablo-III).

T ABLO-III: Hematolojik parametrelerin karşılaştırılması

	GRUP-I			GRUP-II		
	T.Ö	3.AY	6.AY	T.Ö	3.AY	6.AY
Hb, gr/dL	6.1 ± 1.4	10.2 ± 2.2a	11.2 ± 1.7a	6.5 ± 1.1 b	8.7 ± 1.9 a,b	9.1 ± 2.1a,c
Hct %	18.8 ± 4.9	31.6 ± 7.2a	35.8 ± 5.7a	19.6 ± 3.9b	26.4 ± 5.7a,d	28.7 ± 6.6a,c
KK, 10 ⁶ /mm ³	2.3 ± 0.6	3.5 ± 0.8a	3.6 ± 0.5a	2.2 ± 0.4b	3.0 ± 0.5a,d	3.0 ± 0.5a,d

- a p<0.0001, tedavi öncesi ile karşılaştırıldı
- b p>0.05, diğer grup ile karşılaştırıldı
- c p<0.01, diğer grup ile karşılaştırıldı
- d p<0.05, diğer grup ile karşılaştırıldı

Grup-I' de tedavinin 3. ve 6. ayında ortalama ferritin ve TSAT artış, demir bağlama kapasitelerinde azalma tespit edildi. Grup-II' deki değişiklikler ise anlamlı değildi. Tedavi öncesi grupların total demir bağlama kapasiteleri ve ferritin düzeyleri arasında anlamlı fark mevcut iken tedavinin 3. ve 6. ayında incelenen parametreler arasında anlamlı bir fark yoktu (Tablo IV).

TABLO-IV: Her iki grubun demir metabolizmasıyla ilgili testlerinin karşılaştırılması

	GRUP-I			GRUP-II		
	T.O	3.AY	6.AY	T.O	3.AY	6.AY
Demir, $\mu\text{gr/dl}$	48.8 \pm 68.0	57.0 \pm 14.0a	62.0 \pm 36.5a	149.9 \pm 115.4d	101.8 \pm 95.5 a,e	99.1 \pm 93.0a,e
TDBK, g/dl	425.2 \pm 65.4	305.0 \pm 48.9b	293.0 \pm 37.9b	410.4 \pm 147.3e	342.1 \pm 51.7a,e	316.2 \pm 37.9a,e
Ferritin, ng/ml	42.1 \pm 49.3	371.8 \pm 180.8b	641.2 \pm 249.0b	479.5 \pm 714.4f	379.0 \pm 444.7a,e	442.4 \pm 518.7a,e
TSAT	10.8 \pm 12.7	19.1 \pm 5.7c	22.4 \pm 13.9c	29.5 \pm 21.8d	23.3 \pm 15.1a,e	23.9 \pm 17.4a,e

- a $p > 0.05$, tedavi öncesi ile karşılaştırıldı
- b $p < 0.0001$, tedavi öncesi ile karşılaştırıldı
- c $p < 0.05$, tedavi öncesi ile karşılaştırıldı
- d $p < 0.01$, diğer grup ile karşılaştırıldı
- e $p > 0.05$, diğer grup ile karşılaştırıldı
- f $p < 0.05$, diğer grup ile karşılaştırıldı

Grup-I' de tedaviyle ortalama rHuEPO doz ve maliyetlerinde anlamlı azalma gözlemlendi. Tedavi öncesi grup-I deki hastaların vücut ağırlığının grup-II' ye göre daha fazla olması nedeniyle hem uygulanan rHuEPO dozu hem de maliyeti daha yüksekti. 3. ayda arada anlamlı bir fark kalmadı. 6. ayda ise grup-I' de uygulanan ortalama rHuEPO dozunda ve maliyetinde grup-II' ye göre anlamlı azalma tespit edildi (Tablo- V).

T ABLO- V: Her iki grupta rHuEPO doz ve maliyetinin karşılaştırılması

	GRUP-I			GRUP-II		
	1.AY	3.AY	6.AY	1.AY	3.AY	6.AY
EPO dozu, IU/kg/ hafta	149 ± 17	132 ± 30 ^a	104 ± 40 ^b	132 ± 26 ^e	147 ± 42 ^{d,f}	149 ± 48 ^{d,e}
Maliyet , \$/ hafta	203 ± 47	177 ± 42 ^b	138 ± 40 ^c	159 ± 48 ^e	177 ± 66 ^{d,f}	178 ± 65 ^{d,e}

- a p<0.01, 1.ay ile karşılaştırıldı
- b p<0.001, 1.ay ile karşılaştırıldı
- c p<0.0001, 1.ay ile karşılaştırıldı
- d p>0.05, 1.ay ile karşılaştırıldı
- e p<0.05, diğer grup ile karşılaştırıldı
- f p>0.05, diğer grup ile karşılaştırıldı

Grup-I' de ortalama rHuEPO dozundaki yüzde değişiklik 3. ayda %11.5. 6. ayda %30.9 azalma, grup-II' de 3.ayda %11.3, 6.ayda 10.1 artış olarak gerçekleşti.

Grup-I' deki tüm hastalar 1. ay haftada 3 kez (total 1200 mg), 2. ay haftada bir kez ve 3. ay iki haftada bir kez iv demir aldılar. Daha sonra sadece 4 hasta ayda bir kez IV demir aldı.

Grup-I' in total tedavi maliyeti ilk aydan itibaren anlamlı olarak azaldı.

Grup-II' de ise anlamlı bir değişiklik gözlenmedi. İlk 3 ay içinde grup-I' deki hastalarda demir depoları yoğun tedavi ile yerine konuldu ve idame tedaviye geçildi. Tedavinin 5. ve 6. aylarında, 3. ay ile karşılaştırıldığı zaman grup-I' deki total tedavi maliyetinde anlamlı azalma var iken grup-II' de anlamlı bir değişiklik olmadı (Tablo- VI).

T ABLO- VI: Total tedavi maliyetlerinin karşılaştırılması

MALİYET(\$/hafta)	1.AY	2.AY	3.AY	4.AY	5.AY	6.AY
GRUP-I	242 ± 47	216 ± 46	184 ± 42	184 ± 42	139 ± 40a	139 ± 40a
GRUP-II	159 ± 48	159 ± 48	177 ± 66	177 ± 66	178 ± 65b	178 ± 65b

a $p < 0.0001$, tedavinin 3. ayı ile karşılaştırıldı

b $p > 0.05$, tedavinin 3. ayı ile karşılaştırıldı

Hastalarda iv demir uygulanmasını takiben hemen tedavi anında veya daha sonra herhangi bir yan etki gözlenmedi. Çalışma süresince hiçbir hastaya kan transfüzyonu yapılmadı.

TARTIŞMA

Hemodiyaliz hastalarında rHuEPO tedavisi öncesi demir eksikliğinin düzeltilmesi önerilmektedir. Aksi takdirde hem tedavi maliyeti hem de kullanılan rHuEPO dozu artacaktır. Sonuçta, rHuEPO'e yetersiz cevap olacaktır. Buna karşın biz, demir açığı olan hastalarımıza iv demir ve rHuEPO tedavisinin birlikte başlanmasının başarılı olabileceğini gözlemledik. Hastalarımıza hedef Hct değerlerine ulaşmamızın yanısıra, hem kullanılan rHuEPO dozu hem de total tedavi maliyeti belirgin azaldı.

Erek ve arkadaşlarının yaptığı bir araştırmada Türkiye'de hemodiyaliz ve periton diyalizi uygulanan hastaların yıllık rHuEPO maliyeti 70.947.249 US\$ olarak saptanmıştır (19).

Bu gün EPO tedavisinin etkinliğini arttıracak, dozunu ve maliyetini azaltacak demir, vitamin C, androjenler gibi adjuvan tedaviler araştırılmaktadır.

Üremik hastalarda aneminin temel nedeni yetersiz EPO üretimidir. Bu nedenle rHuEPO etkili bir tedavi seçeneğidir. Ancak tedavi maliyetinin yüksekliği önemli bir dezavantaj oluşturmaktadır.

Hemodiyaliz hastalarında aşırı kan transfüzyonu veya yüksek doz demir preparatlarının kullanımı sonrası vücutta aşırı demir birikimi olmaktadır. Aşırı demir birikimine bağlı meydana gelen hiperferritinemi sonucunda kardiyovasküler komplikasyonlar, infeksiyonlarda artış meydana gelmekle kalmayıp aynı zamanda rHuEPO'ya cevabın azaldığı yapılan çalışmalarda gösterilmiştir (22, 23, 24).

Askorbik asit'in demirin dokulardan mobilizasyonuna ve eritroit seride kullanımına yardımcı olduğu gösterilmiştir (25, 26, 27).

Yapılan çalışmalarda iv askorbik asit (İVAA)'in rHuEPO'ya rezistan ve hiperferritinemisi olan seçilmiş HD hastalarında etkili olduğu bildirilmektedir.

Ancak kullanılacak olan İVAA doz ve süresi ile ilgili çalışmalar yetersizdir (25, 25, 26).

Keven ve arkadaşları, 58 HD hastasında iv C vitamini replasmanı ile hematolojik parametrelerde ve rHuEPO gereksiniminde değişiklik olup olmadığını araştırdı ve bir yıl süren randomize, crossover, plasebo kontrolü çalışma yapıldı. Haftada 3 gün parenteral vitamin C tedavisi ile hemodiyaliz hastalarının %65 kadarında anemi üzerine olumlu etki sağladığını gösterdiler (20).

Attallah ve arkadaşları 6 aydan uzun süreli rHuEPO tedavisi alan ve rHuEPO dirençli anemisi bulunan 20 HD hastasına (Grup I) 6 ay boyunca haftada 3 kez 300 mg iv vitamin C tedavisi, 22 hastaya (Grup II) standart tedavileri devam ettirdi. Altı ay sonunda grup I'de Hb düzeylerinde anlamlı artışın olduğunu (9.3 g/dL'den 10.5 g/dL), Grup II'de anlamlı artışın (9.3 g/dL'den 9.6 g/dL) olmadığını ve grup I'de rHuEPO dozunda önemli azalma olduğunu gösterdiler (21).

Başka çalışmalarda ise vitamin C tedavisi ile Hb konsantrasyonlarında değişiklik saptanmamıştır (28, 29)

Birçok androjen preparatı üremik hastalarda anemi tedavisinde kullanılmıştır.

Ancak androjenlerin anemi üzerindeki olumlu etkileri çok sınırlıdır. Androjen tedavisi ile hastaların yaklaşık yarısında Htc düzeyinde ancak % 5 artış sağlanır.

Yapılan çalışmalarda, rHuEPO ile androjenlerin kullanımının yalnız başına EPO kullanımı ile karşılaştırıldığında hematolojik parametreler üzerine etkisi anlamlı bulunmamıştır (33, 34, 35).

Androjen tedavisinin, karaciğer toksisitesi, sivilce, kilo alma, erkeklerde priapizm ve kadınlarda virilizasyon gibi bir çok yan etkilerinden dolayı KBY'li hastalarda kullanımı önerilmemektedir.

rHuEPO tedavisine istenen cevabın alınamaması halinde, egzersiz kapasitesinde azalma, mental ve zihinsel fonksiyonlarda yavaşlama, genel isteksizlik ve depresyon gibi semptomlar ortaya çıkmaktadır.

rHuEPO tedavisine yetersiz cevap vakalarında L-karnitin tedavisinin olumlu etkileri gösterilmiştir.

Kletzmayr ve arkadaşları, tedaviye karnitin eklenmesiyle rHuEPO ihtiyacının azaldığını göstermişlerdir (36).

Bir başka çalışmada ise bu etkinin yaşlılarda daha belirgin olduğu ortaya konmuştur (34). Ancak L-karnitin tedavisinin anemi üzerinde yararının olmadığına dair yayınlar da vardır (38). rHuEPO almayanlarda da sadece L-karnitin tedavisi ile Hb ve Hct değerlerinin yükseldiği gösterilmiştir (39).

rHuEPO tedavisine dirençli diyaliz hastalarında L karnitin kullanılabileceği DOQI önerileri içinde de yer almaktadır (34).Yine L-karnitin tedavisi ile eritrosit deformitesinin azaldığı ve membran stabilizasyonunun daha iyi korunduğu gösterilmiştir (40).

İV demire yeterli Hct cevabı rHuEPO almayan hastalarda önceden bildirilmiştir (41, 42). Fakat bu hastalarda aneminin en önemli nedeninin EPO eksikliği olduğu unutulmamalıdır. Nyvan ve arkadaşları (41) , oral demire cevap vermeyen, ortalama ferritin düzeyleri 51 ng/ml olan 26 kronik hemodiyaliz hastasında iv demir sükröz tedavisinin rHuEPO tüketimini azalttığını gösterdiler.

Başka bir çalışmada ise minimum 8 haftadır rHuEPO alan demir eksikliği olan 64 hastanın rHuEPO dozu 100 IU/kg'a çıkılıp, 42' sine yüksek (haftada 5400 mg), 22' sine düşük fraksiyone (haftada 3 kez 100 mg) doz demir sakkarat 1 ay süreyle verildi.İlk grupta Hct 24.92 dan 33.4' e, ikinci grupta 25.7 den 33.42'e yükseldi (43).

Biz daha düşük doz (50 U/kg) ile de olumlu yanıt almayı başardık. Silverberg ve ark. (44) bizim gibi 11 hemodiyaliz hastasına (ortalama ferritin düzeyleri 83.7 ± 48.5 ng/ml, TSAT'ları 24.6 ± 5.1) 6 ay süreyle ayda 2 kez iv demir ve rHuEPO tedavisini ilk kez birlikte başladılar.

İkinci 6 ay sadece rHuEPO ile devam ettiler. Her iki dönemde de hedef değerlere ulaşmayı başardılar. rHuEPO dozunda %75.7 azalma bildirdiler. Bu araştırmacılar bizden daha düşük dozda iv demir kullandılar, fakat hastaların başlangıç Hct'leri (%28.1 ± 1.49) bize göre yüksekti. Bu çalışmalar iv demir ve rHuEPO tedavisinin farklı hasta gruplarında, farklı protokoller ile uygulansa bile başarılı olduğunu göstermektedir.

Biz, iv demirin, rHuEPO ile birlikte uygulandığında demir eksikliğini etkin bir şekilde düzelttiğini ve güvenle kullanılabileceğini gözlemledik. Özellikle idame tedavi sırasında hem kullanılan rHuEPO dozlarının hem de tedavi maliyetini anlamlı azalttığını ortaya koyduk. Çalışmamızın önemli bir sonucu da, demir eksikliği olan hastalarda yoğun iv demir ve düşük doz rHuEPO tedavisinin birlikte başlanmasının renal anemiyi daha kısa sürede düzeltmemizde yararlı olacağıdır.

SONUÇ

Sonuç olarak yaptığımız çalışmada kronik hemodiyaliz alan üremik hastalarda, iv demir ile rHuEPO birlikte uygulandığında demir eksikliğini etkin bir şekilde düzelttiğini gözlemledik. rHuEPO 'nun maliyeti yüksek bir tedavi olduğu, idame tedavi sırasında iv demirin hem rHuEPO dozlarını hemde maliyetini azatlığını ortaya koyduk. Demir eksikliği olan üremik hastalarda iv demir ve düşük doz rHuEPO tedavisinin birlikte başlanmasının renal anemiyi daha kısa sürede düzeltmemizde yararlı olacağını gösterdik.

KAYNAKLAR

1. Eschbach JW. Anemi in chronic renal failure. In: Jhonson RJ, Feelhalley j, ed 2nd ed. Comprehensive Clinical Nephrology 2003; 912
2. Himmelfarb J. Hematologic manifestations of renal failure. In: Greenberg A (ed), Primer on Kidney Disease. 3rd ed, Canada 2001, pp 438-446.
3. Drtieke TB. R-HuEPO hyporesponsiveness- who and why? Nephrol Dial Transplant 1995; 10(Suppl.2): 62-68.
4. Hörl WH, Cavill I, Macdougall IC, Schaefer RM, Sunder-Plassmann G. How to diagnose and correct iron deficiency during rHuRHUEPO therapy- a consensus rrHuEPOrt. Nephrol Dial Transplant 1996; 11: 246-250.
5. Pascual J, Teruel JL, Liano F, Suredo A, Ortum J. Intravenous Fe gluconate-Na for iron deficient patients on hemodialysis. Nephron 1992; 60: 121.
6. Sunder-Plassmann G, Horl WHO Importance of iron supply for erythropoietin therapy. Nephrol Dial Transplant 1995; 10: 2070-2076.
7. Sepandj F, Jindal K, West M, Hirsch D. Economic appraisal of maintenance parenteral iron administration in treatment of anaemia in chronic haemodialysis patients. Nephrol Dial Transplant 1996; 11: 319-322.
8. Schaefer RM, Schaefer L. Iron monitoring and supplementation: how do we achieve the best results? Nephrol Dial Transplant 1998; 13(Suppl.2): 9-12.
9. K/DOQI clinical practice guidenes for chronic kidney diasease:Evaluation, classification and stratification. Kidney Disease Outcome Quality Initiative. Am J Kidney Dis 39:S1-S66, 2002
10. Registry of the Nephrology, Dialysis and Transplantation in Turkey, 2005
11. Nephrol Dial Transplant (2004) 19 (Suppl 2): ii2-ii5 Section I. Anemia evaluation
12. Egrie JC, Strickland TW, Lane J, Aoki K, Cohen AM, Smalling R.

Characterization and biological effects of recombinant human erythropoietin. *Immunobiology* 1986;172:213-224.

13. Eschbach JW. Anemia in chronic renal failure. In: Johnson RJ, Feehally J (eds), *Comprehensive Clinical Nephrology*. 2nd ed, Mosby, Spain 2003, pp 905-912.

14. Locatelli F, Aljama P, et al. Revised European Best Practice Guidelines for the management of anemia in patients with chronic renal failure. *Nephrol Dial Transplant* 2004;19 (suppl 2): ii2-ii41.

15. National Kidney Foundation: K/DOQI Clinical Practice Guidelines 2000 update. *Am J Kidney Dis* 2001;37(Suppl 1):1-238

16. Hutchinson F, Jones WJ. A cost-effectiveness analysis of anemia screening before erythropoietin in patients with end-stage renal disease. *Am J Kidney Dis* 1997;29:651-7

17. Cavill I. Iron status as measured by serum ferritin: the marker and its limitations. *Am J Kidney Dis* 1999;34:12-7

18. Besarab A, Amin N, Ahsan M, et al. Optimization of epoetin therapy with intravenous iron therapy in hemodialysis patients. *J Am Soc Nephrol* 2000;11:530-8

19. Cost of renal replacement therapy in Turkey. *Nephrology (Carlton)*. 2004 Feb;9(1):33-8.

20. Randomized, crossover study of the effect of vitamin C on EPO response in hemodialysis patients. *Am J Kidney Dis*. 2003 Jun;41(6):1233-9.

21. Effect of intravenous ascorbic acid in hemodialysis patients with EPO-hyporesponsive anemia and hyperferritinemia. *Am J Kidney Dis*. 2006 Apr;47(4):644-54

22. Tarng D, Huang T. A parallel, comparative study of intravenous iron versus intravenous ascorbic acid for erythropoietin-hyporesponsive anaemia in haemodialysis patients with iron overload. *Nephrol Dial Transplant* 1998; 13: 2867-2872.

23. El-Reshaid K, Johnny KV, Hakim A, et al. Erythropoietin treatment in hemodialysis patients with iron overload. *Acta Haematol* 1994;91:130-135.

24. Tarng D, Huang T, Wei Y. Erythropoietin and iron: the role of ascorbic acid. *Nephrol Dial Transplant* 2001; 16: 35-39
25. Giancaspro V, Nuzziello M, Pallotta G et al. Intravenous ascorbic acid in hemodialysis patients with iron deficiency : a clinical trial. *J Nephrol* 2000; 13: 444-449.
26. Scigalla P, Messigner D, Wieczorek L. Reasons for differences in dose requirements of recombinant human erythropoietin in haemodialysis patients. *Contrib Nephrol* 1990; 82: 55-64.
27. McDougall IC, Hutton RD, Cavill I et al. Poor response to treatment of renal anaemia with erythropoietin corrected by iron given intravenously. *Br Med J* 1989; 29: 157-158.
28. Bridges KR, Hoffman KE. The effect of ascorbic acid on the intracellular metabolism of iron and ferritin. *J Biol Chem* 1986;261:14273-14277.
29. Tarng D, Huang T. A parallel, comparative study of intravenous iron versus intravenous ascorbic acid for erythropoietin-hyporesponsive anaemia in haemodialysis patients with iron overload. *Nephrol Dial Transplant* 1998; 13: 2867-2872.
30. Gastaldello K, Vereerstraeten A, Nzame -Nze T et al. Resistance to erythropoietin in iron-overloaded hemodialysis patients can be overcome by ascorbic acid administration. *Nephrol Dial Transplant* 1995; 10(suppl 6): 44-47.
31. Tomson CRV, Channon SM, Parkinson IS et al. Correction of subclinical ascorbic acid deficiency in patients receiving dialysis: effects on plasma oxalate, serum cholesterol, and capillary fragility. *Clin Chim Acta* 1989; 180: 255-64.
32. Ono K. The effect of vitamin C supplementation and withdrawal on the mortality and morbidity of regular hemodialysis patients. *Clin Nephrol* 1989; 31: 31-4.
33. *Nephron Clin Pract.* 2005;99(4):c102-6 Epub 2005 Feb 8. Use of nandrolone decanoate as an adjuvant for erythropoietin dose reduction in treating anemia in patients on hemodialysis
34. *Am J Kidney Dis.* 2006 Feb;47(2):251-62. Transdermal androgen therapy augments EPO in the treatment of anemia in chronic renal disease
35. *Korean J Intern med.* 2002 Sep;17(3):167-73 Effects of adjuvant androgen on anemia and nutritional parameters in chronic hemodialysis patients using low-dose recombinant human erythropoietin.
36. Kletzmayer J, Mayer G, Legenstein E, et al. Anemia and carnitine

supplementation in hemodialyzed patients. *Kidney Int*1999;(suppl 69):S93-S106.

37. Caruso U, Leone L, Cravotto E, Nava D. Effects of L-carnitine on anemia in aged hemodialysis patients with recombinant human erythropoietin: A pilot study. *Dial Transplant* 1998;27:499-506.

38. Golper TA, Goral S, Becker BN, Langman CB. L-carnitine treatment of anemia. *Am J Kidney Dis* 2003;41(suppl 4):S27-S34.

39. Kawabata M, Kasuga S, Hara H, et al. Erythropoietin-resistant refractory renal anemia: Effects of oral L-carnitine supplementation. *Clin Nephrol* 2001;55:265-266.

40. Nikolaos S, George A, Telemachos T, et al. Effect of L-carnitine supplementation on red blood cell deformability in hemodialysis patients. *Ren Fail* 2000;22:73-80.

41. Pascual J, Teruel JL, Liano F, Suredo A, Ortura J. Sodium ferric gluconate complex given intravenously for iron deficiency in hemodialysis. *Clin Nephrol*1991; 35: 87.

42. Stewart WK, Fleming L W, Shepherd AMM. Haemoglobin and serum iron responses to periodic intravenous iron dextran infusions during maintenance haemodialysis. *Nephron* 1976; 17: 121-130.

43. Al-Momen A-KM, Huraib SO, MitwaUi AH, Al-Wakeel J, A-Yamani MJMS, Abu-Aisha H, Said R. Intravenous iron saccharate in hemodialysis patients receiving r-HuRHUEPO. *Saudi J Kidney Dis Transplant* 1994;5.

44. Silverberg DS, Blum M, Peer G, Kaplan E, Iaina A. Intravenous ferric saccharate as an iron supplement in dialysis patients. *Nephron* 1996; 72: 413-417.

ÖZGEÇMİŞ

1 Ekim 1975 Yalova doğumluyum.İlkokul öğrenimi Yalova Saffet Çam İlkokulu'nda tamamladım.Orta ve lise öğrenimi Yalova Lisesi'nde bitirdikten sonra 1993 yılında Eskişehir Anadolu Üniversitesi Tıp Fakültesini kazandım. 1999 yılında Tıp Fakültesi eğitimimi tamamladıktan sonra 2001 Haziran TUS sınavında başarılı olarak Uludağ Üniversitesi'nde İç Hastalıkları ihtisasını yapmaya hak kazandım.2006 Haziran ayında İç Hastalıkları ihtisasını tamamladım.

TEŞEKKÜR

Bize verdiği destekten dolayı İç Hastalıkları Ana Bilim Dalı BaŐkanı hakkını ödeyemeyeceğim değerli hocamız Prof. Dr. Őazi İmamoğlu'na, her konuda bana yardımcı olan tez danışmanım Prof. Dr. Mahmut Yavuza'a çok teşekkür ederim.

Özellikle tezimin yapım aşamasında bana destek olan Doç. Dr. Alparslan Ersoy ve Nefroloji Bilm Dalı hocalarıma ve eğitimimde katkıları olan tüm İç Hastalıkları Ana Bilim Dalı hocalarımıza sonsuz teŐekkürü bir borç bilirim.

Her zaman yakınlıklarını gösteren ve yardımlarını esirgemeyen tüm asistan arkadaşlarıma ve tüm İç Hastalıkları Ana Bilim Dalı çalıŐanlarına teşekkür ederim.