

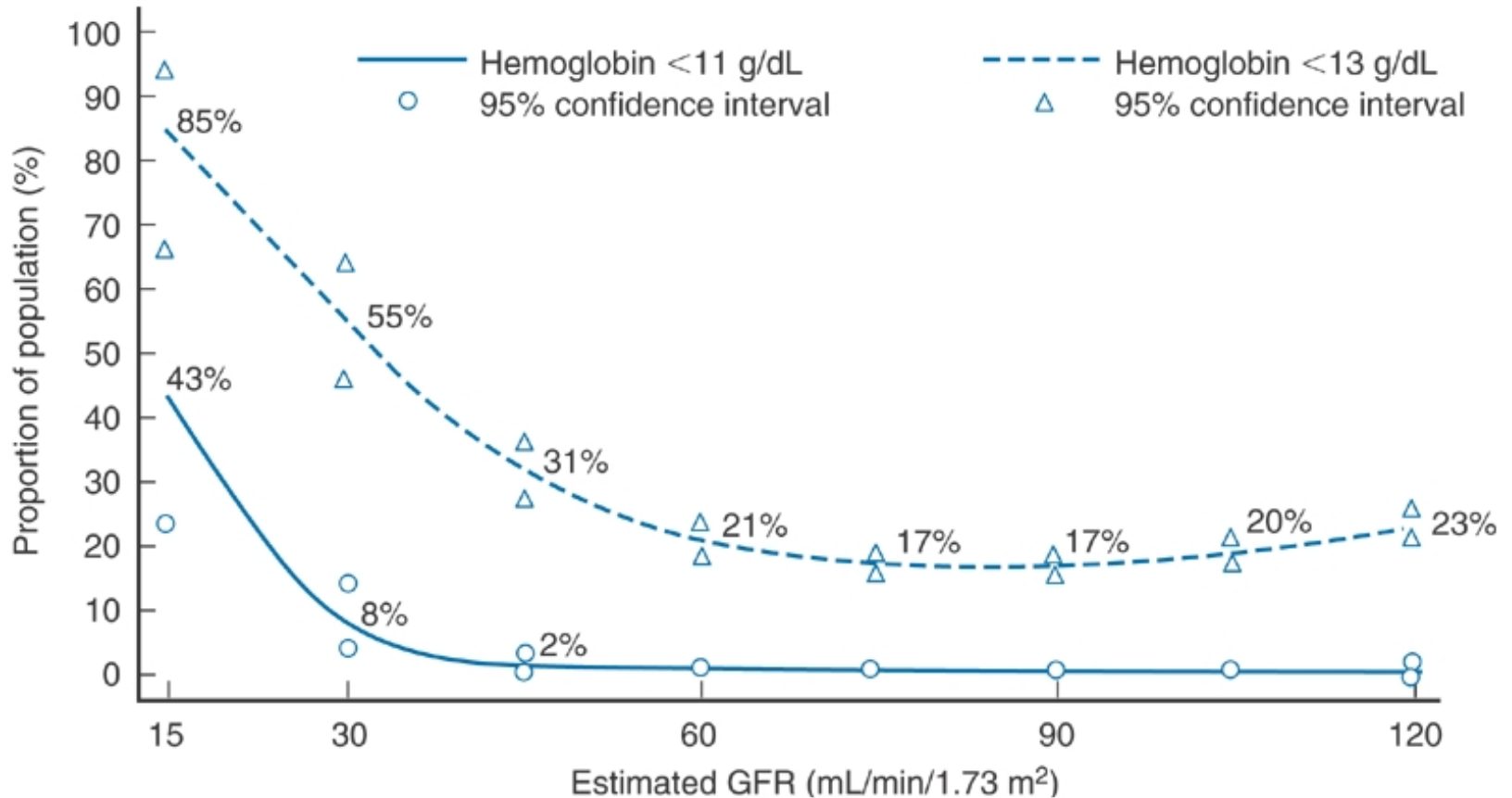


KRONİK BÖBREK YETMEZLİĞİNDE ANEMİ NEDENLERİ VE KLİNİK SONUÇLARI

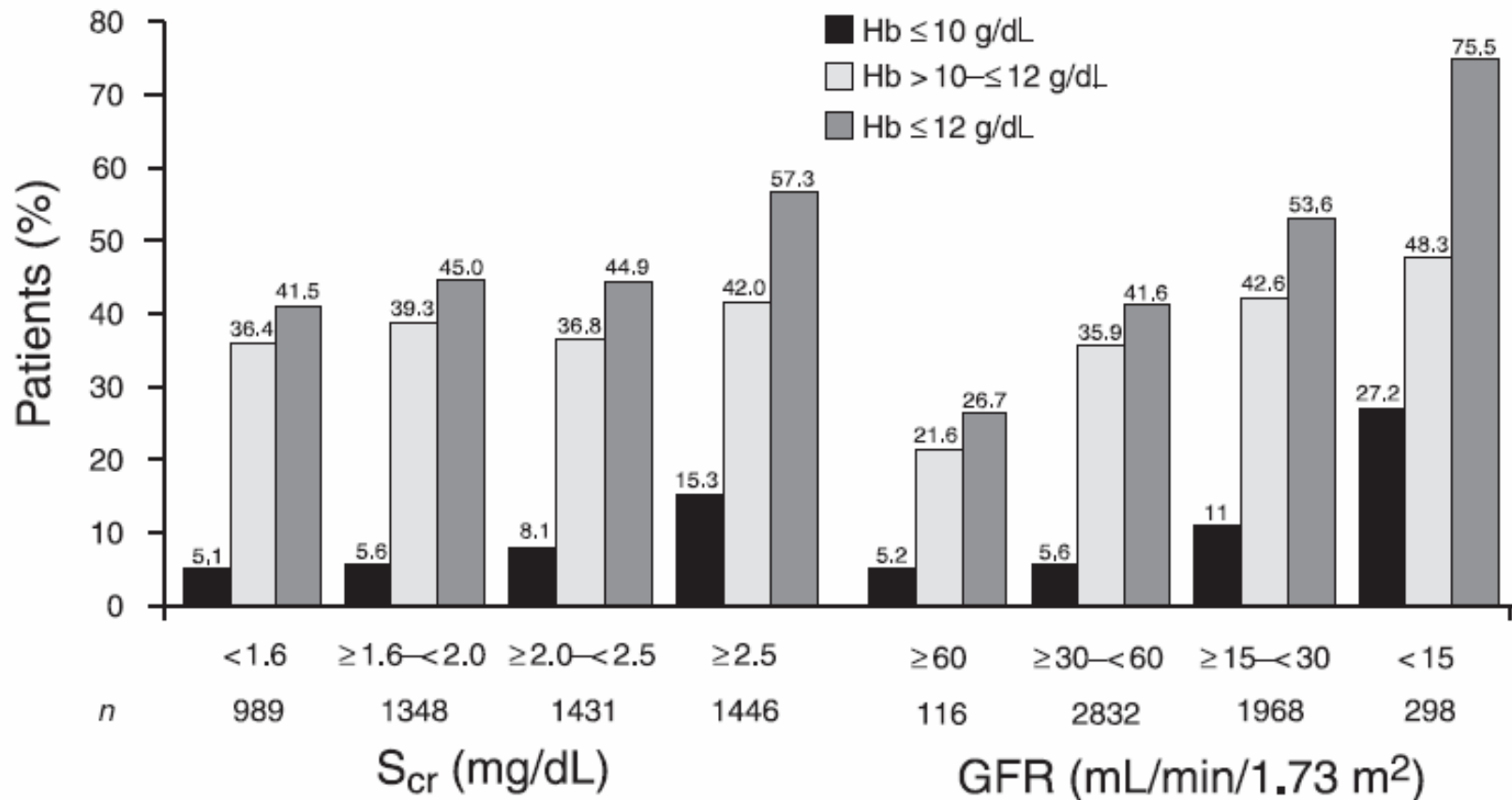
Dr. Kenan ATEŞ

**Ankara Üniversitesi Tıp Fakültesi
Nefroloji Bilim Dalı**

Kronik böbrek yetmezliğinde anemi sıklığı

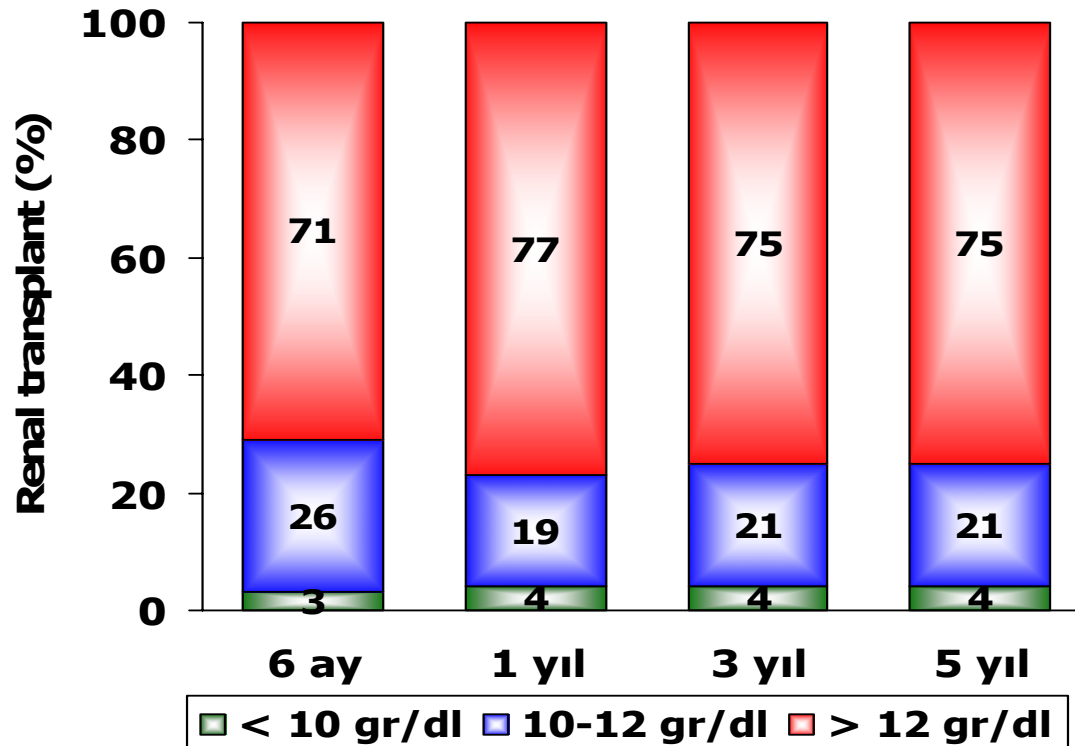


Kronik böbrek yetmezliğinde anemi sıklığı



TRansplant European Survey on Anemia Management (TRESAM)

16 ülkede 72 merkezden 4263 hasta
Kesitsel değerlendirme



Serum kreatinin ≥ 2 mg/dl (GFR < 60 ml/dk)

Hb ölçümü

**<13.5 g/dl erişkin erkek
<11.5 g/dl erişkin kadın**

İnceleme

Eritrosit indeksleri

Retikülosit sayımı

Demir parametreleri

Gaitada gizli kan

CRP

Normal

Fe eksikliği

Yok

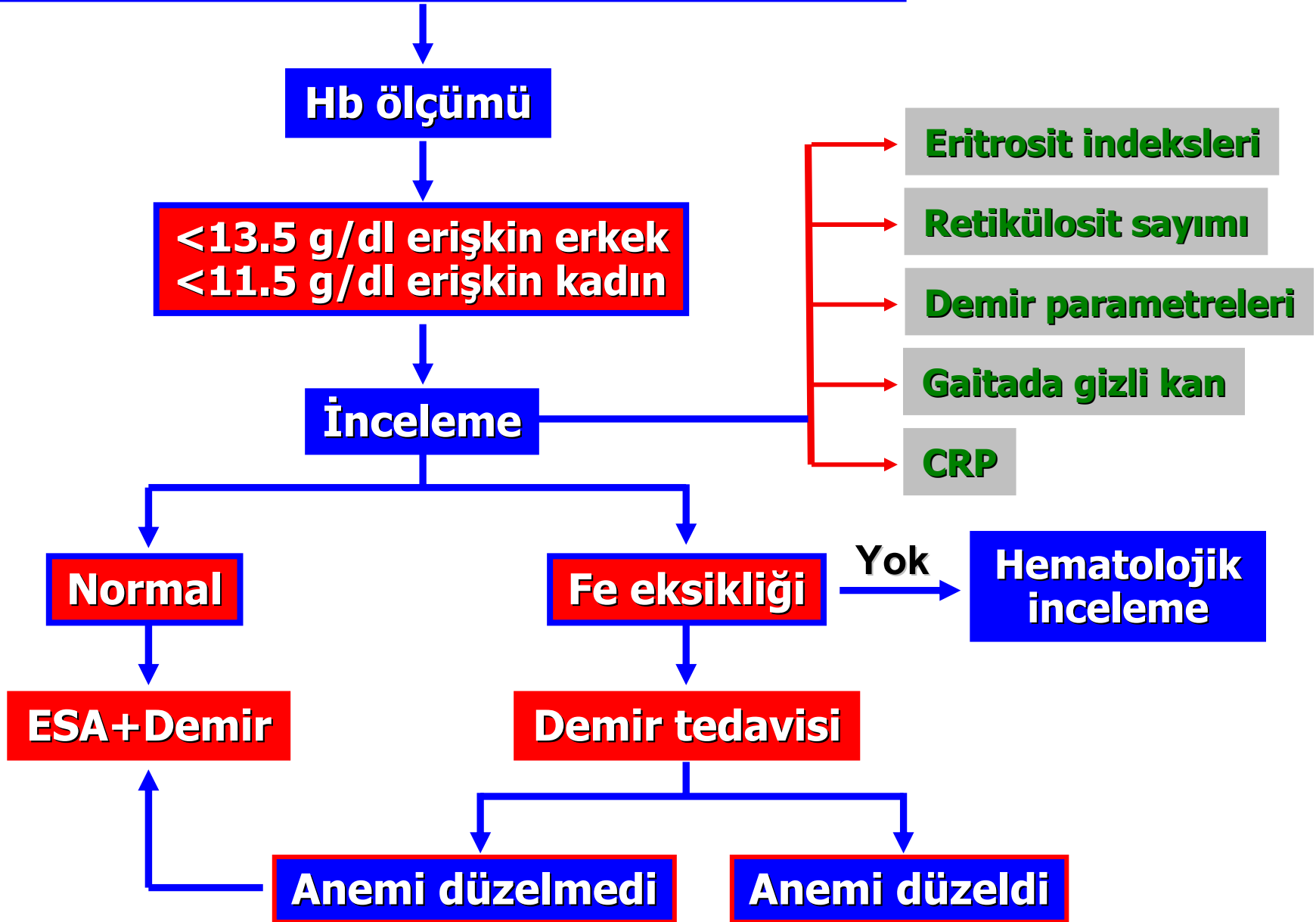
**Hematolojik
inceleme**

ESA+Demir

Demir tedavisi

Anemi düzelmedi

Anemi düzeldi



KRONİK BÖBREK YETMEZLİĞİ

Eritropoetin eksikliği

Demir eksikliği

Eritropoez baskılanması

İnflamasyon

Oksidatif stres

ANEMİ

Hemoliz

Vitamin eksikliği

Malnütrisyon

Hiperparatiroidi

Alüminyum

KRONİK BÖBREK YETMEZLİĞİ

Stem cell → BFU-E → CFU-E → Eritroblast

Eritropoetin

Eritrositler

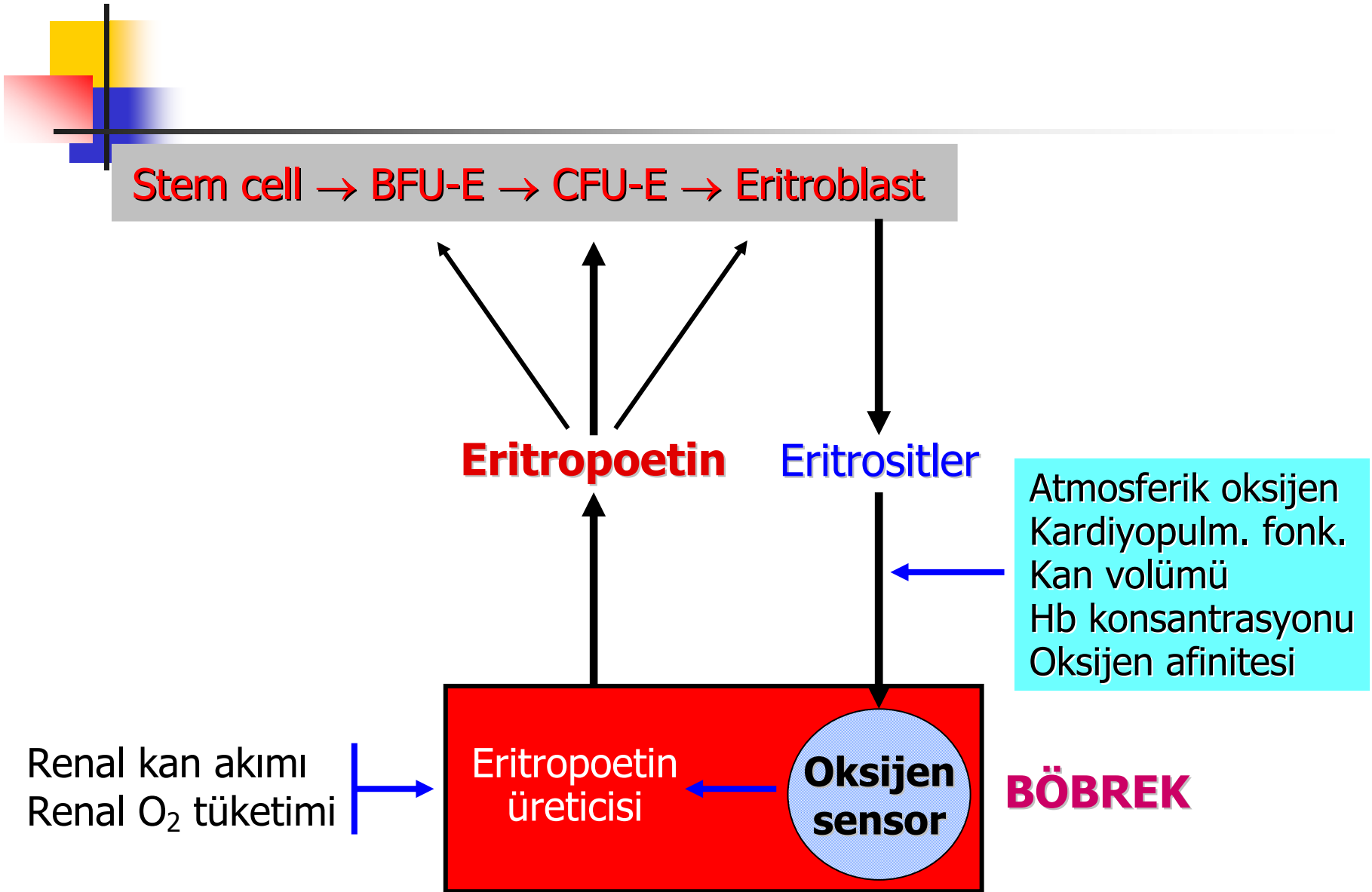
Atmosferik oksijen
Kardiyopulm. fonk.
Kan volümü
Hb konsantrasyonu
Oksijen afinitesi

Renal kan akımı
Renal O₂ tüketimi

Eritropoetin
üreticisi

Oksijen
sensor

BÖBREK

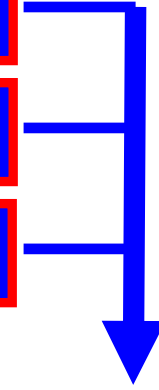


Eritropoetin eksikliği

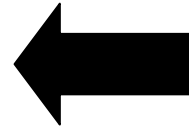
Renal fonksiyon bozukluğu var

Normokrom-normositer anemi var

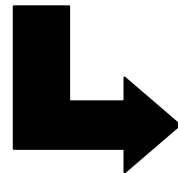
İncelemelerde başka neden yok



ESA
TEDAVİSİ



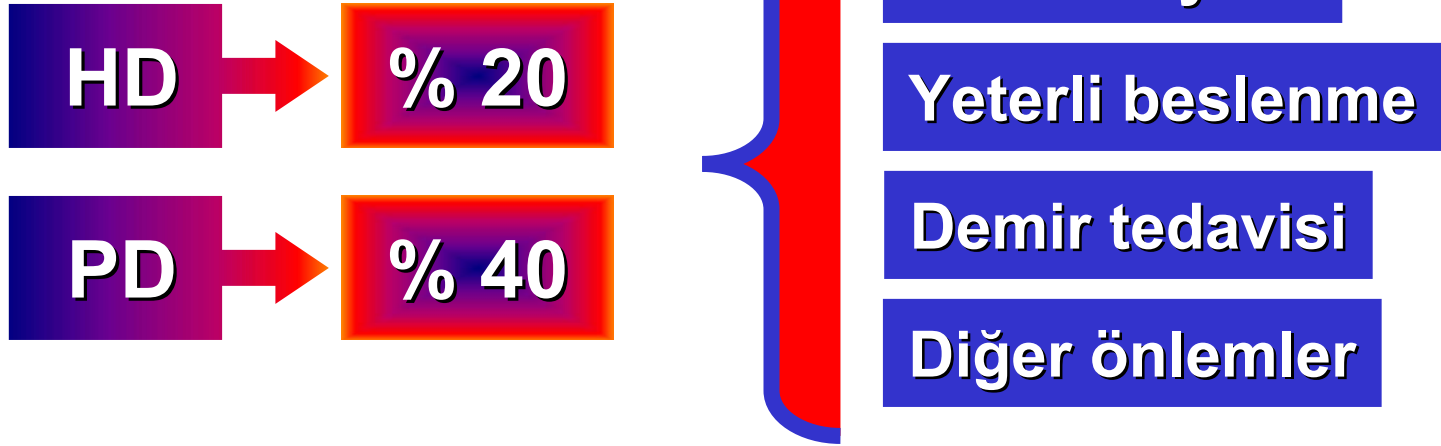
ERİTROPOETİN
EKSİKLİĞİ



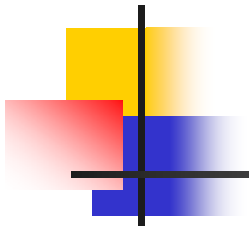
- Yaşam kalitesi ↑
- Morbidite ↓
- Yaşam süresi ↑

Renal anemi tedavisi

ESA tedavisi, tüm diyaliz hastalarında gerekli değildir



Hastaların % 5'inde ESA uygulanmaksızın Htc >% 40



% 75



YANIT YETERLİ

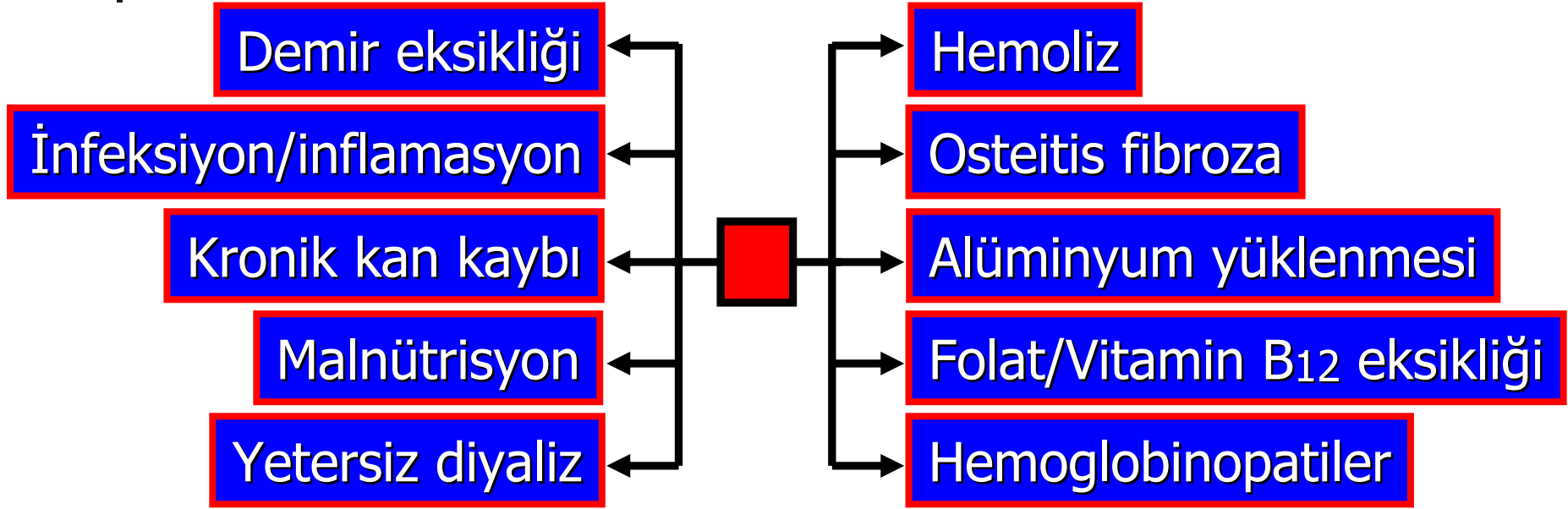


% 25



YANIT YETERSİZ

Eritropoezi uyarıcı ajanlara yetersiz yanıtın nedenleri



NKF-DOQI GUIDELINES

EUROPEAN BEST PRACTICE GUIDELINES

EPO DİRENCİ

Uyumsuzluk

Demir deposu

Yetersiz

Yeterli

İnfeksiyon
İnflamasyon
Malignite

CRP

Kan kaybı

Gaitada
gizli kan

Hemoliz

Retikülosit
LDH
Bilirübin
Periferik yayma

Vitamin
eksikliği

Vitamin B₁₂/Folat
Periferik yayma

Kemik iliği
fibrozisi

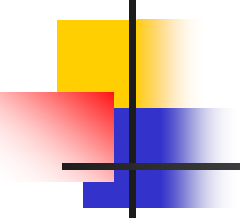
PTH
Kemik iliği

Alüminyum
yüklenmesi

Alüminyum

Hemoglobinopati

Hb elektrof.



Kronik böbrek yetersizliğinde normokrom ve normositer anemi görülür

Mikrositoz

- Demir eksikliği
- Alüminyum fazlalığı
- Hemoglobinopatiler

Makrositoz

- Folat eksikliği
- Vitamin B₁₂ eksikliği
- EPO tedavisine bağlı olarak eritropoezde artış

Kronik böbrek yetmezlikli hastalarda demir eksikliği sıklığı

PRE-DİYALİZ HASTALAR



% 30

HD HASTALARI



% 20-60

PD HASTALARI



% 20-40

**Diyet kısıtlaması
İştahsızlık**

**ORAL DEMİR ALIMININ
AZALMASI**

**İnflamasyon
Malnütrisyon
Fosfor bağlayıcı ajanlar**

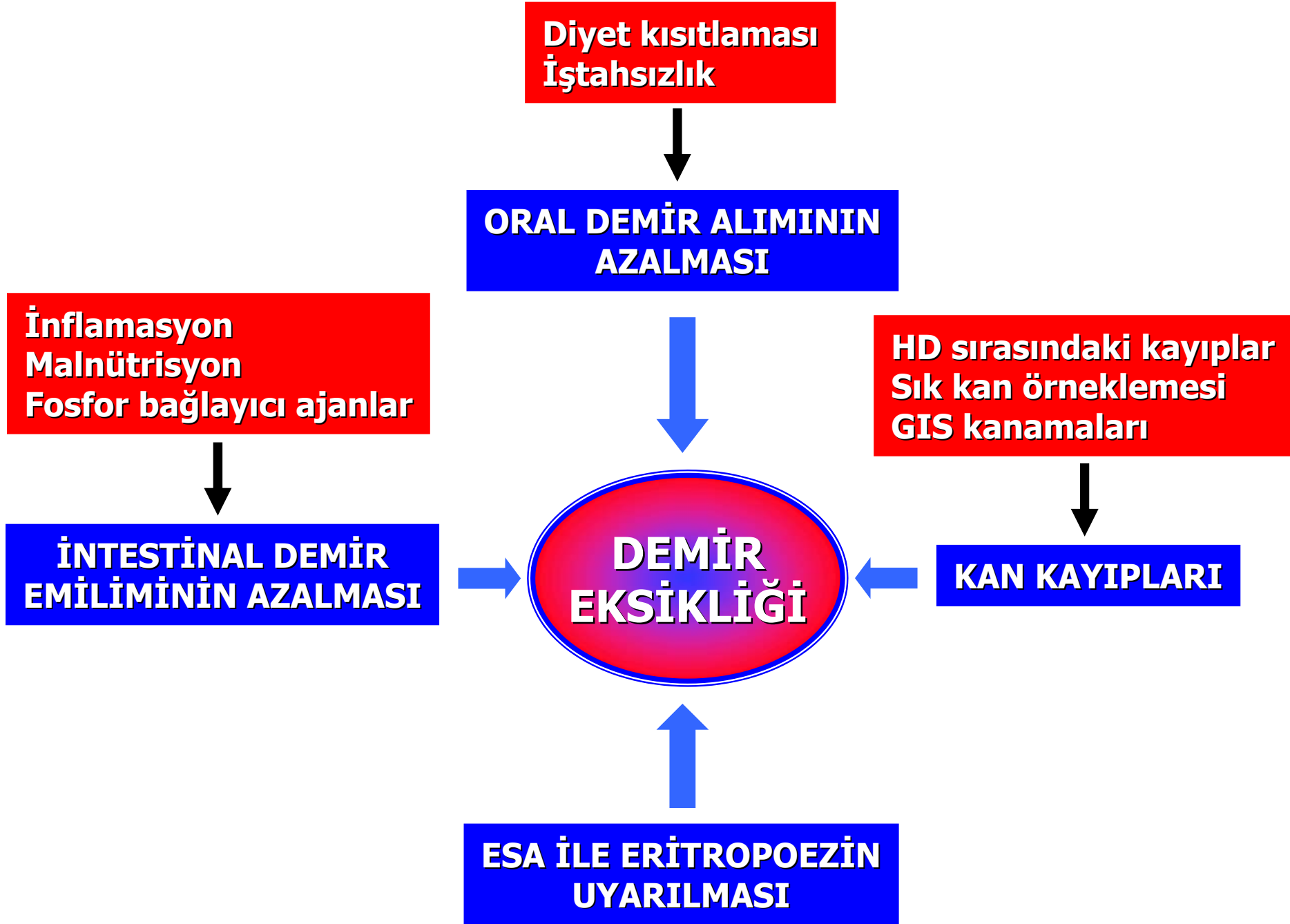
**İNTESTİNAL DEMİR
EMİLİMİNİN AZALMASI**

**HD sırasındaki kayıplar
Sık kan örnekleme
GIS kanamaları**

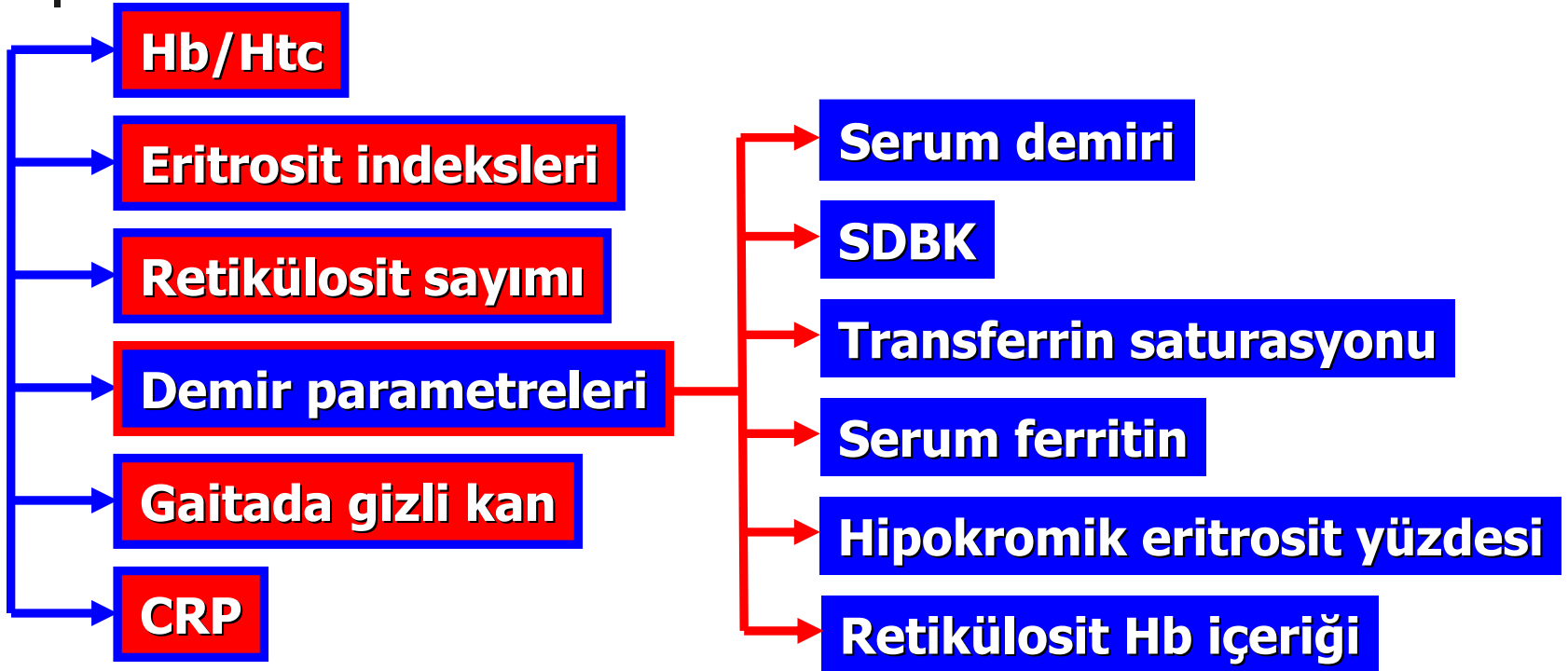
KAN KAYIPLARI

**DEMİR
EKSİKLİĞİ**

**ESA İLE ERİTROPOEZİN
UYARILMASI**



Aneminin deęerlendirilmesi



NKF-DOQI GUIDELINES

EUROPEAN BEST PRACTICE GUIDELINES

Demir eksikliğinin tanısı

**MUTLAK
DEMİR EKSİKLİĞİ**

**Ferritin <100 ng/ml
TSAT <% 20**

**FONKSİYONEL
DEMİR EKSİKLİĞİ**

**Ferritin >100 ng/ml
TSAT <% 20**

Hedef demir parametreleri

		OPTIMAL
Serum ferritin	→ >100 ng/ml	200-500 ng/ml
Transferrin saturasyonu	→ >% 20	% 30-40
Hipokromik eritrosit	→ <% 10	<% 2.5
Retikülosit Hb içeriği	→ <29 pg/hc	35 pg/hc

NKF-DOQI GUIDELINES

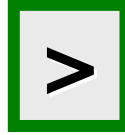
TND ANEMİ KILAVUZU

EUROPEAN BEST PRACTICE GUIDELINES

Hangi parametre demir durumunu en iyi yansıtır?

Hipokromik eritrosit yüzdesi

Retikülosit Hb içeriği

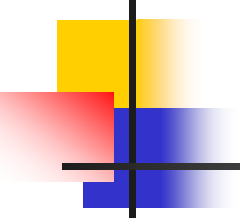


Transferrin satürasyonu

Ferritin

IV DEMİR TEDAVİSİNE YANIT VERECEK HASTALARI AYIRIM YETENEĞİ

	Etkinlik	Sınır değeri
Hipokromik eritrosit yüzdesi	% 89.6	% 6
Retikülosit Hb içeriği	% 78.4	29 pg/hücre
Transferrin satürasyonu	% 70.4	% 19
Ferritin	% 64.0	50 ng/ml



Kronik böbrek yetersizliğinde normokrom ve normositer anemi görülür

Mikrositoz

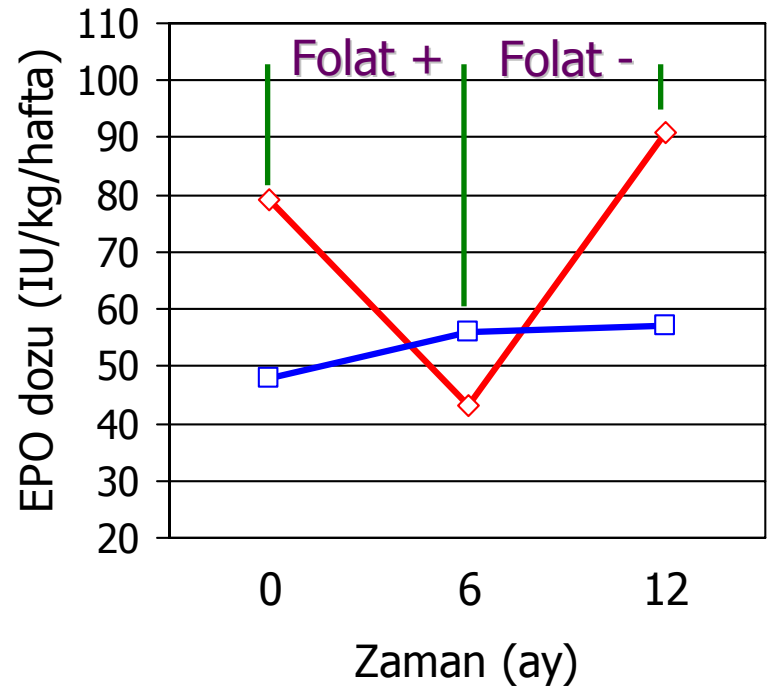
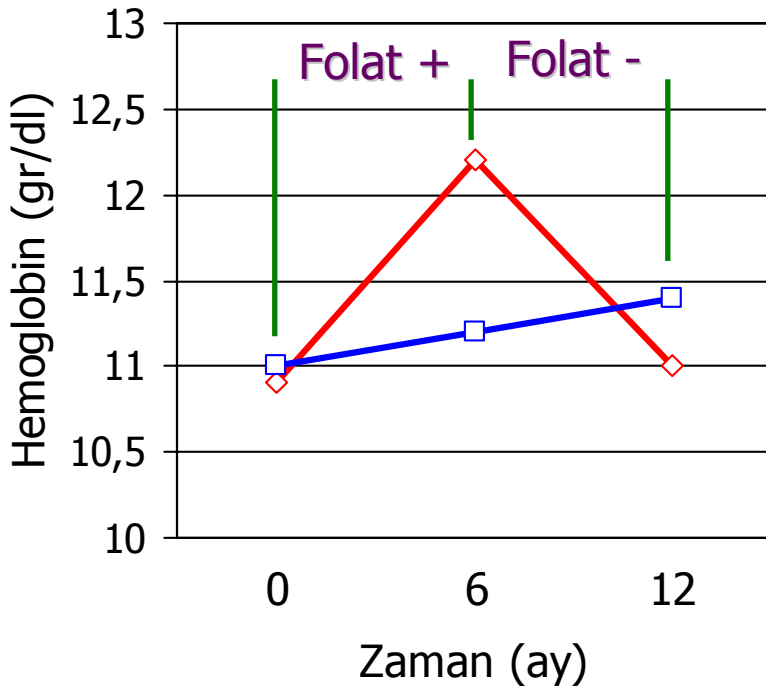
- Demir eksikliği
- Alüminyum fazlalığı
- Hemoglobinopatiler

Makrositoz

- Folat eksikliği
- Vitamin B₁₂ eksikliği
- EPO tedavisine bağlı olarak eritropoezde artış

Makrositik anemili hastalarda vitamin eksikliği düşünölmelidir

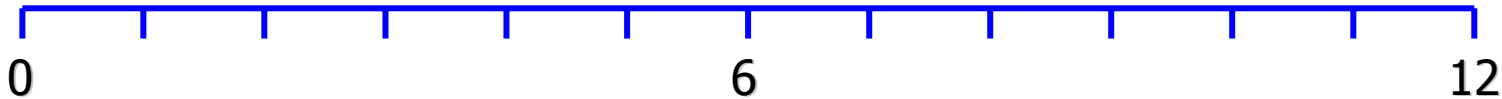
	Makrositik anemi	Normositik anemi
Hasta sayısı	10	10
Kt/V üre	1.3 ± 0.1	1.2 ± 0.1
CRP (mg/dl)	0.3 ± 0.2	0.2 ± 0.1
Ferritin (ng/ml)	544 ± 82	602 ± 104
TS (%)	27 ± 3	29 ± 4
Serum vitamin B12 (pg/ml)	622 ± 144	580 ± 192
Serum folat (ng/ml)	12 ± 4	10 ± 5
Eritrosit folat (ng/ml)	122 ± 17	480 ± 144
Hemoglobin (gr/dl)	10.9 ± 0.2	11.0 ± 0.2
EPO dozu (IU/kg/hafta)	79 ± 12	48 ± 9





8-20 yaşları arasındaki 15 HD hastası

— 5 mg folik asit/HD seans —



Serum folat	8.1 ± 3.4	13.1 ± 4.4	p<0.05
Eritrosit folat	565 ± 274	743 ± 288	p<0.05
MCV	92.9 ± 4.6	91.2 ± 6.6	p=0.05
Hemoglobin	10.5 ± 1.0	11.4 ± 1.3	p<0.05
EPO dozu	29.5 ± 11.0	15.5 ± 5.0	p<0.001

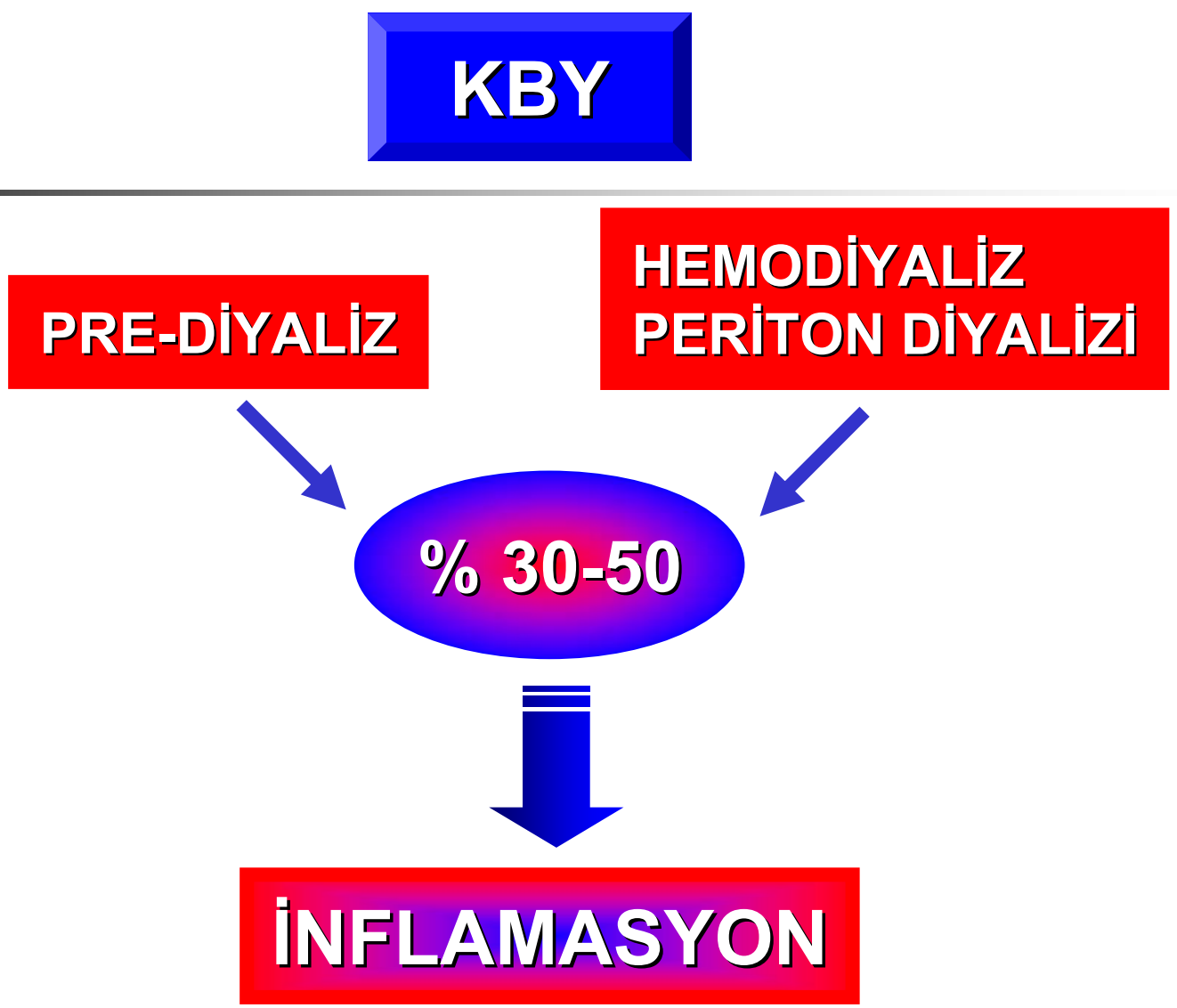
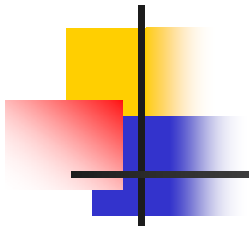
KBY

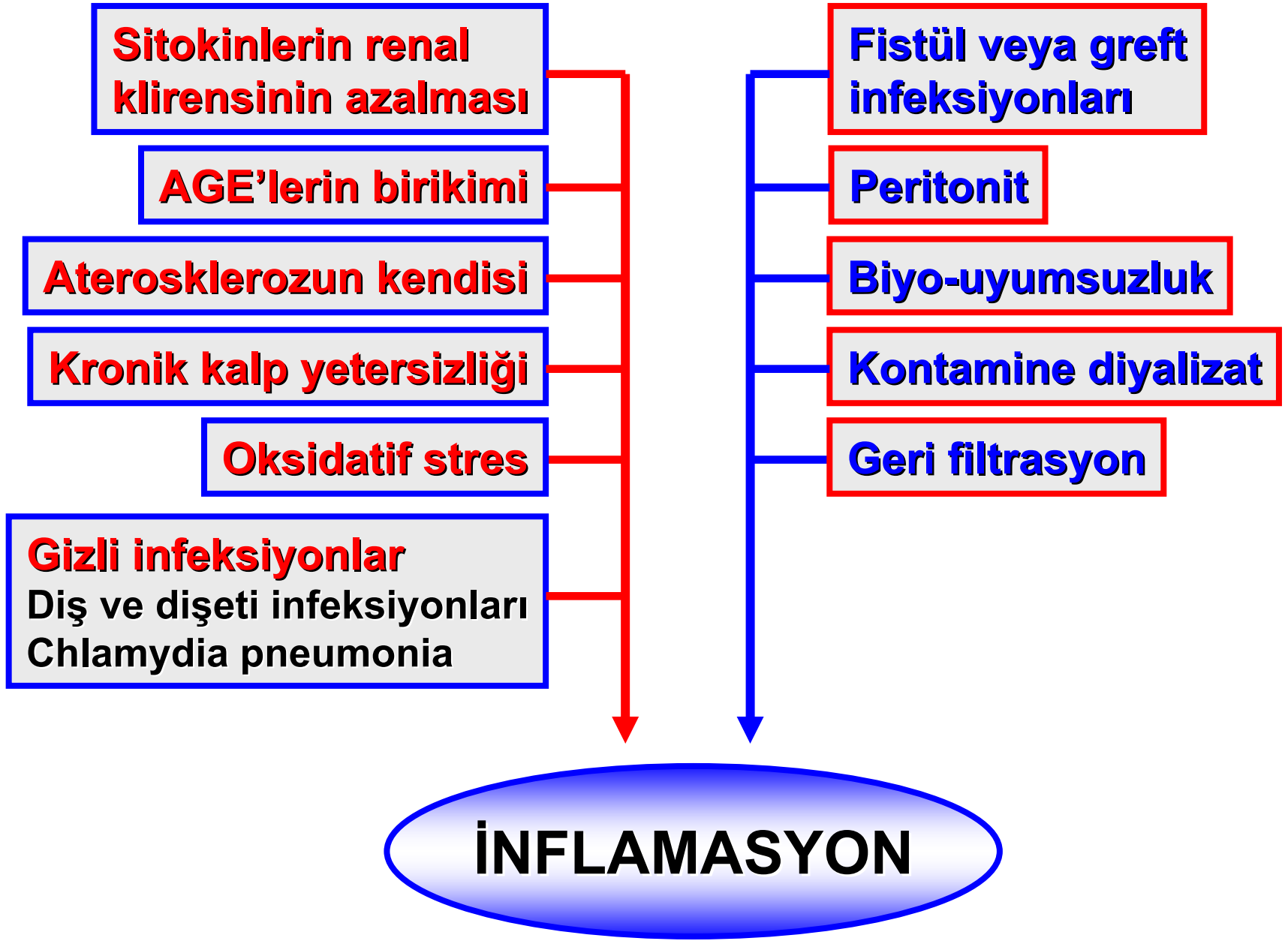
PRE-DİYALİZ

**HEMODİYALİZ
PERİTON DİYALİZİ**

% 30-50

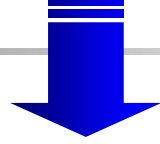
İNFLAMASYON







YÜKSEK CRP DÜZEYİ



Kardiyovasküler hastalık

Kardiyovasküler mortalite

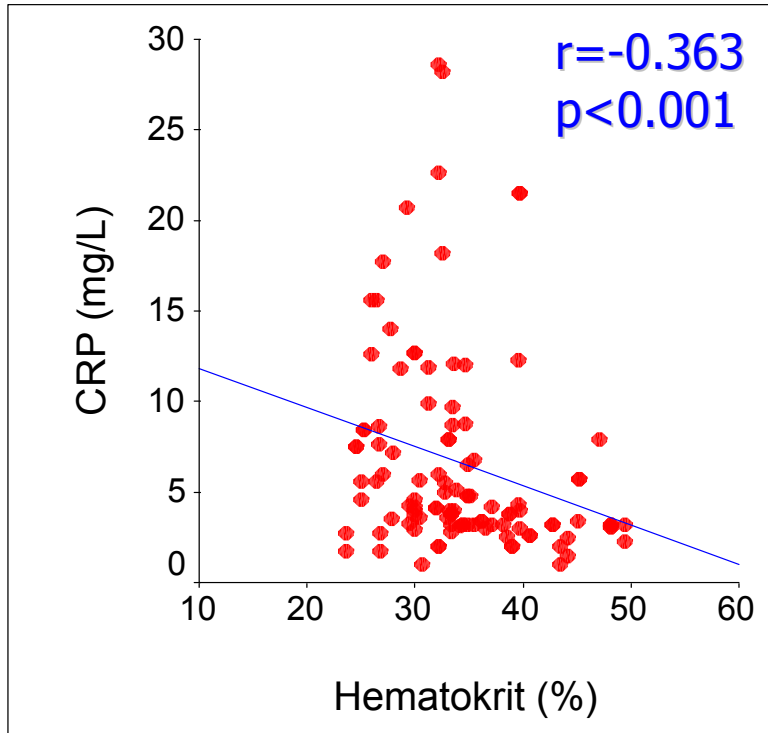
Tüm nedenlere bağlı mortalite



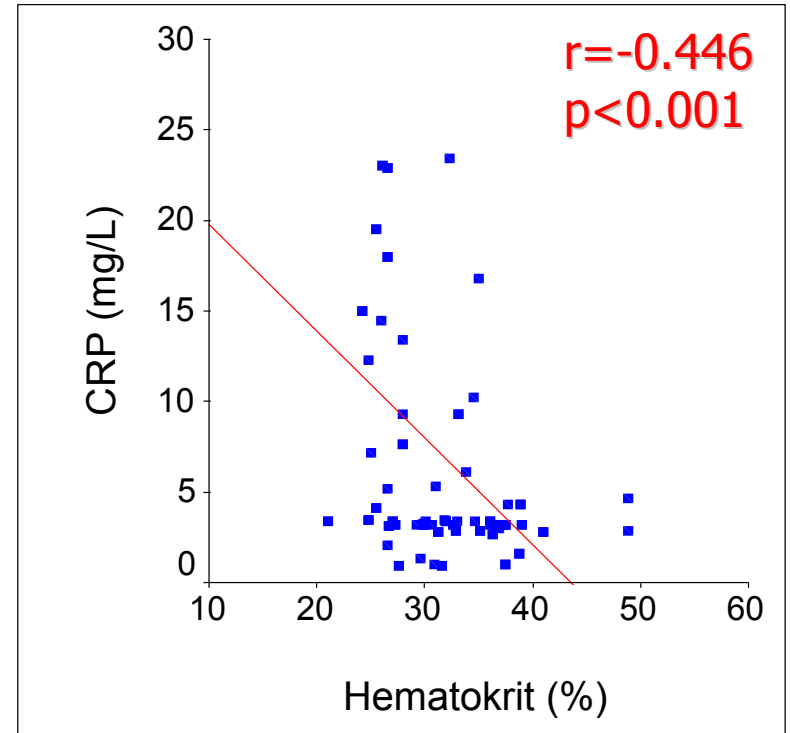
BAĞIMSIZ BİR BELİRLEYİCİSİDİR

KBY'li hastalarda inflamasyon ile anemi ilişkisi

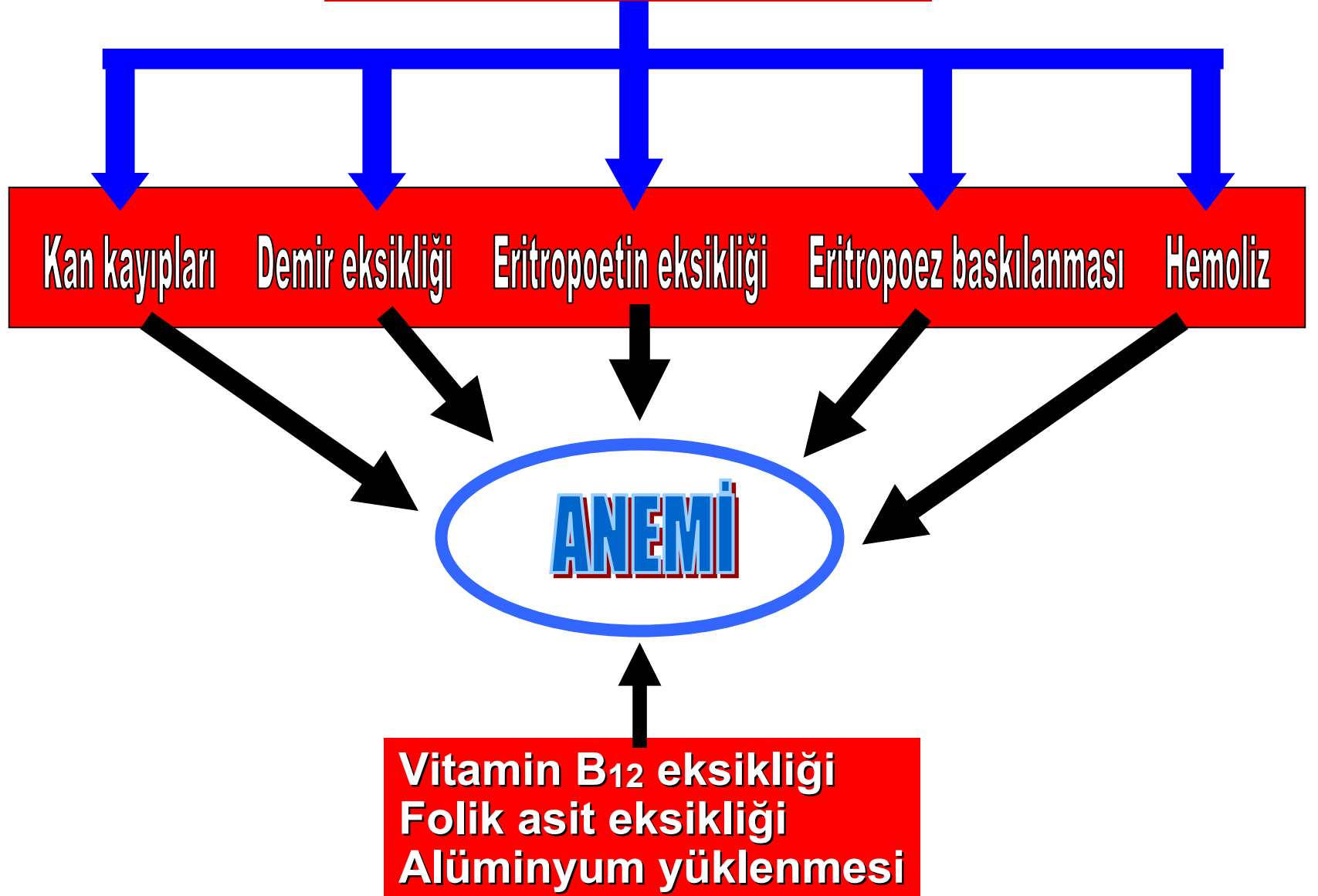
108 Diyaliz Öncesi Hasta



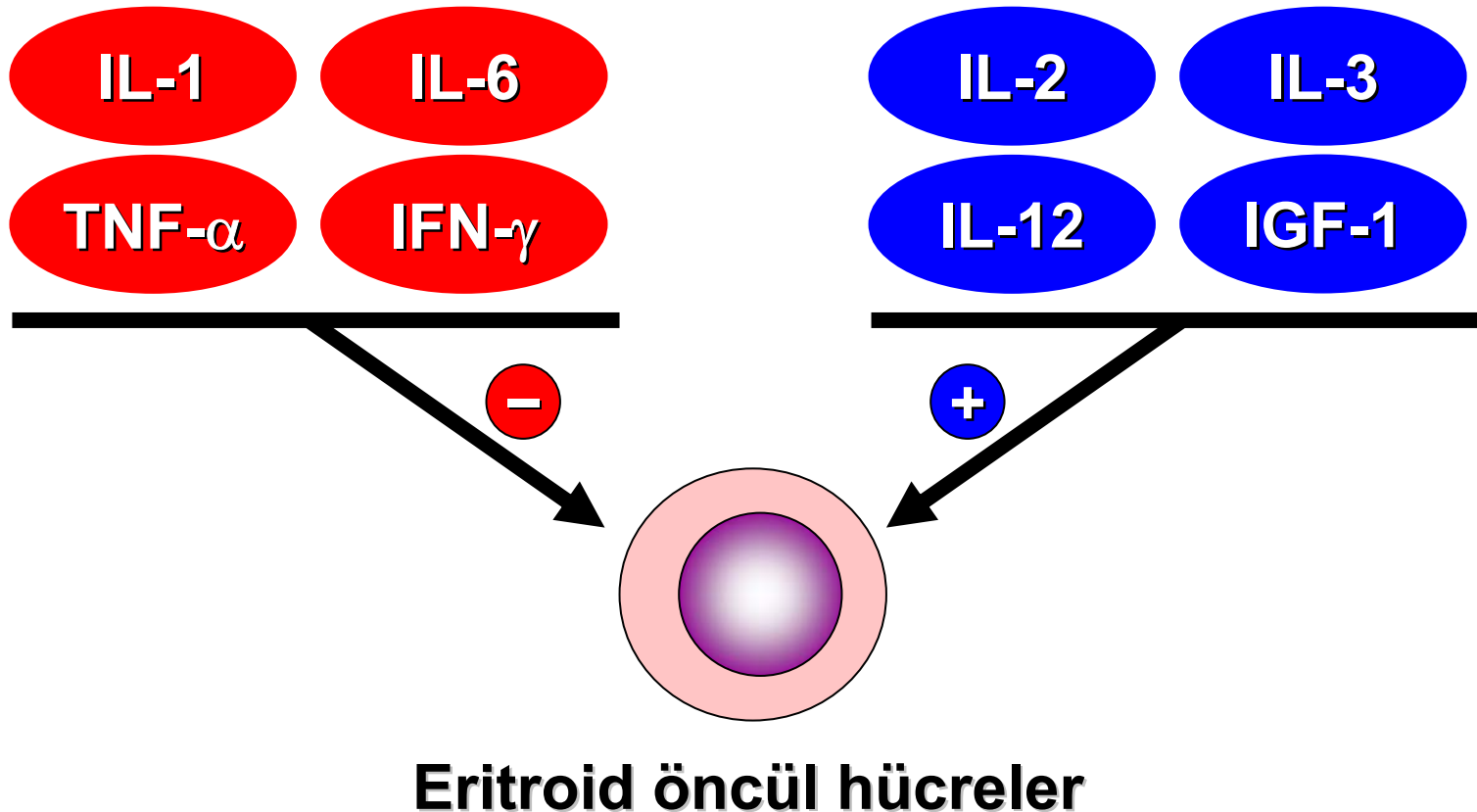
97 PD Hastası



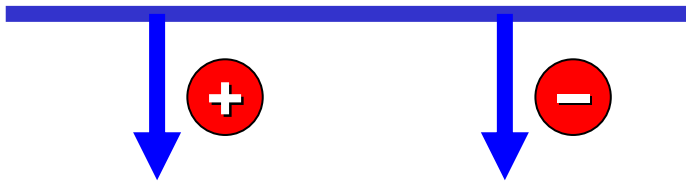
İNFLAMASYON



Sitokinlerin eritropoez üzerine etkisi



IL-1, IL-6, TNF- α , IFN- γ



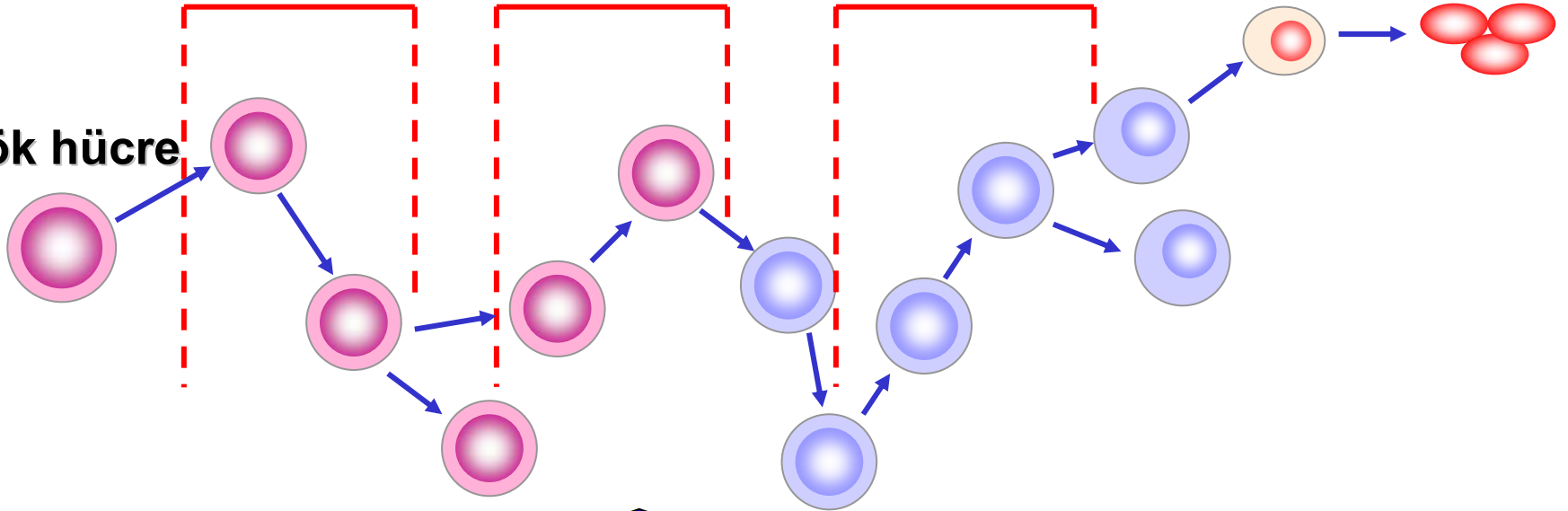
BFU-E

CFU-E

Normoblast

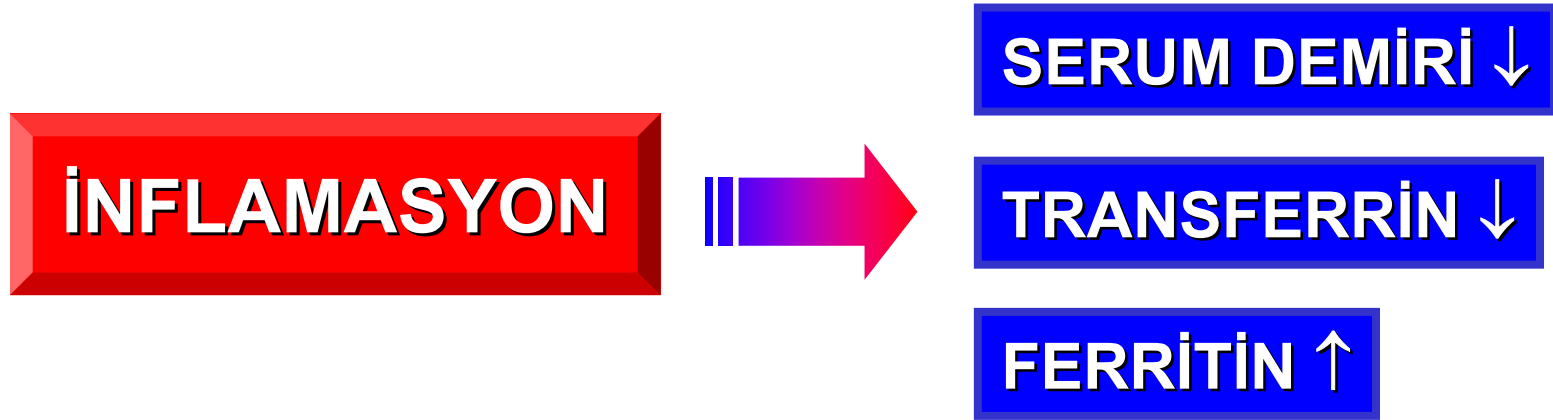
Retikülosit

Kök hücre

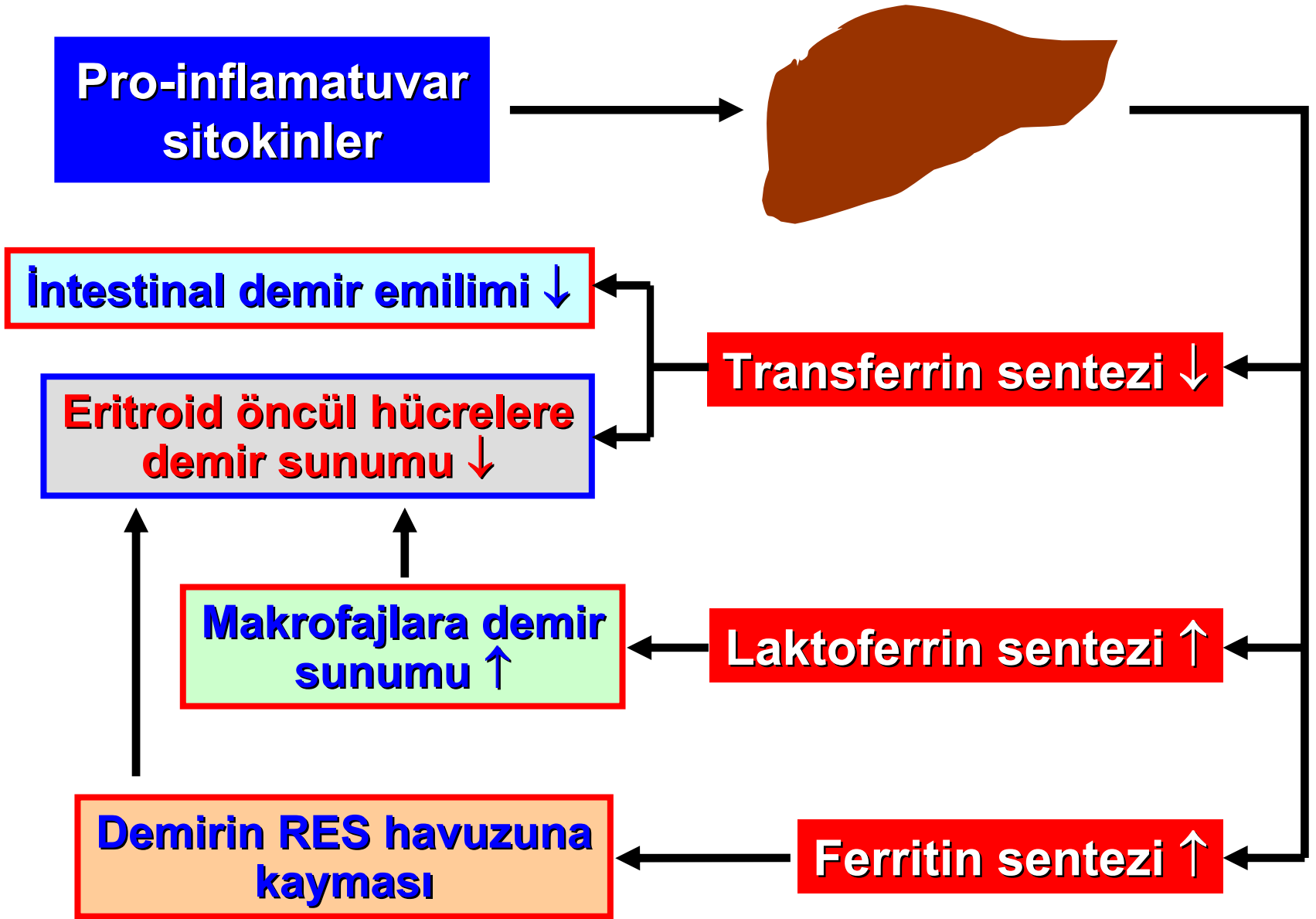


Eritropoetin yanıt yeteneği

İnflamasyonun demir metabolizması üzerine etkisi



FONKSİYONEL DEMİR EKSİKLİĞİ



HEPCİDİN'İN ROLÜ

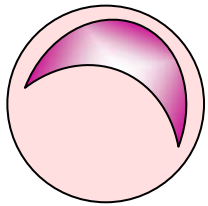
Eritropoetin yapımının baskılanması

Kronik hastalık anemili hastalarda eritropoetin yapımı, aneminin derecesine göre uygunsuz olarak düşüktür



Pro-inflamatuvar sitokinler eritropoetin yapımını inhibe ederek anemiye yol açabilir mi?

Human hepatoma line G2 kültürü

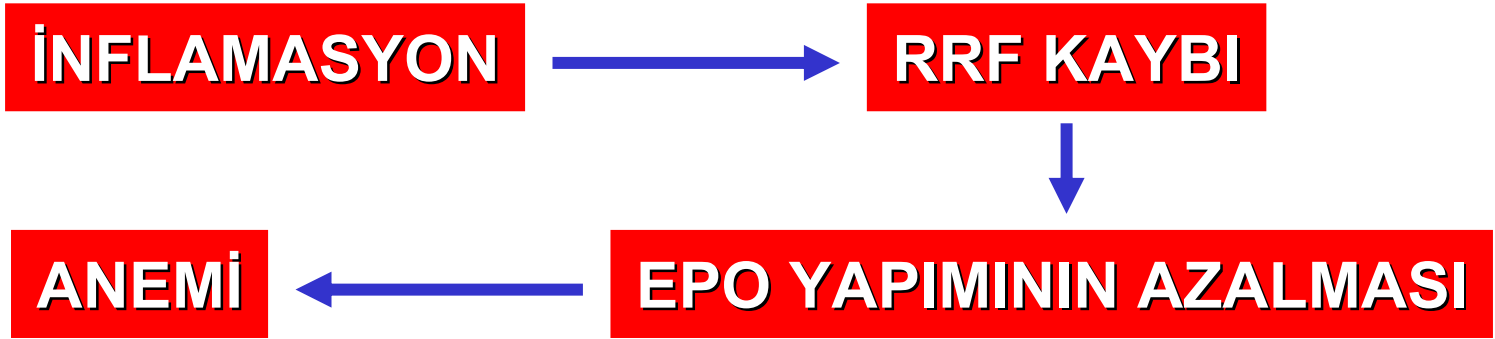


IL-1 α , IL-1 β , TNF- α



EPO yapımının
inhibisyonu

Eritropoetin yapımının baskılanması



	CRP \geq 10 mg/L	CRP <10 mg/L	P değeri
Sayı	31	45	
RRF (ml/dk)	1.7 \pm 1.7	2.8 \pm 2.4	<0.05
Δ RRF (ml/dk)	2.6 \pm 2.2	1.5 \pm 2.5	<0.05

İnflamasyonun eritrosit yaşıamı üzerine etkisi

Pro-inflamatuvar sitokinler



Makrofaj aktivasyonu



Eritrositlerin dolaşımdan hızlanmış temizlenmesi



Eritrosit yaşam süresinin kısalması

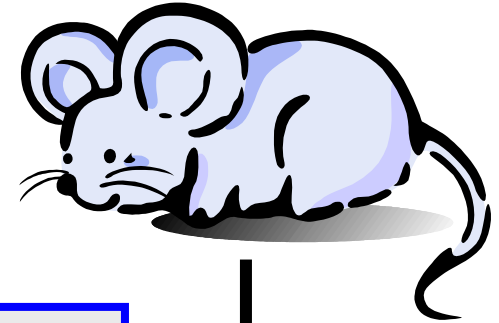
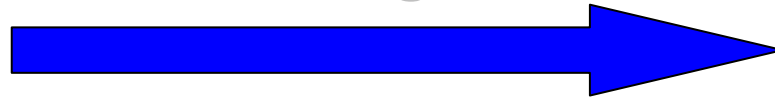


ANEMİ

Gastrointestinal kanama

IL-6

IP, 14 gün



Anemi

İntestinal kanama

Barsak duvarında inflamatuvar hücre infiltrasyonu, ödem ve kanama

Oksidatif stres ve anemi

OKSİDATİF STRES



İNFLAMASYON



ATEROSKLEROZ

MALNÜTRİSYON

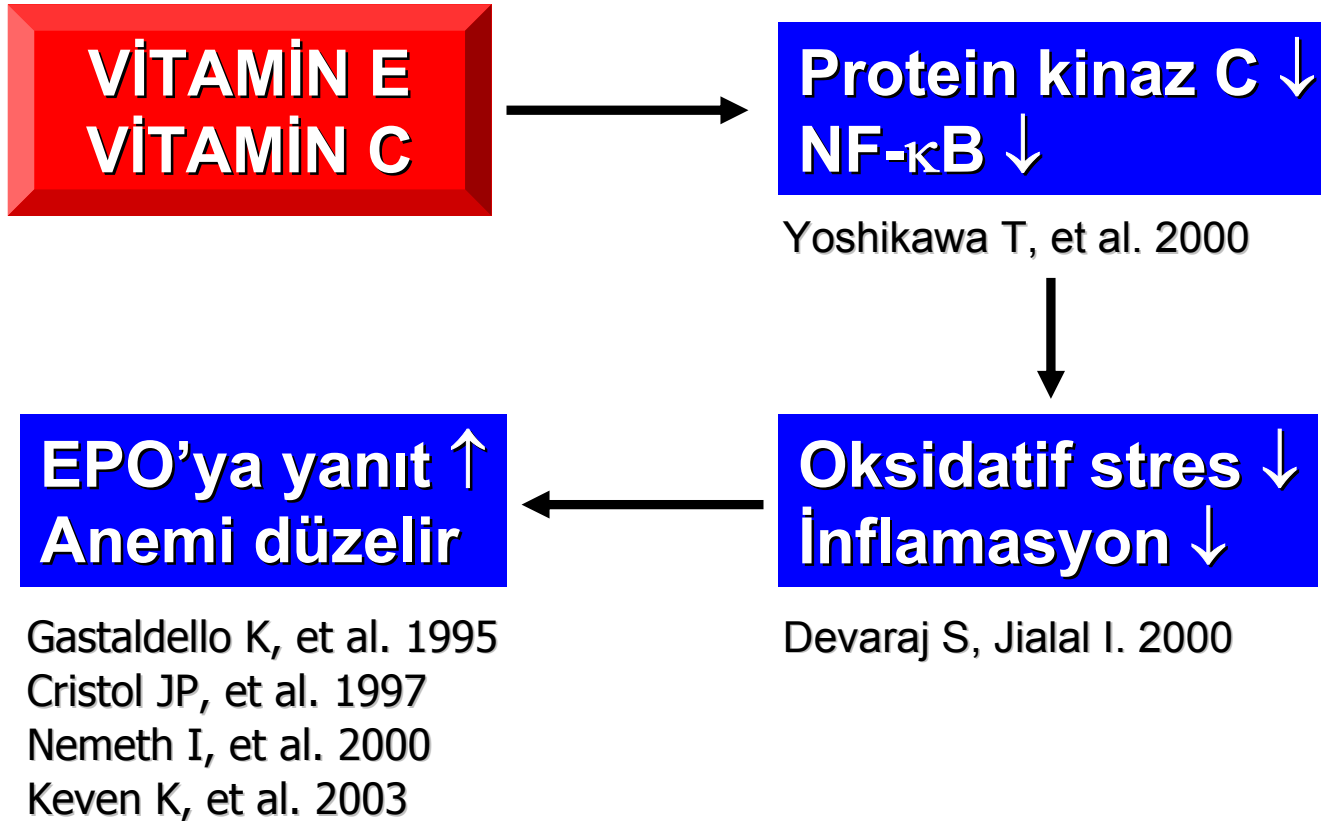
ANEMİ



ARTMIŞ MORTALİTE

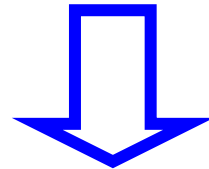
HD hastalarında yüksek doz vitamin E kardiyovasküler morbidite ve mortaliteyi azaltır

Oksidatif stres ve anemi



Üremik toksinlerin anemi üzerine etkisi

- Eritropoezin baskılanması (spermin, spermidin)
- Eritrosit yaşam süresinin kısalması
- EPO reseptör afinitesinin azalması
- Transferrinin demir bağlama kapasitesinin azalması



ANEMİ

Diyaliz yeterliliđi anemi ilişkisi

135 kronik HD hastası

- Hematokrit ile albümin arasında ($p=0.009$)
- Hematokrit ile üre azalma oranı arasında ($p=0.012$)
anlamlı pozitif korelasyon var

Üre azalma oranı % 65'in altında olan 40 hasta

Diyaliz dozu arttırılanlar	28.4 ± 0.78	32.3 ± 0.71 ($p=0.002$)
----------------------------	-----------------	-------------------------------

Hematokrit

8 hafta

Doz deđiřtirilmeyenler	28.2 ± 0.84	26.3 ± 0.85 (AD)
------------------------	-----------------	----------------------

Diyaliz yeterliliđi anemi ilişkisi

HD → Kt/Vüre 1.2'nin (1.4) üzerinde tutulmalı

PD → Kt/Vüre 2.0'nin (2.1) üzerinde tutulmalı

Ultra saf diyalizat kullanılması

Biyo-uyumlu membran kullanılması

High-flux diyalizör kullanılması

ANEMİ TEDAVİSİNDE BAŐARIYI ARTTIRABİLİR

Diyaliz tipinin anemiye etkisi

Orta ve büyük molekül ağırlıklı inhibitörlerin daha etkin klirensi

RRF'un daha uzun süre korunması ile endojen EPO yapımının devam etmesi

Eritrosit yaşam süresinin uzaması

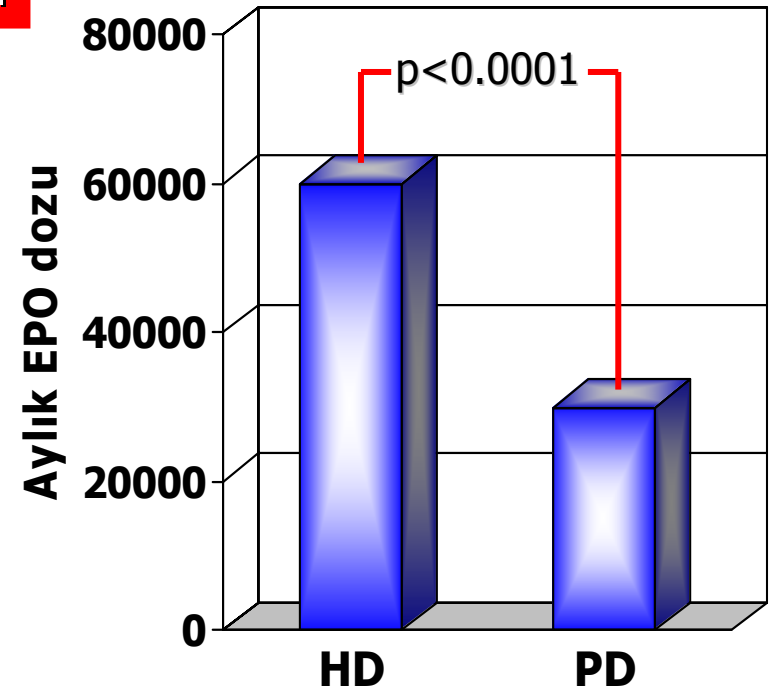
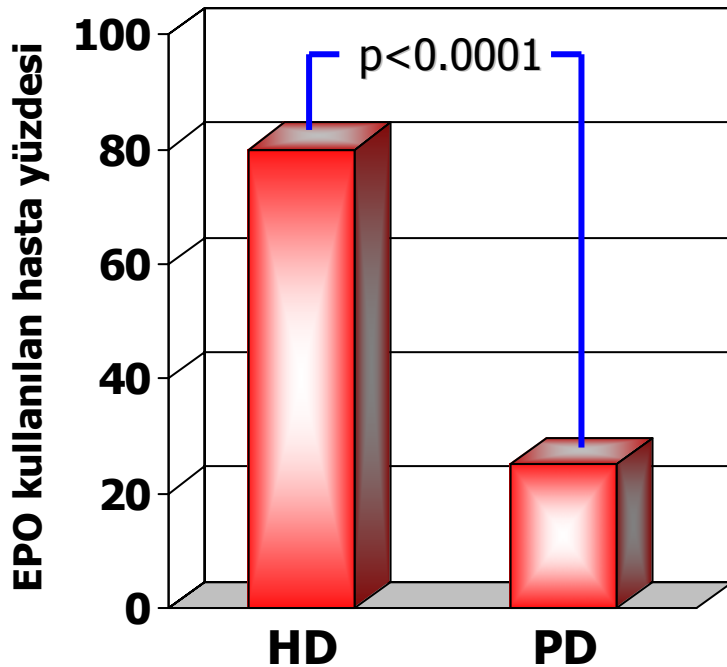
Kan kayıplarının azalması

**ANEMİNİN
DAHA KOLAY
KONTROLÜ**

**PERİTON DİYALİZİ HASTALARINDA
ANEMİ DAHA İYİ KONTROL EDİLİR**

Diyaliz hastalarında EPO kullanımı ve Hb düzeyleri

USA Medicare verileri
121.970 HD ve 7.129 PD hastası



EPO alan hastalarda
Hb düzeyleri benzer

Hemoliz

Eritrosit yaşam süresindeki azalmanın mekanizmaları tam olarak bilinmemektedir

ÜREMİK ORTAM



Antioksidan kapasitede azalma

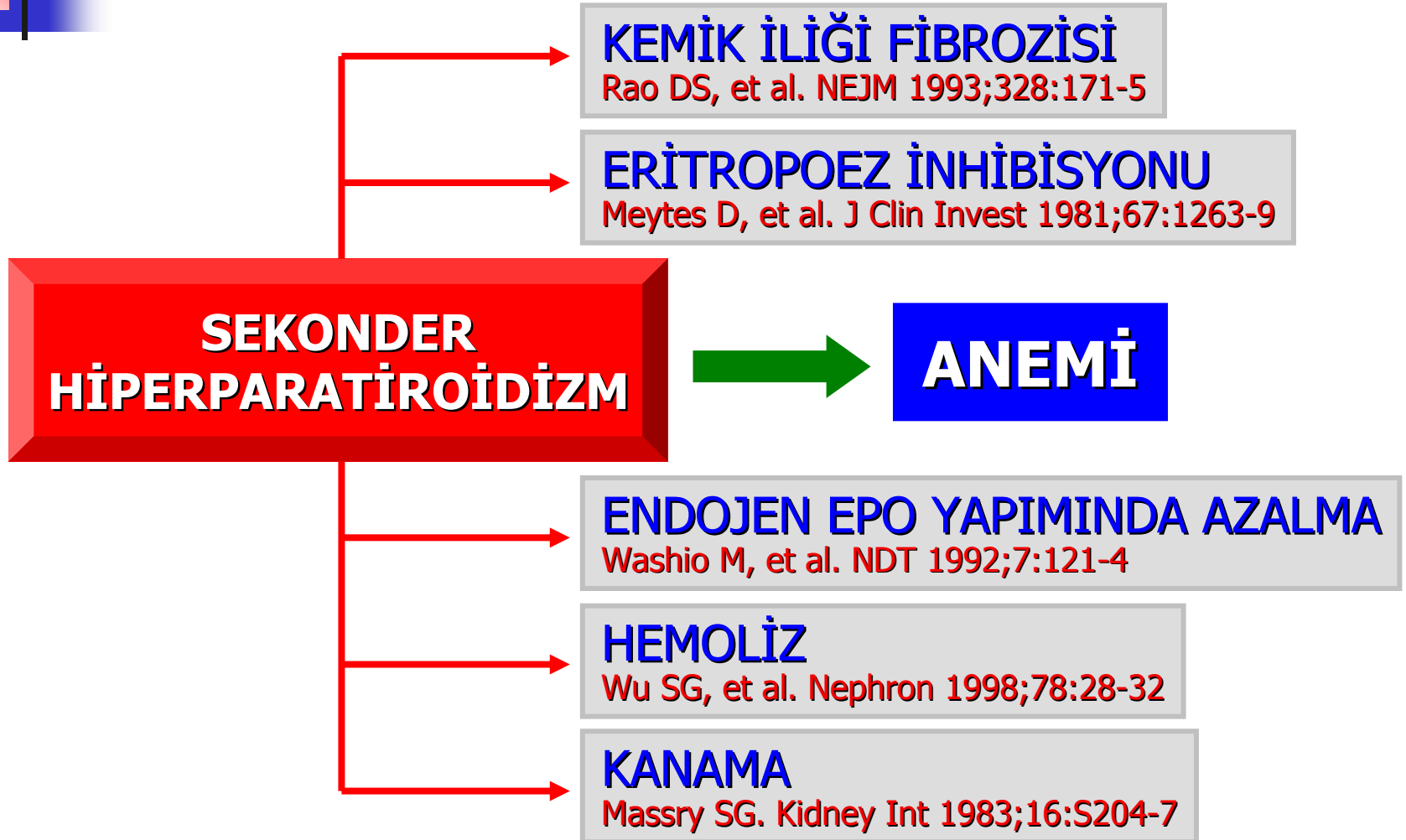


HEMOLİZ

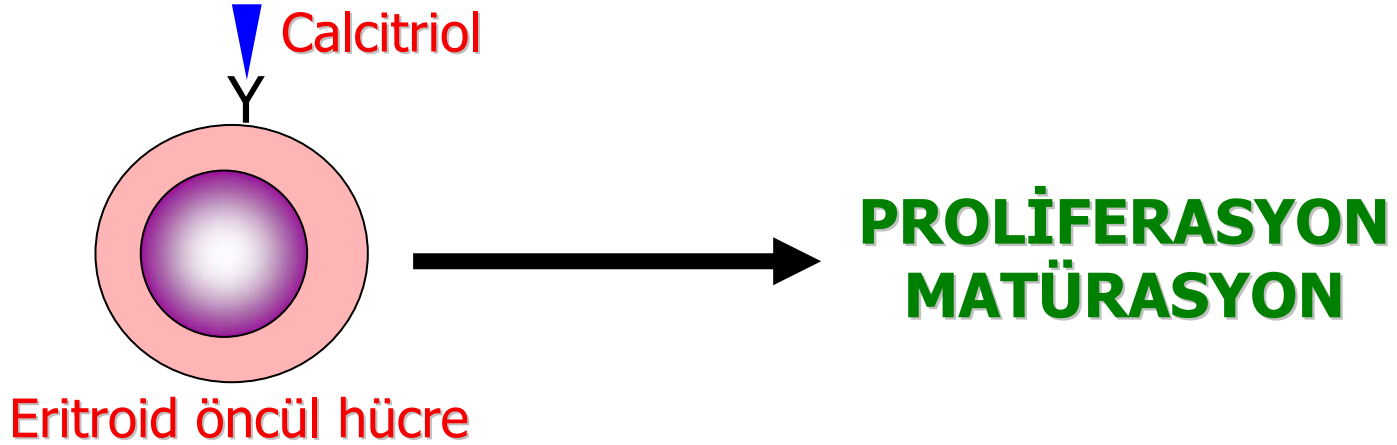


Hücre membranında
lipid peroksidasyonu

Sekonder hiperparatiroidizm ve anemi



Vitamin D ve anemi



Calcitriol tedavisi hemoglobin düzeyinde artışa yol açar

Albitar S, et al. NDT 1997;12:514-8
Goicochea M, et al. Nephron 1998;78:23-7

VDR gen polimorfizmi (BB genotipi) hemodiyaliz hastalarında anemi ve eritropoetin yanıtı ile ilişkilidir

Ertürk Ş, et al. AJKD 2002;40:816-23

Alüminyum yüklenmesi ve anemi

Kontamine diyaliz suyu
Al içeren fosfor bağlayıcılar

**ALÜMİNYUM
YÜKLENMESİ**

Demir kullanımının
bozulması

**MİKROSİTİK
ANEMİ**

Bazal alüminyum düzeyi >50 ng/ml
Deferoksamin sonrası Al düzeyi >175 ng/ml

Anemi Önemlidir

Dokulara oksijen sunumunun ve kullanımının azalması

Bilişsel ve mental işlevlerin bozulması

Kardiyak output artışı

Entellektüel performansın azalması

Sol ventrikül hipertrofisi

Seksüel fonksiyonun azalması

Kalp büyümesi

Menstruasyon bozuklukları

Angina pectoris

İmmüntenin bozulması

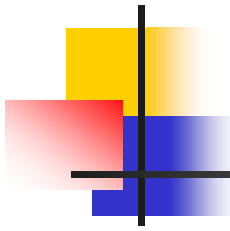
Konjestif kalp yetersizliği

Gelişme geriliği

Yaşam kalitesinin azalması

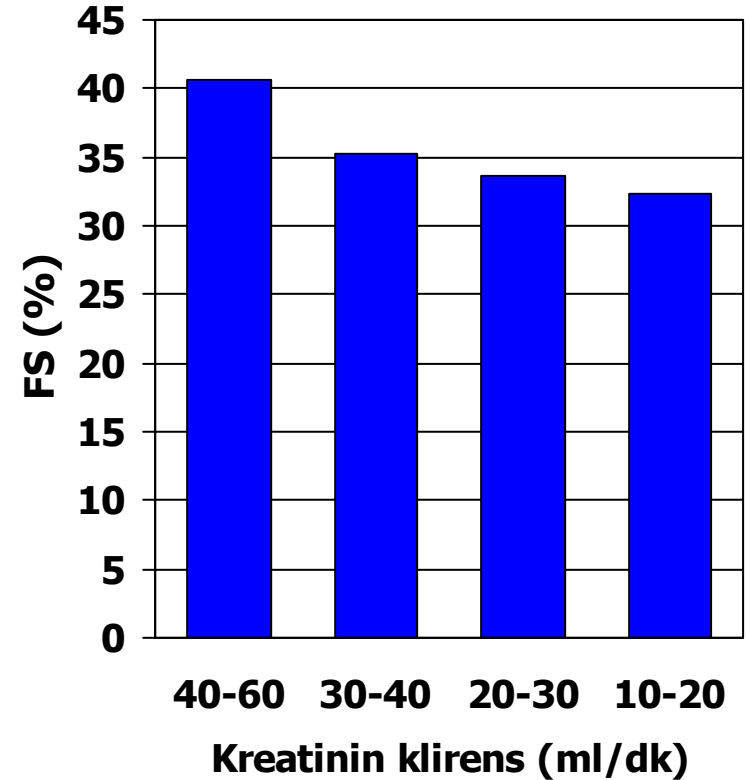
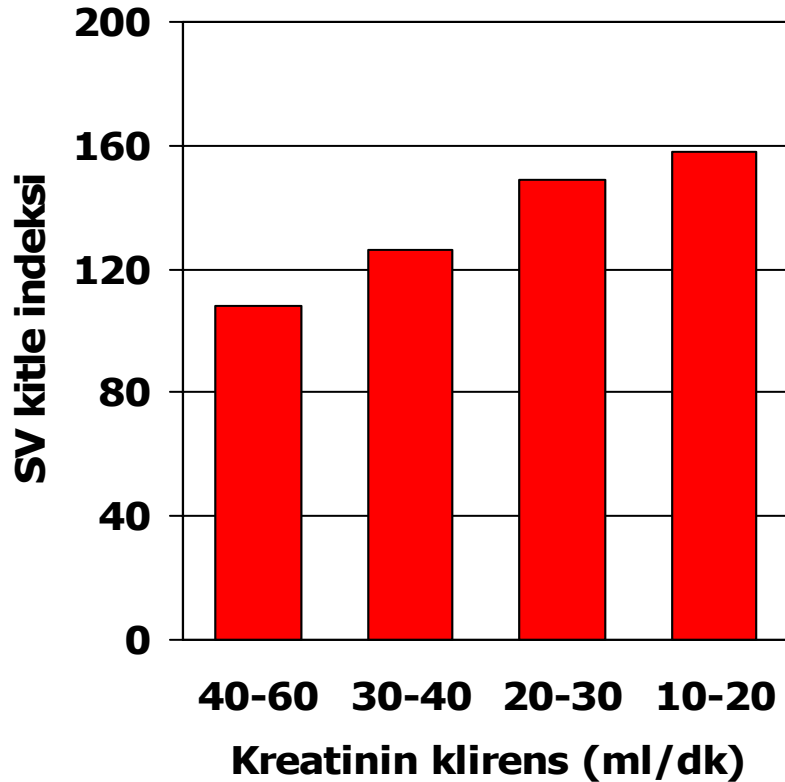
Kötü hasta rehabilitasyonu

Yaşam süresinin azalması

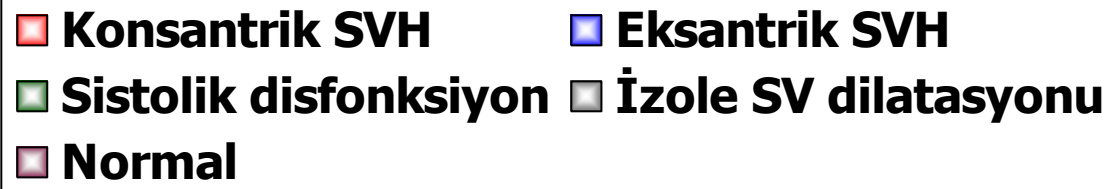
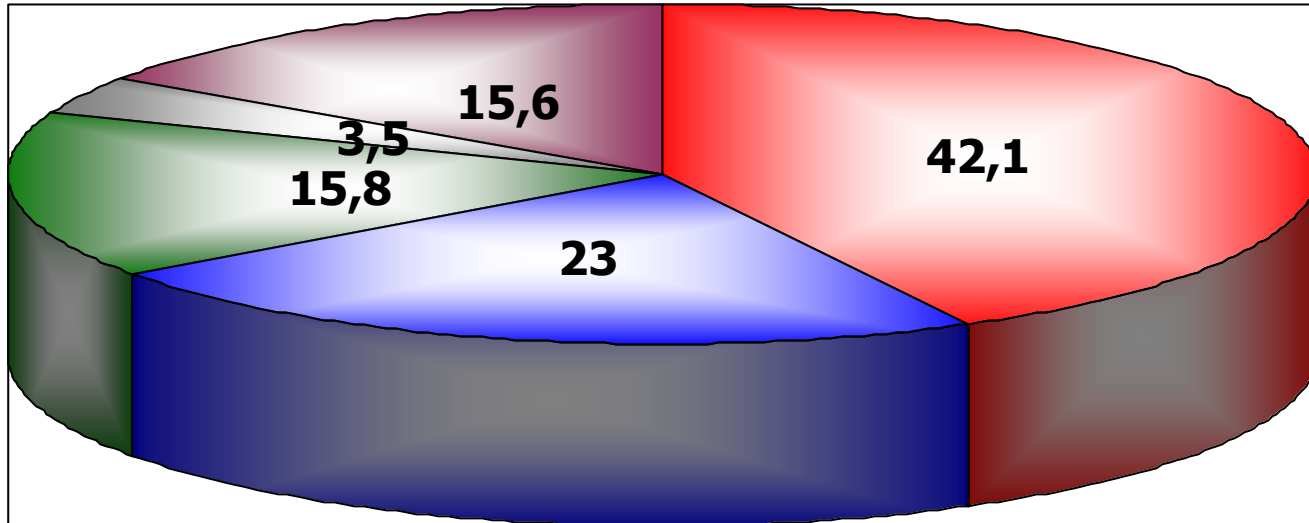
- 
- Kronik böbrek yetmezlikli hastalarda kardiyovasküler hastalık sıklığı ve önemi
 - Aneminin kardiyovasküler hastalığa yol açma mekanizmaları
 - Anemi ile kardiyovasküler hastalık ve mortalite ilişkisine yönelik klinik çalışmalar
 - Anemi ile yaşam kalitesine yönelik çalışmalar
 - Anemi ile böbrek yetmezliğinin progresyonu arasındaki ilişki

Kronik böbrek yetmezliği ilerledikçe kardiyovasküler hastalık sıklığı artar

108 diyaliz öncesi KBY'li hasta

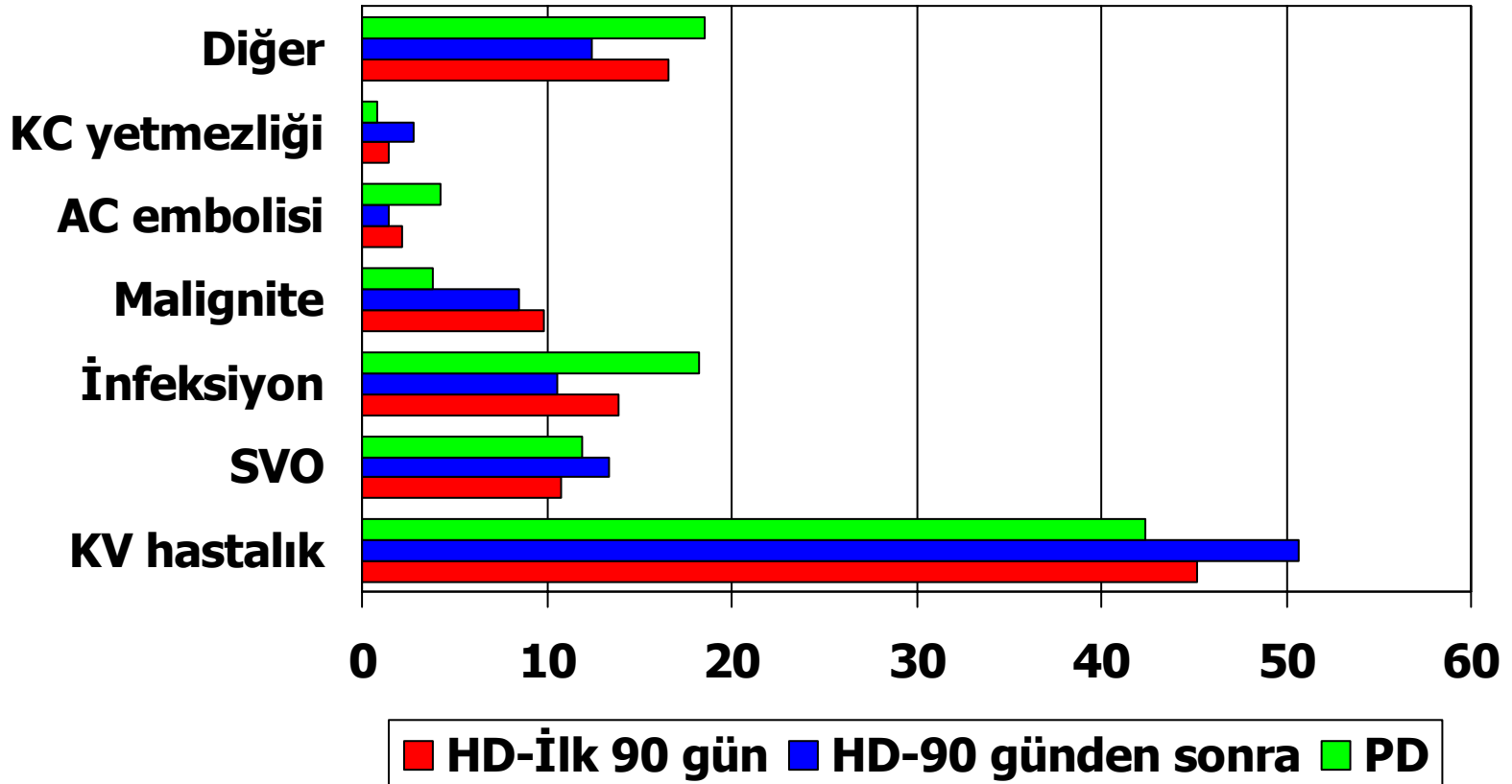


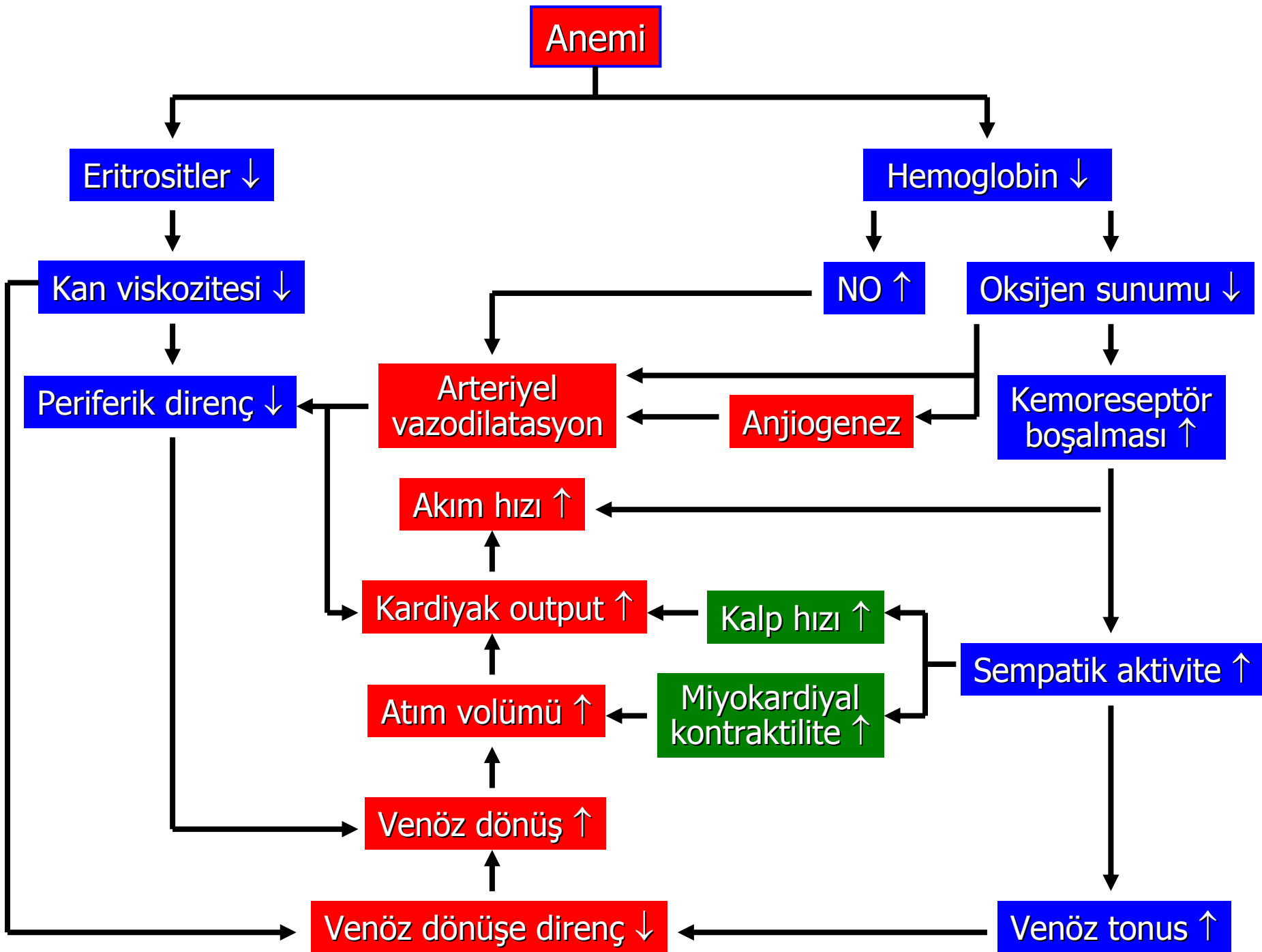
Renal replasman tedavisine başlayan hastalarda kardiyovasküler hastalık sıklığı



Son dönem böbrek yetmezlikli hastalarda mortalite nedenleri

22740 HD ve 2541 PD hastası





ANEMİ

Kalbin işi ↑
Kan akımı ↑

Arteriyel çap ve volüm ↑

Sol ventrikül duvar gerilimi ↑

Adaptif SVH/remodeling

Maladaptif hipertrofi

- Fibrozis
- Kalsiyum birikimi
- Sol ventrikül sertliği
- Hemodinamik instabilite
- Aritmiler

Arteriyel çap ve volüm ↑

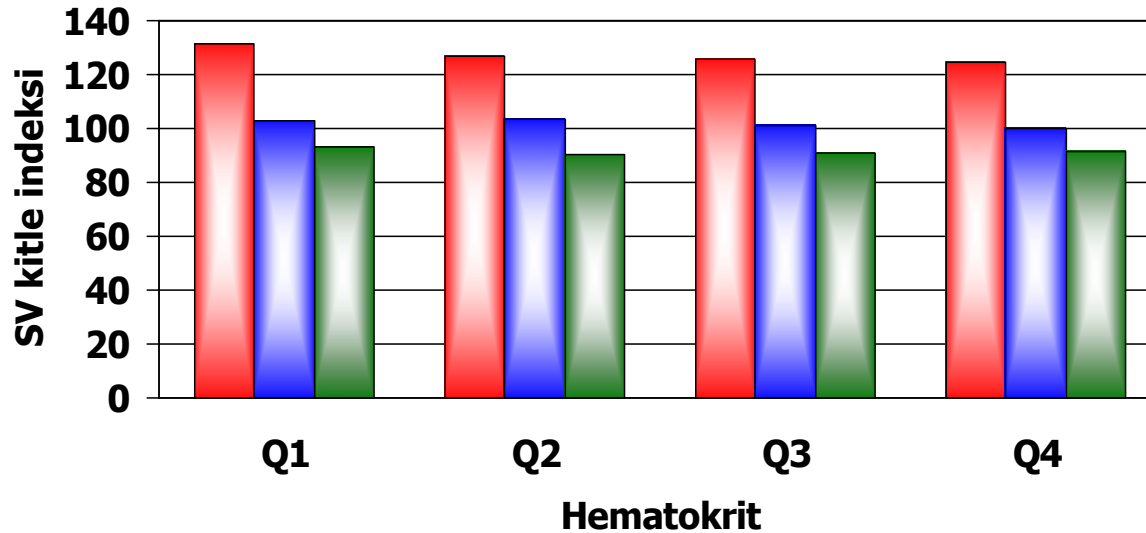
Arteriyel duvar gerilimi ↑

Adaptif arteriyel hipertrofi/remodeling

Arterioskleroz

- Fibrozis
- Kalsifikasyonlar
- Arteriyel sertlik
- Sistolik hipertansiyon
- Ateroskleroz

Genel popülasyonda hematokrit ile sol ventrikül kitle indeksi ilişkisi (Framingham Kalp Çalışması)



Erkek Menapoz sonrası kadın Menapoz öncesi kadın

	n	Q1	Q2	Q3	Q4
Erkek	1376	% 42.9	% 45.5	% 47.3	% 50.2
Menapoz sonrası kadın	760	% 39.0	% 41.9	% 43.7	% 46.6
Menapoz öncesi kadın	1007	% 37.4	% 40.3	% 42.1	% 44.6

İNME SIKLIĞI

Atherosclerosis Risk In Communities Study

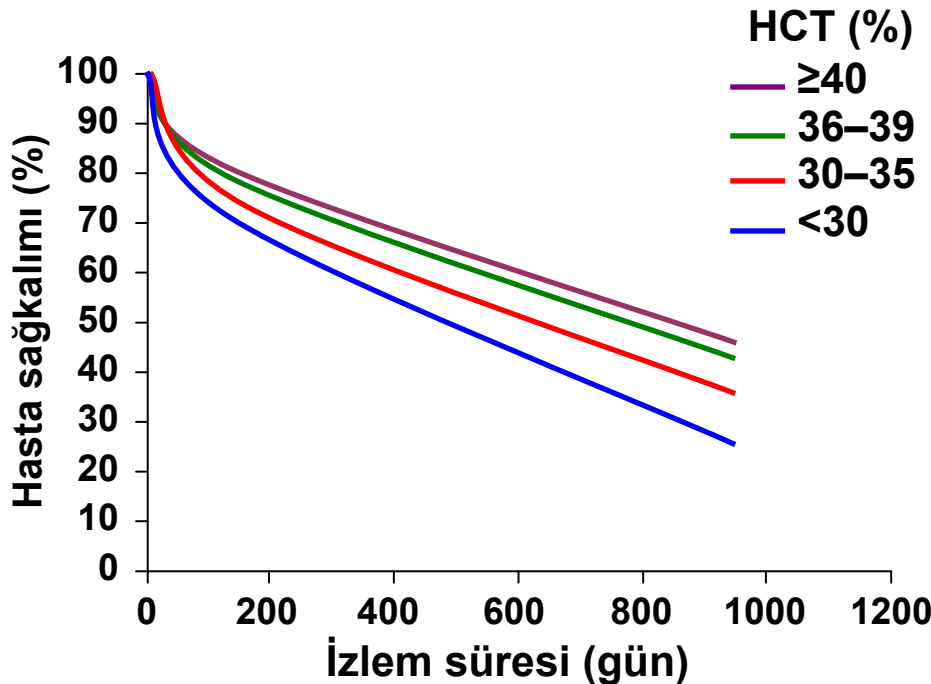
GENEL POPÜLASYON

Orta yaş grubu 13.716 birey – 9 yıllık izlem



Kalp yetmezlikli hastalarda hematokrit düzeyi ile mortalite ilişkisi

Kalp yetmezliği nedeniyle başvuran 655 hasta
Yaş, cins, ırk, böbrek fonksiyonu ve co-morbid durumlar için düzeltilmiş mortalite riski



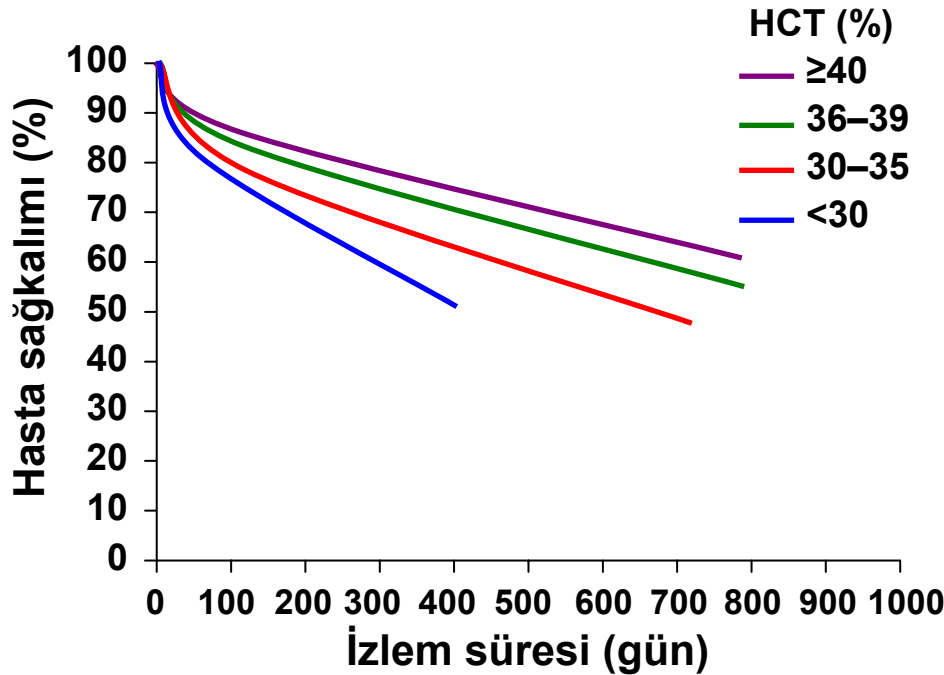
Hematokrit	%	1 yıllık mortalite	OR
>40	30.3	% 31.3	1.0
36–39	22.9	% 33.8	1.08
30–35	33.2	% 36.7	1.17
<30	13.6	% 50.0	1.60

Hematokritte % 1 artışa ölüm riskinde % 2.4 azalma eşlik ediyor

Akut MI'da hematokrit düzeyi ile mortalite ilişkisi

Akut MI nedeniyle başvuran 709 hasta

Yaş, cins, ırk, böbrek fonksiyonu ve co-morbid durumlar için düzeltilmiş mortalite riski

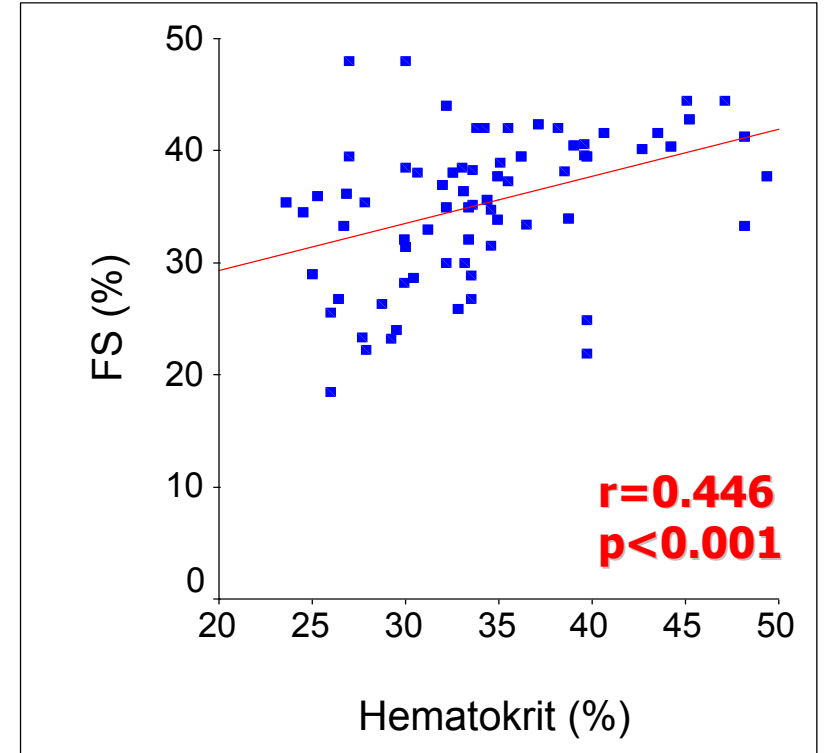
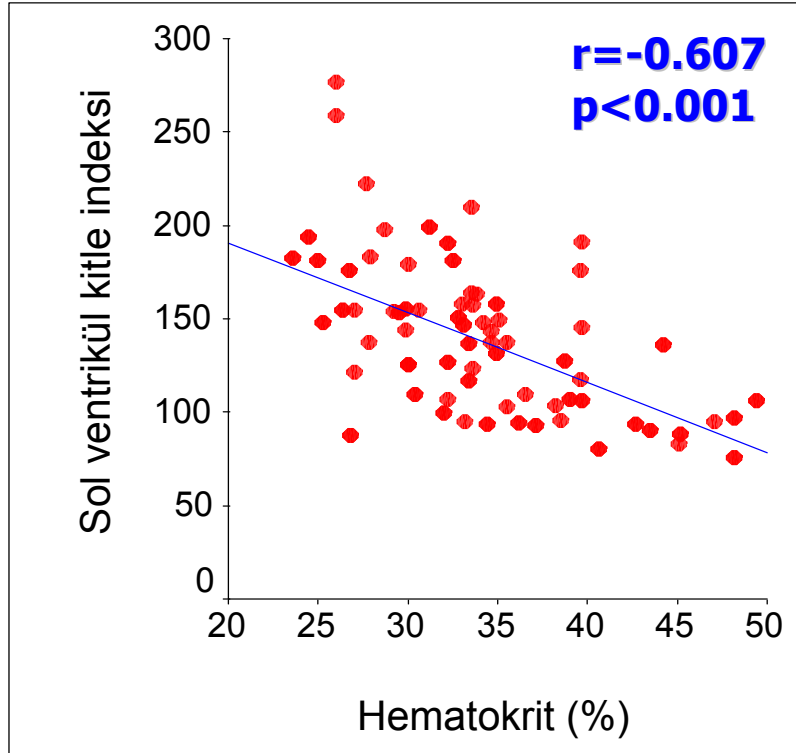


Hematokrit	%	1-yıllık mortalite	OR
>40	46.3	% 18.6	1.0
36–39	26.0	% 23.5	1.35
30–35	21.8	% 30.7	1.94
<30	5.9	% 41.9	3.16

Hematokritte % 1 artışa ölüm riskinde % 4 azalma eşlik ediyor

Diyaliz öncesi KBY'li hastalarda hematokrit ile ekokardiyografik bulgular arasındaki ilişkiler

108 diyaliz öncesi KBY'li hasta (kreatinin klirens 10-60 ml/dk)
Kesitsel çalışma



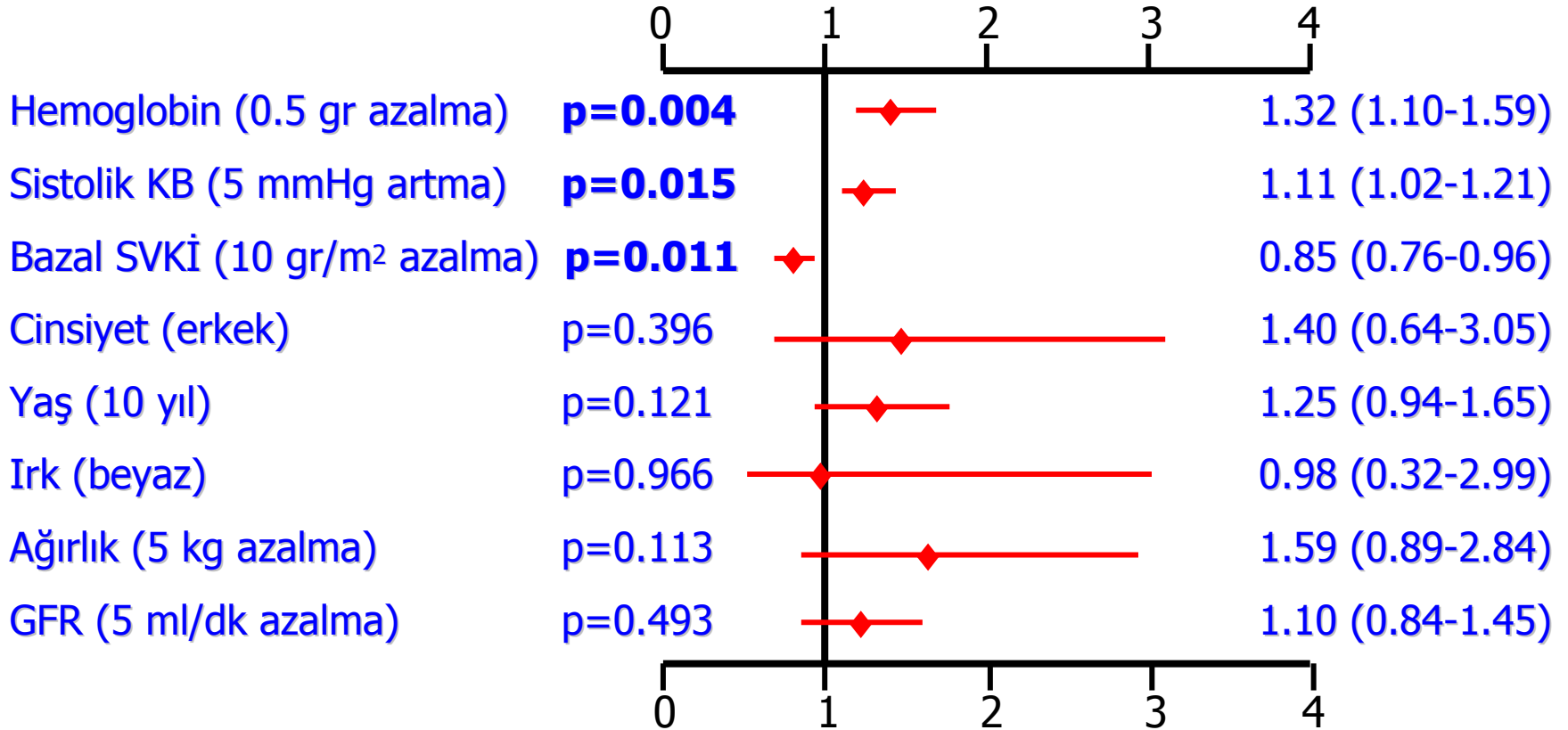
Anemi kardiyovasküler hastalığın önemli bir belirleyicisidir

108 diyaliz öncesi KBY'li hasta (kreatinin klirens 10-60 ml/dk)
Sol ventrikül kitle indeksinin bağımsız belirleyicileri

	B	SE	T	P
Hematokrit	-1.983	0.480	-4.130	<0.001
C-reaktif protein	2.048	0.548	3.738	<0.001
Hipertansif nefroskleroz	36.524	11.953	3.056	<0.01
Yaş	0.502	0.180	2.780	<0.01
Ortalama kan basıncı	0.652	0.252	2.586	0.01
Albümin	-9.016	4.513	-1.998	<0.05

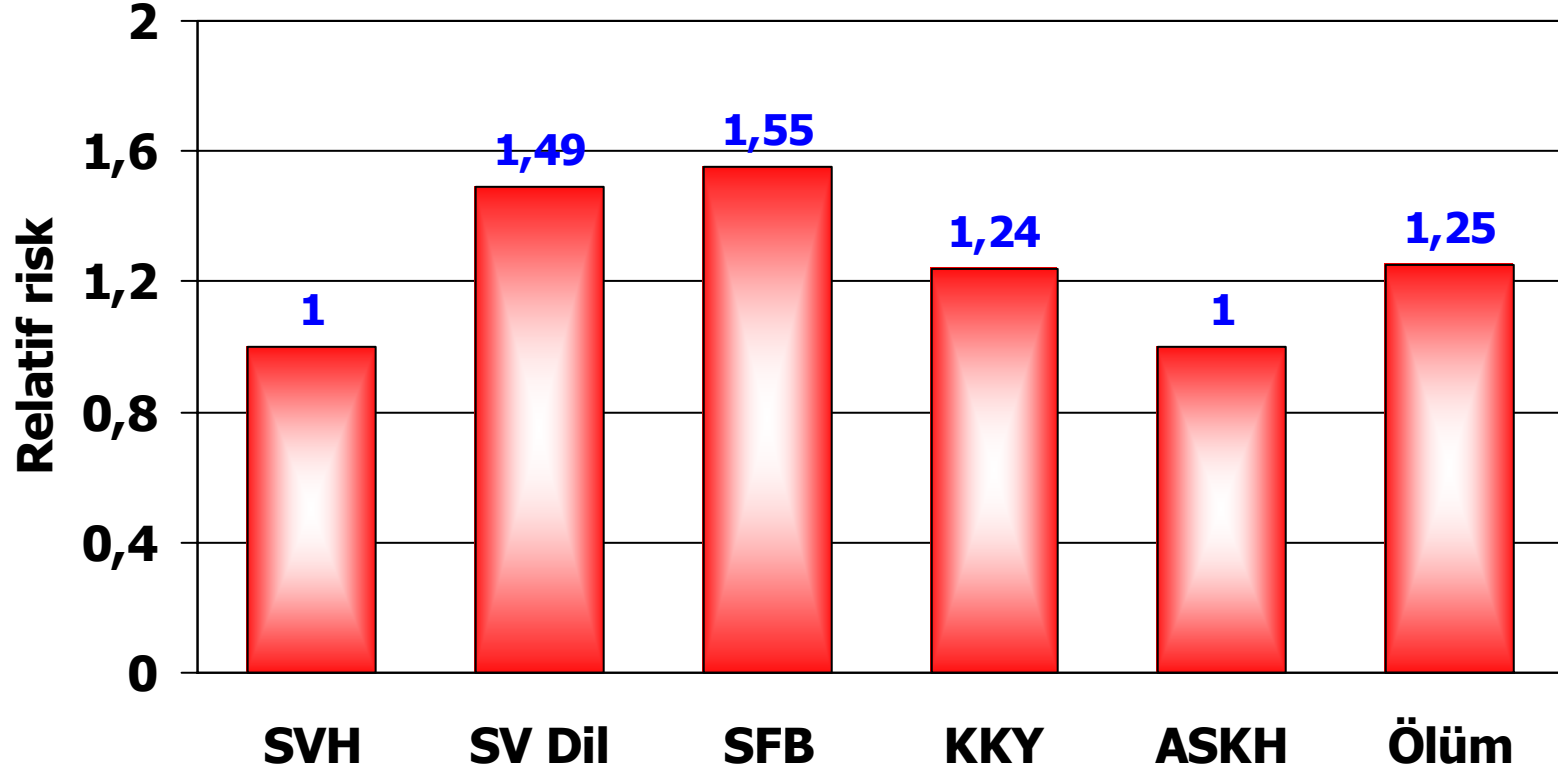
Anemi kardiyovasküler hastalığın önemli bir habercisidir

Kreatinin klirensi 25-75 ml/dk arasında olan 246 hasta
12 aylık sürede EKO ile sol ventrikül kitle indeksi değişimi



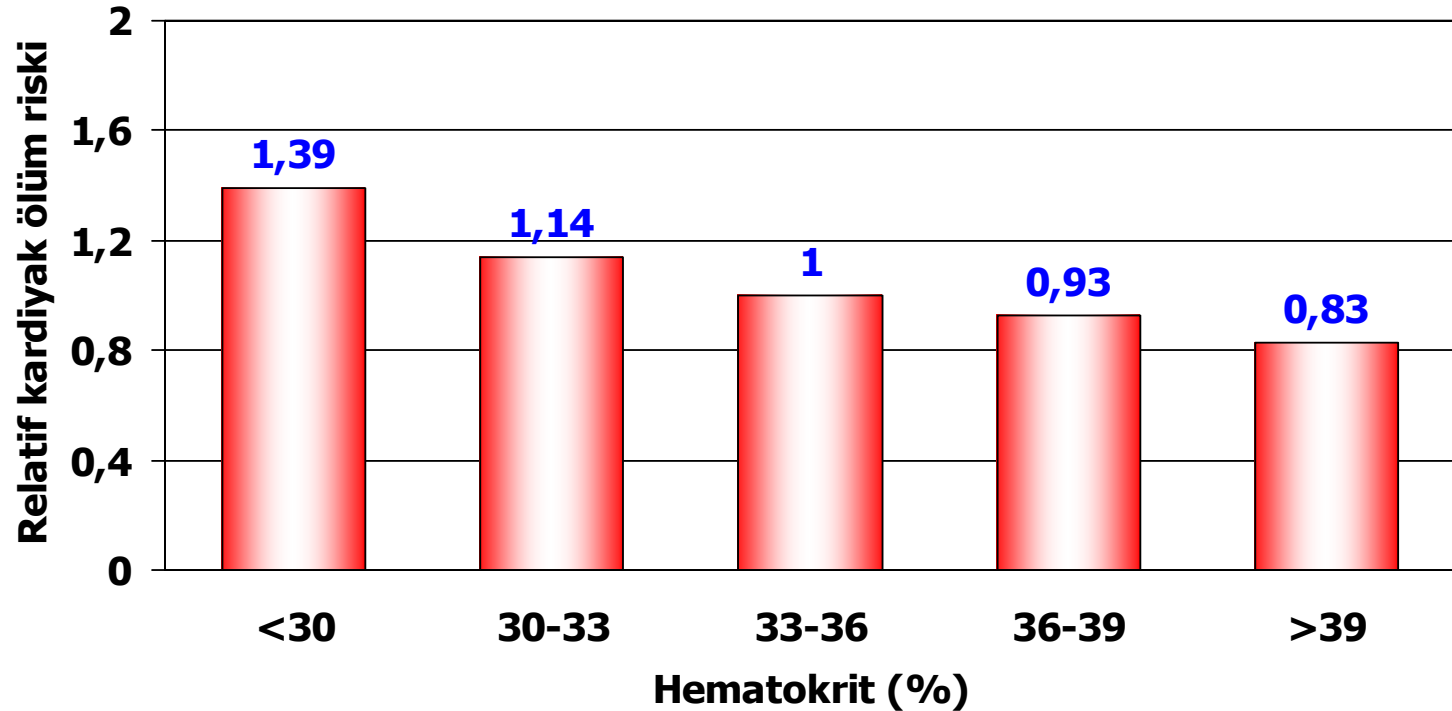
Hemoglobin düzeyinde 1 gr/dl azalmaya eşlik eden ekokardiyografik değişiklikler

261 HD ve 171 PD olmak üzere 432 hasta



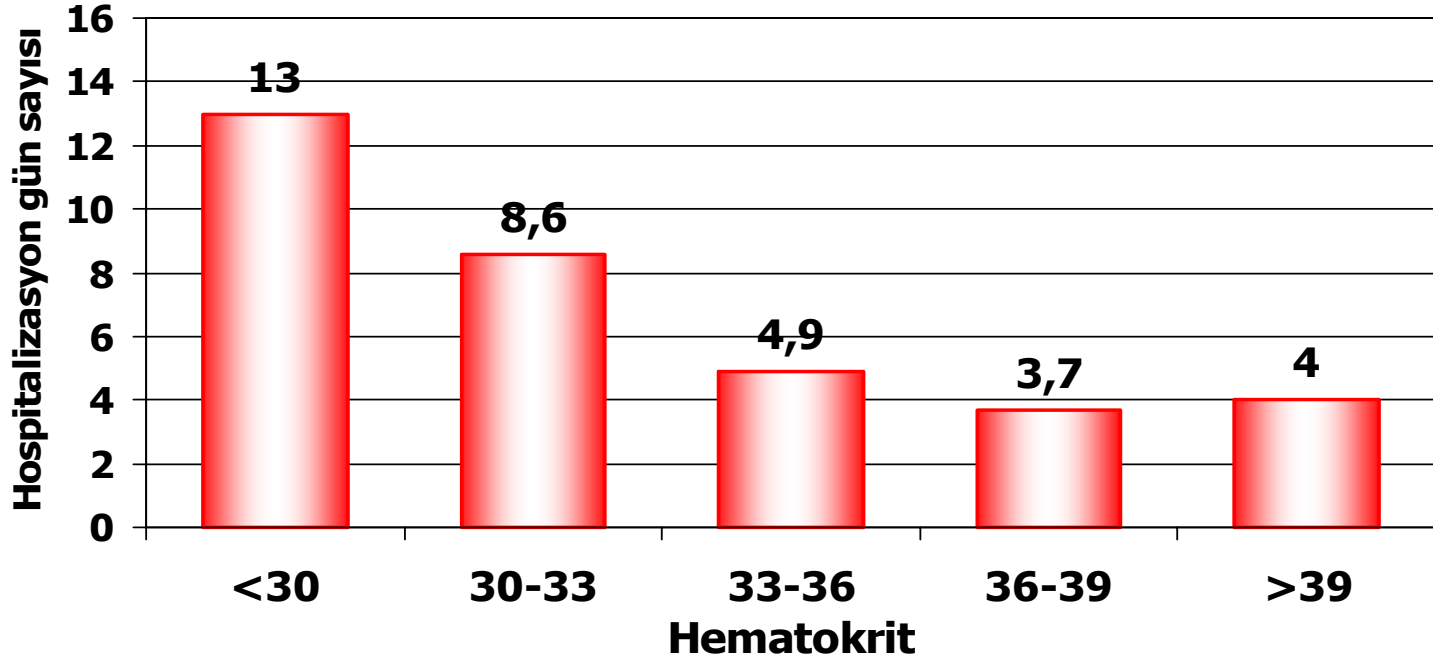
SDBY'li hastalarda hematokrit düzeyinin kardiyak mortalite üzerine etkisi

50.579 insidan HD hastası (USA)
3 yıllık izlem



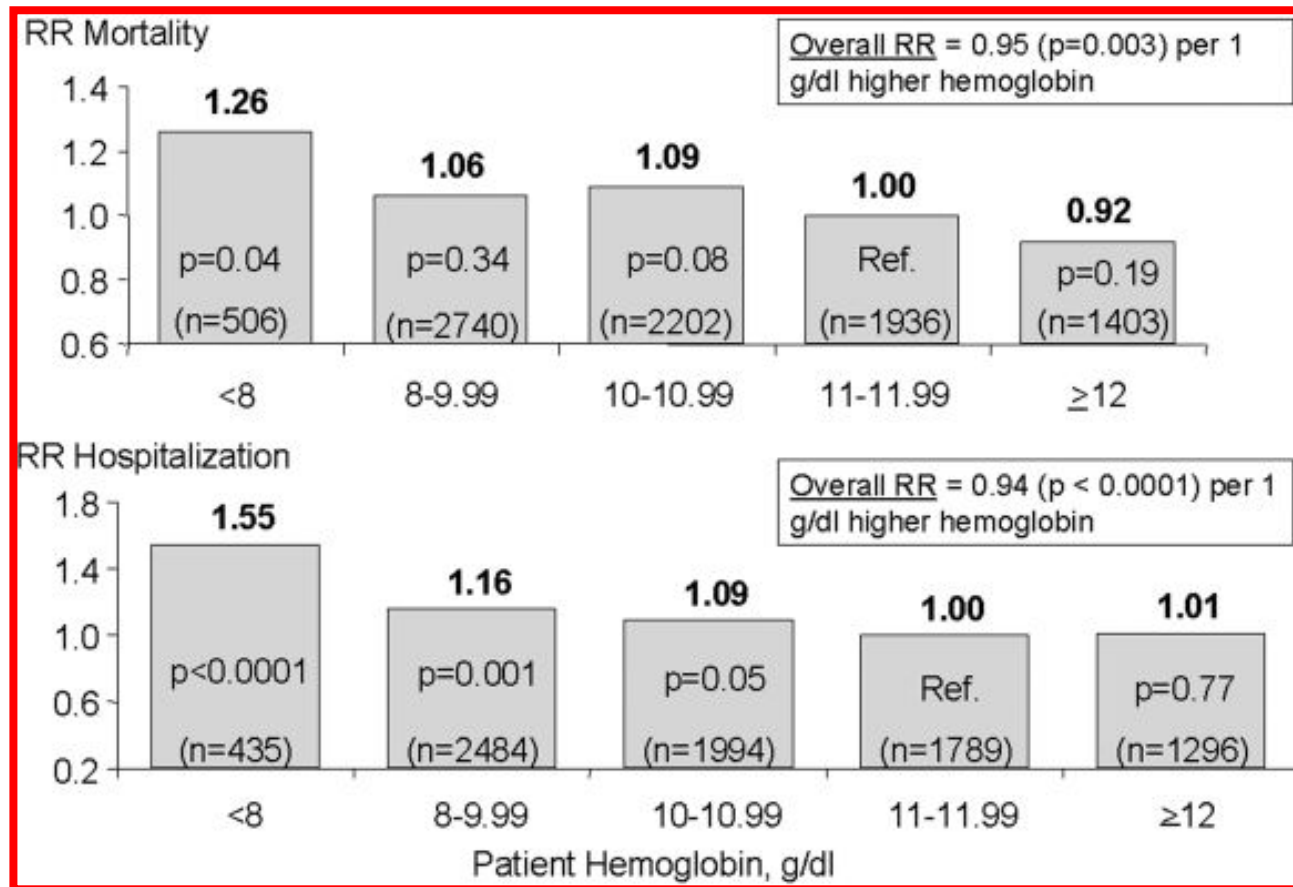
SDBY'li hastalarda hematokrit düzeyinin hospitalizasyon üzerine etkisi

50.579 insidan HD hastası (USA)
2.5 yıllık izlem



n	4.308	11.558	22.192	10.265	2.256
---	-------	--------	--------	--------	-------

DOOPS: Anemi ile morbidite ve mortalite ilişkisi

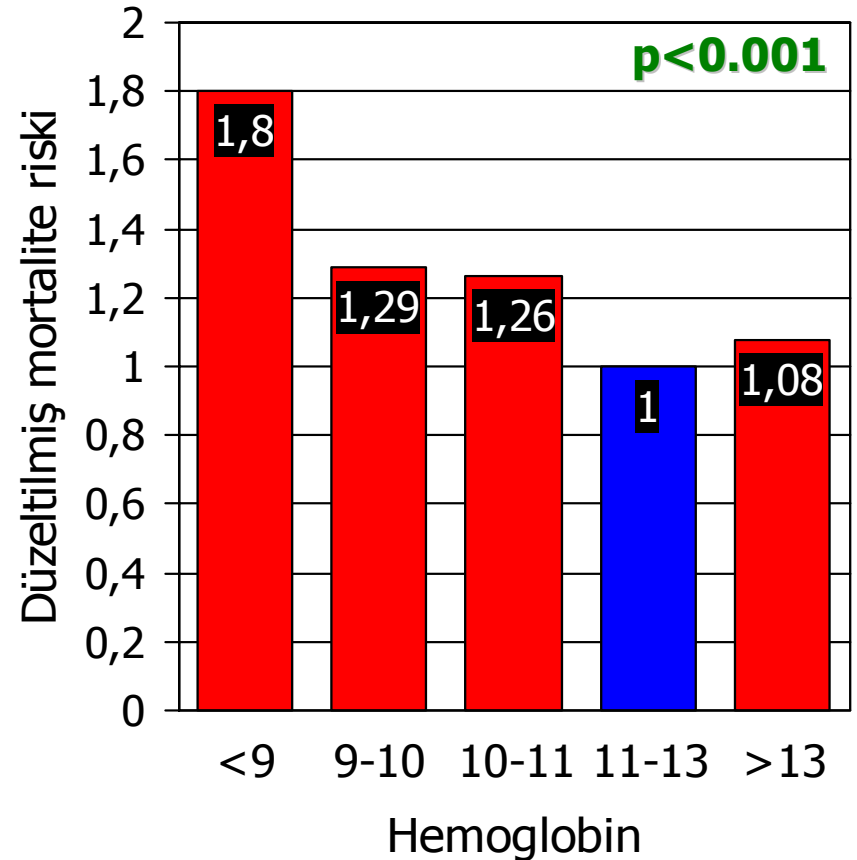


Hemodiyaliz hastalarında anemi ve mortalite ilişkisi

DOPPS Amerika Kolu

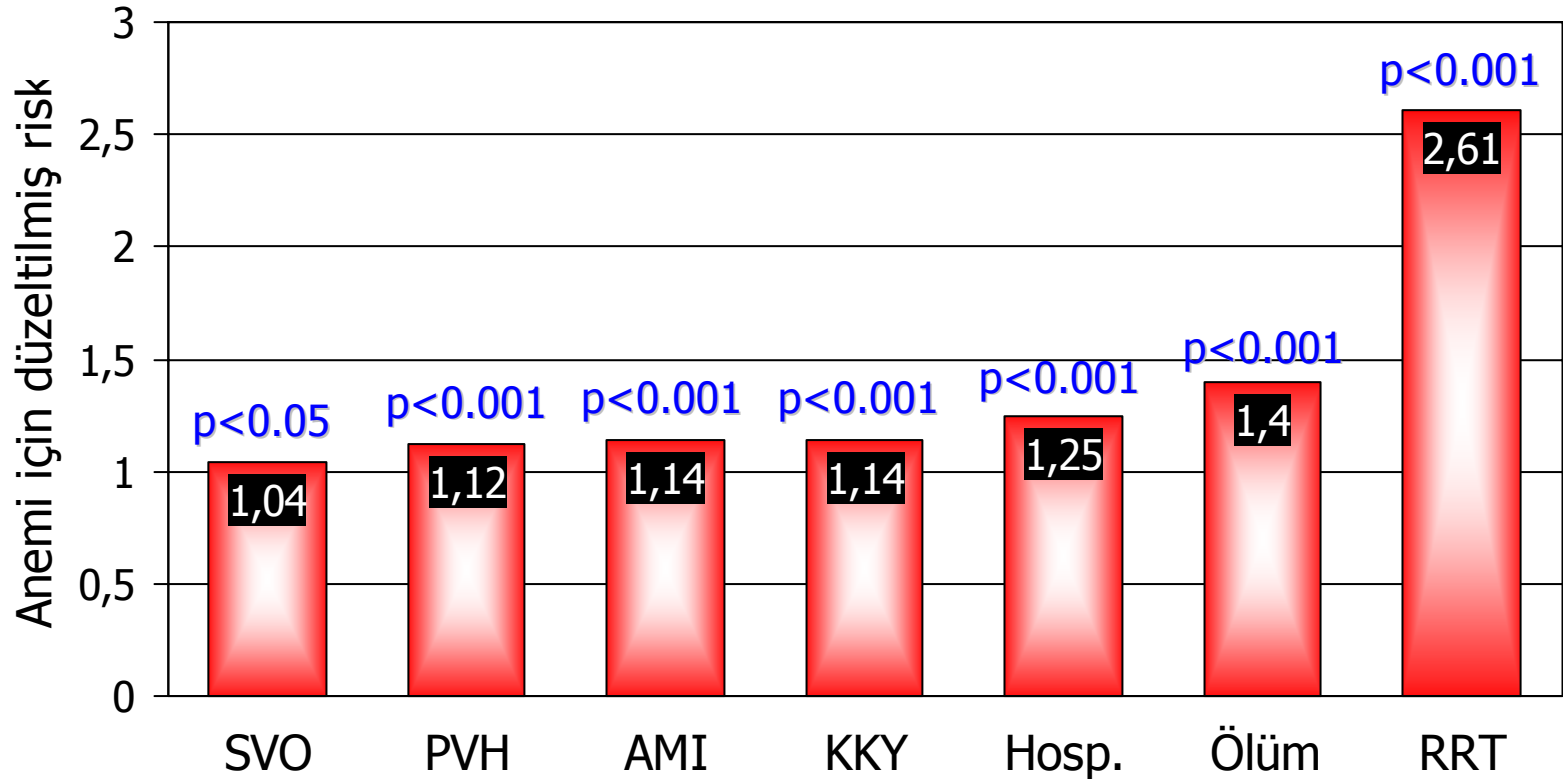
5517 HD hastası

Median izlem süresi 13.4 ay

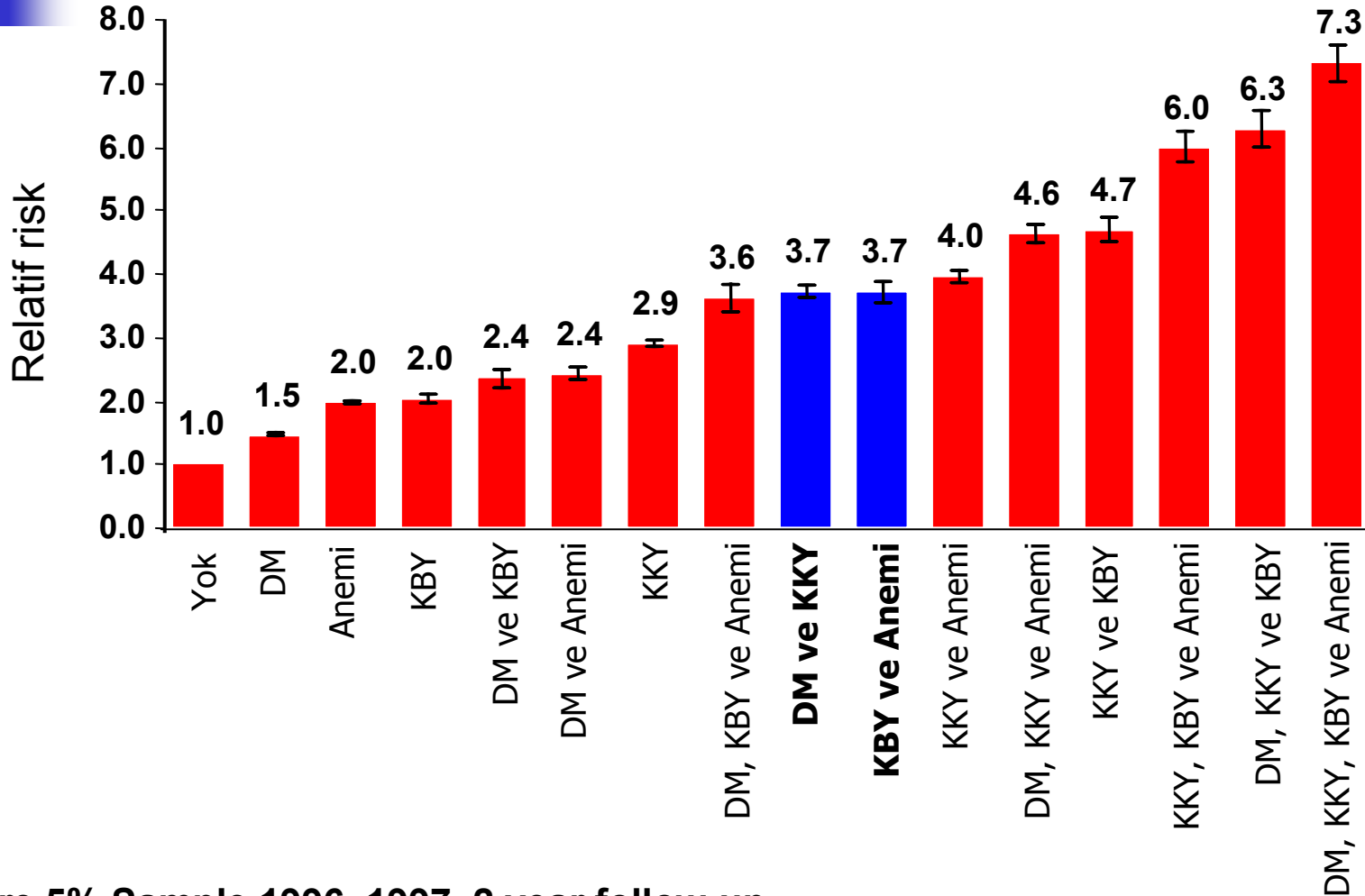


Kronik böbrek yetmezlikli yaşlılarda anemi ile morbidite ve mortalite ilişkisi

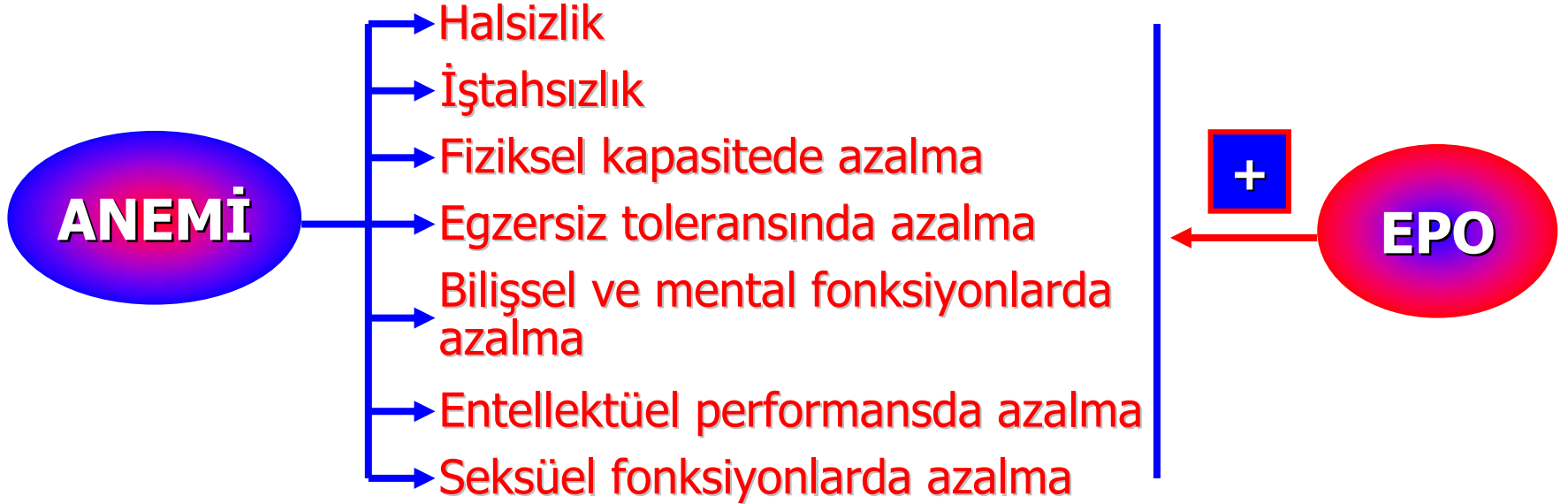
**67 yaşından büyük KBY'li 41.522 hasta
MEDICARE**



Mortalite için bir risk çarpanı olarak anemi



Anemi ve yaşam kalitesi



Evans RW, et al. J Am Med Assoc 1990;263:825-30

Whittington R, et al. Pharmacoeconomics 1993;3:45-82

Barany P, et al. NDT 1993;8:426-32

Beusterien KM, et al. JASN 1996;7:763-73

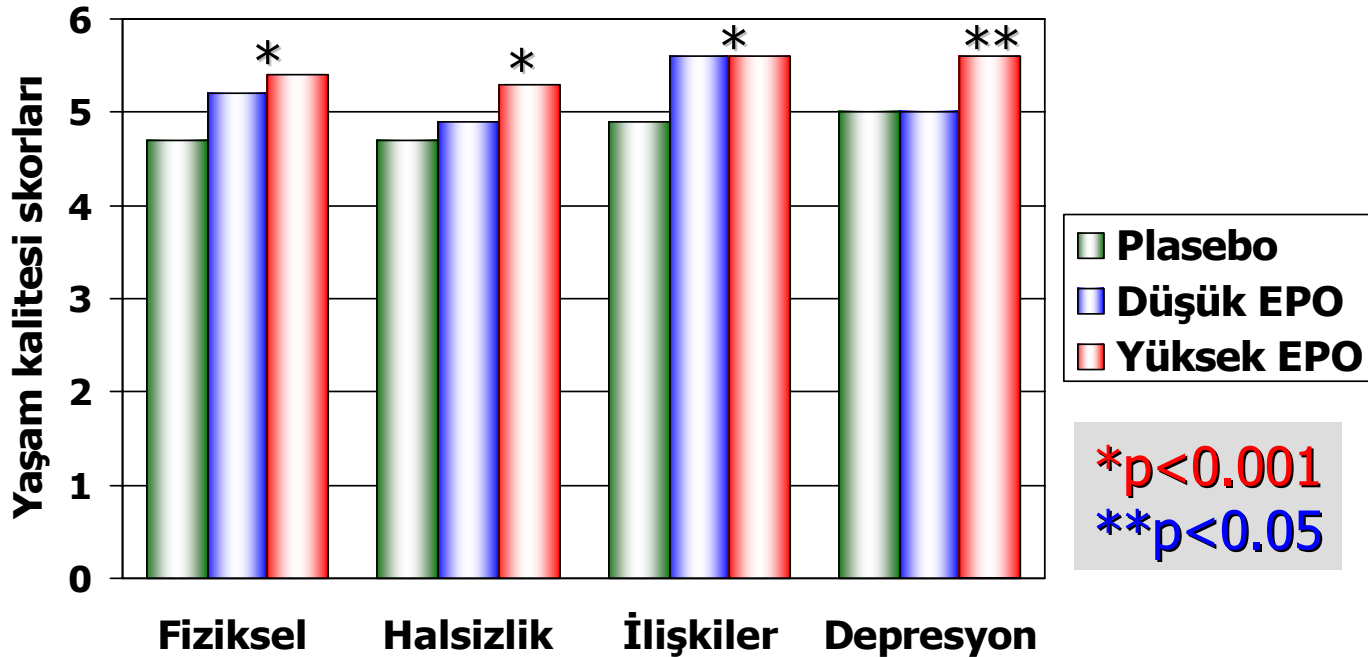
Anemi tedavisinin yaşam kalitesi ölçütleri üzerine etkisi

118 HD hastası

Plasebo (40)

EPO ile Hb 9.5-11 gr/dl (40)

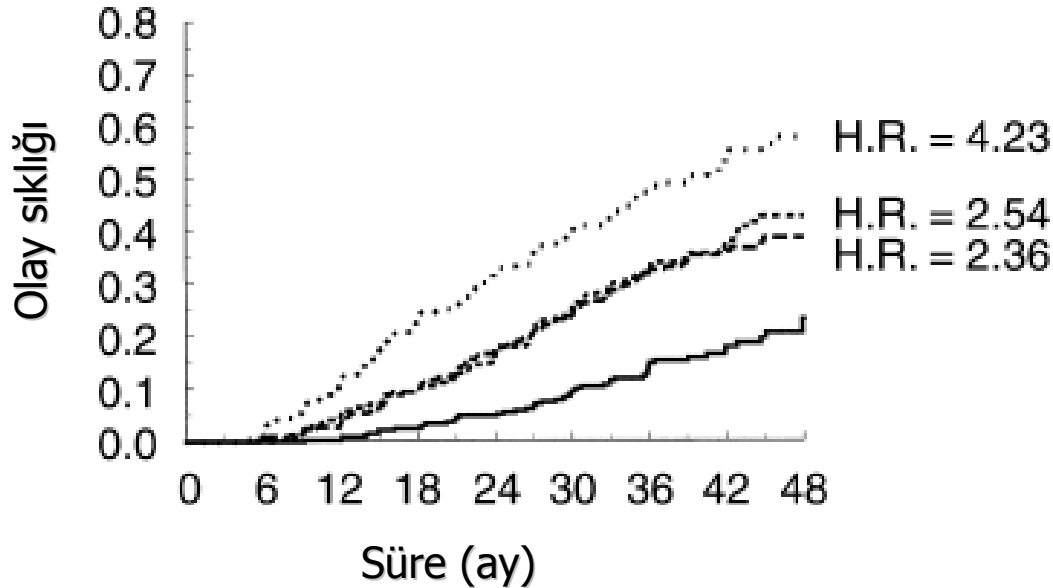
EPO ile Hb 11.5-13 gr/dl (38)



RENAAL ÇALIŞMASI: Anemi kronik böbrek yetmezliğinin progresyonunun önemli bir belirleyicisidir

Tip 2 DM ve nefropatili 1513 hasta

Losartan ile plasebonun karşılaştırıldığı 3.4 yıllık çalışma
Sonlanım noktaları serum kreatinininde iki kat artış veya SDBY'ne progresyon



Quartiller	Hb (gr/dl)	Sayı
Q1	<11.2	378
Q2	11.2-12.4	377
Q3	12.5-13.8	363
Q4	>13.8	395

ANEMİ TEDAVİSİ PROGRESYON HIZINI YAVAŞLATABİLİR



Stone WJ, et al. Am J Med Sci 1988;31:171–9.

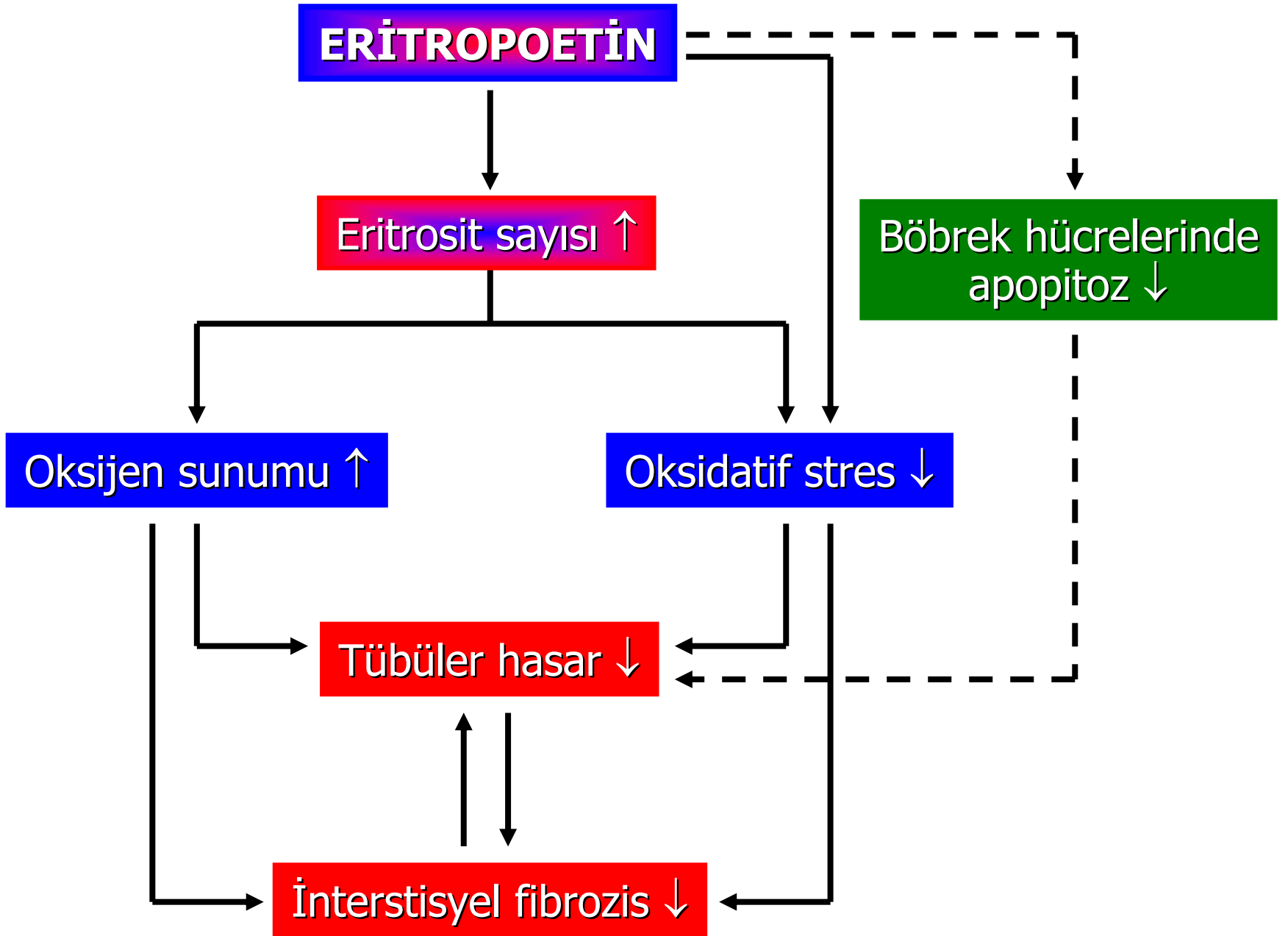
The US Recombinant Human Erythropoietin Predialysis Study Group. Am J Kidney Dis 1991;18:50–9.

Austrian Multicenter Study Group of r-HuEPO in Predialysis Patients. Nephron 1992;61:399–403.

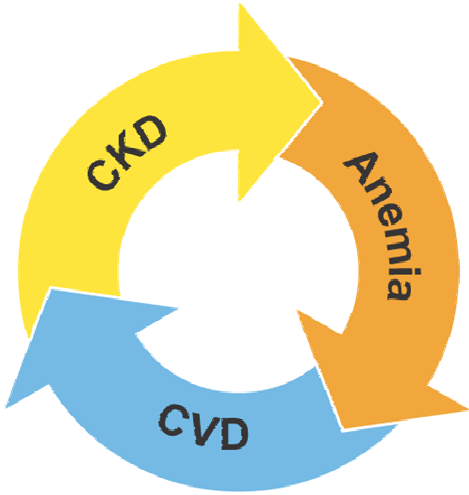
Kuriyama S, et al. Nephron 1997;77:176–85.

Jungers P, et al. Nephrol Dial Transplant 2001; 16:307–12.

Roth D, et al. Am J Kidney Dis 1994;24:777–84.



SONUÇLAR



Kronik böbrek yetmezlikli hastalarda anemi sıktır.

Aneminin ana nedeni eritropoetin eksikliği olmakla beraber, başta demir eksikliği, yetersiz diyaliz ve inflamasyon olmak üzere diğer faktörler de anemi gelişime katkıda bulunur.

Anemi yaşam kalitesini olumsuz yönde etkiler.

Anemi kardiyovasküler hastalık gelişimi ve mortalite için önemli bir risk faktörüdür.

Anemi kronik böbrek yetmezliğinin progresyonunu hızlandırabilir.

Aneminin erken saptanması ve etkin tedavisi bu olumsuzlukların önlenmesi bakımından önemlidir.