

T.C.
İSTANBUL ÜNİVERSİTESİ
İSTANBUL TIP FAKÜLTESİ
ÇOCUK SAĞLIĞI VE HASTALIKLARI
ANABİLİM DALI

**KRONİK BÖBREK YETERSİZLİĞİ OLAN ÇOCUK
HASTALARDA ANEMİ TEDAVİSİNDE REKOMBİNANT
İNSAN ERİTROPOETİNİ
VE DARBEPOETİN ALFA ETKİNLİKLERİNİN
KARŞILAŞTIRILMASI**

Uzmanlık Tezi

Dr. Ceren CAN

(Tez Danışmanı Prof. Dr. Sevinç EMRE)

İstanbul - 2010

T.C.
İSTANBUL ÜNİVERSİTESİ
İSTANBUL TIP FAKÜLTESİ
ÇOCUK SAĞLIĞI VE HASTALIKLARI
ANABİLİM DALI

**KRONİK BÖBREK YETERSİZLİĞİ OLAN ÇOCUK
HASTALARDA ANEMİ TEDAVİSİNDE REKOMBİNANT
İNSAN ERİTROPOETİNİ
VE DARBEPOETİN ALFA ETKİNLİKLERİNİN
KARŞILAŞTIRILMASI**

Uzmanlık Tezi

Dr. Ceren CAN

(Tez Danışmanı Prof. Dr. Sevinç EMRE)

İstanbul - 2010

Uzmanlık eğitimim süresince bilgi ve deneyiminden yararlandığım, destek ve yardımını gördüğüm başta Anabilim Dalı Başkanımız sayın *Prof. Dr. Ömer Devecioğlu* olmak üzere tüm hocalarıma,

Tezimin her aşamasında bana yol gösteren ve desteğini her zaman hissettiren, Çocuk Sağlığı ve Hastalıkları Anabilim Dalı, Çocuk Nefroloji Bilim Dalı öğretim üyesi, hocam sayın *Prof. Dr. Sevinç Emre'ye*,

Tezime yardımlarıyla katkıda bulunan *Uzm. Dr. Nurver Akıncı* ve *Uzm. Dr. Zeynep Yürük'e*, ITF Çocuk Nefroloji BD servis ve diyaliz hemşirelerine, ITF Çocuk Nefroloji BD poliklinik çalışanlarına,

Birlikte hayatı paylaştığım sadık dostlarıma,

Uzmanlık eğitimim boyunca birlikte çalışmaktan onur ve mutluluk duyduğum çok sevgili asistan arkadaşlarıma,

Her zaman yanımda olan, beni sevgiyle büyütüp yetiştiren aileme,

Tezimin her aşamasında benimle elele alınteri döken yol arkadaşım, sevgili eşime,

Sonsuz teşekkürlerimle...

Dr. Ceren CAN

İstanbul, 2010

İÇİNDEKİLER

ÖNSÖZ	I
İÇİNDEKİLER	II
TABLO VE ŞEKİL LİSTESİ	V
KISALTMALAR	VII
ÖZET	IX
SUMMARY	X
1. GİRİŞ	1
2. GENEL BİLGİLER	3
2.1 KRONİK BÖBREK HASTALIĞI	3
2.1.1 Tanım	3
2.1.2 İnsidans	3
2.1.3 Evreleme	4
2.1.4 Etiyoloji	6
2.1.5 Patogenez	7
2.1.6 Klinik Bulgular	7
2.1.7 Laboratuvar Bulguları	8
2.1.8 Tedavi	8
2.1.9 KBY Komplikasyonları	9
2.1.9.1 Anemi	9
2.1.9.2 Renal Osteodistrofi	9
2.1.9.3 Metabolik Asidoz	9
2.1.9.4 Dislipidemi	10
2.1.9.5 Büyüme ve gelişme geriliği	10
2.1.10 Renal Replasman Tedavileri	10
2.1.10.1 Diyaliz	10
2.1.10.1.1 Periton Diyalizi	11

2.1.10.1.2 Hemodiyaliz	12
2.2 KRONİK BÖBREK YETERSİZLİĞİNDE ANEMİ	13
2.2.1 Tanım	13
2.2.2 Eritropoetin Eksikliği	16
2.2.3 Demir Eksikliği	19
2.2.4 KBY’de Diğer Anemi Nedenleri	19
2.2.4.1 Enflamasyon	19
2.2.4.2 Sekonder Hiperparatiroidizm	19
2.2.4.3 Alüminyum Toksisitesi	19
2.2.4.4 Nadir Nedenler	20
2.2.5 Anemi Tanısı	20
2.2.6 Anemi Tedavisi	21
2.2.6.1 Eritropoetin	22
2.2.6.2 Darbepoetin Alfa	25
2.2.6.2.1 Doz ve Kullanım Önerileri	26
2.2.6.3 Anemi Tedavisinde Güncel Yaklaşımlar	29
3. GEREÇ VE YÖNTEM	30
3.1 Çalışmaya Alınma Kriterleri	30
3.2 Çalışmadan Dışlanma Kriterleri	31
3.3 Yöntem	31
3.4 İstatistiksel Analiz	32
3.5 Rekombinant İnsan Eritropoetini ve Darbepoetin Alfa Uygulama Protokolleri	33
4. BULGULAR	35
4.1 Hemoglobin Verilerinin Değerlendirilmesi	38
4.2 Hematokrit Verilerinin Değerlendirilmesi	40
4.3 Ferritin Verilerinin Değerlendirilmesi	43
4.4 Sistolik Tansiyon Arteriyel Verilerinin Değerlendirilmesi	44
4.5 Diyastolik Tansiyon Arteriyel Verilerinin Değerlendirilmesi	46

4.6 Diyaliz Tedavisine Göre Çalışma Gruplarının Değerlendirilmesi	47
4.7 İlaç Uygulama Yöntemlerine Göre Grupların Değerlendirilmesi	48
4.8 İlaç Yan Etkilerine Göre Grupların Değerlendirilmesi	49
4.9 Subkutan Uygulamada Ağrı Değerlendirilmesi	50
5. TARTIŞMA	51
6. SONUÇ VE ÖNERİLER	59
7. KAYNAKLAR	61
8. EKLER	80
EK-1 Hasta Formu	80
9. ÖZGEÇMİŞ	82

TABLO LİSTESİ

Tablo I	NKF-K/DOQI sınıflandırmasına göre KBH evreleri
Tablo II	Türkiye’deki son dönem böbrek yetersizliği nedenleri
Tablo III	Çocuklar için yaşa göre normal hemoglobin ve hematokrit değerleri
Tablo IV	NHANES-III’ün yaşa göre erkek çocuklardaki Hb düzeyleri
Tablo V	NHANES-III’ün yaşa göre kız çocuklardaki Hb düzeyleri
Tablo VI	Renal anemide klinik bulgular
Tablo VII	KBY hastalarında anemi tanısında önerilen yaklaşım
Tablo VIII	Darbepoetin alfa ve epoetin sonrası yan etki insidansları
Tablo IX	rHuEPO ve DA tedavi uygulama protokolleri
Tablo X	Cinsiyete göre hastaların dağılımı
Tablo XI	Hastaların tanılarına göre sınıflaması
Tablo XII	Hastaların diyaliz durumlarına göre sınıflaması
Tablo XIII	Mann Whitney U testine göre gruplar arası karşılaştırma ve p değerleri
Tablo XIV	Grupların aylara göre hemoglobin değerleri
Tablo XV	DA ve rHuEPO gruplarının başlangıç ve altıncı ay hemoglobin değerlerinin karşılaştırılması
Tablo XVI	Grupların aylara göre hematokrit değerleri
Tablo XVII	DA ve rHuEPO gruplarının başlangıç ve altıncı ay hematokrit değerlerinin karşılaştırılması
Tablo XVIII	Ferritin değerleri
Tablo XIX	Sistolik tansiyon arteryel değerleri
Tablo XX	Diastolik tansiyon arteryel değerleri
Tablo XXI	Grupların diyaliz tedavisi durumuna göre değerlendirilmesi
Tablo XXII	Grupların ilaç uygulama yöntemlerine göre değerlendirilmesi
Tablo XXIII	Grupların ilaç yan etki değerlendirmesi
Tablo XXIV	Subkutan uygulamada ağrı değerlendirmesi

ŞEKİL LİSTESİ

- | | |
|----------------|---|
| Şekil 1 | Grupların hemoglobin eğrileri |
| Şekil 2 | Grupların hematokrit eğrileri |
| Şekil 3 | Grupların ferritin eğrileri |
| Şekil 4 | Grupların sistolik tansiyon arteryel eğrileri |
| Şekil 5 | Grupların diyastolik tansiyon arteryel eğrileri |
|
 | |
| Resim 1 | Periton diyalizi düzeneği örneği |
| Resim 2 | Hemodiyaliz düzeneği örneği |

KISALTMALAR

ACE	: Anjiotensin dönüştürücü enzim
CCR	: Kreatin klirensi
CERA	: Sürekli eritropoez reseptör aktivatörü
DA	: Darbepoetin alfa
EPO	: Eritropoetin
EPPWG	: Avrupa Pediatrik Periton Diyalizi Çalışma Grubu
ESA/ ESP	: Eritropoez uyarıcı ajan/ eritropoez uyarıcı protein
FDA	: Amerikan Gıda ve İlaç Dairesi
FMF	: Ailevi akdeniz ateşi
FSGS	: Fokal segmental glomerüloskleroz
GFH	: Glomerüler filtrasyon hızı
Hb	: Hemogloblin
Hct	: Hematokrit
HD	: Hemodiyaliz
HIF-I	: Hipoksi ile indüklenebilir faktör I
HÜS	: Hemolitik üremik sendrom
IGF-I ve II	: İnsülin benzeri büyüme faktörleri I ve II
IP	: Intraperitoneal
IV	: Intravenöz
KBH	: Kronik böbrek hastalığı
KBY	: Kronik böbrek yetersizliği
LVH	: Sol ventrikül hipertrofisi
MCH	: Ortalama eritrosit hemoglobini
MCHC	: Ortalama eritrosit hemoglobin konsantrasyonu
MCV	: Ortalama eritrosit hacmi
MMA	: Metilmalonik asidemi
MPGN	: Membranoproliferatif glomerülonefrit

NAPRTC	: Kuzey Amerika Pediatrik Böbrek Nakli Ortak Çalışması
NHANES III	: Amerika Üçüncü Ulusal Sağlık ve Beslenme Araştırması
NKF-K/DOQI	: Amerika Ulusal Böbrek Vakfının Böbrek Hastalığı Sonuçları
Kalite	
	Girişimi alt grubu
PD	: Periton diyalizi
PUV	: Posterior üretral valv
rhGH	: Rekombinant insan büyüme hormonu
rHuEPO	: Rekombinant insan eritropoetini
RRT	: Renal replasman tedavisi
Scr	: Serum kreatinin
SD	: Standart deviasyon / sapma
SDBY	: Son dönem böbrek yetersizliği
SK	: Subkutan
TND	: Türk Nefroloji Derneği
TNF-α	: Tümör nekroz faktör-alfa
TSAT	: Transferrin satürasyonu
USRDS	: Amerika Birleşik Devletleri Renal Veri Sistemi
VUR	: Vezikoüreteral reflü

ÖZET

KRONİK BÖBREK YETERSİZLİĞİ OLAN ÇOCUK HASTALARDA ANEMİ TEDAVİSİNDE REKOMBİNANT İNSAN ERİTROPOETİNİ VE DARBEPOETİN ALFA ETKİNLİKLERİNİN KARŞILAŞTIRILMASI

Bu çalışmada kronik böbrek yetersizliği tanılı pediyatrik hastalarda anemi tedavisinde rHuEPO ile DA'nın klinik etkinliklerinin karşılaştırılması amaçlanmıştır. Çalışmaya anemi tedavisi olarak 6 ay süreyle ESA kullanan 34 hasta dahil edildi. Hastalar rHuEPO ve DA grubu olarak iki gruba ayrıldı. Çalışmaya alınan hastaların 13'ü kız (%38,2), 21'i erkekti (% 61,8). Hastaların ortalama yaşı $11,42 \pm 4,05$ yıl idi. Yedi hasta (%20,6) diyaliz tedavisi almıyordu. Hastaların 9'u (%26,5) hemodiyaliz, 18'i (%52,9) periton diyalizi tedavisi almakta idi. Hastaların aylık hemoglobin, hematokrit, ferritin ve sistolik-diyastolik tansiyon arteryel sonuçları değerlendirildi.

Grupların başlangıç, 6 aylık izlemleri süresince ve 6.ay sonundaki hemoglobin, hematokrit, ferritin, sistolik-diyastolik tansiyon arteryel değerleri arasında fark saptanmadı. Her iki grupta 6.ayın sonunda hemoglobin ve hematokrit değerlerinde anlamlı bir artış saptandı. Serum ferritin düzeyleri çalışma süresince her iki grupta 100 ng/ml' nin üzerindeydi.

Diyaliz tedavisi durumlarına göre; DA ($p=0,84$) ve rHuEPO grubunda ($p=0,93$) farklı diyaliz tedavisi alan hastalar arasında 6.ay hemoglobin değerleri arasında fark bulunmadı. İlaç uygulama yöntemlerine göre, DA grubunda IV ve SK ilaç uygulaması yapılan hastaların altıncı aydaki Hb değerleri arasında anlamlı fark yoktu ($p=0,99$). rHuEPO grubunda IV ve SK ilaç uygulaması yapılan hastaların 6.aydaki Hb değerleri arasında da anlamlı fark saptanmadı ($p=0,98$). İlaç uygulama yöntemlerine göre; iki grup arasında altıncı aydaki hemoglobin değerleri arasında anlamlı fark bulunmadı ($p=0,07$). Her iki grupta da SK uygulamada ağrı yakınması arasında fark yoktu ($p=0,11$).

Pediyatrik KBY hastalarında, anemi tedavisinde DA'nın uygulama kolaylığı, hasta uyumu, tolerabilitesi ve klinik etkinliği ile rHuEPO tedavisine iyi bir alternatif olabileceği sonucuna varıldı.

SUMMARY

COMPARISON OF THE EFFICACY OF RECOMBINANT HUMAN ERYTHROPOIETINE AND DARBEPOETIN ALPHA IN THE TREATMENT OF ANEMIA IN CHILDREN WITH CHRONIC RENAL FAILURE

In this study, we aimed to compare the clinical efficacy of recombinant human erythropoietin and darbepoetin alfa in the treatment of anemia in pediatric chronic renal failure patients. Thirty-four chronic renal failure patients who had received ESA for at least six months were included in the study. The patients were divided into two groups as rHuEPO and DA. Among patients 13 (38.2%) were female, 21 (61.8%) were male and patients' mean age was 11.42 ± 4.05 years. Seven patients (20.6%) did not receive dialysis. Nine of the patients (26.5%) were receiving hemodialysis, while 18 (52.9%) were receiving peritoneal dialysis. Hemoglobin, hematocrit, ferritin and systolic-diastolic arterial blood pressure values were measured monthly and evaluated.

There was no difference between the groups when compared according to hemoglobin, hematocrit, ferritin and systolic-diastolic arterial blood pressure values at the beginning, 6-month follow-up period and at the end of the sixth month. There was a significant increase in hemoglobin and hematocrit values at the end of the sixth month in both groups. Serum ferritin levels were above 100 ng/ml in both groups during the study period. There was no difference between the sixth month hemoglobin values of the patients who were receiving different dialysis modalities in DA ($p=0.84$) and rHuEPO ($p=0.93$) groups. There was no significant difference between groups separately in terms of hemoglobin values at sixth month according to different drug application modalities (DA group ($p = 0.99$) , rHuEPO group ($p = 0.98$)). There was no difference between two groups' hemoglobin values at sixth month according to different drug application modalities ($p=0.07$). There was no difference in both groups in the complaint of pain in subcutaneous administration ($p=0.11$).

DA can be an alternative to rHuEPO therapy in the treatment of anemia in pediatric chronic renal failure patients with its application convenience, patient compliance, tolerability and clinical efficacy.

1. GİRİŞ

Kronik böbrek hastalığı (KBH) ve son dönem böbrek yetersizliği (SDBY), ciddi bir sağlık sorunu olarak kabul edilmekte ve tüm dünyada özellikle erişkin popülasyonda hasta sayısı artmaktadır (1). Pediatri alanında KBH'nın insidans ve prevalansı ile ilgili epidemiyolojik bilgiler oldukça kısıtlıdır (2). Bununla birlikte kaynaklarda Amerika Birleşik Devletleri'nde yılda 1.5-3/1.000.000 çocukta son dönem böbrek yetersizliği geliştiği bildirilmektedir (3).

Çocukluk çağında son dönem böbrek yetersizliği tedavisindeki güncel gelişmeler ve böbrek nakli konusundaki ilerlemeler bu hastaların ortalama yaşam sürelerini erişkin kronik böbrek hastalarına göre belirgin şekilde uzatmıştır. Bu durumun doğal sonucu olarak günümüzde erişkin yaşa ulaşan KBH'lı pediatrik hasta sayısı artmaktadır (4). Fakat SDBY olan çocuklarda tahmini yaşam beklentisi kendi yaş grubundaki sağlıklı çocuklar ile karşılaştırıldığında oldukça düşüktür (5,6). Diyaliz tedavisi alan çocuklarda normal pediatrik popülasyona göre mortalite 30-150 kat artmıştır (4,7).

Anemi, pediatrik kronik böbrek hastalarında yaygın olarak görülmektedir ve bu hastalardaki önemli morbidite ve mortalite nedenlerinden biri olarak kabul edilmektedir. Anemi KBH'nın herhangi bir evresinde gelişebilmekte glomerüler filtrasyon hızı (GFH) azaldıkça hemoglobin düzeyinde azalma gözlenmektedir (8). Ayrıca, azalmış eritropoetin (EPO) üretimi ve eritrosit ömrünün kısalması da anemi gelişimine katkıda bulunmaktadır (9).

KBH’da aneminin erken tedavisi KBH’nın ilerlemesini yavaşlatabilir (10-14). Erişkin ve çocuklarda yapılan çalışmalar, hemoglobin düzeyi arttıkça hayat kalitesinin, bilişsel fonksiyonların, egzersiz kapasitesinin ve kardiyovasküler fonksiyonun arttığını göstermektedir (15-17).

Kronik böbrek hastalığı olan çocuklarda amaç, anemiye önlemek ve KBH’nın her evresinde anemi yönetimini geliştirmektir (8). 1980’lerin sonlarında kullanılmaya başlanan ve kronik böbrek hastalığında anemi tedavisinde devrim yapan rekombinant insan eritropoetini (rHuEPO) 20 yılı aşkın bir süredir renal anemide standart tedavi olarak başarıyla kullanılmaktadır (18).

1990’ların sonundan itibaren molekülün daha fazla sialik aside sahip olmasına olanak veren iki ilave azot ile bağlı karbonhidrat yan zinciri nedeniyle rHuEPO’ya kıyasla üç misli daha uzun yarı ömre sahip darbepoetin alfa (DA) tedavide kullanılmaya başlanmıştır (19,20). Klinik çalışmalarda renal anemi tedavisinde rHuEPO ile DA’nın etkinliklerinin benzer olduğu gösterilmiştir (21).

DA’nın erişkin nefroloji ve onkoloji hastalarında kullanımına dair birçok çalışma bulunmasına rağmen, pediatri hastalarındaki farmakokinetiği ve klinik etkinliğine dair çok az yayın bulunmaktadır (22-25).

Bu retrospektif çalışmada kronik böbrek yetersizliğindeki pediyatrik hastalarda anemi tedavisinde rekombinant insan eritropoetini ile darbepoetin alfa tedavisinin klinik etkinliklerinin araştırılması ve karşılaştırılması amaçlanmıştır.

2. GENEL BİLGİLER

2.1. KRONİK BÖBREK HASTALIĞI

2.1.1. Tanım

Kronik böbrek hastalığı, böbrek fonksiyonlarının ilerleyici ve geri dönüşümsüz olarak uzun süreli kaybıdır. Bu kayıp böbrek fonksiyonlarının değerlendirilmesinde kullanılan serum kreatinin değerinde artış ya da glomerüler filtrasyon hızının azalması ile karakterizedir. Sıklıkla nefron sayısının % 50'den fazlasının kaybı gerçekleştiğinde bu tanımın geçerliliğinden söz edilmektedir (26).

Amerika Birleşik Devletleri Ulusal Böbrek Vakfının Böbrek Hastalığı Sonuçları Kalite Girişimi (NKF-K/DOQI) alt grubu, 2002 yılında KBH tanımı için 2 kriter belirlemiştir (27).

Bu kriterler:

1. Glomerüler filtrasyon hızında azalma bulunsun ya da bulunmasın üç ay ve daha uzun süre devam eden böbreğin yapısal veya işlevsel bozukluğuna bağlı kan ve idrar kompozisyonunda anormallik, görüntüleme testlerinde anormallik, böbrek biyopsisinde anormallik bulgularından bir veya daha fazlasının olması.

2. Glomerüler filtrasyon hızının üç ay ve daha uzun süre ile $60 \text{ ml/dk/1,73 m}^2$ den az olmasıdır.

2.1.2. İnsidans

Pediatride KBH ile ilgili çalışmaların sayısı artmasına rağmen çocuklarda KBH'nın insidans ve prevalansı ile ilgili epidemiyolojik bilgiler kısıtlıdır (2). KBH'nın çocuklardaki gerçek insidansı bilinmemekle birlikte kaynaklardaki güncel veriler Amerika Birleşik Devletleri ve diğer gelişmiş ülkelerde yılda 3-8/1.000.000 çocukta son dönem böbrek yetersizliği geliştiğini bildirmektedir (28,29).

Ülkemizde Türk Nefroloji Derneği (TND)'nin verilerine göre; 2005 yılı içinde hemodiyaliz (HD), periton diyalizi (PD) tedavisi alan ve transplantasyon yapılan yeni son dönem böbrek yetersizliği olan 0-19 yaş hasta sayısı 500'dür ve bu rakam yeni hastaların % 4,5'ünü oluşturmaktadır (30). Cinsiyete göre değerlendirme yapıldığında ise KBH'nın prevalans ve insidansı erkeklerde daha fazla olarak gözlenmektedir (31-34). Bunun nedeni olarak da Prune belly sendromu, obstrüktif üropati, renal displazi gibi konjenital hastalıkların erkeklerde daha sık görülmesi gösterilmektedir (33).

KBH'nın erken evrelerinde hastalar sıklıkla asemptomatiktir. Bu nedenle hastalığın erken evrelerinin prevalansı ile ilgili çok az bilgi bulunmaktadır. Kronik böbrek hastalığı ile ilgili epidemiyolojik veriler son dönem böbrek hastalığı ile yapılan çalışmalardan kaynaklanmaktadır. Amerika Üçüncü Ulusal Sağlık ve Beslenme Araştırması (NHANES III) erişkinlerde erken evre KBH'lı (Evre 1-4; %10.8) hasta prevalansının, son dönem böbrek yetersizlikli (Evre 5;% 0.2) hasta prevalansının 50 katından daha fazla olduğunu göstermektedir (2).

Pediyatrik hastalar ise, SDBY hastalarının çok küçük bir bölümünü meydana getirmektedir. Kuzey Amerika'da yapılan çalışmalarda tüm SDBY hastalarının %2'sinden azının pediyatrik hastalar tarafından oluşturulduğu bildirilmektedir (35).

2.1.3. Kronik Böbrek Hastalığında Evreleme

NKF-K/DOQI Kronik Böbrek Hastalığının 5 evrede incelenmesini önermektedir (Tablo I) (27).

GFH ağırlıklı olan bu sınıflama 2 yaşından büyük çocuklar için geçerlidir.

Çocuklarda GFH, serum kreatinini ve boy kullanılarak Schwartz formülüyle hesaplanmaktadır (36).

Schwartz formülü

$$CCR \text{ (ml/dk/1,73 m}^2\text{)} = k \times \text{Boy (cm)} / \text{Scr (mg/dl)}$$

*CCR: Kreatin klirensi, Scr: Serum kreatinin

k değeri ;

<1 yaş : 0,45,

1-13 yaş: 0,55 ,

13-21 yaş Kız : 0,57 , Erkek: 0,7 'dir.

Kronik böbrek hastalığının son dönem böbrek yetersizliğine ilerlemesi ile prognoz olumsuz yönde etkilenmekte, evre ilerledikçe yaşam süresi sekiz kat azalmaktadır (37,38).

Tablo I. NKF-K/DOQI sınıflandırmasına göre KBH evreleri (27)

EVRE	GFH (ml/dk/1,73 m ²)	TANIM
1	≥ 90	Normal ya da yüksek GFH'li böbrek hasarı
2	60-89	Hafif azalmış GFH'li böbrek hasarı
3	30-59	Orta azalmış GFH'li böbrek hasarı
4	15-29	Ağır azalmış GFH'li böbrek hasarı
5	<15 (veya diyaliz)	Kronik Böbrek Yetersizliği

2.1.4. Etiyoloji

Hastalığın etiyojisi yaş ile ilişkili olarak değişkenlik göstermektedir. Beş yaşından küçük çocuklarda etiyojide böbreğin anatomik anomalileri (renal hipoplazi, displazi, obstrüktif üropati) ön planda iken daha ileri yaşlarda glomerüler hastalıklar ya da geç belirti veren kalıtsal böbrek hastalıkları yer almaktadır (39). Diyabet ve hipertansiyonun KBH etiyojisinde primer rol oynadığı erişkinlerin tersine çocuklarda konjenital nedenler etiyojide en büyük yüzdeyi oluşturmaktadır (2). Kaynaklarda KBH etiyojisinde %50-60 böbrek ve üriner sistemin konjenital anomalileri, %15-20 diğer ailesel ve konjenital hastalıkların sorumlu olduğu bildirilmektedir (40). Kuzey Amerika Pediatrik Böbrek Nakli Ortak Çalışması (NAPRTCS)’nda ise çocuklardaki kronik böbrek yetersizliği (KBY) etiyojisinin yaklaşık %50’sinden obstrüktif üropatinin sorumlu olduğu bildirilmiştir. Renal hipoplazi, renal displazi, herediter nefrit, infantil polikistik hastalık, sistinozis ve medüller kistik hastalık KBY etiyojisinde diğer sık görülen nedenler arasında yer almaktadır (3).

Ülkemizde bildirilen KBY nedenleri Tablo II’de gösterilmiştir (41).

Tablo II. Türkiye’deki Son Dönem Böbrek Yetersizliği Nedenleri (41)

ETİYOLOJİ	SIKLIK(%)
Reflü Nefropatisi	32,4
Glomerüler Hastalıklar	22,2
Kalıtsal Böbrek Hastalıkları	11,4
Böbrek Amiloidozu	10,6
Üriner Sistem Taşları	8
Diğer Üriner Sistem Anomalileri (Piyelonefrit ile birlikte)	13,7
Diğer Nedenler	1,7

2.1.5. Patogenez

Kronik böbrek hastalığı patogeneğinde en önemli neden altta yatan hastalıktır. Bu hastalığa bağılı olarak meydana gelen nefron hasarı böbrek fonksiyonlarını geri dönüşümsüz olarak etkilemekte, renal fonksiyonlar ilerleyici kayba uğramaktadır. Hiperfiltrasyon hasarı, persistan proteinüri, hipertansiyon, renal kalsiyum-fosfor birikmesi ve hiperlipideminin de renal hasarlanmada etkin rol oynadığı düşünülmektedir.

Hiperfiltrasyon teorisine göre; böbrekte nefron kayıpları arttıkça sağlam glomerüllerde yapısal ve fonksiyonel hipertrofi olmakta, nefron başına düşen filtrasyon hızı artmaktadır. Bu durum sağlam nefronlarda glomerüler skleroza neden olmakta ve renal hasarı arttırmaktadır.

Proteinüri böbrek hasarının ilerlemesinde rol alan diğerk önemli faktörlerden biridir. Kaynaklarda, proteinüri miktarının azaltılması ile böbrek yetersizliğine gidiş hızının azalabildiğı belirtilmektedir. Proteinürinin fizyopatogeneğinde, proteinin glomerül kapiller duvarına direkt toksik etkide bulunduğı ve bu sayede monosit ve makrofajların toplanmasına neden olarak doku hasarını arttırdığı düşünülmektedir. Kontrolsüz hipertansiyon ise arteriolar nefroskleroza neden olarak glomerül içi basıncı arttırmakta ve bu durum hiperfiltrasyona katkıda bulunmaktadır. Hiperfosfatemi kalsiyum ile birlikte renal interstisyum ve damarlarda kalsiyum-fosfor birikimlerine neden olmakta, hiperlipidemi ise oksidan etkisi ile doku hasarına sebep olarak böbrek yetersizliğinin ilerlemesinde aktif rol oynamaktadır (39).

2.1.6. Klinik Bulgular

Kronik böbrek hastalığında klinik bulgular altta yatan hastalığa göre asemptomatik olabileceğı gibi üremik sendroma kadar uzanan geniş bir dağılım da gösterebilmektedir. Başlangıç bulguları olarak halsizlik, çabuk yorulma, solukluk,

poliüri, polidipsi, ödem, iştahsızlık, bulantı, kusma, hematüri gibi yakınmalar görülürken; büyüme-gelişme geriliği, renal osteodistrofiye bağlı kemik deformiteleri, puberte gecikmesi, kanamaya eğilim, kaşıntı, asidotik solunum, konvülziyon gibi daha ağır bulgular da hastalarda saptanabilmektedir (42,43).

2.1.7. Laboratuvar Bulguları

KBY'li hastalarda etiyoloji, renal yetersizliğin ve biyokimyasal bozuklukların derecesi; kanda üre, kreatinin, ürik asit, sodyum, potasyum, klor, kalsiyum, fosfor, alkalen fosfataz, kan gazları, kolesterol, trigliserid düzeylerinin belirlenmesi, idrarın incelenmesi, glomerül filtrasyon hızı ölçümleri ve görüntüleme yöntemleriyle değerlendirilmektedir (42).

2.1.8. Tedavi

KBY tedavisindeki amaç, KBY'ye neden olan birincil hastalığın ve eşlik eden bozuklukların tedavisi ile böbrek fonksiyonun kaybını durdurmak ya da yavaşlatmaktır. SDBY gelişmemiş hastalarda başlangıç tedavisi konservatiftir. Son dönem böbrek yetersizliğinde ise tedavi seçeneği diyaliz veya böbrek transplantasyonudur.

Tedavide ilk basamak diyetin düzenlenmesidir. Diyet tedavisinde amaç böbreğin azot yükünü azaltmak ve su, tuz ve asit-baz dengesinin ayarlanmasına yardımcı olmaktır. Diyetteki protein 1-2 g/kg/gün olacak şekilde ayarlanmalıdır. Oligürik ve ödemli hastalarda su ve tuz kısıtlanması yapılmalıdır. Hipertansiyon varlığında su-tuz kısıtlaması, diüretikler ve antihipertansif ilaçlarla kan basıncı kontrol altına alınmaya çalışılmalıdır.

Tedavide ikinci basamak kronik böbrek yetersizliği ile ilişkili görülebilecek olan anemi, renal osteodistrofi, metabolik asidoz, dislipidemi ve büyüme-gelişme geriliği gibi komplikasyonların önlenmesi ve tedavisidir (42).

2.1.9. KBY komplikasyonları

2.1.9.1. Anemi

Kronik böbrek yetersizliği olan çocuklarda, GFH'nin 35 ml /dk/1.73 m²'nin altındaki değerlerinde eritropoetin üretimindeki yetersizliğe bağlı olarak anemi görülmektedir (44,45). Eritropoetin eksikliği dışında, eritrosit ömründe kısalma, kemik iliği inhibisyonu, intestinal kan kayıpları ve demir emiliminde azalma, iştahsızlık, diyetdeki kısıtlılıklar, demir ve folik asit eksikliği, iyatrojenik kan kayıpları, eritropoezi etkileyen ek patolojilerin varlığı (enfeksiyon, akut ya da kronik enflamasyon, ağır derecede hiperparatiroidi, hemoliz) anemiye neden olmaktadır (44).

Renal anemi, rekombinant insan eritropoetini ve darbepoetin alfa gibi eritropoezi uyaran ajanlarla (Erythropoiesis-Stimulating Agents, ESA) başarılı ve güvenli şekilde tedavi edilmektedir (18-21).

2.1.9.2. Renal Osteodistrofi

Renal osteodistrofinin kontrolü için öncelikle plazma fosfat düzeyi düşürülmelidir. Bu nedenle diyetle fosfor alımı kısıtlanmalı ve fosfat bağlayıcı ilaçlar kullanılmalıdır. Renal osteodistrofi tedavisinde, patogeneizde etkili diğer faktör olan vitamin D'nin eklenmesi de önemlidir (39). Tedavi edilmediğinde görülebilecek büyüme geriliği, avasküler nekroz, kemik fraktürleri ve deformiteler renal osteodistrofinin sık rastlanan morbiditeleri arasında yer almaktadır (43).

2.1.9.3. Metabolik Asidoz

Böbrekler asid-baz dengesinde kritik rol oynamaktadır. GFH 30 ml/dk/1.73 m²'nin altına indiğinde asidoz belirgin hale gelmektedir. Metabolik asidoz tedavisinde kullanılan sodyum bikarbonat desteği ile serum bikarbonat seviyesi 22 mEq/l'nin üzerinde olacak şekilde ayarlanmalıdır. Sodyum bikarbonat tedavisi 1-2 mEq/kg/gün, 2-3 doz olacak şekilde başlanmalı ve doz klinik hedefe göre ayarlanmalıdır (43).

2.1.9.4. Dislipidemi

KBY'de dislipidemi sık olarak gözlenmektedir ve kardiyovasküler hastalıklar açısından önemli bir risk faktörü olarak kabul edilmektedir.

2.1.9.5. Büyüme ve gelişme geriliği

KBY'li çocuklarda boy uzaması belli aralıklarla izlenmelidir. Sıvı, elektrolit, beslenme ve asit-baz dengesinin düzelmesine rağmen boyu -2 standart deviasyonun (-2SD) altında kalan hastalarda rekombinant insan büyüme hormonu (rhGH) tedavisinin başlanması düşünülmelidir (39).

2.1.10. Replasman Tedavisi

Son dönem böbrek yetersizliği tedavisinde, koruyucu tedaviye ek olarak renal replasman tedavisinin (RRT) başlanması gerekmektedir. RRT; hemodiyaliz, periton diyalizi ve böbrek nakli olarak sınıflandırılmaktadır (46). SDBY bulunan hastalar her üç tedaviden de zaman içerisinde yararlanabilmektedir. SDBY tedavisinde asıl hedef başarılı böbrek transplantasyonunun gerçekleştirilmesi olmalıdır. Pediatrik yaş grubundaki hastalarda bu nedenle en çok tercih edilen replasman tedavisi böbrek naklidir (2).

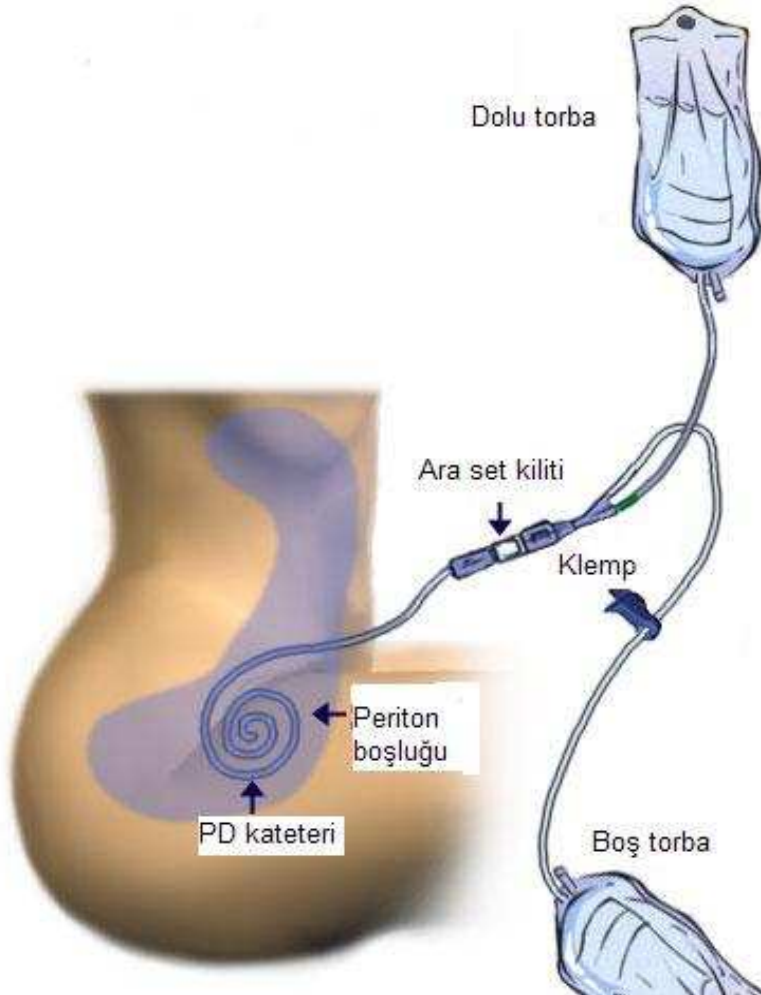
2.1.10.1. Diyaliz

Diyaliz, yarı geçirgen bir membran aracılığı ile hastanın kanı ve uygun diyaliz solüsyonu arasında sıvı-solid değişimini esas alan bir tedavi şeklidir. Difüzyon ve ultrafiltrasyon iki temel prensibidir. Difüzyon; konsantrasyon farkına bağlı olarak solütlerin yer değiştirmesi, ultrafiltrasyon ise hidrostatik basınç ile birlikte suyun ve suyu takiben solütlerin membranın diğer tarafına hareketidir (47).

2.1.10.1.1. Periton diyalizi

Periton diyalizi, peritonun kapiller damarlardan zengin yarı geçirgen bir zar oluşundan yararlanarak uygulanan bir yöntemdir. Diyaliz sıvıları dışarıda hazırlanan düzenden ara set yardımı ile periton diyaliz kateteri aracılığıyla periton boşluğuna verilmekte bir süre bekletilerek diğer bir boş diyaliz torbasına geri alınmaktadır **(Resim 1).**

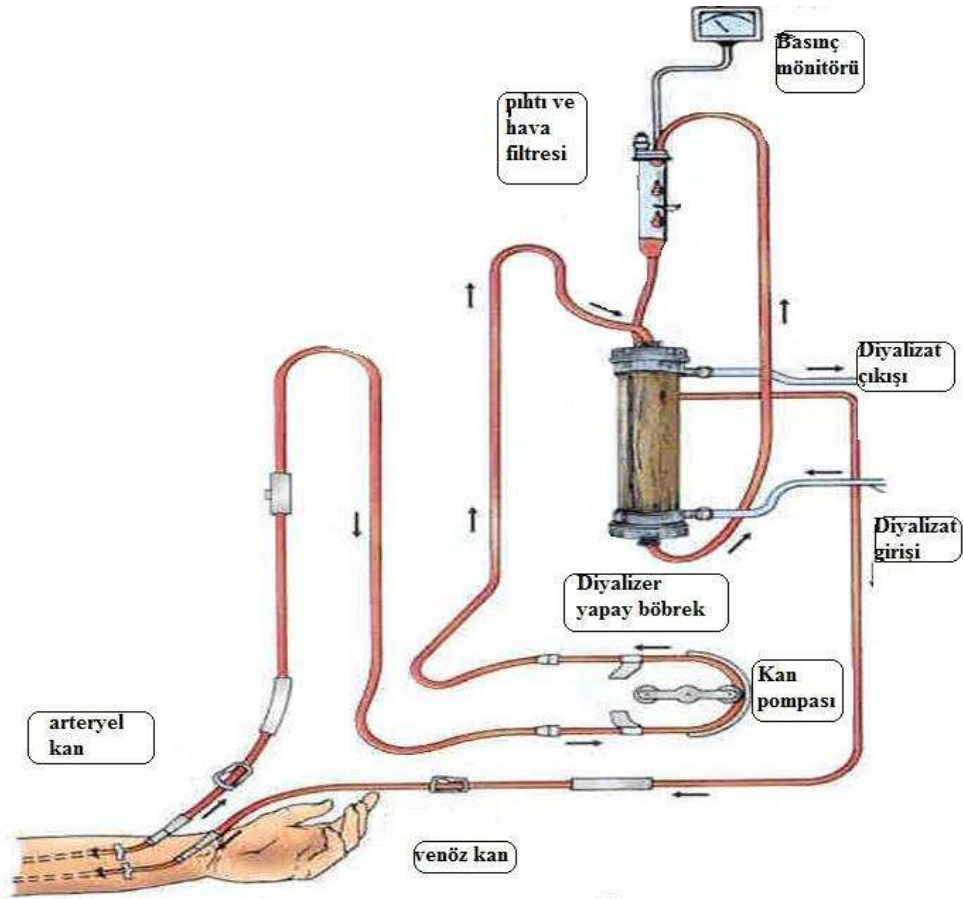
Çocuklarda periton yüzeyinin vücut ağırlığına oranının erişkinlerden yaklaşık iki kat fazla olması nedeniyle periton diyalizi çocuklarda erişkinlere oranla daha etkin bir tedavi yöntemi olarak kabul edilmektedir. PD'nin en sık komplikasyonu enfeksiyondur (peritonit, kateter çıkış yeri, tünel enfeksiyonu) (42).



Resim-1: Periton diyalizi düzeneği örneği

2.1.10.1.2. Hemodiyaliz

Kandaki solütlerin vücut dışında yarı geçirgen bir zardan difüzyonla diyaliz sıvısına geçmesini ve ekstraselüler sıvı yükünün ultrafiltrasyonla atılmasını sağlayan bir yöntemdir. Hemodiyaliz uygulanabilmesi için dolaşıma ulaşarak yeterli kan akımının vücut dışına alınması gerekir. Yeterli kan akımı sağlanması için kalıcı veya geçici vasküler giriş yolu gereklidir. Geçici vasküler giriş yolu sağlanmak için günümüzde en yaygın kullanılan yöntem çift lümenli bir kataterin femoral, subklavyan veya internal juguler vene yerleştirilmesidir. Kalıcı vasküler giriş yolları ise arteriyovenöz greft ve arteriyovenöz fistüldür. Kronik diyaliz uygulanan çocuklarda genellikle haftada 3 kez 4-6 saat süre ile diyaliz yapılması gerekmektedir. Hipotansiyon hemodiyalizin en önemli komplikasyonudur (42).



Resim 2. Hemodiyaliz düzeneği örneği

SDBY'li çocuk hastanın diyaliz modelinin seçiminde hastanın kliniği ve ailesinin sosyal durumu önemli rol oynamaktadır. Transplantasyonun en seçkin tedavi şekli olmasının nedeni böbrek fonksiyonlarının tamamının yerine getirilebilmesidir. Ayrıca diyaliz işleminin oluşturduğu fiziksel ve psikolojik zorluklar ortadan kalkmaktadır. Transplantasyon yapılan çocuklar, diyaliz uygulanan hastalara göre daha uzun ve kaliteli bir yaşama sahip olmaktadır (4).

Kuzey Amerika'da SDBY'li çocukların dörtte üçü RRT başlandıktan sonra 3 yıl içinde nakil olmaktadır. İspanya 15/1.000.000 hasta oranıyla en yüksek pediatrik nakil oranına sahip ülkedir. Amerika Birleşik Devletleri ve Finlandiya ise İspanya'yı takip etmektedir (35). SDBY'li diyaliz alan çocuklarda normal pediatrik popülasyona göre mortalite 30-150 kat artmıştır (4,7). 0-14 yaş arası diyaliz alan bir çocukta beklenen tahmini yaşam süresi 20 yıldır (7). Diyaliz tedavisi alan süt çocuklarının mortalitesi eşlik eden morbiditeler nedeniyle daha büyük çocuklara göre daha yüksektir (48).

Günümüzde KBY'li çocukların geleceği ekonomi ve sağlık bakım hizmetlerinin sağlanabilirliğine bağlıdır. Tedavi edilen SDBY'li hastaların %90'ı, RRT'yi karşılayabilen gelişmiş ülkelerin çocuklarıdır (49). Günümüzde tedavideki amaç, SDBY'li çocukların erişkin yaşlara kronik böbrek yetersizliğine ait komplikasyonları en az oranda yaşayarak ulaşmalarını ve onların sosyal hayata etkin olarak katılabilen birer erişkin haline gelmelerini sağlamaktır.

2.2. KRONİK BÖBREK YETERSİZLİĞİNDE ANEMİ

2.2.1. Tanım

Anemi, hemoglobin (Hb) ve hematokrit (Hct) değerlerinin yaşa ve cinsiyete göre normal sınırların altına inmesi olarak tanımlanmaktadır (50). Tablo III'de çocuklarda yaşa göre normal Hb ve Hct değerleri verilmektedir (39).

Tablo III. Çocuklar için yaşa göre normal Hemoglobin ve Hematokrit Değerleri (39)

Yaş	Hb (g/dl)	Hct (%)
2 hafta	13-20	42-66
3 ay	9.5-14.5	31-41
6 ay-6 yaş	10.5-14	33-42
7-12 yaş	11-16	34-40
>12 yaş, kız	12-16	37-47
>12 yaş, erkek	14-18	42-52

Anemi, pediatrik KBY hastalarında yaygın olarak görülmekte ve KBH'nın herhangi bir evresinde gelişebilmektedir. GFH azaldıkça hemoglobin düzeyinde azalma gözlenmektedir (8). KBY' de anemi, azalmış EPO üretiminden ve eritrosit ömrünün kısalmasından kaynaklanmaktadır (9). Üremi arttıkça eritrosit yaşam süresi azalmakta normalin üçte birine inebilmektedir (51).

KBY'de aneminin erken tedavisi KBY'nin ilerlemesini yavaşlatabilir (10-14). Erişkin ve çocuklarda yapılan çalışmalar, hemoglobin düzeyi arttıkça hayat kalitesinin, bilişsel fonksiyonların, egzersiz kapasitesinin ve kardiyovasküler fonksiyonun arttığını göstermektedir (8).

NKF-KDOQI kılavuzu yaşa ve cinsiyete göre 5. persentilin altındaki hemoglobin değerlerinde aneminin araştırılması gerektiğini belirtmiştir (52). Tablo IV ve Tablo V'de Amerika Ulusal Sağlık ve Beslenme Araştırması (The National Health and Nutrition Examination Survey-NHANES-III)'nın yaşa göre kız ve erkek çocuklardaki Hb düzeyleri gösterilmiştir.

Tablo IV. Amerika Ulusal Sağlık ve Beslenme Araştırması (The National Health and Nutrition Examination Survey-NHANES-III)’nın Yaşa Göre Erkek Çocuklardaki Hb Düzeyleri (53)

<i>Yaş (yıl)</i>	<i>OrtalamaHemoglobin Düzeyi (g/l)</i>	<i>Standart Deviasyon</i>	<i>5. persentil</i>
≥ 1	146,7	13,9	121,0
1-2	120,1	8,2	107,0
3-5	123,5	7,7	111,5
6-8	128,8	8,0	115,1
9-11	132,8	8,4	119,6
12-14	141,4	10,8	124,1
15-19	150,7	10,3	134,6

Tablo V. NHANES-III’ün yaşıa göre kız çocuklardaki Hb düzeyleri (53)

<i>Yaş (yıl)</i>	<i>OrtalamaHemoglobin Düzeyi (g/l)</i>	<i>Standart Deviasyon</i>	<i>5. persentil</i>
≥ 1	131,9	11,0	114,0
1-2	120,2	8,0	108,0
3-5	123,9	7,7	111,1
6-8	128,2	7,7	115,0
9-11	131,0	7,8	118,5
12-14	132,9	10,0	117,0
15-19	131,5	10,0	114,6

NKF/DOQI renal anemi önerileri hemoglobinin 11-12 g/dl, hematokritin % 33-36, ferritinin >100 ug/l üstünde tutulmasıdır (54,55). Bunun yanı sıra hedef hemoglobini belirlemede önemli olan faktörler; yaş, cinsiyet, fizik aktivite derecesi, KBY ve renal aneminin süresi, başlangıç Hb düzeyi, eşlik eden diğer durumlar ve diyaliz modalitesi olarak sıralanmaktadır (56).

Hedef olarak subnormal Hb ve Hct değerleri tercih edilmektedir. Bunun nedeni; daha yüksek Hb ve Hct düzeyleri ile hipertansiyon, damar yollarında pıhtılaşma, tromboz ve konvülsiyon görülebilmek riskidir (56). Ayrıca yapılan çalışmalarda normal ile subnormal hematokrit değerleri arasında morbidite ve mortalite açısından fark saptanmamıştır. Eritropoetin tedavisinin çok pahalı olması da subnormal Hb ve Hct değerlerinin tercih edilmesinin diğer bir nedenidir (50).

Kronik böbrek yetersizliği olan çocuklarda glomerüler filtrasyon hızının 35 mL/dk/1.73 m²'nin altına inmesi ile böbreğin eritropoetin üretimindeki yetersizliğe bağlı olarak anemi görülmektedir (44,45). Eritropoetin ve demir eksikliği renal aneminin başlıca nedenleri olarak sıralanmaktadır (8).

2.2.2. Eritropoetin Eksikliği

GFH'deki azalma tubullerde sodyum geri emiliminin azalmasına sebep olmakta ve bu durum nefrondaki enerji tüketiminin başlıca belirleyicisi olan sodyum geri emilimini azalttığı için oksijenin rölatif fazlalığına ve EPO üretiminde azalmaya neden olmaktadır (57).

Fetal ve neonatal dönemde EPO primer olarak karaciğerde üretilmektedir. Doğumdan sonra EPO üretimi böbreğe geçmekte ve hepatik EPO üretimi %10'a kadar düşmektedir. Hipoksik durumlarda ise EPO konsantrasyonları normalin üstüne çıkmaktadır. EPO'nun serumdaki normal konsantrasyonu 10-30 mU/ml'dir (55). EPO, hematopoetik kök hücrelerin eritroid hücrelere dönüşmesini uyarmakta, Hem'e demir eklenmesini sağlamak ve progenitörlerin apoptozisini önlemektedir (58).

Eritropoezi uyaran insülin benzeri büyüme faktörlerinden (IGF-I ve IGF-II) (59) farklı olarak EPO, eritropoezi oksijen ihtiyacına göre düzenleyen tek eritroid büyüme faktörüdür (60). EPO üretiminin % 90'ı renal korteks ve dış medullanın peritubuler intersitisyumundaki tip 1 fibroblastlarda gerçekleşmektedir (61).

Hipoksi, hipoksi ile indüklenebilir faktör I (HIF-I)' i aktive etmekte; 7. kromozom üzerindeki EPO geninin ekspresyon ve transkripsiyonu HIF tarafından düzenlenmektedir (9).

KBY'de EPO üreten fibroblastların hasarına ve fibroblastların matriks üreten miyofibroblastlara dönüşümüne bağlı olarak EPO üretimi bozulmaktadır (60). EPO'nun biyolojik etkileri ve KBY'nin patofizyoloji analizleri; renal aneminin eritropoez uyaran ajanlarla tedavi edilmesinin KBY'nin ilerlemesini yavaşlatabileceğini göstermiştir.

Hipoksi ve oksidatif stresin azalmasıyla interstisyel fibrozis ve tubul hücrelerinin yıkımı önlenmektedir. EPO'nun antiapoptoz özelliğinin, tubuler hücreler üzerine koruyucu etkisi bulunmaktadır. Endotel hücrelerine olan etkisiyle de interstisyel kapiller ağ bütünlüğünü sağlamaktadır (62).

Eritroid progenitörler dışında nöron, kardiyomiyosit, renal tubul hücreleri, damar hücreleri gibi non-hematopoetik hücrelerde de eritropoetin reseptörleri bulunmaktadır. EPO bu reseptörlere bağlanarak anti-apoptoz etkisini gerçekleştirmektedir (63).

Renal aneminin pek çok klinik bulgusu üremi belirtileri ile benzerdir. Renal anemide görülen klinik bulgular Tablo VI'da sıralanmaktadır (45).

Tablo VI. Renal Anemide Klinik Bulgular(45)

Solukluk
Egzersiz intoleransı
Konsantrasyon yeteneğinde ve bilişsel fonksiyonlarda bozulma
Baş ağrısı, uykusuzluk
Letarji, depresyon
Anoreksi
Soğuk intoleransı
Kalp ve solunum problemleri
Gastrointestinal sistem yakınmaları
İmmun fonksiyonlarda bozulma
Endokrin ve metabolik bozukluklar
Nöromusküler sorunlar
Kas, iskelet sistemine ait sorunlar

Anemi, hastalarda yaşam kalitesini ciddi olarak etkilemekte ve tedavisiz kalırsa kardiyak komplikasyonlar, hastaneye yatış ve mortalitede artışa yol açabilmektedir. Aneminin uygun yaklaşım ve tedavisi ile çocukların iştahsızlık, egzersiz intoleransı, kalp fonksiyonlarında bozulma ve okul başarısında azalma gibi klinik bulgularında düzelme beklenmektedir (50). Birçok diyaliz alan ve diyaliz almayan KBY'li olguda sol ventrikül hipertrofisi (LVH) gözlenmektedir. Anemi, LVH ve kalp yetersizliği gelişimi için diyaliz hastalarında önemli bir risk faktörüdür. EPO tedavisi ve ciddi aneminin kısmen düzeltilmesi LVH'de kısmi bir düzelme sağlamaktadır (9).

2.2.3. DEMİR EKSİKLİĞİ

Böbrek hastalığında aneminin ikinci en sık nedeni demir eksikliğidir. KBY’de yoğun demir tedavisiyle düzeltilebilecek mutlak ve işlevsel bir demir eksikliği vardır. Mutlak demir eksikliği; demir depolarının, kayıplar veya azalmış alım sonucu boşalması neticesinde görülmektedir. İşlevsel demir eksikliği ise hemoglobin sentezi için depolardan salınan demirden daha fazlasına ihtiyaç duyulduğunda gözlenmektedir (64).

Hemodiyaliz hastalarında demir eksikliği; tekrarlayan kan örnekleri alımı, cerrahi müdahale, diyaliz cihazı kullanımı sırasındaki kan kaybı ve kısalmış eritrosit ömrü nedeniyle sık olarak görülmektedir (65).

EPO tedavisi, hemoglobin sentezi için gerekli olan demir ihtiyacını arttırmaktadır. Demir destek tedavisiyle çocuk ve erişkin tedavisinde gerekli olan EPO dozu azaltılabilmektedir (66,67).

2.2.4. KBY’DE DİĞER ANEMİ NEDENLERİ

EPO ve demir tedavisine yanıt vermeyen renal anemide diğer nedenler araştırılmalıdır.

2.2.4.1. Enflamasyon

Enflamasyon; enflamatuvar mediatörler (interlökin-6, interlökin-1, tümör nekroz faktör-alfa (TNF- α) eritrosit prekürsörlerinin maturasyonunu etkilemektedir. Enflamasyonda ferritinin yükselmesi, demir eksikliği tanısında yanıltıcı olabilmektedir (68).

2.2.4.2. Sekonder Hiperparatiroidizm

Ciddi sekonder hiperparatiroidizm myelofibroza neden olabilmektedir.

2.2.4.3. Alüminyum toksisitesi

Kronik hemodiyaliz alan hastalarda alüminyum toksisitesine bağlı mikrositik anemi görülebilmektedir.

2.2.4.4. Nadir nedenler

Hemoglobinopatiler (orak hücre anemisi, beta talasemi), B12 eksikliği, folat yetersizliği, sitotoksik veya immunsupresif ilaçlar (siklofosfamid, mikofenolat mofetil), anjiotensin dönüştürücü enzim (ACE) inhibitörleri kullanımı diğer anemi nedenleri arasında yer almaktadır (69-71).

2.2.5. Anemi Tanısı

Anemi tanısında ve etiyolojiyi belirlemede klinik ve laboratuvar bulguları içeren sistemik bir yaklaşım yapılmalıdır. Tüm hastalardan ayrıntılı öykü alınarak, sistemik bir fizik muayene yapılmalıdır (8). Anemili hastalarda tanıda önerilen yaklaşım Tablo VII' de sunulmuştur.

Tablo VII. KBY Hastalarında Anemi Tanısında Önerilen Yaklaşım (8)

Klinik ve Anamnez

- Tıbbi hikaye, aile öyküsü
- Fizik muayene
- Kullanılan ilaç listesinin özeti
- Tedaviye uyumun değerlendirilmesi

Başlangıç Tetkikleri

- Hemoglobin, hematokrit, lökosit, trombosit sayısı, MCV, MCH, MCHC, retikülosit sayısı, serum demiri, ferritin, transferin

2.Basamak Tetkikler

- Hemoglobin elektroforezi
- Gizli kan kaybı tetkikleri
- Serum folat, B12 vitamini
- Paratiroid hormon
- Hemoliz tetkikleri
- Alüminyum
- Kemik iliği incelemesi

NKF-KDOQI kılavuzu laboratuvar testleri olarak tam kan sayımı (Hb), ortalama eritrosit hacmi (MCV), ortalama eritrosit hemoglobini (MCH), ortalama eritrosit hemoglobin konsantrasyonu (MCHC), lökosit, trombosit sayısı, ferritin, serum transferrin satürasyonu (TSAT) tetkiklerini önermektedir (52).

Aneminin etiyolojisini değerlendirmek açısından periferik yayma da faydalıdır. KBY hastalarında normokrom normositer anemi görülmektedir. Mikrositoz demir eksikliği, alüminyum fazlalığı ve hemoglobinopatilerin, makrositoz B12 vitamini ve folat eksikliğinin belirtisi olabilir (43). Kemik iliğinin anemiye yanıtını değerlendirmek için retikülosit düzeyi bakılmalıdır (52). Eşlik eden hemoglobinopatileri belirlemek amacıyla hemoglobin elektroforezi yapılabilir. Aneminin etiyolojisi belirlenemediğinde kemik iliği incelemesi yapılması önerilmektedir. Hemodiyaliz hastalarında ise anemi etiyolojisini belirlemede gaitada gizli kan, serum alüminyum düzeyi ve hemoliz tetkikleri yapılmalıdır (65, 72).

Pediyatrik hastalarda demir durumunu belirlemede en kabul edilen metodlardan biri de transferrin satürasyonudur (73,74). Hemodiyaliz alan 160 hastayı içeren pediyatrik bir çalışmada TSAT < %20 olmasının demir eksikliğinin göstergesi olduğu belirtilmiştir (75). Serum ferritini depo demiri gösterir. Akut faz reaktanı olması nedeniyle KBY hastalarında demir eksikliği tanısında daha az güvenilirdir (8).

2.2.6. Anemi Tedavisi

Anemi kronik böbrek hastalığının herhangi bir evresinde gelişebilmektedir. KBY'li çocuklarda hedef anemiği önlemek ve KBY'nin her evresinde anemi yönetimini geliştirmektir (75). Bu nedenle, NKF-KDOQI en az yılda bir kez hemoglobin bakılmasını önermektedir (52). Diyaliz alan veya almayan KBY hastalarına kan testlerinin düzenli olarak yapılması ve tedavinin erken başlanması ile aneminin ilerlemesi önlenmektedir (8). Aneminin erken tedavisi renal yetersizliğin ilerlemesini önlemektedir (76).

Eskiden KBY'de aneminin primer tedavi seçeneği eritrosit transfüzyonuyken insan eritropoetin geni klonlandıktan ve rekombinant insan eritropoetini (rHuEPO) üretildikten sonra KBY'deki aneminin tedavisi mümkün

olmuş ve eritrosit transfüzyonunun komplikasyonları (transfüzyon geçişli enfeksiyon, immunolojik duyarlılaşma, demir yükü sendromları, volüm yükü, transfüzyon reaksiyonları) önlenebilmiştir (9).

1980'li yılların sonlarına doğru kullanıma sunulan ve KBY'de anemi tedavisinde devrim yapan rHuEPO (epoetin alfa ve epoetin beta), 20 yılı aşkın bir süredir renal anemide standart tedavi olarak başarıyla kullanılmaktadır (77,78). Her iki çeşit epoetin aminoasit dizileri aynıdır, major farkları ise glikozilasyonlarındadır (20). Birinci kuşak ESA'lar kısa ömürlü olup, haftada 3 kez intravenöz veya subkutan uygulama gerektirmektedir. Yeni binyıl başlarında, iki ek karbonhidrat zinciri nedeniyle öncekilerden daha stabil bir molekül olarak, yarı ömrü doğal epoetinden 3 kat daha uzun olan darbepoetin alfa klinik kullanıma girmiştir (19).

2.2.6.1. Eritropoetin

Eritropoetin, 165 aminoasitten oluşan asidik sialoglikoproteindir. 3 azot, bir oksijene bağlı oligosakkarit zincir içerir. EPO'nun aminoasit dizisinin bilinmesi laboratuvar da rekombinant formunun üretilmesini sağlamıştır (79-81). 1977'de izole edilmiştir ve geni 1985 yılında klonlanmıştır (82-84). EPO, primer olarak böbrekteki tip1 kortikal interstisyel hücrelerde sentezlenmektedir. Beyin, karaciğer ve uterus ta üretilir ve salgılanır (85). Eritropoetin, %60'ı protein, %40'ı karbonhidrat olan bir glikoproteindir. EPO, birçok dokuda reseptörüyle etkileşime girer, sitoprotektif hücre yanıtı oluşturur. Mitogenez ve anjiogenezi uyarır, apoptozisi inhibe eder (86). Deneysel ve klinik kanıtlar EPO ve analoglarının KBY'de renoprotektif rol oynadığını göstermiştir (87). Rekombinant insan eritropoetini (rHuEPO) endojen EPO'yla benzer olan rekombinant proteindir (88). Endojen eritropoetinle aynı reseptöre bağlanmaktadır.

Yapılan birçok klinik çalışmaya rağmen KBY'de hedef Hb seviyeleri halen kesinleşmiş değildir (89). Birçok kılavuz hedef Hb değerinin en az 11 g/dl olması gerektiğini belirtmektedir (90). Son çalışmalar 13g/dl düzeyinin üstündeki değerlerin kardiyovasküler komplikasyonları ve ölümleri arttıracak

belirtmektedir. Bu nedenle KBY’de Hb değerlerini 11-12 g/dl arasında tutmak mantıklı bir yaklaşım olarak kabul edilmektedir (91).

Amerikan Gıda ve İlaç Dairesi (Food and Drug administration-FDA), KBY’li çocuk ve erişkinlerde optimum Hb düzeyinin 10-12 g/dl (92) , NKF-K/DOQI ise 11-12 g/dl olmasını önermektedir.

Avrupa Pediatrik Periton Diyalizi Çalışma Grubu (EPPWG) ise Hb seviyesinin en az 11 g/dl olması gerektiğini belirtmiş, üst sınır belirtmemiştir (93,94). Günümüzde, KBY’li çocuklarda hedef Hb düzeyleri ile ilgili daha çok klinik çalışma yapılması gerekmektedir. rHuEPO tedavisine renal yetersizlikle birlikte hematokrit %30’un altında ise başlanabilir (50).

FDA’nın EPO için önerdiği başlangıç dozu 50-100 U/kg, haftada 3 dozdur. Intravenöz (IV) ve subkutan (SK) yol için aynı doz önerilmektedir (9). Rekombinant insan eritropoetini geneleksenel olarak haftada 2-3 kez IV/SK verilmektedir. Büyük çocuklarda başlangıç dozu 80-120 U/kg/hafta, haftada 2-3 dozdur. Beş yaşın altındaki çocuklar sıklıkla daha fazla doza ihtiyaç duymaktadır (300 U/kg/hafta) (43). Çoğu çocuk hastanın 100-200 U/kg/hafta dozundaki tedaviye iyi yanıt verdiği bildirilmektedir (50). Tedavi başlangıcından 4 hafta sonra, hemoglobin düzeyinde haftalık 0.3-0.5 g/dl arası artış gerçekleşmediyse EPO dozu %25 arttırılmalıdır. Ayda 2.5-3 g/dl’den fazla artış olduğunda ise doz en az %25 azaltılmalıdır. Bazı klinisyenler hemoglobin hedef seviyesini aşmışsa tedaviyi bir hafta kadar bir süre kesmeyi , bazıları da ara vermeden azaltılmış dozla devam edilmesini önermektedir (9).

rHuEpo intravenöz, subkutan ve intraperitoneal (IP) yollarla uygulanabilir. En sık subkutan yol tercih edilmektedir (50). rHuEPO’nun SK uygulanması ilk kez 1988’de bildirilmiştir (95). Yapılan çalışmalarda elde edilen kanıtlar, IV yolla karşılaştırıldığında SK uygulamayla haftada %20-30 daha düşük doza gerek olduğunu desteklemektedir (19).

SK formun IV yola göre yarılanma ömrü enjeksiyon yerinden devamlı emilimi nedeniyle daha uzundur (19,96). SK yolun yarılanma ömrü 19-25 saat iken

IV yolun 4-11 saattir (97-105). Hedef hemoglobin ve hematokrit seviyelerine ulaşılması için daha düşük doz ve sıklıkla uygulama yapılmasının gerekli olması ışığında, SK uygulama yolunun IV yola kıyasla daha avantajlı olduğu görülmüştür (95,99,103,106). Hemodiyaliz hastalarında IV , diğer hastalarda (periton diyalizi, prediyaliz) ise SK uygulama tercih edilmektedir.

En sık görülen yan etkiler, hipertansiyon, miyalji, başağrısı (%15) ve influenza benzeri sendrom (%5)' dur. İnfluenza benzeri sendromun etiyolojisi bilinmemektedir ve infüzyondan bir-iki saat sonra ortaya çıkmaktadır. Antienflamatuvar tedaviye genellikle yanıtlıdır (9, 107).

En önemli yan etkisi ise hipertansiyondur. Genellikle tedavinin ilk dört ayında Hct'de yükselme sırasında ortaya çıkmaktadır. Yapılan çalışmalarda hipertansiyonun eritropoetin dozu ya da Hct artış hızı ile ilişkili olmadığı belirlenmiştir (107). Hayvan çalışmaları eritropoetin direkt vasküler etkisi olduğunu göstermiştir (108). Eritropoetin sitozolik iyonize kalsiyum seviyesini artırarak hipertansiyona neden olmaktadır (109). Hipertansiyon gelişme mekanizmaları olarak periferik damar direncinin artması, kan vizkositesinin artması, endotelin ve endotelin türevi vazokonstrüktör peptidler sorumlu tutulmaktadır (110).

Diğer önemli ve ciddi bir yan etkisi, subkutan uygulandığında anti-eritropoietin antikorlarının gelişmesine bağlı görülen saf eritrositer aplazidir (9,107).

National Kidney Foundation (Ulusal Böbrek Vakfı), hemoglobin değeri çok artarsa, ESA dozunun azaltılmasını önermekte, ilacın kesilme gerekliliğinin olmadığını belirtmektedir (111). Kaçırılan dozların ise en yakın zamanda yapılmasını önermektedir.

Kontrolsüz hipertansiyon, ESA'nın herhangi bir komponentine aşırı duyarlılık ESA'lar için kontrendikasyondur (112-114). Amerikan Ulusal Böbrek Vakfı kılavuzu hipertansiyon, vasküler giriş tıkanıklığı , uygunsuz diyaliz ve nöbet geçirme öyküsünün ESA tedavisi için kontrendikasyon olmadığını belirtmektedir (52).

rHuEPO ile replasman tedavisi ilaç klinik pratiğe tanıtıldığından itibaren renal ve diğer anemilerin tedavisinde kullanılmaktadır (80, 81,115,116). Etkin ve iyi tolere edilen bir tedavidir (117). EPO'ya yanıt doz bağımlı fakat hastalar arasında değişkenlik göstermektedir (9).

500 U/kg/hafta'nın üzerinde epoetin alfa tedavisine rağmen hemoglobin 11g/dl'yi geçmiyorsa bu durum ESA duyarlılığında azalma olarak kabul edilmelidir (52). rHuEPO'ya yanıtızlığın en sık sebebi demir eksikliği anemisidir. Demir eksikliği olmayan hastalarda rHuEPO'ya yanıt yoksa enfeksiyon veya enflamasyon, kronik kan kaybı, osteitis fibrosa, alüminyum toksisitesi, folat, vitamin B12 eksikliği, malnutrisyon, hemoglobinopatiler ve hemoliz düşünölmelidir (43).

KDOQI , HD alan hastalarda serum ferritinini >200 ng/ml, diyaliz almayan veya PD diyalizi alan hastalarda >100 ng/ml üzerinde tutmak için demir desteğı verilmesini önermektedir. HD alan hastalarına IV, diğerlerine oral demir desteğı tavsiye edilmektedir (52).

Serum ferritin değerinin 500 ng/ml' nin üstüne çıkması önerilmemektedir. rHuEPO alan kronik böbrek hastalarında önerilen transferrin saturasyonu $\geq$ %20'dir (43). Bazal demir seviyeleri normalin altında olanlara demir tedavisi başlanmalıdır (3-4 mg/kg/gün elementer demir). Ayrıca rHuEPO alan hastalar demir eksikliğinin gelişmesini önlemek amacıyla demir tedavisi almalıdır (43). EPO tedavisi öncesi aneminin diğer sebepleri dışlanmalı ve hipertansiyon düzeltilmelidir (9).

2.2.6.2. Darbepoetin Alfa

Darbepoetin alfa, epoetin alfa ve endojen eritropoetinle aynı reseptöre bağlanıp aktive ederek alyuvar üretimini uyaran eritropoez uyarıcı protein (Erythropoiesis-stimulating protein- ESP)' dir. Orijinal epoetin alfa molekülüne iki N ile bağılı karbonhidrat zinciri ilave edilmiş olması ve bu yolla in vivo aktivitenin başlıca belirleyicisi olan serum yarı ömrünün arttırılması sayesinde uzamış bir etki süresine sahiptir. İlk kez 1990'ların sonunda kullanılmaya başlanmıştır (19).

ESP'lere verilen eritropoetik yanıtın, ESP konsantrasyonunun eritropoezin stimüle edilmesi için gerekli olan kritik eşiğin üzerinde kaldığı sürenin uzunluğuna bağlı olduğuna işaret edilmektedir. Darbepoetin alfanın, epoetin alfaya kıyasla uzatılmış bir terminal yarı ömre sahip olması darbepoetin alfanın serum konsantrasyonunun bu eşiğin üzerinde daha uzun süre kaldığı anlamına gelmektedir. Sonuç olarak ilaç konsantrasyonlarının devam eden eritropoezin desteklenmesi açısından yeterli olan bir seviyede idame ettirilmesi için daha düşük sıklıkta doz uygulaması yapılması gerekmektedir (118).

DA, eritropoetin ile aynı etki mekanizmasına sahiptir. Aynı yüzey membran reseptörünü uyarır, aynı hücre içi olaylar zincirini tetikler ve eritropoezi stimüle eder (21,96). Ekstra 2 azot bağlı karbonhidrat zinciri in vivo olarak DA'ya metabolik denge sağlamaktadır. Yan etki profili rHuEPO ile benzerdir. Avrupa komisyonunda Haziran 2001, FDA'de Eylül 2001'de onaylanmıştır (96).

Darbepoetin alfa, epoetin alfadan yaklaşık üç kat daha uzun serum yarı ömrü olması nedeniyle daha düşük sıklıkla uygulanır. Darbepoetin alfa ilk olarak diyaliz gören ve görmeyen hastalarda KBY ile ilişkili aneminin tedavisi için haftada bir ve iki haftada bir şeklinde kullanımı için onaylanmıştır (118).

Uzamış doz aralıkları, DA ile tedavide doktor ziyaretlerini ve injeksiyon sayısını azaltması nedeniyle tedaviye uyumu artırmakta bu durum da zaman ve maddi kazanç sağlamaktadır (119). DA'nın üç yada dört haftada bir gibi seyrek dozlarla uygulandığında bile hemoglobin konsantrasyonlarını etkin şekilde idame ettirdiği, IV ve SK uygulandığında doz gereksinimlerinin benzer olduğu çalışmalarda gösterilmiştir (120). Haftada bir DA tedavisi, haftada 2-3 kez uygulanan epoetin tedavisi kadar KBH ilişkili anemi tedavisinde etkilidir (121,122) .

2.2.6.1. Doz ve Kullanım Önerileri

Çalışmalar daha öncesinde epoetin tedavisi almayan prediyaliz veya diyaliz hastalarında DA'nın başlangıç dozunu haftada bir SK veya IV 0.45 µg/kg olarak

önermektedir (114,121,122,123). SK yol periton diyalizi alan veya prediyaliz hastalarında uygundur. HD hastalarında IV yol tercih edilmektedir (21).

- Hedef hemoglobin 12 g/dl'yi geçmemelidir (114).
- Ayda 1 g/d' nin altında Hb artışı varsa doz %25 arttırılmalıdır (123).
- Ayda birden daha sık doz değişikliği yapılmamalıdır (123).
- Hb ayda 2.5g/dl'den fazla artmışsa yan etki riskini azaltmak için DA dozu %25-50 azaltılmalıdır (123).
- Hb >14 g/dl olursa, Hb konsatrasyonu <13 g/dl olana kadar tedavi kesilmelidir. %25 düşük dozla tedaviye yeniden başlanmalıdır (123).
- Tedavi başlangıcında veya doz değişikliğinde sık aralıklarla Hb ölçümü yapılmalıdır. DA dozunu uygulama sıklığını değiştirerek titre etmek mümkündür (21).

1.5 µg/kg/hafta'nın üzerinde DA alırken hedef Hb değerine ulaşamazsa DA direnci akla gelmelidir (123). DA direnci için en sık sebep mutlak veya fonksiyonel demir eksikliğidir. Enflamasyon, enfeksiyon, malignite, kronik kan kaybı, hiperparatiroidizm, alüminyum toksisitesi, vitamin eksiklikleri, hemoliz, kemik iliği disfonksiyonu, eritrosit enzim defektleri, hemoglobinopatiler diğer nedenler arasında yer almaktadır (123-125).

Açıklanamayan direnç anti-eritropoetin antikor üretimine bağlı olabilmektedir (21). DA'ya ani yanıtızsızlık gelişen ciddi anemi ve düşük retikülosit sayısının eşlik ettiği hastalarda antikor aranmalıdır (114). Etiyoloji açıklanana kadar DA kesilmelidir (126). Saf eritrosit aplazi ESA ile bildirilmiş nadir fakat ciddi bir komplikasyondur, özellikle SK uygulama ile bildirilmiştir (127). Şu anda DA'ya karşı dokümente edilmiş en az 2 antikor ilişkili saf eritrosit aplazisi bulunmaktadır (128-131).

Çalışmalarda darbepoetin alfa ve epoetin ile bildirilen yan etkiler benzer sıklık ve ciddiyettedir (122,132,133,134). DA ile en çok bildirilen yan etkiler hipertansiyon, hipotansiyon ve miyaljidir (125) (Tablo VIII).

Tedaviyle ilişkili olduğu düşünülen yan etkiler hipertansiyon ve enjeksiyon yeri ağrısıdır. Hipotansiyonun insidansı yüksek saptansa da, hipotansiyonun eritropoetik ajanlara değil , diyaliz işlemine bağlı olduğu düşünülmüştür. DA kullananların %7'sinde özellikle ilk subkutan enjeksiyon sonrası hafif ve geçici enjeksiyon yeri ağrısı bildirilmiştir (80,122,133). Hipertansiyon, genellikle antihipertansif tedaviyle kontrol altına alınabilmektedir. Her klinik vizitte kan basıncı düzenli olarak ölçülmelidir (21). Klinik çalışmalarda %40 hastada antihipertansif tedavi başlanması veya antihipertansif tedavinin yeniden düzenlenmesi gerekmiştir (126).

Tedavi sırasında nöbetler gözlenebilmektedir. Bu nedenle tedavinin ilk aylarında hastalar nörolojik bulgular açısından yakın izlenmelidir. Eritropoetik tedaviyle trombotik olay (pulmoner emboli, tromboflebit, tromboz) riski artmıştır (126). Tedaviyle ilgili olan yan etkiler tablo VIII'de toplu olarak sunulmuştur.

Tablo VIII. Darbepoetin alfa(DA) ve epoetin(EP) sonrası yan etki insidansları (insidans >%10) (125)

Yan Etkiler	DA (n=1578)	EP (n=591)
Hipertansiyon	%23	%26
Hipotansiyon	%22	%25
Miyalji	%20	%27
Başı ağrısı	%16	%18
Diyare	%15	%21
Kusma	%15	%20
Üst solunum yolu enfeksiyonu	%14	%23
Mide bulantısı	%14	%24
Dispne	%12	%18
Karın ağrısı	%12	%17
Artralji	%11	%13

DA'nın erişkin nefroloji ve onkoloji hastalarında kullanıma dair birçok çalışma bulunmasına rağmen, pediatri hastalarındaki farmakokinetiği ve klinik etkinliğine dair çok az yayın bulunmaktadır (22-25).

2.2.6.3. Anemi Tedavisinde Güncel Yaklaşımlar

Son dönemlerde , rekombinant insan eritropoetine tek polimer zincirin (polietilen glikol) eklenmesiyle sürekli eritropoez reseptör aktivatörü (CERA) adı verilen yeni bir molekül elde edilmiştir (135-137). Eklenen polimer zincirin ağırlığı yaklaşık 30 kD'dır, bu da CERA'nın moleküler ağırlığını EPO'yla kıyaslandığında 2 katına çıkarmaktadır (138).

Farmokinetik alışmalar CERA'nın intravenöz uygulama sonrası yarılanma ömrünün 70-122 saat, subkutan uygulama sonrası 102-147 saat olduğunu göstermiştir. Diğer eritropoetik ajanlara göre daha uzun yarılanma ömrü, farklı reseptör bağlanma mekanizması vardır (19). 2 haftada 1, ayda 1 gibi doz uygulama aralıkları faz II ve faz III klinik çalışmalarda test edilmiştir ve ürün Amerika Birleşik Devletleri ve Avrupa'da lisans almıştır (139,140).

EPO gen terapisi, eritropoetin benzer peptidler, HIF stabilizatörleri renal anemideki diğer güncel tedavi yaklaşımlarıdır (19).

3. GEREÇ VE YÖNTEM

Nisan 2008-Nisan 2009 tarihleri arasında İstanbul Üniversitesi İstanbul Tıp Fakültesi Çocuk Sağlığı ve Hastalıkları Anabilim Dalı, Çocuk Nefroloji Bilim Dalı tarafından takip edilen kronik böbrek yetersizliği tanılı hastaların dosyaları retrospektif olarak incelendi.

Çalışmaya nefroloji polikliniği tarafından düzenli olarak kontrolleri yapılmış, diyaliz tedavisi alan veya almayan KBY tanılı hastalar dahil edildi. Bu hastaların anemi tedavisi olarak en az altı ay süre ile rekombinant insan eritropoetini (rHuEPO) veya darbepoetin alfa (DA) kullanması ve kayıtlarının düzenli olarak tutulmuş olmasına dikkat edildi. Hastalar rekombinant insan eritropoetini tedavisi almış grup ve darbepoetin alfa tedavisi almış grup olmak üzere iki gruba ayrıldı. Her iki çalışma grubunda da hemodiyaliz veya periton diyalizi alan hastalar ile diyaliz almayan hastalar çalışma kapsamına alındı.

3.1. Çalışmaya Alınma Kriterleri

- Diyaliz tedavisi alan veya almayan KBY tanılı hastalar
- Anemi tedavisi olarak en az altı ay süre ile düzenli rekombinant insan eritropoetini veya darbepoetin alfa tedavisi kullanmış hastalar
- Klinik olarak stabil olan hastalar
- 0-18 yaş pediatrik yaş grubundaki hastalar

3.2. Çalışmadan Dışlanma Kriterleri

- Kontrolsüz hipertansiyonlu hastalar
- Kanıtlanmış kontrolsüz hiperparatiroidisi olan hastalar (Çalışma başlangıcından önceki 12 ay içinde paratiroid hormon seviyesinin >1500 pg/ml olması kontrolsüz hiperparatiroidizm olarak kabul edildi)
- Grand mal tipi epilepsi tedavisi alan hastalar
- Eritropoetik yanıtı bozabilecek ilave hematolojik, enfeksiyöz veya enflamatuvar hastalıkları olan hastalar
- ESA tedavisi başlanmasından önceki üç ay sürecinde eritrosit transfüzyonu alan hastalar
- Malignitesi olan hastalar

3.3. Yöntem

İstanbul Üniversitesi İstanbul Tıp Fakültesi Çocuk Sağlığı ve Hastalıkları Anabilim Dalı, Çocuk Nefroloji Bilim Dalı'nın KBY hastalarındaki anemi tedavi protokolü çalışma grubundaki hastalara uygulandı (**tablo IX**). Bu protokole göre çalışma gruplarının oluşturulması sırasında hasta seçiminde gruplardaki hastaların homojen dağılımına dikkat edildi. Hastaların dosyalarından hemodiyaliz alan hastaların kan örneklerinin diyaliz çıkışında, periton diyalizi alan ve diyaliz almayan hastaların kan örneklerinin ise rutin aylık kontrolleri sırasında alındığı tespit edildi. Çalışmadaki kan örnekleri ITF Çocuk Kliniği Biyokimya ve ITF Dahiliye Merkez Biyokimya laboratuvarlarında çalışılmış idi.

Hastaların tansiyon arteryel değerleri rutin aylık kontrolleri sırasında, 15 dakikalık dinlenme sonrasında, oturur pozisyonda uygun büyüklükte manşon ile sfigmomanometre kullanılarak ölçülmüştü. Hemodiyaliz hastalarındaki ölçümler ise diyaliz öncesinde yapılmıştı.

Tansiyon arteriyel ölçümlerinde elde edilen sonuçlar hastaların yaş, boy ve cinsiyete göre düzenlenmiş tansiyon persentil eğrilerine göre değerlendirilmiş, bu değerlendirme sonucunda 95. persentilin üstündeki ölçümler hipertansiyon olarak kabul edilmişti. Hemoglobin ve hematokrit düzeyleri ölçümünde hemoglobin değerleri, g/dl olarak, hematokrit değerleri ise % olarak ölçülmüştü. Anemi kriteri olarak Hb değerinin <11g/dl olması ve/veya Hct < %33 olması kabul edilmişti. Ferritin düzeyleri ise ng/ml olarak ölçülmüştü. Çalışmada Hb değerinin 11-12 g/dl , Htc değerinin % 33-36, ferritin değerinin >100 ng/ml olması hedef değerler olarak belirlenmişti. Ferritin değerinin >100 ng/ml olması için hemodiyaliz hastalarına intravenöz, diğer hastalara uygun doz ve sürede oral demir desteği verilmişti.

Rekombinant insan eritropoetin ve darbepoetin alfa tedavilerinin dozları Hb değerini 11-12 g/dl arasında tutacak şekilde ayarlanmıştı. Hastalara uygulanan rekombinant insan eritropoetin ve darbepoetin alfa protokolleri tablo IX’da sunuldu. Aylık olarak yapılan hemoglobin, hematokrit, ferritin, sistolik ve diyastolik tansiyon arteriyel değerlerinin ölçümleri dosyalardan kaydedildi. SK ilaç uygulamasına bağlı ağrı yakınması bilgileri, dosyadaki kayıtlardan ve aile sorgularından elde edildi.

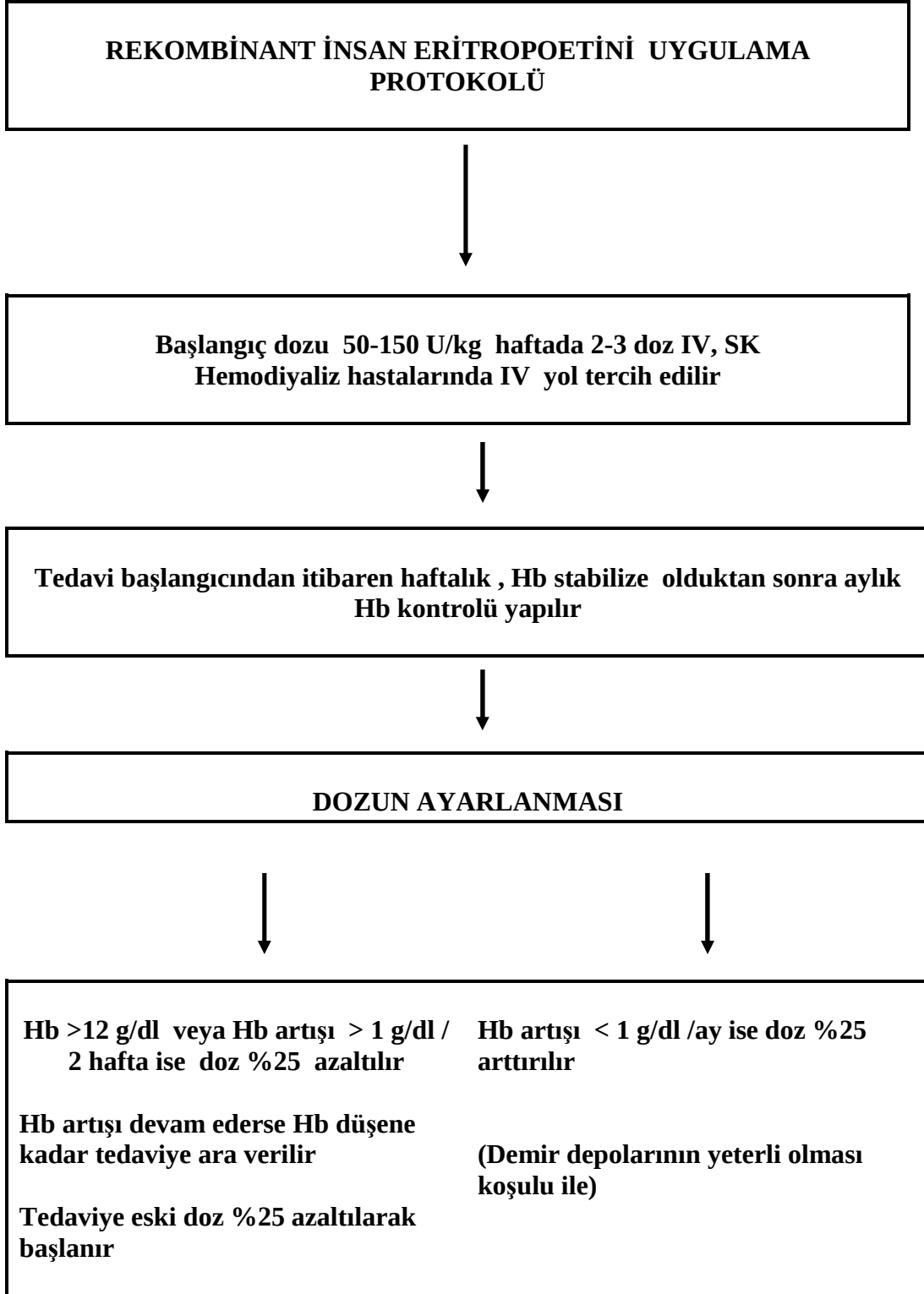
3.4. İstatistiksel Analiz

Verilerin analizinde student-t, ki-kare, fisher’s exact , ANOVA, Mann Whitney U ve multivaryans testleri kullanıldı. $p<0.05$ değeri istatistiksel olarak anlamlı kabul edildi.

Araştırma İ.Ü. İ.T.F. Etik Kurulu tarafından Nisan 2008’de onaylandı (Etik kurul dosya no 2008/ 693).

3.5. Rekombinant İnsan Eritropoetini ve Darbepoetin Alfa Uygulama Protokolleri

Tablo IX. rHuEPO ve DA tedavi uygulama protokolleri



DARBEPOETİN ALFA UYGULAMA PROTOKOLÜ



**Başlangıç dozu 0.5 µg/kg haftada bir IV veya SK
Hemodiyalizdeki hastalarda IV tercih edilir**



**Tedavi başlangıcından itibaren haftalık , Hb stabilize olduktan sonra aylık
Hb kontrolü yapılır**



DOZUN AYARLANMASI



**Hb >12 g/dl veya Hb artışı > 1 g/dl /
2hafta ise doz %25 azaltılır**

**Hb artışı devam ederse Hb düşene
kadar tedaviye ara verilir**

**Tedaviye eski doz %25 azaltılarak
başlanır**

**Hb artışı < 1g/dl /ay ise doz %25
arttırılır**

**(Demir depolarının yeterli olması
koşulu ile)**

**Doz artışı 4 haftada 1' den sık
yapılmamalıdır**

**Prediyaliz hastaları başlangıç dozundan daha düşük idame dozuna
ihtiyaç duyabilirler**

4. BULGULAR

Çalışmaya İstanbul Üniversitesi İstanbul Tıp Fakültesi Çocuk Sağlığı ve Hastalıkları Anabilim Dalı, Çocuk Nefroloji Bilim Dalı polikliniğinden takip edilen toplam 34 hasta dahil edildi. Hastaların ortalama yaşı $11,42 \pm 4,05$ (4-18) yıl idi. Hastalar rekombinant insan eritropoetini ve darbepoetin alfa tedavisi alan hastalar olarak iki gruba ayrılarak değerlendirildi. Her iki grupta hasta sayısı eşit ve 17 idi. Çalışmaya alınan hastaların 13'ü kız (%38,2), 21'i erkekti (% 61,8) (**Tablo X**). 34 hasta tanılarına göre sınıflandırıldığında 10 (%29,4) hasta vezikoüreteral reflü, 8 (%23,5) hasta nefronofitizi, 4 (%11,8) hasta fokal segmental glomerüloskleroz, 2 (%5,9) hasta metilmalonik asidemi, 2 (%5,9) hasta hemolitik üremik sendrom, 1 (%2,9) hasta posterior üretral valv, 1 (%2,9) hasta ailevi akdeniz ateşi+amiloid nefropati, 1 (%2,9) hasta membranoproliferatif glomerülonefrit, 1 (%2,9) hasta nörojen mesane, 1 (%2,9) hasta diffüz mezengial skleroz, 1 (%2,9) hasta sistinozis, 1 (%2,9) hasta renal agenezi tanılı idi. 1 (%2,9) hastada ise etiyolojik neden tespit edilememişti (**Tablo XI**).

DA grubunda diyaliz almayan hasta sayısı 5 iken 7 hasta periton diyalizi, 5 hasta hemodiyaliz tedavisi almakta idi. rHuEPO grubundaki hastalardan 2 hasta diyaliz almamakta, 4 hasta hemodiyaliz, 11 hasta periton diyalizi tedavisi almakta idi. Toplam 7 (%20,6) hasta diyaliz almıyordu, 27 hastanın 9'u (%26,5) hemodiyaliz , 18'i (%52,9) periton diyalizi almakta idi (**Tablo XII**).

Tablo X. Cinsiyete Göre Hastaların Dağılımı

GRUP		CİNSİYET		
		Kız	Erkek	Toplam
	DA	9	8	17
	rHuEPO	4	13	17
Toplam		13	21	34

Tablo XI. Hastaların Tanılarına Göre Sınıflaması

TANI*	N	%
FSGS	4	11,76
VUR	10	29,4
PUV	1	2,94
Nefronofitizi	8	23,5
FMF+ Amiloid Nefropati	1	2,94
Sistinozis	1	2,94
MPGN	1	2,94
MMA	2	5,88
Nörojen Mesane	1	2,94
Diffüz Mezengial Skleroz	1	2,94
Renal Agenezi	1	2,94
HÜS	2	5,88
Bilinmeyen	1	2,94
TOPLAM	34	100

***FSGS:** Fokal segmental glomerüloskleroz, **VUR:** Vezikoüreteral reflü, **PUV:** Posterior üretral valv, **FMF:** Ailevi akdeniz ateşi+Amiloid Nefropati, **MPGN:** Membranoproliferatif glomerülonefrit, **MMA:** Metilmalonik asidemi, **HÜS:** Hemolitik üremik sendrom

Tablo XII. Hastaların Diyaliz Durumlarına Göre Sınıflaması

	N	%
Diyaliz almayan	7	20,6
Periton diyalizi	18	52,9
Hemodiyaliz	9	26,5
TOPLAM	34	100

Verilerin dağılımına göre parametrik veriler için ‘student t testi’, ‘ki kare testi’, ‘Fisher’s exact test’, ‘tekrarlayan ölçümler varyans analizi’ testleri, nonparametrik değerler için ise ‘Mann Whitney U testi’ kullanıldı. Gruplar arası değişkenler ANOVA testi ile değerlendirildi. ($p>0.05$) olan verilerin normal dağılıma uygun olarak dağıldığı kabul edildi.

Gruplar cinsiyete göre karşılaştırıldığında aralarında istatistiksel olarak anlamlı fark saptanmadı (Fisher’s exact test $p= 0,15$).

Grupların yaş, diyaliz çeşidi, tanı ve ilaç uygulama yoluna göre karşılaştırılması sonucunda aralarında istatistiksel olarak anlamlı fark saptanmadı ($p>0.05$) (**Tablo XIII**).

Tablo XIII. Mann Whitney U Testine Göre Gruplar Arası Karşılaştırma ve p değerleri

	YAŞ	TANI	DİYALİZ	UYG.YOLU
p	0,10	0,45	0,64	0,70

4.1. HEMOGLOBİN VERİLERİNİN DEĞERLENDİRİLMESİ

Tablo XIV. Grupların Aylara Göre Hemoglobin Değerleri

	DA Ort± SD* (n=17) g/dl	rHuEPO Ort± SD (n=17) g/dl	p	t
Başlangıç Hemoglobin	9,19 ±0,68	9,56 ±0,56	0,09	1,72
1.ay Hemoglobin	9,65 ±1,09	10,28 ±0,68	0,06	1,99
2.ay Hemoglobin	10,50 ±1,66	11,12 ±0,95	0,35	1,33
3.ay Hemoglobin	10,60 ±1,68	10,76 ±1,28	0,27	0,32
4.ay Hemoglobin	10,81 ±1,32	11,33 ±0,81	0,95	1,36
5.ay Hemoglobin	10,48 ±1,22	10,49 ±1,06	0,14	0,03
6.ay Hemoglobin	10,35 ±0,85	10,67 ±0,64	0,78	1,2

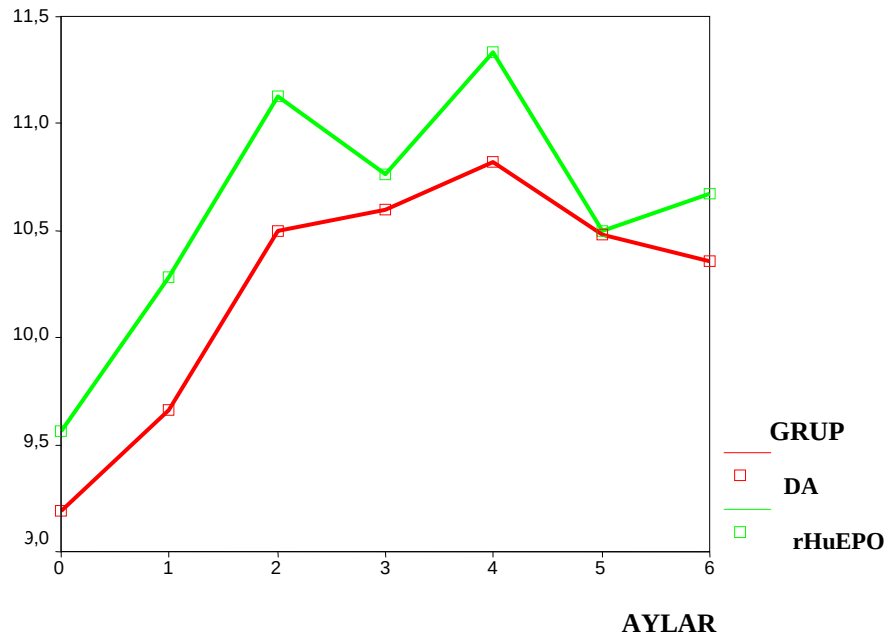
*SD: Standart sapma

Her iki grubun başlangıç hemoglobin değerleri arasında istatistiksel olarak anlamlı fark saptanmadı. Grupların altı aylık izlemi süresince bakılan hemoglobin değerleri arasındaki fark istatistiksel olarak anlamlı değildi ($p>0,05$). Grupların çalışmanın sonundaki hemoglobin değerleri arasında istatistiksel olarak anlamlı fark saptanmadı (**Tablo XIV**). Multivaryans testi ile iki grubun kendi içinde başlangıç hemoglobin değerleri ile altıncı ay hemoglobin değerleri arasında istatistiksel olarak anlamlı bir artış saptandı; her iki grubun varyans eğrileri izlem boyunca paralel idi (**Tablo XV, Şekil 1**).

Tablo XV. DA ve rHuEPO Gruplarının Başlangıç ve Altıncı Ay Hemoglobin Değerlerinin Karşılaştırılması

DA (n=17)	g/dl Ort± SD	p
Başlangıç Hemoglobin	9,19±0, 68	0,02
6.ay Hemoglobin	10,35±0,85	
rHuEPO (n=17)		
Başlangıç Hemoglobin	9,56±0,56	0,01
6.ay Hemoglobin	10,67±0,64	

Hb (g/dl)



Şekil 1. Grupların Hemoglobin Eğrileri

4.2. HEMATOKRİT VERİLERİNİN DEĞERLENDİRİLMESİ

Tablo XVI. Grupların Aylara Göre Hematokrit değerleri

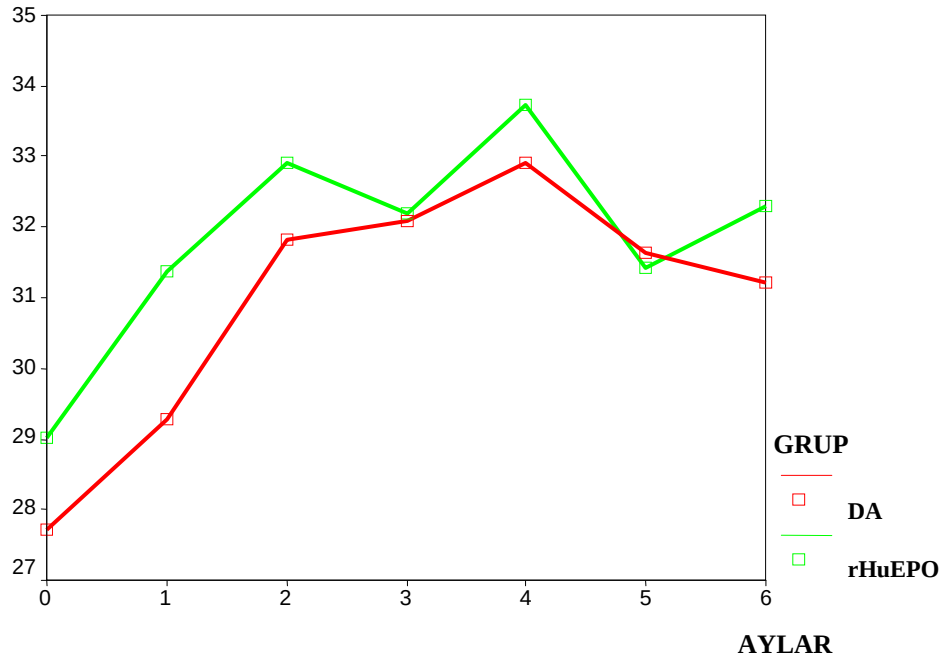
	DA Ort± SD (n=17) %	rHuEPO Ort± SD (n=17) %	p	T
Başlangıç Hematokrit	27,70 ±2,18	29,01 ±1,76	0,06	1,91
1.ay Hematokrit	29,28 ±3,14	31,36 ±2,92	0,06	1,99
2.ay Hematokrit	31,81±4,83	32,90 ±3,47	0,14	0,75
3.ay Hematokrit	32,08 ±4,78	32,19 ±3,83	0,32	0,07
4.ay Hematokrit	32,90 ±4,10	33,72 ±2,72	0,19	0,69
5.ay Hematokrit	31,64 ±3,64	31,42 ±3,45	0,21	0,18
6.ay Hematokrit	31,21 ±2,85	32,28 ±1,84	0,49	1,3

Her iki grubun başlangıç hematokrit değerleri arasında istatistiksel olarak anlamlı fark saptanmadı. Grupların altı aylık izlemi süresince bakılan hematokrit değerleri arasındaki fark istatistiksel olarak anlamlı değildi ($p>0,05$). Grupların çalışmanın sonundaki hematokrit değerleri arasında istatistiksel olarak anlamlı fark saptanmadı (**Tablo XVI**). Multivaryans testi ile iki grubun kendi içinde başlangıç hematokrit değerleri ile altıncı ay hematokrit değerleri arasında istatistiksel olarak anlamlı bir artış saptandı; iki grubun varyans eğrileri izlem boyunca paralel idi (**Tablo XVII, Şekil 2**).

Tablo XVII. DA ve rHuEPO Gruplarının Başlangıç ve Altıncı Ay Hematokrit Değerlerinin Karşılaştırılması

DA (n=17)	% Ort± SD	p
Başlangıç Hematokrit	27,70 ± 2,18	0,04
6.ay Hematokrit	31,21 ± 2,85	
rHuEPO (n=17)		
Başlangıç Hematokrit	29,01±1,76	0,03
6.ay Hematokrit	32,28 ±1,84	

Htc (%)



Şekil 2. Grupların Hematokrit Eğrileri

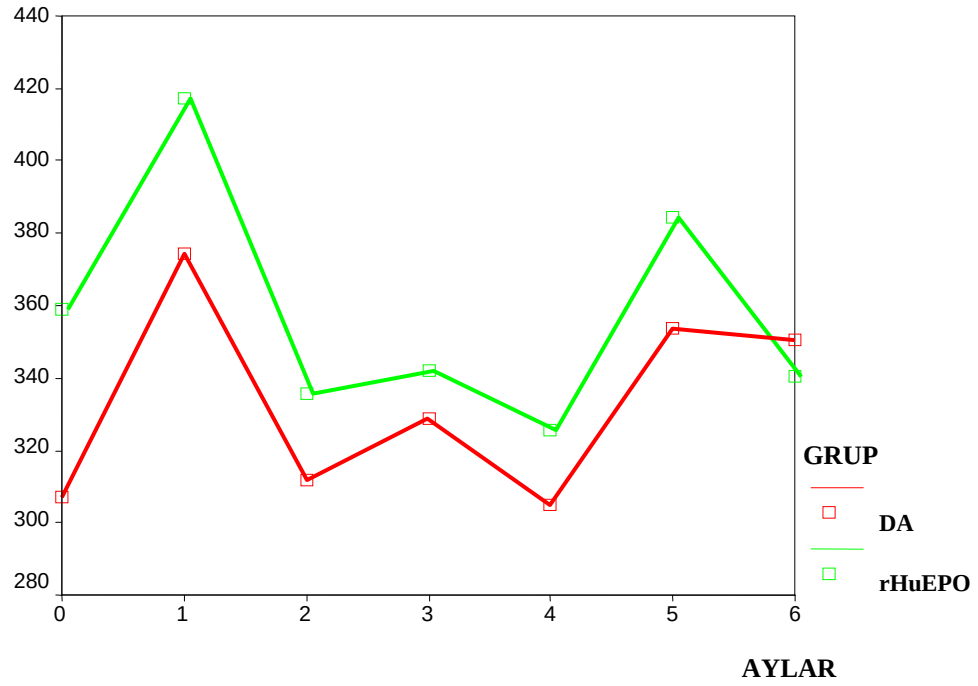
4.3. FERRİTİN VERİLERİNİN DEĞERLENDİRİLMESİ

Tablo XVIII. Ferritin Değerleri

	DA Ort± SD (n=17) ng/ml	rHuEPO Ort± SD (n=17) ng/ml	p	t
Başlangıç Ferritin	307,15 ±133,95	358,72 ±111,55	0,23	1,22
1.ay Ferritin	374,38 ±118,45	417,31 ±99,41	0,09	1,14
2.ay Ferritin	311,89 ±126,13	335,72 ±109,49	0,06	0,58
3.ay Ferritin	328,74 ±136,87	342,14 ±119,18	0,19	0,30
4.ay Ferritin	304,71 ±141,42	325,52 ±127,46	0,75	0,45
5.ay Ferritin	353,87 ±142,59	384,25 ±86,16	0,18	0,75
6.ay Ferritin	350,60 ±148,68	340,38 ±100,63	0,09	0,23

Her iki grubun başlangıç ferritin değerleri arasında istatistiksel olarak anlamlı fark saptanmadı. Grupların altı aylık izlemi süresince bakılan ferritin değerleri arasındaki fark istatistiksel olarak anlamlı değildi ($p>0,05$). Multivaryans testi ile iki grubun kendi içinde başlangıç ferritin değerleri ile altıncı ay ferritin değerleri arasındaki fark istatistiksel olarak anlamlı olmasına rağmen; iki grubun varyans eğrileri izlem boyunca paralel idi. Grupların çalışmanın sonundaki ferritin değerleri arasındaki fark istatistiksel olarak anlamlı değildi (**Tablo XVIII, Şekil 3**).

Ferritin (ng/ml)



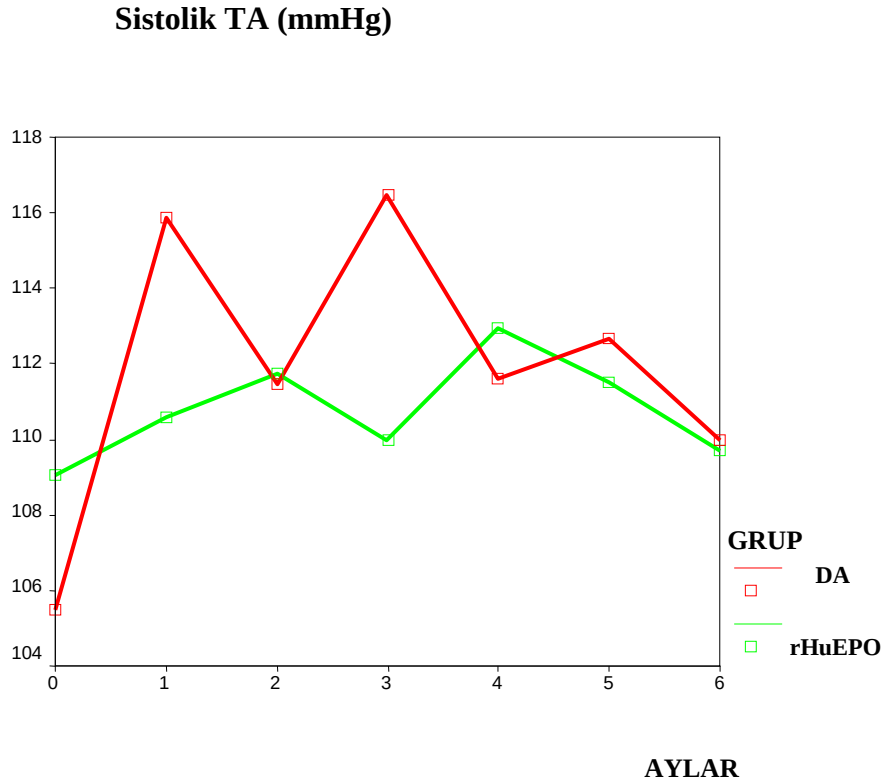
Şekil 3. Grupların Ferritin Eğrileri

4.4. SİSTOLİK TANSİYON ARTERYEL VERİLERİNİN DEĞERLENDİRİLMESİ

Tablo XIX. Sistolik Tansiyon Arteriyel Değerleri

	DA Ort± SD (n=17) mmHg	rHuEPO Ort± SD (n=17) mmHg	p	t
Başlangıç Sistolik TA	105,47 ±13,30	109,05 ±8,44	0,35	0,93
1.ay Sistolik TA	115,88 ±14,70	110,58 ±12,85	0,06	1,11
2.ay Sistolik TA	111,47 ±16,93	111,76 ±11,98	0,06	0,06
3.ay Sistolik TA	116,47 ±13,78	110,00 ±11,31	0,45	1,49
4.ay Sistolik TA	111,58 ±14,26	112,94 ±14,47	0,94	0,27
5.ay Sistolik TA	112,64 ±16,49	111,52 ±14,02	0,49	0,21
6.ay Sistolik TA	110,00 ±14,25	109,70 ±14,41	0,06	0,06

Her iki grubun başlangıç sistolik tansiyon arteryel değerleri arasında istatistiksel olarak anlamlı fark saptanmadı. Grupların altı aylık izlemi süresince bakılan sistolik tansiyon arteryel değerleri arasındaki fark istatistiksel olarak anlamlı değildi.($p>0,05$). Multivaryans testi ile iki grubun kendi içinde başlangıç sistolik tansiyon arteryel değerleri ile altıncı ay sistolik tansiyon arteryel değerleri arasındaki fark istatistiksel olarak anlamlı olmasına rağmen; iki grubun varyans eğrileri izlem boyunca paralel idi. Grupların çalışmanın sonundaki sistolik tansiyon arteryel değerleri arasındaki fark istatistiksel olarak anlamlı değildi (**Tablo XIX, Şekil 4**).



Şekil 4. Grupların Sistolik Tansiyon Arteryel Eğrileri

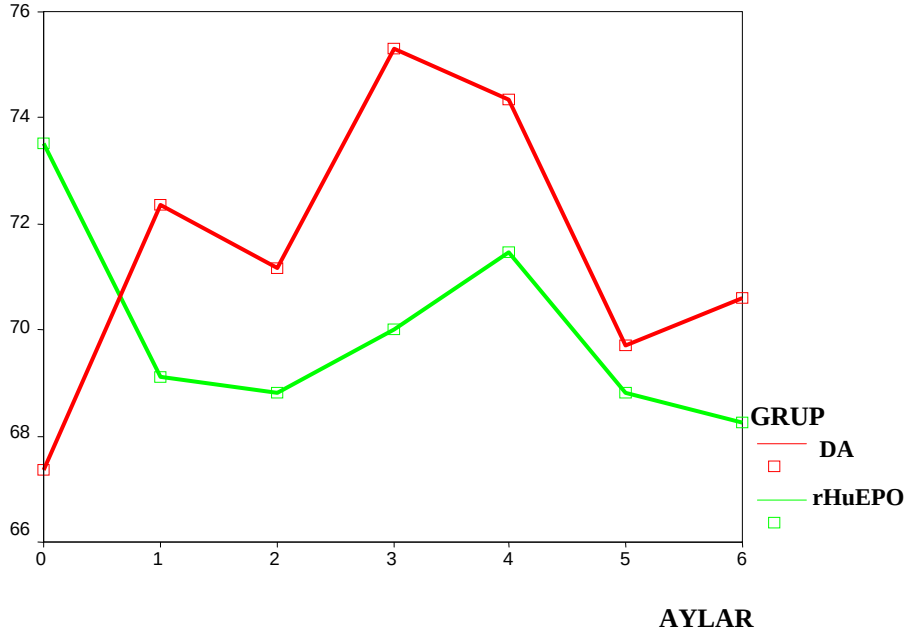
4.5. DİYASTOLİK TANSİYON ARTERYEL VERİLERİNİN DEĞERLENDİRİLMESİ

Tablo XX. Diyastolik Tansiyon Arteriyel değerleri

	DA Ort± SD (n=17) mmHg	rHuEPO Ort± SD (n=17) mmHg	p	t
Başlangıç Diyastolik TA	67,35±11,74	73,52±12,08	0,14	1,51
1.ay Diyastolik TA	72,35±8,85	69,11±9,87	0,23	1,00
2.ay Diyastolik TA	71,17±13,17	68,82±12,56	0,26	0,53
3.ay Diyastolik TA	75,29±12,55	70,00±11,85	0,56	1,26
4.ay Diyastolik TA	74,35±10,90	71,47±13,43	0,76	0,68
5.ay Diyastolik TA	69,70±10,96	68,82±11,79	0,65	0,22
6.ay Diyastolik TA	70,58±11,30	68,23±13,45	0,23	0,55

Her iki grubun başlangıç diyastolik tansiyon arteriyel değerleri arasında istatistiksel olarak anlamlı fark saptanmadı. Grupların altı aylık izlemi süresince bakılan diyastolik tansiyon arteriyel değerleri arasındaki fark istatistiksel olarak anlamlı değildi ($p>0,05$). Multivaryans testi ile iki grubun kendi içinde başlangıç diyastolik tansiyon arteriyel değerleri ile altıncı ay diyastolik tansiyon arteriyel değerleri arasındaki fark istatistiksel olarak anlamlı olmasına rağmen; iki grubun varyans eğrileri izlem boyunca paralel idi. Grupların çalışmanın sonundaki diyastolik tansiyon arteriyel değerleri arasındaki fark istatistiksel olarak anlamlı değildi (**Tablo XX, Şekil 5**).

Diyastolik TA (mmHg)



Şekil 5. Grupların Diyastolik Tansiyon Arteriyel Eğrileri

4.6. DİYALİZ TEDAVİSİNE GÖRE ÇALIŞMA GRUPLARININ DEĞERLENDİRİLMESİ

İki grup diyaliz tedavisi durumlarına göre değerlendirildiğinde; darbepoetin alfa grubunda diyaliz tedavisi alan ve almayan hastaların altıncı aydaki Hb değerleri arasında istatistiksel olarak anlamlı fark saptanmadı (**p=0,84**). Rekombinant insan eritropoetini grubunda diyaliz tedavisi alan ve almayan hastaların altıncı aydaki Hb değerleri arasında istatistiksel olarak anlamlı fark saptanmadı (**p=0,93**) (Tablo XXI).

Tablo XXI. Grupların Diyaliz Tedavisi Durumuna Göre Değerlendirilmesi

DA (n=17)	Diyaliz Alan	Diyaliz Almayan	p
6.ay Hemoglobin (g/dl)	10,24±0,89	10,64±0,78	0,84
rHuEPO (n=17)			
6.ay Hemoglobin (g/dl)	10,57±0,62	11,4±0,14	0,93

4.7. İLAÇ UYGULAMA YÖNTEMLERİNE GÖRE GRUPLARIN DEĞERLENDİRİLMESİ

Gruplar ilaç uygulama yöntemlerine göre değerlendirildiğinde, darbepoetin alfa grubunda IV ve SK ilaç uygulaması yapılan hastaların altıncı aydaki Hb değerleri arasında istatistiksel olarak anlamlı fark saptanmadı (**p=0,99**). Rekombinant insan eritropoetini grubunda IV ve SK ilaç uygulaması yapılan hastaların altıncı aydaki Hb değerleri arasında da istatistiksel olarak anlamlı fark saptanmadı (**p=0,98**) (**Tablo XXII**). İlaç uygulama yöntemlerine göre grupların karşılaştırılması sonucunda iki grup arasında altıncı aydaki hemoglobin değerleri arasında istatistiksel olarak anlamlı fark saptanmadı (**p=0,07**).

Tablo XXII. Grupların İlaç Uygulama Yöntemlerine Göre Değerlendirilmesi

DA (n=17)	Intravenöz	Subkutan	p
6.ay Hemoglobin (g/dl)	9,70±1,91	10,65±0,80	0,99
rHuEPO (n=17)			
6.ay Hemoglobin (g/dl)	10,45±1,04	10,83±1,34	0,98

4.8. İLAÇ YAN ETKİLERİNE GÖRE GRUPLARIN DEĞERLENDİRİLMESİ

Gruplar ilaç yan etkileri açısından değerlendirildiğinde, DA grubunda 1 hastada yüksek sistolik tansiyon arteryel (145mm/Hg) saptandı. Bu hastanın izleminde tansiyonunun yüksek devam etmemesi nedeniyle ilaç tedavisi başlanmadı. Çalışmada kaynaklarda bildirilen diğer yan etkiler gözlenmedi (**Tablo XXIII**).

Tablo XXIII. Grupların İlaç Yan Etki Değerlendirmesi

Yan Etkiler	DA (n=17)	rHuEPO (n=17)
Hipertansiyon	%5,8	Görülmedi
Hipotansiyon	Görülmedi	Görülmedi
Miyalji	Görülmedi	Görülmedi
Başağrısı	Görülmedi	Görülmedi
Diyare	Görülmedi	Görülmedi
Kusma	Görülmedi	Görülmedi
Üst solunum yolu enfeksiyonu	Görülmedi	Görülmedi
Mide bulantısı	Görülmedi	Görülmedi

4.9. SUBKUTAN UYGULAMADA AĞRI DEĞERLENDİRİLMESİ

Her iki gruptaki hastalarda subkutan uygulamada ağrının değerlendirilmesi sonucunda DA alan hastalarda ağrılı uygulamanın sayısal olarak daha fazla gözükmesine karşın rHuEPO grubu ile arasındaki fark istatistiksel olarak anlamlı bulunmadı (Fisher's exact test $p=0,11$) (**Tablo XXIV**).

Tablo XXIV. Subkutan Uygulamada Ağrı Değerlendirmesi

GRUP			
SK Uygulama	DA	rHuEPO	Toplam
Ağrı (+)	8	4	12
Ağrı (-)	4	9	13
Toplam	12	13	25

5. TARTIşMA

Anemi, kronik böbrek hastalarında sık rastlanan yaşam kalitesinde azalma, morbidite, hastaneye yatış ve mortalite riskinde artışla karakterize önemli bir sağlık sorunudur (141). Hemoglobın düzeyleri KBH'nın erken evrelerinde düşmeye başlar ve böbrekteki fonksiyon bozukluğu ilerledikçe daha düşük düzeylere iner. Glomerüler filtrasyon hızında her 10 ml/dk/1.73 m²'lik düşüş, hematokritte % 3 azalmaya neden olur (142). KBY'li çocuklarda GFH 35 ml/dk/1.73 m²'nin altına indiğinde böbreğin eritropoetin üretim yetersizliğine bağlı olarak anemi görülür (44,45).

Renal anemi, günümüzde eritropoez uyaran proteinlerle başarılı ve güvenilir bir şekilde tedavi edilebilmesine rağmen genellikle anemi konusunda yapılan tedavi uygulamaları yetersizdir.USRDS (Amerika Birleşik Devletleri Renal Veri Sistemi)'nin 2004 yılı veri raporuna göre hastaların yalnızca %33'ü diyalize başlamadan önce eritropoetik tedavi almaktadır (7). Diyalize başlandığında ortalama Hb düzeyi 10 g/dl'dir. Prediyaliz döneminde ESP tedavisi alanlar, almayanlara göre ortalama 0.4-0.5 g/dl daha yüksek hemoglobın düzeylerine sahiptir. Bu bulgular KBH'nın erken evrelerinde yeterli hemoglobın düzeylerinin sağlanmasına gerekli önemin verilmediğini göstermektedir (118). Başka bir çalışmada diyalize başlandıktan sonra bile KBY hastalarının 1/3'ünden fazlasının anemik olduğu belirtilmiştir (74,143). Kronik böbrek hastalarında daha yüksek hemoglobın düzeyleri yaşam kalitesinde artışla doğru orantılı olduğundan, aneminin erken dönemde saptanarak tedavi edilmesi önem taşımaktadır (118). Bu amaçla rHuEPO, uzun süredir renal anemi tedavisinde kullanılmakta ve rHuEPO tedavisi ile ilgili çok sayıda yayın bulunmaktadır. Güncel kaynaklarda darbepoetin alfa ile ilgili pediatrik yaş grubunda sınırlı sayıda çalışma vardır.

Bu nedenle çalışmamızda KBY'li pediatrik hastalarda anemi tedavisinde rekombinant insan eritropoetini ile darbepoetin alfa tedavisinin klinik etkinliklerinin araştırılması ve karşılaştırılması amaçlanmıştır.

Çalışmaya darbepoetin alfa tedavisi alan 17, rekombinant insan eritropoetini tedavisi alan 17 olmak üzere toplam 34 hasta alındı. Hastaların başlangıç hemoglobin değerleri DA grubunda ortalama 9.19 ± 0.68 g/dl, rHuEPO grubunda ortalama 9.56 ± 0.56 g/dl olarak bulundu. Başlangıç Hb değerleri arasında iki grup arasında anlamlı fark yoktu. Grupların altı aylık izlemi süresince ve 6. ay sonunda hemoglobin değerleri arasında anlamlı fark bulunmadı. Her iki tedavi grubunda da 6.ayın sonunda hemoglobin değerlerinde anlamlı bir artış saptandı. Bu sonuçlarla gerek rHuEPO, gerekse DA'nın çocuklarda KBH'daki aneminin tedavisinde etkin olduğu saptandı.

De Palo ve ark. (144) hemodiyaliz tedavisi alan ortalama yaşları 11.5 ± 3 yıl olan yedi çocukta intravenöz darbepoetin alfa tedavisinin etkinliğini değerlendirdikleri çalışmada DA'nın $0.25-0.75$ µg/kg/hafta dozuyla kullanıldığında renal anemiye kontrol altına aldığını bildirmiş ve optimal dozun bireyselleştirilmesi gerektiğini vurgulamışlardır.

Durkan ve ark. (145) 8 kg'nun altındaki 6 süt çocuğunda yaptıkları çalışmada DA'nın süt çocuklarında başarıyla kullanılabileceğini, 0.5 µg/kg/hafta başlangıç dozunun uygun olduğunu göstermişlerdir.

Geary ve ark. (146) 1-17 yaş grubunda 33 pediatrik hastayla yaptıkları çalışmada DA'nın 0.5 µg/kg/hafta dozunun pediatrik KBY hastalarında anemi tedavisinde etkili olduğunu belirtmişlerdir

Andre ve ark. (147) 11-18 yaş grubunda 39 pediatrik KBY hastasında (diyaliz alan veya almayan) yaptıkları çalışmada 26 (%66.7) hastanın hedef $Hb > 11$ g/dl değerine ulaştığını ve DA'nın pediatrik yaş grubunda etkili olduğunu bildirmiştir.

Suranyi ve ark.'nın (148) erişkin 76 KBY hastasında yaptığı çok merkezli çalışmada, DA 0.75 µg/kg başlangıç dozuyla 2 haftada bir subkutan uygulanmış, doz hedef hemoglobin değerini $11-13$ g/dl tutmak için titre edilmiştir.

Çalışmadaki başlangıç ortalama Hb değeri 9.9 ± 0.1 g/dl olarak saptanmış çalışmanın sonunda 24 haftalık tedaviyi tamamlayan 61 hastanın % 97'sinin hedef hemoglobin aralığına ulaştığı bildirilmiştir. Çalışmamızda altıncı ayda DA grubunda 7 (%41), rHuEPO grubunda ise 8 hastada (%47) Hb ≥ 11 g/dl düzeylerine ulaşılmıştır.

Tüm araştırmacıların sonuçları da bizim çalışmamızda olduğu gibi renal anemi tedavisinde DA'nın etkin ve kullanılabilir olduğunu göstermiştir (144-148).

Çalışmamızda anemi tedavisi için uygulanan ESA'ların altı ay boyunca etkin olarak Hb değerlerini yükselttiği, iki ilacın hemoglobin değerini yükseltme etkinliklerinin benzer olduğu, altıncı aydaki hemoglobinin hedef değerlere gelme yüzdesinin kaynaklara göre düşük bulunmasının çalışma grubunun vaka sayısı, farklı doz ve doz uygulama aralıkları ile ilişkili olabileceği sonucuna vardık.

Çalışmamızda her iki grubun hematokrit değerleri, hemoglobin değerlerine paralel bulundu.

Çalışmamızda DA ve rHuEPO gruplarında diyaliz tedavisi alan ve almayan hastaların altıncı aydaki Hb değerleri arasında fark saptanmadı. Geary ve ark. (146) 33 pediatrik KBY hastasında (15 prediyaliz, 9 HD, 9 PD) yaptıkları çalışmada DA tedavisiyle, Hb değerlerinde anlamlı bir artış saptamış ancak prediyaliz ve diyaliz grupları arasında fark saptamamıştır.

Warady ve ark.'nın (149) 124 pediatrik KBY hastasında yaptığı çalışmada ise (42 rHuEPO, 82 DA) diyaliz alan ve almayan hastaların Hb değerleri arasında anlamlı fark saptamamıştır. Çalışmamızda; bu çalışmalarda olduğu gibi hastaların diyaliz durumundan bağımsız olarak rHuEPO ve DA tedavisinin Hb değerlerini etkin olarak yükselttiği sonucuna vardık.

KBY'de aneminin ikinci en sık nedeni demir eksikliğidir. KDOQI, KBY hastalarında serum ferritin değerinin 100 ng/ml'nin üzerinde tutulmasını önermektedir (52). Çalışmamızdaki hastalar çalışma başlangıcında ve aylık olarak demir depolarının yeterliliği açısından değerlendirildi. Hastaların başlangıç ortalama serum ferritin düzeyi DA grubunda $307,15 \pm 133,9$ ng/ml, rHuEPO grubunda $358,7 \pm 111,5$ ng/ml idi. Her iki grubun başlangıç ferritin değerleri arasında istatistiksel olarak anlamlı fark yoktu. Grupların altı aylık izlemi süresince ve çalışma sonunda ferritin değerleri arasında anlamlı bir fark görülmedi.

Serum ferritin düzeyleri 24 haftalık tedavi periyodunda her iki grupta da tüm ölçümlerde 100 ng/ml'nin üzerindeydi. Bu bulgularla her iki çalışma grubunda gerekli demir desteğinin uygun şekilde yapıldığı ve ferritin düzeylerinin benzer olduğu görüldü. Hemogloblin değerlerinde altıncı ayın sonunda elde edilen artışın hastanın demir ve ferritin düzeylerinden bağımsız olarak sağlandığı sonucuna varıldı.

De Palo ve ark.'nın (144) hemodiyaliz alan yedi çocukta intravenöz darbepoetin alfa tedavisinin etkinliğini değerlendirdikleri çalışmada, ortalama serum ferritin değeri 220 ± 105 ng/ml, Theodoridis ve ark.'nın (150) DA tedavisi alan 11 erişkin periton diyalizi hastasında yaptıkları çalışmada ise 621 ± 234 ng/ml idi. De Palo (144) ve Theodoridis' in (150) çalışmalarında bizim çalışmamızla uyumlu olarak ortalama ferritin değerlerinin 100 ng/ml'nin üzerinde olduğu görüldü. Bu sonuçlarla hastalara yeterli demir desteği verildiğini düşünüldü.

Prospektif ve retrospektif çalışmalarda KBY'li hastalarda anemiyle, sol ventrikül hipertrofisi gelişimi dahil olmak üzere kardiyovasküler komplikasyonlar arasında ilişki saptanmıştır (151,152). Amerikan Kalp Birliği anemiyi, KBY'li hastalar için kardiyovasküler risk faktörü olarak kabul etmektedir (153). ESA'larla yapılan anemi tedavisi KBY'li hastalarda sol ventrikül hipertrofisinde gerileme, mortalite ve hastaneye yatışta azalma, sağlıkla ilişkili yaşam kalitesinde iyileşme sağlamaktadır (13,154,155,156). Bir retrospektif çalışma ile randomize kontrollü başka bir çalışmada veriler anemi tedavisinin KBH'nın ilerlemesini yavaşlattığını ve renal replasman tedavisine başlanmasını geciktirdiğini göstermektedir (76, 157).

KBY'li hastalarda yaşam kalitesini iyileştirse de ESA kullanımı ile ilişkili hipertansiyon tedavinin major yan etkisidir. Klinik çalışmalarda %40 hastada antihipertansif tedavi başlanması veya tedavinin düzenlenmesi gerekmiştir (126). Çalışmalarda ESA tedavisi ile ilişkili hipertansiyonun tedavinin ilk 90 gününde ortaya çıktığı, HD hastalarında ve hematokrit değerlerinde hızlı yükseliş gözlenen hastalarda daha sık olduğu belirtilmiştir. Ayrıca hastalarda nadir olarak hipertansif ensefalopati ve nöbetler bildirilmiştir. Bu nedenle tedavi sırasında kan basıncının yakın izlenmesi önerilmektedir (158).

Çalışmamızın başlangıcında DA grubunda ortalama sistolik tansiyon arteriyel değeri $105,47 \pm 13,30$ mmHg, rHuEPO grubunda $109,05 \pm 8,44$ mmHg, çalışmanın sonunda ise DA grubunda $110,00 \pm 14,25$ mmHg, rHuEPO grubunda $109,70 \pm 14,41$ mmHg olarak bulundu. Çalışmanın başlangıcında DA grubunda ortalama diyastolik tansiyon arteriyel değeri $67,35 \pm 11,74$ mmHg, rHuEPO grubunda $73,52 \pm 12,08$ mmHg, ve çalışmanın sonunda DA grubunda $70,58 \pm 11,30$ mmHg, rHuEPO grubunda $68,23 \pm 13,45$ mmHg idi. Her iki grubun başlangıç sistolik ve diyastolik tansiyon arteriyel değerleri arasında anlamlı fark saptanmadı.

Grupların altı aylık izlemi süresince bakılan sistolik ve diyastolik tansiyon arteriyel değerleri ile çalışmanın sonundaki sistolik ve diyastolik tansiyon arteriyel değerleri arasındaki fark anlamlı değildi ($p > 0,05$). Çalışmanın başlangıç, izlem sırasında ve 6. ayda ölçülen tüm ortalama sistolik ve diyastolik tansiyon arteriyel değerleri yaş ve cinse göre persentil eğrilerinde 95. persentil değerlerinin altında bulundu. Sonuç olarak bu çalışma ile her iki ilaçla tedavi sırasındaki sistolik-diyastolik tansiyon arteriyel değerlerinin ve ilaçların tansiyon üzerindeki etkilerinin benzer olduğunu söyleyebiliriz. Çalışma sırasında DA grubunda 1 hastada kısa süreli yüksek sistolik tansiyon arteriyel (145mm/Hg) saptandı. Bu hastanın izleminde tansiyonunun yüksek devam etmemesi nedeniyle ilaç tedavisi başlanmadı. Çalışmamızın sonucu olarak gerek rHuEPO, gerekse DA'nın hasta grubumuzda hipertansiyona yol açmadığı düşünüldü.

Çalışmamızda kaynaklardakilere benzer şekilde rHuEPO, 50-150 U/kg haftada 2-3 kez IV/SK , DA ise 0.5 µg/kg haftada bir IV/SK olarak uygulandı. Hemodiyaliz hastalarında intravenöz yol tercih edildi. Gruplar ilaç uygulama yollarına göre karşılaştırıldığında darbepoetin alfa grubunda (p=0,99) ve rekombinant insan eritropoetini grubunda (p=0,98) altıncı ay hemoglobin değerleri farklı değildi. İlaç uygulama yollarına göre grupların karşılaştırılması sonucunda iki grup arasında altıncı aydaki hemoglobin değerleri arasında da anlamlı fark saptanmadı .

Bu veriler ile subkutan veya intravenöz uygulama yöntemlerinin ilaçlar aynı veya farklı olduğunda hemoglobin değerlerinde anlamlı bir farklılık yaratmadığı sonucuna ulaştık. Bu sonucumuz SK uygulama yolunun IV yolla karşılaştırıldığında daha üstün olduğunu gösteren ve SK yolun IV yola göre doz etkinliğini arttırdığını bildiren kaynaklarla uyumlu değildi (150,159).

Darbepoetin alfa, ilk olarak haftada bir ve iki haftada bir şeklinde kullanım için onay almıştır (118). Sonraki çalışmalarda DA'nın üç ya da dört haftada bir gibi seyrek dozlarla uygulandığında bile hemoglobin konsantrasyonlarını etkin şekilde idame ettirdiği, IV ve SK uygulandığında doz gereksinimlerinin benzer olduğu gösterilmiştir (118, 120).

Hertel ve ark. (160) haftada bir rHuEPO tedavisinden 2 haftada bir DA tedavisine geçilen hastalarda DA'nın hedef Hb düzeylerini haftada bir epoetin alfa uygulamasına benzer şekilde koruduğunu bildirmişlerdir.

Disney ve ark. (161) ayda iki doz DA tedavisi alırken, dozun iki katına arttırılarak ayda tek doz DA uygulamasına geçildiğinde de hastalarda etkin bir tedavi sağlanabileceğini bildirmişlerdir.

Locatelli ve ark. (150) da benzer şekilde, DA'nın diyaliz hastalarında haftada bir ve 2 haftada bir uygulanmasının Hb düzeylerini etkili ve güvenilir biçimde koruyabileceği sonucuna varmışlardır. Bu araştırmacılar, önceki çalışmaya benzer

şekilde, IV ve SK doz gereksinimleri arasında herhangi bir fark tespit etmemiştir. Biz de çalışmamızda DA'yı 0.5 µg/kg haftada bir dozunda kullandık ve etkin bir sonuç elde ettik.

Son çalışmalarda rHuEPO'nun daha düşük sıklık içeren doz uygulama rejimlerinin klinik etkinliği değerlendirilmiş ve bu çalışmalar haftada bir defa epoetin alfa uygulamasını desteklemiştir. Epoetin alfanın haftada birden daha fazla genişletilmiş aralıklarla kullanılmasının değerlendirildiği prospektif bir çalışmada tedavi aralıkları genişledikçe hemoglobin stabilitesinin azaldığı belirtilmiştir (162).

Warady ve ark.'nın (149) 82 pediatrik KBY hastası ile yaptıkları çalışmada; DA tedavisi hastaların %80'ine haftada bir, geri kalanına iki haftada bir verilmiş ve her iki uygulamada da hedef Hb değerlerine ulaşılmıştır. Bu sonuç ile pediatrik KBY hastalarında DA'nın haftada birden fazla genişletilmiş doz aralıklarıyla kullanılmasının değerlendirildiği daha fazla çalışmaya gereksinim olduğu düşünüldü.

Kaynaklarda DA ile olan çalışmalardaki yan etki ciddiyeti ve sıklığı rHuEPO tedavisi ve KBH popülasyonunda beklenen yan etkilerle benzerdir (132-134). DA kullanımıyla ilgili olarak en sık bildirilen yan etkiler hipertansiyon, enfeksiyon, hipotansiyon, miyalji, baş ağrısı ve diyaredir (163). Suranyi ve ark. 'nın (148) çalışmasında hastaların % 85'i en az bir yan etki yaşamış ve hastaların % 19'unda hipertansiyon, % 12'sinde böbrek yetmezliği ve % 9'unda periferik ödem meydana gelmiştir. Hastaların % 8'e varan bölümünde diyare, üst solunum yolu enfeksiyonu ya da idrar yolu enfeksiyonu ve bitkinlik gibi çeşitli yan etkiler meydana gelmiştir. Hastaların yalnızca birkaçı enjeksiyon yerinde batma hissinin yakınmıştır. Görülen bu istenmeyen etkilerden yalnızca hipertansiyon ve enjeksiyon yerinde batma hissinin tedaviyle ilişkili olduğu kabul edilmiştir.

De Palo ve ark.'ları (144) tarafından DA ile tedavi edilen 7 çocuğun ikisinde Hb değerleri 13g/dl'nin üzerinde olduğunda hipertansiyon gözlenmiştir. Geary ve ark.'nın (146) gözlemlediği tek yan etki enjeksiyon yerinde ağrıdır. Andre ve ark. (147) 39 pediatrik KBY hastasında yaptıkları çalışmalarında 1 hastada vasküler giriş yeri trombozu, diğer bir hastada karın ağrısı saptadıklarını bildirmişler ve bu nedenle hastaları çalışmadan çıkarmışlardır.

Çalışmamızda DA grubunda 1 hastada kısa süreli yüksek sistolik tansiyon arteriyel (145mm/Hg) saptandı, izleminde tansiyonunun yüksek devam etmemesi nedeniyle ilaç tedavisi başlanmadı. Çalışmamızda kaynaklara göre hipertansiyonun nadir gözlenmesi vaka sayımızın sınırlı sayıda olmasından kaynaklanmış olabilir.

Çalışmamızda subkutan uygulamada DA grubunda 8 (%66,6), rHuEPO grubunda 4 (%30,7) hastada enjeksiyon yerinde ağrı gözlenmiştir. DA alan hastalarda ağrılı uygulamanın sayısal olarak daha fazla görülmesine karşın rHuEPO grubu ile arasındaki fark istatistiksel olarak anlamlı bulunmadı ($p=0,11$). Schmitt ve ark. (164) 13 pediatrik KBY hastasında yaptığı çalışmada subkutan uygulamada DA'nın epoetin betaya göre daha ağrılı olduğunu belirtmişlerdir. Kaynaklarda DA'nın SK uygulamasının rHuEPO'ya göre daha ağrılı ve ağrının yanıcı karakterde olduğu bildirilmiştir. Çalışmamızda ağrı duyusunun subjektif olması, değerlendirilmesinde bireysel farklılıkların bulunması, grubumuzun çocuk olması ve vaka sayımızın sınırlılığı nedeniyle subkutan uygulamadaki ağrı yakınması sonucu için kesin yargıya varamıyoruz.

DA ile tedavide uzamış doz aralıkları doktor ziyaretlerini ve enjeksiyon sayısını azaltması nedeniyle tedaviye uyumu artırmakta bu durum da zaman kazandırmakta ve daha ekonomik olmaktadır (119). De Palo ve ark.'ı (144) maliyet analizine dikkat edilmesi gerektiğini, terapötik dozların azaltılmasının 6 ay sonunda maliyeti % 60 azalttığını ifade etmişlerdir.

Sonuç olarak, KBY'li hastalarda anemi tedavisinde DA'nın ve rHuEPO'nun etkinliği ve istenmeyen etki profili benzer özelliktedir. Bu çalışmanın sonuçları uygulama yolundan ve hastanın diyaliz modalitesinden bağımsız olarak prediyaliz ve diyaliz dönemindeki çocuk hastalarda renal anemi tedavisinde darbepoetin alfanın haftada bir kez 0.5 µg/kg dozda (IV,SK) uygulanması ile iyi bir klinik etkinlik sağladığı, ciddi bir yan etkisinin de bulunmadığını göstermiştir. Çocuk hastalarda haftada 2-3 kez uygulanması gereken rHuEPO'ya iyi bir alternatif olabileceği düşünülmüştür.

6. SONUÇ VE ÖNERİLER

Çalışmamızın sonucunda;

- rHuEPO ve DA gruplarının başlangıç, altı aylık izlem süresince ve 6. ay sonundaki hemoglobin, hematokrit, ferritin, sistolik-diyastolik tansiyon arteriyel değerleri arasında anlamlı fark saptanmadı.
- Her iki tedavi grubunda 6.ayın sonunda hemoglobin ve hematokrit değerlerinde anlamlı bir artış saptandı.
- Serum ferritin düzeyleri her iki grupta çalışma süresince tüm ölçümlerde 100 ng/ml'nin üstündeydi. Bu bulgularla her iki çalışma grubunda gerekli demir desteğinin uygun şekilde yapıldığı ve ferritin düzeylerinin benzer cevaplı olduğu düşünüldü.
- Diyaliz tedavisi durumlarına göre değerlendirildiğinde; darbepoetin alfa grubunda diyaliz tedavisi alan ve almayan hastaların altıncı aydaki Hb değerleri arasında istatistiksel olarak anlamlı fark saptanmadı. Rekombinant insan eritropoetini grubunda da diyaliz tedavisi alan ve almayan hastaların altıncı aydaki Hb değerleri arasında istatistiksel olarak anlamlı fark saptanmadı.
- İlaç uygulama yöntemlerine göre darbepoetin alfa grubunda ve rekombinant insan eritropoetini grubunda IV ve SK ilaç uygulaması yapılan hastaların altıncı aydaki Hb değerleri arasında istatistiksel olarak anlamlı fark saptanmadı.
- Her iki gruptaki hastalarda subkutan uygulamada ağrının değerlendirilmesi sonucunda DA alan hastalarda ağrılı uygulamanın sayısal olarak daha fazla gözükmesine karşın rHuEPO grubu ile arasındaki fark istatistiksel olarak anlamlı bulunmadı.

- İlaçlar yan etkileri açısından değerlendirildiğinde, DA grubunda 1 hastada kısa süreli yüksek sistolik tansiyon arteryel saptandı. Bu hastanın izleminde tansiyonunun yüksek devam etmemesi nedeniyle ilaç tedavisi başlanmadı. Çalışmada kaynaklarda bildirilen diğer yan etkiler gözlenmedi.

Bu sonuçlar ile ;

KBY'li hastalarda anemi tedavisinde DA ve rHuEPO'nun etkinliği ve istenmeyen etki profilinin benzer özellikte olduğu, ilaçların uygulama yolundan ve hastaların diyaliz modalitesinden bağımsız olarak prediyaliz ve diyaliz dönemindeki çocuk hastalarda renal anemi tedavisinde darbepoetin alfanın haftada bir kez 0.5 µg/kg dozda (IV,SK) uygulandığında iyi bir klinik etkinlik sağladığı ve yan etkisinin bulunmadığı sonucuna varıldı. Çocuk hastalarda haftada 2-3 kez uygulanması gereken rHuEPO'ya göre DA'nın KBY hastalarındaki anemi tedavisinde iyi bir alternatif olabileceği düşünülmüştür.

7. KAYNAKLAR

1. Lysaght M.J. (2002): Maintenance dialysis population dynamics: current trends and long-term implications, *J Am Soc Nephrol*, 13, 37-40.
2. Warady B.A., Chadha V. (2007): Chronic kidney disease in children: the global perspective, *Pediatr Nephrol*, 22, 1999-2009.
3. Kohaut E.C. (2006): Chronic renal failure. In: McMillan JA, Feigin RD, DeAngelis CD, Jones MD (eds): Oski's Pediatrics Principle and Practice, 4th ed. Philadelphia, Lippincott Williams & Wilkins, pp. 1841-1842.
4. McDonald S.P, Craig J.C. (2004): Long-term survival of children with end-stage renal disease, *N Engl J Med*, 350, 2654-2662.
5. Mitsnefes M.M. (2002): Pediatric end-stage renal disease: Heart as a target. *J Pediatr*, 141, 162-4.
6. The USRDS 1998 Annual Report. Causes of death, *Am J Kidney Dis*, 32, 81-8.
7. U.S. renal data system, USRD (2004) Annual data report: Atlas of end-stage Renal Disease in the United States, National Institutes of Health, National Institute of Diabetes and Digestive and Kidney Diseases, Bethesda.
8. Koshy S.M., Geary D.F. (2008): Anemia in children with chronic kidney disease, *Pediatr Nephrol*, 23, 209-19.
9. Berns J.S. (2007): Erythropoietin for the anemia of chronic kidney disease in hemodialysis patients, *UpTo Date 2007*, Available at: www.uptodate.com, accessed December 25.

10. Scharer K., Klare B., Dressel P., Gretz N. (1993): Treatment of renal anemia by subcutaneous erythropoietin in children with preterminal chronic renal failure, *Acta Paediatr*, 82, 953-958.
11. Kuriyama S., Tomonari H., Yoshida H., Hashimoto T., Kawaguchi Y., Sakai O. (1997): Reversal of anemia by erythropoietin therapy retards the progression of chronic renal failure especially in nondiabetic patients, *Nephron*, 77, 176-185.
12. Jungers P., Choukroun G., Oualim Z., Robino C., Njguyen A.T., Man N.K. (2001): Beneficial influence of recombinant human erythropoietin therapy on the rate of progression of chronic renal failure in predialysis patients, *Nephrol Dial Transplant*, 16, 307-312.
13. Fink J.C., Blahut S., Reddy M., Light P.D. (2001): Use of erythropoietin before the initiation of dialysis and impact on mortality, *Am J Kidney Dis*, 37, 348-355.
14. Collins A.J. (2003): Anemia management prior to dialysis: cardiovascular and cost-benefit observation, *Nephrol Dial Transplant*, 18, 2-6.
15. Morris K.P., Skinner J.R., Hunter S., Coulthard M.G. (1994): Cardiovascular abnormalities in end stage renal failure: the effect of anaemia or uraemia?, *Arch Dis Child*, 71, 119-122.
16. Morris K.P., Sharp J., Watson S., Coulthard M.G. (1993) :Non-cardiac benefits of human recombinant erythropoietin in end stage renal failure and anaemia, *Arch Dis Child*, 69, 580-586.
17. Jabs K. (1996): The effects of recombinant human erythropoietin on growth and nutritional status, *Pediatr Nephrol* , 10, 324-327.

18. Erslev A.J. (1991): Erythropoietin, *N Engl J Med* , 324, 1339–1344.
19. Rastogi A., Nissenson A.R. (2006): New approaches to the management of anemia of chronic kidney disease: Beyond Epogen and Infed, *Kidney International*, 70, 14-16.
20. Egrie J.C., Grant J.R., Gillies D.K., Aoki K.H., Strickland T.W. (1993): The role of carbohydrate on the biological activity of erythropoietin, *Glycoconj J*, 10, 263.
21. Amgen Anaemia Advisory Group (2002): Darbepoetin alfa: A new erythropoietic drug for the treatment of renal anaemia, *Nephrology*, 7,173–180.
22. Nissenson A.R. (2001): Novel erythropoiesis stimulating protein for managing the anemia of chronic kidney disease, *Am J Kidney Dis*, 38, 1390-1397.
23. Urena P. (2002): Treatment of anemia in chronic renal failure by a long-acting activator of erythropoiesis, *Presse Med*, 31, 505-514.
24. Lerner G., Kale A.S., Warady G., Jabs K., Bunchman T.E., Heatherington A., Olson K., Messermann L., Maroni B.J. (2002): Farmacokinetics of darbepoietin alfa in pediatric patients with chronic kidney disease, *Pediatr Nephrol*, 17, 933-937.
25. Bald M., Holder M., Leichter H.E. (2002): Improved therapy of renal anemia after switching to darbepoietin (NESP) in peritoneal dialysis patients, *Pediatr Nephrol*, 9, 249.
26. Anarat A. (2008): Kronik Böbrek Hastalığı ve Takibi. *Türkiye Klinikleri J Pediatr Sci* , 4(1), 132-143.

27. National Kidney Foundation. (2002): DOQI clinical practice guidelines for chronic kidney disease: evaluation, classification and stratification, *Am J Kidney Dis* , 39, 1–266.
28. Hana J.D., Foreman J.W., Chan J.C. (1991): Chronic renal insufficiency in infants and children, *Clin Pediatr*, 30, 365-384.
29. Chantler C. (1989): Renal failure in children, *Practitioner* 1989, 233, 911-913.
30. Erek E., Süleymanlar G., Serdengeçti K., Altıparmak M.R., Sifil A., Seyahi N. (2006): Türkiye'de Nefroloji Diyaliz ve Transplantasyon (Registry of the Nephrology Dialysis and Transplantation in Turkey).
31. North American Pediatric Renal Transplant Cooperative Study (NAPRTCS) (2005) 2005 annual report. The EMMES Corporation, Rockville.
32. Esbjorner E., Berg U., Hansson S. (1997): Epidemiology of chronic renal failure in children: a report from Sweden 1986–1994, *Pediatr Nephrol* , 11, 438–442.
33. Ardissino G., Dacco V., Testa S., Bonaudo R., et al. (2003): Epidemiology of chronic renal failure in children: data from the ItalKid Project, *Pediatrics*, 111, 382-387.
34. Gulati S., Mittal S., Gupta R.K. (1999): Etiology and outcome of chronic renal failure in Indian children, *Pediatr Nephrol* , 13, 594-596.
35. U.S. renal data system , USRDS 2005 (2005) Annual data report: Atlas of end-stage renal disease in the United States, National Institutes of Health, National Institute of Diabetes and Digestive and Kidney Diseases, Bethesda.

36. Şirin A., Emre S., Nayır A., Bilge İDevecioğlu Ö, Öneş S Ü, Ünüvar E. (2005). *Pediatric rutinler İstanbul medikal Yayıncılık, İstanbul*, s. 492.
37. Coresh J., Longenecker J.C, Miller E.R. 3rd. (1998): Epidemiology of cardiovascular risk factors in chronic renal disease, *J Am Soc Nephrol*, 9, 24-30.
38. Foley R.N., Parfrey P.S., Sarnak M.J. (1998): Epidemiology of cardiovascular disease in chronic renal disease, *J Am Soc Nephrol* , 9, 16-23.
39. Vogt B.A., Avner E.D. Renal Failure. In Berhman RE, Kliegman RM, Jenson HB, Eds. *NelsonTextbook of Pediatrics*. 17th ed. Philadelphia, Saunders; 2004, p. 1771-1775 and Glader B. The anemias. In Berhman RE, Kliegman RM, Jenson HB, Eds. *NelsonTextbook of Pediatrics*. 17th ed. Philadelphia, Saunders; 2004, p. 1605.
40. Neild G.H. (2009): What do we know about chronic renal failure in young adults? I. Primary renal disease, *Pediatr Nephrol*, 24, 1913-9.
41. Şirin A., Emre S., Alpay H., Nayır A., Bilge İ., Tanman F. (1995): Etiology of chronic renal failure in Turkish children, *Pediatric Nephrology* , 9, 549-552.
42. Neyzi O, Ertuğrul T. (2002) . *Pediatric, Nobel Tıp Kitabevleri, İstanbul*, s.1198-1202.
43. Srivastava T, Warady BA. Overview of the management of chronic kidney disease in children, *UpTo Date 2007*, Available at: www.uptodate.com, accessed December 25, 2007.
44. Fine RN, Whyte DA, Boydston II. Conservative management of chronic renal insufficiency. In: Avner ED, HarmonWE, Niaduet P (eds). *Pediatric*

Nephrology. 5th edition. Philadelphia USA Lippincott Williams and Wilkins, 2004; p.1291-1311.

45. Peco-Antic A. (2005): Management of renal anemia, *Turk J Pediatr*, 47, 19-27.
46. Akoğlu E, Süleymanlar G. (1996). Temel İç Hastalıkları, Güneş Kitapevi, Ankara, s.769-776.
47. Akpolat T, Utaş C, Süleymanlar G. (2002). Nefroloji El Kitabı, Nobel Tıp Kitabevi, İstanbul, s. 328-329
48. Wood E.G, Hand M., Briscoe D.M., Donaldson L.A., et al. (2001): Risk factors for mortality in infants and young children on dialysis: North American Pediatric Renal Transplant Cooperative Study, *Am J Kid Dis*, 37, 573-579.
49. De Vecchi A.F., Dratwa M., Wiedmann M.E. (1999): Healthcare systems and end-stage renal disease: an international review-costs and reimbursement of ESRD therapies, *N Engl J Med* , 14, 31–41.
50. Alpay H., Bıyıklı N.K. (2006): Çocuklarda Kronik Böbrek Yetersizliği ve Anemi, *Türk Nefroloji Diyaliz ve Transplantasyon Dergisi* ,15, 191-196.
51. Eschbach J.W., Funk D., Adamson J., Kuhn I., Scribner B.H., Finich C.A. (1967): Erythropoiesis in patients with renal failure undergoing chronic hemodialysis, *N Engl J Med* , 276, 653-658.
52. National Kidney Foundation (2006): KDOQI clinical practice guidelines and clinical practice recommendations for anemia in chronic kidney disease *Am J Kidney Dis*, 47, 11-145.
53. Hollowell J.G., Van Assendelft O.W., Gunter E.W., Lewis B.G., Najjar M., Pfeiffer C. (2005): Hematological and iron-related analytes-reference data for

persons aged 1 year and over: United States, 1988-1994, *National Center for Health Stat*, 11:1-156.

54. Locatelli F., Pisoni R.I., Akizawa T et al. (2004): 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*, 44, 27-33.
55. Damme-Lombaerts R.V., Herman J. (1999): Erythropoietin treatment in children with renal failure, *Pediatr Nephrol* , 13, 148-152.
56. Macdougall I.C. (2001): Should the hematocrit be normalized in dialysis and in pre-dialysis patients? , *Blood Purif* , 19, 157-167.
57. Donnelly S. (2001): Why is erythropoietin made in the kidney? The kidney functions as a critmeter, *Am J Kidney Dis*, 38, 415–425.
58. Adamson J.W. (1991): The erythroid response to erythropoietin. In: Erslev AV (eds): Erythropoietin. Molecular, Cellular and Clinical Biology, The Johns Hopkins University Press, Baltimore, pp. 99-114.
59. Halvorsen S., Bechensteen A.G. (2002): Physiology of erythropoietin during mammalian development, *Acta Paediatr Suppl* , 91, 17-26.
60. Eckardt K.U. (2000): Pathophysiology of renal anemia, *Clin Nephrol*, 53, 2-8.
61. Bachmann S., Le Hir M., Eckardt K.U. (1993): Colocalization of erythropoietin mRNA and 5'-nucleotidase immunoreactivity in peritubular cells of rat cortex indicates that fibroblasts produce erythropoietin, *J Histochem Cytochem* , 41: 335-341.

62. Rossert J., Froissart M., Jacquot C. (2005): Anemia management and chronic renal failure progression, *Kidney International*, 99, 76-81.
63. Rossert J., Eckardt K.U. (2005): Erythropoietin receptors: Their role beyond erythropoiesis, *Nephrol Dial Transplant*, 20, 1025–1028.
64. Besarab A., Frinak S., Yee J. (1999): An indistinct balance: the safety and efficacy of parenteral iron therapy, *J Am Soc Nephrol*, 10, 2029–2043.
65. Ly J., Marticorena R., Donnelly S. (2004): Red blood cell survival in chronic renal failure, *Am J Kidney Dis*, 44, 715–719.
66. Gillespie R.S., Wolf F.M. (2004): Iron therapy in pediatric hemodialysis patients: a meta-analysis, *Pediatr Nephrol*, 19, 662–666.
67. Morgan H.E., Gautam M., Geary D.F. (2001): Maintenance intravenous iron therapy in pediatric hemodialysis patients, *Pediatr Nephrol*, 16, 779–783.
68. Macdougall I.C., Cooper A.C. (2002): Erythropoietin resistance: the role of inflammation and pro-inflammatory cytokines, *Nephrol Dial Transplant*, 11, 39–43.
69. Pereira B.J. (1995): Balance between pro-inflammatory cytokines and their specific inhibitors in patients on dialysis, *Nephrol Dial Transplant*, 10, 27–32.
70. Nomura S., Ogawa Y., Osawa G., Katagiri M., Harada T., Nagahana H. (1996): Myelofibrosis secondary to renal osteodystrophy, *Nephron*, 72, 683–687.

71. Hess E., Sperschneider H., Stein G. (1996): Do ACE inhibitors influence the dose of human recombinant erythropoietin in dialysis patients?, *Nephrol Dial Transplant*, 11, 749–751.
72. Rosenlof K., Fyhrquist F., Tenhunen R. (1990): Erythropoietin, aluminium, and anaemia in patients on hemodialysis, *Lancet*, 335, 247–249.
73. Mittal S., Maesaka J.K., Fishbane S. (1999): Diagnosis of iron deficiency in end stage renal disease, *Semin Dial*, 12, 231–234.
74. Frankenfield D.L., Neu A.M., Warady B.A., Fivush B.A., Johnson C.A., Brem A.S. (2003): Anemia in pediatric hemodialysis patients: results from the 2001 ESRD Clinical Performance Measures Project, *Kidney Int*, 64, 1120–1124.
75. Wong H., Mylrea K., Feber J., Drukker A., Filler G. (2006): Prevalence of complications in children with chronic kidney disease according to KDOQI, *Kidney Int*, 70, 585–590.
76. Gouva C., Nikolopoulos P., Ioannidis J.P., Siamopoulos K.C. (2004): Treating anemia early in renal failure patients slows the decline of renal function: a randomized controlled trial, *Kidney Int*, 66, 753–760.
77. Erslev A.J. (1991): Erythropoietin, *N Engl J Med*, 324, 1339–1344.
78. Macdougall I.C. (2008): Novel Erythropoiesis–Stimulating Agents: A New Era Anemia Management, *Clin J Am Soc Nephrol*, 3, 200–7.
79. Dordal M.S., Wang F.F., Goldwasse E. (1985): The role of carbohydrate in erythropoietin action, *Endocrinology*, 116, 2293–2299.

80. Winearls C.G., Oliver D.O., Pippard M.J., et al. (1986): Effect of human erythropoietin derived from recombinant DNA on the anaemia of patients maintained by chronic haemodialysis, **Lancet**, 1175–1178.
81. Eschbach J.W., Egrie J.C., Downing M.R., Browne J., Adamson J. (1987): Correction of the anemia of end-stage renal disease with recombinant human erythropoietin, **N Engl J Med** , 316, 73-78 .
82. Miyake T., Kung C.K., Goldwasser E. (1977): Purification of human erythropoietin, **J. Biol. Chem**, 252, 5558-64.
83. Lin F.K., Suggs S., Lin C.H., et al. (1985): Cloning and expression of the human erythropoietin gene, **Proc. Natl. Acad. Sci.**, 82, 7580-84 .
84. Jacobs K., Shoemaker C., Rudersdorf R., et al. (1985): Isolation and characterization of genomic and cDNA clones of human erythropoietin, **Nature**, 313, 806-10 .
85. Jelkmann W. (1992): Erythropoietin: Structure, control of production, and function, **Physiol. Rev**, 72, 449-89 .
86. Bahlmann F.H., de Groot K., Haller H., Fliser D. (2004): Erythropoietin: Is it more than correcting anaemia?, **Nephrol. Dial. Transplant**, 19, 20-22.
87. Johnson D.W., Forman C., Vesey D.A. (2006): Novel renoprotective actions of erythropoietin: New uses for an old hormone, **Nephrology**, 11, 306-312.
88. Lacombe C., Mayeux P. (1999): The molecular biology of erythropoietin, **Nephrol Dial Transplant**, 14, 22–28.
89. Foley R.N. (2008): Erythropoietin: physiology and molecular mechanisms, **Heart Fail Rev**, 13, 405-414.

90. Locatelli F. (2004): Revised European best practice guidelines for the management of anaemia in patients with chronic renal failure, *Nephrol Dial Transplant* , 19, 1-47.
91. KDOQI Clinical Practice Guideline and Clinical Practice Recommendations for anemia in chronic kidney disease: 2007 update of hemoglobin target. (2007): *Am J Kidney Dis*, 50, 471-530.
92. Filler G., Mylrea K., Feber J., Wong H. (2007): How to define anemia in children with chronic kidney disease?, *Pediatr Nephrol*, 22, 702–707.
93. Gerson A., Hwang W., Fiorenza J., Barth K., et al. (2004) : Anemia and health related quality of life in adolescents with chronic kidney disease, *Am J Kidney Dis*, 44, 1017–1023.
94. Schroder C.H. (2003): The management of anemia in pediatric peritoneal dialysis patients. Guidelines by an ad hoc European committee, *Pediatr Nephrol* ,18, 805–809.
95. Bommer J., Barth H-P., Zeier M., et al. (1991) : Efficacy comparison of intravenous and subcutaneous recombinant human erythropoietin administration in hemodialysis patients, *Contrib Nephrol*, 88, 136-143.
96. Macdougall I.C. (2002): Darbepoetin alfa: A new therapeutic agent for renal anemia, *Kidney Int*, 80, 55-61.
97. Lim V.S., Degowin R.L., Zavala D., et al. (1989): Recombinant human erythropoietin treatment in pre-dialysis patients, *Ann. Intern. Med.*, 110, 108–114.

98. Nissenson A.R. (2000): Subcutaneous versus intravenous administration of epoetin in renal patients, *New Dimensions Treat. Anaemia*, 10, 31–7.
99. Boelaert J., Schurgers M., Matthys E. (1989): Comparative pharmacokinetics of recombinant erythropoietin administered by the intravenous, subcutaneous and intraperitoneal routes in continuous ambulatory peritoneal dialysis patients (CAPD), *Perit. Dial. Int.*, 9, 95–8.
100. Salmonson T., Danielson B.G., Grahnen A., Wikstrom B. (1990): Pharmacokinetics of intravenous recombinant human erythropoietin in patients with chronic renal failure, *J. Intern. Med*, 228, 53–7.
101. Halstenson C.E, Macres M., Katz S.A. (1991): Comparative pharmacokinetics and pharmacodynamics of epoetin alfa and epoetin beta. *Clin. Pharmacol. Ther*, 50, 702–12.
102. Salmonson T. (1990): Pharmacokinetic and pharmacodynamic studies of recombinant human erythropoietin, *Scand. J. Urol. Nephrol.*, 129, 1–66.
103. Macdougall I.C., Roberts D.E., Neubert P., et al. (1989): Pharmacokinetics of recombinant human erythropoietin in patients on continuous ambulatory peritoneal dialysis, *Lancet* , 1, 425-7.
104. Egrie J.C., Eschbach J.W., McGuire T., Adamson J.W. (1988): Pharmacokinetics of recombinant human erythropoietin (Rhuepo) administered to hemodialysis (Hd) patients, *Kidney Int.*, 33, 262.

105. Macdougall I.C., Roberts D.E., Coles G.A., Williams J.D. (1991): Clinical pharmacokinetics of epoetin (recombinant human erythropoietin), ***Clin. Pharmacokinet.***, 20, 99–113.
106. Kaufman J.S., Reda D.J., Fye C.L., Goldfarb D.S., et al. (1998): Subcutaneous compared with intravenous epoetin in patients receiving hemodialysis, ***N Engl J Med***, 339, 578-83.
107. Remuzzi G., Schieppati A., Minetti L. (2004): Hematologic consequences of renal failure. In: Brenner BM (ed): Brenner and Rector's The Kidney, *Saunders*, pp. 2165-2188.
108. Vaziri N.D. (2001): Cardiovascular effects of erythropoietin and anemia correction, ***Curr Opin Nephrol Hypertens***, 10, 633-637.
109. Vaziri N.D. (1995): In vivo and in vitro pressor effects of erythropoietin in rats, ***Am J Physiol*** , 269, 838-845.
110. Shichiri M., Hirata Y., Ando K. et al. (1990): Plasma endothelin levels in hypertension and chronic renal failure, ***Hypertension***, 15, 493-496.
111. Grabe D.W. (2007): Update on clinical practice recommendations and new therapeutic modalities for treating anemia in patients with chronic disease, ***Am J Health-Syst Pharm***, 64, 8-14.
112. Procrit package insert. Raritan, NJ: Ortho Biotech Products, L.P, 2006.
113. Epogen package insert. Thousand Oaks, CA: Amgen, 2006.
114. Aranesp (darbepoetin alfa) for injection (prescribing information). Thousand Oaks, CA: Amgen Inc. Available at: www.aranesp.com. Accessed September 24, 2007.

115. Faulds D., Sorkin E.M. (1989) : Epoetin (recombinant human erythropoietin). A review of its pharmacodynamic and pharmacokinetic properties and therapeutic potential in anaemia and the stimulation of erythropoiesis, *Drugs*, 38, 863–899.
116. Cazzola M., Mercuriali F., Brugnara C. (1997): Use of recombinant human erythropoietin outside the setting of uremia, *Blood*, 89, 4248–4267.
117. Working Party for European Best Practice Guidelines for the Management of Anaemia in Patients with Chronic Renal Failure: European best practice guidelines for the management of anaemia in patients with chronic renal failure. (1999). *Nephrol Dial Transplant*; 14, 1–50.
118. Moore T., Chookie S. (2005): Extended dosing of darbepoetin alfa in patients with chronic kidney disease not on dialysis: a review of recent data, *Nephrology Nursing Journal*, 32, 399-407.
119. Hertel J.E.W., Locay H.R., Scarlata D.S., Prathikanti R, Audhya P.K. (2006): Darbepoetin alfa administration to achieve and maintain target hemoglobin levels for 1 year in patients with chronic kidney disease, *Mayo Clin Proc.*, 81, 1188-1194.
120. Brunkhorst R., Bommer J., Braun J., Haag-Weber M., et al. (2004): Darbepoetin alfa effectively maintains hemoglobin concentrations at extended dose intervals relative to intravenous or subcutaneous recombinant human erythropoietin in dialysis patients, *Nephrol Dial Transplant.*, 19, 1224-30.
121. Coyne D., Ling B.N., Toto R. et al. (2000): Novel erythropoiesis stimulating protein (NESP) corrects anemia in dialysis patients when administered at

reduced dose frequency compared with recombinant human erythropoietin (r-HuEPO), *J. Am. Soc. Nephrol* ,11, 1380.

122. Locatelli F., Olivares J., Walker R. et al., (The European/Australian NESP 980202 Study Group). (2001): (Novel erythropoiesis stimulating protein for treatment of anaemia in chronic renal insufficiency, *Kidney Int.*, 60, 741–7.
123. The NESP Usage Guidelines Group. (2001): Practical guidelines for the use of NESP in treating renal anaemia, *Nephrol. Dial. Transplant*, 3, 22–8.
124. Macdougall I.C. (1995): Poor response to erythropoietin. Practical guidelines on investigation and management, *Nephrol. Dial. Transplant.*, 10, 607–14.
125. Tarng D-C., Huang T-P., Chen T.W. et al. (1999): Erythropoietin hyporesponsiveness: From iron deficiency to iron overload, *Kidney Int.*, 55, 107–18.
126. Darbepoetin alfa: Pediatric drug information, *UpTo Date 2007*, Available at: www.uptodate.com, accessed December 25, 2007.
127. Ng T., Marx G., Littlewood T., Macdougall I. (2003): Recombinant erythropoietin in clinical practice, *Postgrad Med J.*, 79, 367-376.
128. Macdougall I.C. (2005): Antibody-mediated pure red cell aplasia (PRCA): epidemiology, immunogenicity and risks, *Nephrol Dial Transplant*, 20, 9.
129. www.hc-sc.gc.ca, search term Aranesp, accessed January 5, 2007.
130. Jacop A., Sandhu K., Nicholas J., et al. (2006): Antibody-mediated pure red cell aplasia in a dialysis patient receiving darbepoetin alfa as the sole erythropoietic agent, *Nephrol Dial Transplant* , 21, 29-63.

131. Howman R., Kulkarni H. (2007): Antibody-mediated acquired pure red cell aplasia (PRCA) after treatment with darbepoetin, *Nephrol Dial Transplant* , 23, 1462.
132. Macdougall I.C. (2001): An overview of the efficacy and safety of novel erythropoiesis stimulating protein (NESP), *Nephrol. Dial. Transplant*, 3, 14–21.
133. Nissenson A.R. (2001): Novel erythropoiesis stimulating protein for managing the anaemia of chronic kidney disease, *Am. J. Kidney Dis*, 38, 1390–7.
134. Macdougall I.C., Gray S.J., Elston O., et al. (1999): Pharmacokinetics of novel erythropoiesis stimulating protein compared with epoetin alfa in dialysis patients, *J. Am. Soc. Nephrol* , 10, 2392–5.
135. Bunn H.F. (2007): New agents that stimulate erythropoiesis, *Blood*, 109, 868–73.
136. Macdougall I.C. (2006): Recent advances in erythropoietic agents in renal anemia, *Semin Nephrol.*, 26, 313–8.
137. Macdougall I.C. (2005): CERA (continuous erythropoietin receptor activator): a new erythropoiesis-stimulating agent for the treatment of anemia, *Curr Hematol Rep*, 4, 436–40.
138. Macdougall I.C., Robson R., Opatrna S., Liogier X., et al. (2006): Pharmacokinetics and pharmacodynamics of intravenous and subcutaneous continuous erythropoietin receptor activator (C.E.R.A.) in patients with chronic kidney disease, *Clin J Am Soc Nephrol*, 1, 1211–1215.

139. Provenzano R., Besarab A., Macdougall I.C., Ellison D.H., et al. 16528 Study Investigators. (2007): The continuous erythropoietin receptor activator (C.E.R.A.) corrects anemia at extended administration intervals in patients with chronic kidney disease not on dialysis: Results of a phase II study, *Clin Nephrol* , 67, 306–317.
140. Locatelli F., Sulowicz W., Harris K., Selgas R., et al. (2006): C.E.R.A. (continuous erythropoietin receptor activator) once every 2 weeks or once monthly maintains stable Hb levels after converting directly from SC epoetin 1–3 times per week in patients with CKD on dialysis, *J Am Soc Nephrol*, 17, 619.
141. Pereira B.J.G. (2000): Optimization of pre-ESRD care: the key to improved dialysis outcomes, *Kidney Int* , 57, 351-365.
142. Kazmi W.H., Kausz A.T., Khan S.S., Abichandani R., Ruthazer R., Obrador G.T., Pereira B.J. (2001): Anemia: An early complication of chronic renal insufficiency, *American Journal of Kidney Diseases*, 38, 803-812.
143. Fadrowski J.J., Furth S.L., Fivush B.A. (2004): Anemia in pediatric dialysis patients in end-stage renal disease network 5, *Pediatr Nephrol* , 19, 1029–1034.
144. De Palo T., Giordano M., Palumbo F., Bellantuono R., Messina G., Colella V., Caringella A.D. (2004): Clinical experience with darbepoetin alfa (NESP) in children undergoing hemodialysis, *Pediatr Nephrol* , 19, 337–340.
145. Durkan A.M., Keating L.E., Vigneux A., Geary D.F. (2006): The use of darbepoetin in infants with chronic renal impairment, *Pediatr Nephrol*, 21, 694-7.

146. Geary D.F., Keating L.E., Vigneux A., Stephens D., Hébert D., Harvey E.A. (2005): Darbepoetin alfa (Aranesp) in children with chronic renal failure, *Kidney Int* , 68, 1759–1765.
147. André J.L., Deschênes G., Boudailliez B., Broux F., Fischbach M., Gagnadoux M.F., Horen B., Lahoche-Manucci A., Macher M.A., Roussel B., Tsimaratos M., Loirat C. (2007): Darbepoetin, effective treatment of anaemia in paediatric patients with chronic renal failure, *Pediatr Nephrol* , 22, 708-14.
148. Suranyi M.G., Lindberg J.S., Navarro J., Elias C., Brenner R.M., Walker R. (2003): Treatment of anemia with darbepoetin alfa administered de novo once every other week in chronic kidney disease, *Am J Nephrology*, 23, 106-111.
149. Warady B.A., Arar M.Y., Lerner G., Nakanishi A.M., Stehman-Breen C. (2006): Darbepoetin alfa for the treatment of anemia in pediatric patients with chronic kidney disease, *Pediatr Nephrol*, 21, 1144-1152.
150. Theodoridis M., Passadakis P., Kriki P., Panagoutsos S., Yannatos E., Kantartzi K., Sivridis D., Vargemezis V. (2005): Efficient monthly subcutaneous administration of darbepoetin in stable CAPD patients, *Perit Dial Int.*, 25, 564-9.
151. Levin A., Thompson C.R., Ethier J., Carlisle E.J., et al. (1999): Left ventricular mass index increase in early renal disease: Impact of decline in hemoglobin, *Am J Kidney Dis*, 34, 125-34.
152. Silberberg J.S., Rahal D.P., Patton D.R., Sniderman A.D. (1989): Role of anemia in the pathogenesis of left ventricular hypertrophy in end-stage renal disease, *Am J Cardiol*, 64, 222-224.
153. Sarnak M.J., Levey A.S., Schoolwerth A.C, Coresh J., et.al. (2003): Kidney disease as a risk factor for development of cardiovascular disease: a statement from the American Heart Association Councils on Kidney in Cardiovascular

Disease, High Blood Pressure Research, Clinical Cardiology, and Epidemiology and Prevention, *Circulation* , 108, 2154-2169.

154. Hayashi T., Suzuki A., Shoji T., Togawa M., et al. (2000): Cardiovascular effect of normalizing the hematocrit level during erythropoietin therapy in predialysis patients with chronic renal failure, *Am J Kidney Dis*, 35, 250-256.
155. Churchill D.N., Muirhead N., Goldstein M., Posen G., et al. (1995): Effect of recombinant human erythropoietin on hospitalization of hemodialysis patients, *Clin Nephrol*, 43, 184-188.
156. Revicki D.A, Brown R.E, Feeny D.H, Henry D., et al. (1995): Health-related quality of life associated with recombinant human erythropoietin therapy for predialysis chronic renal disease patients, *Am J Kidney Dis*, 25, 548-554.
157. Jungers P., Choukroun G., Oualim Z., Robino C., Nguyen A.T., Man N.K. (2001): Beneficial influence of recombinant human erythropoietin therapy on the rate of progression of chronic renal failure in predialysis patients, *Nephrol Dial Transplant*, 16, 307-12.
158. Wish J.B., Coyne D.W. (2007): Use of erythropoiesis-stimulating agents in patients with anemia of chronic kidney disease: overcoming the pharmacological and pharmacoeconomic limitations of existing therapies, *Mayo Clin Proc*, 82, 1371-80.
159. Cervelli M.J., Gray N., McDonald S., Gentgall M.G., Disney A.P. (2005): Randomized cross-over comparison of intravenous and subcutaneous darbepoetin dosing efficiency in haemodialysis patients, *Nephrology*, 10, 129-35.
160. Hertel J., Locay H., Scarlata D., Jackson L., Brenner R. (2004): Darbepoetin alfa maintains mena hemoglobin(Hb) levels in chronic kidney disease (CKD)

patients who are erythropoietin (EPO)-naive or are converting from EPO therapy, National Kidney Foundation Clinical Meetings , Chicago, IL.

161. Disney A., de Jersey P., Kirkland G., Mantha M. (2004). A study of Aranesp (darbepoetin alfa) administered once monthly in anemic chronic kidney disease (CKD) patients. American Society of Nephrology 37th Annual Meeting& Scientific Exposition, St Louis, Missouri.
162. Provenzano R., Garcia-Mayol L., Suchinda P., Von Hartitzsch B., Woollen S.B., Zabaneh R., Fink J.C., POWER Study Group. (2004): Once-weekly epoetin alfa for treating the anemia of chronic kidney disease, *Clin Nephrol*, 61, 392-405.
163. (Amgen Inc. 2004) Aranesp (darbepoetin alfa) summary of product characteristics (Annex I). Thousand Oaks, CA: Amgen Inc.
164. Schmitt C.P., Nau B., Brummer C., Rosenkranz J., Schaefer F. (2006): Increased injection pain with darbepoetin-alpha compared to epoetin-beta in paediatric dialysis patients, *Nephrol Dial Transplant* , 21, 3520-3524.

EK-1

HASTA TAKİP FORMU ÖRNEĞİ

Adı- soyadı :

Doğum tarihi:

Cinsiyeti:

Protokol No:

Tanı :

Tanı anındaki klinik bulguları:

Anemi tedavisine başlama zamanı:

ESA tedavisi çeşidi:

☐ rHuEPO

☐ DA

rHuEPO uygulama yolu:

☐ IV

☐ SK

Darbepoetin uygulama yolu:

☐ IV

☐ SK

Diyaliz tedavi durumu:

☐ Prediyaliz

☐ Diyaliz

Diyaliz tedavisi tipi:

☐ Hemodiyaliz

☐ Periton diyalizi

Antihipertansif tedavi kullanımı:

☐ Yok

☐ Var

Anamnez:

Perinatal ve postnatal öykü:

Özgeçmiş ile ilgili diğer bilgiler:

Aile öyküsü:

Biyokimya :

SK uygulamada ağrı yakınması:

Diğerleri:

Laboratuvar:

	rHuEPO			Darbepoetin Alfa		
AYLAR	Hemoglobn	Hematokrit	Ferritin	Hemoglobin	Hematokrit	Ferritin
Başlangıç						
1.ay						
2.ay						
3.ay						
4.ay						
5.ay						
6.ay						

	rHuEPO			Darbepoetin Alfa		
AYLAR	Sistolik TA	Diyastolik TA	YAN ETKİ	Sistolik TA	Diyastolik TA	YAN ETKİ
Başlangıç						
1.ay						
2.ay						
3.ay						
4.ay						
5.ay						
6.ay						

Araştırmacının Özgeçmiři

Adı Soyadı: Ceren CAN

Doğum tarihi :1980

Doğum yeri : İzmir

Medeni hali: Evli

Ege Üniversitesi Tıp Fakóltesi -Üniversite

İ.Ü. İ.T.F. Çocuk Sağlığı ve Hastalıkları A.B.D- Tıpta uzmanlık öğrencisi

Yayınlar

1- Yavuz T, Nisli K, Yılmaz C, Dindar A. Large pleural effusion necessitates chest tube drainage in a patient with Kawasaki disease, J Paediatr Child Health. 2007 Mar;43(3):191-2.

2- Kiliç A, Ünüvar E, Yılmaz C, Yıldız I, Oğuz F, Sidal M. The effectiveness of varicella vaccination during an outbreak in a children's day-care center, Vaccine. 2008 Jun 25;26(27-28):3371-2. Epub 2008 Apr 30.

3- Kara B, Aydın K, A, Tatlı B, Yaramış A, Yılmaz C, Aydınlı N, Çalışkan M, Özmen M. Erken başlangıçlı multipl skleroz. Türk Pediatri Arşivi 2006 ; 41(3):167-172.

4- Keser M, Yılmaz C, Can E, Hatipoğlu N, Somer A, Salman N, Yalçın I, Bakır B. Edinsel Tortikollisin Ender Bir Nedeni: Retrofaringeal Apse. Çocuk Dergisi 2007; 7(1):72-75.

5- Can E, Keser M, Hatipoğlu N, Somer A, Salman N, Yalçın I, Yılmaz C. Kafa Travması Sonrası Tekrarlayan Menenjit Vakası. Çocuk Dergisi 2006; 6(3): 212-215.