T.C.
SAĞLIK BİLİMLERİ ÜNİVERSİTESİ
ERZURUM BÖLGE EĞİTİM VE ARAŞTIRMA HASTANESİ
İÇ HASTALIKLARI KLİNİĞİ

RUTİN HEMODİYALİZE GİREN HASTALARDA KAROTİS İNTİMA MEDİA KALINLIĞININ HEMOGLOBİN VARİABİLİTESİ VE BİYOKİMYASAL PARAMETRELERLE İLİŞKİSİ

Dr. Zeynep Banu TOPALOĞLU

TIPTA UZMANLIK TEZİ

ERZURUM/2024

T.C.
SAĞLIK BİLİMLERİ ÜNİVERSİTESİ
ERZURUM BÖLGE EĞİTİM VE ARAŞTIRMA HASTANESİ

İÇ HASTALIKLARI KLİNİĞİ

RUTİN HEMODİYALİZE GİREN HASTALARDA KAROTİS İNTİMA MEDİA KALINLIĞININ HEMOGLOBİN VARİABİLİTESİ VE BİYOKİMYASAL PARAMETRELERLE İLİŞKİSİ

Dr. Zeynep Banu TOPALOĞLU

Tez Danışmanı: Doç. Dr. Edip ERKUŞ

TIPTA UZMANLIK TEZİ

ERZURUM/2024

TEŞEKKÜR

Uzmanlık eğitimim boyunca bilgi ve deneyimlerini benimle paylaşan, hekimlik adına her zaman desteğini hissettiğim, tez sürecimi eksiksiz bir şekilde yöneten, yardımlarını ve zamanını esirgemeyen, değerli tez hocam, Doç. Dr. Edip ERKUŞ 'a teşekkür ederim.

Erzurum Şehir Hastanesi İç Hastalıkları A.B.D. öğretim üyeleri, yandal uzmanları, uzmanlık eğitimim süresince birlikte çalıştığım tüm mesai arkadaşlarıma ve asistan arkadaşlarıma teşekkür ederim.

Hayatımın her aşamasında, her zaman sevgi ve destekleri ile yanımda olduklarını bildiğim beni yetiştirip bu günlere getiren aileme ve hayatımda vazgeçilmez bir yere sahip olan; iyi ve kötü günde hep yanımda olan; desteğini, yardımını ve fedakarlığını hiçbir zaman esirgemeyen, sevgisini ve güvenini bana her daim hissettiren eşim Dr. Muhammet Furkan TOPALOĞLU ve canım kızıma sonsuz teşekkür ederim.

Dr. Zeynep Banu TOPALOĞLU

İÇİNDEKİLER

TEŞEKKÜR i
İÇİNDEKİLER ii
KISALTMALAR VE SİMGELER LİSTESİ iii
TABLO LİSTESİ v
ŞEKİL LİSTESİ vi
ÖZET vii
ABSTRACT ix
1. GİRİŞ VE AMAÇ 1
2. GENEL BİLGİLER 3
2.1. Kronik Böbrek Hastalığı 3
2.1.1. Kronik Böbrek Hastalığı Tanımı ve Evrelemesi 3
2.1.2. Kronik Böbrek Hastalığı Epidemiyolojisi 5
2.1.3. Kronik Böbrek Hastalığı'nın Etiyopatogenezi 5
2.1.4. Kronik Böbrek Hastalığı'nın Klinik Özellikleri 7
2.1.5. Kronik Böbrek Hastalığı'nın Tedavisi 7
2.2. Kronik Böbrek Hastalığı Ve Anemi 7
2.3. Kronik Böbrek Hastalığı Ve Kardiyovasküler Hastalıklar 9
2.4. Hemoglobin Variabilitesi 10
2.4.1. Hemoglobin Variabilitesinin Ölçümü 11
2.4.2. Hemoglobin Variabilitesinin Muhtemel Sonuçları 11
2.4.3. Hemoglobin Variabilitesini Etkileyen Faktörler 12
2.5. Karotis İntima Media Kalınlığı 12
3. GEREÇ VE YÖNTEMLER 14
3.1. İstatistiksel Yöntem 15
4. BULGULAR 16
4.1. Tanımlayıcı Özellikler 16
4.2. Gruplar Arası Analizler 19
4.3. Korelasyon analizleri 24
5. TARTIŞMA 28
6. SONUÇLAR 35
7. KAYNAKLAR 37

KISALTMALAR VE SİMGELER LİSTESİ

ABD : Amerika Birleşik Devletleri

ACR : Albumin Kreatin Oranı

BUN : Blood Urea Nitrogen (Kan Ure Nitrojeni)

CA : Kalsiyum

CCA : Ortak Karotis Arter

CIMT : Carotis İntima Media Kalınlığı

DKB : Diyastolik Kan Basıncı

DM : Diyabetes Mellitus

DOPPS : Diyaliz Sonuçları ve Uygulama Modelleri Çalışması

DTPA : Dietilentriaminpentaasetik asit

EPO : Eritropoetin

ESRD : Son Dönem Böbrek Yetmezliği

GFR : Glomerular Filtration Rate (Glomeruler Filtrasyon Hızı)

Hb : Hemoglobin

HDL : Yüksek Dansiteli Lipoprotein

IMT : İntima Media Kalınlığı

KAH : Koroner Arter Hastalığı

KBH : Kronik Böbrek Hastalığı

KDIGO : Kidney Disease Improving Global Outcomes (Böbrek Hastalıkları Küresel Sonuçların İyileştirilmesi Vakfı)

KDOQI : Ulusal Böbrek Vakfı Böbrek Hastalığı Sonuçları Kalite Girişimi

KVH : Kardiyovasküler Hastalık

LDL : Düşük Dansiteli Lipoprotein

MACE : Kardiyovasküler Olay

NKF-KDOQI : Ulusal Böbrek Vakfı-Böbrek Hastalığı Sonuçları Kalite Girişimi

PTH : Parathormon

RRT : Renal Replasman Tedavisi

URR : Üre Redüksiyon Oranı

SD : Standart Deviasyon

SDBY : Son Dönem Böbrek Yetmezliği

SKB : Sistolik Kan Basıncı

TRPC2 : Transient Receptor Potential Cation Channel Subfamily C Member 2

TRPM8 : Transient Receptor Potential Cation Channel Subfamily M Member 8

VKİ : Vucüt Kitle İndeksi

TABLO LİSTESİ

Tablo 1. Uluslararası kılavuzlara göre KBH'nin sınıflandırılması 4
Tablo 2. Hastaların tanımlayıcı özellikleri 16
Tablo 3. Hastaların laboratuvar bulguları 17
Tablo 4. Hastaların hemoglobin ölçümleri 18
Tablo 5. Hemoglobin variabilitesine göre olguların tanımlayıcı özelliklerinin analizi 19
Tablo 6. Hemoglobin variabilitesine göre olguların biyokimya sonuçları, lipid profili ve hemodiyaliz yeterliliği göstergelerinin karşılaştırılması 20
Tablo 7. Ortalama hemoglobin seviyelerine göre olguların CIMT ölçümlerinin karşılaştırılması 21
Tablo 8. Tanımlayıcı ve klinik özelliklere göre CIMT ölçümlerinin analizi 22
Tablo 9. Hemoglobin ölçümleri ile CIMT değerlerinin korelasyonu 24
Tablo 10. Tanımlayıcı ve klinik özellikler ile CIMT değerlerinin korelasyonu 24
Tablo 11. Biyokimyasal parametreler ile CIMT değerlerinin korelasyonu 25
Tablo 12. Biyokimyasal parametreler ile CIMT değerlerinin korelasyonu 26
Tablo 13. Hemodiyaliz yeterliliği göstergeleri ile CIMT değerlerinin korelasyonu 26

ŞEKİL LİSTESİ

Şekil 1. Hastaların CIMT ölçümleri ve dağılımı 18
Şekil 2. Hemoglobin variabilitesi varlığına göre CIMT değerlerinin karşılaştırılması 21
Şekil 3. Cinsiyetler arasında CIMT ölçümlerinin karşılaştırılması 23
Şekil 4. Diyabet varlığına göre CIMT ölçümlerinin karşılaştırılması 23
Şekil 5. CIMT ölçümleri ile Kt/V korelasyonu 27
Şekil 6. CIMT ölçümleri ile URR korelasyonu 27

ÖZET

Hemodiyalize Giren Hastalarda Karotis İntima Media Kalınlığının Hemoglobin Variabilitesi ve Biyokimyasal Parametrelerle İlişkisi

Amaç: Son dönem böbrek yetmezliği (SDBY) tanısı olup rutin hemodiyalize giren hastalarda karotis intima media kalınlığının (CIMT) hemoglobin variabilitesi ve biyokimyasal parametrelerle ilişkisininin değerlendirilmesi

Materyal metod: Çalışmamıza 2023-2024 yılları arasında Erzurum Şehir Hastanesi hemodiyaliz ünitesinde SDBY nedeniyle rutin hemodiyalize giren yaşları 18-99 arasında olan 45'i erkek, 55'i kadın 100 hasta alındı. Hastaların birebir olarak kendilerinden veya gerekli durumlarda dosyalarından geriye dönük olarak demografik veriler ve tetkik sonuçları alındı. Bu işlemlerden sonra 12 aydan uzun süredir hemodiyalize giren hastaların aylık rutin takiplerinde bakılan hemogram, biyokimyasal tetkikleri, hemodiyaliz yeterliğinin göstergerleri olan Kt/V, üre düşüş oranı (URR) aylık değerleri kaydedildi. Bu değerler toplanıp 12 ye bölünerek ortalama verileri not alındı. Ayrıca hemoglobin variabilitesi aylık hemoglobin seyrine göre değerlendirildi. Hastalar ortalama hemoglobin değerine göre ve hemoglobin variabilitesine göre gruplara ayrıldı. Aterosklerozun erken bir belirteci olarak kabul edilen CIMT sertifikalı bir okuyucu tarafından ultrason cihazı ile noninvaziv manuel olarak olarak bakıldı. Hastaların CIMT ile hemoglobin variabilitesi, hemoglobin ortalamaları, biyokimyasal tetkikleri, hemodiyaliz yeterlilik belirteçleri arasındaki ilişkisine bakıldı.

Bulgular: Hemoglobin variabilitesi izlenen olguların ortalama CIMT ölçümleri 0,81 ± 0,19 mm, izlenmeyenlerin ise 0,79 ± 0,17 mm idi. Gruplar arasında CIMT ölçümleri açısından farklılık izlenmedi (p=0,609). Ancak hemoglobin variabilitesi olan grupta CIMT daha kalın saptandı. Hemoglobin variabilitesi izlenenlerin kalsiyum seviyesi izlenmeyenlerden anlamlı derecede daha yüksekti (p=0,005). Erkeklerin CIMT kalınlığı kadınlardan daha fazlaydı (p=0,002). Diyabetes mellitus (DM) olanların CIMT kalınlığı olmayanlardan anlamlı derecede daha fazla idi (p=0,019). CIMT ölçümleriyle Kt/V (p=0,004) ve URR (p=0,004) arasında negatif yönde korelasyon izlendi.

Sonuç: Çalışmamızda saptadığımız en önemli nokta hemodiyaliz hastalarında Kt/V ile URR'nin CIMT ile negatif korelasyona sahip olması ve DM tanılı hastalarda DM tanısı olmayan hastalara göre CIMT kalınlığının daha büyük olarak tespit etmemizdir. Yeterli hemodiyalizin ve regüle edilen DM'nin CIMT kalınlığının azalmasını ve periferik vasküler ve kardiyovasküler hastalıkların azalmasını sağlayacaktır. Hemoglobin variabilitesi ve CIMT arasında anlamlı ilişki bulamadık. Ancak CIMT kalınlığı hemoglobin variabilitesi olan grupta daha kalın bulundu. Bu konuda yapılacak daha fazla çalışmaya ihtiyaç vardır.

Anahtar Kelimeler: Kronik böbrek hastalığı, son dönem böbrek yetmezliği, CIMT, hemoglobin variabilitesi

ABSTRACT

The Relationship between Carotid Intima Media Thickness and Hemoglobin Variability and Biochemical Parameters in Patients Undergoing Hemodialysis

Objective: Evaluation of the relationship between carotid intima media thickness (CIMT) and hemoglobin variability and biochemical parameters in patients diagnosed with end-stage renal failure (ESRD) and undergoing routine hemodialysis.

Material and method: Our study included 100 patients, 45 men and 55 women, aged between 18 and 99, who underwent routine hemodialysis due to ESRD in the hemodialysis unit of Erzurum City Hospital between 2023 and 2024. Demographic data and examination results were obtained from the patients individually or retrospectively from their files when necessary. After these procedures, hemogram, biochemical tests, and monthly values of Kt/V and urea reduction rate (URR), which are indicators of hemodialysis adequacy, were recorded during routine monthly follow-ups of patients who had been on hemodialysis for more than 12 months. These values were added together and divided by 12, and the average data was noted. Additionally, hemoglobin variability was evaluated according to the monthly hemoglobin course. Patients were divided into groups according to mean hemoglobin value and hemoglobin variability. It was examined manually and non-invasively with an ultrasound device by a CIMT-certified reader, which is considered an early indicator of atherosclerosis. The relationship between CIMT and hemoglobin variability, hemoglobin averages, biochemical tests, and hemodialysis adequacy markers of the patients was examined.

Results: The average CIMT measurements of the cases in which hemoglobin variability was monitored was 0.81 ± 0.19 mm, and in those without monitoring it was 0.79 ± 0.17 mm. There was no difference between the groups in terms of CIMT measurements (p = 0.609). However, CIMT was found to be thicker in the group with hemoglobin variability. Calcium levels of those whose hemoglobin variability was monitored were significantly higher than those whose hemoglobin variability was not monitored (p=0.005). CIMT thickness was greater in men than in women (p=0.002). CIMT thickness of patients with diabetes mellitus (DM) was significantly greater than

those without (p = 0.019). A negative correlation was observed between CIMT measurements and Kt/V (p=0.004) and URR (p=0.004).

Conclusion: The most important point we found in our study is that Kt/V and URR have a negative correlation with CIMT in hemodialysis patients, and we found that CIMT thickness is greater in patients diagnosed with DM than in patients without a diagnosis of DM. Adequate hemodialysis and regulated DM will reduce CIMT thickness and reduce peripheral vascular and cardiovascular diseases. We could not find a significant relationship between hemoglobin variability and CIMT. However, CIMT thickness was found to be thicker in the group with hemoglobin variability. More studies are needed on this subject.

Key Words: Chronic kidney disease, end-stage renal failure, CIMT, hemoglobin variability

1. GİRİŞ VE AMAÇ

Kronik böbrek hastalığı (KBH), böbrek fonksiyonlarında ilerleyici bir azalma ve yapısal böbrek hasarının saptanması ile karakterize edilir. Bu durum, sonunda diyaliz veya böbrek nakli gerektiren SDBY yol açabilir (1). KBH hızla küresel bir halk sağlığı sorunu haline geliyor (2).

Kronik böbrek hastalığı, böbreğin işlevini ve yapısını aylar veya yıllar boyunca geri dönülemez biçimde değiştiren birçok heterojen hastalıktan kaynaklanır. Böbrek fonksiyonunun mevcut en iyi göstergesi, birim zaman başına tüm çalışan nefronlardan filtrelenen toplam sıvı miktarına eşit olan glomerüler filtrasyon hızıdır (GFR) (3).

Yaşam kalitesi, KBH'li kişilerde genel nüfusa göre önemli ölçüde daha düşüktür. GFR azaldıkça yaşam kalitesi de düşer. Spesifik semptomları hedef alan, eğitim veya yaşam tarzı hususlarını desteklemeyi amaçlayan müdahaleler, KBH tanılı kişiler için olumlu bir fark yaratmaktadır (4).

Son yıllarda, hayatta kalma oranında önemli iyileşmeler olmasına rağmen, diyaliz hastalarının ölüm riski hala genel popülasyona göre 6,1 ila 16 kat daha yüksektir (5).

Diyaliz hastalarının %50'sinden fazlası, mortalitenin önde gelen nedeni olarak kabul edilen kardiyovasküler hastalıktan (KVH) ölmektedir (6, 7). Ek olarak, kontrolsüz hipertansiyon, DM, anemi ve hipoproteinemi, diyaliz hastalarının tüm nedenlere bağlı ölümleri açısından en tehlikeli faktörlerdir (8-10).

Karotis intima media kalınlığının; kardiyovasküler risk faktörleri (11) ve kardiyovasküler sonuçlarla ilişkili aterosklerozu (12) göstermede etkili bir ölçüdür (13-17).

Kronik böbrek hastalığı olan hastalarda anemi sıklıkla gelişir ve böbrek fonksiyonu azaldıkça şiddeti artar. Anemi, ilerlemiş KBH'li hastaların semptomlarının artışına neden olur. Özellikle yorgunluk ve dispneye neden olarak semptomları şiddetlendirir (18, 19).

Hedef aralıktaki hemoglobin düzeyini koruyamayan ve hemoglobinde yüksek amplitüdlü dalgalanmalar sergileyen hastalar arasında; serebrovasküler hastalık, KVH,

enfeksiyon ve hastaneye yatış riskleri, hedef aralıktaki hemoglobin düzeyini koruyan hastalarla karşılaştırıldığında daha yüksektir (20).

Araştırmamızda 12 aydan fazla süredir SDBY nedeni ile rutin hemodiyalize giren 100 hasta değerlendirildi. Araştırmamız 2023-2024 tarihleri arasında Erzurum Şehir Hastanesi hemodiyaliz ünitesinde yapıldı. 12 aydan daha az hemodiyalize giren, primer hematolojik hastalığı olan, malignite tanısı olan ve periferik arter hastalığı tanısı olan hastalar araştırmamıza dahil edilmedi. Hastaların tümünde gönüllülük esasına dayalı yazılı onamları alındı. Hastaların birebir olarak kendilerinden veya gerekli durumlarda dosyalarından geriye dönük olarak demografik veriler ve tetkik sonuçları alındı. Bu işlemlerden sonra 12 aydan uzun süredir hemodiyalize giren hastaların aylık rutin takiplerinde bakılan hemogram ve biyokimyasal (BUN, kreatinin, sodyum, potasyum, düzeltilmiş kalsiyum, magnezyum, fosfor, bikarbonat, trigliserit, LDL, HDL, total kolesterol, ferritin, PTH, ürik asit) tetkiklerin verileri kaydedildi. Ayrıca CIMT sertifikalı bir okuyucu tarafından ultrason cihazı ile noninvaziv manuel olarak olarak bakıldı.

Hemoglobin variabilitesi ile ateroskleroz arasındaki ilişkiyi gösteren literatürde çalışmalar bulunmakla birlikte hemodiyaliz popülasyonunda çok kısıtlı sayıda çalışma bulunmaktadır. Sonuç olarak bu çalışmamızda hemodiyaliz hastalarında hemoglobin variabilitesi ile CIMT arasındaki ilişkiyi incelemeyi ve böylece bu hasta popülasyonunda mortalite açısından en büyük risk faktörü kardiyovasküler hastalıklarla hemoglobin variabilitesi arasında bağımsız bir ilişki bulunup bulunmadığını gösterip litaratüre katkı sağlamayı amaçladık.

2. GENEL BİLGİLER

2.1. Kronik Böbrek Hastalığı

2.1.1. Kronik Böbrek Hastalığı Tanımı ve Evrelemesi

Böbrekler, insan vücudunun homeostazisini korumak için kritik olan asit-baz dengesinde, plazma hacminde, serum osmolalitesinin korunmasında ve hormon salgılanmasında önemli bir rol oynar. Ancak çok sayıda böbrek hastalığında bu işlevler bozulabilir ve böbrek fonksiyon kaybıyla sonuçlanabilir (2).

Kronik böbrek hastalığı, diyaliz veya böbrek nakli gerektiren SDBY' ye yol açan ilerleyici böbrek fonksiyon kaybıyla karakterize ciddi bir halk sağlığı sorunudur. Erken teşhis, SDBY' ye ilerlemeyi önleyebilir veya geciktirebilir (21).

Kronik böbrek hastalığı tanımı ve sınıflandırması zamanla gelişmiştir. Mevcut uluslararası kılavuzlar KBH tanımını GFR 1.73 m2 başına 60 mL/dakikadan az olmasıyla gösterilen böbrek fonksiyonunda azalma olarak tanımlanmaktadır. Ayrıca altta yatan nedenden bağımsız olarak en az 3 ay süren böbrek hasarı belirtileri veya her ikisi olmasıdır (4).

Altta yatan nedenden bağımsız olarak 3 aylık süre ile GFR 1.73 m2 başına 15 mL/dk'nın altında olduğunda, kişi SDBY ulaşmış demektir. Bu noktada böbrek fonksiyonu artık uzun vadede yaşamı sürdüremez. SDBY hastalarına yönelik seçenekler böbrek replasman tedavisi (diyaliz veya böbrek nakli şeklinde) veya konservatif bakımdır (aynı zamanda palyasyon veya diyalitik olmayan bakım olarak da adlandırılır) (22).

Uluslararası kılavuzlara göre KBH kriterleri (4)

En az 3 ay boyunca aşağıdaki iki kriterden biri veya her ikisi:

1. GFR <60 mL/dak/1.73m ^{2} (G3a–5 kategorileri)

2. Böbrek hasarı belirteçleri (1 veya daha fazla)

- Albüminüri (albümin: kreatinin oranı [ACR] ≥30mg/g)
- İdrar sedimenti anormalliği
- Tübüler bozukluğa bağlı elektrolit veya diğer anormallikler

- Histolojideki anormallikler
- Görüntülemeyle tespit edilen yapısal anormallikler
- Böbrek naklinin tarihçesi

Tablo 1. Uluslararası kılavuzlara göre KBH'nin sınıflandırılması(4)

	GFR tanımlayıcıları ve aralığı	**Aralık (mL/dak/1· $^{73m^2}$)**	**Kalıcı albüminüri kategorileri, tanımlayıcıları ve ACR aralığı**		
			Normal ila hafif artmış (<30mg/g)	Orta derecede arttı (30–300mg/g)	Şiddetli artış (>300 mg/g)
G1	Normal veya yüksek	≥90	1 eğer GFR	1	2
G2	Hafifçe azaldı	60–89	1 eğer GFR	1	2
G3a	Hafif ila orta derecede azaldı	45–59	1	2	3
G3b	Orta ila şiddetli derecede azaldı	30–44	2	3	3
G4	Ciddi derecede azaldı	15–29	3	3	≥4
G5	Böbrek yetmezliği	<15	≥4	≥4	≥4

KBH=kronik böbrek hastalığı. GFR=glomerüler filtrasyon hızı; ACR=albümin kreatinin oranı.

Kronik böbrek hastalığının ilerleme riski en fazla olan kategoriler için daha yüksek sıklıkta izleme önerilir. GFR'de küçük dalgalanmalar yaygındır. İlerleme, GFR'de başlangıca göre ≥%25'lik bir düşüş olarak kabul edilir. İlerlemeyle ilişkili faktörler arasında KBH'nin nedeni, GFR düzeyi, albüminüri konsantrasyonu, akut böbrek hasarı, yaş, cinsiyet, ırk veya etnik köken, yüksek kan basıncı, hiperglisemi, dislipidemi, sigara içme, obezite, nefrotoksik ajanlar, kardiyovasküler hastalık öyküsü ve sürekli maruziyet yer alır (4).

2.1.2. Kronik Böbrek Hastalığı Epidemiyolojisi

Böbrek hastalığı, en hızlı büyüyen küresel ölüm nedenlerinden biridir. KBH' ın 2040 yılına kadar beşinci küresel ölüm nedeni olacağı öngörülmektedir (23, 24).

Diabetes mellitus ve hipertansiyon, tüm yüksek gelirli ve orta gelirli ülkelerde ve ayrıca birçok düşük gelirli ülkede KBH'ın ana nedenleridir. KBH'ın görülme sıklığı, yaygınlığı ve ilerlemesi de ülkeler arasında etnik kökene ve sağlığın sosyal belirleyicilerine göre, muhtemelen epigenetik etki yoluyla farklılık göstermektedir (4).

Kronik böbrek hastalığı daha yüksek KVH, şiddet ve ölüm riskiyle ilişkilidir. Aslında 2013'teki küresel veriler, GFR'deki azalmanın dünya çapındaki ölümlerin %4'üyle, yani 2,2 milyon ölümle ilişkili olduğunu gösterdi. Bu ölümlerin yarısından fazlası kardiyovasküler nedenlere bağlıyken, 1 milyona yakını SDBY'e bağlıydı (25).

2.1.3. Kronik Böbrek Hastalığı'nın Etiyopatogenezi

Kronik böbrek hastalığının birçok tek ve poligenik nedeni vardır. Böbrek ve idrar yollarında konjenital anormalliklerle sonuçlanan hastalıklar gibi bazıları doğumdan veya erken çocukluktan itibaren belirgindir. Otozomal dominant polikistik böbrek hastalığı gibi diğerleri tipik olarak yaşamın ilerleyen dönemlerinde ortaya çıkar (4).

Kronik böbrek hastalığının ana nedenleri arasında DM, hipertansiyon, kronik glomerülonefrit, kronik piyelonefrit, antiinflamatuar ilaçların kronik kullanımı, otoimmün hastalıklar, polikistik böbrek hastalığı, Alport hastalığı, konjenital malformasyonlar ve uzun süreli akut böbrek hastalığı yer alır (26).

Genel böbrek fonksiyonunun mevcut en iyi göstergesi, eksojen belirteçler (örn. Dietilen triamin penta asetat (DTPA), iohexol) yoluyla ölçülen veya denklemler kullanılarak tahmin edilen GFR'dir. Proteinürinin varlığı, KBH'nın ilerlemesi ve ölüm riskinin artmasıyla ilişkilidir. Böbrek biyopsi örnekleri, glomerüler skleroz, tübüler atrofi ve interstisyel fibroz gibi yaygın değişiklikler yoluyla KBH'ın kesin kanıtlarını gösterebilir (4).

Kronik böbrek hastalığının nedenlerinin birçoğunda son ortak patolojik belirti renal fibrozisdir. Renal fibrozis, kronik, sürekli yaralanma sonrasında böbrek dokusunun başarısız yara iyileşmesini temsil eder. Glomerüloskleroz, tübüler atrofi ve interstisyel fibrozis ile karakterizedir (4).

Glomerüloskleroz, endotelyal hasar ve disfonksiyonu, düz kas hücrelerinin ve mesangial hücrelerin proliferasyonu, normal olarak glomerüler bazal membranı kaplayan podositlerin yıkımı ile tetiklenir. İlerleyici glomerüloskleroz için risk faktörleri hipertansiyon, dislipidemi ve sigaradır. Glomerüler mikroenflamasyon, hipertansiyona yanıt olarak endotel hücrelerinin aktivasyonunun ardından başlatılır; inflamatuar hücreler (makrofajlar ve köpük hücreleri dahil) mezangial hücrelerin çoğalmasını aktive eder. Dönüştürücü büyüme faktörü ß1 ve diğer büyüme faktörleri (trombosit türevli büyüme faktörü, fibroblast büyüme faktörü, tümör nekroz faktörü ve interferon gama dahil), mezenjiyal hücrelerin mezanjioblastlara (olgunlaşmamış mezenjiyal hücreler) gerilemesini uyarır. Bu mezanjioblastlar aşırı hücre dışı matriks üretme kapasitesine sahiptir. Bu da glomerülosklerozun erken bir belirtisi olan mezanjiyal genişlemeye yol açar (4).

Tübüler atrofi, interstisyel fibrozis ve skar oluşumu, GFR ve proteinüri ile yakından ilişkilidir. Tübüler epitel hücreleri, kompleman, sitokinler ve albümin dahil olmak üzere anormal şekilde filtrelenmiş çeşitli idrar proteinleri tarafından reaktif oksijen türleri ve kemokinler dahil inflamatuar ürünleri sentezlemek üzere uyarılır. Bu ajanlar inflamatuar hücreleri böbrek interstisyumuna çeker ve interstisyel miyofibroblastlarla etkileşimi başlatır. Fibrozis geliştikçe, yaralanan tübüler epitel yenilenme kapasitesini kaybeder. Apoptoza uğrayarak tübüler atrofiye ve işlevsel olmayan glomerüllerin oluşmasına neden olur. Histolojik olarak tübüler hücre alanı ölçümleri GFR ile yakından ilişkilidir (4).

Böbrekler metabolik olarak oldukça aktiftir ve yüksek oksijen gereksinimine sahiptir. KBH ilk evrelerinde; interstisyel kılcal damarlar giderek daha fazla geçirgen hale gelir (böbrek kılcal sızıntı sendromu). Bu durum inflamatuar yanıtı tetikler. İnterstisyel kılcal damarların yüzey alanındaki ilerleyici bir azalma, böbrek içinde hipoksiye yol açar. Sentezlenen birçok kolajenin parçalanmasında rol oynayan hücrelerin fonksiyonunu etkiler. Kolajenler (özellikle fibriler kollajen I ve II), bazal

membran proteinleri, proteoglikanlar ve glikoproteinler kronik olarak hasar görmüş böbrekte birikmeye başlar. Fibrotik interstisyumun etkilenen alanı hem böbrek fonksiyonu hem de uzun vadeli böbrek prognozu ile yakından ilişkilidir (4).

2.1.4. Kronik Böbrek Hastalığı'nın Klinik Özellikleri

Kronik böbrek hastalığınının erken evreleri küçük belirti veya semptomlar gösterir. Hastalık genellikle ileri evrelerde teşhis edilir (27). SDBY, KBH'ın 5. evresi olarak kabul edilir. KBH'ın SDBY'e ilerlemesi, vücutta biriken toksik atıklar, elektrolit dengesizlikleri, asit-baz anormallikleri ve çeşitli ototoksik semptomlara yol açan belirli endokrin fonksiyonlarının işlevsizliği ile karakterize edilir (4, 28).

Komplikasyonlar arasında; böbrek tarafından eritropoetin (EPO) üretiminin azalması, eritrosit yaşam süresinin azalması ve demir eksikliğine bağlı anemi ve D vitamini, kalsiyum ve fosfat metabolizmasının bozulmasından kaynaklanan mineral kemik hastalığı yer alır (4).

2.1.5. Kronik Böbrek Hastalığı'nın Tedavisi

Kronik böbrek hastalığı hastalarının bakımı ve tedavisi şunları içerir:

- KBH'ın ilerlemesinin yavaşlatılması,
- Anemi, mineral ve kemik bozukluğu, hidroelektrolitik bozukluklar, metabolik asidoz ve KVH gibi komplikasyonların tedavi edilmesi,
- Hastanın renal replasman tedavisine (RRT) hazırlanması,
- Özellikle hepatit B ve diğer aşılar için bir aşılama rutini oluşturulmasıdır.

Tedavinin tüm aşamalarında; özellikle beslenme, psikoloji ve sosyal yardım alanlarında multidisipliner bir ekibe sahip olmanın gerekli olduğunu vurgulamak önemlidir (26).

2.2. Kronik Böbrek Hastalığı Ve Anemi

Anemi, KBH'ın sık görülen bir komplikasyonudur. Hastaların prognozu ve yaşam kalitesi üzerinde çok sayıda olumsuz etkiye neden olur (29-31).

Kronik böbrek hastalığı olan hastalarda anemi sıklıkla gelişir ve böbrek fonksiyonu azaldıkça şiddeti artar. Hafif anemi, ilerlemiş KBH'lı hastaların semptom

artışına neden olur. Özellikle yorgunluk ve dispneye neden olur veya bunları şiddetlendirir (18, 19).

Kronik böbrek hastalığı ileri evrelerindeki hastalarda anemi sıklığının belirgin şekilde daha yüksek olduğu rapor edilmiştir (30, 31).

Hemodiyaliz hastalarında artan mortalite ve hastaneye yatış riskinin altında anemi yatmaktadır (32).

Anemi KDIGO'nun 2012 yılındaki klinik uygulama kılavuzunda; 15 yaş üstü erkeklerde 13 g/dL'nin ve kadınlarda 12 g/dL'nin altında hemoglobin düzeyi olarak tanımlanmıştır (33).

Ulusal Böbrek Vakfı Böbrek Hastalığı Sonuçları Kalite Girişimi (KDOQI) kılavuzları KBH hastalarında hedef hemoglobin seviyelerinin 11 ila 12 g/dl aralığında olmasını önerirken, hemoglobin >13 g/dl'den kaçınılmalıdır (34).

Anemi, böbrek yetersizliği nedeniyle EPO sentezinin uygunsuz şekilde düşük olması, üremik toksinlerin birikmesi, demir eksikliği ve inflamasyonun tümü KBH' lı hastalarda aneminin patogenezinde rol oynar (35). Ayrıca eritropoez için demir varlığı gereklidir. Hepsidin ve ferroportin insanlarda demir dengesine katkıda bulunur. Hepsidin yüksekliği ve ferroportin azalması, böbrek anemisi için gerekli olan demir eksikliğine ve sekestrasyona neden olur (36).

Anemi (tipik olarak normositik, normokromik ve hipoproliferatif) KBH'ın ortak bir özelliğidir ve GFR düştükçe prevalans artar. Böbrek, peritübüler kılcal damarlar ve proksimal kıvrımlı tübüller etrafındaki interstisyel fibroblastlar tarafından üretilen, moleküler ağırlığı 34 kDa olan bir glikoprotein hormonu olan EPO ana kaynağıdır. EPO, kemik iliğinde eritrosit üretimini uyarır ve hemoglobin hemostazisini yönlendirir. KBH anemisi olan kişilerde eritropoietin konsantrasyonları normal veya hafifçe artmış olabilse de, genellikle uygunsuz derecede düşük kabul edilir. KBH olmayan anemik hastalarda EPO konsantrasyonları 10-100 kat daha yüksektir. Üreminin neden olduğu eritropoez inhibitörleri, eritrosit ömrünün kısalması ve demir eksikliği KBH anemisine de katkıda bulunabilir. KBH'da anemi, yaşam kalitesinin bozulması, KVH insidansının artması, hastaneye yatış oranlarının artması, bilişsel bozukluk ve mortalite gibi kötü sonuçlarla ilişkilidir (37, 38).

Klinik olarak endike olduğunda veya KBH'ın III ile V evresindeki hastalar için her üç ayda bir hemoglobin konsantrasyon testleri istenmelidir. Demir replasmanı ile anemi tedavisi verilen veya eritropoezi uyarıcı ajanlar kullanan hastaların en az üç ayda bir veya gerektiğinde demir düzeyi ve hemoglobin seviyeleri değerlendirilmelidir (26).

Esas olarak EPO eksikliğine bağlı böbrek yetmezliğinin yaygın bir komplikasyonu olan anemi, SDBY hastalarında olumsuz kardiyovasküler sonuçlar için bağımsız bir risk faktörüdür (39).

Anemi aynı zamanda azalan oksijen sunumu ve endotel disfonksiyonu ile ilişkili ateroskleroz kombinasyonu yoluyla kardiyak iskemiyi de arttırır (39-41).

Anemi, kardiyak etkilerinin yanı sıra damar fonksiyon bozukluklarına neden olur (42).

2.3. Kronik Böbrek Hastalığı Ve Kardiyovasküler Hastalıklar

Kronik böbrek hastalığı olan hastalarda, koroner arter hastalığı (KAH) , kalp yetmezliği, aritmiler ve ani kalp ölümüyle kendini gösteren yüksek bir kardiyovasküler risk görülür. Her ne kadar kardiyovasküler olayların (MACE) insidansı ve prevalansı erken KBH evresine sahip hastalarda (KBH evre 1-3) genel popülasyonla karşılaştırıldığında zaten anlamlı derecede yüksek olsa da, ileri KBH evresine (KBH evre 4-5) sahip hastalarda belirgin derecede yüksek risk sergilenmektedir. Bu yüksek riskli popülasyonda, SDBY'den ziyade KVH önde gelen ölüm nedenidir. KBH; aterosklerotik lezyonlar, vasküler kalsifikasyon ve vasküler yaşlanmanın yanı sıra miyokardiyal fibrozis ve kalp kapakçıklarının kalsifikasyonuyla sonuçlanan vasküler ve miyokardiyal yeniden şekillenme süreçlerine katkıda bulunan sistemik, kronik bir proinflamatuar duruma neden olur. Bu bakımdan KBH, kardiyovasküler sistemin hızlandırılmış yaşlanmasına neden olur (6).

Aşırı sıvı yüklenmesi, üremik kardiyomiyopati, sekonder hiperparatiroidizm, anemi, değişen lipit metabolizması ve trimetilamin N-oksidaz gibi bağırsak mikrobiyotasından türetilen üremik toksinlerin birikmesi dahil olmak üzere böbrek fonksiyon bozukluğuna sekonder kardiyovasküler değişiklikler, yüksek KVH riskine katkıda bulunur. Ek olarak, konvansiyonel hemodiyalizin kendisi de üremik hastalarda

miyokardiyal strese ve zaten zayıflamış olan kardiyovasküler sistem üzerinde hasara neden olur (43).

Üremik hastalarda hem ateroskleroz hem de arteriyoskleroz baskındır (44, 45). Ateroskleroz; orta büyüklükteki arterlerde plak oluşumu ile karakterize edilirken, arteriyoskleroz; aortun medial tabakasının ve ana dalların yaygın kalsifikasyonu ve dilatasyonu ile karakterize edilir. KBH hastalarında kalsiyum, fosfat, fibroblast büyüme faktörü-23 ve D vitamini homeostazisindeki bozukluklara sekonder hiperparatiroidizm kan damarlarının kalınlaşmasına yol açar (46). Hipertansiyon aynı zamanda vaskülopatiye de katkıda bulunur. Anemi ayrıca nitrik oksit sentezini azaltarak ve aterosklerotik plak oluşumunda önemli bir adım olan LDL oksidasyonunu artırarak vaskülopatiye katkıda bulunur (39-41).

2.4. Hemoglobin Variabilitesi

Hemoglobin değişkenliği, hemoglobinin zaman içinde hedef aralığın üstünde veya altında dalgalanmasıdır. Bu nedenle, hemoglobin değişkenliği, belirli bir zaman aralığı içinde ölçülen çoklu hemoglobin değerlerinin birbirinden ne kadar farklı olduğu anlamına gelirken, tüm hemoglobin düzeylerinin hesaplanan ortalaması yine de hedef aralıkta kalabilir (47).

SDBY hastalarını yönetmede en kapsayıcı amaç, uzun bir sağkalım oranının sürdürülmesi ve hastanın yaşamının tatmin edici bir seviyede muhafaza edilmesidir (48). İyi anemi yönetimi, hemodiyaliz hastalarını olumlu yönde etkilemiştir. Buna mortalite ve morbidite oranlarının azaltılması ve yaşam kalitesinde önemli bir iyileşme de dahildir (49-51). Yaşam kalitesinin bozulması zamanla artarken en önemli sebeplerinden biri hemoglobindeki değişikliklerdir (52).

Ulusal Böbrek Vakfı-Böbrek Hastalığı Sonuçları Kalite Girişimi (NKF-KDOQI) klavuzu KBH hastalarında seçilen hemoglobin hedefi genellikle 11,0 ila 12,0 g/dL aralığında olmasını (34) ve hemoglobin hedefinin 13,0 g/dL'den büyük olmamasını öneriyor (34). Tedavi ile 13,0 g/dL'nin üzerindeki hemoglobin düzeylerinin hedeflenmesi yaşamı tehdit eden kardiyovasküler olay riskini artırabilir (34).

2.4.1. Hemoglobin Variabilitesinin Ölçümü

Değişkenlik aynı hasta içinde veya bir gruptaki hastalar arasında değerlendirilebilir. Klinik uygulama bağlamında önemli olan genellikle hasta içindeki değişkenliktir (53).

Hemoglobin değişkenliğinin derecesini ölçmek için geleneksel Standard deviasyon (SD) dahil olmak üzere farklı yöntemler kullanılmıştır. Varyasyon katsayısı, yani SD'nin ortalamaya oranı; gerçek hemoglobin ölçümüne veya hemoglobin ölçümlerinin hareketli ortalamalarına dayalı olarak belirli eşik değerlerinin dışındaki sürenin oranı; artık SD'nin büyüklüğü veya mutlak SD'nin ortalaması değişir (54). Doğrusal regresyon eğimi, hastalar arası varyans (ki bu popülasyon düzeyindeki değişkenliği ifade eder) ile hasta içi değişkenlik arasında ayrım yapmayabilir. Yani bireysel düzeydeki değişkenlik, hemoglobin değişkenliğini incelemek için ilgili ölçümdür. Değişkenlik eğimini farklı bireysel hasta ve toplum temelli bileşenlere ayırmak için daha karmaşık tekrarlanan ölçüm modelleri gerekebilir. Zaman içindeki değişikliklerin sıklığı ve yönü genellikle değişkenliğin incelenmesiyle ilgili olduğundan, regresyon modellerini kullanarak daha küçük zaman dilimlerindeki değişimin eğimini hesaplamak gibi zaman unsurunu daha doğru bir şekilde entegre eden yöntemler daha cazip görünmektedir (55).

2.4.2. Hemoglobin Variabilitesinin Muhtemel Sonuçları

Hedef aralıktaki hemoglobin düzeyini koruyamayan ve hemoglobinde yüksek amplitüdlü dalgalanmalar sergileyen hastalar arasında serebrovasküler hastalık ve KVH, enfeksiyon ve hastaneye yatış riskleri, hedef aralıktaki hemoglobin düzeyini koruyan hastalarla karşılaştırıldığında daha yüksekti (20).

Hemoglobin düzeyleri hedef aralığın dışında olan hastalarda, yüksek amplitüdlü hemoglobin dalgalanmaları olanlarda, serum ferritin düzeyleri sürekli yüksek olanlarda ve yüksek amplitüdlü ferritin düzeylerine sahip olanlarda yüksek ölüm ve advers olay riski vardır (20).

Hemoglobin değişkenliğinin doğasını anlamak, bu hasta popülasyonunda morbidite ve mortalite insidansını değerlendirirken özellikle önemlidir. Çünkü

özellikle hemoglobin seviyelerindeki dalgalanmalar olumsuz sonuçlarla ilişkilidir (56).

2.4.3. Hemoglobin Variabilitesini Etkileyen Faktörler

Diyaliz tesislerinde, hemoglobin veya hematokrit seviyeleri genellikle haftalıktan aya kadar sık sık ölçülür. Bu değerleri istenen aralıkta tutmak için genellikle sabit anemi yönetim protokolleri temelinde epoetin dozunda ayarlamalara yol açar. Anemi tedavisinde tercih edilen ölçü olarak hemoglobin önerilmiştir (57).

Önerilen 11 ila 12 g/dL hemoglobin aralığının rutin klinik uygulama için çok dar olabileceğine dair bazı endişeler vardır. Bu nedenle, hemoglobin ölçümlerinin normal klinik değişkenliğini anlamak, hastanın hemoglobin düzeylerini bu (veya herhangi bir) aralıkta tutmayı amaçlayan optimal klinik yönetim açısından kritik öneme sahiptir. Hemoglobinde hematokrite göre daha az olduğu bildirilen laboratuvar varyasyonunun yanı sıra hemoglobin düzeylerinde haftadan haftaya ve aydan aya değişkenlik de epoetin doz ayarlamaları, epoetin uygulama yolu ile ilişkili olabilir (57, 58) .

Hatta hidrasyon durumundaki değişiklikler (59), inflamatuar süreçler (60), intravenöz demir verilmesi ve demir eksikliğinin düzeltilmesi, erişim cerrahisine bağlı kan kaybı, diyaliz yeterliliği (61) ve hatta mevsimsel etkiler ile ilişkili olabilir (62).

Farmakokinetik parametreler, demografik özelliklerdeki hastayla ilişkili farklılıklar ve klinik durumu etkileyen faktörlerin yanı sıra klinik uygulama kılavuzları, tedavi protokolleri ve geri ödeme politikaları gibi ilaçla ilgili olanlar da dahil olmak üzere hemoglobin değişkenliğini etkileyen çeşitli faktörler vardır. Bu faktörlerin her birini dikkate alan ve hemoglobin değişkenliğini azaltan stratejiler, daha iyi klinik sonuçlarla ilişkilendirilebilir (53).

2.5. Karotis İntima Media Kalınlığı

Karotis arter duvarının intimal ve medial tabakasının kalınlığı olan karotis intima-medya kalınlığı (CIMT), ultrason görüntüleme kullanılarak invaziv olmayan bir şekilde ölçülebilir. CIMT aterosklerozun erken evresi için bir belirteç olarak kabul

edilir (63). Yetişkinlerde ortalama CIMT değerleri 650-900 μm civarındadır ve ortalama olarak yılda 0-40 μm oranında artar (64, 65).

Ultrasonla ölçülen intima-medya kalınlığı (IMT), hem gözlemsel hem de müdahale çalışmalarında subklinik ateroskleroz için invaziv olmayan bir belirteç olarak kullanılmıştır (66). Kardiyovasküler risk faktörleriyle ilişkili olduğu (67), ve kardiyovasküler olayların habercisi olduğu gösterilmiştir (68).

Ultrason incelemesi karotis duvarlarının yeterli karakterizasyonuna olanak sağlayarak kolaylıkla uygulanır. Diğer görüntüleme tekniklerinden daha az maliyetlidir ve yaygın olarak mevcuttur (66).

İntima-medya kalınlığı tespiti için tercih edilen en doğru ölçülebilen damar arteria karotistir. Bu damarın ölçülmesinin avantajları; boyutunun fazla olması, cilde uzaklığının az olması, daha stabil olabildiği için ölçümünün kolay olması olarak sayılabilir (69).

İntima-medya kalınlığı, karotis arterlerin noninvazif olarak elde edilen ultrasonografik görüntülerinde ölçülen, lümen-intima arayüzünden arter duvarının media-adventisya arayüzüne kadar olan mesafedir (70).

Karotis intima-medya kalınlığı ölçümü için dünyada standardize edilmiş bir gruplandırma sınırı yoktur. Bunun sebebi CIMT değeri; yaş, cinsiyet, lokalizasyon, genetik farklılıklara göre değişebilmektedir. 2018 de yayınlanan Avrupa Kardiyoloji Derneği Hipertansiyon kılavuzunda Hipertansiyonu olanlarda 0,9 mm'den yüksek ölçümlerin organlar için risk oluşturduğu tespit edilmiştir (71).

Yapılmış olan başka bir araştırmada toplumda ortalama CIMT düzeylerinin 0,4-1 mm arasında olduğu ve her yıl 0,01-0,03 mm olmak üzere yükseliş saptanmıştır (72).

3. GEREÇ VE YÖNTEMLER

Çalışmamızda 12 aydan fazla süredir SDBY nedeni ile rutin hemodiyalize giren 100 hastayı değerlendirdik. 2023-2024 tarihleri arasında Erzurum Şehir Hastanesi hemodiyaliz ünitesinde yapıldı. Hastalar 18 yaşından büyük, malignitesi ve periferik vasküler hastalığı olmayanlar arasından seçildi. KDOQI kılavuzuna göre hemoglobin değeri 11-12 gr/dl aralığı normal kabul edildi. Hemoglobin ortalaması; 12 aylık takiplerinde aylık hemoglobin değerleri toplanıp 12 ye bölündü. Hemoglobin<11 düşük, hemoglobin 11-12 normal, hemoglobin ≥ 12 yüksek olarak kabul edildi. Hemoglobin variabilitesi; aylık hemoglobin seyrine göre değerlendirildi.

Hemoglobin seyri hep 11 in altında seyrettiyse: düşük-düşük

Hemoglobin seyri 11 altı ve 11-12 aralığında seyrettiyse: düşük- normal

Hemoglobin seyri 11 altı ve 12 üzeri seyrettiyse: düşük-yüksek

Hemoglobin seyri hep 11-12 aralığındaysa: normal-normal

Hemoglobin seyri 11-12 aralığında ve 12 üzeri seyrettiyse: normal-yüksek

Hemoglobin seyri hep 12 üzeri seyrettiyse: yüksek-yüksek olarak sınıflandırıldı. Düşük-normal, düşük-yüksek, normal-yüksek gruplarını hemoglobin variabilitesi var olarak kabul edildi. Düşük-düşük, normal-normal, yüksek-yüksek gruplarını hemoglobin variabilitesi yok olarak kabul edildi.

Hastaların yaş, cinsiyet, kilo, boy, vücut kitle indeksi, diyaliz ayı, DM olup olmaması, sigara kullanımı ve laboratuvar özellikleri (BUN, kreatinin, sodyum, potasyum, düzeltilmiş kalsiyum, magnezyum, fosfor, bikarbonat, trigliserit, LDL, HDL, total kolesterol, ferritin, PTH, ürik asit) dosyalardan elde edildi.

Hemodiyaliz yeterliliğinin değerlendirilmesinde en sık tercih edilen yöntemler Kt/V ve üre düşüş oranıdır (URR) (73). Kt/V fraksiyonel üre klerensi anlamına gelmektedir (74) . URR, Kt/V ile yakın korelasyon göstermektedir. Tek bir HD seansı sırasındaki fraksiyonel üre düşüş oranını ifade etmektedir (75, 76). Kt/V ve URR değerleri hastaların dosyalarından geriye dönük olarak 12 aylık değerleri toplanarak ortalama değerleri hesaplanıp çalışmaya dahil edildi.

Karotis intima media kaliınlığı ölçümleri CHİSON ECO 1 yüksek çözünürlüklü taşınabilir usg cihazının 13-MHz lineer probu ile sertifikalı bir okuyucu tarafından noninvaziv manuel bakıldı. Ortak karotis arterlerden iki taraflı olarak üç ayrı ölçüm alındı ve bu ölçümlerin ortalaması hesaplandı. Hastalar boyunları ekstansiyonda olacak şekilde sırtüstü pozisyondaydı ve prob antero-lateral pozisyondaydı. Tüm ölçümler ortak karotis arterin (CCA) uzak duvarının uzunlamasına görünümünde yapıldı. Ölçümler B-mode görüntülemede internal karotid arter bifurkasyonuna 1 cm mesafeden yapıldı. Sağ ve sol CCA'daki ölçümler üç kez yapıldı ve analiz için ortalama değerler kullanıldı. Ölçüm ortalaması daha yüksek olan değer çalışmaya dahil edildi. Tüm hastalar aynı ultrason sisteminde aynı sertifikalı uzman tarafından incelendi.

Araştırmamız Helsinki Deklarasyonu,İyi Klinik Uygulama ilkelerine uygun ve denek araştırma etik kuralları ile çelişmemektedir.

3.1. İstatistiksel Yöntem

İstatistiksel analizler SPSS versiyon 22.0 (Chicago, ABD) programı kullanılarak yapıldı. Değişkenlerin normal dağılımına uygunluğu görsel (histogram ve olasılık grafikleri) ve analitik yöntemler (*Kolmogrov Smirnov, Shapiro-Wilk testi*) kullanılarak incelendi. Tanımlayıcı istatistikler normal dağılan sayısal verilerde ortalama ve standart sapma, normal dağılmayanlarda median (min-max) şeklinde, nominal verilerde sayı ve yüzde şeklinde ifade edildi. Normal dağılan sayısal değişkenler iki grup arasında *"Student t testi"* , üç grup arasında *"One Way ANOVA testi"* kullanılarak analiz edildi. Normal dağılmayan sayısal değişkenler iki grup arasında *"Mann Whitney U testi"* kullanılarak analiz edildi. Nominal verilerin karşılaştırılmasında *"Ki-kare analizi"* ve *"Fisher Exact test"* kullanıldı. Korelasyon analizleri ise *"Spearman ve Pearson korelasyon testleri"* ile gerçekleştirildi. Çalışmadaki istatistiksel analizlerde $p<0.05$'in altındaki değerler istatistiksel olarak anlamlı kabul edildi.

4. BULGULAR

4.1. Tanımlayıcı Özellikler

Çalışmaya dahil edilen 100 hastanın yaş ortalaması 59,4 ± 14,0 idi (24-83 yaş). Olguların % 45'i kadın, %55'i erkekti. Erkek/kadın oranı 1,2/1 idi. Hemodiyaliz süresi median 60 aydı. Olguların % 52'sinde hemodiyaliz süresi 60 ay ve altında, %48'inde 60 ay üzerindeydi. Hastaların % 34'ünde DM mevcuttu. Olguların tanımlayıcı özellikleri ve vital bulguları Tablo 2'de gösterildi.

Tablo 2. Hastaların tanımlayıcı özellikleri

Özellik (n=100)	**Sayı (Yüzde)**
Yaş*	59,4 ± 14,0
Cinsiyet	
Kadın	45 (45,0)
Erkek	55 (55,0)
Boy (cm)*	164 ± 7
Kilo (kg)*	69,4 ± 16,1
VKİ (kg/m^2)*	25,6 ± 5,9
Hemodiyaliz süresi**	60 (12-276)
Sigara	31 (31,0)
DM	34 (34,0)
Anti-fosfat kullanımı	80 (80,0)
Vital bulgular	
SKB(mmHg)	147 ± 27
DKB (mmHg)	83,9 ± 15,1
Nabız (atım/dk)	78,6 ± 10,5

*Ortalama ± SD, ** Median (min-max)
VKİ; vücut kitle indeksi, DM; diyabetes mellitus, SKB; sistolik kan basıncı, DKB; diastolik kan basıncı

Hastaların biyokimya parametreleri, lipid profilleri ve hemodiyaliz yeterliliği göstergeleri değerlendirildi (Tablo 3). Hemodiyaliz yeterliliği Kt/V dikkate alındığında olguların % 89'unda, URR dikkate alındığında ise %86'sında sağlanmıştı.

Tablo 3. Hastaların laboratuvar bulguları

Laboratuvar (n=100)	Ortalama ± SD
Biyokimya	
Kreatinin (mg/dl)	9,5 ± 2,6
BUN (mg/dl)	84,1 ± 25,3
Sodyum (mEq/l)	136 ± 3
Potasyum (mEq/l)	5,1 ± 0,8
Kalsiyum (mg/dl)	8,7 ± 0,8
Magnezyum (mg/dl)	2,1 ± 0,3
Fosfor (mg/dl)	5,7 ± 1,7
Ca x P	50,2 ± 16,4
Ürik asid (mg/dl)	7,3 ± 1,5
PTH (pg/ml)*	388 (20-2000)
Ferritin (ng/ml)*	394 (10,8-1650)
HCO3 (mEq/l)	19,1 ± 2,3
Lipid profili	
Trigliserid (mg/dl)*	117 (31-507)
Total kolesterol (mg/dl)	143 ± 32
HDL (mg/dl)*	30,1 (18,8-66,0)
LDL(mg/dl)	117 ± 29
Hemodiyaliz yeterliliği	
Kt/V	1,48 ± 0,24
URR (%)	71,5 ± 6,7

*Median (min-max), BUN; kan üre azotu, Ca; kalsiyum, P; fosfor, PTH; parathormon, HCO3; bikarbonat, HDL; yüksek dansiteli lipoprotein, LDL; düşük dansiteli lipoprotein, URR; üre redüksiyon oranı

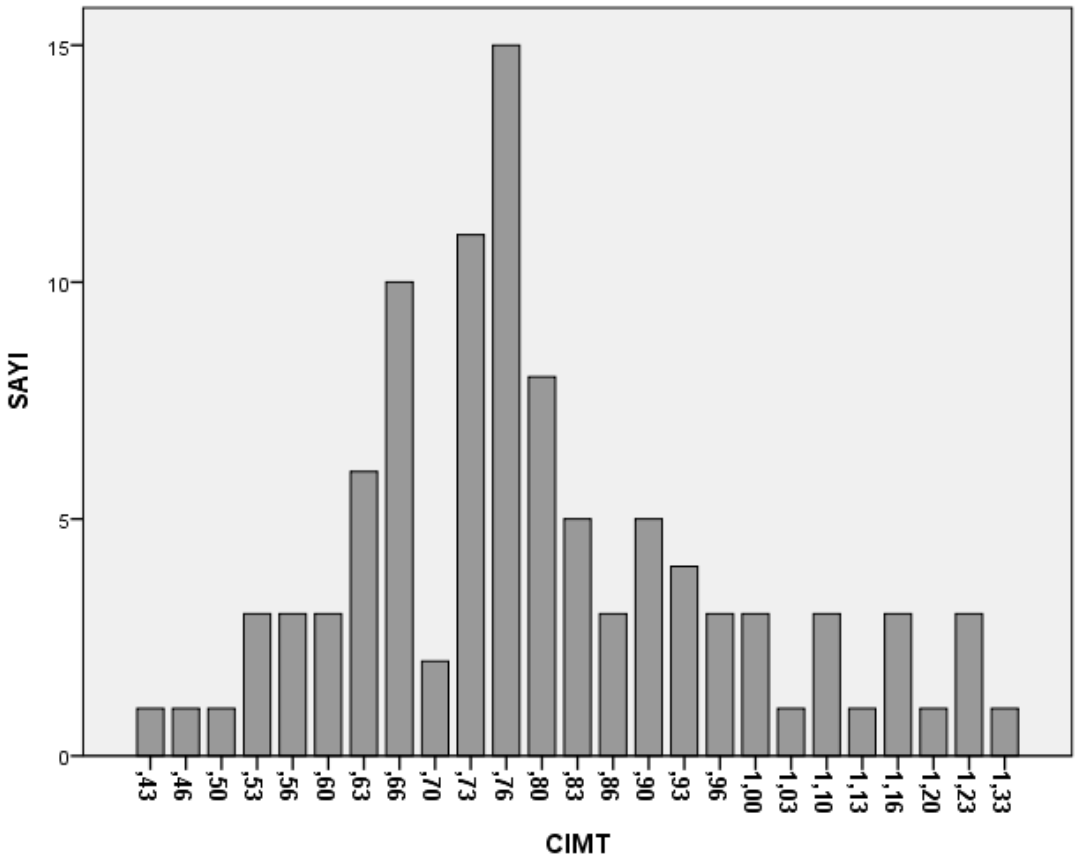
Hastaların ortalama hemoglobin ölçümleri ortalaması 11,2 ± 1,1 mg/dl, en düşük hemoglobin seviyesi 9,4 ± 1,5 mg/dl, en yüksek hemoglobin seviyesi 12,9 ± 1,1 mg/dl idi. En düşük ve en yüksek hemoglobin ölçümleri arasındaki farklılık ise 3,4 ± 1,3 mg/dl idi. Cinsiyetlere göre hemoglobin referans değerleri dikkate alınarak tüm olgularda hemoglobin seviyelerindeki variabilite değerlendirildi. On iki aylık takipler sırasında olguların % 26'sında hemoglobin seviyeleri normalden düşük seyrederken, %13'ünde sürekli normal, %13'ünde ise sürekli yüksek seyretmişti. Bununla birlikte hastaların % 27'sinde hemoglobin seviyeleri düşük seviyelerden yüksek seviyelere değişim gösterirken, %21'inde normal seviyelerden yüksek seviyelere değişim göstermişti. Hemoglobin ölçümleri sonucunda hastaların % 48'inde (%27 + %21) hemoglobin variabilitesi olduğu hesaplandı (Tablo 4).

Tablo 4. Hastaların hemoglobin ölçümleri

Hemoglobin paramatreleri (mg/dl)	n=100	Ortalama ± SS
Hemoglobin ölçümleri		
Hemoglobin (ortalama)		11,2 ± 1,1
Hemoglobin (en düşük)		9,4 ± 1,5
Hemoglobin (en yüksek)		12,9 ± 1,1
Hemoglobin farkı (en yüksek-düşük)		3,4 ± 1,3
Hemoglobin variabilitesi*		
Düşük-düşük		26 (26,0)
Düşük-normal		27 (27,0)
Düşük-yüksek		0
Normal-normal		13 (13,0)
Normal-yüksek		21 (21,0)
Yüksek-yüksek		13 (13,0)

*Sayı (yüzde)

Hastaların ortalama CIMT kalınlığı 0,80 ± 0,18 mm idi (0,43-1,33 mm). Şekil 1'de hastaların CIMT ölçümlerinin dağılımı gösterildi.



Şekil 1. Hastaların CIMT ölçümleri ve dağılımı

4.2. Gruplar Arası Analizler

Olguların tanımlayıcı özellikleri hemoglobin variabiltiesi varlığına göre karşılaştırıldı. Ancak hemoglobin variabilitesi olan ve olmayan hastalar arasında tanımlayıcı özellikler ve vital bulgular açısından farklılık izlenmedi (Tablo 5).

Tablo 5. Hemoglobin variabilitesine göre olguların tanımlayıcı özelliklerinin analizi

Özellik	**Hemoglobin variabilitesi (+) (n=48)**	**Hemoglobin variabilitesi (-) (n=52)**	**p değeri**
	Sayı (yüzde)	Sayı (yüzde)	
Yaş*	59,3 ± 14,2	59,4 ± 13,9	0,964†
Cinsiyet			0,573††
Kadın	23 (47,9)	22 (42,3)	
Erkek	25 (52,1)	30 (57,7)	
VKİ (kg/m^2)*	24,9 ± 5,1	26,3 ± 6,5	0,232†
Hemodiyaliz süresi (ay)**	42 (12-276)	72 (12-276)	0,164†††
Sigara	11 (22,9)	20 (38,5)	0,093††
DM	19 (39,6)	15 (28,8)	0,257††
Anti-fosfat kullanımı	36 (75,0)	44 (84,6)	0,230††
Vital bulgular*			
SKB(mmHg)	147 ± 30	147 ± 24	0,935†
DKB (mmHg)	84,7 ± 16,2	83,2 ± 14,0	0,608†
Nabız (atım/dk)	76,7 ± 9,8	80,2 ± 10,9	0,100†

*Ortalama ± SD, ** Median (min-max), VKİ; vücut kitle indeksi, DM; diyabetes mellitus, SKB; sistolik kan basıncı, DKB; diastolik kan basıncı, †Student t testi, ††Ki-kare testi, †††Mann Whitney U testi

Hemoglobin variabilitesi varlığına göre olguların laboratuvar sonuçları karşılaştırıldı. Biyokimya sonuçları arasından sadece kalsiyum seviyelerinde anlamlı farklılık izlendi. Hemoglobin variabilitesi izlenenlerin kalsiyum seviyesi izlenmeyenlerden anlamlı derecede daha yüksekti (p=0,005). Ancak lipid profili ve hemodiyaliz yeterliliği açısından farklılık görülmedi (Tablo 6).

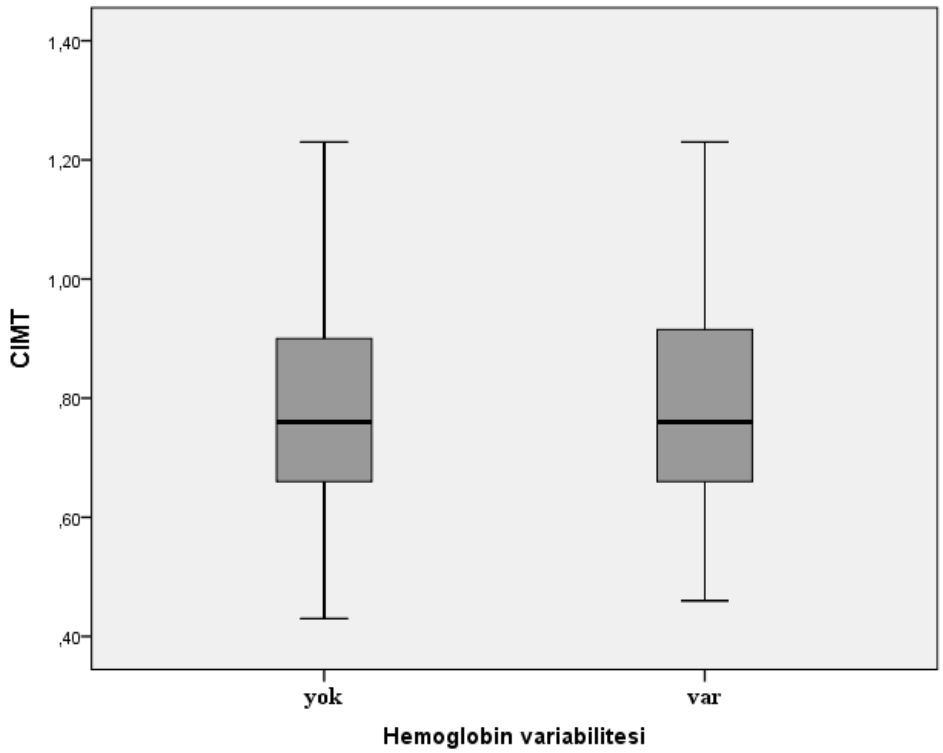
Tablo 6. Hemoglobin variabilitesine göre olguların biyokimya sonuçları, lipid profili ve hemodiyaliz yeterliliği göstergelerinin karşılaştırılması

Özellik	**Hemoglobin variabilitesi (+) (n=48)**	**Hemoglobin variabilitesi (-) (n=52)**	**p değeri**
	Ortalama ± SD	Ortalama ± SD	
Biyokimya			
Kreatinin (mg/dl)	9,3 ± 2,4	9,7 ± 2,7	0,351†
BUN (mg/dl)	81,1 ± 25,8	86,8 ± 24,8	0,269†
Sodyum (mEq/l)	136 ± 3	137 ± 2	0,523†
Potasyum (mEq/l)	5,1 ± 0,9	5,0 ± 0,7	0,394†
Kalsiyum (mg/dl)	8,9 ± 0,8	8,5 ± 0,7	**0,005**†
Magnezyum (mg/dl)	2,1 ± 0,4	2,0 ± 0,3	0,290†
Fosfor (mg/dl)	5,7 ± 1,7	5,6 ± 1,7	0,808†
Ca x P	52,1 ± 16,8	48,5 ± 16,0	0,276†
Ürik asid (mg/dl)	7,2 ± 1,7	7,5 ± 1,2	0,297†
PTH (pg/ml)*	339 (20-2000)	428 (47-1882)	0,352††
Ferritin (ng/ml)*	457 (19,9-1410)	361 (10,8-1650)	0,581††
HCO3 (mEq/l)	19,0 ± 2,6	19,2 ± 2,0	0,654†
Lipid profili			
Trigliserid (mg/dl)*	135 (31-507)	108 (45-494)	0,103††
Total kolesterol (mg/dl)	148 ± 32	138 ± 31	0,100†
HDL (mg/dl)*	30,3 (18,8-66,0)	30,0 (19,0-58,4)	0,879††
LDL(mg/dl)	121 ± 29	113 ± 29	0,159†
Hemodiyaliz yeterliliği			
Kt/V	1,50 ± 0,21	1,47 ± 0,27	0,583†
URR (%)	71,8 ± 5,6	71,2 ± 7,6	0,659†

*Median (min-max), BUN; kan üre azotu, Ca; kalsiyum, P; fosfor, PTH; parathormon, HCO3; bikarbonat, HDL; yüksek dansiteli lipoprotein, LDL; düşük dansiteli lipoprotein, URR; üre redüksiyon oranı

†Student t testi, ††Mann Whitney U testi

Hemoglobin variabilitesi varlığına göre CIMT ölçümleri analiz edildi. Hemoglobin variabilitesi izlenen olguların ortalama CIMT ölçümleri 0,81 ± 0,19 mm, izlenmeyenlerin ise 0,79 ± 0,17 mm idi. Ancak gruplar arasında CIMT ölçümleri açısından farklılık izlenmedi (p=0,609). Şekil 2'de hemoglobin variabiltiesine göre CIMT ölçümlerinin karşılaştırılması gösterildi.



Şekil 2. Hemoglobin variabilitesi varlığına göre CIMT değerlerinin karşılaştırılması

Ortalama hemoglobin seviyelerine göre olgular üç gruba ayrıldı: Düşük (hemoglobin seviyesi < 11 mg/dl), normal (hemoglobin seviyesi 11-12 mg/dl), yüksek (hemoglobin seviyesi ≥ 12mg/dl). Hemoglobin seviyesi düşük olanların ortalama CIMT ölçümü 0,78 ± 0,16 mm, normal olanların 0,78 ± 0,18 mm, yüksek olanların ise 0,85 ± 0,21 mm idi. Gruplar arasında CIMT ölçümleri açısından anlamlı farklılık izlenmedi (Tablo 7).

Tablo 7. Ortalama hemoglobin seviyelerine göre olguların CIMT ölçümlerinin karşılaştırılması

Özellik	**Ortalama hemoglobin seviyesi**			**p değeri**
	Düşük <11 mg/dl (n=39)	**Normal 11-12 mg (n=37)**	**Yüksek ≥12 mg/dl (n=24)**	
	Ortalama ± SD	Ortalama ± SD	Ortalama ± SD	
CIMT	0,78 ± 0,16	0,78 ± 0,18	0,85 ± 0,21	0,294

CIMT; karotis intima media kalınlığı, One Way ANOVA testi ile analiz edildi.

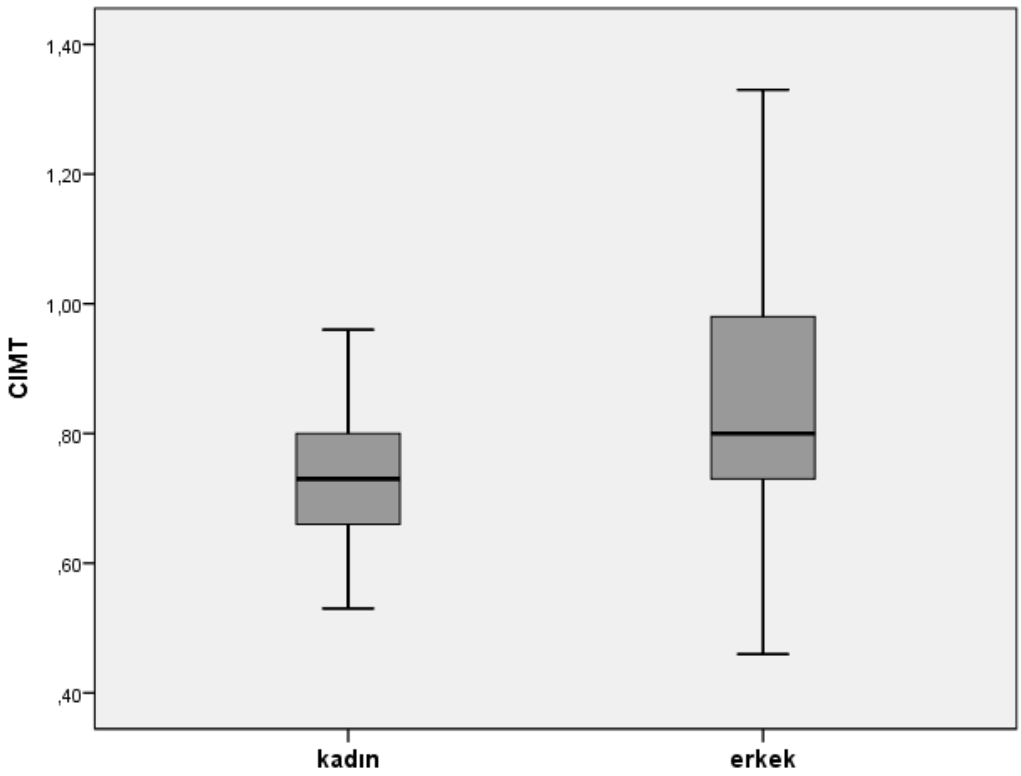
Olguların tanımlayıcı ve klinik özelliklerine göre CIMT ölçümlerinin değişimi analiz edildi. Kadınların ortalama CIMT ölçümü 0,73 ± 0,14 mm, erkeklerin ise 0,85 ± 0,20 mm idi. Erkeklerin CIMT kalınlığı kadınlardan daha fazlaydı (p=0,002).

Diyabeti olan olguların ortalama CIMT ölçümü 0,86 ± 0,19 mm, olmayanların ise 0,76 ± 0,17 mm idi. Diyabeti olanların CIMT kalınlığı olmayanlardan anlamlı derecede daha fazla idi (p=0,019). Ancak sigara kullanımı, hemodiyaliz süresi ve Ca x P oranına göre CIMT ölçümlerinde anlamlı farklılık izlenmedi (Tablo 8).

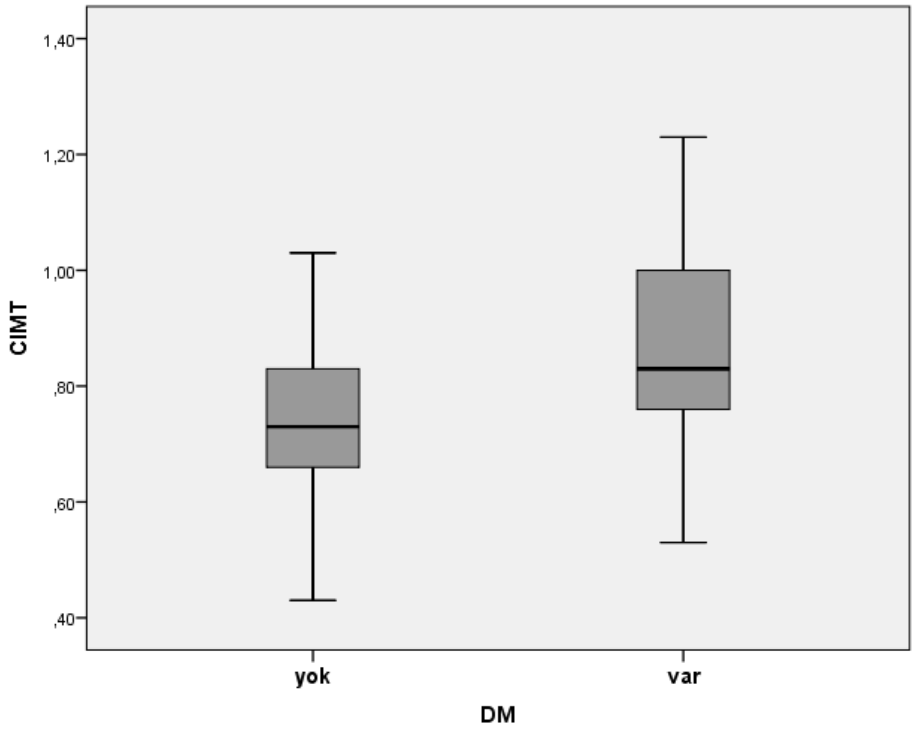
Tablo 8. Tanımlayıcı ve klinik özelliklere göre CIMT ölçümlerinin analizi

	CIMT	**p değeri**
Cinsiyet		**0,002**†
Kadın	0,73 ± 0,14	
Erkek	0,85 ± 0,20	
Sigara		0,069†
Var	0,85 ± 0,19	
Yok	0,77 ± 0,18	
Hemodiyaliz süresi		0,942†
≤60 ay	0,80 ± 0,20	
>60 ay	0,79 ± 0,16	
DM		**0,019**†
Var	0,86 ± 0,19	
Yok	0,76 ± 0,17	
Ca x P		0,701†
≤55	0,80 ± 0,19	
>55	0,79 ± 0,18	

DM; diyabetes mellitus, CIMT; karotis intima media kalınlığı, †Student t testi



Şekil 3. Cinsiyetler arasında CIMT ölçümlerinin karşılaştırılması



Şekil 4. Diyabet varlığına göre CIMT ölçümlerinin karşılaştırılması

4.3. Korelasyon analizleri

Hemoglobin ölçümleri ile CIMT değerleri arasındaki olası ilişki analiz edildi. Korelasyon analizinde CIMT ölçümleri ile ortalama, en düşük, en yüksek hemoglobin ölçümleri ve hemoglobin ölçümleri arasındaki farkını korele olmadığı görüldü (Tablo 9).

Tablo 9. Hemoglobin ölçümleri ile CIMT değerlerinin korelasyonu

		Hb (ortalama)	**Hb (en düşük)**	**Hb (en yüksek)**	**Hb (fark)**	**CIMT**
Hb (ortalama)	Rho/r	-	**0,819**	**0,796**	**-0,254**	0,142
	p değeri	-	**<0,001**	**<0,001**	**0,011**	0,158
Hb (en düşük)	Rho/r	-	-	**0,495**	**-0,701**	0,087
	p değeri	-	-	**<0,001**	**<0,001**	0,387
Hb (en yüksek)	Rho/r	-	-	-	**0,272**	0,195
	p değeri	-	-	-	**0,006**	0,052
Hb (fark)	Rho/r	-	-	-	-	0,063
	p değeri	-	-	-	-	0,533
CIMT	Rho/r	-	-	-	-	-
	p değeri	-	-	-	-	-

Hb; hemoglobin, CIMT; karotis intima media kalınlığı, Analizlerde Spearman ve Pearson korelasyon testleri kullanıldı

CIMT ölçümlerinin tanımlayıcı ve klinik özelliklerle ilişkisi analiz edildi. Korelasyon analizinde CIMT ölçümleri ile VKİ, hemodiyaliz süresi, sistolik ve diastolik kan basıncı ve nabız ölçümlerinin korele olmadığı izlendi (Tablo 10).

Tablo 10. Tanımlayıcı ve klinik özellikler ile CIMT değerlerinin korelasyonu

Biyokimya		**CIMT**
VKİ	Rho/r	-0,011
	p değeri	0,913
Hemodiyaliz süresi	Rho/r	0,008
	p değeri	0,940
SKB	Rho/r	-0,045
	p değeri	0,658
DKB	Rho/r	-0,177
	p değeri	0,078
Nabız	Rho/r	0,001
	p değeri	0,995

VKİ; vücut kitle indeksi, SKB; sistolik kan basıncı, DKB; diastolik kan basıncı, CIMT; karotis intima media kalınlığı, Analizlerde Spearman ve Pearson korelasyon testleri kullanıldı.

CIMT ölçümlerinin biyokimyasal ölçümlerle ilişkisi analiz edildi. Korelasyon analizinde CIMT ölçümleri ile biyokimyasal parametrelerin korele olmadığı izlendi (Tablo 11).

Tablo 11. Biyokimyasal parametreler ile CIMT değerlerinin korelasyonu

Biyokimya		**CIMT**
Kreatinin	Rho/r	-0,091
	p değeri	0,368
BUN	Rho/r	0,023
	p değeri	0,817
Sodyum	Rho/r	0,093
	p değeri	0,355
Potasyum	Rho/r	-0,133
	p değeri	0,186
Kalsiyum	Rho/r	-0,178
	p değeri	0,077
Magnezyum	Rho/r	-0,068
	p değeri	0,499
Fosfor	Rho/r	-0,079
	p değeri	0,437
Ca x P	Rho/r	-0,128
	p değeri	0,205
Ürik asid	Rho/r	0,016
	p değeri	0,877
PTH	Rho/r	-0,040
	p değeri	0,693
Ferritin	Rho/r	0,015
	p değeri	0,882
HCO3	Rho/r	0,017
	p değeri	0,864

BUN; kan üre azotu, Ca; kalsiyum, P; fosfor, PTH; parathormon, HCO3; bikarbonat, CIMT; karotis intima media kalınlığı, Analizlerde Spearman ve Pearson korelasyon testleri kullanıldı

Hastaların CIMT ölçümleri il lipid profili sonuçları arasındaki ilişki analiz edildi. Korelasyon analizinde trigliserid, total kolesterol, HDL ve LDL seviyelerinin CIMT ölçümleriyle korele olmadığı izlendi (Tablo 12).

Tablo 12. Biyokimyasal parametreler ile CIMT değerlerinin korelasyonu

Biyokimya		**CIMT**
Trigliserid	Rho/r	-0,025
	p değeri	0,801
Total kolesterol	Rho/r	-0,139
	p değeri	0,167
HDL	Rho/r	-0,090
	p değeri	0,374
LDL	Rho/r	-0,026
	p değeri	0,794

HDL; yüksek dansiteli lipoprotein, LDL; düşük dansiteli lipoprotein, CIMT; karotis intima media kalınlığı, Analizlerde Spearman ve Pearson korelasyon testleri kullanıldı

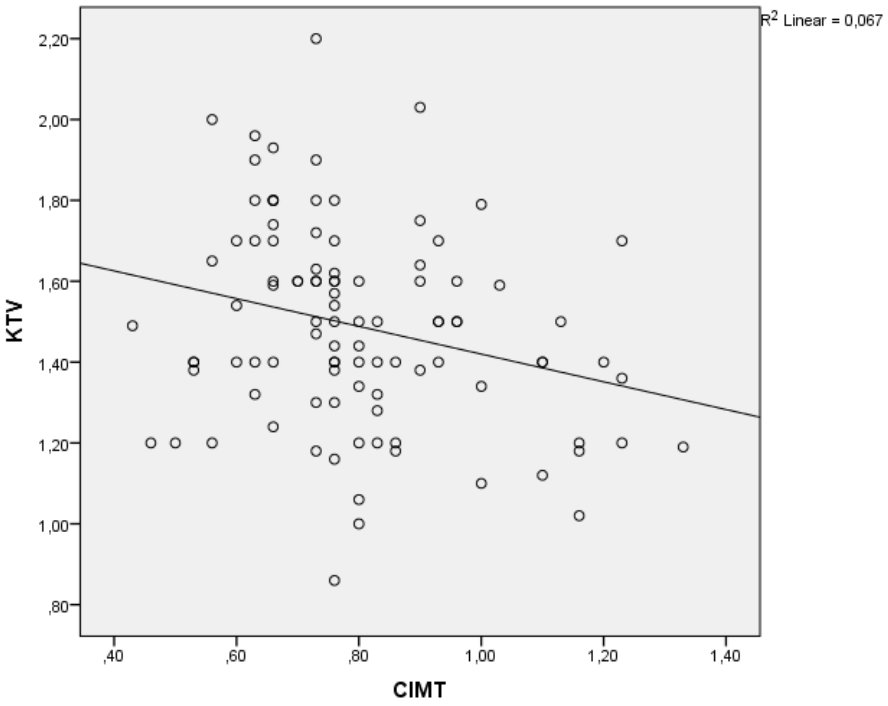
Hemodiyaliz yeterliliği göstergeleri ile CIMT ölçümleri analiz edildi. CIMT ölçümleriyle Kt/V (p=0,004) ve URR (p=0,004) arasında negatif yönde korelasyon izlendi (Tablo 13).

Tablo 13. Hemodiyaliz yeterliliği göstergeleri ile CIMT değerlerinin korelasyonu

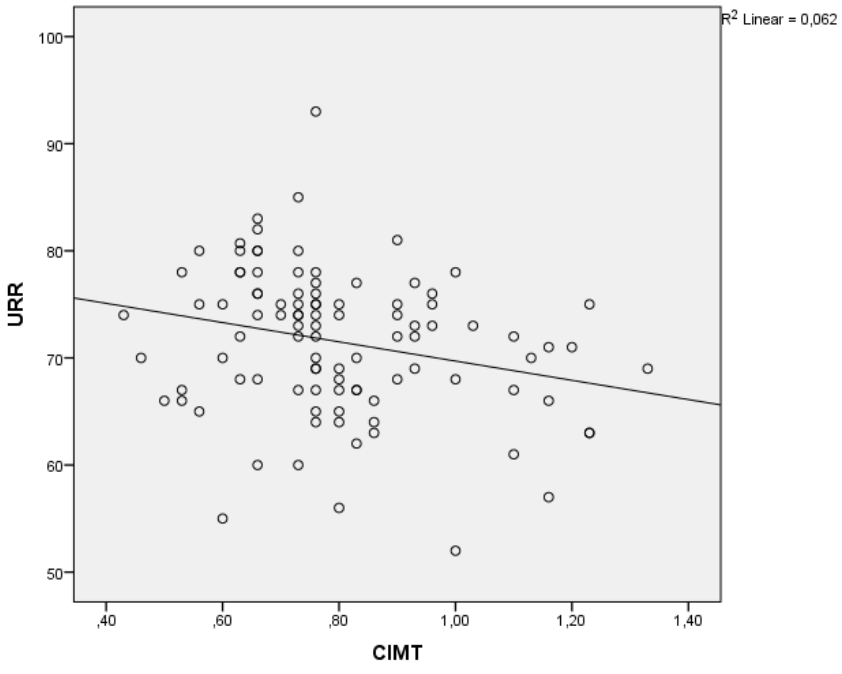
Biyokimya		**CIMT**
Kt/V	Rho/r	**-0,286**
	p değeri	**0,004**
URR	Rho/r	**-0,283**
	p değeri	**0,004**

URR; üre redüksiyon oranı, CIMT; karotis intima media kalınlığı, Analizlerde Spearman ve Pearson korelasyon testleri kullanıldı

Şekil 5 ve 6'da CIMT ölçümleri ile Kt/V ve URR arasındaki korelasyon gösterildi.



Şekil 5. CIMT ölçümleri ile Kt/V korelasyonu



Şekil 6. CIMT ölçümleri ile URR korelasyonu

5. TARTIŞMA

Hemoglobin variabilitesi, ölçülen çoklu hemoglobin değerlerinin birbirinden ne kadar farklı olduğudur. Variabilite aynı hasta içinde veya bir gruptaki hastalar arasında değerlendirilebilir. Variabilitenin nedenleri arasında kanama veya transfüzyon gibi farklı komorbid olayların neden olduğu ani değişiklikler yer alır. Ayrıca kronik komorbidite (özellikle inflamasyon), demir depoları, diyaliz yeterliliği, su kalitesi, rezidüel böbrek fonksiyonu, hiper veya hipoparatiroidizm, B12 veya folat eksiklikleri, mevsimsel etkiler, anjiyotensin dönüştürücü enzim inhibitörlerinin kullanımı ve muhtemelen anjiyotensin reseptör blokajı ilaçlar ve halihazırda ölçülemeyen, hastaya özgü faktörlerin tümü, hastalar arasında değişkenliğe yol açabilir. Bu faktörlerdeki değişiklikler zaman içinde bireysel hastada değişkenliğin artmasına yol açacaktır (47).

KVH riskini azaltan daha yoğun, kanıta dayalı tıbbi müdahalelere aday olabilecek, yüksek risk altındaki asemptomatik hastaların belirlenmesine büyük ilgi vardır. B-mod ultrason ile CIMT ölçümü, subklinik vasküler hastalığı tanımlamak ve ölçmek ve KVH riskini değerlendirmek için noninvazif, duyarlı ve tekrarlanabilir bir tekniktir (77).

Kuswardhani ve arkadaşlarının yaptığı çalışmada erkeklerde kadınlara kıyasla anlamlı derecede daha yüksek ortalama CIMT değerleri saptanmış (p:0,003)(78). Çalışmamızda Kuswardhani ve arkadaşlarının yaptığı çalışmayla benzer olarak erkeklerin CIMT kalınlığı kadınlardan daha fazlaydı (p=0,002).

Lacson Jr. ve arkadaşlarının KBH hastalarındaki değişkenliği ölçen çalışmalarında az sayıda hastanın hemoglobini hedef aralıkta koruduğunu bildirmiş. Genel olarak hastaların yalnızca % 38,4'ünün hemoglobin düzeyleri 11 ile 12 g/dL arasındayken, hastaların % 12,2'sinin, % 31,5'inin ve % 30'unun hemoglobin düzeyleri sırasıyla 10, <11 ve >12 g/dL olarak bulunmuş (79).Bizim çalışmamızda ortalama hemoglobin seviyelerine göre olgular üç gruba ayrıldı: Düşük (hemoglobin seviyesi < 11 mg/dl), normal (hemoglobin seviyesi 11-12 mg/dl), yüksek (hemoglobin seviyesi ≥ 12mg/dl). Düşük (hemoglobin seviyesi < 11 mg/dl) %39 , normal (hemoglobin seviyesi 11-12 mg/dl) %37, yüksek (hemoglobin seviyesi ≥ 12mg/dl) %24 olarak

saptandı. Lacson Jr. ve arkadaşlarının bulduğu sonuca benzer şekilde bizim çalışmamızda %37 oranında hastanın hedef hemoglobin aralığında olduğu bulundu.

Pourfarziani ve arkadaşlarının İran da yaptığı çok merkezli çalışmada rutin hemodiyalize giren hastaların % 64'ü anemikti ve hastaların ortalama hemoglobin düzeyi 9,6 ± 1,9 g/dL saptanmış (80). Bizim çalışmamızda hastaların ortalama hemoglobin ölçümleri ortalaması 11,2 ± 1,1 mg/dl, en düşük hemoglobin seviyesi 9,4 ± 1,5 mg/dl, en yüksek hemoglobin seviyesi 12,9 ± 1,1 mg/dl idi. En düşük ve en yüksek hemoglobin ölçümleri arasındaki farklılık ise 3,4 ± 1,3 mg/dl idi.

Ebben ve ark. 6 ay boyunca geniş bir hasta kohortunda hemoglobin düzeylerini ölçtü ve çalışma süresi boyunca hastaların yalnızca küçük bir azınlığının (% 6,5) hemoglobin düzeylerinin stabil olduğunu ve yaklaşık % 90'ının bir tür hemoglobin dalgalanması modeli sergilediğini buldu (81).Bizim yaptığımız çalışmada on iki aylık takipler sırasında olguların % 26'sında hemoglobin seviyeleri normalden düşük seyrederken, % 13'ünde sürekli normal, % 13'ünde ise sürekli yüksek seyretmişti. Bununla birlikte hastaların % 27'sinde hemoglobin seviyeleri düşük seviyelerden yüksek seviyelere değişim gösterirken, %21'inde normal seviyelerden yüksek seviyelere değişim göstermişti. Hemoglobin ölçümleri sonucunda hastaların % 48'inde (%27 + %21) hemoglobin variabilitesi olduğu hesaplandı.

Liabeuf ve arkadaşlarının yedi Avrupa ülkesinde (Belçika, Fransa, Almanya, İtalya, İspanya, İsveç ve Birleşik Krallık) idame hemodiyaliz gören 6317 yetişkin hastada yaptığı çalışmada hastaların yaklaşık üçte biri (% 41) diyabet hastası olarak sonuçlanmış. Ortalama sistolik kan basıncı 138 mmHg, ortalama diyastolik kan basıncı ise 72 mmHg idi. Genel olarak hastaların % 34,1'inin sistolik kan basıncı değerleri hedef aralıkta saptanmış. Hastaların % 31,2'sinde Hb düzeyi hedef dahilinde bulunmuş. Çalışma popülasyonunun tamamında ortalama Hb düzeyi 11,4 g/dL saptanmış. Hastaların ortalama bikarbonat düzeyi 23,3 mmol/L olarak sonuçlanmış. Ortalama fosfat düzeyi 4,9 mg/dL ve hastaların % 51,3'ü hedefe ulaşmış olarak saptanmış. Fransa 'da hastaların %24,3'ü, Almanya'da %17,9 , Birleşik Krallık'ta sadece %6,7 si iki veya daha fazla fosfat bağlayıcı kullanıyor olarak saptanmış. Ortalama PTH düzeyi 197,5 pg/mL ve çalışma popülasyonunun % 56,2'sinin serum PTH düzeyi 150 ile 600 pg/mL arasında saptanmış. Ortalama kalsiyum düzeyi 8,97

mg/dL olarak bulunmuş (82). Bizim çalışmamızda da bu çalışmaya benzer olarak hastaların % 34'ünde DM mevcuttu. Hastalarımızın ortalama sistolik kan basıncı 147 ± 27, ortalama diyastolik kan basıncı 83,9 ± 15,1 olarak bulundu. Bizim çalışmamızda bu çalışmanın sonucuna çok yakın şekilde hastaların ortalama hemoglobin ölçümleri 11,2 ± 1,1 mg/dl bulundu. Bu çalışmanın sonucuna benzer şekilde % 37 oranında hastanın hedef hemoglobin aralığında olduğu bulundu. Çalışmamızda ortalama bikarbonat düzeyi 19,1 ± 2,3 mEq/l olarak saptandı. KDOQI klavuzunun önerdiği hedef serum fosfat düzeyi 3,5 ila 5,5 mg/dL arasındadır (83). Çalışmamızda ortalama fosfat düzeyi hedef aralığının üzerinde 5,7 ± 1,7 olarak saptandı. % 80 hasta Avrupa ülkelerinin çok üzerinde olarak anti-fosfat ilaç kullanıyordu. Çalışmamızda fosfor bağlayıcı ilaç kullanımının fazlalığı, çalışmaya alınan hastaların kültür düzeyi, ilaç kullanımına ve önerilen fosfordan fakir diyete uymamalarına bağlanabilir. Çalışmamızda ortalama PTH düzeyi 388 (20-2000) pg/mL olarak bulundu. Çalışmamızda ortalama kalsiyum düzeyi, Avrupa ülkelerininin ortalama kalsiyum düzeyine çok yakın olarak 8,7 ± 0,8 mg/dL sonuçlandı.

Şahin ve arkadaşlarının 697 tane rutin hemodiyalize giren hastayla yaptıkları çalışmada diyaliz öncesi ortalama serum sodyum konsantrasyonu 138,4 ± 2,3 mEq/L olarak bulunmuş (84). Bizim çalışmamızda bu çalışmanın sonucuna yakın şekilde diyaliz öncesi ortalama serum sodyum konsantrasyonu 136 ± 3 mEq/L olarak bulundu.

Kimata ve arkadaşlarının uluslararası yaptıkları Diyaliz Sonuçları ve Uygulama Modelleri Çalışmasında (DOPPS) hemodiyaliz hastalarında mineral metabolizması ve hemoglobin konsantrasyonu verilerini elde etmek için Avustralya, Belçika, Kanada, Fransa, Almanya, İtalya, Japonya, Yeni Zelanda, İspanya, İsveç, Birleşik Krallık ve Amerika Birleşik Devletleri'ndeki 317 tesisten 12.089 rutin hemodiyaliz hastasının verileri toplanmış. Hastaların yaş ortalaması 62,1±14,6, % 57 si erkek olarak sonuçlanmış. Hastaların ortalama diyaliz süresi 58 ± 66, ortalama VKİ 24,5 ± 5,4 kg/m^2 olarak görülmüş. Çalışmaya katılan hastaların % 34 ünde DM mevcuttu. Hastaların ortalama Kt/V si 1,50 ± 0,34 olarak bulunmuş. Hastaların ortalama Hgb i 11,3 ± 1,5 olarak bulunmuş. Ortalama fosfat düzeyi 5,6±1,8 mg/dL olarak bulunmuş (85). Bizim çalışmamızda hastaların yaş ortalaması 59,4±14,0, % 55 i erkekti. Hastalarımızın ortalama diyaliz süresi 60 (12-276) ay, ortalama VKİ 25.6 ± 5,9 kg/m^2 olarak bulundu. Bulduğumuz bu sonuçlar Kimata ve arkadaşlarının

uluslararası yaptığı çalışmada çalıştıkları hastaların ortalama verilerine çok yakın değerlerde olduğu görüldü. Çalışmamıza katılan hastaların Kimata ve arkadaşlarının yaptığı çalışma sonucuyla aynı şekilde % 34 hastada DM eşlik ediyordu. Hastalarımızın ortalama Kt/V si 1,48±0,24 olarak sonuçlandı. Bizim çalışmamızda hastaların ortalama hemoglobin ölçümleri 11,2 ± 1,1 mg/dl bulundu. Çalışmamızda ortalama fosfat düzeyi 5,7 ± 1,7 olarak bulundu.

Yukarıda bahsettiğimiz Kimata ve arkadaşlarının uluslararası yaptıkları Diyaliz Sonuçları ve Uygulama Modelleri Çalışmasında (DOPPS) hedef Hb konsantrasyonuna (≥11 g/dl) sahip olmanın düzeltilmiş olasılık oranı, hastanın kalsiyum konsantrasyonuyla güçlü ve pozitif bir şekilde ilişkiliydi. Hb ≥11 g/dl'ye sahip olmanın düzeltilmiş olasılık oranı, kalsiyumdaki her 1 mg/dl artış için % 32 daha yüksekti (P < 0,0001) (85).Bizim çalışmamızda hemoglobin variabilitesi varlığına göre olguların laboratuvar sonuçları karşılaştırıldı. Hemoglobin variabilitesi izlenenlerin kalsiyum seviyesi izlenmeyenlerden anlamlı derecede daha yüksekti (p=0,005). Yapılan bir dizi önceki çalışma, eritrosit progenitör hücrelerin çoğalmasını uyarmada kalsiyumun olası doğrudan rolünü desteklemektedir. Misiti ve Spivak, fare eritroid progenitör hücre kültürlerine hücre dışı kalsiyum eklenmesinin bu hücrelerin çoğalmasını uyardığını, bu etkinin hücre dışı kalsiyumun EGTA şelasyonu ile ortadan kaldırıldığını göstermişlerdir. Ayrıca eritropoietinin eritroid hücrelerin çoğalmasını ve farklılaşmasını, bu hücrelerin içine kalsiyum akışını artırarak uyardığı düşünülmektedir (86, 87). Ayrıca Chu ve ark. yakın zamanda eritropoietinin, TRPC2 ve TRPM8 voltajdan bağımsız, kalsiyum geçirgen kanalların aktivitesini modüle ederek kalsiyum akışını uyarabildiğine dair kanıt sağladı. Kalsiyum akışının eritropoietin tarafından modülasyonu tamamen hücre dışı kalsiyuma bağlıydı. Bu nedenle, mevcut çalışmada daha yüksek kalsiyum seviyeleri ile ilişkili daha yüksek hasta Hb konsantrasyonlarının bulunması, hücre dışı kalsiyumun, eritroid hücrelerin proliferasyonunu ve kalsiyum akışının eritropoietin tarafından modülasyonunu desteklemedeki rolünün biyolojik kanıtı ile tutarlıdır (88).

Bal ve arkadaşlarının 2018 yılında 220 hemodiyaliz hastasıyla yaptığı çalışmada zaman içindeki hemoglobin seviyelerindeki dalgalanmaların hem sıklığını hem de büyüklüğünü değerlendirmek için genel dalgalanma modellerine göre hastaları 6 gruba ayırmışlar. Altı grubun her birindeki hastaların yüzdesi şu şekilde bulunmuş:

Sürekli olarak düşük % 21,8, sürekli olarak hedef aralık içinde % 24,8, sürekli olarak yüksek % 7,6, düşük hemoglobin düzeyleriyle düşük amplitüdlü dalgalanma % 13,0, düşük yüksek hemoglobin düzeyleriyle genlik dalgalanması % 9,4 ve yüksek genlik dalgalanması % 23,4 bulunmuş. Bu altı grup arasında yaş, hemodiyaliz süresi, üre redüksiyon oranı, serum PTH, kalsiyum, fosfor düzeyleri açısından anlamlı fark bulunamamış (89). Bizim çalışmamızda da hemoglobin variabilitesi varlığına göre olguların laboratuvar sonuçları karşılaştırıldı. Biyokimya sonuçları arasından sadece kalsiyum seviyelerinde anlamlı farklılık izlendi. Hemoglobin variabilitesi izlenenlerin kalsiyum seviyesi izlenmeyenlerden anlamlı derecede daha yüksekti (p=0,005). Ancak lipid profili ve hemodiyaliz yeterliliği açısından farklılık görülmedi.

Ganıdağlı ve arkadaşlarının 2017 yılında idame hemodiyaliz tedavisi gören 135 hastanın 12 aylık hemoglobin (Hb) değerlerini geriye dönük olarak incelediği çalışmada hemoglobin düzeyleri şu şekilde sınıflandırılmış: Hb <11 gr/dl:Düşük, Hb = 11–12 gr/dl:Normal ve Hb > 12 gr/dl:Yüksek. 12 aylık Hb seyrine göre de hastalar: düşük-normal (LN), normal-yüksek (NH) ve düşük-yüksek (LH) olarak üç gruba ayrılmış. Gruplar CIMT ölçümleri, demografik ve laboratuvar özellikleri açısından karşılaştırılmış. Ortalama CIMT değeri LN, LH ve NH gruplarında sırasıyla 0,601 ± 0,107, 0,744 ± 0,139 ve 0,604 ± 0,134 mm idi (p <0,001). CIMT LH'de diğer iki gruba göre anlamlı derecede yüksek bulunmuş (46). Bizim çalışmamızda ortalama hemoglobin seviyelerine göre olguları üç gruba ayırdık: Düşük (hemoglobin seviyesi <11 mg/dl), normal (hemoglobin seviyesi 11-12 mg/dl), yüksek (hemoglobin seviyesi ≥ 12mg/dl). Hemoglobin seviyesi düşük olanların ortalama CIMT ölçümü 0,78 ± 0,16 mm, normal olanların 0,78 ± 0,18 mm, yüksek olanların ise 0,85 ± 0,21 mm idi. Gruplar arasında CIMT ölçümleri açısından anlamlı farklılık izlenmedi (p:0.294). Ama hemoglobin seviyesi yüksek olan grubun CIMT değeri daha yüksek bulundu. Hemoglobin variabilitesi varlığına göre CIMT ölçümleri analiz edildi. Hemoglobin variabilitesi izlenen olguların ortalama CIMT ölçümleri 0,81 ± 0,19 mm, izlenmeyenlerin ise 0,79 ± 0,17 mm idi. Gruplar arasında CIMT ölçümleri açısından farklılık izlenmedi (p=0,609). Ancak hemoglobin variabilitesi olan grupla hemoglobin variabilitesi olmayan grup arasında istatistiksel açıdan anlamlı farklılık olmamasına rağmen CIMT ölçümü hemoglobin variabiltesi olan grupta 0,81 ± 0,19 mm ölçülerek daha yüksek bulundu.

Altunören ve arkadaşlarının 2013 yılında yaptığı çalışmada bizim çalışmamıza benzer şekilde normal Hb değeri NKF-DOQI'nin önerdiği şekilde 11-12 g/dL arasında kabul edildi. Hb <11 g/dL düşük, Hb >12 ise yüksek olarak değerlendirildi. Hastalar 24 aylık Hb gidişatına göre; sürekli düşük (CL), sürekli normal (CN), sürekli yüksek (CH), düşük-normal (LN), düşük-yüksek (LH), normal-yüksek (NH) olacak şekilde altı Hb değişkenlik grubuna sınıflandırılmış. DM, HT ve KVH sıklığı, ortalama diyaliz tedavisi süresi, ortalama yaş, cinsiyet ve mortalite oranlarının değişkenlik grupları arasında anlamlı farklılık göstermediği saptanmış (hepsi için p> 0.05). LN grubunda diyaliz yeterliliği diğer değişkenlik gruplarına göre anlamlı derecede düşüktü (p = 0,007) (90). Bizim çalışmamızda benzer şekilde olguların tanımlayıcı özellikleri hemoglobin variabiltiesi varlığına göre karşılaştırıldı. Ancak hemoglobin variabilitesi olan ve olmayan hastalar arasında tanımlayıcı özellikler ve vital bulgular açısından farklılık izlenmedi (hepsi için p> 0.05).

Kovacic ve arkadaşları, yaşları 59,88 ± 15,49 yıl olan ve rutin hemodiyaliz tedavisi gören (4,65 ± 3,29 yıl), 52 (19 kadın, 33 erkek) yetişkin hastayı incelemişler. Hastaların CIMT ölçerek Kt/V ile CIMT arasında bir korelasyon (r = 0,366, P = 0,004) gösterilmiştir. Verilen diyaliz dozu (Kt/V) ≥1,2 ve <1,2 (0,89 ± 0,21'e karşı 1,04 ± 0,11) (91). Bizim çalışmamızda da bu çalışmaya benzer şekilde hemodiyaliz yeterliliği göstergeleri ile CIMT ölçümleri analiz edildi. CIMT ölçümleriyle Kt/V (p=0,004) ve URR (p=0,004) arasında negatif yönde korelasyon izlendi.

Prasad'ı ve arkadaşlarının DM ve DM olmayan SDBY tanısı olup periton diyalizi yapan 124 hastanın CIMT ölçümü ile yaptığı çalışmada DM hastalarda DM olmayan hastalara göre anlamlı derecede daha yüksek CIMT (0,62 +/- 0,08 mm vs 0,58 +/- 0,07 mm, p = 0,05) ölçülmüş. Bu çalışmanın sonucunda noninvaziv CIMT ölçümünün ateroskleroz ve endotel disfonksiyonunu izlemek için kullanılabileceğini belirtmişler. (92). Bizim çalışmamızda rutin hemodiyalize giren SDBY tanılı hastalarda, DM olanların CIMT kalınlığı DM olmayanlardan anlamlı derecede daha fazla idi (p=0,019). DM' nin makrovasküler komplikasyonları arasında koroner kalp hastalığı, kardiyomiyopati, aritmiler ve ani ölüm, serebrovasküler hastalık ve periferik arter hastalığı yer almaktadır. Diyabetik hastalarda başlıca ölüm nedeni kardiyovasküler hastalıklardır (93).Ateroskleroz, DM' nin majör makrovasküler komplikasyonlarından biridir ve klinik gözleme göre ölümün ana nedenidir (94).

Frost ve arkadaşlarının DM tanılı hastaların ve DM tanısı olamayan kontrol grubunda CIMT ölçümünü yaptıkları çalışmada CIMT, DM tanılı hastalarda 0,76 +/- 0,20 mm, kontrol grubunda ise 0,64 +/- 0,16 mm olarak bulunmuş ($p<0,01$) (95). Bizim çalışmamızda rutin hemodiyalize giren SDBY tanılı hastalarda, DM olanların CIMT kalınlığı DM olmayanlardan anlamlı derecede daha fazla idi ($p=0,019$).

Çalışmamızın güçlü yönü literatür taramamızda literatür ile uyumlu sonuçlar elde ettik. Bu sonuçlarda çalışmamızın güvenilirliğini arttırmaktadır.

Yaptığımız çalışmanın sınırlılıklarından bahsedecek olursak tek merkezli bir çalışma olması, çalışmamızın tanımlayıcı olması ve katılımcı sayısının az olması sebebiyle bulgular yorumlanırken sebep-sonuç ilişkisi kurmak zordur. Bununla beraber hemodiyaliz hastalarının birçok kronik hastalığı olup aldığı tedaviler sorgulanmamıştır. Daha çok hasta grubuyla yapılacak çalışmalar ile hemoglobin variabilitesi ve CIMT arasındaki ilişkiyi gösterebiliriz.

6. SONUÇLAR

Çalışmamızda hemodiyaliz hastalarında hemoglobin variabilitesi ile Karotis İntima Media kalınlığı arasındaki ilişkiyi incelemeyi ve böylece bu hasta popülasyonunda mortalite açısından en büyük risk faktörü kardiyovasküler hastalıklarla hemoglobin variabilitesi arasında bağımsız bir ilişki bulunup bulunmadığını gösterip litaratüre katkı sağlamayı amaçladık.

Sonuç olarak;

1. Çalışmamızda saptadığımız en önemli nokta hemodiyaliz hastalarında Kt/V ile URR'nin CIMT ile negatif korelasyona sahip olması ve DM tanılı hastalarda DM tanısı olmayan hastalara göre CIMT kalınlığının daha büyük olarak tespit etmemizdir. Yeterli hemodiyalizin ve regüle edilen DM'un CIMT kalınlığının azalmasını ve periferik vasküler ve KVH azalmasını sağlayacaktır.
2. Olguların tanımlayıcı özellikleri hemoglobin variabiltiesi varlığına göre karşılaştırıldı. Ancak hemoglobin variabilitesi olan ve olmayan hastalar arasında tanımlayıcı özellikler ve vital bulgular açısından farklılık izlenmedi (hepsi için $p > 0,05$)
3. Hemoglobin variabilitesi varlığına göre olguların laboratuvar sonuçları karşılaştırıldı. Biyokimya sonuçları arasından sadece kalsiyum seviyelerinde anlamlı farklılık izlendi. Hemoglobin variabilitesi izlenenlerin kalsiyum seviyesi izlenmeyenlerden anlamlı derecede daha yüksekti ($p=0,005$). Ancak lipid profili ve hemodiyaliz yeterliliği açısından farklılık görülmedi ($p > 0,05$).
4. Hemoglobin variabilitesi varlığına göre CIMT ölçümleri analiz edildi. Hemoglobin variabilitesi izlenen olguların ortalama CIMT ölçümleri $0,81 \pm 0,19$ mm, izlenmeyenlerin ise $0,79 \pm 0,17$ mm idi. Ancak gruplar arasında CIMT ölçümleri açısından farklılık izlenmedi ($p=0,609$).
5. Ortalama hemoglobin seviyelerine göre olgular üç gruba ayrıldı: Düşük (hemoglobin seviyesi < 11 mg/dl), normal (hemoglobin seviyesi 11-12 mg/dl), yüksek (hemoglobin seviyesi $\geq$ 12mg/dl). Hemoglobin seviyesi

düşük olanların ortalama CIMT ölçümü 0,78 ± 0,16 mm, normal olanların 0,78 ± 0,18 mm, yüksek olanların ise 0,85 ± 0,21 mm idi. Gruplar arasında CIMT ölçümleri açısından anlamlı farklılık izlenmedi (p :0.294). Ama hemoglobin ortalaması yüksek olan grupta (hemoglobin seviyesi ≥ 12mg/dl) CIMT ölçümü daha kalın olarak sonuçlandı. NKF-KDOQI klavuzu hemoglobin hedefinin 13,0 g/dl' den büyük olmamasını öneriyor.Tedavi ile 13,0 g/dl 'nin üzerindeki hemoglobin düzeylerinin hedeflenmesi yaşamı tehdit eden kardiyovasküler olay riskini artırabilir (34).

6. Olguların tanımlayıcı ve klinik özelliklerine göre CIMT ölçümlerinin değişimi analiz edildi. Kadınların ortalama CIMT ölçümü 0,73 ± 0,14 mm, erkeklerin ise 0,85 ± 0,20 mm idi. Erkeklerin CIMT kalınlığı kadınlardan daha fazlaydı (p=0,002). Diyabeti olan olguların ortalama CIMT ölçümü 0,86 ± 0,19 mm, olmayanların ise 0,76 ± 0,17 mm idi. Diyabeti olanların CIMT kalınlığı olmayanlardan anlamlı derecede daha fazla idi (p=0,019). Ancak sigara kullanımı, hemodiyaliz süresi ve Ca x P oranına göre CIMT ölçümlerinde anlamlı farklılık izlenmedi (p>0,05).

Çalışmamız tek merkezli, kısıtlı hasta popülasyonu, hastaların ek komorbidite ve polifarmasi olması nedeni ile yetersiz sonuç vermiş olabilir. Sonuç olarak SDBY tanısı olup rutin hemodiyalize giren hastalarda hemoglobin variabilitesi ile CIMT arasında anlamlı istatistiksel ilişki bulunamadı. Bu konuda yapılacak daha kapsamlı çalışmalar ile daha fazla veri elde edilmesi mümkündür.

7. KAYNAKLAR

1. Chen DQ, Cao G, Chen H, Argyopoulos CP, Yu H, Su W, et al. Identification of serum metabolites associating with chronic kidney disease progression and anti-fibrotic effect of 5-methoxytryptophan. Nature communications. 2019;10(1):1476.
2. Zhao YY. Metabolomics in chronic kidney disease. Clinica chimica acta; international journal of clinical chemistry. 2013;422:59-69.
3. Levey AS, Becker C, Inker LA. Glomerular filtration rate and albuminuria for detection and staging of acute and chronic kidney disease in adults: a systematic review. Jama. 2015;313(8):837-46.
4. Webster AC, Nagler EV, Morton RL, Masson P. Chronic Kidney Disease. Lancet (London, England). 2017;389(10075):1238-52.
5. Saran R, Robinson B, Abbott KC, Agodoa LY, Albertus P, Ayanian J, et al. US Renal Data System 2016 Annual Data Report: Epidemiology of Kidney Disease in the United States. American journal of kidney diseases : the official journal of the National Kidney Foundation. 2017;69(3 Suppl 1):A7-a8.
6. Jankowski J, Floege J, Fliser D, Böhm M, Marx N. Cardiovascular Disease in Chronic Kidney Disease: Pathophysiological Insights and Therapeutic Options. Circulation. 2021;143(11):1157-72.
7. Matsushita K, van der Velde M, Astor BC, Woodward M, Levey AS, de Jong PE, et al. Association of estimated glomerular filtration rate and albuminuria with all-cause and cardiovascular mortality in general population cohorts: a collaborative meta-analysis. Lancet (London, England). 2010;375(9731):2073-81.
8. Johansen KL, Powe NR. United States Renal Data System Spotlight on Racial and Ethnic Health Equity: Progress, but Much Remains to Discover, Understand, and Improve. Journal of the American Society of Nephrology : JASN. 2022;33(7):1245-8.
9. Maruyama Y, Kanda E, Kikuchi K, Abe M, Masakane I, Yokoo T, et al. Association between anemia and mortality in hemodialysis patients is modified by the presence of diabetes. Journal of nephrology. 2021;34(3):781-90.
10. Servilla KS, Singh AK, Hunt WC, Harford AM, Miskulin D, Meyer KB, et al. Anemia management and association of race with mortality and hospitalization in a large not-for-profit dialysis organization. American journal of kidney diseases : the official journal of the National Kidney Foundation. 2009;54(3):498-510.
11. O'Leary DH, Polak JF, Kronmal RA, Savage PJ, Borhani NO, Kittner SJ, et al. Thickening of the carotid wall. A marker for atherosclerosis in the elderly? Cardiovascular Health Study Collaborative Research Group. Stroke. 1996;27(2):224-31.
12. Hodis HN, Mack WJ, LaBree L, Selzer RH, Liu C, Liu C, et al. Reduction in carotid arterial wall thickness using lovastatin and dietary therapy: a randomized controlled clinical trial. Annals of internal medicine. 1996;124(6):548-56.

13. O'Leary DH, Polak JF, Kronmal RA, Manolio TA, Burke GL, Wolfson SK, Jr. Carotid-artery intima and media thickness as a risk factor for myocardial infarction and stroke in older adults. Cardiovascular Health Study Collaborative Research Group. The New England journal of medicine. 1999;340(1):14-22.
14. Chambless LE, Heiss G, Folsom AR, Rosamond W, Szklo M, Sharrett AR, et al. Association of coronary heart disease incidence with carotid arterial wall thickness and major risk factors: the Atherosclerosis Risk in Communities (ARIC) Study, 1987-1993. American journal of epidemiology. 1997;146(6):483-94.
15. Bots ML, Hoes AW, Koudstaal PJ, Hofman A, Grobbee DE. Common carotid intima-media thickness and risk of stroke and myocardial infarction: the Rotterdam Study. Circulation. 1997;96(5):1432-7.
16. Chambless LE, Folsom AR, Clegg LX, Sharrett AR, Shahar E, Nieto FJ, et al. Carotid wall thickness is predictive of incident clinical stroke: the Atherosclerosis Risk in Communities (ARIC) study. American journal of epidemiology. 2000;151(5):478-87.
17. Hodis HN, Mack WJ, LaBree L, Selzer RH, Liu CR, Liu CH, et al. The role of carotid arterial intima-media thickness in predicting clinical coronary events. Annals of internal medicine. 1998;128(4):262-9.
18. Gregg LP, Jain N, Carmody T, Minhajuddin AT, Rush AJ, Trivedi MH, et al. Fatigue in Nondialysis Chronic Kidney Disease: Correlates and Association with Kidney Outcomes. American journal of nephrology. 2019;50(1):37-47.
19. Mathias SD, Blum SI, Sikirica V, Johansen KL, Colwell HH, Okoro T. Symptoms and impacts in anemia of chronic kidney disease. Journal of patient-reported outcomes. 2020;4(1):64.
20. Kuragano T, Matsumura O, Matsuda A, Hara T, Kiyomoto H, Murata T, et al. Association between hemoglobin variability, serum ferritin levels, and adverse events/mortality in maintenance hemodialysis patients. Kidney international. 2014;86(4):845-54.
21. Dahabiyeh LA, Nimer RM, Sumaily KM, Alabdaljabar MS, Jacob M, Sabi EM, et al. Metabolomics profiling distinctively identified end-stage renal disease patients from chronic kidney disease patients. Scientific reports. 2023;13(1):6161.
22. Eknoyan G, Lameire N, Eckardt K, Kasiske B, Wheeler D, Levin A, et al. KDIGO 2012 clinical practice guideline for the evaluation and management of chronic kidney disease. 2013;3(1):5-14.
23. Foreman KJ, Marquez N, Dolgert A, Fukutaki K, Fullman N, McGaughey M, et al. Forecasting life expectancy, years of life lost, and all-cause and cause-specific mortality for 250 causes of death: reference and alternative scenarios for 2016-40 for 195 countries and territories. Lancet (London, England). 2018;392(10159):2052-90.
24. Ortiz A. RICORS2040: the need for collaborative research in chronic kidney disease. Clinical kidney journal. 2022;15(3):372-87.
25. Thomas B, Matsushita K, Abate KH, Al-Aly Z, Ärnlöv J, Asayama K, et al. Global Cardiovascular and Renal Outcomes of Reduced GFR. Journal of the American Society of Nephrology : JASN. 2017;28(7):2167-79.

26. Ammirati AL. Chronic Kidney Disease. Revista da Associacao Medica Brasileira (1992). 2020;66Suppl 1(Suppl 1):s03-s9.
27. Wouters OJ, O'Donoghue DJ, Ritchie J, Kanavos PG, Narva AS. Early chronic kidney disease: diagnosis, management and models of care. Nature reviews Nephrology. 2015;11(8):491-502.
28. Zhu S, Zhang F, Shen AW, Sun B, Xia TY, Chen WS, et al. Metabolomics Evaluation of Patients With Stage 5 Chronic Kidney Disease Before Dialysis, Maintenance Hemodialysis, and Peritoneal Dialysis. Frontiers in physiology. 2020;11:630646.
29. Koury MJ, Haase VH. Anaemia in kidney disease: harnessing hypoxia responses for therapy. Nature reviews Nephrology. 2015;11(7):394-410.
30. Locatelli F, Pisoni RL, Akizawa T, Cruz JM, DeOreo PB, Lameire NH, et al. Anemia management for hemodialysis patients: Kidney Disease Outcomes Quality Initiative (K/DOQI) guidelines and Dialysis Outcomes and Practice Patterns Study (DOPPS) findings. American journal of kidney diseases : the official journal of the National Kidney Foundation. 2004;44(5 Suppl 2):27-33.
31. Akizawa T, Okumura H, Alexandre AF, Fukushima A, Kiyabu G, Dorey J. Burden of Anemia in Chronic Kidney Disease Patients in Japan: A Literature Review. Therapeutic apheresis and dialysis : official peer-reviewed journal of the International Society for Apheresis, the Japanese Society for Apheresis, the Japanese Society for Dialysis Therapy. 2018;22(5):444-56.
32. Awan AA, Walther CP, Richardson PA, Shah M, Winkelmayer WC, Navaneethan SD. Prevalence, correlates and outcomes of absolute and functional iron deficiency anemia in nondialysis-dependent chronic kidney disease. Nephrology, dialysis, transplantation : official publication of the European Dialysis and Transplant Association - European Renal Association. 2021;36(1):129-36.
33. McMurray J, Parfrey P, Adamson JW, Aljama P, Berns JS, Bohlius J, et al. Kidney disease: Improving global outcomes (KDIGO) anemia work group. KDIGO clinical practice guideline for anemia in chronic kidney disease. 2012:279-335.
34. KDOQI Clinical Practice Guideline and Clinical Practice Recommendations for anemia in chronic kidney disease: 2007 update of hemoglobin target. American journal of kidney diseases : the official journal of the National Kidney Foundation. 2007;50(3):471-530.
35. Fishbane S, Spinowitz B. Update on Anemia in ESRD and Earlier Stages of CKD: Core Curriculum 2018. American journal of kidney diseases : the official journal of the National Kidney Foundation. 2018;71(3):423-35.
36. Collister D, Rigatto C, Tangri N. Anemia management in chronic kidney disease and dialysis: a narrative review. Current opinion in nephrology and hypertension. 2017;26(3):214-8.
37. Lefebvre P, Vekeman F, Sarokhan B, Enny C, Provenzano R, Cremieux PY. Relationship between hemoglobin level and quality of life in anemic patients with chronic kidney disease receiving epoetin alfa. Current medical research and opinion. 2006;22(10):1929-37.
38. Locatelli F, Pisoni RL, Combe C, Bommer J, Andreucci VE, Piera L, et al. Anaemia in haemodialysis patients of five European countries: association with morbidity and mortality in the Dialysis Outcomes and Practice Patterns Study (DOPPS). Nephrology, dialysis, transplantation :

official publication of the European Dialysis and Transplant Association - European Renal Association. 2004;19(1):121-32.

39. Eckardt KU. Anaemia in end-stage renal disease: pathophysiological considerations. Nephrology, dialysis, transplantation : official publication of the European Dialysis and Transplant Association - European Renal Association. 2001;16 Suppl 7:2-8.
40. Malyszko J. Mechanism of endothelial dysfunction in chronic kidney disease. Clinica chimica acta; international journal of clinical chemistry. 2010;411(19-20):1412-20.
41. Boulanger CM, Amabile N, Guérin AP, Pannier B, Leroyer AS, Mallat CN, et al. In vivo shear stress determines circulating levels of endothelial microparticles in end-stage renal disease. Hypertension (Dallas, Tex : 1979). 2007;49(4):902-8.
42. Patel TV, Mittal BV, Keithi-Reddy SR, Duffield JS, Singh AK. Endothelial activation markers in anemic non-dialysis chronic kidney disease patients. Nephron Clinical practice. 2008;110(4):c244-50.
43. Ahmadmehrabi S, Tang WHW. Hemodialysis-induced cardiovascular disease. Seminars in dialysis. 2018;31(3):258-67.
44. Rahn KH, Barenbrock M, Hausberg M, Kosch M, Suwelack B, Witta J. Vessel wall alterations in patients with renal failure. Hypertension research : official journal of the Japanese Society of Hypertension. 2000;23(1):3-6.
45. Kuang D, You H, Ding F, Xue J, Chen J, Ronco C, et al. Intima-media thickness of the carotid artery and its correlation factors in maintenance hemodialysis patients: a cross-sectional study. Blood purification. 2009;28(3):181-6.
46. Ganidagli SE, Altunoren O, Erken E, Isık IO, Ganidagli B, Eren N, et al. The relation between hemoglobin variability and carotid intima-media thickness in chronic hemodialysis patients. International urology and nephrology. 2017;49(10):1859-66.
47. Brimble KS, Clase CM. Hemoglobin variability in dialysis patients. Journal of the American Society of Nephrology : JASN. 2007;18(8):2218-20.
48. Seica A, Segall L, Verzan C, Văduva N, Madincea M, Rusoiu S, et al. Factors affecting the quality of life of haemodialysis patients from Romania: a multicentric study. Nephrology, dialysis, transplantation : official publication of the European Dialysis and Transplant Association - European Renal Association. 2009;24(2):626-9.
49. Pisoni RL, Bragg-Gresham JL, Young EW, Akizawa T, Asano Y, Locatelli F, et al. Anemia management and outcomes from 12 countries in the Dialysis Outcomes and Practice Patterns Study (DOPPS). American journal of kidney diseases : the official journal of the National Kidney Foundation. 2004;44(1):94-111.
50. Singh AK, Szczech L, Tang KL, Barnhart H, Sapp S, Wolfson M, et al. Correction of anemia with epoetin alfa in chronic kidney disease. The New England journal of medicine. 2006;355(20):2085-98.
51. Akel M, Shamas K, Sakr F, Dabbous M, Safwan J, Cherfan M, et al. Evaluation of the management of anemia in hemodialysis patients in Lebanon. 2017;6(2):68-73.

52. Soni RK, Weisbord SD, Unruh ML. Health-related quality of life outcomes in chronic kidney disease. Current opinion in nephrology and hypertension. 2010;19(2):153-9.
53. Kalantar-Zadeh K, Aronoff GRJJotASoN. Hemoglobin variability in anemia of chronic kidney disease. 2009;20(3):479-87.
54. Yang W, Israni RK, Brunelli SM, Joffe MM, Fishbane S, Feldman HI. Hemoglobin variability and mortality in ESRD. Journal of the American Society of Nephrology : JASN. 2007;18(12):3164-70.
55. Agarwal AK, Silver MR, Reed JE, Dhingra RK, Liu W, Varma N, et al. An open-label study of darbepoetin alfa administered once monthly for the maintenance of haemoglobin concentrations in patients with chronic kidney disease not receiving dialysis. Journal of internal medicine. 2006;260(6):577-85.
56. Yang W, Israni RK, Brunelli SM, Joffe MM, Fishbane S, Feldman HIJJotASoN. Hemoglobin variability and mortality in ESRD. 2007;18(12):3164-70.
57. IV. NKF-K/DOQI Clinical Practice Guidelines for Anemia of Chronic Kidney Disease: update 2000. American journal of kidney diseases : the official journal of the National Kidney Foundation. 2001;37(1 Suppl 1):S182-238.
58. Kelleher BP, Wall C, O'Broin SDJNDT. Haemoglobin, not haematocrit, should be the preferred parameter for the evaluation of anaemia in renal patients. 2001;16(5):1085-7.
59. Bellizzi V, Minutolo R, Terracciano V, Iodice C, Giannattasio P, De Nicola L, et al. Influence of the cyclic variation of hydration status on hemoglobin levels in hemodialysis patients. American journal of kidney diseases : the official journal of the National Kidney Foundation. 2002;40(3):549-55.
60. Gunnell J, Yeun JY, Depner TA, Kaysen GA. Acute-phase response predicts erythropoietin resistance in hemodialysis and peritoneal dialysis patients. American journal of kidney diseases : the official journal of the National Kidney Foundation. 1999;33(1):63-72.
61. Ifudu O, Feldman J, Friedman EAJNEJoM. The intensity of hemodialysis and the response to erythropoietin in patients with end-stage renal disease. 1996;334(7):420-5.
62. Cheung AK, Yan G, Greene T, Daugirdas JT, Dwyer JT, Levin NW, et al. Seasonal variations in clinical and laboratory variables among chronic hemodialysis patients. Journal of the American Society of Nephrology : JASN. 2002;13(9):2345-52.
63. Libby P, Ridker PM, Hansson GK. Progress and challenges in translating the biology of atherosclerosis. Nature. 2011;473(7347):317-25.
64. Lorenz MW, Polak JF, Kavousi M, Mathiesen EB, Völzke H, Tuomainen TP, et al. Carotid intima-media thickness progression to predict cardiovascular events in the general population (the PROG-IMT collaborative project): a meta-analysis of individual participant data. Lancet (London, England). 2012;379(9831):2053-62.
65. Willeit P, Thompson SG, Agewall S, Bergström G, Bickel H, Catapano AL, et al. Inflammatory markers and extent and progression of early atherosclerosis: Meta-analysis of individual-participant-data from 20 prospective studies of the PROG-IMT collaboration. European journal of preventive cardiology. 2016;23(2):194-205.

66. Touboul PJ, Hennerici MG, Meairs S, Adams H, Amarenco P, Bornstein N, et al. Mannheim carotid intima-media thickness and plaque consensus (2004-2006-2011). An update on behalf of the advisory board of the 3rd, 4th and 5th watching the risk symposia, at the 13th, 15th and 20th European Stroke Conferences, Mannheim, Germany, 2004, Brussels, Belgium, 2006, and Hamburg, Germany, 2011. Cerebrovascular diseases (Basel, Switzerland). 2012;34(4):290-6.
67. Heiss G, Sharrett AR, Barnes R, Chambless LE, Szklo M, Alzola C. Carotid atherosclerosis measured by B-mode ultrasound in populations: associations with cardiovascular risk factors in the ARIC study. American journal of epidemiology. 1991;134(3):250-6.
68. Lorenz MW, Markus HS, Bots ML, Rosvall M, Sitzer M. Prediction of clinical cardiovascular events with carotid intima-media thickness: a systematic review and meta-analysis. Circulation. 2007;115(4):459-67.
69. O'Leary DH, Polak JFJTAjoc. Intima-media thickness: a tool for atherosclerosis imaging and event prediction. 2002;90(10):L18-L21.
70. Pignoli P, Tremoli E, Poli A, Oreste P, Paoletti R. Intimal plus medial thickness of the arterial wall: a direct measurement with ultrasound imaging. Circulation. 1986;74(6):1399-406.
71. Vlachopoulos C, Xaplanteris P, Aboyans V, Brodmann M, Cífková R, Cosentino F, et al. The role of vascular biomarkers for primary and secondary prevention. A position paper from the European Society of Cardiology Working Group on peripheral circulation: Endorsed by the Association for Research into Arterial Structure and Physiology (ARTERY) Society. 2015;241(2):507-32.
72. Tada H, Nakagawa T, Okada H, Nakahashi T, Mori M, Sakata K, et al. Clinical impact of carotid plaque score rather than carotid intima-media thickness on recurrence of atherosclerotic cardiovascular disease events. 2020;27(1):38-46.
73. KDOQI Clinical Practice Guideline for Hemodialysis Adequacy: 2015 update. American journal of kidney diseases : the official journal of the National Kidney Foundation. 2015;66(5):884-930.
74. Clinical practice guidelines for hemodialysis adequacy, update 2006. American journal of kidney diseases : the official journal of the National Kidney Foundation. 2006;48 Suppl 1:S2-90.
75. Sherman RA, Cody RP, Rogers ME, Solanchick JC. Accuracy of the urea reduction ratio in predicting dialysis delivery. Kidney international. 1995;47(1):319-21.
76. Covic A, Goldsmith DJ, Hill K, Venning MC, Ackrill P. Urea kinetic modelling--are any of the 'bedside' Kt/V formulae reliable enough? Nephrology, dialysis, transplantation : official publication of the European Dialysis and Transplant Association - European Renal Association. 1998;13(12):3138-46.
77. Stein JH, Korcarz CE, Hurst RT, Lonn E, Kendall CB, Mohler ER, et al. Use of carotid ultrasound to identify subclinical vascular disease and evaluate cardiovascular disease risk: a consensus statement from the American Society of Echocardiography Carotid Intima-Media Thickness Task Force. Endorsed by the Society for Vascular Medicine. Journal of the American Society of Echocardiography : official publication of the American Society of Echocardiography. 2008;21(2):93-111; quiz 89-90.

78. Kuswardhani RT, Wiradharma KG, Kandarini Y, Widiana GR, Martadiani ED. Factors associated with carotid intima-media thickness in patients on maintenance hemodialysis. International journal of general medicine. 2019;12:1-6.
79. Lacson E, Jr., Ofsthun N, Lazarus JM. Effect of variability in anemia management on hemoglobin outcomes in ESRD. American journal of kidney diseases : the official journal of the National Kidney Foundation. 2003;41(1):111-24.
80. Pourfarziani V, Ghanbarpour F, Nemati E, Taheri S, Einollahi B. Laboratory variables and treatment adequacy in hemodialysis patients in Iran. Saudi journal of kidney diseases and transplantation : an official publication of the Saudi Center for Organ Transplantation, Saudi Arabia. 2008;19(5):842-6.
81. Ebben JP, Gilbertson DT, Foley RN, Collins AJ. Hemoglobin level variability: associations with comorbidity, intercurrent events, and hospitalizations. Clinical journal of the American Society of Nephrology : CJASN. 2006;1(6):1205-10.
82. Liabeuf S, Van Stralen KJ, Caskey F, Tentori F, Pisoni RL, Sajjad A, et al. Attainment of guideline targets in EURODOPPS haemodialysis patients: are differences related to a country's healthcare expenditure and nephrologist workforce? Nephrology, dialysis, transplantation : official publication of the European Dialysis and Transplant Association - European Renal Association. 2017;32(10):1737-49.
83. Goldsmith DJ, Covic A, Fouque D, Locatelli F, Olgaard K, Rodriguez M, et al. Endorsement of the Kidney Disease Improving Global Outcomes (KDIGO) Chronic Kidney Disease-Mineral and Bone Disorder (CKD-MBD) Guidelines: a European Renal Best Practice (ERBP) commentary statement. Nephrology, dialysis, transplantation : official publication of the European Dialysis and Transplant Association - European Renal Association. 2010;25(12):3823-31.
84. Sahin OZ, Asci G, Kircelli F, Yilmaz M, Duman S, Ozkahya M, et al. The impact of low serum sodium level on mortality depends on glycemic control. European journal of clinical investigation. 2012;42(5):534-40.
85. Kimata N, Akiba T, Pisoni RL, Albert JM, Satayathum S, Cruz JM, et al. Mineral metabolism and haemoglobin concentration among haemodialysis patients in the Dialysis Outcomes and Practice Patterns Study (DOPPS). Nephrology, dialysis, transplantation : official publication of the European Dialysis and Transplant Association - European Renal Association. 2005;20(5):927-35.
86. Misiti J, Spivak JL. Erythropoiesis in vitro. Role of calcium. The Journal of clinical investigation. 1979;64(6):1573-9.
87. Hensold JO, Dubyak G, Housman DE. Calcium ionophore, A23187, induces commitment to differentiation but inhibits the subsequent expression of erythroid genes in murine erythroleukemia cells. Blood. 1991;77(6):1362-70.
88. Chu X, Tong Q, Cheung JY, Wozney J, Conrad K, Mazack V, et al. Interaction of TRPC2 and TRPC6 in erythropoietin modulation of calcium influx. The Journal of biological chemistry. 2004;279(11):10514-22.

89. Bal Z, Demirci BG, Karakose S, Tutal E, Erkmen Uyar M, Acar NO, et al. Factors Influencing Hemoglobin Variability and Its Association with Mortality in Hemodialysis Patients. TheScientificWorldJournal. 2018;2018:8065691.
90. Altunoren O, Dogan E, Sayarlioglu H, Acar G, Yavuz YC, Aydın N, et al. Effect of hemoglobin variability on mortality and some cardiovascular parameters in hemodialysis patients. Renal failure. 2013;35(6):819-24.
91. Kovacic V, Ljutic D, Dodig J, Radic M, Duplancic D. Influence of haemodialysis on early markers of atherosclerosis. Nephrology (Carlton, Vic). 2008;13(6):472-9.
92. Prasad N, Kumar S, Singh A, Sinha A, Chawla K, Gupta A, et al. Carotid intimal thickness and flow-mediated dilatation in diabetic and nondiabetic continuous ambulatory peritoneal dialysis patients. Peritoneal dialysis international : journal of the International Society for Peritoneal Dialysis. 2009;29 Suppl 2:S96-s101.
93. Viigimaa M, Sachinidis A, Toumpourleka M, Koutsampasopoulos K, Alliksoo S, Titma T. Macrovascular Complications of Type 2 Diabetes Mellitus. Current vascular pharmacology. 2020;18(2):110-6.
94. Tang N, Jiang S, Yang Y, Liu S, Ponnusamy M, Xin H, et al. Noncoding RNAs as therapeutic targets in atherosclerosis with diabetes mellitus. Cardiovascular therapeutics. 2018;36(4):e12436.
95. Frost D, Fröhlich B, Beischer W. [Subclinical arteriosclerosis in patients with newly diagnosed type 2 diabetes mellitus. Demonstration by high-resolution ultrasound measurements of intima-media thickness of the common carotid and femoral arteries]. Deutsche medizinische Wochenschrift (1946). 2000;125(21):648-54.