

BÖLÜM 26

KRONİK BÖBREK HASTALIĞINDA ANEMİ YÖNETİMİ

Gamze İÇAÇAN¹

KRONİK BÖBREK HASTALIĞI VE ANEMİ

Kronik böbrek hastalığı (KBH), tüm dünyada % 13, ülkemizde ise % 15 prevalansla önemli bir sağlık sorunudur. (1,2) Kronik böbrek hastalarında anemi sık görülmekle birlikte, anemi KBH evreleri ile birlikte artış göstermektedir. KBH evre 1 de anemi sıklığı % 8 iken, evre 3'de %17, evre 4'de %50, evre 5 hastalarda %80, diyaliz bağımlı son dönem böbrek yetmezliğinde ise, %90'lara çıkmaktadır.(3) Glomerüler filtrasyon hızı (GFR) azaldıkça genel olarak anemi insidansı artarken diyabet ve polikistik böbrek hastalığında bu ilişki görülmeyebilir. Diyabetik böbrek hastalarında, non-diyabetiklere kıyasla daha erken evrelerde daha derin anemi görülebilmektedir.(4)

Anemi, Dünya Sağlık Örgütü tanımına göre hemoglobin (Hb) düzeyinin erkek ve postmenapozal kadınlarda 13g/dl, premenapozal kadınlarda 12 g/dl'nin altına düşmesi olarak ifade edilmiştir.(5) Anemi, KBH da yaşam kalitesini düşürür ve birçok komplikasyona yol açarak artmış morbidite ve mortalite ile sonuçlanır. Sol ventrikül hipertrofisi , sol ventrikül dilatasyonu , konjestif kalp yetmezliği, aterosklerozdan bağımsız iskemik kalp hastalığı, kardiyovasküler komplikasyonlardır.(6) Ayrıca bozulmuş hayat kalitesi, KBH progresyonu, immun baskılanma, artmış sağlık maliyeti, anemik KBH'lı hastalarda görülen ek sorunlardır.(7)

KRONİK BÖBREK HASTALIĞI VE ANEMİ FİZYOPATOLOJİSİ

Kronik böbrek hastalarında, anemi gelişimine birçok mekanizma katkıda bulunur. Renal anemiye yol açan ana faktör, düşük eritropoietin (EPO) düzeyi, bozulmuş demir homeostazı ve kronik inflamasyon sürecinde, artmış hepsidin seviyeleridir.(8)

¹ Uzm. Dr., İzmir Bozyaka Eğitim ve Araştırma Hastanesi Nefroloji Kliniği, drgamzeicacan@gmail.com

Diyetle alınan demir, duodenal enterositler tarafından emilir ve hücre yüzeyindeki ferroportin ile dolaşıma salınır. Dolaşımda, demiri taşıyan ana plazma proteini transferrindir. Emilen demirin bir kısmı karaciğere taşınır ve hepatositler tarafından ferritin olarak depolanır. Emilen demirin geri kalanı peritübüler interstisyel fibroblastlardan salgılanan, EPO tarafından uyarılan bir süreç olan, eritropoez için kemik iliğine taşınır. Eritrositler yaşam süresinin sonunda, retikuloendotelial sistemde yıkılırlar. Eritrositlerde bulunan demir, makrofajlar tarafından geri dönüştürülür ve günlük 20-30 mg demir ihtiyacı bu dönüşümden karşılanır. Diyetle alınıp, emilime uğrayan günlük demir miktarı ise 1-2 mg kadar olup tipik olarak günlük kayıpların çoğunu yerine koymak için yeterlidir.(9)

Karaciğerden salgılanan ve bir peptid hormon olan hepsidin, demir homeostazının ana düzenleyicisidir. KBH'da, proinflatuar sitokinler nedeni ile hepsidin seviyeleri artmış ve azalan GFR sonucunda, hepsidin eliminasyonu bozulmuştur. Yüksek hepsidin konsantrasyonları, hem enterositlerden demir emilimini, hem karaciğerden demir salınımını hem de dalakta demir geri dönüşümünü azaltır. Hepsidin üretimi, artan demir alımı ve inflamasyon ile uyarılırken, demir eksikliği ve hipoksi altında ise baskılanır.(10) Demir metabolizmasında rol oynayan diğer bir unsur, oksijen algılama mekanizması yoluyla, eritropoezi düzenleyen bir transkripsiyon faktörü olan hipoksi ile indüklenbilir faktördür (HIF). HIF, oksijene duyarlı, 1a alt biriminden (HIF-1a) ve kararlı 1b alt biriminden (HIF-1b) oluşur. Normoksik koşullar altında, HIF-la prolin hidroksilaz tarafından hidroksillenerek parçalanır. Hipoksik ortamda, HIF-PHD etkisi bloke edilerek, HIF 1a stabilizasyonu sağlanır ve HIF1b ile bir dimer oluşturularak, EPO gen ekspresyonunu arttırır. HIF, EPO geni dahil yüzlerce genin ana transkripsiyon faktörüdür.(11)

KRONİK BÖBREK HASTALIĞINDA ANEMİ NEDENLERİ

Eritropoietin Yetersizliği

Eritropoietin, renal korteks ve dış medulladaki peritübüler interstisyel fibroblastlar tarafından üretilir. KBH'da serum EPO düzeyi normal sınırlarda ölçülebilir ancak anemi derecesi ile uyumlu EPO artışı görülmez. Relatif EPO eksikliği mevcuttur.(12)

Demir Eksikliği

Kronik böbrek hastalığında, demir homeostazı, farklı basamaklarda ve birçok nedenle bozulmuştur. Protein kısıtlı diyetler, iştahsızlık, oral demir alımını

kısıtlarken; fosfat düşürücü ajanlar ve malnütrisyon demir emilimini bozar. Trombosit disfonksiyonuna bağlı kronik kanamalar, hemodiyaliz (HD) seanslarında gelişen kayıplar ve HD hastalarında rutin tarama testleri için yapılan örnekleme, demir eksikliğinin diğer nedenlerindedir.(8)

Hemoliz

Sağlıklı bireylerde, eritrosit ömrü 120 gün iken, KBH da eritrosit ömrü 60-90 gün ile sınırlanmıştır. Kronik inflamasyon, kompleman sistemi aktivasyonu, artmış oksidatif hasar eritrosit ömrünü kısaltmıştır.(13)

Üremik Toksinler

Üremik toksinler eritropoezi inhibe ederek, eritroid öncü hücrelerinin, proliferasyonunu ve olgunlaşmasını azaltır (spermin, akrelein, putresin indoksil sülfat, P-kresil sülfat).(14)

Hiperparatiroidi

Uzamış hiperparatiroidi, anemi ilişkisinde temel mekanizma kemik iliği fibrozisidir. Eritrosit ömründe kısalma ve EPO direnci de anemiye katkıda bulunan diğer mekanizmalardır.(15)

Kronik İnflamasyon

KBH'nın kendisi kronik inflamatuvar bir süreçtir ve çoğu zaman diyabet, kalp yetmezliği ve HD prosedürü gibi inflamasyonla ilişkili diğer ko-morbid durumlarla birliktedir. Kronik inflamasyona bağlı eritrosit stabilitesinin azalması, artmış hepsidin seviyeleri nedeni ile bozulan demir metabolizması kronik inflamasyonun anemi üzerine direkt etkileridir.(8)

Nutrisyonel Eksiklikler

Folik asit eksikliği, B12 eksikliği.(16)

Diğer Nedenler

Yetersiz diyaliz, alüminyum birikimi, bakır eksikliği.(17,18)

KRONİK BÖBREK HASTALIĞINDA ANEMİ TANISI

Dünya sağlık örgütü kriterlerine göre, anemi tanısı alan bireylerde, öncelikle rutin tarama testleri, tam kan sayımı, serum demiri, toplam demir bağlama kapasitesi (TIBC) ferritin, transferrin saturasyonu (TSAT), B12 ve folik asit düzeylerinin saptanması, retikülosit sayımı tedavi planı için yol göstericidir.

Sağlıklı popülasyon gibi, diğer anemi nedenleri; malignite, miyelom, talasemi, vitamin eksiklikleri, hemoglobinopatiler dışlanmalıdır.(8,19)

KBH'da anemi tipik olarak normokrom normositerdir. Mutlak retikülüsit sayısı, azalmış eritropoez nedeni ile düşüktür. Mutlak retikulosit sayımı yükseğe kan kayıpları ve hemoliz açısından öncelikle değerlendirilmeli, sonra basamaklı ayırıcı tanıya devam edilmelidir. Anemiye, lokopeni ve trombositopeni eşlik etmez, eşlik eden durumlarda sistemik hatalıklarla seyreden anemi nedenleri hatırlanmalıdır. Makrositer anemilerde, B12, folik asit eksikliği; mikrositer anemilerde de KBH anemisinin en sık nedeni demir eksikliği öncelikli olmakla beraber alüminyum intoksikasyonları, hemoglobinopatiler akla gelmelidir.(8,19,20)

Demir eksikliği tanısı için, altın standart kemik iliği biyopsisi ile demir depolarının ölçülmesidir. Ancak tarama testleri, non-invazif ve ortak kullanımı mümkün daha yaygın testler olmalıdır. (8,19-21)

Ferritin ve TSAT, demir eksikliğinde yaygın kullanılmakla birlikte kronik inflamasyonla seyreden KBH'da ferritin yorumlanması dikkatle yapılmalıdır. Ferritinin, CRP ölçümleri ile değerlendirilmesi uygun olabilir. Malignite ve karaciğer hastalıklarının da ferritin düzeylerini yükseltebileceği unutulmamalıdır. TSAT ölçümü de malnutrisyon ve inflamasyondan etkilenen bir parametredir ve gün içi ölçümlerde değişkenlik gösterebilir. Demir eksikliği tanısında, ferritine göre duyarlılığı daha yüksektir.(19,22)

Retikülüsit Hb içeriği (CHr) ve hipokromik eritrosit yüzdesi (HRC), Avrupa'da demir eksikliği tanısı ve tedavisi için kullanılmaktadır. Demir eksikliği için kullanılan eşik değerler $HRC > \% 6$ $CHr < 29$ dır.(23)

Demir eksikliği anemisi tanısı koymak, tedavi başlamak ve takip edebilmek için kullanılan kriterler KBH'da genel popülasyona göre farklıdır. Genel popülasyonda, serum ferritin < 30 ng/mL veya TSAT $< \%15$ olması demir eksikliğini göstermektedir. KBH'da ise TSAT $< \% 20$, ferritin < 100 ng/mL (HD için < 200) olması demir eksikliği tanısı koydurur. Demir eksikliği tanısı alan hastalarda mutlak ve fonksiyonel demir eksikliği ayırımı yapılmalıdır.(19,24)

Mutlak demir eksikliği, demir depolarının azalması veya tükenmesi ile eritrosit üretiminin bozulmasıdır. HD tedavisi almayan hastalar da TSAT $< \%20$ ve ferritin < 100 ng/mL veya HD hastalarında TSAT $< \%20$, ferritin < 200 ng/mL olması mutlak demir eksikliği tanısı koydurur.(24)

Fonksiyonel demir eksikliği, yeterli demir depoları olduğu halde, eritroid öncüllerce, demirin kullanılamamasıdır. İki temel nedenle gelişebilir. Birincisi, EPO kullanımı sonucu, artmış eritropoez ve demir depolarından, artan demir ihtiyacını karşılayacak yeterli demir salınımının oluşmamasıdır. İkincisi, kronik inflamasyon nedeni ile retikuloendotelial sistemden demir blokajıdır. Diyalize girmeyen hastalarda TSAT $<20\%$ ve ferritin >100 ng/mL, hemodiyaliz hastalarında ise TSAT $<20\%$ ve ferritin >200 ng/mL olması fonksiyonel demir eksikliğini düşündürür.(26)

KRONİK BÖBREK HASTALIĞINDA ANEMİ TARAMASI

Anemisi olmayan KBH hastalarında, klinik gereklilik varsa, Evre 3 KBH'da en az yılda bir, evre 4-5 diyalize girmeyen KBH (ND-KBH) 'da yılda en az iki kez, evre 5 HD ya da Periton diyalizi (PD) hastalarında en az 3 ayda bir tarama yapılır.

ESA tedavisi almayan anemik evre 3-5 KBH'da ya da PD hastalarında 1-3 ayda bir değerlendirilme önerilir. Evre 5 diyaliz bağımlı KBH (DD-KBH)'da aylık anemi parametreleri izlenmelidir.(20.23)

KRONİK BÖBREK HASTALIĞINDA ANEMİ TEDAVİSİ

KBH'da anemi tedavisi, yıllar içinde gelişmiştir. İlk olarak, oral demir takviyeleri, sonrasında intravenöz (iv) demir preparatları ve ardından rekombinant insan eritropoetini (rhuEPO) kullanıma girmiştir. Uzun etkili ESA'lar, son yıllarda yeni nesil iv demir takviyelerinin yaygın kullanımı ve çalışmaları devam eden HIF-Prolil hidrosilaz inhibitörleri (PHI), tedavi seçeneklerini zenginleştirmiştir. KBH'li hastalarda, anemi yönetimi, kılavuzlar ve tıbbi birimler arasında değişiklik göstermektedir. KBH'da hedef Hb değeri 11-12 mg/dl, hedef Htc değeri ise 33-36 mg/dl olarak belirtilmiştir. Hb < 11 mg/dl ve anemi semptomları olan hastalar KDIGO önerisi ile tedavi açısından değerlendirilmelidir.(23.25)

DEMİR TEDAVİSİ

Demir tedavisiyle, kan transfüzyonlarını azaltmak, mümkün olan en düşük ESA dozları ve anemi ile ilişkili semptomları en aza indirmek hedeflenmelidir.

Demir Tedavisi Kimlere Verilmelidir ?

- Mutlak demir eksikliği olan KBH' da TSAT $< 20\%$ ve ferritin <100 ng/mL veya DD-KBH <200 ng/mL

- Fonksiyonel demir eksikliği olan TSAT % 20-30 arasında ve ferritin 100-500 ng/mL arasında olan hastalarda Hb konsantrasyonunu yükseltmek ve/veya ESA dozunu azaltmak istenildiğinde
- ESA kullanan, ancak demir eksikliği olmayan hastalarda, kronik kayıplar nedeni ile demir depoları korunmak istenildiğinde
- Anemik olmayan ve stabil seyreden HD hastalarında, aylık demir ihtiyacını karşılanması hedeflendiğinde

DEMİR TEDAVİSİ UYGULAMA YOLU

Oral veya iv tedavi endikasyonları, hasta bazında değişiklik göstermektedir ve hasta özelliklerine göre bireyselleştirilmelidir.

Diyalize girmeyen hastalarda, oral ya da iv demir tedavisinin verilebilir. (23) ND-KBH hastalarında, kolay ulaşılabilirliği, ucuz olmaları, venöz erişim yolu gerektirmemeleri, anaflaksi riskinin daha az olması nedeni ile oral demir tedavisi seçilebilir.(25)

Toplam demir açığı = kg x (normal Hb değeri – hastanın Hb değeri) x 2.4 + 500 mg* formülüyle demir ihtiyacı hesaplanmalıdır.

Oral demir tedavisi, günde 200 mg elementer demir olarak 2 veya 3'e bölünmüş dozlarda verilmelidir. Yan etki nedeni kullanım zorluğu olan hastalarda, alternatif gün aşırı 65 mg elementer demir uygulaması verilebilir.(20)

Demir sülfat, demir glukonat ve demir fumarat gibi geleneksel ajanların gastrointestinal (gis) yan etkileri ve emilim yetersizlikleri, farklı demir preparatları geliştirilmesini sağlamıştır. Yeni oral demir ajanları; ferrik sitrat, ferrik maltol, hem demir polipeptid (HIP) ve sukrozomal demirdir. Modern demir formülasyonları, geleneksel demir preparatlarına göre, daha fazla etkinlik ve daha az yan etki profiline sahiptir ve Hb düzeylerini artırmada daha etkilidir. (26) HIP emilimi, geleneksel demir preparatlarından farklı olarak, hepsidin seviyelerinden etkilenmez. (27) Fosfor bağlayıcı olarak geliştirilen ferrik sitrat ise Gıda ve İlaç İdaresi (FDA) tarafından, ND- KBH da demir eksikliği tedavisinde onay almıştır.(28) Yeni nesil oral demir preparatlarının günlük kullanım dozu Tablo 1'de belirtilmiştir. Oral demir preparatlarıyla 3 aylık tedavi sonrası Hb düzeyinde beklenen hedefler sağlanamazsa iv demir tedavisine geçilmelidir.

Tablo 1. KBH'da Yeni Nesil Oral Demir Tedavisi		
İlaç	Doz	Avantajlar
Ferrik sitrat (500 mg/kapsül)	Günde 3 kez 2 kapsül (210 mg demire eşdeğer)	Fosfor kontrolü
Hem demir polipeptid (11 mg demir/tablet)	Günde 3 kez 1 tablet yemeklerle birlikte	Hem taşıyıcı ile emilim
Sukrozomal demir (30 mg demir/paket)	Günde 1 paket yemekten sonra	İyi GİS toleransı
Ferrik maltol (30 mg demir/kapsül)	Günde 2 kez 1 kapsül yemekten önce	Yüksek biyoyararlanım Lipid peroksidasyon direnci

Parenteral Demir Tedavi Protokolleri

- TSAT < %20, serum ferritini < 100 ng/mL ise: Her HD seansında 100 mg iv demir uygulanır. (toplam 10 kez) Tedavinin bitiminden 2 hafta sonra tekrar kontrol edilir.
- TSAT < %20, serum ferritini < 100 ng/ml ise: Demir tedavisi tekrarlanır: Her HD seansında 100 mg iv demir (toplam 10 kez) veya haftada 100 mg iv demir 10 hafta boyunca verilir.
- TSAT > %20, serum ferritini > 100 ng/mL ise: İdame demir tedavisi verilir. Haftada 50-125 mg iv demir 10 hafta boyunca uygulanır.
- TSAT > %50, serum ferritini > 800 ng/mL ise: iv demir tedavisine 3 ay boyunca ara verilir. (23)

Demir sükröz, demir glukonat ve demir dextran, klasik ajanlar olarak kullanılırken, ferrumoksiteol, demir karboksimaltoz ve demir izomaltoz yeni nesil ajanlar olarak kullanılır. Yeni nesil ajanlar, tek seferde daha fazla demir ihtiyacı karşılayabilmeleri nedeni ile tercih edilebilir.

Büyük molekül ağırlıklı demir dextran, allerjik reaksiyonlar nedeni dünyanın birçok yerinde kullanılmamaktadır. Küçük molekül ağırlıklı demir dextran ise diğer moleküller varken seçilmemelidir. İntavenöz demir preparatlarının hepsinde anaflaksi riski mevcuttur. Yaygın görülen yan etkiler ise hipotansiyon, bulantı, kusma, ishal, nefes darlığı, göğüs ağrısı, sırt ağrısı, flushing ve karın ağrısıdır. Demir tedavisi seçerken, osteomalazi açısından yan etki profilleri de değerlendirilmelidir. Ferrik karboksimaltoz (FCM) ile en yüksek, demir sükröz ile son derece nadir görülmektedir.(29)

Ferrik Pirofosfat Sitrata, 2015 yılında FDA tarafından HD hastaları için onay almıştır. Takiplerde, enfeksiyon riski nedeni ile ve katı bikarbonat kullanan merkezler için iv formu geliştirilip FDA onayı almıştır. İdame demir tedavisinde kullanılır.(30)

Tablo 2. Yeni Nesil İntravenöz Demir Preparatları			
	Haftalık Max Doz	Min İnfüzyon süresi	Aşırı duyarlılık
Ferromoksitol	510 mg	< 1 dakika	%0.2
Demir karboksimaltoz	750-1000 mg	15 dakika	%1.6
Demir izomaltoz	<50 kg ise 1.000 mg veya 20 mg/kg	30-60 dakika	%0.3
İntradiyalitik demir formülasyonları			
Ferrik pirofosfat sitrat (272mg demir/paket)	Her 25 galon bikarbonat konsantrisinde 1 paket		

Demir Birikimi

Kronik böbrek hastalığında, demir takviyesi nedeni ile oluşan aşırı demir yüklenmesi önemli bir sorundur. Artan demir karaciğer, kalp, kas-iskelet sistemi, gonadlar ve ciltte birikerek organ disfonksiyonuna neden olur. Serum ferritin seviyeleri, en sık kullanılan laboratuvar parametresidir. Ancak karaciğer veya kemik iliği biyopsisi tanı doğrulması için gereklidir. Doku demir içeriğinin değerlendirilebilmesi için Manyetik rezonans görüntüleme (MRG), güvenilir bir değerlendirilme sağlamaktadır. Hepatik MRG, demir depolarını tahmin etmek ve izlemek için altın standart yöntem olarak kabul edilmektedir.(31)

Tedavide demir replasmanını durdurmak, gerekirse flebotomi ve desferroksamin kullanımı düşünülebilir. Desferroksamin, uyum zorluğu ve yan etkileri (hepatotoksisite, agranülositoz, nefrotoksisite, teratojenite) nedeni ile KBH'da kullanım zorluğu oluşturmaktadır. Yeni geliştirilen nanoşelatör bir desferroksiamin KBH'da, demir şelasyonu için güvenli olabileceği düşünülmektedir.(32) Demir replasmanı yapılırken, demir yüklenmesi ve oluşabilecek komplikasyonlar hatırlanarak daha dikkatli olunmalıdır.

Eritrosit Transfüzyonu

Tedaviye yanıt vermeyen özel hasta gruplarında, ESA tedavisine cevap vermeyen kemik iliği yetmezlikleri, hemoglobinopatiler ve ESA direnci olan hastalarda eritrosit replasmanı düşünülebilir.(23)

ESA Tedavisi

Kronik böbrek hastalarında, normokromik mormositik anemilerde diğer anemi nedenleri dışlandıktan sonra ESA tedavisi başlanmalıdır. ESA, renal anemi tedavisinde, yaşam kalitesinde düzelme, artmış fiziksel aktivite ve azalan kan transfüzyonları nedeni ile en etkili ilaç grubudur. Aneminin klinik semptomları, transfüzyon ihtiyacı ve ESA kullanımına ilişkin yan etkiler göz önüne alınarak, mümkün olan en düşük dozdan başlanmalıdır.(33.34)

Rekombinant EPO ve sentetik türevleri epoetin alfa, epoetin beta, darbepoetin alfa, metoksi polietilen glikol-epoetin beta; eritropoezi uyarıcı ajanlar (ESA) olarak bilinir ve anemi tedavisinde yaygın olarak kullanılır. Birinci kuşak ESA' lar, epoetin alfa, epoetin beta, epoetin omega ve epoetin gama'dır. Aralarındaki fark glikolizasyon ve siyalik asit içeriğinden kaynaklanır. Eritropoetin alfa ve beta endojen EPO ya en yakın ajanlardır. Epoetin beta, omega, gama Türkiye pazarına girememiştir. İkinci kuşak ve uzun etkili ESA' lar darbepoetin ve metoksi polietilen glikol-epoetin beta, siyalik asit içeriklerinin arttırılmasıyla, uzun etkili ajanlar olarak geliştirilmiştir. Biyobenzer ajanlar içinde ise epopetin alfa biyobenzeri epopoetin zeta ülkemizde kullanılmaktadır. Darbepoetin alfa'nın biyobenzerleri geliştirilmekte olup yakın zamanda piyasaya girmesi beklenmektedir. Peginesatid ise epomimetik bir ajan olup, eritropoetin reseptör uyarımı ile eritropoezi sürdüren uzun etkili bir ajandır. FDA tarafından onaylanmış ancak aşırı duyarlılık reaksiyonları nedeni ile piyasadan çekilmiştir.(35)

Kimlere ESA Tedavisi Başlanırken Dikkatli Olunmalı?

- Aktif malignitesi olan hastalarda özellikle kür beklentisi yüksekse ESA'lar açısından bireysel yarar göz önüne alınarak mümkün olduğu kadar kullanımdan kaçınılmalıdır.
- SVH hikayesi olan hastalarda inme riski nedeni ile kullanım sınırlandırılmalıdır.
- Hb> 11.5 g/dl olduğunda genel olarak ESA kullanımı önerilmemektedir. Yine kişisel hayat kalitesi ve beklentiler açısından değişiklik yapılabilir.

- Hb düzeyini 13 g/dl çekmek için ESA kullanımı önerilmemektedir.(20.23)

Kimlere ESA Tedavisi Başlanmalı?

- Hb ≥ 10 g/dl olan yetişkin ND- KBH hastaları için ESA tedavisi başlanmalıdır. Ancak bazı hasta grubunda Hb >10 g/dl üzerinde olsa bile hayat kalitesini düzeltebileceği düşünülüyorsa, kar-zarar ilişkisi yorumlanarak tedavi düzenlenebilir.
- Hb <10 g/dl olan yetişkin ND- KBH hastaları için, ESA tedavisi bireyselleştirilmelidir. Anemik semptomlar, transfüzyon ihtiyacı, transfüzyon ile alloimmunizasyon, ESA yan etkileri arasındaki denge sağlanmalı ve Hb 9 g/dl'nin altına düşmesi engellenmelidir.
- Hb <10 g/dl olan DD-KBH hastasına, TSAT $> \% 20$ ve ferritin >200 ng/mL olması koşuluyla ESA tedavisi başlanır.(20.23)

ESA Tedavisi Uygulama Yolu

Diyalize girmeyen KBH hastaları ile PD hastalarında, subkutan yol uygulama pratikliği nedeni ile tercih edilmelidir. Ayrıca kısa etkili ESA grubunda, subkutan uygulamanın iv uygulamaya kıyasla %30 daha etkili olduğu bilinmektedir. Subkutan uygulama endojen EPO ya daha benzer etki oluşturmakta ve yan etki profili açısından daha güvenli görülmektedir. Darbepoetin ve Metoksi polietilen glikol-epoetin için subkutan veya iv uygulamada etkinlik farkı yoktur. HD hastalarında ise her iki yol kullanılabilir.(36)

Başlangıç dozu, hastanın Hb konsantrasyonu, vücut ağırlığı ve klinik koşulları dikkate alınarak Tablo 3'deki gibi belirlenmelidir.

Tablo 3. ESA Uygulama Dozları

Preparat adı	Başlangıç dozu	İdame dozu	Yarılanma ömrü
Epoetin alfa	50-150 İÜ/KG haftada 2-3 kez sc	25-75 İÜ/KG haftada 1-2 kez sc	6-20 saat
Epoetin beta	50-150 İÜ/KG haftada 2-3 kez sc	25-75 İÜ/KG haftada 1-2 kez sc	9-25 saat
Epoetin zeta	50-150 İÜ/KG haftada 2-3 kez sc	25-75 İÜ/KG haftada 1-2 kez sc	6-20 saat
Darbepoetin alfa	0.25-0.75 mcg/kg haftada 1 kez sc iv	0.15-0.35 mcg/kg haftada 1 kez sc iv	25-48 saat
Metoksi polietilen glikol epoetin beta	0.6-0.94 mcg/kg 2 haftada 1 kez	0.6-0.94 mcg/kg ayda 1 kez	135-140 saat

Rekombinant insan eritropoetini kullanımı sırasında, aneminin idame fazı boyunca 2 haftada bir Hb bakılmalı, hedefe ulaşıncaya bu süre 4 haftaya çıkarılmalıdır. Serum ferritin düzeyi ve TSAT ise düzelme fazında ayda bir, daha sonra 3 ayda bir bakılmalıdır. ESA dozu Hb yanıtına göre ayarlanmalıdır. Uygun Hb artışı ayda 1-2 g/dl arasındadır. Takiplerde, beklenenden daha az artış olduğunda, doz %25 arttırılmalı, daha fazla artış olduğunda ise aynı düzeyde azaltılmalıdır. Hedef Hb aşıldığında da tedavi kesilmemeli, doz azaltılmalıdır. Açık bir kontrendikasyon gelişmedikçe akut hastalıklarda, hastaneye yatışlarda ve cerrahi işlemler sırasında, ESA tedavisine devam edilmelidir(24)

ESA Yanıtsızlığı

Kronik böbrek hastalığı anemisi, r-HuEpo tedavisine % 90 - 95 oranında yanıt verir. % 5 - 10 hastada tedaviye yanıt yoktur ya da yetersiz yanıt (direnç) vardır. (36)

ESA yanıtsızlığı için farklı kılavuzlarda farklı tanımlar mevcuttur. KDIGO 2012' ye göre, ESA başlangıç tedavisi için kiloya uygun ESA dozu ve uygun süreye rağmen birinci ayın sonunda Hb düzeyinde artış sağlanamamışsa, ESA duyarlılığı düşünülmelidir. Tedavi takibinde ise hedef Hb değerlerine ulaşıldıktan sonra, Hb değerlerini stabil tutmak için mevcut kullanılan ESA dozunun %50'si artış ihtiyacı duyulursa yine ESA duyarlılığından bahsedilmelidir. (23)

ESA Tedavisine Yetersiz Yanıt (37)

- Demir eksikliği
- Sık hastaneye yatış
- Yetersiz diyaliz
- Malnütrisyon
- B12, folik asit eksiklikleri
- Sekonder hiperparatiroidi
- ACE-ARB kullanımı
- Geçici veya kalıcı kateter ile diyaliz
- Kemik iliği yetersizliği
- Anti-eritropoetin antikoları
- Hemoglobinopati

ESA Tedavisi Yan Etkileri

ESA kullanımı yaygınlaşması, istenilen hedef Hb değerine ulaşabilme yanında birçok risk faktörünü de gündeme getirmiştir.

Arteriyel ve vasküler tromboz problemleri, özellikle HD hastaları olmak üzere önemlidir. A-V fistül trombozları, diyalizer ve setlerde pıhtılaşma, damar erişimini zorlaştırabilir. Yüksek EPO düzeyleri, vasküler düz kas hücrelerinde kalsiyum artışı, NO düzeyinde azalma, tromboksan artışı, prostosiklinde azalma ile HT' ye neden olabilir.(38) Tedavi başlangıcında hastaların % 5'inde konvulziyonlar gözlenlenmiştir.(39) Güçlü anjiogenik etkileri nedeni ile proliferatif retinopati, vasküler remodeling ve tümör büyümesine neden olabilmektedir.

ESA uygulamasından birkaç saat sonra kemik ağrıları özellikle kol, bacak ve pelviste belirginleşebilir ancak yavaş infüzyonla mevcut yan etkiler önlenir. İnfüzyonu sırasında, anti-inflamatuar ilaçlara yanıt veren, grip benzeri sendrom görülmektedir (40) Diğer nadir komplikasyonlar hiperfosfatemi, hiperkalemi, kreatininin düzeyinde artıştır.(41)

Saf eritroid hücre aplazisi (PRCA), eritpoetin kullanan hastalarda özellikle epoetin alfa kullanımı sonrası bildirilmiştir. Nedeni tam olarak bilinmemekle birlikte içeriğindeki organik bileşiklerin, uygunsuz taşıma ve saklama nedeni ile çökerek antikor oluşturabileceği öne sürülmüştür.

EPO-ilişkili PRCA son derece nadirdir. Endojen EPO' yu ve ESA' yı etkisiz hale getirerek, kemik iliğinde eritroid serinin yok olması ile sonuçlanır. Hemoglobin düzeyinde haftada 0,5-1 g/dl'den fazla düşme ya da haftada en az 1-2 ünite transfüzyon ihtiyacının olması, retikülositopeni (<10 000/ μ L), lökosit ve platelet sayısının normal olması tanıyı destekler. Kesin tanı kemik iliği biyopsisi ile konulur. ESA tedavisi kesilmeli ve gerekli ise transfüzyon yapılmalıdır. (42)

HİPOKSİ İLE İNDÜKLENEBİLİR FAKTÖR - PROLİL HİDROKSİLİZ İNHİBİTÖRLERİ

Kronik böbrek hastalığında, anemi tedavisi uzun süredir çalışmaların odak noktası olmuştur. ESA'ların kullanımı sırasında görülen yan etkiler ve güvenlik sorunları, hipoksi ile indüklenebilir faktör prolil hidroksilaz inhibitörlerinin (HIF-PIH) geliştirilmesine neden olmuştur. HIF transkripsiyon faktörleri, hipoksik koşullarda, hücresel sağ kalımını düzenler ve hücre büyümesi, farklılaşması, angiogenez, vasküler tonus, eritropoez gibi çok sayıda metabolik süreçte rol oynar. HIF-PHI'ler, HIF'i stabilize ederek, hipoksi yanıt elemanlarına bağlanmasını sağlar ve EPO dahil olmak üzere, eritropoezde rol oynayan birçok genin transkripsiyonunun artmasına neden olur.(43) Normoksik

koşullar altında, HIF-PH enzimleri, HIF bozulmasını destekler; bu nedenle, HIF-PHİ'leri ile seçici HIF stabilizasyonu, KBH anemisinin tedavisi için yenilikçi bir yaklaşımdır. Roxadustat, vadadustat, daprodustat, molidustat, enarodustat, desidustat ve DS-1093a dahil olmak üzere 7 farklı PHI, 100'den fazla klinik çalışmada araştırılmaktadır. Roxadustat, vadadustat ve dapadustat KBH anemisinde ruhsat almıştır.

HIF-PHI' LERİNİN AVANTAJLARI

Oral uygulanması, ND-KBH' da, home diyaliz ve periton diyalizi hastalarında, tedaviye uyumu arttırabilir. Kullanımı sırasında hepsidin inhibisyonu ile demir eksikliği anemisini azaltması önemli bir avantajdır.(44) EPO üretiminin fizyolojik sınırlarda olması, ESA'larla görülen kardiyovasküler komplikasyonların HIF-PHI' lerle azalabileceğini düşündürmüştür.(45) Lipid düşürücü etkileri ve KBH ile ilişkili koruyucu etkileri de çalışmalarda belirtilmiştir.(46)

HIF-PHI' LERİNİN DEZAVANTAJLARI

Hipoksiye yanıt veren diğer genlerin transkripsiyonunu uyarması nedeniyle, HIF stabilizatörlerinin, anjiyogenez, trombotik olaylar, pulmoner hipertansiyon, böbrek fibrozu ve polikistik böbrek hastalarında kist büyümesinin hızlanması dahil olmak üzere hedef dışı etkilerine ilişkin endişeler devam etmektedir. Anemik KBH hastalarının tedavisi için uygun bir alternatif olabilir. ancak uzun vadeli güvenlikleri ve olası eritropoietik olmayan etkileri hakkında daha fazla veriye ihtiyaç vardır.(47)

YENİ DENEMELER

Hepsidin ve HIF yolunun keşfi KBH'da anemi fizyopatolojisine bakış açısını değiştirmiş ve yeni ajanların geliştirilmesine yol açmıştır. (Tablo5)

Hepsidin Modulatörleri

Hepsidin inhibisyonu ile demir mobilizasyonunu düzenlemeyi hedeflemişlerdir. Serum demiri BMP/SMAD sinyal yoluyla hepsidin transkripsiyonunu arttırırken, inflamatuvar sitokinler de çeşitli mekanizmalarla hepsidin indüksiyonunda rol oynar. En kritik olanı, JAK/STAT3 sinyal yoluyla hepsidin transkripsiyonunu uyaran IL-6' dır. Mevcut mekanizmalardan yola çıkarak hepsidin ekspresyon inhibitörleri tanımlanmıştır. Bunlar BMP6 veya HJV'nin

makromoleküler inhibitörlerini, BMP/SMAD sinyalinin küçük molekülü inhibitörlerini, IL-6 reseptörüne veya IL6'ya karşı nötralize edici antikoları, JAK/STAT3 sinyalinin küçük molekülü inhibitörlerini, seks hormonlarını ve D vitaminini içerir. (48)

Tablo: 5: Hepsidin Modulatörleri	
Hepsidin ekspresyon inhibitörleri	BMP-6 HJV inhibitörleri
	BMP/SMAD inhibitörleri
	IL-6 ve IL-6 reseptör Mab
	JAK/STAT3 küçük molekül inhibitörleri
	Sex hormonları
	D vitamini
Hepsidin Antagonistleri	Direk hepsidin inhibitörleri
	Ferroportin bağlayıcı hepsidin inhibitörleri

GATA 2 İnhibitörleri: GATA-2, hipoksi ile uyarılan EPO gen ekspresyonunu baskılayan bir transkripsiyon faktörüdür. GATA 2 inhibitörü mitoksantron ve analoglarının, HIF birikiminden bağımsız olarak EPO düzeyini arttırması yeni tedavi yaklaşımları için araştırmaların devamını sağlamıştır.(49)

SGLT2 İnhibitörleri: Yapılan çalışmalar transferrin düzeylerini artırırken hepsidin ve ferritini azalttığını ve anlamlı Hb ve hemotokrit artışı sağladığını saptamıştır. Ancak anemi tedavisi için daha geniş ölçekli çalışmalara ihtiyaç duyulmaktadır. (50)

EPO Gen Tedavileri: DNA' dan arındırılmış EPO gen transferi, sürekli ve düşük bir EPO serum düzeyi sağlamak için geliştirilmiştir. Transfer edilen genin onkolojik özellikte olup olmaması, mutlak kontrolü ve antijenik stimülasyonu güvenlik problemleri oluşturmaktadır.(51)

KAYNAKLAR

1. Hill NR, Fatoba ST, Oke JL, et al. Global prevalence of chronic kidney disease – A systematic review and meta-analysis. PLoS One 2016; 11. doi: 10.1371/journal.pone.0158765.
2. Süleymanlar G, Utaş C, Arınsoy T, et al. A population based survey of chronic renal disease in Turkey - The CREDIT study. *Nephrology, Dialysis, Transplantation*. 2011; 26: 1862-71. doi: 10.1093/ndt/gfq656.
3. Hanna M.R, Streja E, Kalantar-Zadeh K. Burden of Anemia in Chronic Kidney Disease: Beyond Erythropoietin. *Advances in Therapy*. 2021; 38(1): 52–75. doi: 10.1007/s12325-020-

- 01524-6.
4. El-Achkar TM, Ohmit SE, McCullough PA, et al. Higher prevalence of anaemia with diabetes mellitus in moderate kidney insufficiency: the kidney early evaluation program. *Kidney International*. 2005 ; 67:1483–1488. doi: 10.1111/j.15231755.2005.00226.x.
 5. McLean E, Cogswell M, Egli I, et al. Worldwide prevalence of anaemia, WHO Vitamin and Mineral Nutrition Information System, 1993–2005. *Public Health Nutrition*. 2009;12:444–454. doi: 10.1017/S1368980008002401.
 6. Rao M, Pereira BJ. Optimal anemia management reduces cardiovascular morbidity, mortality, and costs in chronic kidney disease. *Kidney International*. 2005;68:1432–1438.
 7. Mukhopadhyay P, Sinha U, Banerjee J, et al. The effects in correction of anaemia in chronic kidney disease with erythropoietin therapy–preference to cardiovascular, neurologic and general well-being of patients from a tertiary care centre. *Journal of the Indian Medical Association*. 2012;110:885–888.
 8. Babitt J, Lin H.Y. Mechanisms of anemia in CKD. *Journal of the American Society of Nephrology*. 2012;23:1631–1634. doi: 10.1681/ASN.2011111078.
 9. Batchelor E.K, Kapitsinou P, Pergola P.E, et al. Iron Deficiency in Chronic Kidney Disease: Updates on Pathophysiology, Diagnosis, and Treatment. *Journal of American Society of Nephrology*. 2020;31:456–468. doi: 10.1681/ASN.2019020213.
 10. Zaritsky J, Young B, Wang H.J, et al. Hepcidin-A potential novel biomarker for iron status in chronic kidney disease. *Clinical Journal American Society of Nephrology*. 2009;4:1051–1056. doi: 10.2215/CJN.05931108.
 11. Suzuki N, Gradin K, Poellinger L, et al. Regulation of hypoxia-inducible gene expression after HIF activation. *Experimental Cell Research*. 2017;356:182186. doi: 10.1016/j.yexcr.2017.03.013.
 12. Jelkmann W. Molecular biology of erythropoietin. *Internal Medicine* (Tokyo, Japan). 2004;43(8):649–659. doi:10.2169/internalmedicine.43.649.
 13. Bissinger R, Artunc F, Qadri S. M, et al. Reduced erythrocyte survival in uremic patients under hemodialysis or peritoneal dialys. *Kidney Blood Pressure Research*. 2016;41(6):966–977. doi: 10.1159/000452600
 14. Dias G. F, Bonan N. B, Steiner T. M, et al. (2018). Indoxyl sulfate, a uremic toxin, stimulates reactive oxygen species production and erythrocyte cell death supposedly by an organic anion transporter 2 (OAT2) and NADPH oxidase activity-dependent pathways. *Toxins*. 2018 Jul 5;10(7):280. doi: 10.3390/toxins10070280.
 15. Tanaka M, Komaba H, Fukagawa M. Emerging association between parathyroid hormone and anemia in hemodialysis patients. *Therapeutic Apheresis and Dialysis*. 2018 Jun;22(3):242–245. doi: 10.1111/1744-9987.12685.2018;22:242–245.
 16. Fishman S.M, Christian P, West K.P. The role of vitamins in the prevention and control of anaemia. *Public Health Nutrition* 2000;3:125–150. doi: 10.1017/S1368980000000173.
 17. Balla S., Ismail A. Impact of Hemodialysis on Serum Zinc and Copper Level in CKD Patients. *Journal of Applied Pharmaceutical Science* 2016;6:165–168. doi: 10.7324/JAPS.2016.60423.
 18. Pérez G, Pregi N, Vittori D, et al. Aluminum exposure affects transferrin-dependent and -independent iron uptake by K562 cells. *Biochimica et Biophysica Acta*. 2005; 1745:124–130. doi: 10.1016/j.bbamcr.2004.12.002.
 19. Moreb J, Popovtzer M.M, Friedlaender M.M, et al. Evaluation of iron status in patients on chronic hemodialysis: relative usefulness of bone marrow hemosiderin, serum ferritin, transferrin saturation, mean corpuscular volume and red cell protoporphyrin. *Nephron*. 1983; 35: 196–200 1983;35(3):196–200. doi: 10.1159/000183074
 20. Locatelli F, Bárány P, Covic A, et al. ERA-EDTA ERBP Advisory Board: Kidney Disease:

- Improving Global Outcomes guidelines on anaemia management in chronic kidney disease: A European Renal Best Practice position statement. *Nephrology, Dialysis, Transplantation*. 2013 Jun;28(6):1346-1359. doi: 10.1093/ndt/gft033.
21. Phiri K.S, Calis J.C, Kachala D, et al. Improved method for assessing iron stores in the bone marrow. *Journal Clinical Pathology*. 2009; 62: 685-668 <https://doi.org/10.1136/jcp.2009.064451>
 22. Canavese C, Bergamo D, Ciccone G, et al. Validation of serum ferritin values by magnetic susceptometry in predicting iron overload in dialysis patients. *Kidney International*.2004 Mar;65(3):1091-8. doi: 10.1111/j.1523-1755.2004.00480.x.
 23. KDIGO Clinical Practice Guideline for Anemia in Chronic Kidney Disease. *Kidney Int Suppl*. 2012;2:279–335.
 24. Mikhail A, Brown C, Williams JA, et al. Renal association clinical practice guideline on Anaemia of Chronic Kidney Disease. *BMC Nephrology* [PMC free artic 2017 Nov 30;18(1):345. doi: 10.1186/s12882-017-0688-1.le]
 25. (NICE) NI for H and CE . *Chronic Kidney Disease: Managing Anaemia*. (2015). Available online at: [nice.org.uk/guidance/ng8](https://www.nice.org.uk/guidance/ng8) (accessed March 11, 2021).
 26. Pergola P.E, Fishbane S, Ganz T. Novel Oral Iron Therapies for Iron Deficiency Anemia in Chronic Kidney Disease. *Adv. Chronic Kidney Dis*. 2019;26:272–291. doi: 10.1053/j.ackd.2019.05.002.
 27. Barraclough K.A, Brown F, Hawley C.M, et al. A randomized controlled trial of oral heme iron polypeptide versus oral iron supplementation for the treatment of anaemia in peritoneal dialysis patients: HEMATOCRIT trial. *Nephrology, Dialysis, Transplantation*. 2012;27:4146–4153. doi: 10.1093/ndt/gfs372.
 28. Yokoyama K, Hirakata H, Akiba T, et al. Ferric citrate hydrate for the treatment of hyperphosphatemia in nondialysis-dependent CKD. *Clinical Journal of the American Society of Nephrology*. 2014 Mar;9(3):543-52. doi: 10.2215/CJN.05170513.
 29. Kassianides X, Bhandari S. Hypophosphataemia, fibroblast growth factor 23 and third-generation intravenous iron compounds: a narrative review. *Drug in Context*. 2021 Jan 19;10:2020-11-3. doi: 10.7573/dic.2020-11-3.
 30. Pratt RD. Ferric pyrophosphate citrate injection: no clinical drug interaction with unfractionated heparin in hemodialysis patients [abstract]. In: *Kidney Week 2020 Reimagined Abstracts*. American Society of Nephrology; 2020:B6-B7. Abstract PO2631.
 31. Rostoker G, Griuncelli M, Lorida C, et al. Hemodialysis-associated hemosiderosis in the era of erythropoiesis-stimulating agents: a MRI study. *The American Journal of Medicine*. 2012 Oct;125(10):991-999. doi: 10.1016/j.amjmed.2012.01.015.
 32. Kang H, Han M, Xue J. et al. Renal clearable nanochelators for iron overload therapy. *Nature Communications*. 2019;10:5134. doi: 10.1038/s41467-019-13143-z.
 33. Mc Causland FR, Claggett B, Burdmann EA, et al. Treatment of Anemia With Darbepoetin Prior to Dialysis Initiation and Clinical Outcomes: Analyses From the Trial to Reduce Cardiovascular Events With Aranesp Therapy (TREAT). *American Journal of Kidney Diseases* 2019 Mar;73(3):309-315. doi: 10.1053/j.ajkd.2018.10.006.
 34. Pfeffer MA, et al. A trial of darbepoetin alfa in type 2 diabetes and chronic kidney disease. *The New England Journal of Medicine* 2009;361(21):2019-32 doi: 10.1056/NEJMoa0907845.
 35. Locatelli F, Del Vecchio L, De Nicola L, et al. Are all erythropoiesis-stimulating agents created equal? *Nephrology, Dialysis, Transplantation*.2021Jul 23;36(8):1369-1377.doi: 10.1093/ndt/gfaa034.
 36. Kaufman JS, Reda DJ, Fye CL, et al. Subcutaneous compared with intravenous epoetin in patients receiving haemodialysis. Department of Veterans Affairs Cooperative Study Group on erythropoietin in Haemodialysis patients. *The New England Journal of Medicine*

- ne.1998 Aug 27;339(9):578583. doi:10.1056/NEJM199808273390902.
37. Johnson D.W, Pollock C.A, Macdougall I.C. Erythropoiesis-stimulating agent hyporesponsiveness. *Nephrology*. 2007 Aug;12(4):321-30. doi: 10.1111/j.1440-1797.2007.00810.x.
 38. Agarwal R. Mechanisms and mediators of hypertension induced by erythropoietin and related molecules. *Nephrology, Dialysis, Transplantation*. 2018 Oct 1;33(10):1690-1698.doi: 10.1093/ndt/gfx324.
 39. Edmunds M.E, Walls J, Tucker B, et al. Seizures in hemodialysis patients treated with recombinant human erythropoietin. *Nephrology, Dialysis, Transplantation*.1989;4(12):1065-1069.
 40. Buur T, Lundberg M. Secondary effects of erythropoietin treatment on metabolism and dialysis efficiency in stable hemodialysis patients. *Clinical Nephrology*. 1990 Nov;34(5):230-5.
 41. Humphries JE. Anemia of renal failure: Use of erythropoietin. *Medical Clinics of North America*. 1992;76(3):711-25
 42. Padhi S, Behera G, Pattnaik SA, et al. Acquired Pure Red Cell Aplasia Following Recombinant Erythropoietin (Darbepoetin-alfa) Therapy. *Indian Journal of Nephrology* 2022; 30(2):113
 43. Wen T, Zhang X, Wang Z, et al. Hypoxia-inducible factor prolyl hydroxylase inhibitors in patients with renal anemia: A meta-analysis of randomized trials. *Nephron*. 2020;144(11):572-582. doi: 10.1159/000508812.
 44. Liu Q, Davidoff O, Niss K, et al. Hypoxia-inducible factor regulates hepcidin via erythropoietin-induced erythropoiesis. *The Journal of Clinical Investigation*. 2012 Dec;122(12):4635-44. doi: 10.1172/JCI63924.
 45. Holdstock L, Meadowcroft AM, Maier R, et al. Four-Week Studies of Oral Hypoxia-Inducible Factor-Prolyl Hydroxylase Inhibitor GSK1278863 for Treatment of Anemia. *Journal of the American Society of Nephrology*. 2016;27(4):1234–1244.
 46. Hwang S, Nguyen AD, Jo Y, et al. Hypoxia-inducible factor 1alpha activates insulin-induced gene 2 (Insig-2) transcription for degradation of 3-hydroxy-3-methylglutaryl (HMG)-CoA reductase in the liver. *The Journal of Biological Chemistry*. 2017 Jun 2;292(22):9382-9393. doi: 10.1074/jbc.M117.788562.
 47. Sanghani N.S, Haase V.H. Hypoxia-inducible factor activators in renal anemia: Current clinical experience.*Advances in Chronic Kidney Disease*. 2019 Jul;26(4):253-266. doi: 10.1053/j.ackd.2019.04.004.
 48. Katsarou A, Pantopoulos K. Hepcidin Therapeutics *.Pharmaceuticals*. 2018, 11(4), 27; doi:10.3390/ph11040127
 49. Imagawa S, Nakano Y, Obara N, et al. A GATA-specific inhibitor (K-7174) rescues anemia induced by IL-1beta, TNF-alpha, or L-NMMA. *FASEB Journal*. 2003;17:1742–1744. doi: 10.1096/fj.02-1134fje
 50. Ghanim H, Abuaysheh S, Hejna J, et al Dapagliflozin Suppresses Hepcidin And Increases Erythropoiesis *The Journal of Clinical Endocrinology & Metabolism*, Volume 105, Issue 4, April 2020, Pages e1056–e1063,2020;105:4:1056-1063
 51. Blum S, Shapir N, Miari R, et al. TARGT Gene Therapy Platform for Correction of Anemia in End-Stage Renal Disease. *The New England Journal of Medicine*. 2017. Jan 12;376(2):189-191. doi: 10.1056/NEJMc1606202.