

Renal Aneminin Rekombinant Human Eritropoetin İle Tedavisi

MANAGEMENT OF ANEMIA OF RENAL ORIGIN WITH RECOMBINANT HUMAN ERYTHROPOIETIN

Deniz AYLI*, Meltem AYLI**, Süreyya ADANALI*

* Dr.Ankara Numune Hastanesi 5.Dahiliye Kliniği,
** Dr.Ankara Numune Hastanesi Hematoloji Kliniği, ANKARA

ÖZET

Son dönem böbrek yetmezliği (SBDY) olan hastalarda anemi patogenezinde pekçok faktör rol oynar. En önemlisi ise eritropoetin sentezindeki azalmadır. SBDY'yi olan kronik hemodiyaliz programındaki anemik 20 hastaya 12 hafta süreyle rekombinant insan eritropoetini (rHu EPO) verilmiştir. Uygulama haftada 3 kez olan hemodiyaliz seansları sonunda intravenöz olarak gerçekleştirilmiştir. rHu EPO 50 ü/kg dozunda başlanmıştır. Hematolojik parametreler her ay değerlendirilerek rHu EPO doz ayarlaması yapılmıştır. 3 vakada doz 100 ü/kg'a yükseltilmiştir. 12 haftalık tedavi sonunda hastaların hepsinin hemoglobin ve hematokrit değerleri istatistiksel olarak anlamlı şekilde yükselmiştir ($p<0.05$).

Anahtar Kelimeler: Eritropoetin, Renal anemi

T Klin Tıp Bilimleri 1996, 16:378-380

SUMMARY

In patients with end stage renal failure, a lot of factors play important roles in the pathogenesis of anemia. The most important of them is the decrease in erythropoietin synthesis. Recombinant human erythropoietin was administered for twelve weeks to twenty of anemic end stage chronic renal failure patients who were in chronic hemodialysis program. The drug was given intravenously three times a week after the completion of each hemodialysis session. We started with a dosage of 50 u/kg per session. rHu EPO dosage adjustment is made reviewing hematologic parameters in every month. In three patients, dose is increased up to 100 u/kg. At the end of twelve weeks, all the patients had their hematocrits and hemoglobins levels increased to statistically significant level ($p<0.05$).

Key Words: Erythropoietin, Renal anemia

T Klin J Med Sci 1996, 16:378-380

Anemi, kronik böbrek yetmezliğinde (KBY) ortaya çıkan en önemli komplikasyonlardan biridir. KBY anemisinin patogenezindeki faktörler kısalmış eritrosit ömrü, kemik iliğinin üremik toksinlerce baskılanması, hemodiyalize bağlı ve sık kan alımına bağlı kan kaybı, demir ve folik asit eksikliği, alimunyum toksisitesi ve yetersiz eritropoetin salınımıdır (1,4). Eritropoetin (EPO) hemopoezin en önemli düzenleyicisidir ve büyük oranda böbreklerde sentezlenmektedir (5,6).

İnsanda eritropoetin yapımını kodlayan genin tesbit edilmesi ve klonlanarak rekombinant teknoloji ile eritropoetin üretimi, renal aneminin tedavisinde bir çığır açmıştır. Bu konuda yapılan çalışmalar KBY anemisinin EPO ile düzeltilebileceğini ve hastalara daha iyi yaşam standardı sağlayabileceğini göstermektedir (2,7,8).

Bizde bu amaçla 20 KBY olgusunda EPO tedavisinin klinik ve laboratuvar parametreler üzerine olan etkisini araştırdık.

Geliş Tarihi: 20.01.1996

Yazışma Adresi: Dr.Deniz AYLI
Ankara Numune Hastanesi
5. Dahiliye Kliniği, ANKARA

HASTALAR VE YÖNTEM

Özel bir dializ merkezinde yaş ortalaması 36.8 yıl (16-53) olan 8'i kadın, 12'si erkek 20 son dönem böbrek yetmezliği olan hasta çalışmaya dahil edildi. Hastalar ortalama 27.4 aydır (4-49, haftada 3 kez kuprofan 1.2 ml'lik hollow-fiber dializlerle 4 saat dialize alınmaktaydı.

Çalışmada Cilag firması ürünü rHuEPO (Eprex amp.) 4000 u/mL ampulleri kullanıldı. Hastaların tümüne başlangıçta 50 u/kg dozunda 3 kez dializ çıkışında iv bolus şeklinde ilaç başlandı. 4 haftalık tedavi sonucunda yetersiz cevap alınan 3 olguda doz 100 ü/kg'a artırıldı.

Tüm olgulara tedavi öncesinde ve 15 günde bir coulted counter tam kan sayımı ile sigma kolorimetrik kitleri ile serum demir, serum demir bağlama kapasitesi ve krezil blue ile boyanarak ışık mikroskobu ile retikülosit sayımı yapıldı. Tedavi sonrasında hastalara günde 65 mg elementer demir oral yolla verildi. Dialize girmeden önce tüm hemostaz testleri Organon Coag-A-Mate RA4 ile yapıldı.

Elde edilen bulguların istatistiksel analizi student-t testi ile yapıldı.

BULGULAR

Tablo 1'de tedavi öncesi 1, 2 ve 3. aylardaki hematolojik parametrelerin ortalama değerleri toplu şekilde görülmektedir.

Tablo 1.

	Tedavi öncesi	Tedavinin 1. ayı	Tedavinin 2. ayı	Tedavinin 3. ayı
Eritrosit	2.900.000	3.200.000	3.900.000	4.100.000
Retikülosit	5.000	128.000**	15.000*	10.000*
Hemoglobin	6.4	7.2	8.8*	9.4*
Hematokrit	18.6	21.2	24.6*	28.2*
Trombosit	186.3	200.4	202.6	228.4
Lökosit	4600	4900	4800	5000
SDBK	140	90	110	95
SD	350	300	280	240

*p<0.05, **p<0.0001

3 aylık çalışma boyunca tüm olguların hemoglobin ve hematokrit değerleri arttı. Çalışma boyunca 1 olgu dışında hiçbir hastaya kan transfüzyonu yapılmadı. Çalışmada 1. ayın sonunda ortalama hemoglobin ve hematokrit değerleri artmasına rağmen istatistiksel olarak anlamlılık saptanmadı. 3 olguda hemoglobin değerleri istenilen düzeyde artmadığı için rHuEPO dozu 100 ü/kg'a çıkarıldı.

Reticülosit sayısındaki artış 2. haftada anlamlı düzeye çıktı ve yükselme tedavinin 3. haftasında devam etti.

BUN, kreatinin, lökosit değerlerinde anlamlı bir değişiklik tesbit edilmedi.

Serum demiri düzeylerinde tedavinin ilk 3 ayı boyunca düşme, serum demir bağlama kapasitesinde hafif yükselme oldu. Ancak istatistiksel olarak anlamlı bulunmadı.

TA takibinde anlamlı bir artış olmadı.

Yan etki olarak 1 hastada fistül tıkanması tesbit edildi. Bu olgudaki trombosit sayısında başlangıç değerine oranla anlamlı derecede yükselmişti.

Bunun dışında trombotik olay, hipertansiyon, konvülsiyon, trombositoz, hiperfosfatemi veya başka bir komplikasyonu gözlenmedi.

TARTIŞMA

KBY anemisinin sebepleri arasında önemli yer tutan eritropoetin eksikliği dışında, anemi eritropoetin üremik toksinlerce inhibisyonu, eritrosit yaşma süresinin kısalması dializ sırasında ve tetkik amacıyla kan alınması nedeniyle kan kaybına bağlı olarak folik asit yetersizliği, demir eksikliği, alüminyum intoksikasyonu gibi nedenlerle ortaya çıkmaktadır. Etkin dializ ile üremik toksinlerin uzaklaştırılması ve eritrosit ömrünün normale yaklaşmasına karşın anemi yeterince düzelmemektedir (2,6).

Yapılan pek çok çalışmada rHuEPO ile hemodializ hastalarında yapılan çalışmalarda KBY anemisinin Epo ile doza bağımlı olarak tümü ile düzeltildiği tesbit edilmiştir (2,6,7-13).

Epo tedavisinde yüksek dozlara rağmen tedaviye yanıt alınmıyorsa bu olgularda aktif enfeksiyon, kemik iliği hipoplazisi Alüminyum intoksikasyonu, sekonder hiperparatiroidizm, Demir veya folik asit eksikliği gibi ne-

denlerin gözden geçirilerek bu sebeplerin ortadan kaldırılması gereklidir (6,11).

Yapılan çalışmalarda önerilen eritropoetin dozu 50-500 ü/kg arasında değişmekte ve yanıtın doza bağlı arttığı belirtilmektedir. Eschbach ve arkadaşlarının yaptığı çok merkezli çalışmada ortalama tedavi dozu 75 ü/kg, haftada 3 kez şeklindedir (10).

Bizde 3 olguda 100 ü/kg, 17 olguda 50 ü/kg doz ile 23.8 aydır dialize giren 20 hastada 3 aylık tedavi sonucunda literatürle uyumlu olarak hemoglobin, hematokrit değerlerinde istatistiksel olarak anlamlı bir yükselme tesbit ettik. Yapılan çalışmalarda, konvülsiyon, hipertansiyon tromboz, trombositoz gibi yan etkiler bildirilmiştir (6,9,11,12). Bizim çalışmamızda tedavi süresince trombosit artışı belirgin olan 1 hastada fistül tıkanması komplikasyonu ortaya çıktı.

Bunun dışında çalışma esnasında tedavisi sonlandırmayı gerektirecek bir yan etki tesbit edemedik. Aynı zamanda olguların çoğunda aneminin düzelmesi yanında, subjektif olarak belirgin iyilik hali, iştah artışı, uyku düzeninde olumlu etki, libido artışı, egzersiz kapasitesinde artış tesbit ettik.

Bu çalışma bize rHuEPO'nun renal anemi tedavisinde etkin bir tedavi yöntemi olduğunu literatürlerdekinin aksine düşük dozlarla dahi yeterli cevap alındığını ve yan etki oranının azaldığını göstermektedir. Ayrıca hastaların kan, transfüzyon ihtiyaçlarının azaması ile kan ve kan ürünleri ile bulaşabilecek HIV, HBSAg, Hepatit C vb enfeksiyon risklerinin minimuma ineceği gibi, immünolojik açıdan sitotoksik antikor oluşma riskinde azalarak hastanın transplantasyon şansının artırılması oldukça önemli bir avantajdır. Bununla birlikte fiyatının çok yüksek olması kullanımını kısıtlayan bir faktör olmaktadır.

KAYNAKLAR

1. Eschbach JW, Adamson JW. Anemia of end stage renal disease. *Kidney Int* 1985; 28:1-5.
2. Schaefer RM, Horl WH, Massry SG, et al. Treatment of renal anemia with rHuEPO. *Am J Nephrol* 1989; 9:353-62.
3. Milman N. Iron absorption measured by whole body counting and the relation to marrow iron stores in chronic uremia. *Clin Nephrol* 1972; 17,77-81.

4. Tauam M, Martinez F, Locoun B, et al. Aluminium-induced reversible microcytic anemia in chronic renal failure. *Clin Nephrol* 1983; 19:295-8.
5. Rodtke HW, Claussner A, Erbes PM, et al. Serum erythropoietin concentration in chronic renal failure. *Blood* 1979; 54:877-84.
6. Winnearls CG. Erythropoietin (Review Article) *Nephrol Dial Transplant* 1989; 4:323-6.
7. Casati S, Compise M, Creapaldi JL, et al. Hemodialysis efficacy after long term treatment with recombinant human erythropoietin. *Nephrol Dial Transplant* 1989; 4:718-20.
8. Zehnder C, Blumberg A. Human recombinant erythropoietin treatment in transfusion dependent anemic patients on maintenance hemodialysis. *Clin Nephrol* 1989; 31:55-9.
9. Winearls CG, Oliver DO, Pippard MJ, et al. Effect of human erythropoietin derived from recombinant DNA on the anemia of patients maintained by chronic hemodialysis. *Lancet* 1986; 2:1175-78.
10. Esbach JW, Egrie JC, Downing MR, et al. Correction of the anemia of end stage renal disease with rHuEPO: Results of the phase I and II clinical trial. *N Eng J Med* 1987; 316:73-8.
11. Karl M. Hematopoietic system in uremia. In: Massry G, Glossock RJ, eds. *Textbook of nephrology*, 2nd ed. Baltimore: Williams and Wilking, 1989: 1199-1204.
12. Liang D, Chang Y, Ding Y. Effects of erythropoietin on blood pressure in patients under going regular hemodialysis. *Acto Cardiol* 1995; 11:3, 139-44.
13. 33rd Congress of the EDTA June 18-21, 1996 Amsterdam. 68, 82, 84.