

DAHİLİ TIP BİLİMLERİ

Nefroloji

Son Dönem Böbrek Yetmezliğindeki Aneminin Rekombinant Human Eritropoetin ile Tedavisi

Yrd.Doç.Dr.Emir DÖNDER*
Uz.Dr.Ali Osman ONAT*
Uz.Dr.Oğuz AYHAN*
Yrd.Doç.Dr.Ali DEMİR*
Uz.Dr.Hüseyin ÇELİK*ER*

Eritropoetin (Epo), 7. kromozomda lokalize bir gen tarafından yapımı düzenlenen, %90-95'i böbrek tübül veya damar endotel hücrelerinde, %5-10'u böbrekten başka dokuda (Karaciğer Kupper hücrelerinde ve makrofajlarda) yapılan, 166 aminoasitli, 34.000 Dalton ağırlığında ve glikoprotein yapısında bir hormondur. Epo, kemik iliğinde eritroid serinin ön hücreleri olan burst forming units-erythroid (BFU-e) ve colony-forming units-erythroid (CFU-e) hücrelerinin yüzeyindeki spesifik reseptörleri etkileyerek bu öncü hücrelerin çoğalmasını, CFU-e'nin proeritroblast'a dönüşmesini, oluşan proeritroblast'ın 4 günden biraz daha fazla sürede olgun normoblastlara ve bunlardan da kemik iliğinde 3 gün kaldıktan sonra sistemik dolaşıma verilen retikülositlerin oluşmasını sağlar (Tablo 1). Epo yapımı hipoksemide, böbreğe gelen kan akımının azaldığı durumlarda ve bazı böbrek tümörlerinde artmaktadır (1-4).

Miyake ve arkadaşları 1977'de Epo'yi insan idrarından saf bir şekilde elde etmişler ve aminoasit dizilimini kısmen saptamışlardır (5). Daha sonra 1983'de moleküler biyoloji ile uğraşan biyologlar tarafından insan eritropoetin geninin izolasyonu, klonlanması gerçekleştirilmiş ve genetik mühendisleri tarafından DNA teknolojisi ile Rekombinant Human Eritropoetin (r-HuEPO) elde edilmiştir (6-7).

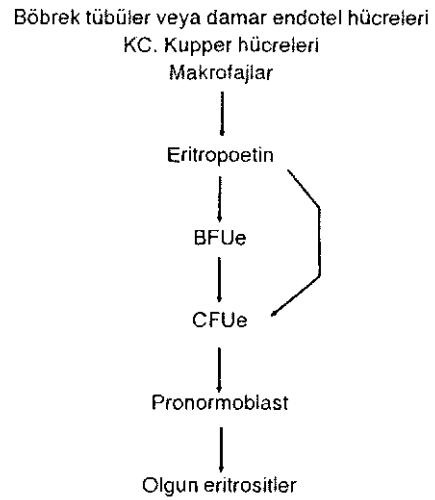
Kronik böbrek yetmezliği (KBY) olan hastalarda anemi genellikle normokrom normositerdir ve en önemli nedeni de Epo yapımının azalmasıdır. Ayrıca, eritropoezis Inhibitorien (spermin, spermidin, parathormon), demir eksikliği, alüminyum intoksikasyonu, eritrosit yaşam süresinin kısalması ve aşırı kan kaybı gibi çeşitli nedenler de KBY'de anemiye yol açmaktadır (Tablo 2) (8-10).

KBY'deki anemiyi geçici olarak düzeltmek için daha çok eritrosit süspansiyonları şeklinde kan tranfüzyonu uygulanmaktadır. Fakat kan transfüzyonlarına bağlı olarak aşırı demir yüklenmesi, lökosit antijenlerine bağlı

reaksiyonlar, enfeksiyonlar (Hepatitis B, HTLV-III, sitiliz, malarya, brusellozis, toxoplazmozis vs.), böbrek transplantasyonunu güçleştiren sitotoksik antikörlerin gelişmesi ve volüm yüklenmesine bağlı kalp yetmezliği gibi çeşitli komplikasyonlar ortaya çıkabilmektedir.

r-HuEPO intravenöz yolla uygulanacak olursa, kanda maksimum düzeye yaklaşık 4+0.5 saatte ulaşmaktadır. Yarılanma zamanı ise 8 saattir. Üç aylık intravenöz r-HuEPO tedavisinden sonra ise Epo'in yarılanma zamanı 6.8 saate düşmektedir. Bunun nedeni de muhtemelen kemik iliğindeki Epo reseptörlerinin veya karaciğerdeki metabolizmasının artışına bağlıdır. Subkutan yolla uygulanacak olursa maksimum düzeye 11 saatte varır ve yarılanma zamanı ise yaklaşık 24 saattir. Subkutan tedavi ile elde edilen kandaki Epo düzeyi intravenöz uygulamaya göre düşük olmasına rağmen fizyolojik düzeylere yakındır ve uzun süre bu düzeyde sabit kalabilmektedir (4).

Tablo 1. Eritropoetin'in yapımı ve etkisi



Tablo 2. KBY'deki aneminin sebepleri:

- 1- Eritropoezisin azalması
 - * Eritropoetin yapımının azalması
 - * Eritropoetin inhibitörleri (Spermidine, PTH)
 - * Demir eksikliği
 - * Alüminyum intoksikasyonu
2. Hemoliz
3. Aşırı kan kaybı

r-HuEPO Tedavisinin Uygulanış Şekli

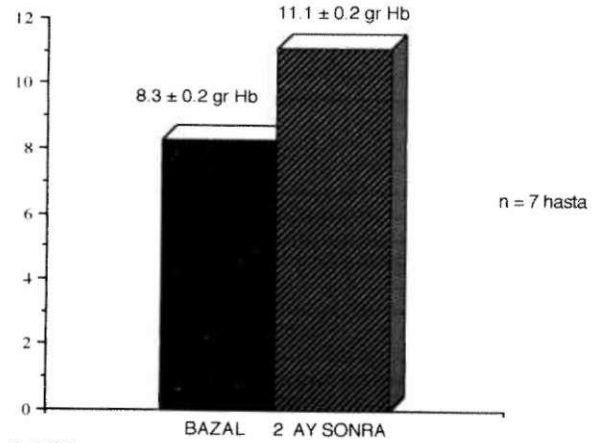
1986 yılından beri yapılan çeşitli klinik çalışmalarla r-HuEPO tedavisinin KBY'de Epo eksikliğine bağlı anemiye düzeltmede yaş, ağırlık, böbreğin durumu ve hemodiyaliz süresi gibi parametrelerden bağımsız olarak etkin olduğu gösterilmiştir (11). Klinik tedavide daha çok tercih edilen intravenöz yoldur. Böbrek yetmezliği olan ve Hct değeri %30'dan az olan, kontrolsüz hipertansiyonu olmayan hastalara hemodiyaliz işlemi sonrasında intravenöz yoldan 50-200 Ü/kg/gün dozunda, haftada 3 gün başlanması önerilmektedir. Doza bağımlı olarak yaklaşık 8-14 hafta sonra anemi düzelmektedir ve Hct genellikle %35'in üzerine çıkmaktadır (12-20). Fakat, daha sonra tedavi kesilecek olursa r-HuEPO'ye bağlı olumlu etkiler 2 ay sonra ortadan kalkmaktadır (18). Bu nedenle anemi düzeltildikten sonra da Hb düzeyini stabil tutacak idame dozda (1,2 veya 3 dozda toplam 100 veya 300 Ü/hafta, ortalama 200 Ü/hafta) r-HuEPO tedavisine devam edilmesi gerekmektedir (11,15). Sekonder ve otonom hiperparatroidi sonucu dolaşımda artmış bulunan parathormon, eritropoezisi önleyerek veya kemik iliğinde fibrozise yol açarak r-HuEPO'ye cevabı azaltabilmektedir. Ayrıca hastalar verilen alüminyumlu fosfat bağayıcıları ve hemodiyalizde kullanılan diyalizat sıvısı da alüminyum birikimine neden olarak r-HuEPO'ye cevabı azalttığı ve bu nedenle hastalara 150-300 Ü/kg/gün dozunda, haftada 3 gün iv yoldan r-HuEPO verilmesi önerilmektedir (21,22).

Subkutan r-HuEPO tedavisi 100 Ü/kg/gün dozunda haftada 3 gün uygulandıktan 12 hafta sonra Hct düzeyini 29 ± 2 'den 35 ± 2 'ye çıkardığını bildiren araştırmacılar vardır (23).

Frenken ve arkadaşları, kronik ambulator peritoneal diyalizli hastalara intraperitoneal yoldan 3×100 Ü/hafta dozunda r-HuEPO uygulandıktan 10 hafta sonra Hb düzeyinin 6.2 gr/dl den 10.1 gr/dl'ye yükseldiğini bildirmişlerdir (24) (Şekil 1).

r-HuEPO Tedavisinin Klinik Etkileri

Anemi düzeltildikten sonra hastaların çoğunun kendini iyi hissettiği, günlük aktivitelerini rahatça yaptıkları (%82), iştahlarının açıldığı (%91) uykularının düzene girdiği (%84), ayrıca cild renginin, saç ve tırnak kalınlığının ve uzamasının düzeldiği bildirilmektedir (15,18,19,25).



Şekil 1.

2 aylık EPO tedavisinden sonra efor kapasitesinin düzeldiği, kalp boşluklarındaki büyümenin gerilediği, interventriküler septum ve sol ventrikül arka duvar kalınlığının arttığı, egzersiz sonrası kalp hızının normale dönme zamanında önemli düşüş olduğu (26), bazı araştırmacılar tarafından ise sol ventrikül ejeksiyon fraksiyonunun %52'den %47'e düştüğü, eritrosit sayısı ve hematokrit düzeyi arttıkça sistolik ve diastolik fonksiyonların bozulduğu (27) gözlenmiştir.

Dokuların, özellikle kasların oksijen tüketimi artmakta, hastaların mental ve seksüel fonksiyonları da düzelmektedir (4,25,28,29).

Kan transfüzyonu ihtiyaçları 3 aylık r-HuEPO tedavisinden sonra akut kan kaybı olmazsa ortadan kalkmaktadır (13,14,16,18).

Trombosit sayısı doz ile orantılı olarak %10-20 artmakta, fakat normalin üst sınırını geçmemektedir. Trombositlerin agregasyon fonksiyonları da düzelmektedir (15,16). Lökosit sayısı anlamlı olmamakla beraber hafifçe yükselmektedir. Böylece kronik r-HuEPO tedavisinin sadece eritropoezis üzerine değil, pluripotent stem cell üzerine de etkili olduğu bildirilmektedir (25).

Uzamış kanama zamanları anlamlı olarak kısalmaktadır. Bu nedenle hemodiyaliz esnasında hastaların heparin ihtiyaçları (ortalama %5 oranında) artabilmektedir (25).

Serum demir ve ferritin düzeyleri 2 aylık tedaviden sonra azalmaktadır. Bu nedenle tedaviden önce demir eksikliği varsa (transferrin satürasyonu %20'den az ise) telafi edilmelidir. Düzenli 1 yıldır hemodiyalize giren hastaların %10 kadarı demir tedavisine ihtiyaç gösterirken, r-HuEPO tedavisi altındaki hastalarda bu oran %25'e çıkmaktadır. Kan transfüzyonları nedeniyle demir depoları yüklü hastalarda düşük doz r-HuEPO ile tedaviye başlanması, gerekirse demir düzeyini azaltmak için flebotomi uygulanması önerilmektedir (13,18).

3 aylık r-HuEPO tedavisinden sonra en az bir defa serum potasyum düzeyinin 6.5 mmol/L üzerine çık-

tiğini belirtenler varsa da (30,31), bu görüşü desteklemeyenler de mevcuttur (32,33). Serum fosfor düzeyinin arttığı, fakat bunun diyet ile ilgili olabileceği bildirilmektedir (32). Serum Ca seviyelerinde değişiklik gözlenmemiştir (33). Böbrek fonksiyonlarında bozulma gözlenmemektedir (19,33).

4 aylık r-HuEPO tedavisinden sonra serum prolaktin, büyüme hormonu, ACTH, gastrin, glukagon, aldosteron, renin ve kortizol düzeyleri azalmakta veya normale gelmektedir. Plazma natriüretik hormon ve insülin düzeyleri ise artmaktadır. Serum testosteron düzeyleri normal ise normal düzeylerde seyretmekte, normalin altında ise tedaviden sonra artmaktadır. Dolayısıyla FSH ve LH düzeyleri de düşmektedir. Fakat tedavi kesildikten 3 ay sonra serum testosteron düzeyleri tekrar düşmekte, FSH ve LH düzeyleri artmaktadır. Parathormon, kalsitonin ve vazopressin düzeyleri değişmemektedir (4,25),

KBY olan ve henüz hemodiyaliz tedavisi görmeyen (prediyaliz dönemindeki) hastalarda (15,23,34) ayrıca romatoid artrit ve malignite gibi kronik hastalık anemisi olanlarda (4,36), prematüre bebeklerin anemisinde (4,37) r-HuEPO tedavisinin anemiyi düzelttiği bildirilmektedir. Ayrıca anemik infanlarda elektif cerrahi müdahaleden önce otolog kan transfüzyonu için r-HuEPO uygulanması önerilmektedir (37).

r-HuEPO Tedavisinin Yan Etkileri

r-HuEPO'ya karşı antikor oluştuğu gözlenmemiştir (38). En ciddi komplikasyon nadiren gözlenen grand mal nöbetidir. Kan basıncında meydana gelen ani yükselmenin ve kan viskozitesinin artmasına bağlı oluşan serebral hipoksinin nöbet oluşmasını kolaylaştırdığı sanılmaktadır. Bir yıllık r-HuEPO tedavisi esnasında %2 oranında konvülsiyon görülebileceği bildirilmiştir (25). Konvülsiyonlar, hematokrit değeri düşük veya yüksek iken veya hafif hipertansiyon esnasında da ortaya çıkabilmektedir. Dozun azaltılması ile bu

komplikasyonların görülme sıklığı da azalmaktadır (11,15).

r-HuEPO tedavisi gören hastaların 1/3'ünde mevcut hipertansiyonun daha da arttığı (11,13,15) veya daha önceden hipertansif olmayan hastalarda hipertansiyonun ortaya çıktığı (39) ve hipertansiyonun volüm, kardiyak output ve total periferik rezistansdaki artış ile ilgili olabileceği düşünülmektedir (35). Hipertansif hastaların r-HuEPO tedavisi süresince kan basınçları düzenli olarak takip edilmelidir. Hipotansif hastalarda ise kan basıncında meydana gelen artışın hayat kalitesini olumsuz yönde etkilediği ve hemodiyalize olan toleranslarını yükselttiği görülmüştür. 50 Ü/kg/gün haftada 3 defa uygulanan r-HuEPO tedavisinin kan basıncında artışa neden olmadığı bildirilmektedir (14,18,23).

r-HuEPO tedavisi ile hematokrit düzeyi artınca kan viskozitesi de artmaktadır. Buna ilaveten trombosit sayısındaki artış ve fonksiyonlarında meydana gelen düzelmelerin arteriovenöz fistüide tromboza (16), hatta böbrek nakli yapılanlarda renal trombozise neden olabileceği bildirilmektedir. Bu nedenle böbrek transplantasyonu yapılacak kişilerde hematokrit düzeyinin r-HuEPO tedavisi ile yükseltilmemesi, mümkün olduğu kadar düşük tutulması böbrek reperfüzyonu ve fonksiyonu için daha yararlı bulunmaktadır (40).

r-HuEPO tedavisinden 2 saat sonra kol, bacak, pelvis kemiklerinde ve kaslarda ağrı görülebilmektedir. Bu r-HuEPO'nun bolus yerine, iv 2 dakika içinde verilmesi ile önlenir. Ateş ve grip benzeri tablo gibi yan etkilerde nadir görülmektedir ve antienflamatuvar ilaçlarla önlenmektedir (25,41). Allerjik reaksiyonlar gibi komplikasyonlar da çok az oranda gözlenmiştir (32).

r-HuEPO tedavisi oldukça pahalı bir tedavi yöntemi olmasına karşılık hastaların yaşam kalitelerini, egzersiz kapasitelerini, mental aktivitelerini yükseltip, kan transfüzyonu ihtiyacının, dolayısıyla kan transfüzyonuna bağlı komplikasyonları ortadan kaldırdığı için yararlı görülmektedir.

KAYNAKLAR

1. Fischer JW. Erythropoietin. Textbook of Nephrology (Ed. Massary GM, Glasscock RJ, Wilkins W), Baltimore 1989; Ch15:175-80.
2. Varet B, Casadevall N, Lacombe C, Nayeaux P. Erythropoietin: physiology and clinical experience. Semin Hematol 1990; 27 (Suppl 3):25-31.
3. Nissenson AR, Nimer SD, Wolcott DL. Recombinant human erythropoietin and renal anemia: molecular biology, clinical efficacy and nervous system effects. Ann Intern Med 1991; 114(5):402-16.
4. Price AH, Smith NJ (Editorial). Erythropoiesis Vol 1, Issue 1:1-24.
5. Miyake T, Kung CHK, Goldwasser E. Purification of Human erythropoietin. Journal of Biological chemistry 1977; 252:5558-64.
6. Jacobs K, Shoemaker C, Rüdersdorf R. Isolation and characterisation of genomic and cDNA clones of human erythropoietin. Nature 1985; 313:806-10.
7. Erlich L. Use of EPOGEN for treatment of anemia associated with chronic renal failure. Crit Care Nurs Clin North Am. 1990; 2(1):101-13.
8. Koch KM, Anemia. Textbook of Nephrology (Ed. Massary GM, Glasscock RJ, Wilkins W) Baltimore 1989; Ch69:1199-1204.
9. Brenner BM, Lazarus JM. Chronic renal failure. Harrison's Principles of Internal Medicine, Twelfth Edition, Mc Graw Hill 1991; Volume 2:1150-7.
10. Papagini EP, Garcia J, Abdulhadi M, Lathim D, Giesman J, Weick JK, The anemia of chronic renal failure. Overview and early erythropoietin experience. Cleve Clin J Med 1989; 56 (1):79-86.

11. Sundal E, Kaeser U. Correction of anaemia of chronic renal failure with recombinant human erythropoetin: safety and efficacy of one year's treatment in a European multicentre study of 150 haemodialysis-dependent patients. *Nephrol Dial Transplant* 1989; 4(11):979-87.
12. Esbach JW, Abdulhadi MH, Browne JK, reHuEPO in anemic patients with end stage renal disease. *Ann intern Med* 1989; 111:992-1000.
13. Akizawa T, Koshikawa S, Takaku F, Urabe A, Akiyama N, Mimura N, et al. Clinical effect of recombinant human erythropoetin on anemia associated with chronic renal failure. A multi-institutional study in Japan. *Int J Artif Organs* 1988; 11 (5): 343-50.
14. Urabe A, Takaku F, Mizoguchi H, Kubo K, Ota K, Shimizu N, et al. Effect of recombinant human erythropoetin on the anemia of chronic renal failure. *In J Cell Cloning* 1988; 6 (3): 179-91.
15. Frenken LA, Verberckmoes R, Michielson P, Koene RA. Efficacy and tolerance of treatment with recombinant human erythropoetin in chronic renal failure (pre-dialysis) patients. *Nephrol Dial Transplant* 1989; 4 (9): 782-6.
16. Sanchez CA, Barrau J, Gomez AC, Jaurrieta F. Initial response to treatment with erythropoetin in anemia caused by chronic renal insufficiency. *Sangre (Bare)* 1990; 35 (1):92-4.
17. Aronoff GR, Duff DR, Sloan RS, Brier ME, Maurice B, Encson B, Gobper TA. The treatment of anemia with low-dose recominant human erythropoetin. *Am J Nephrol* 1990; 10Suppl 2: 40-3.
18. Sulkova S, Kvasnicka J, Kasl M, Kozlova J, Podrouzek P, Bartuskova J, et al. Human recombinant erythropoetin in the treatment of anemia in chronic haemodialysis patients. *Czech Med* 1990; 13(2-3):98-106.
19. Lundin AP. Recombinant erythropoetin and chronic renal failure. *Hosp Pract* 1991; 26 (4):61 -9.
20. Eschbach JW, Kelly MR, Haley R, Abels RI, Adamson JW. Treatment of the anemia of progressive renal failure with recombinant human erythropoetin, *The New England Journal of Medicine*, 1989:158-62.
21. Casati S, Passerini P, Campise MR. Benefits and risks of protracted treatment with human recombinant erythropoetin, *Br J Med* 1987; 295:1017-20.
22. Stivelman JC. Resistance to recombinant human erythropoetin therapy: a real clinical entity? *Semin Nephrol* 1989; 9(1 Suppl 2):8-11.
23. Watson AJ, Gimenez LF, Cotton S, Walser M, Spivak JL. Treatment of the anemia of chronic renal failure with subcutaneous recombinant human erythropoetin. *Am J Med* 1990; 89(4): 432-5.
24. Frenken L, Coppens P, tiggeler K, Koene R, Intraperitoneal erythropoetin *Lancet ii*, 1988:1495.
25. Schaefer RM, Hörl WH, Massry SG. Treatment of renal anemia with recombinant human erythropoetin. *Am J Nephrol* 1989; 9:353-62,
26. Satoh K, Ikeda Y, Kurokawa S, Kamata K, Masuda T, Kikawada R, et al. Effect of recombinant human erythropoetin administration on cardiovascular system in patient with chronic renal failure: an analysis of the blood pressure upward. *Kokyu To Junkan* 1989, 37(3):313-9.
27. Swartz AB, Mintz GS, Kim KE, Prior JE, Kahn SB. Recombinant human erythropoetin increases mean arterial blood pressure, total peripheral resistance and systolic and diastolic dysfunction with increased impedance to left ventricular ejection due to increased hematocrit and red blood cell mass in patients with chronic renal failure. *Kidney int* 1989; 35:334.
28. Nissenson AR. Recombinant human erythropoetin: impact on brain and cognitive function, exercise tolerance, sexual potency, and quality of life. *Semin Nephrol* 1989; 9 (1 Suppl 2): 25-31.
29. Cotton SL, Holechek MJ. Management of anemia using recombinant human erythropoetin in patients on chronic haemodialysis. *ANNA J* 1989; 16(7):463-8.
30. Zehnder C, Gluck Z, descenders C, et al. Human recombinant erythropoetin in anemic patients on maintenance hemodialysis. Secondary effect of the increase of heamoglobin. *Nephrol Dial transplant* 1988; 3:657-60.
31. Esbach JW, Adamson JW. Modern aspects of the pathophysiology of renal anemia. *Contr Nephrol* 1988; 76:63-7.
32. Urabe A, Takaku F, Mizoguchi H, et al. Effect of reHuEPO on the anemia of chronic renal failure. *Int J Cell Cloning* 1988; 6:179-91.
33. Grützmacher R, Bergman M, Weinreich T. Beneficial and adverse effects of correction of anemia by reHuEPO in patients on maintenance haemodialysis. *Contr Nephrol* 1988; 76:104-13.
34. Abraham PA, Opsaht JA, Racheal KM, Asinger R, Halstenson CE. Renal function during erythropoetin therapy for anemia in pre-dialysis chronic renal failure patients. *Am J Nephrol* 1990; 10(2):128-36.
35. Onoyama K, Kumagai H, Takeda K, Shimamatsu K, Fujishima M. Effects of recombinant human erythropoetin on anemia, systemic haemodynamics and renal function in pre-dialysis renal failure patient. *Nephrol Dial Transplant* 1989; 4(11):966-70.
36. Boyd HK, Lappin TR. Erythropoetin deficiency in the anaemia of chronic disorders. *Eur J Haematol* 1991; 46(4): 198-201.
37. Shannon KM. Recombinant human erythropoetin in pediatrics: a clinical perspective. *Pediatr Ann* 1990; 19(3): 197-206.
38. Watson AJ. Adverse effects of therapy for the correction of anemia in hemodialysis patients. *Semin Nephrol* 1989; 9 Suppl 1:30-4.
39. Adamson JW, Eschbach JW. Treatment of the anemia of chronic renal failure with recombinant human erythropoetin. *Annu Rev Med* 1990; 41:349-60.
40. Zaoui P, Bayle F, Maurizi J, Foret M, dalsoglio S, Vialtel P. Early thrombosis in kidney grafted into patient treated with erythropoetin. *Lancet ii*, 1988:956.
41. Lasseire JJ, Gretz NA. Flu-like syndrome in patients treated with reHuEPO XXV. *Cong EDTA Madrid Abst*, 1988:203.