

KRONİK BÖBREK YETMEZLİĞİ ANEMİSİNDE ERİTROPOETİN TEDAVİSİ Erythropoietin treatment in anaemia of chronic renal failure

Ruhan Düşünsel¹

Kronik böbrek yetmezliğinde (KBY) hemen hemen daima semptomatik anemi vardır. Mültifaktöriyel etyolojili bu anemideki eritropoetin eksikliğinin aneminin gelişiminden sorumlu birincil neden olduğu bilinmektedir. İnsanda eritropoetin %85-90'ının kaynağı böbreklerdir. Eritropoetin geri kalanının karaciğer kaynaklı ekstrarenal eritropoetin olduğu gösterilmiştir(5). Buna karşın insanlarda intrauterin hayatta tüm eritropoetin retikuloendotelial sistemden salgılanır. Konjenital renal agenezisli (Potter Sendromu) yenidoğanların normal hemoglobin (Hb) ve hematokrit (Hct) düzeylerine sahip olması intrauterin hayatta eritropoetin ekstrasrenal kaynaklı olduğunu gösterir(8). Eritropoetin böbreklerde proksimal "convoluted" tübüllere yakın renal tübülü hücreleri, kapiller endotelial ve diğer interstisyel hücrelerden, karaciğerde de hem hepatositlerden hem de kupffer hücrelerinden salgılandığını kanıtlayan veriler vardır(8,9,11).

Hipoksiye cevap olarak böbrekler eritropoetin yapımını arttırmaları(3). Bunun mekanizması henüz tam olarak bilinmemekle birlikte Goldberg ve ark.(6) ları eritropoetin sentezinin bir hem proteini yoluyla regüle edildiğini ileri sürmektedirler. Artmış eritropoetin kemik iliğinde pluripotent stem hücrelerinden eritropoetine cevap veren spesifik eritroid progenitör hücreler oluşturmaktadır. Bunlar colony-forming-unit erythroid (CFU-E) ve burst-forming-unit erythroid (BFU-E) 'dir. Bunlardan CFU-E tek başına eritropoetinle kısa sürede eritroblast kolonileri oluştururken BFU-E'in çoğalması için eritropoetin yanısıra interlökin-3 (IL-3) veya granulocyte-macrophage-colony-stimulating-factor (GM-CSF) gibi burst promoting

factor diye adlandırılan bazı faktörlere ihtiyaç vardır. Erişkinlerde eritropoetin colony-forming-unit-megakaryocyte (CFU-MK) proliferasyonunu arttırdığı saptanmıştır(8). Eritropoetin eritroid progenitör hücre yüzey reseptörlerine bağlanması ile proliferasyon ve matürasyon gerçekleşmektedir. Sonuçta kırmızı küre kitlesi ve oksijen taşıma kapasitesinin artması doku oksijenasyonunun düzelmesine ve eritropoetin yapımının azalmasına yol açmaktadır(3,8).

Eritropoetin eritropoesisdeki rolünün ilk kez 1906 yılında ortaya konmasıyla başlayan çalışmalar 1977 yılında ağır aplastik anemili bir hastanın idrarından izole edilip aminoasit kompozisyonunun belirlenmesiyle 1985 yılında rekombinant human eritropoetin (rHuEPO) üretiminin gerçekleşmesine ışık tutmuştur(3,7).

Eritropoetin ilk kez 1986 yılında KBY'li hemodializ hastalarının anemi tedavisinde klinik kullanıma girmesinden sonra etkileri, yan etkileri ve tedavi protokollerini inceleyen birçok çalışma yapılmıştır(17). rHuEPO tedavisi KBY'li hemodializ hastaları ve sürekli periton dializi uygulanan hastaların yanısıra henüz dialize girmeyen KBY'li hastalara da uygulanmaktadır. rHuEPO tedavisi ile aneminin düzeltilmesi kendini iyi hissetme, iştah artması, soğuk intoleransının azalması, libido artması, depresyonun azalması, uyku alışkanlığının düzelmesi gibi yaşam kalitesinin artması ve artmış ekzersiz toleransı, kardiyak fonksiyonların düzelmesi, fertilitenin artması, hemostasisin düzelmesi, demir fazlalığının önlenmesi gibi fizik ve laboratuvar düzelmeleri içeren önemli pozitif klinik etkilerle beraberdir (2,5,7,15).

KBY'nde eritropoetin tedavisinin bazı istenmeyen yan etkileri de vardır. rHuEPO tedavisi ile hastaların yaklaşık %25'inde hipertansiyon

Erciyes Üniversitesi Tıp Fakültesi. 38039 KAYSERİ
Pediatri. Doç.Dr.¹.

Geliş tarihi : 26 Temmuz 1993

problemi ortaya çıkmaktadır (14). Kan viskozitesindeki artmanın, hipoksik dilatasyondaki azalmanın ve kırmızı küre kitlesindeki artışa cardiac output'taki uyumun gecikmesinin hipertansiyona yol açtığı düşünülmektedir(1). Bu istenmeyen komplikasyonla karşılaşmamak için hipertansif hastalarda dikkatli olunması, eritropoetin dozunun daha düşük tutulması, antihipertansif tedavinin iyi ayarlanması ya da malign hipertansiyonlu olgularda kullanılmasından kaçınılması önerilmektedir (1). Hipertansif ensefalopatiye bağlı konvülsiyon da rHuEPO tedavisi sırasında karşılaşılan ciddi komplikasyonlardan biridir(13,16). Çocuklarda daha sık görüldüğü bildirilmektedir. Nitekim hemodializ ünitemizde eritropoetin tedavisi uyguladığımız bir çocuk bir de erişkin hastada konvülsiyon ve hipertansif ensefalopati gelişmesi üzerine eritropoetin tedavisine son verilmiştir. Bunlardan başka arterio-venöz fistül veya şant trombozu, hiperkalemi, demir eksikliği, baş ağrısı, flu like sendrom (ateş, artralji, myalji), dializerde pıhtılaşma (artmış heparin ihtiyacı), dializer klerensin azalması, konjonktival enjeksiyon, predializ hastalarında renal disfonksiyonun ilerlemesi gibi komplikasyonlar da az da olsa görülmektedir(1,2,4,7).

Hct değeri %30'un altında olan ve semptomatik anemili üremik hastalar tedaviye alınabilirler. Bugün önerilen eritropoetin dozu; haftada iki veya üç kez 25-50ü/kg olacak şekilde başlanması, beklenen artış olmazsa dört haftada bir 25ü/kg artırılması şeklindedir(2,3,10). Bu dozların iyi bir cevap için çocuklarda daha yüksek, sürekli periton dializi uygulanan hastalarda da daha düşük olduğu gösterilmiştir(12). Dializ hastalarında pratik bir yol

KAYNAKLAR

1. Abraham PA. Practical approach to initiation of recombinant human erythropoietin therapy and prevention and management of adverse effects. *Am J Nephrol* 10 (Suppl 2): 7-14, 1990.
2. Canadian Erythropoietin Study Group. Association between recombinant human erythropoietin and quality of life and exercise capacity of patients receiving haemodialysis.

olması nedeniyle eritropoetin tedavisi için başlan- gıçta intravenöz yol tercih edilmiştir. Ancak sürekli periton dializi uygulanan veya henüz dializ tedavisi başlanmamış hastalarda doz azlığı ve Hct'deki yavaş artışa bağlı daha az komplikasyon görülmesi nedeniyle subkutan yolun tercih edilebileceği bildirilmektedir(3,12). Hastaların tedavi sırasında Hb ve Hct düzeyleri yakından takip edilmelidir. Yetersiz cevap durumunda demir eks., folik asid eks., vitamin B₁₂ eks.'nin yanısıra enfeksiyon, malignensi, alüminyum toksisitesi, hiperparatiroidizm, kan kaybı ve hemoliz akla gelmeli ve araştırılmalıdır. Bu nedenle tedavi öncesinde serum demiri, demir bağlama kapasitesi, ferritin düzeyleri tayin edilmeli, retikülosit sayımı ve Coombs testi yapılmalıdır(3,7,10). Eritropoetin dozunun ayarlanması, demir tedavisi, enfeksiyon veya enflamasyonun ortadan kaldırılmasıyla hemen hemen tüm hastalarda eritropoetine yeterli cevap elde edilebilmekte, transfüzyon gereksinimi ortadan kalkmaktadır.

Ülkemizde de 1989'dan bu yana birçok nefroloji kliniği ve hemodializ ünitesinde uygulanan eritropoetin tedavisinin maliyetinin yüksekliğine karşılık kan tansfüzyonu ihtiyacını ortadan kaldırması, dolayısıyla transfüzyon risklerinden korunulması ve yaşam kalitesini arttırması gibi yararları son iki yıldır eritropoetin tedavisi uyguladığımız hemodializ hastalarında aşikar bir şekilde görülmüş, zaman zaman da hasta ve aileleri tarafından bizzat dile getirilmiştir. Bu yönüyle "daha kaliteli bir yaşam" sunan eritropoetin tedavisinin sağladığı faydaların tedavi masrafına kıyasla daha üstün olduğunu ve KBY'nin anemi tedavisinde emin ve etkili bir tedavi yöntemi olarak uygulanabileceğini düşünüyorum.

3. *Br Med J* 300: 573-578, 1990.
3. Erslev AJ. Erythropoietin. *N Eng J Med* 324: 1339-1344, 1991.
4. Eschbach JW, Egrie JC, Downing MR, et al. Correction of the anemia of end-stage renal disease with recombinant human erythropoietin. Results of a combined phase I and II clinical trial. *N Eng J Med* 316: 73-78, 1987.
5. Eschbach JW, Adamson JW. Recombinant

- human erythropoietin: Implications for nephrology. *Am J Kidney Dis* 11: 203-209, 1988.
6. Goldberg MA, Dunning SP, Bunn HF. Regulation of the erythropoietin gene: Evidence that the oxygen sensor is a heme protein. *Science* 242: 1412-1415, 1988.
 7. Humphries JE. Anemia of renal failure: Use of Erythropoietin. *Med Clin North Am* 76: 711-725, 1992.
 8. Krantz SB. Erythropoietin. *Blood* 77: 419-434, 1991.
 9. Koury ST, Bondurant MC, Koury MJ. Localization of erythropoietin synthesizing cells in murine kidneys by in situ hybridization. *Blood* 71: 524-527, 1988.
 10. Macdougall IC, Hutton RD, Cavill I, et al. Treating renal anemia with recombinant human erythropoietin: Practical guidelines and a clinical algorithm. *Br Med J* 300: 655-659, 1990.
 11. Maxwell AP, Lappin TRJ, Johnston CF, et al. Erythropoietin production in kidney tubular cells. *Br J Haematol* 74: 535-539, 1990.
 12. Montini G, Zacchello G, Perfumo F, et al. Pharmacokinetics and hematologic response to subcutaneous administration of recombinant human erythropoietin in children undergoing long-term peritoneal dialysis: A multicenter study. *J Pediatr* 122: 297-302, 1993.
 13. Raine AEG. Seizures and hypertension events. *Semin Nephrol* 10 (Suppl 1): 40-50, 1990.
 14. Samtleben W, Baldamus CA, Bommer J, et al. Blood pressure changes during treatment with recombinant human erythropoietin. *Contrib Nephrol* 66: 114-122, 1988.
 15. Silberberg J, Racine N, Barre P, Sniderman AD. Regression of left ventricular hypertrophy in dialysis patients following correction of anemia with recombinant human erythropoietin. *Can J Cardiol* 6: 1-4, 1990.
 16. Sundal E, Kaeser U. Correction of Anaemia of Chronic Renal Failure with Recombinant Human Erythropoietin: Safety and Efficacy of One Year's Treatment in a European Multicentre Study of 150 Haemodialysis-Dependent Patients. *Nephrol Dial Transplant* 4: 979-987, 1989.
 17. Winearls CG, Oliver DO, Pippard MJ, et al. Effect of human erythropoietin derived from recombinant DNA on the anaemia of patients maintained by chronic haemodialysis. *Lancet* 2: 1175-1178, 1986.