

## Kronik Hemodiyaliz Hastalarına Uygulanan Uzun Süreli (9 ay) Rekombinant Human Eritropoetin (r-HuEPO) Tedavisinin Hematolojik Parametrelere Etkisi

Mustafa YURTKURAN\*  
Kamil DİLEK\*\*  
Mahmut YAVUZ\*\*\*  
Mustafa GÜLLÜLÜ\*\*\*

### ÖZET

Son Dönem Böbrek Yetmezliği (ESRD) olan hastalarda anemi patogenezinde birçok faktör rol oynar. En önemlisi ise eritropoetin yetersizliğidir. Bu nedenle 6 ay ile 5 yıl arasında (Ortalama 3 yıl) haftada üç kez kronik hemodiyaliz programında olan 8'i erkek (E), 10'u kadın (K) toplam 18 hasta çalışma kapsamına alındı. Hedef Hematokrit (Htc) % 35 kabul edilerek her diyaliz sonunda 50 ü/kg. dozunda i.v. bolus şeklinde r-HuEPO uygulandı. Hematolojik parametreler her iki ayda değerlendirilerek r-HuEPO doz ayarlaması yapıldı. 1 vakada doz 150 ü/kg'a kadar arttırıldı. Tedavi öncesinde ortalama  $20.5 \pm 5.7$  olan Htc, 2. ayın sonunda ortalama  $25.5 \pm 5.5$ 'a, 9. ayın sonunda ortalama  $32 \pm 6$ 'a yükseldi. Aynı şekilde Eritrosit, Retikülosit, Hemoglobün (Hb) ve Trombosit değerlerindeki artışlarda istatistiksel olarak anlamlı bulunurken lökosit sayısında anlamlı fark saptanmadı.

- 
- \* Doç. Dr.; Uludağ Üniv. Tıp Fak. İç Hast. Anabilim Dalı Nefroloji Bilim Dalı Öğretim Üyesi  
\*\* Yrd. Doç. Dr.; Uludağ Üniv. Tıp Fak. İç Hast. Anabilim Dalı Nefroloji Bilim Dalı Öğretim Üyesi  
\*\*\* Uzm. Dr.; Uludağ Üniv. Tıp Fak. İç Hastalıkları Anabilim Dalı

## SUMMARY

### The Effects on Hematologic Parameters of a Long Time r-Hu EPO Treatment That Administered Chronic Hemodialysis Patients

*In patients with end stage renal failure, a lot of factory plays important roles in the pathogenesis of anemia. The most important of them is the decrease in Eritropoietin synthesis. Eighteen patients (8 males, 10 females) are selected for the study. They were in chronic hemodialysis program for a time period between six months and five years. (Mean three years) and they were regularly underwent hemodialysis three times a week. Target hematocrit is determined excepted as 35 % and after every hemodialysis. 50 u/kg. r-HuEPO is administered by iv route. r-HuEPO dosage adjustment is made by reviewing hematologic parameters in every two months. In one patient, dosage increased up to 150 u/kg. Hematocrits levels were  $20.5 \pm 5.7$  before treatment, after two months it was mean  $25.5 \pm 5.5$  % and of the ninth month mean level is increased to  $32 \pm 6$  %. Similarly, the increases in Eritrocytes, reticulocytes, hemoglobin and platelet levels were statistically significant while differences in leucocyte counts were not significant.*

## GİRİŞ

Renal anemi tedavisinde geleneksel uygulamalar; Androjenler, kan transfüzyonları, Folik Asit ve Demir tedavileridir. Ancak, kullanılan bu tedavi yöntemlerinin Hepatit B-C ve HIV transportu, Fe yüklenmesi, Kemik iliği baskılanması, erkeksi karakterlerin ortaya çıkması ve HLA'nin sensitizasyonu gibi ciddi yan etkileri olduğu bilinmektedir<sup>1</sup>.

İnsanda eritropoetin için kodlanmış genin (7. kromozom üzerinde) bulunması ve klonlanarak r-HuEPO'nun üretimi renal anemide yeni bir tedavi ajanının uygulamaya girmesine sebep olmuştur<sup>2</sup>. Son yıllarda yapılan laboratuvar ve klinik çalışmaların sonuçları ise renal aneminin r-HuEPO ile düzeltilebileceği ve hastalara daha iyi yaşam standardı sağlanabileceğini göstermektedir<sup>3-5</sup>. Bizde çalışmamızda uzun süreli (9 ay) r-HuEPO tedavisinin hemodiyaliz programındaki hastaların hematolojik parametrelerine etkisini araştırmayı amaçladık.

## GEREÇ VE YÖNTEM

Uludağ Üniversitesi Tıp Fakültesi Nefroloji Bilim Dalı Hemodiyaliz merkezinde 6 ay ile 5 yıl arasında ortalama 3 yıldır kronik hemodiyaliz programında olan 18 olgu çalışma kapsamına alındı. Yaşları 16-52 arasında olan olguların 10'u kadın, 8'i erkek idi. 9 ay devam eden çalışmaya haftada 3 kez, hemodiyaliz sonrası 50 ü/kg. dozunda ve i.v. bolus tarzında r-HuEPO verilerek başlandı. Hedef Htc. değeri % 35 kabul edilerek 2 aylık aralarla sonuçlar değerlendirildi ve

r-HuEPO doz ayarlaması yapıldı. Olguların 4'ünde doz değişikliği yapılmazken, 3'de 75 ü/kg'a, 5'de 100 ü/kg'a, 5'de 125 ü/kg'a, 1'de de 150 ü/kg dozuna çıkıldı. Tedavi öncesinde ve tedavinin 2. ve 9. aylarında Eritrosit, Retikülosit, Hb, Htc, Trombosit ve lökosit değerlerine bakıldı. Çalışma süresince olgulara günde 80 mg oral elementel demir verildi.

Elde edilen veriler istatistiksel olarak student-t testi ile değerlendirildi.

## BULGULAR

**Tablo: I- Kronik Böbrek Yetmezliği Anemisinde r-HuEPO'nun Hematolojik Bulgulara Etkisi**

	Tedavi Öncesi	Tedavinin 2. Ayı	Tedavinin 9. Ayı	Anlamlılık
Eritrosit ( $10^6/\text{mm}^3$ )	$2.279 \pm 0.6$	$2.996 \pm 0.5$	$3.660 \pm 0.7$	$p < 0.01$
Retikülosit (%)	$0.42 \pm 0.1$	$0.85 \pm 0.27$	$1.2 \pm 0.3$	$p < 0.01$
Hemoglobin (% gr)	$6.2 \pm 1.6$	$7.9 \pm 1.5$	$10.8 \pm 2.1$	$p < 0.01$
Hematokrit (%)	$20.5 \pm 5.7$	$25.5 \pm 5.5$	$32 \pm 6$	$p < 0.01$
Trombosit ( $10^3/\text{mm}^3$ )	$175.3 \pm 61.9$	$200 \pm 26.5$	$208 \pm 30.1$	$p < 0.01$
Lökosit ( $\text{mm}^3$ )	$5110 \pm 2251$	$4610 \pm 1181$	$4900 \pm 1200$	$p > 0.5$

Tablo: I'de de görüldüğü gibi tedavi öncesinde ortalama Eritrosit sayısı  $2.279 \pm 0.6 \times 10^6/\text{mm}^3$  iken tedavinin 2. ayında  $2996 \pm 0.5 \times 10^6/\text{mm}^3$ 'e, 9 ayın sonunda ise  $3.660 \pm 0.7 \times 10^6/\text{mm}^3$ 'e çıktı. Her iki artış oranı da istatistiksel olarak anlamlıydı ( $p < 0.01$ ).

Retikülosit yüzdesi de tedavi öncesinde ortalama  $0.42 \pm 0.1$  iken, 2. ayın sonunda  $0.85 \pm 0.27$ , 9. ayın sonunda  $1.2 \pm 0.3$  olarak saptandı. Fark anlamlıydı ( $p < 0.01$ ).

Hb, tedavi öncesinde ortalama  $6.2 \pm 1.6$  gr. olarak saptandı. r-HuEPO tedavisinin 2. ayında ortalama  $7.9 \pm 1.5$  gr'a, 9. ayın sonunda ise  $10.8 \pm 2.1$  gr'a yükseldi. Artışlar anlamlıydı ( $p < 0.01$ ).

Htc. ise tedavi öncesinde ortalama %  $20.5 \pm 5.7$ 'den 2. ayın sonunda ortalama %  $25.5 \pm 5.5$ , 9. ayın sonunda ortalama %  $32 \pm 6$ 'ya yükseldi. Farklar istatistiksel yönden anlamlıydı ( $p < 0.01$ ).

Trombosit sayısı tedavi döneminden önce ortalama  $173.3 \pm 61.9 \times 10^3/\text{mm}^3$ 'den 2. ayın sonunda ortalama  $200 \pm 26.5 \times 10^3/\text{mm}^3$ 'e, 9. ayın sonunda ise ortalama  $208 \pm 30.1 \times 10^3/\text{mm}^3$ 'e yükseldi. Artışlar istatistiksel yönden anlamlıydı ( $p < 0.01$ ).

Lökosit sayısında tedavinin 2. ve 3. ayın sonunda istatistiksel yönden anlamlı fark saptanmadı.

## TARTIŞMA

Kronik renal yetmezlikteki aneminin düzeltilmesinde r-HuEPO uygulaması etkin bir yoldur. Ancak hedef Htc. değerine ulaşmak için gerekli r-HuEPO dozu, literatürde çok farklı olarak bildirilmektedir<sup>1-5</sup>. Seyrekte olsa tedavinin etkisiz kaldığı durumlarda Alüminyum intoksikasyonu, hiperparatiroidizm gibi faktörler suçlanmaktadır<sup>6-8</sup>.

Biz çalışmamıza 50 ü/kg. i.v. dozda r-HuEPO vererek başladık. Olgularımıza aynı zamanda oral Fe vererek, Fe eksikliğine bağlı cevapsızlığı ortadan kaldırmayı amaçladık. Hematolojik parametreleri 2'şer aylık tedavi dönemleri sonunda değerlendirdik. Bu periyodlar sonunda elde edilen verilere göre doz değişiklikleri yaptık. 9 aylık tedavi sürecinde olgularımızın 1'de (% 5.5) doz aynı kaldı fakat haftada uygulama sayısı bir keze indirildi. 3 olguda (% 16.5) doz ve uygulama sayısı değiştirilmedi. Diğer olgularda ise 25 ü/kg'lık dozlarda artışlar yapıldı. 3 olguda (% 16.5) 75 ü/kg'a, 5 olguda (% 27) 100 ü/kg'a, 5 olguda (% 27) 125 ü/kg'a ve 1 olguda da (% 5.5) 150 ü/kg'a artırdık. Eschbach ve arkadaşlarının yayımladığı çok merkezli çalışmada gereksinim duyulan dozların 50 ü ile 500 ü/kg arasında değiştiği bildirilmektedir. Ortalama doz ise haftada 3 kez 75 ü/kg ve 100 ü/kg arasındadır<sup>9</sup>.

Çalışma süresinde tedaviyi sonlandırmayı gerektirecek veya hemodiyaliz programında değişikliğe yol açacak yan etki saptamadık. Kanaatimizce bu sonuç; r-HuEPO dozunun düşük dozlarda ve 2 aylık periyotlarla artırılmasına aynı zamanda hedef Htc. değerinin (% 35) aşılmasına bağlı olabilir. Literatürde bahsedilen epileptik nöbetler, hipertansif ansefalopati gibi ciddi yan etkilerin sıklığının doz azaltılması ile azaldığı gösterilmiştir<sup>10</sup>. Olgularımızda aneminin düzeltilmesi yanında, anemiye ikincil gelişen uykusuzluk, depresyon, soğuğa dayanıksızlık, ekzersiz ve iş kapasitesinde azalma, seksüel fonksiyonlarda görülen yetersizlik gibi semptomlarda da iyileşmeler gözledik. İştahları arttı ve kendilerini daha iyi hissetmeye başladılar.

Sonuç olarak çalışmamız bize; Renal aneminin tedavisinde çok önemli yeri olan r-HuEPO'ün kısa aralıklarla dozu artırılmadan ve çok yüksek dozlara (200 ü/kg gibi) gereksinim duyulmadan da başarıyla uygulanabileceğini, aynı zamanda yan etkilerinin de daha az görülebileceği kanısını verdi.

## KAYNAKLAR

1. WINEARLS, C.G.: Use of erythropoetin in patients with End-Stage renal failure. *Current Medical Literature and Urology*, 1:2-6, 1987.
2. WINEARLS, C.G.: Erythropoetin. *Nephrol Dial Transplant*, 4:323-326, 1989.

3. CASATI, S., CAMPISE, M., CREAPALDI, J.L., GRAZIANI, G., PONTICELLI, C.: Hemodialysis efficiency after long term treatment with recombinant Human erythropoietin. *Nephrol Dial Transplant*, 4:718-720, 1989.
4. WINEARLS, C.G.: Treatment of anemia in hemodialysis patients with recombinant erythropoietin. *Nephron*, 51 (suppl 1), 26-28, 1989.
5. FAULDS, D., SORKIN, E.M.: r-HuEPO (Recombinant Human Erythropoietin) A Review of its pharmacodynamic and pharmacokinetic properties and therapeutic potential in anemia and the stimulation of erythropoiesis. *Drugs*, 4:863-899, 1989.
6. ESCHBACH, J.W.: The anemia of chronic renal failure: Pathophysiology and the effects of recombinant erythropoietin. *Kidney Int*, 35:134-148, 1989.
7. FERVENZA, F., OLIVER, D.O., FORMAN, E., WINEARLS, C.G.: Autonomous hyperparathyroidism does not cause resistance to r-HuEPO. Abstract XXVI Congress of EDTA-ERA, Göteborg, Sweden, June 1989.
8. CASATI, S., CASTELNOVO, C., CAMPISE, M., PONTICELLI, C.: Aluminum interference in the treatment of haemodialysis patients with recombinant human erythropoietin. *Nephrol dial Transplant*, 5:441-443, 1990.
9. ESCHBACH, J.W., ADAMSON, J.W.: Correction of anemia of hemodialysis (HD) patients with recombinant erythropoietin (r-HuEPO): Results of a multicentre study (Abstr). *Kidney Int*. 33:189, 1988.
10. SCHAEFER, R.M., HORL, W.H., MASSRY, S.G.: Treatment of renal anemia with recombinant human erythropoietin. *Am. J. Nephrology*. Vol. 9, 5:353-362, 1989.

Doç. Dr. Mustafa YURTKURAN

Uludağ Üniv. Tıp Fakültesi

İç Hastalıkları Anabilim Dalı

Nefroloji Bilim Dalı

BURSA