

# KISA SÜRE UYGULANAN (8 HAFTA) REKOMBİNANT HUMAN ERİTROPOETİN'İN (r-HuEPO) HEMODİYALİZ HASTALARINDAKİ HEMATOLOJİK VE BİYOKİMYASAL PARAMETRELERE ETKİSİ

## THE EFFECTS ON THE HEMATOLOGIC AND BIOCHEMICAL PARAMETERS OF A SHORT COURSE (8 WEEKS) (r-HuEPO) TREATMENT IN HEMODIALYSIS PATIENTS

Dr. Kamil DİLEK\*, Dr. Mustafa YURTKURAN\*, Dr. Mahmut YAVUZ\*\*  
Dr. Mustafa GÜLLÜLÜ\*\*, Dr. Osman MANAVOĞLU\*\*\* Dr. Mehmet SAKAR\*\*

Uludağ Üniversitesi Tıp Fakültesi İç Hastalıkları Anabilim Dalı Nefroloji Bilim Dalı\*,  
İç Hastalıkları Anabilim Dalı\*\*, Hematoloji Bilim Dalı\*\*\*

### ÖZET

*r-HuEPO, Son Dönem Böbrek Yetmezliği (SDBY) tanısıyla Kronik Hemodiyaliz programında olan 20 olguya uygulandı. 8 hafta süreyle haftada 3 kez ve hemodiyaliz sonrasında 50 ü/kg dozunda, i.v. bolüs şeklinde r-HuEPO verildi. Tedavi öncesinde ortalama Hemoglobin (Hb) düzeyi  $6.2 \pm 1.6$  gr, ortalama Hematokrit (Htc) düzeyi  $20.5 \pm 5.7$  iken tedavi sonrasında, ortalama Hb:  $7.9 \pm 1.5$  gr'a, ortalama Htc:  $25.5 \pm 5.5$ 'a çıktı. Aynı şekilde Retikülosit ve Eritrosit değerlerinde de istatistiksel anlamlı artışlar gözlemlendi. Serum Demir'i (Fe), serum Demir Bağlama Kapasitesi (FeBağ.), Lökosit, Lökosit formülü, Biyokimyasal parametreler ve sistolik-diyastolik arter basınçlarında değişiklik saptanmadı. Çalışma grubundaki 1 olguda Renal Transplantasyon, 1 olguda da şiddetli kemik ağrıları nedeniyle tedavi kesildi.*

**Anahtar kelimeler: Eritropoetin, Böbrek yetmezliği**

### GİRİŞ

Anemi, S.D.B.Y.'nin değişmez bulgusudur. Patogenezi; Azalmış Eritropoez (azalmış eritropoetin üretimi, spermin-paratiroid hormon gibi, eritropoez inhibitörleri, Fe eksikliği, Alüminyum intoksikasyonu), azalmış eritrosit yaşam süresi ve aşırı kan kaybı (trombosit fonksiyon bozukluğu, ekstrakorporal kan dolaşımı, hemoliz) gibi birçok faktörler rol oynar. Bununla beraber en önemli defekt eritropoetin yetersizliğidir. Bunun da %90'ı böbreklerden %10'u karaciğerden üretilmektedir. O nedenle böbrek hastalığının başlangıcında dikkatten kaçabilen anemi üremi geliştikçe belirgin hale gelir. Anemi ciddi bir problem haline geldiğinde ise hastanın diyalize alınma zamanı gelmiştir (1,2). 1980'li yılların başlarında Eschbach ve ar-

### SUMMARY

*The effects on the hematologic and biochemical parameters of short course r-HuEPO treatment (8 weeks) in hemodialysis patients r-HuEPO was administered to 20 patients who receiving chronic hemodialysis treatment diagnosed end-stage renal diseases. Each patient received a dose of 50ü/kg r-HuEPO after hemodialysis three times weekly, as an intravenous bolus, by 8 week. After treatment, mean Hb. and Htc. levels ranged from  $6.2 \pm 1.6$  g to  $7.9 \pm 1.5$  g and from  $20.5 \pm 5.7$  percent to  $25.5 \pm 5.5$  percent, respectively. Similarly, we observed that increases in reticulocytes and erythrocytes levels were statistically significant. No differences in serum iron, serum iron binding capacity, leucocytes, peripheral blood smear, biochemical parameters and both systolic and diastolic pressures determined. Treatment was stopped in two patients due to renal transplantation and severe bone pains.*

**Key words: Erythropoetin, Renal failure**

kadaşlarının eritropoetinden zengin plazmanın araştırmalarının sonunda Human Eritropoetini kodlayan gen tanınmış ve r-HuEPO elde edilmiştir.

Bizde çalışmamızda; hemodiyaliz programındaki olgulara, literatürdeki gibi sabit ve ılımlı dozda (50 ü/kg)r-HuEPO vererek hematolojik ve biyokimyasal parametrelere 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 20 olgu çalışma kapsamına alındı. Yaşları 16-52 arasında olan olguların 11'i Kadın, 9'u Erkek idi.

**Tablo I: Kronik böbrek yetmezliği anemisinde r- HuEPO'nun hematolojik parametrelere etkisi (\*p < 0.01)**

	Tedavi Öncesi	2. Hafta	6. Hafta	8. Hafta
Eritrosit ( $10^6/mm^3$ )	2.779± 0.619	2.803± 0.595	2.938± 0.533*	2.996± 0.567*
Retikülosit (%)	0.42 ± 0.1	0.68 ± 0.5	0.95 ± 0.98*	0.85 ± 0.27*
Hb (%gr)	6.2 ± 1.6	6.6 ± 1	7.1 ± 1.3*	7.9 ± 1.5*
Htc (%)	20.5 ± 5.7	21.9 ± 5.2	24.5 ± 4.5*	25.5 ± 5.5*
Trombosit ( $10^3/inm^3$ )	175.3 ± 61.9	203.8± 45.3	195.3± 34.7*	200 ± 26.5*
Lökosit ( $mm^3$ )	5110 ± 2251	5250 ± 1877	4463 ± 1475	4610 ± 1181
Çomak	3.7 ± 2.5	4.9 ± 1.6	3.7 ± 1.9	3.9 ± 1.4
Parçalı	63.1 ± 5.4	64.7± 6.7	61 ± 16.1	66.6 ± 4.4
Eozinofil	0.9 ± 1.4	0.9 ± 1	1.4 ± 1.9	0.4 ± 1
Lenfosit	30.6 ± 6.3	28.2 ± 5.3	28.1 ± 8.4	28 ± 3.8
Fe (% mgr)	40.5 ± 15	48 ± 18.7	60.1 ± 36.2	45.6 ± 24.9
Fe Bağ (% mgr)	373.8 ± 67.7	323.8± 44.5	341.5 ± 47.4	336 ± 82.3

Çalışma 8 haftalık dönemde, haftada 3 kez hemodiyaliz sonrasında 50 ü/kg dozunda ve i.v.bolus şeklinde r-HuEPO verilerek yapıldı. Tedavi öncesinde ve tedavinin 2.,4.,6. ve 8. haftasında Eritrosit, Retikülosit, Hemogloblin, Hematokrit, Trombosit, Lökosit, Lökosit formülü, Serum Demiri, Serum Demir Bağlama kapasitesi, Serum Üre, Kreatinin, Ürik Asit, Sodyum (Na + ), Potasyum (K+), Kalsiyum (Ca++), Fosfor (P-), Trigliserid, HDL Kolesterol, Kolesterol düzeylerine bakıldı. Aynı dönemlerde hemodiyaliz öncesi sistolik ve diyastolik arter basınçları ölçüldü. Çalışmanın 2. ve 4. haftalarındaki sonuçlar değerlendirilerek 7 olgunun tedavisine Fe (80mg oral) ilave edildi. Bunun dışında değişiklik yapılmadı.

Elde edilen veriler, istatistiksel olarak Student-t-testi ile değerlendirildi.

## BULGULAR

Çalışma kapsamına alınan 20 olgunun l'de r-HuEPO'ya bağlı şiddetli kemik ağrıları, 1 olguda da tedavinin 2. haftasında Renal Transplantasyon ameliyatı nedeniyle tedavi tamamlanamadı. Retikülosit ve Trombosit sayısındaki istatistiksel anlamlı artışlar 2. haftanın sonunda gözlenirken, Eritrosit, Htc ve Hb düzeylerinde anlamlı artışlar 6. haftadan itibaren saptandı.

**Tablo I'de** görüldüğü gibi tedavi öncesinde ortalama  $2.779 \pm 0.619 \times 10^6/mm^3$  olan Eritrosit sayısı tedavi sonunda ortalama  $2.996 \pm 0.567 \times 10^6/mm^3$ 'e, ortalama Retikülosit  $0.42 \pm 0.1$ 'den  $0.85 \pm 0.27$ 'ye ortalama Hb  $6.2 \pm 1.6$  gr'dan  $7.9 \pm 1.5$  gr'a, ortalama Htc. yüzdesi  $20.5 \pm 5.7$ 'den  $25.5 \pm 5.5$ 'a ve ortalama Trombosit sayısı  $175.3 \pm 61.9 \times 10^3/mm^3$ 'ten  $200 \pm 26.5 \times 10^3/mm^3$ 'e yükseldi. Bu artışların hepsi istatistiksel olarak anlamlı idi. Lökosit sayısı ve Löko-

sit formülündeki yüzdelerde ise tedavi öncesi ile tedavinin 2.,4.,6., ve 8. haftalarındaki sonuçlar arasında istatistiksel farklar saptanmadı. Serum demiri tedavi öncesinde ortalama  $40.5 \pm 15$  mgr iken tedavi sonrasında  $45.6 \pm 24.9$  mgr, serum demir bağlama kapasitesinde sırasıyla  $373.8 \pm 67.7$  ve  $336 \pm 82.3$  mgr olarak saptandı. Farklar anlamlı değildi.

## Tablo H'de görüldüğü

gibi tedavi öncesi ile 2,6 ve 8 haftalık r-HuEPO uygulanması sonundaki ortalama serum, üre, kreatinin, ürik asit, Na, K, Ca, P değerlerinde istatistiksel anlamlı farklar yoktu.

r-HuEPO'nun ESRD'li hastalardaki anemi üzerine etkilerinin yanında Lipid parametrelerine etkisini araştırdık. Tedavi öncesinde ortalama  $210 \pm 70$  mg/dl olan Trigliserid 8. haftanın sonunda ortalama  $182 \pm 61$  mg/dl, aynı şekilde tedavi öncesinde  $42.8 \pm 9.8$  mg/dl olan HDL-Kolesterol tedavi dönemi sonunda  $39.5 \pm 9.5$  mg/dl olarak saptandı (Tablo III).

**Tablo II: Hemodiyaliz Hastalarına Uygulanan 8 Haftalık r-HuEPO'nin Renal Fonksiyonlar ve Serum Elektrolitlerine Etkisi**

	T.O**	2. HAFTA	6. HAFTA	8. HAFTA	P
Üre	200 ± 59	180 ± 78	205 ± 53	204 ± 59	A.D.*
Kreatinin (mg/dl)	10.9 ± 2.8	12.2 ± 2.9	11.6 ± 3.3	9.8 ± 3.6	A.D.
Ürik Asit (mg/dl)	8.3 ± 1.6	8 ± 2.1	7.5 ± 1.3	6.9 ± 1.9	A.D.
Na* (mg/dl)	140 ± 5.6	139 ± 4.8	138 ± 4.8	137 ± 5	A.D.
K <sup>+</sup> (mg/dl)	6 ± 0.8	5.8 ± 0.8	6 ± 1	5.4 ± 0.7	A.D.
Ca* <sup>+</sup> (mg/dl)	9.5 ± 1	10.1 ± 0.9	9.9 ± 0.9	9.6 ± 1	A.D.
P <sup>-</sup> (mg/dl)	6.3 ± 59	6.2 ± 2.1	5.9 ± 1.7	6.2 ± 2.1	A.D.

A.D. \*: Anlamlı Değil (p>0.05) T.O \*\*: Tedavi Öncesi

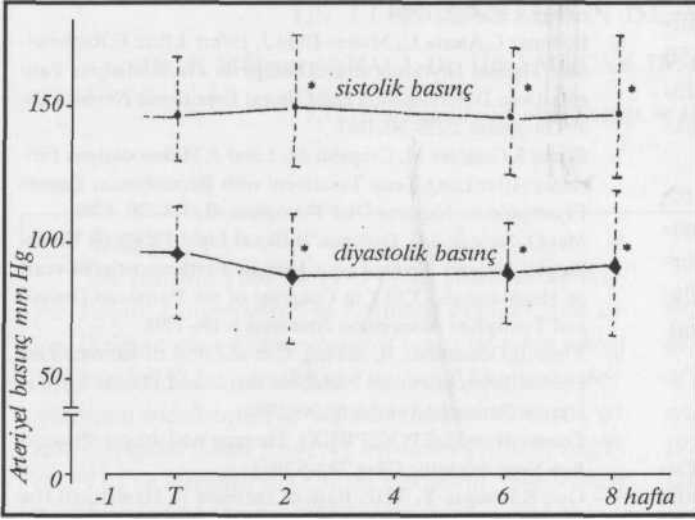
**Tablo III: r-HuEPO'nun lipid parametrelerine etkisi**

	T.O**	2. HAFTA	6. HAFTA	8. HAFTA
Trigliserid (mg/dl)	210 ± 70	205 ± 88	168 ± 74	182 ± 61
HDL-Kolesterol (mg/dl)	42.8 ± 9.8	43.4 ± 9.6	44.4 ± 9.7	39.5 ± 9.5
Kolesterol (mg/dl)	123 ± 28	144 ± 35*	145 ± 37	139 ± 27*

\*p < 0.05 \*\* T.O: Tedavi Öncesi

Farklar istatistiksel yönden anlamlı değildi. (p>0.05). Tedaviye başlamadan önce ortalama  $123 \pm 28$  mg/dl olan Kolesterol ise 2., 6. haftada ve tedavinin sonunda sırasıyla ortalama  $142 \pm 35$ ,  $145 \pm 37$  ve  $139 \pm 27$  mg/dl olarak bulundu. Her üç değerde başlangıç değer dikkate alındığında istatistiksel olarak anlamlı idi. (p < 0.05)

Grafik 1'de de görüldüğü gibi, kronik hemodiyaliz programında olan hastalardaki anemiyi tedavi etmek amacıyla kullanılan r-HuEPO'nun 8 hafta süreyle uygulanması sistolik ve diyastolik arter basınçlarında anlamlı değişikliklere yol açmadı ( $P>0.05$ ).



Grafik 1: r-HuEPO'nun arter basınçlarına etkisi

Sekiz hafta süreyle tedavi edilen tüm olguların halsizlik, iştahsızlık, bulantı ve uykusuzluk gibi subjektif yakınmalarında azalma gözlemlendi. Olgularımızın hiçbirinde hipertansif ensefalopati, epilepsi, diyalizerde pıhtılaşma trombotik olay, flu-like sendromu gibi komplikasyonlar gözlemlenmedi.

#### TARTIŞMA

Renal Anemi Patogenezinde rol oynayan en önemli faktör eritropetin yetersiz üretimidir. Bu nedenle r-HuEPO'nun geliştirilmesi renal anemide güçlü bir tedavi yolunu açmıştır. Son yıllarda yapılan birçok in vivo ve invitro çalışmaların sonuçlarında bu görüşü doğrulamıştır. Anemi tedavisinin yanında hastalara daha kaliteli yaşam koşulları sağlanabileceği de öne sürülmüştür<sup>(^,3)</sup>.

Çalışmamız bize; 50 ü/kg'lık sabit dozda da r-HuEPO'nun renal anemiyi düzeltebileceği izlenimini vermiştir. Eritrosit, Hb, Htc ve Retikülosit değerlerindeki artışla birlikte olgularımız kendilerini daha iyi hissetmişler ve subjektif yakınmalarında azalma gözlenmiştir. Hematolojik parametredeki artışlar literatür bulguları ile paralellik göstermektedir.

Yapılan in vivo ve invitro çalışmalarda da r-HuEPO'nun, Kemik iliği kök hücrelerinden "Burst forming units-erythroid (BFU-E)" ve Colony forming units (CFU-E) hücrelerine maksimum etkili olduğu gösterilmiştir. Fakat indirekt veya daha az olarak "Colony forming units granulocytic, erythroid, megakaryocytic, monocytic- makrophage (CFU-GEMM)" hücreleri üzerinede etkili olduğunu gösteren çalışmalarda

mevcuttur<sup>(1,2)</sup>. Bizde trombosit sayısında artış gözlemedik. Ancak bu artışlar normal sınırlar içinde kalmaktaydı. Literatürde r-HuEPO tedavisinin trombosit sayılarını artırdığını bildiren araştırmacıların yanında trombosit sayılarını değiştirmediğini bildiren araştırmacılar da mevcuttur. <sup>(4,6)</sup>.

Lökosit sayısı ve formülünde istatistiksel anlamlı değişiklikler saptamadık. Literatürde bir kısım araştırmacılar lökosit sayısında değişiklik saptamazken Dosquet ve ark., Stockenhuber ve ark. gibi araştırmacılar ise erken dönemde r-HuEPO'nun pluripotent kök hücrelerini uyurarak lökosit sayısında artırdığını bildirmekte-dirler. <sup>(4,6)</sup>.

Çalışmamızda tedavi öncesi Serum Fe ve Fe bağ. kapasitelerindeki normal değerlerin saptanması nedeniyle başlangıçta tedaviye oral Fe ilave edilmedi. Çünkü çalışma grubundaki hastaların çoğu r-HuEPO tedavisi öncesinde kan transfüzyonlarına bağımlı idiler. Muhtemeldirki bu transfüzyonlara bağlı olarak demir depolarında eksiklik saptanmadı.

Ancak tedavinin 2. ve 4. haftalarındaki sonuçlar değerlendirildiğinde r-HuEPO tedavisinde yeterli cevap alınmayan olgulara oral demir ilave edildi. 8. haftanın sonundaki verilere bakıldığında ise Htc. v e Hb. değerlerindeki artışların yanında Fe ve Fe bağ. kapasitelerinde anlamlı farklılıklar saptamadık.

Çalışmamızda r-HuEPO tedavisi alan olgularımızın serum üre, kreatinin, ürik asit, Na, K, Ca, P değerlerinde de tedavi periyodunda değişiklik saptamadık. Benzer olarak Bommer C. gibi araştırmacılar <sup>(6)</sup> bu parametrelerde değişiklik gözlemezler iken Casati S. ve ark. <sup>(7)</sup> serum fosfat düzeylerinde artış rapor etmektedirler.

r-HuEPO tedavisinin lipid metabolizmasına etkisi açık değildir. Bazı araştırmacılar r-HuEPO tedavisinin hastanın kendini daha iyi hissetmesine yol açtığı, bunun da iştah ve gıda alımını artırarak lipid parametrelerini etkileyebileceğini düşünmüşlerdir. Ancak Mat O. ve ark. <sup>(8)</sup>, Viron B. ve ark. <sup>(9)</sup> çalışmalarında r-HuEPO tedavisinin lipid parametrelerinde değişiklik oluşturmadığını saptamışlardır. Bizde çalışmamızda r-HuEPO Tedavisi esnasında serum trigliserid ve HDL kolesterol düzeylerinde değişiklik saptamaz iken T. kolesterol düzeylerinde tedavinin 2. haftasından itibaren anlamlı artışlar gözlemedik. r-HuEPO tedavisinin lipid metabolizmasına etkisi konusunda daha detaylı ve kontrollü çalışmalara ihtiyaç olduğu açıktır.

Çalışmamızda r-HuEPO tedavisinin sistolik ve diastolik kan basınçlarında anlamlı değişiklik oluşturmadığını gözlemedik. Literatürde r-HuEPO tedavisi sırasında en sık rastlanılan komplikasyon hipertansiyon olarak bildirilmektedir <sup>(2,10)</sup>.

Ancak Ono K. ve ark. (11) daha düşük hematokrit düzeyleri hedef alındığında (%30) ve bu değerlere yavaş yavaş ulaşıldığında kan basıncında artış gözlenmeyeceğini bildirmektedirler. Teehan B. ve ark.(12) da çalışmalarında 150 ü/kg dozunda kullanılan r-Hu-EPO 'nun kan basıncını yükseltirken 50- 100 ü/kg dozunda etkisinin bulunmadığını bildirmektedirler. Bizimde çalışmamızda r-HuEPO'yu düşük doz(50 ü/kg) kullanmamız ve henüz yüksek hematokrit düzeylerine ulaşmamız nedeni ile kan basıncında değişiklik gözlememiş olmamız mümkündür.

Sonuç olarak;Kronik hemodiyaliz olgularında renal anemi oluşturan diğer nedenlerde dikkate alınarak düşük doz(50 ü/kg) r-HuEPO uygulamasının herhangi bir komplikasyona yol açmadan başarı ile kullanılabileceği, böylece ilacın maliyetinde oldukça azaltılabileceği kanaatine vardık.

#### KAYNAKLAR

- 1- Eschbach J.W.The Anemia of Chronic Renal Failure:Pathophysiology and the Effects of Recombinant Erythropoietin Kidney Int.35:134-148,1989.
- 2- Faulds D,Sorkin E.M;r-HuEPO(Recombinant Human Erythropoietin)^ Review of its Pharmacodynamic and Pharmacokinetic properties and Therapeutic Potential in Anemia and the Stimulation of Erythropoiesis Drugs 6:863-899,1989.
- 3- Kurtzmann N.A; Recombinant Human Erythropoietin Therapy PartILPatient Management Seminars in Nephrology.9;1, Suppl.2: 1-31, 1989.
- 4- Mota M, Vizzotto L, Cattaneo M, Manucci P.M,Improvement in the Heamostatic Deffect of Uraemia After Treatment with Recombinant Human Erythropoietin.The Lancet, 28: 1227-1229,1987.
- 5- Schaefer R.M.Horld W.H,Massry S.G;Treatment of Renal Anemia with Recombinant Human Erythropoietin Am.J.Nephrology,9:353-362, 1989.
- 6- Bommer C.Alexiu U, Müller-Bühl J, Eifert J.Ritz E:Recombinant Human Erythropoietin Therapy in Haemodialysis Patients-Dose Determination and Clinical Experience Nephrol Dial Transplant 2:238-242,1987.
- 7- Casati S,Campise M, Crepaldi M, Lobo J: Heamodialysis Efficiency After Long-Term Treatment with Recombinant Human Erythropoietin. Nephrol Dial Transplant 4L:718-720, 1989.
- 8- Mat,O, Stolar, J.C, Georges, B:Blood Lipid Profile in Hemodialysis Patients Treated with Human Erythropoetin(84 years on Hemodialysis) XXIX.th Congress of the European Dialysis and Transplant Association Abstracts.p: 196-1992.
- 9- Viron,B,Donsimoni, R, Michel, C.et al.Effect of Recombinant Human Erythropoetin on Nutritional Status and Plazma Lipid in Uremic Patients Nephron 60,249,1992.
- 10- Cozma G, r-HuEPO(EPREX) Therapy and blood Pressure Bio-News Scientific Cilag.22:1-5,1992.
- 11- Ono K.Hisasue Y, THE Rate of Increase in Hematocrit.Humoral Vasoactive Substances and Blood Pressure Canges in Hemodialysis. Patients Treated with Recombinant Human Erythropoietin or Blood Transfusion Excerpta Medica, 4:50-51,1992.
- 12- Teehan B, Heematologic and Physiologic Studies in Prediaslysis Patients receiving Recombinant Human Erythropoietin Dialysis & Transplantation, 17:636-639,1988.