

PROGRAMLI HEMODİYALİZ HASTALARINDA REKOMBİNANT İNSAN ERİTROPOİETİNİNİN TAM KAN VİSKOZİTESİNE ETKİSİ VE HİPERTANSİYONLA İLİŞKİSİ

THE EFFECT OF RECOMBINANT HUMAN ERYTHROPOIETIN AN WHOLE BLOOD VISCOSITY AND IT'S RELATION WITH HYPERTENSION IN THE PATIENTS ON REGULAR HEMODIALYSIS.

S. Ersan, F. Türkmen*, Y. Özel

Haydarpaşa Numune Hastanesi 2. Dahiliye Kliniği

* Haydarpaşa Numune Hastanesi Hemodiyaliz ve Transplantasyon Ünitesi, İSTANBUL

ÖZET

Bu çalışmada programlı hemodiyaliz uygulanan kronik böbrek yetmezliği hastalarında rekombinant insan eritropoietin (r-HuEpo) tedavisinin tam kan viskozitesine etkisi ve hipertansiyonla ilişkisi araştırıldı. Çalışma grubunu ortalama hemoglobin düzeyleri 9 gr/dl altında olan, mevcut anemisi için üremi dışında bir neden tespit edilemeyen 15 hasta oluşturdu. Kontrol grubuna ortalama hemoglobin düzeyleri 12.7 gr/dl olan 10 normal sağlıklı gönüllü dahil edildi. Çalışma grubundaki hastalara haftada 3 kez 50 U/kg'dan başlanarak hedef hemoglobin düzeyi 10-12 gr/dl olacak şekilde r-HuEpo tedavisi uygulandı. Tedavi öncesi ve sonrasında hemoglobin, hematokrit, tam kan viskozitesi ve kan basınçları izlendi. Tam kan viskozitesinde istatistiksel olarak anlamlı bir artış ($p<0.05$) gözlenmesine rağmen kan basınçlarında izlenen artış istatistiksel olarak anlamlı bulunmamıştır. Buna göre mevcut hipertansiyonun şiddetlenmesinde veya yeni hipertansiyon gelişmesinde tam kan viskozitesinin tek başına rol oynamadığı sonucuna varılmıştır.

Anahtar kelimeler : Eritropoietin, hipertansiyon, kan viskozitesi.

SUMMARY

The effect of recombinant human erythropoietin (r-HuEpo) on whole blood viscosity regarding its relation with hypertension was investigated in this study. 15 patients with mean hemoglobin level of less than 9 gr/dl and without any reason other than uremia for the present anemia were included in the study group. The control group included 10 healthy volunteer with mean hemoglobin level of 12.7 gr/dl. We started r-HuEpo therapy with an initial dose of 50 U/kg three times weekly and increased the dose in order to reach the target hemoglobin level of 10-12 gr/dl. We observed hemoglobin, hematocrit, whole blood viscosity, and blood pressure changes before and after the therapy. Although the increase in whole blood viscosity was statistically significant ($p<0.05$) the increase in blood pressure levels were not. According to this result whole blood viscosity was not the only factor playing role in the acceleration or development of hypertension.

Key words : Erythropoietin, hypertension, blood viscosity.

GİRİŞ

Renal yetmezlikte aneminin majör nedeni anemi ile uygunsuz derecede düşük eritropoietin (Epo) düzeyidir. Bunun yanı sıra üremik toksinlerin kemik iliğini baskılaması, eritrosit ömrünün kısalması, hemodiyaliz nedeni ile setlerde kalan kan kayıpları ve alüminyumun kemik iliğinde birikimi sonucu oluşan toksisitesi gibi faktörler de rol oynamaktadır.

Günümüzde Epo kodlayan gen klonlanabilmiş ve saflaştırılmış r-HuEpo klinik kullanım amacıyla hazırlanmıştır. Epo replasman tedavisi hemoglobin konsantrasyonu ve hematokriti arttırmakta dolayısıyla hastaların fiziksel kapasitelerinin iyileşmesine neden olmaktadır. Ancak bu tedavinin doğurduğu iki majör yan etki mevcuttur; hipertansiyon ve arteriyovenöz fistül trombozu (1).

Bu komplikasyonların gelişmesinde en önemli faktör olarak hematokrit artmasına bağlı tam kan viskozitesinin artması kabul edilmektedir (1,2). Tam kan viskozitesini etkileyebilen diğer potansiyel faktörler; eritrosit agregasyonundaki değişiklikler, plazma viskozitesinin artması ve eritrosit deformabilitesinin azalmasıdır. R-HuEpo'nun kan viskozitesini belirleyen bu faktörler üzerindeki etkisini inceleyen çalışmalarda alman sonuçlar çelişkilidir (3,9,10).

Bu çalışmada r-HuEpo tedavisindeki programlı hemodiyaliz hastalarında tam kan viskozitesi ve hipertansiyon ilişkisi irdelenmiştir.

MATERYAL VE METOD

Haydarpaşa Numune hastanesinde son dönem böbrek yetmezliği nedeniyle kronik programlı hemodiyaliz tedavisi uygulanan, hemoglobin düzeyi 9 gr/dl'nin altında olup mevcut anemi için üremi dışında bir neden tespit edilemeyen 9'u erkek, 6'sı kadın ve yaş ortalaması 31.3±10.7 olan 15 hasta çalışmaya dahil edildi. Çalışmaya referans ve karşılaştırmalı kontrol grubu oluşturacak 10 (6'sı erkek, 4'ü kadın) normal sağlıklı gönüllü de alındı. Kontrol grubunun yaş ortalaması 35±9.3 ve ortalama hemoglobin düzeyi 12.7±0.7 gr/dl idi.

Hastalar haftada 3 kez dörder saat süreyle Fresenius 2008 C-D tipi makineler ve yüzey alanı 0.8 m² olan Cuprophan hollow fiber diyalizerlerle (kan akım hızı: 200 ml/dk) hemodiyalize alındı. Antihipertansif tedavi almayan hastaların çalışma programı başlangıcında ilk hemodiyaliz tedavisi sonrası kiloları ve yatar pozisyonunda kan basınçları ölçüldü. Daha sonraki seanslarda pre-diyaliz kiloları ölçülerek 4 aylık ölçümlerin ortalamaları alındı ve ilk seans sonrası değerleri ile karşılaştırıldı. Arteriyel kan basınçları her hemodiyaliz seansı sonunda yatar pozisyonunda ölçüldü. R-HuEpo tedavisine haftada 3 kez subkutanöz 50 U/kg dozunda başlanarak hedef hemoglobin düzeyine (10-12 gr/dl) ulaşılan kadar 2 ayda bir doz 50 U/kg eklenerek arttırıldı. Tedaviye toplam 4 ay devam edildi. Tedavi öncesinde ve süresince 4 haftalık aralıklarla kan örnekleri alınarak hemoglobin hematokrit ve rölatif tam kan viskoziteleri (TKV) ölçüldü.

TKV, Ostwald viskometresi ile ölçüldü. 37 C su içindeki ince kapiller tüplerden 5 ml EDTA'lı tam kan akitılarak kapiller tüp üzerindeki işaretlerden akış süresi hesaplandı. Aynı işlem distile su ile tekrarlanarak aşağıdaki formül ile rölatif tam kan viskozitesi hesaplandı. TKV'nin bu şekilde yapılan ölçümlerde normal değeri 2,5-4 aralığında kabul edilmektedir(4,5).

$$\text{Rölatif tam kan viskozitesi} = \frac{\text{Tam kanın akış süresi (sn)}}{\text{Distile suyun akış süresi (sn)}}$$

Veriler istatistiksel olarak Student's t test ile değerlendirildi. İstatistiksel olarak anlamlılık p<0.05 olarak belirtildi.

BULGULAR

R-HuEpo tedavisinden önce ve tedavi süresince izlenen ortalama hemoglobin, hematokrit ve rölatif tam kan viskozitesi (TKV) değerleri **tablo 1**'de gösterilmektedir.

Tablo 1: R-HuEpo tedavisi öncesi ve süresince izlenen ortalama hemoglobin, hematokrit ve rölatif TKV değişiklikleri (ortalama ± SD)

Zaman (ay)	Hemoglobin (gr/dl)	Hematokrit (%)	Rölatif TKV
0	7.68±1.04	23±3.6	3.0±0.33
1	8.70±1.08	26±3.3	3.6±0.22
2	10.0±1.03	29.8±3.2	4.5±0.17
3	11.1±0.80	33.1±2.8	5.0±0.87
4	11.7±0.60	34.5±1.8	5.0±1.90

Tedaviden önceki ortalama hemoglobin (7.68±1.04 gr/dl) ve hematokrit (%23±3.6) değerleri ile dördüncü ayın sonundaki değerler (**hemoglobin:** 11.7±0.6 gr/dl, hematokrit: %34.5±1.8) arasında istatistiksel olarak anlamlı (p<0.05) bir artış gözlenmiştir.

Olguların rölatif TKV değerleri tedavi öncesi değerlerine (3.0±0.33) kıyasla dördüncü ay sonunda (5.0±1.9) istatistiksel olarak anlamlı ölçüde artmıştır (p<0.05).

Hemoglobin düzeyleri normal olan kontrol grubunda ölçülen rölatif TKV değerleri tablo 2 de de görülebileceği gibi ortalama olarak (3.05±0.51) normal referans aralığı içine düşmektedir.

Tablo 2: Hemoglobin düzeyleri normal olan olgularda ölçülen rölatif TKV değerleri

Olgu No	1	2	3	4	5	6	7	8	9	10
Hb (gr/dl)	12	12.6	12.4	12.8	13.2	13.4	12.4	12.6	12.7	13
Rol. TKV	2.84	2.52	2.56	3.88	3.86	2.90	3.14	2.96	3.22	2.66

Hematokrit düzeylerindeki artışla rölatif TKV artışı arasındaki ilişki doğru orantılı bir paralellik göstermiştir.

İlk seans sonrası ortalama kiloları 60.6 ± 15.4 kg olan hastaların 4 aylık çalışma süresince hemodiyaliz öncesi ölçülen kiloları ortalaması 60.8 ± 15.5 olarak saptanmış olup aradaki fark istatistiksel olarak anlamlı bulunmamıştır ($p > 0.05$). Arteriyel kan basıncı değerleri ilk hemodiyaliz tedavisi sonrasında ortalama $135 \pm 15.5 / 80 \pm 5.5$ mmHg, 4 aylık tedavi süresi sonunda ise $145 \pm 20.0 / 90 \pm 8.5$ mmHg olarak saptanmıştır. Bu değerler arasındaki fark istatistiksel olarak anlamlı bulunmamıştır ($p = 0.68$). Hastalara çalışma süresince herhangi bir antihipertansif tedavi başlanmamıştır.

TARTIŞMA

Son dönem böbrek yetmezliği hastalarında yapılan çalışmalarda aneminin majör belirleyicisinin düşük hemoglobin ve eritrosit düzeylerine kıyasla uygunsuz derecede düşük eritropoietin olduğu gösterilmiştir. Bu anlamda eritropoietin replasmanı en akılcı tedavi şeklini oluşturmaktadır (6,7,12). R-HuEpo tedavisi ile aneminin düzelmesinin yanısıra üremik hastalarda gözlenen kanama eğilimi de iyileşmekte ve kanama zamanı kısalmaktadır. Bu etki muhtemelen trombopoiezinin de stimülasyonuna bağlı olarak trombositlerin artmasına ve eritrosit kitlesinin artmasına bağlı olarak dolaşımdaki trombositlerin marjinalizasyonunun dolayısıyla damar duvarına adezyonlanma kolaylaşmasına bağlıdır (6,8,9).

R-HuEpo tedavisinin diğer yararlı etkileri sol ventrikül hipertrofinin gerilemesi, aneminin tedavisine bağlı olarak mental ve seksüel fonksiyonlarda iyileşme ve yaşam kalitesinde belirgin olarak düzelmeye şeklinde sıralanabilir. R-HuEpo tedavisinin bu etkilerinin yanında potansiyel yan etkileri de bulunmaktadır. Bunların başında hipertansiyon gelmektedir. Yapılan çalışmalarda R-HuEpo alanlarda hipertansiyon prevalansı % 30-47 olarak saptanmıştır (7,10). Özellikle hematokritin artmasına bağlı olarak tam kan viskozitesinin arttığı gösterilmiş olup arteriyel hipertansiyon için bir risk faktörü olduğu ileri sürülmüştür (2,3,10,11).

Çalışmamızda haftalık 120-180 U/kg dozlarında uygulanan r-HuEpo tedavisiyle hedef hemoglobin düzeylerine erişildiği ortalama sekizinci haftadan itibaren rölatif TKV de anlamlı bir artma gözlenmiştir ve bu artış hematokrit ile paralel bir trase izlemiştir. Tam kan viskozitesindeki artışın hipertansiyondaki rolü periferik vasküler direncin artmasına katkıda bulunması ile açıklanmaktadır (2,10). Poiseuille yasasına göre vasküler direnci belirleyen 2 faktör kan viskozitesi ve

damar yarı çapıdır. Vasküler direnç, TKV ile doğru, damar yarı çapının dördüncü kuvveti ile ters orantılı olarak değişmektedir. Tam kan viskozitesinin ana belirleyicisi ise hematokrittir (10).

R-HuEpo tedavisi alanlarda tam kan viskozitesinin arttığı kesin olarak kabul edilmiştir (2,3,11,13). Ancak artmış TKV ile hipertansiyon arasındaki ilişki hala tartışmalıdır. Kan viskozitesi ve buna bağlı olarak periferik direncin artması gibi reolojik değişikliklerin kardiyovasküler durum üzerine bir etkisinin olmadığı şeklinde bildiriler mevcuttur (14). Canaud ve arkadaşlarına göre eritropoietin tedavisindeki hastalarda görülen hipertansiyon multifaktöriyeldir ve bu faktörler arasında özellikle eritropoietin — renin substratı ilişkisinin rolü hesaba katılmalıdır (2). Çalışmamızda da hastaların tedavi öncesi kan basınçları değerleri ile r-HuEpo tedavisinin sonundaki değerler arasında artış gözlenmesine rağmen fark istatistiksel olarak anlamlı bulunmamıştır.

Bu sonuç mevcut hipertansiyonun şiddetlenmesinde veya yeni hipertansiyon gelişmesinde tam kan viskozitesinin tek başına rol oynamadığını düşündürmekle birlikte daha uzun dönemli takiplerde TKV ile istatistiksel olarak anlamlı bir kan basıncı artışı ilişkisinin gözlenip gözlenmeyeceği tartışmaya açıktır.

KAYNAKLAR

1. McDougall IC, Davies ME, Hutton RD, et al. Rheological studies during treatment of renal anemia with recombinant human erythropoietin. *Br Med J* 1991;77:550-558.
2. Canaud B, Donadieu P, Polito C, et al. Erythropoietin-associated hypertension: what role for blood viscosity changes? *Nephron* 1989; 51:430-431.
3. Bönler T, Leo A, Linderkamp O, et al. Haemorheological changes in uremic children in response to erythropoietin treatment. *Nephrol Dial Transplant* 1993;8: 140-145
4. Fahey JL, Barth WF, Solomon A. Serum hyperviscosity syndrome. *JAMA* 1965; 192, 6: 120-3.
5. Reinke W, Gaethens P, Johnson PC. Blood viscosity in small tubes: effect of shear rate, aggregation and sedimentation. *Am J Physiol* 1987; 253(3 Pt 2):540-7.
6. Escbach JW, Adamson JW. Hematologic consequences of renal failure. In: Brenner and Rector's (eds). *The Kidney* 4th ed. Saunders Company. 1991; 2019-2035.
7. Escbach JW, Egrie JC, Downing MR, et al. Correction of anemia of end stage renal disease with recombinant human erythropoietin. *N Engl J Med* 1987; 316; 2: 73-8.
8. Dreyling KW, Steinhaver HB, Geiger H, et al. Platelet function under recombinant human erythropoietin

- therapy in haemodialysis patients. *Nephrol Dial Transplant* 1989; 4: 472.
9. Geet C, Huglustaine D, Verresan L, et al. Haemostatic effects of recombinant human erythropoietin in chronic haemodialysis patients. *Thrombosis and Haemostasis* 1989; 61(1): 117-121.
 10. Raine AEG. Hypertension, blood viscosity, and cardiovascular morbidity in renal failure: implications of erythropoietin therapy. *Lancet* i :1988; 97-100.
 11. Brown DC, Kieran M, Thomas LL, et al. Treatment of azotemic, nonoliguric, anemic patients with human recombinant erythropoietin raises whole-blood viscosity proportional to hematocrit. *Nephron* 1991; 59: 394-98.
 12. Gansevoort RT, Vaziri ND, De Jang PE. Treatment of anemia of nephrotic syndrome with recombinant erythropoietin. *Am J Kidney Dis* 1996; 28: 2, 274-7.
 13. Shand BI, Buttimore AL, Lynn KL, et al. Effect of hemodialysis and recombinant human erythropoietin on determinants of blood viscosity. *Ren Fail* 1994; 16(3): 407-13.
 14. Haedersdal C, Mehlsen J, Stenver D, et al. Erythropoietin treatment does not compromise cardiovascular function in chronic renal failure. *Angiology* 1994; 45(3): 231-4.