

POSTTRANSPLANT ERİTROSİTOZDA ENALAPRİLİN ETKİNLİĞİ

ENALAPRIL TREATMENT IN POSTTRANSPLANT ERYTHROCYTOSIS

Dr. Ercan OK, Dr. Ahmet ÇÖKER, Dr. Seyhun KÜRŞAT, Dr. Hüseyin TÖZ
Dr. Yaman TOKAT, Dr. Fehmi AKÇİÇEK, Dr. ALİ BAŞÇI

Ege Üniversitesi Tıp Fakültesi Nefroloji Bilim Dalı ve Organ Nakli Merkezi, İZMİR

ÖZET

Bir ay ara ile iki kez ölçüldüğünde hematokritin (Htc) %51-52, Hb'in ise 17gr/dl'nin üzerinde olması şeklinde tanımlanan posttransplant eritrositoz (PTE), renal transplantasyondan sonra sık görülen bir komplikasyondur. Baş ağrısı, halsizlik, nefes darlığı, pletora yanısıra tromboembolizm gibi ciddi komplikasyonlara da yol açabilir. Genelde flebotomilerle Htc %52'nin altında tutulmaya çalışılır. Renal transplant alıcılarında anjiotensin dönüştürücü enzim inhibitörlerinin (ADEİ) anemiye neden olduğunun gösterilmesinden sonra, Gaston ve arkadaşları ADEİ'lerini PTE tedavisinde başarılı bir şekilde kullanmışlardır.

Transplantasyon merkezimizde 20 PTE olgusunda 10 mg/günlük dozda enalapril kullanılmasıyla sonradan elde edilen sonuçlar aşağıda gösterilmiştir:

İki hastamızda 0.34 ve 0.28'e düşen hematokrit değerleri, tedavi kesildikten 3 ay sonra, sırası ile 0.46 ve 0.42'ye yükselmiştir. Tedavi döneminde lökopeni-trombopeni, greft fonksiyonunda bozulma ortaya çıkmamıştır.

Sonuçlar, flebotomiye bir alternatif olarak ADEİ'lerin PTE tedavisinde etkin ve emniyetli olduğunu göstermiştir. Ancak ADEİ'nün eritrositoza hangi yolla etkili olduğu bilinmemektedir.

Anahtar Kelimeler: Böbrek transplantasyonu, eritrositoz, enalapril.

GİRİŞ

Eritrositoz, renal transplantasyonlardan sonra sık karşılaşılan komplikasyonlardan biridir. İlk kez Nies ve arkadaşlarınca tanımlanmış (1) olan eritrositozun sıklığı % 6-25 arasında değişmektedir (2,3). Genellikle kabul edilen tanımlama bir ay ara ile yapılmış en az iki örneklemede hematokritin % 51-52'nin, hemoglobinin 17gr/dl'mn üzerinde bulunması şeklindedir (3,4,5,6).

Baş ağrısı, halsizlik, boğulma hissi, pletora gibi yakınma ve bulgulara yol açabilen eritrositozun tromboembolik komplikasyonları arttırdığı bildirilmektedir (3,4). Temel yaklaşım flebotomilerle hematokriti %52'nin altında tutmaktır. Son yıllarda flebotomiye

SUMMARY

Defined as an increased hematocrit (Htc) of more than 51-52% and hemoglobin (Hb) over 17g/dl measured twice monthly erythrocytosis is a common complication after transplantation. Besides headache, fatigue, breathlessness and plethora, patients may also face more serious complications such as thromboembolism. The usual treatment consists of frequent phlebotomies to decrease the (Htc) to below 52%. After it was shown that angiotensin converting enzyme inhibitors (ACEI) might cause anemia in renal transplant recipients, Gaston et al. Successfully used ACEI in the treatment of PTE.

Results of a trial run by our transplantation center including Enalapril 10 mg/day in 20 PTE patients are shown below:

Htc levels dropped to 34% and 28% in two patients but rose to 46% and 42% respectively in the third month following cessation of treatment. During treatment neither leukopenia nor alteration in creatinine levels occurred.

Our results prove that ACEI, an alternative to phlebotomy, is effective and safe in the treatment of PTE. The exact mode of action of ACEI on erythrocytosis remains unclear.

Key Words: Renal transplantation, erythrocytosis, enalapril.

alternatif olabilecek bazı farmakolojik sağıtımlardan söz edilmektedir. Bunlar teofilin (7) ve anjiotensin dönüştürücü enzim inhibitörleri (ADEİ) (8) dir.

Bu çalışmada merkezimizde izlenmekte olan posttransplant eritrositoz olgularında kontrollü olarak enalaprilin etkinliğini değerlendirmek amaçlanmıştır.

GEREÇ VE YÖNTEM

Çalışma Ege Üniversitesi Organ Nakli Merkezi'nde izlenmekte olan renal transplant alıcılarında gerçekleştirildi. Ardışık üç kontrolde hematokriti 0.51'den yüksek olgular PTE olarak tanımlandı.

İzlenmekte olan fonksiyone greftli hastalarda PTE

prevalansı %14.6 idi. Serum kreatinin değeri 2mg/dl (176 mmol/L) 'nin üzerinde olanlar ile Doppler USG'de transplant renal arter stenozu kuşkusuz olanlar çalışmaya alınmadı. Ayırd edilen 29 PTE olgusunun tümü 1. transplantasyon idi ve hiçbirine nativ nefrektomi uygulanmamıştı. Diüretik kullanımı kesildikten bir hafta sonra, olgular rastgele olarak iki gruba ayrıldı. Birinci gruba (n:20) 10mg/gün dozunda enalapril başlanırken, diğeri (n:9) kontrol grubu olarak izlendi. Bu grupların özellikleri **Tablo I**'dedir.

PTE'lu sağaltım ve kontrol grupları PTE başlangıç ve devam süreleri ile PTE için olası risk faktörleri açısından benzerdi (**Tablo I**).

Tablo I: PTE sağaltım ve kontrol gruplarının özellikleri

	Sağaltım grubu (n:20)	Kontrol grubu (n:9)
Yaş (yıl)	35± 8 (20-56)	38± 6 (19-54)
Kadın/erkek	4/16	3/6
Diyaliz süresi (ay)	12±5 (6-38)	13±5 (3- 22)
Eritropoetin kullanımı	11	5
Sigara kullanımı	7	3
Verici tipi	2/18	1/8
İmmünoşüpresif tedavi (Pr-Azt/Pr-Azt-Cs)	5/15	2/5
Ort. Cs. dozu (mg./kg/gün)	3.7±0.5(2.4 - 5.3)	3.9± 0.4(2.3 - 4.7)
Ort. azatiopirin dozu (mg/kg/gün)	1.6± 0.2 (1.3 - 2.2)	1.5± 0.2 (1.1 - 1.9)
Kreatinin (mg/dl)	1.4 ±0.2 (1.1-2.3)	1.5 ±0.3 (1.0-2.6)
Hipertansiyon	17	6
PTE başlangıcı (ay)	6±1 (4 - 9)	7±1 (5- 9)
PTE devam süresi (ay)	10± 3 (3 - 23)	9± 3 (3 - 19)
Flebotomi yapılan hasta	7	2

3 aylık çalışma süresince, en az ayda bir kez olmak üzere arter kan basıncı ölçümü (15 dakika istirahat sonrası, oturur pozisyonda, 3 ölçümün ortalaması), serum kreatinin ve elektrolitleri ile tam kan analizi yapıldı, ilaç yan etkileri kaydedildi. Bu parametrelerdeki değişimler Fisher exact ve paired-t testleri ile istatistiksel olarak karşılaştırıldı.

BULGULAR

Enalapril grubunda ortalama hematokrit başlangıçta 0.55±0.02 iken, 1. ayda 0.51±0.03, 2. ayda 0.45±0.04, 3. ayda 0.40±0.05 oldu (**Tablo II**).

Tablo II: Sağaltım öncesi ve 3.ay hematokrit karşılaştırılması*

	Sağaltım öncesi	Hematokrit (%)			P
		Lay	2. ay	3. ay	
Enalapril n: 20	0.55 ±0.02	0.51± 0.03	0.45± 0.04	0.40± 0.05	<0.0001*
Kontrol n: 9	0.54 ±0.01	0.55± 0.02	0.55± 0.02	0.55± 0.02	ns

Üçüncü ay sonunda enalapril alan hiç bir hastada PTE yoktu Kontrol grubundaki iki olguya 1. ay sonunda flebotomi uygulandı. Enalapril alan iki olguda Htc %34 ve %28'e düştü. İlaç kesilince üçüncü ayda tekrar %46 ve %42'ye yükseldi.

Tedavi hastalarca iyi tolere edildi. Enalapril kullanımı sırasında hiçbir hastada lökopeni-trombopeni, ciddi hiperpotasemi (>6meq/L) görülmedi. Bir hastada serum kreatinini 1.4 mg/dl (124nmol/L)'den 1.9 mg/dl (168mmol/L)'ye yükseldi, bu hastanın çekilen anjiyografisinde renal arter stenozu saptanmadı ve ilaç kullanımı sürdürülmesine karşın kreatinin bu noktada stabil kaldı; diğer hastalarda kreatininde anlamlı artış (> %25) olmadı. Ortalama arteriyel kan basıncı sağaltım öncesi 107/16 mmHg, sonrası 98±9mm Hg idi. Antihipertansif ilaç (beta bloker ve/veya kalsiyum kanal blokleri) kullanılan 14 hastanın 9'unda bu ilaçlar kesildi, enalapril ile kan basıncı regüle seyretti.

Kontrol grubu olgularının ortalama hematokriti başlangıçta 0.54 iken, üç aylık izlem süresince anlamlı değişiklik saptanmadı (**Tablo II**). PTE devam süresi 12 ay olan bir olgunun tedaviden sonraki ikinci ayda hematokriti 0.49 idi. Çalışma başlamadan 6 ay önce 0.59 iken flebotomi de uygulanmış olan bu olgunun süreç içinde spontan rezolüsyona uğradığı düşünüldü. İki olguda çalışma süresi içinde birer kez flebotomi yapıldı.

TARTIŞMA

Sıklığı %6-25 arasında değişen PTE'un tam etiyojisi bilinmemektedir.

Literatürdeki olguların çoğu iyi greft fonksiyonuna sahip olgular olup (3,5,6), ayrıca insidensi arttıran çeşitli durumlardan söz edilmektedir. Merkezimizde PTE sıklığı %14.6'dır; canlı akraba vericili, iyi fonksiyone greftli, hipertansif olgularda insidens daha yüksektir.

Yakın zamanda Vlahakos renal transplant alıcılarında ADEİ ile anemi bildirilmiş (9), Gaston ise enalapril ile PTE'da düzelmeye yayınlamıştır (8,10).

PTE olgularında nativ böbreklerin selektif kateterizasyonunda eritropoetin (epo) sekresyonunda artış gösterilmesi (2,4,12), bilateral nefrektomiden sonra PTE'un ortadan kalkması (2,4) patogenezi için nativ böbrekten iskemi nedenli epo sekresyonu önermesini getirmiştir. Bu bağlamda, ADEİ'nin nativ böbrekte anjiyotensin IF nin neden olduğu vazokonstriksiyonu ortadan kaldırarak medüller hipoksiyi önlediği ve epo sentezini azalttığı, böylece birtür farmakolojik nefrektomi yaptığı ileri sürülür nüştür

(13). Eritrositöz gerçek ya da görece (plazma hacmindeki azalmaya ikincil) olabilmektedir. Çalışmamızda eritrosit ve plazma volümü ölçülmemiş, ancak en önemli görece PTE nedeni olan diüretik kullanımı, hastalar çalışmaya alınmadan bir hafta önce kesilmiştir.

Enalapril, tüm PTE olgularında etkili olmuş, daha önce flebotomi uygulanan 7 hastanın hiçbirine flebotomi yapılmazken kontrol grubundaki iki hastaya flebotomi gerekmiştir. PTE'nin spontan çözülebilmesi nedeniyle kontrol grubu varlığının anlamlı olduğunu düşünüyoruz. Nitekim kontrol grubu olgularının birinde spontan düzelmeye izlenmiştir.

Literatürde yer alan çalışmalar (8,10,11) kontrol grubu içermemektedir.

Gaston (10) ve Sauron (11)'un olgularının %94 ve %82'sinde hematokritin normal sınırlarda stabilizasyonunu bildirmelerine karşın, bizim çalışmamızda ilacın tüm olgularda etkili olması ve iki hastada anemi ortaya çıkması yüksek doz kullanmamızla ilişkili olabilir. Nitekim üçüncü aydan sonra PTE'un düzeliş, hematokritteki düşüşün sürdüğü 8 olguda doz 2.5 ve 5 mg'a inilince stabilizasyon sağlanmıştır.

ADEİ verilmeden Doppler USG ile transplant renal arter stenozu açısından taranan ve kreatinini 2.0 mg/dl (176 mmol/L) nin altında olan olguların hiçbirinde greft fonksiyonunda bozulma, ciddi hiperpotasemi görülmemiştir.

Sonuç olarak, bulgularımız: Enalaprilin PTE sağaltımında etkin ve güvenilir olduğunu, 10 mg/gün dozda kullanıldığında tüm hastalarda PTE'ü düzelttiğini, ancak iki olgumuzda görüldüğü gibi anemiye neden olabildiğini, doz azaltımının gerek bu iki olguda, gerekse anemik sınırlara ulaşmamışsa da hematokritteki progresif düşüşler nedeniyle uzun süreli uygulamada bu sonuçla karşılaşması kaçınılmaz olan 8 olguda stabilizasyonu sağladığını, dolayısıyla enalapril'in etkisinin doza bağımlı ve geri dönebilir olduğunu düşündürmüştür.

KAYNAKLAR

- 1- Nies BA, Cohn R, Schrier SL. Erythremia after renal transplantation. N Engl J Med 1965;273:785-788.
- 2- Dagher FJ, Ramos E, Erslev AJ et al. Are the native kidneys responsible for erythrocytosis in renal allograft recipients? Trans-

plantation 1979;28:496-498.

- 3- Wickre CG, Norman DJ, Bennison A et al. Postrenal transplant erythrocytosis: A review of 53 patients. Kidney Int. 1983;23:731-737.
- 4- Garvin PJ, Reese JC, Lindsey L et al. Bilateral nephrectomy for posttransplant erythrocytosis-indications and results. Clin Transplantation 1991;5:313-317.
- 5- Glicklich D, Tellis VA, Matas AJ et al. No association between posttransplant erythrocytosis, thrombotic events and cyclosporin therapy. Transplant Proc 1989;21:2141-2142.
- 6- Quinibi WY, Barri Y, Devol E et al. Factors predictive of posttransplant erythrocytosis. Kidney Int 1991;40:1153-1159.
- 7- Bakris GL, Sater ER, Hussey JL et al. Effects of theophylline on erythropoietin production in normal subjects and in patients with erythrocytosis after renal transplantation. N Engl J Med 1990;323:86-90.
- 8- Gaston RS, Julian BA, Diethelm AG et al. Effects of enalapril on erythrocytosis after renal transplantation. Ann Int Med 1991;115:954-955.
- 9- Vlahakos DV, Canzanello VJ, Madaio MP et al. Enalapril-associated anemia in renal transplant recipients treated for hypertension. Am J Kidney Dis 1991;17:199-205.
- 10- Gaston RS, Julian BA, Barker CV et al. Enalapril: Safe and effective therapy for posttransplant erythrocytosis. Transplant Proc 1993;25:1029-1031.
- 11- Sauron C, Berthoux P, et al: New insights and treatment in posttransplant polycythemia of renal recipients. Transplant Proc.1993;25-1:1032-1033.
- 12- Aeberhard JM, Schneider PA, Vallotton MB et al: Multiple site estimates of erythropoietin and renin in polycythemic kidney transplant recipients. Transplantation 1990;50:613-616.
- 13- Jakson B, Franze L, Sumithran E et al: Pharmacologic nephrectomy with chronic angiotensin converting enzyme inhibitor treatment in renovascular hypertension in the rat. J.Lab. Clin. Med. 1980;115:21-27.
- 14- Webb DB, Price KA, Hutton RD et al: Polycythemia following renal transplantation: An association with azathioprin dosage Am. J. Nephrol.1987;7:221-225.
- 15- Wilkstrom B, Goch J, Danielson BG et al: Serum erythropoietin in renal transplant patients. Transplant. Proc. 1989;21:2043-2045.
- 16- Theverod F, Radtke HW, Grutzmacher P et al: Deficient feedback regulation of erythropoiesis in kidney transplant patients with polycythemia. Kidney Int. 1983;24:227-232.