

Kronik Böbrek Hastalığı Anemisi

Anemia in Chronic Kidney Disease

Müjdat Yenicesu, Tayfun Eyiletten, İlker Yılmaz
GATA, Nefroloji BD, Ankara

ÖZET

Kronik böbrek hastalığının önemli bir komplikasyonu olan anemi, yalnızca hastanın yaşam kalitesini değil, aynı zamanda mortalite ve morbiditeyi de etkiler. Aneminin oluşumunda en önemli faktör eritropoetin eksikliğidir. 1990'lı yıllarda uygulamaya giren eritropoetin bu hasta popülasyonunda daha önce sık başvurulan kan transfüzyonu gereksinimini azaltmıştır. Yüksek maliyetli eritropoetin tedavisine başlamadan önce hastanın mutlaka demir durumunun değerlendirilmesi gerekir. Demir depoları yeterli olduğunda, enfeksiyon ve inflamasyon gibi problemler olmadığında, eritropoetin tedavisine uygun cevabın alınacağı kabul edilmektedir. Eritropoetin tedavisinin, diyaliz hastalarında primer ölüm nedeni olan kardiyovasküler olaylardan sol ventrikül hipertrofisi ve dilatasyonu üzerinde olumlu etkisi olduğu gösterilmiştir. Son zamanlarda eritropoetin direncine neden olan nötralize edici antierythropoetin antikörlerin varlığından bahsedilmektedir.

Anahtar sözcükler: kronik böbrek hastalığı, anemi, eritropoetin

ABSTRACT

Anemia that is a main complication of chronic kidney disease affects not only the patient's quality of life, but also morbidity and mortality. The primary cause of anemia in kidney patients is erythropoietin deficiency. Erythropoietin which is used at the last decade of 20th century firstly reduces blood transfusions in this patient population. It is necessary to evaluate the patient's iron state before starting erythropoietin treatment. It has been suggested that erythropoietin is efficient in case of sufficient iron storage without infection and inflammation. Multiple studies have shown that erythropoietin treatment has positive effect on left ventricular hypertrophy and dilatation, which is the main cause of death in dialysis patients. Currently, neutralizing antierythropoietin antibodies causing resistance to erythropoietin have been discovered.

Keywords: chronic kidney disease, anemia, erythropoietin

2005;14 (2) 51-56

Giriş

Kronik böbrek hastalığının böbrek nakli ile düzeltilebilen ancak diyaliz yöntemleri ile düzeltilemeyen önemli bir bulgusu anemidir. Ancak aneminin tanımı konusunda gerek bilimsel literatürde gerekse klinik uygulamada bir belirsizlik mevcuttur. Genel popülasyonda hemoglobinin (Hb) normal dağılımı, yaş, cinsiyet ve yaşanan yerin denizden olan yüksekliğine göre değişiklik gösterir. Bu nedenle, hemoglobin değerlerinin 1500 metre irtifanın altında yaşayanlarda, kadınlarda 11.5 g/dL'nin, 70 yaş altı erkeklerde 13.5 g/dL'nin ve 70 yaş üstü erkeklerde 12.0 g/dL'nin altında olması anemi olarak kabul edilir (1). Normal eritropoez dolaşımında

mevcut eritropoetin (EPO) tarafından regüle edilir. EPO kemik iliğindeki eritrositer serinin öncüsü (progenitör) hücreleri üzerindeki spesifik reseptörlerine bağlandığında bu hücrelerin proliferasyon, diferansiyasyon ve matür eritrosit haline gelmesini hızlandırır. Dolaşımdaki EPO'nun yaklaşık %90'ının böbrekler tarafından üretilmesi nedeniyle böbrekler eritropoez olayında çok önemli bir rol oynamaktadır. Araştırmalar böbrekte EPO'nun, peritübüler alandaki fibroblast benzeri interstisyel hücrelerce üretildiğini düşündürmektedir (2). Böbreklerden EPO salınımını uyarıcı başlıca faktörün hipoksi olduğu belirtilmesine karşın bunun ayrıntıları henüz net olarak ortaya konulamamıştır.

Kronik Böbrek Hastalığı Anemisinin Nedenleri

Kronik böbrek hastalığı (KBH) anemisinin ortaya çıkması ile ilgili olarak; EPO eksikliği, eritrosit ömrünün kısalması, üremik hematopoetik inhibitörlerin varlığı, hemoliz, kanama veya kan kaybı ve demir eksikliği gibi çeşitli faktörler sorumlu tutulmakla birlikte, günü-

Bu çalışma, 15-18 Nisan 2004'te Kuşadası'nda yapılan TND Kış Okulu uygulamasının Öğretmeni ile Tartışın bölümünde anlatılan Renal Anemi dersinin derleme haline getirilmiş şeklidir.

Yazışma adresi: Doç. Dz. Tbp. Kd. Alb. Müjdat Yenicesu
GATA, Nefroloji Bilim Dalı,
06018 Etlik, Keçiören, Ankara
Tel: 0 (312) 304 40 74, 0 (312) 304 40 77

müzde EPO tedavisinin başarılı sonuçlarının ışığı altında, en önemli faktörün EPO eksikliği olduğu söylenebilir (2).

EPO geni 7. kromozom üzerinde bulunup, 193 aminoasitli bir glikopeptidi kodlar. Dolaşıma verilen EPO ise 165 aminoasitli, 4 adet karbonhidrat yan zinciri içeren 30 400 Da ağırlığında bir glikoproteindir (3).

Normal serum EPO düzeyi 6-30 mU/mL olup, KBH'de serum EPO düzeyi normal sınırlar içinde bulunur. KBH olmaksızın anemisi gelişen olgularda, aneminin derecesiyle ilişkili olarak EPO düzeyi artar. Bu tip olgularda serum EPO değeri 100-200 mU/mL ve üzeri düzeylere erişir. KBH anemisi varlığında ise böyle bir EPO artışı görülmez. Bu durum KBH anemisinde doku hipoksisine karşı EPO cevabının bozulmasıyla açıklanmaktadır (4).

Üremik toksinlerin eritrositlerin çoğalmasını ve farklılaşmasını inhibe etmesiyle ilgili olarak daha önceleri hakim olan "evet, eder" düşüncesi günümüzde yapılan deneysel çalışmalarla desteklenmemiştir.

Kısalmış eritrosit ömrünün, KBH anemisine katkısı olduğu kabul edilmektedir. Normal sağlıklı bir erişkinin dolaşımına geçen eritrositlerin ömrü 120 gün iken KBH olgularında bu süre 60-90 gün arasında değişmektedir. Bunun nedeni olarak üremik ortamdaki eritrositlerin kompleman aracılı lizisi ve oksidan strese karşı dirençlerinin azalmış olması gösterilmektedir. KBH olgularında kısalan bu eritrosit ömrü hemodiyaliz ile düzeltilememektedir (4). EPO tedavisinin neositolizisi önleyerek eritrosit ömrünü uzattığı bildirilmektedir (neositolizis, dolaşımdaki en genç eritrositlerin hemolizini tanımlayan fizyolojik bir olaydır).

Günümüzde kronik böbrek hastalarının hemen hepsinin demir depoları yeterli olduğunda, infeksiyon veya inflamasyon gibi problemlerin yokluğunda EPO tedavisine uygun eritropoetik yanıtı vereceği ileri sürülmektedir.

Kronik Böbrek Hastalığı Anemisinin Klinik ve Laboratuvar Özellikleri

KBH anemisi morfolojik olarak normokrom ve normositer bir anemidir. Hem düzeltilmiş retikülosit sayısı hem serum eritropoetin düzeyleri böbrek yetmezliği olmadan benzer düzeyde anemisi bulunanlarla karşılaştırıldığında daha düşük düzeylerde bulunur. Demir parametreleri ve kemik iliği normaldir (2).

Anemisi bulunan KBH olgularında aneminin EPO eksikliği dışındaki diğer nedenlerini ortaya koymak için laboratuvar incelemesi yapılır. Bu amaçla öncelikle erit-

Tablo I. EPO tedavisi ile düzelme gösteren belirti ve bulgular

- Yaşam kalitesi (X)
- Kardiyak debide azalma (X)
- Sol ventrikül hipertrofisi ve dilatasyonda azalma (X)
- Maksimal egzersiz kapasitesi (X)
- Kognitif fonksiyon (X)
- Uyku paternleri (X)
- Beslenme (X)
- Eğer varsa angina
- Seksüel fonksiyon
- Âdetlerin yeniden başlaması
- İmmün yanıt
- Trombosit fonksiyonlarında iyileşme

(X): Hb değerinin normalizasyonu ile daha anlamlı iyileşme gösteren belirti, bulgu ve fizyolojik parametreler.

rosit indeksleri (ortalama eritrosit hacmi, ortalama Hb konsantrasyonu), mutlak retikülosit sayısı, eritropoez için fonksiyone demir parametreleri (hipokromik eritrosit oranı, serum transferrin saturasyonu, retikülosit Hb içeriği), demir depoları için ferritin ve inflamasyon belirteci olarak C-reaktif protein (CRP) düzeyleri tespit edilmelidir. Daha kapsamlı bir taramada B12 vitamin ve folik asit kan düzeyleri, parathormon (PTH), hemoliz için testler (haptogloblin, indirekt bilirubin düzeyi, Combs testi gibi), serum albümin düzeyi, Hb elektroforezi, serum/idrar protein elektroforezi ve gaitada gizli kan testi (gerektiğinde) istenir (1). Gereken olgularda kemik iliği incelemesi yararlı sonuç verebilir. KBH anemisinin rutin değerlendirilmesinde serum EPO düzey tayini ve kemik iliği incelemesinin yeri yoktur. Diyaliz hastalarında özellikle makrositik anemi varlığında suda eriyebilen, dolayısıyla diyaliz esnasında kaybedilebilen folik asit eksikliği, anemi nedeni olarak aranmalıdır (5).

Böbrek yetmezliğinin derecesi arttıkça yeterli EPO üretilmemesine bağlı olarak anemi gelişimi ve derecesi artar. KBH anemisinin EPO ile düzeltilmesi döneminden önce hasta yakınmalarının çoğunun üremiyle ilişkili olduğu belirtilirdi. EPO tedavisi ile eritrosit kitlesinin artırılması renal fonksiyonda değişikliğe neden olmaksızın pek çok fizyolojik ve semptomatik iyileşmeyi beraberinde getirdi. Başlangıçta EPO tedavisiyle sağlanan 10-12 g/dL düzeyindeki Hb değeri ile gözlenen bu iyileşmelerin Hb değerinin normalizasyonu (12-14 g/dL) ile daha da anlamlı düzeyde geliştiği gözlemlendi. Tablo

İde EPO tedavisi ile düzelmeye gösteren belirti, bulgu ve fizyolojik parametreler gösterilmiştir. Bu parametrelerden Hb değerinin normalizasyonu sonucu daha anlamlı şekilde iyileşme gösterenler ise (X) ile işaretlenmiştir.

EPO ile anemi tedavisinin KBH olgularında hemen erken dönemde yaşam kalitesini artırması yanında anemiye bağlı gelişen periferik vazodilatasyonu azaltarak kardiyak debide yol açtığı düşmeyle sol ventrikül dilatasyon ve hipertrofisini azalttığı gösterilmiştir. EPO tedavisinin bu yolla hastaların uzun dönemli sağkalım oranlarına da olumlu katkıda bulunduğu bilinmektedir. Sol ventrikül hipertrofisinin, hipertansiyondan bağımsız olarak hemodiyaliz hastalarında hayatta kalım süresini olumsuz olarak etkilediği ortaya konmuştur (6). Sol ventrikül hipertrofisinin, hemodiyaliz hastalarının yaklaşık %70'inde bulunduğu ve bu hasta grubunun yaklaşık %45'inde ölüm nedeni ile ilişkili olduğu bildirilmektedir (7).

KBH olgularında anemi tedavisinin, daha doğru bir yaklaşımla önlenmesinin bu tip hastaların tedavisinde (hem yaşam kalitesini hem yaşam süresini artırmaya yönelik) en önemli boyutlardan biri olduğu akıldan çıkarılmamalıdır. Diyalizin ilk yılında aneminin erken tedavisinin mortaliteyi azalttığı konusunda prospektif epidemiyolojik kanıtlar mevcuttur (8).

Böbrek yetmezliğinin gelişmesiyle anemi ortaya çıkar; ancak hangi böbrek yetmezliği düzeyinde anemi geliştiği konusunda kesin bir değer vermek mümkün gözükmemektedir. Genel olarak GFR <30 mL/dak olan olgularda Hb konsantrasyonu 11 g/dL'nin altına düşmektedir. Daha çok diyabetikler olmak üzere, GFR değeri 45 mL/dak'ın üzerinde bulunan olgularda da anemi ortaya çıkabilmektedir (1). Yeni bir çalışmada serum kreatinin değeri 2.1-3 mg/dL arasında bulunan olguların %50'sinde hematokrit (Htc) değeri <%36 bulunurken, serum kreatinin değeri <2 mg/dL bulunan olguların %22'sinde Htc değeri <%33 olarak belirlenmiştir (9).

Klinik uygulamada, hangi Hb veya Htc düzeylerinden sonra anemi etiyolojisinin araştırılması gerektiği önemlidir. Anemi değerlendirmesi için hastaların mutlaka semptomatik hale gelmelerini beklemek uygun bir yaklaşım olarak gözükmemektedir. Aneminin kardiyovasküler sistem üzerindeki kardiyak debi artması, sol ventrikül dilatasyonu ve hipertrofisi gibi istenmeyen etkileri, henüz anemiye ait belirtiler ortaya çıkmadan gelişir. Günümüzde normal kişiler için referans olarak alınan ortalama değerlerin %80'inden daha fazla bir azalmanın bulunduğu olgularda anemi etiyolojisinin araştırılması önerilmektedir. Bu önerinin değersel karşılığı erişkin erkekler ve postmenopozal dönemdeki kadın-

larda Htc <%37, Hb <12 g/dL, premenopozal kadınlar ve prepubertal dönemdeki olgularda Htc <%33, Hb <11 g/dL olarak belirtilmektedir (2).

Renal Anemi Tedavisi

Demir durumu

KBH anemisi tanısıyla EPO tedavisine başlamadan önce demir depoları değerlendirilmelidir. KBH anemisi ön tanısıyla değerlendirilen olguların %25-33'ünde demir eksikliği varlığı gösterilmiştir (10). KBH anemisi bulunan olgularda demir eksikliği tanısı için serum demir düzeyinin düşük olması, transferrin saturasyonunun (TSD) <%16-20 olması ve serum ferritin düzeyinin 50-100 ng/mL'nin altında bulunması gerekir. Ortalama eritrosit hacmi (MCV) düşük ve hipokrom eritrositlerin yüzde değeri artmış (>%10) olabilir (4).

Demir eksikliği tespit edilen KBH olgularına demir tedavisi başlanmalıdır. Eğer hasta henüz hemodiyaliz tedavisine başlamamışsa, demir tedavisi oral yoldan ve günlük 100 mg elemental demir sağlayacak şekilde planlanmalıdır. Eğer hemodiyalize başlanacak ve EPO tedavisi uygulanacak ise günlük gereksinim elemental demir olarak 200 mg'a kadar artabilir.

Demir ilaçları

Oral demir tuzları demir sülfat, demir glukonat ve demir fumarat öğünlerden 1 saat önce veya 2 saat sonra verilirse (fosfat bağlayıcılarla birlikte verilmemek kaydıyla) iyi emilim gösterir. Özellikle EPO tedavisi alan olgularda oral demir tuzları günümüzde pek tercih edilmemektedir. EPO tedavisi alanlarda günlük elemental demir ihtiyacı 200 mg'a kadar yükselir. Hem bu ihtiyacı karşılamak, hem serum ferritin düzeyini 100 ng/mL (tercihan 200 ng/mL), hem de transferrin saturasyonunu %20'nin üzerinde tutmak oral demir tedavisiyle çoğu zaman mümkün olmamaktadır. Dolayısıyla, intravenöz olarak uygulanan demir ilaçlarının kullanımı daha uygun bulunmaktadır.

Başlıca intravenöz (IV) demir ilaçları demir dekstran, sodyum ferrik glukonat ve sodyum ferrik sakkarat (sukroz) olup, bunlardan demir dekstran ve sodyum ferrik sakkarat (sukroz) memleketimizde bulunmaktadır. Demir dekstran nadir de olsa anafilaksiye neden olabildiğinden, diğer iki seçenek daha güvenli olarak değerlendirilmektedir (11). Buna karşılık, sadece demir dekstranın tek infüzyonda 300 mg'ın üzerindeki dozlarda uygulanabilmesi ve oksidatif stres üzerindeki etkisinin diğer demir preparatlarına göre daha az olması önemli bir avantaj gibi gözükmemektedir. Tek infüzyonda yüksek dozda IV demir uygulamasının hipotansiyon,

bulantı ve kaşıntı gibi anafilaktik olmayan yan etkileri açısından en güvenli olanı demir dekstrandır. Bu özellik nedeniyle, sürekli ayaktan periton diyalizi (SAPD) olgularının demir tedavisinde demir dekstran kullanımı daha uygun gibi görünmektedir.

Demir dekstran uygulaması öncesi test dozu gerekir (hastaların %0.7'sinde anafilaksi gelişir). Demir dekstran için test dozu 25 mg'dır, IV uygulanır, hasta 15-60 dakika süreyle izlenir. Takiben verilmesi gereken ilaç dozu uygulanır. Eğer anafilaksi gelişirse, IV adrenalin, antihistaminik ve/veya steroid gerekir. Hemodiyaliz hastalarına haftada bir 25, 50 veya 100 mg demir dekstran IV olarak 1-2 dakika içinde verilebilir. SAPD hastaları veya prediyaliz hastalarında daha yüksek dozları uygulamak daha pratiktir; 500-1000 mg demir dekstran %5 dekstroz solüsyonu içinde 1 saatte uygulanabilir. Demir glukonat veya demir sukroz tedavisi öncesi test dozu gerekmez. Demir glukonat IV olarak dakikada 12.5 mg dozunda verilmelidir ve bir defada uygulanan toplam doz 250 mg'ı aşmamalıdır. Demir sukroz ise benzer miktarda uygulanır, ancak tek dozda infüze edilen miktarı 2 saat içinde 300 mg'ı aşmamalıdır.

Epoetin

Günümüzde KBH anemisini düzeltmek için kullanılan en güçlü ilaç EPO'dur. EPO tedavisine, henüz renal replasman tedavisi başlanmamış anemik KBH olgularında başlanmalıdır. EPO tedavisi sol ventrikül hipertrofisi gelişimini önlemek için Htc/Hb değerleri %33/11 g/dL'nin altına inmeden (son olarak bu değerler premenopozal kadınlar için 11.5 g/dL, erkekler ve postmenopozal kadınlar için 13.5 g/dL şeklinde revize edilmiştir) uygulanmalıdır (7). EPO tedavisine başlanmasıyla ilgili bu değerler, çoğu zaman, Amerik Birleşik Devletleri (ABD) dahil, birçok ülkede tedavileri üstlenen kurumlarca dikkate alınmamaktadır. Örneğin, ABD'de Medicare ve çoğu özel sigorta şirketi EPO başlanması için FDA tarafından 1989 yılında ilk olarak açıklanan 10-11 g/dL'lik hedef Hb veya %30-33'lük hedef Htc değerini dikkate almakta, Hb <10 g/dL olduğunda başlanan EPO için tedavi ücretini karşılamayı kabul etmektedir. Ancak bu uygulama şeklinin hastalarda kardiyak ve diğer anemik komplikasyonların gelişmesini engellemediği ve komplikasyon geliştikten sonra EPO başlanmasının da bu komplikasyonları yeterince geriye döndüremediği belirtilmektedir. Günümüzde çoğu merkez NKF (National Kidney Foundation) tarafından belirlenen 11-12 g/dL/%33-36'lük hedef Hb/Htc değerlerini benimsemektedir. EPO için önerilen uygulama yolu cilt altıdır. Bu uygulama yoluyla IV uygulamaya göre EPO dozu ihti-

yacında haftalık %15-50'lik bir azalma sağlandığı bildirilmektedir (12). EPO tedavisi 25-500 U/kg doz aralığında anlamlı bir doz-cevap ilişkisi gösterir. Olgular arasında EPO yanıtı bakımından anlamlı farklılıklar vardır. Ortalama 80-120 U/kg dozuyla EPO tedavisine başlanması önerilmektedir (2). EPO yarı ömrü 4-9 saat gibi kısa süreli olduğundan, başlangıç tedavisinin haftada 3 kez uygulanması önerilmektedir. Daha sık aralarla uygulama maliyet-etki bakımından yararlı bulunmamıştır. Başlangıç tedavisiyle hedef Hb değerlerine ulaşılan olgular da bu değerleri korumak için gerekli idame tedavi uygulaması gerek doz gerek uygulama sıklığı bakımından hastadan hastaya farklılıklar göstermektedir. EPO uygulamasının hipertansiyon ve damar yolu koagülasyonu gibi başlıca yan etkileri doz ve uygulama sıklığı ile ilişkili bulunmamıştır.

Darbepoetin ALFA/NESP

Günümüzde klinik kullanıma yeni bir rekombinant eritropoetin olarak darbepoetin (novel erythropoiesis stimulating protein/NESP) sunulmuştur. EPO'nun siyalik asit içeren karbonhidrat kısmıyla, yarı ömrü ve *in vivo* biyoaktivitesi arasında bağlantı olduğu saptanmıştır. Buradan karbonhidrat kısmına yeni oligosakkaridler ekleyerek biyolojik aktivitesi artmış yeni EPO analogları elde edilebileceği hipotezi ortaya çıkmıştır. Bu yolla üretilen daha yüksek molekül ağırlıklı ve negatif yüklü darbepoetin alfanın, eritropoetik aktivitesi EPO ile identik, güvenlik profili de EPO'ya benzer bulunurken, etki gücünün 3.6 kat daha fazla olduğu belirlenmiştir (13). Cilt altı uygulanırsa yarı ömrü yaklaşık 49 saat olan bu yeni ilacın hedef Hb değerlerine erişmek için haftada bir kez 0.45-0.75 µg/kg dozunda uygulanmasının yeterli olacağı, hedef Hb düzeyine erişildikten sonra idame tedavisi için yeniden doz ayarlaması yapılması gerektiği belirtilmektedir (14).

Epoetin veya Darbepoetin Tedavisi Sırasında Demir

EPO veya NESP tedavisi başlandığında, daha fazla Hb üretmek için gerekli olan demir ihtiyacı artar. Demir depoları küçük olduğundan, sıklıkla demir ihtiyacı kemik iliğindeki eritrositer seri öncü hücrelerine transferrin aracılığıyla sunulan demir miktarıyla karşılanamaz. Sonuç olarak, genellikle fonksiyonel bir demir eksikliği ortaya çıkar ve bu durum en iyi IV demir tedavisiyle düzeltilir. Normal popülasyonda gerçek demir eksikliği serum ferritin değerinin <15 ng/mL ve transferrin satürasyonunun <%16 olması şeklinde tanımlanır. Buna karşılık diyaliz olgularında demir eksikliği tanısı

için serum ferritin <100 ng/mL, transferrin saturasyonu <%20 ve yüzde hipokrom eritrosit oranının %10'un üzerinde olması gerekir. Bir hemodiyaliz olgusunda EPO tedavisine rağmen seri ölçümlerde Hb/Htc değerleri düşme gösteriyorsa, fonksiyonel demir eksikliğinden şüphelenilmelidir. Fonksiyonel demir eksikliği bulunan olgularda serum ferritini >100 ng/mL, transferrin saturasyonu ise %25'in altında bulunur. Böyle olgularda EPO tedavisine karşı bir cevapsızlık söz konusudur. Bu cevapsızlık durumu bazı olgularda yanlış olarak inflamasyon varlığıyla açıklanmaya çalışılır. Fonksiyonel demir eksikliği bulunan hastalara toplam 500-1000 mg IV demir bölünmüş dozlar şeklinde uygulandığında Hb/Htc değerleri artar ve hastanın EPO ihtiyacı azalır. İnflamasyona bağlı EPO yanıtınlığına tanısalla yaklaşımında hastadan seri olarak bakılmış serum demir, demir bağlama kapasitesi, serum ferritin değerleri çok yardımcı olur. İnflamatuvar hastalıklarda, sıklıkla artmış bir serum ferritin değeri azalmış serum demir, demir bağlama kapasitesi ve transferrin saturasyonu ile birlikte; ancak seri izlemlere bakıldığında, başlangıç evresinde serum ferritin düzeyi son değerlere göre düşükken, transferrin saturasyon oranları son değerlere göre daha yüksektir. Fonksiyonel demir eksikliğinde ise erken evreden itibaren serum ferritin değeri ile transferrin saturasyonu arasında paralel bir düşme gözlenir. Klinik uygulamada, EPO yanıtınlığı nedeni olarak fonksiyonel demir eksikliği ile inflamasyon arasındaki en kolay ayırım IV demir tedavisine Hb yanıtı ile yapılmaktadır.

Bir hastanın günlük demir ihtiyacını bilmek önemlidir. Demir eksikliği yanında demir yüklenmesi/fazlalığı durumu da organizma için zararlıdır. Normal, âdet görmeyen bir erişkinde günlük demir kaybı yaklaşık 1 mg'dır. Bu kayıp genellikle besinlerin içindeki demirin absorpsiyonu ile karşılanır. Kronik böbrek hastalarında ise hem günlük demir kaybı artmış, hem de absorpsiyon için sunulan demir miktarı azalmıştır. Örneğin hemodiyaliz hastalarında, çeşitli nedenlerle kan kaybı (1 mL eritrosit 1 mg demir içerir) sonucu günlük demir kaybı 3-9 mg'ı (yılda 3-4 gramı) bulur. Buna karşı bu olgularda oral demir desteği yapılmış olsa bile absorpsiyon yoluyla vücuda kazandırılan demirle demir gereksinimini karşılamak pek mümkün olmamaktadır. Bu arada oral yoldan verilen fosfat bağlayıcıların ve gıdaların demir emilimini azalttığı da unutulmamalıdır. Bu nedenlerle, hemodiyaliz olgularının demir gereksinimini karşılamak bakımından düzenli aralıklarla IV demir uygulanması en uygun yaklaşım olarak benimsenmektedir (12).

EPO tedavisine başlamadan önce IV demir ihtiyacını belirleyen çeşitli değişkenler arasında hastanın mevcut demir durumu, hemodiyaliz ve damar yolu uygulamaları nedeniyle kan kaybı miktarı sayılabilir. Eğer demir eksikliği mevcutsa, bunu gidermek için yaklaşık 1 g (demir depoları yaklaşık 800-1200 mg kadardır) demir gerekir (15). Buna ilave olarak hedef Hb/Htc değerlerine erişebilmek (yeni eritrosit oluşumu) için de yaklaşık 500-1000 mg demir gerektiği belirtilmektedir. Diğer taraftan, bu olgularda kan kaybına bağlı demir kaybının da yılda 500-3000 mg arasında değiştiği bildirilmektedir. Bu özellikler dikkate alınarak ABD'de NKF (National Kidney Foundation) tarafından geliştirilen DOQI (Dialysis Outcomes Quality Improvement) kılavuzuna göre hastalara bir veya iki hafta ara ile demir infüzyonu yapılması, demir durumunun üç aylık aralıklarla izlenmesi, hedef transferrin saturasyon düzeyinin %25-35, serum ferritin düzeyinin 200-500 ng/mL arasında tutulması önerilmektedir (12). DOQI kılavuzuna göre hedef Hb/Htc değerleri 11-12 g/dL/%33-36 şeklinde sunulmaktadır. Serum ferritin düzeyinin üst sınıra yakın değerlerinde fonksiyonel demir eksikliğinin gelişemeyeceği düşünülmektedir. Bu arada bazı hastaların 100-800 ng/mL arasında serum ferritin değerleri ile demir gereksinimi bakımından sorun yaşamadıkları da bildirilmektedir.

Eğer hastalar tam kan sayımı cihazlarına eklenen özel bir aparatla ölçülebilen hipokrom eritrosit yüzdesi ile izleniyorlarsa, ideal bir IV demir tedavisi ile bu eritrositlerin oranının %2.5'in altında olması gerekmektedir.

EPO Rezistansı

Önemli bir çalışmayla, demir depoları yeterli ve yeterli miktarda EPO (150-300 U/kg, haftada 3 kez) uygulanan 300 hastada EPO direnci oranı %4 olarak bulunmuştur (16). Dolayısıyla, gerçek EPO direnci çok sık karşılaşılan bir durum değildir. En sık görülen EPO direnci nedenleri, yetersiz EPO dozu uygulanması, gerçek veya fonksiyonel demir eksikliği, infeksiyon ve/veya inflamasyondur. Daha nadir görülen nedenler ise folat eksikliği, B12 vitamin eksikliği, alüminyum toksisitesi, hiperparatiroidiye bağlı gelişen osteitis fibroza, ACE inhibitörleri ve AT reseptör blokerleri, hemoglobinopatiler, miyelofibrozis gibi primer kemik iliği hastalıkları ve EPO'ya karşı antikor oluşumudur.

EPO tedavisinin ilk yıllarında rezistans durumu oldukça sık olarak tanımlanmasına karşın, deneyimler rezistans olarak tanımlanan bu durumun genellikle ya yetersiz EPO dozundan, ya da gerçek veya fonksiyonel demir eksikliğinden kaynaklandığını göstermiştir. Gü-

nümüzde demir depoları yeterli olarak korunduğundan, EPO direnci sıklıkla infeksiyon veya inflamasyondan kaynaklanmaktadır. İnfeksiyon/inflamasyon nedenli EPO direnci EPO dozu artırılarak kırılamamaktadır. Bu direncin düzelmesi için infeksiyon veya inflamasyonun iyileşmesi gerekmektedir. KBH olgularında eritrositer dizinin inflamatuvar-sitokin inhibisyonunun yüksek doz EPO ile aşılamadığı ifade edilmesine karşın, kronik bir inflamatuvar hastalık formu olan romatoid artrit olgularında EPO dozunun artırılmasına yanıt alınabileceği belirtilmektedir (17).

Son günlerde işlenen bir EPO direnç nedeni nötraliye edici antieritropoetin antikörlerinin gelişimidir. Ocak 1998-Nisan 2004 arasını kapsayan Avrupa merkezli bir bildiriye, 191 EPO alan (180'i EPO alfa, 11'i EPO beta) olguda antikör aracılı saf alyuvar aplazisi geliştiği belirtilmektedir (18). EPO'nun kesilmesiyle bazı olgularda iyileşme gözlenirken, bazı olgular kan transfüzyonuna bağımlı hale gelmişlerdir.

Hastanede EPO Kullanımı

KBH olgularının başlıca hastaneye yatırılma nedenleri infeksiyon veya cerrahi operasyon gereksinimidir. Gerek infeksiyon gerek cerrahi uygulamalar inflamatuvar etkileri aracılığıyla EPO yanıtını azaltırlar. Bu durumda infeksiyon/inflamasyon iyileşene kadar EPO'nun kesilmesi veya sitokin inhibisyonunu yenme ümidiyle EPO dozunun artırılması konularında yeterli bilgi birikimi yoktur. Farklı merkezlerde farklı yaklaşımlar vardır.

Eritrosit Transfüzyonu

EPO tedavisi sonucu EPO öncesi döneme göre kan transfüzyonu sıklığı önemli derecede azalmıştır. Bu da EPO tedavisinin önemli başarı göstergelerinden biridir. Eritrosit transfüzyonu KBH olgularında genel transfüzyon çerçevesinde yapılmalı, endikasyonu konusunda çok titiz davranılmalı, özellikle transplantasyon şansı bulunan olgularda mümkün olduğunca kan transfüzyonlarından kaçınılmalı, mutlaka gerekiyorsa yıkanmış ve ışınlanmış eritrosit süspansiyonları tercih edilmelidir.

Diğer Eritropoez Uyarıcıları

Demir ve EPO yanında hematopoez için yeterli miktarda B12 ve folik asit de gerekmektedir. Folik asit suya eriyen bir madde olduğu için diyalizle dolaşımdaki düzeyleri azalabilir. Yeterli ve dengeli beslenenlerde genelde folik asit eksikliği pek gelişmezken, EPO kullanımlarında genellikle optimal bir hematopoez için folat desteği gerekir. Günlük 1 mg folik asit alımının yeterli olduğu belirtilmektedir.

Henüz etkileri konusunda tam bir görüş birliği oluşmamış bazı eritropoez uyarıcıları arasında anabolik steroidler, karnitin ve C vitamini bildirilmektedir. Farklı çalışma sonuçları nedeniyle henüz bu seçeneklerin kullanımıyla ilgili genel bir kabul bulunmamaktadır.

Kaynaklar

1. Nephrol Dial Transplant (2004) 19 (Suppl 2): ii2-ii5 Section I. Anemia evaluation.
2. Himmelfarb J. Hematologic manifestations of renal failure. In: Greenberg A (ed), Primer on Kidney Disease. 3rd ed, Canada 2001, pp 438-446.
3. Egrie JC, Strickland TW, Lane J, Aoki K, Cohen AM, Smalling R. Characterization and biological effects of recombinant human erythropoietin. Immunobiology 1986;172:213-224.
4. Eschbach JW. Anemia in chronic renal failure. In: Johnson RJ, Fechal J (eds), Comprehensive Clinical Nephrology. 2nd ed, Mosby, Spain 2003, pp 905-912.
5. Zittoun J, Zittoun R. Modern clinical testing strategies in cobalamin and folate deficiency. Semin Hematol 1999;36:35-46.
6. Nakamura S, Sasaki O, Nakahama H, Inenaga T, Kimura G. Left ventricular hypertrophy is a risk factor independent of hypertension in survival of hemodialyzed patients. Ren Fail 2002;24:175-86.
7. Levin A, Singer J, Thompson CR, Ross H, Lewis M. Prevalent left ventricular hypertrophy in the predialysis population: identifying opportunities for intervention. Am J Kidney Dis 1996;27:347-54.
8. Xue JL, St Peter WL, Ebben JP, Everson SE, Collins AJ. Anemia treatment in the pre-ESRD period and associated mortality in elderly patients. Am J Kidney Dis 2002;40:1153-1161.
9. Kazmi WH, Kausz AT, Khan S, Pereira BJG. Anemia: an early complication of chronic renal insufficiency. Am J Kidney Dis 2001;37:743-9.
10. Hutchinson F, Jones WJ. A cost-effectiveness analysis of anemia screening before erythropoietin in patients with end-stage renal disease. Am J Kidney Dis 1997;29:651-7.
11. Fletes R, Lazarus M, Gage J, Chertow BM. Suspected iron dextran related adverse drug events in hemodialysis patients. Am J Kidney Dis 2001;37:743-9.
12. Eschbach JW, Deorea P, Adamson J, et al. NKF-DOQI Clinical Practice Guidelines for the Treatment of Anemia of Chronic Renal Failure. Am J Kidney Dis 2001;37(suppl 1): s182-s238.
13. Egrie JC, Dwyer E, Browne JK, Hitz A, Lykos MA. Darbepoetin alfa has a longer circulating half-life and great potency than recombinant human erythropoietin. Exp Hematol 2003;31:290-9.
14. Nissenson AR. Novel erythropoiesis stimulating protein for managing the anemia of chronic kidney disease. Am J Kidney Dis 2001;38:1390-7.
15. Council on Food and Nutrition, Committee on Iron Deficiency. Iron Deficiency in the United States. JAMA 1968;203: 119-24.
16. Eschbach JW, Abdulhadi MH, Browne JK, Delano BG, Downing MR, Egrie JC. Recombinant human erythropoietin in anemic patients with end-stage renal disease. Ann Intern Med 1989;111:992-1000.
17. Means RT, Olsen NJ, Krantz SB, Dessypris EN, Graber SE, Stone WJ. Treatment of the anemia of rheumatoid arthritis with recombinant human erythropoietin: clinical and in vitro results. Arthritis Rheum 1989;32:638-42.
18. Bennett CL, Luminari S, Nissenson AR, et al. Pure red-cell aplasia and epoetin therapy. N Engl J Med 2004;351:1385-7.