

T.C.

BAŞKENT ÜNİVERSİTESİ TIP FAKÜLTESİ

İÇ HASTALIKLARI ANABİLİM DALI

**DİYALİZ HASTALARINDA ANEMİYİ VE ERİTROPOİETİN
DİRENCİNİ ETKİLEYEN PARAMETRELER**

İÇ HASTALIKLARI UZMANLIK TEZİ

Dr. NEVİN AKÇAER ÖZTÜRK

Tez danışmanı: Doç. Dr. Siren Sezer

ANKARA, 2003

T.C.
BAŞKENT ÜNİVERSİTESİ TIP FAKÜLTESİ
İÇ HASTALIKLARI ANABİLİM DALI

DİYALİZ HASTALARINDA ANEMİYİ VE ERİTROPOİETİN
DİRENCİNİ ETKİLEYEN PARAMETRELER

İÇ HASTALIKLARI UZMANLIK TEZİ
Dr. NEVİN AKÇAER ÖZTÜRK

Tez danışmanı: Doç. Dr. Siren Sezer
ANKARA, 2003

İÇİNDEKİLER

1. GİRİŞ ve AMAÇ.....	1
2. GENEL BİLGİLER.....	3
2.1. KBY olan hastalarda anemi etyopatogenezi.....	3
2.2. KBY olan hastalarda anemi tanı kriterleri.....	6
2.3. KBY olan hastalarda aneminin değerlendirilmesi.....	6
2.4. KBY olan hastalarda anemi tedavisi.....	8
2.4.1. Hedef hemoglobin ve hematokrit.....	8
2.4.2. Koruyucu tedavi.....	9
2.4.3. Anemi geliştikten sonra tedavi.....	9
2.4.3.1. Demir tedavisi.....	9
2.4.3.2. Eritropoietin tedavisi.....	10
3. HASTALAR ve YÖNTEM.....	15
4. İSTATİSTİKSEL DEĞERLENDİRME.....	17
5. SONUÇLAR.....	18
6. TABLOLAR.....	20
7. TARTIŞMA.....	26
8. ÖZET.....	31
9. KAYNAKLAR.....	33

TEŞEKKÜR

İç hastalıkları eğitimimi en iyi şekilde tamamlamış olmamı sağlamak için yapmış oldukları çok değerli katkılarından dolayı başta Başkent Üniversitesi Rektörü Sayın Prof. Dr. Mehmet Haberal olmak üzere, Başkent Üniversitesi Tıp Fakültesi Dekanı Sayın Prof. Dr. Nevzat Bilgin'e, Dahili Tıp Bilimleri Başkanı Sayın Prof. Dr. Haldun Müderrisoğlu'na, İç Hastalıkları Ana Bilim Dalı Başkanı Sayın Prof. Dr. Sedat Boyacıoğlu'na ve Nefroloji Bilim Dalı Başkanı Sayın Prof. Dr. Nurhan Özdemir'e şükranlarımı sunarım.

Tezimin her aşmasında büyük emeği olan tez danışmanım Sayın Doç. Dr. Siren Sezer'e teşekkürlerimi sunarım. İç hastalıkları eğitimimin başarı ile tamamlanmasında büyük katkıları olan İç Hastalıkları Ana Bilim Dalının tüm öğretim üyelerine, tezime katkılarından dolayı Sayın Dr. Zübeyde Arat'a, sevgi ve desteklerini hep yanımda hissettiğim anneme, babama ve eşim İhsan'a çok teşekkür ederim.

Dr. Nevin Akçaeer Öztürk

1. GİRİŞ ve AMAÇ

Anemi, kronik böbrek yetmezliği olan hastalarda sıklıkla karşılaşılan problemlerden birisidir. Genellikle normokrom normositerdir ve başlıca nedeni eritropoietin oluşumundaki yetersizliktir. Eritropoietin, erişkinde böbrek peritubuler epitelyal hücreleri tarafından yapılmakta ve eritroid serinin maturasyon sürecinin başlaması ve idamesinde rol oynamaktadır. Diyaliz hasta grubunda anemiye katkıda bulunan diğer faktörler; demir eksikliği, kan kayıpları (tekrarlayan laboratuvar testleri ile veya hemodiyalizde diyalizer ve setlerde kalan kanla ilgili olan kayıplar ve gastrointestinal sistem kanamaları), akut ve kronik inflamasyonlar, şiddetli hiperparatiroidi, aluminyum toksitesi, vitamin B12 ve folik asit eksikliği, hipotiroidi, hemoglobinopatiler ve üremik toksinlerin etkisi ile eritropoezin inhibe olması ve eritrosit yaşam süresinin kısalmasıdır.

Rekombinan insan eritropoietini, 1986'dan bu yana kronik böbrek yetmezliği olan anemili hastaların tedavisinde kullanılmakta ve oldukça başarılı sonuçlar alınmaktadır. Aneminin eritropoietin kullanılarak etkin tedavisinin üremik hastaların yaşam kalitesini arttırdığı, mortalite ve morbidite oranını azalttığı gösterilmiştir. Ancak bazı hastalarda eritropoietine beklenen cevap alınamamakta ve hedef hemoglobin ve hematokrit değerlerine ulaşılamamaktadır. Bu hastalar mutlak ve fonksiyonel demir eksikliği, vitamin B12 ve folik asit eksikliği yönünden değerlendirilmeli ve uygun replasman tedavisi yapılmalıdır. Çoğu periton diyalizi hastasında oral demir desteği yeterli iken, hemodiyaliz hastalarında genellikle intravenöz demir desteği gerekmektedir. Yine bu hastalar enfeksiyon ve inflamasyon yönünden değerlendirilmeli, gerekirse uygun antibiyotik tedavisi başlanmalıdır. İnefektif diyalizden şüphelenilen hastalarda diyaliz yoğunluğu artırılmalı, hiperparatiroidi belirginse aktif vitamin D verilmeli, gerekirse paratiroidektomi yapılmalıdır.

Kronik böbrek yetmezliği olan hasta grubunda anemi tedavi edilmediği takdirde birçok sorunla karşılaşıldığı bilinmektedir: dokulara oksijen sunumunda azalma, kalp debisinde artma, ventriküler hipertrofi, konjestif kalp yetmezliği, anjina, kognitif ve mental fonksiyonlarda bozulma, immün cevapta azalma gibi. Dolayısıyla, aneminin mortalite ve morbidite üzerine olan olumsuz etkileri bilindiği ve eritropoietin tedavisi de oldukça pahalı bir tedavi olduğu için, eritropoietin direncine neden olan faktörlerin bilinmesi, hem tedavi edilebilir nedenlerin ortadan kaldırılması hem de maliyetin düşürülmesi açısından büyük önem taşımaktadır.

Bu çalışmada; diyaliz hastalarında anemiyi ve eritropoietin direncini etkileyen klinik ve laboratuvar parametreleri göstermeyi amaçladık.

2. GENEL BİLGİLER

2.1. KBY OLAN HASTALARDA ANEMİ ETYOPATOGENEZİ

Kronik böbrek yetmezliği (KBY) olan hastaların %90'ından fazlasında anemi görülmektedir. Bu hastaların çoğunda yeterli eritropoietin üretimi olmaması, aneminin ortaya çıkmasındaki en önemli faktördür (1,2,3,4). Eritropoietin (EPO) kemik iliğinde unipotansiyel kök hücre kolonilerini oluşturan hücreler üzerindeki reseptörleri uyararak, eritroid serinin farklılaşma ve maturasyon sürecinin başlaması ve idamesi sürecinde rol oynamaktadır (4). Serum kreatinin düzeyleri 2 mg/dl civarında olan hastalarda dahi EPO düzeyleri düşük bulunmuştur. Oysa böbrek kaynaklı olmayan anemilerde plazma EPO düzeyleri yüksektir. EPO salınımını uyarıcı en önemli faktör hipoksidir. Doğumdan sonra EPO'nun başlıca üretim yeri böbrek peritubuler epitel hücreleri (4) olmasına rağmen, ağır hipoksik durumlarda karaciğer eritropoez için gerekli EPO'nun 1/3'ünü üretebilmektedir. Ancak nefrektomi yapılmış hastalarda EPO düzeyleri diğer hastalara göre daha düşüktür ve anemi daha ağırdır. KBY olan hastalarda EPO'nun yetersiz üretiminden EPO üreten hücrelerdeki harabiyetin mi yoksa EPO için gerekli uyarının olmamasının mı sorumlu olduğu sorusu henüz cevap bulamamış olsa da, tubuler hücrelerin transport kapasitesindeki bozulmanın normal hipoksiye karşı verilen EPO cevabını azalttığı düşünülmektedir.

KBY olan hastalarda anemiye neden olan bir başka önemli faktör de demir (Fe) eksikliğidir (5,6). Fe hemoglobin (Hb) sentezinde esansiyeldir. EPO ile kemik iliği sitümlasyonu Fe yokluğunda inefektif eritropoezle sonuçlanmaktadır (7). Özellikle hemodiyaliz (HD) hastalarında diyalizer ve setlerde kalan kanla ilgili olan kayıplar veya tekrarlayan laboratuvar testleri ile olan kan kayıpları (5,6), gastrointestinal sistem kanamaları ve diyaliz hastalarında Fe'nin kötü emilimi nedeni ile; sıklıkla Fe depoları

azalmaktadır (16). Fe eksikliği HD hastalarında periton diyalizi (PD) hastalarından daha sık görülmektedir. Laboratuvar testleri ile HD hastalarında her yıl yaklaşık 500 ml, PD hastalarında ise yaklaşık 225 ml kan kaybı olmaktadır. HD hastalarında diyalizin kendisine bağlı olarak da her HD'de yaklaşık 16 ml, yılda yaklaşık 2400 ml kan kaybı olmaktadır (6). Bu miktarlara göre total Fe kaybı HD hastalarında 1015mg/yıl, PD hastalarında 79 mg/yıl olarak hesaplanabilir (6). EPO kullanımıyla da artmış eritropoeze bağlı olarak Fe ihtiyacının arttığı bildirilmiştir (7,8). Normalde eritropoezin uyarılması ve artan Fe ihtiyacı duodenum ve proksimal jejunumdan Fe emilimini arttırmaktadır. Buna karşılık EPO tedavisi alan hastalarda oral Fe tedavisinin etkili olmadığını gösteren Fe emilimi çalışmaları vardır (6). Bu durum HD hastalarında PD hastalarından daha belirgindir ve intravenöz (IV) Fe tedavisini gerekli kılmaktadır (31). Üreminin barsaktan Fe emilimini bozması dışında, fosfat bağlayıcılar ve proton pompa inhibitörlerinin kullanımı ve fonksiyonel aklorhidri de Fe emilimini bozmaktadır. Vücuttaki Fe depolarının tükenmesi halinde mutlak Fe eksikliğinden söz edilmektedir (7,8). Eğer serum ferritini normal veya yüksek, ancak artmış eritropoez nedeniyle ihtiyaç duyulan Fe'in, eritropoetinde beklenen artış sağlanamadığı için, hızlı ve yeterli salınımında bir bozukluk varsa bu duruma da fonksiyonel Fe eksikliği denir (7,8). Anemi nedenleri araştırılırken, mutlak Fe eksikliği yanında fonksiyonel Fe eksikliği de değerlendirilmelidir (21).

KBY olan hastalarda enfeksiyon ve inflamasyon varlığı da anemi ile sonuçlanmaktadır (5,7,8,9,11,14,35). Bu durumla ilgili patofizyoloji zaman içinde aydınlatılmaya çalışılmıştır. İnflamatuar uyarı ile interlökin-1 ve 6 (IL1-6), tümör nekrozis faktör α (TNF α), interferon γ (IF γ) gibi çeşitli sitokinlerin salınımının akut faz cevabına neden olduğu bilinmektedir. Ayrıca, HD hastalarında kompleman aktivasyonu ve çeşitli sitokinlerin salınımı ile akut faz cevabının aktive olduğu gösterilmiş ve bu durumun diyaliz

su sisteminden, biyouyumsuz membranlardan veya suni ven graflarına bağlı endotoksemiden kaynaklanabileceği dűşünülműştür (34). IL1-6, TNF α , IF γ gibi sitokinlerin salınımı ile eritropoez baskılanmakta (7,8,9,11) ve karaciğerde pozitif akut faz proteinleri olarak bilinen CRP, serum amiloid A, fibrinojen ve apo-ferritin üretimi artarken, negatif akut faz proteinleri olarak bilinen albumin ve transferin üretimi azalmaktadır (9). Hem HD hem PD hastalarında düşük albumin düzeyleri, malnutrisyonu gösteren önemli bir parametre olması dışında, inflamasyon göstergesi olarak da yüksek CRP düzeyleri kadar önemlidir (9). Bu durum anemiye ek olarak, EPO direncinin değerlendirilmesinde de önem taşımaktadır.

Primer ve sekonder hiperparatiroidi, kemik iliği fibrozisine neden olarak anemiye yol açmaktadır (10). Ayrıca PTH eritropoietin üretimini de inhibe etmektedir (5). Primer hiperparatiroidili ve şiddetli renal osteodistrofli hastalarda paratiroidektomi sonrası aneminin düzeldiği ve serum EPO düzeylerinin yükseldiği gösterilmiştir (5,7,10). PTH'un resorbe kemik ve osteoklastlardan sitokinlerin salınımına neden olduğu ve hücre içi ve dışı kalsiyum ve fosfat düzeylerini değiştirdiği de bilinmektedir. PTH'u yüksek olan ve EPO tedavisine cevap alınamayan hastalarda kemik iliğindeki fibrosisi değerlendirmek için kemik iliği biyopsisi yapmak gerekebilir.

KBY olan hastalarda alüminyum toksitesine bağlı anemi görülebilmektedir. Alüminyum bazı transport mekanizmalarında Fe ile yarışır ve hem sentezinde direkt toksik etkisi vardır (5,7). Bu nedenle alüminyum toksitesi anemiye neden olmaktadır. Alüminyum içerikli fosfat bağlayıcılarının kullanımının azalması nedeniyle günümüzde aneminin nadir görülen nedenlerindedir.

Vitamin B12 ve folik asit Hb sentezinde esansiyeldir (7,35). Normal bir diyetle günlük ihtiyaçları karşılanmasına rağmen, HD hastalarında diyalizata geçerek kaybedilirler ve eksiklikleri anemi ile sonuçlanır. PD hastalarında bu durum daha nadir görülmektedir.

KBY olan hastalarda anemiye neden olan birçok faktör olmasına rağmen üremik toksinlerin de eritropoezi inhibe edici ve eritrosit yaşam süresini kısaltıcı etkileri vardır (1). Yetersiz diyalizin anemi ve EPO direncine olan olumsuz etkilerini ve diyaliz yoğunluğunun artırılması ile aneminin ve tedaviye cevabın düzeldiğini gösteren çalışmalar vardır (2).

2.2. KBY OLAN HASTALARDA ANEMİ TANI KRİTERLERİ

The National Kidney Foundation Kidney Disease Outcomes Quality Initiative (NKF K/DOQI) tarafından 2000 yılında yayınlanan yönergeye göre (35) KBY olan hastalarda anemi tanı kriterleri aşağıda belirtilmiştir:

1. Menopoz öncesi kadınlarda ve puberte öncesi hastalarda hemoglobin konsantrasyonu (Hb) 11 g/dl'nin altında veya hematokrit (Hct) %33'den düşük
2. Menopoz sonrası kadınlarda ve erişkin erkeklerde Hb 12 g/dl'nin altında veya Hct %37'den düşük

2.3. KBY OLAN HASTALARDA ANEMİNİN DEĞERLENDİRİLMESİ

KBY olan hastalarda aneminin değerlendirilmesinde kullanılan parametreler Tablo1'de gösterilmiştir.

KBY olan diyaliz hastalarında anemi genellikle normokrom normositerdir (12). Makrositoz varlığı vitamin B12 ve folik asit eksikliğini düşündürürken, artmış Fe yüküne veya EPO tedavisine bağlı olarak dolaşıma immatür retikülositlerin geçmesi ile de görülebilir (35). Mikrositoz varlığı daha çok Fe eksikliği, alüminyum toksitesi ve hemoglobinopatileri düşündürür. Artmış retikülosit sayısı hemoliz veya kan kaybını destekler (7,8). Periferik yaymada fragmente eritrositlerin varlığı, düşük haptoglobulin, yüksek bilirubin ve LDH düzeyleri, coombs testi pozitifliği kuvvetle hemolizi düşündürür (8).

Serum ferritin konsantrasyonu ve transferin saturasyonu (TS) diyaliz hastalarında Fe durumunu belirlemek için en yaygın kullanılan iki parametredir (7,8). Serum ferritini total vücut Fe depolarını yansıtırken, TS, serum Fe ve serum Fe bağlama kapasitesi (SDBK) Hb sentezinde kullanılan Fe miktarını belirlemek için gereklidir. Özellikle TS eritropoez için kemik iliğine ulaşan Fe miktarını gösteren iyi bir parametredir (8). Teorik olarak, TS'nun %16-20'den düşük olması eritropoez için kemik iliğine ulaşan Fe miktarının yetersiz olduğu anlamına gelir (8). Diyaliz hastalarında serum ferritini 100 ng/ml'nin altında, TS %20'den düşük veya hipokromik kırmızı küre oranı %10'dan fazla (24) ise eritropoez için Fe tedavisine ihtiyaç vardır (8). Ancak ferritin konsantrasyonu mutlak Fe eksikliğinde düşük bulunmasına rağmen, fonksiyonel Fe eksikliği durumunda ve enfeksiyon, inflamasyon varlığında pozitif akut faz proteini olması nedeniyle üretimi arttığı için yüksek bulunabilir (5,9). Hastanın Fe durumu değerlendirilirken bu durumların mutlaka dikkate alınması gerekir. Serum ferritini yüksek, TS düşük ve hipokromik kırmızı küre oranı yüksekse fonksiyonel Fe eksikliği düşünülmelidir (5,9). Fe eksikliğinin nedeni genellikle kan kaybıdır. Bu nedenle kan kaybına neden olan durumlar araştırılmalıdır. Gastrointestinal sistem kanamalarının gösterilmesinde dışkıda gizli kan bakılması oldukça

önemlidir; üç kez negatif bulunması genellikle gastrointestinal sistem kanamasından uzaklaştırır.

Serum CRP düzeylerinin ölçümü enfeksiyon ve inflamasyonla ilgili ipuçları sağlar, PTH, alüminyum, vitamin B12 ve folik asit düzeylerinin ölçümü spesifik nedenler için yararlıdır. KBY'ne bağlı anemilerde, diğer anemilerin aksine, EPO düzeyleri düşüktür. Ancak serum EPO düzeylerinin ölçümü genellikle önerilmez, pahalı bir yöntemdir (20). Subkutan (SC) EPO tedavisi alan hastalarda, emilimin yeterli olup olmadığını değerlendirmek için, enjeksiyondan önce ve 18 saat sonra serum EPO düzeyleri ölçülebilir (7).

Orak hücreli anemi, talasemi ve diğer hemoglobinopatileri değerlendirmek için hemoglobin elektroforezi yapılmalıdır. Eğer bütün bu araştırmalara rağmen anemi nedeni bulunamadıysa kemik iliği biyopsisi yapılmalıdır.

2.4. KBY OLAN HASTALARDA ANEMİ TEDAVİSİ

KBY olan hastalarda aneminin etkin tedavisi; yaşam kalitesinde artma (13,17,19), mortalite ve morbidite oranında azalma ile birlikte (14,22). Anemi tedavi edilmediği zaman, özellikle Hb 10 g/dl altında olduğunda, ciddi sorunlarla karşılaşılır; dokulara oksijen sunumu azalır, yüksek debili kalp yetmezliği, ventriküler hipertrofi, anjina, kognitif ve mental fonksiyonlarda bozulma, immun cevapta azalma görülür. Dolayısıyla anemi ve komplikasyonlarından korunmak için hastalar etkin şekilde tedavi edilmelidir.

2.4.1. Hedef Hb ve Hct:

- Anemia Work Group tarafından önerilen hedef Hb 11-12 g/dl, Hct %33-36.

- NKF K/DOQI tarafından 2000 yılında yayınlanan yönergede önerilen hedef Hct %33-36, Hb 11-12 g/dl (35).

2.4.2. Koruyucu Tedavi:

- Yeterli diyaliz
- Dengeli beslenme
- Alüminyumlu fosfat bağlayıcılardan kaçınma
- Gereksiz nefrektomiden kaçınma
- Sık kan alımının önlenmesi

2.4.3. Anemi Geliştikten Sonra Tedavi:

- Demir tedavisi
- EPO tedavisi
- Vitamin B12 ve folik asit desteği
- Kan transfüzyonu

2.4.3.1. Demir Tedavisi

Vücut Fe depoları 800-1200 mg'dır. Kan kaybı olmayan sağlıklı bireylerde normal beslenme ile Fe eksikliği çok nadir görülmektedir. Ancak diyaliz hastalarında, özellikle HD grubunda, kan kaybı ve Fe'in kötü emilimi nedeni ile sıklıkla Fe depoları azalmaktadır (6). EPO kullanımının da artmış eritropoeze bağlı olarak Fe ihtiyacını arttırdığı bildirilmiştir. PD hastalarında genellikle oral Fe desteği yeterli olmakla beraber, çoğu HD hastasında IV Fe desteğine ihtiyaç vardır (16,31). Hedef Hb/Hct değerlerine

ulaşabilmek, EPO tedavisine yeterli cevabı sağlayabilmek için Fe tedavisi ile ulaşmak istenilen ideal ferritin düzeyi 200-500 mg/l, TS % 30-40, hipokromik kırmızı küre oranı %5'den düşük olmalıdır (7). Oral Fe günde 150-200 mg. elementer Fe dozunda verilir. Hb değerini 1 g/dl yükseltebilmek için gerekli elementer Fe miktarı 2-2.5 mg/kg'dır. Serum ferritini 100 ng/ml'nin altında, TS %20'den düşük olan hastalarda IV Fe desteği gerekir (25). Yine serum ferritini 100 ng/ml'den ve TS %20'den yüksek iken EPO tedavisine rağmen hedef Hb/Hct değerlerine ulaşamıyorsa IV Fe tedavisi gerekir. Bu durumlarda ardışık her HD'de veya 8-10 hafta içinde bölünmüş dozlarda toplam 1000 mg. IV Fe verilir. Hedef Hb/Hct ve Fe depo düzeylerine ulaşıldığında HD hastalarında gerekli IV idame dozu haftada 25-100 mg'dır. Serum ferritini 800 ng/ml'nin ve TS %50'nin üzerine çıktığında aşırı Fe yükünden kaçınmak için Fe tedavisine üç ay ara verilmeli, sonrasında tekrar değerlendirme yapılmalıdır. EPO tedavisi ile birlikte Fe tedavisi alan hastalarda serum ferritini ve TS üç ayda bir kontrol edilmelidir.

2.4.3.2. EPO Tedavisi

EPO tedavisine kreatinin klirensi 35 ml/dk'nın, Hb 10-11 g/dl veya Hct %30-33'ün altına indiğinde başlanmalıdır. EPO SC veya IV uygulanabilir (1,17,18,19). Ancak hastaların kendi kendilerine tedaviyi uygulayabilmeleri ve SC uygulandığı zaman daha düşük EPO dozlarına ihtiyaç duyulması nedeniyle, SC uygulama tercih edilmektedir (1,17,18,19). NKF K/DOQI tarafından 2000 yılında yayınlanan yönergeye göre (35) başlangıç tedavisi için önerilen EPO dozları; SC uygulama için 80-120 U/kg/hafta, IV uygulama için 120-180 U/kg/hafta'dır. Hedef, Hb düzeyinin ayda 1-2 g/dl yükselmesi olmalıdır. Tedavi başladıktan sonra iki haftada bir Hb/Hct değerlerine bakılmalı, beklenen düzeyde yükselme olmamışsa EPO dozu %50 arttırılmalıdır. Eğer beklenenden

fazla artış olduysa doz %25-50 azaltılmalıdır. Diyaliz hastalarında 75-150 U/kg/hafta EPO dozları ile %90-95 hastada anemiye cevap alınabilmektedir (8,18). %5-10 hastada ise yüksek doz EPO tedavisine karşın beklenen cevap alınmayabilir (EPO direnci). Bunun çeşitli nedenleri vardır. Böyle durumlarda tedavide genel yaklaşım tedavi edilebilir nedenlerin belirlenmesidir. Eğer neden ortadan kaldırılamıyorsa EPO dozu giderek artırılmalı veya EPO tedavisi kesilmeli, hedef Hb/Hct düzeylerine ulaşabilmek için gerekirse kan transfüzyonu yapılmalıdır. EPO ile aneminin etkin şekilde tedavi edilebilmesi ile beraber, hastaların kan transfüzyonu ihtiyacı da belirgin şekilde azalmıştır (22,24).

EPO Tedavisinin Yan Etkileri:

1. Hipertansiyon: EPO ile aneminin tedavisi sırasında %30-40 oranında görülen ve antihipertansif ilaç dozu ihtiyacının artmasına neden olan önemli bir sorundur (26,29,32,33). Ancak bu nedenle EPO tedavisin kesilmesi nadirdir. Nedeni tam olarak anlaşılamamıştır. EPO'in damar yapısı üzerine doğrudan etkisi olduğu ve Hct artışı ile artan viskositenin katkıda bulunduğu ve endotelin seviyelerini arttırdığı düşünülmektedir (29).
2. Konvülsiyonlar (35)
3. Fistül veya graft pıhtılaşması: Bugüne kadar yapılan çalışmalarda Hct %33-36 iken tromboz riskinin arttığı gösterilememiştir. Ancak daha yüksek değerler artmış riskle birlikte (35).
4. Allerji (35)

EPO Tedavisine Yetersiz Cevap (EPO Direnci): EPO tedavisi başlandıktan sonra standart dozlar ile çoğu hastada Hb 1 g/dl/ay yükselir. EPO dozu 200 U/kg/hafta'lık dozu

geçmesine rağmen Hb'de beklenen yükselme görülüyorsa veya Hb düzeyi 10 g/dl'nin üzerine çıkarılamıyorsa EPO tedavisine yetersiz cevaptan veya EPO direncinden söz edilir (7,8). Fe depoları yeterli, tedaviye uyumu tam olan hastalarda EPO direnci nedenleri Tablo 2'de gösterilmiştir. EPO direnci araştırılırken öncelikle hastanın Fe durumu değerlendirilmeli, mutlak veya fonksiyonel Fe eksikliği varsa tedavi edilmelidir (7,8,21,31). Aksi takdirde, yeterli Fe olmadıkça EPO tedavisi ile hedeflenen Hb sonucu alınamayacaktır.

Enfeksiyon ve inflamasyon varlığının EPO direncine neden olduğu birçok çalışmada gösterilmiştir (4,5,7,8,9,21,25). KBY olan diyaliz hastalarında, enfeksiyon ve inflamasyonun belirlenmesinde CRP ölçümü oldukça değerlidir (7,8,9,21). CRP 10 mg/l'den yüksek olduğunda EPO tedavisine cevap kötü iken, iyileşme döneminde CRP düştükçe EPO tedavisine cevabın düzeldiği bildirilmiştir (8). Enfeksiyon ve inflamasyon varlığında çeşitli sitokinlerin salınımı (özellikle IL1, IF γ ve TNF α) ile eritropoez inhibe olmaktadır. Bu sitokinlerin eritroid progenitor hücrelerin apoptozisini artırdığı, EPO'nun antiapoptotik hareketini antagonize ettiği düşünülmektedir (7). Ayırıcı tanı oldukça geniştir ve bütün enfeksiyöz ajanları kapsar. Tedavi nedene yöneliktir. Enfeksiyon varlığında tedavide karşılaşılan önemli bir sorun EPO dozunun ne kadar arttırılacağı konusundadır. Bazı merkezler enfeksiyon tedavi oluncaya kadar EPO tedavisine ara vermekte, bazı merkezler ise cevap alınsın veya alınmasın EPO dozunu giderek arttırmaktadırlar (8). Tedaviyi kesmenin sıkıntısı Hb düzeyinin kısa sürede düşmesi ve tekrar EPO tedavisi başlanınca cevap alınmasının güçleşmesidir. Dolayısıyla karar vermek güçtür. Ancak önerilen EPO tedavisine devam etmek ve gerekirse bu dönem içinde kan transfüzyonu yapmaktır (8). Hb'de beklenen cevabı almak enfeksiyon düzeldikten sonra haftalar alabilmektedir (8).

Kan kaybı ve hemoliz gibi durumlarda eritropoetik aktivite artmasına rağmen, artmış kırmızı küre kaybı ve ortaya çıkan Fe eksikliği Hb'nin yükselmesini önlemektedir (7,8). Kan kaybından şüphelenilen hastalarda stabil Hb/Hct değerlerini devam ettirebilmek için EPO dozu arttırılmalı, Fe depoları yetersiz ise IV Fe verilmeli, gerekirse kan transfüzyonu yapılmalıdır.

Yetersiz diyalizin EPO tedavisine cevabı nasıl kötüleştirdiğine dair mekanizmalar tam anlaşılammış olmasına rağmen, üremik toksinlerin eritropoezi inhibe ettiği ve sitokinlerin süreçte rol oynadığı düşünülmektedir (2). Diyaliz etkinliğinin artırılmasının EPO tedavisine cevabı arttırdığı gösterilmiştir.

Hiperparatiroidi osteitis fibrosa sistika ile sonuçlanarak EPO tedavisine dirence neden olmaktadır. iPTH ve EPO dozu arasındaki ilişki istatistiksel olarak anlamlı bulunmamasına karşın, EPO dozu ile kemik iliği fibrozisi derecesi arasında direkt ilişki olduğu gösterilmiştir (10). PTH aynı zamanda EPO üretimini de baskılamaktadır. Aktif vitamin D kullanılarak hiperparatiroidi baskılanabilir. Hiperparatiroidi EPO direncinin majör nedeni ise, paratiroidektomi sonrası EPO'ye cevabın arttığı gösterilmiştir (7,10).

Aluminyum bazı trasport mekanizmalarında Fe ile yarışır ve hem sentezinde direkt toksik etkisi vardır (5,7). Günümüzde aluminyum toksitesine oldukça nadir rastlanmaktadır. Gerekirse desferoksamin ile şelasyon tedavisi verilir.

Vitamin B12 ve folik asit kırmızı küre gelişimi için gereklidir. Çoğu literatüre göre efektif EPO cevabı için eş zamanlı verilmeleri gerekmez (23). Ancak EPO tedavisi ile birlikte folik asit verildiğinde EPO cevabını düzelttiğini gösteren çalışmalar vardır (35). Eksiklikleri durumunda yerine koyma tedavisi yapılmalıdır.

Malnutrisyon diyaliz hastalarında düşük Hb düzeyi ve düşük albumin düzeyi ile ilişkilidir (9). Ancak akut ve kronik inflamatuvar durum da düşük serum albumini ile

sonuçlanmaktadır (9). Teorik olarak protein ve/veya kalori malnutrisyonu hematopoetik hücrelerde protein sentezi için gerekli maddelerin yokluğu ile sonuçlanacağı için, malnutrisyon EPO direncine neden olmaktadır.

Orak hücreli anemi, α ve β talasemiler, aplastik anemi ve miyelodisplastik sendrom (MDS) gibi durumlarda EPO'in yüksek dozlarına dahi cevap alınmamaktadır (8).

Angiotensin konverting enzim inhibitörleri (ACEİ) ve angiotensin II (ATII) reseptör blokörlerinin EPO cevabı üzerindeki etkileri tartışmalıdır. HD hastalarında kullanımlarının istatistiksel olarak anlamlı EPO direncine neden olmadığı, ancak PD hastalarında EPO direnci ile ilişkili olduğunu gösteren çalışmalar vardır (21). Ertürk ve arkadaşları yaptıkları çalışmada, HD hastalarında ACEİ kesildikten sonra Hb'de yükselme EPO ihtiyacında azalma olduğunu göstermişlerdir (27). ACEİ'nin dolaşımında N-asetil-seril-aspartil-lisil-prolin seviyelerini artırarak eritropoezi inhibe ettiği düşünülmektedir (28). Yine ACEİ'nin EPO sekresyonunu ve etkilerini azalttığına dair düşünceler vardır. Yalnızca hipertansiyonu olan hastalarda ACEİ'nin başka bir antihipertansif ilaçla değiştirilmesi önerilirken, hipertansiyona eşlik eden diyabeti ve sol ventrikül hipertrofisi olan hastalarda ACEİ tedavisini kesmek doğru bir yaklaşım olmayacağı için bu hastalarda EPO dozunun artırılması önerilmektedir (29).

Bazı obez hastalarda SC EPO uygulandığı takdirde, kötü emilimden dolayı cevap alınmadığı bildirilmiştir (7).

3. HASTALAR ve YÖNTEM

Başkent Üniversitesi Ankara Hastanesinde diyaliz programında olan (HD ve PD) 200 hasta randomize olarak çalışmaya alındı. Hastaların 100'ü kadın, 100'ü erkek, yaş ortalaması: 45.1 ± 16.2 yıl, ortalama diyaliz süreleri: 34.3 ± 17.4 aydı. Çalışmaya alınan hastalardan 100 hasta HD, 100 hasta PD programındaydı. Hastaların böbrek yetmezliği nedenleri: 28 hasta diabetes mellitus, 20 hasta hipertansiyon, 25 hasta kronik glomerülonefrit, 37 hasta tubulointerstisyel nefrit, 10 hasta polikistik böbrek hastalığı, 19 hasta amiloidoz, 3 hasta IgA nefropatisi, 58 hasta diğer nedenlere bağlıydı. 29 hastada HCV (+) idi. 23 hastanın böbrek nakli öyküsü vardı ve bunlardan 9'unda greft böbrek alınmıştı. 31 hasta ACEİ, 46 hasta statin kullanıyordu. Hastalarda kronik karaciğer hastalığı ile ilgili bulgu saptanmadı. Çalışmaya başlandığı anda bu hastaların ortalama laboratuvar değerleri Tablo 3'de gösterilmiştir.

Çalışmaya alınan hastalar haftalık EPO ihtiyaçlarına göre 2 gruba ayrıldılar:

Grup 1: EPO ihtiyacı 200 U/kg/hafta'nın üzerinde olanlar.

Grup 2: EPO ihtiyacı 200 U/kg/hafta'nın altında olanlar.

Bu hastalarda, yüksek doz EPO ihtiyacını belirleyen klinik ve laboratuvar parametreler araştırıldı. Klinik parametreler; hastaların yaşı, cinsiyeti, diyaliz türü (HD, PD), diyaliz süresi, antiHCV (+)'liği, böbrek nakli öyküsü, ACEİ ve statin kullanımı ve son altı aydır kullandıkları oral ve IV Fe tedavisini içermekteydi. Laboratuvar parametreleri olarak ise; Hb, Hct, MCV, serum Fe, SDBK, ferritin, TS, albumin, CRP, PTH, TSH, vitamin B12, folik asit ve antiHCV bakıldı.

Diyaliz ünitemizde HD tedavisi bikarbonatlı tamponlu diyaliz solüsyonu ve hemofan zarlar kullanılarak haftada üç seans, seans süreleri 4 saat, akım hızları 300-350 ml/dakika

olacak şekilde uygulanmaktaydı. PD hastalarına ise sıvı yüklerine göre değişken miktar (2-2.5 litre) ve konsantrasyonlarda diyalizat ile günlük 4-5 seans diyaliz yapılmaktaydı.

Çalışmaya alınan 19 hasta oral Fe (2 HD,17 PD), 121 hasta IV Fe (93 HD, 28 PD) idame tedavisi alırken, bütün hastalar serum düzeylerine göre vitamin B12 ve folik asit replasman tedavisi almaktaydı. Diyaliz ünitemizde ferritin düzeyleri 600 ng/ml'nin altında olan her hastaya oral veya IV Fe idame tedavisi verilmektedir. Ferritin düzeyi 200 ng/ml'nin altında ve TS %20'den düşük olan her hastaya, Fe depolarını doldurmak için, 1000 mg Fe bölünmüş dozlarda ardışık her HD seansında veya 8-10 hafta içinde uygulanmaktadır. EPO tedavisi ise klasik tedavi şemasına uygun olarak ve SC yolla yapılmaktadır.

Hastaların klinik parametreleri ile ilgili verilere her hasta sorgulanarak ve dosya bilgileri incelenerek ulaşılmıştır. Laboratuvar parametrelerinden Hb, Hct, MCV Abbott Cell Dyn standart otoanalizörle, serum Fe, SDBK, ferritin ve albumin düzeyleri Roche Hitachi Modüler Sistem-spektrofotometrik yöntem ile ölçülmüştür. TS, Serum Fe/SDBK X 100 formülünden hesapla bulunmuştur. CRP ölçümleri Roche-turbidimetrik latex aglütinasyon yöntemi, PTH ölçümleri DSL-8000 ACTIVE Intackt PTH IRMA Kit kullanılarak yapılmıştır. TSH, Vitamin B12 ve folik asit düzeylerine Immulyte 2000-Chemiluminesans yöntemi, antiHCV'e Abbott Axym-MEİA yöntemi ile bakılmıştır.

4. İSTATİSTİKSEL DEĞERLENDİRME

İstatistiksel değerlendirmeler; SPSS for Windows, version 11.0 kullanılarak yapıldı. Sayısal değerler, normal dağılıma uyup uymadıklarına göre ortalama \pm standart deviasyon (SD) veya yüzde olarak verildi. Non-parametrik veriler Students t test ve Mann-Whitney U test ile analiz edildi. İki grup arasındaki değerler Chi-Square test ile karşılaştırıldı. Veri analizi Logistic Regresyon Backward Stepwise analiz kullanılarak gerçekleştirildi. Gruplar arası farkın istatistiksel anlamlılığı $p < 0.05$ olarak kabul edildi.

5. SONUÇLAR

Grup 1 ve 2 klinik demografik parametreler açısından karşılaştırıldığında; Grup 1'de 45 hasta (28 kadın, 17 erkek), grup 2'de 155 hasta (72 kadın, 83 erkek) vardı. Grup 1'de yaş ortalaması 44.53 ± 16.0 yıl, diyaliz süresi 37.31 ± 18.67 ay, grup 2'de sırasıyla 45.08 ± 16.22 yıl ve 33.54 ± 17.06 aydı. İki grup arasında yaş, cinsiyet ve diyaliz süreleri karşılaştırıldığında istatistiksel açıdan anlamlı bir fark bulunamadı ($p>0.05$). Grup 1'de 40 hasta HD, 5 hasta PD programında, grup 2'de 60 hasta HD, 95 hasta PD programındaydı. Grup 1'de HD/PD hasta oranı grup 2'den istatistiksel olarak anlamlı şekilde fazlaydı ($p=0.0001$) (Tablo 4).

Gruplar arasında laboratuvar parametreleri karşılaştırıldığında; Grup 1'de Hb, Hct, serum Fe, ve transferin saturasyonu düzeyi diğer gruba göre anlamlı olarak düşüktü. Sonuçlar sırasıyla Hb 10.20 ± 1.64 ve 11.14 ± 1.64 g/dl ($p=0.002$), Hct $\%30.971 \pm 4.98$ ve $\%33.76 \pm 5.23$ ($p=0.002$), Serum Fe 58.73 ± 28.47 ve 70.10 ± 22.61 Ug/dl ($p=0.0001$), TS $\%51.4 \pm 107.0$ ve $\%39.3 \pm 20.6$ ($p=0.002$) olarak bulundu. İki grup arasında MCV, SDBK, albumin, CRP, PTH, TSH, vitamin B12, folik asit düzeyleri arasında anlamlı bir fark bulunamadı. Hastaların ferritin değerleri grup 1'de 394.44 ± 352.79 , diğerinde 500.32 ± 573.84 ng/ml olarak bulundu, iki grup arasındaki fark istatistiksel olarak anlamlı değildi. ($p>0.05$) (Tablo 5).

Grup 1'deki hastaların $\%13.3$ 'ünde antiHCV (+)'liği, $\%13.3$ 'ünde böbrek nakli öyküsü, $\%17.8$ 'inde ACEI kullanımı, $\%11.1$ 'inde statin kullanımı, $\%24.4$ 'ünde CRP yüksekliği (CRP>10 mg/l) mevcutdu, $\%88.9$ 'u İV Fe idamesi alıyordu. Grup 2'de bu değerler sırasıyla: $\%14.9$, $\%10.4$, $\%15.2$, $\%26.6$ $\%20.8$, $\%47.5$ bulundu. Grup 1'deki hastalar

anlamli olarak daha fazla Fe idame tedavisi aliyordu ($p=0.0001$). Diğer parametreler arasındaki fark istatistiksel olarak anlamli bulunmadı ($p>0.05$) (Tablo 6).

EPO direncini etkileyecek tüm parametreler ele alındığında, Logistic Regresyon Backward Stepwise analize göre, HD programında olmak EPO ihtiyacını belirleyen en önemli faktör olarak bulundu ($p=0.0001$, RR:25.86).

Hastaları CRP 10 mg/l'nin üzerinde olanlar (43 hasta), albumini 3.5 g/dl'nin altında olanlar (77 hasta) ve PTH'u 450 pg/ml'nin üzerinde olanlar (21 hasta) olmak üzere gruplandırıp, inflamasyonun EPO direnci üzerine bilinen etkisini dışlamak için CRP>10 mg/l olanları değerlendirme dışında bırakarak, diğer parametrelerin (diyaliz süresi, diyaliz türü, böbrek nakli öyküsü, ACEİ ve statin kullanımı, antiHCV(+)'liği, TS, albumin<3.5 g/dl, PTH>450 pg/ml, TSH) EPO direnci ile olan ilişkisini inceledik. Albumini düşük 77 hastanın 17'sinde, PTH'ı yüksek 21 hastanın 8'inde EPO ihtiyacı 200 U/kg/hafta'nın üzerindeydi. Logistic Regresyon Backward Stepwise analize göre hipoalbuminemi ile ($p=0.04$, RR:2.72), PTH yüksekliği ile ($p= 0.02$, RR:5.00) ve HD programında olmakla ($P=0.0001$, RR:25.95) EPO direnci arasında anlamli ilişki olduğunu gördük.

6. TABLOLAR

Tablo 1: Kronik böbrek yetmezliği olan hastalarda aneminin değerlendirilmesinde kullanılan parametreler

1. Hemoglobin ve/veya Hematokrit
2. Kırmızı küre indeksi
3. MCV (mean corpuscular volumn)
4. Demir (Fe) parametreleri
 - Serum Fe düzeyi
 - Serum Fe bağlama kapasitesi (SDBK)
 - Transferin saturasyonu (TS) ($TS = \text{Serum Fe} / \text{SDBK} \times 100$)
 - Serum ferritin düzeyi
 - Hipokromik kırmızı küre oranı (otoanalizörlerle ölçülür)
5. Retikülosit sayısı
6. Gaitada gizli kan (GGK) taranması

Tablo 2: Fe depoları yeterli, tedaviye uyumu tam olan hastalarda yetersiz EPO cevabı nedenleri

- ✓ Enfeksiyon ve inflamasyon
- ✓ Kronik kan kaybı
- ✓ Hemoliz
- ✓ Yetersiz diyaliz
- ✓ Hiperparatiroidi-osteitis fibrosa
- ✓ Aluminyum toksitesi
- ✓ Vitamin B12 ve folik asit eksikliği
- ✓ Malnütrisyon
- ✓ Hemoglobinopatiler, aplastik anemi, MDS, Multipl myeloma

Tablo 3: Çalışmaya alınan hastaların ortalama laboratuvar parametreleri

Ortalama ± Standart deviasyon	
Hemoglobin (g/dl)	10.93 ± 1.68
Hemotokrit (%)	33.14 ± 5.28
MCV (fl)	89.70 ± 6.31
Ferritin (ng/ml)	475.88 ± 531.70
Serum demiri (Ug/dl)	67.52 ± 24.40
SDBK (ug/dl)	200.15 ± 58.67
Transferrin saturas.(%)	42.09 ± 53.83
Albumin (g/dl)	3.58 ± 0.57
CRP (mg/l)	18.04 ± 15.15
PTH (pg/ml)	198.52 ± 253.30
TSH (uIU/ml)	2.18 ± 3.40
Vitamin B12 (pg/ml)	481.6 ± 425.8
Folik asit (ng/ml)	9.37 ± 9.35
EPO doz (U/hafta)	7490 ± 5115

Kısaltmalar: MCV: Ortalama korpuskuler hacim,
SDBK: Serum demir bağlama kapasitesi,
CRP: C reaktif protein, PTH: Parathormon,
TSH: Tiroid sitümulan hormon,
EPO: Eritropoietin

Tablo 4: Gruplar arasında klinik demografik parametrelerin dağılımı

	<u>Grup 1</u>	<u>Grup 2</u>	<u>P</u>
n (sayı)	45	155	
Cins (Kadın / Erkek)	28 / 17	72 / 83	AD
Yaş (yıl)	44.53 ± 16.0	45.08 ± 16.22	AD
Diyaliz süresi (ay)	37.31 ± 18.67	33.54 ± 17.06	AD
HD / PD (sayı)	40 / 5	60 / 95	0.0001

HD: Hemodiyaliz, PD: Periton diyalizi, Grup 1: EPO ihtiyacı 200 U/kg/hafta üzerinde,
Grup 2: EPO ihtiyacı 200 U/kg/hafta altında
AD: Anlamlı değil

Tablo 5: Gruplar arasında laboratuvar parametrelerinin dağılımı

	<u>Grup 1</u>	<u>Grup 2</u>	<u>p</u>
Hb (g/dl)	10.20 ± 1.64	11.14 ± 1.64	0.002
Hct (%)	30.971 ± 4.98	33.76 ± 5.23	0.002
MCV (fl)	88.27 ± 8.13	90.13 ± 5.65	AD
Serum Fe (Ug/dl)	58.73 ± 28.47	70.10 ± 22.61	0.0001
SDBK (ug/dl)	202.36 ± 65.08	199.44 ± 57.07	AD
Ferritin (ng/ml)	394.44 ± 352.79	500.32 ± 573.84	AD
TS (%)	51.4 ± 107.0	39.3 ± 20.6	0.002
Albumin (g/dl)	3.63 ± 0.60	3.56 ± 0.57	AD
CRP (mg/l)	16.74 ± 8.02	18.42 ± 16.71	AD
PTH (pg/ml)	250.46 ± 370.02	183.74 ± 207.45	AD
TSH (uIU/ml)	1.63 ± 1.65	2.41 ± 3.87	AD
Vitamin B12 (pg/ml)	446.69 ± 271.75	499.70 ± 486.40	AD
Folik asit (ng/ml)	8.94 ± 9.84	9.54 ± 9.20	AD

Kısaltmalar: MCV: Ortalama korpuskuler hacim, SDBK: Serum demir bağlama kapasitesi, TS: transferin saturasyonu, CRP: C reaktif protein, PTH: Parathormon, TSH: Tiroid sitümulan hormon, EPO: Eritropoietin, Grup 1: EPO ihtiyacı 200 U/kg/hafta üzerinde, Grup 2: EPO ihtiyacı 200 U/kg/hafta altında, AD: Anlamlı değil

Tablo 6:Gruplar arası klinik parametreler ve CRP dağılımı

	<u>Grup 1</u>	<u>Grup 2</u>	<u>P</u>
Hepatit var (%)	13.3	14.9	AD
Böbrek nakli var (%)	13.3	10.4	AD
ACEİ alan (%)	17.8	15.2	AD
Statin alan (%)	11.1	26.6	AD
İV Fe idame alan (%)	88.9	47.5	0.0001
CRP>10 mg/l olan (%)	24.4	20.8	AD

Kısaltmalar: ACEİ: Anjiotensin konverting enzim inhibitörleri, İV: İntravenöz, Fe: Demir, CRP: C reaktif protein, Grup 1: EPO ihtiyacı 200 U/kg/hafta üzerinde, Grup 2: EPO ihtiyacı 200 U/kg/hafta altında, AD: Anlamlı değil

7. TARTIŞMA

Kronik hastalıklarda anemi, yaşam kalitesini bozan ve yaşam süresini kısaltan en önemli komplikasyonlardan birisidir (13,14). 1980'li yılların ortalarında rekombinan insan eritropoietininin diyaliz hastalarında anemiye tedavi etmek amacı ile kullanıma girmesi (33) ile beraber, aneminin % 90-95'lere varan oranlarda tedavi edildiği gözlenmiştir (7,8,9). Nissenson ve arkadaşları yaptıkları çok merkezli bir çalışmada EPO'nun PD hastalarında da HD hastalarında olduğu gibi güvenli ve etkili bir şekilde kullanılabileceğini göstermişlerdir (32). Bu durum diyaliz hastalarında yaşam kalitesinin artması ve azalmış mortalite ve morbidite anlamında oldukça önemli bir adımdır.

EPO tedavisi oldukça pahalı bir tedavi olduğu için, EPO direncine neden olan faktörlerin bilinmesi, tedavi edilebilir nedenlerin ortadan kaldırılması ve maliyetin düşürülmesi açısından büyük önem taşımaktadır. Bu konu ile ilgili birçok çalışma yapılmış ve EPO direncine etki eden faktörler araştırılmıştır (2,4,5,7,8,9,10,11,21,27,28,29,30,35). Bizde bu çalışmamızda EPO direncine etki eden klinik parametreleri (hastaların yaşı, cinsiyeti, diyaliz türü, diyaliz süresi, antiHCV (+)'liği, böbrek nakli öyküsü, ACEİ ve statin kullanımı, son altı ay içinde oral veya IV Fe kullanımı) ve laboratuvar parametrelerini (Hb, Hct, MCV, serum Fe, SDBK, ferritin, TS, albumin, CRP, PTH, TSH, vitamin B12, folik asit ve antiHCV) inceledik. Tedaviye cevap değerlendirilirken EPO dozu ve hedef Hb/Hct düzeyleri dikkate alınmaktadır. European Best Practice Guidelines 14-16'da (21) ve NKF K/DOQI Guideline 2000 'de (35) EPO direnci, haftalık EPO ihtiyacının 300 U/kg'dan fazla olması olarak tanımlanmıştır. Biz çalışmamızda EPO direncini, Macdougall'ın yaptığı çalışmalarda olduğu gibi (7,8), EPO dozu 200 U/kg/hafta'nın üzerinde olmasına rağmen hedef Hb /Hct değerlerine ulaşamaması olarak değerlendirdik.

Birçok yayında, EPO tedavisine yetersiz cevap nedenleri, mutlak veya fonksiyonel Fe eksikliği, vitamin eksiklikleri, hemoliz, enfeksiyon ve inflamasyon varlığı, şiddetli hiperparatiroidi, yetersiz diyaliz, ACEİ kullanımı olarak bildirilmiştir (2,4-10,16,21,28). Stegmayr yaptığı çalışmada PD hastalarının HD hastalarına göre daha az EPO ihtiyacı olduğunu ve tedaviye daha iyi cevap verdiklerini göstermiştir (30). Bizim çalışmamızda da EPO ihtiyacı 200U/kg/hafta olan hastaların %88,9'u HD hastasıydı ve tüm klinik ve laboratuvar parametreler Logistic Regresyon Backward Stepwise analize göre değerlendirildiğinde HD programında olmak EPO direncini 25.86 kat ($p=0.0001$) arttırmaktaydı. CRP'i 10 mg/l'nin üzerinde olan hastalar değerlendirme dışı bırakılıp, hastalar albumini 3.5 g/dl'nin altında ve PTH'u 450 pg/ml'nin üzerinde olanlar şeklinde gruplandırıldığında da HD'in EPO direncini belirgin şekilde arttırdığını gördük ($p=0.0001$, RR:25.95). HD hastalarında hem kan kayıplarının daha çok olması hem de Fe emilim bozukluğunun PD hastalarından daha fazla görülmesi nedeniyle Fe eksikliği daha ciddi ve daha sık görülmektedir (6). Fe eksikliği durumunda ise EPO direnci ile karşılaşmaktadır. EPO kullanımının da diyaliz hastalarında Fe ihtiyacını arttırdığı bildirilmiştir, bu durumda Fe depoları yeterli görülse de replasman tedavisi önerilmektedir. Nitekim çalışmamızda EPO ihtiyacı haftada 200U/kg üzerinde olan ve IV Fe idame tedavisi alan hastaların %88.9'u HD hastasıydı. HD hastalarında PD hastalarına göre Fe eksikliğinin daha fazla görülmesi dışında, EPO direncine neden olabilecek bir diğer durumun da diyaliz su sistemleri ve biyouyumsuz membranların akut faz cevabına neden olması ve inflamasyonun uyarılması (34) ile salgılanan sitokinlerin eritropoezi baskılaması olduğunu düşünmekteyiz.

Vitamin B12 ve folik asit desteği ve İV idame Fe tedavisi almalarına rağmen EPO ihtiyacı yüksek olan hasta grubunda ferritin düzeyleri normal veya yüksek olduğu halde

serum Fe'i ve TS saturasyonlarını düşük bulduk (sırasıyla $p=0.0001$ ve $p=0.002$). Bu bulgular fonksiyonel Fe eksikliğini desteklemekteydi ve biz bir kez daha mutlak Fe eksikliği kadar fonksiyonel Fe eksikliğinin de EPO direncine neden olduğunu göstermiş olduk. Ferritin enfeksiyon ve inflamasyon durumlarında pozitif akut faz proteini olarak yükseldiği için (9) ve fonksiyonel Fe eksikliği durumunda düzeyi normal veya yüksek olabileceği için (5,7,8,21) Fe depolarının değerlendirilmesinde TS ve hipokromik kırmızı küre oranı ile birlikte (24) değerlendirilmesi önerilmektedir. Biz de bu çalışma ile TS'nun takipte daha değerli bir parametre olarak kullanılabilmesi sonucuna vardık.

CRP diyaliz hastalarında enfeksiyon ve inflamasyonu gösteren oldukça önemli bir parametredir (7,9,10,11,21). Sistemik ve lokal akut faz cevabı olarak karaciğer Kupffer hücrelerinden sentezlenen sitokinlerin uyarısı ile CRP, serum amiloid A, fibrinojen ve ferritin sentezi artarken, albumin ve transferin seviyeleri düşmektedir (9). Gunnell ve arkadaşları diyaliz hastalarında hipoalbumineminin, malnutrisyonu gösteren bir parametre olması dışında enfeksiyon ve inflamasyonu göstermesi açısından da önem taşıdığını göstermişlerdir (9). CRP düzeyi 10 mg/l'den yüksek iken EPO ihtiyacının arttığı gösterilmiştir (8). Bizim çalışmamızda CRP'i 10 mg/l'nin üzerinde olan 43 hasta (%21.5) vardı ve EPO ihtiyacı 200 U/kg/hafta üzerinde olanların %24,4 ünde, EPO ihtiyacı 200 U/kg/hafta altında olanların %20.8'inde CRP düzeyi 10 mg/l'den yüksekti. Çalışmamızın sonucu EPO direnci ve CRP arasındaki direkt ilişkiyi desteklememektedir ($p>0.05$). Yine de kronik inflamasyonun fonksiyonel Fe eksikliği yaparak indirekt olarak anemi gelişimine katkıda bulunabileceğini düşünmekteyiz. Macdougall yüksek CRP düzeylerinin, inflamasyonda olduğu gibi yetersiz diyalizi göstermesi açısından da önemli bir parametre olduğunu ve diyaliz yoğunluğu artırılınca düzeldiğini ileri sürmüştür (7). Ifudu ve arkadaşları da yetersiz diyalizin EPO cevabını azalttığını ve diyaliz

yoğunluğunun artırılması ile Hct'in düzeldiğini göstermişlerdir (2). Belki de bizim çalışmamızda hastalara efektif diyaliz yapıldığı için EPO direnci ve CRP arasında beklenen ilişkiyi bulamadık. Bu konuda daha fazla çalışmaya ihtiyaç duyulmaktadır.

Çalışmamızda CRP düzeyi 10 mg/l'nin üzerinde olan hastaları enfeksiyon ve inflamasyonun EPO direnci üzerine bilinen etkilerini ekarte etmek ve EPO direncine etkili diğer faktörleri değerlendirebilmek için analiz dışı bırakıp, albumin düzeyi 3.5 g/dl'den düşük olan hastalarda bu durumun EPO direncine katkısını incelediğimizde, hipoalbuminin EPO direncini 2.72 kat ($p=0.04$) arttırdığını gördük. Aslında hipoalbuminemi anemi ilişkisi biraz daha karmaşıktır. Anemik diyaliz hastalarında beslenme bozukluğu ve enfeksiyonlara ikincil olarak hipoalbuminemi görüldüğü, buna karşılık hipoalbuminin de EPO direncine neden olarak anemi tedavisini güçleştirdiği ve malnutrisyonun bir göstergesi olarak kırmızı küre sentezinde gerekli proteinlerin eksikliğine bağlı anemiye neden olduğu (35) bilinmektedir. Birbirini tetikleyen bu iki mekanizmanın hangisinin birincil olduğu uzun süre tartışma konusu olarak kalacağına benzemektedir.

Rao ve arkadaşları hiperparatiroidinin kemik iliği fibrosisine neden olarak EPO cevabını azalttığını bildirmişlerdir (10). PTH aynı zamanda EPO üretimini de baskılamaktadır. Bizim çalışmamızda EPO ihtiyacı 200 U/kg/hafta üzerinde ve altında olan hastalarda ortalama PTH düzeyi açısından istatistiksel olarak anlamlı bir fark saptanmadı ($p>0.05$). PTH düzeyi 450 pg/ml olan hastalar gruplandırılıp hiperparatiroidinin etkisi diğer parametrelerle birlikte Logistic Regresyon Backward Stepwise analize göre değerlendirilğinde ise hiperparatiroidinin EPO direncini 5.00 kat arttırdığını gördük ($p=0.02$). Çalışmamızı destekleyici bir diğer bulgu da EPO direnci

olan hastalarda primer neden hiperparatiroidi ise bu hastalarda paratiroidektomi sonrası EPO'ye cevabın arttığı gösterilmiş olmasıdır (10).

ACEİ'nin EPO direncine etkisi konusunda tartışmalar vardır. Bir kısım yayınlar PD hastalarında EPO direncine olumsuz etkileri olduğunu ve HD hastalarında istatistiksel olarak anlamlı bir fark saptanamadığını belirtirken, bir kısım yayınlarda ilişkinin doz bağımlı olarak arttığı vurgulanmaktadır (21). Macdougall EPO cevabının yetersiz olduğu hastalarda ACEİ kullanım endikasyonlarının gözden geçirilmesini, uygun hasta grubunda ilaç değişikliği yapılmasını önermektedir (28). Aksi durumda da EPO dozunu arttırmakla Hct cevabı alınabilmektedir. Bizim çalışmamızda hastaların %15.5 'i ACEİ kullanıyordu ve EPO direncine olan etkisi istatistiksel olarak anlamlı bulunmadı.

Çalışmamızda EPO direncinde rol oynayabilecek diğer parametreler değerlendirildiğinde ise; yaş, cinsiyet, diyaliz süresi, böbrek nakli öyküsü, statin kullanımı, antiHCV(+)lığı, tiroid fonksiyonları ve EPO direnci arasında istatistiksel olarak anlamlı bir ilişki bulunmadı ($p>0.05$).

Sonuç olarak, EPO ihtiyacını ve direncini gösteren en önemli klinik parametre hastanın HD programında olmasıdır. Bu durum artmış Fe ihtiyacı ile de ilişkilidir. Hastanın Fe durumu değerlendirilirken ferritin düzeyi ile birlikte serum Fe'i ve TS'da mutlaka değerlendirilmeli, fonksiyonel Fe eksikliği düşünülmelidir. Hastaların albumin düzeyleri de CRP düzeyleri gibi EPO direncini gösteren önemli parametrelerden biridir. Hipoalbumineminin EPO direnci yönünden araştırılan hastalarda enfeksiyon ve/veya malnutriyonu göstermesi açısından önemli olduğu gösterilmiştir. Bizim çalışmamızda bu bilgiyi destekler niteliktedir. Çalışmamızın önemli bir bulgusu doğrultusunda da EPO direnci araştırılırken hasta mutlaka hiperparatiroidi yönünden değerlendirilmelidir.

8. ÖZET

Diyaliz hastalarında önemli bir morbidite nedeni olan anemi, eritropoietinin anemi tedavisinde kullanılmaya başlanması ile birlikte, büyük ölçüde tedavi edilebilmiştir. Ancak bazı hastalarda EPO tedavisine beklenen cevabın alınamayışı, buna neden olan faktörlerin araştırılması gereğini doğurmuştur. Çalışmamızda diyaliz hastalarında, anemiye ve EPO direncine neden olan klinik ve laboratuvar parametrelerin araştırılması planlandı. Çalışmamıza Başkent Üniversitesi Ankara Hastanesinde diyaliz programında olan 200 hasta (100 kadın, 100 erkek, yaş ortalaması: 45.1 ± 16.2 yıl, 100 hasta HD, 100 hasta PD programında, ortalama dializ süreleri: 34.3 ± 17.4 ay) dahil edildi. Serum düzeylerine göre vitamin B12, folik asit, oral veya IV Fe replasman tedavisi alan bu hastalara klasik EPO tedavisine uygun olarak SC EPO tedavisi uygulanmaktaydı. Hastalar haftalık EPO ihtiyacı 200 U/kg'ın üzerinde (grup 1) ve altında (grup 2) olanlar olmak üzere iki gruba ayrıldı. İki grup arasında, klinik parametreler olarak hastaların yaşı, cinsiyeti, diyaliz türü (HD, PD), diyaliz süresi, antiHCV (+)'liği, böbrek nakli öyküsü, ACEİ ve statin kullanımı, son altı ay içinde aldığı oral veya IV Fe tedavisi, laboratuvar parametreleri olarak ise; Hb, Hct, MCV, serum Fe, SDBK, ferritin, TS, albumin, CRP, PTH, TSH, vitamin B12, folik asit düzeyleri açısından belirleyici bir fark olup olmadığı araştırıldı. Her iki grup karşılaştırıldığında grup 1'de Hb, Hct, serum demiri ve TS anlamlı olarak düşük bulundu (sırasıyla $p=0.002$, $p=0.002$, $p=0.0001$ ve $p=0.002$). Grup 1'deki hastaların %88.9'u HD programındaydı ($p=0.0001$) ve %88.9'u IV Fe idame tedavisi alıyordu ($p=0.0001$). Hastaların ferritin düzeyleri normal veya yüksekti ve gruplar arası ferritin ve kalan diğer parametreler açısından anlamlı bir fark bulunmadı ($p>0.05$). Bütün parametreler Logistic Regresyon Backward Stepwise analize göre değerlendirildiğinde HD programında olmak EPO ihtiyacını belirleyen en önemli

parametre olarak bulundu ($p=0.0001$). Enfeksiyon ve inflamasyonun bilinen etkilerini dışlamak ve EPO direncine etkili diğer parametreleri araştırmak için CRP düzeyi 10 mg/l'nin üzerinde olan 43 hasta analiz dışı bırakılıp, albumin düzeyi 3.5 g/dl'nin altında ve PTH düzeyi 450 pg/ml'nin üzerinde olan hastalar gruplandırıldığında Logistic Regresyon Backward Stepwise analize göre hipoalbuminemi ile ($p=0.04$, RR:2.72), hiperparatiroidi ile ($p= 0.02$, RR:5.00) ve HD programında olmakla ($P=0.0001$, RR:25.95) EPO direnci arasında anlamlı ilişki olduğunu gördük.

Sonuç olarak çalışmamız, EPO direnci değerlendirilirken hastanın HD programında olmasının, mutlak Fe eksikliği kadar fonksiyonel Fe eksikliği varlığının, hipoalbuminemi ve hiperparatiroidinin EPO direncine yol açan önemli parametreler olduğunu desteklemekte ve özellikle hastanın Fe durumu değerlendirilirken TS'nun önemini göstermektedir.

9. KAYNAKLAR

1. Schoenmakere G, Lameire N, Dhondt A, et al. The haematopoietic effect of recombinant human erythropoietin in hemodialysis is independent of the mode of administration. *Nephrol Dial Transplant* 1998; 13: 1770-1775.
2. Ifudu O, Feldman J, Friedman EA. The intensity of hemodialysis and the response to erythropoietin in patients with end-stage renal disease. *N Engl J Med* 1996; 334: 420-425
3. Stojimirovic B, Grujic-Adanja G. The effect of hemodialysis and CAPD on renal anemia (abstract). *Srp Arh Celok Lek* 1997;125 (5-6):163-7
4. Koury MJ. Investigating erythropoietin resistance. *N Engl J Med* 1993; 328: 205-206
5. Danielson B. R-HuEPO hyporesponsiveness—who and why? *Nephrol Dial Transplant* 1995; 10 (suppl 2): 69-73
6. Kooistra MP, Marx JJM. The absorption of iron is disturbed in recombinant human erythropoietin-treated peritoneal dialysis patients. *Nephrol Dial Transplant* 1998; 13: 2578-2582
7. Macdougall IC. Hyporesponsiveness to anemia therapy-what are we doing wrong? *Perit Dial Int*, vol.21 (2001), Supplement 3
8. Macdougall IC. Poor response to erythropoietin. *BMJ* 1995; 310: 1424-1425.
9. Gunnell J, Yeun JY, Depner TA, Kaysen GA. Acute-phase response predicts erythropoietin resistance in hemodialysis and peritoneal dialysis patients. *Am J Kidney Dis* 1999; 33 (1): 63-72
10. Rao DS, Shih MS, Mohini R. Effect of serum parathyroid hormone and bone marrow fibrosis on the response to erythropoietin in uremia. *N Engl J Med* 1993; 328: 171-175

11. Bárány P, Divino Filho JC, Bergström J. High C-reactive protein is a strong predictor of resistance to erythropoietin in hemodialysis patients. *Am J Kidney Dis* 1997; 29(4): 565-568.
12. Krantz SB. Pathogenesis and treatment of the anemia of chronic disease. *Am J Med Sci* 1994; 307(5): 353-9.
13. Evans RW, Rader B, Manninen DL. The quality of life of hemodialysis recipients treated with recombinant human erythropoietin. Cooperative Multicenter EPO Clinical Trial Group. *JAMA* 1990; 9; 263(6):825-30.
14. Madore F, Lowrie EG, Brugnara C, et al. Anemia in hemodialysis patients: variables affecting this outcome predictor. *J Am Soc Nephrol* 1997; 8(12): 1921-9.
15. MacCracken MA. Anemia management practices in peritoneal dialysis patients. Case study of the anemic patient. (Abstract) *Nephrol Nurs J* 2001; 28(4): 435-8.
16. Oktay İ, Ermutlu E, Ediz B, Eritropoetin kullanan ve demir eksikliği olan hemodiyaliz hastalarında intravenöz demir sukroz tedavisi. *Bursa Devlet Hastanesi Bülteni*. 1998; 14: 27-30.
17. Weiss LG, Clyne N, Divino Fihlho J, et al. The efficacy of once weekly compared with two or three times weekly subcutaneous epoetin β : results from a randomized controlled multicentre trial. *Nephrol Dial Transplant* 2000; 15: 2014-2019
18. Jensen JD, Madsen JK, Jensen LW. Comparison of dose requirement, serum erythropoietin and blood pressure following intravenous and subcutaneous erythropoietin treatment of dialysis patients. *Eur J Clin Pharmacol* 1996; 50: 171-177
19. Kaufman JS, Reda DJ, Fye CL, et al. Subcutaneous compared with intravenous epoetin in patients receiving hemodialysis. *N Engl J Med* 1998; 339: 578-583
20. Macdougall IC. Poor response to erythropoietin. *BMJ* 1995; 311: 633.

21. Hörl WH, Jacobs C, Macdougall IC, et al. European best practice guidelines 14-16-
inadequate response to epoetin. *Nephrol Dial Transplant* 2000; 15 (suppl 4): 43-50
22. House AA, Ba' Pham, Pag DE, Transfusion and recombinant human erythropoietin
requirements differ between dialysis modalities. *Nephrol Dial Transplant* 1998; 13 :
1763-1769
23. Ono K, Hisasue Y. Is folate supplementation necessary in hemodialysis patients on
erythropoietin therapy. *Clin Nephrol* 1992; 38(5): 290-2.
24. Schaefer RM, Schaefer L. The hypochromic red cell: a new parameter for monitoring of
iron supplementation during rhEPO therapy. (Abstract) *J Perinat Med* 1995; 23 (1-2): 83-
8.
25. Hutchison FN, Jones WJ. A cost-effectiveness analysis of anemia screening before
erythropoietin in the patients with end-stage renal disease. *Am J Kidney Dis* 1997; 29(5):
651-657.
26. Fernández A, Vega N, Jimenez F, et al. Effect of recombinant human erythropoietin
treatment on hemodynamic parameters in continuous ambulatory peritoneal dialysis and
hemodialysis patients. *Am J Nephrol* 1992; 12: 207-211.
27. Ertürk S, Ateş K, Duman N, et al. Unresponsiveness to recombinant human erythropoietin
in hemodialysis patients: possible implications of angiotensin converting enzyme
inhibitors. *Nephrol Dial Transplant* 1996;11: 396-7
28. Macdougall IC. The role of ACE inhibitors and angiotensin II receptor blockers in the
response to epoetin. *Nephrol Dial Transplant* 1999;14: 1836-1841.
29. Albitar S, Genin R, Fen-Chong M, Serveaux M, Bourgeon B. High dose enalapril
impairs the response to erythropoietin treatment in haemodialysis patients. *Nephrol Dial
Transplant* 1998; 13: 1206-1210.

30. Stegmayr BG. Better response to S.C. erythropoietin in CAPD than HD patients. *Scand J. Urol Nephrol* 1996; 31: 183-188.
31. Silverberg DS, Iaina A, Peer G, et al. Intravenous iron supplementation for the treatment of the anemia of moderate to severe chronic renal failure patients not receiving dialysis. *Am J Kidney Dis* 1996; 27 (2): 234-238
32. Nissenson AR, Korbet S, Faber M, et.al. Multicenter trial of erythropoietin in patients on peritoneal dialysis. (Abstract) *J Am Soc Nephrol* 1995; 5(7): 1517-29.
33. Winearls CG, Oliver DO, Pippard MJ, et al. Effect of human erythropoietin derived from recombinant DNA on the anaemia of the patients maintained by chronic haemodialysis. *Lancet* 1986; 22;2(8517): 1175-8.
34. Zaoui P, Hakim RM. The effects of the dialysis membrane on cytokine release. *J.Am. Soc Nephrol* 1994;4:1711-1718
35. NKF-K/DOQI Clinical Practice Guidelines For Anemia Of Chronic Kidney Disease: update 2000
(INTERNET: http://www.kidney.org/professionals/doqi/guidelines/doqiupan_ii.html).