

2016 BD 2424

KANLIĐI
PATAKGAĐA NUMUNE HASTANESİ
II.DAHİLİYE KLİNİĞİ
ŞEF:DR.YILDIZ BARUT ÖZEL

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

(UZMANLIK TEZİ)

Dr.SİBEL ERSAN

İSTANBUL-1997

4484

1307565

T.C.
SAĞLIK BAKANLIĞI
HAYDARPAŞA NUMUNE HASTANESİ
II.DAHİLİYE KLİNİĞİ
ŞEF:DR.YILDIZ BARUT ÖZEL

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

(UZMANLIK TEZİ)

2016 BD 2424

Dr.SİBEL ERSAN

İSTANBUL-1997



D.N.905324

ÖNSÖZ

Hastanemizde eğitim ve sağlık hizmetlerinin geliştirilmesi için yoğun çaba gösteren Haydarpaşa Numune Hastanesi Başhekimi Sayın Dr.Ahmet ÖZGÜNER 'e, uzmanlık eğitimim süresince bilgi ve deneyimlerini bizlere aktaran, sürekli ilgi ve desteğini gördüğüm Sayın Hocam Dr.Yıldız BARUT ÖZEL'e teşekkürlerimi ve şükranlarımı sunarım.

Çalışmalarında ve eğitimimde katkılarından dolayı kliniğimiz başasistanlarına, birlikte çalışmaktan mutluluk duyduğum asistan arkadaşlarıma ve servis hemşirelerine de teşekkür ederim.

Dr.Sibel ERSAN

1997

İÇİNDEKİLER

GİRİŞ.....	1-2
GENEL BİLGİLER.....	3-16
MATERYEL VE METOD.....	17-18
BULGULAR.....	19-22
TARTIŞMA.....	23-25
SONUÇ.....	26
KAYNAKLAR.....	27-30

GİRİŞ

Renal yetmezlik ve anemi ilişkisi ilk olarak yaklaşık 150 yıl kadar önce bildirilmiş olup, Erslev'in 30 yıl önce eritropoietininin (Epo) eritropoiezisi düzenleyen hormon olduğunu ve ardından Jacobson'un eritropoietininin böbrek orijinli olduğunu bildirmesine kadar bu aneminin nedeni pek anlaşılamamıştı(6). Üremik toksinlerin kemik iliğini baskılaması, eritrosit ömrünün kısalması, diyaliz esnasında tekrarlayan kan kaybı ve alüminyum toksisitesi gibi faktörlerin anemiye katkısının yanında majör nedenin, aneminin şiddeti ile uygunsuz derecede düşük Epo düzeyi olduğu kabul edilmiştir. Bu eksiklik ya böbrek transplantasyonu yoluyla doğal olarak yerine konabilmekte, ya da eritropoietininin dışarıdan uygulanması ile giderilebilmektedir. Böbrek transplantasyonu her hastaya uygulanmadığı için bir çok hastada eritropoietininin dışarıdan verilmesi zorunluluğu doğmaktadır.

Günümüzde artık eritropoietin kodyalan gen klonlanabilmiş ve saflaştırılmış rekombinant insan eritropoietinini klinik kullanım amacıyla hazırlanmıştır. Rekombinant insan eritropoietinini, düzenli diyaliz programındaki kronik böbrek yetersizliği hastalarının hemen tamamında aneminin düzeltilmesinde etkili olmaktadır. EPO replasman tedavisi hemoglobin konsantrasyonunu ve hematokriti arttırmakta, dolayısıyla hastaların fiziksel kapasitelerinin iyileşmesine neden olmaktadır. Ancak bu tedavinin doğurduğu iki majör yan etki mevcuttur; hipertansiyon ve arteriyovenöz fistül trombozu (23).

Bu komplikasyonların gelişmesinde neden olabilecek en önemli faktör olarak, hematokritin artmasına bağlı kan viskozitesinin artması kabul edilmektedir(5,23).

Eritrosit kitlesinin artması yanında diğer bir çok faktör potansiyel olarak tam kan viskozitesini değiştirebilmektedir. Eritrosit agregasyonundaki değişiklikler, plazma viskozitesinin artması ve eritrosit deformabilitesinin azalması kan viskozitesinin artmasına katkıda bulunmaktadır. Rekombinant

insan eritropoietininin kan viskozitesini belirleyen bu faktörler üzerindeki etkisini inceleyen çalışmalarda alınan sonuçlar çelişkilidir (1).

Bu çalışmada programlı hemodiyaliz uygulanan kronik böbrek yetersizliği hastalarında, rekombinant insan eritropoietinin tedavisinin tam kan viskozitesine etkisi ve hipertansiyonla ilişkisinin incelenmesi amaçlanmıştır.

GENEL BİLGİLER

Anemi, renal yetmezliğin iyi bilinen, kaçınılmaz ve özellikle anefrik hastalarda daha ciddi boyutlarda gözlenen bir komplikasyonudur. Hastaların birçoğu düzenli kan transfüzyonuna gereksinim duymakta ve bu yüzden hepatit, demir yüklenmesi ve histokompatibilite antijenlerine karşı duyarlanma riski taşımaktadırlar. Anemi, hastalarda rehabilitasyonu da kısıtlayan bir faktördür. Üreminin haftada üç kez uygulanan diyaliz tedavisi ile kontrolü mümkünken, hastaların ancak %33'ü rehabilite edilebilmektedir. Bunun en önemli nedeni de anemiye bağlı halsizlik ve egzersiz toleransının azalmasıdır. Böbreğin eritropoiezis ile olan ilişkisinin açıklanması konusunda çok gelişme kaydedilmekle birlikte anemiye neden olan majör mekanizma konusunda görüş ayrılıkları sürmektedir (6,10). Önceleri aneminin sadece üreminin etkisi olduğu ve kan üre düzeyindeki artışla kaba bir orantı gösterdiği düşünülmekteydi (4). Ancak 1953'de Erslev'in "Hemopoietin" ini "eritropoiezisi uyarıcı faktör" olarak tanımlaması ve kısa bir süre sonra Eritropoietin (Epo) olarak isimlendirmesinin ardından, 1957'de Jacobson ve arkadaşlarının böbreğin eritrosit yapımını kontrol eden organ olduğunu göstermesi ile majör mekanizmanın Epo üzerinden işlediği görüşü hakim olmuştur (9,17).

Epo düzeyi ve aneminin derecesi arasında ters orantılı bir ilişki olduğu, plazma ve idrar Epo düzeylerinin hematokritin düşmesiyle logaritmik olarak arttığı, bununla birlikte hiperperfüzyonda Epo atılımının azaldığı gösterilmiştir (16). Bununla birlikte son 30 yıldır yapılan in-vitro kemik iliği kültür çalışmalarında, Epo eklenmesine rağmen üremik serumun eritroid fonksiyonunu yani eritroid progenitör hücrelerin (Erythroid colony forming cells =CFU-E ve Erythroid burst forming cells= BFU-E) çoğalmasını inhibe ettiğine dikkat çekilmiştir (6,10). Ancak aneminin hemodiyaliz tedavisi ile düzelmesi nadirdir. Epo eksikliği renal yetmezlikte karakteristik olmakla birlikte diğer bir çok mekanizma anemi gelişmesine katkıda bulunmaktadır (10).

ANEMİNİN PATOFİZYOLOJİSİ

Kronik renal yetersizlikte anemi, klasik olarak beş mekanizma üzerinden gelişmektedir:

- 1)Eritropoietin eksikliği
- 2)Eritropoiezisi inhibe eden toksik metabolitlerin birikmesi
- 3)Eritrosit ömrünün kısalması
- 4)Üremi nedeniyle gelişen fonksiyonel trombosit disfonksiyonuna bağlı

kan kaybı

- 5)Alüminyum toksisitesi (6,10,36).

Eritropoietin eksikliği şüphesiz aneminin majör nedenidir. Altta yatan primer hastalık nedeniyle böbrek parenkiminin azalması, Epo yapımının azalmasına neden olmaktadır. Eritropoietininin %90'ı böbreklerde, %10'u karaciğerde yapılmaktadır(14). Bu yüzden anefrik hastalarda daha derin, polikistik böbrek hastalığı gibi renal kitlesi artmış hastalarda daha hafif bir anemi gözlenmektedir(36). Renal Epo yapımını yönlendiren etken, metabolik ihtiyaç ve oksijen sunumu arasındaki dengesizlikten dolayı oluşan intrarenal hipoksidir. Renal hastalık geliştiği zaman hipoksi ve bozulmuş doku oksijen sunumuna rağmen maksimum Epo sekresyonu gözlenmez (6). Epo, kemik iliğindeki eritroid progenitör hücrelerin terminal değişimini stimüle eder, hücrel hemoglobin sentezini artırır ve retikülositozise neden olur. Renal hastalık bu düzenli sekansı bozar ve anemik stimulusa karşı submaksimal Epo yanıtına neden olur.

Böbreğin değişen oksijen sunumunu nasıl algıladığının subsellüler mekanizması bilinmemekle beraber, son zamanlarda yapılan çalışmalar eritropoietinin kaynağının peritübüler interstisyel hücreler olduğuna dikkati çekmektedir (10,20). İnterstisyel hücreler proksimal tübül hücrelerine yaslanan ve peritübüler kapillerlerin lümenine açılan hücrelerdir.

Epo klasik hormon etkisi şeklinde işler; yerinde yapılır ve hedef organı olan kemik iliğinde etkisini göstermek üzere kan yoluyla taşınır. Anemiye karşı

gelişen normal yanıt, Epo yapımının artması ve buna bağlı olarak eritropoiezis artmasıdır. Son dönem böbrek yetersizliği (SDBY) olanlarda aneminin derecesine oranla Epo düzeyi düşüktür ve sonuç olarak hipoproliferatif bir anemi sözkonusudur (6,10).

Kemik iliği inhibisyonu: Eritropoietik inhibitörlerin varlığı da SDBY anemisinde rol oynamaktadır. Bu inhibitörler, Epo etkisini bloke etmekte veya azaltmaktadırlar. İn-vitro çalışmalarda, kemik iliği, Epo gibi uyarıcı faktörlerle beraber üremik serum ile inkübe edildiğinde eritropoiezinin bozulduğu gösterilmiştir (6,10). Ayrıca aplastik anemili hastalardan alınan eritropoietinden zengin plazmanın ilerlemiş böbrek hastalığı ve anemisi bulunan hastalara infüzyonu neticesinde retikülositoz saptanamaması, sürekli ambulatuvar periton diyalizi tedavisi uygulanan hastaların hemodiyaliz hastalarına oranla daha çoğunda normal hematokrit düzeylerine ulaşılması da bunu desteklemektedir (6,28,38). Caro ve arkadaşları da terminal dönem böbrek hastalığı olanların %40'ında eritropoietin düzeylerinin normalin 2-3 katı olduğunu göstererek inhibitörlerin varlığına dikkati çekmişlerdir (11,32).

Muhtemel inhibitörler olarak paratiroid hormon (PTH), spermin ve ribonükleaz sorumlu tutulmaktadır (6,10,11,35). Sekonder hiperparatroidizm nedeniyle üremik hastalarda serum PTH düzeyi yükselmekte, paratiroidektomiden sonra bazı hastalarda anemi tablosunun daha düzeldiği izlenmekte, ancak bu ilişki her zaman gözlenememektedir (10,17,18). İn-vitro çalışmalarda intakt PTH veya onun N terminal fragmanının insan eritrositlerinin osmotik frajilitesini arttırdığı gösterilmiştir. Bu durum muhtemelen PTH etkisi ile hücre içine kalsiyum girişinin artması ve hücresel rijiditenin artması sonucu ortaya çıkmaktadır. Paratiroid bezi ekstresinin hem BFU-E hem de CFU-GM için inhibitör olduğu ve in-vitro Hem sentezini de inhibe ettiği iddiaları hala tartışmalıdır. Bununla birlikte, sekonder hiperparatroidizm nedeniyle gelişen osteitis fibrosanın efektif eritroid kemik iliği kitlesini azaltarak eritropoiezi azaltması ve yüksek düzeyde PTH'nın

eritrosit yaşam süresini kısaltması da anemiye katkıda bulunmaktadır (6,7,10).

Spermin, hem CFU-E hem de CFU-GM için inhibitör olup etkisi spesifik değildir. Zaten diyaliz hastalarında spermin düzeyi de artmamıştır (6,29).

Ribonükleaz, kültür ortamına farmakolojik dozlarda eklendiği takdirde nonspesifik CFU-E inhibisyonu yapmaktadır (6). Renal yetmezlik hastalarında saptanan serum düzeylerinde eritropoiesisi inhibe ettiği tartışmalıdır.

Eritrosit yaşam süresinin kısalması, üremide biriken intravasküler toksik ajanların hafif hemolize neden olması ile açıklanmaktadır (6.10). Üremik eritrositlerin normal insanlara transfüze edilmesi ile eritrosit yaşam süresinin normale döndüğünün gösterilmesi bunun bir kanıtıdır. Üremik serumun, eritrosit enzimlerinin fonksiyonunu bozan maddeler içerdiği ve çok muhtemel bu maddelerin hemolize yol açan olaylar zincirini başlattığı düşünülmektedir. Cr51 veya C14 cyanate gibi radyoizotop maddelerle işaretlenmiş eritrositler kullanılarak yapılan çalışmalarda hemoliz varlığı gösterilmiştir (6). Eritrositler lipid peroksidasyonuna duyarlı hücrelerdir. Eritrosit zarının yüksek oranda doymamış yağ asitleri içermesi, oksijenden zengin bir ortamda bulunması ve lipid peroksidasyonunun etkin bir katabolizörü olan hemoglobin içermesi bu duyarlılığı arttırmaktadır. Normal koşullarda eritrositlerde peroksidasyona bağlı değişiklikler gözlenmemektedir. Bu durum eritrositlerin güçlü bir savunma sistemi içermelerine bağlıdır. Ancak üremide olduğu gibi plazmada bulunan bazı metabolitler bu koruyucu sistemin fonksiyonunu bozabilmektedir. Böylece başlayan lipid peroksidasyonu, gerek hemoglobin gerekse eritrosit zar yapısı üzerinde değişikliklere yol açarak hemolize neden olmaktadır (13). KBY'li bir çok hastada özellikle okside edici özelliği olan bakır, kloramin ve nitrat içeren diyalizat veya oksidan bazı ilaçlar kullanıldığı zaman eritrosit yaşam süresinin kısaldığı gözlenmektedir. Günümüzde eritrositlerin yaşam süresini kısaltan kesin bir üremik toksin tanımlanamamıştır (11.13.15.18).



Kan kaybı, progresif renal yetmezlik hastalarının %25 gibi anlamlı bir oranında olmakta ve anemi nedenlerinden birini teşkil etmektedir(6). Kanama eğiliminin artmasının başlıca nedeni üremiye bağlı niteliksel trombosit fonksiyon bozukluğudur (1,6,10,23). Üremik hastalarda biriken guanidinosüksinik asit, fenoller ve fenolik asit trombosit agregasyonunu inhibe etmektedir. Bu yüzden üremik hastalarda kanama zamanı, kanamaya eğilimin belirlenmesinde en iyi tarama testidir. Azalmış trombosit faktör 3 aktivitesi, trombositlerde tromboxane A2 düzeyinin azalması, PGI2 düzeyinin artması ve faktör VIII - von Willebrand kompleks aktivitesinin azalması trombosit disfonksiyonundan sorumlu mekanizmalardır (15,23). Biriken üremik metabolitlerin hemodiyaliz sayesinde uzaklaştırılması yoluyla normal hemostazın sağlanması mümkün olmaktadır. Ayrıca yapılan çalışmalarda rekombinant insan eritropoietinin tedavisinin de kanama zamanını belirgin olarak kısalttığı ve hemostazın sağlanmasına yardımcı olduğu gösterilmiştir (24).

Alüminyum toksisitesi, diyaliz hastalarında fosfat bağlayıcı olarak alüminyum içeren oral antiasitlerin kullanılmasıyla veya diyalizatın alüminyum içeren suya maruz kalmasıyla ortaya çıkan bir tablodur ve mikrositer bir anemiye neden olmaktadır. Alüminyumun eritropoiezisi ne şekilde baskıladığı kesin olarak bilinmemesine rağmen, yapısal olarak demirin özelliklerine benzer özellikler taşıması ve demire benzer şekilde emilip, nakledilmesi nedeniyle eritrositlerin demir alımını bozduğu ve bu şekilde intrasellüler demir eksikliğine neden olduğu görüşü desteklenmektedir (10,17).

KBY'ne bağlı aneminin gelişmesinde rol oynayan diğer faktörler:

1. İnfeksiyonlar: Bu durumda demirin depolardan mobilize edilmesi bloke edilmekte ve/veya artan interlokin-1 düzeyleri nedeniyle kemik iliği suprese edilmektedir.

2. Demir eksikliği.

3. Vitamin B12, folat, piridoksin eksiklikleri.

4.Hemoliz: Makinelerin dezenfeksiyonu sırasında kullanılan formaldehit, durulama işlemleri yeterli yapılamazsa eritrositlerde glikolizi inhibe etmektedir.Bazı hemodiyaliz hastalarında diyalizerlerin tekrar kullanımı ve formaldehit ile sterilizasyonu sonucunda "anti-N-like" soğuk aglutininler oluşmaktadır ve zaman zaman görülen hemolitik krizlere neden olmaktadır. Hipo-,hipertonik diyalizatların kullanılması osmotik hasar yoluyla hemoliz yapabilmektedir (10).Çinko, kloramin veya nitrat içeren diyaliz sıvılarının kullanımı da hemolize yol açabilmektedir.Ayrıca periarteritis nodosa, lupus eritematosus ve malign hipertansiyon gibi nedenlerle KBY gelişen hastalarda mikroanjiopatik hemolitik anemi meydana gelebilmektedir (6,7,10).

5.Kronik hepatit, aşırı kan transfüzyonuna bağlı hemosideroz, kemik iliği fibrozu ve diyaliz setlerinden kana karışan silikonun dalak makrofajlarında birikimi sonucu splenomegali ve hipersplenizm gözlenebilmekte, bu da eritrosit yaşam süresinin kısalmasına neden olabilmektedir(6,10).

ANEMİNİN TEDAVİSİ

Kronik böbrek yetersizliği hastaları anemiye başka nedenlerle aynı derecede anemik olan hastalara göre daha iyi tolere ederler.Bu durum, üremik hastalarda hemoglobin-oksijen afinitesinin azalması ve böylece dokulara oksijen sunumunun kolaylaşması ile açıklanmaktadır.Diğer taraftan renal kan akımının azalması sonucu, normalde böbrekler için %20 olan kardiyak debi payının düşmesi diğer dokuların perfüzyonunun artmasına yol açmaktadır.Tüm bunlara rağmen SDBY hastalarının çoğunda egzersiz toleransının belirgin bir şekilde azaldığı gözlenmektedir (6,11,26,28).

Önceleri, SDBY'ne bağlı aneminin tedavisine yönelik çabalar androjenler ve kan transfüzyonlarına dayanmaktaydı.Androjenlerle varılan sonuçlar tatmin edici olmadığından geriye sadece eritrosit transfüzyonları bir seçenek olarak kalmıştır.Ancak tekrarlayan transfüzyonlar, demir yüklenmesi, infeksiyonlar, kemik iliği inhibisyonu, lökosit antijenleri ile sensitizasyon ve sitotoksik antikor gelişmesine neden olabilmektedir (11).

Günümüzde SDBY anemisinin spesifik tedavisi böbrek transplantasyonudur. Bu mümkün ya da başarılı olmadığı takdirde seçilecek tedavi yöntemi eritropoietin uygulanmasıdır. Ancak anemi tedavisinde yine de bazı temel kurallara uymak gerekmektedir. Örneğin diyetle yeterli miktarda protein alınması, programlı diyaliz, infeksiyonla mücadele, demir ve folik asit replasmanları ve kontrol altına alınamayan hiperparatiroidizmde paratiroidektomi uygulanması sıralanabilir (6,10,11,23,33,36).

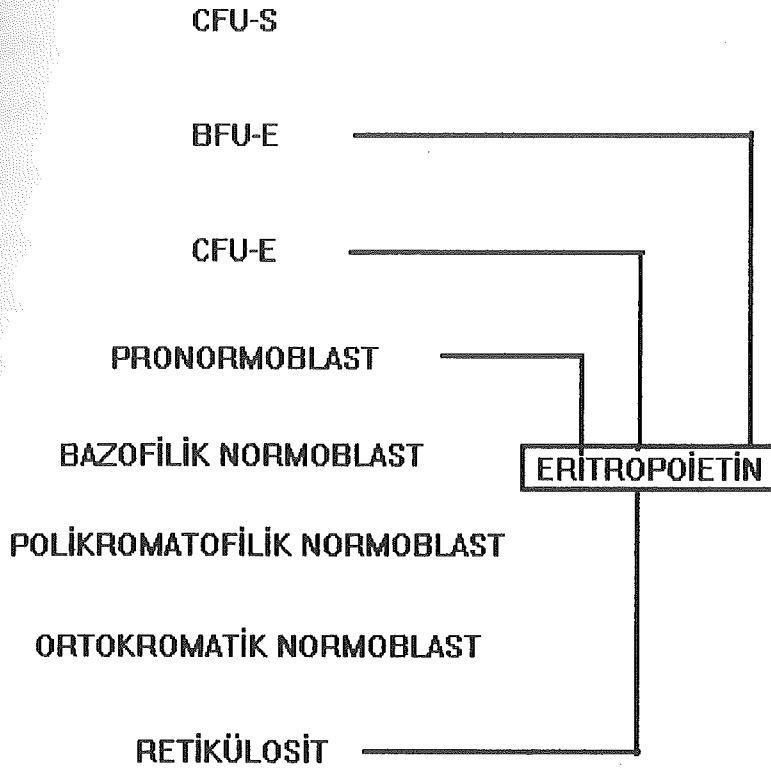
Eritropoietin (Epo)

Eritropoiezin kontrolünden sorumlu en önemli madde olan ve esas olarak böbreklerde (proksimal tubulus peritübüller kapiller endotel hücrelerinde) yapılan Epo, fonksiyonel olarak 18400 dalton ağırlığında ancak dolaşımında glikozillenmiş olarak 36000 dalton ağırlığında bulunan siyaloglikoprotein yapısında bir hormondur. Bileşimindeki siyalik asit Epo'nin dolaşımdan atılmasını engelleyerek biyolojik aktivitesinde rol oynar (6,18,35). 165 aminoasit içeren Epo 1980'li yıllarda DNA hibridizasyon tekniği ile kromozom 7'nin uzun kolu üzerindeki geninin identifikasyonu yoluyla idrardan elde edilenden biyolojik ve immunolojik yönden farksız olarak üretilebilmiştir. Eritropoietin geni, 193 aminoasitli bir promolekül kodlamaktadır. Bu molekülden 27 aminoasitli lider peptid ve C-terminal argininin kırılması ve kalan polipeptidin glikozillenmesi yoluyla aktif hormon oluşmaktadır. Karbonhidrat yan zincirler, hormonun stabilitesini sağlamakta ve karaciğerden hızlı eliminasyonunu engellemektedir. Ayrıca hormonun intrasellüler metabolizması ve salınımında da rol oynamaktadırlar (18,35).

Klinik olarak hemodiyaliz hastalarında r-HuEpo ilk olarak 1985 yılında ABD-Seattle'da denenmiştir. Bunu izleyen çalışmalarda üremik hastalarda anemi tedavisinde r-HuEpo'nin gereği kanıtlanmıştır (10,11,24,36). Son zamanlarda henüz diyaliz ihtiyacı olmayan ya da multipl myelomada olduğu gibi transplantasyon için uygun olmayan ancak KBY nedeni ile anemik olan hastalarda da r-HuEpo ile olumlu sonuçlar alınmıştır (33).

Eritropoietininin biyosentez ve/veya sekresyonuna yol açan esas uyarı hipoksidir.Çeşitli nedenlerle (anemi,iskemi veya oksijen sunumunun azalması gibi) ortaya çıkan hipoksi duyarlı hücrelerin sensitizasyonuna ve iki saat gibi kısa bir sürede serumda eritropoietin düzeyinin artmasına neden olmaktadır (35). Ancak sensitize olan hücre ve sentez yapan hücrenin aynı hücreler olup olmadığı kesin değildir (18,35).

Epo`nin hedef hücreleri, CFU-E ve BFU-E oluşturabilme kapasiteleri olan eritroid progenitör hücrelerdir (şekil 1).Eritropoietin bu hücrelerin proliferasyonu ve farklılaşmalarını sağlar ancak bu etkisinin mekanizması tam olarak anlaşılamamıştır.Muhtemelen eritropoietik hücrelerin membranlarında bulunan bir reseptöre bağlanır, sonra intrasellüler kalsiyum ve glikoz uptake`ini arttırarak altı saat içinde alfa ve beta gen transkripsiyonu ile transferin reseptör sunumunu arttırır.Eritropoietine yanıt olarak 12 saat içinde hemoglobin yapımı başlar.Epo ayrıca eritrositlerin olgunlaşma süresini kısaltır ve retikülositlerin kemik iliğinden dolaşıma salınımını hızlandırır.Eritropoiezisi stimüle edecek yeterlilikte eritropoietin verilmesinden sonra demir depoları azalır ve bu serum ferritin düzeyindeki düşme ile gösterilir.Fonksiyonel demir eksikliğinin oluşması Epo`e cevabı azaltacağından r-HuEpo tedavisi sırasında demir replasman tedavisi ile açık giderilmelidir (10,11,18,35,36).



Şekil 1: Eritropoietininin etki yerleri

R-HuEpo tedavisi ile trombosit sayılarının arttığı ve hematokrit düzeylerinin %30 civarına ulaşması ile kalitatif trombosit fonksiyon bozukluklarının da düzeldiği gösterilmiştir (6,24,35).

Rekombinant insan eritropoietin tedavisinde amaç, 10-12 g/dl düzeyinde hemoglobin ya da %30-35 düzeyinde hematokrit değerlerine ulaşmak ve bu durumun devamını sağlamaktır. Kronik hemodiyaliz hastalarında haftada 3 kez damar içi yolla uygulanan 15 Ü/kg r-HuEpo dozunun minimum efektif doz olduğu belirlenmiştir (10,35). Tedaviye, aneminin derinliğine göre değişmek üzere haftada 3 kez 50-100 Ü/kg dozlarla başlanması önerilmektedir. Damar içi uygulama dışında deri altı uygulamalarla da etkili sonuçların alınabileceği bildirilmiştir (4,35).

R-HuEpo ile tedavi edilen hastaların hemen hepsinde hemoglobin ve hematokrit değerleri yükselmekte, retikülosit sayısında artışlar izlenmekte ve aneminin giderilmesi sonucu hastalarda iyilik hali belirginleşmektedir. Tedavi ile iştah ve egzersiz kapasitesi artmakta, uyku düzene girmekte, cilt rengi düzelmekte, saç teli kalınlığı normalleşmekte, tırnakların büyüme hızı-sertliği artmakta, libido ve menstruasyon bozuklukları kaybolmaktadır (6,35).

Rekombinant insan eritropoietin tedavisinin yan etkileri

R-HuEpo uygulaması sonrasında az sayıda hastada baş ağrısı, kemik ağrısı, bulantı, kaşıntı ve soğuk algınlığı benzeri semptomlar gözlenmektedir. En önemli problem hastanın hemoglobin ve hematokrit düzeylerindeki artışa adaptasyonu ile gelişen hipertansiyondur. Yaklaşık olarak hastaların %30'un da diyastolik kan basınçlarında özellikle tedavinin ilk 3 ayında belirgin olan artışlar gözlenmiştir. Ani geliştiği takdirde hipertansif ensefalopati ve grand-mal nöbetler de gözlenebilmektedir (1,2,6,10,15,35). r-HuEpo ile tedavi edilen hastalar arasında bir yıllık süre içinde gelişen tüm konvülsiyon prevalansının %2 kadar olduğu sanılmaktadır. Aneminin düzeltilmesini takiben gelişen hipertansiyonun nedenini açıklamaya yönelik yapılan çalışmalarda iki mekanizma üzerinde durulmaktadır.

Birincisi doku oksijenasyonunun artmasına bağlı olarak hipoksinin neden olduğu vazodilatasyonun ortadan kalkmasına sekonder olarak periferik vasküler direncin artmasıdır. İkincisi ise tam kan viskozitesinin artmasıdır (2,3,5,10,23,35).

Hematokritteki artışın hemodiyaliz esnasında kreatinin klirensini etkilemesi nedeniyle bazı araştırmacılar potasyum, üre ve kreatinin düzeylerinde artış gözlemlemişlerdir (10,30,35). Ancak CİLAG çok merkezli çalışmasında böyle bir değişiklik gözlenmemiştir (35).

R-HuEpo tedavisi esnasında gözardı edilmemesi gereken önemli bir unsur da serum demir düzeyidir. Eğer eritropoietik yanıt hızlı ve demir deposu yetersiz ise demir eksikliği gelişmesi kaçınılmazdır. Bu nedenle serum demir

ve transferin saturasyonları monitörize edilmeli ve transferin saturasyonu %20'nin altına indiğinde demir replasman tedavisi yapılmalıdır (6,10).

R-HuEpo tedavisi ile normale yakın düzeye getirilen hematokritin hemodiyaliz vasküler giriş yolları için bir problem yaratıp yaratmadığı tartışmalıdır (7,15).

VİSKOZİTE

Viskozite, sıvıların fiziksel bir özelliğidir. 1687 yılında Isaac Newton'un tanımladığı sıvı tabakaların birbirleri üzerinde kayganlıklarının azlığından ortaya çıkan direncin sıvı tabakalarını birbirinden ayıracak hızla oranlı olduğunu belirtmiştir. Bu kayganlık azlığına artık viskozite denmektedir(25). Viskozite bir sıvının şeklini değiştirmeye yönelik çabalara gösterdiği dirençtir ve sıvının moleküllerinin içsel sürtünmesi sonucu oluşur. Viskozite nedeniyle bir sıvının tabakalarının birbiri üzerinden kaymasını sağlamak için belirli bir kuvvet (ayırışma kuvveti) uygulanması gerekir. Ayırışma, bir cismin zıt yönlü paralel kuvvetler tarafından cismin içinde var sayılan düzlemlerin kuvvetlerin düzlemlerine paralel olarak kayması ile oluşan distorsiyonudur. Damar çapı ve akış hızına bağlı olarak değişen ayırışma hızlarında viskozitesi sabit kalan sıvılara "ideal" sıvılar denir. Plazma ve serum ideal sıvılar olduklarından değişik ayırışma hızlarında viskoziteleri sabit kalır.

Tam kan reolojisi plazmaya göre daha komplekstir. Tam kan, ideal bir ortamdaki konsantre eritrosit süspansiyonu olarak düşünülmelidir. Bu yüzden plazma veya diğer ortamlardaki eritrosit süspansiyonları nonideal şekilde davranır (35). Tam kan viskozitesi ayırışma hızına bağlıdır ve düşük ayırışma hızlarında nonideal davranım daha belirgindir.

Viskozite sonucu genellikle distile suyun viskozitesi ile kıyaslanarak rölatif değer olarak belirtilir. İşlemin esası, viskozitesi ölçülecek olan belirli bir miktardaki sıvının standart sıcaklıkta bir kapiller tüpten akma süresinin ölçülmesine dayanır. Bu değer, saf suyun akış süresi ile kıyaslanır (12). Bu şekilde yapılan ölçümlerde distile suyun viskozitesi 1 kabul edildiğinde, tam

kan viskozitesi 2.5-4, normal serum viskozitesi 1.4-1.8 arasında olup plazma viskozitesi bu değerden %20 kadar fazladır (12,27,37).

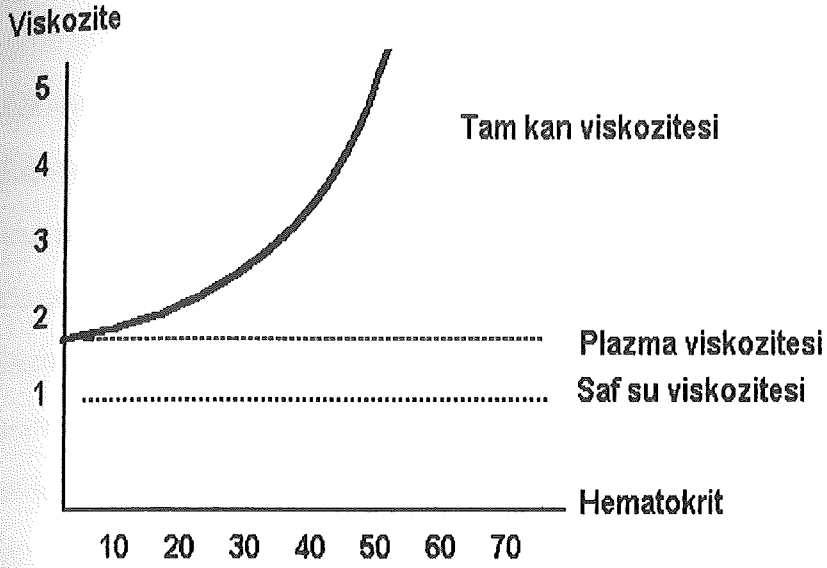
Tam kan viskozitesi

Kan viskozitesini ölçmede en basit yöntem kapiller viskometre ile ölçme yöntemidir. Yöntemin esası Poiseuille yasasına dayanır. Buna göre ideal sıvıların eşit çaptaki kapillerlerden akış hızları, ısı ve basınç sabit kaldığında viskoziteye bağlıdır. Kan ideal bir sıvı olmadığı için bu yasaya uymaz. Sonuçta kan viskozitesi vasküler yapıların farklı kısımlarında farklı değerler gösterecektir. Ayrışma hızının büyük olduğu ortamlarda (çıkan aorta gibi) viskozitesi düşük, damar çapı ve ayrışma hızı azaldıkça viskozitesi artacaktır (24). Ancak bu genellemeye kapillerler dahil değildir. Çünkü kapiller seviyedeki damarların çapı kimi zaman hücrelerden sadece biraz büyüktür ve bu koşullarda tam kan viskozitesi plazma viskozitesi ile benzerdir.

Tam kan viskozitesini etkileyen faktörler

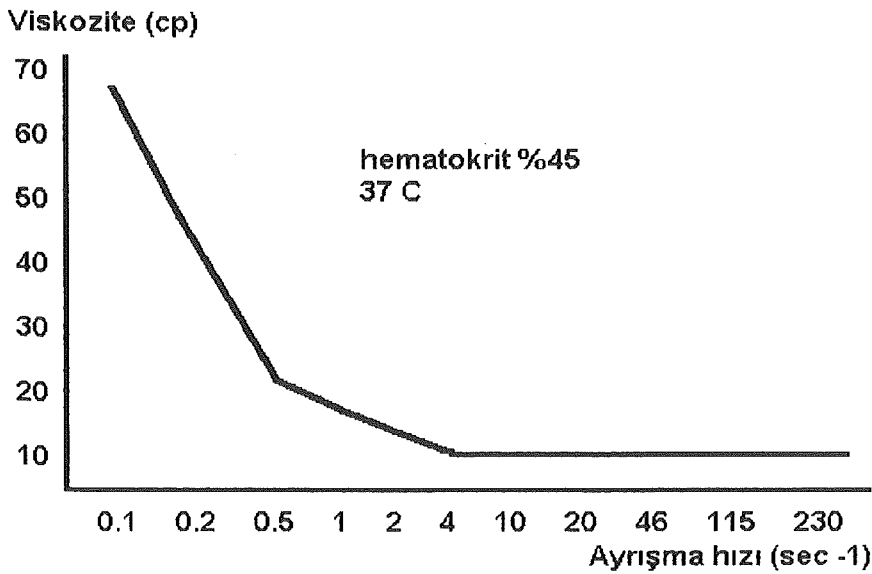
Tam kan viskozitesinin esas belirleyicisi hematokrittir. Hematokritin artması ile birlikte tam kan viskozitesi de artmaktadır (şekil 2). Yapılan çalışmalarda hematokrit - tam kan viskozitesi ilişkisinin klinik olarak önemi tam olarak ortaya konulamasa da esansiyel hipertansiyon ve sol ventrikül hipertrofisi gelişmesinde, vasküler oklüzyonlarda ve tromboembolik hadiselerin gelişmesinde rol alan bir faktör olabileceği öne sürülmektedir (5,12,25,26,34). Kubota ve arkadaşları, hematokrit ve tam kan viskozitesinin diurnal ritm izlediğini saptamışlar ve sabah saat sekiz sıralarında zirve yaptığını göstermişlerdir. Bu saatlerde saptadıkları hematokrit ve viskozite artışları ile serebral ve miyokardiyal infarktların insidansında aynı saatlerde gözlenen artışlar arasında bir ilişki olabileceğine de dikkat çekmişlerdir (2,26).

Tam kan viskozitesini etkileyen diğer önemli faktörler; ayrışma hızı, plazma viskozitesi, plazma protein morfolojisi ve konsantrasyonu (özellikle fibrinojen), eritrosit morfolojisi ve eritrosit deformabilitesidir (25,34).



Şekil 2 : Hematokritin viskozite üzerine etkisi.

Normal şartlarda eritrositler sürekli üç boyutlu yapıda rulo kümeleri oluştururlar. Stres uygulandığında, bu kümeler daha küçük kümelere ayrılır ve yeterli ayrışma hızına ulaşıldığında ise hücreler tek olarak ayrılırlar. Düşük ayrışma hızlarında oluşan eritrosit agregatları bu durumlarda gözlenen yüksek viskoziteden sorumlu tutulmaktadır (Şekil 3) (25,34).



Şekil 3: Ayrışma hızı- tam kan viskozitesi ilişkisi

Osmolalite, pH ve oksijen basıncı, hücre büyüklüğü, membran ve hemoglobin viskozitesini etkilemek yoluyla eritrosit deformabilitesini belirlemektedirler. Eritrosit deformabilitesi, özellikle mikrosirkülasyonlarda kan akışkanlığının sağlanmasında önemlidir. Hemoglobino patiler, sferositozis, piruvat kinaz eksikliği ve üremik hastalarda gözlenen ekinosit oluşumlarında eritrositler normal deformabilitelerini kaybederler (25,34). Bu değişiklik üremik plazmanın kimyasal yapısındaki bazı özellikler nedeniyle eritrosit membranında oluşan morfolojik bir bozukluk olarak açıklanmaktadır. Ayrıca asidoz ve hipertonic ortam nedeniyle de hücrelerde skleroz gelişebilmekte ve deformasyon bozulmaktadır (22,34).

Normalde kanın şekilli elemanları tam kan viskozitesine serum proteinlerinden daha fazla katkıda bulunur. Bununla birlikte serum protein konsantrasyonunun arttığı hastalıklarda ve özellikle plazma fibrinojen düzeyi arttığında tam kan viskozitesi de artmaktadır. Plazma ve serum proteinlerinin bu etkisi özellikle düşük ayrışma hızlarında belirginleşmekte ve tam kanın nonideal davranışından kısmen de olsa sorumlu tutulmaktadır. Periferik vasküler hastalığı olan bir grup hasta üstünde yapılan çalışmalarda bu grup hastalarda saptanan yüksek kan viskozitesinin plazma fibrinojen düzeyindeki anormal artışa bağlı olduğu gösterilmiştir (25).

Viskozitenin ölçülmesi

Viskozite ölçümü klinik pratikte sıklıkla Ostwald viskometresi ile yapılmaktadır. 37 C su içindeki ince kapiller tüplerden 5-6 ml tam kan akıtılır. Kapiller tüp üzerindeki işaretlerden kanın akış süresi saptanır. Aynı işlem distile su ile tekrarlanır ve aşağıdaki formül ile rölatif tam kan viskozitesi hesaplanır:

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

MATERYAL VE METOD

Bu çalışmaya SDBY nedeniyle kronik düzenli hemodiyaliz tedavisi uygulanan, hemoglobin düzeyi 9 gr/dl'nin altında olup, mevcut anemi için üremi dışında bir neden tespit edilemeyen 15 hasta dahil edilmiştir.

Hastaların 9'u erkek, 6'sı kadın ve yaş ortalaması 44 (12-66 aralığında) olup, son dönem böbrek yetersizliğine yol açan neden, olguların 6'sında kronik glomerulonefrit, 3'ünde primer nefroskleroz, 2'sinde polikistik böbrek, 2'sinde diabetik nefropati, 1'inde hipertansif nefropati ve 1'inde amiloidozdu. Olguların çalışma başlamadan önceki ortalama düzenli hemodiyaliz süresi 3.1 yıl (0.8-5.4 yıl aralığında) idi.

Hastalardan 13'ü haftada 3 kez dörder saat, 2'si haftada 2 kez beşer saat süreyle hemodiyalize alındı. Hemodiyaliz uygulamaları Fresenius 2008 C-D tipi makinelerde yüzey alanı 0.8 m² olan cuprophan hollow fiber diyalizerler kullanılarak gerçekleştirildi. Her seanstan önce yatar durumda hastaların kan basınçları ölçülerek 4 haftalık kan basıncı değerlerinin ortalaması hesaplandı.

Eritropoietin tedavisi öncesinde ve tedavi süresince hastalara demir düzeyleri >50 mcg ve transferrin saturasyonu %30 olacak şekilde demir replasman tedavisi uygulandı.

Tedaviye her diyaliz seansı sonunda haftada 3 kez 50 Ü/kg dozunda subkutanöz rekombinant insan eritropoietin (Cilag AG Int. İsviçre) ile başlandı. Hedef hemoglobin düzeyi 10-12 gr/dl olarak belirlendi. 2 ay sonunda hedef hemoglobin düzeyine ulaşılmamışsa doz 100 Ü/kg'a çıkıldı ve aynı sıklıkta uygulamalar ile 8 hafta daha tedaviye devam edildi.

Tedavi öncesinde ve tedavi boyunca 4 haftalık aralıklarla değerlendirilecek parametreler için diyaliz seansları öncesinde kan örnekleri alındı. Tüm kan örnekleri antekubital venden uygun tüplere alınarak 3 saat içinde hemoglobin, hematokrit, fibrinojen ve rölatif tam kan viskoziteleri için test edildi.

Tam kan viskozitesi eritrosit pipetinden yararlanılarak yapılan bir viskozimetre ile ölçüldü. Uygun bir erlenmayer kabının ağız açıklığına uyan bir lastik tapanın ortasından geçirilen eritrosit pipeti sayesinde sıvının, pipetin rezervuarının üstündeki ilk kalibrasyon çizgisinden, altındaki ilk çizgiye kadar olan akış süresi bir kronometre ile ölçüldü. Ölçüm işlemleri hava akımının olmadığı bir odada doğrudan güneş ışığı almayan bir yerde düzgün zeminde yapıldı. Her ölçümden sonra pipet sırasıyla serum fizyolojik ve distile su ile yıkanıp aseton ile kurulandı.

Çalışmada hasta grubunun yanısıra referans ve karşılaştırmalı kontrol grubu oluşturacak 10 normal sağlıklı gönüllüden alınan tam kan örneklerinin de viskoziteleri ölçüldü. Kontrol grubunun 6'sı erkek, 4'ü kadın, yaş ortalaması 38.4 (24-56) ve ortalama hemoglobin düzeyi 12.7 (12-13.4) gr/dl idi.

Her kan örneğinin akış süresi üç kez ölçülerek ortalaması alındı. Kan viskozitesi ölçümünü hemen takiben distile suyun akış süresi ölçülmüş ve böylece her iki sıvısında aynı çevre ısısında akıyor olması sağlanmıştır. Ölçümler yapılırken sıvı, eritrosit pipetinin rezervuarının üstündeki çizgiye kadar çekilip, pipet dikey olarak düzeneğe yerleştirilmiştir. Daha sonra spontan akışına bırakılan sıvının rezervuarının üst çizgisinden alt çizgisini geçinceye kadar olan akış süresi kronometre ile ölçülmüştür.

Rölatif tam kan viskozitesi, ölçülen örneğin viskozitesinin distile suyun viskozitesine bölünmesi ile elde edilmiştir. CGS sisteminde viskozite birimi "poise"dir. Klinik ölçümlerde sonuçlar genellikle "centipoise" veya salt rakam olarak ifade edilmektedir. Bu çalışmada sonuçlar, oranın salt rakamla belirtilmesi şeklinde ifade edilmiştir. Veriler arasında istatistiksel olarak anlamlı bir fark olup olmadığını Student's t test ile bakılmıştır. İstatistiksel olarak anlamlılık $p < 0.05$ olarak belirtilmiştir.

BULGULAR

R-HuEpo tedavisinden önce ve tedavi süresince izlenen ortalama hemoglobin ve hematokrit değerleri tablo 1`de görülmektedir.

Tablo 1: r-HuEpo tedavisi öncesi ve süresince izlenen ortalama hemoglobin ve hematokrit düzeyleri değişiklikleri (ortalama \bar{x} SD).

Zaman (ay)	Hemoglobin (gr/dl)	Hematokrit (%)
0	7.68 \bar{x} 1.04	23 \bar{x} 3.6
1	8.70 \bar{x} 1.08	26 \bar{x} 3.3
2	10.0 \bar{x} 1.03	29.8 \bar{x} 3.2
3	11.1 \bar{x} 0.80	33.1 \bar{x} 2.8
4	11.7 \bar{x} 0.6	34.5 \bar{x} 1.8

Tedaviden önce ortalama 7.68 \bar{x} 1.04 gr/dl olan hemoglobin 4.ayın sonunda ortalama 11.7 \bar{x} 0.6 gr/dl`a ulaşmıştır.Başlangıçta ortalama %23 \bar{x} 3.6 olan hematokrit de 4.ayın sonunda ortalama %34.5 \bar{x} 1.8 olarak saptanmıştır.Tedavi öncesindeki değerler ve 4.ayın sonunda elde edilen değerler arasındaki fark istatistiksel olarak anlamlı bulunmuştur ($p < 0.05$).

Eritropoietin tedavisi süresince izlenen ortalama kan basıncı düzeylerindeki değişiklikler tablo 2`de görülmektedir.

Tablo 2: Olguların r-HuEpo tedavisi süresince izlenen kan basıncı düzeylerindeki değişiklikler (ortalama \bar{x} SD).

Zaman (ay)	TA sistolik (mmHg)	TA diastolik (mmHg)
0	140 \bar{x} 15.5	80 \bar{x} 5.5
1	145 \bar{x} 19.5	85 \bar{x} 8.5
2	145 \bar{x} 22.0	90 \bar{x} 9.5
3	150 \bar{x} 22.5	90 \bar{x} 9.0
4	155 \bar{x} 20.0	90 \bar{x} 8.5

Arteriyel kan basıncı değerleri, tedaviden önce 140 \bar{x} 15.5/80 \bar{x} 5.5 mmHg, 4 aylık tedavi süresi sonunda ise 155 \bar{x} 20.0/90 \bar{x} 8.5 mmHg olarak saptanmıştır.r-HuEpo tedavisi öncesi ve sonrasındaki değerler arasındaki fark istatistiksel olarak anlamlı (p=0.68) bulunmamıştır.

Çalışılan diğer bir parametre olan fibrinojen düzeyleri, tüm hastalarda tedavi öncesi ve tedavi sonrası takiplerde ortalama olarak başlangıçta 274 \bar{x} 13.2 (N:200-400 mg/dl) mg/dl, 4. ay sonunda 280 \bar{x} 10.6 mg/dl olarak anlamlı bir değişiklik göstermemiş olup (p=0.85), normal sınırlar içinde saptanmıştır.

Rölatif tam kan viskozitesi (TKV) için referans aralığı oluşturmak amacıyla hemoglobin değerleri normal sınırlar içinde olan 10 sağlıklı gönüllüden alınan kontrol kanlarının rölatif viskoziteleri tablo 3'te gösterilmiştir.

Tablo 3: Hemogloblin düzeyleri normal olan olgularda ölçülen rölatif TKV değerleri.

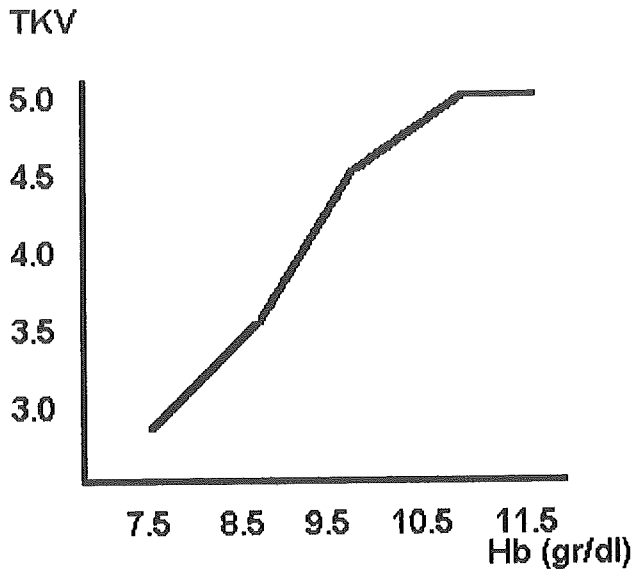
Olgu no	1	2	3	4	5	6	7	8	9	10
Hb (g/dl)	12	12.6	12.4	12.8	13.2	13.4	12.4	12.6	12.7	13
Röl. TKV	2.84	2.52	2.56	3.88	3.86	2.90	3.14	2.96	3.22	2.66

Tablo 3`den de görülebileceği gibi ölçümlerimizde elde edilen değerler 2.52-3.88 arasında olup, normal referans aralığı içine düşmektedir. Ortalama TKV ise 3.05 ± 0.51 olarak saptanmıştır.

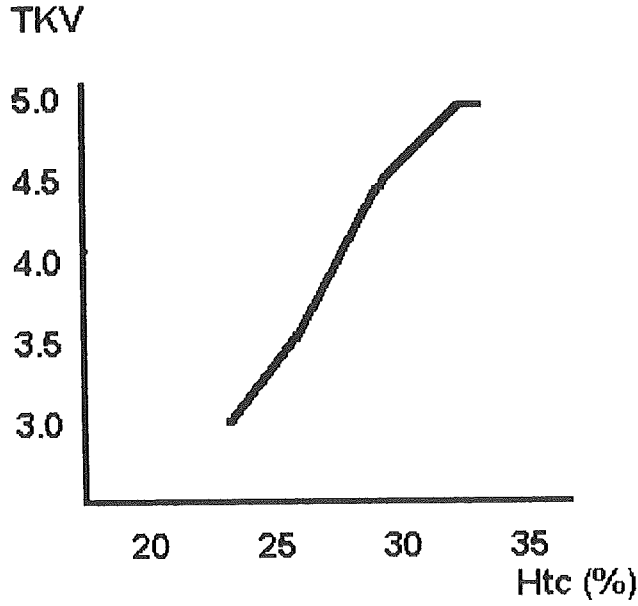
Olguların rHuEpo uygulamasından önce ve aylık takiplerle 4.ayın sonunda karşılaştırılan rölatif TKV değerleri tablo 4`de gösterilmiştir. Elde edilen sonuçlara göre 2.aydan itibaren TKV`si (3.6 ± 0.22) tedavi öncesi değerine (3.0 ± 0.33) kıyasla istatistiksel olarak anlamlı ($p < 0.05$) ölçüde artmıştır. Hemogloblin, hematokrit düzeylerindeki artışla rölatif tam kan viskozitesi artışı arasındaki ilişki şekil 4 ve 5`te grafiklerle gösterilmiştir.

Tablo 4: r-HuEpo tedavisi başlamadan önce ve 4.ay sonuna kadar yapılan takiplerde rölatif TKV değişiklikleri (ortalama \pm SD).

Zaman (ay)	Rölatif TKV
0	3.0 ± 0.33
1	3.6 ± 0.22
2	4.5 ± 0.17
3	5.0 ± 0.87
4	5.0 ± 1.90



Şekil 4: Hemoglobin ve rölatif TKV düzeyleri arasındaki ilişki.



Şekil 5: Hematokrit ve rölatif TKV düzeyleri arasındaki ilişki.

TARTIŞMA

R-HuEpo tedavisi son dönem böbrek yetersizliğine bağlı aneminin ve hemostatik bozuklukların düzeltilmesinde etkin bir yöntem olarak klinik kullanıma girmiştir. SDBY hastalarında yapılan çalışmalarda, aneminin majör belirleyicisinin düşük hemoglobin ve eritrosit düzeyleriyle uygunsuz olarak düşük düzeyde eritropoietin olduğu gösterilmiş olup, eritropoietin replasmanı, bu anlamda en akılcı tedavi şeklini oluşturmaktadır (6,10,11,24,35,36). Tedavi sonucunda, hemoglobin ve hematokrit değerleri artar, aneminin düzelmesiyle birlikte hastaların yaşam kalitesi belirgin olarak düzelir, mental ve seksüel fonksiyonlarda da iyileşme gözlenir.

R-HuEpo ile aneminin düzelmesi, üremik hastalarda gözlenen kanama eğilimini de iyileştirmektedir ve kanama zamanı kısalmaktadır (15,35). Bu etki muhtemelen hematokritin artmasına bağlı olarak dolaşımdaki trombositlerin marjinasyonunun artmasına, dolayısıyla damar duvarına adezyonlarının kolaylaşmasına bağlıdır (8,15,24). Ayrıca yapılan in-vitro çalışmalarda, megakaryositik koloni oluşması ve farklılaşmasının gösterilmesiyle, r-HuEpo'nin eritropoezle birlikte trombopoezi de stimüle ettiği saptanmıştır (15). Trombosit sayısındaki artışla beraber fonksiyonlarındaki düzelme üremide kanamaya eğilimi düzeltmektedir.

Üremik hastalarda aneminin hemodinamik etkileri sıklıkla sol ventrikül hipertrofisi gelişmesine neden olmaktadır. Artmış kalp atım hacmi ve nabız hızı ile kardiyak debi korunmaya çalışılırken sol ventrikül hipertrofisi de gelişmektedir (10,26,31). SDBY hastalarında r-HuEpo ile aneminin düzeltilmesi erken dönemde sol ventrikül diastolik çapını, geç dönemde ise sol ventrikül posterobazal duvar kalınlığını, sistol sonu çapını ve interventriküler septum kalınlığını azaltmaktadır (31).

Sıralanan tüm bu yararlı etkilerinin yanında r-HuEpo, bazı potansiyel risklerde taşımaktadır. Bunların başında hipertansiyon gelmektedir. Yapılan araştırmalarda, r-HuEpo alanlarda hipertansiyon prevalansı %40-47 olarak

saptanmıştır (6,26,35).Farklı çalışmalarda r-HuEpo ile replasman tedavisi alan hastalarda özellikle hematokritin artmasına bağlı olarak tam kan viskozitesinin arttığı gösterilmiş olup, arteriyel hipertansiyon için bir risk faktörü olduğu ileri sürülmüştür (1,2,5,22,23,26,30,32).Tam kan viskozitesine etki edebilecek diğer parametreler; eritrosit inklüzyonları, eritrosit deformabilitesi,poikilositoz varlığı, kanın diğer şekilli elemanlarının karakterlerinin değişiklikleri ve plazma protein (özellikle fibrinojen) içeriklerindeki değişikliklerdir.Kronik renal yetersizlik hastalarında bu faktörlerde de sık rastlanan anormallikler sözkonusudur.Yapılan çalışmalarda bu faktörlerdeki değişikliklerin tam kan viskozitesine etkisi konusunda çelişkili sonuçlar elde edilmiş ancak hemoglobin kitlesinin artmasının etkili olduğu konusunda görüş birliğine varılmıştır (1,2,3,23).

McDougall ve arkadaşları (23) çalışmalarında rotasyonel viskozimetre (Haake CV 100 rotasyonel viskometre) kullanarak, Lerche ve arkadaşları (21) kapiller viskozimetre (modifiye Berger-Deckert kapiller viskometre) kullanarak bu sonuçlara varmışlardır.Çalışmamızda standart bir rotasyonel veya kapiller viskometre bulunamadığı için karşılaştırmalı çalışma yapılamamıştır.Ancak çalışma ilkeleri aynı olup, gerek standart viskometreler gerekse bizim yöntemimizle kontrol grubuna kıyasla tam kan viskozitelerinin artmış bulunması literatürle uyumlu bir sonuç olarak değerlendirilmiştir.Buna göre; çalışmamızda haftalık 120-180 Ü/kg dozlarında kullanılan r-HuEpo tedavisi ile hedef hemoglobin düzeylerine erişildiği ortalama sekizinci haftadan itibaren rölatif tam kan viskozitesinde anlamlı bir artma gözlenmiştir ve bu artış, hematokrit artışı ile paralel bir trase izlemiştir.Diğer yandan takip süresince izlediğimiz fibrinojen düzeyleri normal sınırlarda seyretmiştir ve bu nedenle progresif olarak artan tam kan viskozitesini etkilemediği sonucuna varılmıştır.

Tam kan viskozitesindeki artışın hipertansiyondaki rolü periferik vasküler direncin artmasına katkıda bulunması ile açıklanmaktadır

(5,19,21,23,26,32,35).Poiseulle yasasına göre vasküler direnci belirleyen iki faktör; kan viskozitesi ve damar yarıçapıdır.Vasküler direnç tam kan viskozitesi ile doğru, damar yarıçapının dördüncü kuvveti ile ters orantılı olarak değişmektedir.Tam kan viskozitesinin ana belirleyicisi hematokrittir.Farklı çalışmalarda esansiyel hipertansiyonlu hastalarda hem hematokritin hem de tam kan viskozitesinin artmış olduğu gösterilmiştir (26,32,35).

R-HuEpo tedavisi alanlarda tam kan viskozitesinin arttığı kesin olarak kabul edilmiştir (1,2,5,21,23).Ancak artmış TKV ile hipertansiyon arasındaki ilişki hala tartışmalıdır.Canaud ve arkadaşlarına göre eritropoietin tedavisindeki hastalarda görülen hipertansiyon multifaktöriyeldir ve bu faktörler arasında özellikle eritropoietin-renin substratı ilişkisinin potansiyel rolü hesaba katılmalıdır (5).Çalışmamızda da hastaların tedavi öncesi kan basınçları ile kıyaslandığında, r-HuEpo tedavisinin dördüncü ayının sonunda sistolik ve diastolik kan basınçlarında belirgin artma gözlenmesine rağmen fark istatistiksel olarak anlamlı bulunmamıştır.Bu da mevcut hipertansiyonun şiddetlenmesinde veya yeni hipertansiyonun ortaya çıkmasında tam kan viskozitesinin tek başına rol oynamadığını düşündürmektedir.

R-HuEpo tedavisinin diğer bir riski de vasküler giriş yollarının trombozudur.Ancak eritropoietin tedavisi ile normale yakın düzeyde hematokrite maruz kalan vasküler giriş yerlerinin fonksiyonel süresinin kısalıp kısalmadığı tartışmalıdır.R-HuEpo tedavisi almakta olan hastalarda fistül veya vasküler greft problemleri sık gözlenmesine rağmen bunlar daha çok damar giriş yerlerinin önceki anatomik problemleri ile ilişkili olmaktadır (30,35,36). Çalışmamızda hastalarda takip süresi boyunca arteriyovenöz fistüllerinde problem gözlenmemiştir.Ancak bu sonuç uzun dönem takipler için geçerlilik taşımamaktadır.

SONUÇ

Kronik böbrek yetersizliğine bağlı aneminin düzeltilmesinde eritropoietinin etkisi ve potansiyel yan etkilerinin, tam kan viskozitesinin artması ile ilişkisini araştırmak için yapılan bu çalışmada;

Aneminin ortalama sekiz hafta gibi kısa bir sürede düzeltilebildiği,

R-HuEpo'nin pahalı bir tedavi şekli olmasına rağmen hastayı kan transfüzyonlarının taşıdığı risklerden koruması ve hastaların tamamına yakınında rehabilitasyonlarının sağlanması dolayısıyla iş gücü kazandırması ile ideal bir tedavi şekli olduğu,

En önemli yan etkisi olan hipertansiyonun patogenezinde artmış eritrosit kitlesi ile paralel olarak artan tam kan viskozitesinin istatistiksel olarak anlamlı bir rol oynamadığı, bu yüzden hipertansiyonun multifaktöriyel olabileceği sonucuna varılmıştır.

KAYNAKLAR

1. Böhler T., Leo A., Linderkamp O., et al. Haemorheological changes in uremic children in response to erythropoietin treatment. *Nephrol Dial Transplant* 8:140-145, 1993.
2. Brown D, C., Kieran M., Thomas L.L., et al. Treatment of azotemic, nonoliguric, anemic patients with human recombinant erythropoietin raises whole-blood viscosity proportional to hematocrit. *Nephron* 59:394-398, 1991.
3. Brunner R., Steffen H. M., Pollok M., et al. Blood rheology in hemodialysis patients treated with recombinant human erythropoietin. In: Baldamus CA, Scigalla P, Wieczorek L, Koch KM, ed. *Erythropoietin: From molecular structure to clinical application*. Basel, Karger Verlag:306-314, 1989.
4. Callen I.R., Limari L.R. Blood and bone marrow studies in renal disease. *Am J Clin Pathol* 20:3-23, 1950.
5. Canaud B., Donadieu P., Polito C., et al. Erythropoietin-associated hypertension: what role for blood viscosity changes? *Nephron* 51:430-431, 1989.
6. Cohen J., Harrington J.T., Kassirer J.P., Madias N.E. The anemia of chronic renal failure: pathophysiology and the effects of recombinant erythropoietin. *Kidney International* 135:134-148, 1989.
7. Doci D., Del Vecchio C., Salvi P., et al. Osmotic fragility of erythrocytes, cell deformability and secondary hyperparathyroidism in uremic patients on maintenance hemodialysis. *Clinical Nephrology* 23;2:68-73, 1985.
8. Dreyling K.W., Steinhauer H.B., Geiger H., et al. Platelet function under recombinant human erythropoietin therapy in haemodialysis patients. *Nephrol Dial Transplant* 4:472, 1989.

9. Erslev A.J. Humoral regulation of red cell production. *Blood* 8:349, 1953.
10. Escbach J.W., Adamson J.W. Hematologic consequences of renal failure. In: Brenner and Rector's eds. *The Kidney*. 4th. ed. Saunder's company;1991:2019-2035.
11. Eschbach J.W., Egrie J.C., Downing M.R., et al. Correction of anemia of end-stage renal disease with recombinant human erythropoietin. *N Engl J Med* 316;2:73-78, 1987.
12. Fahey J.L., Barth W.F., Solomon A. Serum-hyperviscosity syndrome. *JAMA* 192;6:120-123, 1965.
13. Freeman B.A., Crapo J.D. Biology of disease, free radicals and tissue injury. *Lab Invest* 47:412, 1982.
14. Fried W. The liver as a source of extrarenal erythropoietin production. *Blood* 40:671-677, 1973.
15. Geet C., Huglustaine D., Verresan L., et al. Haemostatic effects of recombinant human erythropoietin in chronic haemodialysis patients. *Thrombosis and Haemostasis* 61(1):117-121, 1989.
16. Gurney C.W., Jacobson L.O., Goldwasser E. The physiologic and clinical significance of erythropoietin. *Ann Intern Med* 49:353, 1958.
17. Jacobson L.O., Goldwasser E., Friend W., et al. Role of the kidney in erythropoiesis. *Nature* 179:633, 1957.
18. Koeffler P. Erythropoietin and its biology. *Ann Intern Med* 95:75-77, 1981.
19. Koppensteiner R., Stockenhuber F., Jahn C., et al. Changes in determinants of blood rheology during treatment with haemodialysis and recombinant human erythropoietin. *Br Med J* 300:1626-7, 1990.
20. Lacombe C., Dasilva J.L., Bruneval P., et al. Peritubular cells are the site of erythropoietin synthesis in the murine hypoxic kidney. *J Clin Invest* 81:620, 1988.

31. Silberberg J.S., Barre P.E., Prichard S.S. Impact of left ventricular hypertrophy on end stage renal failure. *Kidney Int* 36:2, 1989.
32. Singh A., Eckardt K.U., Zimmermann A., et al. Increased plasma viscosity as a reason for inappropriate erythropoietin formation. *J Clin Invest* 91:251-256, 1993.
33. Taylor J., Mactier R.A., Steward W.K., Henderson I.S. Effect of erythropoietin on anemia in patients with myeloma receiving haemodialysis. *BMJ* 301:476-77, 1990.
34. Wells R. Syndromes of hyperviscosity. *N Engl J Med* 283(4): 183-186, 1970.
35. Winearls C.G. Erythropoietin. *Nephrol Dial Transplant* 4:323-326, 1989.
36. Winearls C.G., Oliver D.O., Pippard M.J., et al. Effect of human erythropoietin derived from recombinant DNA on the anemia of patients maintained by chronic haemodialysis. *Lancet* ii:1175-1178, 1986.
37. Wintrobe M.M. *Clinical Hematology*, 7th ed. Lea and Febiger, Philadelphia, 123-125, 1974.
38. Zappacosta A.R., Caro J., Ersley A. Normalization of hematocrit in patients with end stage renal disease on continuous ambulatory peritoneal dialysis. *Am J Med* 72:53-57, 1982.