

KRONİK HEMODİYALİZ HASTALARINDA REKOMBİNANT İNSAN ERİTROPOİETİN TEDAVİSİNİN KAN BASINCI ve PLAZMA RENİN-ALDOSTERON DÜZEYLERİ ÜZERİNE ETKİSİ

Murat Duranay* Kenan Ateş* Deniz Aylı* Neval Duman** Bülent Erbay**
Oktay Karatan** Ergün Ertuğ**

Kronik hemodiyaliz uygulanan hastalarda sık karşılaşılan problemlerden birisi ve belki de en önemlisi kardiyovasküler komplikasyonlardır. Hastaların yaklaşık % 45'inde bu tür sorunlar ortaya çıkar ve % 18-30'u kardiyovasküler nedenlerden kaybedilir. Bu oranın % 57'ye kadar yükseldiğini bildirenler de vardır (10).

Kalp yetmezliği, miyokard infarktüsü, perikardit ve aritmi gibi pekçok kardiyak bozuklukta, bu hastalarda görülen aneminin önemli bir rolü bulunmaktadır. Bu nedenle, aneminin rekombinant human eritropoietin (r-HuEPO) tedavisi ile düzeltilebilir olması, kronik böbrek yetmezlikli hastaların rehabilitasyonunda önemli bir aşama olarak değerlendirilmektedir. r-HuEPO ile aneminin düzeltilmesi sonrasında kardiyak fonksiyonlarda da belirgin iyileşmeler görülür. r-HuEPO'nun direkt pressör aktivitesi olduğu bilinmemekle beraber, bu tedavi sonucu arteriyel kan basıncının yükselebildiği gösterilmiştir (1,3,8). Bu çalışmada, hemodiyaliz hastalarında r-HuEPO tedavisinin kan basıncı üzerine etkisi ve bu olayda renin-aldosteron sisteminin rolü değerlendirilmektedir.

HASTALAR VE YÖNTEM

Ankara Üniversitesi Tıp Fakültesi Nefroloji Bilim Dalı Hemodiyaliz Ünitesinde düzenli hemodiyaliz tedavisi uygulanan 5'i kadın ve 11'i erkek olmak üzere toplam 16 hasta çalışmaya alındı. Hastaların yaş

* Ankara Üniversitesi Tıp Fakültesi Nefroloji Bilim Dalı, Araştırma Görevlisi

** Ankara Üniversitesi Tıp Fakültesi Nefroloji Bilim Dalı, Öğretim Üyesi

Geliş Tarihi : 29 Eylül 1992

Kabul Tarihi : 28 Mayıs 1993

ortalaması 29.9 ± 12.7 (14-59) yıl, hemodiyaliz tedavi süresi ise 32.6 ± 18.6 (10-72) ay idi. Hastalara haftada üç kez ve dörder saat hemodiyaliz tedavisi uygulanmaktaydı. Hastaların klinik özellikleri Tablo I'de görülmektedir.

Tablo I : Hastaların klinik özellikleri

No.	Yaş	Cins	Hemodiyaliz		Antihipertansif Tedavi	
			Süresi (Ay)	Primer Tanı	TÖ	TS
1	24	E	30	ALPORT S.	—	—
2	40	E	60	PB	—	—
3	27	K	18	KGN	—	YAH
4	24	E	24	RPGN	1	2+DA
5	54	K	42	KGN	2	DA
6	59	E	22	PB	2	DA
7	31	E	19	KGN	2	DA
8	14	K	30	KGN	2	3
9	31	E	72	KGN	—	YAH
10	36	K	22	PB	3	DA
11	25	E	42	KGN	—	—
12	29	E	24	PB	3	3
13	23	E	10	RPGN	3	3
14	31	E	64	KGN	2	2
15	16	E	12	VUR-KPN	1	1
16	14	K	30	VUR-KPN	1	2+DA

Hastalara verilen antihipertansifler sayı olarak belirtilmiştir. TÖ - r-HuEPO tedavisi öncesi, TS - r-HuEPO tedavisi sonrası, YAH - Yeni antihipertansif, DA - Doz artırılması, PB - Primeri bilinmeyen, KGN - Kronik glomerülonefrit. RPGN - Rapidly progressif glomerülonefrit, VUR - Vezikoureteral reflü, KPN - Kronik piyelonefrit.

Hemotokrit değeri % 22 veya daha düşük olan hastalara subkutan yolla haftada üç kez 50 Ü/kg dozunda r-HuEPO başlandı. Daha sonra klinik ve laboratuvar yanıtlara göre idame dozları belirlendi. Hemodiyaliz seansları boyunca r-HuEPO uygulamasından önce ve sonraki kan basınçları kaydedildi ve ortalama değerleri alındı. Diğer laboratuvar parametreleri ile birlikte plazma renin aktivitesi (PRA) ve serum aldosteron düzeyi tedavi öncesi ve altı aylık tedavi sonrasında tayin edildi. Örneklerin tamamı hastalar hemodiyaliz sonrası kuru ağırlığa ulaşıktan sonra ve ayakta pozisyonda alındı. PRA ve aldosteron dü-

zeylerini etkileyebilecek tüm ilaçlar çalışma yapılmadan en az 5 gün önce kesildi. PRA ve serum aldosteron düzeyleri A.Ü.T.F. Endokrinoloji Laboratuvarında radioimmunoassay ile ölçüldü.

Sonuçlar, ortalama \pm standart sapma olarak bildirilmiş olup; istatistiksel analizler, «Wilcoxon testi» kullanılarak yapıldı.

SONUÇLAR

Tedavi öncesi ve ortalama 6 aylık tedavi sonrası ölçülen parametrelerin ortalama değerleri Tablo II'de verilmiştir. Tedavi öncesi % 20.6 \pm 1.8 olan hematokrit değeri, % 31.4 \pm 7.3'e yükseldi ve bu artış istatistiksel olarak oldukça anlamlı bulundu ($p < 0.001$). Çalışmaya alınan 16 hastanın dördünde hematokrit değerinde artış olmadı.

Tablo II : r-HuEPO tedavisi öncesi ve sonrası ölçülen çalışma parametrelerinin ortalama değerleri

	Tedavi Öncesi	Tedavi Sonrası	p Değeri
Hematokrit (%)	20.6 \pm 1.8	31.4 \pm 7.3	<0.001
Sistolik KB (mmHg)	157.4 \pm 22.7	148.8 \pm 23.2	>0.05
Diastolik KB (mmHg)	98.3 \pm 10.5	95.9 \pm 16.9	>0.05
PRA (ng/ml/saat)	3.8 \pm 3.4	5.4 \pm 4.8	>0.05
Aldosteron (pg/ml)	288.1 \pm 265.8	356.5 \pm 343.1	>0.05

Tedavi süresince ortalama sistolik ve diastolik kan basınçlarında anlamlı değişiklikler saptanmadı ($p > 0.05$). Ancak, daha önce normotansif olan iki hastaya antihipertansif tedavi başlandı, 8 hastada ise doz artırımına veya ilave antihipertansif kombinasyonlara gidildi (Tablo I).

Hastaların tedavi öncesi kuru ağırlıkları ortalama 55.8 \pm 13.8 kg iken, tedavi sonrası 56.6 \pm 13.9 kg bulundu ($p > 0.05$). PRA ve serum aldosteron düzeylerinde tedaviyle artış olmakla beraber, bu artışlar istatistiksel olarak anlamlı değildi ($p > 0.05$). Yine, kan basıncında artış olan veya antihipertansif tedavi değişikliği yapılan hastalarda bu analiz tekrarlandığında, PRA ve aldosteron düzeylerindeki değişiklikler anlamlı bulunmadı ($p > 0.05$).

TARTIŞMA

Tüm dünyada yaygın olarak kullanılan r-HuEPO tedavisinin, olguların % 28-47'sinde hipertansiyona neden olduğu veya ilave antihipertansif ilaçların kullanımını gerektirdiği bildirilmiştir (1,7). Bizim çalışmamızda altı aylık tedavi sonrasında ortalama kan basınçlarında anlamlı bir artış olmamakla beraber, olguların % 62.5'inde antihipertansif ilaç başlanması, eklenmesi veya doz artırılması gerekli olmuştur. Antihipertansif tedavide değişiklik yapılmayan altı hastadan üçünün r-HuEPO tedavisine yanıt vermeyen gruptan olması dikkat çekicidir. Bu nokta gözönüne alındığında, sonuçlarımız literatürle uyumlu görünmektedir. Hipertansiyonun genellikle ilk üç ayda, hedef hematokrit değerine ulaşıldıktan sonra ortaya çıktığı, ancak hemoglobinin pik yaptığı zamanla tedavinin diğer zamanları arasında hipertansiyonun derecesi bakımından bir fark olmadığı ileri sürülmüştür (4,11).

r-HuEPO tedavisinin yol açtığı hipertansiyonun patogenezi hakkında değişik varsayımlar bulunmaktadır. Bunlardan en popüler olanı, r-HuEPO tedavisinin periferik vasküler direnci artırarak hipertansiyona neden olduğudur (13). Kronik böbrek yetmezliğinde mevcut olan hiperviskozitenin, hematokritin yükselmesiyle daha da belirginleşmesi periferik vasküler direnci artıran önemli bir faktör olarak kabul edilmektedir. Yine, doku hipoksisine bağlı olarak gelişmiş olan vazodilatasyonun düzelmesinin de, bu direnci artırdığı gösterilmiştir (13). Kan transfüzyonu ile normale yakın hemoglobin değerleri elde eden Neff ve arkadaşları, periferik vasküler direncin benzer şekilde arttığını bildirmişlerdir (5).

Ortaya çıkan hipertansiyona renin-anjiotensin-aldosteron sisteminin katkısının incelendiği birçok çalışma bulunmaktadır. Genelde, PRA ve aldosteron düzeylerinin değişmediği gözlenmiştir. Ancak, azaldığını bildiren çalışmalar da vardır (6,9,13). PRA ve serum aldosteron düzeyleri bizim çalışmamızda da anlamlı değişiklikler göstermemiştir. Dolaşımdaki renin, anjiotensin II, katekolaminler ve atrial natriüretik faktörün hipertansiyonun ortaya çıkmasında önemli bir rolü olmadığı kabul edilmekle beraber, damar duvarında lokal olarak oluşan renin ve anjiotensin II'nin r-HuEPO tedavisinden ne derecede etkilendiği kesin olarak bilinmemektedir. Yine; EDRF (endothelium derived relaxing factor), endotelin gibi lokal endotelial faktörlerin rolü de tam olarak aydınlatılamamıştır (8).

Sonuç olarak, r-HuEPO tedavisinin hipertansiyonu ortaya çıkardığı veya ağırlaştırdığı kesin bir biçimde gösterilmiştir. Özellikle başlangıçta belirgin hipertansiyonu olan hastaların, hipertansif ensefalopati ve epileptik atak riski gözönünde bulundurularak yakından izlenmeleri önerilmektedir (2,12). Diğer yandan, önceden hipotansif olan diyaliz hastalarında r-HuEPO ile kan basıncının normale döndüğü, diyaliz sırasındaki hipotansif atakların kaybolduğu ve yaşam kalitesinin arttığı gösterilmiştir (7). Özellikle, oluşan hipertansiyonun patogenezi konusunda olmak üzere daha ileri çalışmalara gereksinim vardır.

ÖZET

Rekombinant insan eritropoietin (r-HuEPO) uygulanan kronik hemodiyaliz hastalarında sık görülen komplikasyonlardan birisi hipertansiyondur. Gelişen hipertansiyonun patogenezi kesin olarak bilinmemektedir. Bu çalışmada, 6 aylık r-HuEPO tedavisi süresince 16 hastanın kan basınçları, hematokrit, plazma renin aktivitesi (PRA) ve serum aldosteron düzeyleri izlendi. Tedaviyle hematokrit değerleri anlamlı olarak yükselirken ($p < 0.001$), PRA ve aldosteron düzeylerinde anlamlı bir değişiklik gözlenmedi ($p > 0.05$).

Anahtar Kelimeler : Hemodiyaliz, r-HuEPO tedavisi, Hipertansiyon, Plazma renin aktivitesi, Aldosteron.

SUMMARY

The Effects of Recombinant Human Erythropoietin Therapy on Blood Pressure and Plasma Renin-Aldosterone Levels in Chronic Hemodialysis Patients

Hypertension is one of the most commonly seen complications in chronic hemodialysis patients treated with recombinant human erythropoietin. The pathogenesis of hypertension is unknown. Sixteen patients are included to this study. Blood pressures, hematocrit, plasma renin activity (PRA) and aldosterone levels was monitored during a 6 months period of treatment. Hematocrit levels were significantly increased following treatment ($p < 0.001$), but PRA and aldosterone levels remained unchanged ($p > 0.05$).

Key Words : Hemodialysis, r-HuEPO therapy, Hypertension, Plasma renin activity, Aldosterone.

KAYNAKLAR

1. Abraham PA Opsahl JA Keshaviah PR et al : Body fluid spaces and blood pressure in hemodialysis patients during amelioration of anemia with erythropoietin. *Am J Kidney Dis* 16 : 438-446, 1990.
2. Canadian Erythropoietin Study Group : Association between recombinant human erythropoietin and quality of life and exercise capacity of patients receiving haemodialysis. *Br Med J* 300 : 573-578, 1990.
3. Eschbach JW : The anemia of chronic renal failure : Pathophysiology and the effects of recombinant erythropoietin. *Kidney Int* 35 : 134-148, 1989.
4. Lai KN Lui SF Leng JCK et al : Effects of subcutaneous and intraperitoneal administration of recombinant human erythropoietin on blood pressure and vasoactive hormones in patients continuous ambulatory peritoneal dialysis. *Nephron* 58 : 135-137, 1991.
5. Neff MS Kim KE Persoff M et al : Hemodynamics of uremic anemia. *Circulation* 43 : 876-883, 1971.
6. Nissenson RA Nimer SD Wolcott DL : Recombinant human erythropoietin and renal anemia : Molecular biopsy, clinical efficacy and nervous system effects. *Ann Intern Med* 114 : 402-416, 1991.
7. Onoyama K Hori K Osato S Fujishima M : Haemodynamic effect of recombinant human erythropoietin on hypotensive haemodialysis patients. *Nephrol Dial Transplant* 6 : 562-565, 1991.
8. Raine AEG Roger SD : Effects of erythropoietin on blood pressure. *Am J Kidney Dis* 18 (Suppl 1) : 76-83, 1991.
9. Schaefer RM Hörl WH Massry SG : Treatment of renal anemia with recombinant human erythropoietin. *Am J Nephrol* 353-362, 1989.
10. Silberberg J Racine N Barre P Sniderman AD : Regression of left ventricular hypertrophy in dialysis patients following correction anemia with recombinant human erythropoietin. *Can J Cardiol* 6 : 1-4, 1990.
11. Teruel JL Pascual J et al : Hemodynamic changes in hemodialyzed patients during treatment with recombinant human erythropoietin. *Nephron* 58 : 135-137, 1991.
12. Winearls C : Erythropoietin. *Nephrol Dial Transplant* 4 : 323-326. 1989.
13. Yaqoob M Morris K Bell GM Ahmad R : Suppression of the renin-angiotensin-aldosterone axis with erythropoietin therapy by a negative feedback loop. *Nephrol Dial Transplant* 6 : 125-128, 1991.