

KRONİK HEMODİYALİZ HASTALARINDA R-HuEPO TEDAVİSİ SIRASINDA GÖZLENEN KONVÜLZİYONLAR

Dr. Kuddusi CENGİZ*
Dr. İsmail İŞLEK**
Dr. Ramiz Askeroğlu ALİYEV***

ÖZET:

Kronik böbrek yetmezliği tanısıyla hemodiyaliz tedavisi gören 22 hastaya anemilerini düzeltmek amacıyla rekombinant human eritropoietin tedavisi uygulandı. Tedavinin 12-16 haftaları içinde ortalama hemogloblin 6.36 ± 0.26 g/dl'den 8.55 ± 0.23 g/dl'ye yükseldi ($P < 0.05$). Hastaların onunda kontrol altına alınabilen hipertansiyon atakları, ikisinde arteriyovenöz fistül trombozu, altısında konvülziyon gözlemlendi. Konvülziyonlar rekombinant human eritropoietin 100 ü/kg doza çıkıldığında başladı ve 25-50 ü/kg doza azaltıldığında durdu. İnatçı konvülziyonu olan iki hastada eritropoietin kesildi. Hemodiyaliz hastalarında rekombinant human eritropoietin tedavisiyle anemi düzeltilirken yan etkiler yönüyle dikkatli olunulması ve konvülziyonun eritropoietin dozuyla ilişkili kanısına varıldı.

Anahtar Kelimeler: Kronik böbrek yetmezliği, rekombinant human eritropoietin, konvülziyon.

GİRİŞ:

Kronik böbrek yetmezlikli (KBY) hastalarda genellikle semptomatik anemi bulunmaktadır. Bu aneminin etyolojisi muhtifaktöriyel olmakla birlikte primer etken eritropoietin (EP) yetersizliğidir¹. EP'in klinik uygulamaya başlandığı 1985 yılından² günümüze kadar yapılmış çok sayıda çalışmada rekombinant human eritropoietin (r-huEPO)'nin KBY anemisini düzeltmede etkinliği gösterilmiştir^{3,4}. Bu tedaviyle anemide düzelmeye birlikte BKY'li hastalarda yaşam kalitesinde ve egzersiz toleransında artış, hemostazisin düzelmesi gibi önemli klinik iyileşme gözlenmiştir⁵. RhuEPO tedavisi sırasında hipertansiyon, konvülziyonlar, arteriyovenöz fistül trombozu gibi istenmeyen etkiler değişen oranlarda bildirilmektedir^{6,7}.

Ondokuz Mayıs Üniversitesi, Tıp Fakültesi, Hemodiyaliz, Ünitesi Samsun

* İç Hastalıkları Anabilim Dalı Profesörü

** Çocuk Sağlığı ve Hastalıkları Anabilim Dalı Yard. Doçenti

*** Cumhuriyet Üniversitesi Hastanesi, Hemodiyaliz, Ünitesi, Bakü, Azerbaycan

Bu çalışma, hemodializ ünitesindeki r-huEPO tedavisiyle ilgili tecrübelerimizi içermekte olup hastalarda gözlenen yan etkileri e r-huEPO dozu ile ilişkisini incelemektedir.

METARYAL VE METOD

Bu çalışma, 1991-1993 yılları içinde Ondukuz Mayıs Üniversitesi Tıp Fakültesi hemodializ ünitesinde yapıldı. Çalışmaya alınan 22 hastanın 16'sı erkek, 6'sı kadın olup yaş ortalaması 28 ± 15.5 yıl (11-69) idi. Haftada 2-3 kez hemodializ tedavisi olan hastalar 1.5-11 yıl (ort: 4.4 ± 2.6) arasında değişen sürelerde diyalize devam etmekteydiler. Hastaların KBY'e götüren pirimer nedenler Tablo 1'de özetlendi. İki hastanın (vaka 1 ve 5) çocukluk döneminde febril konvülziyon öyküsü mevcuttu. Tüm hastalar kalsitrol, kalsiyum karbonat, vitamin kompleksleri ile değişik antihipertansifler almaktaydılar. Çalışma süresince hastaların serum kalsiyum, fosfor seviyeleri normal sınırlarda tutulmaya çalışıldı. Serum parathormon ve aliminyum düzeylerine bakılamadı.

Tablo-1: Hemdializ hastalarındaki KBY nedenleri

Tanı	n	%
Konj. malformasyon*	7	31.8
Glomerulonefrit	5	22.7
Ürolitiazis ve pyelonefrit	4	18.2
Amiloidozis	1	4.6
ESRD**	5	22.7

* VUR. Renal agenezi veya hipoplazi, polikistik böbrek, sistinozis

** End stage renal disease

Hastalarda r-huEPO tedavisine başlamadan önce tam kan sayımı, serum demiri (SD), serum demir bağlama kapasitesi (SDBK), PT, PTT incelemeleri yapıldı. Demir eksikliği anemisi saptanan hastalara oral demir tedavisi verildi. Kontrolsüz hipertansiyonu olmayan, hemoglobin (Hb) 10 g/dl altında olan KBY'li hastalar r-huEPO, 50 Ü/kg haftada üç kez diyaliz çıkışı intravenöz (İV) başlandı. Hastalarda haftada bir Hb, Htc, ayda bir SD, SDBK incelemeleri periyodik olarak yapıldı. Her diyaliz seansı öncesi ve sonrası kan basıncı (KB) ölçüldü. Hb'de haftada 0.2 gr/dl üzerinde artış gözlenmeyenlerde 4. hafta sonunda r-huEPO dozu 100 Ü/kg'a çıkarıldı. Kanama, artetirovenöz fistül trombozu, hipertansiyon konvülziyon gibi r-huEPO tedavi komplikasyonları yönünden hastalar takip edildiler. Hastaların başlangıç ve takipteki Hb ve tansiyon değerleri Wilcoxon eşleştirilmiş iki örnek testi ile karşılaştırıldı.

SONUÇLAR

Hastaların tedavi öncesi ve sonrası ort. Hb ve art. KB değerleri Tablo 2'de özetlendi. R-huEPO tedavisi başlandıktan bir ay sonra Hb seviyesinde yeterli yükselme görülmeyen hastalarda r-huEPO dozu 100 Ü/kg çıkıldı. Tedavinin 12-16. haftaları arasında Hb seviyeleri anlamlı şekilde yükseldi (Ort. Hb: 8.55 gr/dl) ($p<0.05$). Bu Hb düzeyinin istenilen seviyede olmayışının nedeni bazı hastalarda görülen komplikasyonlar nedeniyle doz azaltılmasının sonucudur. Hb düzeyindeki artışla birlikte hastalarda kendini iyi hissetme, egzersiz kapasitesinde ve günlük aktivitede artış gözlemlendi. Hastalarda eritrosit transfüzyonu gereği duyulmadı.

Tablo-2: Hastalarda r-huEPO tedavisi öncesi ve takibinde ortalama Hb ve KB değerleri

		Tedavisi öncesi	12-16 haftalar	Son değerler
Hb (gr/dl)		6.46±0.26*	8.55±0.23*	9.73±0.21*
KB* (mmHg)	Sis.	133.0± 5.1x	141.0± 6.2x	140.0± 5.6x
	Dias.	82.0±3.0x	84.5±3.4x	85.0±3.4x

*Dializ öncesi değerler

* $p<0.05$

x $p>0.05$

On hastada (% 45) tedavinin ilk 3 ayı içinde kontrol altına alınabilen (antihipertansif ilaçlara) hipertansiyon atakları gözlemlendi. Dört hastada (% 18) r-huEPO dozu artırılmasına rağmen tedaviye cevap sağlanamadı. ancak bu hastalarda alüminyum, PTH seviyeleri incelenemedi. Bu hastaların ikisi HbsAg(+) idi.

Dört hastada (% 18) ilk 3 ay içinde sızıntı şeklinde diş eti kanaması, burun kanaması atakları görüldü ve semptomatik tedavi edildiler. Bunları üç HbsAg(+) kronik taşıyıcı olup karaciğer fonksiyon testleri ve trombosit sayıları normal sınırlar içindeydi. İki hastada ise 9 ve 10. aylarda arteriovenöz fistül trombozu gelişti ve yeniden arteriovenöz fistül açılmak zorunda kaldı.

R-huEPO tedavisi sırasında gelişen en önemli komplikasyon konvülsiyondur. Tedavinin 3-12. haftaları arasında 5 hastada jeneralize, 1 hastada fokal konvülsiyon atakları gözlemlendi. Bu hastaların ikisinde çocukluk devresi konvülsiyon öyküsü mevcuttu. Konvülsiyon saptandığı sırada hastaların Hb, kan basıncı değerleri ile tedavi öncesi değerleri Tablo 3'de gösterilmiştir. Bu hastaların kraniyal tomografileri normal olarak değerlendirildi. Konvülsiyon gelişen altı hastanın dördünde elektroensefalografisinde (EEG) yaygın anormal bulgular saptandı. Bunları ikisi çocukluk devresinde konvülsiyon öyküsü bulunan hastalardı. Haftada 2-4 konvülsif atak gözlenen hastalarda r-huEPO tedavisi kesildikten sonra yalnızca çocukluğunda konvülsiyon öyküsü bulunan 1. ve 5. hastada seyrek olarak konvülsif atak tekrarladı. Anemi semptomları belirginleşmesi üzerine

r-huEPO yeniden başlanmasıyla bu hastalarda konvülsiyon atakları yineleni ve antikonvülsif tedavi başlanarak r-huEPO dozu 25 ü/kg doza inilerek devam edildi. Sonraki aylar içinde daha önceden konvülsiyon öyküsü bulunan 5. hastada konvülsiyonun tekrarlanması üzerine r-huEPO tedavisi sonlandırıldı. Diğer hastalarda r-huEPO 25 ü/kg doz ile devam edildi ve konvülsiyon atağı gözlenmedi.

Tablo-3: Konvülsiyon tespit edilen hastaların özellikleri.

Vaka no.	1.	2.	3.	4.	5.	6.
Yaş (yıl). Cins	29. K	58.E	18. E	28. K	16. E	25. E
Hemodializ süresi (yıl)	6	12	3	2	3	2
R-huEPO öncesi Hb	8.7	5.5	6	5.5	6	5.3
Konvülsiyon sırasında	9.3	8	7.1	6.4	7	7.5
R-huEPO öncesi KB	130/100	110/70	180/90	160/90	120/80	160/90
Konvülsiyon sırasında KB	140/100	120/80	170/85	150/90	110/70	168/90
Konvülsiyon gözlen- diğinde r-huEPO kul- lanım süresi	12	4	12	4	4	3
Patolojik EEG Bulgu- ları	+	+	+	—	+	—
CT	N	Kortikal atrofi	N	N	N	N
Epilepsi öyküsü	+	+	+	—	+	—
Konvülsiyon tipi	Yaygın	Fokal	Yaygın	Yaygın	Yaygın	Yaygın

Kısaltmalar: Hb: Hemodglobin, KB: Kan basıncı, CT: Kraniyal tomografi, EEG: Elektroensefalografi

TARTIŞMA

Günümüze kadar gerçekleştirilen çok sayıdaki r-huEPO tedavisiyle ilgili klinik araştırmalarda r-huEPO'nin yan etkileri geniş bir şekilde anlaşılmıştır. R-huEPO tedavisi sırasında hipertansiyon, ensefalopati, konvülsiyon, arteriovenöz fistül trombozu ve kanama gibi komplikasyonlar gözlenmiştir (3,6,9). Hastalarımızda gözlenen hipertansiyon, arteriovenöz fistül trombozu ve kanama gibi komplikasyonlar literatürde belirtilen oranlara uygunluk göstermektedir. Kanamanın HbsAg (+) taşıyıcı hastalarda daha sık oranda görülmesi ilginç bulundu. Konvülsiyon hastalarımızda görülen en önemli komplikasyondur ve dozla ilişkili gözlenmesi ilginçtir. Literatürde r-huEPO tedavisi sırasında gözlenen konvülsiyon % 5 oranda bildirilmekle birlikte (3), İngiltere'de bu komplikasyon % 3 gibi yüksek oranda rapor edilmiştir(7). Hastaların altısında konvülsiyon gözlenmesi (% 27) literatürde bulunan değerlerden daha yüksek bulundu. Literatürde bildirilen vakalar genellikle hipertansif ensefalopati tablosuna eşlik eden konvülsiyon atakları gözlenen hastalardır (7). Bizim vakalarımızda ilginç olarak tespit edilen özellik konvülsiyon ataklarının hipertansiyon ataklarıyla birlikte olmayışı ve he-

moglobinde olan artışın konvülziyon geçirmeyen hastalardan farklı olmamasıydı. R-huEPO tedavisine ara verilmesiyle birlikte çocukluk döneminde konvülziyon öyküsü bulunan 1. ve 5. vakada konvülziyon ataklarının sayısı azaldı, diğer hastalarda kayboldu. R-huEPO tedavisi yeniden aynı dozda başlandığında konvülziyonlar yeniden başlaması üzerine r-huEPO dozu 25 ü/kg doza inilerek devam edildi, 1. ve 5. vakalara antikonvülzif tedavi başlandı. Takip eden aylarda 5. vakada konvülziyon atağı görülmedi. Literatürde de r-huEPO dozunun azaltılarak devam edilmesiyle konvülziyonların tekralanmadını belirtmiştir (7).

R-huEPO'in santral sinir sistemine direkt olarak irritan etkisi gösterilememiştir. Radyoaktif işaretlenmiş r-huEPO'in ratlarda beyine geçmediği, deneysel konvülziyon oluşturulan farelerde konvülziyonu uyarmadığı belirlenmiştir (77). R-huEPO tedavisi sırasında eritrosit kitlesindeki hızlı artış nedeniyle visküzite artışı, serebral iskemi ve hipoksik dilatasyonun azalması nedeniyle viskozite artışı, serebral iskemi ve hipoksik dilatasyonunun azalması nedeniyle konvülziyonun uyarılabileceği bildirilmiştir. Bizim hastalarımızın konvülziyon öncesi evede hipertansif atak geçirip geçirmedeğini bilmiyoruz. Gözlemlediğimiz konvülziyon ataklarının r-huEPO dozu ile ilişkili olması muhtemelen tespit edemediğimiz hipertansif atakların uyarılması veya hipoksik dilatasyonun azalmasıyla konvülziyonun uyarılmasını düşündürebilir. Altı hastanın dördünde EEG'de yaygın bozukluk tespit edilmesi ve önceden konvülziyon öyküsü bulunan iki hastada doza bağımlı olarak konvülziyonların tekrarlanması ilginç bir gözlemdi. Bu gözlem ile r-huEPO'nun ya direkt ya da indirekt yolla epileptik odakları uyardığını düşündürmektedir. Ancak daha kesin bilgiler için daha detaylı çalışmalar gereklidir. Sonuç olarak KBY'li hastaların r-huEPO tedavisi sırasında gözlenen konvülziyonun r-huEPO dozuyla ilişkili olduğu ve özellikle daha önceki dönemlerde konvülziyon hikayesi bulunan hastalarda r-huEPO'in daha dikkatli kullanılması gerektiği kanısındayız.

SUMMARY

Seizures related to recombinant human erythropoietin treatment in chronically dialyzed patient.

Recombinant human erythropoietin was administered the purpose of correction of renal anemia in 22 hemodialysis dependent patients. Mean hemoglobin level reached to 8.55 ± 0.23 g/dl from 6.46 ± 0.26 g/dl ($P < 0.05$) for 12-16 weeks. We observed hypertension episodes in 10 patients, arteriovenous fistula thrombosis in two and seizures in six. Interestingly the seizures appeared to recombinant human erythropoietin over the 100 U/kg doses, but nonappeared in decreasing to 25-50 U/kg doses. Close attention needs to be paid to seizures in patients commencing recombinant human erythropoietin therapy. It seems that reduced dose of recombinant human erythropoietin to allow no repeat episodes of seizures.

Key words: Chronic renal failure, recombinant human erythropoietin, seizures.

KAYNAKLAR

1. Humpries JE. Anemia of renal failure. Med Clin North Am 76: 711-1992.
2. Esbach JW, Adamson JW. Modern aspect of the pathophysiology of renal anemia. Contr Nephrol 76: 63, 1988.
3. Erslew AJ. Erythropoietin. N Engl J Med 324: 1339 1991.
4. Winearls CG. Erythropoietin Nephrol Dial Transplant 4: 323, 1989.
5. Price AH. Erythropoietin: Physiology, clinical perspective. disease indications. Erythropoiesis 1: 14, 1989.
6. Sundal e, Kaeser U. Correction of anemia of chronic renal failure with recombinant human erythropoietin: safety and efficacy of one year treatment in an European multicentre study of 150 haemodialysis-dependent patients. Nephrol Dial Transplant 4: 979, 1989.
7. Edmunds ME, Walls J, Tucker B et al. Seizures in haemodialysis patients treated with recombinant human erythropoietin. Nephrol Dial Transplant 4: 1065, 1989.
8. Brown AL, Tucker B, Baker LRI, Raine AEG. Seizures related to blood transfusion and erythropoietin treatment in patients undergoing dialysis. BMJ 229:1258, 1989.
9. Massetani R, Galli R, Galabrese R et al. Status epilepticus in chronically dialyzed patients treated with erythropoietin. Riv Neurol 61: 215, 1991.