

## SERUM ERİTROPOİETİN DÜZEYİ VE POLİSİTEMİA VERA TANISINDAKİ YERİ

Melih AKTAN\*, Serkan GÜVENÇ\*\*, Hüseyin KESKİN\*\*, Günçağ DİNÇOL\*\*

### ÖZET

Yeni ya da tedavi olarak sadece venoseksiyon yapılan 17 polisitemia vera vakasında serum eritropoietin düzeyi ölçüldü. Ortalama serum eritropoietin düzeyi  $4.5 \pm 6.1$  mIU/ml olarak bulundu. 9 vakada düşük, 7 vakada normal ve 1 vakada yüksek değer bulundu. Polisitemia vera vakalarında serum eritropoietin düzeyinin tanı değeri tartışıldı.

**Anahtar Kelimeler:** Polisitemia vera, serum eritropoietin düzeyi

### SUMMARY

*Serum erythropoietin level and significance in the diagnosis of polycythemia vera.* In 17 polycythemia vera cases (untreated or treated only with venesection) serum erythropoietin levels were measured. Median serum erythropoietin level was found to be  $4.5 \pm 6.1$  mIU/ml. Levels were subnormal in 9 cases, within normal range in 7 cases and high in one case. The diagnostic value of serum erythropoietin determination was discussed.

**Key Words:** Polycythemia Vera, serum erythropoietin levels

### GİRİŞ

Eritropoietin (epo) böbrek medullasında bulunan ve kanın oksijen basıncına duyarlı hücreler tarafından salgılanan glikoprotein yapıda bir hormondur. Eritroid seri progenitörlerini uyararak eritropoiezi hızlandırır. Serumdaki düzeyi, böbrek yetersizliğine bağlı anemi dışında, hemen hemen bütün anemilerde ileri derecede artar. Epo salgılayan polikistik böbrek hastalığında ve paraneoplastik bir sendrom olarak epo ve epo benzeri maddelerin salgılandığı hipernefroma, hepatosellüler karsinom, beyinde mikroglioma gibi hastalıklarda ise serum epo düzeyi artmış olarak bulunabilir. Buna karşılık, polisitemia vera (PV) da, eritroid hipoplazi otonom bir biçimde geliştiği için epo salınımının azalması beklenir. Epo benzeri maddelerin salgılandığı hastalıklar ve kronik böbrek yetersizliği anemisi dışında, serum epo düzeyi sadece PV'da azalır.

PV tanısının konulmasında "Polycythemia Vera Study Group'un koyduğu kriterler

yaygın olarak kullanılmaktadır. Bu kriterler iki gruptur: 3 major (vücuttaki toplam eritrosit volümünün erkekte 36 ml/kg, kadında 32 ml/kg'ın üzerinde olması, arteriyel parsiyel oksijen basıncının 92 mm Hg'nın üzerinde olması ve splenomegali) ve 4 minör ( $mm^3$ 'de 12.000'in üzerinde lökosit,  $mm^3$ 'de 400.000'in üstünde trombosit, artmış lökosit alkalen fosfataz (LAP) skoru ve B12 bağlama kapasitesinde artma). Polisitemia Vera tanısı konulabilmesi için 3 major kriter veya 2 major kriterle birlikte 2 minor kriter ihtiyacı vardır. Tanı için minör kriterlere ihtiyacı olması, major kriterlerin tümünün her vakada mevcut bulunmamasının sonucudur. Major kriterler içinde 2. ve 3. kolaylıkla saptanabilir. Ancak birinci major kriter olan eritrosit volümü ölçümü, radyoizotopik bir incelemedir ve ülkemizde büyük üniversite hastaneleri dışında yapılamamaktadır. Sonuç olarak elimizde 3 major kriterden 2 si kalmaktadır ve PV tanısı için bu 2 kriter de mutlaka gereklidir.

Mecmuaya Geldiği Tarih: 24.03.1999

\* İstanbul Üniversitesi, İstanbul Tıp Fakültesi, İç Hastalıkları Anabilim Dalı, Hematoloji Bilim Dalı, Çapa, İstanbul

\*\* İstanbul Üniversitesi, İstanbul Tıp Fakültesi, İç Hastalıkları Anabilim Dalı, Çapa, İstanbul

Minor kriterlerden lökosit ve trombosit sayımı rutin çevre kanı değerlendirilmesi içinde yer aldığından, vakanın ilk değerlendirilmesinde zaten mevcuttur. Diğer 2 minör kriter (LAP skoru ve B12 bağlama kapasitesi) rutin incelemeler içinde yer almaz. PV tanısındaki kriterler görüldüğünden daha kısıtlıdır. Bu sebeple, PV tanısındaki dayanakları güçlendirmek amacıyla İstanbul Tıp Fakültesi İç Hastalıkları Anabilim Dalı Hematoloji Bilim Dalı polikliniğinde izlenen PV vakalarında serum epo değerini tayin ederek bu çalışmayı yaptık.

## MATERYAL ve METOD

Çalışmaya 1989 ile 1998 yılları arasında İstanbul Tıp Fakültesi İç Hastalıkları Anabilim Dalı Hematoloji Bilim dalında izlenen 17 PV vakası alınmıştır. Hastaların ilk geliş fizik muayene bulguları, kan sayımları incelenerek ve arteriyel kan gazları analizi yapılarak PV tanısı konulmuştur. PV tanısı için "Polycythemia Vera Study Group" un major ve minör kriterleri kullanılmıştır. Major kriterler içinde vücut ağırlığına düşen eritrosit volümü, teknik olanaksızlıklar nedeniyle yapılamamıştır. Ancak bütün hastalarda diğer 2 major kriter mevcuttur. Minor kriterlerden serum B12 bağlama kapasitesi hiçbir hastada çalışılmamıştır. Lökosit ve trombosit sayısı kriter sayılacak kadar artmamış hastalarda LAP skoru bakılmıştır ve hastaların tümünde yüksek çıkmıştır. Ayrıca her vakaya akciğer radyolojik incelemesi ve solunum fonksiyon testleri yapılmıştır. Akciğer fonksiyon testleri bozuk çıkan ve arteriyel oksijen satürasyonu düşük olan hastalar çalışmaya alınmamıştır. Tüm vakalara karaciğer ve böbrek tümörü yönünden batın ultrasonografisi yapılmıştır. Çalışmaya yeni tanı konmuş veya eski vakalardan da tedavi olarak sadece venoseksiyon yapılan hastalar alınmıştır.

Kan sayımları Cell-Dyne 1600 otomatik kan sayım cihazıyla yapılmış ve periferik kan

yaymaları May-Grünwald-Giemsa polikrom boyasıyla boyanıp incelenmiştir. Steril şartlarda alınan venöz kan örnekleri antikoagulan ile karıştırılmadan bekletilmiş ve santrifüjasyonla serumu ayrılmıştır. Chemiluminescence erythropoietin immunoassay kiti (catalog no. 60-4205) (Nichols Institute Diagnostics, CA, USA) kullanılarak kantitatif immunoassay yöntemiyle serum epo tayini yapılmıştır. Yöntemin normal değerleri 5-15 mIU/ml'dir. İstatistiksel değerlendirme için SSPS for Windows 6.1 (1994) bilgisayar programından yararlanılmış ve Pearson korelasyonu, ki-kare testleri kullanılmıştır.

## BULGULAR

Vakaların 13'ü erkek, 5'i kadındır. Yaşları 34 ile 67 arasında olup medyan yaş 59'dur. Hastaların klinik ve laboratuvar özellikleri Tablo 1 de gösterilmiştir.

Hb konsantrasyonu ortalama ( $\pm$ SD)  $19.4 \pm 1.6$  g/dl, hct ortalaması  $60 \pm 1.6$  olup bütün vakalarda belirgin biçimde artmıştır. Lökosit ortalama değeri  $12.700/\text{mm}^3$  olup 7 hastada minör kriter olamamıştır. Trombosit ise 3 hastada minör kriter olamamıştır. Ortalama değeri  $578.000 \pm 212.000/\text{mm}^3$ 'tür. Arteriyel parsiyel oksijen satürasyonu tüm vakalarda kriter olabilecek kadar artmıştır ve ortalaması  $93.6 \pm 7.0$  mmHg'dır. Serum epo değeri ortalama  $4.5 \pm 6.1$  mIU/ml olup 1.0 ile 25.0 arasında değişmektedir. 9 hastada (%53) serum epo değeri referans sınırlarının altında olup 7 vakada normal sınırlarda ve 1 vakada normalden yüksektir.

Serum epo değeri ile değişik parametreler arasındaki korelasyonlar Tablo 2 de gösterilmiştir. Bu parametrelerle serum epo değeri arasında korelasyon yoktur.

## TARTIŞMA

PV'lı hastalara serum epo değerinin incelendiği çalışmalarda, vakaların çoğunda düşük,

Tablo 1. Hastaların klinik ve laboratuvar özellikleri

Vaka	S Epo mlu/ml	Yaş (Yıl)	Cinsiyet	Splenomegali (kosta kavsinden-cm)	PaO <sub>2</sub>	Hb g/dl	Hct %	Lökosit /mm <sup>3</sup>	Trombosit /mm <sup>3</sup>
1	1.5	44	E	10	92	21.0	61	8600	682000
2	4.0	57	E	1	95	19.0	60	14900	985000
3	7.0	64	E	4	92	21.9	66	13200	430000
4	4.0	60	E	1	92	19.0	56	7800	455000
5	10.0	62	E	1	71	19.0	56	9740	400000
6	25.0	38	E	1	102	18.8	60	12800	431000
7	11.0	67	E	1	99	18.0	59	7200	400000
8	6.0	44	K	15	90	-	56	11400	375000
9	2.5	50	E	3	98	18.0	60	13300	859000
10	5.0	42	E	4	100	17.7	61	12900	353000
11	1.0	62	E	1	90	20.0	72	10200	479000
12	1.0	66	K	4	94	23.6	70	13300	555000
13	1.0	58	E	2	103	18.9	54	10200	580000
14	1.0	34	E	3	96	17.5	52	20800	850000
15	5.0	64	K	3	92	18.8	61	17900	821000
16	1.0	65	K	4	94	21.0	66	14800	351000
17	5.0	64	K	3	92	18.8	61	17900	821000

Tablo 2. Serum epo değeri ile değişik parametreler arasındaki korelasyon

Parametre	Korelasyon katsayısı	P değeri
Hb	-0.15	0.56
Hct	-0.02	0.93
Lökosit	-0.04	0.84
Trombosit	-0.10	0.68
PaO <sub>2</sub>	-0.04	0.85
Splenomegali	-0.20	0.42

bir kısmında ise normal değerler bulunmuştur. Bir çalışmada 36 vakadan 34'ünde düşük bulunmuştur (1). Ancak bu çalışma bu konuda en tutarlı neticeleri elde etmiş olan çalışmadır. Araştırmacılar serum örneklerini ısı ile muamele etmişler ve PV'lı hastaların kontrollerden daha düşük epo değerleri gösterdiğini bulmuşlardır. Bu durumun serum epo tayininde sıcakta serumun yapabileceği bazı non-spesifik etkilere bağlı olabileceğini düşünmüşlerdir (1,2). PV'lı ve serum epo de-

ğeri normal olan vakalar başka çalışmalarda da bulunmuştur. Remacha ve ark. 190 vakalık serilerinde sekonder polisitemi ve PV vakalarının %50 sinde çakışan değerler bulmuşlardır (7). Bizim serimizde 9 vakada düşük, 7 vakada normal serum epo değeri tespit ettik.

Vakalarımızdaki ortalama serum epo değeri 4.5±6.1 mlu/ml'dir. Çeşitli çalışmalarda 2.1±1.0, 2.2±1.7 ve 6.59±2.75 mlu/ml gibi değişik değerler saptanmıştır (1,4,5,6,8).

Yapılan korelasyon analizlerinde serum epo ile Hb ve Hct değerleri arasında korelasyon bulunmaması başka araştırmacıların sonuçlarına uymaktadır (1,8).

Vakalarımızdan yüksek epo değeri olan, tekrar incelenmiş ve sekonder eritrositoza neden olabilecek bir hastalık ya da bir tümör bulunamamıştır. Bu vakada PV tanısında şüphe yoktur ve PaO<sub>2</sub>'si en yüksek olan vakalardan biriydi. Ayrıca hct değeri fazla-

sıyla yüksek olan PV'lı hastalarda, kanın viskozitesindeki artış ve kan akımının yavaşlaması gibi sebeplerle doku hipoksisinin gelişebileceği ve serum epo düzeyinin yüksek bulunabileceği ileri sürülmüştür (5). Bu düşüncenin ileri sürüldüğü çalışmada serum epo değeri yüksek bulunan 3 vaka yeniden incelenmiş ve uygunsuz epo salınımına yol açan bir hastalık bulunmamıştır. Venoseksiyon yapılan PV'lı hastalarda serum epo düzeyinin değişmediği bildirilmiştir (1,7). Bu bakımdan vaka grubumuzun tedavi görmüş ve görmemiş hastalardan oluşmasının sonuçları etkilemiş olmayacağını söyleyebiliriz. Bu durum epo salgılayan hücrelerin, uzun süre stimülasyondan mahrum kalmaları sebebiyle inaktive olabilecekleri biçiminde yorumlanmış ve sürrenal korteksinin uzun süren kortikosteroid tedavilerinden sonra suprese olmasına benzetilmiştir (1).

PV tanısında serum epo değeri kendi başına tanı koydurucu değildir. Ancak "cut-off" değeri olarak 11 mIU/ml alındığında, %95 lik bir hassasiyete sahip olduğu ileri sürülmüştür (6). Bizim vakalarımız bu açıdan ele alındığında, %88'lik (15/17) bir hassasiyetten bahsedebiliriz. Ancak böyle bir genelleme yapabilmek için vaka sayımız düşüktür.

Sonuç olarak polisitemili hastalarda normalden düşük epo değerleri bulunması durumunda, tümör veya diğer sekonder eritrosi-

toz nedenlerinin araştırılmasına gerek kalmayabilir. Yüksek bulunan hastalarda ise böyle bir inceleme daha dikkatle yapılmalıdır.

Serum epo tayiniyle ilgili daha hassas metotlar gelişmesi, bu parametrenin PV tanısındaki değerini arttırmaktadır (3). İleride serum epo tayini PV tanı kriterleri içine girebilir.

## KAYNAKLAR

1. Birregegard G, Wide L: Serum erythropoietin in the diagnosis of polycythaemia and after phlebotomy treatment. *Br J Haematol* 81:603 (1992).
2. Birgegard G, Miller O, Caro J, Erstev A: Serum erythropoietin levels by radioimmunoassay in polycythemia. *Scand J Haematol* 29:161 (1982).
3. Carneskog J, Kutti J, Wadenvik H, Lundberg PA, Lindstedt G: Plasma erythropoietin by high-detectability immunoradiometric assay in untreated and treated patients with polycythemia vera and essential thrombocythaemia. *Br J Haematol* 60:278 (1998).
4. Cotes PM, Doric CJ, Yin JA, Lewis SM, Messinezy M, Pearson TC, Reid C: Determination of serum immunoreactive erythropoietin. *N Eng J Med* 315:283 (1986).
5. Erslev AJ, Caro J, Kansu E, Miller O, Cobbs E: Plasma erythropoietin in polycythemia. *Am J Med* 66:243 (1979).
6. Najean Y, Schlageter MH, Toubert ME, Podgorniak MP: Radioimmunoassay of immunoreactive erythropoietin as a clinical tool for the classification of polycythemia. *Nouv Rev Fr Hematol* 32:237 (1990).
7. Remacha AF, Montserrat I, Santamaria A, Oliver A, Barcelo MJ, Parellada M: Serum erythropoietin in the diagnosis of polycythemia vera. A follow-up study. *Haematologia* 82:406 (1997).
8. Sawabe Y, Lida S, Tabata Y, Yonemitsu H: Evaluation of a one step sandwich enzyme immunoassay for serum erythropoietin-serum erythropoietin values in polycythemia vera and related hematological disorders. *Rinsho Byori* 41:75 (1993).