

Hemodiyaliz hastalarında intradiyalitik parenteral esansiyel amino asit tedavisinin etkileri

Dr.H.Zeki TONBUL*, Dr.Ayla SAN*, Dr.N.Yılmaz SELÇUK*, Dr.Ersin AKARSU*,
Dr.Zeki SOYPAÇACI*, Dr.Fatih AKÇAY**

Vücut kitle indeksleri düşük olan kronik hemodiyaliz (HD) programındaki 19 (11 K, 8 E) üremik hastaya 3 ay süre ile her diyaliz seansının son 2 saatinde 250 ml % 5.4'lük Esansiyel Amino Asit (EAA) solüsyonu ile birlikte 500 ml % 10'luk dekstroz infüzyonu uygulayarak, bu tedavinin; vücut ağırlığı, vücut kitle indeksi (BMI), serum albumin ve transferrin düzeyi, PPD, total lenfosit sayısı ve protein katabolizma hızı (PCR) gibi nutrisyonel parametreler üzerine etkisini araştırdık.

Hastaların yaş ortalaması 48±6 (36-60) yıl ve vücut ağırlığı 52±3.5 kg idi. Ortalama 12±4 aydan beri HD'e giriyorlardı. Hastaların tedavi öncesi 1 g/kg/gün protein ve 35 kcal/kg/gün kalori ihtiva eden diyetleri tedavi süresince değiştirilmeden aynen uygulandı.

Sonuç olarak; BMI'leri düşük olan kronik HD hastalarında intradiyalitik parenteral EAA infüzyonunun azotemiyi etkilemeksizin BMI, serum albumin ve transferrin düzeyi ile PCR'ı önemli derecede artırarak bozulmuş olan nutrisyonel durumu iyileştirdiği tespit edilmiştir.[Turgut Özal Tıp Merkezi Dergisi 2(2):155-159,1995]

Anahtar Kelimeler : Hemodiyaliz, esansiyel amino asit tedavisi, kronik böbrek yetmezliği, malnutrisyon, protein katabolizma hızı.

Effects of intradialytic parenteral essential amino acid supplementation in hemodialysis patients

We administered intradialytic parenteral essential amino acid (EAA) solution to 19 uremic patients with low body mass index (8M, 11 F; mean age : 48±6 years) for 3 months, undergoing hemodialysis (HD) three times per week and investigated the effects of this treatment on some nutritional parameters such as body weight (bw), body mass index (BMI), serum albumin and transferrin levels, protein catabolic rate (PCR), tuberculin skin test (PPD) and total lymphocyte counts.

Mean bw of the patients was 52±3.5 kg and HD duration was 12±4 months. Patients received same diet before and during this supplementation period (protein : 1g/kg/day, energy : 35 kcal/kg/day).

Two hundred and fifty ml of EAA solution (NephroAmine)R including 12.7 g EAA was administered to each patient during the last 2 hours of each dialysis session three times per week. All patients simultaneously received 500 ml of 10% glucose.

In conclusion, we found that intradialytic parenteral EAA administration significantly increased serum albumin and transferrin levels, BMI and PCR values without changing blood urea nitrogen levels and partially improved nutritional status. [Journal of Turgut Özal Medical Center 2(2):155-159,1995]

Key Words : Hemodialysis, essential amino acid supplementation, chronic renal failure, malnutrition, protein catabolic rate.

Hemodiyaliz (HD) tedavisi görmekte olan kronik üremili hastalar sıklıkla katabolik ve malnutrisyonludur¹. Bu hastalarda oral enerji alımında bazı güçlükler vardır. Yüksek protein alan hastalarda bile diyaliz günleri boyunca nitrojen balansının negatif olduğu bildirilmektedir^{1,2}.

* : Atatürk Üniversitesi Tıp Fakültesi İç Hastalıkları Anabilim Dalı - Erzurum

** : Atatürk Üniversitesi Tıp Fakültesi Biyokimya Anabilim Dalı - Erzurum

(Bu çalışma 11-14 Kasım 1994 tarihleri arasında Samsun'da yapılan XI.Ulusal Böbrek Hastalıkları, Diyaliz ve Transplantasyon Kongresinde sözlü bildiri olarak sunulmuştur.)

Tonbul ve ark.

Hemodiyaliz hastalarında intradiyalitik parenteral esansiyel amino asit tedavisinin etkileri

Kronik üremili hastalarda negatif nitrojen dengesini düzeltmek ve nutrisyonel durumu iyileştirmek için bugüne kadar değişik uygulamalar yapılmıştır. Bu uygulamalardan birisi de, diyaliz esnasında esansiyel amino asit (EAA) solüsyonlarının intravenöz infüzyonudur¹⁻⁶. Oral enerji alımındaki yetersizlikler ve diyaliz esnasındaki EAA kayıpları destek tedavisini gerekli kılmaktadır^{4,7}.

Üremik hastalarda amino asit paterni değişmiş ve Esansiyel/Nonesansiyel oranı azalmıştır. EAA'lerle desteklenen hastalarda progressif kas atrofisi bulgularının olmadığı, kan proteinlerinin stabil tutulabildiği ve sinir ileti hızında düzelme olduğu ileri sürülmektedir. EAA solüsyonu, bir miktar dekstroz ile birlikte infüze edilmek suretiyle tedaviyi takiben ortaya çıkabilecek hipoglisemi önlenmekte ve hastalara kalori desteği sağlanmaktadır^{1,2,4,8}.

Bu çalışmada, düzenli HD tedavisi gören ve vücut kitle indeksleri (BMI) düşük olan kronik üremili hastalara, diyetleri değiştirilmeden, 3 ay süreyle diyaliz esnasında EAA solüsyonu infüze ederek bu tedavi şeklinin vücut ağırlığı, BMI, serum albumin ve transferrin düzeyi, PPD, total lenfosit sayısı ve protein katabolizma hızı (PCR) gibi nutrisyonel parametreler üzerine etkilerini inceledik.

MATERYAL VE METOD

Çalışmaya kronik HD programında olan ve BMI'leri normalin altında bulunan 19 hasta (11 kadın, 8 erkek) alındı. Hastaların yaş ortalaması 48±6 (36-60) yıl idi. Hastalar ortalama 12±4 aydan beri haftada 3 kez hemodiyalize giriyordu. İdrar miktarları 0-500 ml/gün arasında değişmekte olup, renal protein kayıpları günde 1 gramı aşmıyordu.

Hastaların hiçbirinde kalp yetmezliği, ödem, karaciğer hastalığı, diabetes mellitus, kronik enfeksiyon, demir eksikliği ve malign bir hastalık yoktu. Hastalar diyetle 1gr/kg/gün protein ve 35 kcal/kg/gün kalori almaktaydı ve tedavi süresince diyetleri değiştirilmedi. Tüm hastaların BCG aşılıları vardı. Tedavi süresince hiçbir hastaya anabolizan, steroid, eritropoetin ve demir preparatı verilmedi ve kan transfüzyonu yapılmadı.

Hastaların tedavi öncesi boy ve vücut ağırlıkları ölçülerek, BMI'leri hesaplandı ve 20 kg/m²'nin altı düşük olarak kabul edildi⁹. Vücut ağırlıkları için diyaliz sonrası değerler alındı. Serum albumin ve transferrin düzeyleri, kan üre nitrojeni (BUN) ve total lenfosit sayısı tayin edildi. Serum transferrin düzeyi Boehringer Mannheim kiti ile (kat no:

852635) immünoturbidometrik yöntemle ölçüldü. PPD (5 TU) deri testi yapılarak 72 saat sonra değerlendirildi. Diğer tetkikler rutin laboratuvar yöntemleri ile çalışıldı.

Haftada 3 kez standart HD tedavisi uygulanan hastaların PCR'ları aşağıdaki formüle göre hesaplandı ve 0.8-1.4 g/kg/gün değerleri arası normal olarak kabul edildi¹⁰⁻¹³.

$$\text{PCR (g/kg/gün)} = 0,22 + \frac{0,036 \times \text{ID BUN} \times 24}{\text{ID İnterval}} + \frac{\text{İdrar Üre Nitrojeni (g/gün)} \times 150}{\text{ID İnterval} \times \text{VA (kg)}}$$

ID BUN : BUN'daki interdialitik yükselme (mg/dL)

ID interval : 2 dializ arası süre (saat)

VA: Vücut ağırlığı (kg)

Hastalara 3 ay süre ile her dializ seansının son 2 saatinde iv olarak 12.7 gram 8 EAA ve 0.62 gram histidin içeren 250 ml % 5.4'lük EAA solüsyonu (Nephramine-Baxter)^R ile birlikte 500 ml % 10'lük Dekstroz solüsyonu infüze edildi^{2,10}. 250 ml'lik solüsyon halinde verilen amino asitlerin kompozisyonu Tablo I'de görülmektedir.

Üç aylık tedavi periyodu sonrasında başlangıçta tayin edilen değerler yeniden çalışılarak tedavinin bu parametreler üzerine etkisi incelendi.

İstatistiksel analizlerde student's t-testi kullanıldı.

Tablo I. 250 ml solüsyonla (% 5.4'lük Nephramine^R) verilen esansiyel amino asit (EAA) miktarları

Esansiyel Amino Asitler	Gram
L-İzolösin	1.50
L-Lösin	2.20
L-Lizin	1.60
L-Metiyonin	2.20
L-Fenilalanin	2.20
L-Treonin	1.00
L-Triptofan	0.50
L-Valin	1.60
L-Histidin	0.625
Toplam EAA	12.7
Toplam amino asit	13.4
Toplam azot miktarı	1.6

BULGULAR

EAA infüzyonu sırasında ilk uygulamada 2 hastada karşılaşılan bulantı şikayeti dışında istenmeyen etki gözlenmedi. Bazı hastalarda diyaliz sonrasında ortaya çıkan hipokalemi uygun şekilde replase edildi. Karaciğer fonksiyonlarında bozulma görülmedi. Tedavi öncesi ve sonrası değerler Tablo II'de görülmektedir.

Hastaların ortalama vücut ağırlığında tedavi

sonrası hafif artış oldu ancak istatistiksel olarak anlamlı değildi. Tedavi öncesi bütün hastaların BMI'leri 20 kg/m²'nin altında iken tedavi sonrası 8 hastanın BMI'leri normal değerlere ulaştı. BMI'lerdeki artış istatistiksel olarak anlamlı bulundu (p<0.05).

Tablo II. Esansiyel amino asit solüsyonuyla destek tedavisinin etkileri (X±SD)

	Tedavi öncesi	Tedavi sonrası	t	p
VA	52.05±3.51	53.63±3.56	1.37	>0.05
VKİ	18.87±0.74	19.47±1.03	2.06	<0.05
SA	3.3±0.3	3.6±0.4	2.63	<0.02
TD	186±25	204±30	2.05	<0.05
LS	1074±276	1171±204	1.23	>0.05
PPD	4.9±2.5	5.8±2.9	1.02	>0.05
PBUN	75.3±10.6	76.7±9.3	0.43	>0.05
PCR	0.80±0.11	0.91±0.10	3.23	<0.005

VA : Vücut ağırlığı (kg), VKİ : Vücut kitle indeksi (kg/m²),
SA : Serum albumini (g/dL), TD : Transferrin düzeyi (mg/dL),
LS : Lenfosit sayısı (/mm³), PPD : PDD deri testi (mm),
PBUN : Prediyalitik BUN (mg/dL), PCR : PCR (g/kg/gün)

Hastaların tedavi öncesi ortalama serum albumin ve transferrin düzeyleri düşükken, tedavi sonrası önemli derecede artışlar oldu ve normal düzeylere ulaştı. Serum albumin düzeyi 3.5 g/dL'nin altında olan 13 hastanın 11'inde tedavi sonrası bu değer 3.5 g/dL'nin üzerine çıktı.

Çalışmanın sonunda PPD değerleri ve total lenfosit sayılarındaki hafif artışlar istatistiksel olarak anlamlı değildi (p>0.05). Hastaların BUN seviyelerinde tedavi sonrası önemli bir değişiklik görülmezken, ortalama PCR değerlerinde önemli oranda artış oldu (p<0.005). Tedavi öncesi 7 hastanın PCR değeri normalden düşükken, tedavi sonrası normal düzeye ulaştı.

TARTIŞMA

Kronik HD hastalarında protein kalori malnütrisyonu (PCM) insidansı oldukça yüksektir ve bu durum morbidite ve mortalitede artışa neden olmaktadır^{2,14}.

Malnütrisyonu değerlendirmek ve tedavi etmek için bir takım nutrisyonel parametrelere ihtiyaç vardır. Antropometrik ölçümlerin normal kişiler için standardize edildiği ve bu yüzden de, üremik hastaların nutrisyonel durumunu değerlendirmek için uygun olmadığı bildirilmektedir¹³. Bunun yanı sıra, pratik olarak diyet tedavisi önerilerine rağmen kilo kaybı olan hastaların katabolik ve malnütrisyonlu olabilecekleri hususunda dikkatli olmak gerekir^{3,13}.

Yeterli diyalize rağmen ciddi malnütrisyon gelişen hastalarda enteral veya parenteral nutrisyonel destek tedavisi gerekmektedir¹⁵. Son yıllarda HD

süresince intravenöz amino asit, glikoz ve lipid solüsyonları ile parenteral destek tedavisinden oldukça başarılı sonuçlar elde edilmiştir^{1,6,14}.

Azot dengesinin doğrudan ölçümü genellikle pratik olmadığından, tedavinin sonucu hastanın genel durumu ve kan biokimyasına bakılarak değerlendirilir. Özellikle albumin ve transferrin olmak üzere visseral proteinler, PCR, deri testleri ve lenfosit sayısının değerlendirilmesi, bir takım kısıtlayıcı yönleri olmakla beraber, bugün halen üremik hastaların nutrisyonel durumunu değerlendirmek için kullanılmaktadır^{1-4,13}. Serum albumin ve transferrin konsantrasyonu, protein açısından hastanın beslenme durumunun hassas bir ölçüsüdür. Hemodiyaliz hastalarında serum albumin düzeyinin mortalite ve morbidite ile sıkı bir şekilde ilişkili olduğu ve albuminle PCR arasında pozitif korelasyon bulunduğu bildirilmektedir^{10,16}.

EAA tedavisinin amacı serum üresinde bir yükselme olmadan pozitif bir azot dengesini sağlamaktır. Kronik üremili hastalara EAA verilmesi ile azot dengesinin düzeldiği ve protein sentezinin arttığı gösterilmiştir. Ancak daha iyi azot ütilizasyonu sağlamak için yüksek kaloriye ihtiyaç vardır^{3,4}. Ayrıca verilen amino asitlerin bir kısmı diyalizata geçebileceğinden uygulamanın diyalizin son 1.5-2 saatinde yapılması önerilmektedir. Bu şekilde verilen aminoasitlerin % 90'ından fazlası hastanın vücudunda kalmaktadır⁴. Bu nedenle biz de uygulamamızı diyalizin son 2 saatinde yaptık.

Çalışmamıza katılan 19 olgunun hiçbirinde tedavi periyodunda kilo kaybı görülmedi. 5 hastanın vücut ağırlığı değişmezken diğer hastaların vücut ağırlıklarında hafif artışlar oldu. Tedavi sonunda hastaların BMI'leri ile serum albumin ve transferrin düzeylerinde önemli derecede artış tespit edildi.

Olshan ve arkadaşları PCM'u bulunan kronik üremili 10 hastaya 2 ay süreyle intradiyalitik parenteral nutrisyon uygulamışlar ve hastaların vücut ağırlığı ile kan albumin düzeyinde anlamlı artışlar tespit etmişlerdir³.

Bilbrey ve arkadaşları da PCM'u olan 20 hastaya 3 ay süre ile intradiyalitik parenteral nutrisyon uygulamışlar ve tedavi sonunda vücut ağırlığı, PCR ve transferrin düzeylerinin arttığını, albumin ve total lenfosit sayısının ise değişmediğini tespit etmişlerdir¹⁴.

Diğer bir çalışmada 18 üremik hastaya 2 ay süreyle haftada 3 kez diyalizin son 90 dakikasında 14.08 gr EAA infüzyon uygulanmış ve tedavi sonrası hastaların vücut ağırlığı (p<0.05) ile serum albumininde (p<0.05) önemli derecede artış olurken;

Tonbul ve ark.

Hemodiyaliz hastalarında intradiyalitik parenteral esansiyel amino asit tedavisinin etkileri

serum transferrin ve kompleman düzeyi ile lenfosit sayısı ve PCR'da önemli bir değişiklik olmadığı tespit edilmiştir².

Heidland ve arkadaşları ise kronik böbrek yetmezlikli 18 hastaya 60 hafta süreyle haftada 3 kez diyalizin son 90 dakikasında 250 ml'lik solüsyon halinde 15.5 gr 8 EAA+1.2 gr histidin ve bir miktar glukozu intravenöz olarak vermişler ve hastaların serum albumin, transferrin ve çeşitli kompleman faktörlerinde artış olduğunu tespit etmişlerdir. Tedavi sonunda vücut ağırlıklarının ortalama 4 kg kadar arttığı (p>0.05) ve nutrisyonel durumun düzeldiği de bildirilmektedir. 13 hastada tedavinin kesilmesinden 16 hafta sonra transferrin ve kompleman düzeylerinin tekrar düştüğü gözlenerek bu artışın yapılan tedaviye bağlı olduğu gösterilmiştir⁴.

Toigo ve arkadaşları da 11 üremik hastaya 6 ay süreyle haftada 3 kez 26.5 gr 8 EAA+histidin ile 500ml % 10'luk glukoz solüsyonu vermişler ve tedavi sonunda PCR'ın 0.94±0.2 gr/kg/gün'den 1.12±0.1 gr/kg/gün'e çıktığını (p<0.05); vücut ağırlığı, serum albumin ve transferrin düzeylerinin ise önemli derecede değişmediğini tespit etmişlerdir¹.

Olgularımızda tedavi periyodu sonunda total lenfosit sayısı ve tuberkülün deri testi sonuçlarında önemli bir değişiklik olmadı (p>0.05). Yapılan bir çalışmada benzer tedavi sonucu total lenfosit sayısında artış ve geç immün cevapta iyileşme olduğu belirtilirken⁸ diğer bazı çalışmalarda total lenfosit sayısının anlamlı düzeyde değişmediği bildirilmektedir^{1,2,14}. Çalışmamızda tedavi sonunda ortalama BUN düzeyi değişmediği halde PCR değerinde önemli derecede artış olduğunu tespit ettik (p<0.005).

PCR'ı etkileyen faktörler diyet protein alımı ve katabolizma hızıdır¹². Düşük PCR değeri protein alımındaki yetersizliği, yüksek PCR değeri ise katabolizmadaki veya protein alımındaki artışı yansıtmaktadır. Düşük PCR'lı hastaların daha yüksek morbidite riski taşıdığı bildirilmektedir^{11,12}.

Çalışmamızda diyet ve diyaliz tedavileri değiştirilmediği halde EAA solüsyona ile destek tedavisi yapılan hastalarda PCR değerleri artarken BUN düzeylerinin değişmemesi ve hastaların kilo almaları, PCR'daki bu artışın katabolizma artışına değil, protein alımı ve kullanımındaki artışa bağlı olduğunu düşündürmektedir.

Sonuç olarak, vücut kitle indeksi düşük olan kronik HD hastalarında intradiyalitik EAA solüsyonu ve dekstroz infüzyonu şeklinde yapılan destek tedavisinin; BMI, serum albumin ve transferrin düzeyi ile PCR değerlerini önemli derecede artırdığı;

BUN düzeyi lenfosit sayısı ve PPD değerlerini ise anlamlı şekilde etkilemediği tespit edilmiştir.

KAYNAKLAR

1. Toigo G, Situlin R, Tamaro G, Bianco AD, Giuliani V, Dardi F, et al. Effect of intravenous supplementation of a new essential amino acid formulation in hemodialysis patients. *Kidney Int.* 1989;36(suppl 27):278-81.
2. Guarnieri G, Faccini L, Liparteti T, Raineri F, Spangaro F, et al. Simple methods for nutritional assesment in hemodialized patients. *Am J Clin Nutr* 1980;33:1598-607.
3. Olshan AR, Bruce J, Schwartz AB. Intradialytic paranteral nutrition administration during outpatient hemodialysis. *Dial Transplant* 1987;16(9):495-6.
4. Heidland A, Kult J. Long-term effects of essential amino acids supplementantion in patients on regular dialysis treatment. *Clin Nephrol* 1975;3:234-9.
5. Guarnieri GF, Lucchetti P, Fuccini L, Guintini D, Apollonio R, Pacorari R, et al. Parenteral hyperalimentionation with essential amino acids in chronic uremia. In: *Proceedings of the 2nd: Donau symposium fur Nephrologie.* Friedberg, Verlag Carl Bindernagol 1977:270-80.
6. Synder S, Bergen C, Sigler MH, Teehan BP. Intradialytic parenteral nutrition in chronic hemodialysis patients. *ASAIO Trans* 1991;37: 373-5.
7. Aviram A, Peters JH, Gulyessy PF. Dialysance of aminoacids and related substances. *Nephron* 1971;8:440.
8. Bergstrom J, Furst P, Josephson, Noree L-O. Improvement of nitrogen balance in a uremic patient by addition of histidine to essential amino acid solutions given intravenously. *Life Sciences* 1970:787-94.
9. Russell RM. Nutritional Assesment. In: Wyngaarden JB, Smith LH, Bennett JC, eds. *Cecil Textbook of Medicine.* 19th ed. Philadelphia: W.B.Saunders 1991:1151-8.
10. Goldstein MB, Jindal KK, Levin A, Stinebaugh BJ. Adequacy of hemodialysis: Assesment and Achievement. In : Jacobson HR, Striker GE, Klahr S, eds. *The Principles and practice of Nephrology,* Philadelphia: B.C. Decker Inc 1991:749-57.
11. Vanholder RC, Ringoir SM. Adequacy of dialysis: A critical analysis. *Kidney Int.*

Tonbul ve ark.

Hemodiyaliz hastalarında intradiyalitik parenteral esansiyel amino asit tedavisinin etkileri

- 1992;42:554-8.
12. Gotch FA. Kinetic modeling in hemodialysis. In: Nissenson AR, Fine RN, Gentile DE, Eds. Clinical Dialysis. 2nd ed. Prentice-Hall International Inc, USA 1990:118-46.
13. Goldstein DJ, Frederico CB. The effect of urea kinetic modeling on the nutrition management of hemodialysis patients. J Am Diet Ass 1987;87(4):474-7.
14. Bilbrey GL, Cohen TL. Identification and treatment of protein calorie malnutrition in chronic hemodialysis patients, Dial Transplant 1989;18(12):669-700.
15. Bergstrom J, Lindholm B. Nutrition and adequacy of dialysis. How do hemodialysis and CAPD compare? Kidney Int 1993;43(40):39-50.
16. Lindsay RM, Heidenheim P, Spanner E, Kortas C, Blake PG, et al . Adequacy of hemodialysis and nutrition, Kidney Int 1994;45(44):85-91.

Yazışma adresi : Yrd.Doç.Dr.H.Zeki TONBUL

Atatürk Üniversitesi Tıp Fakültesi

İç Hastalıkları Anabilim Dalı

25240 / ERZURUM.

Tel : (0442) 2123117

Fax : (0442) 2188734