SON DÖNEM BÖBREK YETMEZLİĞİNDEKİ DEMIR EKSİKLİĞİ ANEMİSİNİN İNTRAVENÖZ DEMİR SÜKROZ İLE TEDAVİSİ

Ali BORAZAN, Hasan ÜSTÜN, Ayşe ÇEFLE, Ahmet YILMAZ*

ÖZET
Son dönem böbrek yetmezliği (SDBY)’nde görülen aneminin en önemli nedenlerinden biri de demir eksikliği ve tedavisi olarak standart bir yaklaşım mevcut değildir. Biz bu çalışmada yeni SDBY tanımlı ve demir eksikliği anemiyi hastalardırın intravenöz demir sükroz kullanımının etkisini ve yar etkilerini araştırmaya başladık.

Bu çalışmaya yeni SDBY tanısı konulan ve demir eksikliği tespit edilen 46 (31 kadın, 15 erkek) hasta alındı. Hastaların demir ihtiyacını hesapladık. Hastalara alınan boyunca her gün 2 saat bikarbonatlı hemodializ yapıldı. İlk gün demir sükroz (Venoferr®) 25 mg intravenöz test dozu kontrollü olarak uygulandı, ikinci gün 100mg intravenöz 30 dakikada verildi. İkinci gün de sonrası, total demir dozu tansamlanana kadar günde 300 mg demir sükroz verildi. Hastalara tedavi sırasında ve tedavi sonrası kontrolündeki 4 hafta sonra homonyümin (Hb), hematokrit (Hct), ortalama eritrosit hacmi (OEH), serum demir (Fe), demir bağlanma kapasitesi (FeBK), transferrin saturasyonu (TS) ve ferritin düzeyleri araştırıldı.

Tedavi öncesi ortalama Hb, Hct, OEH, Fe, FeBK, TS ve ferritin düzeyleri sırasıyla 7.6±0.6 g/dl, 22.9±1.5, 65.1±12.1, 28.6±12 mcg/dl, 378.6±39.8 mcg/dl, 11.8±6.6, 26.6±12.7 ng/ml olarak 4 hafta sonra sırasıyla 10.2±0.9 g/dl, 30.5±2.6, 89.6±81, 68.6±24 mcg/dl, 238.7±41 mcg/ml sırasıyla 28.8±10.9, 368.8±221 ng/ml bulundu. Ortalama Hb, Hct, OEH, Fe, TS ve ferritin düzeylerindeki artış ve FeBK’deki düşüş istatistiksel olarak anlamltı bulundu (p<0.001). Hastaların hiçbirinde ilaca bağlı yan etki gözlemlememişti.

Yeni SDBY tanı konulmuş ve demir eksikliği seçilmiştir olan hastalarda, günlük hemodializ sonrası demir sükrozun intravenöz olarak uygulanması güvenli ve etkili bulunmuştur.

Anahtar kelimeler: Son dönem böbrek yetmezliği, anemi, demir sükroz

SUMMARY
The effect of iron sucrose in iron deficiency anaemia of end-stage renal disease. Iron deficiency is one of the most important causes of anaemia associated with end-stage renal disease (ESRD) and there is no standard approach for the treatment. In this study we aimed to study the effect and side effects of intravenous iron sucrose use in patients with newly diagnosed ESRD and iron deficiency anaemia.

46 patients (31 female, 15 male) with newly diagnosed ESRD and iron deficiency anaemia were enrolled into this study. The total need of iron of the patients was calculated. The patients were taken to bicarbonate hemodialysis for two hours during six days. The first day, intravenous 25 mg iron sucrose (Venoferr®) was given to the patients as a test dose, the second day intravenous 100 mg was given in 30 minutes; after the second day 300 mg/day were given until complete total iron deficit was replaced completely. Haemoglobin (Hb), haematocrit (Hct), mean corpuscular volume (MCV), serum iron (Fe), serum iron binding capacity (FeBC), transferrin saturation (TS) and ferritin levels were studied before treatment and after four weeks following treatment.

The pretreatment levels of Hb, Hct, MCV, Fe, FeBC, TS and ferritin were 7.6±0.6 g/dl, 22.9±1.5, 65.1±12, 28.6±12 mcg/dl, 378.6±39.8 mcg/dl, 11.8±6.6, 26.6±12.7 ng/ml respectively. After four weeks they were 10.2±0.9 g/dl, 30.5±2.6, 89.6±81, 68.6±24 mcg/dl, 238.7±41 mcg/ml, 28.8±10.9, 368.8±221 ng/ml respectively. The increased mean levels of Hb, Hct, MCV, Fe, TS, ferritin and decreased serum level of FeBC were found as statistically significant (p<0.001). No side effect of the drug was seen in the patients.

The daily usage of iron sucrose after hemodialysis session in patients with newly diagnosed ESRD and iron deficiency was found to be safe and efficient.

Key words: End-stage renal disease, anaemia, iron sucrose
GİRİŞ


Kronik böbrek yetmezliği (KBY) artan demir ihtiyacını karşılamada oral demir kullanmanın yeterince etkili olamadığından günümüzde nefroloqların hemen hepsi intravenöz demir tedavisi önermektedir (11,19). AVRupa’daki hemodializ hastalarının %90’ının intravenöz demir kullanıldığı rapor edilmektedir. gözlemleme ve form gelirlerinde görünümü asserts hatada rutin kullanılanların önemini vurgulamaktadır (11,18). Kronik böbrek yetmezliğinde demir dekstran, demir glukonat ve demir sükroz kullanılmaktadır (12).

Demir eksikliği saptanan olan hemodializ hastalarında demir sükroz ile yapılan çalışmalarda total demir dozu genellikle diyaliz sonrası 100 mg haftada 3 kez 4-6 ay süre kullanılması şeklinde (2,12,23,24). Biz bu çalışmada ilk kez SBY tanısı konulan hemodializ programına alınan ve demir eksikliği anemisi tespit edilen hastalarda, total demir ihtiyacının ilk bir hafta her gün intravenöz demir sükroz kullanılarak karşılanmasına ve demir sükrozun bu yöntemle kullanılmasına etkisini, güvenilirliğini ve yan etkilerini araştırmayı amaçladık.

MATERIAL ve METOD

Bu çalışma ilk kez son dönem böbrek yetmezliği tanısı konulan merkezimizde tedaristi düzenlenen 46 hasta (31 kadın, 15 erkek) tıbbi izinde prospektif olarak yapıldı. Çalışmaya hemoglobin (Hb) düzeyi 10 g/dl’ den, hemotokrit (Hct) %30’un altında olan ve demir eksikliği tespit edilen vakalar alındı. Son 6 ay içerisinde kan transfüzyonu yapılanlar veya oral demir kullananlar, için diğer kan transfüzyonuna ihtiyac duyan aktif kana- ması olan veya kardiyovasküler hastalığı bulunanlar, vitamin eksikliği (B12, folat) tespit edilenler, kronik böbrek yetmezliği tedavi- ni kabul etmeşip kendi isteği ile hastaneden ayrılanlar çalışma dışı tutuldu.

Son dönem böbrek yetmezliği tanısı hastanedeki konulan veya başka merkezlerden KBY tanısıyla sevkedilen hastaların hepsinde hemogram, üre, kreatinin, aşıklık kan şekeri, kan elektrolüteri, kan lipideri, total protein, albümin, ışık asit, karaciğer enzimleri, idrar cihacı olanlarda idrar tetkikleri, parahormon (PTH), serum demir (Fe), demir bağlama kapasitesi (FbK), transferrin saturasyonu (TS), ferritin, vitamin B12, folat ar- teriyel kan gazları en az iki kez bakılıdı. Hastalardan acil diyaliz endikasyonu olmayanlarda kreatinin ve üre kirensi tayini yapıldı. Ayrıca bütün hastalara renal ultrasonografi, gerekli olanlara batın tomografisi, renal sintigrafi, voiding sistogram yapıldı.
Yapılan tetkikler sonucu SDBY tanıları konuldu ve acil hemodiyaliz endikasyonu olanların kan örnekleri alınktan sonra, acil olmayanlardan ise bu tetkikler yapıldıktan sonra hemodiyaliz tedavisine başladı.

Tüm hastalarda iki yollu hemodiyaliz kateteri internal jugular ven yerleştirildi ve Fresenius 4008S ve 4008B marka cihazlarda yuzye alanı 1.2m² olan kilcal borulu (Hollow-Fiber) poliülfan membranlı dializörler kullanıldı. İlk 6 gün yan etkileri azaltmak için gündde 2 saat süreyle bikarbonatlı hemodiyaliz uygulandı. Daha sonra haftada 3 kez düzenli olarak 4'er saat hemodiyaliz programına geçildi. Tüm hastalara 30-35 kcal/kg/gün enerji içeriği ve 1.2-1.5 g/kg/gün protein, 1000-1500 mg/gün kalsiyum, 600-700 mg/gün fosfor, 200-250 mg/gün magnezyum içeren KBY diyeti başlandı. Ayrıca fosfor bağlantıcı olarak kalsiyum asetat ve PTH yüksek olanlara CaxP düzeyi 55mg²/dl²nin altında düşüncüce kalsitriol tedavisi verildi.

Tedavi protokolu: Hastalara uygulanacak toplam demir miktarı (150-Hasta hemoglobinini g/l)x0.24% vücud ağırlığı(kg)+500mg(kadınlar için 1000mg) formülü kullanılarak belirlendi. Hastalara ilk gün 25mg demir süzkroz 100 ml %0.9 NaCl içerisinde 10 damla/daki hızda başlandı ve kontrollü olarak artıran 2 saatte hemodiyaliz sonrası kateterden intravenöz uygulandı. 2. gün 100mg 1 saat süre içerisinde aynı şekilde verildi. 3. günden itibaren her diyaliz sonrası 300mg (3amp Venofer) demir süzkroz 100ml %0.9 NaCl içerisinde 15 dakikada gidecek şekilde total demir miktarı tamamlanana kadar devam edildi. Tedavi uyguladığı süre içerisinde hasta ve sağlıklı personeli her türlü olabilecek komplikasyonlar için bilgilendirildi.

Tedavi bitiminden 4 hafta sonra hastalardan Hb, Hct, OEH, Fe, FeBK, TS, ferritin düzeyleri tekrar takip edildi. Hemoglobin düzeyi 10g/dlinin altında bulunan hastalara her diyaliz sonu 50Ü/kg dozunda subkutan eritropoietin tedavisi başlandı.

Sonuçların değerlendirilmesi; bilgisayarda "SPSS (Statistical Package for Social Science) for Windows Version 9.0" sistemi kullananlar yapıldı. Sonuçlar ortalaması ± SD olarak ifade edildi. Başlangıç ve 4 hafta sonrası değerlerin karşılaştırılması Mann-Whitney U testi ile değerlendirildi. p<0.05 değeri istatistiksel olarak anlamlı kabul edildi.

**BULGULAR**


Hastaların başlangıçta ve tedaviden 4 hafta sonrası ortalama Hb düzeyi 7.6±0.6/g/dl den 10.2±0.9 g/dl'ye, Hct düzeyi %22.9±1.5'den %30.5±2.6'ya, ferritin düzeyi 26.6±12.7ng/ml'den 368.8±221ng/ml'ye yükselmiştir. ortalama Hb, Hct, OEH, Fe,

<table>
<thead>
<tr>
<th>Tablo 1. Çalışmaya alınan hastaların demografik özellikleri ve son dönemde böbrek yetmezliği etiyolojileri</th>
</tr>
</thead>
<tbody>
<tr>
<td><strong>Yaş (yıl)</strong></td>
</tr>
<tr>
<td><strong>Cins (Kadın/erkek)</strong></td>
</tr>
<tr>
<td><strong>Primer Hastalıklar</strong></td>
</tr>
<tr>
<td><strong>Primer glomerulonefrit</strong></td>
</tr>
<tr>
<td><strong>Diabetes nefropati</strong></td>
</tr>
<tr>
<td><strong>Hipertansif nefropati</strong></td>
</tr>
<tr>
<td><strong>Polikistik böbrek hastalığı</strong></td>
</tr>
<tr>
<td><strong>Amiloidosis</strong></td>
</tr>
<tr>
<td><strong>Reflü nefropati</strong></td>
</tr>
<tr>
<td><strong>Nedeni bilinmeyen</strong></td>
</tr>
</tbody>
</table>
FeBK, TS, ferritin düzeyleri tablo-2'de gösterilmiştir. Hastaların 31'inde Hb düzeyi 10g/dl'nin üzerine ve Hct düzeyi %30'un üzerine çıkmıştır. Hb düzeyi 10g/dl, Hct düzeyi %30'un altında bulunan 15 hastaya her diyaliz sonu 50U/kg eritropoietin başlandı. Ortalama Hb, Hct, OEH, Fe, TS, ferritin düzeylerindeki artış ve FeBK'deki düşüş istatistiksel olarak anlamlı bulunmuştur (p<0.001).

Hastaların hiçbirinde yan etki gözeleme-miştir.

Bu çalışmaya alınan hastaların 31'i yerleşim yeri ve sosyal güvenlikleri nedeniyle başka merkezlerde düzenli olarak hemodiyalize girmeye başlamıştır. Onbeş hasta halen merkezimizde hemodiyalize girmekte olup 15 günde bir diyaliz sonrası 100mg demir sükroz kullanılmaktadır. Bu hastalardan 8'i eritropoetin kullanmaktadır. Diğer 7 hastanın Hb değeri 10g/dl'nin üzerinde seyretmektedir.

TARTIŞMA

Kronik böbrek yetmezliği hastalarında demir durumunu belirlemek için önerilen en iyi laboratuvar belirleyicilerin serum ferritin se-

<table>
<thead>
<tr>
<th>Tablo 2. Hastalarda demir sükroz tedavisi öncesi ve sonrası ortalamı laboratuvar değerleri</th>
</tr>
</thead>
<tbody>
<tr>
<td>Başlangıç</td>
</tr>
<tr>
<td>Hb (g/dl)</td>
</tr>
<tr>
<td>Hct (%)</td>
</tr>
<tr>
<td>OEH (fl)</td>
</tr>
<tr>
<td>Fe (mcg/dl)</td>
</tr>
<tr>
<td>FeBK (mcg/dl)</td>
</tr>
<tr>
<td>TS (%)</td>
</tr>
<tr>
<td>Ferritin (ng/ml)</td>
</tr>
</tbody>
</table>


Bu çalışmada anemi tespit edilen hastalardan serum ferritin, TS, OEH belirlendi. Ayrıca birlikte bulunabilecek vitamin eksikliklerini değerlendirmek için serum vitamin B12 ve folat düzeyleri ölçülüdür. Tüm hastaların OEH 80 f/l'nin altında, TS %20'nin altında, ferritin düzeyi 50ng/ml'nin altında bulundu. Hastalardan B12 ve folat eksikliği tespit edilmemiş.

Demir tedavisinde bugün geçerli olan EDTA (European Dialysis and Transplantation Association) tarafından belirlenen sırrsuz değerlerine göre ferritin düzeyi minimum 100mcg/l olmalı ve optimal ferritin düzeyi 200-500mcg/l arasında olmalıdır. Serum ferritin düzeyi 800mcg/l'nin üzerine çıktığı zaman demir tedavisine ara verilmesi önerilmektedir (7). Serum ferritin düzeyi 100mcg/l'nin altında olduğu zaman eritropoetinin yeterli etkiyi göstermediği belirtilmektedir (3). Eritropoetin kullanımının kemik iliğinde eritrositleri arttırığı ve ortalama 600mg demir verildiği zaman 2-3 ay içerisinde hemoglobinin 4g/dl arttığı gösterilmıştır (25).

Bu çalışmada hastaların ortalaması demir ihtiyacı 1800mg olarak belirlenmiş ve hastaların intravenöz olarak verilmiştir. Hastalarda ortalaması Hb düzeyi 7.6g/dl den 10.2g/dl'ye
yükselmiş, ortalama ferritin düzeyi 26.6ng/ml'den 368.8ng/ml'ye yükselmiş ve EDTA'nın önderliği düzenelere 4. haftanın sonunda ulaşıldığını görülmüştür.

SDBY hastalarında intravenöz demir kullanımı eritropoetin ihtiyacı azalttığı görüsterilmiştir (4). Ancak intravenöz demir uygulanmasının anafaktik reaksiyonlar, fazla demir kullanımına bağlı demir toksisitesi (hipotansiyon, baş dönmesi, bulanç, infeksiyonlar gibi) kompleksiyonları olduğu ideri sürülmüştür (12).

Collins ve ark. (5), yaptıkları bir çalışmada yüksek doz intravenöz demirin sindirim uygulanmasının infeksiyonla bağlı mortaliteyi %20 artırığını bildirmiştirler. Intravenöz demir uygulanmasına bağlı olarak anafaktik reaksiyonların nadir fakat ölümcül olduğu, bundan da demir dekstran uygulanmasa bağlı oluşan anti demir dekstran antikorlarının sormanın olduğu rapor edilmiştir (9,10). Ancak bu anafaktik reaksiyonların demir glukonat ve demir sükröz kullanımına bağlı görülmedigi bildirilmektedir (17,27).


Bu çalışmamızdaki hastalırmızın tanımından hemodiyaliz internal juguler ven katarızasyonu ile yapıldı. Hastaların total demir ihtiyacını demir sükröz kullanlarak ve günlük 300mg dozda santral veneden hemodiyaliz sonrası yavaş infüzyon şeklinde uygulandı. Hastalarına toplam 331 kez demir sükröz uygulanması yapılmış olup uygulamaya bağlı olarak hiçbir yan etki veya infeksiyon aşısından hiçbir komplikasyon görülmemiştir. Ayrıca Kosch ve ark. (12) ile MacDougall ve ark. (16) demir sükröz kullanarak yapmış oldukları çalışmalarda hiçbir komplikasyon görülmediğini ve infeksiyonlar da artış olmamasını bildirmiştirler.

Sonuç olarak, ilk kez SDBY tanısı konulan ve demir eksikliği tespit edilen hastalarda toplu demir ağızımın kapatılması için ilk günden itibaren hemodiyaliz sonrası intravenöz demir sükröz uygulanması oldukça güvenli ve etkili bulunmaktadır.

**KAYNAKLAR**


