

ALÜMİNYUM İNTOKSİKASYONUNDA TANI VE TEDAVİ DIAGNOSIS AND THERAPY IN ALUMINUM INTOXICATION

Dr. Ahmet NAYIR

Istanbul Tıp Fakültesi Çocuk Sağlığı ve Hastalıkları ABD, Nefroloji Bilim Dalı, İSTANBUL

ÖZET

Kronik böbrek hastalarında, ağır alüminyum intoksikasyonu görülme sıklığı çeşitli önlemlerle azalmıştır. Ancak, üremik hastalar, subklinik fonksiyon bozukluklarına yol açan alüminyum fazlalığı tehlikesi altındadırlar. Erken tanıya olanak sağlayacak serum alüminyum seviyesinin, hemodiyaliz hastalarında güvenli sınırları tam olarak bilinmemektedir ve standart izleme protokolleri henüz oluşmamıştır. "European Renal Association" önerdiği protokoller ile, alüminyum fazlalığında tanı, izleme ve desferrioksamin tedavisini standart hale getirmeyi amaçlamaktadır.

Anahtar kelimeler: Alüminyum, desferrioksamin böbrek yetmezliği

ALÜMİNYUM İNTOKSİKASYONU

Alüminyum intoksikasyonu, kronik böbrek hastalarında (KBY), uygulanan tedavilerin yan etkileri sonucu gelişen bir durumdur. KBY hastalarında renal osteodistrofiyi tedavi amacıyla alüminyum içeren fosfat bağlayıcıların kullanılması; hemodiyaliz uygulananlarda diyaliz sıvılarında bulunan yüksek oranda alüminyum, intoksikasyona klinikte ansefalopatiye ve kemik kırıkları ile bereber seyreden osteopatiye yol açabilir (1,2). Son yıllarda, alüminyum içeren fosfat bağlayıcıların tedaviden kaldırılması ya da sınırlı oranda kullanılması ve diyaliz sıvılarının artırılmasındaki teknikle gelişmeler alüminyum intoksikasyonu görülme sıklığını önemli ölçüde azaltmıştır. Tüm bu gelişmelere karşın, alüminyum birikimi ağır intoksikasyon dışında latent dönemde de zararlı olabilmektedir. Latent dönemde önemli klinik bulgu yokken hastaların bazı fonksiyonlarında özel testler ile ortaya çıkarılabilen bozukluklar söz konusudur. Evok potansiyellerde değişiklikler, psikometrik testlerde başarısızlık, eritropoetin tedavisine cevapsız anemi, düşük parathormon seviyesi, azalmış kemik yapımı, alüminyum fazlalığı sonucu gelişmektedir. Bu bulguların en erken dönemde tanınması, tedavide önemli bir adım olacaktır (3). Alüminyum fazlalığının erken dönemde belirlenmesi için serum alüminyum seviyesinin izlenmesi önerilmektedir. Kronik böbrek hastalarında, alüminyum serum seviyesi ile ilgili çalışmalar, 60 ug/l üzerindeki ölçümlerin kritik değer olarak dikkate alınmasını, gerektiğini ortaya çıkarmıştır. Serum konsantrasyonları

SUMMARY

Although precautions reduce the risks of severe aluminum intoxication, uremic patients are at risk of functional disturbances due to aluminum overload. Monitoring of serum aluminum levels can make early diagnosis of aluminum intoxication possible. As normal values and standard follow-up protocols are not established, problems arise. To standardize the diagnosis of aluminum intoxication and treatment with desferrioxamine in aluminum overload, the European Renal Association suggests some protocols.

Keys words: Aluminum, renal failure desferrioxamine

bu değer üzerinde olan hastalarda, kemiklerde yüksek oranda alüminyum depolanması ve spesifik histopatolojik bulgular saptanmıştır. Ayrıca alüminyum düzeyi 60 ug/l üzerinde olan hastalarda eritropoez ve **siniir** sisteminde fonksiyonel bozuklukların görüldüğü bildirilmiştir (4). Erken tanı, alüminyum fazlalığının desferrioksamin (DFO) tedavisi ile etkin şekilde yapılabilmesine ve hastaların daha kaliteli bir yaşam sürmelerine olanak sağlamaktadır (5). DFO ayrıca alüminyum fazlalığının araştırmasında test olarak da kullanılmaktadır. Alüminyum fazlalığının tanısı ve tedavisinde kullanılan DFO'nin birçok yan etkileri vardır. Bu nedenle DFO dozunun, etkisini azaltmadan en düşük seviyede kullanılması güvenirliliğini artıracaktır (6). 1992 yılı Haziran ayında toplanan "European Renal Association", alüminyum toksisitesinin tanı ve tedavisi için protokoller önermiştir (7) (**Tablo I ve II**).

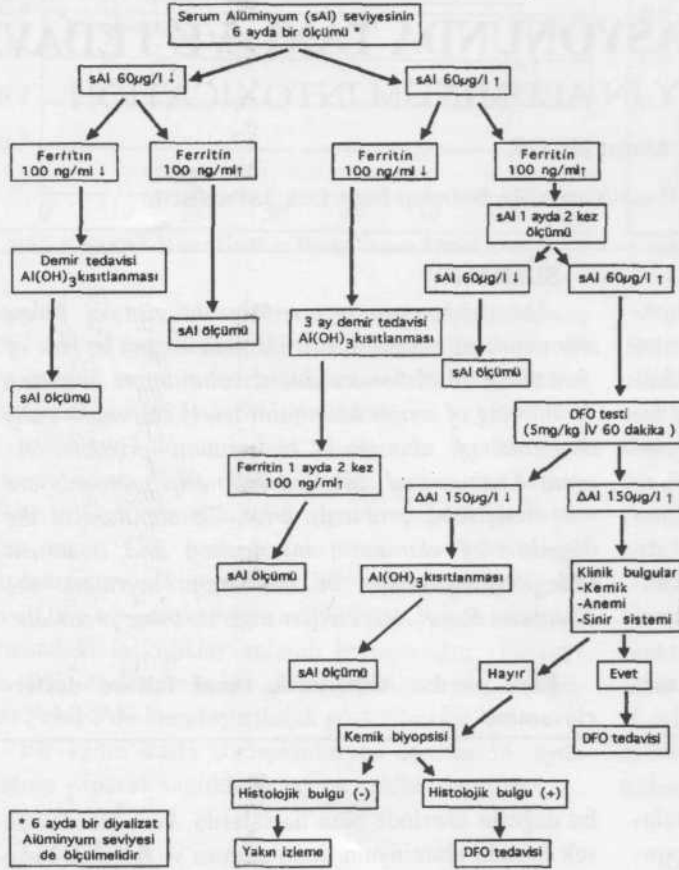
• Ölçümler yılda iki kez yapılmalıdır (Alüminyum seviyesi 60 ug/l (2.3 umol/l) kritik sınır olarak kabul edilmiştir. Ancak serum düzeyi 60 ug/l üzerinde olmasına karşın her hastada fonksiyon bozukluğu görülmeyebilir. Alüminyum seviyesi 60 ug/l düzeyinin altında olanlarda ise, alüminyuma bağlı fonksiyon bozukluğu olmadığı kesin olarak söylenemez).

• Ölçümler diyaliz tedavisine başlanılan her hastada rutin olarak yapılmalıdır.

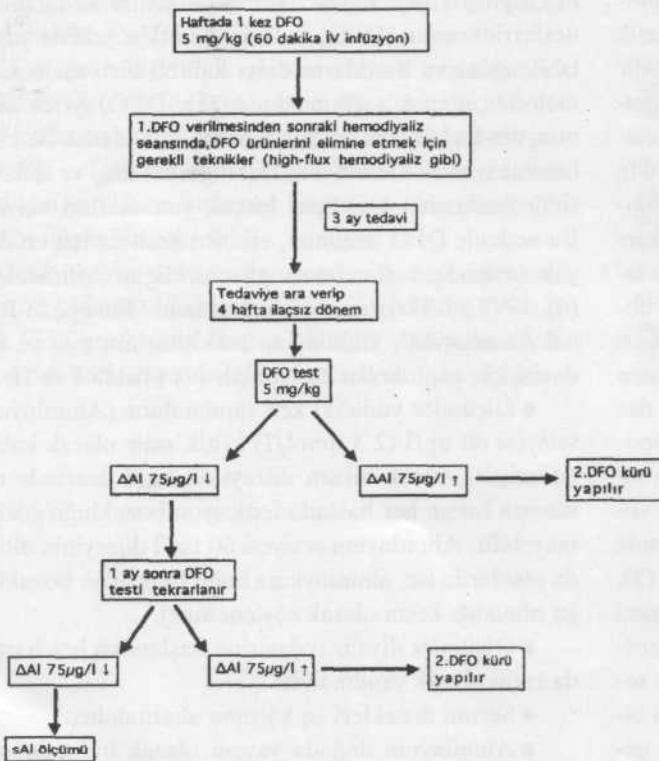
• Serum örnekleri aç karnına alınmalıdır.

• Alüminyum doğada yaygın olarak bulunduğundan, kan alınması sırasında ve sonrasında kontaminas-

Tablo I: Alüminyum fazlalığında tanı



Tablo II: Alüminyum fazlalığının tedavisi



yon tamamen önlenmelidir.

• Ölçüm ancak bu konuda yeterli ve kontrol programında yer alan laboratuarlarda yapılmalıdır.

• Normal kişilerde serum alüminyum değeri 2-5 ug/l düzeyindedir. Normal kişilerden de kan örnekleri gönderilerek, kan alma metodu ve laboratuvar yöntemlerinin güvenilirliği denenmelidir.

• Serum alüminyum seviyesi, her zaman demir profili ile beraber (ferritin, transferrin) değerlendirilmelidir. Latent demir eksikliğinde, serum alüminyum seviyesi, transferrine alüminyum bağlanmasında artış nedeni ile yükselmektedir (4).

• Kontrol ölçümünde de serum alüminyum düzeyi 60 ug/l üzerinde bulunursa, veya klinik olarak alüminyuma bağlı sorun mevcutsa şu işlemler yapılmalıdır.

1. Alüminyum fazlalığının nereden kaynaklandığının bulunması: Alüminyum içeren ilaçların tedaviden kaldırılması, içme suyunda ve diyalizatta alüminyum ölçülmesi, diyetle alüminyum resorpsiyonunu artıran hususlarda (limon, limon tuzu ve meyva sularına) dikkat edilmesi önerilmektedir. İltihabi barsak hastalıkları, kısa barsak sendromu, idrar volümünün azalması alüminyum birikimini olumsuz yönde etkiler. Demir eksikliği saptandığında, demir eklenmesi transferrine bağlanan alüminyum sorununu ortadan kaldırır.

2. DFO testinin yapılması: Bu test şu şekilde uygulanmalıdır: 1. Hemodiyaliz seansı başında bazal alüminyum düzeyi için kan alınır. 2.5 mg/kg DFO 150 ml %5 dekstroz içinde İV olarak 60 dakikada uygulanır. 44 saat sonra 2. diyaliz seansı başında ikinci kez kan alınır ve serum alüminyum seviyesi saptanır. İkinci değer ile bazal düzey arasındaki fark (ΔAl) hesaplanır.

3. DFO testi tek başına, alüminyum fazlalığı neticesi gelişen kemik hastalığını saptamada yeterli olmadığından, klinik veya biyokimyasal bulgular var ise, kemik biyopsisi yapılarak, "alüminyuma bağlı kemik hastalığı" araştırılmalıdır (8,9). Kemik biyopsisi, nefrologlar tarafından, sebebi saptanamayan hiperkalsemi, çok düşük parathormon değerleri, kemik grafilerinde yaygın demineralizasyon, açıklanamayan kemik semptomları durumlarında akla gelmelidir (10).

TEDAVİ

Alüminyum fazlalığının tedavisi, hastada alüminyum toksisitesi semptomları varsa, veya alüminyum fazlalığına bağlı olarak bazı organlarda fonksiyon bozuklukları söz konusu ise hemen başlanmalıdır. Klinik bulgu görülmemesine karşın serum alüminyum seviyesinin 60 ug/l üzerinde olduğu ve DFO testinde 150 ug/l'den yüksek bir artış saptanan olgularda, tüm alüminyum kaynakları ortadan kaldırılarak birkaç ay süre ile izlenmelidir (11). İzleme döneminde alüminyum serum seviyesi düşme göstermeyen hastaların, latent alüminyum fazlalığı nedeni ile tedavilerini yapmak gerekir (12).

Tedavide kullanılan DFO'nin, okülotoksisite oto-toksisite, santral sinir sistem toksisitesi, lökopeni, trombositopeni, fırsatçı enfeksiyonlara yol açma gibi önemli yan etkileri olduğu için, DFO dozu en düşük dozda (5 mg/kg), çok yavaş infüzyon şeklinde (60 dakika) diyalizin son 60 dakikası içinde verilmelidir. Haftada 1 kezden fazla uygulanmamalıdır (7). DFO ürünleri, bilhassa ferrioksamin, önemli yan etkilere neden olduğundan hemodiyalizde bu ürünleri daha iyi elimine eden high-flux membranların kullanılması yararlı olmaktadır. Alüminyum bağlayıcı hemoperfüzyon kartuşlarının hemodiyaliz seansı sırasında kullanılması da önerilmektedir (13).

Üç aylık tedavi sonunda yeni bir DFO testi yapılmaz. Ağır alüminyum toksisitesi olan hastalarda üç aylık bir tedavi genellikle yeterli olmamaktadır. Tedavi, bazal serum alüminyum seviyesi 60 ug/l'den az, DFO testi sonucu artış 70 ug/l altında ise, kesilmelidir.

Koruyucu önlemlere büyük özen gösterilmelidir. Alüminyum fazlalığına yol açan kaynaklar bilindiği gibi, fosfat bağlayıcılar, alüminyum ile kontamine diyaliz çözeltileri, alüminyum resorpsiyonunu artırır. Bu konularda dikkatli olmak birikimi büyük ölçüde engelleyecektir. Ancak alınan tüm önlemlere rağmen diyaliz sıvısında alüminyum 5 ug/l altına genellikle

düşürülememektedir. Hastalar böylece sürekli olarak alüminyum yükü altında kalmaktadırlar. Çocuklar, diyabetikler, paratiroidektomili hastalar, tekrar diyaliz tedavisine girmek zorunda kalan böbrek nakilli hastalar ve eritropoetin ile tedavi sonunda demir eksikliği gelişen hastalar, alüminyum birikiminden daha fazla etkilenirler ve risk gruplarını oluştururlar (14).

KAYNAKLAR

1. Alfrey AC, Le Gendre GR, Kachney WD: The dialysis encephalopathy syndrome. *New Eng J Med* 1976;294:184-188.
2. Altmann P. Disturbance of cerebral function by aluminum in haemodialysis patients without overt aluminum toxicity. *Lancet* II. 1989;7-12.
3. Geldmacher V, Mallinekrodti N. *Toxikologie der Spurelemente. Nieren-Hochdruckkrankheiten* 1983;12:159-163.
4. Casati S. Aluminum interference in the treatment of haemodialysis with recombinant erythropoietin. *Nephrol Dial Transplant* 1990;5:441-443.
5. Ackrill P: Successful removal of aluminum from a patient with dialysis encephalopathy. *Lancet* II. 1980;692-693.
6. Altmann P: Aluminum chelation therapy in dialysis patients: evidence for inhibition of haemoglobin synthesis by low levels of aluminum. *Lancet* 1988;1:102-105.
7. Ittel TH, Ritz E, Stein G: Diagnostik und Therapie der Aluminiumintoxikation. *Journal für das nephrologische Team* 1992;4:37-39.
8. Andress DL, Maloney NA, Endres DB: Aluminum-associated bone disease in chronic renal failure, high prevalence in a long-term dialysis population. *J Bone Mineral Res* 1986; 1:391-398.
9. Hodsmann A, Sherrard J, Alfrey C ve ark. Bone aluminum and histomorphometric features of renal osteodystrophy. *J Clin Endocrinol Metab* 1982;54:539-546.
10. Denton J, Freemond J, Ball J. Detection and distribution of aluminum in bone. *J Clin Pathol* 1984;37:136-142.
11. De Broe ME, Van De Vyver FL: Aluminum; a clinical problem in nephrology. *Clin Nephrol* 1985;24:1-102.
12. Quelhorst E, Finke K, Fuchs C. Trace elements in renal insufficiency. *Contrib Nephrol* 1984;38:1-206.
13. Winchester JF. Poisoning-active treatment methode. *Dial Transplant* 1984; 13:21-26.
14. Chazan JA, Kinsky L. Aduelo ve ark. Increased body aluminum. *Arch Intern Med* 1988;198:1817-1820.