

Hemodiyaliz Hastalarında Malnütrisyon-İnflamasyon Kompleks Sendromu ile İntravenöz Demir Tedavisi Arasındaki İlişki

The Relation Between Malnutrition-Inflammation Complex Syndrome and Intravenous Iron Therapy in Hemodialysis Patients

Hasan Micozkadioğlu, Dilek Torun, Arzu Sizgen, Rüya Özelsancak, Metin Singan, Fatma Nurhan Özdemir, Siren Sezer, Mehmet Haberal

Başkent Üniversitesi Tıp Fakültesi Adana Hastanesi, Nefroloji Departmanı, Adana

ÖZET

Hemodiyaliz (HD) hastalarında intravenöz (IV) demir tedavisi ile oksidatif stres (OS) ve ateroskleroz arasındaki ilişki gösterilmiştir. Aynı ilişki malnütrisyon-inflamasyon kompleks sendromu (MİKS) ile OS ve ateroskleroz arasında da saptanmıştır. Bu çalışmada IV demir tedavisi ile MİKS arasındaki olası ilişki araştırılmıştır.

MİKS bileşenleri, antropometrik ölçümler, kümülatif ve yıllık ortalama uygulanan IV demir dozları incelenmiştir.

Ortalama yaşları 50.2 ± 15.1 olan 46 erkek, 35 kadın, toplam 81 hasta çalışmaya alınmıştır. Kümülatif demir dozu ile koroner arter hastalığı arasında negatif yönde korelasyon saptanmıştır ($r = -0.324$; $p = 0.003$). Kümülatif demir dozu ile MİKS bileşenleri arasında anlamlı bir ilişki saptanmamıştır ($p > 0.05$). Ortalama yıllık demir dozu ile triseps cilt kalınlığı ($r = 0.317$; $p < 0.004$) ve trigliserid düzeyleri ($r = 0.245$; $p = 0.028$) arasında anlamlı bir ilişki saptanmış ama aynı ilişki MİKS bileşenleri ile bulunamamıştır ($p > 0.05$). Üç grup arasında MİKS bileşenleri ve antropometrik ölçümler açısından herhangi bir fark saptanmamıştır.

Hemodiyaliz hastalarında IV demir tedavisi ile MİKS bileşenleri arasında anlamlı ilişki saptanmamıştır.

Anahtar sözcükler: hemodiyaliz, demir tedavisi, malnütrisyon-inflamasyon kompleks sendromu

ABSTRACT

Iron therapy was shown to increase oxidative stress (OS), atherosclerosis in hemodialysis (HD) patients. An association was found between malnutrition-inflammation complex syndrome (MICS), OS and atherosclerosis. Possible relation between iron therapy and MICS was evaluated in this study.

Components of MICS, anthropometric measures, laboratory parameters, cumulative and mean annual iron doses were examined.

Patients (46 M, 35 F) aged 50.2 ± 15.1 years, had undergone maintenance HD for 31.6 ± 12.9 months. Existence of coronary artery disease ($r = -0.324$; $p = 0.003$) revealed significant correlation with cumulative iron dose. There was no correlation between cumulative iron dose and MICS components ($p > 0.05$). Triceps skinfold thickness ($r = 0.317$; $p < 0.004$) and triglyceride levels ($r = 0.245$; $p = 0.028$) showed significant correlation with mean annual iron dose. No correlation was found with MICS components ($p > 0.05$). Regarding MICS parameters and anthropometric measures, there was no difference between the 3 groups.

Our results revealed no relation between iron administration and components of MICS.

Keywords: hemodialysis, iron therapy, malnutrition-inflammation complex syndrome

2006;15 (2) 111-114

Yazışma Adresi: Dr. Hasan Micozkadioğlu

Başkent Üniversitesi Adana Hastanesi, Dadaloğlu Mah.

39. Sok. No. 6, Yüreğir, Adana

Tel : 0 (322) 327 27 27

Faks : 0 (322) 327 12 73

E-posta : hasanmicoz@hotmail.com

Giriş

Hemodiyaliz (HD) hastalarında oral alım yetersizliğine, gastrointestinal sistem kanamalarına, HD esnasındaki kayıplara ve tetkikler için alınan kanlara bağlı olarak demir eksikliği görülebilmektedir.

Aneminin düzeltilebilmesi için uygulanan eritropoetin tedavisi, ancak demir eksikliği giderilebilirse etkili olmaktadır. Bu sebeple hastalara intravenöz demir tedavisi uygulamak gerekmektedir. Bununla birlikte, bu tedavinin güvenilir üst limiti tam olarak bilinmemektedir (1).

Demir tedavisi alan HD hastalarında hastaneye yatış ve mortalite riskinin yükseldiğine dair yayınlar mevcuttur (2,3). Bunun sebebi olarak demir tedavisi ile artmış infeksiyon ve/veya oksidatif stres (OS) riski arasındaki ilişki gösterilmektedir (2,4). İnfeksiyon ve/veya OS sonucunda gelişen inflamasyon malnütrisyonla birlikte yüksek hastaneye yatış ve mortalite oranlarından sorumlu tutulabilir.

Malnütrisyon ve inflamasyon HD hastalarında sık olarak ve birlikte karşımıza çıkan problemlerdir. Bu nedenle, ikisinin kombinasyonu malnütrisyon-inflamasyon kompleks sendromu (MİKS) olarak anılmaya başlamıştır. Bu sendromla karşımıza çıkan HD hastalarında da hastaneye yatış ve mortalite yüksektir (5).

Oksidatif stres inflamasyon yoluyla hastalarda MİKS'e katkıda bulunabilir. Bu çalışmada intravenöz demir tedavisi ile MİKS bileşenleri, antropometrik ölçümler ve nütrisyonel değerler arasındaki ilişki araştırılmıştır.

Gereç ve Yöntem

Çalışmaya Başkent Üniversitesi Adana Hastanesinde haftada 3 gün idame HD tedavisi gören, HD tedavisine merkezimizde başlayan ve en az 1 yıldır HD tedavisi gören, son 3 aydır akut bir hastalık tablosu yaşamayan hastalar alınmıştır. Çalışmaya toplam 81 hasta alınmış ve hastaların %32.1'inde diabetes mellitus, %23.5'inde koroner arter hastalığı (KAH) tespit edilmiştir.

Hastaların kronik böbrek yetmezliği etiyolojileri diabetes mellitus (%30.9), hipertansiyon (%18.5), tübülointerstisyel nefrit (%8.6), glomerülofrit (%18.5), amiloidoz (%2.5) ve nedeni bilinmeyenlerdir (%21).

Koroner arter hastalığı tanısı hastaların geçirilmiş miyokard infarktüsü bulgularına ve öyküsüne sahip olması ya da patolojik koroner anjiyografi bulgularına sahip olması ile konulmuştur. Koroner arter hastalığı saptanmış hastalarda aterosklerozun da var olduğu kabul edilmiştir.

Demir ihtiyacı bulunan hastalara 100 mg demir sükröz içeren preparat (Venofer ampul) 100 cc Me-

diflex içinde HD sonunda 1 saatte gidecek şekilde intravenöz yoldan verilmiştir. Demir tedavisi NKF K/DOQI GUIDELINES 2000 göz önünde bulundurularak yapılmıştır.

MİKS bileşenleri [Malnütrisyon-İnflamasyon Skoru (MİS), C-reaktif protein, albümin, total demir bağlama kapasitesi (TDBK), kreatinin, total kolesterol, normalize edilmiş protein eşdeğeri (nPNA)], antropometrik ölçümler, kümülatif ve yıllık ortalama uygulanan IV demir dozları ve laboratuvar parametreleri HD hastalarında incelenmiştir. Malnütrisyon-inflamasyon skoru 10 bileşenden oluşan ve HD hastalarında malnütrisyon, inflamasyon, anemi durumuyla ve mortaliteyle anlamlı bir ilişki gösteren çağdaş bir skorlama yöntemidir (6). Subjective Global Assessment of Nutrition (SGA) sorgulamasında bulunan 7 bileşene ek olarak vücut kitle indeksi (VKİ), serum albümin düzeyi ve total serum demir bağlama kapasitesi (TDBK) düzeyinin eklenmesiyle 10 bileşenden oluşturulmuş ve konvansiyonel SGA'dan daha üstün olduğu gösterilmiştir. Her MİS bileşeni 0-3 arasında puanlanmıştır; 0 puan problem bulunmadığını, 3 puan ise çok ciddi problem bulunduğunu düşündürmektedir (7).

Hastaların HD tedavileri esnasında biceps cilt kıvrım kalınlığı (BCK), triceps cilt kıvrım kalınlığı (TCK) kalibrasyon aletiyle standart teknikle ölçülmüştür. Orta kol çevresi (OKÇ) mezura ile ölçülmüş, orta kol kas çevresi (OKKÇ) aşağıdaki formülle hesaplanmıştır:

$$OKKÇ = OKÇ - (3.1416 * TCK)$$

Hastaların HD yeterliliği Kt/V, günlük protein tüketimleri normalize edilmiş protein eşdeğeri (nPNA) hesaplanarak saptanmıştır. Bütün laboratuvar parametrelerinin 3 aylık ortalamaları alınmıştır. Hemodiyaliz seansları tüm hastalara haftada 3 kez 4 saat olmak üzere kuprofan membranlarla yapılmıştır. Serum hemoglobin düzeylerine Coulter STKS (Coulter Electronics, Inc., Florida, ABD) makinesi kullanılarak bakılmıştır. Serum demir ve demir bağlama kapasiteleri, kalsiyum, fosfor, trigliserid ve BUN (kan üre azotu) düzeyleri kalorimetrik yöntemle (Beckman Cx-7 autoanalyser, Beckman Instruments, Inc, Diagnostic Systems Group, Brea, CA, ABD) ölçülmüştür. Serum ferritin düzeyleri immünometrik assay yöntemi (Immulate machine, Immulate Euro/DPC Ltd. Gywnedd LL554EL, Birleşik Krallık) ile değerlendirilmiştir. Serum CRP düzeyleri türbidimetrik lateks aglütinasyon yöntemi ile (Biosystems SA, İspanya) ölçülmüştür. İntakt parat-

Tablo I. Hastaların demografik, laboratuvar, antropometrik ve nütrisyonel değerleri	
Yaş (yıl)	50.16±15.10
Cinsiyet (erkek, %)	56.8
Diyaliz yaşı (ay)	31.58±12.86
VKI (kg/m ²)	24.38±5.12
Ca (mg/dL)	9.31±0.80
P (mg/dL)	5.19±1.71
Trigliserid (mg/dL)	198.38±118
iPTH (ng/mL)	0.28±0.24
Fe (µg/dL)	79.53±33.96
Transferrin satürasyonu (%)	35.49±13.90
Ferritin (ng/mL)	498.33±232.44
Hb (g/dL)	10.24±1.23
BUN (mg/dL)	77.12±22.17
Ortalama demir tedavisi (mg/yıl)	1738.70±621.84
Kümülatif demir tedavisi (mg)	4133.33±1934.55
Triseps (mm)	23.01±8.04
Biseps (mm)	16.31±8.72
Kt/V (üre)	1.20±0.12
OKÇ (cm)	26.85±4.21
OKKÇ (cm)	19.63±3.55

hormon (iPTH) düzeyleri radyoimmünoesey (DSL-8000 ACTIVE Intact PTH IRMA Kit, Diagnostic Systems Laboratories, Inc., ABD) yöntemi ile ölçülmüştür.

İstatistiksel analiz için SPSS 10.0 for Windows (SPSS, Inc., Chicago, IL, ABD) programı kullanılmıştır. Tüm değerlerin ortalama ve standart sapmaları hesaplanmış ve $p < 0.05$ istatistiksel olarak anlamlı kabul edilmiştir. İstatistik çalışması Spearman korelasyon, Kruskal Wallis, Student-t ve Mann-Whitney U testleri ile yapılmıştır.

Bulgular

Ortalama yaşları 50.16±15.1 olan 46 erkek, 35 kadın, toplam 81 hasta çalışmaya alınmıştır. Ortalama 31.6±12.9 aydır HD tedavisi alan hastaların demografik, laboratuvar, antropometrik ve nütrisyonel değerleri Tablo I'de görülmektedir.

Kümülatif demir dozu ile KAH arasında negatif yönde korelasyon saptanmıştır ($r = -0.324$; $p = 0.003$). Kullanılan toplam demir dozu arttıkça KAH'a daha az rastlanmıştır. Kümülatif demir dozu ile MİKS bileşenleri arasında anlamlı bir ilişki saptanmamıştır ($p > 0.05$). Ortalama yıllık demir dozu

Tablo II. MİKS bileşenlerine ait verilerin ortalama ve standart sapmaları	
MİKS bileşenleri	Ortalama ve standart sapma
MİS (0-30)	6.10±2.93
nPNA (g/kg/gün)	1.11±0.12
Serum albümin (g/dL)	3.90±0.38
Kreatinin (mg/dL)	10.54±2.80
Kolesterol (mg/dL)	176.10±56.63
TDBK (µg/dL)	224.14±44.60
CRP (mg/L)	15.32±22.78

ile triseps cilt kalınlığı ($r = 0.317$; $p < 0.004$) ve trigliserid düzeyleri ($r = 0.245$; $p = 0.028$) arasında anlamlı bir ilişki saptanmış, ama aynı ilişki MİKS bileşenleri ile bulunamamıştır ($p > 0.05$). MİKS bileşenlerine ait veriler Tablo II'de gösterilmiştir.

Hastalar yıllık ortalama aldıkları IV demir tedavisine göre önce iki gruba (Grup 1 \leq 1200 mg/yıl; Grup 2 $>$ 1200 mg/yıl) ve daha sonra da 3 gruba (Grup 1 \leq 1200 mg/yıl; 1200 mg/yıl $<$ Grup 2 \leq 1800 mg/yıl; Grup 3 $>$ 1800 mg/yıl) ayrılmıştır. Hem iki grup arasında ve hem de üç grup arasında MİKS bileşenleri ve antropometrik ölçümler açısından herhangi bir istatistiksel fark saptanmamıştır.

Tartışma

Hemodiyaliz hastalarında demir tedavisi hidrok-sil radikallerin üretilmesini ve lipid peroksidasyonunu katalize ederek doku hasarı ve OS'ye yol açabilmektedir (8). Druke ve arkadaşlarının yaptıkları bir çalışmada, IV demir tedavisinin OS'ye yol açtığı ve 1000 mg/yıl dozunun üzerinde demir tedavisi alanlarda karotis intima media kalınlığının arttığı saptanmıştır. Demir tedavisinin OS yoluyla inflamasyon ve ateroskleroza yol açabileceği düşünülmektedir (3). Demir tedavisi sonrası gelişen OS inflamasyona yol açarak hastalarda MİKS gelişimine de katkıda bulunabilir. Ayrıca ateroskleroz MİKS ile sık birliktelik gösteren bir patolojidir. Bu çalışmada, toplam demir tedavisi arttığında KAH sıklığının azaldığı, zayıf bir korelasyonla da olsa görülmüş, aterosklerozla demir tedavisi arasındaki ilişki gösterilememiştir.

Hastaların renal replasman tedavisinin başından bugüne kadar aldıkları toplam demir tedavi-

sinin ve yıllık ortalama aldıkları demir dozlarının MİKS ile olası ilişkisi araştırılmış, ancak hem toplam dozlar ile hem de yıllık ortalama demir dozları ile MİKS bileşenleri arasında anlamlı ilişki saptanamamıştır.

Demir tedavisinin HD hastalarında OS ve inflamasyon yoluyla morbidite ve mortaliteyi artırabileceği düşünülmekte ve oksidatif stres tedavisi tartışılmaktadır. Ancak, bu çalışmada morbidite ve mortalitenin en önemli belirleyicilerinden MİKS bileşenleri ile demir tedavisi arasında bir ilişki saptanamamıştır. Aksine, aralarında zayıf bir ilişki olsa da, demir tedavisi ile nütrisyon parametrelerinden triseps cilt kıvrım kalınlığının arttığı ve trigliserid düzeylerinin yükseldiği saptanmıştır.

Kaynaklar

1. Lim PS, Wei YH, Yu YL, et al. Enhanced oxidative stress in hemodialysis patients receiving intravenous iron therapy. *Nephrol Dial Transplant* 1999;14:2680-7.
2. Hoen B. Iron and infection: clinical experience. *Am J Kidney Dis* 1999;34(4 Suppl 2):S30-4.
3. Feldman HI, Santanna J, Guo W, et al. Iron administration and clinical outcomes in hemodialysis patients. *J Am Soc Nephrol* 2002;13(3):734-44.
4. Druke T, Witko-Sarsat V, Massy Z, et al. Iron therapy, advanced oxidation protein products, and carotid artery intima-media thickness in end-stage renal disease. *Circulation* 2002;106:2212-7.
5. Kalantar-Zadeh K, Rodriguez RA, Humphreys MH. Association between serum ferritin and measures of inflammation, nutrition and iron in hemodialysis patients. *Nephrol Dial Transplant* 2004;19:141-9.
6. Kalantar-Zadeh K, Kopple JD, Humphreys MH, et al. Comparing outcome predictability of markers of malnutrition-inflammation complex syndrome in haemodialysis patients. *Nephrol Dial Transplant* 2004;19(6):1507-19.
7. Kalantar-Zadeh K, Kopple JD, Block G, et al. A malnutrition-inflammation score is correlated with morbidity and mortality in maintenance hemodialysis patients. *Am J Kidney Dis* 2001;38(6):1251-63.
8. Lim CS, Vaziri ND. Iron and oxidative stress in renal insufficiency. *Am J Nephrol* 2004;24(6):569-75.