

HEMODİYALİZ HASTALARINDA FONKSİYONEL DEMİR EKSİKLİĞİNİN TEDAVİSİNDE İNTRAVENÖZ ASKORBİK ASİTİN KULLANIMI

INTRAVENOUS ASCORBIC ACID IN HEMODIALYSIS PATIENTS WITH IRON DEFICIENCY

Ali BORAZAN, Nedred SEKİTMEZ, Selim AYDEMİR , Gülay KADIOĞLU, Birsen UNSAL, Ahmet YILMAZ*

Zonguldak Karaelmas Üniversitesi Tıp Fakültesi İç Hastalıkları Anabilim Dalı.

*Kocaeli Üniversitesi Tıp Fakültesi İç Hastalıkları Anabilim Dalı

ÖZET

Giriş ve Amaç: Hemodiyaliz (HD) hastalarında aşırı demir birikimine bağlı olarak recombinant human erythropoietin (rHuEpo)'e direnç gelişmesi nedeni ile fonksiyonel demir eksikliği gelişebilir. Bu çalışmada fonksiyonel demir eksikliği olan HD hastalarında intravenöz askorbik asitin etkisini göstermeyi amaçladık.

Materyal ve Metod: Serum ferritin >500 µg/l, transferrin saturasyonu (TS) <%20 ve hemoglobin (Hb) <10 g/dl olan 34 HD hastası rastgele iki gruba ayrıldı. I. gruptaki hastalar (n=16) hiçbir tedavi almadı. II. gruptaki hastalara (n=18) haftada 3 gün 500 mg/gün intravenöz askorbik asit 72 hafta uygulandı.

Bulgular: Bütün hastalar çalışmayı tamamladılar. Ortalama Hb, Hct, TS, ve ferritin seviyeleri I. grupta 12 hafta sonunda değişmeden kaldı (p>0.05). Ortalama Hb, Hct, ve TS seviyeleri II. grupta 72 hafta sonunda önemli derecede arttı. (Bazal ve 12 hafta sonraki değerleri sırasıyla Hb 9.2±0.3 g/dl - 10.8±0.3 g/dl, Hct % 27.6±0.9 - %32±0.6, TS %17.3±1.2 - %29.9±1.3 olarak bulundu p<0.001). Serum ferritin düzeyleri ise 12 hafta sonra (866± 245 µl /l - 646± 219 µl /l) önemli derecede azaldı p<0.001).

Sonuç: Bu çalışmada fonksiyonel demir eksikliği olan HD hastalarında 300 mg intravenöz askorbik asit etkili bulundu.

Anahtar kelimeler: Fonksiyonel demir eksikliği, askorbik asit, hemodiyaliz

GİRİŞ

Hemodiyaliz (HD) hastalarında en önemli ve en sık komplikasyonlardan birisi anemidir. HD hastalarındaki aneminin tedavisinde demir ve rekombinant human eritropoetin (rHuEpo) kullanımı sıklıkla gerekmektedir. Bazı HD hastalarında demir birikimine bağlı fonksiyonel demir eksikliği ve rHuEpo ya cevapsızlık

SUMMARY

Background: Functional iron deficiency may develop and cause recombinant human erythropoietin (rHuEpo) resistance in hemodialysis patients (HD) with iron overload. The aim of this study was to show the effects of intravenous ascorbic acid on functional iron deficiency in HD.

Patients and Methods: Thirty-four HD patients with serum ferritin >500pg/l, transferrin saturation (TS) <% 20 and hemoglobin (Hb) <10 g/dl were randomly divided into two groups. In group I patients (n=16) did not receive any adjuvant therapy. In group II patient (n=18) intravenous ascorbic acid 500 mg was administered three times a week for 12 weeks.

Results: All patient completed the study. The mean values of Hb, Hct, TS, and ferritin remained unchanged in group I after 12 weeks. Mean values of Hb, Hct, and TS significantly increased (baseline vs 12 weeks, Hb 9.2±0.3 g/dl vs 10.8±0.3 g/dl, Hct 27.6±0.9% vs 32±0.6%, TS 17.3±1.2% vs 29.9±1.3% respectively p<0.001) in group II after 12 weeks; ferritin fell significantly from 866± 245 µl /l vs 646± 219 µl /l (p<0.001).

Conclusion: In this study, 300 mg intravenous ascorbic acid therapy on functional iron deficiency in HD patients was effectively.

Key words: Functional iron deficiency, ascorbic acid, hemodialysis

gelişmektedir (1,2). Vücut demir depolarının normal veya yüksek olmasına rağmen serum demir ve transferrin saturasyonunun düşük olması ve serum ferritin > 500 microgram/litrenin üzerinde (inflamatuvar veya enfeksiyöz durum olmaksızın) olması fonksiyonel demir eksikliği olarak tanımlanmaktadır. Fonksiyonel demir eksikliğinde demirin kullanımında ve

Tablo-1: Grupların yaş, cinsiyet, hemodiyaliz süresi, kronik böbrek yetmezliği etiyojileri

	Grup I (n=16)	Grup II (n=18)
<i>Yaş (yıl)</i>	46.58±15	44.25±15
<i>Cinsiyet (K/E)</i>	8/8	8/10
<i>Hemodiyaliz süresi (ay)</i>	21±8	22±9
<i>Primer etiyojisi</i>		
<i>Diabetes mellitus</i>	5	7
<i>Kronik glomerulonefrit</i>	3	4
<i>Hipertansiyon</i>	2	4
<i>Obstrüktif nefropati</i>	2	9
<i>Etiyojisi bilinmeyen</i>	4	1

Tablo-2: Grupların başlangıçta ve 12. hafta sonraki Hb, Hct, serum demir, TS, ferritin düzeyleri ve kullanılan rHuEpo ortalamaları

	Grup I Başlangıç	12 hafta sonra	Grup II Başlangıç	12 hafta sonra
Hb (g/dl)	9.3±0.3	9.6±0.3	9.2±0.3	10.8±0.3
Hct (%)	28±0.9	28.8±0.9	27.6±0.9	32.0±0.9
Serum Fe (u/dl)	40.5±4.3	42.6±5.1	41.7±3.6	113.8±22.3
TS (%)	16.3±1.2	17.1±1.2	17.3±1.2	29.9±1.3
Ferritin (u/l)	796.0±252.0	765.0±250.0	866.0±245.0	646.1±219.1
RHuEpo dozu U/kg/ hafta	455±38	451±32	432±34	288±25

mobilizasyonunda yetersizlik olması nedeni ile rHuEpo ya cevapsızlık görülmektedir. Askorbik asit'in demirin dokulardan mobilizasyonuna ve eritroit seride kullanımına yardımcı olduğu gösterilmiştir (2,3,4,5).

Yapılan çalışmalarda intravenöz askorbik asit (İVAA)'in rHuEpo'ya rezistan ve hiperferritinemisi olan seçilmiş HD hastalarında etkili olduğu bildirilmektedir. Ancak kullanılacak olan İVAA doz ve süresi ile ilgili çalışmalar yetersizdir (1,2,6).

Biz bu çalışmada rHuEpo ya dirençli ve fonksiyonel demir eksikliği olan HD hastalarında İVAA'in etkisini araştırmayı amaçladık.

MATERYAL VE METOD

Bu çalışmada merkezimizde düzenli olarak haftada 3 kez 4'er saat bikarbonatlı hemodiyalize (yüzey alanı 1.2 m² olan Hollow-Fiber hemofan dializörler kullanılan) giren ve serum ferritin düzeyi 500 mikrogram/litre üzerinde, hemoglobin 10 g/dl altında, hematokrit düzeyi %30'un altında, transferin

satürasyonu % 30 un altında olan fonksiyonel demir eksikliği tespit ettiğimiz toplam 34 (16 bayan,18 erkek) hasta alındı. Olgulara 30-35 kcal/kg/gün enerji içerikli, 1.2 g/kg/gün protein, 1000-1500 mg/gün kalsiyum, 600-700 mg/gün fosfor, 200-250 mg/gün magnezyum, 250-300 mg/gün kolesterol içerikli KBY diyeti uygulandı. Ayrıca olgular kalsiyum asetat, demir preparatları, rHuEpo ve kalsitriol kullanıyordu. rHuEpo tedavisine direnci arttıran (kan kaybı, kronik inflamatuvar hastalıklar, enfeksiyonlar vb) durumlar ekarte edildikten sonra olgular rastgele iki gruba ayrıldı. I. grup (n=16) hastaya İVAA kullanılmadı. II. Grup (n=18) hastaya haftada üç kez hemodiyalizden sonra 300 mg İVAA 12 hafta süre ile kullanıldı. Olguların başlangıçta ve 12. hafta sonraki hemoglobin (Hb), Hematokrit (Hct), serum demir, transferin satürasyonu (TS) ve ferritin düzeyleri değerlendirilerek karşılaştırıldı. TS serum demir/serum demir bağlama kapasitesi formülü kullanılarak hesaplandı. Olguların hematolojik ve biyokimyasal parametreleri merkez laboratuvarında çalışıldı.

Sonuçların değerlendirilmesi; bilgisayarda "SPSS (Statistical Package for Social Science) for Windows Version 10.0" sistemi kullanılarak yapıldı. Sonuçlar ortalama \pm SD olarak ifade edildi. İki grup arasındaki karşılaştırmada Mann-Whitney U testi kullanıldı. Fark bulunan durumlarda farklılığı belirlemek için student's t testi kullanıldı, p değeri < 0.05 olanlar istatistiksel olarak anlamlı kabul edildi.

BULGULAR

Grupların yaş, cinsiyet, hemodiyaliz süresi, kronik böbrek yetmezliği etiyojisi tablo-1 de gösterilmiştir. Olguların demografik özellikleri, hemodiyaliz süresi açısından istatistiksel olarak anlamlı fark bulunmadı ($p>0.05$). Grupların başlangıçta ve 12. hafta sonraki hemoglobin (Hb), Hematokrit (Hct), serum demir, demir bağlama kapasitesi, transferin saturasyonu (TS), ferritin düzeyleri ve kullanılan rHuEpo ortalamaları tablo-2 de gösterilmiştir. Başlangıçta ve 12. hafta sonundaki ortalama Hb, Hct düzeyleri I. grupta değişmezken ($p>0.05$), II. grupta anlamlı olarak yüksek ($p<0.001$) bulundu. Ortalama TS başlangıç ve 12. hafta sonunda; I. grupta anlamlı fark bulunmazken ($p>0.05$), II. gruptaki yükselme istatistiksel olarak anlamlı ($p<0.001$) bulundu. Ortalama ferritin düzeylerinde başlangıç ve 12 hafta sonunda; I. grupta anlamlı değişiklik olmazken ($p>0.05$), II. grupta anlamlı düşüş tespit edildi ($p<0.001$).

TARTIŞMA

Hemodiyaliz hastalarında aşırı kan tansüzyonu veya yüksek doz demir preparatlarının (özellikle intravenöz) kullanımı sonrası vücutta aşırı demir birikimi olmaktadır. Aşırı demir birikimine bağlı meydana gelen hiperferritinemi sonucunda kardiyovasküler komplikasyonlar, infeksiyonlarda artış meydana gelmekle kalmayıp aynı zamanda rHuEpo'ya cevabın azaldığı yapılan çalışmalarda gösterilmiştir. Hemodiyaliz hastalarında ihtiyaç duyulan rHuEpo'nun haftada kullanılan miktarının 400 U/kg üzerinde olmasının rHuEpo'ya direnç geliştiğinin göstergesi olarak kabul edilmektedir (1,7,8).

rHuEpo tedavisine dirençli hiperferritinemi durumlarında İVAA kullanımının tedavide etkili olduğu bazı çalışmalarla gösterilmiştir. İV AA kullanımının ferritinden demir salınımını ve demirin mobilizasyonunu artırarak demirin hem sentezinde kullanılabilirliğini arttırdığı bildirilmektedir. Hemodiyaliz hastalarında rHuEpo tedavisine rezistan fonksiyonel demir eksikliği olgularında İVAA değişik dozlarda kullanılmıştır (1,2,6,8,9,10).

Askorbik asitin aşırı kullanımına bağlı plazma oksalat düzeyinin arttığı, dokularda kalsiyum oksalat

şeklinde birikerek sekonder oksaloze neden olduğu gösterilmiştir (11,12). Hemodiyaliz hastalarında aşırı dozda kullanılması önerilmemektedir. Üremik hastalarda 150 mg/gün askorbik asidin kullanımının güvenli olduğu ileri sürülmektedir (2,15). Bu nedenle bu çalışmada fonksiyonel demir eksikliği tespit ettiğimiz olgularda 300 mg İVAA haftada üç kez hemodiyaliz sonrası kullanıldı.

Bu çalışmada I. grup olgularda bakılan parametrelerde önemli bir değişiklik olmazken II. grup olgularda 3. ayın sonunda Hb, Hct, TS düzeylerindeki artış ve ferritin düzeylerindeki düşüş anlamlı olarak bulundu.

HD hastalarında belirlenen fonksiyonel demir eksikliğini tedavisi ile ilgili yapılan çalışmalarda İVAA değişik dozlarda kullanılmış olmasına rağmen aynı şekilde etkili benzer sonuçlar elde edilmiştir (1,2,14). Giancaspro ve ark.(2) fonksiyonel demir eksikliği belirledikleri hemodiyaliz hastalarında 3 ay süre ile İVAA haftada 3 kez 500mg kullanarak yapmış oldukları bir çalışmada 3 ay sonra Hb, Hct, TS düzeylerinin arttığını ve ferritin düzeylerinin ise anlamlı olarak düştüğünü bildirmişlerdir. Ayrıca Tarng ve ark. (1) yapmış oldukları diğer bir çalışmada İVAA haftada 3 kez 300mg olarak kullanılmış ve sonuçta yine Hb, Hct, TS düzeylerinin arttığını ve ferritin düzeylerinin ise anlamlı olarak düştüğünü bildirmişlerdir.

Sonuç olarak hemodiyaliz hastalarında hiperferritinemiye bağlı fonksiyonel demir eksikliği geliştiği zaman 300 mg İVAA kullanımının rHuEpo cevabını artırdığı ve düzenli olarak kullanılması gerektiği kanaatindeyiz.

KAYNAKLAR

1. Tarnag D, Huang T. A parallel, comparative study of intravenous iron versus intravenous ascorbic acid for erythropoietin-hyporesponsive anaemia in haemodialysis patients with iron overload. *Nephrol Dial Transplant* 1998; 13: 2867-2872.
2. Giancaspro V, Nuzziello M, Pallotta G et al. Intravenous ascorbic acid in hemodialysis patients with iron deficiency : a clinical trial. *J Nephrol* 2000; 13: 444-449.
3. Scigalla P, Messigner D, Wiczorek L. Reasons for differences in dose requirements of recombinant human erythropoietin in haemodialysis patients. *Contrib Nephrol* 1990; 82: 55-64.
4. McDougall IC, Hutton RD, Cavill I et al. Poor response to treatment of renal anaemia with erythropoietin corrected by iron given intravenously. *Br Med J* 1989; 29: 157-158.
5. Bridges KR, Hoffman KE. The effect of ascorbic acid on the intracellular metabolism of iron and ferritin. *J Biol Chem* 1986;261:14273-14277.
6. Gastaldello K, Vereerstraeten A, Nzame -Nze T et al. Resistance to erythropoietin in iron-overloaded hemodialysis patients can be overcome by ascorbic acid administration. *Nephrol Dial Transplant* 1995; 10(suppl 6): 44-47.
7. El-Reshaid K, Johny KV, Hakim A, et al. . Erythropoietin treatment in hemodialysis patients with iron overload. *Acta Haematol* 1994;91:130-135.
8. Tarnag D, Huang T, Wei Y. Erythropoietin and iron: the role of ascorbic acid. *Nephrol Dial Transplant* 2001; 16: 35-39.
9. Lipschitz DA, Bothwell TH, Seftel HC et al. The role of ascorbic acid in the metabolism of storage iron. *Br J Haematol* 1971; 20: 155-163.
10. Goldberg A. The enzymic formation of haem by the incorporation of iron into protoporphyrin: importance of ascorbic acid, ergothioneine and glutathione. *Br J Haematol* 1959; 5: 150-157.
11. Pru C, Eaton J, Kjellstrand C. Vitamin C intoxication and hyperoxalemia in chronic hemodialysis patients. *Nephron* 1985; 39: 112-116.
12. Alkhunaizi AM, Chan L. Secondary oxalosis: A cause of delayed recovery of renal function in the setting of acute renal failure. *J Am Soc Nephrol* 1996; 7: 2320-2326.
13. Costello JF, Sadovnic MJ, Cottingham EM. Plasma oxalate levels in hemodialysis patients despite increased oxalate removal. *J Am Soc Nephrol* 1991; 1: 1289-1298.
14. Tarnag D, Wei Y, Huang T et al. Intravenous ascorbic acid as an adjuvant therapy for recombinant erythropoietin in hemodialysis patients with hyperferritinemia. *Kidney Int* 1999; 55: 2477-2486.
15. Sezer S, Ozdemir FN, Yakupoğlu U ve ark. Intravenous ascorbic acid administration for erythropoietin-hyporesponsive anemia in iron loaded hemodialysis patients. *Artif Organs* 2002; 26: 366-370.