

ERİTROPOİETİNE BAĞLI DEMİR TÜKETİMİNİN SERUM ALİMİNYUM DÜZEYİNE ETKİSİ

THE EFFECT OF IRON UTILIZATION DUE TO ERYTHROPOIETIN (EPO) TREATMENT ON SERUM ALUMINIUM (AL) LEVELS

Dr. Tekin AKPOLAT, Dr. NuroI ARIK, Dr. Ahmet SAYAL, Dr. Oktay OYMAK, Dr. Şali ÇAĞLAR
Dr. Cem SUNGUR, Dr. Ahmet AYDIN, Dr. Aşkın IŞİMER, Dr. Ünal YASAVUL, Dr. Çetin TURGAN

Ondokuz Mayıs Üniversitesi Tıp Fakültesi Nefroloji Bölümü, Gülhane Askeri Tıp Akademisi Farmasötik Bölümü
Hacettepe Üniversitesi Tıp Fakültesi Nefroloji Bölümü

ÖZET

Vücut depo demirinin durumunu serum ve doku alüminyum (AL) düzeyini etkileyebilir. Hemodiyaliz hastalarında eritropoietine (EPO) bağlı demir tüketiminin serum AL düzeyine etkisini araştırmak amacı ile serum AL ve ferritin (FER) düzeyine bakılmıştır. Hastalar serum FER düzeylerine göre 3 gruba ayrılmıştır; serum FER < 100 ng/ml (n = 13), FER 100-800 ng/ml arası (n = 29) ve FER > 800 ng/ml (n = 9). Üç grupta ortalama serum Al düzeyleri arasında anlamlı bir farklılık saptanmamıştır. Bu sonuç EPO'ya bağlı demir tüketiminin serum AL düzeylerini etkilemektedir ve bu konuda yeni çalışmalar ihtiyacı vardır.

Anahtar Kelimeler: Eritropoietin, demir kullanımı, alüminyum

GİRİŞ

Hemodiyaliz hastalarında vücutta alüminyum (AL) birikimine bağlı sorunlar son yıllarda gittikçe önem kazanmaktadır (1). Kemik hastalığı, ensefalopati, hipokrom mikrositer anemi ve eritropoietin tedavisinde direnç AL fazlalığının iyi bilinen komplikasyonlarıdır (2-5). Ayrıca AL fazlalığı hemodiyaliz hastalarında mortalite için tek başına bir risk faktördür (6). Hemodiyaliz hastaları için muhtemel AL kaynakları diyalizat, AL içeren fosfor bağlayıcı ilaçlar, parenteral solüsyonlar ve diyetdir (7). Üremi, vücut demir deposunun durumu, sitrat, askorbat, laktat, intestinal atrofi ve gastrik asit sekresyonu gibi birçok faktör gastrointestinal sistemden AL emilimini etkileyebilir (8,9).

Eritropoietin (EPO) son yıllarda kronik böbrek yetmezliğine bağlı aneminin tedavisinde yaygın ve başarılı bir şekilde kullanılmaktadır (10). Hemodiyaliz hastalarında EPO kullanımı demir tüketimini artırarak vücut AL deposunu etkileyebilir (11). Bu çalışmada EPO kullanan hemodiyaliz hastalarında serum AL düzeyi ve demir deposu arasındaki ilişkiyi incelemek amacı ile serum AL ve ferritin (FER) düzeyine bakılmıştır.

SUMMARY

The status of body iron stores may influence serum and tissue AL levels. In order to clarify the effect of EPO related iron utilization on serum AL levels we studied serum AL and ferritin (FER) levels in hemodialysis patients. The patients were classified into three groups according to their serum FER levels: serum FER < 100 ng/ml (n=3), FER between 100-800 ng/ml (n=29) and FER > 800 ng/ml (n=9). Mean serum Al concentrations were not significantly different between the three groups. This result suggests EPO related iron utilization does not affect serum AL levels and more studies are needed.

Key words: Erythropoietin, iron utilization, Aluminium.

GEREÇ - YÖNTEM VE SONUÇLAR

Hacettepe Üniversitesi Tıp Fakültesi Hemodiyaliz Ünitesinde takip ve tedavi edilen 51 hasta (34 erkek, 17 kadın, ort. yaş 38.7 yıl (19-66 arası) ortalama hemodiyaliz süresi 47.2 ay (4-179 arası)] çalışmaya alındı. Hastalara haftada 2-3 kez 5-6 saat süre kuprofan membran kullanılarak hemodiyaliz tedavisi uygulanmakta idi.

Hastaların hiçbirisi çalışmadan önceki bir aylık dönemde AL içeren fosfor bağlayıcı ilaç kullanmamıştı. Hastaların demir tedavisi serum FER düzeylerine bakılarak planlanmıştır.

Hastalara EPO tedavisi haftada üç kez cilt altı 50 U/kg dozunda başlandı, 2-4 haftalık aralarla doz ayarlandı ve hedef hemoglobin değeri 10-11 gr/dl idi. Hastalarda EPO tedavisinin süresi ortalama 16.7 ay ve sırasıyla ortalama hemoglobin ve hematokrit 10.1 gr/dl ve %30.1 idi. Hastalardan kan örnekleri hemodiyalizden hemen önce, arteriovenöz fistülün arter ucundan alındı ve hemen santrifüj edilerek -20 C ta saklandı. Serum Al düzeyi elektrotermal atomik absorpsiyon (12) ve serum FER düzeyi radioimmunoassay yöntemi ile ölçüldü. Hastalar serum FER düzeylerine

göre 3 gruba ayrılarak incelendi.

- 1.Grup:Serum FER<100 ng/ml(n = 13)
- 2.Grup:Serum FER 100-800 ng/ml arası (n = 29)
- 3.Grup:Serum FER>800 ng/ml(n = 9)

Gruplar arasındaki fark için istatistiksel yöntem olarak Student's t testi uygulandı ve p değeri 0.05 ten küçük ise anlamlı olarak kabul edildi.

Ortalama serum AL düzeyleri 1. grupta 41.1 nmol/cl, 2. grupta 40.7 nmol/cl ve 3. grupta 35.5 nmol/cl olarak ölçüldü ve gruplar arasında anlamlı bir farklılık saptanmadı.

TARTIŞMA

Biyoteknolojide son yıllardaki gelişmeler gerek AL gerekse demir metabolizmasında birçok yeni görüşlerin ortaya çıkmasına neden olmuştur. Demir ve AL metabolizmasında birçok ortak nokta vardır; her ikisi de aynı plazma proteini(transferrin) ile taşınırlar ve aynı ilaçla (desferrioksamin) şelasyona uğrarlar(13).Her iki element de bağırsakta emilim, taşınma ve hücre içine girmede birbiri ile yarışabilirler ve çeşitli biyolojik yollarda ortak rol oynarlar(8). Vücut depo demiri ile AL arasındaki ilişki birçok çalışmada ele alınmıştır ancak kesin bir görüş birliği sağlanamamıştır.

Demir eksikliğinin bağırsaktan AL emilimini arttırdığı iddia edilmiştir. Fakat üremik veya demir eksikliği olan hayvan modellerinde depo demiri ile AL emilimi arasında bir ilişki olmadığını iddia eden çalışmalar da vardır(14,15).

İlk kez 1984 yılında Cannata ve arkadaşları demir metabolizmasının bağırsaktan AL emiliminde rol oynayabileceğini ileri sürmüşlerdir(16).Bağırsak ve eritrolökemi hücrelerinde yapılan çalışmalar da demir metabolizmasının AL emilimindeki rolünü desteklemiştir(17,18).Böbrek fonksiyonları normal veya bozulmuş demir eksikliği olan hayvan modellerinde AL verilmesini takiben depo demiri normal veya fazla hayvanlara kıyasla serum, idrar ve beyinde AL konsantrasyonunun daha yüksek olduğu da saptanmıştır(19).

İki ayrı çalışmada hemodiyaliz hastalarında serum AL ve FER düzeyi arasındaki ilişki incelenmiş ve demir eksikliği olan hastalarda serum AL düzeyinin daha yüksek olduğu saptanmıştır(20-21).Ayrıca serum FER düzeyi >800 ng/ml olan hastalarda yüksek serum AL düzeyi de gözlenmemiştir(20). Eritropoietin kullanan hastalarda serum AL ile FER arasındaki ilişkiyi inceleyen çalışma sayısı sınırlıdır. 1993 yılında Japonya'da yapılan bir çalışmada EPO tedavisinin serum AL düzeyini azalttığı gösterilmiştir ancak bunu hangi mekanizma ile yaptığı açıklanamamıştır;AL'un serum ve eritrositler arasında dağılımının bu azalmaya neden olabileceği iddia edilmiştir(22).

Hemodiyaliz hastalarında da demir eksikliğinin

AL emilimini etkilediği gösterilmiştir(19). Bizim çalışmamızda ise EPO kullanan hemodiyaliz hastalarında serum FER ve AL düzeyleri arasında bir ilişki saptanmamıştır ve bu durum EPO ile ilişkili demir tüketiminin serum AL düzeyini artırmadığını göstermektedir. Ünitimizde hastaların serum FER düzeylerinin belirli aralıklarla takip edilmesi ve hastalara destek demir tedavisi verilmesinin bu duruma katkısı olabilir.

Eritropoietin kullanan hastalarda vücut depo demiri ve AL'u arasındaki ilişkiyi inceleyen çalışma bildiğimiz kadarı ile yapılmamıştır. Hemodiyaliz hastalarında serum FER düzeyinin vücut depo demiri ile korele olduğu gösterilmiştir(23) ancak serum AL düzeyi her zaman vücut AL deposunu yansıtmayabilir;bu amaçla dokuda AL düzeyi bakılması veya desferrioksamin testi yapılması daha uygundur.

Sonuç olarak bu çalışma da EPO ile ilişkili demir tüketiminin serum AL düzeyini artırmadığı gösterilmiştir ancak doku AL düzeyi veya desferrioksamin testine etkisini aydınlatmak için yeni çalışmalara ihtiyaç vardır.

KAYNAKLAR

- 1- D'Haese PC, Clement JP, ELseviens MM, Lamberts LV, VAN de Vyver FL,Visser WJ, De broe ME. Value of serum aluminium monitoring in dialysis patients: a multicentre study. *Nephrol Dial Transplant* 1990;5:45-53.
- 2- Casti S, Campise M, Ponticelli C. Aluminium interference in the treatment with recombinant human erythropoietin. *Contrib Nephrol* 1990;87-94.
- 3- Muirhead N, Hodsman AB, Hollomby DJ, Cordy PE. THE role of aluminium and parathyroid hormone in erythropoietin resistance in haemodialysis patients.*Nephrol Dial Transplant* 1991;6:342-345.
- 4- Bia MJ, Cooper K.SCHnall S, Duffy T, Hendler E, Maqlluche H, Solomon L. Aluminium induced anemia:pathogenesis and treatment in patients on chronic hemodialysis. *Kidney Int* 1989;36:852-858.
- 5- Abreo K, Glass J. Cellular, biochemical, and molecular mechanisms of aluminium toxicity. *Nephrol dial Transplant* 1993;Suppl 1:5-11. v 6-Chazan JA, Lew NL, Lowrie EG. Increased serum aluminium. *Arch Intern Med* 1991;151:319-322.
- 7- Consensus conference.Diagnosis and treatment of aluminium overload in end-stage renal failure patients. *Nephrol Dial Transplant* 1993;Suppl 1:1-4.
- 8- Cannata AB, Lopez JBD. Insights into the complex aluminium and iron relationship . *Nephrol Dial Transplant* 1991;6:605-607.
- 9- Ittel TH. Determinants of gastrointestinal absorption and distribution of aluminium in health and uremia. *Nephrol Dial Transplant* 1993;Suppl 1:17-24.
- 10-Eschbach JW.EgrieJC, Dowing MR, Browne JK, Adamson JW. Correction of the anemia of end stage renal disease with recombinant human erythropoietin; results of a combined phase I and II clinical trial.*N Engl J Med* 1987;310:73-78.
- 11- Horl WH, dreyling K, Steinhauer HB, Engelhardt R, Schollmeyer P. Iron status on dialysis patients under rhuEPO therapy. *Contrib Nephrol* 1990;87:78-86.
- 12- Lugowski S, Smith DC, VAN Loon JC. THE determination of Al,Cr,Co,Fe and Ni in whole blood by electrothermal atomic

- absorption spectrophotometry. *J Biomedical Materials Research* 1987; 21:657-74.
- 13- Trapp GA. Plasma aluminium is bound to transferrin. *Life Sci* 1983;33:311-316.
 - 14- Ittel TH, Schulpin A, Sieberth HG. Relationship between body iron Stores and intestinal absorption of aluminium (abstract). *Nephrol Dial Transplant* 1991;6:817.
 - 15- Ittel TH, Schulpin A, Sieberth HG. Body iron stores do not affect the enhanced intestinal absorption of aluminium in uremia (abstract). *J Am Soc Nephrol* 1991;2:611.
 - 16- Cannata JB, Suarez C, Cuesta MV, Rodriguez RR, Ailende MT, Herrera J, Perez Llanderal J. Gastrointestinal aluminium absorption: is it modulated by the iron-absorptive mechanism? *Proc Eur Dial Transplant Assoc* 1984;21:354-359.
 - 17- Abreo K, Glass J, Sella ML. Aluminium inhibits hemoglobin synthesis but enhances iron uptake in Friend erythroleukemia cells. *Kidney Int* 1990;37:677-681.
 - 18- Fernandez Menendez MJ, Fell GS, Brock JH, Cannata JB. Aluminium uptake by intestinal cells. Effect of iron status and precomplexation. *Nephrol Dial Transplant* 1991;6:672-674.
 - 19- Cannata JB, Olaizola In, Gomez-Alonso C, Menendez-Fragap, Alonso-Suarez M, Diaz-Lopez JB. Serum aluminium transport and aluminium uptake in chronic renal failure: role of iron and aluminium metabolism. *Nephron* 1993;65:141-146.
 - 20- Vanuytsel JL, D'Haese PC, Couetten MM, DE Broe ME. High serum aluminium concentrations in iron-depleted dialysis patients. *Nephrol Dial Transplant* 1992;7:177.
 - 21- Huang YY, Huang CC, Lum PS, Wu MS, Leu ML. Effect of body iron stores on serum aluminium level in hemodialysis patients. *Nephron* 1992;61:158-162.
 - 22- Hosokawa S, Yoshida O. Effects of erythropoietin on trace elements in patients with chronic renal failure undergoing hemodialysis. *Nephron* 1993;65:414-417.
 - 23- Van de Vyver FL, Vanheule AA, Majelyne WM et al. Serum ferritin as a guide for iron stores in chronic hemodialysis patients. *Kidney international* 1984;26:451-458.