

Hemodiyaliz Yetersizliğine Bağlı Bir Pansitopeni Olgusu (Olgu Sunumu)

A Case With Pancytopenia Due to Hemodialysis Inadequacy (Case Report)

Dede Şit¹, Ali Kemal Kadiroğlu¹, M. Emin Yılmaz¹, M. Orhan Ayyıldız², Bünyamin Işıkoğlu¹

¹Dicle Üniversitesi Tıp Fakültesi, Nefroloji BD, Diyarbakır

²Dicle Üniversitesi Tıp Fakültesi, Hematoloji BD, Diyarbakır

ÖZET

Yetersiz diyaliz hastaların morbidite ve mortalitelerini etkilemekle kalmaz, beraberinde eritropoetin (rHuEpo) gibi birtakım tedavilerin de etkinliklerinin azalmasına sebep olabilir. Hemodiyaliz yetersizliği ve rHuEpo etkisizliği son dönem böbrek yetmezliği hastaları ile uğraşan hekimlerin bu alanlardaki başarı şanslarını azaltan başlıca etmenlerdendir. Hemodiyaliz ve/veya rHuEpo etkisizliği sonucu nadir görülebilen bir antite olan pansitopenili bir olguyu sunmayı uygun gördük.

Anahtar sözcükler: diyaliz yetersizliği, pansitopeni, eritropoetin etkisizliği

ABSTRACT

Hemodialysis inadequacy affects not only morbidity and mortality of the dialysis patients, but it can also reduce the effectivity of therapies such as rHuEPO. Hemodialysis inadequacy and erythropoietin ineffectivity are the essential problems of the physicians who deal with patients who have end stage renal failure, and they reduce treatment success. We report a rarely seen case who has pancytopenia because of hemodialysis inadequacy and/or rHuEPO ineffectivity.

Keywords: hemodialysis inadequacy, pancytopenia, erythropoietin ineffectivity

2005;14 (2) 93-96

Giriş

Diyaliz yeterliliği son yıllarda gittikçe önem kazanan bir tedavi sorunudur. Başlıca hedefleri asemptomatik bir seyir, kabul edilebilir bir yaşam standardı ve hayati sistemlerde ortaya çıkabilecek komplikasyonları önlemek olan bu tedavinin etkinliği, diyaliz yeterliliği kavramının tartışılmasına yol açmıştır. Zira hemodiyaliz ve periton diyalizi tedavilerinde yeterlilik mortalite ve morbidite ile yakından ilgilidir (1). Hemodiyaliz ve periton diyalizinin yetersiz olduğu hastalarda çeşitli klinik manifestasyonlar görülür (Tablo I). Diyaliz yeterliliği kalitatif ve kantitatif çe-

şitli klinik ve laboratuvar parametreleri ile değerlendirilir (Tablo II). Ancak optimal diyaliz yeterliliğini ortaya koyan bir yöntem henüz bulunmamaktadır (1,2). Bunun yanı sıra Eritropoetin (rHuEpo) tedavisinin yeterliliği ve yeterli dozda uygulanmasının da hastaların prognozunu etkilediği bir gerçektir. Öyle ki, uygun doz ve zamanda verilmeyen rHuEpo tedavisi hastalarda telafisi zor birtakım komplikasyonlara neden olabilir (3). Son dönem böbrek yetmezliğinin rHuEpo tedavisinin yetersizliğinin klinik sonuçları Tablo III'te verilmiştir.

Hemodiyaliz ve periton diyalizi yetersizliği sonucu hastalarda sıklıkla hematolojik patolojiler görülebilir. Çoğu zaman eritropoetin yetersizliği ile birlikte seyreden bu antiteler, genellikle anemi tarzındadır; nadiren de diğer seri elemanları da etkilenebilir ve yeterli eritropoetin tedavisi ile etkin hemodiyalize iyi yanıt verebilirler. Hemodiyaliz ve periton diyalizinin yetersizliği sonucu ve/veya etkisiz rHuEpo

Yazma adresi: Yrd. Doç. Dr. Dede Şit
Dicle Üniversitesi Tıp Fakültesi, İç Hastalıkları AD,
Nefroloji BD, 21280 Diyarbakır
Tel: 0 (412) 248 80 01
Faks: 0 (412) 248 8171
E-posta: drdede75@hotmail.com

Tablo I. Diyaliz yetersizliği sonucu oluşan patolojiler

- Kardiyovasküler sorunlar; kalp yetmezliği, perikardit, kardiyomiyopati, hipo/hipertansiyon
- Respiratuar sistem sorunları; üremik akciğer, plörezi
- Gastrointestinal sistem sorunları; bulantı, kusma, gastroparezi
- Hematolojik sorunlar; anemi, kanama bozuklukları, trombositopeni, hemoliz, pansitopeni?
- Lökomotor ve nörolojik sistem sorunları; kramplar, kas atrofisi,
- Diğerleri; kaşıntı, impotans...

Tablo II. Üre Kinetik Modelleri

- BUN ve kreatinin düzeyi
- Ürenin fraksiyonel klirensi (Kt/V)
- Üre azalma oranı (URR [%]=
100x1-[BUN sonra/BUN önce])
- TACüre
- Protein katabolizma hızı (PCR)
- Klinik durum

Tablo III. Eritropoetin (rHuEpo) tedavisinin yetersizliğinin klinik sonuçları

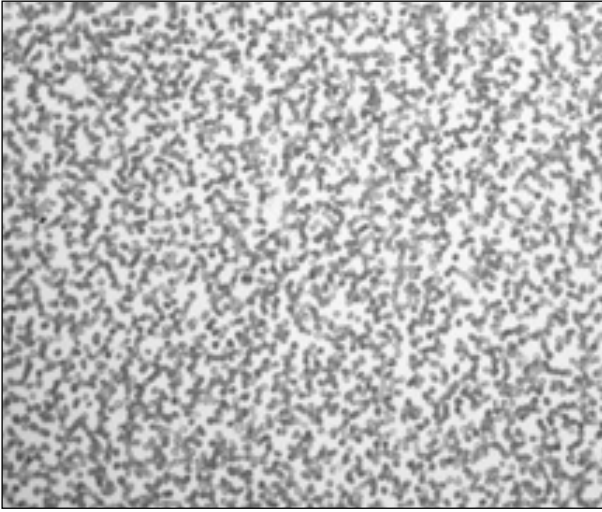
- Anemi
- Hemoliz, kanama zamanının uzaması
- Hipertansiyon ve hipertansif kalp hastalığı
- Artmış kan transfüzyon ihtiyacı ve bunun sekonder komplikasyonları
- Seksüel disfonksiyon
- İmmünolojik sorunlar; renal transplantasyonda sistemin uyarılması

tedavisi sonucu pansitopeni tablosu literatürde nadir görülmektedir (2,4). Son dönem böbrek hastalığının (SDBH) takibinde nadir görülen pansitopenili bir olgu ile pansitopeniye dikkat çekmeyi ve olguyu tartışmayı uygun gördük.

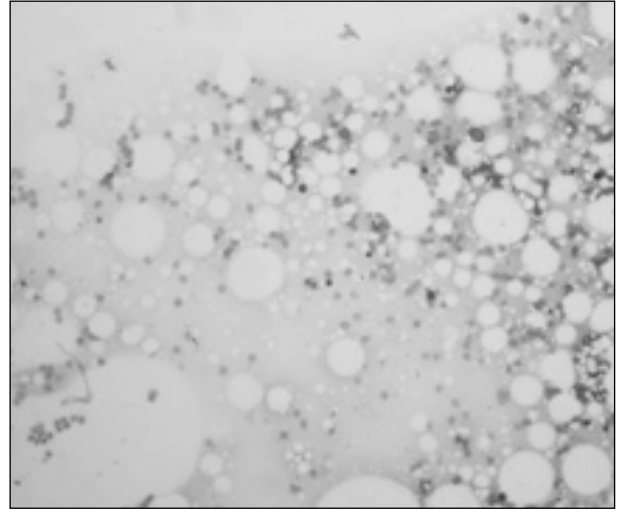
Olgu

Kırk üç yaşındaki erkek hasta 8 aydır 1 seans/hafta hemodiyaliz programında takip ediliyordu. Göğüs ağrısı, aşırı halsizlik, nefes darlığı şikayetleri ile başvurdu. TA: 140/90 mmHg, nabız: 123/dak idi. Fizik muayenesinde hasta anemik görünümde, tiroid multinodüler olarak palpe ediliyordu. Mitral odakta 2/6 şiddetinde sistolik ejeksiyon üfürümü alınıyordu. Laboratuvar tetkiklerinde; idrarda dansite:1010, protein: (+++), mikroskopi: 15-20 lökosit, 1-2 granüler silendir bulundu. ESBACH: 2 g/gün idi. Hemogramda; lökosit: 2.900/mm³, hematokrit: %23, hemogloblin: 7.8 g/dL, trombosit: 71 600/mm³, sedimentasyon: 75 mm/h idi. Periferik yaymada %70 PNL, %30 lenfosit, eritrositler normokrom normositer, trombositler ikili, nadiren üçlü izlendi (Resim 1). Glukoz: 94 mg/dL, üre (Diyaliz öncesi-sonrası): 118-32 mg/dL, kreatinin (Diyaliz öncesi-sonrası): 9.0-3.2 mg/dL, Na: 145 mmol/L, K: 3.9 mmol/L, Ca: 8.5 mg/dL, P: 4.8 mg/dL, Cl: 109 mmol/L, AST: 12 U/L, ALT: 11U/L, total protein: 6.6 g/dL, albümin: 3.4 g/dL, trigliserit: 183 mg/dL, total kolesterol: 124 mg/dL, serum Fe'i: 164 mcg/dL, serum Fe bağlama kapasitesi: 246 µg/dL, ferritin: 679 ng/mL, vitamin B12: 264 pg/mL, folik asit: 10.6 ng/mL, T3: 2.31 ng/dL, T4: 12.73 mcg/dL, FT3: 0.601 ng/dL, FT4: 2.29 ng/dL, TSH: 0.018 IU/mL, PTH: 603 pg/mL, re-

tikülosit: %1, direkt ve indirekt Coombs testleri: (-) idi. Hemoliz testleri: (-), kemik iliği aspirasyonu normal, kemik iliği Fe boyası pozitif, protein ve hemoglobin elektroforezi normaldi. ASO: 400 IU/mL, CRP: 3.08 mg/L, İL-1 Beta, İL-6, İL-8, TNF-alfa düzeyleri normal, eritropoetin: 20.4 mcIU/ml, ANA, Anti-SSA, SSB, SM, SM/RNP, SCL 70, JO1, dsDNA ve AMA negatif bulundu. HBsAg, Anti-HBs ve Anti-HCV negatif bulundu. Radyolojik incelemelerde PA akciğer grafisi normaldi. Batın ultrasonografisinde her iki böbrek küçük parankim ekoları artmış (Grade: 2) bulundu. Karaciğer sağ lob posteriorda 3x2 cm boyutunda hemanjiyomla uyumlu kitle tespit edildi (Bu veri spiral batın BT'si ile de teyit edildi). Tiroid ultrasonografisinde her iki lob ve istmus hiperplazik olup heterojen izlendi. Her lobda birkaç adet hipoekoik nodül izlendi. Spiral toraks, abdominal ve pelvik BT'de diyagnostik veri elde edilemedi. EKG normaldi. Ekokardiyografide sol ventrikül hipertrofisi, sağ ventrikül diyastolik disfonksiyon, hafif triküspit yetmezliği mevcuttu. Üst gastrointestinal sistem endoskopisinde alkalen reflü gastrit saptandı. İdrar, kan, boğaz, balgam kültürleri normal olarak değerlendirildi. Kemik iliği biyopsisi hiposelüler bulundu (selülarite %30) (Resim 2). Tiroid ince iğne aspiras-



Resim 1. Hastanın Wright boyası ile boyanmış (x40) periferik yayması.



Resim 2. Hematoxiline Eosine ile boyanmış (x40) kemik iliği biyopsi örneği. Preparatın hiposelüler olduğu (selülarite %30) görülmektedir.

yon biyopsisinde normal follikül hücreler izlendi. Hematoloji konsültasyonu yapılan hastanın durumu eldeki verilerle diyaliz yetersizliği ve rHuEpo etkisizliği olarak değerlendirildi.

Hastanın hemodiyaliz seansları haftada 3'e çıkarıldı. Eritropoetin dozu %50 artırılarak 8000 İÜ/haf-taya çıkıldı. URR (Urea Reduction Rate) düzeyinin %38'den %70'e çıktığı gözlemlendi. İlk hafta toplam 3 ünite eritrosit transfüzyonu yapıldı. Sekizinci haftanın sonunda hastanın efor kapasitesi belirgin olarak arttı. Klinik olarak fazla şikayeti kalmadı. Hematolojik parametrelerinde düzelme eğilimi oluştu (Löko-sit: 8400/mm³, Hb: 9.7g/dL, Htc: %27.6, trombositler: 101 000/mm³). Hasta evinde geçirdiği kafa travması sonucu eksitus oldu.

Tartışma

Son dönem böbrek yetmezliğinin en yaygın tedavi yöntemlerinden biri olan hemodiyaliz, günümüzdeki teknolojik gelişmeler ve geliştirilen tedavi stratejileri nedeniyle, 10 yıl öncesine göre morbidite ve mortalitede olumlu etkiler yaratmıştır. Ancak hemodiyaliz, olumlu etkilerinin yanı sıra birtakım tedavi problemlerini de beraberinde getirmiştir. Bunlardan biri de diyaliz yeterliliği/yetersizliği sorunudur. ABD'de National Cooperative Dialysis Study adlı çalışma ile gündeme gelen bu sorunun önemi her geçen gün artmaktadır. Diyaliz yetersizliği sonucu meydana gelen klinik tablolar ve diyaliz yeterliliğini değerlendirme parametreleri Tablo I ve II'de özet-

lenmiştir. Diyaliz yetersizliği sonucu meydana gelen üremik ortamda biriken toksinlerin diğer sistemlerde olduğu gibi hemopoetik sistem üzerinde baskılayıcı etkisi kaçınılmazdır. Hemopoetik sistemin en önemli birimi olan kemik iliğinin üremik toksinlerce inhibisyonuna paralel olarak anemi, trombositopeni, lökopeni görülebilir (5). Bu hematolojik bulgular tek başlarına görülebileceği gibi, anemi ile kombine diğer iki seriye ait hücrelerin ayrı ayrı eksikliği, yani bisitopeni şeklinde de olabilir (5,6). Her üç bozukluğun bir arada olması, yani pansitopeni durumu pek nadirdir (6). Oluşabilecek pansitopeni olgularının çoğunda da sekonder bir neden aranması gerektiği belirtilmektedir. Nitekim pansitopeni tespit edilen ve SDBH olan bir olguda Hodgkin hastalığı teşhis edildiği bildirilmiştir (13). Literatürde bu konuda bildirilen olgu örnekleri dışında veri tespit edilemedi.

Eritropoetin, esas olarak kemik iliğinde eritrositer seri kök hücre üzerinde etki göstererek bu serinin hem çoğalmasını hem de matürasyonunu sağlar. Ancak eritropoetin sadece eritrositer seri elemanlarını etkilemediği, aynı zamanda diğer hemopoetik sistem elemanlarını da etkilediği belirtilmektedir (7). Yine eritropoetin son dönem böbrek yetersizliği olgularında nefrojenik üretiminin azalmasının yanında üremik ortamda rHuEPO'ya karşı bir direnç mevcuttur (5-7). Bu sorun hemodiyaliz ile uzaklaştırılmayan küçük ve olasılıkla orta büyüklükteki moleküllerin birikmesi ve hem eritropoetin hem de

hematopoez üzerinde yaptıkları inhibitör etki ile ilişkilidir (8,9). Hemodiyaliz yetersizliği sonucu oluşan üremik ortamda rHuEPO etkisizliği beklenebilir. Nitekim, bu tip durumlarla karşılaşıldığında, rHuEPO rezistans durumlarının yanı sıra rHuEPO etkisizliğinin de düşünülmesi gerektiği belirtilmektedir (3,4).

Bizim olgumuz irdelendiğinde; hemodiyaliz yetersizliğine eşlik eden bir pansitopeni olgusu olduğu, artırılan hemodiyaliz seansları ve rHuEPO dozları sonrası düzelme eğilimi gösterdiği görülmektedir. Ancak bu düzelme rHuEPO ya da hemodiyalize mi, yoksa ikisine birden mi bağlıdır? Elimizdeki verilerle bu durumu açıklayamadık. Ancak gerek artırılan hemodiyaliz seans sayısı ve bu meyanda diyaliz yeterliliğinde geline nokta (URR'nin %38'den %-70'e çıkması), gerekse artırılan rHuEPO dozu bizi bu noktaya ulaştırmış olabilir. Locatelli ve arkadaşlarının yaptıkları çalışmalar ve elde ettikleri sonuçlar da bu bulgumuzu teyit etmektedir (8-10). Bu iki faktörün aynı zamanda birbirlerinin etkilerini potansiyalize ettiği de söylenebilir. Öyle ki, diyaliz yetersizliği ya da düşük uyumlu diyaliz tedavisi sonucu sitokin yapımı uyarılır ve inflamatuvar yanıt gelişir. Bu ortamda rHuEPO direnci ve yetersizliği gelişir (9-12). Bizim olgumuzdaki kanaatimiz de bu doğrultudadır.

Ayrıca SDBH olan hastalarda pansitopeni etiyolojisinde suçlanan diğer nedenlerin insidansında herhangi bir artışın olup olmadığı da net olarak bilinmemektedir. Yani SDBH ve/veya hemodiyalizin pansitopeni etiyopatogenezindeki yeri tam bilinmemektedir (2).

Diyaliz yetersizliği sonucu meydana gelen üremik ortamda temizlenemeyen orta/küçük moleküller eritropoetin inhibisyonu yapar (11,12); inhibisyona uğramış eritropoetin primer olarak eritropoez üzerine etkisi ile anemi gelişirken, ilaveten granülopoez ve mega-karyopoez üzerine de muhtemel etkileri sonucu bisitopeni ve/veya pansitopeni meydana

gelebilir. Şüphesiz, bu alanda olgu sunumu dışında toplanabilecek serilerde yapılacak daha geniş çalışmalarla bu konu aydınlığa kavuşacaktır.

Kaynaklar

1. Lazarus JM, Denker BM, Owen WF. Hemodialysis. In: Brenner BM (Ed), The Kidney. W.B. Saunders Company, Philadelphia, 1996:2424-2506.
2. Depner TA. Hemodialysis therapy. In: Massry SG, Glassock RJ (Eds), Textbook of Nephrology. Lippincott Williams and Wilkins, Philadelphia, 2001:1474-1526.
3. Gotch FA, Sargent JA. A mechanistic analysis of the National Cooperative Dialysis Study (NCDS). Kidney Int 1985;28:526-534.
4. Ma JZ, Ebben J, Xia H, Collins AJ. Hematocrit level and associated mortality in hemodialysis patients. J Am Soc Nephrol 1999;10:610-619.
5. Van Wyck DB. Hematopoietic system in uremia. In: Massry SG, Glassock RJ (Eds), Textbook of Nephrology. Lippincott Williams and Wilkins, Philadelphia, 2001:1318-1329.
6. Delwiche F, Segal GM, Eschbach JW, Adamson JW. Hematopoietic inhibitors in chronic renal failure: lack of in vitro specificity. Kidney Int 1986;29(3):641-648.
7. Fukushima Y, Fukuda M, Yoshida K, Yamaguchi A, Nakamoto Y, Miura AB, Harada T, Tsuchida S. Serum Erythropoietin levels and inhibitors of erythropoiesis in patients with chronic renal failure. Tohoku J Exp Med 1986;150(1):1-15.
8. Locatelli F, Del Vecchio L. Dialysis adequacy and response to erythropoietic agents: What is the evidence base? Nephrol Dial Transplant 2003;18(Suppl 8):viii 29-35.
9. Locatelli F. Optimizing dose and mode renal replacement therapy in anaemia management. Nephrol Dial Transplant 2002;17(Suppl 5):60-65.
10. Locatelli F, Del Vecchio L, Andrulli S. Dialysis: Its role in optimizing recombinant erythropoietin treatment. Nephrol Dial Transplant 2001;16(Suppl 7):29-35.
11. Zadrzil J, Bachlada P, Zahalkova J. Endogenous erythropoietin in patients on regular dialysis therapy. Vnitr Lek 1997; 43(10):649-54.
12. Nissenson AR. Erythropoietin overview-1993. Blood Purif 1994; 12(1):6-13.
13. Şahin G, Soydan M. Kronik Böbrek Yetmezliği olan bir olguda pansitopeni nedeni: Hodgkin Lenfoma. 6. Türk Nefroloji, Diyaliz ve Transplantasyon Dergisi 2005; 14(1): 45-47.