

# Kronik Böbrek Yetmezliğinde Anemi

Mustafa YURTKURAN \*

## ÖZET

*Kronik renal yetmezliğin önemli komplikasyonlarından biride anemidir. Aşağıda renal aneminin etyolojisinde rol oynayan değişik faktörler (Eritropoetin, Eritrosit yaşam süresi, Kemik iliği depresyonu, Demir metabolizması, Aminoasit metabolizması) incelenmiştir.*

## SUMMARY

### The Anemia of Chronic Renal Failure

*Renal Anemia is one of the major complications of chronic renal failure. Various ethiologic factors of renal anemia (Eritropoetin, the life survey of Red cell, the depression of bone marrow, metabolism of Amino acids, metabolism of Iron) were reviewed below.*

Anemi, kronik böbrek yetmezliğinin değişmez komplikasyonlarından biridir. Tedaviyi güçleştirmesi ve yeni sorunlar yaratması nedeni ile üremik sendromun en önemli komplikasyonları arasında kabul edilmektedir<sup>1-4</sup>.

Anemi nedeni ile ortaya çıkan halsizlik, dispne, efor kapasitesinin azalması ve diğer komplikasyonlar hastaların iş gücünü ileri derecede etkilemekte ve beklenen yaşam süresini kısaltmaktadır<sup>5,6</sup>.

\* Yard.Doç.Dr.; Uludağ Üniversitesi Tıp Fak. İç Hastalıkları Ana Bilim Dalı Öğretim Üyesi.

Kronik böbrek yetmezliği anemisi yan faktörler olmadığı takdirde normokrom ve normositerdir. Eritrositlerin görünümü genellikle normal büyüklük ve şekildedir. Demir eksikliği, folik asid kaybı gibi faktörler aneminin görünümünü değiştirebilir <sup>7,8</sup>.

Kronik böbrek yetmezliğinde anemi çoğunlukla asemptomatiktir. Aneminin derinliği ile hastanın genel durumu bağdaştırılamaz. Hastaların genel durumlarındaki bu iyiliğin eritrositlerin O<sub>2</sub> taşıma kapasitesindeki artıştan ileri geldiği sanılmaktadır. Eritrositlerin bu adaptasyon yeteneği 2-3 difosfogliserat düzeyindeki artışa bağlı olduğu bildirilmektedir <sup>9,10</sup>.

### PATOGENEZ:

Böbrek yetmezliği anemisinin major faktörlerini: a) Eritropoetin azlığı, b) Eritrosit yaşam süresinde kısalma, c) Toksik kemik iliği depresyonu, d) Demir kaybı ve metabolizması bozukluğu ile eritropoez için gerekli diğer maddelerin kayıpları, e) Aminoasid metabolizması bozukluğu ve kaybı şeklinde sınıflamak mümkündür.

#### A) Eritropoetin Azlığı:

Önemli bir kısmı böbrekler tarafından yapılan eritropoetin kemik iliğinde stem hücrelerinin eritroblastlara dönüşümünü uyararak ve aminolevulinik asid sentezini artırarak eritropoezde rol oynadığı bilinmektedir <sup>11,12</sup>.

Kronik böbrek yetmezliğinde altta yatan primer olaya bağlı parankim harabiyeti sonucu eritropoetin salgılanmasının yetersizliği eritrosit yapımının azalmasına neden olan ana faktörlerden biridir <sup>13,14</sup>. Eritropoetin yetersizliğinin en güzel örneği nefrektomi yapılan vak'alarda aneminin daha da ağırlaşması, hemoglobinin, hematokrit değerlerinin süratle düşmesi ve transfüzyon gereksiniminin artmasıdır <sup>9,10</sup>.

#### B) Eritrosit Yaşam Süresinde Kısalma:

Kronik böbrek yetmezliğinde eritrositlerin yaşam sürelerinin kıaldığı birçok araştırmacı tarafından gösterilmiştir <sup>3</sup>. Koch K.M <sup>10</sup> ve Uhl N <sup>8</sup> kronik böbrek yetmezliğinde eritrositlerin yaşam sürelerinin % 30 oranında azaldığını bildirmekte ve bu yaşam süresinin kısalmasından fenol bileşikleri ve guanidin türevlerini sorumlu tutmaktadırlar. Üremik eritrositlerde herhangi bir defekt olmadığı çapraz transfüzyon yöntemleri ile gösterilmiştir <sup>4,15</sup>. Hampers, C.L. <sup>9</sup> üremik vak'aların eritrositlerinde yüksek intraeritrositik sodyum konsantrasyonunun mevcut olduğunu ve eritrositlerde "Pompa aktivitesinin" yok olduğunu ve bu nedenle potasyumun eritrosit dışında kaldığını bildirmekte ve bu pompa defektine neden olarak da, diyalizabl bir maddenin eritrositlerdeki Quabin-hassas ATP'azlarda defekt yaratmasını göstermektedir. Eritrositlerde olan bu elektrolit değişikliklerinin de yaşam süresini etkileyebileceği düşünülebilir. Eritrosit yaşam süresinin kısalmasındaki diğer bir etkende hemodiyaliz uygulaması sırasında basınç, makaslama ve duvar ile temas gibi travmalar gösterebilir. Travmadan hemen sonra eritrosit membranında lipid ve fosfolipid salınımı olduğu ve bunun da hücre yaşam süresini kısalttığı bildirilmektedir <sup>9</sup>. Bu travmaların özellikle laminer akımlı sistemlerde daha fazla olduğu gösterilmiştir <sup>9</sup>. Öte yandan içerdiği monokloraminlerden dolayı hemodiyaliz sırasında çeşme suyu kullanımının da hemolizi artırdığı bilinen bir gerçektir <sup>16</sup>.

#### C) Toksik Kemik İliği Depresyonu:

Üremik tavşanlarda yapılan çalışmalarda kemik iliği depresyonu olduğu ve ke-

mik iliğinde demirin hem'e dönüşümünün azaldığı saptanmıştır. Üremik tavşanlarda bu kemik iliği inhibitörlerinin 2000-5000 arasında mol. ağırlıklı maddeler olduğu gösterilmiştir. Bu maddelerin diyalizden sonra serumdan azaldığı da bildirilmektedir<sup>13</sup>. Aynı araştırmacılar normal kemik iliği üzerine üremik tavşan serumunun önemli inhibisyon etkisinin olduğunu ve diyalize edilmiş üremik tavşan serumunun bu inhibisyon etkisinin ileri derecede azaldığını, ayrıca üremik tavşan ilikleri ile normal serum karşılaştırıldığında, kemik iliğinin eritropoetine normal cevap verdiğini göstermiştir<sup>13</sup>. Ayrıca, bu görüşe katılan bazı araştırmacılar kemik iliği inhibisyonunun en iyi örneğinin eritropoetine cevapsızlık olduğunu bildirmektedirler<sup>10</sup>. Kronik böbrek yetmezliğinin sistemik komplikasyonlarından biri olan sekonder hiperparatiroidizmde de kemik iliği depresyonu olduğu ve paratiroidektomiden sonra anemini anlamlı olarak hafiflediği saptanmıştır<sup>17</sup>.

#### D) Demir Kaybı ve Metabolizması ile Eritropoez için Gerekli Diğer Maddelerin Kayıpları:

Üremik hastaların % 25'inde deride, gastroentestinal sistemde ve uterusu kronik kanamalar olduğu bilinmektedir<sup>3,9,14</sup>. Kanamanın ana nedeni bir fosfolipid olan trombosit Faktör-3'ün üremik toksinler ve özellikle guanidino-süksinik asit etki ile inhibe olmasıdır<sup>11,12,18</sup>. Kronik hemodiyaliz programına alınan hastalarda trombosit Faktör-3'ün inhibisyonu önlemekte, fakat örtaya yeni sorunlar çıkmaktadır. Hemodiyaliz sırasında membran boyunca kalan kan, rutin incelemeler için alınan kan örnekleri, membran yırtılması, fistül ponksiyonu sırasında oluşan kanamalar kronik kan kayıplarına neden olmaktadır<sup>3,15,18</sup>. Koch K.M. ve arkadaşları<sup>10</sup> kronik hemodiyaliz programındaki hastalarda Fe<sup>59</sup> ile yaptıkları çalışmada kan kayıplarına bağlı ortalama yıllık demir kaybının  $2.13 \pm 0.92$  gr. olduğunu ve Cr<sup>51</sup> ile eritrositleri işaretleyerek yaptıkları çalışmada hemodiyalizde ortalama kan kaybının 4.3 ml/diyaliz ve rutin laboratuvar incelemeleri nedeni ile meydana gelen kaybın ise 2.2 ml/gün olduğunu saptamışlardır.

Kronik böbrek yetmezliğinde demir metabolizması hakkında çelişkili sonuçlar vardır. Bir grubu araştırmacı kronik böbrek yetmezlikli hastalarda inorganik demir absorpsiyonunun normal olduğunu bildirirken<sup>19,20</sup> diğer bazı araştırmacılar inorganik demirin oral absorpsiyonunun kronik böbrek yetmezliklilerde normallere göre ileri derecede düşük bulmuşlardır<sup>18,21</sup>. Özellikle Lawson D.H ve arkadaşları<sup>21</sup> "Whole-body monitor" tekniği ile yaptıkları çalışmada absorpsiyon bozukluğuna ek olarak, radyoaktif demirin eritrositlere bağlanmasının kaybolduğunu, radyoaktif demirin vücuttan kaybının ise diyalize hastalarda non-diyalize hastalara göre anlamlı bir şekilde fazla olduğunu bildirmişlerdir.

Serum demir düzeylerinin kronik böbrek yetmezlikli diyalize hastalarda düşük olduğunu tüm araştırmacılar bildirmektedir<sup>21,22,23</sup>. Carter R.A.<sup>22</sup>, 1968 ve 1969 yılında Crockett R.E. ve Wright F.K'nın transfüzyon yapılmadan hemodiyaliz uygulanan hastalarda demir eksikliğinin kaçınılmaz olduğunu gösterdiklerini bildirmektedir.

Biz, demir almayan ve transfüzyon yapılmayan 12 kronik hemodiyaliz hastasında yaptığımız çalışmada<sup>24</sup>, tüm hastalarda kemik iliği demir depolarının boş olduğunu, 8 hastanın serum demir düzeylerinin düşük olduğunu, 4 hastanın serum transferrin düzeylerinin normal düzeylerin altında olduğunu ve per-os demir vererek

yaptığımız demir absorpsiyon testlerinin tüm hastalarda normal düzeylerde olduğunu saptadık.

Bozuk olan demir metabolizmasına ek olarak bir kronik hemodiyaliz hastasının ortalama bir yılda 104-156 diyaliz olduğu düşünülürse, kan kaybı ve dolayısı ile demir eksikliğinin anemideki yeri açıklık kazanmış olacaktır.

Demir dışında non-diyalize hastaların bulantı ve kusma nedeni ile yeterince alamadıkları, hemodiyaliz hastalarının ise çok çabuk diyalize olmaları nedeni ile sürekli kaybettikleri C-vitamini, Pridoxin ve folix asidinde anemi üzerine etkisi olduğu bilinmektedir <sup>5.11.15.18.25</sup>. Bu diyalizabl maddelerin hemodiyaliz hastalarına sürekli verilerek, aneminin etkilenmesinin önlenmesi çeşitli araştırmacılar tarafından salık verilmiştir <sup>8.25.26</sup>.

#### E) Aminoasid Metabolizması Bozukluğu:

Çeşitli araştırmacılar kronik böbrek yetmezliğine bazı esansiyel aminoasidlerin serum düzeylerinin normallere göre daha düşük olduklarını bildirmişlerdir <sup>4.27</sup>. İnsanda saptanan bu bulgular hayvan deneyleri ile de doğrulanmıştır <sup>28</sup>. Bazı araştırmacılar her diyaliz sırasında saatte ortalama 1,5-2 gr. serbest aminoasit kaybı olduğunu saptamışlardır <sup>29.30</sup>.

Bir yandan hastalık gereği bozulan aminoasid metabolizması, öte yandan proteinden kısıtlı diyet ile aminoasidlerin yeterince alınamaması ve hemodiyaliz sırasında bir kısım serbest aminoasidlerin süzülmesi, kronik hemodiyaliz programındaki hastalarda aminoasid malnutrisyonu olabileceği fikrinde birleşme sağlamıştır <sup>29.30.31.32</sup>.

Globuni meydana getiren  $\alpha$  zincirin valin ve lösinden,  $\beta$  zincirin ise valin, histidin ve lösinden oluşması, ayrıca hem'deki demirin globundeki histidinin imidazol grubu ile bağlantı yapması, aminoasid metabolizmasındaki bozukluk ve yetersizliğin aneminin oluşumunda rolü olacağını düşündürmüştür <sup>29</sup>. Normal sağlıklı kişilerde histidinden kısıtlı diyetin anemiye neden olması da bu savı desteklemektedir <sup>33</sup>.

Biz, kronik böbrek yetmezlikli ve kronik hemodiyaliz programındaki beş erkek hastada 1 gr/kg/gün proteinli diyetle ek olarak üç ay süre ile per-os esansiyel aminoasidler vererek serum proteinlerini inceledik <sup>34</sup>. Özellikle transferrin olmak üzere bazı immunglobulinler ve kompleman komponentlerinde tedavi ile anlamlı yükselmeler saptadık. 1 gr/kg/gün protein diyetindeki diyaliz hastalarında esansiyel aminoasidler vermeden önce bazı proteinleri düşük düzeylerde saptamamız ve esansiyel aminoasid tedavisi ile birlikte bu protein düzeylerinin yükselme göstererek üç ay içerisinde normal düzeylere varması bize kronik böbrek yetmezlikli diyaliz hastalarında yeterli protein diyetine karşın aminoasid malnutrisyonu olduğu kamsını verdi.

## KAYNAKLAR

1. BLACK, D.: Renal Disease. Blackwell Scientific Publications, London, 1972, p. 477.
2. HAMBURGER, J., RIECHT, G., GROSNIER, J., FUNCK-BRENTANO, J.L., ANTONIE, B., DUCROT, H., MERV, J.P., MONTERA, H.: Nephrology. W.B. Saunders Company, London, 1968, p. 293, 1276.

3. The LANCET: (Editorial) Anemia in Chronic renal Failure. *Lancet*, 1:959, 1975.
4. MERRIL, J.P., HAMPERS, C.L.: Uremia. Progress in pathophysiology and Treatment. Grune Stratton Inc, New York, 1971, p. 27.
5. BRENNER, M.B.: The Kidney. W.B. Saunders Comp., Philadelphia, 1976, p. 1705.
6. NEFF, S.M., KIM, K.E., PERSOFF, M., ONEST, G., SWARTZ, G.: Hemodynamics of Uremic anemia. *Circulation*, XLIII: 876, 1971.
7. BROD, J.: The Kidney. Butterworths, London, 1973, p. 256.
8. UHL, N.: Die renale Anämie. *Med Klin*, 71: 531, 1976.
9. HAMPERS, C.L., SCHUPAK, E., LOWRIE, E.G., LAZARUS, J.M.: Long-Term Hemodialysis. Grune Stratton, New York, 1973, p. 119.
10. KOCH, K.M., PATYNA, W.D., SHALDON, S., WERNER, E.: Anemia of the regular Hemodialysis Patient and its Treatment. *Nephron*, 12: 405, 1974.
11. ERSLEV, A.J.: Hematologic aspects of Renal Failure. Diseases of the Kidney. (Ed: Strauss, M.B., Welt, L.J.L.) Brown and Company, Boston, 1971, p. 273.
12. NAETS, J.P.: Hematologic Disorders in Renal Failure. *Nephron*, 14: 181, 1975.
13. FISHER, J.W., MORIYANA, Y., LERTORA, J.J.L., REGE, A.B., DUKES, P.P.: Mechanisms of the Anemia of Renal Disease. In: Erythropoiesis (Ed: Nakac, K., Fisher, J.W. Takaku, F.). University Park Press, Tokyo, 1975, p. 463.
14. GEORGER, L.E.: Hemodialysis. Principles and Practice Academic Press, New York, 1972, p. 29.
15. NOSE, Y.: The Artificial Kidney. The C.V. Mosby Comp., Saint-Louis, 1969, p. 207.
16. BOTELLA, J., TRAVER, J.A., SANZ-GUAJARDO, D., TORRES, M.T., SON-JUAN, T., ZAPALA, P.: Chloramynes an Aggravating Factor in the anemia of Patients on regular dialysis treatment. XIVth. Congress of the European Dialysis and Transplant Association, Helsinki, Finland, 31.5-3.6.1977, Abstract Book, p. 16.
17. ZINGRAFF, J., DRUCKE, T., MARIE, P., MAN, K.N., JUNGERS, P., BORDIER, P.: Anemia and secondary Hyperparathyroidism. *Arc Int Med*, 138: 11-1978.
18. HARTITZSCH, B., KERR, D.N.S.: Response to parenteral Iron with and without Androgen therapy in patients undergoing regular hemodialysis. *Nephron*, 17: 430, 1976.
19. BROZOVICH, B., CATTELL, W.R., COTTRAL, M.F., CWYETHER, M.M., Mc MILLAN, J.M., MALPAS, J.S., SALSBUURY, A., TROTT, N.G.: Iron metabolism in patients undergoing regular dialysis therapy. *Br Med J*, 1: 695-698, 1971.
20. ESCHBACH, J.W., COOK, J.D., FINCH, C.A.: Iron Absorption in chronic renal disease. *Cli Sci*, 38: 191-196, 1970.
21. LAWSON, D.H., BIDDY, K., KING, P.C., LINTON, A.L., WILL, G.: Iron metabolism in patients with chronic renal on regular dialysis treatment. *Cli Sci*, 41: 345, 1971.

22. CARTER, R.A., HAWKINS, J.B., ROBINSON, B.H.: Iron metabolism in the Anaemia of Chronic Renal Failure. Effects of Paranteral Iron. *Br Med. J.*, 3: 206-210, 1969.
23. STEWART, W.K., FLEMING, L.W., SHEPHERD, A.M.M.: Heamoglobin and serum Iron responses to periodic intravenous iron-dextran infusions during maintenance heamodialysis. *Nephron*, 17: 2, 1976.
24. YURTKURAN, M., WILBRANDT, R.: Kronik hemodiyaliz programındaki hastalarda demir metabolizması (Yayınlanmadı).
25. DITTRICH, P., GURLAND, J.H., KESSEL, M., MANSINI, M.A., WETZEIS, E.: *Hemodialyse und Peritonealdialyse*. Springer-Verlag, Berlin, 1970, p. 230.
26. JONES, N.F.: *Recent Advances in Renal Disease*. Churchill Livingstone, Edinburgh, 1975, p. 210.
27. CHAMI, J., REIDENBERG, M., WELLNER, D., DAVID, D.S., RUBIN, A.L., STENZEL, K.H.: Essential Aminoasid metabolism in maintenance dialysis patient. *Trans Amer Soc Artif Int Organs*, 22: 168, 1976.
28. SWENDSEID, M.E., WANG, M., VYHMEISTER, I., CHAN, W., SIA SSI, F., TAM, C.F., KOPPLE, J.D.: Amino acid metabolism in the chronically uremic rat. *Clin Nephron*, 3: 240, 1975.
29. CIORDANO, C., SANTO, N.G., RINALDI, S., ACONE, D., ESPOSITO, S., GALLO, B.: Histidine supplements in the treatment of ureamic anemia. *Proceeding of the European Dialysis and Transplant Association*. 18: 160, 1973.
30. HEIDLANG, A., KULT, J.: Long-Term effect of essential amino acids supplementation in patients on reguler dialysis treatment. *Clin Nephron*, 3: 234, 1975.
31. BAUERDICK, H.: Oral and Parenteral Therapy with Essential Amino Acids at Different Degrass of Chronic Renal Insufficiency. 15th Essen Symposium on: Dialysis and transplantation. March, 18, 1975.
32. JONTOFSON, R., HEINZE, V., KATZ, N., STUBER, U., WILKE, H., KLUTHE, R.: Histidine and Iron supplementation in dialysis and pre-dialysis patient. *Proceeding of the European dialysis and Transplant Association* (Ed. Moorhead, J.F., Baillad, R.A., Mion, G.), Pitman Medical, 11: 391, 1974.
33. BLUMENKRANTZ, M.J., SHAPIRO, D.J., SWENDSEID, W.E., KOPPLE, J.D.: Histidine supplementation for Treatment of Anaemia of Ureaemia. *Br Med J* 2: 530, 1975.
34. YURTKURAN, M., KÜÇÜKOĞLU, S., ÖBEK, A.: Kronik hemodializ programındaki hastalarda serum proteinleri üzerine esansiyel aminoasitlerin etkisi. *Cerrahpaşa Tıp Bülteni*, 11(2): 112-117, 1978.

Yard. Doç. Dr. Mustafa YURTKURAN  
Uludağ Üniversitesi Tıp Fakültesi  
İç Hastalıkları Ana Bilim Dalı  
BURSA