

T.C
DOKUZ EYLÜL ÜNİVERSİTESİ TIP FAKÜLTESİ
İÇ HASTALIKLARI ANABİLİM DALI

PERİTON DİYALİZİ HASTALARINDA
PARENTERAL İDAME DEMİR TEDAVİSİNİN
OKSİDAN STRES VE ANTİOKSİDAN SAVUNMA
ÜZERİNE ETKİLERİ

UZMANLIK TEZİ

Dr.Funda SAĞLAM

TEZ DANIŞMANI

Doç.Dr.Caner ÇAVDAR

İZMİR, 2005

ÖNSÖZ

İç Hastalıkları uzmanlık eğitimim süresince bilgi ve birikimleriyle yetişmeme katkıda bulunan İç Hastalıkları Anabilim Dalı Başkanımız Prof.Dr.Hale AKPINAR'ın şahsında tüm öğretim üyelerine, Nefroloji Bilim Dalı Başkanı Prof.Dr Taner ÇAMSARI'ya ve tezimin her aşamasında özveri ve desteğini esirgemeyen tez hocam Doç.Dr.Caner ÇAVDAR'a, Biyokimya Anabilim Dalı öğretim üyesi Yard.Doç.Dr.Sezer UYSAL ve Araş.Gör.Zahide ÇAVDAR'a, periton diyaliz hemşirelerine, istatistiklerin hazırlanmasında yardımcı olan Uzm.Dr.Esin KULAÇ'a teşekkürü bir borç bilirim.

Uzmanlık eğitimim boyunca birlikte çalışmaktan mutluluk duyduğum asistan arkadaşlarıma, kliniğimizin yükünü bizlerle paylaşan hemşire ve yardımcı sağlık personeli arkadaşlara teşekkür ederim.

Tüm eğitim ve öğretim yaşantım boyunca maddi ve manevi her türlü desteğiyle daima yanımda hissettiğim aileme teşekkür ederim.

İÇİNDEKİLER:

1) Giriş (Genel Bilgiler).....	1
A) Oksidan Stres - Antioksidan Savunma.....	1
B) Kronik Böbrek Yetmezliğinde Oksidan Stres-Antioksidan Savunma	10
C) Hemodiyaliz Hastalarında Oksidan Stres.....	12
D) Periton Diyalizi Hastalarında Oksidan Stres - Antioksidan Savunma	14
E) Kronik Böbrek Yetmezliğinde Anemi ve Tedavisi.....	15
2) Amaç.....	21
3) Hastalar ve Yöntem.....	22
4) Sonuçlar.....	28
5) Tartışma.....	41
6) Özet-İngilizce Özet.....	45
7) Kaynaklar.....	50

TEZ'DE GEÇEN KISALTMALAR:

ROT	Reaktif oksijen türleri
SOD	Süperoksit dismutaz
CAT	Katalaz
GSH-Px	Glutatyon peroksidaz
MDA	Malondialdehid
TBARS	Tiyobarbitürik asid reaktif substans
NAC	N-asetil sistein
KBY	Kronik böbrek yetmezliği
HD	Hemodiyaliz
SAPD	Sürekli ayaktan periton diyalizi
hsCRP	Yüksek duyarlı C-reaktif protein
İV	İntravenöz
PO	Peroral
r-HuEPO	Rekombinant insan eritropoietini
FDA	American Food and Drug Administration
TSAT	Transferrin saturasyonu
Fe	Demir

TEZ'DE GEÇEN TABLO VE ŞEKİLLER:

- Tablo 1: Reaktif Oksijen Türlerinin Sınıflandırılması
- Tablo 2: Reaktif Oksijen Türlerinin Kaynakları
- Tablo 3: Oksidatif Stres Belirteçleri ve Antioksidanlar
- Tablo 4: Reaktif Oksijen Türleri ile İlişkili Hastalıklar
- Tablo 5: Tedavide Kullanılabilecek Antioksidan İlaçlar
- Tablo 6: KBY'de Artmış Oksidan Stres Nedenleri
- Tablo 7: Periton Diyalizi ile Hemodiyaliz Tedavileri Arasında Oksidan Stres Açısından Farklılıklar
- Tablo 8: Parenteral Demir Bileşikleri
- Tablo 9: Hemodiyaliz Hastalarında İV Demir Tedavisinin Oksidan Stres Üzerine Etkisini Araştıran Çalışmalar Ve Sonuçları
- Tablo 10: Araştırmaya Alınma Ve Alınmama Ölçütleri
- Tablo 11: Çalışmaya Alınan Hastaların Özellikleri
- Tablo 12: Plazma Demir, TSAT, Ferritin Düzeyleri
- Tablo 13: Plazma MDA, Eritrosit SOD, GSH-Px, CAT Aktiviteleri
- Tablo 14: Çalışma Öncesi Plazma hsCRP (mg/dl) Düzeyleri
- Tablo 15: Ferritin Değerlerine Göre 60.Dakika MDA Ölçümleri
-
- Şekil 1: Demirin Katıldığı Fenton ve Haber-Weiss Tepkimeleri
- Şekil 2: Plazma Demir Düzeyleri
- Şekil 3: Plazma TSAT (%) Değişiklikleri
- Şekil 4: Plazma Ferritin Düzeyi Değişiklikleri
- Şekil 5: Eritrosit SOD Aktivitesi Değişiklikleri
- Şekil 6: Eritrosit CAT Aktivitesi Değişiklikleri
- Şekil 7: Eritrosit GSH-Px Düzeyi Değişiklikleri
- Şekil 8: Plazma MDA Düzeyi Değişiklikleri

1) GİRİŞ (GENEL BİLGİLER):

A) OKSİDAN STRES-ANTIOKSİDAN SAVUNMA

Organizmada antioksidan savunma sistemleri ile oksidan stres arasında bir denge bulunmaktadır. Aslında çoğu fizyolojik tepkimede rol oynayan oksidanlar (=serbest radikal, reaktif oksijen türleri), belirli düzeyin üzerine çıkar veya antioksidanlar yetersiz olursa bu denge bozulur ve sözkonusu oksidan moleküller organizmanın yapı elemanlarını bozarak zararlı etkilere yol açarlar (1).

Serbest Radikal Ve Reaktif Oksijen Türü Kavramı

Serbest radikaller, dış yörüngelerinde paylaşılmamış elektron taşıyan moleküllerdir. Bu serbest elektronlar herhangi bir hücresel yapıtaş ile tepkimeye girerek sonuçta hücre yıkımına neden olurlar (2). Organizmada süperoksit (O_2^-) ve hidroksil (OH^-) gibi serbest radikallerin dışında hidrojen peroksit (H_2O_2) ve hipokloröz asit ($HOCl$) gibi radikal olmayan, bununla birlikte serbest radikal oluşturma potansiyelinde olan zararlı oksijen türleri de oluşabilmektedir (3). Bu nedenle, bu molekülleri de içine alan reaktif oksijen türleri (ROT) kavramını kullanmak daha uygun olabilir. (Tablo 1)

TABLO 1: Reaktif Oksijen Türlerinin Sınıflandırılması

RADİKALLER	RADİKAL OLMAYANLAR	DİĞER
Superoksit radikali (O_2^-)	Hidrojen peroksit (H_2O_2)	Tekli Oksijen
Hidroksil radikali (OH^-)	Lipid hidroperoksit ($LOOH$)	
Alkoksil radikali (LO^-)	Hipokloröz asit ($HOCl$)	
Peroksil radikali (LOO^-)		

ROT'lar; lipid, protein, karbohidrat ve nükleik asitlerin peroksidasyonuna neden olurlar. Hücrelere, membran işlevleri, hücre metabolizması ve gen kodlanması düzeyinde etki ederler (4,5).

Reaktif Oksijen Türlerinin Kaynağı

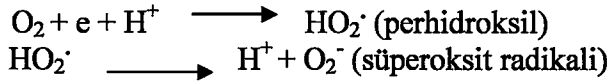
Aerobik organizmalar için ROT'ların en önemli kaynağı moleküler oksijendir. Oksijenin indirgenmesi ve aerobik hücrelerin enzimatik oksidasyonu sonucunda, ara ürün olan süperoksit (O_2^-) radikali oluşur ve bir dizi reaksiyon sonucu diğer radikaller oluşur (6). Tablo 2'de ROT'ların oluşum kaynakları görülmektedir.

TABLO 2: Reaktif Oksijen Türlerinin Kaynakları

Endojen kaynaklar:
Mikrozomal elektron transport zinciri
Oksidan enzimler
Ksantin oksidaz
Triptofan dioksijenaz
Galaktoz oksidaz
Siklooksijenaz
Lipooksijenaz
Monoamin oksidaz
Fagositik hücreler
Nötrofiller
Monosit ve makrofajlar
Eozinofiller
Endotelial hücreler
Otooksidasyon tepkimeleri (demir, epinefrin gibi)
EKSOJEN KAYNAKLAR:
Redoks-siklus ürünleri (alloksan, doksorubisin v.b)
Oksidan ilaçlar (parasetamol, karbon tetraklorür v.b)
Sigara
İyonizan radyasyon
Güneş ışığı
Isı
Şok

Süperoksit radikali (O₂⁻)

Süperoksit hemen hemen tüm aerobik hücrelerde oluşur.



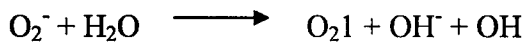
Temel oluşum kaynağı mitokondri, endoplazmik retikulum gibi yapılarda bulunan elektron taşınım sistemlerinde oksijene elektron aktarılmasıdır. Süperoksit, fagositik hücrelerin aktivasyonu sonucu da oluşmaktadır ve bakterilere karşı önemli bir savunma mekanizması oluşturmaktadır (7).

Süperoksit radikali güçlü bir indirgeyici ajandır ve girebileceği başlıca reaksiyonlar şunlardır:

-Süperoksit radikali, süperoksit dismutaz (SOD) enzimi ile daha az reaktif olan hidrojen peroksit (H₂O₂) dönüşebilir. SOD, bakır (Cu), çinko (Zn) ve manganezi (Mn) kofaktör olarak kullanır (8).



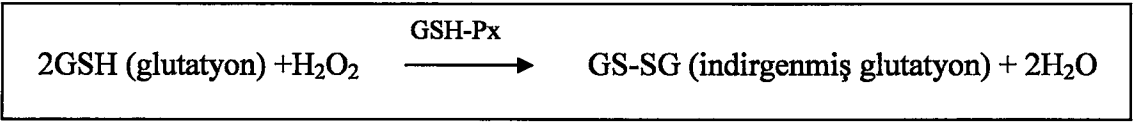
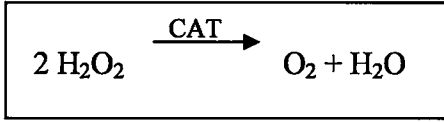
- Ortamdan bir proton alarak perhidroksil (HO₂) radikali oluşturabilir.
- Hidrojen peroksit (H₂O₂) ile reaksiyona girerek, hidroksil radikali (OH⁻) ve tekli oksijen (O₂) oluşturabilir.



Tekli oksijen, yapısında çiftleşmemiş iki elektron bulunduran, yüksek peroksidasyon etkinliğine sahip bir ROT'dur.

Hidrojen peroksit (H₂O₂)

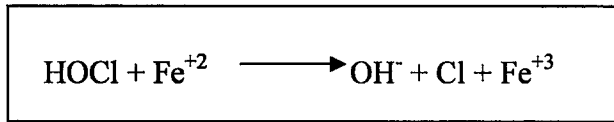
Hidrojen peroksit (H₂O₂), radikal değildir ve membranlardan kolaylıkla geçebilir. H₂O₂, demir (Fe) ve bakır (Cu) varlığında hücreye daha fazla zarar verir. Bu nedenle uzaklaştırılması süperoksitin (O₂⁻) uzaklaştırılması kadar önemlidir. H₂O₂'yi hücrelerden katalaz (CAT) ve glutatyon peroksidaz (GSH-Px) enzimleri uzaklaştırır (9).



GSH-Px'in, selenyuma (Se) bağımlı ve bağımsız iki formu vardır.

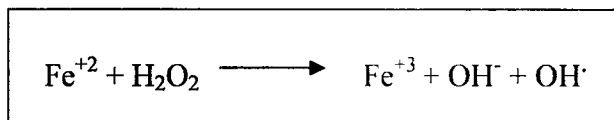
Hipokloröz asit (HOCl)

H₂O₂'li ortamda klor olması halinde miyeloperoksidaz enzimi aracılığı ile hipokloröz asit oluşur. Son yayınlarda hipokloröz asidin demire bağımlı ve demirden bağımsız olarak hidroksil radikali oluşturduğu belirtilmiştir (8).



Hidroksil radikali (OH[·])

Hidroksil radikali en etkili oksijen radikalidir. OH[·] radikalleri; iyonizan radyasyon dışında, H₂O₂'nin bazı metaller aracılığı ile yıkımıyla da oluşur (9).



Reaktif Oksijen Türlerinin Zararlı Etkileri

ROT'lar plazma membranı ve hücre organellerinde bulunan doymamış yağ asitlerinin peroksidasyonuna neden olurlar. Bu da biyolojik membranlarda akıcılığın kaybına, membran potansiyelinde azalmaya, hidrojen ve diğer iyonlara karşı geçirgenliğin artmasına ve sonuçta hücrenin hasarına neden olur. Lipid peroksidasyonu sonucu malondialdehid (MDA) oluşur (10). MDA'lar membran bileşenlerinin polimerizasyonuna ve çapraz bağ yapmalarına neden olur; bu durum hücre yüzey durumunu, enzim aktivitesini, iyon geçişini etkileyebilir.

Proteinlerin oksidasyon reaksiyonları ile aminoasit yapısında değişiklik, dolayısıyla enzim işlevlerinde bozukluk oluşur (10). Oksidatif strese en çok etkilenen yapılar proteinler olmakla birlikte, oksidatif değişikliğe uğrayan protein ölçümlerine yönelik bildirimler azdır. Protein oksidasyon belirteçleri ileri protein oksidasyon ürünleri, karbonil bileşikler ve okside albumindir (11,12).

Karbohidrat oksidasyonu sonucu polisakkarid polimerizasyonu ve glikasyonda artış olmaktadır. Fizyolojik pH'da ve ısıda glukoz gibi monosakkaridlerin otooksidasyonu sonucunda hidrojen peroksit, peroksitler ve oksaldehyitler oluşur. Bu da bağ dokusu hastalıkları gibi birtakım hastalıklara neden olabilir (5).

ROT'lar, nükleik asitlerde de protein ve yağ asitlerinin sentezinin inhibisyonuna ve mutasyonuna neden olur (9).

ROT'ların doku ve hücrelerde oluşturdukları hasar aşağıda özetlenmiştir (3,9,10,13):

- a) DNA hasarı,
- b) Nükleotid yapılı enzimlerin yıkımı,
- c) Protein ve lipidlerde kovalan bağlanma,
- d) Enzim işlevlerinde bozukluk,
- e) Proteinlerin oksidatif hasara uğraması,
- f) Lipid peroksidasyonu,
- g) Zar yapılarını ve işlevlerini etkilemesi,
- h) Yaşlılık pigmentlerinin birikimi,
- ı) Kollajen ve elastin gibi uzun ömürlü yapılardaki oksidasyon ve redüksiyon olaylarının bozularak kapillerlerde aterosklerotik değişikliklerin oluşumu,
- j) Zar proteinlerinin hasarı ve transport sistemlerinin bozulması.

Antioksidan Savunma Sistemleri

Belirli bir düzeye kadar olabilen oksidan molekül artışı yine vücutta daima belirli bir düzeyde bulunan doğal antioksidanlar tarafından etkisiz hale getirilmektedir (14).

Antioksidan sistemler üç grupta toplanabilir:

1) Birincil antioksidanlar:

ROT'lar, biyolojik önemi olan moleküllerle etkileşmeden önce daha zararsız bileşiklere dönüştürerek veya başka moleküllerden radikal üretimini engelleyerek etkilerini gösterirler (9). (Antioksidan enzimler, ferritin, seruloplazmin gibi metal bağlayıcı proteinler)

2) İkincil antioksidanlar:

Bunlar radikalleri yakalayarak oluşabilecek oksidan zincir reaksiyonlarını engeller. (C ve E vitamini, β-karoten, ürik asit, bilirubin, albumin)

3) Üçüncül antioksidanlar:

Etkilerini ROT'ların neden olduğu biyomoleküler hasarı onararak gösterirler. DNA onarım enzimleri (glikozilaz, endonükleaz, ekzonükleaz) bu gruptandır (15).

Bir diğer sınıflandırmaya göre aerobik organizmalar, oksijenin toksik etkisinden enzimatik yada enzimatik olmayan antioksidan savunma mekanizmaları ile korunurlar.

A) Antioksidan enzimler: SOD, CAT, GSH-Px, Glutasyon redüktaz, Glutasyon-S-transferaz.

B) Düşük molekül ağırlıklı antioksidanlar: E vitamini, B-karoten, C vitamini, ürik asit, glutasyon, NAD(P)H.

C) Antioksidan proteinler: Seruloplazmin, transferrin, albumin, haptoglobulin (9,16,17).

Hücrede oluşan radikallerin etkisiz hale getirilmesi başlıca enzimatiktir. Antioksidan savunmanın en önemli kısmını süperoksit ve hidrojen peroksidi temizleyen spesifik enzimler oluşturur. Bunlar SOD, CAT ve GSH-Px'dir (9). Bu enzimler plazmada ve özellikle lipid membrandan zengin eritrositler gibi bütün hücrelerde bulunur.

Tablo 3'te oksidan stres belirteçleri ve antioksidan savunma mekanizmaları başlık şeklinde sunulmuştur.

TABLO 3: Oksidatif Stres Belirteçleri ve Antioksidanlar (16)

<u>OKSİDATİF STRES BELİRTEÇLERİ</u>	<u>ANTIOKSİDANLAR</u>
<u>LİPİD PEROKSİDASYONU</u> MALONDİALDEHİD (MDA) TİOBARBİTÜRİK ASİD REAKTİF SUBSTANS (TBARS) OKSİDE LDL F2-İSOPROSTAN İLERİ LİPİD OKSİDASYON ÜRÜNÜ AKROLEİN 4-HİDROKSİNONENAL	<u>ENZİMATİK</u> SÜPEROKSİT DİSMUTAZ KATALAZ GLUTATYON PEROKSİDAZ
<u>PROTEİN OKSİDASYONU</u> İLERİ PROTEİN OKSİDASYON ÜRÜNÜ KARBONİL BİLEŞİKLERİ OKSİDE ALBÜMİN	<u>ENZİMATİK OLMAYAN</u> GLUTATYON E VİTAMİNİ C VİTAMİNİ β-KAROTEN FERRİTİN TRANSFERRİN
<u>KARBOHİDRAT OKSİDASYONU</u> İLERİ GLİKOZİLASYON SON ÜRÜN	
<u>NÜKLEİK ASİD OKSİDASYONU</u> 8-HİDROKSİ 2-DEKSİGUANOZİN	

Reaktif Oksijen Türleri İle İlişkili Hastalıklar

Patogenezinde ROT'ların da yer aldığı birçok hastalık vardır (17). Çoğu hastalıklarda artmış ROT'lar hastalığın nedeni değildir, birincil bozukluğa ikincil olarak oluşurlar ve ardından patogenezde yer alırlar. Tablo 4'te ROT'ların ilişkili olduğu hastalıklar özetlenmiştir (5,17,18).

TABLO 4: Reaktif Oksijen Türleri ile İlişkili Hastalıklar

1. ÇOK ORGAN TUTULUMU
<p>İnflamatuvar-immun hasar: Glomerülonefrit, vaskülit, sepsis İskemi-reperfüzyon hasarı İlaç, toksin ve radyasyon hasarı Demir depolanması: Hemokromatoz, Talasemi Beslenme ile ilgili faktörler: Kwashiorkor, E vitamini eksikliği Kanser Amiloidoz</p>
2. TEK ORGAN TUTULUMU
<p><u>Eritrositler</u>: Kurşun zehirlenmesi, orak hücreli anemi <u>Akciğer</u>: Sigara, amfizem, erişkin respiratuvar distres sendromu (ARDS), bronkopulmoner displazi <u>Kardiyovasküler sistem</u>: Ateroskleroz, doksorubisin toksisitesi, alkol kardiyomiyopatisi <u>Böbrek</u>: Antiglomerüler bazal membran hastalığı, aminoglikozid toksisitesi, renal allogreft rejeksiyonu <u>Gastrointestinal sistem</u>: Endotoksin ve karbon tetraklorür ile karaciğer hasarı, pankreatit, inflamatuvar barsak hastalığı v.b <u>Beyin</u>: Senil demans, Parkinson <u>Göz</u>: Katarakt, hemorajiler, dejeneratif retinal hasar <u>Deri</u>: Solar dermatit, termal hasar, porfiri, kontakt dermatit</p>

Klinikte Antioksidan Tedavinin Yeri

Oksidan hasar birçok hastalığın patogeneğinde rol oynadığı için, antioksidan ilaçlar klinik kullanıma da girmişlerdir. Dolaşımdaki polimorfonükleer lökosit sayısını azaltan, antioksidan enzim seviyelerini düzenleyen, demir şelasyonu yapan yada radikalleri bağlayan ajanlar tedavide yarar sağlamaktadır (17). Tablo 5'te tedavide kullanılacak antioksidan ilaçlar gösterilmiştir.

TABLO 5: Tedavide Kullanılabilecek Antioksidan İlaçlar (16)

ANTIOKSİDAN İLAÇLAR
Demir Bağlayıcılar (Desferroksamin)
Ksantin oksidaz inhibitörleri: Allopurinol
Trimetazidin
E vitamini
C vitamini
A vitamini-Beta karoten
Thiol içerenler : Glutatyon
Probukol
Anjiotensin dönüştürücü enzim inhibitörleri
N-asetil-sistein (NAC)
Rekombinant SOD

B) KRONİK BÖBREK YETMEZLİĞİNDE (KBY) OKSİDAN STRES VE ANTİOKSİDAN SAVUNMA

Böbrek yetmezliği hastalarında oksidan strese artma ve antioksidan savunmada azalma sözkonusudur (19).Tablo 6’da KBY’de artmış oksidan stres ile azalmış antioksidan savunma nedenleri özetlenmiştir (19,20).

TABLO 6: KBY’de Artmış Oksidan Stres Nedenleri

ARTMIŞ OKSİDAN STRES	AZALMIŞ ANTİOKSİDAN SAVUNMA
<p>1) Üremiye bağlı toksik metabolitler 2) Hemodiyaliz etkisi a) Diyaliz sıvısı (Kloramin’in zararlı etkisi) b) Diyaliz sırasında hastalardan iz element ve vitamin kaybı (bakır, çinko, manganez, selenyum v.b) c) Termal hasar d) HD membranlarında lökosit ve kompleman aktivasyonu e) Heparinin etkisiyle serbest yağ asidi sentezinin artışı</p>	<p>1) Üremik hastalarda beslenme bozukluğu (çinko, selenyum, bakır ve vitaminler) 2) Eritrosit Na⁺-K⁺ ATPaz ve asetil kolin esteraz enzim aktivitelerinde azalma 3) Eritropoietin eksikliği veya direnci 4) Üremiye bağlı toksik metabolitlerin antioksidan savunma enzimlerini inhibe etmesi 5) Renal antioksidan enzim fonksiyonunda azalma</p>

Üremiye bağlı toksik metabolitlerin antioksidan enzim sistemini inhibisyona uğratması, KBY’de antioksidan savunmanın azalmasına yol açmaktadır (20). Yine bu hastalarda malnutrisyon nedeniyle oksidan savunmada rol alan selenyum, bakır, çinko, E vitamini gibi iz element ve vitaminlerin alım eksikliği ile hipoalbuminemi, antioksidan savunmada azalmaya neden olmaktadır (21).

KBY’de artan oksidatif stres lipoproteinlerde yapısal değişikliğe neden olarak endotel disfonksiyonu, enflamasyon ve aterosklerozun; dolayısıyla kardiyovasküler hastalıkların

başlıca sorumlusudur (20,21). Sutherland ve arkadaşları, KBY'li hastalarda ateroskleroz için önemli bir risk faktörü olan okside LDL'nin arttığını göstermişlerdir (22). Okside LDL makrofaj ile birleşerek köpük hücrelerini oluşturur ve LDL'ye göre çok daha aterojeniktir (22).

Üremik hastalarda artmış oksidan stres ve enflamasyon birlikteliği sözkonusudur. Kronik enflamasyon oksidan stres yaratırken, bir yandan da oksidan stresin enflamasyonu tetiklediği vurgulanmaktadır (23). Bu nedenle son yayınlarda , KBY'de oksidan stres ile enflamasyonun birbiri ile ilişkili olduğundan bahsedilmektedir. Bolton ve arkadaşları, böbrek yetmezlikli hastalarda artmış olan akut faz reaktanları ve sitokin ilişkili endotel disfonksiyonunu göstermişlerdir (23). Paik-Seong Lim ve arkadaşları, KBY'li hastalarda artmış enflamasyon ile hızlanmış aterosklerozun C-reaktif protein (CRP) ile ilişkili olduğunu yayınlamıştır (24).

Plazma antioksidan sisteminde zayıflığın yanı sıra eritrosit içi antioksidan enzim sisteminde de zayıflık sözkonusudur; azalmış antioksidan savunma, eritrositlerin deformabilitelerini bozarak hemolize ve dolayısıyla anemiye yol açar. Bu nedenle böbrek yetmezliğindeki aneminin bir nedeni de azalmış antioksidan savunmadır (25,26,27).

Üremik hastalarda daha sık rastlanan infeksiyöz hastalıklar, diyabet, kanser ve nörodejeneratif hastalıkların patogenezinde de oksidan stres yer almaktadır (28).

C) HEMODİYALİZ HASTALARINDA OKSİDAN STRES

KBY'de üremiye bağlı olarak oksidan stres oluştuğu bilinmekle birlikte hemodiyaliz işleminin kendisinin çok daha önemli bir neden olduğu anlaşılmıştır (27).

Diyaliz membranının kompleman ve polimorfonükleer lökositleri aktive ederek oksidasyonu uyarması, diyalizatta bulunan kloraminin sitotoksik etkisi ve diyaliz esnasında kullanılan heparinin lipoprotein lipaz enzimini aktive ederek serbest yağ asidi artışına yol açarak lipid peroksidasyonuna neden olması oksidan streste artışla sonuçlanır (29,30). Çamsarı ve arkadaşlarının yaptığı bir çalışmada hemodiyaliz tedavisi alan hastalarda standart heparin ile düşük molekül ağırlıklı heparinin oksidan stres üzerine olan etkileri karşılaştırılmıştır ve her ikisinin de lipoprotein lipazı aktive ederek özellikle ilk otuz dakikada serbest yağ asitlerini ve dolayısıyla oksidan stresi arttırdığı gösterilmiştir (31).

İz elementlerin diyaliz sıvısındaki konsantrasyon farkı nedeni ile kaybedilmesi, diyalizatla vücut ısısı arasındaki ısı farklılığı sonucu oluşan termal hasar da lipid peroksidasyonunu artırabilir (30).

Hemodiyaliz tedavisiyle üremik toksinlerin uzaklaştırılmasının teorik olarak antioksidan enzim seviyesinde bir artış yaratması beklenirken, diyalize bağlı faktörler ve üremik ortamın devam etmesi nedeniyle dengenin oksidan stres lehine bozulmasına neden olmaktadır (32,33). Miyazaki ve arkadaşlarının yaptığı bir çalışmada hemodiyaliz tedavisi alan hastalarda hemodiyaliz seansı öncesi ve sonrasında bakılan okside LDL'nin diyaliz seansı sonrasında arttığı gözlenmiştir (28).

Zadeh J.'nin, renal replasman tedavisi almayan KBY hastaları ile hemodiyaliz ve periton diyalizi tedavisi uygulanan hastaları karşılaştırdığı bir çalışmada lipid peroksidasyon ürünü olan TBARS'ın diyaliz alan her iki grupta, diyaliz tedavisi görmeyenlere göre yüksek olduğu gösterilmiştir (34). Balashova ve arkadaşları HD tedavisi gören anemik hastalarda eritrosit SOD aktivitesinde düşüklük saptayıp bunu artmış lipid peroksidasyonu ile ilişkilendirmişlerdir ve üremik hastalardaki aneminin lipid peroksidasyonu ile ilişkili olabileceğini yorumlamışlardır (35). Mayer ve arkadaşları hemodiyaliz tedavisi alan hastalarda serum lipid ve protein oksidasyon ürünlerinin ciddi bir şekilde arttığını göstermişlerdir (36).

Hemodiyaliz hastalarında kullanılan intravenöz demir tedavisi de oksidan streste artmaya neden olabilir. Bu konu ileriki sayfalarda daha ayrıntılı olarak tartışılacaktır.

Bazı hastalarda diyaliz ilişkili oksidan stresi azaltacak tedavi şemaları geliştirilmeye çalışılmaktadır. Oral E vitamini preparatları, E vitamini kaplı membran kullanımı , N-asetil sistein, C vitamini, selenyum ve biyouyumlu hemodiyaliz membranı kullanımı gibi tedaviler bireysel olarak kullanılmakta olup henüz standart tedavi şekilleri oluşturulmamıştır (36,37,38).



D) PERİTON DİYALİZİ HASTALARINDA OKSİDAN STRES VE ANTİOKSİDAN SAVUNMA

Hemodiyaliz membranı, diyalizat sıvısı ve heparin gibi oksidan stresi arttırıcı unsurların bulunmaması ve periton diyalizi hastalarının beslenme durumlarının daha iyi olması nedeniyle, periton diyalizi hastalarında oksidan stresin hemodiyaliz hastalarına göre daha az olacağını düşünmek hatalı olmaz. Bununla birlikte periton diyalizi ve hemodiyaliz tedavilerini oksidan denge yönünden karşılaştıran çalışmalarda farklı sonuçlar elde edilmiştir.

Rousselot ve arkadaşları bir çalışmada; 30 sürekli ayaktan periton diyalizi (SAPD) hastası ile sağlıklı yaşlı hastaları karşılaştırmışlar ve oksidan stres açısından benzer olduklarını bildirmişlerdir (39).

Diğer çalışmalarda; Özden ve arkadaşları, SAPD hastaları ile sağlıklı bireyleri kıyasladığında SAPD hastalarında eritrosit MDA seviyelerinde anlamlı yükseklik saptamışlardır (40). Zadeh ve arkadaşları, SAPD hastalarını, hemodiyaliz hastaları ve sağlıklı kontroller ile kıyasladığında plazma lipid peroksitlerinin SAPD hastalarında kontrol grubuna göre yüksek (istatistiksel anlamlılığa ulaşmamış) , hemodiyaliz hastalarında ise hem kontrol grubuna hem de SAPD grubuna göre istatistiksel olarak anlamlı yüksek olduğunu göstermişlerdir (34). Ross ve arkadaşları ise hemodiyaliz ve periton diyalizi hastalarında plazma glutasyon seviyelerinde benzer düşüş olduğunu göstermişlerdir (41). Tablo 7’de periton diyalizi ile hemodiyaliz tedavileri oksidan stres açısından karşılaştırılmıştır.

TABLO 7: Periton Diyalizi ile Hemodiyaliz Tedavileri Arasında Oksidan Stres Açısından Farklılıklar

PERİTON DİYALİZİ (AVANTAJLARI)	HEMODİYALİZ (DEZAVANTAJLARI)
Sentetik diyaliz membranı yok Diyalizatta kloramin yok Heparin kullanılmıyor Hemodinamik açıdan daha stabil	Membran kompleman ve PMLaktivasyonu Heparin ile yağ asidi artış (lipid peroksidasyonu) Hemodinamik açıdan periton diyalizine göre stabil değil

E) KRONİK BÖBREK YETMEZLİĞİNDE ANEMİ VE TEDAVİSİ

Böbrek yetmezliğinde, anemiden özellikle azalmış eritrosit üretimi ve artmış hemoliz sorumludur (26). Böbrek yetmezliğinde aneminin en önemli nedeni olan eritropoietin (EPO) eksikliği eritropoiezin yetersiz kalmasına neden olmaktadır (26,42). Kemik iliğinin üremik toksinlerle inhibisyonu, trombosit fonksiyon bozukluğunun yol açtığı kanamalar ve gizli kan kayıpları (demir eksikliği), hemoliz, alüminyum toksisitesi ve hiperparatiroidi gibi diğer nedenler de anemiye hızlandırmaktadır (42).

Böbrek yetmezlikli hastalarda eritrosit yarı ömründeki azalma ve dolayısıyla aneminin bir nedeni de oksidan-antioksidan dengenin bozulmasıdır (43). Üremik hastalarda eritrositlerde glukoz metabolizma bozukluğu ve pentoz-fosfat şant aktivitesindeki azalma sonucu hidrojen peroksit ve hidroksil radikallerinin sentezi artar, ayrıca üremik toksinler tarafından antioksidan enzimler de inhibe edilir. Bunun sonucunda eritrosit membranındaki lipid ve protein peroksidasyonu hızlanır, eritrosit deformabilitesi etkilenir ve eritrositlerin dalakta tutulması artarak yarı ömürleri kısalmıştır (43,44).

Aneminin kendisi de oksidan stres yaratmaktadır (45). Dolaşıma salınan genç eritrositlerin antioksidan enzimlerden zengin olduğunu ve antioksidan enzimlerin rekombinant teknoloji ile üretilen eritropoietin (r-HuEPO) tedavisiyle olumlu yönde etkilendiğini bildiren çalışmalar vardır, ancak tersini, r-HuEPO'ya rağmen oksidan ürünlerde artışın devam ettiğini gösteren ve bunu üremik ortama bağlayan çalışmalar da vardır (43,46,47,48).

KBY hastalarında anemi tedavisinin temel ilacı r-HuEPO olup çoğu hastada, doz ile orantılı olacak şekilde hemogloblin (Hb) ve hematokrit (Htc) konsantrasyonlarında artma olur (44). Bununla birlikte yüksek ekonomik maliyetler nedeniyle r-HuEPO, en iyi etkiyi sağlayacak mümkün olan en düşük dozda ve en uygun şekilde kullanılmalıdır. Bu nedenle r-HuEPO'nun etkisini azaltabilecek faktörler iyi bilinmeli ve gerekli müdahaleler yapılmalıdır. Bunlar arasında en önemlisi demir eksikliğidir (49). Bu hastalarda aneminin düzelme döneminde büyük miktarda elemental demire ihtiyaç vardır ve bu dozu per oral (PO) yolla uygulamak zor olduğu için, özellikle hemodiyaliz hastalarında parenteral yol tercih edilmektedir (50). SAPD hastalarında PO yol tercih edilebilirken, bu hastaların çoğunun birçok ilaç kullanıyor olması ve dolayısıyla ilaç etkileşimleri nedeniyle PO demirin biyoyararlanımının azalması ayrıca gastrointestinal irritasyon nedeniyle toleransın

düşük olması gibi nedenlerle idame olarak aylık intravenöz (İV) uygulama çoğu merkezde tercih edilmektedir (50).

Olumlu bir etki etmek amacıyla anemi tedavisinde kullanılan İV demirin de oksidan strese yol açabileceği unutulmamalıdır (51).



Demir Tedavisi ve Oksidan Stres

Farmakokinetik:

Parenteral olarak uygulanan demir-karbohidrat kompleksi retiküloendoteliyal sistemde (RES) ayrılarak Fe^{+3} şeklinde transferrine bağlanır. Transferrin 2 mol Fe^{+3} bağlar. Normal koşullarda %30'u plazmada demir ile bağlıdır. Transferrine bağlı Fe^{+3} karaciğer, dalak ve kemik iliğine taşınır. Kemik iliğinde reseptöre bağlanarak hemoglobin sentezine katılır. Bir kısmı böbrek yoluyla atılmaktadır (52,53).

Demir yerine koyma tedavisinde parenteral olarak uygulanan üç demir bileşiği mevcuttur. Bunlar, demir dekstran, demir glukonat ve demir sükrozdur (53,54). Demir dekstran molekül ağırlığı en fazla olan ve bu nedenle anaflaksi özelliği de en fazla olan bileşiktir. Demir sükroz güvenilirliği nedeniyle en yaygın kullanılan bileşik olup demir glukonat da güvenli olarak kullanılabilir. (55).

Farklı demir bileşiklerinin yıkılımı farklı olup demir salınımları da farklıdır. En yavaş salınım, demirin en sıkı bağlandığı ve molekül ağırlığı en fazla olan demir dekstrandandır olup bu nedenle bir defada uygulanan doz daha yüksektir (1000 mg). Ancak anaflaktik özelliği en fazla olan bileşik demir dekstrandır (55). Demir dekstran ile hayatı tehdit eden anaflaktik reaksiyon sıklığı % 0.7'dir (55,56). Yapısındaki karbohidrat molekül büyüklüğünün fazla olması bu yan etkiden sorumlu tutulmuştur (56). Demir sükroz ise anaflaktik reaksiyon sıklığı en az olan preparattır (% 0.002) (57). Tablo 8'de üç demir bileşiği karşılaştırılmıştır (58).

En sık kullanılan demir sükroz ve dekstran için önerilen İV idame doz (SAPD için) aylık 100-300 mg.dır (59,60).

TABLO 8: Parenteral Demir Bileşikleri

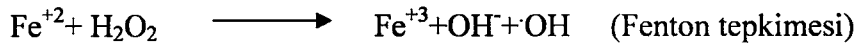
	Demir dekstran	Demir sükröz	Demir glukonat
Yarılanma ömrü (t 1/2)	6 saat	5-6 saat	1 saat
Güvenilirlik profili	+	++	++
Gebelikte kullanım*	C	B	B
Test dozu	25 mg İV yavaş	Şart değil	Şart değil
Uygulama yolu	İM, İV	İV	İV

* FDA (American Food and Drug Administration) tarafından yayınlanan gebelik risk değerlendirmesi

Oksidan Stres:

Demir, oksidatif özelliği olan reaktif bir metaldir ve bu nedenle İV demir tedavisi oksidatif stresi arttırabilir. Bu etki salınan serbest demir ürünlerinin süperoksit ve hidrojen peroksitten daha fazla toksik olan hidroksil radikallerinin oluşumuna yol açması ile açıklanabilir (60).

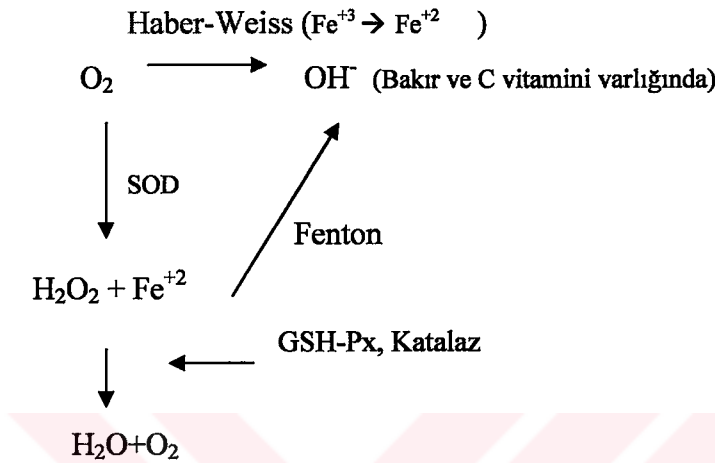
Transferrin hücre membranında bulunan transferrin reseptörü ile kompleks oluşturarak endositoz yolu ile endozomlara alınır, mitokondri membranında Fe^{+3} , Fe^{+2} 'ye dönüşerek hücre içerisine alınır ve burada Fenton tepkimesi ile Fe^{+3} 'e oksitlenerek fizyolojik tepkimeler esnasında hidroksil yapımına yol açar (60). Her ne kadar organizma, serbest radikallerle mücadele edecek kapasiteye sahipse de yüksek doz verilen Fe^{+3} , Fe^{+2} değerlikli forma dönüşerek özellikle çocuklarda ölüme dahi yol açabilir (61).



Demir oksidan stresi iki yolla uyarır. Bunlardan birincisi; Fe^{+2} 'nin hidrojen peroksit ile direkt tepkimeye girerek hidroksil radikallerini oluşturmasıdır (Fenton tepkimesi).

İkincisi ise dolaylı bir etkisi olup, Fe^{+3} 'ün Fe^{+2} 'ye indirgenirken, bakır ve C vitamini varlığında hidroksil radikal oluşumunu katalizlemesidir (Haber-Weiss) (55). Şekil-1'de her iki tepkimeyi bir arada görmekteyiz.

Şekil 1: Demirin Katıldığı Fenton ve Haber-Weiss Tepkimeleri



Organizmada yaklaşık 4000 mg demir bulunmakla birlikte bunun ölçülemeyecek düzeyi serbest demirden ibarettir. Normalde plazmada çok az bulunmasına karşın İV demir tedavisi sonrası serbest demir miktarı artar. İV verilen demir-sukroz 10.dakikada pik seviyesini yapar ve ortalama yarı ömrü 5-6 saattir (52). Bu nedenle oksidan stresin, serbest demirin plazmada pik yaptığı 10. dakikada en fazla olduğu ve yarıömrü boyunca devam ettiği söylenebilir.

Zager ve arkadaşlarının parenteral demir formüllerini, toksikolojik ve hücre hasarı mekanizmaları açısından kıyasladıkları iki fare deneyinde hücresel hasar oluşturmalarında: demir sükroz > demir glukonat > demir dekstran sırası gözlenmiştir ve bu, demir dekstran kılıfının moleküler büyüklüğünün koruyucu etkisine bağlanmıştır (62).

Hemodiyaliz hastalarında, İV demir tedavisinin oksidan stres üzerine etkilerini araştıran birçok çalışma vardır (63,64,65,66). Tablo 9'da İV demir tedavisi ile yapılan çalışmalar özetlenmiştir. Bu çalışmaların çoğunda demir tedavisi ile oksidan belirteçlerde artış gözlenmiştir. Ancak bunların klinik önemlerinin anlaşılabilmesi için daha uzun süreli randomize ve prospektif çalışmalara ihtiyaç vardır.

Periton diyalizi hastalarında ise İV demir tedavisinin oksidan denge üzerine olan etkilerini araştıran çalışmalara literatürde rastlanmamıştır.

TABLO 9: Hemodiyaliz Hastalarında İV Demir Tedavisinin Oksidan Stres Üzerine Etkisini Araştıran Çalışmalar Ve Sonuçları

Çalışmayı yapan	Hasta sayısı	Demir tipi ve doz	Sonuç	Sonuç
Paik-Seong Lim ve arkadaşları (63)	50 HD hastası	100 mg İV demir sükroz (tek doz) (0.dk kontrol)	SOD,GSH-Px aktivitesinde düşüş (p<0.05)	Lipid peroksidasyon ürünlerinde artış (p<0.05)
Roob ve ark. (64)	22 HD hastası	100 mg İV demir sükroz (tek doz) +/-E vit.,1200 İU (tek doz, 6saat önce)	E vitamini almayan grupta plazma MDA'sında artış (p<0.001)	E vitamini alan grupta plazma MDA'sında düşüş (p=0.004)
Agarwal ve ark. (67)	20 KBY hastası	İV 100 mg demir sükroz (tek doz) +/- (tedavi öncesi) 7 günlük NAC 2 x 600 mg P.O	İV demir alan grupta, plazma ve idrar MDA'sında artış, proteinüri ve enzimüride (renal hasar) artış (p<0.0001)	NAC + İV demir sükroz alanlarda plazma MDA'sında düşme (p=0.048) ancak renal hasar da (proteinüri ve enzimüri) fark yok (p>0.05)
Lim and Vaziri (60)	5/6 nerektomize (KBY oluşturulmuş) ratlarda / nefrektomize edilmeyen kontrol grubu	Tek doz İV 500 mg/kg demir dekstrandan 3 ay sonra	Aortada SOD ve CAT'da düşüş Sol ventrikül GSH-Px'de kontrol grubuna göre düşüş (p<0.05)	Kontrol grubuna göre kardiyovasküler dokuda artmış oksidan stres.
Çavdar ve ark. (65)	13 HD hastası	20 ve 100 mg İV demir sükroz (tek doz) karşılaştırmalı	Plazma MDA'sı bu dozlarla değişmemiştir. (p>0.05)	Eritrosit deformabilitesi 20 ve 100 mg İV demir ile iyileşme (p<0.05).

2) **AMAC:**

Bu çalışmanın amacı SAPD hastalarında İV olarak uygulanan idame demir tedavisinin oksidan stres ve antioksidan savunma üzerine etkilerini araştırmaktır. Hemodiyaliz hastalarında bu etkiyi araştıran birçok çalışma vardır (63,64,65,66). Ancak SAPD hastalarında İV demirin bu sisteme ne şekilde etki yaptığı konusunda literatürde çalışma bulunmamaktadır.



3) HASTALAR VE YÖNTEM:

HASTALAR:

Dokuz Eylül Üniversitesi Tıp Fakültesi Hastanesi Nefroloji Bilim Dalı, Periton Diyaliz Ünitesinde takip edilen 42 periton diyalizi hastası çalışma için değerlendirmeye alınmıştır. Tablo 10'da çalışmaya alınma ve alınmama ölçütleri gösterilmiştir.

TABLO 10: Araştırmaya Alınma Ve Alınmama Ölçütleri

<u>Araştırmaya dahil olma ölçütleri :</u>
<ul style="list-style-type: none">- 18-80 yaş arası,- SAPD uygulanması,- Böbrek yetmezliğine bağlı anemi nedeniyle en az 6 aydır, 100 mg/aylık İV idame demir tedavisi uygulanması,- Hb: 10-12 gr/dl, Transferrin saturasyonu: %20 - %50 ve Ferritin: 100-800 ng/ml arasında olması,- r-HuEPO kullanmaları.
<u>Araştırmaya dahil olmama ölçütleri :</u>
<ul style="list-style-type: none">- İdame demir tedavisi almayanlar,- Sigara içenler,- Son altı ay içinde peritonit, kateter enfeksiyonu, pnömoni v.b ciddi enfeksiyon, akut koroner sendrom, serebrovasküler olay,- Hb>12gr/dl, Hb<10gr/dl,- Transferin saturasyonu > %50 veya Transferrin saturasyonu < %20,- Ferritin > 800ng/ml veya Ferritin <100ng/ml.

Tüm değerlendirmeler sonucunda 42 hastadan 12 tanesi çalışmaya dahil edilmiştir. Hastalardan yazılı onay alındıktan sonra çalışmaya başlanmıştır. Sunulan alışma, DEÜTFH yerel etik kurulunca 13.05.2004 tarih ve 04/04-03 karar numarası ile onaylanmıştır.

YÖNTEM:

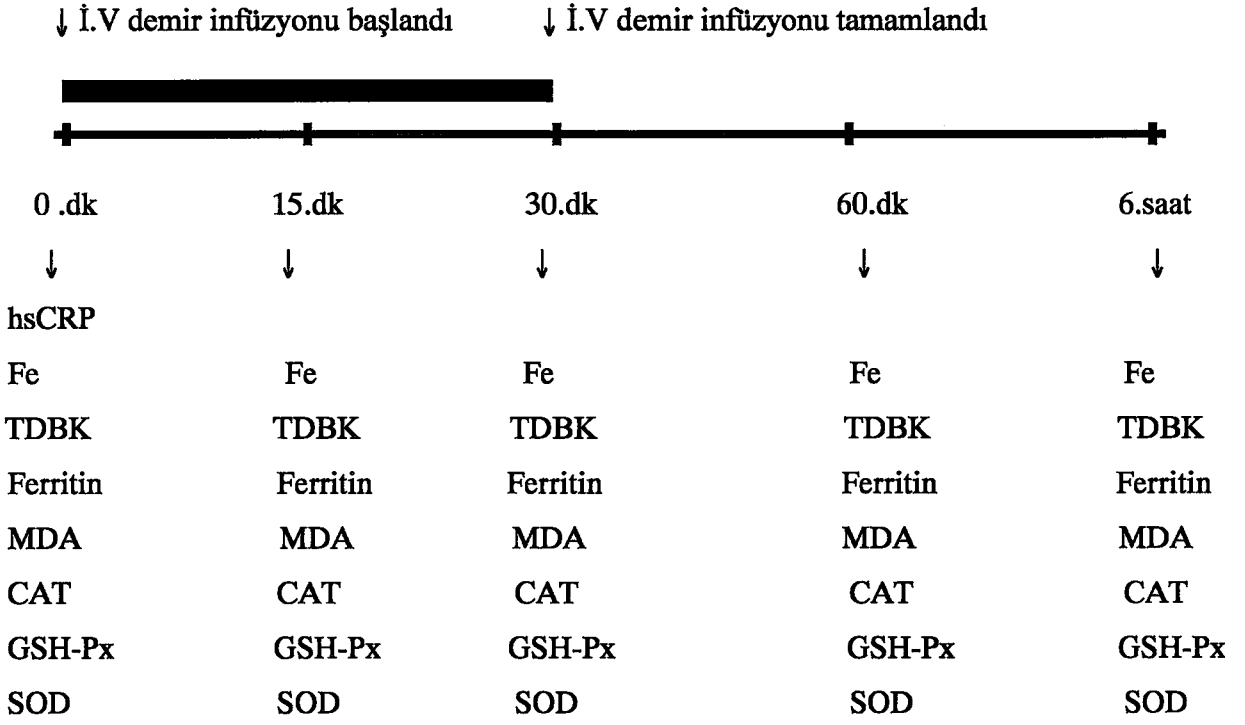
Hastalara aylık olarak uygulanan demir tedavisi için sağ kol antekubital bölgeye 20 numara branül takıldı. Kan rnekleri için diğer kola, fistülu olanlara ise yine sağ kola ancak farklı bir damara bir branül daha takıldı.

A olarak gelen hastalara 100cc izotonik serum fizyolojik (%0.9 NaCl) içinde 100mg demir sükröz (Venofer[®], Abdi İbrahim İlaçları A.ř, Türkiye), aynı saatte (sabah 9.00'da), 30 dakikada infüze edildi.

Demir değerlerinin ve oksidan dengenin yemekle deęiřebileceęi düřünülererek, hastalara 60.dakika ve 4.saatte standart yemek verildi.

İ.V demir infüzyonu öncesinde (0.dk), infüzyonun 15. ve 30.dakikalarında ve infüzyon sonrasında 60.dk-6.saatte 10ml periferik kan örnekleri alındı.

0.-15.-30.-60.dk ve 6.saatte, demir, total plazma demir bağlama kapasitesi (TDBK), Ferritin, yüksek duyarlı C-reaktif protein (hsCRP) ile eritrosit SOD, CAT, GSH-Px ve plazma MDA düzeyleri çalışıldı.



Hastaların kan üre azotu (BUN) ve kreatinin (Kr) değerleri rutin olarak yapılan ve dosyadan elde edilen değerlerdir.

ANALİZLER:

MDA Analizi:

Antikoagülanlı tüplere alınan kan örnekleri 1500g (4200 rpm)'de 10 dakika boyunca +4°C'de santrifüj edildikten sonra üstte kalan bölümleri plazma olarak ayrılarak analize kadar -80°C'de saklandı. Plazma MDA düzeyleri Stocks ve Domandy yöntemi ile çalışıldı (68). MDA ölçümlerinin değerlendirilmesi için plazmada TBARS ile reaksiyona giren maddeler ölçüldü.

Katalaz Analizi:

EDTA'lı tüplere alınan kan örnekleri 1500g (4200 rpm)'de 10 dakika boyunca +4°C'de santrifüj edildi ve plazma üstte kalan bölümleri ayrılarak dibe çöken eritrositler üç kez 3ml soğuk % 0.9'luk NaCl ile yıkanarak hazırlandı. Örnekler analize kadar -80°C'de saklandı.

Eritrosit CAT düzeyleri H₂O₂'nin H₂O ve O₂'ye dönüşümü reaksiyonu kullanılarak ölçüldü.

SOD analizi:

EDTA'lı tüplere alınan kan örnekleri 1500g (4200 rpm)'de 10 dakika boyunca +4°C'de santrifüj edildi ve plazma üstte kalan bölümleri ayrılarak dibe çöken eritrositler üç kez 3ml soğuk % 0.9'luk NaCl ile yıkanarak hazırlandı. Örnekler analize kadar -80°C'de saklandı. Eritrosit SOD aktivitesi, Sun ve arkadaşlarının yöntemi kullanılarak, nitroblue tetrazolium (NBT)'un indirgenme reaksiyonunun inhibisyonu ile ölçüldü (69).

GSH-Px analizi:

EDTA'lı tüplere alınan kan örnekleri 1500g (4200 rpm)'de 10 dakika boyunca +4°C'de santrifüj edildi ve plazma üstte kalan bölümleri ayrılarak dibe çöken eritrositler üç kez 3ml soğuk % 0.9'luk NaCl ile yıkanarak hazırlandı. Örnekler analize kadar -80°C'de saklandı.. Eritrosit GSH-Px düzeyleri, GSH-Px ve GSH-redüktazın katalizlediği reaksiyonlar sırasında oluşan NADPH'ın NADP'ye oksidasyon hızı ölçülerek hesaplandı.

Plazma demir:

Antikoagülanlı tüplere alınan kan örnekleri 1500g (4200 rpm)'de 10 dakika boyunca +4°C'de santrifüj edildikten sonra üstte kalan bölümleri plazma olarak ayrılarak analize kadar -80°C'de saklandı. Ferene metodu ile Randox (serum iron) kiti kullanılarak BTS-370 Clinical Chemistry Analyzer cihazında spektrofotometrik olarak çalışılmıştır.

Demir bağlama kapasitesi analizi:

Ayrılan plazmada basic magnesium carbonate ile çöktürülerek kolorimetrik metod ile Randox (Total-Iron Binding Capacity) kiti kullanılarak BTS-370 Clinical Chemistry Analyzer cihazında spektrofotometrik olarak çalışılmıştır.

Plazma Ferritin analizi:

Plazmada MEIA (Microparticle Enzyme Immuno Assay) metodu ile Abbot Axsym cihazında çalışılmıştır.

Transferin satürasyonu:

Plazma demiri (Fe)/Total plazma demir bağlama kapasitesi (x100) olarak hesaplanmıştır.

Plazma yüksek sensitif CRP analizi:

Turbidimetrik metod ile BioSystems (CRP-hs) kiti kullanılarak BTS-370 Clinical Chemistry Analyzer cihazında turbidimetrik olarak çalışılmıştır.



İSTATİSTİKSEL ANALİZ:

İstatistiksel analizde veriler SPSS 10.00 (Statistical Package for Social Scences) programında değerlendirildi. İstatistiksel analiz için hasta sayısı 30'un altında olduğu için parametrik olmayan testler kullanıldı.

Her bir parametre için; demir infüzyonu öncesinde, infüzyon sırasında (15., 30. dakika) ve infüzyon sonrasında 60.dakika ve 6.saatte bulunan değerleri bir arada Friedman Varyans analizi ile değerlendirilerek, değerler arasındaki farkın istatistiksel olarak anlamlılığına bakıldı. Gruplar arasındaki farkın anlamlı çıkması durumunda Wilcoxon testi Bonferonni düzeltmesi uygulanarak farkın hangi ölçümden kaynaklandığı belirlendi.

Araştırma grubu belli bir parametre değerine göre sınıflandırılarak oluşturulan iki grupta değerler arasındaki farkın anlamlılığına bakmak için Mann-Whitney U testi kullanıldı.

$p < 0.05$ değeri istatistiksel anlamlılık sınırı olarak kabul edilmiştir.

İstatistiksel analiz, çalışma grubundaki hekimlerden bağımsız olarak Halk Sağlığı Anabilim Dalı'ndan uzmanlar tarafından yapılmıştır.

4) SONUÇLAR:

Hastaların Başlangıç Özellikleri:

Çalışmaya 42 SAPD hastasından kriterlere uygun olan 12 tanesi alınmıştır.

12 hastanın 6'sı erkek, 6'sı kadın idi (E/K:1). Ortalama yaş 52.5 (maksimum 78, minimum 42), olup ortalama periton diyaliz süresi 46.7 ay (maksimum 123, minimum 21 ay) idi.

Hastalar böbrek yetmezliği nedenleri açısından değerlendirildiğinde, 4 hastada hipertansiyon, 2 hastada Tip II Diabetes Mellitus, 1 hastada Tip I Diabetes Mellitus, 2 hastada kronik glomerülonefrit, 1 hastada kronik piyelonefrit, 1 hastada erişkin polikistik böbrek hastalığı saptanırken 1 hastada ise böbrek yetmezliğinin nedeni belirlenememiştir.

Hastaların cinsiyet, yaş, periton diyaliz süreleri, böbrek yetmezliği nedeni, ayrıca çalışma öncesi Hb, ferritin, transferin saturasyonu (TS) ve CRP'lerini yansıtan hasta özelliklerinin dağılımı Tablo 11'de verilmiştir.

Eritrosit ve plazma analiz sonuçları toplu halde Tablo 12 ve Tablo 13'de verilmiştir.

TABLO 11: Çalışmaya Alınan Hastaların Özellikleri

Sıra	Yaş	Cinsiyet	KBY nedeni	PD Süresi (ay)	Çalışma öncesi Hb (gr/dl)	Çalışma öncesi Ferritin (ng/ml)	Çalışma öncesi TS(%)	Çalışma öncesi CRP (mg/L)
1.	56	Kadın	Hipertansif nefroskleroz	72	12.0	420	30	8.75
2.	42	Kadın	Belirlenemeyen	31	11.4	119	38	0.75
3.	43	Erkek	Kronik glomerülonefrit	60	10.0	527	44	1.7
4.	52	Erkek	Tip II Diabetes Mellitus	61	10.0	800	33	4.0
5.	44	Erkek	Hipertansif nefroskleroz	50	10.0	396	35	14
6.	43	Erkek	Tip I Diabetes Mellitus	40	10.8	322	36	2.2
7.	58	Kadın	Hipertansif nefroskleroz	24	12.0	326	39	1.9
8.	56	Erkek	Hipertansif nefroskleroz	23	10.6	451	41	17.5
9.	47	Erkek	Tip II Diabetes Mellitus	123	12.0	166	24	3.4
10.	69	Kadın	Kronik piyelonefrit	25	11.0	744	30	21.2
11.	42	Kadın	Kronik glomerülonefrit	21	10.4	254	29	1.8
12.	78	Kadın	Erişkin polikistik böbrek hastalığı	24	10.1	272	25	0.05

TABLO 12: Plazma demir, TSAT, ferritin düzeyleri

	Çalışma öncesi	15.dk	30.dk	60.dk	6.saat
Plazma demir (µg/dl)	69.4± 10.7	861.7± 311.6*	1097.5± 99.1*	865.2±116.5*	273.3±65.0*
TSAT (%)	33.6±6.2	256.6±121.2*	314.6±104.2*	326.4±99.1*	127.7±31.6*
Plazma ferritin (ng/ml)	399.33±208.95	406.42±239.53	392.92±220.29	374.42±198.70	406.08±232.22

Veriler ortalama ± SD olarak sunulmuştur.

* Çalışma öncesi değere göre istatistiksel fark (p=0.02).

TABLO 13: Plazma MDA, Eritrosit SOD, GSH-Px, CAT Aktiviteleri

Çalışma öncesi	15.dk	30.dk	60.dk	6.saat	
MDA ($\mu\text{mol/L}$)	5.57 \pm 1.18	6.08 \pm 2.17	5.70 \pm 2.43	5.65 \pm 3.17	5.58 \pm 2.30
SOD (Ü/mgHb)	7.36 \pm 1.43	7.15 \pm 2.89	7.31 \pm 1.4	7.46 \pm 1.59	7.69 \pm 1.56
GSHPx (mÜ/ml)	153.69 \pm 66.69	138.40 \pm 32.09	123.68 \pm 25.50	159.05 \pm 57.06	157.62 \pm 62.20
CAT (Ü/mgHb)	104.33 \pm 44.33	107.00 \pm 46.86	126.58 \pm 36.75	123.97 \pm 54.65	112.64 \pm 60.52

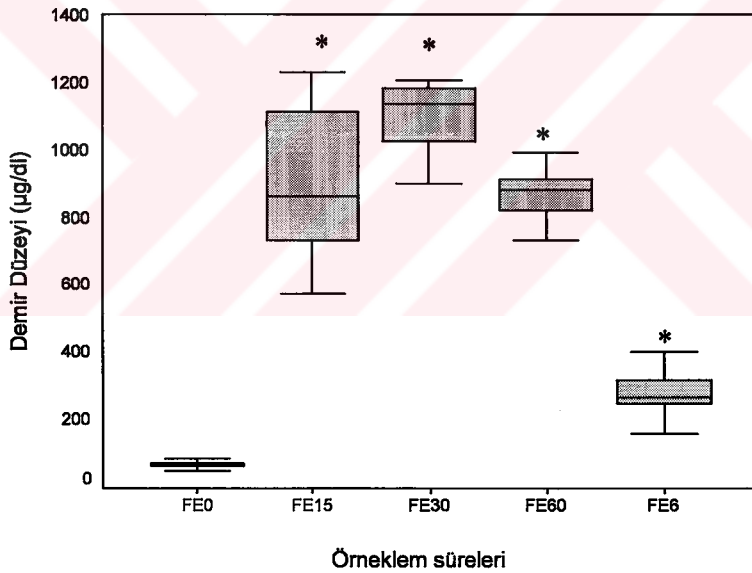
Veriler ortalam \pm SD olarak sunulmuştur.
Friedman analizi kullanıldı.

Eritrosit ve Plazma'nın Analiz Sonuçları:

Plazma Demir Düzeyi Değişiklikleri:

Demir infüzyonu öncesi ve sonrasındaki plazma demir düzeylerine bakıldığında, İV demir infüzyonu ile özellikle 0.dakika başlangıç değerleri ile karşılaştırıldığında plazma demir düzeyinde istatistiksel olarak anlamlı bir artış saptanmıştır ($p<0.05$). Yalnızca 15.dakika ile 30.dakika ve 15.dakika ile 60.dakika arasındaki fark anlamlı saptanmamıştır (Şekil 2).

Şekil 2: Plazma Demir Düzeyleri

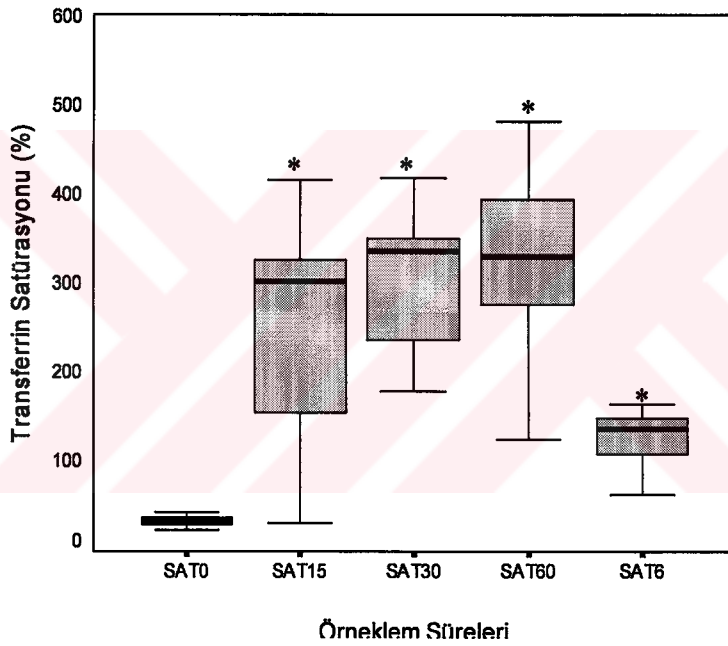


*: $p<0.05$ (0.dakika başlangıç ile karşılaştırıldığında)

Plazma Transferin Satürasyonu (TSAT) Değişiklikleri:

Plazma TSAT, 0.dakika başlangıç değeri ile karşılaştırıldığında demir infüzyonu ile anlamlı olarak artmıştır ($p<0.05$). Ancak 15. ile 30. dakika, 15. ile 60.dakika, 15.dakika ile 6.saat ve 30.dakika ile 6.saat arasındaki artış istatistiksel olarak anlamlı bulunmamıştır. Şekil 3'te plazma TSAT değerleri gösterilmiştir.

Şekil 3: Plazma TSAT (%) Değişiklikleri

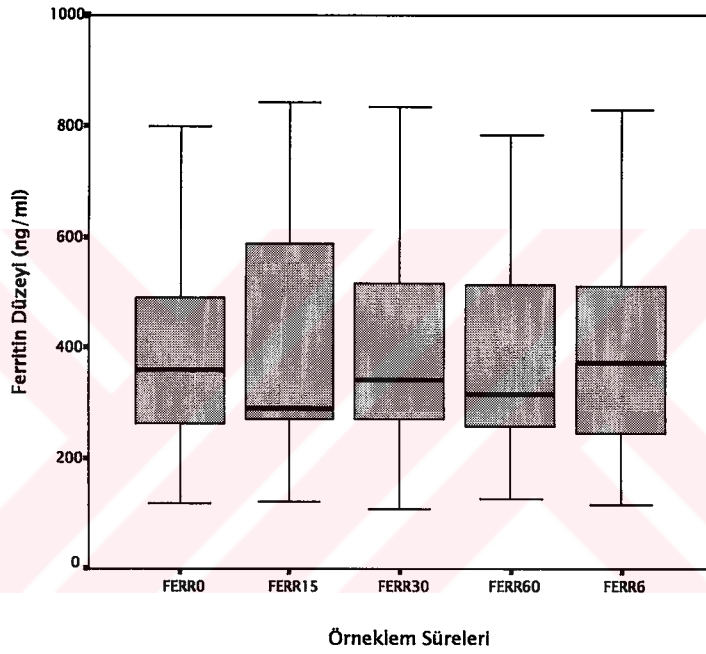


*: $p<0.05$ (0.dakika başlangıç ile karşılaştırıldığında)

Plazma Ferritin Düzeyi Değişiklikleri:

Plazma ferritin düzeyi, demir infüzyonu sırasında istatistiksel olarak anlamlı bir değişiklik göstermemiştir ($p=0.73$). Şekil 4'te plazma ferritin düzeyleri verilmiştir.

Şekil 4: Plazma Ferritin Düzeyi Değişiklikleri

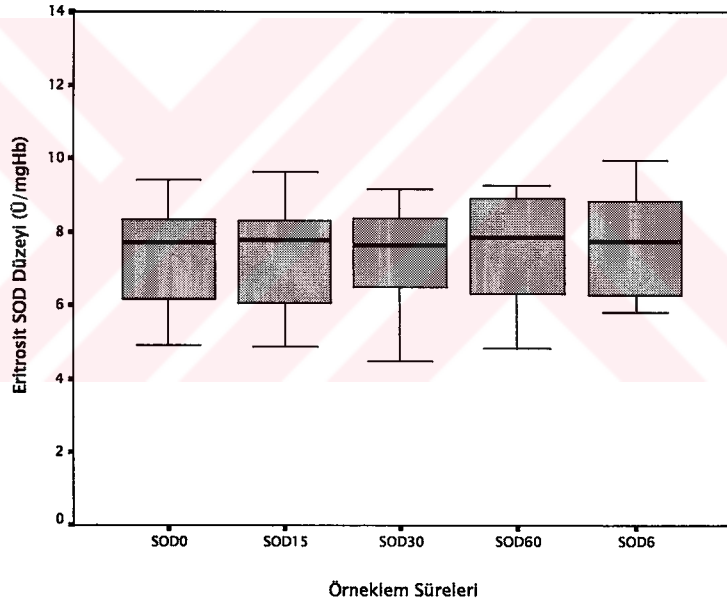


$p > 0.05$

Eritrosit Süperoksit Dismutaz Aktivitesi Değişiklikleri :

Demir infüzyonu ile eritrosit SOD aktivitesinde anlamlı bir değişim gözlenmemiştir ($p=0.64$). Şekil 5'te eritrosit SOD düzeyleri gösterilmiştir.

Şekil 5: Eritrosit SOD Aktivitesi Değişiklikleri

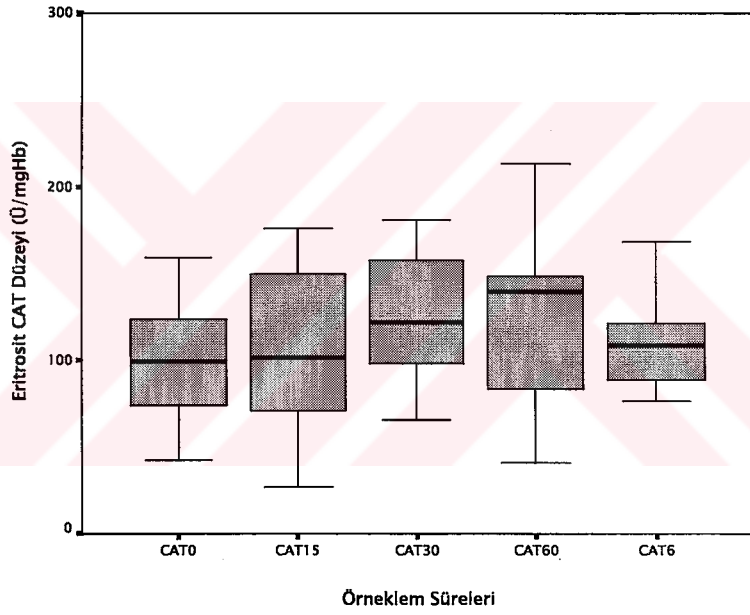


$p > 0.05$

Eritrosit Katalaz Aktivitesi Değişiklikleri:

Demir infüzyonu ile eritrosit CAT aktivitesinde anlamlı bir değişim gözlenmemiştir ($p=0.71$). Şekil 6'da eritrosit CAT aktivitesi değişiklikleri gösterilmiştir.

Şekil 6: Eritrosit CAT Aktivitesi Değişiklikleri

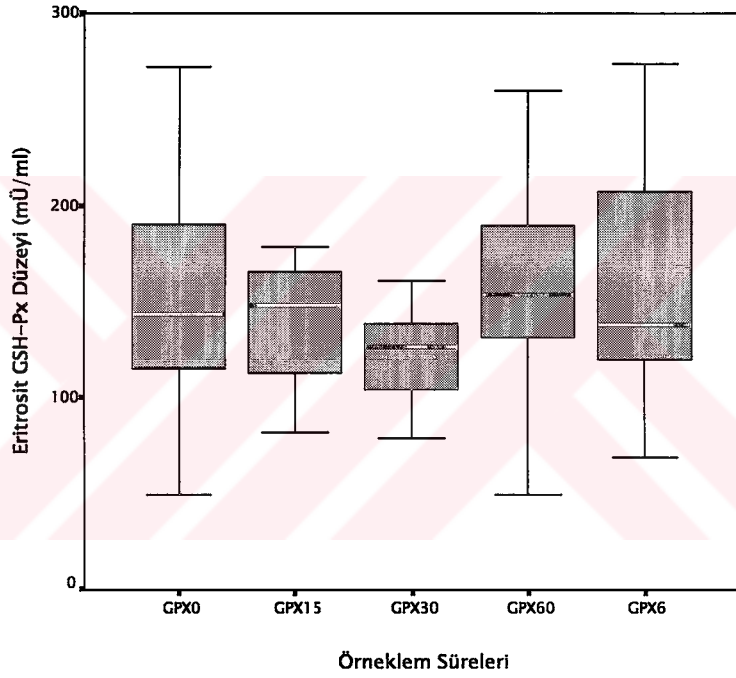


$p > 0.05$

Eritrosit Glutasyon Peroksidaz Aktivitesi Değişiklikleri

Demir infüzyonu ile eritrosit GSH-Px aktivitesinde anlamlı bir değişim gözlenmemiştir ($p=0.24$). Şekil 7’de eritrosit GSH-Px düzeyleri gösterilmiştir.

Şekil 7: Eritrosit GSH-Px Düzeyi Değişiklikleri

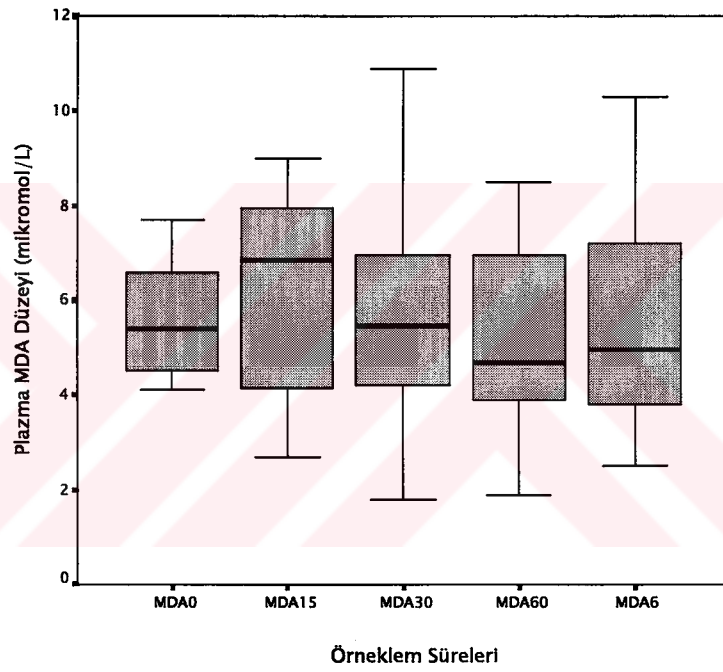


$p>0.05$

Plazma MDA Düzeyi Değişiklikleri:

Demir infüzyonu ile plazma MDA aktivitesinde anlamlı bir değişim gözlenmemiştir (p=0.55). Şekil 8’de plazma MDA düzeyleri gösterilmiştir.

Şekil 8: Plazma MDA Düzeyi Değişiklikleri



p>0.05

Bazal hsCRP Düzeyleri Ve Bazal hsCRP Düzeylerine Göre Oksidan Molekül ve Antioksidan Enzim Değişiklikleri :

Hastaların bazal hsCRP düzeyleri Tablo 14’da verilmiştir. Ortalama hsCRP düzeyi 6.4mg/dl olup, normal değeri yaş gruplarına göre değişmekle birlikte ortalama <7mg/dl.dir.

**TABLO 14: Çalışma Öncesi Plazma
hsCRP (mg/dl) Düzeyleri**

	hsCRP
Mean(Ortalama)	6.4
Maksimum	21.8
Minimum	0.05

Hastaları çalışma öncesi plazma hsCRP düzeylerinin ortalama değerine (6.4 mg/dl) göre iki gruba ayırdığımızda yaptığımız istatistiksel analizde eritrosit SOD, CAT ve GSH-Px ve plazma MDA değerlerinde anlamlı bir fark saptamadık ($p=0.50$).

Çalışma Öncesi Plazma Demir ve TSAT Düzeylerine Göre Oksidan Molekül ve Antioksidan Enzim Değişiklikleri :

Hastaları çalışma öncesi plazma demir değerlerinin ortalamasına (70 μ gr/dl) göre iki gruba ayırdığımızda; plazma MDA ve eritrosit SOD, CAT ve GSH-Px değerlerinde anlamlı bir fark belirlemedik ($p>0.05$).

Hastaları çalışma öncesi plazma TSAT değerlerinin ortalamasına (%35) göre iki gruba ayırdığımızda; plazma MDA ve eritrosit SOD, CAT ve GSH-Px’de anlamlı bir fark saptamadık ($p>0.05$).

Çalışma Öncesi Plazma Ferritin Düzeylerine Göre Oksidan Molekül ve Antioksidan Enzim Değişiklikleri :

Hastalar çalışma öncesi plazma ferritin değerlerine göre (<400ng/ml, ≥400ng/ml) iki gruba ayrıldığında; ferritini yüksek ikinci grupta 60.dakika plazma MDA seviyelerinde anlamlı bir artış tesbit edildi (p=0.034). Ancak bu artış çalışma öncesi MDA'ya göre anlamlı saptanmamıştır. Tablo 15'te bu ilişki gösterilmiştir.

TABLO 15: Ferritin Değerlerine Göre 60.Dakika MDA Ölçümleri

	MDA 0.dk	MDA 60.dk
Ferritin <400ng/ml (Birinci Grup)	6.21	4.64
Ferritin ≥400ng/ml (İkinci Grup)	6.90	9.10 †

†: İkinci gruptaki 60.dakika MDA, birinci gruptaki 60.dakika MDA'ya göre istatistiksel olarak anlamlı yüksektir. (p=0.034)

5) TARTIŞMA:

Daha önce yapılmış çalışmalarda üremik hastaların sağlıklı bireylere oranla daha yüksek ROT düzeylerine maruz kaldığı gösterilmiştir (19,20,25). Üremik hastaların plazma ve eritrositlerinde gösterilen değişen oranlarda lipid peroksidasyonu artışı ROT düzeyinin artışına bağlanmıştır (23,25,46,48,66). ROT üretimi ve uzaklaştırılması arasındaki dengenin bozulması, üremi ve diyaliz ilişkili komplikasyonları hızlandıran bir unsur olarak değerlendirilmelidir (25).

Üremik toksik metabolitler kendileri doğrudan oksidan stres yaratmakta iken antioksidan enzim işlevlerinde bozulmaya yol açarak dolaylı olarak da etki gösterirler. Beslenme bozukluğuna ikincil antioksidan etkili vitaminler ve iz elementlerin ağızdan alımında azalma, hipoalbuminemi gibi faktörler de oksidan stres yaratmaktadır (20,21,23,24).

KBY'de anemi tedavisi için uygulanan demirin kendisi de oksidan bir elementtir ve organizmada katalizlediği reaksiyonlar (Fenton ve Haberman-Weiss tepkimesi) esnasında ROT'ların oluşumuna neden olmaktadır (60,61).

Demir tedavisi ile aneminin düzelmesi nedeniyle oksidan streste bir azalma beklenirken, demirin de oksidan bir element olması nedeniyle oksidan stresin bir yandan da artması sözkonusudur (55,63).

Agarwal ve arkadaşları 20 KBY hastasının yarısına tek doz 100 mg İV demir sükroz tedavisi verirken diğer yarısına 7 gün öncesinden 1200 mg/gün NAC tedavisi vermişler ve tek başına demir sükroz alan grupta plazma ve idrar MDA'sında anlamlı bir artış; NAC tedavisi alan grupta ise plazma ve idrar MDA'sında anlamlı bir azalma saptamışlardır. Bu çalışma üremik hastalarda tek doz 100 mg İV demir sükroz tedavisinin oksidan molekül artışına neden olduğunu ve NAC'ın bu artışı engelleyebileceğini göstermektedir (67).

HD hastalarında İV demir tedavisinin oksidan stres üzerine olan etkilerini araştıran dört önemli klinik çalışma vardır:

Çavdar ve arkadaşları 13 HD hastasında 20 ve 100 mg İV tek doz demir sükroz infüzyonu tedavisinin oksidan denge üzerine olan etkisine bakmışlardır. İV demir infüzyonu ile erken dönemde oksidan stres üzerine herhangi bir olumsuz etki saptamamışlardır (65).

Ancak başka bir çalışmada Roob ve arkadaşları 22 HD hastasını iki gruba bölerek bir gruba tek doz 100 mg İV demir sükroz infüzyonundan 6 saat önce 1200 İÜ E vitamini

verip, diğ er gruba tek başına 100 mg İV demir sü kroz infü zyonu uygulamışlardır. Tek başına demir sü kroz alan grupta anlamlı MDA artışı gözlenirken E vitamini alan grupta anlamlı bir azalma gözlenmiştir. Tek doz 100 mg İV demir sü kroz oksidan molekül artışına neden olmuştur ve E vitamini bu artışa engel olmuştur. Bu çalışma tek doz demir ile yaratılan oksidan molekül artışının, uzun dönemde oksidan stres ilişkili dejeneratif hastalıkların tetiklenmesinde rolü olabileceğini düşündürmesi açısından önemli olmuştur (64).

Organizmadaki demir yükünün serbest demir artışına neden olarak oksidan stres yarattığı bilinmektedir ve tedavi nedeniyle demir yükü fazla olan hastalarda (talasemi, hemokromatoz v.b) demir tedavisinin oksidan strese yol açtığı gösterilmiştir. Bu nedenle HD hastalarındaki demir yükünü de göz önüne alarak Reddi ve arkadaşları 27 HD hastasını bazal ferritin düzeylerine göre (<325 ng/ml, >325 ng/ml) iki gruba ayırıp 100 mg İV demir dekstran tedavisinin oksidan denge üzerine olan etkisine bakmışlardır. 100 mg İV demir dekstranı 10-14 seansta verdikten sonra plazma ve eritrosit antioksidan enzimleri (SOD, CAT, GSH-Px) ile plazma ve eritrosit MDA'sını ölçmüşler ve her iki grupta da fark bulamamışlardır (66).

Paik-Seong Lim ve arkadaşları ise 50 HD hastasını bazal ferritin düzeyine göre üç gruba bölerek (100-300 ng/ml, 301-600 ng/ml, >600 ng/ml), tek doz 100 mg İV demir sü kroz infü zyonu tedavisinin oksidan stres üzerine olan etkisine sağlıklı kontrol grubu ile karşılaştırarak bakmışlardır (63). Bazal ferritin düzeyi en yüksek olan üçüncü grupta İV demir infü zyonu sonrası plazma SOD aktivitesinde anlamlı bir düşüş saptamışlardır. Birinci ve ikinci grupta bu düşüş istatistiksel anlamlılığa ulaşmamıştır. Eritrosit SOD aktivitesinde ise her üç grupta da anlamlı bir fark saptamamışlardır. İV demir infü zyonu ile plazma ve eritrosit GSH-Px aktivitesinde anlamlı bir farklılık saptamamışlardır. Plazma MDA seviyesinde ise her üç grupta da çalışma öncesi değere göre anlamlı bir artış saptamışlar, üçüncü yani ferritin değeri en yüksek olan grupta bu artış diğ er iki gruptan daha fazla olmuştur. Bu çalışma tek doz 100 mg İV demir sü krozun plazma ferritin düzeyi yüksek olan HD hastalarında antioksidan enzim düzeyinde daha fazla bir düşüşe neden olabileceğini, ayrıca HD hastalarında daha fazla oksidan molekül artışına yol açabileceğini göstermesi açısından önemlidir. Bizim çalışmamızda da bu çalışmayla benzer olarak ferritin düzeyi 400 ng/ml'den yüksek olan SAPD hastalarında 60.dakika plazma MDA seviyesinde ferritin düzeyi düşük olan hasta grubuna göre anlamlı bir artış saptadık. Fakat çalışma öncesi değerlere göre anlamlı bir fark yoktu. Hastalarımızın demir depoları açısından optimal düzeyde olması bu sonuca neden olmuş olabilir. Çalışmamıza ferritin

düzeyi 800 ng/ml ve TSAT %50'nin üzerinde olan SAPD hastaları da dahil edilmiş olsa bu hasta grubunda İV demir sükroza bağlı oksidan stresin artabileceğini söylemek hatalı olmayacaktır.

HD hastalarında yapılan sınırlı sayıdaki bu çalışmalarda farklı sonuçlar elde edilmiştir. Bu sonucun seçilen hasta gruplarının iyi homojenize edilmemesi, çalışma öncesi oksidan-antioksidan sistem dengelerinin ve kullanılan demir preparatlarının (demir sükroz ve demir dekstran) farklı olması nedeniyle olabileceğini düşünerek, çalışmamıza alınan hasta grubu benzer özelliklere sahip, idame demir ve r-HuEPO tedavisi alan, enfeksiyon ve enflamasyon gibi oksidan stresi tetikleyici unsurların dışlandığı bireylerden oluşturulmuştur.

Periton diyalizi hastalarında İV demir tedavisinin oksidan denge üzerine etkisini araştıran bir çalışmaya literatürde rastlanmamıştır. Çalışmamız bu amaçla yapılmış ilk çalışma olma özelliğini taşımaktadır.

100 mg demir sükroz infüzyonu bitiminde plazma demiri bazal değerine göre onbeş kat fazla saptanmıştır. Plazma demir değerleri 60.dakika ile 6.saat arasında düşmüştür. Demirin pik değerinin 15.dakikada gözlenip yarılanma ömrünün 5-6 saat olduğu göz önüne alınırsa, sonuçlarımız İV demir kinetiği ile uyumlu saptanmıştır (52).

Demir infüzyonu bitiminden 30 dakika sonra ortalama TSAT % 326 olup, 6.saatte % 127 saptanmıştır. TSAT klinik uygulamada sıkça kullanılan bir indeks olup, yüksek TSAT seviyeleri transferrinin demiri bağlama kapasitesini aşan demir fazlalığını yansıtmaktadır (63). Çalışmamızda saptadığımız yüksek TSAT düzeyleri, transferrinin demiri bağlama ve taşıma kapasitesinin aşıldığını göstermektedir. Dolayısı ile artmış demir yükünü yansıtmaktadır.

Hastaların çalışma öncesi enflamatuvar durumlarını belirlemek ve sonuçlarımızı bununla korele etmek amacıyla çalışma öncesi hsCRP düzeyleri ölçülmüştür. hsCRP, doku yıkımı, nekroz ve enflamasyonu gösteren duyarlı bir biyokimyasal belirteçdir. Organizmada esansiyel bir akut faz reaktanı olan CRP, karaciğerde sistemik uyarıya cevap olarak sentez edilmektedir (70). Özellikle kronik enflamatuvar hastalıkların izleminde kullanılan hsCRP ölçümü, enflamasyon ve aterosklerozun prognoz tayininde önem kazanmıştır. Çalışmamızda 100 mg İV demir sükroz infüzyonu öncesi ve sonrası antioksidan enzim ve oksidan molekül düzeylerini hastaların çalışma öncesi hsCRP seviyeleri ile korele ettiğimizde anlamlı bir fark saptamadık.

Daha önce Roob ve Lim'in yaptığı çalışmalarda HD tedavisi gören üremik hastalarda İV demir tedavisi ile lipid peroksidasyonu göstergesi olan plazma MDA'sında artış

gösterilmiştir⁴ (63,64). Bizim çalışmamızda da plazma MDA'sı 15.dakikada bir artış gösterse de istatistiksel anlamlılığa ulaşmamıştır. Ancak çalışma öncesi ferritin seviyelerine göre yaptığımız analizde ferritini yüksek olan grupta (≥ 400 ng/ml) ferritini düşük olan gruba göre (< 400 ng/ml) 60.dakika MDA'da anlamlı bir artış saptadık. Fakat bu artış 0.dakika çalışma öncesi MDA düzeyi ile kıyaslandığında anlamlı değildir.

Çalışmamızda 100 mg İV demir sükröz ile eritrosit SOD, GSH-Px, ve CAT aktivitelerinde istatistiksel olarak anlamlı bir azalma saptanmamıştır.

Burada kullanılan demir dozu ve infüzyon hızı ile transferrin saturasyonunun çoğu hastada %100'ün üzerinde olduğu görülmüştür. Demir infüzyonu ile HD hastalarında gösterilen oksidan stres artışı bizim çalışmamızda SAPD hastalarında saptanmamıştır (63,65). Bunun nedeni çalışmaya aldığımız hastaların demir depolarının optimal düzeyde olması ve enflamasyon, enfeksiyon gibi oksidan stres yaratacak unsurların dışlanmış olması olabilir.

Sonuç olarak bu çalışmada 100 mg demir sükröz infüzyonunun periton diyaliz hastalarında oksidan denge üzerine kısa dönemde olumsuz bir etkisinin olmadığı saptanmıştır. Dolayısıyla aktif enflamasyon ve enfeksiyonu olmayan, demir depoları kabul edilebilir sınırdaki hastalarda 100 mg demir sükröz idame tedavide kullanılacak bir dozdur. Ancak bu çalışma tek doz demir tedavisinin etkisini araştıran bir çalışma niteliğinde olup, SAPD hastalarında uzun süreli ile farklı demir preparatları ile tedavinin oksidan stres üzerine olan etkileri daha sonraki çalışmalarla araştırılmalıdır.

6) ÖZET:

Kronik böbrek yetmezliğinde oksidan stresin arttığı bilinmektedir. Üremiye bağlı toksik metabolitlerin antioksidan enzim sistemini inhibisyona uğratması, hastalarda malnutrisyon nedeniyle oksidan savunmada rol alan iz element ve vitaminlerin alım eksikliği ile hipoalbuminemi antioksidan savunmada azalmaya neden olmaktadır.

KBY'deki anemi tedavisinin en önemli unsuru rekombinant teknoloji ile üretilen insan eritropoietini (r-HuEPO) iken, demir tedavisi de demir kaybı ve yetersiz demir depoları nedeniyle oldukça önemlidir. Ancak oksidan bir molekül olan demirin hidroksil radikali oluşumu aracılığı ile üremik hastalarda zaten var olan oksidan stresi arttırdığına ilişkin bilgiler vardır Renal replasman tedavisi almayan KBY ve hemodiyaliz hastalarında intravenöz (İV) uygulanan demir tedavisinin oksidan stresi arttırdığına ilişkin bilgiler de vardır. Ancak sürekli ayaktan periton diyalizi (SAPD) hastalarında İV demir tedavisinin bu sistem üzerine etkisini araştıran bir çalışma yapılmamıştır.

Çalışmamızda SAPD hastalarında İV uygulanan tek doz 100 mg demir sükröz tedavisinin oksidan denge üzerine olan etkilerini araştırmayı hedefledik.

Çalışmaya en az bir yıldır düzenli SAPD uygulayan, en az altı aydır idame demir ve r-HuEPO tedavisi alan, çalışma öncesi demir depoları optimal düzeyde olan, son altı ay içerisinde oksidan stresi arttıracak enflamasyon yaratan (enfeksiyon, akut koroner sendrom, SVO v.b) olayların dışlandığı, sigara içmeyen 12 (6 erkek, 6 kadın) SAPD hastası alındı. İdame demir tedavisi National Kidney Foundation/Kidney Disease Outcome Quality Initiative (NKF-K/DOQI) rehberine göre yapıldı.

Hastalara 30 dakika boyunca uygulanan 100 mg İV demir sükröz infüzyonunun 0., 15., 30., 60.dakika ve 6.saatlerinde kan örnekleme yapıldı ve plazma oksidan molekül malondialdehid (MDA) ile eritrosit antioksidan enzimleri süperoksit dismutaz (SOD), katalaz (CAT), glutatyon peroksidaz (GSH-Px) ölçümleri yapıldı.

İstatistiksel analiz için parametrik olmayan testler (Friedman Varyans Analizi, Mann-Whitney-U, Wilcoxon-Benferroni düzeltmesi ile) kullanıldı. $p < 0.05$ istatistiksel anlamlılık sınırı olarak kabul edildi.

Sonuçta 100 mg tek doz İV demir sükröz tedavisi ile serum transferrin saturasyonu %100'ün üzerine çıkmasına rağmen antioksidan enzim ve oksidan molekül düzeylerinde anlamlı bir fark saptamadık. Ancak hastaları çalışma öncesi demir depolarına göre iki grupta incelediğimizde ferritini yüksek olan (ferritin ≥ 400 ng/ml) gruptaki 60.dakika MDA

düzeyinde ferritini düşük olan gruba (ferritin<400 ng/ml) göre anlamlı bir artış saptadık (p=0.034). Fakat bu artış 0.dakika MDA düzeyi ile karşılaştırıldığında anlamlı olmamıştır.

	Çalışma öncesi 0 dk.	15 dk.	30 dk.	60 dk.	6 saat
Plazma demir (µg/dl)	69.4	861.7†	1097.5†	865.25†	273.3†
Transferrin satürasyonu (%)	33.6	256.6†	314.6†	326.4†	127.7†
SOD (U/mgHb)	7.36	7.15	7.31	7.46	7.69
CAT (U/mgHb)	104.3	107	126.5	123.9	112.6
GSH-Px (mU/ml)	153.6	138.4	123.6	159	157.6
MDA (µmol/L)	5.57	6.08	5.7	5.6	5.5

†: p<0.05 (0.dakika ile karşılaştırma yapıldığında)

Çalışmamız sonucunda 100 mg demir sükröz infüzyonunun periton diyaliz hastalarında kısa dönemde oksidan denge üzerine olumsuz bir etkisinin olmadığı saptanmıştır. Aktif enflamasyon ve enfeksiyonu olmayıp optimal demir depoları bulunan hastalarda 100 mg demir sükröz idame tedavide güvenilir bir doz olarak kabul edilebilir. Ancak uzun süreli demir tedavisinin oksidan denge üzerine olan etkileri daha sonraki çalışmalarla araştırılmalıdır.

Anahtar Kelimeler: Oksidan stres, periton diyalizi, İV demir sükröz

SUMMARY:

Oxidative stress, which occurs when there is excessive free radical production or low antioxidant levels, has been reported in patients with chronic renal failure (CRF) either on hemodialysis (HD) or on continuous ambulatory peritoneal dialysis (CAPD). There is a tendency to pronounce that there is a higher oxidative stress in HD than CAPD but it remains still a debate.

Intravenous (IV) iron therapy has become an accepted mode of treatment for iron deficiency in HD and CAPD patients. But it is known that free iron is prooxidant and causes oxidative stress by generation of hydroxyl radicals through the Fenton reaction. There are studies demonstrating enhanced oxidative stress in HD patients receiving I.V iron therapy. But to our knowledge there is no published investigation of whether IV iron causes oxidative stress in CAPD patients or not.

The aim of this study was to investigate the effect of a single dose of IV 100 mg iron-sucrose on the oxidative status of the patients on CAPD receiving maintenance iron therapy .

Twelve patients (six male and six female) on regular CAPD for more than 1 year and receiving maintenance IV iron therapy for at least 6 months were recruited in this study. Maintenance iron therapy were defined using National Kidney Foundation/Kidney Disease Outcome Quality Initiative (NKF-K/DOQI) guidelines as having serum ferritin concentration of 100-800 ng/ml and transferrin saturation of 20-50%. Hemoglobin levels were between 10-12 g/dl. All subjects were treated by recombinant human erythropoietin (r-HuEpo) and they were excluded if they were smokers or demonstrated the presence of active infection, acute coronary syndrome, cerebrovascular event prior six months of study. They were also excluded if they were anemic (hemoglobin<10 g/dL) or demonstrated iron overload (serum ferritin>800 ng/ml or transferrin saturation>50%).

After a 12-h fast, venous blood samples were taken for the analysis of haematological parameters (hemoglobin, plasma ferritin, plasma iron, plasma total iron binding capacity), plasma high sensitive CRP, baseline activities of erythrocyte antioxidant enzymes; superoxide dismutase (SOD), catalase (CAT), glutathione peroxidase (GSH-Px) and plasma oxidant molecule malondialdehyde (MDA). A single dose of 100 mg iron-sucrose was infused in 30 minutes. Blood samples during (15th minute) and after the infusion (30th,

60th minute and 6th hour) was taken from the other antecubital vein. The plasma and erythrocyte samples were stored at -80°C for assays.

The non-parametric tests Friedman Variance Analysis and Wilcoxon rank test (for paired datas) were applied and p<0.05 was considered as significance level. Mann-Whitney U test was also performed for coupled groups.

We found that the plasma iron and transferrin saturation elevated during the iron infusion. But even the oversaturation of transferrin there was no significant change in SOD, CAT and GSH-Px activities in erythrocyte by IV iron infusion. Similarly the plasma MDA levels did not differ. On the other hand when we divided the subjects due to the baseline ferritin levels as ferritin levels between 100-400 ng/ml and 400-800 ng/ml, we demonstrated that the 60th minute MDA levels were significantly higher in the group having higher ferritin levels (400-800 ng/ml). But it was not significantly higher than the baseline levels.

	Baseline 0 th min.	15 th min.	30 th min.	60 th min.	6 th hour
Plasma iron (µg/dl)	69.4	861.7†	1097.5†	865.25†	273.3†
Transferrin saturation (%)	33.6	256.6†	314.6†	326.4†	127.7†
SOD (U/mgHb)	7.36	7.15	7.31	7.46	7.69
CAT (U/mgHb)	104.3	107	126.5	123.9	112.6
GSH-Px (mU/ml)	153.6	138.4	123.6	159	157.6
MDA (µmol/L)	5.57	6.08	5.7	5.6	5.5

†: p<0.05: Significant change according to the baseline levels.

We demonstrated that oxidative stress in the blood circulation of the uraemic patients on CAPD is not exacerbated by a single dose of 100 mg IV iron-sucrose treatment which

can mean that this dose may be safe. But there is still need for more studies investigating the effect of chronic iron treatment.

Key Words: Oxidant stress, peritoneal dialysis, IV iron sucrose.

Acknowledgments: We gratefully acknowledge the support of the Turkish Society of Nephrology, Division of İzmir and Abdi İbrahim Medical Industry.



7) KAYNAKLAR:

1. Byung Pal Yu. Cellular defense against damage from reactive oxygen species. *Am Physiol Soc* 1994; 74(1): 139-162.
2. Barry Halliwell. The role of oxygen radicals in human disease, with particular reference to the vascular system. *Haemostasis* 1993; 23(1): 118-126.
3. John M.C. Gutteridge. Lipid peroxidation and antioxidants as biomarkers of tissue damage. *Clin Chem* 1995; 41(12): 1819-1828.
4. Winrow V, Winyard P, Morris C, Blake D. Free radicals in inflammation: second messengers and mediators of tissue destruction. *Brit Med Bulletin* 1993; 49(3): 506-522.
5. Davis Conference. Discussants: Halliwell B, Borish E, Pryor W, Ames B, Saul R, McCord J et.al. Oxygen Radicals and Human Disease. *Ann Int Med* 1987; 107: 526-545.
6. Bast A, Haenen G, Doelman C. Oxidants and Antioxidants: State of the Art. *Am J Med* 1991; 91(3C): 1S-13S.
7. Halliwell B, Gutteridge J. Oxygen free radicals and iron in relation to biology and medicine: some problems and concepts. *Arch Biochem Biophys* 1986;246(2): 501-514.
8. Hinder RJ, Stein HJ. Oxygen-derived free radicals. *Arch Surg* 1996; 126: 104-105.
9. Ertan T, Soran A, Kılıç M, Aşlar AK, Koç M, Cengiz Ö. Kan malondialdehid ve total antioksidan seviyenin önemi. *Cerrahi Tıp Bülteni* 2001; 2(4): 154-167.
10. Barry Halliwell. Reactive oxygen species in living systems: source, biochemistry, and role in human disease. *Am J Med* 1991; 91(3C): 14S-22S.
11. Miyata T, Izuhara Y, Sakai H, Kurokawa K. Carbonyl stres: increased carbonyl modification of tissue and cellular proteins in uremia. *Perit Dial Int* 1999; 19(2): S58-S61.
12. Witko-Sarsat, Friedlander M, Capeillere-Blandin C, Nguyen-Khoa T, Nguyen AT, Zingraff J et.al. Advanced oxidation protein products as a novel marker of oxidative stres in uremia. *Kidney Int* 1996; 49(5): 1304-1313.
13. Slater TF. Free radicals, mechanism in tissue injury. *Biochem J* 1984; 222: 1-15.

14. Cavdar C, Sifil A, Çamsarı T. Reaktif oksijen partikülleri ve antioksidan savunma. *Türk Nefroloji Diyaliz Transplantasyon Dergisi* 1997; 3(4): 92-95.
15. Frei B. Reactive oxygen species and antioxidant vitamins, mechanism of action. *Am J Med* 1994; 97: 119-125.
16. Locatelli F, Canaud B, Eckardt KU, Stenvinkel P, Wanner C, Zoccali C. Oxidative stres in end-stage renal disease: an emerging threat to patient outcome. *Nephrol Dial Transplant* 2003; 18: 1272-1280.
17. Cavdar C, Sifil A, Camsarı T. Hastalıkların patogenezi ve tedavisinde reaktif oksijen partikülleri ve antioksidanlar. *Türk Nefroloji Diyaliz Transplantasyon Dergisi* 1997; 3/4: 96-101.
18. Southorn P. Free radicals in medicine II, Involvement in human disease. *Mayo Clin Proc* 1988; 63: 390-408.
19. Clermont G, Lecour S, Lahet JJ, Siohan P, Vergely C, Chevet D et.al. Alteration in plasma antioxidant capacities in chronic renal failure and hemodialysis patients: a possible explanation for the increased cardiovascular risk in these patients. *Cardiovasc Res* 2000; 47: 618-623.
20. Galle J. Oxidative stres in chronic renal failure. *Nephrol Dial Transplant* 2001; 16: 2135-2137.
21. Klahr S, Amico GD. Second International Symposium on Lipids, Atherosclerosis, and the Kidney: summary of scientific presentations. *Nephrol Dial Transplant* 1994; 9: 1660-1663.
22. Sutherland W, Walker R, Ball MJ, Stapley SA, Robertson MC. Oxidation of low density lipoproteins from patients with renal failure or renal transplants. *Kidney Int* 1995; 48: 227-236.
23. Bolton C, Downs LG, Victory JG, Dwight JV, Tomson C, Mackness MI et al. Endothelial dysfunction in chronic renal failure. Roles of lipoprotein oxidation and pro-inflammatory cytokines. *Nephrol Dial Transplant* 2001; 16: 1189-1197.
24. Lim PS, Chang YM, Thien YM, Wang NP, Yang CC, Chen TT et al. 8-Iso-prostaglandin F₂ α as a useful clinical biomarkers of oxidative stress in ESRD patients. *Blood Purif* 2002; 20: 537-542.
25. Gali F, Rovidati S, Benedetti S, Buoncristiani U, Covarelli C, Floridi A et al. Overexpression of erythrocyte glutathione S-transferase in uremia and dialysis. *Clin Chem* 1999; 45/10: 1781-1788.
26. Naets JP. Hematologic disorders in renal failure. *Nephron* 1975; 14: 181-194.

27. Klemm A, Voigt C, Friedrich M, Fünfstück R, Sperschneider H, Jager E et al. Determination of erythrocyte antioxidant capacity in haemodialysis patients using electron paramagnetic resonance. *Nephrol Dial Transplant* 2001; 16: 2166-2171.
28. Miyazaki H, Matsuoka H, Itabe H, Usui M, Ueda S, Okuda S et al. Hemodialysis impairs endothelial function via oxidative stress. *Circulation* 2000; 101: 1002-1006.
29. Daschner M, Lenhartz H, Bötticher D, Schaefer F, Wollschlager M, Mehls O. et al. Influence of dialysis on plasma lipid peroxidation products and antioxidant levels. *Kidney Int* 1996; 50: 1268-1272.
30. Cavdar C, Sifil A, Camsarı T. Hemodiyaliz hastalarında oksidan stres ve antioksidan savunma. *Türk Nefroloji Diyaliz Transplantasyon Dergisi* 1997; 3(4): 102-105.
31. Camsarı T, Cavdar C, Öztüre H, Önvural B, Şemin I, Çelik A et al. Effects of conventional heparin and low-molecular-weight heparin treatment on lipid metabolism during a single hemodialysis session. *Nephron* 1999; 82: 286-288.
32. Maher ER, Wickens DG, Griffin JF, Kyle P, Curtis JR, Dormandy TL. Increased free-radical activity during hemodialysis. *Nephrol Dial Transplant* 1987; 2(3): 169-171.
33. Latscha B, Druke T, Sarsat VW. Dialysis-Induced Oxidative Stress: Biological Aspects, Clinical Consequences, and Therapy. *Semin Dialysis* 2001; 14(3): 193-199.
34. Nourooz-Zadeh J. Effects of dialysis on oxidative stress in uremia. *Redox Rep* 1999; 4(1): 17-22.
35. Balashova TS, Rudko I, Ermolenko VM, Tsalenchuk IP, Kubatiev AA. Lipid peroxidation as a possible mechanism of erythrocyte damage in patients with chronic kidney failure on hemodialysis. *Ter Arkh* 1992; 64(6): 66-69.
36. Mayer B, Zitta S, Greilberger J, Holzer H, Reibner G, Hermetter A et al. Effect of hemodialysis on the antioxidative properties of serum. *Biochim Biophys Acta* 2003; 1638(3): 267-272.
37. Gali F, Ronco C. Oxidant stres in hemodialysis. *Nephron* 2000; 84: 1-5.
38. Garry J, Handelman. Efforts to Determine the role of oxidant stres in dialysis outcomes. *Semin Dialysis* 2003; 16(6): 488-491.

39. Rousselot DB, Jaudon MC, Issad B, Cacoub P, Congy F, Jardel C. Antioxidant status of elderly chronic renal patients treated by continuous ambulatory peritoneal dialysis. *Nephrol Dial Transplant* 1997; 12: 1399-1405.
40. Özden M, Maral H, Akaydın D, Çetinalp P, Kalender B. Erythrocyte glutathione peroxidase activity, plasma malondialdehyde and erythrocyte glutathione levels in hemodialysis and CAPD patients. *Clin Biochem* 2002; 35(4): 269-273.
41. Ross EA, Koo LC, Moberly JB. Low whole blood erythrocyte levels of glutathione in hemodialysis and peritoneal dialysis patients. *Am J Kidney Dis* 1997; 30(4): 489-494.
42. Joseph W, Adamson JW. Hematologic Consequences of Renal Failure. 4th ed. *The Kidney. Chapter* 1991; 44: 2019-2035.
43. Zachee P, Ferrant A, Daelemans R, Coolen L, Goos W, Lins RL et al. Oxidative injury to erythrocytes, cell rigidity and splenic hemolysis in hemodialyzed patients before and during erythropoietin treatment. *Nephron* 1993; 65(2): 288-293.
44. Vijoen M, Oliveria A, Milne F. Physical properties of the red blood cells in chronic renal failure. *Nephron* 1991; 59: 271-278.
45. Siems W, Quast S, Carlucci F, Wisvedel I, Hirsh D, Augustin W et al. Oxidative stress in cardio renal anemia syndrome: correlations and therapeutic possibilities. *Clin Nephrol* 2003; 60(1): 22-30.
46. Rudko I, Balashova T, Ermolenko V. The role of lipid peroxidation and Na⁺-H⁺ exchange in the membranoprotective action of erythropoietin. *Bio-News Scientific NR* 1993; 28: 5-41.
47. Munmun C, Jharna G, Tuli B, Datta A. Effect of erythropoietin on membrane lipid peroxidation, superoxide dismutase, catalase, and glutathione peroxidase of rat RBC. *Biochem Med Metab Biol* 1988; 40: 8-18.
48. Cavdar C, Camsarı T, Semin I, Gönenç S, Açıkgöz O. Lipid peroxidation and antioxidant activity in chronic haemodialysis patients treated with recombinant human erythropoietin. *Scand J Urol Nephrol* 1997; 31: 371-375.
49. Richardson D, Bartlett C, Jolly H, Will EJ. Intravenous iron for CAPD populations: proactive or reactive strategies? *Nephrol Dial Transplant* 2001; 16/1: 115-119.
50. Fisher A, Naughton D. Iron supplements: the quick fix with long-term consequences. *Nutr J* 2004; 3(2): 1-15.

51. Lim S, Vaziri D. The effect of iron dextran on the oxidative stress in cardiovascular tissues of rats with chronic renal failure. *Kidney Int* 2004; 65(5): 1802-1804.
52. Danielson BG, Salmonson T, Derendorf H, Geisser P. Pharmacokinetics of iron-hydroxide sucrose complex after a single intravenous dose in healthy volunteers. *Arneimittelforschung* 1996; 46(6): 615-621.
53. Wyck D, Anderson J, Johnson K. Labile iron in parenteral iron formulations: a quantitative and comparative study. *Nephrol Dial Transplant* 2004; 19(3): 561-565.
54. Legssyer R, Geisser P, McArdle H, Crichton RR, Ward RJ. Comparison of injectable iron complexes in their ability to iron load tissues and to induce oxidative stress. *Biometals* 2003; 16(3): 425-433.
55. Fishbane S, John K, Muesaka K, Mittal S. Is there material hazard to treatment with intravenous iron? *Nephrol Dial Transplant* 1999; 14: 2595-2598.
56. Fishbane S, Kowalski E. The comparative safety of intravenous iron dextran, iron saccharate, and sodium ferric gluconate. *Semin Dialysis* 2000; 13(6): 381-384.
57. Aranoff G, Bennett W, Blumenthal S, Charytan C, Pennell P, Reed J et al. Iron sucrose in hemodialysis patients: Safety of replacement and maintenance regimens. *Kidney Int* 2004; 66: 1193-1198.
58. Charytan C, Michael H, Schwenk, Mourhege M, Al-Saloum, Bruce S et al. Safety of iron sucrose in hemodialysis patients intolerant to other parenteral iron products. *Nephron Clin Pract* 2004; 96: 63-66.
59. Folkert VW, Michael B, Agarwal R, Coyne DW, Dahl N, Myirski P. Chronic use of sodium ferric gluconate complex in hemodialysis patients: safety of higher-dose administration. *Am J Kidney Dis* 2003; 41(3): 651-657.
60. Lim S, Vaziri N. The effects of iron dextran on the oxidative stress in cardiovascular tissues of rats with chronic renal failure. *Kidney Int* 2004; 65: 1802-1809.
61. Macdougall I. Intravenous administration of iron in epoetin treated hemodialysis patients-which drugs, which regimen? *Nephrol Dial Transplant* 2000; 15: 1743-1745.

62. Zager R, Johnson A, Hanson S, Wasse H. Parenteral iron formulations: A comparative study on cell toxicity. *Am J Kidney Dis* 2002; 40(1): 90-103.
63. Lim S, Wei Y, Leng Yu, Kho B. Enhanced oxidative stress in hemodialysis patients receiving intravenous iron therapy. *Nephrol Dial Transplant* 1999; 14: 2680-2687.
64. Roob M, Khoshsorur G, Tiran A, Horina J, Holzer H, Winklhofer-Roob M. Vitamin E attenuates oxidative stress induced by intravenous iron in patients on hemodialysis. *J Am Soc Nephrol* 2000; 11: 539-549.
65. Cavdar C, Temiz A, Yenicerioglu Y, Caliskan S, Celik A, Sifil A. et al. The effects of intravenous iron treatment on oxidant stress and erythrocyte deformability in hemodialysis patients. *Scand J Urol Nephrol* 2003; 37: 77-82.
66. Reddi A, Bollineni J, Baskin S, Nimmagadda V, Baker H. Serum ferritin and oxidative stress in patients undergoing hemodialysis. *Nephron* 2000; 86: 202-203.
67. Agarwal R, Vasavada N, Sachs N, Chase S. Oxidative stress and renal injury with intravenous iron in patients with chronic kidney disease. *Kidney Int* 2004; 65: 2279-2289.
68. Stocks J, Dormandy TL. Autooxidation of human red cell lipids induced by hydrogen peroxide. *Br J Hematology* 1971; 20: 95-111.
69. Yi Sun, Oberley L, Ying Li. A simple method for clinical assay of SOD. *Clin Chem* 1988; 34(3): 497-500.
70. Jensen HS. C reactive protein. *Ugeskr Laeger* 2000; 162(17): 2453-2456.