

HEMODİYALİZ HASTALARINDA OKSİDAN STRES VE ANTİOKSİDAN SAVUNMA

OXIDANT STRES AND ANTIOXIDANT DEFENCE IN HEMODIALYSIS PATIENTS

Dr. Caner ÇAVDAR, Dr. Aykut SİFİL, Dr. Taner ÇAMSARI

Dokuz Eylül Üniversitesi Tıp Fakültesi Hastanesi
İç Hastalıkları ABD - Nefroloji Bilim Dalı-İZMİR

ÖZET

Hemodiyaliz hastalarında oksidan stres artmış ve antioksidan savunma azalmıştır. Bu dengenin bozulmasında birçok etken rol oynamakla birlikte hemodiyaliz tedavisi en önemli faktörlerdendir. Hemodiyaliz tedavisi sırasında antioksidan enzimler artarken lipid peroksidasyonu azalmayabilir. Eritropoietin kullanımı bu sistemi etkileyebilir. Bu makalede hemodiyaliz hastalarında artmış oksidan stres ve azalmış antioksidan savunma sebepleri tartışılacaktır.

Anahtar kelimeler: Hemodiyaliz, oksidan stres, antioksidan savunma, eritropoietin

SUMMARY

In hemodialysis patients, oxidant stress increases and antioxidant defence decreases. In spite of a lot of factors play a role in this impaired balance, hemodialysis therapy is one of the most important factors. During the hemodialysis therapy, while antioxidant enzymes is increasing, lipid peroxidation may not change. Erythropoietin therapy may effect this system.

In this review, possible reasons of increased oxidant stress and decreased antioxidant defence will be discussed.

Key words: Hemodialysis, oxidant stress, antioxidant defence, r-HuEPO

Genel olarak hemodiyaliz (HD) hastalarında oksidan stres artmış ve antioksidan savunma ise azalmıştır (1,2,3). **Tablo 1'de** HD hastalarında bozulmuş olan bu dengenin sebepleri görülmektedir (4-8).

Vanella ve arkadaşları HD tedavisi uygulanmayan üremik hastalarda eritrositlerdeki süperoksit dismutaz (SOD) aktivitesinin düşük olduğunu ve bunun HD ile anlamlı olarak arttığını göstermişlerdir (3). Bu çalışma ile üremik toksinlerin antioksidan enzimleri inhibe ettiği ve diyaliz ile toksinlerin düzeyinin azaltılması ve bunun sonucunda antioksidan enzimlerin arttığı düşünülebilir. Vanella, Koçak ve Seth'in yaptıkları çalışmalarda üremik hastalarda HD öncesi düşük konsantrasyonlardaki SOD ve glutatyon peroksidaz (GPx) enzimlerinde HD sonrası yükselme olması bu düşüncüyü desteklemektedir (3, 9, 10). Üremik hastanın

eritrositleri normal plasmaya konulursa eritrosit işlevlerinde düzelme gözlenmesi çok eskiden beri bilinen bir gerçektir ve üremik ortamın önemini gösterir (11). Buna karşın HD membranında nötrofil ve kompleman sisteminin aktivasyonu, antikoagülasyon için kullanılan heparinin lipoprotein lipaz enzimini aktive etmesi ve serbest yağ asitlerini arttırması lipid peroksidasyonuna ve oksidan strese yol açar. Aynı zamanda iz elementlerin diyaliz sıvısındaki konsantrasyon farklılıkları nedeniyle kaybedilmesi, diyalizatla vücut ısıları arasındaki ısı farklılığı sonucu oluşan termal hasar ve diyalizatta bulunan kloraminin sitotoksik etkisiyle de lipid peroksidasyonu artabilir.

M.J. Richard ve arkadaşları HD hastalarında yaptıkları çalışmalarında plasma selenyum düzeyinde ve GPx aktivitesinde azalma olduğunu bildirmişlerdir. Aynı zamanda selenyum ve GPx arasında pozitif

korelasyon saptamışlardır. Yetersiz beslenme ve diyalizle kayıp sonucu plazma selenyum düzeyinde azalma olduğunda bir metalo-enzim olan ve antioksidan savunmadan sorumlu GPx aktivitesinde de azalma görülür. M.J. Richard ve arkadaşları bu çalışmalarında plazma bakır ve çinko düzeyinde düşme ile eritrosit SOD aktivitesinde azalma arasında da anlamlı bir ilişkiyi bildirmişlerdir (1). Bu çalışma ile üremik hastalarda diyaliz ile selenyum ve çinko kaybı sonucu antioksidan savunmanın azaldığı ve lipid peroksidasyonunun arttığı saptanmıştır.

kısalma, eritropoezi inhibe eden toksik metabolitler ve trombositlerde nitel bozukluklar sonucu gelişen kan kayıplarıdır (15, 16). Bu hastalarda eritrosit yarı ömründeki kısalmanın bir sebebi de, oksidan streste artmadır. Üremik hastalarda eritrositlerde glukoz metabolizma bozukluğu ve pentoz - fosfat şant aktivitesinde azalma sonucu hidrojen peroksit ile hidroksil radikallerinin sentezi artar, ayrıca üremik toksinler tarafından antioksidan enzimler inhibe edilir. Artmış serbest radikaller ve azalmış antioksidan savunma sonucu eritrosit membranındaki lipid

Tablo 1: HD hastalarında artmış oksidan stres ve azalmış antioksidan savunma nedenleri:

Artmış oksidan stres

- 1-) Üremiye bağlı toksik metabolitler
- 2-) Hemodiyaliz etkisi:
 - a-) HD membranlarında lökosit ve kompleman sisteminin aktivasyonu
 - b-) Heparinin etkisiyle serbest yağ asidi artımı
 - c-) Diyaliz sıvısı (Kloramin ve iz elementlerin konsantrasyon farkı)
 - d-) Diyaliz sırasında hastalardan iz element ve vitamin kaybı
 - e-) Termal hasar

Azalmış antioksidan savunma

- 1-) Üremik hastalarda beslenme bozukluğu sonucu eksik alım, HD'le kayıpla plasmada E vitamini ve iz elementlerin (bakır - çinko - selenyum) eksikliği
- 2-) Eritrosit $\text{Na}^+ - \text{K}^+$ ATP-az ve asetil kolin esteraz enzim aktivitesinde azalma
- 3-) Eritropoietin eksikliği (veya etkisine direnç)
- 4-) Üremiye bağlı toksik metabolitlerin antioksidan savunma enzimlerini inhibe etmesi
- 5-) Renal antioksidan enzim fonksiyonlarında azalma

Matkovics ve arkadaşları ise eritrosit SOD ve katalaz aktivitelerinde HD öncesi azalma ve HD sonrası normalleşme saptamışlardır. Lipid peroksidasyonunda ise artma olduğunu bildirmişlerdir (2). HD sonrasında antioksidan enzimlerin düzeyinde artma sonucunda lipid peroksidasyonunda azalma olmasını beklemek hatalı bir düşünce değildir. Fakat HD sırasında nötrofil ve kompleman sisteminin aktivasyonu, antikoagulan kullanımı, iz elementlerin eksikliği ve üremik ortamın devamlılığı ile lipid peroksidasyonunun bir göstergesi olan plazma malondialdehid (MDA) düzeyi yine de yüksek saptanabilir (4, 12, 13). Böbrek işlevlerindeki bozulma nedeniyle böbreğin antioksidan enzimlerinde azalma da bir başka etkidir (14).

Kronik böbrek yetmezliği (KBY) hastalarının çoğu anemiktir. Üremik dönemdeki aneminin en önemli sebepleri eritropoietin eksikliği, eritrosit yarı ömründe

peroksidasyonu hızlanır, eritrosit deformabilitesi etkilenir ve eritrositlerin splenik sekestrasyonu artarak eritrosit yarı ömrü kısalır (17, 18).

KBY'deki anemi tedavisinde kullanılan eritropoietin (r-HuEPO) kemik iliğindeki eritrosit öncü hücrelerini uyarak hemoglobin sentezini artırır. Perifere genç eritrositler dökülür. Zachee ve arkadaşları HD hastalarında r-HuEPO tedavisiyle eritropoezdeki hızlanmaya paralel olarak periferik kanda retikülositoz saptamışlardır (19). Bu ise r-HuEPO ile perifere genç eritrositler döküldüğünü göstermektedir. Eschbach ve arkadaşları ise perifere genç eritrositler dökülmesi nedeniyle r-HuEPO'nun eritrosit yarı ömrünü uzattığını bildirmişlerdir (11). r-HuEPO'nun KBY'deki anemi tedavisinde oldukça etkili olması (11, 20) ve eritrosit yarı ömrünü uzatması sebebiyle HD tedavisi gören hastalarda artmış lipid peroksidasyonu ve azalmış antioksidan savunma sistemi üzerine etkileri de

araştırılmıştır (4, 21, 22, 23, 24).

Djordjevic ve arkadaşları eritropoietinin sadece anemiye düzeltmediğini aynı zamanda antioksidan savunmanın birer elemanları olan SOD ve katalaz (CAT) enzimlerini de arttırdığını bildirmişlerdir (21).

Luciak ve arkadaşları r-HuEPO tedavisiyle CAT aktivitesinin arttığını, MDA konsantrasyonunun etkilenmediğini saptamışlardır (23).

Çavdar ve arkadaşlarının çalışmalarında ise r-HuEPO tedavisiyle SOD ve GPx aktivitelerinde artma olduğu fakat MDA düzeyinde ise anlamlı olabilecek etki oluşmadığı görülmüştür (24).

Zachee ve arkadaşları, r-HuEPO'nun eritropoezi uyarmasıyla dolaşıma dökülen genç eritrositlerin antioksidan enzimler yönünden zengin olduğunu ve dolayısıyla bu genç eritrositlerin antioksidan savunmayı olumlu yönde etkileyebileceğini bildirmektedir (25).

Chakraborty ve arkadaşlarının aç bırakılan sıçanlarda serum eritropoietin düzeyinde ve buna paralel olacak şekilde eritrosit membranındaki antioksidan enzimlerde (SOD, CAT, Na-K ATP-az, asetil kolin esteraaz) azalma olduğunu, ve azalan enzim düzeylerinin eritropoietin tedavisiyle düzeldiğini göstermeleri; eritropoietinin bu enzimler üzerine olumlu etkisinin olduğunu desteklemektedir. Chakraborty, eritropoietinin bu etkisini antioksidan enzimler yönünden zengin oldukları kabul edilen genç eritrositlerin dolaşıma kazandırılmasıyla açıklamıştır (8).

Bozfakioğlu ve arkadaşları ise yaptıkları çalışmalarında HD tedavisi gören hastalarda r-HuEPO tedavisiyle eritrosit lipid peroksidasyonunda ve GPx enzim düzeyinde değişme olmadığını bildirmişlerdir (4).

Turi ve arkadaşları ise r-HuEPO tedavisiyle HD hastalarında glutatyon düzeyinde artma olduğunu, MDA düzeyinin değişmediğini (yüksek kaldığını), SOD ve GPx enzimlerinin kontrol grubuna göre düşük düzeyde olduğunu saptamışlardır (22).

Yukarıda belirtilen çalışmalarda, HD tedavisi gören hastalarda r-HuEPO'nun oksidan stres ve antioksidan savunma üzerine etkileri gösterilmiş fakat çalışma sonuçlarında farklılıklar gözlenmiştir. Bunda hasta gruplarının homojenize olmaması, KBY hastalarında üremi dışında birçok ko-morbid hastalığın birlikteliği ve r-HuEPO tedavisine direnç gelişmesi etkili olabilir.

Sonuç olarak HD hastalarında normal sağlıklı gruplara göre antioksidan savunma azalmıştır. Bunun sonucunda oksidan hasar ön plana çıkarak ateroskleroz

ve aneminin ağırlaşması gibi problemlere yol açabilir. Yeterli diyaliz tedavisi, r-HuEPO kullanımı ve iz element desteğine rağmen üremik ortamın devamlılığı nedeniyle bczulmus olan bu dengenin düzeltilmesine yönelik girişimler her zaman başarılı olmayabilir.

KAYNAKLAR

1. Richard M, Amaud J, Jurkovitz C et al. Trace elements and lipid peroxidation abnormalities in patients with chronic renal failure. *Nephron* 1991; 57: 10 - 15.
2. Matkovics B, Laszlo A, Varga SZ et al. Changes and correlations of antioxidant enzymes, lipid peroxidation and serum neutral lipids due to haemodialysis treatment in chronic uraemic patients. *Int Urol Nephrol* 1988; 20(5): 559 - 564.
3. Vanella A, Geremia E, Pinturo R et al. Superoxide dismutase activity and reduced glutathione content in erythrocytes of uremic patients on chronic dialysis. *Acta Haemat* 1983;70:312-315.
4. Bozfakioğlu S, Alptekin N, Seçkin S et al. Red cell lipid peroxidation and antioxidant system in chronic renal failure patients treated with recombinant human erythropoietin. *Nephron* 1992; 61: 228-229.
5. Costagliola C, Romano I, Sorice P et al. Anemia and chronic renal failure: the possible role of the oxidative state of glutathione. *Nephron* 1989; 52: 11-14.
6. Toigo G, Situlin R, Vasile A et al. Effects of erythropoietin administration on nutritional state and erythrocyte metabolism in maintenance hemodialysis patients. *Contrib Nephrol, Basel, Karger* 1992; 98: 79-88.
7. Kuroda M, Asaka S, Tofuku Y et al. Serum antioxidant activity in uremic patients. *Nephron* 1985; 41: 293 - 298.
8. Chakraborty M, Ghosal J, Biswas T et al. Effect of erythropoietin on membrane lipid peroxidation, superoxide dismutase, catalase and glutathione peroxidase of rat rbc. *Biochem Med Metal Biol* 1988; 40: 8-18.
9. Koçak N, Toker A, Yalçın S. Erythrocyte lipid peroxidation and glutathione peroxidase activities in patients with chronic renal failure. *Med Bull Istanbul* 1986; 19:69-74.
10. Seth RK, Saini AS, Aggarwal SK. Glutathione peroxidase activity and reduced glutathione content in erythrocytes of patients with chronic renal failure. *Scand J Haematol* 1985;35:201-204.
11. Eschbach JW. The anemia of chronic renal failure. Pathophysiology and the effects of recombinant erythropoietin. *Kidney Int* 1989; 35: 134-148.
12. Schmidtman S, Baehr R, Precht K. Free radicals induce increased lysis of red blood cells after haemodialysis. *Nephrol Dial Transplant* 1990; 5: 600 - 603.
13. Maher ER, Wickens DG, Griffin JF et al. Increased free radical activity during haemodialysis. *Nephrol Dial Transplant* 1987; 2: 169- 171.

14. Ichikawa et al. Renal antioxidant enzymes. *Kidney Int* 1994; 45: 1-9.
15. Naets JP. Hematologic disorders in renal failure. *Nephron* 1975; 14: 18-194.
16. Eschbach and Adamson. Anemia of end-stage renal disease. Editorial review. *Kidney Int* 1985; 28: 1-5.
17. Vioen M, Oliveria A, Milne F. Physical properties of the red blood cells in chronic renal failure. *Nephron* 1991; 59: 271-278.
18. Rosenmund A, Binswanger U, Straub PW et al. Oxidative injury to erythrocytes, red cells rigidity and splenic hemolysis in hemodialyzed uremic patients. *Ann Intern Med* 1975; 82 (4): 460-465.
19. Zachee P, Van Hove L, Hauglustaine D et al. Effect of recombinant human erythropoietin on reticulocyte age in hemodialysis patients. *Nephron* 1992; 62: 366-367.
20. Eschbach JW, Adamson J. Recombinant human erythropoietin: Implications for nephrology. *Am J Kidney Dis* 1988; 11(3): 203-209.
21. Djordjevic V, Djordjevic VB, Pejovic M et al. Antioxidant enzymes in erythrocytes of patients on maintenance hemodialysis treated with human recombinant erythropoietin (rHuEPO). *Bio News ScientificNR*1993;30:3-33.
22. Turi S, Nemeth I, Varga I. The effect of erythropoietin on the cellular defence mechanism of red blood cells in children with chronic renal failure. *Pediatr Nephrol* 1992; 6(6): 536-541.
23. Luciak M, Kedziora J, Blaszczyk J et al. Does recombinant human erythropoietin therapy modify intradialytic erythrocyte oxidative metabolism in chronic uremic patients. *Bio News Scientific* 1993; 28(6): 31.
24. Cavdar C, Camsan T, Semin I et al. Lipid peroxidation and antioxidant activity in chronic haemodialysis patients treated with recombinant human erythropoietin. *Scand J Urol Nephrol* 1997; 31: 000 - 000 (Basimda)
25. Zachee P, Ferrant A, Daelemans R et al. Oxidative injury to erythrocytes, cell rigidity and splenic hemolysis in hemodialyzed patients before and during erythropoietin treatment. *Nephron* 1993; 65: 288-293.