

KRONİK BÖBREK YETMEZLİĞİ BULUNAN HASTALARDA HEMODİYALİZİN PLAZMA LİPİD PEROKSİDASYONUNA ETKİSİ* The effect of hemodialysis on plasma lipid peroxidation of patients with chronic renal failure

Hatice PAŞAOĞLU¹, Sebahattin MUHTAROĞLU², Cevad YAZICI³, Cengiz UTAŞ⁴

Özet

Amaç: Kronik böbrek yetmezliği (KBY) bulunan hastalarda kompleks patoloji sonunda anemi görülür ancak aralarındaki ilişki tam olarak açıklanamamıştır. Hemodiyaliz lipid peroksidasyonu üzerine etkisi tartışmalıdır. Çalışmamızda, düzenli hemodiyaliz tedavisi gören hastalarda hemodiyaliz lipid peroksidasyonuna etkisi araştırıldı.

Materyal ve metod : Çalışmamızda düzenli hemodiyaliz tedavisi gören hastalarda, hemodiyaliz lipid peroksidasyonuna etkisini araştırmak amacıyla diyaliz öncesi ve sonrası plazma tiyobarbitürik asid reaktif substans (TBARS) seviyeleri ölçüldü. Bu amaçla hemodiyaliz tedavisi gören 40 hasta (18E/22K) çalışma grubuna alındı. Kontrol grubu olarak 20 sağlıklı kişi (8E/12K) seçildi.

Bulgular: Plazma TBARS seviyeleri diyaliz öncesi ve sonrası örneklerde kontrollerden yüksekti ($P<0.001$); ancak hemodiyalizle azaldığı tespit edildi ($P<0.001$). Ayrıca hemokonsantrasyon düzelmeleri için TBARS değerleri, plazma protein ve kolesterol değerlerine oranlandığında da diyaliz sonrasında düşüş gözlemlendi ($p<0.001$).

Sonuç: Bu sonuçlar kronik böbrek yetmezliği bulunan kişilerdeki yüksek TBARS değerlerinin diyaliz tedavisinden dolayı olmadığını göstermektedir.

Anahtar Kelimeler: Böbrek yetmezliği, Hemodiyaliz, Lipidler, Tiyobarbitüratlar

Summary

Purpose: In this study we aimed at investigating the effect of hemodialysis on lipid peroxidation in patients under regular hemodialysis. The pathomechanisms leading to anemia in chronic renal failure (CRF) are complex and their interrelationships are not yet fully explored. Conflicting results for the effect of hemodialysis on lipid peroxidation exist in the literature.

Material and methods: In our study thiobarbituric acid reactive substances (TBARS) were measured in pre- and postdialysis plasma samples of 40 patients with CRF (18 M /22 W). Twenty healthy people (8 M /12 W) served as controls.

Results: Plasma TBARS levels were higher in predialysis and postdialysis plasma samples than the controls ($p<0.001$), but plasma levels decreased with hemodialysis ($p<0.001$). Furthermore when the TBARS were corrected for hemoconcentration by relating TBARS to the plasma protein and cholesterol levels, significant decrease of TBARS was observed after dialysis ($p<0.001$).

Conclusion: We conclude that elevated TBARS levels in chronic renal failure are not caused by the dialysis treatment.

Key Words: Hemodialysis, Lipids, Renal failure, Thiobarbiturates

Kronik böbrek yetmezliği (KBY), böbrek fonksiyonlarında bozulmaya yol açan çok sayıda patolojik olaydan kaynaklanabilen klinik bir tablodur (1). Hastalığın başlangıcında, diyet ve ilaç tedavisi yeterli olurken; ileri dönemlerde diyaliz ve transplan-

tasyon tedavisine gerek duyulmaktadır(2). KBY hastaları genellikle anemiktir. Ancak anemiye neden olan mekanizmalar henüz tam olarak açıklanamamıştır(3). Eritropoietin eksikliği ve hipoproliferatif kemik iliği, aneminin ana nedeni olarak görülmektedir (4). Ayrıca serbest oksijen radikalleri tarafından oluşturulan eritrosit membranı lipid peroksidasyonunun da eritrosit ömrünü kısaltarak hemolize neden olabileceği üzerinde durulmaktadır (5,6).

*XV. Gevher Nesibe Tıp Günleri, 27-30 Mayıs 1997, Kayseri Erciyes Üniversitesi Tıp Fakültesi 38039 KAYSERİ Biyokimya, Prof.Dr.¹, Doç.Dr.², Araş.Gör.Dr.³, İç Hastalıkları, Doç.Dr.⁴.

Geliş tarihi: 29 Mayıs 1997

Serbest radikaller, hücre membranının poliansatüre yağ asitlerini hedef alarak konjuge dienler (CD) ve malondialdehid (MDA) gibi lipid peroksidasyon ürünlerinin oluşumuna neden olur. Tiyobarbitürik asid ile reaksiyon veren bu bileşikler, tiyobarbitürik asid reaktif substans (TBARS) olarak tanımlanmaktadır(7).

Sağlıklı organizmalar, ekzojen ajanlar veya endojen metabolik faktörlerle üretilen serbest oksijen radikallerinin zararlı etkisinden birçok mekanizma ile korunurlar. Hemodiyaliz tedavisi gören KBY'li hastalarda detoksifikasyon mekanizmalarında azalma (8) ve plazma TBARS artışı belirtilmiştir (9,10). Ancak KBY'li hastalarda serbest oksijen radikallerinin üretimi ve etkisizleştirilmesi arasındaki dengesizliğin, hemodiyalize bağlı komplikasyonlarla ilişkili olup olmadığı tartışmalıdır.

Çalışmamızda, düzenli hemodiyaliz tedavisi gören hastalarda hemodiyalizin lipid peroksidasyonuna etkisini araştırmak amacıyla diyaliz öncesi ve diyaliz sonrası plazma TBARS seviyeleri tayin edildi. Sonuçlar kontrol grubunun değerleriyle karşılaştırıldı.

MATERYAL VE METOD

KBY tanısıyla Erciyes Üniversitesi Tıp Fakültesi İç hastalıkları Nefroloji bölümünde düzenli hemodiyaliz tedavisi gören 40 hasta ve 20 sağlıklı kişi çalışma kapsamına alındı. Hasta ve kontrol grubunun yaş-cinsiyet dağılımı ve diyalize girme süreleri tablo I'de görülmektedir. Diabet, kronik respiratuvar yetmezlik, hepatit gibi problemi olan hastalar çalışma kapsamına alınmadı. Hastalar haftada 3 kez diyalize girmektedir.

Hemodiyalize giren hastalar, selüloz asetat membran ile diyaliz edilmekteydi. Kan pompasının akış hızı 150-200ml/dk, diyalizatın akış oranı 14-15 ml/dk olup, diyalizat iyon içeriği şu şekildeydi; Na+:140 mEq/L, K+:2 mEq/L, Ca+2:1.75 mEq/L, Mg+2:1.0 mEq/L, HCO₃:-35 mEq/L, Asetik asit: 8 mEq/L ve Cl-:106.5 mEq/L.

Hemodiyaliz öncesi ve sonrası EDTA(mg/ml) ile antikoagüle edilerek alınan kanların plazması ayrıldı.

Ohkawa ve arkadaşlarının (11) yöntemi ile hasta ve kontrol grubunun plazmalarında, lipid peroksidasyonu indeksi olan TBARS değerleri ölçüldü.

Hasta ve kontrol grubunun plazma üre azotu, kreatinin, ürik asit, total kolesterol, trigliserit, alkalin fosfataz, ALT, AST, fosfor, kalsiyum, total protein değerleri Technicon RA-XT otoanalizör cihazı ile Sigma kitleri kullanılarak çalışıldı. Hb, hematokrit, lökosit değerleri ise Coulter MAX-M kan sayım cihazı ile ölçüldü.

İstatiksel incelemelerde "Paired t testi" kullanıldı.

BULGULAR

Hasta ve kontrol grubunun biyokimyasal ve hematolojik parametreleri Tablo 2'de gösterilmiştir. Hastaların hemodiyaliz öncesi plazma TBARS değerleri (4.2 ± 1.3 μ mol MDA/l) kontrol grubuna göre artmıştı (1.9 ± 0.5 μ mol MDA/l ($p < 0.001$). Hemodiyaliz sonrası bu değer (3.5 ± 0.9 μ mol MDA/l) önemli düşme gösterdi ($p < 0.001$). Ancak bu düşmüş değerler bile kontrol grubuna göre yüksekti ($p < 0.001$).

Plazma TBARS, hemokosantrasyon düzeltmesi için plazma kolesterol ve protein konsantrasyonlarıyla oranlanınca da diyaliz sonrası önemli ölçüde düşme gösterdi (Tablo III).

Tablo I. Hasta ve kontrol grubunun yaş, cinsiyet dağılımı ve diyaliz süreleri.

	Hasta (n=40) X±SD	Kontrol (n=20) X±SD
Yaş (yıl)	43.7±16	39.6±10
Cinsiyet (E/K)	18/22	8/12
Diyaliz süresi (ay)	34.9±27	-

Tablo II. Hemodiyaliz hastalarının biyokimyasal ve hematoloji parametreleri.

Testin Adı	Referans Aralık	Hemodiyaliz Hastası (X±SD)
Kreatinin (mg/dl)	0.5-1.6	12.9±0.4
BUN (mg/dl)	8.0-22	96±5.3
Ürik Asit (mg/dl)	2-7	7±2
Hemoglobin (g/dl)	12-16	7.6±1.9
Hematokrit (%)	37-54	23.9±6.2
Lökosit (103/µl)	4.8-10	6.1±1.7

Tablo III. Hastaların diyaliz öncesi ve sonrası plazma TBARS, protein,kolesterol ve TBARS/protein (µmol/g), TBARS/kolesterol (µmol/mmol) değerleri

	Diyaliz öncesi X±SD	Diyaliz sonrası X±SD
TBARS (µmol MDA /L)	4.2±1.3	3.5±0.9*
Total Protein (g/L)	54±5	60±6*
TBARS /Protein	0.08±0.01	0.06±0.01*
Kolesterol (mmol/ L)	3.2±0.7	3.6±0.1*
TBARS / Kolesterol	1.4±0.7	1.0±0.4*

* $p < 0.001$

TARTIŞMA

Kronik böbrek yetmezliği, vücutta elektrolit dengesinin bozulmasına ve azotlu maddelerle diğer bazı metabolik ürünlerin retansiyonuna neden olan önemli bir hastalıktır. Bu hastalıkta normositik ve normokromik anemi görülmektedir (8).

Hemodiyalize giren KBY'li hastalarda eritrosit pentoz fosfat yolunda bir defekt olduğu tespit edilmiştir (4,9). Bu konuda yapılan çalışmalarda hemodiyaliz esnasında lipid peroksidasyonunun arttığını (10,11), azaldığını (12) ya da değişmediğini (13,14) bildiren çalışmalar vardır. Görüldüğü gibi hemodiyaliz işleminin lipid peroksidasyonuna etkisi tartışmalıdır.

Matkwoics ve ark.(12) KBY'li hastaların plazma ve

eritrositlerinde azalmış antioksidan enzim aktivitesi ve yüksek lipid peroksidasyonu tespit ederken hemodiyalizin bu risk faktörlerinde orta derecede bir düzelmeye neden olduğunu bildirmişlerdir.

Bazı araştırmacılar diyalize girmeyen KBY'li hastaların da yüksek lipid peroksidasyonu gösterdiğini ve bunun diyaliz prosesinden ziyade var olan renal hasar ile ilişkili olduğunu savunmuşlardır (15). Biz de daha önce yaptığımız bir çalışmada, hemodiyaliz tedavisi gören KBY'li hastalarda antioksidan mekanizmanın azaldığını tespit ettik (4).

Bu çalışmamızda KBY'li hastaların plazmalarında kontrol grubuna göre yükselmiş TBARS seviyeleri gözlemlendi. Diyaliz öncesi ve sonrası yaptığımız ölçümlerde plazma TBARS seviyesinin bir seans diyaliz sonrasında önemli ölçüde düşme gösterdiğini tespit ettik. Ancak bu düşüşe rağmen elde edilen değerler kontrol grubu değerlerinden yüksekti.

Loghrey ve ark. (16) hemodiyalize giren kişilerde, hemodiyalize girmeyen KBY'li hastalara göre MDA seviyesini daha yüksek bulmuşlardır. Bu araştırmacılar hemodiyalizin oksidatif stresi arttırdığını ve bu stresin ateroskleroz gelişiminde rol oynayabileceğini belirtmişlerdir. Aynı doğrultuda Zima ve ark. (11) hemodiyaliz sonrasında öncesine göre lipid peroksidasyonunun arttığını tespit etmişlerdir. Oysa Kuroda ve ark. (17) serum antioksidan aktivitesini (AOA) inceledikleri çeşitli durumlardaki KBY'li hastalarda, düzenli hemodiyalize giren hastaların AOA'larının, düzenli hemodiyaliz tedavisi görmeyen ve hemodiyalize yeni başlayacak olan hastaların AOA'larına göre, daha yüksek olduğunu gözlemişlerdir. Tüm grupların antioksidan aktivitesi düşük olmakla beraber, kontrol grubuna en yakın değerler hemodiyaliz tedavisi gören hastalarda tespit edilmiştir.

Schettler ve ark.(13) da benzer olarak KBY'li hastaların plazma lipidlerinin hemodiyaliz esnasında oksidasyona uğramadığını belirtmişlerdir. Otting ve ark. (18) ise hemodiyaliz tedavisi gören çocuklarda tek bir diyalizin serum MDA konsantrasyonunu etkilemediğini bildirmişlerdir.

Bulgular arasındaki bu farklılıklar, hastaların hemodiyaliz tedavisine başlama süresine, kullanılan membran tipinin özelliğine ve hastaların BUN-Kreatinin değerlerine veya hemodiyaliz sırasında hemokonsantrasyon nedeniyle olabilir.

Alfa 500, Pro 500 membran (11) ve polysulfone, cuprophane(9) kullanan araştırmacılar lipid peroksidasyonunun (LPx) hemodiyalizle arttığını görmüşlerdir. Bizim diyalizer membranımız selüloz asetat yapıdaydı. Statsiuk ve ark.(19) da kapiller diyalizer D ve B2-100 kullanarak, LPx düşmesi gözlemiştirler. Bu durumlar hemodiyaliz membranının LPx üzerine etkisini göstermektedir. Ancak mekanizma bilinmemektedir.

Diğer taraftan çalışmamızda TBARS /Kolesterol ve TBARS/protein oranları hesaplandı. Kolesterol esterleri doymamış yağ asitleri nedeniyle plazma lipid peroksidasyonu için predominant substrattır. Ayrıca nondiyalizabl olan protein değerleriyle hemokonsantrasyon düzeltilmesi yapıldı. Bu oranlarda da azalma tesbit edildi.

Bu sonuçlar KBY'li hastalardaki artan lipid peroksidasyonunun diyaliz tedavisinden kaynaklanmadığını göstermektedir. KBY ve diyaliz üzerine minör ve major değişimlerin incelenebilmesi için daha ileri çalışmalar gerekmektedir.

Diyaliz işlemi sonrası plazma TBARS yönünden kontrol grubuna göre istenen düşüşün elde edilemeyişi, hemodiyalizin tek başına serbest oksijen radikallerini etkisizleştirmede yeterli olmadığını düşündürür. Bu nedenle KBY'li hastalarda hemodiyalize ek olarak antioksidan özelliği kanıtlanmış destekleyici tedavinin verilmesi yararlı olabilir.

KAYNAKLAR

1. Robert Berkow MD. *The Merck Manuel Teşhis-Tedavi El Kitabı Merck Yayıncılık, İstanbul cilt 2 1987, ss 1140-1451.*
2. Hirsman GH, Wofson M, Mosimcun JE, et al. *Complications of dialysis Nephron 1981;15:66-74.*
3. Gutteridge JMC, Stocks J, Dormandy TL. *Thio-barbituric acid reacting substance derived from autooxidising linoleic and linolenic acids. Anal Chem Acta 1974;70:107-111.*
4. Paşaoğlu H, Muhtaroğlu S, Güneş M, Utaş C. *The role of oxidative state of glutathione and glutathione related enzymes in anemia of hemodialysis patients. Clin Bio Chem 1996; 29: 567-572.*
5. Dasgupta A, Hussain S, Ahmad S. *Increased lipid peroxidation in patients on maintenance hemodialysis. Nephron 1992; 60: 56-59.*
6. Fillit H, Elion E, Sullivan J, Sherman R. *Thio-barbituric acid reactive material in uremic blood. Nephron 1981; 29:40-43.*
7. Ohkawa H, Ohishi N, Yagi K. *Assay for lipid peroxides in animal tissues by thiobarbituric acid reaction. Annal Biochem 1979; 95:351-358.*
8. Costagliola C, Romano E, Sorice P, et al. *Anemia and chronic renal failure. A Therapeutical approach by reduced GSH parenteral administration. Nephron 1992; 61:404-408.*
9. Jacob HS, Eaton JW, Yamata Y. *Shortened red blood cell survival uremic patients beneficial and deleterious effects of dialysis. Kidney Int. Sup. 1975; 2:139-143.*
10. Eisel J, Racek J, Holecek V, Jerabek Z, Opatrny K. *Lipid peroxidation and antioxidant system in bicarbonate hemodialysis and acetate free biofiltration. Vnitřni Lekarství 1995; 41:235-239.*
11. Zima T, Haragsim L, Stipek S, Bartova V, Nemecek K. *Lipid peroxidation on dialysis membranes. Biochem Mol Biol Int 1993; 29:531-537.*
12. Matkovic B, Laszlo A, Vargo SI, Gal G, Solymosi T. *Changes and correlation of antioxidant enzymes, lipid peroxidation and serum neutral lipids due to haemodialysis treatment in chronic uremic patients. Int Urol and Nephrol 1988;20:559-564.*
13. Scheitler V, Wieland E, Verwiebe R, Schuff Werner P, Scheler F, Oellerich M. *Plasma lipids are not oxidized during haemodialysis. Nephron 1994; 67:42-47.*
14. Gíardini O, Taccone-Gallucci M, Lubrano R, et al. *Evidence of red blood cell membrane lipid peroxidation in haemodialysis patients. Nephron 1984;36:335-337.*

15. Taccone-Galluci M, Giardini O, Lubrano R, Bandino D. Red blood cell lipid peroxidation in predialysis chronic renal failure. *Clin Nephrol* 1987; 27:238-241.
16. Loughrey CM, Young IS, Lightbody JH, Mc Master D, et al. Oxidative stress in haemodialysis. *Q J M* 1994; 87:679-683
17. Kurodo M, Asaka S, Tofuku Y, Takeda R. Serum antioxidant activity in uremic patients. *Nephron* 1985;41:293-298.
18. Otting U, Hellman C. Malondialdehyde konzentration (MDA) in serum chronisch nieren suffizienter, chronisch hemodialysierte und nieren transplantiertes kinder. *Zeits Urol Nephron* 1990; 83: 141-148.
19. Stetsiuk EA, Khokhlor AP, Siniukhin UN, Ivanov VE, Iarmolinskii, IS. Vliianie gemodializa na perekisnoe okislenie lipido. *Urol Nephrol* 1989, 4:47-50.