

DİYALİZ HASTALARINDA ERİTROPOİETİNİN ERİTROSİT YAŞAM SÜRESİ, LİPİD PEROKSİDASYONU VE ERİTROSİT ANTİOKSİDAN SİSTEME ETKİSİ

THE EFFECTS OF ERYTHROPOIETIN ON RED BLOOD CELL SURVIVAL, LIPID
PEROXIDATION AND ERYTHROCYTE ANTIOXIDANTS IN DIALYSIS PATIENTS

Saniye Şen, Mahmut Yüksel*, Ahmet Belce**, Hafize Uzun**

Trakya Üniversitesi Tıp Fakültesi Nefroloji Anabilim Dalı, *Nükleer Tıp Anabilim Dalı, EDİRNE

**İstanbul Üniversitesi Cerrahpaşa Tıp Fakültesi Biyokimya Anabilim Dalı, İSTANBUL

ÖZET

Renal parankim kaybıyla azalan eritropoietin (EPO) tedavisi ile diyaliz hastalarındaki anemi düzelmekte, ancak mekanizması tam bilinmemektedir. 17'si hemodiyaliz (HD), 5'i devamlı ayakta periton diyaliz (DAPD) tedavisi gören yaş ortalaması 41.7±14 olan 22 diyaliz hastası ve yaş ortalaması 44.8±9 yıl olan 44 sağlıklı birey çalışmaya alındı. Hastalara haftada 2 kez 50 U/kg S.C. EPO başlandı, hedeflenen %30 hematokrit (Htc) değeri için 61±21 U/kg'la devam edildi. Hasta grubundaki; düşük olan hemoglobin (Hb), Htc ve eritrosit (Er) değerleri 4 aylık EPO tedavisi ile belirgin yükselmeyi 16 ayda korudu. Düşük olan serum albümin ve transferrin değerlerinin 4 aydaki yükselişi 16 ayda arttı. Kontrol grubundan düşük olan antioksidanlardan plazma E vitamini ve Er içi süperoksit dismutaz ve plazma serbest karnitini 16 ayda artarken, lipid peroksidasyon ürünü malonildialdehid düştü. Cr-51 ile ölçülen 'A eritrosit yaşam süresi (EYS) 10 sağlıklıda 29.4±7.2 ve 16 hastada 18.4±6.7 gün bulundu. Altı ve 12 aylık EPO tedavisi ile 25.5±7.3 ve 29.4±6.7 güne uzadı. Bulgularımız, EPO'nin kemik iliğinde Eryapımı artırmasına ek olarak, oksidasyonu düzeltici etkiyle EYS'ni uzatarak anemiyi iyileştirdiğini göstermektedir.

ABSTRACT

Renal anemia improves after treatment of erythropoietin (EPO) but its mechanism is not clear. To evaluate the effect of erythropoietin on red blood cell survival (RBCS) and oxidant system which is important in renal anemia, 22 dialysis patients (17 hemodialysis, 5 continue ambulatory peritoneal dialysis) with mean age 41.7±14 yrs. and 44 healthy subjects with mean age 44.8±9 yrs. were studied. 50 IU/kg EPO was given two day/weekly S.C. to patients and continued with 61±21 IU/kg for 16 months. In patients group, decreased hemoglobin, hematocrite and erythrocytes values at initial were significantly increased at the end of four months than continued the elevation by 16 months. Serum albumin and transferrin values that lower at initial, increased after four months than continued further 12 months. Vitamin E, intraerythrocytes superoxide dismutase, plasma free carnitine increased and malonyldealdehyd decreased at the end of 16 months. Initial red blood cell survival (using Cr-51), was significantly lower than controls (18.4±6.7 vs. 29.4±7.2 d). It prolonged significantly after in both 6 (25.5±7.3 d) and 12 months (29.4±6.7 d). We observed that EPO treatment prolongs RBCS by decreasing lipid peroxidation and increasing antioxidants in dialysis patients.

Anahtar Kelimeler: Renal Anemi, Eritropoietin, Eritrosit Yaşam Süresi, Antioksidan, Lipid peroksidasyon.

Key Words: Renal Anemia, Erythropoietin, Red Blood Celi Survival, Antioxidant, Lipid Peroxidation.

GİRİŞ

Diyaliz hastalarında yaşam kalitesini olumsuz etkileyen anemi ile mortalite ilişkilidir (1). Normositer, normokrom olan anemi multifaktoriyeldir. Kemik iliğini baskılayan toksik inhibitörler, folat ve vitamin yetersizliği, diyalizle kan kaybı ve demir yetersizliği,

hiperparatiroidi bu hastalardaki anemi gelişmesinde etkilidirler (2). Üremideki aneminin başlıca nedeni renal parankim kaybı sonucu EPO yapım azlığına bağlı yetersiz eritropoiezdir (3). Ancak üremik hastalardaki EYS kısalığı (4) ve eritrosit osmotik frajilite artışı (5) da anemi gelişiminde etkili olmaktadır. EYS'nin kısalma

mekanizması net bilinmemektedir. Er içi Na-K-ATPase pompa inhibisyonu ile membran stabilite bozukluğu (6), lipid peroksidasyon artışı ve Er içindeki antioksidan sistemin zayıflaması sonucu, deformabilitesi azalan Er'in yaşamının kısaltıldığı ve yıkımın arttığı düşünülmektedir. Üremideki lipid peroksidasyon artışı ve antioksidanların azalmasının (7,8) anemi gelişiminde etkili olabileceği, EPO tedavisi ile anemi düzelerken lipid peroksidasyonunun azalması ve antioksidanların artması (9-11) diyaliz hastalarındaki oksidatif sistemle EPO'nun ilişkisini güncelleştirmiştir. Ancak, EPO tedavisinin oksidatif sistem ve renal anemide kısalmış olan EYS'ne etkisini birlikte inceleyen çalışmaya rastlamadık. Bu nedenle, HD ve DAPD uygulanan hastalarda; EPO tedavisinin, Er ömründe önemli rol oynayan lipid peroksidasyon ve Er içi antioksidan sisteme ve EYS'ne etkilerini araştırmayı amaçladık.

GEREÇ VE YÖNTEM

En az 6 aydır düzenli diyaliz tedavisi gören (17 HD, 5 DAPD) yaşları 19-68 yıl arasında değişen 14 kadın, 8 erkek, ve Hct değerleri %29'dan düşük olan 22 stabil durumdaki hasta çalışmaya alındı. Yaşları 21-64 arasında değişen 20 kadın, 24 erkek toplam 44 sağlıklı birey kontrol olarak alındı. Malignite, konjestif kalp yetmezliği, infeksiyon, sistemik hastalık (diabetes mellitus, amiloidoz, multiple myelom, kollagenoz, vb.) kontrolsüz hipertansiyon ve anemide demir, folat, vitB12 yetersizliği olanlar çalışma dışı bırakıldı.

Hemodiyaliz tedavisi; kapiller diyalizör (Hemophan Im2) ve bikarbonat diyalizat kullanılarak 240-250 ml/dk kan ve 500 ml/dk diyalizat akım hızında (B.Braun Secura diyaliz makinaları ile) haftada 3x4.5 saat şeklinde uygulandı. DAPD tedavisi %1.36-2.27 g Dextroz içeren (Dianal-Baxter) 2 litrelik periton diyaliz solüsyonu ile günde dört değişim uygulandı. Çalışmanın başında her iki gruptan açlık kan örnekleri alındı. Hastalara daha önceki tedavilerinde değişiklik yapılmadan (günde Polivitamin tb 1x1, D-vitamini 0.25.0.5 mg, Kalsiyum asetat 3x1000mg ve 35 mg elementer demir, 75 mg C vitamini, 20 mg folik asit içeren Ferrum fumarate kaps.175 mg-HD'de 3x1, DAPD'de 2x1 kaps.-, methenalone enanthate İM 100mg/ay, HD'de 50(^g/ay vitB12 İ.V.) hastalara haftada 2x50IU/kg EPO S.C. başlandı. Hastaların aylık Htc, Hb, serum demiri ve transferrin saturasyonuna değerlerine göre EPO dozu düzenlendi. %30 Htc değeri hedeflenerek haftada iki kez 20-100 IU/kg S.C. (61±21 IU/kg) EPO ile tedaviye 16 ay devam edildi. EPO dozu artırıldığı halde hastalardan ikisi tedaviye yetersiz yanıt verirken, biri yanıt vermedi. Tedaviye yanıt vermeyen hastanın kemik iliği biyopsisinde yağlanma ve aplazi

saptandı. Çalışma boyunca gerekli görülenlerde (sFe 65mg/ml'dan aşağı düşenlerde) kısa süreli parenteral demir eklendi. Aylık kan örneklerinden Hb, Hct, Er, ortalama eritrosit volümü (OEV) ve trombosit (Tromb) ölçüldü. Başlangıç, dört ve 16. ayda; serumda üre, kreatinin (sKr), albumin (Alb), transferrin (sTrf), serum demiri (sFe) ve demir bağlama kapasitesi (SDBK) değerleri ölçüldü. Lipid peroksidasyon ürünü olan plazma malonil dialdehid (MDA) (12) ve antioksidan enzim olan Er içi süperoksid dismutaz (SOD) (13) ile plazma E vitamini (E-vit), serbest karnitin (FC) ve serumda C-vitamini (C-vit), B12 vitamini (vitB12), intakt parathormon (İPTH), folik asit (FolA) değerleri ölçüldü.

EYS ölçümü: Eritrosit yarı ömrü başlangıçta ve tedavinin 6., 12. Ayı sonunda Cr-51 kullanılarak 16 hastada (9K,7E) ölçüldü. Diyaliz öncesi 20ml kan 1. gün ACD içeren enjektöre alındı ve 75-100 µCi Cr-51 eklenerek oda sıcaklığında 20 dakika inkübe edildikten sonra 50mg ascorbic asit işaretleme şişesine eklenerek reaksiyon durduruldu. 10 dakika sonra işaretlenmiş eritrositler karşı taraf antekübital venden hastaya geri verildi. Diyaliz seansından önce olacak şekilde, 24 saat sonra ilk, izleyen iki hafta boyunca gün aşırı 2 mi heparinize kan alınarak saklandı ve her gün Hct değerleri kaydedildi. Tüm hastaların ve 10 sağlıklı bireyin kan örnekleri hepsi aynı gün beşer dakika gama sayıcıda sayılarak elde edilen sayımları aynı günkü Hct değerlerine bölündü. Elde edilen değerler semi-logaritmik kağıda işaretlenerek EYS hesaplandı.

İstatiksel Yöntem: Kontrol ve hasta grup bazal değerleri *independent t* testi ile, hasta grup bazal, 6 ve 12 ay sonundaki değerleri *dependent t* testi ile karşılaştırıldı. Hasta grup verilerinin arasındaki ilişki *Pearson korelasyon* testi ile incelendi, ortalama ± standart sapma olarak alındı. P<0.05 değerler istatistiksel olarak anlamlı kabul edildi.

BULGULAR

Çalışmaya aldığımız 8'i erkek 14'ü kadın 22 olgunun 5'i DAPD 17'si HD tedavisi görüyordu ve yaş ortalamaları 41.7Ü4.4 (19-68) yıldı. Kontrol grubunun 20'si kadın 24'ü erkekti ve yaş ortalaması 44.8±9 (21-64) yıldı. Her iki grubun, başlangıç ve hasta grubunun dört ve 16 aylık EPO tedavi bulguları **Tablo 1'de** verilmiştir. Kontrol gruba göre , başlangıçta Hb, Htc ve Er değerlerinde düşüklükle hasta grubunda belirgin anemi saptandı. OEV farksız, tromb düşük bulundu. Üre, sKr ve İPTH yüksekliğine ek olarak, Alb, sTrf ve sFe değerleri düşük-laboratuvar sınırları içinde- Fer ve MDA yüksek, Er içi SOD düşük bulundu. FolikA, vitB12 yüksek, C-vit farksız, E-vit ve plazma FC

değerleri düşük bulundu. Üre ile Hb (r=-0.69), Htc (r=-0.73) ve Er (r=-0.6); İPTH ile Alb (r=-0.49); FC ile trombosit (r=-0.49), FolikA (r=-0.5) ve vitB12 (r=-0.6) arasında ters ilişki bulundu. EPO tedavisi ile dört ayda Hb, Htc ve Er'de belirgin yükselme ile anemideki iyileşme 16 ayda dahada arttı. Dört ay sonra Alb ve sTrf

değerlerinde anlamlı derecede yükselme 16 ay sonra daha belirginleşirken, vitB12'de ve MDA da azalma, C-vit, E-vit, SOD ve plazma FC'de artma gözlemlendi. Altı aylık EPO tedavisi ile EYS'ndeki uzama 12. ayda daha da belirginleşerek sağlıklı grup değerine ulaştı.

Tablo 1: Kontrol ve hasta (EPO tedavisinden 0, 4 ve 16 aydaki) laboratuvar bulguları.

	Kontrol	Pkont EPO	Başlangıç	4 ay T.S. TSthmonth	16 ay T.S. TSthmonth
Hb gr/dl	13.66±1.6	0.0000	7.181.4\$	10.31.72	10.221.68
Hct %	42.6±4.6	0.0000	23.33.71\$	31.94.4	30.74.8
ErxlO3/mm3	4325±516	0.0000	2512+421\$	3329±426	3223+445
OEVµ3	87±7.3	NS	89±8.5	88±8.7	92±11tt
Tromb 103/mm3	243±54	0.0024	196+59	179±40	182+54
Urea mg/dl	28±9	0.0000	143+23	142±25	133+23
sKr mg/dl	0.84*0.1	0.0000	9.05±1.67*	8.35+1.52&	9.04+1.17
Alb gr/dl	4.66±0.4	0.0000	3.80.5#	4.10.3¥	4.40.4**
sTrfgr/L	2.98±0.27	0.0000	2.20.4	2.30.6£	2.90.6*!:
sFe mg/dl	98+23	0.0009	79±18&	68±21£	84±14
Fer ng/ml	70±59	0.0000	227±212	223±231\$	400±335**
MDA mmol/ml	4.09±1.9	0.0089	534*1.2	-	4.87±1.7M
SOD IU/gHb	2713±463	0.0000	1628±542	-	1978±27tt
FC µmol/L	38.9±10.7	0.0000	26.47.4	-	359.2%X
iPTH ng/ml	24±10	0.0086	545±607		414±378
FolA ng/ml	9.79±4.1	0.042	15.8+5.1		11.9+12.3
VitB12pg/ml	349+123	0.0000	1128+539		506±248*
C-vit mg/dl	095±0.2	NS	1.040.3		1.290.51'
E-vit mg/dl	0.89±0.8		0.76±0.07		1.06±0.03f

Başlangıç-6.a>T*p<0.017; #p<0.04; \$p<0.0000

6.-12.ay: &p<0.02; £p<0.002; ¥p<0.009; \$p<0.0001

Başlangıç-12.ay: tp<0.01; Jp<0.033; tJpO.OO1; **p<0.0003; ##p<0.0000

Tablo 2: Kontrol ve Hasta (Başlangıç, 6., 12 ay) gruplarının EYS, kan sayımı değerleri.

Parametre	Kontrol		Hasta			
	Başlangıç	6T.S.	6 ay %	12 ay T.S.	6 ay %↑	
EYS gün	29.4±7.2*	18.46.7&	25.57.3£	38.4	29.46.71¥	59.3
Hb gr/dl	13.56±1.6#	7.21.3\$	10.31.8	43.1	10.21.6\$	41.7
Htc %	42.99±4.9#	23.23.3\$	31.44.7	35.3	30.35.2\$	30.6
ErxlO3/mm3	4725±648#	2538+389\$	3318±462	30.7	3221±415\$	26.9

Kontrol-Başlangıç: *p<0.004; #p<0.0000 ; Başlangıç-6.ay: &p<0.001; \$p<0.0000

6.-12.ay : £p<0.02; Başlangıç-12.ay: ¥p<0.002; \$p<0.0000

TARTIŞMA

Diyaliz hastalarında anemi oluşmasında, EPO yapım azlığına bağlı yetersiz eritropoez (3), Er frajilite artışı (5) ve Er yaşamının kısalması (4) önemli rol oynar. Üremideki, Er membran glüköz-6-fosfat dehidrogenaz eksikliği ve heksozmonofosfat şantındaki bozukluk, oksidatif olaylarla oluşan hemolizle ilişkilidir. Zira glüköz metabolizma bozukluğu ile birlikte NADPH azalması ve NAD artması sonucunda hidroksil radikal (OH*) ve H₂O₂ yapımı uyarılır (14). Bu reaktif ajanların hücre membranındaki poliansatüre yağ asitleriyle (PUFA) reaksiyona girmesi hücre membran fonksiyon ve stabilitesini bozarak hemolize yol açar. MDA gibi lipid peroksidasyon ürünlerinin artışı ile tüketimi hızlanan antioksidan sistem ve enzimlerin azalması da korunma sistemini zayıflatarak hemolizi kolaylaştırır (15). Üremik Er'lerin ömrünün sağlıklı insanda düzelmesi, sağlıklı Er'lerin üremik insanda yaşamının kısalması, üremideki hemolizin Er içi bozukluktan çok, dış saldırgan etmenlerden kaynaklandığını düşündürmektedir. Bu nedenle diyaliz hastalarındaki ROS artışı ve antioksidan sistem ve enzimlerindeki azalma anemi gelişiminden sorumlu tutulmaktadır (16). Bu hastalarda biriken serbest yağ asitlerinin (FFA) ve lipid peroksidasyonla ROS yapımını artırarak hemolize yol açarken, ROS artışı ile tüketimi hızlanan antioksidanların, diyetle alınımının azalması ve diyalizle kaybı da korunma sistemini zayıflatarak hemolizi kolaylaştırır (17). Diyaliz hastalarında güçlü antioksidan olan E-vit konsantrasyonu azalmaktadır (18). Lipidde eriyen, plazma ve Er içinde bulunan, hücre duvarındaki PUFA'ı peroksidasyona karşı koruyan E-vit tedavisi ile plazma konsantrasyonu artarken plazma ve Er'te artmış lipid peroksidasyonu azalarak anemide düzelme olmaktadır (19). Er membran korunmasında rol alan ve diyaliz hastalarında azalan diğer antioksidan enzimler Zn-Cu'a bağımlı SOD, catalase (CAT) ve glutathione peroksidase (GPx) tür. SOD, süperoksit radikali (O₂*)'nin O₂ ve H₂O₂'e dismutasyonunu katalize eder. H₂O₂ de CAT ve/veya GPx tarafından su ve moleküler oksijene katalize edilir (20). Bu nedenle ROS'e karşı koyan bu korunma sistemlerindeki yetersizlik anemiye yol açmaktadır (7).

Esbach'ın (2) 1989'da, EPO tedavisi ile diyaliz hastalarındaki anemide düzelme bildirmesinden bu yana, EPO'nun anemiyi düzeltici mekanizması araştırılmaktadır. Icardi ve ark (21), EPO ile diyaliz hastalarında gözlenen Er deformabilitesindeki artışın, anemin düzelmesinde etkili olduğunu bildirmişlerdir. Siems ve arkadaşları (22) EPO tedavisiyle diyaliz hastalarında Er içindeki ATP ve nükleotid

konsantrasyonu artışının FFA oksidasyonu ve metabolizmasını düzeltmesi sonucu hücre içinde artmış H⁺ iyonunun azalmasıyla hemolizdeki gerilemeyle anemide düzelme olabileceği bildirilmiştir. EPO tedavisi ile lipid peroksidasyonda (PUFA) azalma ve E-vitamini, SOD ve CAT enzimlerindeki artışın, anemideki düzelmede etkili olabileceğini (11) vit-E ile birlikte verilmesi halinde bu etkinin daha güçlü olduğunu bildirmiştik (23). Anemideki bu düzelme öncelikle EPO'nun kemik iliğindeki eritrositer seri hücre yapımını uyarıcı ve Hb sentezini artırıcı etkisine bağlıdır. Buna ek olarak EPO'nun EYS'ndeki uzatıcı etkisi, Schwartz ve ark (24) tarafından 1992'de bildirilmiştir. Bu çalışmada, diyaliz tedavisindeki 7 hastada haftada 3 kez 50-150 U/kg EPO ile 12 haftada EYS'nde %32'lik artışın bir yıl sonra %20 ile devam ettiği saptanmıştır. Polenakovic ve Sikole (25), iki yıllık, haftada 3x20 U/kg'lık düşük doz S.C. EPO tedavisi ile birinci yıl sonunda EYS'nde %16.7'lik artış olduğunu, ikinci yılda aynı oranın devam ettiğini gözlemişlerdir. EPO'nun EYS üzerine etkisini araştıran ve sağlıklı kontrol grubu alınmayan bu çalışmalarda, ROS ve antioksidanlarla ilgili inceleme yapılmamıştır.

Hastalarımızda, EPO tedavisine başlamadan önce, kontrol grubuna göre derin anemi ile birlikte EYS'nin belirgin derecede kısalma gözlemlendi. Hastalarımızda anemiye yol açacak demir, folat, C-vit eksikliği yoktu. Laboratuvar sınırları içindeki Alb, sTrf düşüklüğü ve İPTH yüksekliği, üremik toksinlerin anemi yapıcı etkisine katkı yapmış olabilir. Üre ile Hb, Htc; İPTH ile Alb değerleri arasındaki ters ilişki bu düşüncüyü desteklemektedir. Ancak EYS'deki belirgin azalma, aneminin hemolizden önemli ölçüde etkilendiğini göstermektedir. Hastalarımızdaki MDA yüksekliğine yol açmış lipid peroksidasyon artışı ile Er duvar bozulmasının hızlanması ve buna karşı koyan E-vitamini ve SOD aktivite azalmasının desteklemiş olabileceği EYS kısalması anemiden önemli derecede sorumludur. EPO tedavisiyle vitB12'de azalma ile de gözlenen kemik iliği uyarımıyla çoğalmış genç hücrelerin nükleotid ve ATP konsantrasyonlarının artması hücre içi H⁺ konsantrasyonu azaltarak, hücre duvar stabilitesini düzeltmektedir. Genç hücrelerdeki peoksidasyonun düşük olması ve antioksidan sistemin kullanımının yavaşlaması hücre duvar stabilitesinin koruyarak hemolizi azaltmaktadır. Bu görüşü destekler şekilde dört aylık EPO tedavisi ile gözlenen anemideki belirgin düzelme 16 ayda daha da artarken, EYS'inde 6 aydaki uzama da bir yılın sonunda daha belirginleşmiştir. Başlangıca göre EYS'deki artışın (%59.6) Hb, Htc, ve Er artışından daha yüksek olması, EPO'nun kemik iliği yeni hücre yapımını uyarmasının yanında önemli derecede hemolizi azaltıcı etki

yaptığının göstergesidir. EPO tedavisi ile MDA'da düşme, SOD ve E-vit'nde yükselme gözlenmesinde hücre duvarını yıkıcı ortamın düzeldiğinin bulgularıdır. Güçlü antioksidan olan C-vit artışı EPO tedavisi ile ilişkili olabilirse de ferrum fumaratın içindeki C-vit'nden kaynaklanabilir. Ancak EPO tedavisi ile diğer antioksidan sistemler güçlenirken C-vit kullanımının azalması ve/veya anemideki düzelme ile GIS'den emiliminin artışıyla kaynaklanmış olabilir.

EPO tedavisiyle hastalarımızdaki lipid peroksidasyon, antioksidan sistem ve anemideki düzelmeye, artmış olan plazma karnitini de etki etmiş olabilir. Karnitin, FFA oksidasyonunu düzelterek hücre içindeki toksik acil gruplarını uzaklaştırırken, metabolik asidoz ve hücre içinde artmış H⁺ konsantrasyonu düşürür ve ATP kullanımının düzelterek antioksidan kullanımını azaltır (26). Karnitin artışı, yapımı artan genç hücrelerdeki ATP ve nükleotid konsantrasyon artışı ile karnitin kullanımının azalmasından, ya da aneminin düzelmesiyle GIS'den emiliminin artmasından kaynaklanabilir. Karnitin artışı da ROS azalması, antioksidan sistemin güçlenmesi ile EYS uzamasına katkı bulunmuş olabilir. Ayrıca EPO tedavisi ile hastalarımızda Alb ve sTrf artışı ile gözlenen nutrisyonel sistem üzerine iyileştirici etkisi de aneminin düzelmesinde rol almaktadır (27).

Bulgularımız, EPO tedavisi ile aneminin düzelmesinde, eritrositlerin yapımındaki artışa ek olarak ömrünün uzamasının önemli yer aldığını göstermektedir. Eritrosit yaşam süresinin uzamasında da, eritropoietinin lipid peroksidasyonu azaltması ve antioksidan sistemi güçlendirmesi etkili olmaktadır. Ayrıca EPO'nin nutrisyonel sistemdeki iyileştirici etkisinin de aneminin iyileşmesine katkı yaptığını düşünmekteyiz.

KAYNAKLAR

1. Ma JZ, Ebben J, Xia H, Collins AJ. Hematocrit level and associated mortality in hemodialysis patients. *J Am Soc Nephrol* 1999;10:610-619.
2. Esbach JW. The anemia of chronic renal failure: Pathophysiology and the effects of recombinant erythropoietin. *Kidney Int* 1989;35:134-148.
3. Esbach JW, Adamson JW. Anemia of end-stage renal disease (ESRD). *Kidney Int* 1985;28:1-5.
4. Blumberg A, Marti HR. Red cell metabolism and haemolysis in patients on dialysis. *Proc Eur Dial Transplant Assoc* 1972;9:91-95.
5. Wu S-G, Jeng F-R, Wei S-Y et al. Red blood cell osmotic fragility in chronically hemodialyzed patients. *Nephron* 1998;78:28-32.
6. Izmuro H, Izmuro S, DeLuise M, Fher JS. Erythrocyte Na-K pump in uremia. Acute correction of transport defect by hemodialysis. *J Clin Invest* 1984;74:581-588.
7. 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.
8. Mimic-Oka J, Simic T, Djukanovic L, Reljic Z, Dvicevic Z. Alteration in plasma antioxidant capacity in various degrees of chronic renal failure. *Clin Nephrol* 1999;51:233-241.
9. Charkraborty M, Glosal J, Biswas T, et al. Effect of erythropoietin on membrane lipid peroksidasyon, superoxid dismutase, catalase and glutathione peroxidase of rat rbe. *Biochem Med Metal, Biol* 1988;40:8-18.
10. Bozfakioğlu S, Alptekin N, Seçkin S, et al. Red celi lipid peroxidation and antioxidant system in chronic renal failure patients treated with recombinant human erythropoietin. *Nephron* 1992;61:228-229.
11. Kanbak G, Sen S, Yetkin İ, Akyuz F, Sunal E, inal M. The effect of long-term erythropoietin therapy on the antioxidant status and lipid peroxidation in hemodialysis patients. *Ann Med Sci* 1998;7:92-96.
12. Ange MF, Ramasastri SS, Schwartz WRS, et al. The critical relationship between free radicals and degrees of ischemia: Evidence for tissue in tolerance of marginal perfusion. *Plastic and Reconstructive Surgery* 1988;81:233-240.
13. Sun Y, Oberley LW, Li Y. A simple method for clinical assay of superoxide dismutase. *Clin Chem* 1988;34:497-500.
14. Yiwata Y, Jacobs HS. Abnormal red cell metabolism defect and its persistence despite adequate hemodialysis. *Blood* 1975;45:231-239.
15. Giardano O, Taccone-Galluci M, Lubrano R, et al. Evidence of red blood cell membrane lipid peroksidation in hemodialysis patients. *Nephron* 1984;36:235-237.
16. Shaikin-Kestenbaum R, Caruso C, Berlyne GM. Reduced superokside dismutase activity in erythrocytes of dialysis patients: A possible factor in the etiology of uremic anemia. *Nephron* 1990;55:251-253.
17. Ross EA, Koo LC, Moberly JB. Low whole blood and erythrocyte levels of glutathion in hemodialysis and peritoneal dialysis patients. *Am J Kidney Dis* 1997;30:489-494.
18. Yalcın S, Yurtkuran M, Dilek K, Kiline A, Tapa Y, Emek K. The effect of vitamin E therapy on plasma and erythrocyte lipid peroxidation in chronic hemodialysis patients. *Clin Chemica Acta* 1989;185:109-112.
19. inal M, Kanbak G, Sen S, Yetkin I, Aksu F. The effect of long-term vitamin E therapy on the antioxidant enzymes and lipid peroxidation in hemodialysis patients. *Ann Med Sci (in Press)*.

20. Sies H. Oxidative stress: From basic research to clinical application. *Am J Med* 1991;92:31-38.
21. Icardi A, Paoletti E, Traverso GB, Sarchi C, Cappelli G, Molinelli G. Red cell membrane during erythropoietin therapy in hemodialysis and in hemodiafiltration. *Int J Artif Organs* 1991;14:147-149.
22. Siems W, Grune T, Hampl H, Wendel G, Gerber G, Riedel E. Changed purine nucleotide concentrations and enzyme activities in erythrocytes of haemodialysis patients undergoing erythropoietine therapy.
23. Inal M, Kanbak G, Sen S, Akyüz F, Sunal E. Antioxidant status and lipid peroxidation in hemodialysis patients undergoing erythropoietin and erythropoietin-vitamin E combined therapy. *Free Radic Res* 1999;31:211-216.
24. Schwartz AB, Kahn SB, Kelch B, Kim KE, Pequignot E. RBC improved survival due to recombinant human erythropoietin explains effectiveness of less frequent, low dose subcutaneous therapy. *Clin Nephrol* 1992;38:283-289.
25. Polenakovic M and Sikole A. Is erythropoietin a survival factor for red blood cells? *J Am Soc Nephrol* 1996;7:1178-1182.
26. Koster JF. Free radical-mediated damage and carnitine esters. In: *The carnitine System*. DeJong JW, Ferrari R (eds), Kluwer Acad. Publish., Netherland, 1995, pp123-132.
27. Tang D-C, Huang T-P, Doong T-I. Improvement of nutritional status in patients receiving maintenance renal anemia with recombinant human erythropoietin. *Nephron* 1998;78:253-259.