

## INTRAVENÖZ DEMİR TEDAVİSİNİN OKSİDAN STRES VE ERİTROSİTLERİN BİÇİM DEĞİŞTİREBİLME YETENEĞİ ÜZERİNE ETKİSİ

### THE EFFECTS OF INTRAVENOUS IRON TREATMENT ON OXIDANT STRESS AND ERYTHROCYTE DEFORMABILITY IN HEMODIALYSIS PATIENTS

Caner Çavdar, Ayşegül Temiz, Yavuz Yeniçerioglu, Sezer Çalışkan, Ali Çelik, Aykut Sifil, Banu Önvural, Taner Çamsan

#### ÖZET

Hemodiyaliz (HD) hastalarında intravenöz (I. V.) yolla demir desteği anemi tedavisinin önemli öğelerindedir. Serbest demirin oksidan stresi artırıcı etkisi olduğu bilinmektedir. Bununla beraber HD hastalarına verilen demirin oksidan stres ve bunun bir göstergesi olan eritrositlerin biçim değiştirebilme yeteneği (EBDY) üzerine olan etkileri çelişkilidir.

Bu çalışmanın amacı HD hastalarına verilen t. V. demirin farklı dozlarda oksidan stres ve EBDY üzerine etkisini araştırmaktır. Çalışmaya idame demir tedavisi alan 13 kronik HD (10 erkek - 3 kadın; yaş 49,92±13.4 yıl) hastası alınmıştır. Birinci HD seansında hastalara I. V. demir verilmemiştir; bunu izleyen HD seansında ise tüm hastalara HD seansı sonunda 20 mg demir [ Demir III hidroksit sukroz - Venofer® ] t. V. bolus tarzında verilmiştir. Üçüncü HÜ seansında ise 100 mg demir 30 dk.da infüzyonla verilmiştir. İlk iki seans sırasında tüm hastalardan diyaliz öncesi, diyaliz sonrası, diyalizden 15, 30, 60, 90 ve 120 dakika sonra olmak üzere toplam 7 örnek alınmıştır. I. V demirin 30 dakika infüzyonla verildiği üçüncü seansta ise 15. dakikada örnek alınmamıştır. EBDY ve oksidan stresin göstergesi olan plazma malondialdehid (MDA) düzeyi her üç seansta tüm örneklerde çalışılmıştır. Demir verilmeyen seans sonuçları değerlendirildiğinde HD sonrası 90. dk ve 120. dk MDA değerlerinin HD öncesi ve sonrası değerlerine göre anlamlı olarak yükseldiği (p<0.05); 60. dk, 90. dk ve 120. dk EBDY'nin ise HD öncesi ve sonrası değerlerine göre anlamlı olarak bozulduğu saptanmıştır (p<0.05). 20 mg demir verilen seans sonuçları incelendiğinde ise EBDY değerleri arasında fark saptanmazken; 60. dk, 90. dk ve 120. dk MDA değerlerinin 15. ve 30. dk'ya göre istatistiksel olarak anlamlı olacak şekilde arttığı gözlenmiştir (p<0.05). 100 mg demir verilen seansta ise 30., 60., 90. ve 120. dk. MDA değerlerinin HD öncesi ve sonrasına göre anlamlı olarak yükseldiği (p<0.05); 90. ve 120. dk EBDY'nin ise HD öncesi ve sonrası değerlerine göre daha iyi olduğu saptanmıştır (p<0.05). EBDY ve MDA değerleri arasında ise korelasyon bulunmamıştır.

Özet olarak bu çalışma ile HD hastalarında I. V. olarak verilen 20 ve 100 mg demirin oksidan stres üzerine olumsuz ek bir etki oluşturmadığı ve ayrıca EBDY'yi ise olumlu etkileyebildiği sonucuna varılmıştır.

**Anahtar Kelimeler:** İntravenöz Demir, Hemodiyaliz, Oksidan Stres, Eritrosit Deformabilitesi, Eritrosit Biçim Değiştirebilme Yeteneği

#### SUMMARY

Intravenous iron supplementation is one of the important components of anemia threatment. Oxidant properties of free iron is well known, however data concerning effects of intravenous (IV) iron in hemodialysis (HD) patients on oxidant stress and erythrocyte deformability (EDEF), a measure of it, are conflicting. In the present study we aimed to evaluate the effects of I. V iron on oxidant stress and EDEF. Thirteen HD patients (10 males, 3 females, mean age: 49,92±13,41 years), administered iron intravenously, were enrolled into the study. All patient were underwent dialysis thrice, first without iron supplementation, 2 second with 20 mg iron supplementation and the last 100 mg iron supplementation. Iron III hydroxide sucrose (Venofer®) was the medication used. In study periods, 7 blood samples were drawn from each patient: before dialysis, at the end of the dialysis, 15, 30, 60, 90 and 120 minutes after the in all three session with an exception that 15th minutes samples were not drawn in the session when 100 mg iron was administered since iron was given by infusion during the first 30 minutes of the 3rd HD session. As markers of oxidant stress EDEF and malondialdehyde (MDA) were studied in all samples. When the results of the session without iron were considered, bivariate correlatioan analysis did not reveal any correlation between MDA and EDEF. When the course of each parameter were considered seperately, plasma MDA levels 90 and 120 minutes after HD session were significantly higher than that of the before and just after the HD session (p<0.05). Whereas EDEF in 60, 90 and 120 minutes after HD session was found to be worsened when compared to before and just after HD sessions' values (p<0.05). When results of the session with 20 mg iron were considered, EDEF and MDA values were not found to be correlated and throughout the course, EDEF did not present any significant change whereas MDA levels 60, 90 and 120 minutes after HD session were found to be significantly higher than that of the 15 and 30 minutes after HD session (p<0.05). When results of the session with 100 mg iron were considered, MDA levels 30, 60, 90 and 120 minutes after HD session were found to be significantly higher than that of the before and just after the HD sessions' (p<0,05). EDEF in 120 minutes after HD session was increased.

As a conclusion, in the present study, it was observed that intravenously administered iron in 20 and 100 mg doses did not cause additional deteriorating effect on oxidant stress however EDEF may be ameliorated by I. V iron.

**Key Words:** Intravenous iron, hemodialysis, oxidant stress, erythrocyte deformability

Hemodiyaliz (HD) hastalarında oksidan stresde artma ve antioksidan savunmada azalma önemli bir problemdir (1). Üremiye bağlı toksik metabolitler, diyaliz işlemi, diyaliz sırasındaki iz elementlerin kaybı ve termal hasar oksidan stresi artırır. Üremiye bağlı toksik metabolitlerin antioksidan savunma enzimlerini inhibe etmesi, renal antioksidan enzim fonksiyonlarındaki azalma ve beslenme bozukluğuna bağlı bakır, çinko ve selenyum eksikliği sonucunda da antioksidan savunma azalır (2,3). Böbrek yetmezlikli hastalarda eritrosit yarı ömründeki azalma ve dolayısıyla aneminin bir nedeni de işte bu sistemdeki dengenin bozulmasıdır. Üremik hastalarda eritrositlerde glukoz metabolizma bozukluğu ve pentoz - fosfat şant aktivitesinde azalma sonucu hidrojen peroksit ile hidroksil radikallerin sentezi artar, ayrıca üremik toksinler tarafından antioksidan enzimler inhibe edilir. Bunun sonucunda eritrosit membranındaki lipid peroksidasyonu (LPO) hızlanır, eritrositlerin biçim değiştirebilme yetenekleri (EBDY) etkilenir ve eritrositlerin splenik sekestrasyonu artarak eritrosit yarı ömrü kısalmıştır (4,5). HD hastalarında anemi tedavisinde kullanılan rekombinant teknoloji ile üretilen insan eritropoietini (r-HuEpo) ile intravenöz (İ.V.) demirin bu sisteme de etkileri vardır ve bunlar birbirlerinden oldukça farklıdır. r-HuEpo eritropoezi stimüle ederek ortama genç eritrositlerin dökülmesini sağlar, böylece eritrosit yarı ömrünü uzatır. Dolaşıma dökülen genç eritrositlerin antioksidan enzimler yönünden zengin olduğunu ve antioksidan enzimlerin r-HuEpo tedavisiyle olumlu yönde etkilendiğini bildiren çalışmalar mevcuttur (6,7).

İ.V. demir tedavisi ise oksidatif stresi artırabilir. Bu etki salınan serbest demir ürünlerinin süperoksit ve hidrojen peroksitten daha fazla toksik olan hidroksil radikallerinin oluşmasına yol açmalarıyla açıklanabilir (8,9). Yapılan çalışmalarda 100 mg gibi dozlarda İ.V. demirin oksidatif stresi artırdığı bildirilmiştir (8). HD hastalarında İ.V. demir 10-20 mg gibi idame dozlarında da kullanılmaktadır. Literatürün taranmasında İ.V. demirin bu etkisinin doza bağlı olup olmadığı ve idame dozlarında bu sisteme ne şekilde etki yaptığı konusunda yeterli sayıda çalışmaya rastlanmamıştır.

Özellikle demir ile inkübe edilen talassemik eritrositlerde LPO sonucu EBDY'nin olumsuz etkilendiği; ortamdan demirin uzaklaştırılmasıyla bu özelliğin iyileştiği de bildirilmektedir (10). HD hastalarında ise hemoreolojik çalışmalar son derece kısıtlı sayıdadır.

Bu çalışmanın amacı HD hastalarında sık olarak kullanılan İ.V. demirin doza ilgili olarak oksidan stresi ve EBDY'yi ne şekilde etkilediğini araştırmaktır.

## HASTALAR VE YÖNTEM

Çalışmaya hastanemiz diyaliz merkezinde izlenen hastalardan 13 HD hastası (10 erkek - 3 kadın) alınmıştır. Çalışmaya alınan hastaların yaş ortalaması  $49.9 \pm 13.4$  yaş idi. Hastalar en az bir yıldır merkezimizde izlenmekteydi. Hastalara 1.2 m<sup>2</sup>'lik kuprofan membran ve bikarbonatı 1 konsantrat kullanılarak haftada üç gün dört saatlik standart HD tedavisi uygulanmaktaydı. Kan akım hızı 275 - 300 ml/dk olarak uygulanmıştır. Anemi nedeniyle de en az üç aydır eritropoietin alfa (Eprex® - Santa Farma) 2000 Ü subkutan ve demir III hidroksit sükröz (Venofer® - Abdi İbrahim) 20mg t.V. her HD seansı sonunda verilmekteydi.

Birinci HD seansında hastalara İ.V. demir verilmemiştir; bunu izleyen ikinci seansta ise tüm hastalara HD seansı sonunda 20 mg demir III hidroksit sükröz İ.V. bolus tarzında verilmiştir. Üçüncü seansta ise HD seansı sonunda 100 mg demir III hidroksit sükröz 100 ml serum fizyolojik içinde sulandırılarak 30 dk.da hastalara verilmiştir.

İlk iki seans sırasında tüm hastalardan diyaliz öncesi, diyaliz sonrası, diyaliz tedavisi tamamlandıktan 15, 30, 60, 90 ve 120 dakika sonra venöz kan örnekleri alınmıştır.

Üçüncü seansta ise diyaliz öncesi, diyaliz sonrası ve diyaliz tedavisi tamamlandıktan 30, 60, 90 ve 120 dakika sonra kan örnekleri alınmıştır.

EBDY, "hücre geçiş zamanı ölçüm cihazı" ile eritrositlerin 5 µm çaplı porlardan geçiş süreleri şeklinde (milisaniye), 1000 hücrenin geçiş sürelerinin ortalaması alınarak saptanmıştır (11). Pordan geçiş süresinin uzaması, EBDY'de azalmanın göstergesidir.

LPO'nun bir göstergesi olan plazma malondialdehid (MDA) düzeyi ise µmol/L biriminde biyokimyasal olarak Stock, Dormandy ve Jain'in geliştirdiği yöntemle analiz edilmiştir (12).

Ayrıca hastaların Hb ve Hct konsantrasyonları; serum ferritin düzeyi ve transferrin saturasyonuna da bakılmış ve demir depoları yeniden değerlendirilmiştir.

İstatistiksel analizlerde Mann-Whitney U ve Friedman Two Way Anova ve bivariate korelasyon analizleri kullanılmıştır, p<0.05 istatistiksel anlamlılık düzeyi olarak kabul edilmiştir.

## SONUÇLAR

Çalışmaya alınan hastaların ortalama Hb düzeyleri  $11.1 \pm 0.3$  g/dL ve Hct konsantrasyonları ise  $\%32.1 \pm 2.7$ 'dir. Serum ferritin düzeyi  $379 \pm 86$  ng/ml ve transferrin saturasyonu ise  $\%21 \pm 3$ 'dür.

Çalışma grubuna ait sonuçlar **Tablo 1 ve 2; Şekil 1 ve 2**'de verilmiştir.

**Tablo 1:** Çalışma grubunun EBDY sonuçları

EBDY (milisn)	Demirsiz	20 mg Demir	100 mg Demir
HD öncesi	3,11±0,16	3,01±0,17	3,14±0,08
HD sonrası(O.dk)	3,13±0,16	3,07±0,22	3,11 ±0,20
15 dk	3,14±0,16	3,08±0,21	
30 dk	3,18±0,20 <sup>1</sup>	3,07±0,11	3,17±0,10
60 dk	3,21±0,24 <sup>1,2</sup>	3,02±0,15*	3,19±0,08
90 dk	3,23±0,21 <sup>1,2,1</sup>	3,05±0,13*	3,16±0,11 <sup>5</sup>
120 dk	3,32±0,15 <sup>1,2,3</sup>	3,09±0,23*	2,98±0,11 <sup>4,5&lt;1*</sup>

I Demirsiz 1: HD öncesine göre fark, sırasıyla p: 0,034, p: 0,03, p: 0,009, p: 0,0284  
 2: HD sonrasında göre fark sırasıyla p: 0,0464, p: 0,0409, p: 0,0284  
 3: 15 dk'ya göre fark sırasıyla p: 0,0342, p: 0,0129  
 II 20 mg demir Seans sırasında fark yok  
 \*: Demirsiz seansa göre fark sırasıyla p: 0,0384, p: 0,0297, p: 0,094

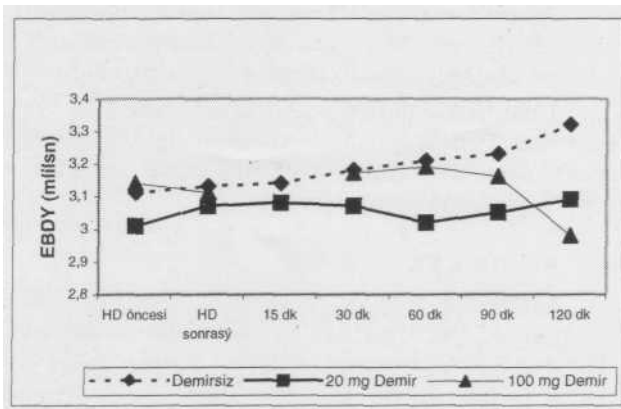
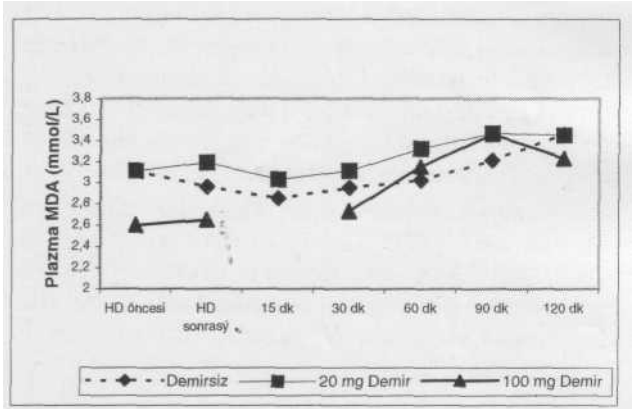
III 100 mg demir 4: 30 dk'ya göre fark p: 0,0277  
 5: 60 dk'ya göre fark sırasıyla p: 0,0425, p: 0,0277  
 6: 90 dk'ya göre fark p: 0,0277  
 \*: Demirsiz seansa göre fark p: 0,0039

**Tablo 2:** Çalışma grubunun MDA düzeyleri

MDA (mol/L)	Demirsiz	20 mg Demir	100 mg Demir
HD öncesi	3,11 ±0,99	3,11 ±0,63	2,6±00,16
HD sonrası (O.dk)	2,96±0,73	3,19±0,60	2,65±0,10
15 dk	2,85±0,77	3,03±0,48	
30 dk	2,95±0,68	3,11±0,41	2,73±0,15' <sup>2</sup>
60 dk	3,02±0,64	3,32±0,524	3,15±0,69 <sup>1,2,4</sup>
90 dk	3,21±0,73 <sup>3,4,5</sup>	3,47±0,67 <sup>3,4,5</sup>	3,46±0,52 <sup>1,2,4,5</sup>
120 dk	3,46±0,68 <sup>1,2,3,4,6</sup>	3,45±0,70 <sup>3,4</sup>	3,23±0,46 <sup>2,4,5</sup>

I Demirsiz 1: HD öncesine göre fark p: 0,0414  
 2: HD sonrasında göre fark p: 0,0208 •  
 3: 15 dk'ya göre fark sırasıyla p: 0,0277, p: 0,0030  
 4: 30 dk'ya göre fark sırasıyla p: 0,0218, p: 0,022  
 5: 60 dk'ya göre fark p: 0,030  
 6: 90 dk'ya göre fark p: 0,0047

II 20 mg demir 3: 15 dk'ya göre fark p: 0,0254  
 4: 30 dk'ya göre fark sırasıyla p: 0,0125, p: 0,0087,  
 5: 60 dk'ya göre fark p: 0,0454  
 III 100 mg demir I: HD öncesine göre fark sırasıyla p: 0,0173, p: 0,017  
 2: HD sonrasında göre fark sırasıyla p: 0,05, p: 0,0180  
 4: 30 dk'ya göre fark p: 0,0117

**Şekil 1:** Çalışma grubunun EBDY sonuçları**Şekil 2:** Çalışma grubunun MDA değerleri

Demir verilmeyen seans sonuçları değerlendirildiğinde HD sonrası 90. ve 120. dk MDA değerlerinin HD öncesi ve HD sonrası değerlerine göre anlamlı olarak yükseldiği ( $p<0.05$ ); 60., 90. ve 120. dk. EBDY'nin ise HD öncesi ve HD sonrası değerler dikkate alındığında anlamlı olarak bozulduğu saptanmıştır ( $p<0.05$ ). EBDY ve MDA değerleri arasında ise bir korelasyon saptanmamıştır.

20 mg demir verilen seansta ise HD sonrası 60., 90. ve 120. dk. MDA değerlerinin 15. ve 30. dk'ya göre anlamlı olarak yükseldiği ( $p<0.05$ ); EBDY bakımından ise istatistiksel olarak anlamlı bir fark olmadığı saptanmıştır. EBDY ve MDA değerleri arasında ise korelasyon bulunmamıştır.

100 mg demir verilen seansta ise HD sonrası 30., 60., 90. ve 120. dk. MDA değerlerinin HD öncesi ve sonrasına göre anlamlı olarak yükseldiği ( $p<0.05$ ); 90. ve 120. dk EBDY'nin ise HD öncesi ve sonrası değerlerine göre daha iyi olduğu saptanmıştır ( $p<0.05$ ). EBDY ve MDA değerleri arasında ise korelasyon bulunmamıştır.

Her üç seans sonuçları birbirleriyle karşılaştırıldığında MDA değerleri arasında istatistiksel anlam taşıyan bir fark yoktu; EBDY bakımından ise 20 mg demir verilen seansın 60., 90. ve 120. dk değerlerinin demirsiz seansa göre daha iyi olduğu ( $p<0.05$ ), 100 mg demir verilen seansın 120. dk EBDY'nin de demirsiz grubun 120. dk değerine göre daha iyi olduğu ( $p<0.05$ ), 20 mg demir verilen seansın 60. ve 90. dk EBDY'nin 100 mg demir seansının 60. ve 90. dk değerlerine göre daha iyi olduğu ( $p<0.05$ ) görülmüştür.

20 mg ve 100 mg demir verilmesi sırasında hiçbir hastada demir kullanımına bağlı allerjik reaksiyon gelişmemiştir.

## TARTIŞMA

Kronik böbrek yetmezliği (KBY) hastalarında diyaliz öncesi dönemde demir eksikliği gelişebilir. Gastrointestinal sistem kayıpları ve bir miktar kanın her seansta diyalizde kalması nedeniyle HD hastalarında bu eksiklik daha da belirginleşebilir. r-HuEpo kullanan hastalarda eritropoietin direncinin nedeni olabileceğinden demir eksikliğinin araştırılması oldukça önemlidir (13). Per-oral yoldan idame veya yüksek dozlarda verilen demirin bu eksikliği zaman zaman karşılayamaması nedeniyle günümüzde HD hastalarında İ.V. yol tercih edilmektedir (14). İ.V. yolla kullanılan demirin ise bazı yan etkileri vardır. Özellikle demir dekstran anafloktoid tipte reaksiyonlara yol açabilir. Bu oran üremik ve üremik olmayan hastalarda birbirine

yakındır ve yaklaşık %0.6-0.7 dir (15). Demir sakkarat ve demir glukonatta ise bu risk daha düşüktür. İ.V. demir kullanımında diğer bir problem ise demirin vücutta kronik birikici etkisi ve bunun sonucunda oksidatif hasara yol açabileceği düşüncesidir. Hemokromatozlu hastalarda ciddi demir birikimi sonucunda gelişen kalp, karaciğer ve pankreas hasarı bu düşünceye yol açmıştır (16). Fakat demirin doku hasarı yapabilmesi için vücutta serbest formda olması gerekmektedir. Son yıllarda yayınlanan uzlaşma raporlarında HD hastalarında demir birikiminin tanınımının yapılması ve sınırlarının belirlenmesi ile demirin kronik birikici etkisi önlenmiştir (14).

Demirin kronik birikici etkisi dışında İ.V. demir preparatlarından serbest demir salınımı ile direkt oksidatif hasar da gelişebilir. Bayes ve arkadaşları 62.5 mg demir glukonat İ.V. hızlı infüzyon verilen HD hastalarında plazma vitamin C düzeyinde %37'lik bir azalma olduğunu saptamışlardır. Bilindiği gibi vitamin C düzeyi oksidatif hasarda azalmaktadır. Aynı araştırmacılar buna karşın eritrosit içi antioksidan enzimlerde ve E vitamini düzeyinde ise değişme olmadığını bildirmişlerdir (17).

Lim ve arkadaşlarının çalışmasında da 100 mg demir sakkarat verilen HD hastalarında oksidatif hasar artmıştır. Fakat oksidatif hasarın arttığı hastaların çoğunun transferrin saturasyonu %50'nin üzerinde ve ortalama serum ferritin düzeyleri ise 906  $\mu\text{g/L}$ 'dir; sonuç olarak Lim ve arkadaşlarının çalışma hastalarında demir birikimi mevcuttur (18).

Buna karşın Geisser ve arkadaşlarının ratlarda yaptıkları çalışmada ise hergün veya günde bir verilen 100 - 200 mg İ.V. demir ile herhangi bir toksisite oluşmamıştır (19).

Çalışmamızda da HD sonrası 30. dk'dan itibaren her üç seansta da MDA değerlerinde yükselme görülmüştür. Fakat demirsiz, 20 ve 100 mg demir seansları arasında MDA düzeyleri arasında istatistiksel bir fark saptanmamıştır. Demirsiz seansta 90. dk'da , 20 mg demir verilen seansta 60. dk'da ve 100 mg demir verilen seansta ise 30. dk'da MDA düzeyinin anlamlı bir şekilde yükseldiği saptanmıştır. MDA düzeyleri bakımından seanslar arasında istatistiksel bir fark olmamasına rağmen 100 mg demir verilen seansta MDA en erken dönemde yükselmiştir.

Diyaliz işleminin kendisi de LPO'yu uyarabilir. HD membranında nötrofil ve kompleman sisteminin aktivasyonu, antikoagülasyon için kullanılan heparinin lipoprotein lipaz enzimini aktive etmesi ve serbest yağ asitlerini artırması LPO'yu uyarır; bunun sonucunda MDA düzeyi yükselir. Aynı zamanda iz elementlerin

diyaliz sıvısındaki konsantrasyon farklılıkları nedeniyle kaybedilmesi de LPO'yu artırır (20). Üremik ortamın devam etmesi de bir yandan LPO'yu stimüle eder. Bununla birlikte diyaliz ile üremik toksinlerin konsantrasyonunun azaltılması ile MDA düzeyleri geçici olarak düşebilir (21). Çalışmamızda demirsiz seansta HD'den hemen sonra MDA düzeyinde artma olmaması ve daha sonraki dönemlerde MDA'daki yükselme oksidan-antioksidan sistemin HD hastalarında dinamik bir şekilde çalıştığını göstermektedir. 20 ve 100 mg demir vermekle MDA'da demirsiz gruba göre fark saptanmaması bu dozlarda demir-III sükröz'un belirgin olumsuz etkisi olmadığını göstermektedir. Fakat 100 mg demir seansında MDA'nın daha erken yükselmeye başlaması da daha yüksek doz İ.V. demir tedavilerinde oksidatif hasar açısından dikkatli olunması gerektiğini de düşündürmektedir.

HD hastalarında aneminin bir nedeni de EBDY'de azalma ve eritrosit yarı ömründeki kısalmadır (22). HD hastalarında EBDY'deki bozulmanın en önemli nedeni ise üremik ortamdır. Serbest demir iyonunun EBDY üzerine etkisi ise iki yönlüdür. Demir, eritrosit membranında bulunan ATP-az enzimlerinin kofaktörüdür. ATP-az enzimleri de EBDY'den sorumludur. Demir eksikliği durumunda ATP-az enzim aktiviteleri de azalır ve EBDY bozulur (23). Demir birikimi durumunda ise demir şelatör tedavisi ile eritrosit membranındaki serbest demir oranı azaltılarak eritrosit fonksiyonlarında iyileşme olduğu rapor edilmiştir (24).

Çalışmamızda demirsiz seansta EBDY'de bozulma saptanmıştır. EBDY'de bozulma diyaliz işleme bağlı olabilir (25). Yirmi mg demir verilince EBDY'de ise bozulma olmamıştır; 100 mg demir verildiğinde ise EBDY'de iyileşme gözlenmiştir. Seanslar birbirleriyle karşılaştırıldığında ise 20 mg demir verilen seans sonuçlarının daha iyi olduğu saptanmıştır. Özetle demir verilen seanslarda EBDY'de olumsuz etki oluşmamıştır. Bu sonuçlar, demir-III sükröz yapısından serbest demir salınımının az olmasına bağlı olabilir; aynı zamanda bu dozlardaki demirin EBDY üzerine iyileştirici etkisinin olabileceğini de göstermiştir (19,26).

Sonuç olarak İ.V. 20 ve 100 mg demir tedavisi ile demirsiz HD seansı karşılaştırıldığında oksidatif strese ve EBDY'de olumsuz etkilenme görülmemiştir. Aksine 100 mg demir verilen seansta EBDY'de iyileşme de saptanmıştır. Bunun mekanizmalarına yönelik özellikle eritrosit içi oksidatif hasar ve antioksidan enzim düzeylerini araştırmaya yönelik yeni bir çalışmaya ihtiyaç vardır. Bu ise çalışmanın ikinci etabı olarak planlanmıştır.

## KAYNAKLAR

1. Çavdar C, Çamsan T, Semin İ, Gönene S and Açıköz O. Lipid peroxidation and antioxidant activity in chronic haemodialysis patients treated with recombinant human erythropoietin. Scand J Urol Nephrol 31:371-375,1997
2. Richard M, Arnaud J, Jurkovitz C et al. Trace elements and lipid peroxidation abnormalities in patients with chronic renal failure. Nephron 57: 10-15,1991
3. Matkovic 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 20(5):559-564,1988
4. Vioen M, Oliveria A, Milne F. Physical properties of the red blood cells in chronic renal failure. Nephron 59:271-278,1991
5. Rosenmund A, Binswanger U, Straub PW et al. Oxidative injury to erythrocytes, red cell rigidity and splenic hemolysis in hemodialyzed uremic patients. Ann Intern Med 82(4):460-465,1975
6. 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 65:288-293,1993
7. Sommerburg O, Grune T, Hampl H et al. Does long-term treatment of renal anaemia with recombinant erythropoietin influence oxidative stress in haemodialysed patients?. Nephrol Dial Transplant 13:2583-2587,1998
8. Lim P, Wei, Yu Y.L and Kho B. Enhanced oxidative stress in haemodialysis patients receiving intravenous iron therapy. Nephrol Dial Transplant 14:2680-2687,1999
9. Fishbane S, Maesaka J.K and Mittal S.K. Is there material hazard to treatment with intravenous iron?. Nephrol Dial Transplant 14:2595-2598,1999
10. Browne PV, Shalev O, Kuypers FA et al. Removal of erythrocyte membrane iron in vivo ameliorates the pathobiology of murine thalassemia. J Clin Invest 100(6):1459-1464,1997
11. Koutsouris D, Guillet D, Levievre R et al. Individual red blood cell transit times during flow through cylindrical micropores. Clin Hemorheol 1988;8:453-460
12. Jain S.K. Membrane lipid peroxidation in erythrocytes of the newborn. Clinica Chemica Acta 1986;161:301-306
13. Silverberg D.S, Blum M, Peer G, Kaplan E and Iaina A. Intravenous ferric saccharate as an iron supplement in dialysis patients. Nephron 1996;72:413-417
14. European Best Practice Guidelines for the management of anaemia in patients with chronic renal failure. Nephrol Dial Transplant 1999;14(Suppl 5): 1-50

15. Fishbane S, Maesaka J.K and Mittal S.K. Is there material hazard to treatment with intravenous iron?. *Nephrol Dial Transplant* 1999;14:2595-2598
16. Worwood M. Pathogenesis and management of haemochromatosis. *Br J Haematol* 1999; 105(Suppl 0):16-18
17. Bayes B, Sierra C, Pastor M.C and Bonal I. Effect of intravenous iron therapy on oxidative stress in hemodialysis. *Nephrol Dial Transplant* 1998;13(6):A206
18. Lim P.S, Wei Y.H, Yu Y.L and Kho B. Enhanced oxidative stress in haemodialysis patients receiving intravenous iron therapy. *Nephrol Dial Transplant* 1999;14:2680-2687
19. Geisser P, Baer M and Schaub E. Structure/histotoxicity relationship of parenteral iron preparations. *Drug Res* 1992;42(II): 1439-1452
20. Çavdar C, Sifil A ve Çamsan T. Hemodiyaliz hastalarında oksidan stres ve antioksidan savunma. *Türk Nefroloji Diyaliz ve Transplantasyon Dergisi* 1997;3-4:102-105
21. Kaya H, Polat F, Odabaş A.R, Çetinkaya R ve Kiki İ. Kronik hemodiyaliz hastalarında lipid peroksidasyonu. *Türk Nefroloji Diyaliz ve Transplantasyon Dergisi* 2000;2:90-94
22. Forman S, Bischel M, Hochstein P. Erythrocyte deformability in uremic hemodialysed patients. *Ann Intern Med* 1973;79:841-843
23. Ifere Go, Ifon E.T, Ebong P.E and Umoh I.B. Abnormalities in adenosine triphosphatase of the erythrocyte membrane in iron deficiency anaemia. *J Trace Elem Med Biol* 1996; 10(3): 185-188
24. Browne P.V, Shalev O, Kuypers F.A et al. Removal of erythrocyte membrane iron in vivo ameliorates the pathobiology of murine thalassemia. *J Clin Invest* 1997 Sep 15;100(6):1459-1464
25. Martinez M, Vaya A, Alvarino J et al. Hemorheological alterations in patients with chronic renal failure. Effect of hemodialysis. *Clin Hemorheol Microcirc* 1999;21(1):1-6
26. Macdougall I.C. Intravenous administration of iron in epoetin-treated haemodialysis patients - which drugs, which regimen?. *Nephrol Dial Transplant* 2000;15:1743-1745