

Kronik Böbrek Hastalarında İntravenöz Demir Tedavisi, Oksidatif Stres ve N-asetilsistein'in Etkisi

Intravenous Iron Treatment in Patients with Chronic Renal Disease, Oxidative Stress and the Effect of N-acetylcysteine

ÖZ

AMAÇ: Kronik Böbrek Hastalığında (KBH) anemi tedavisinde görülen önemli bir sorun da demir eksikliğidir ve IV demir replasmanı bu amaçla sık kullanılmaktadır. Ancak, serbest demirin prooksidan olduğu ve fenton reaksiyonu yoluyla hidroksil radikalleri oluşturarak oksidatif strese (OS) ve endotel disfonksiyonuna (ED) sebep olduğu ileri sürülmektedir. Bu çalışmanın amacı, IV demir tedavisi ile OS arasındaki ilişkiyi ve bir antioksidan olan N-asetilsistein (NAC)'in oluşabilecek bu OS üzerine etkisini değerlendirmektir.

GEREÇ ve YÖNTEM: K/DOQI rehberi kriterlerine göre Evre 3-5 KBH tanısı konulan ve anemi saptanan 30 hasta çalışmaya alınmıştır. Demir eksikliği nedeniyle IV demir verilmesi planlanan hastalar iki gruba ayrılmış, bir gruba yalnızca parenteral demir verilirken, diğer gruba parenteral demirin yanısıra NAC de verilmiştir. Her iki grupta da oksidatif stresi değerlendirmek amacı ile malondialdehit (MDA), glutatyon peroksidaz (GPx), katalaz (CAT) ve süperoksit dismutaz (SOD) düzeyleri incelenmiştir.

BULGULAR: Çalışmamızda parenteral demir tedavisi alan grupta antioksidan savunma göstergeleri olan GPx ve CAT düzeylerinde azalma olurken SOD düzeylerinde değişiklik olmadı. Demir tedavisine NAC'in eklenmesi ile CAT düzeylerindeki azalmanın önüne geçilirken GPx düzeyindeki azalmanın önüne geçilememiştir. Ayrıca NAC tedavisi SOD düzeylerini ve MDA düzeylerini anlamlı düzeylerde değiştirmemiştir.

SONUÇ: Kronik böbrek hastalarında IV demir tedavisi bazı oksidatif stres göstergelerinde değişikliği yol açmaktadır. IV demir tedavisine eklenen 600 mg/gün NAC katalaz düzeyindeki azalmanın önüne geçse de belirgin antioksidan etki oluşturmamaktadır.

ANAHTAR SÖZCÜKLER: IV demir tedavisi, Oksidatif stres, Endotel disfonksiyonu, N-asetilsistein

ABSTRACT

AIM: One of the problems in treating anemia of CRD is iron deficiency, and intravenous (IV) iron supplementation has become an accepted therapy of iron deficiency in CRD patients. However, it is known that free iron is prooxidant and causes oxidative stress by generation of hydroxyl radicals through the fenton reaction. The purpose of this study was to determine the relationship between IV iron treatment and oxidative stress, and to determine the effect of N-acetylcysteine (NAC), which is an antioxidant, on this possible oxidative stress.

MATERIAL and METHOD: 30 patients with iron deficiency anemia and CRD (stage 3-5 according to K/DOQI) scheduled to receive IV iron treatment were separated into two groups. One group received only IV iron, and the other group received NAC orally beside IV iron treatment. Malondialdehyde (MDA), glutathione peroxidase (GPx), catalase (CAT) and superoxide dismutase (SOD) levels were measured to determine oxidative stress in each group.

RESULTS: The antioxidant enzyme levels of erythrocyte Glutathione peroxidase (GPx) and catalase (CAT) decreased significantly but erythrocyte superoxide dismutase (SOD) activity did not change in the IV iron treatment group. The decrease in CAT levels was prevented with NAC pre-treatment but GPx levels decreased significantly and SOD levels also did not change from the baseline.

CONCLUSION: Our study shows that IV iron therapy in CRD changes some oxidative stress parameters. 600 mg/d NAC pre-treatment dose not increase the antioxidant effect of IV iron therapy significantly.

KEY WORDS: IV iron treatment, Oxidative stress, Endothelial dysfunction, N-acetylcysteine

Y. Serdar SAKIN¹

Murat KARAMAN¹

S. Ahmet AY¹

Cemal AKAY²

Erdinç ÇAKIR³

Cengizhan AÇIKEL⁴

Hilmi Umut ÜNAL¹

Ayşe EKEN²

Kenan SAĞLAM¹

Kayser ÇAĞLAR¹

- 1 Gülhane Askeri Tıp Akademisi, İç hastalıkları Anabilim Dalı, Ankara, Türkiye
- 2 Gülhane Askeri Tıp Akademisi, Farmositik Toksikoloji Anabilim Dalı, Ankara, Türkiye
- 3 Gülhane Askeri Tıp Akademisi, Biyokimya Anabilim Dalı, Ankara, Türkiye
- 4 Gülhane Askeri Tıp Akademisi, Halk Sağlığı Anabilim Dalı, Ankara, Türkiye
- 5 Gülhane Askeri Tıp Akademisi, Nefroloji Bilim Dalı, Ankara, Türkiye

Geliş Tarihi : 02.11.2010

Kabul Tarihi : 24.11.2010

Yazışma Adresi:

Y. Serdar SAKIN

Gülhane Askeri Tıp Akademisi,

İç Hastalıkları Anabilim Dalı,

Ankara, Türkiye

Gsm : 0 505 406 22 58

E-posta : serdarsakin78@yahoo.com

GİRİŞ

Diyabetes mellitus, hipertansiyon, hiperlipidemi, sigara içimi gibi geleneksel kardiyovasküler risk işlevlerinin yanısıra, anemi, hiperhomosisteinemi, hiperfosfatemi, vasküler kalsifikasyon, inflamasyon ve oksidatif stress gibi KBH'na özgü geleneksel olmayan risk işlevleri de artmış kardiyovasküler morbidite ve mortaliteye katkıda bulunmaktadır

KBH'da demir eksikliği ve demirin fonksiyonel kullanımındaki bozukluk nedeni ile EPO tedavisine direnç oluşmaktadır. Bu nedenle KBH hastalarında sıklıkla demir tedavisi gerekmekte ve gastrointestinal emilim bozukluğu nedeniyle oral demir tedavisinin yetersiz kalmasına bağlı olarak intravenöz (IV) demir tedavisine gereksinim olmaktadır (1). Bu tedavinin ise özetle oksidatif stres, endotel disfonksiyonu (ED), fagositozda bozukluk ve enfeksiyona eğilimde artış gibi bazı yan etkileri olduğu bilinmektedir.

Demir, Fenton reaksiyonu yoluyla hidroksil radikallerinin oluşmasını sağlar. Oluşan radikaller reaktif oksijen türleri (ROT) olarak adlandırılırlar. Aterogenezde patofizyolojik görünüm, serbest radikaller ve oksitlenmiş lipidlerin etkili olduğu ileri sürülmektedir (2). Oluşan ROT vücutta bulunan enzimatik ve nonenzimatik antioksidan savunma mekanizmaları tarafından uzaklaştırılır. Antioksidan savunmanın önemli bir kısmını süperoksit ve hidrojen peroksiti temizleyen spesifik enzimler oluşturur. Bunlar süperoksit dismutaz (SOD), katalaz (CAT), ve glutatyon peroksidaz (GSH-Px)'dir (3).

N-asetil sistein (NAC), L-sistein'in farmakolojik prekürsörü bir thiol'dür. NAC, NO aktivitesini artırır ve serbest radikallerin temizlenmesini artırır. NAC'in indirgenmiş formu uygulandığında, hızlıca sistein'in sistemik düzeylerini yükseltir. NO ürünlerinin (S-nitrosothioller) thiol gruplarına göre değişir. Yapılan bazı çalışmalarda NAC'in ateroskleroz saptanan hastalarda koroner ve periferik EBVD'da düzelme sağladığı gösterilmiştir (4). Deneysel çalışmalar eksojen

indirgenmiş thiollerin endojen ve eksojen NO'nin etkilerini artırdığı göstermiştir. Yapılan bir çalışma NAC'in spontan olarak S-nitroso-N-asetilsistein ve sağlam yapıdaki biyolojik olarak aktif transnitrozasyon ürünü olan S-nitrososistein yan ürününü oluşturarak NO'nin biyoyararlanımını artırabildiği gösterilmiştir (4). Ayrıca, kanıtlar 0,1 ila 1 saniye kadar çok kısa süreli NO'nin, sistein'in sülfidril grubu ile reaksiyona girerek, S-nitrosoalbumin formunda plazmada dolaştığını göstermektedir. S-nitrosoalbumin, muhtemelen NO'nin dolaşan rezervuarı olarak hizmet etmektedir. IV demir tedavisinin oksidatif stres üzerine etkilerini araştıran birçok çalışma vardır (5-12). Bu çalışmaların çoğunda demir tedavisi ile oksidan belirteçlerde artış gözlenmiştir. Ayrıca HD hastalarında da IV demir tedavisi araştıran birçok çalışma vardır (8-12).

Çalışmamızın amacı, KBH hastalarında tekrarlayan IV demir tedavisinin oksidatif stres üzerine olan etkisini incelemek ve bu etkilere karşı NAC'in koruyucu etkisini değerlendirmektir.

GEREÇ ve YÖNTEMLER

Çalışmaya K/DOQI rehberi kriterlerine göre evre 3-5 kronik böbrek hastalığı tanısı konulan ve anemi saptanan hastalar değerlendirilmiş ve demir eksikliği saptanarak parenteral demir replasmanı yapılacak olanlar arasından, çalışmaya alınma kriterlerini sağlayanlar, altta yatan hastalıklardan ve kullandıkları tedavilerden bağımsız olarak dahil edilmiştir. Demir eksikliği kriteri olarak ferritin düzeyinin <100 ng/ml olması kabul edilmiştir. Tüm değerlendirmeden sonra 30 hasta çalışmaya alınmıştır. Randomizasyon ikişerli gruplar halinde yapılmıştır. 15 hastaya (1. grup) demir tedavisi amacı ile IV demir sükröz (Venofer^R 100 mg, Abdi İbrahim ilaçları A.Ş., Türkiye) ve 15 hastaya da IV demir sükröz (Venofer^R 100 mg, Abdi İbrahim ilaçları A.Ş., Türkiye) + oral N-asetil sistein (NAC, Nac 600 eff. Tb.^R, Basel) (2. grup) verilmiştir. Tablo II'de hastaların özellikleri verilmiştir.

Tablo I: Hastaların başlangıç değerleri (AD: Anlamli değil).

	GRUP 1	GRUP 2	P Değeri
GFR (ml/dk)	37,2 ± 12,5	37,4 ± 14,6	AD
Hb (g/dl)	11,0 ± 0,7	10,6 ± 1,5	AD
Ferritin (ng/ml)	48,5 ± 26	41,5 ± 32,4	AD
Yaş	60,0 ± 14,7	65,7 ± 15,3	AD
MDA (nmol/ml)	42 ± 9,7	33,4 ± 9,0	AD
CAT (KU/ g Hb)	200,3 ± 46,4	226,6 ± 15,0	AD
SOD (U/ml)	373,2 ± 103,7	410,8 ± 75,8	AD
GPx (U/ml)	19,2 ± 3,9	22,0 ± 3,7	AD

Tablo II: Çalışmaya alınan hastaların tedavi başlangıcındaki özellikleri (GRUP 1: parenteral demir), **NAC:** N-asetil sistein, **KBH:** Kronik böbrek hastalığı, **HT:** Hipertansiyon, **İKH:** İskemik kalp hastalığı, **DM:** Diabetes mellitus, **HL:** Hiperlipidemi, GRUP 1: Parenteral demir tedavisi, **NAC:** N-asetil sistein, **PCOS:** Polikistik over sendromu.

Hasta No:	Hasta Yaşı	Çalışma Grubu	Komorbid Hastalıkları	GFR (ml/dk)	Hemoglobin (g/dl)	Ferritin (ng/ml)
1	72	GRUP 2	DM+ KBH	37,05	11,6	17,7
2	41	GRUP 2	HT+ KBH+İKH	30,17	11,2	5,68
3	22	GRUP 1	HT+KBH+HL	46,17	11,1	26,5
4	71	GRUP 1	HT+DM+KBH +Osteoporoz	35,68	11	79
5	33	GRUP 2	KBH	8,73	6,7	46
6	47	GRUP 2	KBH+PCOS	38,84	11,8	88,98
7	55	GRUP 1	KBH+HT+DM	25,42	9,9	67,7
8	64	GRUP 1	KBH+DM	42,72	11,5	93
9	76	GRUP 2	KBH+HT+KAH	32,45	12,5	42,15
10	78	GRUP 2	KBH	54,39	9,5	5,43
11	52	GRUP1	KBH	30,62	11,5	23,6
12	67	GRUP 1	KBH+HT	28,87	10,2	93
13	76	GRUP 2	KBH HT	41,41	10,7	55,9
14	77	GRUP 2	KBH	58,33	11,3	26,37
15	76	GRUP 1	DM+KBH+HT	25,07	10,6	72
16	67	GRUP 1	DM+KBH+HL	41,65	10,9	66,72
17	55	GRUP 2	KBH+	27,83	10,4	65,6
18	78	GRUP 2	KBH	22,45	11,4	90
19	42	GRUP 1	KBH	29,30	10,5	92
20	68	GRUP 1	KBH+ HT	19,40	11,8	19
21	61	GRUP 2	KBH+ANEMİ	56,81	10,5	12,96
22	80	GRUP 2	KBH	41,15	11,5	29,23
23	77	GRUP 1	HT + KBH	29,75	11,7	88
24	75	GRUP 1	KBH+ Hipertürisemi	36,25	10,9	76,5
25	62	GRUP 2	HT+Hipotiroidi+ KBH+HL	54,17	11,3	7,32
26	69	GRUP 2	KAH+HT	39,23	8	24,7
27	56	GRUP 1	DM+KBH+HL	58,60	10,7	38,77
28	64	GRUP 1	HT+DM+KAH+ D.nöropati	58,13	11,9	10,43
29	81	GRUP 2	KBH+KAH	18,06	10,3	73,59
30	68	GRUP 1	KBH+HT	55,25	10,7	30,15

Tablo III: IV demir tedavisi alan grupta bazal değere göre değişiklikler. (AD: Anlamlı değil).

	Sonuçlar (ortalama)			P değeri	
	0. dakika	1. doz sonrası	5. doz sonrası	0-1. doz arası	0-5. doz arası
MDA (nmol/ml)	42,0 ± 9,7	33,0 ± 8,2	35,0 ± 7,9	<0.05	AD
CAT (KU/g Hb)	187,0 ± 46,4	173,0 ± 45,5	182,0 ± 48,6	<0.05	<0.05
SOD (U/ml)	376 ± 103,7	371 ± 108,5	367 ± 119,5	AD	AD
GPx (U/ml)	20 ± 3,9	18 ± 4,0	18 ± 3,6	<0.05	<0.05

Tablo IV: IV demir+ N-asetilsistein tedavisi alan hastaların bazal değerlere göre değişimi (AD: Anlamlı değil).

	Sonuçlar			P değeri	
	0.dakika	1. doz sonrası	5. doz sonrası	0-1. doz sonrası	0-5. doz sonrası
MDA (nmol/ml)	33 ± 9,0	34 ± 5,2	33,5 ± 10,5	AD	AD
CAT (KU/g Hb)	224 ± 15,0	211 ± 18,5	220 ± 16,7	<0.05	AD
SOD (U/ml)	399 ± 75,8	393 ± 70,7	415 ± 74,9	AD	AD
GPx (U/ml)	24 ± 3,7	20 ± 3,9	19 ± 3,6	<0.05	<0.05

Araştırmaya dahil olma kriterleri; K/DOQI rehberine göre Evre 3 ve üzeri kronik böbrek hastalığı (GFR< 60 ml/dk) bulunması, hastanın 18 yaş üzeri olması, Hb değerinin 12 mg/dl'nin altında olması, son 6 ay içinde herhangi bir demir tedavisi almamış olması, ferritin düzeyinin 100 ng/ml'nin altında olması, son 6 ay içinde sigara içimi olmaması olarak belirlenmiştir.

Araştırmaya alınmama ölçütleri ise; hastanın 18 yaşından küçük olması, aktif sigara içimi, ferritin değerinin 100 ng/ml'nin üzerinde olması, son 6 ay içinde herhangi bir demir tedavisi almış olması, malignite, aktif enfeksiyon olarak belirlenmiştir.

Parenteral demir tedavisi, hastalara 5 gün süre ile günde 100 mg 100 cc %0,09 NaCl içeren mediflex içinde infüzyon şeklinde uygulanmıştır. Parenteral demir tedavisinin akut etkilerini gözlemek açısından ilk demir replasmanı sonrası 10. dakikada ve uzun etkilerini gözlemek için 5. replasmandan 10 dakika sonra oksidatif stres göstergelerini için kan alınmıştır. 2. gruba demir replasmanından 12 saat önce NAC tedavisi başlanmıştır. Demir tedavisi süresince her gün N-asetilsistein 600 mg oral yolla günde 1 defa verilmiştir. Tüm hastalardan bazal oksidatif stres göstergeleri (eritrosit malondialdehit (MDA) düzeyi; eritrosit Glutasyon peroksidaz (GPx), süperoksit dismutaz (SOD) ve katalaz (CAT) aktivitesi ve protokoldeki diğer testler için kan örnekleri alınmıştır.

SONUÇLAR

Hastaların Başlangıç Özellikleri

Kriterlere uygun olan 30 hasta çalışmaya alınmıştır. Hastaların bazal değerleri Tablo I ve II'de gösterilmiştir. Hastalar evre 3-5 KBH hastası idi. Diyaliz tedavisi alan hasta yoktu.

Oksidatif Yöntem Test Sonuçları

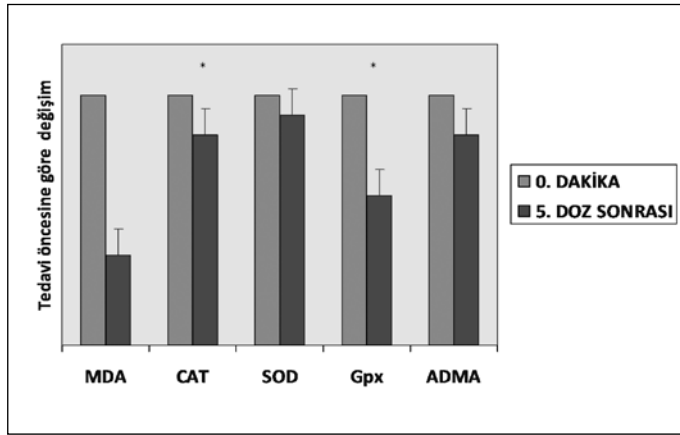
Hastaların oksidatif stres düzeyleri değişikliği Tablo III ve Tablo IV'te özetlenmiştir.

Eritrosit Malondialdehit (MDA) Enzim Aktivitesi Değişikliği

Parenteral demir tedavisi verilen gruptaki (grup 1) hastalarda MDA düzeyinde 1. doz sonrası anlamlı bir azalma saptanırken, çalışma sonunda bazal düzeye göre anlamlı bir değişim saptanmadı. N-asetilsistein tedavisi ile birlikte demir transfüzyonu yapılan grupta (grup 2) ise MDA düzeyinde gerek 1. doz gerekse 5. doz sonrası bazal değere göre anlamlı bir değişiklik olmadı. Her iki grup MDA düzeyindeki azalma yönünden karşılaştırıldığında 1. doz sonrasında iki grup arasında anlamlı bir fark gözlenmiştir, ancak tedavi sonrasında gruplar arasında anlamlı bir fark gözlenmemiştir.

Eritrosit Katalaz (CAT) Enzim Aktivitesi Değişikliği

Grup 1'de katalaz (CAT) enzim aktivitesinde anlamlı bir azalma saptanmıştır. 1. doz IV demir sonrası CAT düzeyi bazal değer olan 187,0±46,4 KU/g Hb'den 173,0±45,5 KU/g Hb'e düşmüştür (p<0.05). Ancak 5. doz sonrası bu azalma devam etmemiş, hatta CAT düzeyinde 1. doz sonrasına göre bir miktar artış görülmüştür (173,0±45,5 KU/g Hb'den 182,0±48,6 KU/g Hb'e, p<0.05). Buna rağmen 5. doz sonrası CAT düzeyleri yine de bazal değere göre anlamlı derecede düşük bulunmuştur (187,0±46,4 KU/g Hb'den 182,0±48,6 KU/g Hb'e, p<0.05) (Tablo III). Grup 2'de katalaz enzim aktivitesinde 1. doz sonunda anlamlı azalma saptanırken, 5. doz sonrası elde edilen değerler 1. doz sonuna göre daha yüksek bulunmuş ve bazal değer ile karşılaştırıldığında anlamlı bir değişiklik saptanmamıştır.



Şekil 1: Parenteral demir tedavisi sonrası 0. dakikaya göre değişiklikler (* $p < 0,05$).

Eritrosit Süperoksit Dismutaz (SOD) Enzim Aktivitesi Değişikliği

Hem grup 1'de hem de grup 2'de gerek 1. doz gerekse 5. doz sonunda SOD enzim aktivitesi yönünden anlamlı bir değişiklik saptanmamıştır.

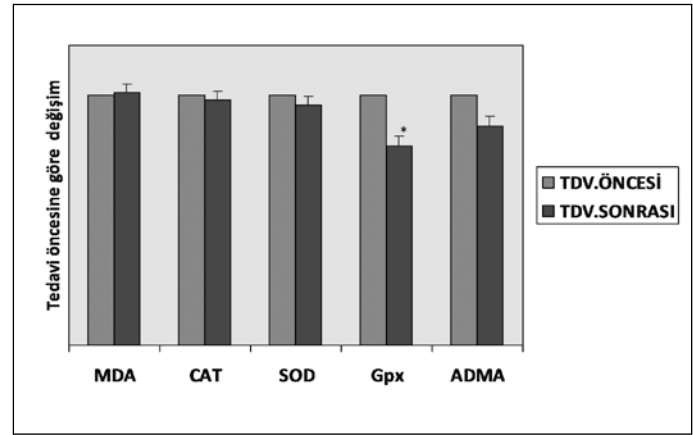
Eritrosit Glutasyon Peroksidaz (GPx) Aktivitesi Değişikliği

Grup 1'de 1. doz sonrası GPx düzeyinde anlamlı bir azalma olmuştur ($20 \pm 3,9$ U/ml - $18 \pm 4,0$ U/ml, $p < 0,05$). Bu farklılık çalışma süresince sebat etmiş ve 5. doz sonrası GPx düzeyi 1. doz sonrası azalmaya devam etmese de bazal değere göre anlamlı oranda düşük bulunmuştur. Buna karşın grup 2'de IV demir tedavisine NAC eklenmesi GPx düzeyindeki azalma üzerine bir etki yapmamış ve bu grupta da GPx düzeyinde 1. doz sonrası olan azalma 5. doz sonrasına kadar kalıcı olmuştur.

TARTIŞMA

Çalışmamızda, parenteral demir tedavisi alan grupta antioksidan savunma göstergeleri olan GPx ve CAT düzeylerinde azalma olurken SOD düzeylerinde değişiklik olmamıştır. Demir tedavisi ile bir oksidatif stres göstergesi olan MDA'da artış olmamış, aksine 1. doz sonrası MDA düzeyi azalırken çalışma sonundaki değer bazalden anlamlı derecede farklı olmamıştır. Demir tedavisine NAC'in eklenmesi ile CAT düzeylerindeki azalmanın önüne geçilirken GPx düzeyindeki azalmanın önüne geçilememiştir. Ayrıca NAC tedavisi SOD düzeylerini ve MDA düzeylerini anlamlı düzeylerde değiştirmemiştir. Bu sonuçlar IV demir tedavisinin antioksidan savunma sistemini zayıflatarak oksidatif strese yol açtığını ve NAC tedavisinin bu olumsuz oluşuma etkisinin sınırlı olduğuna işaret etmektedir.

Kronik böbrek hastalarında erken dönemden itibaren oksidatif stresin bulunduğu gösterilmiştir (13). Oksidatif strese yol açan işlevlerden birinin de bu hastalarda sıklıkla uygulanan parenteral demir tedavisi olduğu ileri sürülmektedir. Ancak kronik böbrek hastalarında IV demir tedavisi sonrası oksidatif



Şekil 2: Demir + N-asetilsistein tedavisi sonrası 0. dakikaya göre tedavi sonrası değişim yüzdesi (* $p < 0,05$).

stres göstergeleri açısından yapılan çalışmalarda farklı sonuçlar elde edilmiştir. Çavdar ve ark.nın (11) yaptıkları çalışmada 13 HD hastasında 20 ve 100 mg IV tek doz demir sükröz infüzyonu tedavisinin oksidan denge üzerine olan etkisini incelemişlerdir. IV demir tedavisinin erken dönemde oksidatif stres üzerine herhangi bir olumsuz etkisini saptamamışlardır. Sağlam ve ark.nın (14) yaptığı bir çalışmada 20 periton diyalizi hastasında tek doz 100 mg intravenöz demir sükröz tedavisi sonrası oksidatif stresi değerlendirmek için plazma MDA, serum katalaz, süperoksit dismutaz, glutasyon peroksidaz enzim düzeyleri 30, 60. dakikalar ve 6. saatte değerlendirilmiş ve başlangıç düzeylerine göre anlamlı bir fark bulunamamış ve 100 mg demir sükröz tedavisinin periton diyalizli hastalarda güvenle uygulanabileceği lehine yorumlanmıştır. Buna karşılık Roob ve ark.nın (10) yaptığı bir başka çalışmada 22 HD hastasında tek başına IV tek doz demir sükröz tedavisi alan grupta MDA düzeylerinde anlamlı bir artış gözlenmiştir. Bu çalışma tek doz demir ile yaratılan oksidan molekül artışının, uzun dönemde oksidatif stres ile ilişkili dejeneratif hastalıkların tetiklenmesinde rolü olabileceğini düşündürmesi açısından anlamlı bulunmuştur. Lim PS ve ark.nın (9) yaptığı çalışmada 50 HD hastası serum ferritin düzeylerine göre 3 gruba ayrılmış (100-300 ng/ml, 301-600 ng/ml, >600 ng/ml) tek doz 100 mg IV demir sükröz infüzyonu tedavisinin oksidatif stres üzerine etkisini sağlıklı kontrol grubu ile karşılaştırmışlardır. Çalışma sonucunda ferritin düzeyi en yüksek olan grupta plazma SOD aktivitesinde anlamlı bir düşüş saptanmış olup diğer gruplardaki düşüş anlamlı olarak saptanmamıştır. Ancak eritrosit SOD aktivitesinde, plazma ve eritrosit GSH-Px aktivitesinde her üç grupta da anlamlı bir değişiklik saptanmamışlardır. Plazma MDA düzeyinde ise her üç grupta da demir tedavisi sonrası anlamlı bir artma saptamışlardır. Mimic-Oka ve ark.nın (8) 19 HD ve 20 normal kontrol hastasında yaptığı bir çalışmada HD hastalarına ardışık 10 diyaliz seansı süresince IV 62,5 mg/gün ferrogulonat uygulanmış ve kontrol hastaları ile karşılaştırılmıştır. Başlangıçta SOD'da kontrol grubuna göre anlamlı bir düşüklük, MDA'da anlamlı bir yükseklik saptanmıştır. Çalışma sonunda HD hastalarında IV

demir tedavisi sonrası eritrosit MDA'da anlamlı olmayan bir azalma, SOD'da anlamlı olmayan artma saptanmıştır. Plazma MDA ve reaktif karbonil derivelerinde (RCD) anlamlı bir artma protein thiol gruplarında anlamlı bir azalma saptanmış ve bu durum HD hastalarında IV demir tedavisi ile serbest radikal düzeylerinde artma olarak yorumlanmıştır.

KBH evre 3-4 hastalarda NAC'in intravenöz demirin oksidatif stres üzerine etkisini araştıran Agarwal ve ark.nın (12) yaptıkları açık uçlu randomize bir çalışmada, 20 KBY hastasının yarısına demir tedavisi öncesi 7 gün boyunca 1200 mg/gün NAC tedavisi verilmiştir. Çalışma sonunda sadece tek doz 100 mg IV demir sükröz sonrası 15, 30, 60, 120, 180. dakikalar ve 24 saat sonra alınan değerler sonucunda tek başına demir sükröz alımında idrar ve plazma MDA düzeylerinde anlamlı bir artış, NAC tedavisi alan grupta ise anlamlı bir azalma saptanmıştır. Leehey ve ark.nın (15) yaptığı 8 hasta içeren pilot çalışmada evre 3-5 KBH hastaları 125 ve 250 mg parenteral demir sükröz tedavisi alan iki gruba ayrılmışlardır. Hastaların bir kısmına NAC demir tedavisinden 12 saat önce 600 mg dozunda verilmiştir. Sonlanım noktası olarak MDA düzeyi ve idrarda albuminüri ve proteinüri düzeyleri incelenmiştir. Çalışma sonucunda demir tedavisi ile MDA düzeyinde anlamlı bir yükselme olduğu saptanırken, NAC ile tedavinin faydalı olmadığı gösterilmiş, ayrıca albuminüride artma saptanmamıştır. Bizim çalışmamızdan farklı olarak bu çalışmada oksidatif stres sadece MDA ile değerlendirilmiş, diğer antioksidan enzimlerin düzeylerine bakılmamıştır. Ayrıca doz olarak 125 veya 250 mg demir sükröz kullanılmıştır ve hasta sayısı azdır.

Kronik böbrek hastalarında IV demir tedavisinin oksidatif stres üzerine olan etkisini MDA sonuçları ile değerlendiren çalışmalardan bazılarında MDA düzeyinde artma (9,10,15) saptanırken diğer çalışmalarda da anlamlı bir değişiklik saptanmamıştır (8,11). Bizim yaptığımız çalışmada ise parenteral demir tedavisi ile MDA düzeyinde 1. doz sonrası saptanan azalma 5. doz sonrası anlamlı bulunmamıştır. İki grup arasında MDA düzeyi yönünden oluşan değişiklik de anlamlı bulunmamıştır.

Çalışmamızda tekrarlayan doz IV demir tedavisi ile MDA düzeyinde çalışma sonunda anlamlı bir değişiklik saptanmazken antioksidan enzimler olan glutatyon peroksidaz ve katalazda anlamlı azalmalar saptanmıştır. NAC verilen grupta ise çalışma sonunda MDA düzeyinde hem başlangıca göre hem de NAC verilmeyen gruba göre anlamlı bir değişiklik olmamış GPx düzeylerinde 1. gruptakine (GRUP 1) benzer şekilde gerçekleşen azalmaya NAC etki etmemiştir. Ancak CAT düzeyinde 1. demir dozundan sonra oluşan azalma NAC kullanılan grupta (GRUP 2) 5. doz sonunda düzelmiş ve bazale göre anlamlı bir fark saptanmamıştır. Agarwal ve ark.nın (12) yaptığı çalışmada 100 mg demir sükröz tedavisi sonrası hastalar randomize edilmiş bir gruba 1200 mg n-asetil sistein tedavisi 7 gün verilmiş ve bir hafta sonra tek doz 100 mg demir sükröz tedavisi verilmiş, diğer gruba sadece 1 hafta sonra tek doz 100 mg demir sükröz

tedavisi verilmiştir. Sonuçta MDA düzeyinde anlamlı bir artma saptanmıştır. Leehey ve ark.nın (15) yaptığı küçük hasta grubu içeren pilot çalışmada da sadece MDA üzerindeki parenteral demir tedavisinin yaptığı oksidatif stres üzerine 600 mg n-asetilsistein'in antioksidan etkisi değerlendirilmiş ve faydalı bulunmamıştır. Ancak her iki çalışmada da IV demir tedavisi sonrası oluşan antioksidan enzim düzey değişiklikleri hakkında bir veri yoktur. Bizim çalışmamızda IV demir tedavisi ile antioksidan enzimlerden GPx ve CAT'da azalma olması 100 mg/gün IV demir tedavisinin oksidatif strese yol açtığını düşündürmektedir. NAC verilen grupta antioksidan enzimlerden GPx düzeyinde azalma olması 600 mg/gün NAC tedavisinin 100 mg IV demir tedavisinde oluşan oksidatif stresi önlemediği şeklinde yorumlanabilirse de katalaz düzeyinde görülen azalmanın NAC tedavisi alan grupta 5. doz demir tedavisi sonrasında normale dönmesi NAC'ın antioksidan sisteme kısmende olsa yarar sağladığını ve NAC dozunun yetersiz olabileceğini düşündürmektedir. Bu konu üzerinde daha fazla klinik çalışmaya ihtiyaç vardır.

KAYNAKLAR

1. Kooistra MP, van Es A, Struyvenberg A, Marx JJ: Iron metabolism in patients with anaemia of end-stage renal disease during treatment with recombinant human erythropoietin. *Br J Haematol* 1991; 79: 634-639
2. Baykal Y, Yılmaz MI, Çelik T, Gök F, Rehber H, Akay C, Koçar IH: Effects of antihypertensive agents, alpha receptor blockers, beta blockers angiotensin-converting enzyme inhibitors, angiotensin receptor blockers and calcium channel blockers, on oxidative stress. *J Hypertens* 2003; 21: 1207-1211
3. Ertan T, Soran A: Kan malonilaldehit ve total antioksidan seviyenin önemi. *Cerrahi Tıp Bülteni* 2001; 2: 154-167
4. Andrews NP, Prasad A, Quyyumi AA: N-acetylcysteine improves coronary and peripheral vascular function. *J Am Coll Cardiol* 2001; 37: 117-123
5. Kletzmayer J, Hörl WH: Iron overload and cardiovascular complications in dialysis patients. *Neprol Dial Transplant* 2002; 17: 25-29
6. Victor VM, Rocha M, Solá E, Bañuls C, Garcia-Malpartida K, Hernández-Mijares A: Oxidative stress, endothelial dysfunction and atherosclerosis. *Curr Pharm Des* 2009; 15(26): 2988-3002
7. Rachmilewitz EA, Weizer-Stern O, Breda L, Adamsky K, Amarglio N, Rechavi G, Rivella S, Cabantchik L: Role of iron in inducing oxidative stress in thalassemia: Can it be prevented by inhibition of absorption and by antioxidants? *Ann N Y Acad Sci* 2005; 1054: 118-123
8. Mimić-Oka J, Savić-Radojević A, Pljesa-Ercegovac M, Opacić M, Simić T, Dimković N, Simić DV: Evaluation of oxidative stress after repeated intravenous iron supplementation. *Ren Fail* 2005; 27: 345-351

9. Lim PS, Wei YH, Yu YL, Kho B: Enhanced Oxidative stress in hemodialysis patients receiving intravenous iron therapy. *Nephrol Dial Transplant* 1999; 14: 2680-2687
10. Roob M, Khoshsorur G, Tiran A, Horina JH, Holzer H, Winklhofer-Roob BM: Vitamin E attenuates oxidative stress induced by intravenous iron in patients on hemodialysis. *J Am Soc Nephrol* 2000; 11: 539-549
11. Cavdar C, Temiz A, Cavdar C, Temiz A, Yeniçerioglu Y, Caliskan S, Celik A, Sifil A, Onvural B, Camsari T: The effects of intravenous iron treatment on oxidant stress and erythrocyte deformability in hemodialysis patients. *Scand J Urol Nephrol* 2003; 37: 77-82
12. 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
13. Yilmaz MI, Saglam M, Caglar K, Cakir E, Sonmez A, Ozgurtas T, Aydin A, Eyileten T, Ozcan O, Acikel C, Tasar M, GencToy G, Erbil K, Vural A, Zoccali C: The determinants of endothelial dysfunction in CKD: Oxidative stress and asymmetric dimethylarginine. *Am J Kidney Dis* 2006; 47: 42-50
14. Saglam F, Cavdar C, Uysal S, Cavdar Z, Camsari T: Effect of intravenous iron sucrose on oxidative stress in peritoneal dialysis patients. *Ren Fail* 2007; 29: 849-854
15. Leehey DJ, Palubiak DJ, Chebrolu S, Agarwal R: Sodium ferric gluconate causes oxidative stress but not acute renal injury in patients with chronic kidney disease: A pilot study. *Nephrol Dial Transplant* 2005; 20: 135-140