

KRONİK BÖBREK YETMEZLİĞİNDE DİYALİZ ÖNCESİ VE SONRASI SERUM TOTAL SİYALİK ASİT DÜZEYLERİ

SERUM TOTAL SIALIC ACID LEVELS BEFORE AND AFTER HEMODIALYSIS IN CHRONIC RENAL FAILURE

Özkan Alataş, Şeniz Koça, Ömer Çolak, Münevver Adalı,
Mehmet Soydan*, Ahmet U. Yalçın*

Osmangazi Üniversitesi Tıp Fakültesi Biyokimya Anabilim Dalı,
*Nefroloji Bilim Dalı, ESKİŞEHİR

ÖZET

Bu çalışmada kronik böbrek yetmezliği olan hastalarda serum siyalik asit düzeylerinin belirlenmesi ve hemodiyaliz uygulamalarının serum düzeylerine etkisinin araştırılması amaçlanmıştır. Bu amaçla hemodiyaliz yapılan 20 kronik böbrek yetmezliği hastasından ve 14 sağlıklı gönüllüden alınan kan örneklerinde total siyalik asit düzeyleri (TSA) çalışıldı. Serum TSA düzeyi kolorimetrik rezorsinol yöntemiyle ölçüldü. Kronik böbrek yetmezliği hastalarında diyaliz öncesi ortalama TSA düzeyi 99.81 ± 3.57 mg/dl ve diyaliz sonrası ortalama TSA düzeyi 106.64 ± 5.10 mg/dl idi. Ortalama TSA düzeyi kontrol grubunda ise 68.73 ± 2.12 mg/dl olarak bulundu. Diyaliz öncesi ve diyaliz sonrası TSA düzeylerinin her ikisi de kontrol grubuna göre istatistiksel olarak anlamlı düzeyde yüksek bulundu ($p < 0.001$). Diyaliz sonrası TSA düzeylerinde diyaliz öncesi düzeylerine göre artış oldu; fakat bu artış istatistiksel olarak anlamlı değildi. Çalışmamızda, hemodiyaliz uygulanan kronik böbrek yetmezlikli hastaların serum TSA düzeylerinin, sağlıklı bireylere göre anlamlı düzeyde yüksek olduğu belirlendi. Kronik böbrek yetmezlikli hastalardaki bu artışın glikoprotein ve glikolipidlerin yapım ve yıkımındaki artışa bağlı olabileceği düşünüldü.

SUMMARY

The aim of this study was to determine the levels of sialic acid in the sera of patients with chronic renal failure and the effect of hemodialysis was also investigated. Regarding this aim, total sialic acid levels (TSA) were studied from the blood samples of 20 patients with chronic renal failure and 14 healthy volunteers. Serum TSA determinations were carried out by the resorcinol method. In the chronic renal failure group the mean TSA concentration before hemodialysis treatment was 99.81 ± 3.57 mg/dl and the mean TSA concentration after hemodialysis treatment was 106.64 ± 5.10 mg/dl. The mean TSA level in the control group was 68.73 ± 2.12 mg/dl. The TSA levels before and after hemodialysis treatment both were found to be significantly elevated as compared to control levels ($p < 0.001$). After hemodialysis treatment the TSA levels were slightly increased than those in before hemodialysis samples, however this increase was not significant statistically. In our study, the serum TSA levels of the chronic renal failure patients that received hemodialysis treatment were significantly higher than those in the healthy group. It has been thought that this increase may be due to the increased synthesis and catabolism of glycoproteins and glycolipids in chronic renal failure patients.

Anahtar Kelimeler: siyalik asit, kronik böbrek yetmezliği, hemodiyaliz

Key Words: chronic renal failure, hemodialysis, sialic acid

GİRİŞ

Siyalik asit dokuz karbon atomuna sahip, 309 dalton ağırlığında bir aminoşeker olup nöraminik asit türevidir (1,2).

Siyalik asitler oligosakkaritlerin, polisakkaritlerin, glikoproteinlerin ve glikolipidlerin terminal şeker kısımlarını oluşturur ve glikozidik bağ ile bağlıdır. Glikoproteinler ve glikolipidler enzimlerin, hormonların ve hücre membranlarının yapısında bulunan ve ekstraselüler sahada yer alan kompleks ve önemli fonksiyonlara sahip biyomoleküllerdir (2). Fizyolojik pH'da siyalik asitler negatif yüklüdür ve hücre yüzeyinde bir itici güç oluşturarak agregasyonu önler. Böbrekte glomerüler kapiller duvarda sabit bir negatif yük bulunur (1-3). Siyalik asitin de aralarında bulunduğu çeşitli komponentlerin katkıda bulunduğu negatif yük, makromoleküllerin glomerüler permeabilitesini düzenleyerek idrara geçmelerini engeller (1-4). Ayrıca siyalik asit endotel ve epitel hücrelerinin glomerüler bazal membranlara tutunmasını da sağlar (3).

Bu çalışmada, kronik böbrek yetmezliği olan hastaların serum siyalik asit düzeylerinin normal kişilere göre değişiklik gösterip göstermediği ve hemodiyaliz tedavisinin kronik böbrek yetmezliği hastalarında serum siyalik asit düzeylerine etkisinin incelenmesi amaçlanmıştır.

MATERYAL VE METOD

Osmangazi Üniversitesi Tıp Fakültesi Hastanesi hemodiyaliz ünitesinde düzenli olarak hemodiyaliz tedavisine alınan 20 kronik böbrek yetmezliği hastası ile çalışma yapıldı. Bu hastaların dokuzu erkek (ortalama yaş 47 ± 5 (standart hata) yıl), 11'i kadındı (ortalama yaş 52 ± 2 (standart hata) yıl). Hastaların tanısı klinik ve ilgili laboratuvar incelemeleri ile kesinleştirilmişti. Hastaların primer böbrek patolojileri arasında glomerülonefrit (beş hasta), diabetes mellitus (dört hasta), piyelonefrit (altı hasta), polikistik böbrek (iki hasta), amiloidoz (iki hasta), hipertansiyon (bir hasta) vardı. Çalışmaya alındıkları sırada hastalarda malignite veya inflamatuvar hastalık bulguları yoktu. Hemodiyalizde tüm hastalarda Hemofan membran kullanılmıştı. Diyalizat akım hızı ise sabit olup 500 ml/dk idi. Hemodiyaliz ile ilgili diğer bilgiler **Tablo 1**'de verilmiştir.

Hastane personelinden seçilen, yaşları hastalar ile benzer olan 14 sağlıklı gönüllü ile kontrol grubu oluşturuldu. Kontrol grubundaki kişilerde böbrek hastalığı, malignite veya metabolik bozukluk bulunmamaktaydı.

Kontrol grubundan ve kronik böbrek yetmezlikli hasta grubundan hemodiyalizden beş dakika önce ve diyaliz sonrası beş dakika içerisinde alınan beş ml kan, Hermlle ZK 510 soğutmalı santrifüjde 2000xg'de 10 dakika santrifüj edilerek serum ayrıldı. Serum çalışılincaya kadar -20 C'da saklandı. Saklama süresi en fazla yedi gündü.

Siyalik asit ölçümünde resorsinol yöntemi kullanıldı (5). Bu kolorimetrik yöntemde siyalik asitin resorsinol ile oluşturduğu rengin absorbansı 580 nm'de ölçülür. BUN, kreatinin ve ürik asit ölçümleri Boehringer Mannheim firmasının orijinal kitleri kullanılarak BM-Hitachi 911 otoanalizöründe ölçüldü.

Çalışmanın sonuçları, SPSS istatistik programı kullanılarak kişisel bir bilgisayarda student t testi ile analiz edildi. Sonuçlar ortalama \pm standart hata olarak verildi, $p < 0.05$ olan değerler istatistiksel olarak anlamlı kabul edildi.

SONUÇLAR

Tablo 2'de kronik böbrek yetmezliği hastalarının ve kontrol grubunun ölçülen tüm parametreleri verilmiştir. Buna göre kronik böbrek yetmezliği olan hastaların siyalik asit, BUN, kreatinin ve ürik asit değerleri kontrol grubundan anlamlı düzeyde yüksek olarak bulunmuştur ($p < 0.001$).

Kronik böbrek yetmezlikli hastalarda hemodiyaliz tedavisinin serum total siyalik asit düzeylerine etkisi incelendiğinde, hemodiyaliz sonrası alınan kanlarda siyalik asit düzeylerinin hafifçe arttığı gözlenmiş ise de bu artış istatistiksel olarak anlamlı değildi. Hastalardan hemodiyaliz sırasında çekilen sıvı miktarları **Tablo 1**'de verilmiştir. Siyalik asit değerleri ile çekilen sıvı arasında herhangi bir istatistiksel ilişki saptanamamıştır. Hemodiyaliz tedavisinin hastalarda siyalik asit düzeylerinde değişiklik yapmaması nedeniyle diyaliz sonrası serum siyalik asit düzeyleri kontrol grubundan yine yüksekti.

Kontrol grubunun ortalama serum siyalik asit düzeyi 68.73 ± 2.12 mg/dl olarak bulundu. Kontrol olgularının değerleri 59.63-82.96 arasında değişmekteydi.

Hasta ve kontrol grubunun tüm serum siyalik asit değerleri **Şekil 1**'de toplu halde verilmiştir.

TARTIŞMA

Çalışmamızda serum total siyalik asit düzeylerinin kronik böbrek yetmezliği hastalarında kontrol grubuna göre anlamlı düzeyde yüksek olduğu saptandı. Hemodiyaliz öncesi ve sonrası alınan kanlardaki total siyalik asit düzeylerinde anlamlı bir farklılık yoktu.

Tablo 1: Kronik böbrek yetmezlikli hastalara uygulanan hemodiyaliz tedavisinin özellikleri

Hasta	Yüzeysel Alanı (m ²)	Hemodiyaliz Süresi (ay)	Hastanın Hemodiyaliz Süresi (ay)	Pompa Hızı (ml/dk)	Çekilen Sıvı (ml)
1	1.2	240	18	250	1500
2	1.0	240	30	200	1000
3	1.0	240	48	250	1200
4	1.5	270	X	300	2500
	1.2	300	22	200	1800
6	1.2	240	35	250	1600
7	1.2	270	4	350	2800
8	1.5	300	17	200	1500
9	1.2	270	43	250	2000
10	1.0	300	65	250	2500
11	1.2	240	26	250	3000
12	1.2	240	38	300	1700
13	1.5	300	9	200	2300
14	1.2	270	13	250	1400
15	1.2	240	58	300	1800
16	1.0	270	27	250	2000
17	1.2	300	14	200	1400
18	1.2	240	12	300	1300
19	1.2	240	11	200	2200
20	1.2	270	37	250	3000

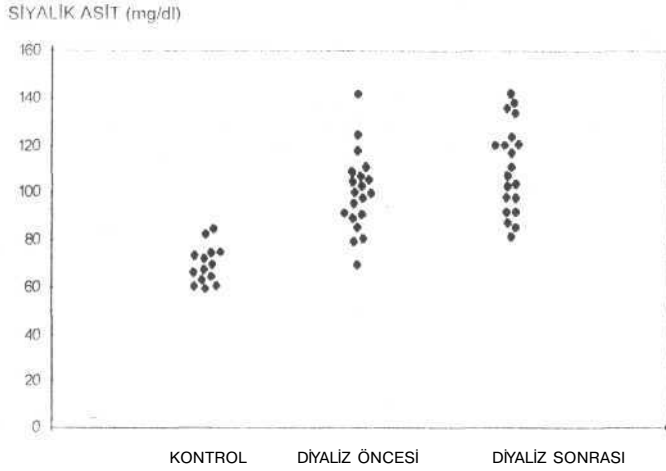
Tablo 2: Hastaların hemodiyaliz öncesi ve sonrası ile kontrol grubunun değerleri (mg/dl) (ortalama ± standart hata)

	Kontrol	Hemodiyaliz Öncesi	Hemodiyaliz Sonrası
Siyalik asit	68.73 ± 2.12	99.81 ± 3.57*	106.64 ± 5.10*
BUN	12.36 ± 1.14	81.70 ± 6.82*	40.35 ± 3.20**
Kreatinin	0.95 ± 0.54	8.44 ± 0.86*	1.11 ± 0.40**
Ürik asit	4.73 ± 0.39	7.37 ± 0.38*	3.34 ± 0.28Ç*

* Kontrol grubu ile karşılaştırıldığında p < 0.001

* Hemodiyaliz öncesi ile karşılaştırıldığında p < 0.001

^ Kontrol grubu ile karşılaştırıldığında p < 0.01



Şekil 1: Kontrol ve hasta gruplarının serum total siyalik asit değerleri

Siyalik asit, 309 dalton molekül ağırlığına sahip bir sakkarittir (1). Glikoprotein yapıdaki hormonların, bazı enzimlerin ve proteinlerin yapısında bulunur. Normal insan idrarında bu makromoleküllerin parçalanması ile ortaya çıkan siyalik asitin idrar ile atılımı yaşa bağlı olarak değişkenlik gösterir. Serumda bulunan siyalik asit molekülleri böbrekler aracılığı ile plazmadan glomerüler filtrata geçer ve tubuler reabsorpsiyona uğramadan idrar yolu ile atılır (4).

Klinik ve deneysel glomerülopati çalışmalarında glomerüllerdeki siyalik asit düzeylerinin azalmış olduğu bildirilmiştir (6-8). Glomerüllerdeki kronik inflamatuvar olaylar sırasında proteolizis ile doku yıkımı olmaktadır (4). Görög, glikoproteinlerin karbonhidrat yapılarının protein moleküllerini proteolizisten koruduklarını ortaya koymuştur (9). Dolayısı ile glomerüllerin çeşitli patolojilerinde siyalik asit düzeylerinin azalmış olması bu dokuda protein yıkımının artması ve böbrek hasarının ortaya çıkmasına neden olmaktadır.

Kronik böbrek yetmezliği olan hastalarda yapılan bir diğer çalışmada da siyalik asit sonuçları kontrol grubu ile karşılaştırıldığında anlamlı düzeyde yüksek bulunmuştur (pO.001). Diyaliz öncesi ve diyaliz sonrası değerler karşılaştırıldığında ise diyaliz sonrası değerlerin yüksek olduğu fakat bu farkın istatistiksel açıdan anlamlı olmadığı görülmüştür (4). Sonuçlarımız bu çalışma ile uyumludur, ancak muhtemelen siyalik asit ölçümünde kullanılan metodların farklı olması nedeniyle ortalama değerlerimiz arasında farklılık gözlenmektedir.

Üremide, laktat ve asetil koenzim A yapımındaki muhtemel bir azalma ile serum piruvat düzeyleri yükselmektedir. Piruvat konsantrasyonunun artması ise oksaloasetat yolu ile insandaki temel siyalik asit olan N-

Asetil nörominik asit'in biyosentezindeki öncü madde fosfoenol piruvatın artmasına neden olmaktadır (10). Bu durumda kronik böbrek yetmezlikli hastalarda proteinlere bağlı siyalik asit grupları artmaktadır (11).

Siyalik asitin hemodiyaliz ile klirensi üzerine yeterli çalışma yoktur. Molekül ağırlığının düşük olması nedeniyle dializabl olması beklenebilir. Ancak çalışmamızda ve önceki çalışmada hemodiyaliz sonrası siyalik asit düzeyleri düşmemiş, tersine hafifçe artmış olarak bulunmuştur. Bu durum siyalik asitin serumda yüksek oranda proteine bağlı olması ve bu nedenle dializata geçememesi ile açıklanabilir. İnsan serumunda ve vücut sıvılarında siyalik asit %85-90 oranında proteinlere bağlı haldedir. Ancak %10-15'lik kısım lipid moleküllerine bağlıdır. Proteine ve lipide bağlı siyalik asit fraksiyonları total siyalik asiti oluştururlar (1,2,12).

Kronik böbrek yetmezlikli hastalardaki önemli bir klinik sorun da anemidir. Levinsky çalışmasında üremik hastaların serumunda nöraminidaz aktivitesini yüksek olarak bulmuş ve bu enzimin eritrositlerde desializasyon sonucu eritrosit ömrünün kısalması yolu ile anemiye yol açtığını göstermiştir (13). Bu yol ile siyalik asit yapılarını kaybeden eritrositlerin karaciğer ve dalakta birikmeye başladığı saptanmıştır. Orak hücre anemisi, talassemi ve diğer hematolojik bozukluklarda da eritrosit siyalik asit düzeylerinde azalma olduğu belirtilmiştir (14-16). Bir başka çalışmada, üremik hastaların dolaşımdaki eritrositlerinin kontrol grubuna göre daha genç olduğu ve bu eritrositlerin siyalik asit miktarının kontrollerden yüksek olduğu bildirilmiştir (17). Kronik böbrek yetmezlikli hastalarda artmış eritropoez, siyalik asit düzeyleri yüksek, genç eritrositlerin dolaşımda bulunması ve hızlı eritrosit yıkımının serum siyalik asit düzeylerinde artışa yol açtığı ileri sürülebilir.

Sonuç olarak, çalışmamızda serum siyalik asit düzeylerinin kronik böbrek yetmezlikli hastalarda artmış olduğunu belirledik. Hastaların siyalik asit düzeylerindeki bu artışın gerek glomerüller, eritrositler gibi siyalik asitten zengin yapıların ve glikoproteinlerin yıkımının artmasına ve gerekse biyosentezde öncü madde olan fosfoenol piruvat sentezinin kronik böbrek yetmezliğinde artması sonucunda ortaya çıkmış olabileceği düşünüldü.

KAYNAKLAR

- 1- Waters P.I, Lewy E, Pennock CA. Measurement of sialic acid in serum and urine: clinical application and limitations. *Ann Clin Biochem* 1992; 29: 625-637.
- 2- Schauer R. Chemistry, metabolism and biological functions of sialic acids. *Adv Carbohydr Chem*

- Biochem 1982; 40: 131-234.
- 3- Allalouf D, Gafter U, Malachi T, Hirsh J, Levi J, Levisky H. Sialic acid and neuraminidase activity in rat kidneys 6 months after uninephrectomy. *Biochem Med Metab Biol* 1988; 39: 182-189.
 - 4- Özben T. Elevated serum and urine sialic acid levels in renal diseases. *Ann Clin Biochem* 1991; 28: 44-48.
 - 5- Svennerholm L. Quantitative estimation of sialic acids. A colorimetric resorcinol-hydrochloric acid method. *Biochim Biophys Acta* 1957; 24: 604-611.
 - 6- Bertani T, Poggi A, Pozzoni R, et al. Adriamycin induced nephrotic syndrome in rats: sequence of pathologic events. *Lab Invest* 1982; 46: 16-23.
 - 7- Blau EB, Hass JE. Glomerular sialic acid and proteinuria in human renal disease. *Lab Invest* 1973; 28:477-481.
 - 8- Kerjaschki D, Vernillo AT, Farquhar MG. Identification and characterization of podocayxin, the major sialoprotein of the renal glomerular epithelial cell. *J Cell Biol* 1984; 90: 1591-1596.
 - 9- Görög P. Sialic acid moieties on surface glycoproteins protect endothelial cells from proteolytic damage. *J Pathol* 1985; 146:205-212.
 - 10- Mayes PA. Metabolism of carbohydrate. In: Harper HA, Rodwell VW and Mayes PA (eds), *Review of Physiological Chemistry*. Lantz Medical Publication, California 1979, p:294.