

HEMODİYALİZDE E VİTAMİNİ VE E VİTAMİNİ İLE KAPLI DİYALİZ MEMBRANI KULLANIMI

THE USE OF VITAMIN E AND VITAMIN E COATED DIALYSIS MEMBRANE , DURING DIALYSIS TREATMENT

Serkan Yıldız, Taner Çamsan

Dokuz Eylül Üniversitesi Tıp Fakültesi
İç Hastalıkları ABD-Nefroloji Bilim Dalı, İZMİR

ÖZET

Hemodiyaliz hastalarında oksidan stres artmış ve antioksidan savunma azalmıştır. Reaktif oksijen partikülleri çoğu hastalıkların primer sebebi olmasalar da patogeneplerinde rol oynayabilir ve doku hasarını arttırabilirler. Bununla birlikte antioksidanlar kullanıma girmiştir. Bu makalede hemodiyaliz hastalarında antioksidan tedavi olarak E vitamini ve E vitamini ile kaplı diyaliz membranı kullanımını hakkında genel bir değerlendirme yapılacaktır.

SUMMARY

In hemodialysis patients, oxidant stress increases and the antioxidant defence decreases. Reactive oxygen particles may increase tissue injury in the pathogenesis of human diseases. However, some antioxidants are used for therapeutic approach. In this review, the use of vitamin E and vitamin E-coated dialysis membrane will be discussed as an antioxidant treatment in hemodialysis patients.

Anahtar kelimeler: Hemodiyaliz, oksidan stres, antioksidan savunma, E vitamini

Key words: Hemodialysis, oxidant stress, antioxidant defence, vitamin E

OKSİDATİF STRES

Oksidatif stres reaktif oksijen ürünleri oluşumu ve antioksidatif defans mekanizmaları arasındaki dengesizlik olarak tanımlanır (1). Reaktif oksijen ürünleri olarak hidrojen peroksit (H_2O_2), hipoklorik asit ($HOCl$), süperoksit ($O_2^{\cdot-}$), hidroksil radikal (OH^{\cdot}) ve nitrik oksit (NO) in vivo koşullarda sürekli olarak oluşmaktadır (2).

Sadece reaktif oksijen ürünlerinin saptanması oksidatif stresi tanımlamaya yetmez.

Süperoksit dismutaz (SOD), katalaz (CAT), NO sentetaz ve glutatyon peroksidaz (GPx)

gibi savunmada rol alan enzim düzeylerinin azalması da önemlidir (3,4).

Oksidatif stres birçok hastalıkta önem taşımaktadır. Bunlar kardiyovasküler hastalıklar, enfeksiyonlar, kanser, diyabet ve nörodejeneratif patolojilerdir. Üremik ortamda da oksidatif stres artmıştır (5).

KRONİK BÖBREK YETMEZLİĞİNDE OKSİDATİF STRES

Kronik böbrek yetmezliği (KBY) olan hastalarda kardiyovasküler olaylar en sık mortalite ve morbidite nedenidir (6). Kardiyovasküler olaylarda son yıllarda yeni risk faktörleri tanımlanmıştır. Bunlar enflamasyon, oksidatif stres, hiperhomosistinemi ve yüksek troponin düzeyleridir (7). Oksidatif stresin vasküler yapılarda meydana getirdiği hasar ateroskleroz ve hipertansiyon patogenezi ile yakından ilişkilidir (8,9).

Hemodiyaliz (HD) hastalarında artmış oksidatif stres, lipoprotein modifikasyonuna yol açar ve endotel hasarı ile birlikte ateroskleroz plağı oluşumunda anahtar rol oynar (10).

Tekrarlayan lökosit stimülasyonu, kompleman aktivasyonu ve sitokin salınımı ile kronik enflamasyon meydana gelir (11,12).

HD hastalarında C-reaktif protein ve serum amiloid A proteini gibi akut faz moleküllerinin sekresyonu artmıştır (13). Reaktif oksijen ürünlerinin eritrosit membranı üzerindeki lipidlere karşı olan atağı intravasküler hemolize neden olur ve HD hastalarında eritropoietin ihtiyacını artırır (14).

HEMODİYALİZ HASTALARINDA VİTAMİNİ KULLANIMI

Türk Nefroloji Diyaliz ve Transplantasyon Dergisi'nde 1997 yılında yayımlanan makalemizde reaktif oksijen partiküllerinin çeşitli hastalıkların patogenezi üzerindeki rolleri ve antioksidanların klinik kullanımları konusunda genel bir değerlendirme yapılmıştı (15). Bu bölümde HD hastalarında antioksidan tedavi olarak E vitamini kullanımı ile ilgili çalışmalar değerlendirilecektir. E vitamini hayvan ve bitki dokularında bulunan yağda çözünen bir antioksidandır.

Sekiz tipi içerisinde fizyolojik olarak en aktif olanı alfa-tokoferoldür. Alfa-tokoferol elektronlar vererek serbest köklerin oksitlenmesini etkili biçimde önler (16). E vitamini kardiyovasküler hastalığı olan hastalarda ve KBY'li hastalarda antioksidan tedavi olarak kullanılmıştır (3).

Bazı geniş klinik çalışmalar diyetle alfa-tokoferol kullanımının koroner arter hastalığı üzerinde koruyucu etkisi olduğunu göstermiştir. Bir randomize alfa-tokoferol çalışması olan "Cambridge Heart Antioxidant Study (CHAOS)", koroner arter hastalığı dökümanite edilmiş non-üremik hastalarda 800 IU/gün alfa-tokoferol kullanımının ölümcül olmayan miyokard enfarktüsü oranını belirgin olarak azalttığını göstermiştir (17). Buna karşın Kaul ve arkadaşlarının 26 sağlıklı gönüllü üzerinde yaptıkları çalışmada, 400 IU/gün dozunda oral alfa-tokoferol replasmamının bu kişilerdeki anti-inflamatuar parametreler üzerine olumlu bir etkisi görülemediği (18). "Secondary Prevention With Antioxidants Of Cardiovascular Disease In Endstage Renal Disease

(SPACE) çalışması, kardiyovasküler hastalığı olan HD hastalarında 800 IU/gün E vitamini kullanımının ölümcül miyokard enfarktüsünde % 43, ölümcül olmayan miyokard enfarktüsünde % 66 azalma sağladığını göstermiştir (19). HD hastalarında oral ve parenteral E vitamini antioksidan tedavi olarak kullanılmıştır. Son yıllarda HD hastalarında E vitamini ile kaplanmış diyaliz membranları da kullanılmaya başlanmıştır.

Tablo 1'de HD hastalarında oral ve parenteral E vitamini ile yapılmış olan çalışmalardan bazıları özetlenmiştir.

E VİTAMİNİ İLE KAPLI DİYALİZ MEMBRANI

E vitamini kaplı diyaliz membranı 4 ayrı tabakadan oluşur (Şekil. 1):

- 1) Temel selüloz esaslı kupramonyum rayon membran tabakası
- 2) Akriolik polimer + flöresin polimerden oluşan blok kopolimer kaplama
- 3) Oleil alkol tabakası
- 4) Alfa-tokoferol (vitamin E) kaplama

Tüm tabakalar birbiri ile monovalan düzeyde elektron bağları ile bağlanmıştır.

Kupramonyum rayon membran yüzeyi tümü E vitamini ile % 100 kaplanmış olduğu için kan ile temas etmez. Kan ile temas eden üst yüzeydeki alfa-tokoferol serbest radikallere elektron verir, onları etkisiz hale getirir, vermiş olduğu elektronları dolaşımdan geri alır.

Sentetik membranlarda bio-uyum artırılmaya çalışılmaktadır. Vitamin E kaplı membran bio-uyumludur, antioksidan etkiye sahip olduğu, süperoksit radikal çöçüsü olduğu, lökosit stimülasyonuna karşı hipostimülantör etki gösterdiği, akselere reaktif oksijen ürünlerinin yapımını azalttığı, plazma lipitlerini ve hücre membranlarına peroksidatif olaylardan koruduğu ileri sürülmüştür. (29).

Tablo 2'de HD hastalarında E vitamini ile kaplı diyaliz membranı ile yapılmış olan çalışmalardan bazıları özetlenmiştir.

HEMODİYALİZ HASTALARINDA ORAL E VİTAMİNİ VE E VİTAMİNİ KAPLI DİYALİZ MEMBRANININ KARŞILAŞTIRILMASI

Mydlik ve arkadaşları 8 HD hastası üzerinde yapmış oldukları çalışmada, ilk olarak hastalara 3 hafta süresince her HD seansı sonrası oral yolla 400 mg E vitamini desteği sağlamışlar, daha sonraki 3 haftalık dönemde ise hastalarda HD sırasında E vitamini kaplı diyaliz membranı kullanmışlardır. Hastalarda SOD ve GPx gibi eritrosit antioksidan enzim aktivitelerini , plazma total antioksidan kapasitesini (TAC), plazma malondialdehit (MDA) konsantrasyonunu ve plazma vitamin E düzeylerini incelemişlerdir. Oral yolla sağlanan E vitamini desteği serum plazma E vitamini düzeylerini anlamlı oranda (%22) arttırmış, ancak diğer antioksidan savunma parametreleri üzerine herhangi bir

etki göstermemiştir. E vitamini kaplı diyaliz membranı kullanımı ise serum vitamin E düzeylerini önemli oranda (%33) arttırmakla birlikte, plazma TAC'de önemli oranda artış ve plazma MDA konsantrasyonunda önemli oranda azalma sağlamıştır (38).

E vitamini yağda çözünen bir vitamin olup, ince barsaktan emilimi safra mevcudiyetine bağlıdır. E vitamini büyük oranda lipoproteinlerle birlikte kan dolaşımına geçer. Başlıca vücut yağları, adaleler ve karaciğerde depolanır. Fazlası feces ile atılır. Oral yolla günlük kullanım dozu 300-600 IU olup, yüksek dozlarda uzun süre kullanıldığında görme bozukluğu, jinekomasti, diyare, baş dönmesi, baş ağrısı, grip

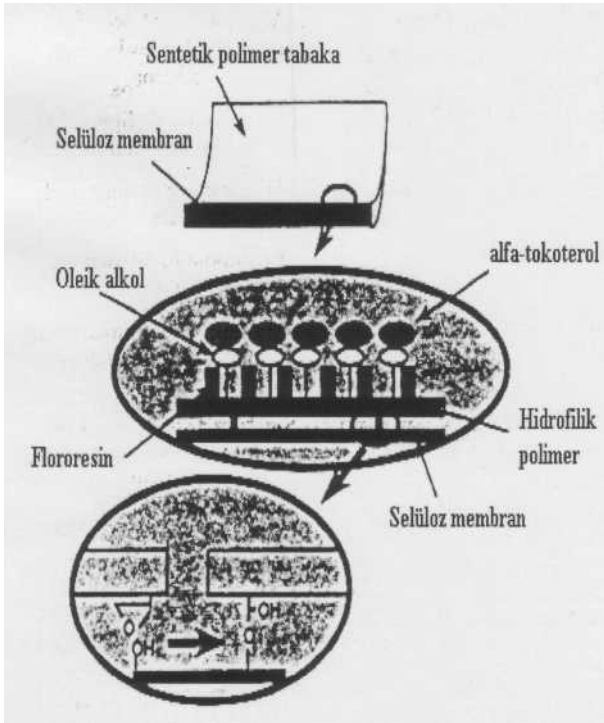
benzeri semptomlar, bulantı, karın ağrısı ve yorgunluk görülebilir. HD sırasında E vitamini kaplı diyaliz membranı kullanılan hastalarda bu yan etkiler görülmemektedir. Buna karşın, maliyet açısından her iki tedavi yaklaşımının birbirinden farklı olduğu bilinmeli, E vitamini kaplı diyaliz membranı kullanımının avantajına karşın oral yolla E vitamini kullanımına göre daha pahalı bir tedavi seçeneği olduğu unutulmamalıdır. Oral E vitamini ve E vitamini kaplı diyaliz membranlarının karşılaştırıldığı daha geniş yeni çalışmalar ve E vitamini kaplı diyaliz membranlarının maliyet analizleri sonucunda yeni tedavi seçeneklerinin belirleneceği düşünülmektedir.

Tablo 1: Hemodiyaliz hastalarında vitamin E ile yapılan bazı çalışmaların özetleri

| Çalışma | Hasta sayısı | Doz | Süre | Sonuç |
|-------------------------------|--------------|---|------------------------------------|---|
| Giardini ve ark. (20) | 19 | 300 mg/gün i.m. | 15 gün | Eritrosit membranında lipid peroksidasyonunda azalma |
| OnoKeiji(21) | 30 | 600 mg/gün oral | 30 gün | Eritrosit fragilitesinde azalma, aneminin düzelmesi |
| Taccone-Gallucci ve ark. (22) | 10 | 300 mg/gün i.m. | 15 gün | Mononükleer hücrelerde lipid peroksidasyonunda azalma |
| Taccone-Gallucci ve ark. (23) | 10 | 300 mg/gün i.m. | 15 gün | Trombosit lipid peroksidasyonunda azalma |
| Yukawa ve ark. (24) | 10 | 600 mg/gün oral | 15 gün | LDL oksidasyonunda azalma |
| Cristol ve ark. (25) | 42 | 500 mg/gün oral | 6 ay | Eritropoietin ihtiyacında azalma |
| Khajehdehi ve ark. (26) | 60 | 400 mg/gün oral + 250 mg/gün oral vitamin C | 9 ay | Hemodiyaliz kramplarında % 97 oranında azalma |
| Roob ve ark. (27) | 22 | 1200 IU oral doz | Demir infüzyonundan 6 saat önce | Demir infüzyonunun arttırmış olduğu oksidatif stres üzerine olumlu etki |
| Maccarrone ve ark. (28) | 8 8 | 300 mg/gün i.m. 600 mg/gün oral | 6 ay | Periferik kan mononükleer hücrelerde 5-lipooksijenaz aktivitesinde azalma, her iki grup arasında fark yok |

Tablo 2: Hemodiyaliz hastalarında vitamin E kaplı diyaliz membranı ile yapılan bazı çalışmaların özetleri

| Çalışma | Hasta Sayısı | Süre | Sonuç |
|----------------------------|--------------|-----------|---|
| Buoncristiani ve ark. (30) | 10 | 30 gün | Plazma ve eritrositlerde lipid peroksidasyonunda azalma |
| Girndt ve ark. (31) | 21 | 4 hafta | T hücresi aktivasyonu ve sitokin indüksiyonunda azalma |
| Bonnefont ve ark. (32) | 12 | 3 ay | Plazma ve HDL vitamin E düzeylerinde artma, HDL oksidasyonunda azalma |
| Omata ve ark. (33) | 7 | 5 hafta | Nötrofil aktivasyonunda azalma |
| Tarnig ve ark. (34) | 24 | 8 hafta | Lökosit DNA içerisindeki 8-hidroksi 2'-deoksiguanozin düzeylerinde azalma, granüositlerde intrasellüler reaktif oksijen ürünleri yapımında azalma |
| Satoh ve ark. (35) | 18 | 6 ay | Özellikle diyabetik popülasyonda oksidatif stresi belirgin oranda azaltma |
| Mune ve ark. (36) | 50 | 2 yıl | LDL oksidasyonunda azalma |
| Miyazaki ve ark. (37) | 12 | tek seans | Vasküler endotel disfonksiyonunda düzelme ve LDL oksidasyonunda azalma |



Şekil 1: Vitamin E kaplı diyaliz membranı

REFERANSLAR

1. Hasselwander O, Young IS. Oxidative stress in chronic renal failure. Free radical Res 1998; 29 : 1-11
2. Halliwell B. The role of oxygen radicals in human disease, with particular reference to the vascular system. Haemostasis 1993; 23 (Suppl 1): 118-126
3. Galle J. Oxidative stress in chronic renal failure. Nephrol Dial Transplant 2001; 16:2135-2137
4. Halliwell B. Antioxidant defence mechanisms : from the beginning to the end. Free Radic Res 1999; 31 : 261-272
5. Galli F, Ronco C. Oxidative stress in hemodialysis. Nephron 2000; 84 : 1-5
6. Comprehensive Clinical Nephrology, Section 14, Chapter 70. Editors: R. J. Johnson, J. Feehally, Mosby, 2000
7. Yeun J, Kaysen G. C-Reactive protein, oxidative stress, homocysteine and troponin as inflammatory and metabolic predictors of atherosclerosis in ESRD. Current Opinion in Nephrology and Hypertension 2000;9:621-630
8. Berry C, Brosnan M, Fennell, Hamilton C, Dominiczak A. Oxidative stress and vascular damage in hypertension. Current Opinion in Nephrology and Hypertension 2001; 10 : 247-255
9. Galli F, Canestrari F, Buoncristiani U. Biological effects of oxidative stress in hemodialysis. Blood Purif 1999; 17:79-94

10. Ziouencova O, Sevanian A, Abuja PM, Ramos P, Esterbauer H. Copper can promote oxidation of LDL by markedly different mechanisms. *Free Radiol Biol Med* 1998; 24: 607-623
11. Gesualdo L, Pertosa G, Grandaliano G, Schena FP. Cytokine and biocompatibility. *Nephrol Dial Transplant* 1998; 13 : 1622-1626
12. Saccini c, Jialal I . LDL modification by activated PMNL: A cellular model of mild oxidative stress. *Free Radiol Biol Med* 1994; 16 : 49-55
13. Trznadel K, Luciak M, Paradowski M, Kubasiewicz-Ujma B. Hemodialysis and the acute phase response in chronic uremic patients. *Int J Artif Organs* 1989; 12 : 762-765
14. Tetta C, Biasioli S, Schiavon R, Inguaggiato P, David S, Panichi V, Wratten MI. An overview of hemodialysis and oxidative stress. *Blood Purif* 1999; 17 : 118-126
15. Çavdar C, Sifil A, Çamsan T. Hastalıkları patogenezi ve tedavisinde reaktif oksijen partikülleri ve antioksidanlar. *Türk Nefroloji Diyaliz ve Transplantasyon Dergisi* 1997; 3-4 : 96-101
16. Champe P, Harvey R. Lippincott's Illustrated Reviews : Biochemistry, 2nd Edition, 1994; 340
17. Stephens NG, Parsons A, Schofield PM, et al. Randomised controlled trial of vitamin E in patients with coronary disease : Cambridge Heart Antioxidant Study (CHAOS). *Lancet* 1996; 347 : 781-786
18. Kaul N, Deveraj S, et al. Failure to demonstrate a major anti-inflammatory effect with alpha-tocopherol supplementation in normal subjects. *Am J Cardiol* 2001; 87 : 1320-1323
19. Boaz M, Smenata S, Weinstein T, et al. Secondary prevention with antioxidants of cardiovascular disease (SPACE) : randomised placebo — controlled trial. *Lancet* 2000; 356 : 1213-1218
20. Giardini O, Taccone-Gallucci M, Lubrano R, et al. Effects of alpha-tocopherol administration on red blood cell membrane lipid peroxidation in hemodialysis patients. *Clin Nephrol* 1984; 21 : 174-177
21. Ono Keiji. Effects of large dose vitamin E supplementation on anemia in hemodialysis patients. *Nephron* 1985;40:440-445
22. Taccone-Gallucci M, Giardini O, Ausiello C, et al. Vitamin E supplementation in hemodialysis patients : effects on peripheral blood mononuclear cells lipid peroxidation and immune response. *Clin Nephrol* 1986; 25:81-86
23. Taccone-Gallucci M, Lurano R, Del Principe D, et al. Platelet lipid peroxidation in haemodialysis patients . Effects of vitamin E supplementation. *Nephrol Dial Transplant* 1989; 4 : 975-978
24. Yukawa S, Hibino A, Maeda T, et al. Effect of alpha-tocopherol on in vitro and in vivo metabolism of low-density lipoproteins in haemodialysis patients. *Nephrol Dial Transplant* 1995; 10 (Suppl. 3) : 1-3
25. Cristol J P, Bosc J Y, Badiou S, et al. Erythropoietin and oxidative stress in haemodialysis : beneficial effects of vitamin E supplementation. *Nephrol Dial Transplant* 1997; 12 : 2312-2317
26. Khajehdehi P, Mojerlou M, Behzadi S, et al. A randomized, double-blind, placebo-controlled trial of supplementary vitamins E, C and their combination for treatment of haemodialysis cramps. *Nephrol Dial Transplant* 2001; 16: 1448-1451
27. Roob JM, Khoschsorur G, Tiran A, Horina JH, Holzer H, Winklhofer-Roob B: Vitamin E attenuates oxidative stress induced by intravenous iron in patients on hemodialysis. *J Am Soc Nephrol* 2000; 11 : 539-549
28. Maccarrone M, Meloni C, Manca-di-Villahermosa, et al. Vitamin E suppresses 5-Lipoxygenase-Mediated Oxidative Stress in Peripheral Blood Mononuclear Cells of Hemodialysis Patients Regardless of Administration Route. *American Journal of Kidney Diseases* 2001; 37: 964-969
29. Sasaki M, Hosoya N, Saruhashi M. Vitamin E Modified Cellulose Membrane. *Artificial Organs* 2000; 24(10):779-789
30. Buoncristiani U, Galli F, Rovidati S, et al. Oxidative damage during hemodialysis using a vitamin-E-modified dialysis membrane : A preliminary characterization. *Nephron* 1997; 77 : 57-61
31. Girmdt M, Lengler S, Kaul H, et al. Prospective crossover trial of the influence of vitamin E-coated dialyzer membranes on T-cell activation and cytokine induction. *American Journal of Kidney Diseases* 2000; 35 : 95-104
32. Bonnefont-Rousselot D, Lehmann E, Jaudon M, et al. Blood oxidative stress and lipoprotein oxidizability in haemodialysis patients : effect of the use of a vitamin E-coated dialysis membrane. *Nephrol Dial Transplant* 2000; 15 :2020-2028
33. Omata M, Higuchi C, Demura R, et al. Reduction of neutrophil activation by vitamin E modified dialyzer membranes. *Nephron* 2000; 85 : 221-231
34. Tarnag D C, Huang T P, et al. Effect of vitamin E-bonded membrane on the 8-hydroxy 2'-deoxyguanosine level in leukocyte DNA of hemodialysis patients 2000; 58 : 790-799
35. Satoh M, Yamasaki Y, et al. Oxidative stress is reduced by the long term use of vitamin E-coated dialysis filters. *Kidney International* 2001; 59 : 1943-1950
36. Mune M, Yukawa S, et al. Effect of vitamin E on lipid metabolism and atherosclerosis in ESRD patients. *Kidney International* 1999; 56 (suppl 71) : 126-129
37. Miyazaki H, Matsuoka H, et al. Hemodialysis impairs endothelial function via oxidative stress. *Circulation* 2000; 101 : 1002-1006
38. Mydlik M, Derzsiowa K, Oliver Racz, et al. A modified dialyzer with vitamin E and antioxidant defense parameters. *Kidney International* 2001; 59 (suppl 78) : 144-147