

ORJİNAL YAZI

Farklı Dozlarda Vitamin C Tedavisinin Renal Anemi Üzerine Etkisi

Alpaslan ERSOY*, Canan ERSOY, Kamil DİLEK***, Mehmet USTA****, Mustafa GÜLLÜLÜ***, Mahmut YAVUZ***, Mustafa YURTKURAN*****

* Yard.Doç.Dr.; Uludağ Üniversitesi Tıp Fakültesi Nefroloji Bilim Dalı

** Uzm.Dr.; Uludağ Üniversitesi Tıp Fakültesi Endokrinoloji Bilim Dalı

*** Prof.Dr.; Uludağ Üniversitesi Tıp Fakültesi Nefroloji Bilim Dalı

**** Uzm.Dr.; Uludağ Üniversitesi Tıp Fakültesi Nefroloji Bilim Dalı

ÖZET

Bu çalışmada, 55 stabil hemodiyaliz hastasında farklı dozlarda vitamin C tedavisinin renal anemi üzerine olan etkisini inceledik. Hastalar dört gruba bölündü. Üç gruba 100, 1000 ve 2000 mg/gün dozlarında oral vitamin C üç ay süreyle verildi. Kontrol grubuna ise vitamin C uygulanmadı. Tedavi öncesi, tedavinin 1., 2. ve 3. aylarında hemoglobin (Hb), hematokrit (Hct), eritrosit ve serum ferritin düzeyleri ölçüldü. Üç ay sonra, 100 ve 1000 mg/gün vitamin C tedavisi alan gruplarda tedavi öncesi ve kontrol grubu ile karşılaştırıldığı zaman ortalama Hb, Hct ve eritrosit düzeylerinde anlamlı değişiklik saptanmadı. 2000 mg/gün vitamin C tedavisi alan grupta tedavi öncesi ile karşılaştırıldığı zaman ortalama Hb, Hct ve eritrosit düzeyleri anlamlı artış gösterdi. Kontrol grubu ile karşılaştırıldığında ise anlamlı değişiklik saptanmadı. Bu grupta anemide görülen olumlu etkinin vitamin C tedavisine bağlı olup olmadığını daha iyi değerlendirebilmek amacıyla vitamin C tedavisi 3 ay süreyle kesildi. Tedavi kesilmeden önceki değerlerle karşılaştığımızda ortalama Hb, Hct ve eritrosit düzeylerinde anlamlı azalma olmadı. Tedavi öncesi ve kontrol grubu ile karşılaştırıldığı zaman her üç grupta da ferritin düzeylerinde anlamlı bir değişiklik olmadı.

Sonuç olarak çeşitli dozlarda vitamin C tedavisinin hemodiyaliz hastalarında renal anemi üzerine etkisi olmadığı kanaatine vardık.

Anahtar Kelimeler: Hemodiyaliz, Vitamin C, Renal anemi.

The Effect of Different Doses of Vitamin C Treatment on Renal Anemia

SUMMARY

We have studied the effect of vitamin C therapy on renal anemia in 55 stable hemodialysis cases. The patients were divided into four groups. Three of the groups respectively received 100, 1000 and 2000 mg/day vitamin C therapy for 3 months. Vitamin C therapy was not applied to the control group. Hemoglobin (Hb), hematocrit (Hct), red cell counts and serum ferritin levels were measured before the treatment and at 1st, 2nd and 3rd months of the treatment in all patients. After three months, in groups that received 100 and 1000 mg/day vitamin C therapy, mean Hb, Hct and red cell counts did not change significantly compared to those in pretreatment and in control group. In the group who received 2000 mg/day vitamin C therapy showed significantly increased mean Hb, Hct and red cell counts compared to the pretreatment counts. No significant changes were determined when compared to the control group. In order to better assess the effect of vitamin C on these changes, therapy was ceased in the same group for three months. However, no significant decrease was observed at mean Hb, Hct and red cell counts compared to the counts at the end of the three-month therapy period of the same group. In serum ferritin levels of all three groups, no statistically significant changes were observed compared to those in pretreatment and in control group.

As a result, we came to the conclusion that the different doses of vitamin C therapy did not affect renal anemia in hemodialysis patients.

Key Words: Hemodialysis, Vitamin C, Renal Anemia.

Anemi, kronik böbrek yetmezliğinin (KBY) bilinen ve çok sık rastlanan komplikasyonlarından birisidir¹. Etiyolojisinde çok değişik faktörlerin rol oynaması tedaviyi zorlaştırıcı ana etkindir². Rekombinant

eritropoie-tinin (rHuEPO) başarıyla uygulanması renal anemi patojenezinde eritropoietinin rolünü teyit etmektedir³. Ancak hemodiyaliz (HD) ve periton diyalizi eritrosit yaşam süresinde önemli bir düzelme sağlamamıştır⁴. Umut verici sonuçlara rağmen, renal anemi gelişmesinde rolü bulunan kan kaybı, eritrosit yaşam süresinde kısalma gibi diğer sorunlar henüz halledilmemiş gözükmektedir.

HD hastalarının eritrositlerinde glukoz metabolizmasında bir bozukluğun olduğu bildirilmektedir⁵. Bu metabolik problemin, serbest hidroksil radikalleri ve hidrojen peroksidin üretimiyle bağlantılı olabileceği düşünülmektedir⁶. Başka araştırmacılar da HD tedavisi sırasında serbest radikallerin aktivitesinin arttığını rapor

Geliş Tarihi: 08.03.2002
Kabul Tarihi: 22.07.2002

Yard.Doç.Dr.Alpaslan Ersoy
Uludağ Üniversitesi Tıp Fakültesi
Nefroloji Bilim Dalı
Tel: 0.224.4428030
Fax: 0.224.4428046
e-mail: alpersoy@uludag.edu.tr
16059 Görükle / Bursa

etmişlerdir^{7,8}. Eritrosit yaşam süresinde azalmaya neden olan mekanizmalardan birinin de bu hücrelerdeki oksidatif hasar olduğu bilinmektedir. Oksidatif hasar, metabolizma sırasında oluşan reaktif oksijen türleri ve onların temizleyicileri (süperoksid dismutaz vs.) ve yakalayıcıları (vitamin C, E ve ürik asid) arasında denge değişikliğinin sonucunda ortaya çıkmaktadır. HD hastalarında bu dengenin bozulması aterosklerozda hızlanma, amiloidoz ve anemi gibi diyaliz patolojileri ile ilişkili olabilir⁹⁻¹¹.

HD hastalarında, hemodiyalizdeki kayba ve gıda ile alımdaki azalmaya bağlı olarak vitamin C eksikliği görülebilmektedir. Renal aneminin teşekkülünde HD'de kayba uğrayan vitamin C, piridoksin ve folik asid eksikliği rol oynamaktadır¹². İn vitro eritrosit aköz süspanسیونlarında eritrosit membran oksidasyonunun hemoliz ile sonuçlandığı ve ortama askorbik asid eklenmesinin doza bağımlı olarak hemolizi baskıladığı gösterilmiştir¹³.

Yukarıda bahsedilen in vivo ve in vitro çalışmalarda vitamin C'nin antioksidan özelliğinin gösterilmiş olması ancak HD hastalarında bu vitaminin renal anemi üzerine etkisini gösteren yeterince çalışma olmaması nedeniyle, HD olgularında çok düşük dozdan çok yüksek doza kadar değişen dozlarda vitamin C uygulamasının renal anemi üzerine etkisini araştırmayı amaçladık.

Gereç ve Yöntem

Bu çalışma, hemodiyaliz ünitemizde KBY nedeniyle diyaliz tedavisi alan ortalama yaşları 40.6 ± 16.8 yıl olan 27'si erkek, 28'i kadın stabil 55 diyaliz hastasında yapıldı.

Akut veya kronik karaciğer hastalığı ya da enfeksiyonu ve malign bir hastalığı olanlar; akut kan kaybı olanlar; askorbik asid metabolizmasını etkileyen ve hemolitik anemiye neden olan ilaç ve rHuEPO kullananlar çalışmaya alınmadı. Çalışma kapsamındaki olguların daha önceden önerilen diyet alışkanlıkları değiştirilmedi (protein: 1.2 gr/kg/gün, kalsiyum: 1200 mg/gün, inorganik fosfor: 600 mg/gün ve NaCl: 4 gr/gün). Hastalardan hemen çalışma öncesi üç gün süreyle diyetlerini standart ölçülerle yazmaları istendi. Diyet uzmanı tarafından aldıkları gıdaların miktarlarına göre vitamin C içeriği hesaplandı. Diyetle ortalama vitamin C alımları, 48.4 ± 30.5 mg/gün (8-123) bulundu¹⁴. B kompleks vitaminleri, folik asid, fosfat bağlayıcı olarak kalsiyum karbonat ve gerekliyse oral demir, kalsitriol, antihipertansif ve antiiskemik tedavi alan hastalara, haftada 2 ya da 3 kez 4'er saat kuprofan membran kullanılarak Hmodialysegat A1008 D (Fresenius) diyaliz makinası (diyalizat akım hızı, 200 ml/dak.) ile asetat diyalizi yapıldı.

Çalışmaya başlamadan 3 ay önce oral vitamin C desteği tüm hastalarda kesildi. Hastalar yaş, cinsiyet ve diyaliz seansı süreleri dikkate alınarak dört gruba bölündü. 1. grup vitamin C desteği almadı (kontrol grubu). 2. grup 100 mg/gün oral vitamin C (Bemiks C drj., Eczacıbaşı), 3. grup 1000 mg/gün oral vitamin C (Redoxon tb.1g,

Roche ve Bemiks drj.) ve 4. grup 2000 mg/gün oral vitamin C (Redoxon tb. 2g, Roche ve Bemiks drj.) tedavisini üç ay süreyle aldılar. Grupların demografik özellikleri arasında anlamlı farklılık yoktu (Tablo I).

Tablo I- Grupların demografik özellikleri

	Kontrol (n 12)	100 mg (n 13)	1000 mg (n 14)	2000 mg (n 14)
Yaş (yıl)	41.6±18.2	42±17.6	40.4±15.8	40.5±16.8
Cins (E/K)	5/7	6/7	7/7	7/7
Vücut kitle indeksi (kg/m ²)	23.4±4.9	20.3±3.5	23.3±4.2	21.1±4.1
Diyette vit.C alımı (mg/gün)	46.8±28.9	51.1±30.4	61.5±34.7	40.6±23.9
HD seans sayısı (3-2 seans /hafta)	9/3	8/5	10/4	8/6
Diyaliz süresi (ay)	57.5±27.4	68±42.2	67.2±34.4	39.5±23
Primer tanı				
Glomerulonefrit	2	3	3	4
Polikistik böbrek hastalığı	1	2	2	-
Hipertansif nefroskleroz	2	1	-	2
Piyelonefrit	2	1	2	-
Alport sendromu	1	-	-	-
Akut tubuler nekroz	1	-	1	1
Amiloidoz	-	-	1	-
Henoch Schönlein purpurası	-	-	1	-
Bilinmeyen	3	6	4	7

HD: hemodiyaliz.

Hastalardan kan örnekleri hafta başında ve heparinizasyondan kaçınmak amacıyla HD seansı öncesi, 12 saat açlığı takiben hemen tedavi öncesi, tedavinin 1., 2. ve 3. ayı sonunda alındı. Hemoglobin (Hb), hematokrit (Hct), eritrosit (Sysmex-NE 8000 cihazı ile) ve serum ferritin (chemiluminescent enzyme immunoassay yöntemi ile) düzeyleri ölçüldü.

Çalışma sırasında kan transfüzyonu yapılması gerekmedi. Kontrol grubunda bir erkek hasta tedavinin 1. ayı içinde koroner by-pass operasyonu olduğundan çalışma dışı tutuldu. Yine aynı grupta bir erkek hasta 2. ay içinde akut sol kalp yetmezliği nedeni ile kaybedildiğinden sadece tedavinin 1. ayında değerlendirmeye alındı.

Bulgular ortalama değer \pm standart sapma olarak verildi. İstatistiksel analiz için grup içi karşılaştırmalarda paired Student's t-testi, gruplararası karşılaştırmalarda unpaired Student's t-testi kullanıldı. p değeri <0.05 ise anlamlı olarak kabul edildi.

Bulgular

Vitamin C desteği almayan kontrol grubunda; 1. ayın sonunda, ortalama Hb ($p<0.01$), Hct ($p<0.05$) ve eritrosit ($p<0.05$) düzeyleri anlamlı azaldı. Diğer gruplarda değişiklik gözlenmedi. Ayrıca kontrol grubunda 1. ayın sonunda ortalama ferritin düzeylerindeki azalma anlamlıydı ($p<0.05$). Ama diğer gruplardaki değişiklikler tedavi öncesi ve kontrol grubu ile karşılaştırıldığında anlamlı değildi. Çalışmamızın 2. ayı sonunda, 2000 mg/gün vitamin C alan hastalarda, sadece ortalama Hb düzeylerindeki artış anlamlıydı ($p<0.05$). Kontrol grubu

Farklı Dozlarda Vitamin C

ile karşılaştırıldığında bu artış anlamlı bulunmadı. Bu dönemde diğer grupların da hematolojik parametrelerinde, tedavi öncesi ve kontrol grubu ile karşılaştırıldığında anlamlı değişiklik gözlenmedi. Çalışmamızın 3. ayı sonunda sadece 2000 mg/gün vitamin C alan hastalarda ortalama Hb ($p<0.05$), Hct ($p<0.01$) ve eritrosit ($p<0.05$) düzeylerinde anlamlı artışlar oldu. Fakat kontrol grubu ile karşılaştırıldığında istatistiksel anlama ulaşmadı. Diğer gruplarda anlamlı değişiklik tespit edilmedi (Tablo II).

Tablo II- Çalışma gruplarının tedavi öncesi ve tedavinin 1., 2. ve 3. ayındaki hematolojik parametrelerin karşılaştırılması

Hemoglobin (gr/dl)	TÖ	1.ay	2.ay	3.ay
Kontrol (n 12)	6.8 ± 1.8	6.2 ± 1.7 a	7.1 ± 2.0	8.0 ± 2.8
100 mg (n 13)	6.4 ± 1.7	6.3 ± 2.1	6.8 ± 2.0	6.9 ± 2.0
1000 mg (n 14)	7.1 ± 2.0	7.2 ± 1.9	7.3 ± 1.9	7.7 ± 2.7
2000 mg (n 14)	6.4 ± 1.2	6.6 ± 2.1	7.0 ± 1.7 b	7.0 ± 1.6 b
Hematokrit (%)				
Kontrol (n 12)	20.8 ± 6.3	19.5 ± 5.8 b	21.3 ± 7.1	25.0 ± 8.7
100 mg (n 13)	19.4 ± 5.5	19.2 ± 6.6	19.8 ± 6.6	21.0 ± 6.8
1000 mg (n 14)	21.9 ± 6.6	21.9 ± 6.8	21.3 ± 7.3	23.4 ± 8.8
2000 mg (n 14)	19.3 ± 3.8	20.2 ± 5.8	20.1 ± 5.2	24.5 ± 4.9 a
Eritrosit ($\times 10^6/\text{mm}^3$)				
Kontrol (n 12)	2.6 ± 0.9	2.4 ± 0.8 b	2.5 ± 0.9	2.8 ± 1.1
100 mg (n 13)	2.3 ± 0.7	2.2 ± 0.8	2.2 ± 0.9	2.3 ± 0.8
1000 mg (n 14)	2.6 ± 0.8	2.6 ± 0.8	2.4 ± 0.9	2.6 ± 1.0
2000 mg (n 14)	2.2 ± 0.5	2.3 ± 0.6	2.3 ± 0.6	2.4 ± 0.7 b
Ferritin (ng/ml)				
Kontrol (n 12)	291 ± 490	186 ± 135	180 ± 336	161 ± 349
100 mg (n 13)	240 ± 364	316 ± 605	341 ± 589	413 ± 676
1000 mg (n 14)	375 ± 478	338 ± 538	433 ± 679	431 ± 572
2000 mg (n 14)	254 ± 317	271 ± 519	293 ± 567	274 ± 449

a : $p<0.01$, grupiçi tedavi öncesi ile karşılaştırıldı.

b : $p<0.05$, grupiçi tedavi öncesi ile karşılaştırıldı.

TÖ: tedavi öncesi.

Ayrıca 2000 mg/gün vitamin C tedavi alan grupta, tedavi kesildikten sonra 3 ay süreyle aylık olarak ortalama Hb, Hct ve eritrosit düzeyleri izlendi. 3 aylık tedavi sonrası değerlerle karşılaştırıldığında anlamlı fark gözlenmedi (Tablo III).

Tablo III- Vitamin C tedavisinin 2000 mg uygulandığı grupta 3 aylık tedavi sonrası değerler ile 3 aylık tedavisiz dönemdeki Hb, Hct ve eritrosit değerlerinin karşılaştırılması*

	Tedavinin 3. ayı	Tedavisiz 1. ay	Tedavisiz 2. ay	Tedavisiz 3. ay
Hemoglobin (g/dl)	7.0 ± 1.6	6.5 ± 1.4	7.0 ± 1.7	6.8 ± 1.4
Hematokrit (%)	21.5 ± 4.9	20.0 ± 4.4	21.3 ± 5.2	20.4 ± 1.2
Eritrosit ($\times 10^6/\text{mm}^3$)	2.4 ± 0.5	2.3 ± 0.5	2.4 ± 0.5	2.4 ± 0.5

* $p>0.05$.

Tartışma

Diyaliz hastalarında vitamin gereksinimi sağlıklı kişilerden farklıdır¹⁵. Kronik HD hastalarında plazma, tam kan veya lökositlerde askorbat seviyeleri her zaman olmasa da¹⁶, sıklıkla referans değerlerin altında bildirilmiştir^{17,18}. HD hastalarında vitamin C desteği gerektiği kabul edilmesine rağmen tam miktarı tespit edilmemiştir. Tek bir HD seansında askorbat kaybının (destek almayan hastalarda 70-100 mg) ve diyetle tüketimin azalmasının (40 mg/günden az) bu hastalara 150-200 mg/gün askorbat desteğini gerektirdiği bildirilmiştir¹². Daha sık HD'ye giren ve daha kısıtlı diyet alanlarda daha fazla destek gerekebilir. HD hastalarında önerilen vitamin C destek dozu 70-250 mg/gün arasında değişmektedir^{12,15-18}. Buna karşın Ramirez ve ark.¹⁹, HD hastalarında vitamin C desteğini 12 ay süreyle kestiklerinde, kan düzeyinin süratle azaldığını ama daha sonra normal sınırlar içinde stabil kaldığını gözlemlemişlerdir. Hastalarımızın diyetle ortalama vitamin C alımı 48.4 ± 30.5 mg/gün idi. Kontrol grubunda 6, 100 mg/gün vitamin C alan grupta 6, 1000 mg/gün alan grupta 5 ve 2000 mg/gün grupta 9 kişide 40 mg/günden daha azdı. Haftalık ortalama diyaliz seansı süreleri, 10.5 ± 1.9 saattir. Bu literatür verileri, vitamin C desteği verilmediği zaman hastalarımızın çoğunda subklinik askorbik asid eksikliği gelişeceğini düşündürmektedir.

Vitamin C tedavisinin sürekli ayaktan periton diyalizi (SAPD) hastalarında hematopoiez üzerine olumlu etkileri olduğu önceden bildirilmiştir²⁰. Başka çalışmalarda ise vitamin C tedavisi ile Hb konsantrasyonlarında değişiklik saptanmamıştır^{21,22}. Sonuç olarak bu çalışmalar, düşük doz askorbik asidin (25, 50 ve 100 mg/gün) SAPD ve HD hastalarında Hb ve Hct düzeylerini etkilemediğini, fakat yüksek doz askorbik asidin (1000 ve 2000 mg/gün) SAPD hastalarında Hct düzeylerini artırdığını göstermektedir. Çalışmamızda, 100 ve 1000 mg vitamin C renal anemiyi anlamlı etkilemedi. 2000 mg/gün destek alanlarda ortalama Hb, Hct ve eritrosit düzeylerinde anlamlı artışlar saptadık. Ancak bu değerler kontrol grubuyla karşılaştırıldığında istatistiksel anlama ulaşmadı. Bu nedenle, 2000 mg/gün vitamin C alan grubu sonra 3 ay süreyle aylık olarak izledik. Bu süre içinde de anlamlı farklılık gözlemedik. Bu nedenle, bu grupta gözlenen anemideki düzelmenin yüksek doz vitamin C kullanımı ile ilişkili olmadığı sonucuna vardık. Bulgularımız diğer çalışmaların^{21,22} sonuçları ile uyumluydu.

Petridou ve ark.²⁰, askorbik asidin hematopoiez üzerine olumlu etkisini askorbik asid, demir ve folik asid arasındaki korelasyona bağlamışlardır. Askorbik asidin, tetrahidrofolat oksidasyonunu önlemede işlev gördüğü ve böylece aktif folik asid havuzunu koruduğu bilinmektedir²³. Düzenli folik asid ve B kompleks vitaminleri desteği alan hastalarımızın bazal folik asid ve vitamin B₁₂ düzeyleri normaldi. Askorbik asid enzimatik olmayan bir yol ile demir emiliminde indirgeyici bir rol oynayarak demir emilimini arttırmaktadır²⁴. Çalışmamız sırasında; kontrol grubunda 7, 100 mg/gün vitamin C alan grupta 8, 1000 mg/gün alan grupta 5 ve 2000

mg/gün alan grupta 7 hasta oral demir tedavisi aldılar. 2000 mg/gün vitamin C alanlar hastalarımızda görülen anemideki düzelmede, demir tedavisi veya askorbik asidin demir emilimini artırıcı etkisi tam açık değildi. Çünkü bu hastalarda destek kesildikten sonraki 3 ay içinde bu değerler anlamlı değişmedi.

Birçok araştırmacı, serum ferritin seviyesini üremik hastalarda vücut depo demirinin en iyi göstergesi olarak bildirmişlerdir^{25,26}. Kan transfüzyonu yapılmayan kronik HD hastalarında serum ferritin seviyeleri sağlıklı kontrollerden daha yüksek bulunmuştur. van de Vyver ve ark.²⁷ ortalama serum ferritin seviyelerini HD hastalarında 302 ± 251 ng/ml bulmuştur. Çoğu oral demir desteği alan hastalarımızda serum ferritin seviyeleri 286 ± 402 ng/ml idi. Askorbik asid, ferritin şeklinde depolanan demir oranını arttırabilmektedir. İn vitro çalışmalarda hücrel ferritin fagositozunu, lizozomların içine ferritin uptake'ni geciktirmek suretiyle azaltmaktadır. Sonuçta hemosiderin (çözünmeyen demir) azalmakta, ferritin (çözünen demir) artmaktadır^{28,29}. Son zamanlarda yapılan bir çalışmada, İV askorbik asid tedavisinin HD hastalarında fonksiyonel demir eksikliğini düzeltebileceği ve rHuEPO'ya cevapsız anemilerde yararlı olabileceği gösterilmiştir³⁰. Hiperferritinemili HD hastalarında yapılan başka bir çalışmada da benzer bulgular elde edilmiştir³¹. Çalışmamızda kontrol grubuyla karşılaştırıldığında ferritin düzeylerinde tedavi sırasında anlamlı bir değişiklik saptamadık.

Dolaşımdaki eritrositlerin yaşam süresi, mekanik özelliklerini etkileyen faktörlerle (hücrel deformabilite) ilgili gözükmetedir³². HD hastalarında, serbest radikallerin başlattığı eritrosit membran lipid peroksidasyonu sonucu eritrosit deformabilitesinin bozulmasının ve splenik sekestrasyonun eritrosit yaşam süresinde azalmaya neden olan en önemli faktörler olduğu bildirilmektedir^{6,33-35}. Üremik hastalarda HD'in sonucu olarak oksidatif stress ürünlerinde artış ve antioksidan enzim sistemlerinde bozukluklar tespit edilmiştir³⁶⁻³⁸. Bu literatür verileri, renal anemi patojenezinde oksidatif hasar olasılığını ve HD'in oksidatif hasarı başlatıcı etkisini düşündürmektedir. Lipid peroksidasyonu ile oksidatif hasar hemolizle sonlanabilir. HD hastalarında oksidatif stresin vitamin E uygulaması ile azaldığı gösterilmiştir³⁹. Vitamin C'nin HD hastalarında lipid peroksidasyonu üzerine etkisi henüz yeterince incelenmemiştir.

Düşük kan konsantrasyonlarında askorbik asidin antioksidan etkisinin azalıp, prooksidan etkisinin ortaya çıktığı gösterilmiştir⁴⁰. Antioksidan etkisi konsantrasyona bağımlı olabilir⁴¹. Askorbik asid yüksek konsantrasyonlarda aköz radikalleri kolayca yakalayarak, lipid peroksidasyonunu inhibe ederek ve α-tokoferol ile sinerjistik etki göstererek, eritrosit yaşam süresini olumlu etkileyebilir. Elde ettiğimiz sonuçlar, bu sorulara yanıt bulamadı. Aşırı demir, askorbat oksidatif katabolizmasını hızlandırabilmektedir. Demir, membran lipid peroksidasyonu ile dokuda hasar yapabilmektedir. Askorbat varlığında bu etki artmaktadır^{24,42}. Aksine, HD tedavisi sırasında uygulanan İV demirin başlattığı lipid

peroksidasyonunu tek bir vitamin E dozunun azalttığı saptanmıştır⁴³.

Yukarıdaki literatür verilerinden de anlaşılacağı gibi vitamin C ile yapılan in vitro ve in vivo çalışmalar, antioksidan özelliğinin yanında prooksidan özelliğinin de olabileceğini göstermektedir. Bizim çalışmamızda çeşitli dozlarda vitamin C uygulamasının renal anemi üzerine olumlu etkisinin gözlenmemesi, belki de vitamin C'nin beklenen antioksidan etkisinin prooksidan etkisiyle dengelenmesinden kaynaklanabilir. Sonuç olarak vitamin C'nin HD olgularında renal anemi üzerine etkisinin daha net değerlendirilmesinde bu zıt iki etkiyi ve vitamin E ile etkileşimlerini belirlemek, eritrosit yaşam süresi ve hematopoiez üzerine etkilerini daha hassas yöntemlerle araştırmak gerekmektedir.

Kaynaklar

1. Mowry JA, Nissenson AR. Anemia in hematopoietic system in uremia. In: Massry SG, Glasscock RJ (eds). Textbook of Nephrology. Baltimore: Williams and Wilkins; 1995. 1368-78.
2. Yurtkuran M. Renal aneminin tedavisi. Uludağ Üniversitesi Tıp Fakültesi Dergisi 1983; 2: 247-50.
3. Fisher JW. Mechanism of the anemia of chronic renal failure. Nephron 1980; 25: 106-11.
4. Winearls CG. Treatment of anaemia in haemodialysis patients with recombinant erythropoietin. Nephron 1989; 51(Suppl.1): 26-8.
5. Yawata Y, Jacob HS. Abnormal red cell metabolism in patients with chronic uremia: nature of the defect and its persistence despite adequate hemodialysis. Blood 1975; 45: 231-9.
6. Carrell RW, Winterbourn CC, Rachmilewitz EA. Activated oxygen and haemolysis. Br J Haematol 1975; 30: 259-64.
7. Stocks J, Dormandy TL. The Autoxidation of human red cell lipids induced by hydrogen peroxide. Br J Haematol 1971; 20: 95-111.
8. Morena M, Cristol JP, Canaud B. Why hemodialysis patients are in a prooxidant state? What could be done to correct the pro/antioxidant imbalance. Blood Purif 2000; 18: 191-9.
9. Maher ER, Wickens DG, Griffin JFA, Kyle P, Curtis JR, Dormandy TL. Increased free-radical activity during haemodialysis? Nephrol Dial Transplant 1987; 2: 169-71.
10. Schmidtman S, vonBaehr R, Precht K. Free radicals induce increased lysis of red blood cells after haemodialysis. Nephrol Dial Transplant 1990; 5: 600-3.
11. Miguel A, Unares M. Evidence of increased susceptibility to lipid peroxidation in red blood cells of chronic renal failure patients. Nephron 1988; 50: 64-5.
12. Sullivan JF, Eisenstein AB. Ascorbic acid depletion in patients undergoing chronic hemodialysis. Am J Clin Nutr 1970; 23: 1339-46.
13. Niki E. Vitamin C as an antioxidant. World Rev Nutr Diet 1991; 64: 1-30.
14. Baysal A, Keçecioglu S, Arslan B ve ark., (eds). Besinlerin Bileşimi. Ankara: Yeniçağ; 1991.
15. Papastephanidis C, Agroyannis B, Tzanos-Exarchov H et al. Re-evaluation of ascorbic acid deficiency in hemodialysed patients. Int J Artif Organs 1987; 10: 163-5.
16. Ono K. Secondary hyperoxalemia caused by vitamin C supplementation in regular hemodialysis patients. Clin Nephrol 1986; 26: 239-43.
17. Descombes E, Hanck AB, Fellay G. Water soluble vitamins in chronic hemodialysis patients and need for supplementation. Kidney Int 1993; 43: 1319-28.

Farklı Dozlarda Vitamin C

18. Rolton HA, McConnell KM, Modi KS, Macdougall A. The effect of vitamin C intake on plasma oxalate in patients on regular haemodialysis. *Nephrol Dial Transplant* 1991; 6: 440-3.
19. Ramirez G, Chen M, Boyce HW et al. Longitudinal follow-up of chronic hemodialysis patients without vitamin supplementation. *Kidney Int* 1986; 30: 99-106.
20. Petridou M, Sinakos Z, Vergoulas G. Effect of ascorbic acid on the hematopoiesis of patients with chronic renal failure receiving CAPD. *Nephron* 1988; 49: 175-6.
21. Tomson CRV, Channon SM, Parkinson IS et al. Correction of subclinical ascorbic acid deficiency in patients receiving dialysis: effects on plasma oxalate, serum cholesterol, and capillary fragility. *Clin Chim Acta* 1989; 180: 255-64.
22. Ono K. The effect of vitamin C supplementation and withdrawal on the mortality and morbidity of regular hemodialysis patients. *Clin Nephrol* 1989; 31: 31-4.
23. Levine M. New concepts in the biology and biochemistry of ascorbic acid. *N Engl J Med* 1986; 314: 892-902.
24. Roeser HP. The role of ascorbic acid in the turnover of storage iron. *Semin Hematol* 1983; 20: 91-8.
25. Hussein S, Prieto J, O'Shea M, Hoffbrand AV, Baillod RA, Moorhead JF. Serum ferritin assay and iron status in chronic renal failure and haemodialysis. *Br Med J* 1978; 1: 546-8.
26. Lynn KL, Mitchell TR, Shepperd J. Serum ferritin concentration in patients receiving maintenance hemodialysis. *Clin Nephrol* 1980; 14: 124-7.
27. Van deVyver FL, Vanheule AA, Majelyne WM et al. Serum ferritin as a guide for iron stores in chronic hemodialysis patients. *Kidney Int* 1984; 26: 451-8.
28. Roeser HP, Halliday JW, Sizemore DJ, Nikles A, Willgoss D. Serum ferritin in ascorbic acid deficiency. *Br J Haematol* 1980; 45: 457-66.
29. Cook JD, Watson SS, Simpson KM, Lipschitz DA, Skikne BS. The effect of high ascorbic acid supplementation on body iron stores. *Blood* 1984; 64: 721-6.
30. Giancaspro V, Nuzziello M, Pallotta G, Sacchetti A, Petrarulo F. Intravenous ascorbic acid in hemodialysis patients with functional iron deficiency: a clinical trial. *J Nephrol* 2000; 13: 444-9.
31. Tarnag DC, Wei YH, Huang TP, Kuo BI, Yang WC. Intravenous ascorbic acid as an adjuvant therapy for recombinant erythropoietin in hemodialysis patients with hyperferritinemia. *Kidney Int* 1999; 55: 2477-86.
32. Bull BS, Breton-Gorius J, Beutler E. Morphology of erythron. In: Williams WY, Beutler E, Erslev AJ, Lichtman MA (eds). *Hematology*. New York: Mc Graw Hill; 1991. 297-316.
33. McCay PB. Vitamin E: interactions with free radicals and ascorbate. *Annu Rev Nutr* 1985; 5: 323-40.
34. Rosenmund A, Binswanger U, Straub PW. Oxidative injury to erythrocytes, cell rigidity, and splenic hemolysis in haemodialysis uremic patients. *Ann Intern Med* 1975; 82: 460-5.
35. Stocks J, Offerman EL, Modell CB, Dormandy TL. The susceptibility to autooxidation of human red cell lipids in health and disease. *Br J Haematol* 1972; 23: 713-24.
36. Ghoreishi Z, Jagtap PE, Ahaley SK, Gandhi R. Oxidant-antioxidant status in acute and chronic renal failure. *Indian J Med Sci* 2000; 54: 131-5.
37. Seth RK, Saini AS, Aggorwai SK. Glutathione peroxidase activity and reduced glutathione content in erythrocytes of patients with chronic renal failure. *Scand J Haematol* 1985; 35: 201-4.
38. Costogliola C, Romano L, Scibelli G, deVincetiis A, Sorice P, Di Benedetto A. Anemia and chronic renal failure a therapeutic approach by reduced glutathione parenteral administration. *Nephron* 1992; 61: 404-8.
39. Maccarrone M, Meloni C, Manca-di-Villahermosa S et al. Vitamin E suppresses 5-lipoxygenase-mediated oxidative stress in peripheral blood mononuclear cells of hemodialysis patients regardless of administration route. *Am J Kidney Dis* 2001; 37: 964-9.
40. Rees S. Ascorbic acid and lipid peroxidation. The cross-over effect. *Acta Biochim Biophys Hung* 1987; 22: 241-9.
41. Wayner DDM, Burton GW, Ingold KV. The antioxidant efficiency of vitamin C is concentration dependent. *Biochim Biophys Acta* 1986; 884: 119-23.
42. Aruomo OI, Halliwell B. Superoxide dependent and ascorbate-dependent formation of hydroxyl radicals from hydrogen peroxide in the presence of iron. Are lactoferrin and transferrin promoters of hydroxyl-radical generation? *Biochem J* 1987; 241: 273-8.
43. Roob JM, Khoschorur 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: 539-49.