



T.C.
ULUDAĞ ÜNİVERSİTESİ
TIP FAKÜLTESİ
İÇ HASTALIKLARI ANABİLİM DALI
NEFROLOJİ BİLİM DALI

DEMİR YÜKÜ NORMAL veya ARTMIŞ ERİTROPOİETİN TEDAVİSİ ALAN
STABİL HEMODİYALİZ HASTALARINDA, FARKLI DOZLARDA
İNTRAVENÖZ ASKORBİK ASİT UYGULAMASININ ANEMİ, OKSİDATİF
STRES, MALNÜTRİSYON ve İNFLAMASYON BELİRTEÇLERİ ÜZERİNE
ETKİSİNİN DEĞERLENDİRİLMESİ

Dr. Emel Şenol

UZMANLIK TEZİ

Danışman: Doç. Dr. Alpaslan ERSOY

BURSA 2006

İÇİNDEKİLER

Türkçe Özet	ii
İngilizce Özet	iii - iv
Giriş	1 – 8
Gereç ve Yöntem	9 – 12
Bulgular	13 – 18
Tartışma ve Sonuç	19 – 26
Kaynaklar	27 – 39
Teşekkür	40
Özgeçmiş	41

**DEMİR YÜKÜ NORMAL veya ARTMIŞ ERİTROPOİETİN TEDAVİSİ
ALAN STABİL HEMODİYALİZ HASTALARINDA, FARKLI DOZLARDA
İNTRAVENÖZ ASKORBİK ASİT UYGULAMASININ ANEMİ, OKSİDATİF
STRES, MALNÜTRİSYON ve İNFLAMASYON BELİRTEÇLERİ ÜZERİNE
ETKİSİNİN DEĞERLENDİRİLMESİ**

ÖZET

Potent bir anti-oksidan olan ve hemodiyaliz (HD) hastalarında eksikliği bildirilen askorbik asit (AA), demir (Fe) metabolizmasının çeşitli basamaklarına olumlu etkileri nedeniyle Rekombinant insan eritropoietin (r-HuEPO) alan hastalarda adjuvan tedavi olarak önerilmektedir. Son dönemdeki yayınlarda r-HuEPO tedavisine refrakter HD hastalarında haftada 2-3 kez 100- 500 mg intravenöz (İV) AA uygulamasının eritropoez üzerine olumlu ancak r-HuEPO dozuna farklı etkilerinin olduğu gösterilmiştir. Yüksek ferritin seviyelerinin Fe salınımına yol açarak oksidatif strese (OS) neden olduğu, anti-oksidan etkisi konsantrasyon bağımlı olduğu bildirilen AA'in belli fizyolojik koşullarda ferritinden Fe salınımına yol açarak pro-oksidan olarak davranabileceği belirtilmektedir. AA uygulamasına yeterli r-HuEPO cevabı alınamayan olgularda, AA'in anti-oksidan etkisinden çok pro-oksidan etkisinin sorumlu olup olmadığı değerlendirilmemiştir. Farklı dozlarda AA tedavisinin normal ve yüksek ferritin düzeylerine sahip HD hastalarında oksidan veya anti-oksidan olarak hareket edip etmediğine dair literatürde bir çalışma yoktur. Bu çalışmada normal veya yüksek ferritin düzeylerine sahip HD hastalarında düşük ve yüksek doz AA'in yavaş infüzyonunun OS, eritropoez, malnütrisyon ve inflamasyon üzerine etkilerinin değerlendirilmesi amaçlanmıştır.

Uludağ Üniversitesi Tıp Fakültesi İç Hastalıkları ABD. Hemodiyaliz Ünitesi'nde düzenli HD uygulanmakta olan 49 hastanın 29'u bu çalışmaya alınmış, bir hasta kan transfüzyonu nedeni ile çalışmadan çıkarılmıştır. Hastalar ferritin düzeylerine göre (<800 ng/ml veya ≥ 800 ng/ml) iki gruba ayrılmışlardır. Dört aylık takipten sonra hastalara 4'er ay süre ile 100 ve 500 mg yavaş infüzyon İV AA uygulaması yapılmıştır. Düşük ve yüksek doz İV AA uygulaması sonrasında hemoglobin, hematokrit, transferrin saturasyonu,

serum Fe düzeylerinde, r-HuEPO ve Fe dozlarında iyileşme sağlanamamıştır. Düşük doz İV AA uygulaması ferritin düzeyinde artışa, yüksek doz AA ise ferritinde azalmaya yol açmıştır. Her iki doz AA uygulaması da lipid peroksidasyonunu arttırmıştır. 100 mg AA sonrasında anti-oksidan sistemde belirgin azalma olurken 500 mg İV AA uygulaması ile sistemde hafif düzelmeye gözlenmiştir. Her iki doz İV AA tedavisinin de malnütrisyon ve inflamasyon belirteçlerine etkisi gösterilememiştir.

Sonuç olarak; 500 mg İV AA uygulaması 100 mg AA uygulamasına göre Fe depolarını azaltmada daha etkin olmasına rağmen AA tedavisi fonksiyonel Fe kullanımında ve r-HuEPO dozunda iyileşme sağlamamıştır. Literatürdeki diğer çalışmalarla benzer olarak AA düşük dozda pro-oksidan olarak etki ederken yüksek dozda anti-oksidan olarak hareket etmektedir. AA'nin malnütrisyon ve inflamasyon üzerine etkisi bulunamamıştır. Vitamin C uygulamasının güvenilirliği ve etkinliği değerlendirmek için daha büyük hasta popülasyonunda, randomize ve kontrollü çalışmalara ihtiyaç vardır.

Anahtar kelimeler: kronik renal yetmezlik, anemi, vitamin C, ferritin ve oksidatif stress

SUMMARY
The EVALUATION of the EFFECTS Of DIFFERENT DOSES of
INTRAVENOUS ASCORBIC ACID ADMINISTRATION on ANEMIA,
OXIDATIVE STRESS, MALNUTRITION and INFLAMMATION MARKERS
in STABLE HEMODIALYSIS PATIENTS RECEIVING ERYTHROPOIETIN
THERAPY WITH NORMAL or INCREASED IRONLOAD

Ascorbic acid (AA), a potent antioxidant and known to be deficient in haemodialysis (HD) patients, is recommended as an adjuvant therapy to the patients receiving recombinant human erythropoietin (r-HuEPO) because of its' positive effects on iron (Fe) metabolism at different levels. In recent reports, it is shown that in r-HuEPO refractory HD patients 2-3 times a week 100-500 mg intravenous (IV) AA administration has positive effects on erythropoiesis but different effects on r-HuEPO dosages .

It is stated that higher ferritin levels causes oxidative stress (OS) by releasing Fe, under certain physiologic conditions AA, as its' anti-oxidant effect is reported to be dose dependent, by releasing iron from ferritin acts as a pro-oxidant. In patients, not having adequate r-HuEPO response to AA administration, the responsibility of AA acting as a pro-oxidant rather than anti-oxidant is not being evaluated. There is no study reporting that different dosages of AA therapy acting as an oxidant or anti-oxidant in HD patients with normal and/or higher ferritin levels. In this study, it is aimed to evaluate the effects of slow infusion of low and high dose AA on OS, erythropoiesis, malnutrition and inflammation markers in HD patients with normal or higher ferritin levels.

Twenty-nine patients of 49 patients, receiving regular HD at Uludag University Medical Faculty Internal Medicine HD Unit, accepted to the study, a patient was excluded because of blood transfusion. Patients were divided into two groups according to their ferritin levels (<800 ng/ml or ≥ 800 ng/ml). They were followed for 4 months and then received slow infusion of 100 and 500 mg AA for 4 months for each. After low and high dose IV AA

administration neither improved haemoglobin, hematocrit, transferrin saturation, serum Fe levels nor reduced r-HuEPO and Fe doses. As low dose IV AA administration caused increase in ferritin, high dose AA reduced ferritin levels. Both doses of AA administration increased lipid peroxidation. After 100 mg AA therapy anti-oxidant system significantly decreased, 500 mg IV AA administration improved the system. Also both doses had no effect on malnutrition and inflammation markers.

In conclusion; although 500 mg IV AA administration is more effective than 100 mg AA in reducing the iron stores, AA therapy does not improve functional Fe usage or reduce r-HuEPO dose. As similar to the other studies, AA act as a pro-oxidant in lower dose and as an anti-oxidant in higher dose. AA has no effects on malnutrition and inflammation to evaluate the efficacy and safety vitamin C administration, randomised and controlled studies with higher population are needed

Anahtar kelimeler: chronic renal insufficiency, anemia, vitamin C, ferritin and oxidative stress

GİRİŞ

Kronik böbrek yetmezliği (KBY) hastalarının %90'ından fazlasında anemi görülmektedir. Bu hastaların çoğunda yeterli eritropoietin üretimi olmaması ana nedendir. KBY olan hastalarda kreatinin klerensi 25 ml/dk'nın altına indiğinde anemi belirginleşir [1]. Anemi kalpte büyüme, ventriküler hipertrofi, konjestif kalp yetmezliği, azalmış kognitif ve mental fonksiyonlar ve immün cevapta bozulma ile yaşam kalitesini ve yaşam beklentisini belirgin olarak etkiler [2]. Rekombinant insan eritropoietini (r-HuEPO) ile aneminin tedavi edilmesi, üremik hastalarda yaşam kalitesini düzeltir, morbiditeyi ve hastaneye yatış oranını azaltır. r-HuEPO tedavisi ile hemoglobinde (Hb) yeterli artış sağlanamadığında altta yatan düzeltilebilir bir neden (inflamasyon ve enfeksiyon gibi) veya eritropoezi sınırlayan bir eksiklik varlığı düşünülmelidir. r-HuEPO etkinliğini sınırlayan en önemli faktör mutlak veya fonksiyonel demir (Fe) eksikliğidir [3]. Fe tedavisi, uygun Fe desteği sağlamada önemlidir. Transferrin satürasyonu (TS) %20'nin üzerinde, serum ferritini 100 µg/L'den fazla ve serum Fe 80 mg/dl'den yüksek olduğunda Fe depoları yeterlidir [4]. Özellikle diyaliz uygulananlar KBY hastalarında Fe dolaşımdan Fe depolarına doğru yer değiştirir ve eritropoez için daha az kullanılır. Bu durum, doku depolarında yeterli Fe olmasına rağmen Fe eksikliğinin eşlik ettiği eritropoez ile sonuçlanır. Artmış Fe depoları ve azalmış Fe kullanılabilirliği karşımıza artmış serum ferritini ve düşük TS olarak çıkar. Fonksiyonel Fe eksikliği olarak tanımlanan bu durum hastalardaki uygunsuz Fe hareketi ve defektif Fe kullanımıyla r-HuEPO cevapsızlığının mekanizması olabilir [5]. Hemodiyaliz (HD) hastalarında Fe eksikliğine ek olarak inflamasyon, malnütrisyon, sekonder hiperparatiroidizm, alüminyum intoksikasyonu, siyanokobalamin (B₁₂), pridoksin (B₆), folik asit, vitamin C gibi vitamin eksiklikleri aneminin gelişiminde ve r-HuEPO'ya yetersiz cevapta ana faktörlerdir [6]. r-HuEPO tedavisine olan direnci önlemek ve etkinliğini

arttırmak için adjuvan tedavi seçeneklerine yönelik çalışmalar yapılmaktadır. Adjuvan tedavilerde en önemli amaç r-HuEPO cevapsızlığını önleyerek hedef Hb değerine ulaşmak, böylece r-HuEPO'dan daha fazla klinik fayda sağlayarak maliyeti düşürmektir. Son dönemdeki çalışmalarda L-carnitin, vitaminler (vitamin B₆, B₁₂ ve folik asit), hormonlar (androjenler) ve sitokinler (insülin benzeri büyüme faktörü (IGF-1), interlökin-3 (IL-3)) gibi adjuvan tedaviler kullanılmıştır [7,8].

Askorbik asit (AA), potansiyel indirgeyici bir ajan olarak intestinal Fe emilimini, doku depolarından Fe'in salınmasını ve retiküloendotelial sistemden (RES) transferrine Fe hareketini artırır ve eritronda Fe kullanımını iyileştirebilir [9-13]. AA, enzimatik olmayan bir yol ile intestinal Fe emilimini arttırmaktadır [14]. AA, lizozomların içine ferritin alımını geciktirerek hücrel ferritin fagositozunu azaltır ve in vitro çalışmalarda da hemosiderini azaltıp, ferritini arttırdığı gösterilmiştir [15]. Ek olarak Fe'in heme sentezine enzimatik girişini de potansiyalize eder [16]. Bu ikili etki sonucu r-HuEPO'ya eritropoetik cevap artar ve anemi düzelir. Ayrıca vitamin C'nin renal eritropoietin sentezini etkileyebileceği bildirilmektedir. Yapılan deneysel çalışmalarda rat böbreğinde vitamin A, E ve C' den oluşan vitamin kokteylinin eritropoietini artırdığı, insan karaciğer hücrelerinde ise pro-oksidanların eritropoietin sentezini azalttığı gösterilmiştir [17,18]. Bu durum Fe kullanımında artışa yol açar. AA'in hemosiderine etkisi, muhtemelen artmış eritropoietin cevabına bağlı olabilir [19]. Ek olarak yüksek doz AA, muhtemelen endojen vitamin E rejenerasyonunu artırarak non-modifiye sellüloz membranının kullanıldığı HD esnasında düşük infüzyon hızında uygulandığında lipid peroksidasyonundaki artışı engeller [20]. Dolayısı ile, AA bu hastalarda adjuvan tedavi olarak önerilmektedir.

Vitamin C, hidroklorik asit (HOCl) ile reaktif oksijen ve nitrojen türleri için temizleyici olan, biyolojik sıvılarda bulunan suda çözünen potent bir antioksidandır [21]. İyi bilinen peroksil temizleyicisi olarak vitamin E lipid peroksidasyonunu engeller ancak anti-oksidan etkinliğinin vitamin C veya AA varlığına bağlı olduğu gösterilmiştir. Bu suda çözünen vitamin tokoferoksil radikallerini afa-tokoferole rejenere eder ve vitamin E'nin non-radikal

indirgenmiş formunu sağlar [22]. Vitamin C fizyolojik pH'da askorbat anyonu olarak bulunur. Biyolojik sistemdeki görevini askorbatın (vitamin C'nin redükte veya aktif formu) dehidroaskorbik aside (vitamin C'nin okside veya inaktif formu) geri dönüşümlü oksidasyonunda elektronlarını verme yeteneğiyle yapar. AA ve dehidroaskorbat vücut sıvılarında denge halinde bulunurlar ve kolayca birbirlerine dönüşerek redoks niteliği gösterirler [23].

Vitamin C özellikle turunçgiller, yeşil renkli taze sebze ve meyve de bulunmaktadır . Barsaklardan aktif transport ile kolayca absorbe olur ve doz arttıkça emilimi kısmen azalır. Suda çözünen vitamin C, diyaliz ile kolayca ayrılır [24,25]. KBY olan hastaların vitamin gereksinimi sağlıklı kişilerden farklıdır. Diyaliz hastalarındaki vitamin C eksikliği öncelikle hiperkalemi riski nedeniyle taze meyve ve sebzelerin diyetle kısıtlanmasına ve diyaliz esnasında kaybına bağlanmış ve subklinik vitamin C eksikliğiyle ilişkilendirilmiştir [26,28]. Plazma, tüm kan veya lökosit askorbat seviyeleri her zaman olmasa da, sıklıkla referans değerlerin altında bildirilmiştir [24,27-30]. Ayrıca, total vitamin C konsantrasyonundaki kayba redükte formundaki azalmanın da eşlik ettiği gösterilmiştir [31,32]. Bu durumdan askorbatın dehidroaskorbata dönüşümünde enzimatik veya enzimatik olmayan bozukluğun sorumlu olduğu düşünülmektedir. Bu dönüşüm büyük oranda redükte glutatyon (GSH) bağımlıdır ve diyaliz hastalarında belirgin GSH eksikliği vardır [31]. Dolayısıyla vitamin C'nin eksikliği sadece kantitatif değil aynı zamanda kalitatifdir.

Sullivan ve Eisenstein [27], tek bir diyaliz seansında bazal seviyeye göre lökosit AA düzeyinin %26, serum AA düzeyinin %40, Böhm ve ark. [33] ise %50 azaldığını bildirmişlerdir. Farklı çalışmalarda tek bir diyaliz seansı boyunca (4 saat) AA kaybı 70-100 mg/dl ile 80-280 mg olarak bildirilmiştir [27,28]. Modifiye hemodiyafiltrasyon yöntemi kullanıldığında ise her bir diyaliz seansında, üçte ikisi diffüz ve üçte biri konvektif olmak üzere, ortalama 66 mg C vitamini kaybedildiği gösterilmiştir [34]. Vitamin C desteği almayan HD hastalarında plazma AA düzeyinin, diyaliz öncesi değere göre 40 ± 4 , vitamin C desteği (250-500 mg/gün, oral) alanlarda ise 68 ± 4 azaldığı gösterilmiştir. Ayrıca plazma AA düzeyi 0.11 mg/100 ml olan hastada

diyalizata 130 mg, 11.77 mg/100 ml olan hastada ise 780 mg askorbat kaybı tespit edilmiştir. İn vitro iki deneysel çalışmada ise plazma AA konsantrasyonunun azalma hızı, in vivo dan daha hızlı bulunmuştur [27]. İn vivo şartlarda, diyaliz hastalarında daha yavaş AA kaybı, doku AA depoları ile açıklanabilir. Çünkü vitamin HD ile kandan uzaklaştırıldığında çeşitli doku depolarından yerine konmaktadır. Bu uzun süre devam ederse ve diyetle vitamin C alımı kısıtlı ise doku AA içeriği de azalabilir. HD hastalarında diyaliz sırasında askorbat kaybı ve diyetle alımının azalması (40 mg/günden az) nedeniyle bu hastalara 150-200 mg/gün askorbat desteği gerektiği belirtilmektedir [27]. Daha sık diyalize giren ve daha kısıtlı diyet alanlarda ise bu miktarın artırılması gerekmektedir. Son dönemde yapılan çalışmalarda da subklinik vitamin C eksikliği düşünülen hastalara 1-1.5 g/hafta oral veya her diyaliz seansından sonra haftada 3 kez olacak şekilde 300-500 mg AA kullanımı önerilmektedir [7,35]. Tomson ve ark. [30] vitamin C desteği kesilmesinin HD hastalarında subklinik AA eksikliği ile sonuçlandığını, Ramirez ve ark. [36] HD hastalarında vitamin C desteğini 12 ay süre ile kestiklerinde kan düzeyinin hızla azaldığını ama daha sonra normal sınırlar içinde stabil kaldığını gözlemlemişlerdir. Anemi, yara iyileşmesinde gecikme, enfeksiyona duyarlılık artışı, gibi üremide görülen durumlarla vitamin C eksikliğinin ilişkisi olabileceği bildirilmiştir [30]. Skorbütik hayvanlarda ve skorbütlü Bantu yerlilerinde askorbat eksikliği defektif Fe kullanımıyla dokularda yoğun Fe depolanması, normokromik normositik anemi, azalmış plazma Fe ve artmış serbest eritrosit protoporfirini ile ilişkilendirilmiştir. Fe yüklenmesi olanlarda vitamin C'nin doku konsantrasyonu, belki de Fe tarafından katalizlenen artmış vitamin oksidasyonu nedeni ile azalmıştır. Dolayısıyla AA metabolizması ve Fe arasında ilişki bulunmaktadır [37,38].

Fizyolojik şartlarda insan vücudunda oluşan reaktif oksijen ürünleri (ROS) ile anti-oksidan sistem denge halindedir. Yoğun ROS üretimi yada anti-oksidan sistemde yetersizlik, biyomoleküllerde yapısal ve fonksiyonel modifikasyonlara yol açarak oksidatif strese (OS) neden olur. KBY neden sonuç ilişkisi bilinmeyen OS ile seyreden klinik tablolardan biridir [39]. Oksidan ve anti-oksidan kapasitedeki değişiklikler kronik renal yetersizliğin

erken evrelerinde başlamasına rağmen hastalar diyalize başladığında ortaya çıkar [40]. Hiperhomosisteinemi ve inflamasyon gibi üremiyle ilişkili metabolik değişiklikler ve HD tedavisi OS'ten sorumlu tutulmaktadır [39,41]. Özellikle membran ve diyalizat sıvısının biyoyumsuzluğu ve endotoksin girişi ile OS belirgin artar [40,42]. Chen ve ark. [42] bazal süperoksit anyon seviyelerinin kronik HD hastalarında yüksek olduğunu ve her bir diyaliz seansından sonra arttığını göstermişlerdir. Maher ve ark. [43] HD başladıktan sonra 30 dakika içinde serbest radikal aktivitesinde artış, Jackson ve ark. [44] ise HD ile total anti-oksidan kapasitenin azaldığını bildirmişlerdir [63,64]. Ancak, düzenli diyalizin OS'i azalttığını gösteren çalışmalar da vardır [45,46]. HD esnasında ortaya çıkan serbest oksijen radikallerinin en önemli kaynağı kullanılan membranlar ve diyalizat sıvılarının aktive ettiği polimorfonükleer lökositlerdir (PMNL) [42]. PMNL'lerin aktivasyonu nikotinamid dinükleotid fosfat oksidaz (NADPH oksidaz), süperoksit dismutaz (SOD), nitrik oksit sentaz (NOS) ve myeloperoksidaz (MPO) gibi enzimlerle süperoksit anyonu (O_2^-), hidrojen peroksit (H_2O_2), nitrik oksit (NO) ve HOCl gibi reaktif ürünlerin oluşumuna yol açar. Ayrıca kullanılan membran ve diyalizat sıvıları alternatif kompleman yolunun aktivasyonunu sağlayarak hücre hasarını ilerletir [47]. KBY, muhtemelen enzim yapılarını değiştirerek plazma SOD, katalaz, GSH redüktaz (GSH-Rd) ve GSH peroksidaz (GSH-Px) gibi enzimlerin aktivitelerinde azalmaya yol açmaktadır [41,48]. HD hastalarında sık rastlanılan Hepatit B ve C gibi kronik inflamatuvar hastalıklar, diyabet, yaşlanma, hipertansiyon, dislipidemi ve sigara gibi etkenler de OS'i arttırıcı etki göstermektedirler [49,50]. HD tedavi süresi ile paralel olarak OS'in arttığı, anti-oksidan kapasitenin azaldığı görülmüştür [41,51]. OS'in ateroskleroz ve kardiyovasküler kalp hastalığı, yaşlanmada ve β_2 -mikroglobulin düzeyinde artış, katarakt, artropati, eritrosit deformabilitesinde bozulma, hemoliz artışı ve trombosit disfonksiyonununda rol oynayabileceği bildirilmektedir [52]. Artmış ROS'leri oksihemoglobini (oksi-Hb) okside ederek doku hipoksisine, H_2O_2 ve methemoglobin (metHb) oluşumuna yol açar [53]. Hb'in oksidatif denaturasyonu ve membranın lipid peroksidasyonu üremik eritrositlerin osmotik ve mekanik strese daha duyarlı hale getirir [54]. Serbest radikallerin

başlattığı eritrosit membran lipid peroksidasyonu sonucu eritrosit deformabilitesindeki bozulmanın ve splenik sekestrasyonun eritrosit yaşam süresinde azalmaya neden olan en önemli faktörler olduğu bildirilmiştir [55,56]. OS'in eritrosit yaşam süresini azaltarak ve eritropoetin fonksiyonlarında bozukluğa yol açarak anemiye neden olduğu öne sürülmüştür [57,58]. Dolayısıyla hemolizin derecesi indirekt olarak OS'i gösterebilir [45]. Zachee ve ark. kronik HD hastalarında eritropoetin tedavisinden sonra da eritrositlerin deformabilitesinin düzelmediğini ve eritrosit yaşam süresindeki kısalmanın devam ettiğini gözlemlemiştir [59].

Başlıca plazma anti-oksidanları ürik asit, proteinler, tiyoller ve vitaminlerdir. HD, membran protein bağlanma özelliği ve molekül ağırlığına bağlı olarak maddeleri seçici olmadan temizler. Yüksek geçirgen membranlar kullanılarak uygulanan HD yöntemleri hem zararlı artıkları hem de anti-oksidanları da içeren esansiyel maddeleri uzaklaştırır [60]. Schmidtman ve ark. [61] HD hastalarında diyaliz öncesi üremik serumun O_2^- yakalama kapasitesinin arttığını, diyaliz sırasında ise %50 azaldığını bildirmişlerdir. Bunu anti-oksidanların (ürik asit, AA gibi) diyalizat içine kaybına bağlamışlardır. Böylece hidrofilik anti-oksidanların ve eser elementlerin HD ile kaybı, üreminin indüklediği enzimatik yollarda ve hidrofilik antioksidanlardaki anormallikleri artırır [60]. Sonuçta non-enzimatik anti-oksidanlar vitamin C ve E'nin diyalizat sıvısına geçişi karşılanamayan oksidan hasarın artışına yol açar [62,63]. Ancak yaşayan organizmada ana etkisi anti-oksidan olan AA, Fenton reaksiyonu ile, Fe^{3+} 'ün Fe^{2+} 'ye dönüşümünü sağlayarak ROS'lerinin oluşumunu katalizler [64-67]. İn vitro metal iyonlarının (Fe, bakır gibi) geçişi ve serbest radikal oluşumu ile AA'in pro-oksidan olduğu gösterilmiştir [12,21,62,64]. Düşük kan konsantrasyonlarında AA'in antioksidan etkisinin azalıp, pro-oksidan etkisinin ortaya çıktığı gösterilmiştir [68]. İn vitro incelemelerde reaksiyon; sistemde endojen peroksid, oksijen ve Fe gibi metal iyonları varlığında, düşük askorbat konsantrasyonunda lipid peroksidasyonu ile sonlanırken yüksek konsantrasyonlarda anti-oksidan özellik göstermiştir [69]. AA'in anti-oksidan etkisinin konsantrasyona bağımlı olduğu rapor edilmiştir [70]. Girotti ve ark.

[71], oksidasyon sırasında membranda lipid hidroperoksitleri varlığında AA'in membran lipid peroksidasyonunu tetikleyebileceğini ve bu etkinin 10 mM'dan daha az redüktan konsantrasyonlarda başladığını bildirmişlerdir. Yine de in vivo koşullarda AA'in pro-oksidan etkisinin önemsiz olduğu gösterilmiştir [72]. Yüksek konsantrasyonlarda AA yüksek konsantrasyonlardaki aköz radikalleri kolayca yakalayarak, lipid peroksidasyonunu inhibe ederek ve α -tokoferol ile sinerjistik etki göstererek eritrosit yaşam süresini olumlu etkileyebilir.

Ferritin, merkezinde çözünebilir, toksik olmayan, biyoyararlanımı yüksek binlerce Fe atomunu bağlama yeteneğiyle Fe toksisitesini engeller [73]. Pek çok çalışmada ferritinin serbest veya bağlı olmayan Fe'i tutarak oksidatif reaksiyonlara katılımı engellediği ve böylece anti-oksidan olarak etkili olduğu gösterilmiştir [74]. Belli fizyolojik koşullarda ise ferritinden Fe salınımına yol açarak pro-oksidan olarak davranabileceği bildirilmektedir [75,76]. Fe artışı, reaktif oksijen ve nitrojen türlerinin kararlı durumunu arttırarak OS'e yol açabilir [77]. Demir bağımlı olarak O_2^- , H_2O_2 , reaktif hidroksi radikale ($\cdot OH$) dönüşerek (Haber-Weiss reaksiyonu) toksisiteyi arttırır ve membran, protein ve DNA hasarına yol açar [78]. Galleano ve ark. yaptıkları bir çalışmada hem akut hem de kronik Fe yükünün arttığı olgularda OS gelişimini gösteren askorbil radikal bileşeni/askorbat bileşeninde anlamlı artış bulmuşlardır [79]. Memeli hücresinde ferritin şeklinde Fe depolanmasının da lipid peroksidasyonda rol oynayabileceği bildirilmektedir [77]. Aşırı Fe, AA oksidatif metabolizmasını hızlandırarak membran lipid peroksidasyonu ile dokuda hasar yapabilmektedir ve askorbat varlığında bu etki daha da artmaktadır [14,80]. Sınırlı sayıda kanıt artmış Fe depoları ve yüksek doz intravenöz (İV) Fe tedavisinin HD hastalarında morbidite ve mortaliteyi, üremik hastalarda OS'i arttırdığını göstermektedir [81,82].

Son dönemdeki yayınlar r-HuEPO direnci olan KBY hastalarında diğer nedenler dışlandıktan sonra vitamin C tedavisi uygulamasının etkin olduğu yönündedir. Pek çok çalışmada farklı ferritin düzeylerine sahip r-HuEPO tedavisine refrakter HD hastalarında haftada 2-3 kez olacak şekilde 100, 200, 300 veya 500 mg İV AA uygulamasının eritropoez üzerine olumlu ancak r-HuEPO dozuna farklı etkilerinin olduğu belirtilmektedir [11,12,35,83-93]. 300

mg AA'in hızlı IV uygulamasından sonra pro-oksidan olarak hareket ettiği saptanmıştır. Bu sonuca farklı AA uygulama oranları ve bilinmeyen depo Fe'nin yol açtığı düşünülmüştür. Dolayısıyla 300 mg İV AA uygulamasının özellikle yüksek ferritin düzeylerine sahip KBY olgularında serbest radikal oluşumunda artışa yol açabileceğinden düşük dozda ve infüzyon hızında AA verilmesi önerilmiştir [90]. Yüksek ferritin seviyelerinin Fe salınımına yol açarak OS'e yol açtığı ve AA'in kendisinin de Fe varlığında pro-oksidan olarak hareket ettiği bilinmektedir. AA uygulamasına yeterli r-HuEPO cevabı alınamayan olgularda, AA'in anti-oksidan etkisinden çok pro-oksidan etkisinin sorumlu olup olmadığı değerlendirilmemiştir. Farklı dozlarda AA tedavisinin normal ve yüksek ferritin düzeylerine sahip HD hastalarında oksidan veya anti-oksidan olarak hareket edip etmediğine dair literatürde bir çalışma yoktur. Bu çalışmada normal veya yüksek ferritin düzeylerine sahip HD hastalarında düşük ve yüksek doz AA'in yavaş infüzyonunun OS, eritropoez, malnütrisyon ve inflamasyon üzerine etkilerinin değerlendirilmesi amaçlanmıştır.

GEREÇ VE YÖNTEM

Hasta Seçimi:

Bu çalışma 2005 yılında Uludağ Üniversitesi Tıp Fakültesi (U.Ü.T.F) İç Hastalıkları Ana Bilim Dalı Nefroloji Bilim Dalı HD Ünitesinde yapılmıştır. KBY nedeniyle en az 6 aydır izlenmekte olan, ayaktan düzenli HD ve r-HuEPO tedavisi almakta olan 18 yaşın üzerindeki stabil hastalar değerlendirmeye alınmışlardır. Diyaliz ünitesinde takip edilmekte olan toplam 49 hasta tıbbi verilerine ve hasta kartlarına göre değerlendirilmiştir. Dışlanma kriterleri sigara içmek, alkol kötüye kullanımı, anti-oksidan vitamin, non-steroidal anti-inflamatuar ilaç veya immünsupresif tedavi kullanımı, malignite, vaskülit, akut veya kronik enfeksiyon, hemoglobinopati, hiperparatiroidi, alüminyum toksisitesi, B₁₂, B₆ ve folik asit eksikliği, son 3 ay içinde aktif inflamatuvar durum, karaciğer veya solunum sistemi hastalığı, akut veya kronik kan kaybının varlığı (Hb düzeyinde >2 g/dl azalma olması) ve son 6 ay içinde hastaneye yatış öyküsü olarak belirlenmiştir. En az 6 aydır HD tedavisi alanlar, 6 ay ve üzerinde r-HuEPO tedavisi kullananlar, katılımdan önceki 3 ay boyunca ortalama Hb düzeyi 11 g/dl veya altında ve ferritin seviyesinin 100 ng/ml'den fazla olanlar çalışmaya alınmışlardır. Çalışma Helsinki Deklerasyonu'na uygun olarak yürütülmüştür ve U.Ü.T.F. Etik Komitesi'nden onay alınmıştır. Çalışma öncesinde tüm hastalar çalışma hakkında bilgilendirilmiş ve yazılı onam vermişlerdir.

Kabul edilme kriterlerini karşılamış olan 34 hastanın 5'i çalışmaya katılmayı kabul etmemiştir. Çalışma süresince derin anemisi nedeni ile transfüzyon uygulanan bir hasta takipten çıkarılmıştır.

Hastalar haftada 3 kez 4 ile 5 saat diyalize alınmışlardır. Diyalizler F6 polisülfon kapiller (Gambro) kullanılarak standart setlerle (Fresenius 2008 device) uygulanmıştır. İçeriği (mM'de) 140 Na⁺, 2.0 K⁺, 1.5 Ca²⁺, and 0.5

Mg²⁺ olan bikarbonatlı diyalizat kullanılmıştır. Kan akım oranı 250-300 ml/dk ve diyalizat akım oranı 500 ml/dk olarak belirlenmiştir. Her hastaya sıvı kısıtlaması ile 1.2 g/kg/gün protein, 50 mmol sodyum, sınırlı potasyum ve fosfat içeren diyet önerilerek sabit ultrafiltrasyon hacmi sağlanmıştır. Hastaların diyalize girme nedenleri glomerülonefrit (n=7), hipertansiyon (n=5), tübüler nekroz (n=3), polikistik böbrek hastalığı (n=3), tübülointerstisyel nefrit (n=1), kronik piyelonefrit (n=1), diyabetik nefropati (n=1), renal agenez/hipogenez (n=1), lupus nefriti (n=1), vezikoüreteral reflü (n=1) ve etiyojisi bilinmeyen (n=4) olarak belirlenmiştir. Katılımcılar hipertansiyon için angiotensin dönüştürücü enzim inhibitörü (ACEI) ve angiotensin reseptör blokeri (ARB) (n=4), kalsiyum kanal blokeri (n=5) ve β -bloker (n=4) kullanmaktaydı. 16 hasta kalsitriol veya kalsidiol, 28 hasta kalsiyum içeren fosfat bağlayıcı ve 12 hasta İV Fe sükröz tedavisi almaktaydı.

Çalışma Dizaynı:

Tıbbi bilgiler hastaların diyaliz kartlarından elde edildi. Tüm hastalara ayrıntılı fizik muayene yapıldı. Hastaların nütrisyonel değerlendirmesinde subjektif global değerlendirme skorları A (iyi beslenmiş) olarak saptandı. Çalışmanın başlangıcından 16 hafta önce ve çalışmanın başlangıcında tüm hastalardan kan numuneleri alındı (-4. ay ve bazal). Tüm hastalara 16 hafta süre ile haftada 3 kez her diyaliz seansından sonra 100 mg AA (Redoxan amp, Roche) 100 cc %0.9 NaCl içinde 20 dakika süreyle yavaş infüze edildi. 16. haftanın sonunda tekrar kan numuneleri alındı (Periyod 1). Hastalara yine her diyaliz seansından sonra haftada 3 kez olacak şekilde 500 mg AA (Redoxan ampul, Roche) 100 cc %0.9 NaCl içinde 20 dakika yavaş süreyle infüze edildi. 16 hafta infüzyon sonunda son kan numuneleri alınarak çalışma sonlandırıldı (Periyod 2).

Laboratuvar Ölçümleri:

Kan basıncı (KB) ölçümleri her bir hastada oturur pozisyonda standart civalı sfigmomanometre kullanılarak yapıldı. Ölçümler, sabah veya öğle diyaliz seansından önce on dakikalık istirahat sonrası alındı. Açlık vücut

ağırlığı ve boy ölçümleri alındı. Beden kitle indeksi (BKİ) ağırlığın (kilogram) boyun metre karesine bölünmesi ile hesaplandı.

Hastalar haftanın ilk diyaliz seansından önce değerlendirildiler. Prediyaliz kan örnekleri 12 saatlik açlığı takiben, bir kuru tüp, bir heparinli ve iki hemogram tüpüne, 0.18 x 40 mm'lik iğne yardımı ile (Vacutainer, İngiltere) antekubital venden alındı. GSH-Px için heparinli tüpten 300 µl ve SOD için hemogram tüpünden (etilendiaminotetraasetik asitli (EDTA)) 500 µl tam kan ayrıldı. Diğer kan örnekleri için 1500 x g'de 10 dakika santrifüj edilerek serum ve plazmaları ayrıldı. Hemen çalışılmayacak olan parametreler [vitamin C, total anti-oksidan kapasite (TAOK), yüksek sensitif C reaktif protein (hsCRP)] için ayrılan örnekler -20 °C' de saklandı. SOD için hazırlanan numuneler 0,5 mL EDTA'lı tam kan alındı ve 3000 rpm' de 10 dakika santrifüj edilerek plazması ayrıldı ve aspire edildi. Kalan eritrositler, her yıkamada 3 mL % 0,9 NaCl kullanılarak 4 defa yıkandı ve eritrosit paketi şeklinde saklandı. GSH-Px (heparinli tam kandan), eritrosit malondialdehid (eMDA) (EDTA'lı tüpteki plazması ayrılmış kısım) buzdolabında saklanarak 3 gün içinde çalışıldı.

Serum glukoz, üre, kreatinin, ürik asit, albumin, Fe, total Fe bağlama kapasitesi (TDBK) otoanalizatör (Aeroset System Abbott, Abbott Laboratories, Diagnostic Division, Illinois, USA); Hb, hematokrit (Hct), eritrosit (kırmızı kan hücresi, RBC), lenfosit ve trombosit değerlerini içeren tam kan sayımı otoanalizatör (Abbott Cell-Dyn 3700SL, Abbott Laboratories, Diagnostic Division, Illinois, USA); ferritin and intakt paratiroid hormon (iPTH) kemilüminesans yöntemi (DPC Immulite 2000, Scientific Affairs, DPC Biermann, Germany) ile ölçülmüştür. hsCRP, -20°C'da saklanmış olan örneklerden nefelometrik metod (Cardiophase hsCRP, BNII, Dade Behring, Marburg GmbH, USA) ile bakılmıştır.

TS yüzdesi hesaplanmasında aşağıdaki formül kullanılmıştır: $TS (\%) = Fe/TDBK \times 100$. Üre için diyalizin etkinliği (Kt/V) Dougirdas metodu ve normalleştirilmiş protein katabolik oranı (nPCR; nPNA) DOQI HD Adequacy (Uygunluğu) Çalışma Grubu'nun önerdiği formülle hesaplanmıştır [94].

Oksidatif Stres Belirteçleri:

Kan numuneleri non-additive veya EDTA (4.08 mM sonuç konsantrasyonunda) içeren tüplere konarak serum veya plazma olarak ayrıştırılmışlardır. SOD, tam kan GSH-Px ve serum TAOK anti-oksidan sistemi değerlendirmek için çalışıldı. Bu testler için numuneler -20°C'da saklanarak sonrasında analiz edildiler. Tam kan ve plazma örnekleri eritrositlerin oksidasyona duyarlılığını değerlendirmek için -4°C'da saklandı ve 24 saat içinde işleme alındı.

Eritrositlerin lipid peroksidasyonuna duyarlılığı, Hb konsantrasyonu 3 g/dl'ye ayarlanmış eritrosit paketinin H₂O₂ ile 2 saatlik inkübasyonundan sonra oluşan MDA oluşumu ile değerlendirildi. Stocks ve ark. [95]'nin kullandığı bu teknik ile yapılan ölçümlerin sonuçları nmol MDA/g Hb olarak belirlenirken Hb konsantrasyonu da siyanmethemoglobin metodu ile ölçüldü [96]. Serum TAOK değerlendirmek için ticari kit (Randox Laboratories, Antrim, UK) kullanıldı. Ölçüm, 600 nm'de ölçüldüğünde nispeten stabil mavi-yeşil renge sahip radikal katyon ABTS+* üretimini sağlamak için 2,2'-azino-di-(3-etilbenzthiazoline-6-sülfonik asit) (ABTS) ile peroxidase (metmyoglobin) ve H₂O₂'in inkübasyonuna dayanmaktadır. Renkli ABTS+* anti-oksidan içeren numune ile karıştırıldığında kendi orijinal renksiz ABTS formuna indirgenir. Eklenen örnekteki anti-oksidan, konsantrasyondaki derecesine bağlı olarak bu renk üretiminin oluşumunun engellenmesine neden olur. Bu baskılanma sonucu oluşan renk, TAOK ölçümlerinin değerlendirilmesi için geleneksel standart olarak kullanılan Trolox ile karşılaştırılır ve ölçüm sonuçları Trolox ekivalanı (mmol/l) olarak belirlenir. Eritrosit SOD ve tam kan GSH-Px aktiviteleri Randox kitleri (Antrim, UK) kullanılarak ölçüldü. SOD aktivitesinin değerlendirilmesi ksantin/ksantin oksidaz sistemi tarafından O₂⁻ anyonlarının üretimine dayanmaktadır. Oluşan radikal 2-(4-iyodofenil)-3-(4-nitrofenol)-feniltetrazolyumklorid (İNT) ile reaksiyona girer ve pembe renkli bir bileşik oluşturur veya SOD enziminin katalizlediği bir reaksiyon ile dismutasyona uğrayarak H₂O₂ ve O₂ meydana gelir. Böylece İNT ile reaksiyona giren O₂⁻ miktarı azaldığı için reaksiyon inhibe olur. Burada SOD aktivitesinin ölçümü, yukarıdaki reaksiyonun inhibisyon derecesinin ölçülmesine dayanmaktadır. Açığa çıkan pembe renk SOD aktivitesi ile ters orantılıdır. GSH-Px enzimi,

redükte GSH'un kümenhidroperoksit varlığında oksidasyonunu katalizler. Meydana gelen okside GSH, GSH-Rd ve redükte NADPH varlığında hızla redükte olurken aynı anda NADPH okside olarak nikotinamid adenin dinükleotid fosfata (NADP+) dönüşmektedir. NADPH eksikliği spektrofotometrik olarak ölçülür ve 340 nm'deki absorbans azalması (Δ Abs) GSH-Px aktivitesi ile doğru orantılıdır. Ölçülen GSH-Px ve SOD aktiviteleri Ü/g Hb olarak belirtildi.

Plazma vitamin C seviyeleri 2,4- dinitrofenilhidrazin metoduna dayanarak spektrofotometrik olarak ölçüldü [97]. Bu metod, AA'in Cu^{2+} ile dehidroaskorbik asite okside olması ve bu bileşiğin de asidik ortamda 2,4- dinitrofenilhidrazin ile 450 nm. de absorbans veren kırmızı renkli bis-hidrazona dönüşmesi prensibine dayanır. Sonuçlar $\mu\text{g/ml}$ olarak belirtildi.

İstatiksel Analiz:

Tüm veriler ortalama \pm standart sapma (SD) olarak belirtildi. AA tedavisi sonrası grup içi karşılaştırmalarda nonparametrik Wilcoxon T testi kullanıldı. Her iki grubun bazal değerleri ve tedavi sonrası parametrelerdeki değişiklikler non-parametrik Mann-Whitney U testi ile karşılaştırıldı. Her iki grupta oranların karşılaştırılmasında Fischer exact test kullanıldı. Gruplardaki yüzde değişiklikler " $(\text{TS}-\text{TÖ})/\text{TÖ} \times 100$ " formülü ile hesaplandı. Tedavi sonrası istatistiksel anlamlı değişiklik olan parametreler arasındaki ilişkiler Pearson's korelasyon analizi ile değerlendirildi. Tüm istatistiksel analiz SPSS 13.0 software (SPSS Inc., Chicago, IL, USA) istatik programı kullanılarak yapıldı. P değeri <0.05 olduğunda istatistiksel olarak anlamlı kabul edildi.

BULGULAR

Ferritin seviyelerinin < 800 ng/ml veya ≥ 800 ng/ml olmasına göre hastalar iki gruba ayrıldı (Grup A ve Grup B). Her iki grup arasında yaş, cinsiyet dağılımı, diyalize girme süreleri, primer hastalıkları, vücut ağırlıkları, BKİ, iki diyaliz arası kilo alımları (İDKA), Kt/V, nPNA, serum üre seviyeleri, sistolik KB, diyastolik KB ve iPTH açısından istatistiksel anlamlılık saptanmadı Grup B'nin serum kreatinin değerleri Grup A'ya göre hafifçe düşüktü (Tablo 1).

Tablo 1: Hastaların demografik verileri

	A GRUBU (n = 15) (Ferritin < 800 ng/ml)	B GRUBU (n = 13) (Ferritin ≥ 800 mg/ml)
Yaş (yıl, oran)	38.0 \pm 11.7 (23-61)	39.6 \pm 10.2 (28-63)
Cinsiyet (erkek/kadın)	9 / 6	5 / 8
Diyaliz süresi (ay, oran)	65.8 \pm 57.1 (12-216)	70.4 \pm 55.1 (27-216)
Primer Hastalık		
Glomerülo nefrit	5	2
Hipertansiyon	4	1
Polikistik böbrek	-	3
Tübülonekroz	1	2
Lupus Nefriti	-	1
Tübülointerstisyel Nefrit	1	1
Diyabetik nefropati	1	-
Renal agenez/hipogenez	1	-
Kronik pyelonefrit	-	1
Etiyolojisi bilinmeyen	2	2
Vücut ağırlığı (kg)	59.1 \pm 11.2	60.2 \pm 9.4
BKİ (kg/m ²)	21.8 \pm 3.8	23.3 \pm 3.5
İDKA (kg)	2.5 \pm 0.5	2.5 \pm 0.6
Kt/V	1.79 \pm 0.35	1.83 \pm 0.39
nPNA (g/ gün/ kg)	1.11 \pm 0.19	1.20 \pm 0.24
Serum üre (mg/dl)	145 \pm 26	158 \pm 33
Serum kreatinin (mg/dl)	11.6 \pm 1.9	10.1 \pm 2.2 **
SKB (mmHg)	131 \pm 26	128 \pm 14
DKB (mmHg)	81 \pm 14	79 \pm 6
iPTH (pg/ml)	501 \pm 369	335 \pm 210

BKİ: beden kitle indeksi, İDKA: iki diyaliz arası kilo alımı, Kt/V: üre için diyaliz etkinliği, nPNA: normalleştirilmiş protein nitrojen düzeyi, SKB: sistolik kan basıncı, DKB: diyastolik kan basıncı, iPTH: intakt paratiroid hormon
*p<0.05, diğer grup ile karşılaştırıldı.

Hastalar hematolojik parametrelerine göre değerlendirildiklerinde, Grup A' da -4. ay ile karşılaştırıldığında bazal Hb, Hct, RBC, Fe, TS, Ferritin düzeyleri ve EPO dozları benzer bulundu. Ancak TDBK anlamlı düşük, İV Fe dozları yüksekti. Tedavinin 4. ayında (Periyod 1) ve 8. ayında (Periyod 2) Hb, Hct, RBC, Fe, TS değerleri ve EPO ve İV Fe dozları değişmezken, TDBK anlamlı arttı. Ferritin düzeyleri ise Periyod 1'de ve 2'de anlamlı artış göstermesine rağmen 8. ayda 4. aya göre anlamlın düşme mevcuttu. Grup B'de -4. ay ile karşılaştırıldığında bazal Hb, Hct, RBC, Fe, TS düzeyleri, EPO ve İV Fe dozları benzerdi. TDBK düzeyleri anlamlı düşük, ferritin düzeyleri anlamlı yüksek bulundu. Tedavi sonrası 4. ay ve 8. ayda ferritin düzeyleri artarken, 8. ayda RBC değeri bazale göre hafifçe azalmıştı. Periyod 2'de ferritin düzeyleri periyod 1'e göre düşüktü (Tablo2). Her iki grubun bazal değerleri karşılaştırıldığında Hb, Hct, RBC, TDBK düzeyleri, EPO ve İV Fe dozları benzerdi. Grup B'de Fe, TS ve ferritin düzeyleri anlamlı yüksekti. Tedavi sonrası 4. ayda Fe, TDBK, TS, ve ferritin ve 8. ayda sadece ferritin düzeyleri Grup B'de daha yüksek saptandı. Her iki gruptaki değişiklikler karşılaştırıldığında hem periyod 1'de hem de periyod 2'de Hb, Hct, RBC, TS, ferritin, EPO ve İV Fe dozlarında farklılık saptanmadı.

Hastalar OS parametrelerine göre değerlendirildiklerinde Grup A'da -4. ay ile karşılaştırıldığında Vitamin C, eMDA ve SOD düzeyleri düşük, bazal GSH-Px, TAOK ve ürik asit düzeyleri benzer bulundu. Tedavinin 4. ayında SOD ve TAOK düzeylerinde, 8. ayında sadece TAOK düzeyinde değişiklik yoktu. Vitamin C düzeyleri 4. ayda ve 8. ayda belirgin arttı. eMDA ve GSH-Px düzeylerinde hem periyod 1'de hem de periyod 2'de anlamlı artış bulundu. 4.ay SOD aktivitesi değişmezken 8. ayda aktivitesi hafifçe azalmıştı. Ürik asit periyod 1'de azalmış ancak periyod 2'de periyod 1'e göre anlamlı artmıştı.

Grup B'de bazal ve -4. ay değerleri karşılaştırıldığında vitamin C, GSH-Px, TAOK ve ürik asit düzeylerinde değişiklik yoktu. eMDA ve SOD

düzeyleri ise anlamlı olarak azalmıştı. Periyod 1 ve periyod 2'de C vitamini, eMDA ve GSH-Px düzeylerinde artış vardı. Ancak periyod 2'de eMDA değeri periyod 1'e göre hafifçe azalmış bulundu. 4. ayda SOD ve TAOK değişmedi, ürik asit değerinde ise belirgin azalma görüldü. 8. ay SOD aktivitesi azalırken ürik asit 4. ay değerine göre artmıştı. TAOK seviyesinde ise değişiklik gözlenmedi (Tablo 3). Her iki grubun bazal değerleri ve her iki gruptaki değişikliklerin karşılaştırılmasında hem 100 mg İV AA hem de 500 mg AA tedavisi sonrasında vitamin C, eMDA, GSH-Px, SOD, TAOK ve ürik asit düzeyleri arasında farklılık saptanmadı.

Grup A'daki hastaların -4. ay malnütrisyon ve inflamasyon parametreleri bazal değerlerle karşılaştırıldığında vücut ağırlığı, BKİ, nPNA, lenfosit, glukoz, albumin, total kolesterol ve hsCRP düzeyleri benzer, bazal Kt/V ise hafifçe yüksekti. Periyod 1 ve Periyod 2'de vücut ağırlığı, BKİ, Kt/V, nPNA, albumin, total kolesterol ve hsCRP düzeyleri değişiklik olmazken glukoz periyod 1'de hafifçe azalmış periyod 2'de ise periyod 1'e göre hafifçe artmıştı. Periyod 1'de lenfosit değerinde değişiklik gözlenmezken periyod 2'de periyod 1 değerine göre hafif artış bulundu. Grup B'de -4. ay ile karşılaştırıldığında bazal vücut ağırlığı, BKİ, nPNA, lenfosit, glukoz ve total kolesterol değerleri benzerdi. Kt/V ve hsCRP düzeyleri hafif artmış, albumin ise hafifçe azalmıştı. Periyod 1 ve Periyod 2'de vücut ağırlığı, BKİ, Kt/V, nPNA ve hsCRP değerlerinde değişiklik olmadı. 4. ay sonunda lenfosit ve glukoz azalırken 8. ay'da albumin bazale göre, total kolesterol periyod 1'e göre artmıştı (Tablo 4). Her iki grubun bazal değerleri karşılaştırıldığında vücut ağırlığı, BKİ, Kt/V, nPNA, lenfosit, glukoz, albumin, total kolesterol ve hsCRP düzeyleri benzerdi.

Her iki gruptaki değişikliklerin karşılaştırılmasında periyod 1'de Grup A'nın Kt/V değeri Grup B'ye göre anlamlı olarak yüksekti. Diğer parametreler açısından bakıldığında fark bulunmadı.

İstatiksel anlamlılığın saptandığı parametreler arasındaki ilişki değerlendirildiğinde hem 100 mg hem de 500 mg AA infüzyonu sonrasında Grup A'da olan TDBK'ndeki artışlar ferritindeki artışlarla beraberdir. 500 mg AA infüzyonu sonrasında ise ÜA'te periyod 1'e göre olan artışın ferritin

düzeyindeki azalma ile ilişkili olduğu bulunmuştur. Hastalarda tedaviye bağlı herhangi bir yan etki gözlenmedi.

Tablo 2: Normal/ düşük ferritin düzeyine sahip HD hastalarının (Grup A) ve yüksek ferritin düzeyine sahip HD hastalarının (Grup B) hematolojik parametreleri, EPO ve Fe dozu değerlerindeki değişiklikler

Grup A	Tedavi Öncesi - 4. ay	Bazal 0. ay	Periyod 1 4. ay	Periyod 2 8. ay
Hb (g/dl)	10.5 ± 1.5	10.6 ± 1.2	10.6 ± 1.0	10.3 ± 0.9
Hct (%)	30.9 ± 4.6	31.7 ± 3.9	31.8 ± 3.3	31.1 ± 2.6
RBC (x 10 ⁶ / µL)	3.2 ± 0.4	3.4 ± 0.4	3.5 ± 0.3	3.3 ± 0.2
Fe (µg/dl)	78 ± 44	66 ± 35	69 ± 30	80 ± 54
TDBK (µg/dl)	211 ± 34	188 ± 35 ^{a,**}	209 ± 63 ^{b,*}	208 ± 27 ^{b,**}
TS (%)	37 ± 19	35 ± 15	35 ± 16	37 ± 23
Ferritin (ng/ml)	539 ± 274	606 ± 167	1156 ± 590 ^{a,b,**}	849 ± 116 ^{a,b,*/c,**}
EPO dozu (ü/kg/hafta)	95 ± 47	105 ± 63	96 ± 41	111 ± 37
Fe dozu (mg/kg/hafta)	0.7 ± 0.2	1.3 ± 0.8 ^{a,*}	1.2 ± 1.3	0.6 ± 0.1
Grup B				
Hb (g/dl)	10.8 ± 1.4	10.9 ± 1.3	10.4 ± 1.0	10.3 ± 1.2
Hct (%)	32.7 ± 4.3	33.0 ± 4.3	31.0 ± 2.4	31.9 ± 3.0
RBC (x 10 ⁶ / µL)	3.4 ± 0.7	3.6 ± 0.5	3.4 ± 0.5	3.4 ± 0.5 ^{b,*}
Fe (µg/dl)	102 ± 40	101 ± 34	98 ± 39	87 ± 40
TDBK (µg/dl)	192 ± 21	178 ± 23 ^{a,**}	188 ± 18	191 ± 35
TS (%)	54 ± 23	58 ± 24	53 ± 21	48 ± 25
Ferritin (ng/ml)	1145 ± 354	1630 ± 434 ^{a,**}	2179 ± 710 ^{a,b,**}	1641 ± 344 ^{a,c,**}
EPO dozu (ü/kg/hafta)	113 ± 62	109 ± 49	118 ± 47	113 ± 50
Fe dozu (mg/kg/hafta)	0.5 ± 0.3	3.1 ± -	1.6 ± -	2.0 ± -

Hb: hemoglobin, Hct: hematokrit, RBC: kırmızı kan hücresi, Fe: demir, TDBK: total demir bağlama kapasitesi, TS: transferin saturasyonu, EPO: eritropoietin

a: -4. ay ile karşılaştırıldığında, b: Bazal değer ile karşılaştırıldığında, c: 4. ay ile karşılaştırıldığında; * p<0.05, ** p<0.01, *** p<0.001.

Tablo 3: Düşük ve normal ferritin düzeyine sahip HD hastalarının (Grup A) ve yüksek ferritin düzeyine sahip HD hastalarının (Grup B) oksidatif stres parametrelerindeki değişiklikler

Grup A	Tedavi Öncesi - 4. ay	Bazal 0. ay	Periyod 1 4. ay	Periyod 2 8. ay
Vitamin C (µg/ml)	0.4 ± 0.4	0.2 ± 0.1 ^{a,**}	0.5 ± 0.3 ^{a,*/b,**}	2.2 ± 1.3 ^{a,b,c,**}
eMDA (nmol MDA/g Hb)	104.4 ± 10.9	65.5 ± 15.0 ^{a,**}	133.0 ± 24.4 ^{a,b,**}	123.0 ± 47.8 ^{b,**}
GSH-Px (Ü/g Hb)	22.2 ± 8.8	27.6 ± 10.7	47.2 ± 10.0 ^{a,b,**}	44.6 ± 10.3 ^{a,b,**}
SOD (Ü/g Hb)	10610 ± 4181	4662 ± 1870 ^{a,**}	3873 ± 1707 ^{a,**}	3246 ± 986 ^{a,**/b,*}
TAOK (mmol/L)	2.0 ± 0.2	2.0 ± 0.2	2.0 ± 0.1	2.0 ± 0.1
Ürik asit (mg/dl)	6.9 ± 0.9	7.2 ± 0.9	4.8 ± 0.8 ^{a,b,**}	7.3 ± 1.1 ^{c,**}
Grup B				
Vitamin C (µg/ml)	0.2 ± 0.1	0.2 ± 0.09	0.5 ± 0.3 ^{b,*}	2.1 ± 1.1 ^{a,b,c,**}
eMDA (nmol MDA/g Hb)	93.7 ± 11.8	74.1 ± 21.8 ^{a,*}	129.6 ± 29.2 ^{a,b,**}	107.1 ± 31.8 ^{b,**/c*}
GSH-Px (Ü/g Hb)	25.4 ± 8.4	27.3 ± 7.9	46.2 ± 14.5 ^{a,b,**}	47.8 ± 14.7 ^{a,b,**}
SOD (Ü/g Hb)	11467 ± 5862	5262 ± 2471 ^{a,**}	4561 ± 1410 ^{a,**}	3722 ± 1110 ^{a,**/b,*}
TAOK (mmol/L)	2.1 ± 0.2	1.9 ± 0.3	2.0 ± 0.2	2.1 ± 0.7
Ürik asit (mg/dl)	6.6 ± 1.1	6.9 ± 0.9	4.6 ± 0.9 ^{a,b,**}	6.6 ± 1.2 ^{c,**}

eMDA: eritrosit malondiladehid, GSH-Px: glutasyon peroksidaz, SOD: Süperoksit dismutaz, TAOK: total anti-oksidan kapasite

a: -4. ay ile karşılaştırıldığında, b: Bazal değer ile karşılaştırıldığında, c: 4. ay ile karşılaştırıldığında ; * p<0.05, ** p<0.01, *** p<0.001.

Tablo 4: Düşük ve normal ferritin düzeylerine sahip HD hastalarının (Grup A) ve yüksek ferritin düzeylerine sahip HD hastalarının (Grup B) malnütrisyon ve inflamasyon parametrelerindeki değişiklikler

Grup A	Tedavi Öncesi - 4. ay	Bazal 0. ay	Periyod 1 4. ay	Periyod 2 8. ay
Kilo (kg)	59.1 ± 11.2	59.1 ± 11.1	58.9 ± 11.4	59.1 ± 11.6
BKİ (kg/m ²)	21.8 ± 3.8	21.8 ± 3.8	21.7 ± 3.9	21.8 ± 4.1
Kt/V	1.47 ± 0.27	1.79 ± 0.35 ^{a,**}	1.78 ± 0.36 ^{a,**}	1.73 ± 0.37 ^{a,**}
nPNA (g/ gün/ kg)	1.20 ± 0.23	1.11 ± 0.19	1.15 ± 0.16	1.19 ± 0.19
Lenfosit (/µL)	1669 ± 451	1632 ± 557	1333 ± 785	1780 ± 462 ^{c,*}
Glukoz (mg/dl)	77 ± 22	86 ± 29	83 ± 51 ^{a,b,*}	96 ± 36 ^{c,*}
Albumin (g/dl)	4.2 ± 0.2	4.2 ± 0.2	4.2 ± 0.2	4.2 ± 0.2
Total kolesterol (mg/dl)	158 ± 34	153 ± 38	151 ± 32	160 ± 40
hsCRP (mg/dl)	0.6 ± 1.0	0.6 ± 0.8	0.9 ± 1.1	1.1 ± 1.6
Grup B				
Kilo (kg)	60.2 ± 9.4	59.8 ± 9.2	59.5 ± 8.9	59.7 ± 9.0
BKİ (kg/m ²)	23.4 ± 3.6	23.3 ± 3.5	23.1 ± 3.5	23.2 ± 3.4
Kt/V	1.48 ± 0.35	1.81 ± 0.39 ^{a,**}	1.96 ± 0.39 ^{a,**}	1.79 ± 0.50 ^{a,*}
nPNA (g/ gün/ kg)	1.22 ± 0.27	1.20 ± 0.24	1.17 ± 0.22	1.17 ± 0.21
Lenfosit (/µL)	1546 ± 421	1588 ± 537	1437 ± 416 ^{b,*}	1644 ± 410
Glukoz (mg/dl)	84 ± 25	85 ± 11	67 ± 27 ^{a,b,*}	75 ± 19
Albumin (g/dl)	4.3 ± 0.2	4.2 ± 0.1 ^{a,*}	4.2 ± 0.2	4.3 ± 0.1 ^{b,*}
Total kolesterol (mg/dl)	162 ± 40	170 ± 42	156 ± 35	174 ± 48 ^{c,*}
hsCRP (mg/dl)	0.5 ± 0.6	0.7 ± 0.9 ^{a,*}	1.2 ± 1.6 ^{a,*}	0.9 ± 1.0 ^{a,**}

BKİ: beden kitle indeksi, Kt/v: üre için diyaliz etkinliği, nPNA: normalleştirilmiş protein nitrojen düzeyi, hsCRP: yüksek sensitif C-reaktif protein
a: -4. ay ile karşılaştırıldığında, b: Bazal değer ile karşılaştırıldığında, c: 4. ay ile karşılaştırıldığında; * p<0.05, ** p<0.01, *** p<0.001.

TARTIŞMA

KBY'li hastalarda eritropoezi stimüle eden ilaçların kullanılması yaşam kalitesini arttırmıştır. Hastaların %90'ında r-HuEPO tedavisine cevap alınır. Ancak, ilaç uygulama yolu, renal replasman tedavisinin tipi, fonksiyonel veya mutlak Fe eksikliği, sistemik inflamasyon ve sekonder hiperparatiroidizm gibi nedenler azalmış cevaba yol açabilirler [98]. Tüm hasta gruplarında uygun eritropoez için ferritinin hedef değerinin 200-500 µg/l ve üst limitinin 800 µg/l olması önerilmektedir [99,100]. Ancak pek çok diyaliz hastasında Fe yükü çoklu transfüzyonlara bağlı olarak artmıştır ve ferritin seviyesi sıklıkla >1000 µg/L'dir [99]. Fe desteği yeterli olan olgularda r-HuEPO tedavisine olan cevapsızlığı azaltmak için yeni yaklaşımlar ve adjuvan terapötik ajanlar araştırılmaktadır. Adjuvan tedavilerle amaç mevcut r-HuEPO dozuna artmış Hb cevabı veya daha düşük r-HuEPO dozu ile hedef Hb değerinin sağlanmasıdır.

DeneySEL çalışmalar vitamin C'nin, Fe alımı ve sekestrasyonu da dahil olmak üzere Fe transportunun pek çok aşamasında etkin olduğunu göstermiştir [10,16,101]. Moleküler düzeyde ferritinden Fe'i çözer, hücre içinde ise heme sentezi için Fe'in protoporfirine enzimatik girişini sağlar [84,102]. Ayrıca ferritinin daha kötü çözünen Fe formu olan hemosiderin kompleksine dönüşümünü yavaşlatır. Adjuvan tedavi olarak AA'nin, sublinik vitamin C eksikliği düşünülen hastalara 1-1.5 g/hafta oral veya her diyaliz seansından sonra 300-500 mg/3 kez hafta olacak şekilde kullanımı önerilmiştir [7,35]. Ancak KDOQI çalışma grubuna göre KRY'li hastalarda aneminin tedavisinde C vitamini kullanımını önermek için yeterli kanıt yoktur. Etkinliğine ve güvenilirliğine dair kanıtların yetersizliği ile birlikte İV C vitamini tedavisinin adjuvan tedavi olarak başlandığı hastaların hangisinde kardiyovasküler iyileşme, hastaneye yatışta ve mortalitede azalma gibi klinik sonuçlarda iyileşmeye yol açtığına dair kanıtlar da yetersizdir [103].

Farklı dozlarda AA verilerek yapılan çalışmalarda değişik sonuçlar alınmıştır. Gastadello ve ark. [11] serum ferritini 500 ng/ml olan 4 hastaya 4 hafta boyunca haftada 1-3 kez 500 mg İV AA vermişlerdir. 2-4. haftalarda

hastalarda hedef Hb ve Hct'e ulaşılmış, serum ferritin seviyeleri değişmezken TS'nda artış olmuştur. Bir hastada vitamin C tedavisinin kesilmesiyle Hct düşmüş ve tekrar başlanması ile yükselmiştir. İki hastada devam eden AA uygulaması ile r-HuEPO dozunda 8. ve 11. haftalarda azalma olmuştur. Serum Fe'i normal olup r-HuEPO cevapsızlığı olmayan olgularda Hct ve TS'nda değişiklik olmamıştır. Bu çalışma ile fonksiyonel Fe eksikliği olan 3 hastada vitamin C desteğinin Hct'te artış ve r-HuEPO'ye cevapta iyileşme sağladığı gösterilmiştir. Fe depolarının normal olduğu kontrol grubunda r-HuEPO dozunda ve TS'nda değişiklik olmamıştır. Yazarlar, AA'in özellikle fonksiyonel Fe eksikliği olan Fe yükü artmış hastalarda Fe hareketini artırarak r-HuEPO'ye cevabı iyileştirdiğini belirtmişlerdir [11].

Çinko protoporfirin (ZnPP) heme-biyosentezinde bir üründür ve heme sentezi için Fe dönüşümü yeterli olmazsa eritrosit ZnPP seviyeleri artar ve fonksiyonel Fe eksikliği olarak yorumlanır [132]. Tarng ve Huang [87] Fe yükü artmış 12 HD hastasına 8 hafta boyunca haftada 3 kez 300 mg İV AA tedavisi verdiklerinde TS'nda artış ve eritrosit ZnPP düzeyinde azalma bulmuşlardır. AA tedavisine hangi hastaların cevap vereceğini belirlemek için yaptıkları başka bir çalışmada ise serum ferritini >500 µg/l olan 54 hasta değerlendirmeye alınmıştır. r-HuEPO cevapsız olarak kabul edilen 35 hastaya 300 mg AA verirken Hct'i >%30 olan hastalar tedavi almamışlardır. Eritrosit ve Fe metabolizma indeksleri ve eritrosit ZnPP tedavi öncesinde ve 8. hafta sonunda ölçülmüştür. Çalışmayı tamamlayan ve AA tedavisi alan 27 hastanın 13'ünde Hct'te belirgin artış ve r-HuEPO'inde %20 doz azalması olmuştur. Bu cevap Fe'in RES'den plazmaya salınımının artışına bağlanmıştır. Bu çalışmada serum ferritini >500 µg/l ve TS <%30 olan olgularda İV AA tedavisine cevap oranının %49 olduğu ve İV AA tedavisinin anemiye iyileştirirken serum ferritin seviyesini de azalttığını bulunmuştur. AA'e cevapsız olgular ve kontrol grubunda r-HuEPO dozunda, Hct, TS veya ZnPP değerlerinde değişiklik saptanmamıştır. Fe yükü artmış eritropoietin cevapsız olan olgularda, İV AA tedavisinde eritrosit ZnPP (>90 µmol/mol) ve TS'unun (<%25) belirleyici olarak kullanımını önermişlerdir [88].

Serum ferritininin $>500 \mu\text{g/L}$ olduğu ve r-HuEPO cevapsız kabul edilen hastalarla yapılan başka bir çalışmada hastalar önce iki gruba sonrada kendi içlerinde kontrol ve hasta grubu olarak ayrılmışlardır. 8 hafta boyunca haftada 3 kez diyaliz sonrası gruplara 100 mg Fe sakkarat ve 300 mg AA verilmiştir. İV AA tedavisine cevap alınırken Fe tedavisine cevap olmamıştır. İlaçsız 4 haftalık takipte ise AA'e cevap verenlerde tedavinin kesilmesiyle anemi kötüleşmiştir [12]. 3 aylık haftada 3 kez 500 mg vitamin C tedavisi HD hastalarında Hb ve TS'nda artışa, ferritinde azalmaya yol açmıştır. İV AA verilmeyen grupta ise değişiklik saptanmamıştır. İlk grupta C vitamini tedavisi sonrasında 3 ay takip ettiklerinde Hb ve TS'nda düşme olurken ferritin seviyeleri değişmemiştir. Diğer gruba 500 mg İV AA verildiğinde Hb ve TS'da artış ve ferritin seviyesinde azalma ($572 \pm 40 \mu\text{g/L}$ 'den $398 \pm 55 \mu\text{g/L}$ 'ye) olmasına rağmen hedef Hb değerine (12 g/dl) ve hedef TS'na (%50) ulaşılammıştır. Yazarlar, 3 aylık İV AA tedavisinin fonksiyonel Fe eksikliğinde kısmen etkili olduğunu bildirmiştir [91]. Sezer ve ark. [92] serum ferritini $>500 \mu\text{g/L}$ olan HD hastalarına 8 hafta boyunca haftada iki kez 500 mg İV AA vermişlerdir. Cevapsız 6 hasta çalışmadan çıkarıldıktan sonra hastalar 2 gruba ayrılmışlardır. Bir gruba, haftada bir kez 500 mg AA uygulaması devam ettirilmiş diğer gruba tedavi verilmemiştir. Bu çalışmada Fe yükü artmış olan HD hastalarında 8 haftalık yüksek doz AA uygulamasının Hct ve TS'nda belirgin artış, hipokromik eritrosit yüzdesi, ferritin seviyesi ve r-HuEPO dozunda azalma sağladığı gösterilmiştir [92]. Lin ve ark. [83] Tip 2 Diyabetes Mellitus'lu üremik hastalara 8 hafta süreyle haftada 3 kez 100 mg C vitamini içeren vitamin kompleksi (folat, biotin, riboflavin, tiamin, pridoksin, nikotinamid, kalsiyum pantotenat) verdikten sonra 4 ay takip etmişlerdir. Hastaların ortalama ferritin seviyelerinde azalma ($810 \pm 272 \mu\text{g/L}$ 'den $590 \pm 315 \mu\text{g/L}$ 'ye), serum Fe ve TS'nda artışla, Fe kullanımında iyileşme gözlemlenmiştir. Kısa dönem İV AA uygulaması Fe yükü artmış diyabetik üremik hastalarda anemi iyileştirmiş ve ferritini de azaltmıştır. İV AA'in hem RES'den Fe'in salınımını sağladığını hem de Fe kullanımını arttırdığını savunmuşlardır. Bu çalışmada İV AA'in CRP ve OS parametrelerine etkisi bulunmamıştır. r-HuEPO cevabı olanlar ve

olmayanlarda serum vitamin C seviyeleri normal sınırlarda bulunmuştur. Takipte plazma vitamin C seviyelerinde azalmayla beraber r-HuEPO cevabında da azalma olmuştur. Keven ve ark. [93] HD hastalarına 6 ay boyunca haftada 3 kez 500 mg İV AA ve plasebo tedavisi uygulamışlar, ikinci 6 ayda grupların tedavilerini çaprazlayarak r-HuEPO cevabını değerlendirmişlerdir. Yaklaşık %65 hastada Hb seviyesinde 2 g/dl'ye kadar artışla r-HuEPO dozunda %30 azalma olmuştur. Bazı hastaların ferritini yüksek olmasına rağmen cevap veren olgularda ferritin seviyeleri (< veya ≥ 800 ng/ml) açısından anlamlı fark bulunmamış ve her iki grupta da TS artmıştır. Sonuç olarak, İV AA'in HD hastalarında etkin bir tedavi olduğunu ve normal veya artmış Fe depoları ile fonksiyonel Fe eksikliği olan olgularda kullanımını önermişlerdir [93].

Bu çalışmaların aksine diyaliz sonrası haftada 3 kez 250 mg AA uygulaması hastalarda plazma total vitamin C ve askorbat seviyelerini normale getirmesine rağmen plazma karbonil, eritrosit redükte ve okside GSH seviyeleri, CRP ve albumin değerleri değişmemiştir [105]. Serum ferritini >800 ng/ml olan HD hastalarına düşük doz desferroksamin ve AA verilerek yapılan başka bir çalışmada, diyalizden sonra haftada 3 kez 200 mg İV AA uygulaması Fe depolarında azalmaya yol açmasına rağmen fonksiyonel Fe kullanımında ve rHuEPO dozunda iyileşme sağlamamıştır [86]. Taji ve ark. [85] 6 aydır Hct'i <%30 olan HD hastalarını fonksiyonel Fe eksikliği olarak kabul etmişler ve her diyaliz seansından sonra bu hastalara İV yolla 100 mg AA vermişlerdir. Ancak AA'in bu hastalarda eritropoeze ve yaşam kalitesi üzerine pozitif etkisi gösterilememiştir [85].

Son bir çalışma HD hastalarında vitamin C uygulamasının inflamasyon belirteci olarak CRP düzeyine etkisini incelemiştir. Ferritin seviyesinin 500 ng/ml olduğu HD hastalarına 6 ay boyunca her bir diyaliz seansı sonrasında 300 mg AA verildikten sonra Hb seviyelerinde 1.2 g/dl kadar artış, EPO dozunda azalma ve TS'nda iyileşmeye olurken serum Fe seviyeleri değişmemiştir. TS'nda artışa dokulardaki Fe dağılımının iyileştiğinin göstergesi olan TDBK'nde azalma eşlik etmiştir. Ferritinde ise hafif azalma olmuştur. Mutlak retikülosit sayısı ölçülmediğinden vitamin C'nin eritropoezi

mi yoksa eritrosit yaşam süresini mi iyileştirdiği ayırt edilememiştir. Sonuçta vitamin C eritropoezi veya eritrosit yaşam süresini iyileştirerek ferritini yüksek HD hastalarında anemiye iyileştirmiş ve CRP'yi azaltmıştır [108].

Bizim çalışmamızda serum ferritin seviyesi normal veya artmış olan HD hastalarında 100 mg ve 500 mg AA uygulaması ile Hb, Hct, TS, serum Fe düzeylerinde, r-HuEPO ve Fe replasmanı dozlarında değişiklik saptamadık. Ancak her iki grupta da 100 mg AA verilmesinden sonra ferritin seviyesinde artış olmuştur. 500 mg AA uygulaması sonrasında ferritin düzeyi azalmasına rağmen bazal düzeylerinden yüksek olduğu görülmüştür. Ancak bu duruma Hb ve TS'nda artış ve r-HuEPO dozunda azalma eşlik etmemiştir. hsCRP değerlerinde değişiklik olmaması nedeniyle akut faz reaktanı olan ferritindeki bu artış inflamasyon ile ilişkilendirilmemiştir. Ferritin düzeyindeki bu değişiklik Fe'in intestinal emiliminin artmasına veya RES'den plazmaya salınımına bağlanabilir. Ancak 4. ve 8. ayda TDBK'nde bazal değere göre anlamlı yükselme olması, ferritin düzeylerindeki değişiklikten AA'in Fe'in intestinal emilimini arttırmasının sorumlu olabileceğini düşündürmektedir. Gaincaspro ve ark. [91]'nin yaptıkları çalışma ile benzer olarak AA tedavisi sonrasında Hb, TS ve r-HuEPO düzeylerinde değişiklik olmaması bizim hastalarımızda da artmış Fe depolarına rağmen fonksiyonel Fe eksikliğinin olmadığını düşündürebilir. Ancak bu değişikliklerin C vitamini ile ilişkisi bulunmamıştır. Yine de 500 mg AA uygulamasının 100 mg'a göre Fe depolarında azaltmada daha etkin olduğu ancak fonksiyonel Fe kullanımında ve r-HuEPO dozunda iyileşme sağlamadığını göstermektedir.

HD hastalarındaki artmış OS, AA'in anti-oksidan etkisi ile azaltılabilir [107]. Artmış Fe depoları HD hastalarında OS'e yol açabilir [82,108]. AA ferritinden Fe salınımını arttırır ve Fenton reaksiyonu ile Fe³⁺'ün Fe²⁺'ye dönüşümünü sağlayarak ROS'un oluşumunu katalizler [10,65-67]. AA'in in vitro metal iyonlarının geçişine yol açarak pro-oksidan etkili olduğu gösterilmiştir [21,62,65,67]. Geçiş metal iyonlarının artışı, serbest radikal oluşumu ile insan dokularına zarar verebilir. C vitamininin oksidatif DNA hasarı izole veya kültürde gösterilmiştir [109]. Proteggente ve ark. [110] ise sağlıklı gönüllülerde yaptıkları çalışmada, AA'in Fe varlığında veya

eksikliğinde DNA hasarına yol açmadığını göstermişlerdir. AA'in anti-oksidan etkisi doz bağımlı olarak bildirilmiştir [70]. Düşük kan konsantrasyonlarında anti-oksidan etkisi azalarak pro-oksidan etkisi ortaya çıkmaktadır [68]. İn vitro endojen peroksid, O_2 ve Fe^{2+} , Cu^{2+} gibi metal iyonları varlığında düşük askorbat konsantrasyonu lipid peroksidasyonuna yol açarken yüksek konsantrasyonlarda ise anti-oksidan olarak etki yapar [69]. Non-modifiye sellüloz membranla HD'de yüksek doz AA'in düşük infüzyon hızında devamlı infüzyonunun (504 mg 2.1 mg/dk infüzyon hızında) muhtemelen endojen vitamin E'nin rejenerasyonunu sağlayarak lipid peroksidasyonunda artışı engellediği gösterilmiştir [20]. Yüksek konsantrasyonlarda AA aşırı miktardaki aköz radikalleri kolayca yakalayarak, lipid peroksidasyonunu inhibe eder ve α -tokoferol ile sinerjistik etki gösterir.

Aşırı Fe, askorbatın oksidatif metabolizmasını hızlandırır, membran lipid peroksidasyonu ile dokuda hasar yapar ve askorbat varlığında bu etkisi artar [14,80]. Berger ve ark. [111], AA'in Fe yükü artmış insan plazmasında anti-oksidan aktivitesinin arttığını bildirmişlerdir. Deneysel çalışmalarda plazma ve karaciğerde Fe yükü artmış farelerde plazma vitamin E ve C düzeyleri ile birlikte lipid peroksidasyon ürünlerinde artış bildirilmektedir [112-114]. Hemakromatozlu hastalarda da benzer bulgular bulunmuştur [115]. Galleano ve Puntarulo [114], diyetle Fe alımı artmış farelerde hepatik katalaz ve Mg SOD aktivitelerinde belirgin azalma bildirmiştir. Ancak, GSH-Px aktivitelerinde değişiklik olmamıştır. Lim ve ark. [116], serum ferritini $>600 \mu\text{g/l}$ olan HD hastalarında plazma SOD aktivitesinde artış bulmuşlardır. OS'deki bu artışın nedeni yüksek Fe depolarının varlığı olabilir. Bazal ferritin seviyesi ve İV Fe infüzyonu ile eritrosit ve plazma GSH-Px aktivitelerinin etkilenmemesi önceki çalışmalarla benzerdir [117,118]. Yüksek bazal ferritin seviyesi, daha düşük plazma total GSH, serbest tioller ve progresif artan yüksek plazma MDA ile ilişkilidir ve bu olumsuz ilişki artmış Fe depolarına sahip HD hastalarında artmış OS'e bağlanmıştır [82]. Reddi ve ark. [118] r-HuEPO, Fe ve C vitamini tedavisi alan 27 HD hastasını serum ferritin düzeylerine göre ($<$ veya $> 325 \text{ ng/ml}$) iki gruba ayırdıklarında anti-oksidan enzimler (Cu-Zn SOD), anti-oksidanlar (total GSH, vitamin E ve C) ve lipid

peroksidasyonu açısından fark bulamamışlardır. Dolayısı ile, r-HuEPO ve Fe tedavisi alan HD hastalarında artmış serum ferritin seviyelerinin OS ve lipid peroksidasyonu ile ilişkili olmadığını bildirmişlerdir. Yüksek ferritinli olgularda düşük plazma retinol seviyesi bu anti-oksidanın artmış kullanımını düşündürmektedir. KBY'li hastalarda plazma likofen seviyesinde azalma ile serum ferritin düzeylerinde artış olması yeni bir bulgudur ve artmış plazma MDA seviyeleri ile ilişkilendirilmiştir. Bu sonuçlar, HD hastalarında plazma lipofilik anti-oksidanlarındaki değişimin bu hastalarda OS'in belirteci olabileceğini, artmış serum ferritin seviyelerinin lipofilik anti-oksidanların düzeylerini selektif olarak etkileyebileceğini düşündürmektedir [119]. Nguyen-Khoa ve ark. [31] ise yaptıkları çalışmada ferritin konsantrasyonu ile plazma veya eritrosit oksidatif ve anti-oksidan belirteçler arasında ilişkili bulamamıştır [47]. Başka bir çalışmada serum ferritin seviyelerinden ziyade post infüzyon serum Fe'inin OS ile ilişkili olduğu bildirilmiştir [120].

İV AA alan HD hastalarında serbest radikal oluşumu ve serum ferritin seviyeleri arasındaki ilişkinin değerlendirildiği bir çalışmada, AA verilmesinden sonra SOD düzeyinde azalma olmuştur ve tek bir HD seansında 300 mg İV AA uygulamasının serum ferritin seviyeleri ile ilişkili (< veya ≥ 600 ng/ml) olarak pro-oksidan etki yaptığı bildirilmiştir. Bu durumdan farklı uygulama hızı ve bilinmeyen Fe depolarının sorumlu olabileceği düşünülmüştür. [90]. Fe depoları normal veya artmış (< veya ≥ 500 $\mu\text{g/L}$) olan HD hastalarına 8 hafta boyunca haftada 3 kez 300 mg AA verilmiş ve lenfosit 8-hidroksi-2'-deoksiguanozin (8-OHdG) ve intrasellüler ROS üretiminde azalmaya yol açtığı gösterilmiştir. Bu etki vitamin C'nin ekstrasellüler temizleme yeteneğine bağlanmıştır. Ayrıca ferritini yüksek olgularda DNA hasarı üzerine vitamin C'nin pro-oksidan etkisini gösteren kanıtlar da bulamamışlardır [121]. HD hastalarına Fe uygulamasının yapıldığı bir çalışmada serum Fe, ferritin, Hb düzeylerinde ve eritrosit sayısında artışa yol açtığı görülmüştür. Ancak bu tedavinin plazma MDA ve karbonil derivelerinde artışa, protein olmayan -SH grubunda azalmaya yol açarak OS'e neden olduğu bulunmuştur. Fe desteğinin plazma SOD ve GSH-Px aktivitelerine etkisi yokken eritrositteki aktiviteleri ölçülmemiştir [122]. Fe depolarının arttığı

olgularda C vitamininin pro-oksidan etkisini araştıran bir çalışmada 2 aylık oral vitamin C desteğinin OS, anti-oksidan ve inflamasyon belirteçlerine etkisini gösteren kanıtlar bulamamışlardır. Plazma dehidroaskorbat seviyelerinde ılımlı artışa ek olarak, GSSG/GSH oranında artma gözlenmiştir. Bu durum vitamin C ile eř zamanlı vitamin E uygulanmamasına bağlı olabilir [123].

HD hastalarında OS ve Fe depoları arasındaki ilişkinin değerlendirildiği çalışmada DNA oksidatif hasarını belirten serum 8-OHdG llmüştür. Serum ferritin, Fe, TS, 6 aylık Fe desteği, β_2 -mikroglobulin, nPCR, Kt/V ve hsCRP ile serum 8-OHdG seviyeleri arasında ilişki olduğu ancak serum 8-OHdG için tek belirleyicinin serum ferritini olduğunu bulmuşlardır. Bu durum HD hastalarında artmış Fe depolarının ve Fe tedavisinin DNA'nın oksidatif hasarıyla sonuçlanacağını göstermektedir [124]. Lipid peroksidasyonunun anahtar metaboliti olan MDA, OS'in referans belirtecidir. Bizim hastalarımızda her iki doz AA uygulamasından sonra bazal değerlere göre eritrosit lipid peroksidasyon ürünü eMDA düzeyinde ve anti-oksidan olan GSH-Px aktivitesinde artış bulunmuştur. GSH-Px aktivitesinde artış azalmış OS'e bağlı enzim aktivitesinde iyileşmeye ve hücresel düzeyde sentezinin artışına bağlanmıştır. Yüksek ferritine sahip hastalarda ise 500 mg AA tedavisi ile eMDA düzeyinde, 100 mg AA uygulamasına göre istatistiksel anlamlı azalma olmuştur ve lipid peroksidasyonunda azalmayla ilişkilendirilmiştir. Yine her iki grupta 500 mg AA uygulamasından sonra SOD düzeylerinde bazal değere göre anlamlı azalma görülmüştür. Bu durum bize azalmaya ROS üretimine bağlı SOD aktivitesinin indüklenmesine gerek olmadığını, dolayısı ile OS'de iyileşme olduğunu düşündürmüştür. Bu bulgular ışığında yüksek doz AA'in daha belirgin anti-oksidan özellik gösterdiği kabul edilmiştir.

Prin metabolizmasının son ürünü olan ürik asit (A) in vitro koşullarda efektif anti-oksidandır ve dolaşımdaki diğer suda çözünen anti-oksidanlar ile yüksek konsantrasyondaki ilişkisine bağlı olarak total plazma anti-oksidan aktivitenin değerlendirilmesinde ana belirteçtir [125,126]. A serbest radikal temizleyicisidir. Meadows ve Smith, (127) A'in eritrositleri ozon-kaynaklı hasardan koruduğunu göstermişlerdir. KBY A'in eliminasyonunu azaltırken bu maddenin temizlenmesi diyalize bağlıdır.

Plazma konsantrasyonu ÜA'in oluşum oranlarına ve böbrek dışı eliminasyonuna bağlıdır. Kirschbaum [128] yaptığı bir çalışmada ÜA konsantrasyonu ve eritrosit hemolizi arasında ters ilişki gözlemlemiştir. Bizim çalışmamızda her iki grupta da 100 mg İV AA infuzyonu sonrasında ÜA düzeyleri azalmıştır. 500 mg İV AA uygulamasından sonra artmasına rağmen bazal seviye ile fark göstermemiştir. Bu durum periyod 1'de ÜA'in anti-oksidan olarak artmış kullanımı ile açıklanabilir. Dolayısıyla düşük doz AA'in pro-oksidan olduğunu düşündürmektedir. Plazma TAOK, KBY'li olgularda sağlıklı gönüllülerden daha yüksek bulunmuştur. Bu etki kronik olarak artmış plazma ÜA seviyelerine bağlı "ÜA paradoksu" olarak bilinir [129]. Ancak bizim çalışmamızda ÜA düzeylerinde azalma olmasına rağmen TAOK'nde değişiklik saptanmamıştır.

KBY hastalarında protein-enerji malnütrisyonu gelişimi açısından artmış risk olduğundan nütrisyonel durumları açısından takip edilmelidirler [130,131]. Düşük protein ve enerji alımı bu hastalarda eritropoez için esansiyel olan veya eritrosit yaşamı döngüsünü olumsuz etkileyebilecek besinlerin eksikliğine neden olabilir [132]. Renal bozukluğun olmadığı olgularda ağır malnütrisyon, besin desteği ile geri döndürülebilecek anemiye neden olur [133]. Düşük BKİ'ne sahip hastalarda aneminin daha ağır seyrettiği bildirilmektedir [134,135]. İki çalışmada yüksek BKİ'e sahip HD hastalarının obez olmayanlara göre daha yüksek Hb seviyesine sahip oldukları ve/veya r-HuEPO ihtiyacında azalma bulunmuştur [135,136].

Anemisi olan ve/veya r-HuEPO tedavisine dirençli KBY hastalarına sıklıkla anemiyle ilişkili olabilen malnütrisyon-inflamasyon-ateroskleroz sendromu (MİA) eşlik edebilir [137,138]. Üremiden ayrı olarak, kronik inflamasyon da anemi ile ilişkilidir. İnflamasyon ve akut faz cevabı hematopoetik sistemle pek çok seviyede etkileşir ve eritrosit kök hücre proliferasyonunda azalma, eritropoezde ve eritropoietin salınımında baskılanma, eritrositlerde artmış yıkım ve azalmış Hb seviyelerine eritropoietin cevabının engellenmesine neden olur. Akut veya kronik inflamasyon ve infeksiyon sadece eritropoezi baskılamaz ayrıca hepsidini dolaşımdan doku depolarına yönlendirerek depolanmış Fe'in hareketini

engeller ve gastrointestinal kan kaybına yol açar [139-141]. Malnütrisyonunda aneminin eşlik eden inflamasyon ve infeksiyon dışında oluşumu nadirdir. Ayrıca malnütrisyon-inflamasyon kompleksi r-HuEPO cevabını da bozar [139]. Malnütrisyon, infeksiyon ile birlikte değilse tedavisi daha kolaydır. Diyaliz seanslarının artırılması, uygun protein ve kalori alımı malnütrisyonu engelleyebilir. CRP düzeyleri artmış, r-HuEPO cevapsız, BKİ azalmış ve serum kolesterol seviyesi <150 mg/dl altında olan HD hastaları nütrisyonel destek açısından değerlendirilmelidir [142]. Bizim hastalarımız da malnütrisyon ve inflamasyon açısından değerlendirilmiş ve özellik saptanmamıştır. Ne 100 mg ne de 500 mg İV AA uygulaması bu parametrelerde değişikliğe yol açmıştır.

Bu çalışmanın sınırlayıcılığı küçük hasta popülasyonunda uygulanması ve serum oksalik asit düzeyinin ölçülememesidir. Kronik HD hastalarında yüksek doz AA desteğinin plazma oksalat düzeyini arttırdığı ve çeşitli dokularda oksalat birikimine yol açarak sekonder oksalozise neden olabileceği bildirilmektedir [29,143-145]. Oksalozis sıklıkla asemptomatik seyrederek ancak yüksek plazma oksalatı, vasküler problemlere katkıda bulunur. Otopside tüm vücut organlarında olmak üzere sıklıkla böbrek, kalp ve tiroid bezinde oksalat birikimleri bildirilmiştir. Rolton ve ark. [144], kronik HD hastalarında plazma AA ve oksalat düzeyleri arasında ilişki olmadığını bildirmişlerdir. Descombes ve ark. [146] ortalama oksalik asit düzeylerini, haftada üç kez diyalize girenlerde daha yüksek bulmuşlar ancak sekonder hiperoksalemiyi ekstra C vitamini almayan HD hastalarına benzer oranlarda tespit etmişlerdir. Yang ve ark. [147] tek bir diyaliz seansından sonra veya 2 ay boyunca 1 g İV vitamin C uygulaması sonrasında plazma oksalat seviyelerinde artış bulmamışlardır. 8 haftalık haftada 3 kez 300 mg AA'in verildiği iki çalışmada plazma oksalat konsantrasyonları bazal değerlere göre değişmemiş veya ılımlı derecede artmış olarak bulunmuştur [12,88]. Benzer olarak Keven ve ark. [93] da daha yüksek doz olan 1.5 g/hafta AA kullanımının bile oksalozise yol açmadığını bildirmişlerdir. Ancak son dönemde yapılan bir çalışmada HD hastalarında uzun dönem düşük doz İV AA uygulamasının plazma kalsiyum oksalat süpersaturasyonuna neden

olduğu bildirilmiştir [148]. Özellikle vitamin B₆ eksikliğinin sekonder okzalozis riskini arttırdığı ve bu potansiyel yan etkinin vitamin B₆ desteği ile giderilebileceği bildirilmektedir [149,150]. Ancak alışma döneminde ve sonraki 1 yıllık izlemde hastalarımızda yeni kardiyovasküler olay, damar yolu problemi veya ölüm gzlelemedik. Yine de yüksek doz İV vitamin C tedavisi okzalozis riski açısından izlem gerektirmektedir.

Vitamin C tedavisinin oksidatif hasarı antagonize edeceği ve eritrosit yaşam döngüsünü uzatacağı tartışmalıdır. Vitamin C tedavisi ile ilgili bazı sorunlar olabilir. Vitamin C, Fe'in depolardan hareketiyle dolaşıma geçişini sağlayarak serum Fe düzeyini arttırırsa, Fe mikroorganizmalar için canlı büyüme faktörü olması nedeniyle bu koruyucu mekanizmanın engellenmesi bazı hastalara zarar verebilir mi? İnflamasyon kateter, fistül enfeksiyonu gibi gizli enfeksiyon sonucu olabilir ve Fe'in dolaşıma verilmesi bakteriyel büyümeye yol açarak zararlı olabilir [151,152]. Literatürdeki alışmalar alışık olunmayan yan etkilerin belirlenmesi için küçük sayıdadır ve bu komplikasyon açısında da değerlendirilmemiştir. Vitamin C uygulamasının güvenilirliği ve etkinliği halen açık değerdir. Güçlü, randomize ve kontrollü çalışmalara ihtiyaç vardır. C vitamini seviyesinin düzeltilmesi r-HuEPO tedavisine direnci azaltabilir ve vitamin E'nin etkinliğini potansiyalize edebilir. Yüksek doz İV vitamin C tedavisi okzalozis riski açısından izlem gerektirmektedir. Son kılavuzlar uygun Fe kullanımı için serum ferritininin >200 ng/ml, TS'nun >%20 olması gerektiğini, serum ferritininin 500 ng/ml'den yüksek olduğu olgularda İV Fe desteğine dair yeterli kanıt olmadığından replasman yapılmamasını ve bu hastaların r-HuEPO cevapsızlığı açısından değerlendirilmesi gerektiğini bildirmektedir [103].

SONUÇ

Literatürdeki bilgilerin aksine bizim çalışmamızda her iki doz AA uygulaması da Hb, Hct, Fe, TS düzeylerinde, r-HuEPO ve Fe dozlarında iyileşmeye yol açmamıştır. Bunun nedeni bizim hastalarımızda fonksiyonel demir eksikliğinin olmaması olabilir. 100 mg AA verilmesi ile serum ferritin düzeylerindeki artış, eşlik eden hsCRP yüksekliği olmaması nedeniyle inflamasyonla ilişkilendirilmemiştir. TDBK'nde ve TS'nda değişiklik olmaması da Fe'in RES'den artmış salınımından ziyade intestinal emiliminin artışı düşündürmüştür. 500 mg AA tedavisinden sonra Fe depolarındaki azalma Fe'in artmış kullanımına bağlanmıştır. Dolayısıyla 500 mg AA 100 mg AA'e göre Fe depolarında azaltmada daha etkin olmasına rağmen fonksiyonel Fe kullanımında ve r-HuEPO dozunda iyileşme sağlamamıştır.

Vitamin C uygulaması ile serum seviyelerindeki artışa lipid peroksidasyonunda artış da eşlik etmiştir. 100 mg AA sonrasında anti-oksidan sistemde GSH-Px aktivitesinde artış, SOD aktivitesinde ve ÜA düzeyinde azalma olmuştur ve düşük doz AA'in pro-oksidan olduğunu düşündürmüştür. 500 mg AA tedavisiyle ÜA seviyelerini normale dönerken yüksek ferritin düzeyine sahip hastalarda lipid peroksidasyonu devam etmesine rağmen azalmıştır. GSH-Px ve SOD aktiviteleri de benzer bulunmuştur. Diğer çalışmalara benzer olarak düşük doz AA'ın pro-oksidan olarak etki ettiği, yüksek dozda ise anti-oksidan özelliğinin ön plana çıktığını düşündürmüştür.

Bizim hastalarımızda malnütrisyon ve inflamasyon bulguları saptanmamıştır. Bu da hastalarımızda inflamasyonun olmadığını, yeterli şekilde beslendiklerini ve etkin diyaliz uygulandığını düşündürmektedir. Her iki doz AA uygulaması da hastalarda bu parametrelerde değişikliğe yol açmamıştır ve literatürdeki diğer çalışmalara benzer bulunmuştur.

Bizim hasta grubumuz da diğer çalışmalara benzer olarak küçük bir hasta popülasyonunda yürütülmüştür. Vitamin C uygulamasının güvenilirliği ve etkinliği daha büyük hasta popülasyonunda, randomize ve kontrollü çalışmalarla değerlendirilmelidir.

KAYNAKLAR

1. Koene RA, Frenken LA. Starting r-HuEPO in chronic renal failure: when, why, and how? *Nephrol Dial Transplant* 1995;10(Suppl 2):35-42.
2. Eknoyan G. The importance of early treatment of the anaemia of chronic kidney disease. *Nephrol Dial Transplant* 2001;16(Suppl 5):45-49.
3. Eschbach JW, Kelly MR, Haley NR, Abels RI, Adamson JW. Treatment of the anemia of progressive renal failure with recombinant human erythropoietin. *N Engl J Med* 1989;321(3):158-163.
4. Wingard RL, Parker RA, Ismail N, Hakim RM. Efficacy of oral iron therapy in patients receiving recombinant human erythropoietin. *Am J Kidney Dis* 1995;25(3):433-439.
5. Sunder-Plassmann G, Horl WH. Erythropoietin and iron. *Clin Nephrol* 1997;47(3):141-157.
6. Adamson JW, Eschbach JW. Management of the anaemia of chronic renal failure with recombinant erythropoietin. *Q J Med* 1989;73(272):1093-1101.
7. Horl WH. Is there a role for adjuvant therapy in patients being treated with epoetin? *Nephrol Dial Transplant* 1999;14(Suppl 2):50-60.
8. Macdougall IC. Meeting the challenges of a new millennium: optimizing the use of recombinant human erythropoietin. *Nephrol Dial Transplant* 1998;13(Suppl 2):23-27.
9. European best practice guidelines for the management of anaemia in patients with chronic renal failure. Working Party for European Best Practice Guidelines for the Management of Anaemia in Patients with Chronic Renal Failure. *Nephrol Dial Transplant* 1999;14(Suppl 5):1-50.
10. Bienfait HF, van den Briel ML. Rapid mobilization of ferritin iron by ascorbate in the presence of oxygen. *Biochim Biophys Acta* 1980;631(3):507-510.
11. Gastaldello K, Vereerstraeten A, Nzame-Nze T, Vanherweghem JL, Tielemans C. Resistance to erythropoietin in iron-overloaded haemodialysis patients can be overcome by ascorbic acid administration. *Nephrol Dial Transplant* 1995;10(Suppl 6):44-47.
12. Tarnag DC, Huang TP. A parallel, comparative study of intravenous iron versus intravenous ascorbic acid for erythropoietin-hyporesponsive anaemia in haemodialysis patients with iron overload. *Nephrol Dial Transplant* 1998;13(11):2867-2872.

13. Bridges KR, Hoffman KE. The effects of ascorbic acid on the intracellular metabolism of iron and ferritin. *J Biol Chem* 1986 ;261(30):14273-14277.
14. Roeser HP. The role of ascorbic acid in the turnover of storage iron. *Semin Hematol* 1983;20(2):91-100.
15. Hoffman KE, Yanelli K, Bridges KR. Ascorbic acid and iron metabolism: alterations in lysosomal function. *Am J Clin Nutr* 1991;54(6 Suppl):1188S-1192S.
16. Goldberg A. The enzymic formation of haem by the incorporation of iron into protoporphyrin; importance of ascorbic acid, ergothioneine and glutathione. *Br J Haematol* 1959;5(2):150-157.
17. Jelkmann W, Pagel H, Hellwig T, Fandrey J. Effects of antioxidant vitamins on renal and hepatic erythropoietin production. *Kidney Int* 1997;51(2):497-501.
18. Neumcke I, Schneider B, Fandrey J, Pagel H. Effects of pro- and antioxidative compounds on renal production of erythropoietin. *Endocrinology* 1999;140(2):641-645.
19. Gibbs MA. Ascorbic acid in hyporesponders to Epoetin alfa. *Nephrol Nurs J* 2000;27(4):413- 415.
20. Eiselt J, Racek J, Trefil L, Opatrny K Jr. Effects of a vitamin E-modified dialysis membrane and vitamin C infusion on oxidative stress in hemodialysis patients. *Artif Organs* 2001;25(6):430-436.
21. Carr A, Frei B. Does vitamin C act as a pro-oxidant under physiological conditions? *FASEB J* 1999;13(9):1007-1024.
22. Galli F, Canestrari F, Buoncristiani U. Biological effects of oxidant stress in haemodialysis: the possible roles of vitamin E. *Blood Purif* 1999;17(2-3):79-94.
23. Levine M. New concepts in the biology and biochemistry of ascorbic acid. *N Engl J Med* 1986;314(14):892-902.
24. Kopple JD, Swendseid ME. Vitamin nutrition in patients undergoing maintenance hemodialysis. *Kidney Int Suppl* 1975;(2):79-84.
25. Descombes E, Hanck AB, Fellay G. Water soluble vitamins in chronic hemodialysis patients and need for supplementation. *Kidney Int* 1993;43(6):1319-1328.
26. Deicher R, Horl WH. Vitamin C in chronic kidney disease and hemodialysis patients. *Kidney Blood Press Res* 2003;26(2):100-106.

27. Sullivan JF, Eisenstein AB. Ascorbic acid depletion in patients undergoing chronic hemodialysis. *Am J Clin Nutr* 1970;23(10):1339-1346.
28. Ponka A, Kuhlback B. Serum ascorbic acid in patients undergoing chronic hemodialysis. *Acta Med Scand* 1983;213(4):305-307.
29. Ono K. Secondary hyperoxalemia caused by vitamin C supplementation in regular hemodialysis patients. *Clin Nephrol* 1986;26(5):239-243.
30. Tomson CR, Channon SM, Parkinson IS, et al. Correction of subclinical ascorbate deficiency in patients receiving dialysis: effects on plasma oxalate, serum cholesterol, and capillary fragility. *Clin Chim Acta* 1989;180(3):255-264.
31. Nguyen-Khoa T, Massy ZA, De Bandt JP, et al. Oxidative stress and haemodialysis: role of inflammation and duration of dialysis treatment. *Nephrol Dial Transplant* 2001;16(2):335-340.
32. Bakaev VV, Efremov AV, Tityaev II. Low levels of dehydroascorbic acid in uraemic serum and the partial correction of dehydroascorbic acid deficiency by haemodialysis. *Nephrol Dial Transplant* 1999;14(6):1472-1474.
33. Bohm V, Tiroke K, Schneider S, Sperschneider H, Stein G, Bitsch R. Vitamin C status of patients with chronic renal failure, dialysis patients and patients after renal transplantation. *Int J Vitam Nutr Res* 1997;67(4):262-266.
34. Morena M, Cristol JP, Bosc JY, et al. Convective and diffusive losses of vitamin C during haemodiafiltration session: a contributive factor to oxidative stress in haemodialysis patients. *Nephrol Dial Transplant* 2002;17(3):422-427.
35. Tarng DC, Huang TP, Wei YH. Erythropoietin and iron: the role of ascorbic acid. *Nephrol Dial Transplant* 2001;16(Suppl 5):35-39.
36. Ramirez G, Chen M, Boyce HW Jr, et al. Longitudinal follow-up of chronic hemodialysis patients without vitamin supplementation. *Kidney Int* 1986;30(1):99-106.
37. Banerjee S, Chakrabarty AS. Utilization of iron by scorbutic guinea pigs. *Blood* 1965;25:839-844.
38. Bothwell TH, Bradlow BA, Jacobs B, et al. Iron metabolism in scurvy with special reference to erythropoiesis. *Br J Haematol* 1964;10:50-58.
39. Canaud B, Cristol J, Morena M, et al. Imbalance of oxidants and antioxidants in haemodialysis patients. *Blood Purif* 1999;17(2-3):99-106.

40. Descamps-Latscha B, Goldfarb B, Nguyen AT, et al. Establishing the relationship between complement activation and stimulation of phagocyte oxidative metabolism in hemodialyzed patients: a randomized prospective study. *Nephron* 1991;59(2):279-285.
41. Nguyen-Khoa T, Massy ZA, De Bandt JP, et al. Oxidative stress and haemodialysis: role of inflammation and duration of dialysis treatment. *Nephrol Dial Transplant* 2001;16(2):335-340.
42. Chen MF, Chang CL, Liou SY. Increase in resting levels of superoxide anion in the whole blood of uremic patients on chronic hemodialysis. *Blood Purif* 1998;16(5):290-300.
43. Maher ER, Wickens DG, Griffin JF, Kyle P, Curtis JR, Dormandy TL. Increased free-radical activity during haemodialysis? *Nephrol Dial Transplant* 1987;2(3):169-171.
44. Jackson P, Loughrey CM, Lightbody JH, McNamee PT, Young IS. Effect of hemodialysis on total antioxidant capacity and serum antioxidants in patients with chronic renal failure. *Clin Chem* 1995;41(8):1135-1138.
45. Locatelli F, Canaud B, Eckardt KU, Stenvinkel P, Wanner C, Zoccali C. Oxidative stress in end-stage renal disease: an emerging threat to patient outcome. *Nephrol Dial Transplant* 2003;18(7):1272-1280.
46. Yazıcı C, Köse K. Kronik böbrek yetmezliğinde oksidatif stres ve biyomarkerları. *Türk Nefroloji Derneği Diyaliz ve Transplantasyon Dergisi* 2004;13(3):117-124.
47. Craddock PR, Hammerschmidt DE. Complement mediated granulocyte activation and down-regulation during hemodialysis. *ASAIO J* 1984;7:50-56.
48. Ceballos-Picot I, Witko-Sarsat V, Merad-Boudia M, et al. Glutathione antioxidant system as a marker of oxidative stress in chronic renal failure. *Free Radic Biol Med* 1996;21(6):845-853.
49. Koken T, Serteser M, Kahraman A, Gokce C. Oxidative stress markers in hepatitis C infected hemodialysis patients. *J Nephrol* 2002;15(3):302-307.
50. Köken T, Kahraman A, Serteser M, ve ark. Sigaranın hemodiyaliz hastalarında oksidatif stres üzerine etkisi. *Türk Nefroloji, Diyaliz ve Transplantasyon Dergisi* 2003;11(2):121-124.
51. Koken T, Serteser M, Kahraman A, Gokce C, Demir S. Changes in serum markers of oxidative stress with varying periods of haemodialysis. *Nephrology* 2004;9(2):77-82.

52. Bonnefont-Rousselot D, Jaudon MC, Issad B, et al. Antioxidant status of elderly chronic renal patients treated by continuous ambulatory peritoneal dialysis. *Nephrol Dial Transplant* 1997;12(7):1399-1405.
53. Zenser TV, Lakshmi VM, Hsu FF, Davis BB. Methemoglobin oxidation of N-acetylbenzidine to form a sulfinamide. *Drug Metab Dispos* 2001;29(4):401-406.
54. Orringer EP, Roer ME. An ascorbate-mediated transmembrane-reducing system of the human erythrocyte. *J Clin Invest* 1979;63(1):53-58.
55. Rosenmund A, Binswanger U, Straub PW. Oxidative injury to erythrocytes, cell rigidity, and splenic hemolysis in hemodialyzed uremic patients. *Ann Intern Med* 1975;82(4):460-465.
56. Stocks J, Offerman EL, Modell CB, Dormandy TL. The susceptibility to autoxidation of human red cell lipids in health and disease. *Br J Haematol* 1972;23(6):713-724.
57. Usberti M, Gerardi G, Bufano G, et al. Effects of erythropoietin and vitamin E-modified membrane on plasma oxidative stress markers and anemia of hemodialyzed patients. *Am J Kidney Dis* 2002;40(3):590-599.
58. Weinstein T, Chagnac A, Korzets A, et al. Haemolysis in haemodialysis patients: evidence for impaired defence mechanisms against oxidative stress. *Nephrol Dial Transplant* 2000;15(6):883-887.
59. 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* 1993;65(2):288-293.
60. Morena M, Delbosc S, Dupuy AM, et al. Overproduction of reactive oxygen species in end-stage renal disease patients: a potential component of hemodialysis-associated inflammation. *Hemodial Int* 2005;9(1):37-46.
61. Schmidtman S, Muller M, von Baehr R, Precht K. Changes of antioxidative homeostasis in patients on chronic haemodialysis. *Nephrol Dial Transplant* 1991;6(Suppl 3):71-74.
62. Clermont G, Lecour S, Lahet J, et al. Alteration in plasma antioxidant capacities in chronic renal failure and hemodialysis patients: a possible explanation for the increased cardiovascular risk in these patients. *Cardiovasc Res* 2000;47(3):618-623.
63. Chao JC, Yuan MD, Chen PY, Chien SW. Vitamin C and E supplements improve the impaired antioxidant status and decrease plasma lipid

- peroxides in hemodialysis patients small star, filled. *J Nutr Biochem* 2002;13(11):653-663.
64. Gerster H. High-dose vitamin C: a risk for persons with high iron stores? *Int J Vitam Nutr Res* 1999;69(2):67-82.
65. Galley HF, Davies MJ, Webster NR. Ascorbyl radical formation in patients with sepsis: effect of ascorbate loading. *Free Radic Biol Med* 1996;20(1):139-143.
66. Herbert V. Prooxidant effects of antioxidant vitamins. Introduction. *J Nutr* 1996;126(Suppl 4):1197S-1200S.
67. Minetti M, Forte T, Soriani M, et al. Iron-induced ascorbate oxidation in plasma as monitored by ascorbate free radical formation. No spin-trapping evidence for the hydroxyl radical in iron-overloaded plasma. *Biochem J* 1992;282:459-465.
68. Rees S. Ascorbic acid and lipid peroxidation. The cross-over effect. *Acta Biochim Biophys Hung* 1987;22:241-249.
69. Negre-Salvayre A, Affany A, Hariton C, Salvayre R. Additional antilipoperoxidant activities of alpha-tocopherol and ascorbic acid on membrane-like systems are potentiated by rutin. *Pharmacology* 1991;42(5):262-272.
70. Wayner DD, Burton GW, Ingold KU. The antioxidant efficiency of vitamin C is concentration-dependent. *Biochim Biophys Acta* 1986;884(1):119-123.
71. Girotti AW, Thomas JP, Jordan JE. Prooxidant and antioxidant effects of ascorbate on photosensitized peroxidation of lipids in erythrocyte membranes. *Photochem Photobiol* 1985;41(3):267-276.
72. Niki E. Vitamin C as an antioxidant. *World Rev Nutr Diet* 1991;64:1-30.
73. Lobreaux S, Hardy T, Briat JF. Abscisic acid is involved in the iron-induced synthesis of maize ferritin. *EMBO J* 1993;12(2):651-657.
74. You SA, Wang Q. Ferritin in atherosclerosis. *Clin Chim Acta* 2005;357(1):1-16.
75. Reif DW. Ferritin as a source of iron for oxidative damage. *Free Radic Biol Med* 1992;12(5):417-427.
76. Sakaida I, Kyle ME, Farber JL. Autophagic degradation of protein generates a pool of ferric iron required for the killing of cultured hepatocytes by an oxidative stress. *Mol Pharmacol* 1990;37(3):435-442.

77. Puntarulo S. Iron, oxidative stress and human health. *Mol Aspects Med* 2005;26(4-5):299-312.
78. Halliwell B, Gutteridge JM. Oxygen toxicity, oxygen radicals, transition metals and disease. *Biochem J* 1984;219(1):1-14.
79. Galleano M, Aimo L, Puntarulo S. Ascorbyl radical/ascorbate ratio in plasma from iron overloaded rats as oxidative stress indicator. *Toxicol Lett* 2002;133(2-3):193-201.
80. Aruoma 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(1):273-278.
81. Kletzmayer J, Horl WH. Iron overload and cardiovascular complications in dialysis patients. *Nephrol Dial Transplant* 2002;17(Suppl 2):25-29.
82. Lim PS, Wei YH, Yu YL, Kho B. Enhanced oxidative stress in haemodialysis patients receiving intravenous iron therapy. *Nephrol Dial Transplant* 1999;14(11):2680-2687.
83. Lin CL, Hsu PY, Yang HY, Huang CC. Low dose intravenous ascorbic acid for erythropoietin-hyporesponsive anemia in diabetic hemodialysis patients with iron overload. *Ren Fail* 2003;25(3):445-453.
84. Deicher R, Ziai F, Habicht A, et al. Vitamin C plasma level and response to erythropoietin in patients on maintenance haemodialysis. *Nephrol Dial Transplant* 2004;19(9):2319-2324.
85. Taji Y, Morimoto T, Okada K, et al. Effects of intravenous ascorbic acid on erythropoiesis and quality of life in unselected hemodialysis patients. *J Nephrol* 2004;17(4):537-543.
86. Deira J, Diego J, Martinez R, et al. Comparative study of intravenous ascorbic acid versus low-dose desferrioxamine in patients on hemodialysis with hyperferritinemia. *J Nephrol* 2003;16(5):703-709.
87. Tarng DC, Huang TP. Improvement of anemia with ascorbic acid with in iron over-loaded hemodialysis patients with hyporesponsiveness to erythropoietin. *Nephrology* 1997;3(Suppl 1):189.
88. Tarng 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(6):2477-2486.

89. Tarnag DC, Wei YH, Huang TP, Kuo BIT, Yang WC. Intravenous ascorbic acid as an adjuvant therapy for recombinant erythropoietin in hemodialysis patients with hyperferritinemia. *Kidney Int* 1999;55:2477-2486.
90. Chen WT, Lin YF, Yu FC, et al. Effect of ascorbic acid administration in hemodialysis patients on in vitro oxidative stress parameters: influence of serum ferritin levels. *Am J Kidney Dis* 2003;42(1):158-166.
91. 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(6):444-449.
92. Sezer S, Ozdemir FN, Yakupoglu U, et al. Intravenous ascorbic acid administration for erythropoietin-hyporesponsive anemia in iron loaded hemodialysis patients. *Artif Organs* 2002;26(4):366-370.
93. Keven K, Kutlay S, Nergizoglu G, Erturk S. Randomized, crossover study of the effect of vitamin C on EPO response in hemodialysis patients. *Am J Kidney Dis* 2003;41(6):1233-1239.
94. http://www.kidney.org/professionals/kdoqi/guidelines_updates/nut_appx05a.html
95. Stocks J, Offerman EL, Modell CB, Dormandy TL. The susceptibility to autoxidation of human red cell lipids in health and disease. *Br J Haematol* 1972;23:713-724.
96. Fairbanks V, Klee GG. Biochemical aspects of haematology. In: Burtis CA, Ashwood ER (eds). *Tietz Textbook of Clinical Chemistry*. USA: W.B. Saunders Company, Philadelphia:1994;2020-2021.
97. McCormick DB, Greene HL. Vitamins. In: Burtis CA, Ashwood ER (eds). *Tietz Textbook of Clinical Chemistry*. USA: W.B. Saunders Company: Philadelphia:1999;999-1029.
98. Levin A. Promoting Excellence for Anemia and the Kidney. *Nephrol Dial Transplant* 2005; 20(suppl 8): ii2-ii7.
99. Locatelli F, Aljama P, Barany P, et al; European Best Practice Guidelines Working Group. Revised European best practice guidelines for the management of anaemia in patients with chronic renal failure. *Nephrol Dial Transplant* 2004;19 Suppl 2:ii1-47.
100. NKF-DOQI clinical practice guidelines for the treatment of anemia of chronic renal failure. National Kidney Foundation-Dialysis Outcomes Quality Initiative. *Am J Kidney Dis* 1997;30(Suppl 3):S192-240.

101. May JM, Qu ZC, Mendiratta S. Role of ascorbic acid in transferrin-independent reduction and uptake of iron by U-937 cells. *Biochem Pharmacol* 1999;57(11):1275-1282.
102. Toth I, Bridges KR. Ascorbic acid enhances ferritin mRNA translation by an IRP/aconitase switch. *J Biol Chem* 1995;270(33):19540-19544.
103. KDOQI; National Kidney Foundation. KDOQI Clinical Practice Guidelines and Clinical Practice Recommendations for Anemia in Chronic Kidney Disease. *Am J Kidney Dis* 2006;47(Suppl 3):S11-145.
104. Fishbane S, Lynn RI. The utility of zinc protoporphyrin for predicting the need for intravenous iron therapy in hemodialysis patients. *Am J Kidney Dis* 1995;25(3):426-432.
105. Rosenmund A, Binswanger U, Straub PW. Oxidative injury to erythrocytes, cell rigidity, and splenic hemolysis in hemodialyzed uremic patients. *Ann Intern Med* 1975;82(4):460-465.
106. Attallah N, Osman-Malik Y, Frinak S, Beserab A. Effect of intravenous ascorbic acid in hemodialysis patients with EPO-hyporesponsive anemia and hyperferritinemia. *Am J Kidney Dis* 2006;47:644-654.
107. Köken T, Kahraman A, Serteser M, Gökçe Ç. Hemodiyaliz ve oksidatif stres. *Kocatepe Tıp Dergisi* 2004;5:9-13.
108. Peuchant E, Carbonneau MA, Dubourg L, et al. Lipoperoxidation in plasma and red blood cells of patients undergoing haemodialysis: vitamins A, E and iron status. *Free Rad Biol Med* 1996;16:339-346.
109. Pflaum M, Kielbassa C, Garmyn M, Epe B. Oxidative DNA damage induced by visible light in mammalian cells: Extent, inhibition by antioxidants and genotoxic effects. *Mutat Res* 1998;408:137-140.
110. Proteggente AR, Rehman A, Halliwell B, Rice-Evans CA. Potential problems of ascorbate and iron supplementation: pro-oxidant effect in vivo? *Biochem Bioph Res Comm* 2000;277:535-540.
111. Berger TM, Polidor MC, Dabbagh A, et al. Antioxidant activity of vitamin C in iron-overloaded human plasma. *J Biol Chem* 1997;272:15656-15660.
112. Chow CK. Vitamin E and oxidative stress. *Free Radic Biol Med* 1991;11:215-232.
113. Dabbagh AJ, Mannion T, Lynch SM, Frei B. The effect of iron overload on rat plasma and liver oxidant status in vivo. *Biochem J* 1994; 300:799-803.

114. Galleano M, Puntarulo S. Dietary alpha-tocopherol supplementation on antioxidant defenses after in vivo iron overload in rats. *Toxicology* 1997;124:73-81.
115. Young IS, Trouton TG, Tournay JJ, et al. Antioxidant status and lipid peroxidation in hereditary haemochromatosis. *Free Radic Biol Med* 1994;16:393-397.
116. Lim PS, Chan EC, Lu TC, et al. Lipophilic antioxidants and iron status in ESRD patients on hemodialysis. *Nephron* 2000;86:428-435.
117. Richard MJ, Arnaud J, Jurkowitz C, et al. Trace elements and lipid peroxidation abnormalities in patients with chronic renal failure. *Nephron* 1991;57:10-15.
118. Reddi AS, Bollineni JS, Baskin S, Nimmagadda VR, Baker H. Serum ferritin and oxidative stress in patients undergoing hemodialysis. *Nephron* 2000;86:202-203.
119. Salahudeen AK, Oliver B, Bower JD, Roberts LJ II. Increase in plasma esterified F2-izoprostanes following intravenous iron infusion in patients on hemodialysis. *Kidney Int* 2001;60:1525-1531.
120. Tarng DC, Liu TY, Huang TP. Protective effect of vitamin C on 8-hydroxy-2'-deoxyguanosine level in peripheral blood lymphocytes of chronic hemodialysis patients. *Kidney Int* 2004;66(2):820-831.
121. Mimic-Oka J, Savic-Radojevic A, Pljesa-Ercegovac M, et al. Evaluation of oxidative stress after repeated intravenous iron supplementation. *Ren Fail* 2005;27(3):345-351.
122. Fumeron C, Nguyen-Khoa T, Saltiel C, et al. Effects of oral vitamin C supplementation on oxidative stress and inflammation status in haemodialysis patients. *Nephrol Dial Transplant* 2005;20(9):1874-1879.
123. Waring WS, Webb DJ, Maxwell SR. Systemic uric acid administration increases serum antioxidant capacity in healthy volunteers. *J Cardiovasc Pharmacol* 2001;38(3):365-371.
124. Rosell M, Regnstrom J, Kallner A, Hellenius ML. Serum urate determines antioxidant capacity in middle-aged men - a controlled, randomized diet and exercise intervention study. *J Intern Med* 1999;246(2):219-226.
125. Kirschbaum B. Correlation studies of plasma paraoxonase activity and uric acid concentration with AAPH-Induced erythrocyte hemolysis in hemodialysis patients. *Artif Organs* 2004;28(3):259-264.

126. Yoshimura K, Nakano H, Yokoyama K, Nakayama M. High iron storage levels are associated with increased DNA oxidative injury in patients on regular hemodialysis. *Clin Exp Nephrol* 2005;9(2):158-163.
127. Meadows J, Smith RC. Uric acid protects erythrocytes from ozone-induced changes. *Environ Res* 1987;43:410-416.
128. Nguyen-Khoa T, Massy ZA, Witko-Sarsat V, et al. Critical evaluation of plasma and LDL oxidant-trapping potential in hemodialysis patients. *Kidney Int* 1999;56(2):747-753.
129. Kopple JD. The National Kidney Foundation K/DOQI clinical practice guidelines for dietary protein intake for chronic dialysis patients. *Am J Kidney Dis* 2001;38(suppl 1): S68-S73.
130. Kopple JD. National kidney foundation K/DOQI clinical practice guidelines for nutrition in chronic renal failure. *Am J Kidney Dis* 2001;37(Suppl 2):S66-70.
131. Tarng DC, Huang TP, Doong TI. Improvement of nutritional status in patients receiving maintenance hemodialysis after correction of renal anemia with recombinant human erythropoietin. *Nephron* 1998;78(3):253-259.
132. Macdougall LG, Moodley G, Eyberg C, Quirk M. Mechanisms of anemia in protein-energy malnutrition in Johannesburg. *Am J Clin Nutr* 1982;35(2):229-235.
133. Stefanovic V, Stojanovic M, Djordjevic V. Effect of adequacy of dialysis and nutrition on morbidity and working rehabilitation of patients treated by maintenance hemodialysis. *Int J Artif Organs* 2000;23(2):83-89.
134. Takeda A, Toda T, Shinohara S, Mogi Y, Matsui N. Factors contributing to higher hematocrit levels in hemodialysis patients not receiving recombinant human erythropoietin. *Am J Kidney Dis* 2002;40(1):104-109.
135. Stenvinkel P, Heimbürger O, Lonnqvist F, Barany P. Does the ob gene product leptin stimulate erythropoiesis in patients with chronic renal failure? *Kidney Int* 1998;53(5):1430-1431.
136. Stenvinkel P, Heimbürger O, Paultre F, et al. Strong association between malnutrition, inflammation, and atherosclerosis in chronic renal failure. *Kidney Int.* 1999;55(5):1899-1911.
137. Stenvinkel P, Barany P. Anaemia, rHuEPO resistance, and cardiovascular disease in end-stage renal failure; links to inflammation and oxidative stress. *Nephrol Dial Transplant* 2002;17(Suppl 5):32-37.

138. Kalantar-Zadeh K, McAllister CJ, Lehn RS, et al. Effect of malnutrition-inflammation complex syndrome on EPO hyporesponsiveness in maintenance hemodialysis patients. *Am J Kidney Dis* 2003;42(4):761-773.
139. Kalantar-Zadeh K, Rodriguez RA, Humphreys MH. Association between serum ferritin and measures of inflammation, nutrition and iron in haemodialysis patients. *Nephrol Dial Transplant* 2004;19(1):141-149.
140. Fleming RE, Bacon BR. Orchestration of iron homeostasis. *N Engl J Med* 2005;352(17):1741-1744.
141. Horl WH, Vanrenterghem Y, Canaud B, et al. Optimal treatment of renal anaemia (OPTA): improving the efficacy and efficiency of renal anaemia therapy in haemodialysis patients receiving intravenous epoetin. *Nephrol Dial Transplant* 2005;20(Suppl 3):iii25-32.
142. Chien CT, Chang WT, Chen HW, et al. Ascorbate supplement reduces oxidative stress in dyslipidemic patients undergoing apheresis. *Arterioscler Thromb Vasc Biol* 2004;24(6):1111-1117.
143. Rolton HA, McConnell KN, Modi KS, Macdougall AI. A simple, rapid assay for plasma oxalate in uraemic patients using oxalate oxidase, which is free from vitamin C interference. *Clin Chim Acta* 1989;182(3):247-254.
144. Meyers DG, Maloley PA, Weeks D. Safety of antioxidant vitamins. *Arch Intern Med* 1996;156(9):925-935.
145. Descombes E, Andrey-Brouchud, Boulat O et al. Water-soluble vitamins, oxalic acid and homocysteine levels in hemodialysis patients receiving long term vitamin supplementation. (Abstract) *Kidney Int* 1999;55(3):1155-1156.
146. Yang CC, Hsu SP, Wu MS, Hsu SM, Chien CT. Effects of vitamin C infusion and vitamin E-coated membrane on hemodialysis-induced oxidative stress. *Kidney Int* 2006;69(4):706-714.
147. Canavese C, Petrarulo M, Massarenti P, et al. Long-term, low-dose, intravenous vitamin C leads to plasma calcium oxalate supersaturation in hemodialysis patients. *Am J Kidney Dis* 2005;45(3):540-549.
148. Rolton HA, McConnell KM, Modi KS, Macdougall AI. The effect of vitamin C intake on plasma oxalate in patients on regular haemodialysis. *Nephrol Dial Transplant* 1991;6(6):440-443.
149. Morgan SH, Maher ER, Purkiss P, Watts RW, Curtis JR. Oxalate metabolism in end-stage renal disease: the effect of ascorbic acid and pyridoxine. *Nephrol Dial Transplant* 1988;3(1):28-32.

150. Zager RA, Johnson AC, Hanson SY. Parenteral iron therapy exacerbates experimental sepsis. *Kidney Int* 2004;65(6):2108-2112.
151. Hoen B, Renoult E, Jonon B, Kessler M. Septicemia due to *Yersinia enterocolitica* in a long-term hemodialysis patient after a single desferrioxamine administration. *Nephron* 1988;50(4):378-379.

TEŞEKKÜR

Eğitimim boyunca sabırla bilgi ve deneyimlerini aktaran tüm hocalarıma gösterdikleri iyi niyet ve ilgiden dolayı teşekkür ederim. Tez danışmanım Doç. Dr. Alpaslan Ersoy'a sabrı, eksik etmediği ilgisi ve bana öğrettiği her Őey için teşekkür ederim. Tezime olan katkılarından dolayı Doç. Dr. Emre Sarandöl ve Arő. Gr. Selda Erdinç'e teşekkür ederim. Son olarak, baőardığım her iőte en büyük paya sahip olan anneme ve ablama sonsuz teőekkürler...

ÖZGEÇMİŞ

1973 yılında Bursa'da dünyaya geldim. İlk öğrenimimi Bursa Altıparmak İlkokulu'nda, orta ve lise öğrenimimi Bursa Anadolu Lisesi'nde tamamladım. Öğrenimime Eskişehir Osmangazi Tıp Fakültesi'nde devam ettim. Kısa bir dönem Ankara Refik Saydam Hıfzıssıhha Enstitüsü Mikrobiyoloji Bilim Dalı'nda araştırma görevlisi olarak çalıştım. Kendi isteğimle görevimden ayrıldıktan sonra Uludağ Üniversitesi Tıp Fakültesi İç Hastalıkları Anabilim Dalı'na araştırma görevlisi olarak başladım ve halen görevime devam etmekteyim.