

# Hemodiyaliz Hastalarında Kardiyak Belirteçler ve İz Elementler

## Cardiac Markers and Trace Elements in Hemodialysis Patients

Sema Uslu\* Ömer Çolak\* Temir Ali Demir\*\* Asiye Berber\*\*  
Güven Özdemir\*\*\* Özkan Alataş\*

\* Osmangazi Üniversitesi Tıp Fakültesi, Biyokimya Anabilim Dalı, Eskişehir

\*\* Osmangazi Üniversitesi Fen Edebiyat Fakültesi, Biyokimya Anabilim Dalı, Eskişehir

\*\*\* ONVAK Hastanesi, Eskişehir

### ÖZET

**Amaç:** Amacı hemodiyaliz tedavisinin kardiyak belirteçler ve iz elementler üzerine etkisini incelemek olan bu çalışmada, düzenli olarak hemodialize giren hastalarda serum bakır, çinko, homosistein ve lipoprotein (a) düzeyleri ve seruloplazmin oksidaz ve adenozin deaminaz aktivitelerini inceledik ve çalışmadaki tüm değişkenleri birbirleriyle ile ve rutin biyokimyasal parametrelerle karşılaştırdık.

**Gereç ve Yöntem:** Çalışmaya 33 hemodiyaliz hastası (HD grup) ve 20 sağlıklı gönüllü (kontrol grubu) dahil edildi. Kontrol grubundan ve diyaliz öncesi hemodiyaliz hastalarından kan örnekleri alındı. Her iki grubun serum örneklerinde rutin biyokimyasal analizler ve serum bakır (Cu), çinko (Zn), homosistein (Hcy) ve lipoprotein (a) düzeyleri ve seruloplazmin oksidaz ve adenozin deaminaz (ADA) aktiviteleri ölçüldü.

**Bulgular:** Kontrol grubu ile karşılaştırıldığında HD grubunda, Lp(a), homosistein düzeyleri artmış, ve seruloplazmin oksidaz, çinko, folik asit, Vit.B<sub>12</sub> düzeyleri ve adenozin deaminaz aktiviteleri azalmıştı, bakır düzeyleri farksızdı. İlaveten hemodializ hastaların da homosistein ve kreatinin, adenozin deaminaz ve çinko arasında pozitif ve seruloplazmin oksidaz ile homosistein ve LDL-kolesterol düzeyleri arasında negatif korelasyon bulundu.

**Sonuç:** Bu çalışmanın sonucunda, HD'li hastalarda kardiyovasküler riski değerlendirmede HDL, LDL-kolesterol düzeyleri yanında Hcy, Lp(a), bakır düzeyleri ve seruloplazmin oksidaz aktivitesinin, immün yetmezlik tabosunu izlemede adenozin deaminaz aktivitesi ve çinko düzeylerinin yararlı parametreler olabileceğini gözlemledik. Bu parametreler HD hastalarının tedavi protokollerini belirlemede de yol gösterici olabilir.

**Anahtar Sözcükler:** Hemodiyaliz, homosistein, adenozin deaminaz, seruloplazmin oksidaz, bakır, çinko

### ABSTRACT

**Objective:** In this study in which the purpose was to investigate the effect of hemodialysis treatment on cardiac markers and trace elements, serum copper, zinc, homocysteine and lipoprotein (a) levels and ceruloplasmin oxidase and adenosine deaminase activities and compared all parameters with each other and with routine biochemical parameters.

**Materials and Methods:** We recruited 33 hemodialysis patients (HD group) and 20 healthy volunteers (control group). Blood samples were collected from hemodialysis patients before hemodialysis and from healthy controls. Rutin biochemical parameters and serum copper (Cu), zinc (Zn), homocysteine (Hcy) and lipoprotein (a) (Lp(a)) levels and ceruloplasmin oxidase and adenosine deaminase (ADA) activities were measured in serum samples of both groups.

**Results:** In HD group, serum lipoprotein (a) and HDL-cholesterol levels increased compared with the control group. Although serum LDL-cholesterol, ceruloplasmin oxidase, albumin, zinc, folic acid, vitamin B<sub>12</sub> levels and adenosine deaminase activities were lower than controls. Copper levels were not different than controls. In addition, positive correlation between serum homocysteine and creatinine, between adenosine deaminase and zinc, and negative correlation between homocysteine and ceruloplasmin oxidase and between ceruloplasmin oxidase and LDL-cholesterol levels.

**Conclusion:** As a result of this study, we showed that serum Hcy, Lp(a), copper levels and ceruloplasmin oxidase activity, in addition to HDL, LDL-cholesterol levels in determining the cardiovascular risk and ADA activity and serum zinc levels in following the immune deficiency condition in hemodialysis patients, may be useful parameters. These parameters may guide to determine the treatment protocols of hemodialysis patients.

**Key Words:** Hemodialysis, homocysteine, adenosine deaminase, ceruloplasmin oxidase, copper, zinc

## GİRİŞ

Kardiovasküler hastalık, son dönem böbrek hastalığı nedeniyle hemodiyalize giren hastalar arasında mortalitenin en önemli nedenidir, ancak bu tabloya gidişi klasik kardiovasküler risk faktörleri ile açıklamak güçtür. Bu nedenle son yıllarda homosistein, lipoprotein (a), seruloplazmin gibi ilave risk faktörleri tanımlanmıştır (1). Yükselmiş homosistein (Hcy) düzeyleri bu hastalarda aterosklerotik kardiovasküler hastalık için bağımsız bir risk faktörü olarak kabul edilmektedir (2). Homosistein diyetle alınan metiyoninin demitilasyonu ile oluşan kükürt içeren bir aminoasittir. Plazmada homosisteinin okside ve redükte formları bulunur. Genetik ve folat ve vitamin B<sub>12</sub> eksikliği gibi edinsel faktörler dolaşımdaki total homosistein (tHcy) konsantrasyonunu etkiler (3,4).

Lipoprotein (a) (Lp(a)), düşük dansiteli lipoprotein (LDL), apo B 100 ve apolipoprotein (a) dan oluşmuştur ve elektroforezde yavaş pre beta mobilitesi gösterir. Apolipoprotein (a) plazminojenle yapısal benzerlik gösterir ve çok sayıda tekrarlayan kringül ünitelerini içerir. Lp'nın yapısında karbonhidrat olarak siyalik asit bulunur (1). Hemodiyalize ile tedavi edilen kronik böbrek yetmezlikli hastalarda yükselmiş Lp(a) düzeyleri gösterilmiştir (5).

Seruloplazmin (CP) 132 kDa ağırlığında bir plazma proteindir ve dolaşımda bakırın %95'ini taşır. Biyolojik rolü tam olarak anlaşılamamasına rağmen, organik asitlerin oksidasyonu, ferooksidaz aktivitesi, glutasyon peroksidaz aktivitesi ve lipid peroksidasyonu proseslerindeki antioksidan aktivitesi dahil çok sayıda aktivitesi tanımlanmıştır (6). Seruloplazmin, prooksidan aktivitesi ile LDL'nin oksidasyonuna katkıda bulunduğu bu nedenle de kardiovasküler hastalıkların belirlenmesinde önemli bir risk faktörü olabileceği bildirilmiştir (7).

Adenozin Deaminaz (ADA), pürin metabolizmasının anahtar enzimi olup adenozin ve deoksiadenozinin hücre içindeki düzeylerini kontrol etmektedir. T lenfositlerde aktivitesi yüksektir ve hücre immünitesinin azaldığı durumlarda aktivitesi azalmaktadır (8).

Kronik diyaliz tedavisi alan hastalarda eser elementlerin anormal metabolizması birçok çalışmada incelenmiştir (9-11). Hastalardaki eser element konsantrasyonunu etkileyen en önemli faktör renal yetmezliğin derecesi ve renal replasman tedavisinin şeklidir ve bu elementlerin konsantrasyonlarındaki değişiklikler fonksiyonel ve biyokimyasal bozukluklara sebep olabilir (9).

Bu çalışmada düzenli olarak hemodiyalize giren hastalarda bakır, çinko, homosistein ve lipo-

protein (a) düzeyleri ve seruloplazmin oksidaz ve adenozin deaminaz aktivitelerini incelemeyi ve çalışmadaki tüm değişkenleri birbirleri ile ve rutin parametreler ile karşılaştırmayı amaçladık

### GEREÇ VE YÖNTEM

Bu çalışma, en az son üç yıldan beri sürekli olarak diyalize giren 33 hasta ile yaş ve cinsiyet uyumlu 20 sağlıklı kontrol grubunda gerçekleştirildi. Hemodiyaliz ve kontrol grubunun klinik ve demografik bilgileri Tablo 1'de verilmiştir. Hastaların hepsi haftada üç kez dörder saat, bikarbonatlı dializatla dialize girmekteydi. Çalışma olgularının hiçbirisi folat, Vit B<sub>12</sub>, metiyonin ve statin grubu ilaç almıyordu ve karaciğer fonksiyon testleri normaldi.

Kan örnekleri 12 saatlik açlık sonrası ve dializ aletine bağlanmadan önce alındı. Uygun bir süre bekletildikten sonra santrifüj ile ayrılan serum örneklerinde kan üre azotu (BUN), kreatinin, ürik asit, kalsiyum, fosfor, albumin, T. kolesterol, trigliserid, HDL-kolesterol, lipoprotein (a), kalsiyum, fosfor düzeyleri ve alkalen fosfataz (ALP) aktiviteleri Roche diagnostik kitleri kullanılarak Roche Modüler sistemde, homosistein düzeyleri DPC kitleri kullanılarak İmmulite One cihazında, folat ve vitamin B<sub>12</sub> düzeyleri Roche orjinal kitleri ile Roche E170 cihazında çalışıldı. Serum adenozin deaminaz ve seruloplazmin aktiviteleri spektrofotometrik olarak ölçüldü (12,13). Serum bakır

ve çinko düzeyleri Atomik Absorbsiyon Spektrofotometresinde belirlendi. LDL-kolesterol düzeyleri Friedewald-Levy-Fredrickson formülü ile hesaplandı (14).

### İstatistiksel Analiz

Veriler ortalama  $\pm$  SE olarak ifade edildi. İstatistiksel önemlilik eşleşmemiş t-testi ile ve parametreler arasındaki ilişkiler Pearson korelasyon testi ile belirlendi. Tüm analizler için SPSS 10.0 Windows (SPSS Inc. Chicago, IL; USA) programı kullanıldı.

### BULGULAR

Gruplar arasında cinsiyet ve yaş açısından fark saptanmamıştır (Tablo 1). Çalışma gruplarına ait rutin biyokimyasal parametrelerin ve kardiyak belirteçler ve iz elementlerin istatistiksel sonuçları Tablo 2 ve 3'te gösterilmiştir. Kontrol grubu ile karşılaştırıldığında HD grubunda, Lp(a) ( $p<0.001$ ) ve homosistein ( $p<0.001$ ) düzeyleri artmış, seruloplazmin oksidaz ( $p<0.001$ ), çinko ( $p<0.001$ ), folat ( $p<0.05$ ), Vit.B<sub>12</sub> ( $p<0.05$ ) düzeyleri ve adenozin deaminaz aktiviteleri ( $p<0.05$ ) azalmıştı, bakır düzeyleri farksızdı ( $p>0.05$ ). Hemodializli hastalardaki homosistein ile kreatinin, seruloplazmin oksidaz ile homosistein, adenozin deaminaz ile çinko ve seruloplazmin oksidaz ile LDL-kolesterol arasındaki korelasyonlar sırasıyla Şekil 1-4'de gösterilmiştir. Diğer korelasyonlar, homosistein-folik asit ( $r= -.685$ ,  $p<0.001$ ), homosistein-Vit B<sub>12</sub> ( $r= -.657$ ,  $p<0.001$ ), folik asit-Vit B<sub>12</sub> ( $r= .613$ ,

**Tablo 1.** Çalışma gruplarının demografik ve klinik özellikleri.

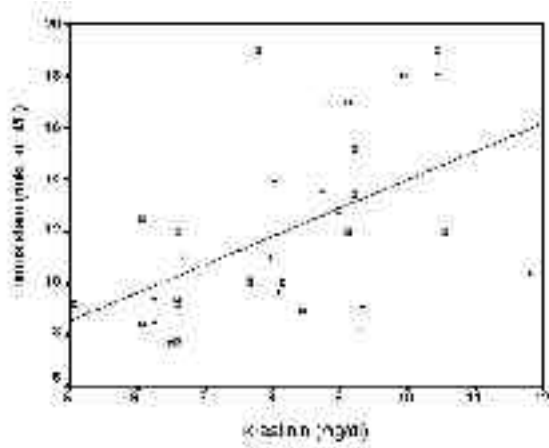
	Hemodializ tedavisi alan hastalar	Kontrol grubu
Yaş (yıl)	58.79 $\pm$ 2.59	56.80 $\pm$ 2.94
Cinsiyet (E/K)	12/21	9/11
Dializ yaşı (yıl)	6.55 $\pm$ 0.38	----
Dializ nedenleri;		
Diabetik nefropati	5	
Glomerulonefrit	4	
Hipertansiyon	8	
Diğer	5	
Bilinmeyen	11	

**Tablo 2.** Çalışma gruplarının rutin biyokimyasal değişkenleri.

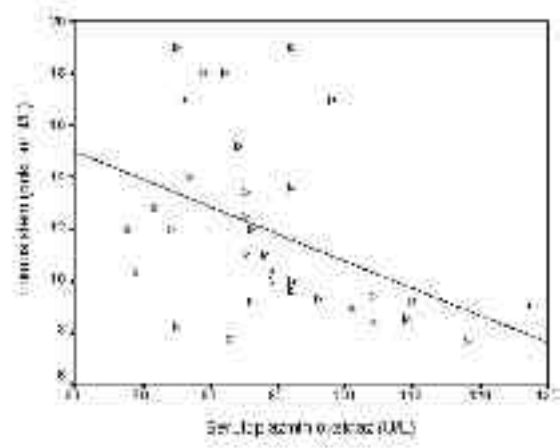
	Hemodiyaliz grubu (n=33)	Kontrol grubu (n=20)	Önemlilik (p)
BUN (mg/dl)	56.36 ± 1.66	14.30 ± 0.57	<0.001
Kreatinin (mg/dl)	8.12 ± 0.28	0.92 ± 0.02	<0.001
Ürik asit (mg/dl)	6.43 ± 0.21	4.41 ± 0.27	<0.001
Kalsiyum (mg/dl)	9.51 ± 0.02	9.83 ± 0.13	>0.05
Fosfor (mg/dl)	4.42 ± 0.28	3.79 ± 0.10	<0.05
Alkalen fosfataz (U/L)	429.82 ± 41.57	165.55 ± 4.56	<0.001
Albumin (g/dl)	3.70 ± 0.02	4.16 ± 0.02	<0.001
T. Kolesterol (mg/dl)	149.24 ± 5.16	156.60 ± 3.41	>0.05
Trigliserid (mg/dl)	137.85 ± 11.55	123.60 ± 6.01	>0.05
HDL-Kol (mg/dl)	44.09 ± 1.73	63.00 ± 1.71	<0.001
LDL-Kol (mg/dl)	79.30 ± 3.29	68.26 ± 3.07	<0.01

**Tablo 3.** Çalışma gruplarında kardiyak belirteçler ve iz elementler.

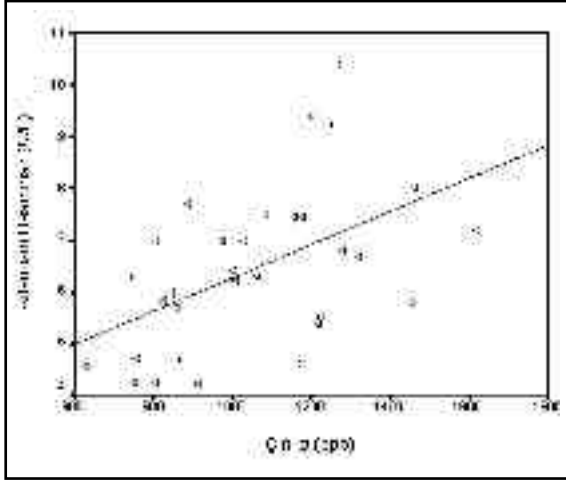
	Hemodiyaliz grubu (n=33)	Kontrol grubu (n=20)	Önemlilik (p)
Lipoprotein(a) (mg/dl)	29.58 ± 0.83	24.75 ± 1.04	<0.001
Homosistein (mmol/L)	11.92 ± 0.60	7.95 ± 0.37	<0.001
Folat (nmol/L)	6.38 ± 0.39	7.93 ± 0.43	<0.05
Vitamin B <sub>12</sub> (mmol/L)	471.97 ± 37.97	586.60 ± 40.25	<0.05
Seruloplazmin oks.(U/L)	89.15 ± 2.42	104.85 ± 2.28	<0.001
Adenozin deaminaz (U/L)	6.41 ± 0.26	7.64 ± 0.44	<0.05
Bakır (ppb)	1536.91 ± 56.57	1457.30 ± 54.20	>0.05
Çinko (ppb)	1044.49 ± 41.63	1295.20 ± 50.55	<0.001



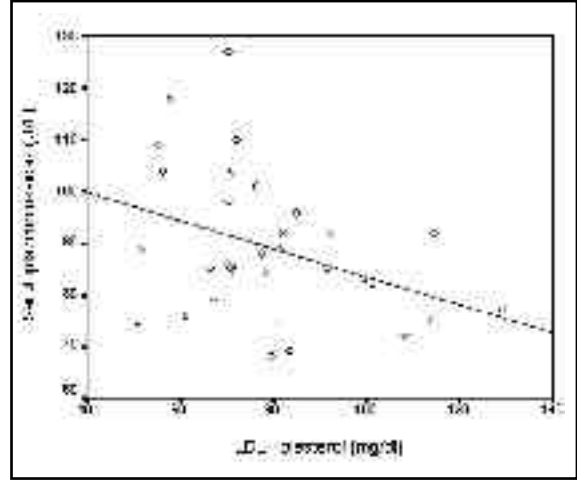
**Şekil 1.** Hemodiyaliz hastalarının homosistein ile kreatinin düzeyleri arasında pozitif korelasyon vardı (r = .508, p<0.01).



**Şekil 2.** Hemodiyaliz hastalarının homosistein ile seruloplazmin oksidaz aktiviteleri arasında negatif korelasyon vardı (r = -.426, p<0.01).



**Şekil 3.** Hemodiyaliz hastalarının serum adenosin deaminaz aktiviteleri ile çinko düzeyleri arasında pozitif korelasyon vardı ( $r = .509$ ,  $p < 0.01$ ).



**Şekil 4.** Hemodiyaliz hastalarının serum seruloplazmin oksidaz aktiviteleri ile LDL-kolesterol düzeyleri arasında negatif korelasyon vardı ( $r = -.366$ ,  $p < 0.05$ ).

$p < 0.001$ ), seruloplazmin oksidaz-folik asit ( $r = .420$ ,  $p < 0.01$ ), seruloplazmin oksidaz-Vit B<sub>12</sub> ( $r = .499$ ,  $p < 0.01$ ), çinko-bakır ( $r = -.392$ ,  $p < 0.05$ ), HDL-kolesterol-bakır ( $r = -.395$ ,  $p < 0.05$ ), albumin-Lp(a) ( $r = -.586$ ,  $p < 0.001$ ), albumin-çinko ( $r = .379$ ,  $p < 0.05$ ), albumin-HDL-kolesterol ( $r = .423$ ,  $p < 0.01$ ) olarak bulunmuştur.

### TARTIŞMA

Hemodiyaliz hastalarının, lipid profillerinde böbrek yetmezliğinin erken evrelerinden itibaren bozulduğu, fakat bu evrelerde T. kolesterol ve trigliserid düzeylerinin HD'li hastalardaki kardiovasküler riski göstermediği bilinmektedir. Daha ileri dönemde ise, azalmış HDL-kolesterol ve artmış LDL-kolesterol ve Lp(a) düzeyleri bir çok çalışma ile gösterilmiştir (1,15,16). Son yıllarda HD hastalarında serum Lp(a) düzeylerinin kontrollere göre bir miktar yüksek olduğu bulunmuş, ancak bu durumun üretiminin artışından mı yoksa yıkımının azalmasından mı kaynaklandığı henüz netlik kazanmamıştır (5,17). Bu çalışmada artmış Lp(a) düzeyleri ile albumin düzeyleri arasında güçlü bir negatif korelasyon gözledik. Yang ve ark. (18) HD'li hastalarda Lp(a) ile albumin arasındaki korelasyonu, Lp(a) metabolizması üzerine besin-

sel parametrelerin etkili olabileceği şeklinde yorumlamışlardır.

Bugünkü bilgiler HD'li hastalardaki lipid profilindeki bozukluklarının aterosklerotik süreçte oynamış olduğu potansiyel olumsuz etkilerin artmasına oksidatif stres, inflamasyon ve homosisteinemi gibi klasik olmayan risk faktörlerinin neden olabileceği noktasında birleşmektedir. Hiperhomosisteineminin koroner, serebral ve periferik damarlarda aterosklerotik vasküler hastalıklar açısından bağımsız bir risk faktörü olduğuna dair görüşler giderek artmaktadır (2,4,19-21). Protein oluşumuna katılmayan kükürlü aminoasit olan homosistein sitotoksiktir ve düşük hücre içi konsantrasyonun sürdürülmesi, remetilasyon ve transsülfürasyon olarak adlandırılan iki yolla gerçekleştirilir (20). Renal fonksiyon plazma homosistein konsantrasyonunun en önemli belirleyicisidir ve GFR ile homosistein arasında zıt bir ilişki vardır (20). Henning ve ark. (19) kronik olarak dialize giren son dönem renal yetmezlikli hastalarda transsülfürasyon yolunun ara ürünlerinin arttığını, fakat homosisteinin remetilasyonunda artış olmadığını göstermişlerdir. Sürekli hemodiyalize giren hastalarda normalin üç katına kadar artan homosistein düzeyleri gösterilmiş ve bu yüksekliğin hemodiyalizden sonra

yaklaşık %50 oranında düştüğü ancak 48 saat sonra tekrar yükseldiği bildirilmiştir (22). HD'li hastalarda homosisteinin artmasının bir diğer sebebi guanidoasetattan kreatin sentezi esnasında her bir mol kreatin oluşumu için bir mol homosistein üretilmesidir. Daha sonra spontan olarak oluşan kreatinin ile homosistein arasında pozitif korelasyon vardır. Bizde homosistein ile kreatinin arasında önemli pozitif korelasyon tesbit ettik. Bu çalışmada kontrol grubuna göre düşük folik asit ve vit B<sub>12</sub> düzeylerini ve Hcy ile folik asit ve B<sub>12</sub> arasında önemli negatif korelasyon olduğunu gözlemledik. Homosisteinin metabolizmasında rol alan bazı enzimler ve folik asit, vit B<sub>12</sub> ve vit B<sub>6</sub>'ın eksikliklerinin hiperhomosisteinemi nedenleri olabileceği görüşü çeşitli tedavi protokollerinin denenmesine neden olmuştur. Hiperhomosisteinemi düzeylerini düşürmede folik asit tedavisi en ümit vericidir. Stam ve ark. (23) ile Righetti ve ark. (24) folik asit tedavisinin hemodiyaliz hastalarında homosistein düzeylerini düşürdüğünü ancak tamamen normale indirmediklerini bildirdiler. Obeid ve ark. (25) hemodiyaliz hastalarına her diyaliz programından sonra folik asit, Vit B<sub>12</sub> ve Vit B<sub>6</sub> kombinasyonunu uygulamasının Hcy konsantrasyonunun normale döndüğünü bildirdiler. Hiperhomosisteineminin aterosjenik etkisi, Lp(a)'nın plazminojene benzeyen apolipoprotein (a) partikülünün affinitesini artırarak Lp(a)'nın fibrine bağlanmasını arttırması ve Lp(a)'nın kan damarlarının duvarlarında ve ateroskleroz plaklarında birikmesini kolaylaştırması ile açıklanmıştır (26). Tsai ve ark. (27) plazma Hcy ve ferritin düzeylerinin HD hastalarındaki nabız basıncı ve arterial kalınlaşma da önemli bir belirteç olarak rol oynayabileceklerini bildirdiler.

Seruloplazmin'in kristal yapısında altı bakır atomu bağladığı fakat yedinci bir bakır atomu daha içerdiği gösterilmiştir. Bu yedinci bakır atomu kolaylıkla şelat oluşturur ve lipid peroksidasyon reaksiyonlarında prooksidandır (28). Seruloplazminin LDL'nin oksidatif modifikasyonunda önemli bir rol oynayabileceği

önerilmiştir (29). Exner ve ark. (30) Hcy'in CP'nin lipid oksitleyici özelliğini kolaylaştırdığını bildirdiler. Seruloplazmin oksidaz aktivitesi ile homosistein ve LDL-kolesterol düzeyleri arasında negatif korelasyon tesbit ettik.

Seruloplazmin ayrıca, +2 değerlikli demiri plazmada demirin transferrine bağlanmasında kritik rol oynayan +3 değerlikli demire oksitleyen, inflamasyon tarafından değiştirilen bir akut faz proteindir. Hemodiyaliz hastalarında bakır metabolizmasındaki anormallikler ve onların demir metabolizmasına etkisi tam olarak anlaşılamamıştır (31). HD'li hastaların seruloplazmin oksidaz aktiviteleri kontrol grubuna göre düşüktü ve bu bulgu Roxborough ve ark. (32)'nin bulguları ile uyumluydu. Araştırmacılar renal yetmezlikte seruloplazminin ferooksidaz aktivitesinin hasarlandığını ve hemodiyaliz hastalarında seruloplazminin ferooksidaz aktivitesinin inhibisyonunun bu hastalardaki artmış oksidatif strese katkıda bulunabileceğini bildirdiler.

Dussol ve ark. (33) azalmış mononükleer hücre adenozin deaminaz (MCADA)'dan dolayı yüksek adenozin (Ado) konsantrasyonlarını gösterdiler. HD'li hastalar MCADA aktivitesindeki azalmadan dolayı hem serum hemde mononükleer hücrelerdeki Ado'nun konsantrasyonları yüksektir. Bu iki olay HD'in mononükleer hücre apoptozunu indükler ve sinerjistik olarak HD'in oluşturduğu dialize bağlı immün yetmezliğe katkıda bulunur (33). Düşük MCADA aktivitesi sonucu yüksek Ado konsantrasyonuna maruz kalan T hücrelerinde deoksiadenozin ve deoksiadenozin trifosfatlar birikir. Bu nükleotidler allosterik olarak ribonükleotid redüktezi ve böylece DNA sentezini inhibe ederler (34). Silva ve ark üremik hastalarda artmış 5'-Nükleotidaz aktivitelerinin oluşturduğu metabolitlerinin birikmesi ile artmış trombotik riskin korele olduğunu ve bu durumun aterosklerozda bir rol oynayabileceğini düşündüler (35). Chen ve ark. (36) ise homosistein ve Ado veya her ikisinde arttığı zaman S-adenozil homosistein hidrolaz (SAH) enziminin inhibisyonu sonucu SAH sentezinin artmasının plazma ve doku-

larda Ado düzeylerinin azalmasına neden olduğunu ve Ado düşüklüğüne 5'-nükleotidazın neden olmadığını bildirmişlerdir. Araştırmacılar plazma ve doku Ado düzeylerinin homosistein'in patolojik etkilerini sürdürmesinde önemli bir mekanizma olabileceğini de bildirdiler (36). ATP ve AMP hidrolizinin dializ tedavisinin 49-72. aylarında çok arttığını 97. aydan sonra nükleotid hidrolizinin değişmediğini gösteren bulgular uzun süre diyaliz tedavisi sonucunda hiperhomosisteinemin risklerini ön plana çıkarmaktadır (35).

Çalışmamızda serum ADA aktivitelerini HD grubunda kontrollere göre hafif azalmış olarak tesbit ettik. Severini ve ark. (8) son dönem böbrek hastalarında plazmadaki düşük molekül ağırlıklı madde ve maddelerin ADA aktivitesini inhibe ettiğini düşünmektedirler.

Serum albumin konsantrasyonu renal yetmezlikli hastaların yaşamlarının güçlü bir belirteçidir. Serum albumin konsantrasyonu temel olarak sentez ve katabolizmasının oranı ve vasküler ve ekstrasellüler kompartmanlar arasındaki dağılımı ile sürdürülür. HD'li hastalarda inflamasyon serum albuminindeki azalmanın temel sebebidir ve yetersiz protein alımında önemli bir rol oynar (37). Biz çalışmamızda serum albumin düzeyleri ile kreatinin, ürik asit, HDL-kolesterol, lipoprotein (a), homosistein düzeyleri arasında negatif ve çinko düzeyleri arasında pozitif korelasyon gözlemledik.

Üremide çeşitli eser elementlerin plazma konsantrasyonları değişmiştir ve üremik hastaların genel durumunu etkileyen çeşitli fizyopatolojik olayların gelişmesinde önemli rol oynarlar (9). Hemodiyaliz hastalarında kobalt, arsenik, civa, silikon ve bakır gibi elementler artma eğilimi, selenyum, çinko ve bromit gibi elementler azalma eğilimi gösterirler (9). Hemodiyaliz hastalarındaki anormal eser element kaynakları (alüminyum hariç) bilinmemektedir, çevresel faktörler, diyet ve yaşlanma bu hastalardaki eser element düzeyine katkıda bulunabilir (38). Bilindiği gibi,

bakır ve çinko proteinlerin, enzimlerin ve antioksidanların bileşenleri olarak biyolojik sistemde önemli rol oynarlar (10). Hemodiyaliz grubumuzda serum bakır düzeylerini kontrol grubundan farklı olmadığını bulduk bu bulgu çeşitli araştırmacıların bulguları ile uyumluydu (39,10). Lee ve ark. (38) ise hemodiyaliz hastalarında azalmış plazma bakır ve çinko düzeylerini bildirmişlerdir. Bu çelişkilere rağmen, yukarıda tartışıldığı gibi bakırın seruloplazminin yapısındaki rolü ile kardiyovasküler riske dolaylı katkısını göz ardı edemeyiz. Bu iz elementlerin farklı biyolojik örneklerdeki sonuçlarının farklı olmasında dikkatli yorumlamayı gerektirmektedir. Zima ve ark. (10) HD'li hastalarda plazma çinko düzeylerini eritrositlerde ve tam kanda yüksek plazmada düşük olarak bulurlarken bakır düzeylerini eritrositlerde düşük tam kan ve plazmada farksız bulmuşlardır. Zima ve ark. (40) bir başka çalışmalarında bölgesel değişikliklerin, toprak ve suyun çevresel kontaminasyonunun ve diyet alışkanlığının son dönem böbrek hastalarındaki iz element düzeylerini önemli düzeyde etkileyebileceğini bildirdiler.

Çalışmamızda ADA aktiviteleri sadece azalmış çinko düzeyleri ile pozitif korelasyon gösterdi. Bozulmuş immünite HD hastalarında yaygın bir bulgudur ve çinko eksikliği HD hastalarının karakteristik bozulmuş immün cevabındaki önemli bir faktör olarak önerilmiştir (41,42). ADA ile çinko arasında bulduğumuz korelasyon HD hastalarındaki immüniteyi izlemeye faydalı iki parametre olabileceklerini düşündürmektedir. Azalmış çinko alımı eksikliğin önemli bir nedenidir ve bu elementin tedaviye eklenmesi ile artmış hücrel immün cevap gösterilmiştir (40). Bu bilgi bizimde bulduğumuz gibi düşük çinko ve albumin düzeyleri arasındaki pozitif korelasyonu doğrular çünkü Zn plazmada albümine bağlanarak taşınır bu yüzden hipoalbuminemi bu iz elementin serum konsantrasyonunun azalmasında yol açar. Diğer bir faktör de üremide çinkonun proteinlere bağlanma yeteneğinin değişmesidir. Bu nedenle bazı yazarlar üremiyi "çinkoya direnç" durumu olarak tanımlamışlardır (40).

Sonuç olarak bu çalışmadaki bulgularımıza göre, HD'li hastalarda kardiovasküler riski değerlendirmede HDL, LDL-kolesterol düzeyleri yanında Hcy, Lp(a), bakır düzeyleri ve CP-oksidadz aktivitesinin, immün yetmezlik tabosunu izlemede ADA aktivitesi ve çinko düzeylerinin, yararlı parametreler olabileceğini gözlemledik. Bu parametreler HD hastalarının tedavi protokollerini belirlemede yol gösterici olabilir.

#### KAYNAKLAR

1. Massy ZA. Importance of homocysteine, lipoprotein (a) and non-classical cardiovascular risk factors (fibrinojen and advanced glycation end-products) for atherogenesis in uraemic patients. *Nephrol Dial Transplant* 2000; 15: 81-91.
2. Buccianti G, Baragetti I, Bamonti F, Furiani S, Dorigjet V, Patrosso C. Plasma homocysteine levels and cardiovascular mortality in patients with end-stage renal disease. *J Nephrol* 2004; 17: 405-10.
3. Refsum CJ, Ueland PM, Nygard O, Vollset SE. Homocysteine and cardiovascular disease. *An Rev Med* 1998; 49: 31-62.
4. Guldener CV. Homocysteine and kidney. *Curr Drug Metab* 2005; 6: 23-6.
5. Docci D, Baldrati L, Capponcini C, Feletti C. Serum lipoprotein (a) (Lp(a)) in hemodialysis patients. *Nephrol Dial Transplant* 1994; 9: 733-8.
6. Floris G, Medda R, Padiglia A, Musci G. The physiopathological significance of ceruloplasmin. A possible therapeutic approach. *Biochem Pharmacol* 2000; 60: 1735-41.
7. Fox PL, Mazumder B, Ehrenwald E, Mukhopadhyay CK. Ceruloplasmin and cardiovascular disease. *Free Rad Biol Med* 2000; 28: 1735-44.
8. Severini G. Uremic toxins and adenosine deaminase activity. *Clin Biochem* 1994; 27: 273-6.
9. Vanholder R, Cornelis R, Dhondt A, Lamerie N. The role of trace elements in uremic toxicity. *Nephrol Dial Transplant* 2002; 17: 2-8.
10. Zima T, Mestek O, Nemecek K, Bartova V, Fialova J, Tesar V, Suchanek M. Trace elements in hemodialysis and continuous ambulatory peritoneal dialysis patients. *Blood Purif* 1998; 16(5):253-60.
11. Thamson NM, Stevens BJ, Humphery TJ, Atkins RC. Comparison of trace elements in peritoneal dialysis, hemodialysis and uremia. *Kidney Int* 1983; 23: 9-14.
12. Guisty G, Galanti B. Colorimetric method. In: Bergmeyer HU, editor. *Methods of Enzymatic Analysis*. Weinheim: Verlag Chemie; 1984. p 315-23.
13. Schosinsky KH, Lehmann PH, Beeler FM. Measurement of ceruloplasmin from its oxidase activity in serum by use of o-dianisidine dihydrochloride. *Clin Chem* 1974; 20: 1556-63.
14. Rao A, Parker AH, El-Sheroni N, Babely MM. Calculation of low-density lipoprotein cholesterol with use of triglyceride/cholesterol ratios in lipoproteins compared with other calculation methods. *Clin Chem* 1988; 34: 2532-4.
15. Eskioçak S, Dörtok H, Alvrur M, Cengiz K. Kronik böbrek yetmezliğinde plazma lipid ve apolipoprotein düzeylerinin incelenmesi ve klinik önemi *T Nefrol Dial Transplant* 1995; 1: 40-5.
16. Poyrazoğlu OK, Doğukan A, Özkan Y, Aygen B, Günal Aİ. Hemodiyaliz hastalarında standart heparin ve düşük molekül ağırlıklı heparinin lipid profil ve C-reaktif protein üzerine etkilerinin karşılaştırılması. *T Nefrol Dial Transplant* 2005; 14(2): 65-70.
17. Balbagallo CM, Acerna MR, Scafidi V, Galbone A, Notabartolo A. Increased lipoprotein (a) levels in subjects with chronic renal failure on hemodialysis. *Nepron* 1992; 62: 46-50.
18. Yang WS, Kim SB, Min WK, Park S, Lee MS, Park JS. Atherogenic lipid profile and lipoprotein (a) in relation to serum albumin in hemodialysis patients. *Nephrol Dial Transplant* 1995; 10: 1685-1692.
19. Henning BF, Riezler R, Tepel M, Langer K, Raidt H, Graefe U, Zidek W. Evidence of homocysteine metabolism in chronic renal failure. *Nephron* 1999; 83: 314-22.
20. Guldener CV, Stam F, Stehouwer CDA. Homocysteine metabolism in renal failure. *Kid Int* 2001; 78: 234-7.
21. Massy ZA, Ceballos I, Chadefaux-Veekemans B, Nguyen-Khoa T, Descamps-Latscha D, Drüeke TB, Jungers P. Homocyst(e)ine, oxidative stress and endothelium function in uremic patients. *Kidney Int* 2001; 78: 243-5.
22. Çetinkaya R, Odabaş AR, Aktaş E, Selçuk Y. Kronik hemodiyaliz hastalarında hemodiyaliz yeterliliğinin homosistein düzeylerine etkisi. *T Nefrol Dial Transplant* 2001; 10(4): 219-22.
23. Stam F, Guldener CV, Wee PM, Jakobs C, Meer KD, Stehouwer CDA. Effect of folic acid on methionine and homocysteine metabolism in end-stage renal disease. *Kidney Int* 2005; 67: 259-264.
24. Righetti M, Ferrario GM, Milani S, Serbelloni P, Rosa LL, Uccellini M, Sessa A. Effect of folic acid treatment on homocysteine levels and vascular disease in hemodialysis patients. *Med Sci Monit* 2003; 9(4): 137-147.
25. Obeid R, Kuhlmann MK, Köhler H, Herrmann W. Response of homocysteine, cystatione and methylmalonic acid to vitamin treatment in dialysis patients. *Cin Chem* 2005; 51(1): 196-201.



26. Harpel PC, Chang VT, Borth W. Homocysteine and other sulfhydryl compounds enhance the binding of lipoprotein (a) to fibrin: Apotential biochemical link between thrombosis, atherogenesis and sulfhydryl compound metabolism. *Proc Natl Acad Sci* 1992; 89: 10193-7.
27. Tsai JC, Kuo HT, Chiu YW, Hwang SJ, Chuang HY, Chang JM, Chen HC, Lai YH. Correlation of plasma homocysteine level with arterial stiffness and pulse pressure in hemodialysis patients. *Atherosclerosis* 2005; 182: 121-7.
28. Feichtenhofer S, Fabjan JS, Abuja PM. Ceruloplasmin as low-density lipoprotein oxidase: activation by ascorbate and dehydroascorbate. *FEBS Lett* 2001; 501: 42-6.
29. Awadallah SM, Hamad M, Jbarah I, Salem NM, Mubarak MS. Autoantibodies against oxidized LDL correlate with serum concentrations of ceruloplasmin in patients with cardiovascular disease. *Clin Chimica Acta* 2005; 1-7.
30. Exner M, Hermann M, Hofbauer R, Hartmann B, Kapiotis S, Gmeiner B. Homocysteine promote the LDL oxidase activity of ceruloplasmin. *FEBS Letters* 2002; 531: 4040-6.
31. Kirschbaum B. Relationships between the copper and iron systems in hemodialysis patients and variables affecting these systems. *Biol Trace Elem Res* 2000; 77(1): 13-24.
32. Roxbrough HE, Mercer C, McMaster D, Maxwell AP, Young IS. The ferroxidase activity of ceruloplasmin is reduced in hemodialysis patients. *Nephron* 2000; 84(3): 211-7.
33. Dussol B, Fenouillet E, Brunet P, Purgus R, Sauze N, Carrega L, Mercier L, Zouher İ, Bechis G, Berland Y. Kinetic study of adenosine concentrations and expression of adenosine deaminase in mononuclear cells during hemodialysis. *Kidney Int* 2004; 66: 1640-6.
34. Sampol J, Dussol B, Fenouillet E, Brunet P, Purgus R, Sauze N. High adenosine and deoxyadenosine concentrations in mononuclear cells of hemodialysis patients. *J Am Soc Nephrol* 2001; 121: 1721-8.
35. Silva AC, Morsch ALB, Zanin RF, Correa MC, Arantes LC, Araujo MC, Morsch VM, Schetinger MRC. Enzymes that hydrolyze adenine nucleotides in chronic renal failure: Relationship between hemostatic defects and renal failure severity. *Biochim Biophysica Acta* 20005; 1-7.
36. Chen Y-F, Li P-L, Zou A-P. Effect of hyperhomocysteinemia on plasma or tissue adenosine levels and renal function. *Circulation* 2002; 106: 1275-81.
37. Kaysen GA, Dubin JA, Müller U-G, Rosales L, Levin NW, Mitch WE, The HEMO study Group. Inflammation and reduced albumin associated with stable decline in serum albumin in hemodialysis patients. *Kidney Int* 2004; 65: 1408-15.
38. Lee S-H, Huang J-W, Hung K-Y, Leu L-J, Kan Y-T, Yang C-S, Wu DC, Huang C-L, Chen P-Y, Chen J-S, Chen W-Y. Trace Metals' abnormalities in hemodialysis patients: Relationship with medications. *Artif Organs* 2000; 24: 841-4.
39. Miura Y, Nakai K, Sera K, Sato M. Trace elements in sera from patients with renal disease. *Nuc Inst Method Physic Res* 1999; 150: 218-21.
40. Zima T, Tesar V, Metsek O, Nemecek K. Trace elements in end-stage renal disease. I. Methodological aspects the influence of water treatment and dialysis equipment. *Blood Purif* 1999; 17(4): 182-3.
41. Erten Y, Kayataş M, Sezer S, Özdemir FN, Özyiğit PF, Turan M, Haberal A, Güz G, Kaya S, Bilgin N. Zinc deficiency: Prevalence and causes in hemodialysis patients and effect on cellular immune response. *Transplant Proceed* 1998; 30: 850-1.
42. Ribeiro RC, Sales VS, Neves FdeA, Draibe S, Brandao-Neto J. Effects of zinc on cell-mediated immunity in chronic hemodialysis patients. *Biol Trace Elem Res* 2004; 98(3): 209-301.

---

**Yazışma adresi:**

Dr. Sema Uslu  
Osmangazi Üniversitesi Tıp Fakültesi,  
Biyokimya Anabilim Dalı 26480, Eskişehir  
e-mail:suslu@ogu.edu.tr  
Tel : 0.222 2392979  
Faks: 0.222 229 21 26

---