

SÜREKLİ AYAKTAN PERİTON DİYALİZİ VE HEMODİYALİZ HASTALARINDA OKSİDATİF AKTİVİTENİN DEĞERLENDİRİLMESİ

Necip İlhan, Ahmet Var

EVALUATION OF OXIDATIVE ACTIVITY IN CONTINUOUS AMBULATORY PERITONEAL DIALYSIS AND HEMODIALYSIS PATIENTS

Summary: Free radicals are formed probably in all living organisms during physiological and pathophysiological metabolism. Patients with chronic renal failure, particularly those undergoing regular dialysis are candidates for free radical damage. The aim of this study was to evaluate the effects of hemodialysis (HD) and continuous ambulatory peritoneal dialysis (CAPD) on lipid peroxidation and antioxidant enzyme activities. In this study plasma thiobarbituric acid reactive substans (TBARS) levels, erythrocyte glutathione peroxidase (GSH-Px) and superoxide dismutase (SOD) activities were determined in patients undergoing HD, CAPD and control group. Plasma TBARS levels were significantly increased whereas antioxidant enzyme activities were found to be lower in pre hemodialysis state and CAPD patients compared to the control group ($p<0.001$). There was a statistically significant difference between the TBARS levels determined before and after HD and CAPD ($p<0.001$). Similarly; there was also an increase in GSH-Px and SOD enzyme activities after HD and CAPD when compared to the levels determined before HD and CAPD ($p>0.001$). In conclusion, our results indicate that peritoneal dialysis, being more effective and physiological than HD may induce oxidant stress, concomitantly

Anahtar Kelimeler: Diyaliz, Lipid peroksidasyonu, Antioksidan enzimler

Özet: Serbest radikaller, bütün canlılarda fizyolojik ve patofizyolojik olaylar sonucu oluşur. Kronik renal yetmezliği olan ve özellikle düzenli diyaliz tedavisi alan hastalar serbest radikal hasarı için duyarlıdır. Bu çalışmanın amacı; sürekli ayaktan periton diyalizi (CAPD) ve hemodiyaliz (HD), lipid peroksidasyonu ve antioksidan enzim aktiviteleri üzerine etkilerini değerlendirmektir. Bu çalışmada; plazma tiyobarbitürik asit ile reaksiyona giren maddeler (TBARS) ile eritrosit glutatyon peroksidaz (GSH-Px) ve süperoksit dismutaz (SOD), aktiviteleri her iki diyaliz tipinde ve kontrol grubunda ölçülmüştür. Kontrol grubu ile karşılaştırıldığında diyaliz öncesi hemodiyaliz ve sürekli ayaktan periton diyalizi gruplarında plazma TBARS düzeyleri, yüksek antioksidan enzim aktiviteleri ise düşük bulunmuş olup sonuçlar istatistiksel olarak anlamlıdır ($p<0.001$). Diyaliz öncesi ve sonrası, hemodiyaliz ve sürekli ayaktan periton diyalizi gruplarında TBARS düzeyleri bakımından anlamlı bir farklılık bulunmuştur ($p<0.001$). Benzer olarak GSH-Px ve SOD enzim aktiviteleri her iki grupta diyaliz sonrası artmasına rağmen bu artış istatistiksel olarak anlamsız bulunmuştur ($p>0.001$). Sonuç olarak sürekli ayaktan periton diyalizinin hemodiyalizden daha etkili ve fizyolojik olduğu bilinmesine rağmen sürekli ayaktan periton diyalizinin de oksidatif stresse neden olduğu gösterilmiştir.

Key Words: Dialysis, Lipid peroxidation, Antioxidant enzymes

GİRİŞ

Serbest oksijen radikallerinin birçok fizyolojik (prostaglandin ve tromboxan sentezi v.b) ve patolojik süreç ile olan ilgileri açık olarak bilinmektedir. Bu

radikaller ateroskleroz, inflamasyon, glomerulonefrit, kanser ve yaşlanma sürecini de içine alan değişik hastalıkların oluşumunda yer alırlar. Akut ve kronik böbrek yetmezliği olan üremik hastalarda da serbest oksijen radikallerinin biriktiğine ve patolojide rol oy-



nadığına dair birçok kanıt vardır (1,2). Peroksidatif hücre hasarının katıldığı üremik durumlarda; serum ve eritrosit malondialdehit düzeylerinde artış, eritrositlerde hemoliz, platelet disfonksiyonları ve defektif membran iyon transportu olayları gelişmektedir. Böbrek endotelial ve mezenseyal hücrelerinde serbest oksijen radikalleri tarafından oluşturulan hasar sonucu glomerüler filtrasyon hızında azalma, glomerüler geçirgenlikte değişiklikler, sıvı-solüt dengesini ayarlamakta bozukluk olduğu açıklanmıştır (3,4).

Kronik Böbrek Yetmezliği olan (KBY) hastalarda tedavi yöntemlerinden biri hemodiyaliz (HD) uygulanmasıdır. Yapılan çalışmalarda, eritrosit, plazma ve platelet lipid peroksidasyonunun bir göstergesi olan tiyobarbitürik asit ile reaksiyona giren maddelerin (TBARS) düzeyleri HD uygulanan hastalarda yüksek bulunmuştur. Nondiyalize böbrek yetmezlikli hastalarda TBARS düzeylerindeki artış az iken diyalize böbrek yetmezlikli hastalarda TBARS düzeylerindeki yükselme istatistiksel olarak anlamlı bulunmuş ve lipid peroksidasyonu, hemodiyalize olan uyumluluğun bir göstergesi olarak kullanılmıştır. Hemodiyaliz tedavisi esnasında, akut olarak serbest oksijen radikal üretiminde bir artış görülür. Çünkü, normal hava oksijen basıncı altında, kan ile diyalizör arasındaki direkt etkileşim, oksidatif stres oluşturur ve hemodiyaliz tedavisi alan hastalarda da serbest radikal oluşumuna neden olabilir. Ayrıca, immunglobulin G (IgG) ve komplemanlar gibi küçük miktardaki plazma proteinlerinin diyaliz membranına bağlanması sonucu granülositler aktif hale geçerek serbest radikal üretimine neden olabilir (5-11).

Kronik böbrek yetmezliği olan hastalarda uygulanan tedavi yöntemlerinden bir diğeri de sürekli ayakta periton diyalizidir (CAPD). CAPD, hemodiyalize nazaran kan solüt kompozisyonunu değiştirmek açısından yaklaşık olarak 1/4 oranında etkilidir. Ancak sürekli olması kan solüt ve total vücut sıvısındaki değişikliklerin daha yavaş gerçekleşmesi nedeni ile hemodinamik yönden stabil olmayan hastalar için daha seçkin bir tedavi şekli olmasına yol açar. Çeşitli araştırmacılar tarafından yapılan çalışmalarda CAPD

uygulanmasında lipid peroksidasyonunun azaldığı, eritrosit GSH-Px ve SOD enzim aktivitelerinin hemodiyalize göre daha yüksek bulunmasına rağmen istatistiksel olarak anlamlı olmadığı buna karşılık sürekli ayakta periton diyalizinin aneminin daha iyi kontrol edilmesi nedeni ile daha fizyolojik olduğu ve serbest radikal üretiminin daha az olduğu açıklanmıştır (12-14).

Bu çalışmanın amacı, oksidatif stresi değerlendirmede önemi olan ve lipid peroksidasyonun göstergesi olan plazma TBARS düzeyleri ile antioksidan enzimlerden eritrosit GSH-Px ve SOD enzim aktiviteleri üzerine hemodiyaliz (HD) ve sürekli ayakta periton diyalizinin (CAPD) etkilerini incelemektir.

GEREÇ VE YÖNTEM

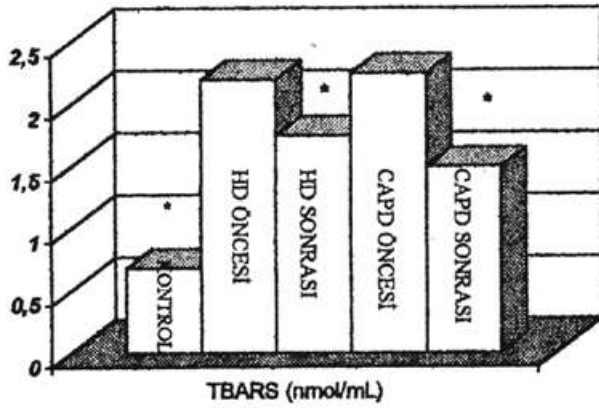
Bu çalışma Fırat Tıp Merkezi Nefroloji Kliniğinin Kronik Böbrek yetmezliği tanısı konulmuş ve rutin hemodiyaliz ve CAPD tedavisi gören hastalar üzerinde yapılmıştır. Çalışma yaşları 20-75 yaş arasında değişen toplam 39 hasta üzerinde yapılmış olup bu hastaların 13'ü CAPD tedavisi alırken 26'sı ise sentetik bir membran olan polistülfon membranın kullanıldığı hemodiyaliz tedavisi almaktadır. Kronik böbrek yetmezliği dışında diğer sistemik hastalıkları bulunan (diyabetes mellitus, kronik respiratuvar yetmezlik, iskemik kalb hastalıkları, hepatik bozukluklar gibi) kişiler çalışmaya alınmamış olup plazma üre düzeyi 120 mg/dL ve kreatinin düzeyi 11 mg/dL'yi aşan bu hastalara 2 aydan beri haftada en az 2 defa düzenli olarak hemodiyaliz uygulaması yapılmıştır. Kontrol grubu sağlıklı sistemik bir hastalığı bulunmayan yaşları 20-40 yaşları arasında değişen 25 kişiden oluşturulmuştur. Bütün kişilerden, diyalize girmeden önce ve diyaliz çıkışında olmak üzere her defasında 10 mL venöz kan antikoagülant olarak K3-EDTA içeren tüplere alındı. Kan örnekleri 1500xg' de 10 dakika süre ile santrifüj edilerek plazması ayrıldı. Plazmada TBARS düzeyleri çalışılırken kanın geri kalan kısmından eritrosit paketi hazırlanarak antioksidan enzimlerin düzeyleri ölçüldü. Eritrosit paketi, tam ka-

nın %0.9'luk serum fizyolojik ile 3 kez yıkanması ile hazırlandı.

Plazma TBARS düzeylerinin tayini, Satoh (15) ve Yagi'den (16) modifiye edilen bir yöntemle spektrofotometrik olarak Shimadzu UV-1201V model spektrofotometre kullanılarak yapıldı. Sonuçlar nmol /mL olarak hesaplandı.

Eritrosit glutatyon peroksidaz (GSH-Px) aktiviteleri, Paglia ve Valentine (17) metoduna göre çalışan RANSEL adlı kitin (Randox Laboratories Ltd. United Kingdom) Olympus AU-560 marka otoanalizöre uyarlanması ile ölçüldü.

Eritrosit süperoksid dismutaz (SOD) enzim aktivitesi, enzimatik metot ile çalışan RANSOD adlı kit (Randox Laboratories Ltd. United Kingdom) kullanılarak spektrofotometrik olarak tayin edildi. GSH-PX ve SOD enzim aktiviteleri U/g Hb olarak hesaplandı. Tam kan hemoglobin değerleri Coulter STKS cihazında ölçüldü. Bu çalışmadaki bütün istatistiksel analizler SPSS istatistik programı ile student's t testi kullanılarak yapıldı. Sonuçlar ortalama \pm standart sapma olarak verildi.

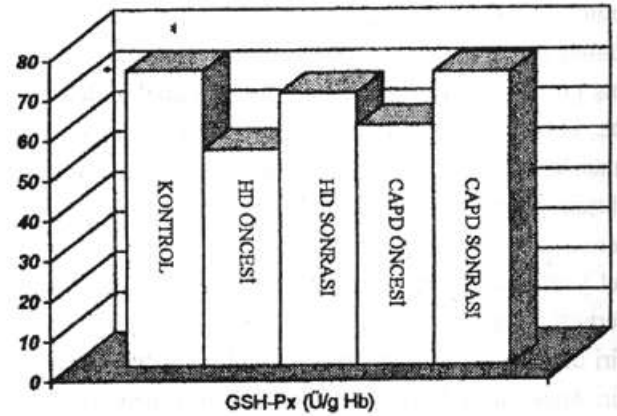


Şekil 1. Plazma TBARS düzeylerinin diyaliz tiplerine ve kontrol grubuna göre değişimi * $p < 0.001$

BULGULAR

Hemodiyaliz ile CAPD uygulanan hastaların ve kontrol grubunun ortalama plazma TBARS düzeyleri Şekil 1' de verilmiştir. Plazma TBARS düzeyleri kontrol grubunda 0.68 ± 0.41 nmol/ mL, hemodiyali-

lize giren hastaların tedavi öncesi plazma TBARS düzeyleri 2.20 ± 0.50 nmol/mL ve hemodiyaliz sonrası plazma TBARS düzeyleri 1.75 ± 0.40 nmol/mL 'dir. Hemodiyaliz giriş ve çıkış TBARS düzeyleri ve hemodiyaliz giriş değerleri ile kontrol grubu değerleri arasındaki fark istatistiksel olarak anlamlıdır ($p < 0.001$). Sürekli ayaktan periton diyalizine giren hastaların diyaliz öncesi plazma TBARS düzeyleri 2.25 ± 0.49 nmol/mL diyaliz sonrası TBARS düzeyleri 1.50 ± 0.40 nmol/mL olarak bulunmuştur. Giriş ve çıkış değerleri arasındaki fark anlamlıdır ($p < 0.001$). Eritrosit GSH-Px aktivitesi kontrol grubunda 73.68 ± 8.90 Ü/g Hb hemodiyaliz öncesinde 54 ± 12.0 Ü/g Hb ve hemodiyaliz sonrası 68.0 ± 15.37 Ü/g Hb olarak bulunmuştur. Aynı enzim aktivitesi CAPD uygulama öncesi 60.20 ± 14.50 Ü/g Hb, CAPD sonrasında ise 73.0 ± 12.1 Ü/g Hb olarak bulunmuştur. Sonuçlar ; şekil 2' de verilmiş olup eritrosit GSH-Px aktivitesinde görülen değişiklikler diyaliz yapılan gruplarda diyaliz öncesi ve sonrasına göre istatistiksel olarak anlamlı olmayıp ancak kontrol grubu değerleri ile hemodiyaliz ve sürekli ayaktan periton diyalizine giren hastaların diyaliz öncesi değerleri karşılaştırıldığında istatistiksel olarak anlamlıdır ($p < 0.001$).

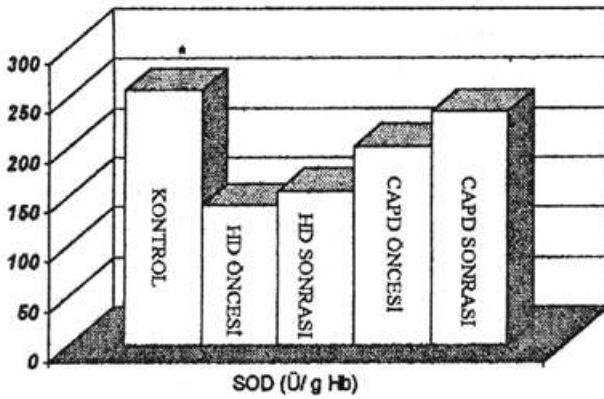


Şekil 2. Eritrosit GSH-Px aktivitesinin diyaliz tiplerine ve kontrol grubuna göre değişimi * $p < 0.001$

Ortalama eritrosit SOD aktiviteleri; şekil 3' de verilmiştir. Enzim aktivitesi kontrol grubunda 256.25 ± 85.78 Ü/g Hb hemodiyaliz öncesinde 141.25 ± 62.80 Ü/g Hb ve hemodiyaliz sonrasında ise $155.00 \pm$



60.20 Ü/g Hb olarak bulunmuştur. Enzim aktivitesi sürekli ayaktan periton diyalizine giren hastalarda diyaliz öncesi 200.00 ± 85.29 Ü/g Hb diyaliz sonrası ise 235.00 ± 82.60 Ü/g Hb olarak bulunmuştur. SOD enzim aktivitesinde görülen değişiklikler sadece kontrol grubu ve diyaliz grupları öncesi değerleri ile karşılaştırıldığında istatistiksel olarak anlamlı olup diyaliz öncesi ve sonrası değerler arasındaki farklılıklar anlamlı bulunmamıştır ($p > 0.001$).



Şekil 3. Eritrosit SOD aktivitesinin diyaliz tiplerine ve kontrol grubuna göre değişimi* $p < 0.001$

TARTIŞMA

Kronik böbrek yetmezliğinde serbest radikal üretiminin artması ile ilgili olarak birçok teori ileri sürülmüş olup bunlar; nefron sayısındaki azalma, azalmış glomerular filtrasyon hızı, parankimal zedelenme, böbrek intertisyumunda filtre edilemeyen dolaşımdaki aktif makrofajlar ve monositlerdir. Sonuçta oluşan serbest oksijen radikalleri membranlarda lipid peroksidasyonuna, glomerüllerde ve tübülo-intertisyel yapılarda hücre hasarına neden olmaktadır (18). Serbest radikal üretiminin en önemli kaynaklarından biri de kronik böbrek yetmezliğinde görülen anemidir. Anemide serbest radikaller eritrosit membranını hasara uğratarak hemoliz gelişimine neden olurlar, eritrositlerin yaşam süreleri kısalmış ve lipid peroksidasyonu gözlenir. Yapılan çalışmalarda hemodiyaliz esnasında akut olarak serbest oksijen radikal üretiminin arttığı gözlenmiş ve bunun nedeni olarak da nötrofil aktivasyonu gösterilmiştir (13). Çalışmamızda;

plazma TBARS düzeyleri hemodiyaliz ve sürekli ayaktan periton diyalizi uygulanan hastalarda ölçülmüş olup diyaliz öncesi ve sonrası bu parametrenin düzeyleri karşılaştırıldığında diyaliz sonrasında anlamlı olarak azaldığı bulunmuştur. Farklı araştırmacılar tarafından yapılan çalışmalarda sürekli ayaktan periton diyalizi uygulanan hastalarda plazma TBARS düzeylerinde diyaliz sonrası görülen azalmanın hemodiyaliz uygulanan hastalarda görülen azalmaya göre daha fazla olduğu bulunmuştur. Bu sonuçlar; çalışmamızın sonuçları ile uyum göstermekte olup sürekli ayaktan periton diyalizinin hemodiyalizden daha etkin olduğu belirtilmiştir (13, 19-24).

Çalışmamızda aktivitesi ölçülen antioksidan parametreler eritrosit GSH-Px ve SOD enzimleridir. Köse ve arkadaşları (10), kronik böbrek yetmezlikli hastalarda eritrosit GSH-Px ve SOD enzim aktivitesini kontrol grubu değerlerine göre azalmış olarak bulmuştur. Aynı araştırmacı diyaliz sonrası eritrosit GSH-Px ve SOD aktivitesinin diyaliz öncesi aktiviteye göre belirgin düzeyde arttığını saptamıştır. Canestrari ve arkadaşlarının (13) sürekli ayaktan periton diyalizi uygulanan hastalarda, Avissar ve arkadaşlarının (25) ise hemodiyaliz uygulanan hastalarda yaptıkları çalışmalarda eritrosit GSH-Px aktivitesinin arttığı buna karşılık plazma GSH-Px aktivitesinin ise azaldığı bulunmuştur. Zima (20) ve Girelli (23) tarafından yapılan çalışmalarda sürekli ayaktan periton diyalizi uygulanan hastalarda eritrosit GSH-Px aktivitesinin azaldığı SOD aktivitesinin ise değişmediği açıklanmıştır. Martin (22) ve arkadaşları tarafından yapılan bir çalışmada ise enzim aktiviteleri için zıt bir bulgu açıklanmış olup bu araştırmacılar tarafından sürekli ayaktan periton diyalizi uygulanan hastalarda eritrosit GSH-Px aktivitesinin azaldığı buna karşılık eritrosit SOD aktivitesinin ise arttığı gösterilmiştir. Yine farklı araştırmacılar tarafından HD ve CAPD uygulanan hastalarda yapılan çalışmalarda plazma ve eritrosit antioksidan enzim aktiviteleri ölçülmüş ve sonuçta plazma ve eritrosit GSH-Px aktivitesinin azaldığı buna karşılık eritrosit SOD aktivitesinin değişmediği plazma düzeyinin ise arttığı açıklanmıştır (26-29). Çalışmamızda antioksidan enzimlerden GSH-Px

ve SOD aktivitelerinin hem sürekli ayaktan periton diyalizinde hem de hemodiyalizde diyaliz öncesinde kontrol değerlerine göre azaldığı saptanmıştır. Her iki diyaliz tipinde diyaliz öncesi değerler ile sonrası değerler karşılaştırıldığında özellikle sürekli ayaktan periton diyalizinde her iki enzim aktivitesinde diyaliz sonrasında bir artış görülmesine rağmen bu istatistiksel olarak anlamlı bulunmamıştır. Çalışmamızın bulguları diğer bazı çalışmalar ile uyum göstermektedir.

Kronik böbrek yetmezliğinde anemiye neden olan etkenler arasında diyaliz, üremik toksinler, ATP/ADP oranının azalması, pentoz fosfat yolunun inhibisyonu, eritrosit membran bütünlüğünün bozulması, eritrosit Na- K pompa aktivitesinin bozulması, iz elementler gibi çeşitli nedenler sayılabilir. Üremik eritrositlerde eritrositlerin yaşam süresi ve antioksidan kapasite azalır ve serbest oksijen radikallerinin üretimi artar. Eritrositlerde antioksidan defans mekanizmasının bozulması, eritrosit membran lipid peroksidasyonuna neden olur. Antioksidan enzimler olan GSH-Px, SOD ve glutatyon redüktaz enzimleri bir düzen dahilinde etki ederek eritrositleri oksidatif hasardan korur.

Kronik böbrek yetmezliğinde uygulanan tedavi yöntemleri olan sürekli ayaktan periton diyalizi ve hemodiyalizde aneminin kontrol edilmesi serbest oksijen radikal oluşumunu azaltmak bakımından önemlidir. Bu çalışmada da her iki diyaliz uygulamasına bağlı olarak oksidan ve antioksidan aktivite değerlendirilmiştir. Sonuç olarak her iki diyaliz tipinde de diyaliz sonrası lipid peroksidasyonunun azaldığı ve antioksidan enzim aktivitelerinin arttığı bulunmuştur. Yapılan çalışmalarda sürekli ayaktan periton diyalizinin aneminin kontrolü açısından hemodiyalizden daha etkin olduğu açıklanmış olmasına rağmen kanımızca eritrositlerin redox durumu ile ilgili daha başka çalışmaların yapılmasının gerekli olduğu düşünülmektedir.

KAYNAKLAR

1. Zima T, Stipek S, Crkovska J, Nemecek J et al.(1996) Antioxidant enzymes-superoxide dismutaz in haemodialyzed patients. *Blood Purification* . 14, 257-261.
2. Steiner M, von Appen K, Klinkmann H, Ernst B.(1992) Superoxide dismutase activity and lipid peroxidation products in patients with chronic renal failure on maintenance haemodialysis. *Nephrol Dial Transplant Letters*. 368-369.
3. Kuroda M, Asaka S, Tofuku Y .(1985) Serum antioxidant activity in uremic patients. *Nephron*. 41, 293- 298.
4. Var A, İlhan N, Özkan Y, İlhan N. (1998) Kronik böbrek yetmezliği bulunan hastalarda lipid peroksidasyonu ve hemodiyalizle olan etkileşimleri. *Fırat tıp dergisi*. 4, 28-33.
5. Hussain SA, Hassan MQ, Zeki MA. (1995) Antioxidant profile human erythrocytes after kidney transplantation. *Clin Biochem* . 28, 607-610
6. Dasgupta A, Hussain S, Ahmad S. (1992) Increased lipid peroxidation in patients on maintenance hemodialysis. *Nephron*. 60 (1), 56-59.
7. Sanaka T, Higuchi C, Shinobe T, Nishimura H et al.(1995) Lipid peroxidation as an indicator of biocompatibility in haemodialysis. *Nephrol Dial Transplant*. 10, 34-38.
8. Luciak M, Trznadel K.(1991) Free oxygen species metabolism during haemodialysis with different membranes. *Nephrol Dial Transplant*. 3, 66-70.
9. Peuchant E, Carbonneau MA, Dubourg L et al. (1994) Lipoperoxidation in plazma and red blood cells of patients undergoing haemodialysis: vitamins A, E and iron status. *Free Radical Biology & Medicine* . 16(3), 339-346.
10. Köse K, Doğan P, Gündüz Z et al. (1997) Oxidative stress in hemodialyzed patients and the long-term effects of dialyzer reuse practice. *Clin Biochem* . 30(8), 601-606.
11. Schmidtman S, Müller M, Baehr R, Precht K. (1991) Changes of antioxidative homeostasis in patients on chronic haemodialysis. *Nephrol Dial Transplant Suppl* . 3, 71-74.
12. Sutherland WHF, Walker RJ, Ball MJ, Stapley SA et al. (1995) Oxidation of low density lipoproteins from patients with renal failure or renal transplants. *Kidney International*. 48,227-236.
13. Canestrari F, Buoncristiani U, Galli F et al. (1995) Redox state, antioxidative activity and lipid peroxidation in erythrocytes and plasma of chronic ambulatory peritoneal dialysis patients. *Clin Chim Acta*. 234,127-136.
14. Swirski R, Mashiac E, Kristal B, Shkolnik T, Shasha S. (1995) Antioxidant enzymes activity in polymorphonuclear leukocytes in chronic renal failure. *Nephron*. 71, 176-179.



15. Satoh K. (1978) Serum lipid peroxide in cerebrovascular disorders determined by a new colorimetric method. *Clin Chim Acta.* 9,37-43.
16. Yagi K. (1984) Assay of blood plasma or serum for serum lipid peroxide level and its clinical significance. *Methods in Enzymology.* 105, 224-241.
17. Paglia DE, Valentine WN. (1967) Studies on the quantitative and qualitative characterisation of erythrocyte glutathione peroxidase. *J Lab & Clin Med.* 70:1,158-168.
18. Trachtman H, Wilson D, Rao P et al. (1992) The role of oxygen free radicals in the development of chronic renal failure. *Life Sciences.* 50, 1877-1883.
19. Paul JL, Sall ND, Soni T, Poignet JL et al. (1993) Lipid peroxidation abnormalities in hemodialyzed patients. *Nephron.* 64, 106-109.
20. Zima T, Stipek S, Crkowska J, Nemecek K, Fialova J, Platenik J, Bartova V. (1996) Lipid peroxidation and antioxidant enzymes in CAPD patients. *Renal Failure.* 18 (1), 113-119.
21. Kim SB, Yang WS, Min WK, Lee SK, Park JS. (2000) Reduced oxidative stress in hypoalbuminemic CAPD patients. *Peritoneal Dialysis.* 20(3), 290-294.
22. Martin Mateo MC, Del Canto Jafiez E, Barrero Martinez MJ. (1998) Oxidative stress and enzyme activity in ambulatory renal patients under going continuous peritoneal dialysis. *Renal Failure.* 20 (1), 117-124.
23. Girelli D, Lupo A, Trevisan MT, Olivieri O, Bernich P, et al. (1992) Red blood susceptibility to lipid peroxidation, membrane lipid composition, and antioxidant enzymes in continuous ambulatory peritoneal dialysis patients. *Peritoneal Dialysis International.* 12 (2), 205-210.
24. Taylor JE, Scott N, Bridges A, Henderson IS, Stewart WK, Belch JJ. (1992) Lipid peroxidation and antioxidants in continuous ambulatory dialysis patients. *Peritoneal Dialysis International.* 12(2), 252-256.
25. Avissar N, Ornt D, Yagil Y, Horowitz S et al. (1994) Human kidney proximal tubules are the main source of plasma glutathione peroxidase. *American Physiological Society.* 367-375.
26. Durak İ, Akyol Ö, Başeşme E, Canbolat O, Kavutçu M. (1994) Reduced erythrocyte defense mechanisms against free radical toxicity in patients with chronic renal failure. *Nephron.* 66, 76-80.
27. Baanefont-Rouselot D, Jaudon MC, Issad B, Cacoub P et al. (1997) Antioxidant status of elderly chronic renal patients treated continuous ambulatory peritoneal dialysis. *Nephrology Dialysis Transplantation.* 12(7), 1399-1405.
28. Mimic -Oka J, Simic T, Djukanovic L, Reljic Z, Davicevic Z. (1999) Alteration in plasma antioxidant capacity in various degrees chronic renal failure. *Clinical Nephrology.* 51(4), 233-241.
29. Weinstein T, Chagnac A, Korzets A, Boaz M, Ori Y, Herman M, Malachi T, Gafter U (2000). Haemolysis in haemodialysis patients: evidence for impaired defence mechanisms against oxidative stress. *Nephrology Dialysis Transplantation.* 15 (6), 883-887.