Archive of SID

● مجلهٔ دانشگاه علوم پزشکی کرمان، دورهٔ پانزدهم، شمارهٔ ۱، ص۳۶-۲۹، ۱۳۸۶

مقالهٔ پژوهشی

بررسی ظرفیت کل و مارکرهای آنتی‌اکسیدانی در بیماران دیالیز صفاقی مزمن

ابراهیم افتخار[۱]، دکتر پدرام احمدپور[۲*]، دکتر محمود رشادت‌جو[۳]، دکتر پگاه احمدی[۳]، دکتر جعفرنوروززاده[۴]، دکتر خدیجه مخدومی[۲]، دکتر علی غفاری[۲] و حسین ثروت[۱]

خلاصه

مقدمه: افزایش تولید گونه‌های فعال اکسیژن و اختلال در سیستم دفاع آنتی‌اکسیدانی از طریق ایجاد استرس اکسیداتیو می‌تواند در پاتوژنز آترواسکلروز در بیماران مرحله انتهایی کلیه دخیل باشد. هدف از این تحقیق ارزیابی مارکرهای آنتی‌اکسیدانی شامل گلوتاتیون، گلوتاتیون پراکسیداز، گلوتاتیون ردوکتاز و ظرفیت کل آنتی‌اکسیدانی در بیماران دیالیز صفاقی در مقایسه با گروه کنترل می‌باشد.

روش: در این مطالعه ۱۲ بیمار دیالیز صفاقی و ۱۷ شخص سالم به عنوان گروه کنترل (به ترتیب محدوده سنی ۶۰-۲۵ و ۵۳-۲۲ سال) انتخاب شدند. سطوح گلوتاتیون گلبول قرمز و فعالیت آنزیم‌های گلوتاتیون پراکسیداز، گلوتاتیون ردوکتاز و نیز ظرفیت کل آنتی‌اکسیدانی پلاسما به روش اسپکتروفتومتری اندازه‌گیری شد.

یافته‌ها: سطوح گلوتاتیون و فعالیت آنزیم گلوتاتیون پراکسیداز بیماران نسبت به گروه کنترل کاهش چشمگیری نشان داد (به ترتیب ۱/۱۷±۰/۲۸ در مقابل ۱/۴۲±۰/۲۵ میکرومول در میلی‌لیتر و ۵۷/۱±۲۱/۸۲ در مقابل ۱۴۲/۵±۳۳/۷۷ واحد در لیتر؛ P<۰/۰۵). افزایش معنی‌داری در فعالیت گلوتاتیون ردوکتاز و ظرفیت کل آنتی‌اکسیدانی بیماران (به ترتیب ۵۷/۵±۱۶/۴ واحد در لیتر و ۰/۶±۰/۰۹ میکرومول در میلی‌لیتر) در مقایسه با گروه کنترل (به ترتیب ۳۲±۹/۴ واحد در لیتر و ۰/۴۷±۰/۱۱ میکرومول درمیلی‌لیتر؛ P<۰/۰۵) مشاهده شد.

نتیجه‌گیری: کاهش سطوح گلوتاتیون و تغییر فعالیت آنزیم‌های وابسته به آن نشان دهنده اختلال در سیستم دفاع آنتی‌اکسیدانی و افزایش استرس اکسیداتیو در بیماران دیالیز صفاقی می‌باشد. وجود این شرایط باعث افزایش استعداد ابتلاء به بیماری‌های قلبی- عروقی و مرگ و میر ناشی از آن در این بیماران می‌شود.

واژه‌های کلیدی: دیالیز صفاقی، استرس اکسیداتیو، گلوتاتیون، گلوتاتیون پراکسیداز، گلوتاتیون ردوکتاز، ظرفیت کل آنتی‌اکسیدانی

۱- کارشناس ارشد بیوشیمی، دانشکده پزشکی، دانشگاه علوم پزشکی ارومیه ۲- استادیار نفرولوژی، دانشکده پزشکی، دانشگاه علوم پزشکی ارومیه ۳- پزشک عمومی ٤- استاد بیوشیمی، دانشکده پزشکی، دانشگاه علوم پزشکی ارومیه

* **نویسنده مسؤول، آدرس:** گروه نفرولوژی، دانشکده پزشکی، دانشگاه علوم پزشکی ارومیه ● **آدرس پست الکترونیک:** pedram.ahmadpoor@gmail.com

دریافت مقاله: ۱۳۸٦/٥/۱ **دریافت مقاله اصلاح شده:** ۱۳۸٦/۸/۲۷ **پذیرش مقاله:** ۱۳۸۶/۸/۳۰

www.SID.ir

Archive of SID

مقدمه

شیوع بیماری مرحله انتهایی کلیه (ESRD) در سال ۲۰۰۰ در کشور ما ۴۹/۵ نفر به ازای هر میلیون بوده است که ۵۳/۷ درصد این بیماران تحت درمان با همودیالیز و کمتر از ۱ درصد آنها تحت درمان با دیالیزصفاقی قرار داشته‌اند (۱). ابتلا به بیماری‌های قلبی- عروقی عامل اصلی (۵۰ درصد) مرگ و میر زودرس در بیماران ESRD محسوب می‌گردد (۲،۳). عوامل خطر رایج ازجمله دیابت، پرفشاری خون، سن بالا، دیس لیپیدمی، سیگار کشیدن و عدم تحرک نمی‌تواند شیوع بالای بیماری‌های قلبی-عروقی در مبتلایان به ESRD را توجیه کند. مطالعات اخیر نقش استرس اکسیداتیو را به عنوان یک عامل خطر غیر رایج در شیوع بالای بیماری‌های قلبی- عروقی و مرگ و میر ناشی از آن در بیماران اورمیک مطرح کرده است (۴،۵).

استرس اکسیداتیو در نتیجه تولید بیش از حد گونه‌های فعال اکسیژن و اختلال در مکانیزم‌های دفاع آنتی‌اکسیدانی ایجاد می‌گردد. افزایش تولید گونه‌های فعال اکسیژن که در شرایط پاتولوژیکی مانند اورمیا حاصل می‌شود از طریق واکنش با ماکرومولکول‌های سلولی مانند لیپیدها، پروتئین‌ها و اسیدهای نوکلئیک (DNA و RNA) و تغییر آنها موجب آسیب سلولی و بافتی می‌گردد (۶).

مکانیزم‌های دفاعی بدن برای خنثی‌سازی گونه‌های فعال اکسیژن متشکل از سیستم‌های آنتی‌اکسیدان آنزیمی‌و غیر آنزیمی‌می‌باشد. آنزیم گلوتاتیون پراکسیداز پلاسمایی (GPx) که به طور عمده درقطعات S_1 وS_2 توبول‌های پراگزیمال کلیه سنتز می‌گردد، نقش مهمی‌در پاکسازی هیدروپراکسیدهای لیپیدی مضر ایفاء می‌کند (۷). آنزیم گلوتاتیون ردوکتاز (GR) گلوتاتیون اکسید را که در نتیجه فعالیت آنزیم GPx حاصل می‌شود به فرم احیا شده تبدیل می‌کند. گلوتاتیون تری‌پپتیدی است که اولین خط دفاعی علیه رادیکال‌های آزاد را تشکیل می‌دهد. گلوتاتیون در تنظیم سیگنال داخل سلولی، تکثیر سلولی و پاسخ ایمنی نیز دخیل می‌باشد (۸). شواهد نشان داده که مصرف N- استیل سیستئین به عنوان پیش‌ساز سنتز گلوتاتیون باعث کاهش حوادث قلبی- عروقی در بیماران دیالیزی می‌گردد (۹). علی‌رغم آنکه در مطالعات گذشته سنجش گلوتاتیون در بیماران دیالیزی بسیار مورد توجه بوده است اما نتایج بسیار متفاوت و بحث‌انگیز می‌باشد. برخی مطالعات کاهش سطح گلوتاتیون گلبول قرمز (۱۰،۱۱) و برخی عدم تغییر آن (۱۲،۱۳) و یا حتی افزایش سطح آن را گزارش کرده‌اند (۱۴).

هدف از این تحقیق ارزیابی مارکرهای آنتی‌اکسیدانی شامل گلوتاتیون، گلوتاتیون پراکسیداز، گلوتاتیون ردوکتاز و ظرفیت کل آنتی‌اکسیدانی در بیماران دیالیز صفاقی در مقایسه با گروه کنترل می‌باشد.

روش بررسی

در این مطالعه ۱۲ بیمار دیالیز صفاقی (۵ مرد و ۷ زن، محدوده سنی ۶۰-۲۵ سال) مراجعه کننده به بخش نفرولوژی بیمارستان امام خمینی ارومیه انتخاب شدند. بیماران حداقل به مدت دو ماه تحت دیالیز صفاقی قرار داشتند و از یک ماه قبل از شروع مطالعه هیچ‌گونه سابقه عفونت ویا بستری شدن نداشتند و هیچ‌کدام دیابتی نبودند.

برای انجام دیالیز از محلول‌های استاندارد دیالیز صفاقی استفاده شد. برای ارزیابی میزان کفایت دیالیز بیماران نسبت Kt/V (کلیرانس اوره × زمان/حجم) محاسبه شد.

گروه کنترل به تعداد ۱۷ نفر (۹ مرد و ۸ زن، محدوده سنی ۵۳-۲۲سال) از میان افرادی که هیچ‌گونه سابقه پرفشاری خون، بیماری‌های قلبی - عروقی، هیپرلیپیدمی، دیابت و بیماری‌های کلیوی نداشتند، انتخاب شدند.

نمونه خون ناشتا از بیماران قبل از انجام دیالیز و نیز از گروه کنترل در لوله‌های حاوی EDTA جمع‌آوری شد. برای تهیه پلاسما، نمونه‌ها به مدت ۱۰ دقیقه در ۱۵۰۰ g سانتریفوژ شدند. سپس سلول‌های خونی پس از برداشت لایه buffy coat به منظور تهیه packed cell سه مرتبه با سرم فیزیولوژی شسته شده و با سانتریفوژ جداسازی گشتند. packed cell حاصل با آب مقطر به نسبت ۱:۱۰ لیز شد. نمونه همولیزشده و پلاسمای جدا شده تا زمان انجام آنالیز

www.SID.ir

Archive of SID

مارکرهای مورد نظر در فریزر ۸۰- درجه سانتی‌گراد نگهداری شدند. آنزیم‌های گلوتاتیون پراکسیداز، گلوتاتیون ردوکتاز و ظرفیت کل آنتی‌اکسیدانی در پلاسما و گلوتاتیون در گلبول‌های قرمز مورد سنجش قرار گرفت. آزمایشات بالینی روتین با استفاده از کیت‌های تجاری رایج و با اتوآنالیزر مدل Hitachi 707 در سرم صورت پذیرفت. تمامی‌بیماران از اهداف طرح آگاه بوده و از آنها رضایت نامه کتبی دریافت شد.

گلوتاتیون با روش آنزیمی‌چرخه‌ای و به کمک معرف المن یا دی تیونیترو بنزوییک اسید(Dithionitro benzoic acid) با استفاده از نیکوتین آمید آدنین دی نوکلئوتید فسفات (NADPH) و گلوتاتیون ردوکتاز به عنوان عوامل احیاءکننده در طول موج ۴۱۲ نانومتر اندازه‌گیری شد (۱۵).

فعالیت آنزیم گلوتاتیون پراکسیداز به طور غیر مستقیم و از طریق واکنش جفت شده با آنزیم گلوتاتیون ردوکتاز سنجیده شد. احیاء گلوتاتیون اکسید حاصل از واکنش GPx با مصرف NADPH و در حضور GR صورت می‌گیرد. در این واکنش اکسیداسیون NADPH به $NADP^+$ باعث کاهش جذب در طول موج ۳۴۰ نانومتر می‌گردد که متناسب با فعالیت GPx می‌باشد (۱۶).

سنجش فعالیت گلوتاتیون ردوکتاز بر اساس احیای گلوتاتیون اکسید به گلوتاتیون احیاء در حضور NADPH می‌باشد. کاهش جذب NADPH در طول موج ۳۴۰ نانومتر متناسب با فعالیت GR می‌باشد (۱۷).

ظرفیت کل آنتی‌اکسیدانی پلاسما به روش FRAP (Ferric Reducing Antioxidant Power) مورد سنجش قرار گرفت. در این روش آنتی‌اکسیدان‌های پلاسما یون‌های Fe^{3+} را به Fe^{2+} احیاء کرده که تغییر رنگ ایجاد شده در نتیجه تشکیل کمپلکس Fe^{2+} با تری پریدیل تریازین (- Fe^{2+} Tripyridyltriazine) در طول موج ۵۹۳ نانومتر متناسب با ظرفیت کل آنتی‌اکسیدانی پلاسما می‌باشد (۱۸).

برای تحلیل داده‌ها از نرم‌افزار SPSS 11 و آمار ناپارامتری استفاده شد. نتایج به صورت میانگین ± انحراف معیار ذکر شده‌اند.

نتایج

نتایج داده‌های بالینی دو گروه مورد مطالعه به همراه سطوح معنی‌داری آنها در در جدول ۱ ذکر گردیده است. سطوح HDLc، LDLc، اسیداوریک و نیز سن بیماران نسبت به گروه کنترل اختلاف معنی‌داری نداشتند (P>۰/۰۵). مقادیر کراتینین، ازت مربوط به اوره خون، تری گلیسرید و کلسترول بیماران در مقایسه با گروه کنترل افزایش چشمگیری نشان دادند (P<۰/۰۵).

متوسط Kt/V بیماران برابر۱/۵۹±۰/۳ می‌باشد.

جدول ۱ : مقایسه دو گروه مورد مطالعه از نظر *یافته‌های آزمایشگاهی*

گروه / پارامتر	گروه بیمار n=12	گروه کنترل n=۱۷	P
سن (سال)	۴۷/۸± ۱۱/۲	۴۳/۷۵± ۸/۵	>۰/۰۵
کراتینین (mg/dl)	۹/۸± ۴/۲	۰/۹۱± ۰/۱۸	<۰/۰۵
نیتروژن اوره خون (mg/dl)	۳۷/۵±۱۲/۷	۱۵/۸±۴/۸	<۰/۰۵
اسید اوریک (mg/dl)	۶/۵۵±۰/۹۴	۶/۰۳±۰/۶۸	>۰/۰۵
تری گلیسرید (mg/dl)	۲۱۹/۹±۱۰۷/۱	۹۳/۲۳±۲۳/۵	<۰/۰۵
کلسترول (mg/dl)	۲۰۵/۲۵±۴۵/۹	۱۶۰/۵۸±۲۴/۷	<۰/۰۵
HDLc(mg/dl)	۴۲/۱۶±۱۸/۰۲	۴۴/۲±۱۰/۰۵	>۰/۰۵
LDLc(mg/dl)	۱۱۹/۱±۴۴/۵	۹۷/۷±۲۱/۶	>۰/۰۵

www.SID.ir

Archive of SID

جدول ۲: *نتایج مارکرهای آنتی اکسیدان در دو گروه بیمار و کنترل*

پارامتر / گروه	گروه بیمار (n=۱۲)	گروه کنترل (n=۱۷)	P
گلوتاتیون (µmol/ml)	۱/۱۷±۰/۲۸	۱/۴۲±۰/۲۵	<۰/۰۵
گلوتاتیون پراکسیداز (U/L)	۵۷/۱±۲۱/۸۲	۱۴۲/۵±۳۳/۷۷	<۰/۰۵
گلوتاتیون ردوکتاز (U/L)	۵۷/۵±۱۶/۴	۳۲±۹/۴	<۰/۰۵
ظرفیت کل آنتی اکسیدانی (µmol/ml)	۰/۶±۰/۰۹	۰/۴۷±۰/۱۱	<۰/۰۵

در جدول ۲ نتایج مارکرهای آنتی‌اکسیدان آورده شده است. سطوح گلوتاتیون گلبول‌های قرمز و فعالیت آنزیم گلوتاتیون پراکسیداز بیماران نسبت به گروه کنترل کاهش نشان دادند (P<۰/۰۵). ظرفیت کل آنتی‌اکسیدانی و فعالیت گلوتاتیون ردوکتاز افزایش معنی‌داری در مقایسه با گروه کنترل داشتند (P<۰/۰۵). هیچ‌گونه ارتباطی میان مارکرهای آنتی‌اکسیدانی با همدیگر و نیز با شاخص‌های بالینی یافت نشد، به جز آن که در گروه بیمار ارتباط معنی‌داری بین ظرفیت کل آنتی‌اکسیدانی و اسید اوریک (P<۰/۰۵، r=۰/۵۸۶) مشاهده شد.

بحث

استرس اکسیداتیو در بیماران اورمیک نقش مهمی‌در تشدید بیماری و ایجاد عوارض ناخواسته قلبی – عروقی ایفاء می‌کند. هدف از این تحقیق ارزیابی مارکرهای آنتی‌اکسیدان آنزیمی‌و غیر آنزیمی‌در بیماران دیالیز صفاقی در مقایسه با گروه کنترل می‌باشد.

گلوتاتیون نقش کلیدی در مقاومت سلولی علیه صدمات اکسیداتیو و در کل حفظ هموستاز سلولی ایفاء می‌کند (۸). در این مطالعه سطوح گلوتاتیون گلبول قرمز بیماران در مقایسه با گروه کنترل کاهش معنی‌داری نشان داد. Schettler و همکاران کاهش ۴/۵ برابری گلوتاتیون گرانولوسیت‌ها در بیماران همودیالیزی را گزارش کرده‌اند (۱۹). علاوه بر این مطالعات دیگری کاهش چشمگیر گلوتاتیون در گلبول‌های قرمز بیماران دیالیز صفاقی را نشان داده‌اند (۲۰،۲۱). اختلال در آنزیم‌های کلیدی راه سنتز گلوتاتیون (به ویژه آنزیم گاماگلوتامیل‌سیستئین‌سنتتاز)، افزایش استرس اکسیداتیو و وجود شرایط اورمیک جزء عواملی هستند که در کاهش غلظت گلوتاتیون در بیماران دیالیزی دخیل می‌باشند (۲۰). اخیرا نشان داده شده، S–نیتروزوتیول‌ها که در بیماران اورمیک افزایش می‌یابد از مهارکننده‌های قوی آنزیم گاماگلوتامیل‌سیستئین‌سنتتاز می‌باشد (۲۲).

آنزیم گلوتاتیون پراکسیداز پلاسمایی (GPx) علاوه بر

www.SID.ir

Archive of SID

نقش آنتی‌اکسیدانی، به عنوان یک مارکر عملکرد کلیه نیز مطرح می‌باشد (۲۳). در مطالعه حاضر فعالیت آنزیم GPx بیماران کاهش معنی‌داری (۶۰ درصد) در مقایسه با گروه کنترل نشان داد، که این امر می‌تواند نشان‌دهنده اختلال سنتز آنزیم در کلیه باشد. در مطالعات گذشته کاهش ۶۹-۴۵ درصدی فعالیت آنزیم GPx در بیماران دیالیز صفاقی نشان داده شده است (۲۴،۲۵). Ceballos-Picot و همکاران کاهش فعالیت GPx و نیز وجود ارتباط معنی‌دار میان کلیرانس کراتینین و فعالیت GPx بیماران همودیالیزی و دیالیز صفاقی نسبت به گروه کنترل را نشان دادند. آنها کاهش فعالیت آنزیم را ناشی از آسیب دیدگی قسمت‌های فعال نفرون‌ها که مسئول بیوسنتز آنزیم می‌باشند، می‌دانستند (۲۶). برخی محققین اظهار داشته‌اند که اختلال در عملکرد کلیه در بیماران دیالیزی و نیز بیماران پیوند کلیه به طور معکوس با فعالیت GPx ارتباط دارد (۲۷). Zachara و همکاران کاهش تدریجی فعالیت آنزیم GPx با پیشرفت بیماری مزمن کلیوی رانشان دادند (۲۸).

آنزیم گلوتاتیون ردوکتاز (GR) در احیاء و بازیابی گلوتاتیون و برقراری نسبت گلوتاتیون احیاء/ گلوتاتیون اکسید دخیل می‌باشد. در این مطالعه افزایش معنی‌داری در فعالیت آنزیم GR بیماران نسبت به گروه کنترل مشاهده شد. نتایج متفاوتی در مورد فعالیت GR در بیماران دیالیزی وجود دارد. McGrath و همکاران کاهش فعالیت GR را در بیماران دیالیز صفاقی و عدم تغییر آن را در بیماران همودیالیزی گزارش کرده‌اند (۲۹). در حالی که مطالعات دیگر افزایش فعالیت GR را در پلاسما و گرانولوسیت‌های بیماران دیالیزی نشان داده‌اند (۲۳،۲۹). شواهد حاکی ازآن است که افزایش استرس اکسیداتیو منجر به افزایش (۱/۵ تا ۲/۵ برابر) سطوح mRNA آنزیم گلوتاتیون ردوکتاز می‌گردد (۳۰).

ظرفیت کل آنتی‌اکسیدانی (Total Antioxidant Capacity: TAC) یکی دیگر از شاخص‌هایی است که نشان‌دهنده مقاومت پلاسما در مقابل عوامل اکسیدان می‌باشد (۳۱). در این تحقیق ظرفیت کل آنتی‌اکسیدانی بیماران از افزایش چشمگیری نسبت به گروه کنترل برخوردار بود. در مطالعه Erdogan و همکاران نیز افزایش TAC در ۱۶ بیمار دیالیزی (۹ بیمار دیالیز صفاقی و ۷ بیمار همودیالیزی) نشان داده شد. آنها بالا بودن سطوح اوریک اسید در گروه بیماران را عامل اصلی افزایش TAC ذکر کردند (۳۲). در بررسی Jackson و همکاران نیز نتایج مشابهی به دست آمد (۳۳). در مطالعه حاضر گرچه سطوح اسید اوریک دو گروه مورد مطالعه اختلافی نشان ندادند، اما ارتباط معنی‌داری بین TAC و سطوح اسید اوریک در گروه بیمار مشاهده شد. علاوه بر این بیماران مطالعه حاضر مکمل‌های ویتامینی شامل ویتامین E (۴۰۰ U/day) دریافت می‌کردند که این عامل نیز می‌تواند در افزایش ظرفیت کل آنتی‌اکسیدانی دخیل باشد (۳۴).

در کل کاهش سطوح گلوتاتیون و تغییر فعالیت آنزیم‌های وابسته به آن نشان‌دهنده اختلال در سیستم دفاع آنتی‌اکسیدانی و افزایش استرس اکسیداتیو در بیماران دیالیز صفاقی می‌باشد. وجود این شرایط ممکن است باعث افزایش استعداد ابتلا به بیماری‌های قلبی- عروقی و مرگ و میر ناشی از آن در این بیماران گردد

www.SID.ir

Archive of SID

Summary

The Evaluation of Total Antioxidant Capacity and Related Markers in Patients with Chronic Peritoneal Dialysis

Eftekhar E., M.Sc.[1], Ahmad poor P., M.D.[2], Reshadatjo M., M.D.[3], Ahmadi P., M.D.[3], Nourooz zadeh J., Ph.D.[4], Makkhdoomi K, M.D.[2], Ghafari A., M.D.[2], Servat H., MSc.[1]

1. Master of Science in Biochemistry, School of Medicine, Urmia University of Medical Sciences, Urmia, Iran. 2. Assistant Professor of Nephrology, School of Medicine, Urmia University of Medical Sciences, Urmia, Iran. 3. General Practitioner 4. Professor of Biochemistry, School of Medicine, Urmia University of Medical Sciences, Urmia, Iran.

Introduction: Oxidative stress due to overproduction of reactive oxygen species and impairment in antioxidant defense mechanisms have been suggested as possible factors contributing to the pathogenesis of atherosclerosis in patients with end- stage renal disease. The aim of this study was to evaluate antioxidant markers of oxidative stress including glutathione and glutathione related enzymes [i.e. glutathione peroxidase (GPx) and glutathione reductase (GR)] as well as total antioxidant capacity in peritoneal dialysis (PD) patients.

Methods: Twelve PD patients and 17 healthy controls (age range: 25-60 and 22-53 years respectively) were selected. Erythrocyte glutathione levels and plasma activities of GPx, GR and total antioxidant capacity were determined spectrophtometrically.

Results: Glutathione levels and GPx activity were significantly lower in the patients group than in controls (1.17± 0.28 vs. 1.42± 0.25 µmol/ml and 57.1± 21.8 vs. 142.5± 31.7 U/L; $p<0.05$, respectively). Higher levels of GR activity and total antioxidant capacity were noted in patient group (57.5± 16.4 U/L and 0.60± 0.09 µmol/ml; respectively) in comparison to control group (32± 9.4 U/L and 0.47± 0.11 µmol/ml; $p<0.05$, respectively).

Conclusion: Decreased glutathione levels and alteration in the activities of its related enzymes imply increased oxidative stress and disturbances of antioxidant defense systems in peritoneal dialysis patients. This condition may contribute to the development of accelerated cardiovascular disease and its morbidity and mortality in these patients.

Keywords: Peritoneal dialysis, Oxidative stress, Glutathione, Glutathione peroxidase, Glutathione reductase, Total antioxidant capacity

Journal of Kerman University of Medical Sciences, 2008; 15(1): 29-36

References

1. Haghighi AN, Broumand B, D'Amico M, Locatelli F, Ritz E. The epidemiology of end-stage renal disease in Iran in an international perspective. *Nephrol Dial Transplant* 2002; 17(1): 28-32.
2. Baigent C, Burbury K, Wheeler D. Premature cardiovascular disease in chronic renal failure. *Lancet* 2000; 356(9224): 147-52.
3. Foley RN, Parfrey PS, Sarnak MJ. Clinical epidemiology of cardiovascular disease in chronic renal disease. *Am J Kidney Dis* 1998; 32(5 suppl 3): S112-9.
4. Himmelfarb J. Linking oxidative stress and inflammation in kidney disease: which is the chicken and which is the egg? *Semin Dial* 2004; 17(6): 449-54.

www.SID.ir

Archive of SID

5. Zoccali C. Cardiovascular risk in uraemic patients-is it fully explained by classical risk factors? *Nephrol Dial Transplant* 2000; 15(4): 454-7.

6. Handelman GJ. Evaluation of oxidant stress in dialysis patients. *Blood Purif* 2000; 18(4): 343-9.

7. Avissar N, Ornt DB, Yagil Y, Horowitz S, Watkins RH, Kerl EA, *et al*. Human kidney proximal tubules are the main source of plasma glutathione peroxidase. *Am J Physiol* 1994; 266(2 pt 1): 367-75.

8. Pastore A, Federici G, Bertini E, Piemonte F. Analysis of glutathione: implication in redox and detoxification. *Clin Chim Acta* 2003; 333(1): 19–39.

9. Tepel M, van der Giet M, Statz M, Jankowski J, Zidek W. The antioxidant acetylcysteine reduces cardiovascular events in patients with end-stage renal failure: a randomized, controlled trial. *Circulation* 2003; 107(7): 992–5.

10. Galli F, Rovidati S, Benedetti S, Buoncristiani U, Covarelli C, Floridi A, Canestrari F. Overexpression of erythrocyte glutathione S-transferase in uremia and dialysis. *Clin Chem* 1999; 45(10): 1781–8.

11. Ross EA, Koo LC, Moberly JB. Low whole blood and erythrocyte levels of glutathione in hemodialysis and peritoneal dialysis patients. *Am J Kidney Dis* 1997; 30(4): 489–94.

12. Daschner M, Lenhartz H, Bötticher D, Schaefer F, Wollschläger M, Mehls O, Leichsenring M. Influence of dialysis on plasma lipid peroxidation products and antioxidant levels. *Kidney Int* 1996; 50(4): 1268–72.

13. Suliman ME, Divino Filho JC, Bàràny P, Anderstam B, Lindholm B, Bergström J. Effects of high-dose folic acid and pyridoxine on plasma and erythrocyte sulfur amino acids in hemodialysis patients. *J Am Soc Nephrol* 1999; 10(6): 1287–96.

14. Cristol JP, Bosc JY, Badiou S, Leblanc M, Lorrho R, Descomps B, Canaud B. Erythropoietin and oxidative stress in haemodialysis: beneficial effects of vitamin E supplementation. *Nephrol Dial Transplant* 1997; 12(11): 2312–17.

15. Tietze F. Enzymic method for quantitative determination of nanogram amounts of total and oxidized glutathione: applications to mammalian blood and other tissues. *Anal Biochem* 1969; 27(3): 502-22.

16. Paglia DE, Valentine WN. Studies on the quantitative and qualitative characterization of erythrocyte glutathione peroxidase. *J Lab Clin Med* 1967; 70(1): 158–9.

17. Carlberg I, Mannervik B. Glutathione reductase. *Methods Enzymol* 1985; 113: 484-90.

18. Benzie IF, Strain JJ. The ferric reducing ability of plasma (FRAP) as a measure of "antioxidant power": the FRAP assay. *Anal Biochem* 1996; 239(1): 70-76.

19. Schettler V, Wieland E, Methe H, Schuff-Werner P, Muller GA. Oxidative stress during dialysis: effect on free radical scavenging enzyme (FRSE) activities and glutathione (GSH) concentration in granulocytes. *Nephrol Dial Transplant* 1998; 13(110): 2588–93.

20. Alhamdani MS.Impairment of glutathione biosynthetic pathway in uraemia and dialysis. *Nephrol Dial Transplant* 2005; 20(1): 124–8.

21. Ozden M, Maral H, Akaydin D, Cetinalp P, Kalender B. Erythrocyte glutathione peroxidase activity, plasma malondialdehyde and erythrocyte glutathione levels in hemodialysis and CAPD patients. *Clin Biochem* 2002; 35(4): 269-73.

www.SID.ir

Archive of SID

22. Massy ZA, Borderie D, Nguyen-Khoa T, Drueke TB, Ekindjian OG, Lacour B. Increased plasma S-nitrosothiol levels in chronic haemodialysis patients. *Nephrol Dial Transplant* 2003; 18(1): 153–7.

23. Schiavon R, Guidi GC, Biasioli S, De Fanti E, Targa L. Plasma glutathione peroxidase activity as an index of renal function. *Eur J Clin Chem Clin Biochem* 1994 ;32(10):759-65.

24. Martin-Mateo M.C, del Canto-Jafiez E, Barrero-Martinez M.J. Oxidative stress and enzyme activity in ambulatory renal patients undergoing continuous peritoneal dialysis. *Renal Fail* 1998; 20(1): 117-24.

25. Yoshimura S, Suemizu H, Nomoto Y, Sakai H, Katsuoka Y, Kawamura N, *et al*. Plasma glutathione peroxidase deficiency caused by renal dysfunction. *Nephron* 1996; 73(2): 207-11.

26. Ceballos-Picot I, Witko-Sarsat V, Merad-Boudia M, Nguyen AT, Thévenin M, Jaudon MC, *et al*. Glutathione antioxidant system as a marker of oxidative stress in chronic renal failure. *Free Radic Biol Med* 1996; 21(6): 845–53.

27. Whitin JC, Tham DM, Bhamre S, Ornt DB, Scandling JD, Tune BM, *et al*. Plasma glutathione peroxidase and its relationship to renal proximal tubule function. *Mol Genet Metab* 1998; 65(3): 238-45.

28. Zachara BA, Salak A, Koterska D, Manitius J, Wasowicz W. Selenium and glutathione peroxidases in blood of patients with different stages of chronic renal failure. *J Trace Elem Med Biol* 2004; 17(4): 291-99.

29. McGrath LT, Douglas AF, McClean E, Brown JH, Doherty CC, Johnston GD, Archbold GP. Oxidative stress and erythrocyte membrane fluidity in patients undergoing regular dialysis. *Clin Chim Acta* 1995; 235(2): 179-88.

30. Gipp JJ, Wartman MB, Mulcahy RT. Promoter analysis of human glutathione reductase gene. Society of Toxicology, 40th Annual meeting, 2001; 60: 210.

31. Nourooz-Zadeh J, Ziegler D, Sohr C, Betteridge J, Knight J, Hothersall J. The use of Pholasin as a probe for the determination of plasma total antioxidant capacity. *Clin Biochem* 2006; 39(1): 55-61.

32. Erdogan C, Unlucerci Y, Turkmen A, Kuru A, Cetin O, Bekpinar S.The evaluation of oxidative stress in patients with chronic renal failure. *Clin Chim Acta* 2002; 322(1-2): 157-61.

33. 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 pt 1): 1135–1138.

34. Wayner DD, Burton GW, Ingold KU, Barkley LR, Locke SJ. The relative contributions of vitamin E, urate, ascorbic acid and proteins to the total peroxyl radical-trapping antioxidant activity of human blood plasma. *Biochim Biophys Acta* 1987; 924(3): 408–19.

www.SID.ir