سطح آنتی‌اکسیدان‌ها و میزان تغییرات کلسیم و pH خون در بیماران همودیالیزی

محمد همتی[۱]، مهری کدخدایی[*۱]
مریم زحمتکش[۱]، میترا مهدوی مزده[۲]
رعنا غزنوی[۱]، فاطمه میرارشادی[۱]

۱- گروه فیزیولوژی، دانشگاه علوم پزشکی تهران
۲- مدیر مرکز پیوند و بیماری‌های خاص

[*] نویسنده مسئول: دانشگاه علوم پزشکی تهران، دانشکده پزشکی، گروه فیزیولوژی، صندوق پستی ۱۴۱۷۴
تلفن: ۰۹۱۲-۱۰۹۸۲۱۱
email: kadkhodm@tums.ac.ir

چکیده

زمینه و هدف: در بیماران همودیالیزی ریسک ابتلا به آترواسکلروز و سرطان نسبت به میانگین جامعه بالاتر است. شواهد زیادی وجود دارد که همودیالیز سبب استرس اکسیداتیو می‌شود که دلایل آن هنوز ناشناخته هستند. از آنجایی‌که در بیماران همودیالیزی ایرانی مطالعه قابل‌توجهی در این زمینه انجام نشده است، در این مطالعه GSH و سطح کل آنتی‌اکسیدان‌ها (FRAP) اندازه‌گیری و کلسیم، pH و تست‌های کامل کبدی نیز بررسی شده است.
روش بررسی: تعداد ۴۳ نفر از بیماران دیالیزی مورد مطالعه قرارگرفتند که فقط ۲۴ نفر معیارهای ورود به این تحقیق را دارا بودند. تعداد ۲۰ نفر به‌عنوان گروه کنترل، از لحاظ سن و جنس با بیماران تطبیق داده شدند. هر بیمار سه بار در هفته و هر بار به‌مدت چهار ساعت دیالیز می‌شد. قبل از تزریق هپارین، نمونه خون شریانی بیمار، جهت انجام تست‌های بیوشیمی، آزمایشات عملکرد کبدی و لیپیدی به آزمایشگاه بالینی و همچنین نمونه خون هپارینه جهت انجام تست‌های استرس اکسیداتیو، کلسیم و pH به آزمایشگاه فیزیولوژی ارسال می‌شد. ***یافته‌ها:*** در نتایج حاصل از آزمایشات انجام‌شده میزان FRAP و گلوتاتیون بعد از دیالیز نسبت به قبل کاهش معنی‌داری را نشان داده است. میزان تغییرات pH به‌صورت افزایش بعد دیالیز بوده است. مقدار کلسیم نیز بعد دیالیز تقریباً به سطح کنترل افزایش یافت.
نتیجه‌گیری: در بیماران نارسایی مزمن کلیه تحت بررسی، استرس اکسیداتیو وجود دارد و شدت آن بعد از دیالیز افزایش می‌یابد. بنابراین تقویت دفاع آنتی‌اکسیدانی به‌عنوان یک راه‌کار در درمان این بیماران باید در نظر گرفته شود.

کلمات کلیدی: همودیالیز، استرس اکسیداتیو، آنتی‌اکسیدان‌ها.

مقدمه

شواهد زیادی وجود دارد که مبتلایان به نارسایی مزمن کلیه به‌طور مداوم با وضعیت استرس اکسیداتیو روبرو می‌باشند. علیرغم وجود شواهد کافی برخی معتقدند که روند دیالیز، خود موجب افزایش استرس اکسیداتیو می‌شود. دلایل ایجاد استرس اکسیداتیو در بیماران دیالیزی هنوز ناشناخته هستند اما توکسین‌های اورمی، فعل و انفعالات دیالیزورها و آلودگی‌های مایع دیالیز به‌عنوان سه عامل اصلی ایجاد این استرس پیشنهاد شده‌اند.[۱] تماس سلول‌های خون محیطی با غشای دیالیز فرضیه دیگری است که برای افزایش تولید گونه‌های فعال اکسیژن مطرح شده است. به‌نظر می‌رسد که غشای دیالیز، نقش اصلی را در افزایش تولید رادیکال‌های اکسیژن در بیماران دیالیزی بر عهده داشته باشد.[۲] در مطالعات نشان داده شده که در شروع هر جلسه دیالیز تولید انبوهی از گونه‌های فعال اکسیژن Reactive Oxygen Species (ROS) اتفاق می‌افتد، همچنین گزارش شده که در مونوسیت‌ها و نوتروفیل‌های بیماران دیالیزی میزان تولید ROS افزایش یافته است. واکنش خون با مواد غیر بیولوژیکی در یک چرخه خارج از بدن در طی همودیالیز، منجر به فعال شدن سیستم کمپلمان، لخته‌سازی، فعال شدن پلی مرفونوکلوئرها، منوسیت، لنفوسیت‌ها و پلاکت‌ها می‌شوند.[۳] در بدن انسان، سیستم دفاع آنتی‌اکسیدانی پیچیده‌ای برای جلوگیری از آسیب‌های ناشی از تولید ROS و برای از بین بردن آنها وجود دارد. بنابراین با این سیستم‌های دفاعی، آسیب اکسیدانی به‌حداقل می‌رسد. در حالت in vivo، بین ترکیبات آنتی‌اکسیدانی مختلف واکنش‌های متقابلی صورت می‌گیرد و علاوه بر آن در بدن آنتی‌اکسیدان‌های ناشناخته‌ای نیز وجود دارند که اثر آنها نیز اعمال می‌شود. بنابراین برای ارزیابی سیستم دفاع آنتی‌اکسیدانی، اندازه‌گیری ظرفیت توتال آنتی‌اکسیدانی پلاسما پیشنهاد شده است.[۴]

Archive of SID
www.SID.ir

نارسایی مزمن کلیه، حتی قبل از درمان جایگزینی با دیالیز سبب افزایش استرس اکسیداتیو می‌شود. همودیالیز سبب افزایش بقای بیماران اورمی می‌شود ولی به‌طور کامل نمی‌تواند اختلالات متابولیک بسیار زیاد آنها را تصحیح کند. امروزه، مکانیسم‌هایی که سبب استرس اکسیداتیو می‌شوند یک موضوع مهم و قابل توجهی تلقی می‌شوند. فاکتورهای وابسته به اورمی و فرآیند دیالیز هر دو می‌توانند در این امر دخیل باشند. سندرم اورمی در بیماران همودیالیزی، با تولید رادیکال‌های اکسیژن و آسیب به غشای سلول و یا عملکرد سلول، ارتباط بسیار نزدیکی دارد.[۵و۶] شواهدی وجود دارد که سیستم‌های آنتی‌اکسیدانی بیماران مبتلا به نارسایی مزمن کلیه که تحت درمان با همودیالیز هستند، دچار نقص می‌باشند. به‌نظر می‌رسد عدم سازگاری غشاهای دیالیز با محیط بیولوژیک خون، نقش اصلی را در افزایش تولید رادیکال‌های آزاد اکسیژن و افزایش خطر ابتلا به بیماری‌های اسکلروتیک دارد. گلوتاتیون (GSH) و آنزیم‌های مرتبط به آن، یکی از بزرگترین دفع‌کننده‌های گونه‌های فعال اکسیژن می‌باشند. گلوتاتیون به‌آسانی به دی سولفید گلوتاتیون (GSSG) اکسیده می‌شود.[۷-۹] بنابراین در شرایط استرس اکسیداتیو می‌توان با اندازه‌گیری آن اطلاعات مفیدی از وضعیت اکسیداسیون- احیا به‌دست آورد. کلیه‌ها ارگانی حیاتی برای حفظ هومئوستاز کلسیم و فسفات هستند. فقدان عملکرد کلیه، متابولیسم استخوان را مختل می‌نماید. در بیماران همودیالیزی، بیماری استخوان از عوارض جدی است که منجر به کالسیفیکاسیون خارج از بستر استخوانی می‌شود. با توجه به اینکه اختلال هومئوستاز کلسیم در بیماران همودیالیزی وجود دارد و علاوه بر آن استرس اکسیداتیو خود یکی از عوامل موثر بر هومئوستاز کلسیم است، در این مطالعه علاوه بر سطح آنتی‌اکسید آنها، غلظت کلسیم نیز بررسی شده است.[۱۰] از آنجایی‌که در بیماران دیالیزی ایرانی مطالعه قابل‌توجهی در زمینه استرس اکسیداتیو انجام نشده است، بررسی‌های متعددی در این زمینه لازم و قابل اجراست. در این مطالعه علاوه بر بررسی وضعیت اکسیداسیون- احیا با اندازه‌گیری GSH و سطح کل آنتی‌اکسیدان‌ها (FRAP)، کلسیم، pH و تست‌های کامل کبدی نیز بررسی شده است.

روش بررسی

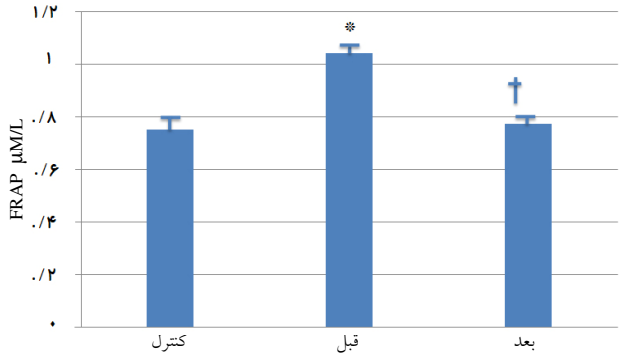
در این مطالعه تعداد ۴۳ نفر از بیماران دیالیزی مورد مطالعه قرار گرفتند که از این تعداد ۲۴ نفر افرادی بودند که معیارهای ورود به مطالعه ما را دارا بودند. سن بیماران ۱۰/۳۳±۴۰/۳۹ سال و مدت زمانی که دیالیز می‌شدند ۳۶/۸۸±۸۲/۶۱ ماه بود. معیارهای ورود شامل بیماران همودیالیزی که حداقل شش ماه از اولین دیالیز آنها گذشته باشد و بیماری‌های قلبی، دیابت، هپاتیت و بیماری عفونی فعال نداشته باشند. افراد گروه کنترل ۲۰ نفر بودند که از لحاظ سن و جنس با بیماران تطبیق داده شده و کلیهٔ شاخص‌های سرمی آنها در محدودهٔ طبیعی باشد. هر بیمار سه‌بار در هفته و هر بار به‌مدت چهار ساعت دیالیز می‌شد، تمامی بیماران حین دیالیز هپارین و بی‌کربنات دریافت می‌کردند. دستگاه دیالیزی که مورد استفاده قرار گرفت، فرزینیوس (Ferezenious) نام داشت، مایع دیالیز برای همه بیماران یکسان و به‌صورت مرکزی دریافت گردید. هر هفته سه آمپول اریتروپوئیتین (EPREX) دریافت می‌کردند و از لحاظ تغذیه و رژیم غذایی از مصرف نمک، غذاهای پرپتاسیم، آب و سایر موادی مثل گوشت قرمز که سبب تشدید اورمی می‌گردید محدودیت داشتند. همه بیماران تحت مطالعه، جهت انجام نمونه‌گیری داوطلب شدند و با رضایت کامل در این مطالعه شرکت کردند. در ابتدای دیالیز قبل از تزریق هپارین از مسیر شریانی بیمار که مسیرآوران به دستگاه دیالیز می‌باشد، خون گرفته می‌شد که جهت انجام تست‌های بیوشیمی، شمارش گلبول‌های خونی (CBC)، آزمایشات کبدی و لیپیدی به آزمایشگاه بیمارستان ولیعصر مجتمع بیمارستانی امام خمینی ارسال می‌شد و بقیه خون نیز در لوله آزمایش هپارینه شده به آزمایشگاه فیزیولوژی جهت انجام تست‌های مورد نیاز آورده شد. پلاسمای جدا شده در اپندورف‌های ۱/۵ یا دو میلی‌لیتری ریخته شده و اطراف آن با فویل آلومینیومی جهت حفاظت از نور مستقیم پوشانده می‌شد و این نمونه‌ها جهت اندازه‌گیری FRAP در دمای ۷۰- درجه نگهداری می‌شد. GSH یکی از گروه‌های تیول‌دار است که از مارکرهای نسبتاً دقیق جهت تعیین میزان استرس اکسیداتیو می‌باشد. در این تحقیق، GSH با استفاده از روش Tietze اندازه‌گیری شد. در این روش GSH توسط DTNB (۵ و ′۵ دی تیو بیس-۲-نیتروبنزوئیک اسید) اکسید شده و میزان GSH با سرعت تشکیل ۲-نیترو ۵ تیوبنزوئیک اسید (TNB) در طول موج ۴۱۲ نانومتر مانیتور می‌شود و مقدار GSH از مقایسه نتایج با منحنی استاندارد به‌دست می‌آید. روش سنجش FRAP براساس توانایی پلاسما در احیای یون Fe+3 (فریک) به Fe+2 (فرو) در حضور ماده‌ای به‌نام TPTZ استوار است. کمپلکس Fe+3-TPTZ

Archive of SID
www.SID.ir

کمپلکس آبی‌رنگی با ماکزیمم جذب ۵۹۳nm است. میزان قدرت احیاکنندگی پلاسما از طریق افزایش غلظت کمپلکس فوق با اسپکتر-وفتومتر اندازه‌گیری می‌شود. نتایج بر اساس برنامه آماری SPSS ویراست یازدهم تحلیل شد و برای مقایسه بین گروه کنترل و گروه‌های قبل و بعد از دیالیز از unpaired t-test و برای مقایسه بین بیماران قبل و بعد از دیالیز از paired t-test استفاده شد. اختلاف معنی‌دار در سطح $p\leq ۰/۰۵$ در نظر گرفته شد. داده‌ها به‌صورت Mean±SEM (میانگین± خطای استاندارد) گزارش شده است.

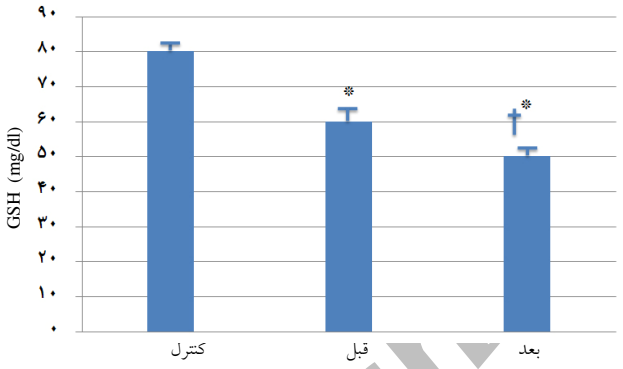
یافته‌ها

در این مطالعه تعداد ۲۴ نفر از بیماران دیالیزی مورد مطالعه قرار گرفتند. از تمامی بیماران در دو نوبت قبل و بعد از دیالیز خون‌گیری انجام شد. همچنین تعداد ۲۰ نفر، فرد سالم به‌عنوان گروه کنترل مورد بررسی قرار گرفتند. در جدول ۱ مشخصات جمعیت مورد مطالعه آورده شده است. اختلاف معنی‌داری در سطح آنتی‌اکسیدان تام پلاسما (FRAP) بین گروه کنترل و قبل دیالیز (۰/۷۶±۰/۱۴ در برابر ۱/۰۷±۰/۲۲) وجود دارد، در حالی‌که بین گروه کنترل و بعد از دیالیز (۰/۷۲±۰/۱۳) اختلاف معنی‌دار نیست. (نمودار ۱) میزان FRAP بعد از دیالیز نسبت (۰/۷۲±۰/۱۳ در برابر ۱/۰۷±۰/۲۲) به قبل کاهش معنی‌داری را نشان می‌دهد. میزان اسید اوریک در گروه کنترل نسبت به گروه بعد دیالیز (۲/۸۷±۰/۲ در برابر ۳/۲±۰/۲۹) اختلاف معنی‌داری را نشان می‌دهد. میزان اسید اوریک در بیماران قبل دیالیز نسبت به گروه کنترل (۶/۴۶±۰/۳۳ در برابر ۲/۸۷±۰/۲) کاهش معنی‌داری را نشان می‌دهد. میزان اسید اوریک بعد از دیالیز نسبت به قبل از آن (۳/۲±۰/۲۹ در برابر ۶/۴۶±۰/۳۳) کاهش معنی‌داری داشته است. میزان GSH در گروه بعد از دیالیز نسبت به گروه کنترل (۷۹/۸۶±۱/۱۹ در برابر ۵۲/۸۳±۳/۱۴) اختلاف معنی‌داری را نشان می‌دهد. میزان GSH در بیماران قبل از دیالیز (۵۹/۵۷±۳/۶۷) نسبت به گروه کنترل کاهش معنی‌داری را نشان داده است. GSH بعد از دیالیز نسبت به قبل از آن (۵۲/۸۳±۳/۱۴ در برابر ۵۹/۵۷±۳/۶۷) کاهش معنی‌داری داشته است (نمودار ۲). از نظر میزان Ca اختلاف معنی‌داری بین گروه کنترل و گروه بعد از دیالیز (۰/۹۶±۰/۰۱۹ در برابر ۰/۹±۰/۰۵۹) وجود ندارد. میزان Ca در بیماران قبل دیالیز (۰/۵۸±۰/۰۸۸) نسبت به گروه کنترل کاهش معنی‌داری را نشان می‌دهد. میزان Ca بعد از دیالیز نسبت به قبل از آن (۰/۹±۰/۰۵۹ در برابر ۰/۵۸±۰/۰۸۸) افزایش معنی‌داری داشته است. از نظر میزان ALT اختلاف معنی‌داری بین گروه‌ها مشاهده نشد. تفاوت گروه قبل و بعد از دیالیز (۲۴/۳۳±۳/۳۳ و ۲۶/۱۱±۲/۵۷) نیز معنی‌دار نبود (جدول ۱).



† اختلاف معنی‌دار با قبل دیالیز با $p\leq ۰/۰۵$، * اختلاف معنی‌دار با گروه کنترل $p\leq ۰/۰۵$

نمودار-۱: FRAP قبل و بعد از دیالیز و در گروه کنترل. (ستون‌ها: میانگین ± انحراف‌معیار FRAP پلاسما)



† اختلاف معنی‌دار با قبل دیالیز با $p\leq ۰/۰۵$، * اختلاف معنی‌دار با گروه کنترل $p\leq ۰/۰۵$

نمودار-۲: GSH قبل و بعد از دیالیز و در گروه کنترل. (ستون‌ها: میانگین ± انحراف‌معیار GSH خون کامل)

جدول-۱: مشخصات کلینیکی و فیزیکی جمعیت مورد مطالعه

	کنترل	قبل از دیالیز	بعد از دیالیز
سن (سال)	۳۶ ± ۸/۵	۴۰/۳۹ ± ۱۰/۳۳	–
زمان دیالیز (ماه)	–	۸۲/۶۱ ± ۱۰/۳۳	–
جنس (درصد مردان)	٪۵۰	٪۵۰	–
Hct %	۴۲/۳۳ ± ۴/۱۷	۳۰/۱۹ ± ۶/۸۵	۳۵/۷ ± ۴/۹۸
Uric acid (mg/dl)	۲/۸۷ ± ۰/۲	*۶/۴۶ ± ۰/۳	† ۳ /۲ ± ۰/۲۹
RBC ×10^6/µl	۵/۲۶ ± ۰/۵۳	۳/۵۸ ± ۱/۱۷	۴/۰ ± ۰/۹۸
Total protein mg/dl	۷/۳۷ ± ۰/۳۲	۷/۱۷ ± ۰/۵۵	۷/۲۹ ± ۰/۵۳
AST U/L	۲۷/۵ ± ۱/۷	۲۳/۷۸ ± ۲/۱۳	۲۷/۸۹ ± ۲/۳۶
ALT U/L	۲۹/۸۳ ± ۲/۲۱	۲۴/۳۳ ± ۳/۳۳	۲۶/۱۱ ± ۲/۵۷

† اختلاف معنی‌دار با قبل دیالیز با $p\leq ۰/۰۵$، * اختلاف معنی‌دار با گروه کنترل $p\leq ۰/۰۵$

Archive of SID
www.SID.ir

میزان pH در گروه کنترل نسبت به گروه بعد دیالیز (۷/۳۸±۰/۰۰۶۵ در برابر ۷/۵۴±۰/۰۲۵) اختلاف معنی‌داری دارد (جدول ۱). میزان pH در بیماران قبل دیالیز نسبت به گروه کنترل (۷/۴۴±۰/۰۲۲ در برابر ۷/۳۸±۰/۰۰۶۵) افزایش معنی‌داری را نشان می‌دهد. میزان pH بعد از دیالیز نسبت به قبل از آن افزایش معنی‌داری داشته است.

بحث

برخی مطالعات پیشنهاد نموده‌اند که در اثر درمان همودیالیز استرس اکسیداتیو به‌وجود می‌آید ولی شواهد کافی و مستقیمی برای اثبات این امر ارائه نشده است. همچنین گزارش شده که در مونوسیت‌ها و نوتروفیل‌های بیماران همودیالیزی میزان تولید گونه‌های فعال اکسیژن Reactive Oxygen Species (ROS) افزایش یافته است. به احتمال بسیار زیاد افزایش متناوب تولید ROS تغییراتی را در غشای آندوتلیال ایجاد می‌کند که اولین گام به‌سوی آترواسکلروز می‌باشد.[۱-۶] دفاع آنتی‌اکسیدانی اولیه در برابر استرس اکسیداتیو در مایعات خارج سلولی، آنتی‌اکسیدان‌های با وزن مولکولی کم می‌باشند.[۱۱] به‌دلیل اثر متقابلی که بین آنتی‌اکسیدان‌ها در حالت in vivo وجود دارد، اندازه‌گیری تک‌تک آنتی‌اکسیدان‌ها، وضعیت واقعی اکسیداسیون و احیا را نشان نمی‌دهد. در مورد پلاسما که یک محلول هتروژن از آنتی اکسیدان‌های متعدد است، وضعیت آنتی‌اکسیدان‌ها را با اندازه‌گیری ظرفیت آنتی‌اکسیدانی توتال بهتر می‌توان نشان داد.[۱۲و۱۱و۵] باید به این نکته توجه کنیم که به‌علت مشارکت متابولیت‌های مختلف در ظرفیت آنتی‌اکسیدانی توتال، افزایش این شاخص ضرورتاً ممکن است نشان‌دهنده شرایط مطلوب نباشد. مثلا در نارسایی کلیوی به‌علت افزایش اسید اوریک و در یرقان به‌علت افزایش بیلیروبین، ظرفیت آنتی‌اکسیدانی توتال افزایش می‌یابد. اهمیت فیزیولوژیک سهم اسید اوریک در ظرفیت آنتی‌اکسیدانی توتال مشخص نیست و نیازمند مطالعات متعددی است.[۵] با این همه ظرفیت آنتی‌اکسیدانی توتال، شاخصی حساس و قابل اعتماد برای تشخیص تغییرات استرس اکسیداتیو در شرایط in vivo است. تغییراتی که ممکن است از طریق اندازه‌گیری شاخص‌های آنتی‌اکسیدانی قابل شناسایی نباشد. ظرفیت آنتی‌اکسیدانی توتال اثر جمع شونده آنتی‌اکسیدان‌های حاضر در پلاسما و مایعات بدن می‌باشد و بنابراین یک پارامتر جامع است و صرفاً جمع ساده آنتی‌اکسیدان‌های قابل اندازه‌گیری در پلاسما نمی‌باشد.[۵] در مطالعه کنونی، FRAP بیماران قبل از دیالیز بالا می‌باشد و بعد از دیالیز کاهش می‌یابد. این امر می‌تواند به‌علت حذف متابولیت‌هایی مانند اسید اوریک و بیلیروبین حین دیالیز باشد. در مطالعات مشابه نیز دیده شده که میزان آنتی‌اکسیدان توتال و پروتئین‌های تیولی بعد از دیالیز کاهش یافته است.[۱۳-۱۵] بعضی مطالعات کاهش ظرفیت آنتی‌اکسیدانی پلاسما را به سوءتغذیه و کاهش میزان آلبومین سرم و نتیجتاً کاهش دستیابی به پروتئین‌های تیولی نسبت می‌دهند.[۱۶] از سوی دیگر افزایش غلظت اسید اوریک می‌تواند اثر پرواکسیدانی (اکسیدکننده) از خود بروز دهد. گزارشاتی وجود دارد که افزایش بیش از حد آنتی‌اکسیدان‌هایی مثل ویتامین C و ویتامین E نیز سبب اتواکسیداسیون می‌شود و به جای کم کردن اکسیداسیون سبب افزایش آن می‌شود.[۱۷] در مورد اینکه آیا غلظت متابولیتی مانند اسید اوریک در پلاسمای اورمیک اثر آنتی‌اکسیدانی یا پرواکسیدانی دارد، بحث و مجادله وجود دارد. عدم تعادلی که بین سیستم‌های اکسیدانی و آنتی‌اکسیدانی به‌وجود می‌آید، منجر به استرس اکسیداتیو می‌شود که به‌عنوان عامل اختلالات التهابی[۱۸و۹] و شروع‌کننده مکانیسم آتروژنیک در نظر گرفته می‌شود. در مطالعه ما میزان GSH قبل و بعد از دیالیز کمتر از گروه کنترل است و در مطالعاتی مشابه دیده شده که سطح گلوتاتیون در گلبول قرمز قبل و بعد از دیالیز کمتر از گروه کنترل بوده است. البته در مورد نتایج GSH مقالات مختلف گزارش‌های متفاوتی را ارایه کرده‌اند. کریستین فیومرون در مطالعه خود نشان داده‌اند که میزان گلوتاتیون بعد از دیالیز کاهش پیدا می‌کند، همچنین بعد از دیالیز نسبت گلوتاتیون اکسید شده به گلوتاتیون احیا شده افزایش پیدا می‌کند[۱۹و۹] و در مطالعه‌ای دیگر مشاهده شده که میزان گلوتاتیون احیاء شده بعد از دیالیز نسبت به قبل از دیالیز افزایش پیدا کرده است که آن را به افزایش هماتوکریت بعد از دیالیز نسبت داده اند.[۲۰] Weinstein، نیز سطح پایین GSH را در بیماران همودیالیزی گزارش کرد.[۲۱] احتمالاً کاهش گلوتاتیون در بیماران بعد از دیالیز نسبت به قبل از دیالیز مربوط به افزایش استرس اکسیداتیو متعاقب دیالیز می‌باشد. علاوه بر تغییرات GSH و FRAP بعد از دیالیز، آنچه که اهمیت دارد، تغییرات شدید و عدم ثبات وضعیت اکسیداسیون- احیای پلاسمای این بیماران می‌باشد که به شدت احتمال آسیب‌های اکسیداتیو را افزایش می‌دهد. در مطالعه ما نظیر مطالعه Salamunic تغییر معنی‌داری در

Archive of SID

www.SID.ir

متغیرهای لیپیدی نظیر کلسترول، LDL، HDL بعد دیالیز مشاهده نشد.[۶] در مطالعه Malliaraki تغییرات ناچیز کلسترول، LDL و HDL و افزایش بیشتر تری گلیسرید را گزارش کرد که این افزایش تری گلیسرید را به تغذیه افراد طی همودیالیز نسبت دادند[۱۲] که بیماران مورد مطالعه ما نیز در حین دیالیز تغذیه می‌شدند و یکی از دلایل افزایش تری گلیسیرید در بیماران ما ممکن است همین باشد. در مطالعه ما میزان کلسیم بعد دیالیز تقریباً هم سطح با گروه کنترل بوده است، مقدار کلسیم قبل دیالیز به میزان قابل ملاحظه‌ای کمتر از میزان بعد دیالیز آن بوده است، از دلایل افزایش سطح کلسیم خون بعد از همودیالیز ممکن است کاهش وزن در این بیماران و از دست رفتن مایع باشد، ژل آلومینیوم و روکاترول (باند شونده روده‌ای فسفات) از جذب روده‌ای فسفات جلوگیری کرده و این سیکل را متوقف می‌کنند.[۲۲] یافته‌های ما در مورد شاخص‌های استرس اکسیداتیو مانند گلوتاتیون و ظرفیت توتال آنتی‌اکسیدان نشان می‌دهد که در بیماران نارسایی مزمن کلیه که مورد بررسی قرار گرفتند، استرس اکسیداتیو وجود دارد و شدت آن بعد از دیالیز افزایش می‌یابد. بنابراین تقویت دفاع آنتی‌اکسیدانی به‌عنوان یک راه‌کار در درمان این بیماران به‌ویژه بلافاصله بعد از دیالیز باید در نظر گرفته شود.

References

1. Ward RA, McLeish KR. Oxidant stress in hemodialysis patients: what are the determining factors? *Artif Organs* 2003; 27: 230-6.
2. Kosch M, Levers A, Fobker M, Barenbrock M, Schaefer RM, Rahn KH, et al. Dialysis filter type determines the acute effect of haemodialysis on endothelial function and oxidative stress. *Nephrol Dial Transplant* 2003; 18: 1370-5.
3. Lucchi L, Bergamini S, Botti B, Rapanà R, Ciuffreda A, Ruggiero P, et al. Influence of different hemodialysis membranes on red blood cell susceptibility to oxidative stress. *Artif Organs* 2000; 24: 1-6.
4. Mircescu G, Capuşă C, Stoian I, Vârgolici B, Barbulescu C, Ursea N, et al. Global assessment of serum antioxidant status in hemodialysis patients. *J Nephrol* 2005; 18: 599-605.
5. Benzie IF, Strain JJ. The ferric reducing ability of plasma (FRAP) as a measure of "antioxidant power": the FRAP assay. *Anal Biochem* 1996; 239: 70-6.
6. Salamunić I, Juretić D, Ljutić D. Effect of different dialysis membranes on erythrocyte antioxidant enzyme levels and scavenger systems related to free hemoglobin in serum of hemodialysis patients. *Clin Chem Lab Med* 2003; 41: 904-7.
7. Schettler V, Wieland E, Methe H, Schuff-Werner P, Müller GA. Oxidative stress during dialysis: effect on free radical scavenging enzyme (FRSE) activities and glutathione (GSH) concentration in granulocytes. *Nephrol Dial Transplant* 1998; 13: 2588-93.
8. Descamps-Latscha B, Drüeke T, Witko-Sarsat V. Dialysis-induced oxidative stress: biological aspects, clinical consequences, and therapy. *Semin Dial* 2001; 14: 193-9.
9. Fumeron C, Nguyen-Khoa T, Saltiel C, Kebede M, Buisson C, Drüeke TB, et al. Effects of oral vitamin C supplementation on oxidative stress and inflammation status in haemodialysis patients. *Nephrol Dial Transplant* 2005; 20: 1874-9.
10. Kamata H, Hirata H. Redox regulation of cellular signalling. *Cell Signal* 1999; 11: 1-14.
11. Vassalle C, Masini S, Carpeggiani C, L'Abbate A, Boni C, Zucchelli GC. In vivo total antioxidant capacity: comparison of two different analytical methods. *Clin Chem Lab Med* 2004; 42: 84-9.
12. Malliaraki N, Mpliamplias D, Kampa M, Perakis K, Margioris AN, Castanas E. Total and corrected antioxidant capacity in hemodialyzed patients. *BMC Nephrol* 2003; 4: 4.
13. Gündüz Z, Düşünsel R, Köse K, Utas C, Doğan P. The effects of dialyzer reuse on plasma antioxidative mechanisms in patients on regular hemodialysis treatment. *Free Radic Biol Med* 1996; 21: 225-31.
14. Koenig JS, Fischer M, Bulant E, Tiran B, Elmadfa I, Druml W. Antioxidant status in patients on chronic hemodialysis therapy: impact of parenteral selenium supplementation. *Wien Klin Wochenschr* 1997; 109: 13-9.
15. Himmelfarb J, McMenamin E, McMonagle E. Plasma aminothiol oxidation in chronic hemodialysis patients. *Kidney Int* 2002; 61: 705-16.
16. Halliwell B, Gutteridge JM. The antioxidants of human extracellular fluids. *Arch Biochem Biophys* 1990; 280: 1-8.
17. Abuja PM. Ascorbate prevents prooxidant effects of urate in oxidation of human low density lipoprotein. *FEBS Lett* 1999; 446: 305-8.
18. 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: 269-73.
19. Pupim LB, Himmelfarb J, McMonagle E, Shyr Y, Ikizler TA. Influence of initiation of maintenance hemodialysis on biomarkers of inflammation and oxidative stress. *Kidney Int* 2004; 65: 2371-9.
20. Giray B, Kan E, Bali M, Hincal F, Basaran N. The effect of vitamin E supplementation on antioxidant enzyme activities and lipid peroxidation levels in hemodialysis patients. *Clin Chim Acta* 2003; 338: 91-8.
21. Weinstein T, Chagnac A, Korzets A, Boaz M, Ori Y, Herman M, et al. Haemolysis in haemodialysis patients: evidence for impaired defence mechanisms against oxidative stress. *Nephrol Dial Transplant* 2000; 15: 883-7.
22. Moe SM, Drüeke TB. Management of secondary hyperparathyroidism: the importance and the challenge of controlling parathyroid hormone levels without elevating calcium, phosphorus, and calcium-phosphorus product. *Am J Nephrol* 2003; 23: 369-79.

Archive of SID

www.SID.ir

Tehran University Medical Journal; Vol. 66, No. 1, Apr 2008: 12-17

Blood antioxidant levels and alterations of serum calcium and pH in hemodialysis patients

Hemmati M.[1]
Kadkhodaee M.[1*]
Zahmatkesh M.[1]
Mahdavi-Mazde M.[2]
Ghaznavi R.[1]
Mirershadi F.[1]

1- Department of Physiology, School of Medicine, Tehran University of Medical Sciences
2- Department of Nephrology, Imam Khomeini Hospital

Abstract

Background: The risk of atherosclerosis and cancer is high in hemodialysis (HD) patients. There is evidence that HD causes oxidative stress. However, the causative factors of oxidative stress are unknown. It has been suggested that HD imposes an additional oxidative stress on patients with chronic renal failure by activation of granulocytes on dialyzer membranes resulting in an imbalance between oxidants and antioxidants. In this regard, a number of reports, either measuring specific analytes or enzymes, or estimating the total antioxidant activity of the plasma have given contradictory and inconclusive results. To investigate the oxidative stress status in Iranian HD patients, in this study, we evaluated GSH and FRAP levels along with Ca and pH in the blood of these patients.

Methods: Along with 20 healthy age and gender matched control subjects, 24 patients underwent dialysis, three times per week, for four hours in each session. Before and after dialysis, blood was taken for biochemical and liver function tests and to evaluate oxidative stress markers and measure Ca and pH levels.

Results: There was a significant decrease in FRAP and GSH levels after dialysis compared to those before treatment. Dialysis caused an increase in pH and Ca levels compared to levels in control subjects after dialysis.

Conclusion: In general, before dialysis, there is a balance between oxidants and antioxidants; however, due to higher levels of oxidants as well as the possible binding of antioxidants to the dialyzer membrane during dialysis, an imbalance occurs. The instability in the balance of oxidants and antioxidants may be the major cause of cellular oxidative damage found in HD patients. This study indicates that there is a significant level of oxidative stress in renal chronic patients and this stress is augmented by dialysis. Antioxidant therapy should be considered in these patients.

Keywords: Hemodialysis, oxidative stress, antioxidant.

* Corresponding author: Dept. of Physiology, School of Medicine, Tehran University of Medical Sciences, 141556447 Tehran, IRAN
Tel: +98-912-1098211
email: kadkhodm@tums.ac.ir

Archive of SID

www.SID.ir