مجله علمـــی پـژوهشـی دانشـگـاه علـوم پزشـکی اردبیـل

دوره ششم، شماره سوم، پاییز ۱۳۸۵، صفحات ۲۹۱ تا ۲۹۹

اثر تجویز روی بر استرس اکسیداتیو بیماران همودیالیزی مزمن

محمد مأذنی[۱]، دکتر حسن ارگانی[۲]، دکتر نادره رشتچی زاده[۳]، دکتر محمد رهبانی نوبر[٤]، دکتر امیر قربانی حق جو[٤]، دکتر رضا مهدوی[٤]، رضا رزاقی[۵]، بابک رحیمی اردبیلی[۶]، سید جمال قائم مقامی[٤]

[۱]نویسنده مسئول: مربی گروه بیوشیمی دانشکده پزشکی دانشگاه علوم پزشکی اردبیل **E-Mail:** m.mazani@arums.ac.ir

[۲]دانشیار داخلی [۳]دانشیار بیوشیمی [٤] اعضای هیات علمی [۵] دانشجوی کارشناسی ارشد تغذیه [۶] دانشجوی پزشکی دانشگاه علوم پزشکی تبریز

چکیده

زمینه و هدف: شواهد بسیاری دال بر بالا بودن استرس اکسیداتیو در بیماران همودیالیزی وجود دارد. این مطالعه با هدف بررسی اثر تجویز روی در بهبود استرس اکسیداتیو در بیماران همودیالیزی مزمن انجام شد.

روش کار: در یک کارآزمایی بالینی دوسوکور ۶۵ بیمار همودیالیزی مزمن انتخاب و به دو گروه تقسیم شدند. گروه اول، (۳۵ بیمار) دارونما و گروه دوم، (۳۰ بیمار) ۱۰۰ میلی گرم عنصر روی (به صورت سولفات روی) روزانه و به مدت دو ماه دریافت کردند. سپس مکمل و دارونما به مدت دو ماه قطع و به دنبال آن، مطالعه دو ماه دیگر به صورت متقاطع ادامه یافت. مقادیر روی، گلوتاتیون تام (Total Glutathione =tGSH)، مالون دی آلدئید (Malondialdehyde= MDA)، ظرفیت آنتی اکسیدانی تام سرم (Total Antioxidant Capacity =TAC) و فعالیت سوپراکسید دسموتاز خون تام (Superoxide Dismutase = SOD) در نمونه های ناشتا و قبل از دیالیز در روزهای ۰ ، ۶۰ ، ۱۲۰ و ۱۸۰ ا ندازه گیری شد. یاد آمد غذایی روز قبل از دیالیز در روزهای فوق ثبت و میزان روی رژیم غذایی آنها بر آورد گردید.

یافته ها: روی سرم در حالت پایه در هر دو گروه کمتر از ۸۰ میکروگرم در دسی لیتر بود و تجویز روی در هر دو گروه سبب افزایش معنی دار در سطح سرمی آنها شد. تجویز روی به طور معنی داری در هر دو گروه سبب افزایش سطح سرمی TAC، tGSH و افزایش فعالیت SOD خون تام گردید. همچنین تجویز روی در هر دو گروه مقادیر MDA سرم را به طور معنی داری کاهش داد. در مرحله مصرف دارونما مقادیر گلوتاتیون در گروه دوم کاهش و مقادیر MDA در این مرحله در گروه اول به طور معنی داری افزایش یافت. میزان نمایه توده بدن (Body Mass Index) در طی مطالعه تغییر معنی داری نشان نداد.

نتیجه گیری: یافته ها نشان داد که در بیماران همودیالیز استرس اکسیداتیو در دوره عدم تجویز روی تشدید می شود. در این بیماران غلظت های پایین روی سرم با تجویز روی بهبود می یابد و تجویز روی سبب بهبود استرس اکسیداتیو می شود.

واژه های کلیدی: روی، همودیالیز، استرس اکسیداتیو، گلوتاتیون تام، سوپراکسید دسموتاز

دریافت: ۸٤/۱۱/۱۶ **اصلاح نهایی:** ۸۵/۱/۲۳ **پذیرش:** ۸۵/۵/۱٤

مقدمه

از زمان آشکار شدن ضرورت عنصر روی و نقش اساسی آن به عنوان یک عنصر کمیاب در انسان یک قرن می گذرد. اطلاعات بسیار زیادی در زمینه نقش این عنصر کمیاب و عوارض ناشی از کمبود آن به دست آمده است[۱]. روی در عملکرد بیش از ۳۰۰ نوع آنزیم، بسیاری از عوامل بیولوژیک دیگر چون هورمون ها، پپتیدها، سیتوکین ها، ساخت اسیدهای نوکلئیک و پروتئین ها نقش دارد. وجود روی برای فعالیت غشاهای سلولی مهم است [۲]. در بدن انسان حدود ۳-۲ گرم روی وجود دارد که روزانه حدود ۰/۱٪ آن تجدید می شود. تخمین زده می شود حدود ۲۵٪ جمعیت جهان در معرض خطر کمبود روی باشند [۳]. هیچ ذخیرهٔ خاصی از روی در بدن وجود ندارد و کاهش قابل توجه روی

غذایی باعث افت سریع در میزان آن در بدن می شود[٤].

مطالعات مختلف نشان داده اند که کمبود روی باعث بروز اختلالات مختلفی مثل اختلال در کارکرد سیستم ایمنی، افزایش شکنندگی گلبول های قرمز خون، کند شدن ترمیم زخم، عقب افتادگی رشد به علت کاهش عامل رشد شبه انسولین و افزایش سطح پاراتورمون می شود[۵].

روی در تصحیح فرایندهای مربوط به استرس اکسیداتیو نیز دارای نقش است[۷،۶].

استرس اکسیداتیو یکی از عوامل تاثیرگذار و مهم در بیماری های مزمنی چون آترواسکلروز، سرطان و اختلالات ایمنی می باشد. انواع راکتیو اکسیژن شامل آنیون سوپراکسید، رادیکال آزاد OH و H2O2 در بدن موجودات زنده در طی فرآیندهای متابولیسم هوازی به طور مداوم تولید می شوند که از عوامل اصلی در ایجاد استرس اکسیداتیو هستند. این عوامل با تخریب و ترکیب با اجزا مختلف سلول ها و نیز مولکول های درشتی چون لیپو پروتئین ها کارکرد آن ها را مختل می کنند [۹،۸].

علیرغم اهمیت روی، روند تغییرات میزان روی بدن و اثرات تجویز آن در بسیاری از بیماری ها تا به امروز نامعلوم مانده است، از جمله بیماری هایی که در جریان آن متابولیسم روی مختل می گردد، بیماری های کلیوی می باشند. مطالعات نشان داده اند که اختلالات مربوط به متابولیسم عنصرهای کمیاب در جریان اختلال کارکرد کلیه و در بیماران اورمیک در موارد متعددی رخ می دهد و مقادیر سرمی روی غالباً در بیماران اورمیک و در بیماران همودیالیزی کمتر از گروه کنترل یا کمتر از مقادیر طبیعی بوده و یا در محدوده حداقل طبیعی می باشند[۱۲،۱۱،۱۰].

حتی بیمارانی که دیالیز نمی شوند اما مشکل کلیوی دارند دچار اختلالاتی در زمینه متابولیسم عناصر کمیاب هستند اما معمولا شدت این اختلالات در بیماران دیالیزی بیشتر است[۱۳].

کمبود روی با علایمی همراه است که برخی از آنها با علایم سندرم اورمیک مشترک می باشد و این نظریه مطرح شده است که کمبود روی در این بیماران در تشدید علایم مشترک سندرم اورمیک موثر است. از این جمله می توان به بی اشتهایی و کاهش حس های بویایی و چشایی اشاره کرد [١٤].

خواص آنتی اکسیدانی روی در سیستم های بیوشیمیایی مشخص می باشد و به نظر می رسد بخشی از این فعالیت مستقل از فعالیت متالوآنزیمی روی باشد. اثرات مزمن آنتی اکسیدانی روی مرتبط به القای موادی مثل متالوتیونین ها می باشد، اما اثرات حاد آن احتمالاً ناشی از حفاظت گروه های سولفیدریل پروتئینی و کاهش تشکیل رادیکال OH از O2 و H2O2 است که از طریق آنتاگونیسم فلزات واسطه فعال از نظر ردوکس صورت می گیرد[۱۵]. مطالعات نشان می دهد که تجویز روی می تواند سبب افزایش روی سرم شود [۱۷،۱۶].

همچنین شواهد فزاینده ای بالا بودن استرس اکسیداتیو در بیماران همودیالیزی را تأیید کرده اند [۱۹،۱۸] و آن را به عنوان یکی از مشکلات مهم در بیماران همودیالیزی مطرح نموده است [۲۱،۲۰].

با در نظر گرفتن خواص آنتی اکسیدانی روی، کمبود آن در بیماران همودیالیزی و تشدید استرس اکسیداتیو در این بیماران، مطالعه حاضر با هدف بررسی اثر تجویز روی در بهبود استرس اکسیداتیو در بیماران همودیالیزی انجام شد.

روش کار

در یک کارآزمایی بالینی دوسوکور، ۷۳ بیمار همودیالیزی مزمن بیمارستان سینای شهر تبریز انتخاب شدند. داشتن اختلالات معدی – روده ای، بستری شدن به دلایل غیر از نارسایی مزمن کلیوی، نامزد دریافت پیوند کلیه، استعمال دخانیات، همودیالیز کمتر از شش ماه، استفاده از داروهای پنی سیلامین، گلوکوکورتیکوئیدها، استروژن و آنتی بیوتیک ها، بارداری، شیردهی و استفاده از قرص های ضد حاملگی

در خانم ها از معیارهای خروج از طرح بودند. پس از مصاحبه و دریافت رضایت نامه از بیماران، اندازه گیری BMI[1]، ثبت سن و جنس آنها به صورت تصادفی در گروه های یک (دارونما- مکمل) و دو (مکمل– دارونما) قرار گرفتند. گروه یک شامل ۳۷ بیمار بود که از آن دو بیمار به علت فوت خارج شدند و گروه دو شامل ۳۶ بیمار بود که از آن نیز یک بیمار به علت فوت خارج شد. همچنین به خاطر بالا بودن قابل توجه روی رژیم غذایی, پنج نفر از گروه دوم حذف شدند و در نهایت ۶۵ بیمار شامل ۲٤ زن (۳۶/۹٪) و ٤۱ مرد (۶۳/۱٪) با میانگین سنی ۱۲/۶۸±۵۲/۷۷ سال (۸۰-۲۶) در دو گروه، گروه اول ۳۵ نفر شامل ۲۲ مرد (۶۲/۹٪)، ۱۳ زن (۳۷/۱٪) با میانگین سنی ۱۱/۵۰ ± ۵۰/۹۷ سال (۷۸-۲۶) و گروه دو ۳۰ نفر شامل ۱۹ مرد (۶۳/۳٪)، ۱۱ زن(۳۶/۷٪) با میانگین سنی ۱۳/۷٤ ± ۵٤/۸۷ سال (۸۰-۲۷) مطالعه شدند. تمامی بیماران هفته ای ۳-۲ بار به مدت چهار ساعت با استفاده از غشای سلولزی همودیالیز می شدند.

جدول دیالیز در ضمن مطالعه تغییر نیافت. گروه اول روزانه دو کپسول دارونما (نشاسته ذرت) و گروه دو روزانه ۱۰۰ میلی گرم عنصر روی (به صورت دو کپسول سولفات روی هپتا هیدرات ۲۲۰ میلی گرمی شرکت الحاوی ایران) به مدت دو ماه دریافت کردند. سپس مکمل و دارونما به مدت دو ماه قطع گردید. به دنبال آن مطالعه دو ماه دیگر به صورت متقاطع ادامه یافت (گروه اول روی و گروه دو دارونما دریافت کردند).

نمونه خون وریدی ناشتا قبل از همودیالیز در روزهای ۰، ۶۰، ۱۲۰، ۱۸۰ از بیماران گرفته شد. جداسازی سرم یا پلاسمای نمونه های خونی با استفاده از سانتریفیوژ Beckman Avati J-25 (٤۰۰۰rpm) به مدت ۱۰ دقیقه) انجام گردید. تعیین میزان روی رژیم غذایی با استفاده از یادآمد خوراک ۲٤ ساعت گذشته (روزهای قبل از دیالیز روزهای ۰، ۶۰، ۱۲۰، ۱۸۰) و با استفاده از نرم افزار Food processor II تعیین گردید.

BMI نیز از تقسیم وزن (kg) به مجذور قد (m^2) حاصل شده است. اندازه گیری مقادیر روی سرم به روش اسپکتروسکوپی جذب اتمی توسط دستگاه جذب اتمی Chemtech 2000 در طول موج ۲۱۳/۹ نانومتر صورت گرفت. اندازه گیری مقادیرTAC سرم بر اساس روش TEAC[2] (ظرفیت آنتی اکسیدانی معادل Trolox) با استفاده از کیت RANDOX با اسپکتروفتومتر Cecil 8000 انجام گردید. اندازه گیری tGSH[3] سرم با استفاده از کیت Glutathione Assay شرکت Cayman chemical با استفاده از stat fax-2100, reader شرکت Awareness technology انجام گرفت.

اندازه گیری فعالیت SOD[4] خون تام به طور اسپکتروفتومتری و با استفاده از کیت RANSOD شرکت RANDOX و اسپکتروفتومترCecil-8000 انجام گردید. اندازه گیری پراکسیدهای لیپیدی مبتنی بر روش اندازه گیری MDA[5] به طور اسپکتروفلوریمتری با استفاده از واکنش اسید تیوباربیتوریک با MDA و تترااتوکسی پروپان با طیف تحریکی ۵۱۵ نانومتر و طیف انتشاری ۵۵۳ نانومتر با دستگاه فلوریمتر مدل FP-۷۵۰ شرکت JAS.CO صورت گرفت[۲۲]. .اندازه گیری هموگلوبین، با استفاده از دستگاه cell counter مدل-Sysmex ky 21 انجام گرفت. داده های مربوط به هر گروه بعد از دریافت دارونما و مکمل به صورت قبل و بعد با استفاده از آزمون تی مقایسه شدند.

یافته ها

مقایسه گروه اول و دوم از نظر میزان روی غذا، BMI و سن در ابتدا و انتهای مطالعه با آزمون تی صورت گرفت که بین دو گروه هم در ابتدا (به ترتیب۰/۲۷=p، ۰/۵۵=p و۳٤/=p)و هم در پایان مطالعه (به

[1] Body Mass Index

[2] Trolox Equivalent Antioxidant Capacity
[3] Total Glutathione
[4] Superoxide Dismutase
[5] Malondialdehyde

ترتیب۰/۳۶=p، ۰/۶۳=p و۰/۳٤=p) اختلاف معنی داری مشاهده نشد.

بررسی میانگین مقادیر متغیرهای مورد مطالعه در دو ماه اول پژوهش در دوره مصرف دارو نما در گروه اول نشان داد که تنها مقدار MDA سرم در طی این دوره بطور معنی داری افزایش یافت. ولی مقادیر سایر متغیرها تغییرات معنی داری نداشتند (جدول ۱).

در دو ماه آخر مطالعه در دوره مصرف مکمل روی در گروه یک مقادیر متغیرهای TAC، tGSH، روی سرم و فعالیت های SOD خون تام بطور معنی داری افزایش یافتند اما مقادیر MDA کاهش معنی دار نشان داد (جدول۲).

میانگین مقادیر متغیرها و اختلاف آنها در طی دو ماه اول مصرف مکمل در گروه ۲ در جدول ۳ آورده شده است.

در طی این دوره MDA سرم بطور معنی داری کاهش یافت اما مقادیر TAC، tGSH،روی سرم و فعالیت خون تام افزایش معنی داری نشان دادند. در دو ماه آخر مطالعه در دوره مصرف دارونما در گروه دوم مقادیر tGSH و روی سرم بطور معنی داری کاهش یافتند اما تغییرات بقیه پارامترهای تحقیق معنی دار نبود (جدول٤).

بحث

در مطالعه حاضر غلظت سرمی پایه (روز صفر) کمتر از حد ۸۰ میکرو گرم در دسی لیتر در هر دو گروه به دست آمد. (جدول های ۲،۱) که با مطالعات قبلی همخوانی دارد که در آن بیماران اورمیک و همودیالیزی غالبا دارای غلظت های خونی کمتر از گروه کنترل و یا پایین تر از محدوده طبیعی و یا در محدوده حداقل طبیعی بودند [۲٤،۲۳،۱۲]. در مطالعه حاضر تجویز روی سبب بهبود سطح سرمی روی در بیماران شد. چرالیر[6] و همکاران گزارش کردند که تجویز ۵۰ میلی گرم روی روزانه در ۹۰ روز سبب افزایش ۱۷ میکروگرم در دسی لیتر در سطح سرمی آن شده است که با مطالعه حاضر مطابقت دارد[۱۶]. مقدار افزایش سرمی روی در مطالعه حاضر در محدوده تقریبی ۳۱-۲۶ میکرو گرم در دسی لیتر است که با تجویز ۱۰۰ میلی گرم عنصر روی در دو ماه حاصل شده است. روزل[7] و همکاران نشان دادند مصرف روزانه ۳۰ میلی گرم روی روزانه بعد از گذشت ۶-۳ ماه سبب افزایش روی پلاسما در بیماران دیابت نوع II گردید[۲۵]. در مطالعه ای دیگر تجویز ۵۰ میلی گرم روزانه در مردان سالم بعد از گذشت ٤-۲ هفته سبب بهبود روی سرم گردید[۱۷].

مقادیر BMI در مطالعه حاضر در محدوده طبیعی قرار داشتند که این مقدار در مطالعات دیگر گاهی بالاتر یا پایین تر از این محدوده قرار داشت [۲۷،۲۶]. در این پژوهش در غیاب تجویز روی، MDA افزایش (در گروه اول) ولی tGSH کاهش (در گروه دوم) یافته است که کم و بیش با نتایج مطالعات زیر مطابقت دارد. اوزدن[8] و همکاران نشان داند که مقادیر MDA پلاسما در بیماران همودیالیزی در مقایسه با گروه کنترل افزایش یافته است اما مقادیر گلوتاتیون اریتروسیت آنها کاهش یافته است[۲۸]. همچنین گالی[9] و همکاران اعلام کردند مقدار گلوتاتیون پلاسما در بیماران همودیالیزی در مقایسه با گروه کنترل کمتر است [۲۹]. کاهش گلوتاتیون در بیماران همودیالیزی در مطالعات قبلی دیگری نیز گزارش شده است[۳۱،۳۰]. در مطالعه ای دیگر شاهین[10] و همکاران میزان گلوتاتیون را در خون و کبد موش های صحرایی با کمبود روی گزارش کردند[۶]. اوزتورک[11] و همکاران در یک مطالعه دیگر گزارش کردند که در موش صحرایی مقدار MDA و فعالیت Cu/Zn-SOD با بالا رفتن سن افزایش یافته اما مقادیر گلوتاتیون کاهش پیدا کرده است[۳۲]. افزایش MDA نیز در بیماران همودیالیزی در مطالعات متعددی نشان داده شده است [۳٤،۳۳].

[6] Cheralier
[7] Roussel
[8] Ozden
[9] Galli
[10] Shaheen
[11] Ozturk

جدول۱. میانگین و انحراف معیار متغیرها و اختلاف آنها در دوره مصرف دارونما در گروه یک

متغیرها	شروع دارونما (روز ۰)	پایان دارونما (روز ۶۰)	اختلاف	سطح معنی داری
BMI(Kg/m²)	۲۳/۸۳±۳/۶۸	۲٤/۱۰±٤/۰۱	۰/۲۷ ± ۱/۱۱	۰/۱۶
روی رژیم غذایی (mg/day)	۳/۷۶±۱/۹۷	۳/۶۲±۱/۵۶	۰/۱٤ ± ۱/۱۵	۰/٤۸
روی سرم (µg/dl)	۷۹/٤۹±۱۳/۱۲	۷۹/۱۷±۱۱/۳٤	۰/۳۱ ± ۹/٤۲	۰/۸٤
MDAسرم(nmol/ml)	۱/۷٤±۰/٤۷	۱/۹۸ ±۰/٤۹	۰/۲٤ ± ۰/۵۶	۰/۰۲
آنتی اکسیدان تام سرم(mmol/L)	۱/۱۱ ±۰/۲۶	۱/۱۲ ±۰/۲۶	۰/۰۱ ± ۰/۲۹	۰/۸۳
SODخون تام(U/g.Hb)	۶۸۶/۳۶± ۲۸۸/۷۰	۶۷۷/۵۲±۲۸۰/۸۹	۱۸/۸۳ ± ۱۶٤/۵۲	/۵۰
گلوتاتیون تام سرم(µmol/L)	۱/۸۸ ±۰/۸۹	۱/۸۹±۰/۸۰	۰/۰۱ ± ۰/٤۷	۰/۹٤

جدول ۲. میانگین و انحراف معیار متغیرها و اختلاف آنها در دوره مصرف مکمل درگروه یک

متغیرها	شروع مکمل (روز ۱۲۰)	پایان مکمل (روز ۱۸۰)	اختلاف	سطح معنی داری
BMI(Kg/m²)	۲۳/٤٤±۳/۳۰	۲۳/۹۹±۳/۳۷	۰/۵۵ ± ۱/۹۱	۰/۱۰
روی رژیم غذایی (mg/day)	۳/۷۰±۱/۵۳	۳/۸٤±۱/۵۹	۰/۱٤ ± ۱/۰۳	۰/٤٤
روی سرم (µg/dl)	۸۰/۳۷±۱۰/۶۹	۱۱۱/۳۷±۲۰/٤۳	۳۱/۰۰ ± ۱۷/۲۵	<۰/۰۰۱
MDAسرم(nmol/ml)	۱/۸۰±۰/٤٤	۱/٤٤±۰/۵۷	۰/۳۶ ± ۰/۶۶	۰/۰۰۳
آنتی اکسیدان تام سرم(mmol/L)	۱/۱٤±۰/۲۶	۱/٤۷ ±۰/۲۰	۰/۳۲ ± ۰/۲۸	<۰/۰۰۱
SODخون تام(U/g.Hb)	۶۷۸/٤۶±۲۶۳/۷۵	۸۱۲/۲۲±۳٤۹/٤۷	۱۳۳/۷۶ ± ۱۸۶/۲۸	<۰/۰۰۱
گلوتاتیون تام سرم(µmol/L)	۱/۸۶±۰/۸۲	۲/٤۳±۰/۷۳	۰/۵۷ ± ۰/٤۸	<۰/۰۰۱

جدول۳ . میانگین و انحراف معیار متغیرها و اختلاف آنها در دوره مصرف مکمل در گروه دو

متغیرها	شروع مکمل (روز۰)	پایان مکمل (روز ۶۰)	اختلاف	سطح معنی داری
BMI(Kg/m²)	۲٤/۲۵±۷/۸۶	۲۳/۳۷±٤/۳۹	۰/۸۷ ± ۵/۸۶	۰/٤۲
روی رژیم غذایی (mg/day)	۲/۹٤±۱/۶۶	۲/۷۱±۱/۳۳	۰/۲۳ ± ۱/۱۶	۰/۲۸
روی سرم (µg/dl)	۷۷/٤۰±۱٤/۵۱	۱۰۳/۹۳±۱٤/٤۷	۲۶/۵۳ ± ۱۱/۷۳	<۰/۰۰۱
MDAسرم(nmol/ml)	۱/۹۶±۰/٤۲	۱/۳۹±۰/٤۵	۰/۵۷ ± ۰/۵۳	<۰/۰۰۱
آنتی اکسیدان تام سرم (mmol/L)	۱/۱٤±۰/۲۷	۱/۵۰±۰/۲۱	۰/۳۶ ± ۰/۲۷	<۰/۰۰۱
SODخون تام(U/g.Hb)	۹٤۷/۹۱±٤۷۱/۳۰	۱۰۶۳/۳۱±۵۰۲/۰۷	۱۱۵/٤۰ ± ۱۹۳/۰۱	۰/۰۰۳
گلوتاتیون تام سرم (µmol/L)	۲/۱٤±۰/۷۶	۲/۶٤±۰/۷۷	۰/۵۰ ± ۰/۵٤	<۰/۰۰۱

جدول٤. میانگین و انحراف معیار متغیرها و اختلاف آنها در دوره مصرف دارونما در گروه دو

متغیرها	شروع دارونما (روز۱۲۰)	پایان دارونما (روز ۱۸۰)	اختلاف	سطح معنی داری
BMI(Kg/m²)	۲۳/۳۳±٤/۳۶	۲۳/٤۰±٤/۳۱	۰/۰۷ ± ۰/۵۲	۰/٤۳
روی رژیم غذایی (mg/day)	۲/۸۶±۱/۰۷	۲/۷۷±۱/۲٤	۰/۰۸ ±۰/۶۰	۰/٤٤
روی سرم (µg/dl)	۹٤/۷۳±۱۵/۶۱	۸۸/۰۷±۱۲/٤۰	۶/۶۷ ± ۱۱/۳٤	۰/۰۰۳
MDAسرم(nmol/ml)	۱/۹۱±۰/٤۸	۲/۰۶±۰/۵۲	۰/۱۵ ± ۰/۵۰	۰/۱۲
آنتی اکسیدان تام سرم (mmol/L)	۱/۲۰±۰/۲٤	۱/۱۸±۰/۲۷	۰/۱۵ ± ۰/۲٤	۰/۶۱
SODخون تام(U/g.Hb)	۱۰۶۲/۵۸±۵۱۸/۹۱	۹٤٤/۹۶±٤۳۲/۱۱	۱۱۷/۶۲ ± ۳۲۹/۱۱	۰/۰۶
گلوتاتیون تام سرم (µmol/L)	۲/۳۳±۰/۷۲	۲/۱۸±۰/۷٤	۰/۱۶ ± ۰/۳۸	۰/۰۳

در مطالعه حاضر در غیاب تجویز روی، فعالیت SOD روند کاهشی داشت ولی نتوانست به حد معنی دار برسد. همچنانکه در برخی مطالعات دیگر فعالیت SOD در بیماران CRF، همودیالیزی و در موش صحرایی با کمبود روی، کاهش یافته است [۳۶،۳۵]. در یکی از مطالعات اشاره شده که فعالیت Cu/Zn-SOD می تواند یک مشخصه ساده و حساس جهت استرس اکسیداتیو باشد[۳۷]. برخی مطالعات نیز عدم کاهش SOD را گزارش داده اند[۳۸]. افزایش MDA در تعدادی از بیماران (گروه یک)، عدم کاهش tGSH، عدم کاهش معنی دار SOD و عدم تغییر معنی دار TACدر غیاب تجویز روی دلالت بر این دارد که در این گروه از بیماران پراکسیداسیون لیپیدی تشدید شده است بدون اینکه تغییری در ظرفیت آنتی اکسیدانی بدن حاصل شود. اما در گروه دیگر (گروه دو) عدم افزایش معنی دار MDA در دوره دارونما نشان از عدم تشدید استرس اکسیداتیو در غیاب مکمل روی در بیماران همودیالیزی دارد. ولی کاهش tGSH در این مرحله دلالت بر کاهش وضعیت آنتی اکسیدانی دارد با این حال این کاهش در سطح TAC منعکس نشده است. جبران کاهش tGSH با افزایش سایر آنتی اکسیدان های سنجش نشده مثل ویتامین E می تواند یکی از گزینه ها برای توجیه آن باشد که البته نیاز به بررسی های بیشتر دارد. در مطالعه حاضر در دوره تجویز مکمل روی مقادیر MDA کاهش اما مقادیر TAC، tGSH و فعالیت SOD افزایش یافت که اشاره بر بهبود استرس اکسیداتیو در اثر تجویز روی دارد، به طوری که روی با افزایش tGSH و SOD سبب بالا بردن TAC شده و وضعیت آنتی اکسیدانی بدن تقویت شده است و از طرف دیگر سبب کاهش پراکسیداسیون لیپیدی شده و در نهایت منجر به کاهش استرس اکسیداتیو گشته است. این نتایج با سایر مطالعات مطابقت دارد. در این رابطه روزل و همکاران در بیماران دیابتی گزارش کردند تجویز روی سبب کاهش MDA در آنها شده است[۲۵]. همچنین سیدهو[12] و همکاران نشان دادند در موش های با کمبود پروتئین تجویز روی باعث بالا بردن مقدار گلوتاتیون و فعالیت SOD نسبت به گروه کنترل نشان داده شده است[۷]. قبلا نیز در مطالعه ای مشابه مصرف روی در موش های با کمبود روی، ضمن افزایش گلوتاتیون و SOD سبب کاهش MDA می شود[۶]. در مطالعه حاضر افزایش سطح آنتی اکسیدان سرمی به دنبال تجویز روی با افزایش معنی داری در سطح فعالیت آنزیم SOD و مقادیر بالای گلوتاتیون همراه بود که این مسئله نشان می دهد حداقل بخشی از فعالیت آنتی اکسیدانی روی را می توان به این دو عامل نسبت داد. باید این مطلب را نیز در نظر داشت که ممکن است روی از طریق سایر متالوپروتئین های حاوی روی به صورت مستقیم و غیر مستقیم در افزایش سطح آنتی اکسیدان ها و یا کاهش اکسیداسیون در بیماران همودیالیزی نقش داشته است. به طوری که مطالعه ای نشان داده است که القای ژنی متالوتیونین ها در سلول های پروکسیمال کلیه توسط روی به راحتی قابل حصول بوده و ممکن است یک روش درمانی باشد[۳۹] و یا در مطالعه ای دیگر وقتی روی از قبل به محیط کشت سلولی افزوده می شد می توانست سیتوتوکسیته و آپوپتوزی را از طریق یک عمل آنتی اکسیدانی غیر مستقیم مهار کند و بنابراین روی می تواند به عنوان یک سیگنال فیزیولوژیک برای پاسخ به استرس اکسیداتیو عمل کند[٤٠]. همچنین در مطالعه دیگر درسلول های ستاره ای کبدی با کمبود روی، گلوتاتیون داخل سلولی تخلیه شدو آن باعث سنتز کلاژن در سلول ها گردید[٤١]. همانطور که در مطالعه حاضر نیز مشاهده شد تجویز روی در بیماران همودیالیزی که دچار کمبود روی بودند، توانست فعالیت آنزیم SOD را به صورت معنی داری افزایش دهد. همچنین مطالعات نشان داده اند که روی باعث افزایش اثرات متالوتیونین ها می شود. متالوتیونین ها جاذب رادیکال های آزاد OH می باشند. بنابراین افزایش این مواد نیز می تواند در نقش آنتی اکسیدانی روی مهم باشد[٤٢].

[12] Sidhu

یک اثر مهم دیگر روی نقش رقابتی آن در برابر یون های آهن و مس می باشد. یون های آزاد آهن و مس باعث می شوند تا H2O2 به رادیکال آزاد OH تبدیل شود (واکنش Weis-Heber). بنابراین یون های آزاد آهن و مس به واسطه این واکنش استرس اکسیداتیو را افزایش می دهند. روی به عنوان یک یون رقابت کننده در این واکنش جلوی این تبدیل را می گیرد و باعث کاهش عوامل اکسیداتیو می شود. همچنین مطالعات حیوانی نشان داده اند که کمبود غذایی روی می تواند باعث کاهش معنی دار در سطح سرمی ویتامین E شود. ویتامینE یک عامل حفاظتی در برابر آسیب اکسیداتیو می باشد و از اکسیداسیون لیپوپروتئین ها جلوگیری می کند بنابراین اگر این یافته در انسان ها هم صادق باشد این مسیر نیز در بررسی اثرات آنتی اکسیدانی روی باید مدنظر قرار گیرد[٤٣]. از آنجایی در این پژوهش تجویز روی به صورت حاد ۱۰۰ میلی گرم روزانه و کوتاه مدت دو ماه انجام گرفته است بنابراین به نظر می رسد بخشی از اثرات آنتی اکسیدانی مرتبط با اثرات مستقیم روی باشد (مثل حفاظت گروههای سولفیدریل و کاهش تشکیل رادیکال های هیدروکسیل). اما تایید آن نیازمند مطالعات بیشتر است.

نتیجه گیری

از این مطالعه چنین استنتاج می شود که در بیماران همودیالیزی، استرس اکسیداتیو در دوره عدم تجویز روی تشدید می شود. در این بیماران غلظت های پایین روی سرم با تجویز روی بهبود می یابد، تجویز روی سبب بهبود استرس اکسیداتیو می شود. با توجه به اهمیت کاهش استرس اکسیداتیو به دنبال تجویز روی و نیز با در نظر گرفتن سایر اثرات روی پیشنهاد می شود پایش روی سرمی و یا پلاسما حداقل در بیماران همودیالیزی به صورت معمول انجام پذیرد و در صورت کم بودن میزان روی سرمی جهت کاهش استرس اکسیداتیو مکمل یاری روی در این بیماران شروع شود.

تشکر و قدردانی

این مطالعه حاصل طرح تحقیقاتی مصوب مرکز تحقیقات کاربردی دارویی تبریز بوده است. بدین وسیله ازکارکنان محترم آن مرکز خصوصاً آزمایشگاه های بیوشیمی و عمومی و نیز از کارکنان و بیماران محترم بخش دیالیز بیمارستان سینا صمیمانه تشکر و قدردانی می شود.

References

1- Prasad AS. Zinc in human health: an update. J Trace Elem Exp Med 1998: 11:63– 87.
2- Coleman JE. Zinc proteins; enzymes, storage proteins,transcription factors and replication proteins. Annu Rev Biochem 1992:61:897–946.
3- Maret W, Sandstead HH. Zinc requirements and the risks and benefits of zinc supplementation. J Trace Elem Med Biol. 2006:20(1):3-18.
4 –Shils ME, Olson JA, Shike M, editors. Modern nutrition in health and disease. 9th ed. Philadelphia:Lippincott Williams and wilkins. 1999; 227.
5- Prasad AS. Zinc: an overview. Nutrition 1995; 11; 1suppl:93-9.
6- Shaheen AA. el-Fattah AA.Effect of dietary zinc on lipid peroxidation, glutathione, protein thiols levels and superoxide dismutase activity in rat tissues. Int J Biochem Cell Biol 1995: 27(1):89-95.
7- Sidhu P. Gray ML. Dhawan DK. Protective effects of zinc on oxidative stress enzymes in liver of protein-deficient rats. Drug Chem Toxicol 2005:28(2):211-30.
8- Castro L. Freeman BA. Reactive oxygen species in human health and disease. Nutrition 2001: 17 (2): 161–5.
9- Lachance PA. Nakat Z. Jeong W. Antioxidants: an integrative approach. Nutrition 2001:17: 835–38.
10- Lee SH. Huang JW. Huang KY. Leu LJ. Kan YT. Yang CS. et al. Trace Metals Abnormalities in Hemodialysis Patients: Relationship with Medication. Artif Organs 2000: 24: 841-4.

11- Skarupskiene I, Kuzminskis V, Abdrachmanovas O, Ryselis S, Smalinskiene A, Zinc and aluminum concentrations in blood of hemodialysis patients and its impact on the frequency of infections. Medicina. 2005; 41(1) (suppl): 65-8.
12- Cabral PC. Diniz AD. Arruda IK. Vitamin A and zinc status in patients on maintenance haemodialysis. Nephrology. 2005:10 (5): 459-63.
13- Lin TH. Chen JG. Liaw JM. Juang JG. Trace Elements and Lipid Peroxidation in Uremic patients on Hemodialysis. Biol Trace Elem Res 1996: 51:277–83.
14- Sprenger KB, Bundschu D, Lewis K, Spohn B, Schmitz J, Franz HF. Improvement of Uremic Neuropathy and Hypo by Dialysate Zinc Supplementation: a Double- blind Study. Kidney Int 1983; 16 suppl; S315-S318.
15-Power SR . The antioxidant properties of zinc. J Nutr 2000 ; 130 (5 Suppl): 1447S-1454S.
16- Cheralier CA. Liepa G. Murphy MD. Suneson J. Vanbeber AD. Gorman MA.et al. The effects of Zinc Supplementation on Serum Zinc and Cholestrol in Hemodialysis Patients. Journal of Renal Nutrition 2002:10 (3):183-9.
17-Xiang Y, Yang X, wang L. Effects of high level Zn intake on metabolism in man. Wei Sheng Yan Jiu 2004; 33(6):727-31.
18-Dursun E, Dursun B, Suleymanlar G, Ozben T. Effect of haemodialysis on the oxidative stress and antioxidants in diabetes mellitus. Acta Diabetol. 2005:42(3):123-8.
19- Galli F. Ronco C. Oxidative Stress in Hemodialysis. Nephron 2000:84:1-5.
20- Grune T, Sommerburg O, Siems WG. Oxidative stress in anemia. Clin Nephrol 2000;53 suppl;1:S18-S22.
21-Siems W, Quast S, Carluccio F, Wiswedel I, Hirsch D, Augustin W. et al. Oxidative stress in chronic renal failure as a cardiovascular risk factor. Clin Nephrol 2002;58 supp1; 12-19.
22- Yagi K. A Simple Fluorometric Assay for Lipoperoxide in Blood Plasma. Biochemical Medicine 1976:15: 212-6.
23- Bozalioglu S. Ozkan R. Turan M. Simsek B. Prevalence of Zinc Deficiency and immune Response in short-term Hemodialysis. Journal of Trace Elementry in medicine and Biology. 2005: 18: 243-9.
24-Dvornik S, Cuk M, Racki S, Zaputovic L. Serum zinc concentrations in the maintenance hemodialysis patients. Coll Antropol. 2006:30(1):125-9.
25- Roussel AM, Kerkeni A, Zouari N, Mahjoub S, Matheau JM, Anderson RA. Antioxidant Effects of Zinc Supplementation in Tunisians with Type 2 Diabetes Mellitus. Journal of the American College of Nutrition 2003: 22(4): 316–21.
26- Komindr S, Thirawitayakom J, Tacchangam S, Puchaiwatananon O, Songchisomboon S, Domrongkitchaiporn S, et al. Nutritional Status in Chornic Hemodialysis Patients. Biomed Environ Sci 1996: 9(2-3):256-62.
27- Wang NP. Lim PS. Chen TT. Thicn LM. Wang TH. Hsu WM. Smoking is associated with Alfterations of Blood Thiol-Group Related Antioxidant in Patiants on Hemodialysis. Nephron 2002: 92: 772-9.
28- 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. Clinical Biochemistry 2002:35:269-73.
29- Galli F, Varga Z, Balla J, Ferraro B, Canestrari F, Floridi A, et al. Vitamin E , Lipid Profile, and Peroxidation in Hemodialysis Patients.Kidney Int 2001; 59 suppl; 78: 148-54.
30- 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(40): 489-94.
31- Usberti M. Gerardi GM. Gazzotti RM. Benedini S. Archetti S. Sugherini L. et al. Oxidative stress and cardiovascular disease in dialyzed patients. Nephron 2002:91:25-33.
32- Ozturk O. Gumuslu S. Change in glucose-6-phosphate dehydrogenease, copper, zinc-superoxide dismutase and catalase avtivities, glutathione and its metabolizing enzymes, and lipid peroxidation in rat erythrocyte with age. Exp Gerontol 2004:39(2):211-6.
33-Hirano H, Tone Y, Otani H, Oya M, Kimura K, Saika Y, et al, Levels of serum ascorbate and its metabolites in hemodialysis patients. Nippon Jinzo Gakkai Shi 2004; 46(5):426-33.

34-Zwolinska D, Grzeszczak W, Szczepanska M, Kilis-Pstrusinska K, Szprynger K. Lipid peroxidation and antioxidant enzymes in children on maintenance dialysis. Pediatr Nephrol 2006:21(5):705-10.
35-Paul JL, Man NK, Moatti N, Raichvary D. Membrane. phospholipid peroxidation in renal insufficiency and chronic hemodialysis. Nephrologie 1991; 12(1):47.
36-Kim SH. Keen CL. Influence of dietary carbohydrate on zinc-deficiency-induced changes in oxidative damage in oxidative defense mechanisms and tissue oxidative damage in rat. Biol Trace Elem Res 1999:70(1):81-96.
37- Pawlak K, Pawlak D, Mysliwiec M. Cu/Zn superoxide dismutase plasma levels as a new useful clinical biomarker of oxidative stress in patients with end-stage renal disease. Clin Biochem.2005: 38(8):700-5.
38-Ceballos-Picot I, Witko-sarsat V, Merad-Boudia M, Nguyen AT, Thevenin M, Jaudon MC, et al. Glutathione antioxidant system as a marker of oxidative in chronic renal failure. Free Radic Biol Med 1996:21(6):845-53.
39 -Alscher DM, Braun N, Bigger D, Stuelten C, Gawaronski K, murdter TE, et al. Induction of metallothionin in proximal tubular cells by zinc and its potential as an endogenous antioxidant. Kidney Blood Press Res 2005:28(30):127-1.
40- Chung MJ, Walker PA, Brown RW, Hogstrand C. Zinc-mediated gene expression offers protection against H2O2-induced cytotoxicity. Toxicol Appl Pharmacol 2005:205(3):225-36.
41- Kojima-Yuasa A, Umeda K, Ohkita T, Opare kennedy D, Nishiguchi S, Matsui-Yuasa I. Role of oxygen species in zinc deficiency-induced hepatic stellate cell activation. Free Radic Biol Med 2005:39(95):631-40.
42- Maret W. The function of zinc metallothionein: a link between cellular zinc and redox state. J Nutr 2000; 130; 5S Suppl: 1455S-1458S.
43- Bunk MJ, Dnistrian AM, Schwartz MK, Rivlin RS. Dietary zinc deficiency decreases plasma concentrations of vitamin E. Proc Soc Exp Biol Med 1989:190(4):379-84.