

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

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 آنجایی که در بیماران همودیالیزی ایرانی مطالعه قابل توجهی 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 قرار گرفتند که فقط ۲۴ نفر معیارهای ورود به این تحقیق را دارا بودند. تعداد ۲۰ نفر به عنوان گروه کنترل، از لحاظ سن و جنس با بیماران تطبیق داده شدند. هر بیمار سه بار در هفته و هر بار به مدت 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 انجام شده میزان FRAP و گلوتاتیون بعد از دیالیز نسبت به قبل کاهش معنی‌داری را نشان داده است. میزان تغییرات pH به صورت افزایش بعد دیالیز بوده است. مقدار کلسیم نیز بعد دیالیز تقریباً به سطح کنترل افزایش یافته. **نتیجه‌گیری:** در بیماران نارسایی مزمن کلیه تحت بررسی، استرس اکسیداتیو وجود دارد و شدت آن بعد از دیالیز افزایش می‌یابد. بنابراین تقویت دفاع آنتیاکسیدانی به عنوان یک راهکار در درمان این بیماران باید در نظر گرفته شود.

کلمات کلیدی: همودیالیز، استرس اکسیداتیو، آنتیاکسیدان‌ها.

محمد همتی^۱، مهری کاخداei^{*}

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: ۰۹۱۲-۰۹۸۲۱۱

email: kakhodm@tums.ac.ir

مقدمه

اتفاق می‌افتد، همچنین گزارش شده که در مونوکسیت‌ها 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 مرفونوکلولرها، منوکسیت، لتفوکسیت‌ها و پلاکت‌ها می‌شوند.^۱ در بدن انسان، سیستم دفاع آنتیاکسیدانی پیچیده‌ای برای جلوگیری از آسیب‌های ناشی از تولید ROS و برای از بین بدن آنها وجود دارد. بنابراین با این سیستم‌های دفاعی، آسیب اکسیدانی به حداقل 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 پلاسمما پیشنهاد شده است.^۲

شواهد زیادی وجود دارد که مبتلایان به نارسایی مزمن کلیه به طور 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 آلوودگی‌های مایع دیالیز به عنوان 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. به نظر 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 انسووهی از گونه‌های فعال اکسیژن Reactive Oxygen

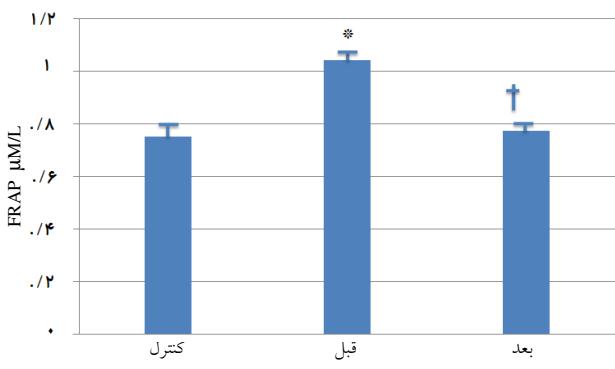
مطالعه ما را دارا بودند. سن بیماران $40/39 \pm 10/33$ سال و مدت زمانی که دیالیز می شدند $82/61 \pm 36/88$ ماه بود. معیارهای ورود شامل بیماران همودیالیزی که حداقل شش ماه از اولین دیالیز آنها گذشته باشد و بیماری های قلبی، دیابت، هپاتیت و بیماری عفونی فعال نداشته باشند. افراد گروه کنترل ۲۰ نفر بودند که از لحاظ سن و جنس با بیماران تطبيق داده شده و کلیه شاخص های سرمی آنها در محدوده طبیعی باشد. هر بیمار سه بار در هفته و هر بار به مدت چهار ساعت دیالیز می شد، تمامی بیماران حین دیالیز هپارین و بسی کربنات دریافت می کردند. دستگاه دیالیزی که مورد استفاده قرار گرفت، فرزینیوس (Ferezienous) نام داشت، مایع دیالیز برای همه بیماران یکسان و به صورت مرکزی دریافت گردید. هر هفتة سه آمپول اریتروپوئین (EPREX) دریافت می کردند و از لحاظ تغذیه و رژیم غذایی از مصرف نمک، غذاهای پر پتاسیم، آب و سایر موادی مثل گوشت قرمز که سبب تشدید اورمی می گردید محدودیت داشتند. همه بیماران تحت مطالعه، جهت انجام نمونه گیری داوطلب شدند و با رضایت کامل در این مطالعه شرکت کردند. در ابتدای دیالیز قبل از تزریق هپارین از مسیر شریانی بیمار که مسیر آوران به دستگاه دیالیز می باشد، خون گرفته می شد که جهت انجام تست های بیوشیمی، شمارش گلوبول های خونی (CBC)، آزمایشات کبدی و لیپیدی به آزمایشگاه بیمارستان ویضرع مجتمع بیمارستانی امام خمینی ارسال می شد و بقیه خون نیز در لوله آزمایش هپارینه شده به آزمایشگاه فیزیولوژی جهت انجام تست های مورد نیاز آورده شد. پلاسمای جدا شده در اپندورف های $1/5$ یا دو میلی لیتری ریخته شده و اطراف آن با فویل آلومینیومی جهت حفاظت از نور مستقیم پوشانده می شد و این نمونه ها جهت اندازه گیری FRAP در دمای $7-70$ درجه نگهداری می شد. GSH یکی از گروه های تیول دار است که از مارکرهای نسبتاً دقیق جهت تعیین میزان استرس اکسیداتیو می باشد. در این تحقیق، GSH با استفاده از روش Tietze اندازه گیری شد. در این روش GSH توسط DTNB $(5 \text{ و } 5' \text{ دی تیو بیس-} 2\text{-نیتروبنزوئیک اسید})$ اکسید شده و میزان GSH با سرعت تشکیل $2\text{-نیترو-} 5\text{ تیوبنزوئیک اسید}$ (TNB) در طول موج 412 نانومتر مانیتور می شود و مقدار GSH از مقایسه نتایج با منحنی استاندارد بدست می آید. روش سنجش FRAP بر اساس توانایی پلاسما در احیای یون Fe^{+3} (فریک) به Fe^{+2} (فرو) در حضور ماده ای به نام TPTZ استوار است. کمپلکس $\text{Fe}^{+3}\text{-TPTZ}$

نارسایی مزمن کلیه، حتی قبل از درمان جایگزینی با دیالیز سبب افزایش استرس اکسیداتیو می شود. همودیالیز سبب افزایش بقای بیماران اورمی می شود ولی به طور کامل نمی تواند اختلالات متابولیک بسیار زیاد آنها را تصحیح کند. امروزه، مکانیسم هایی که سبب استرس اکسیداتیو می شوند یک موضوع مهم و قابل توجهی تلقی می شوند. فاکتورهای وابسته به اورمی و فرآیند دیالیز هر دو می توانند در این امر دخیل باشند. سندروم اورمی در بیماران همودیالیزی، با تولید رادیکال های اکسیژن و آسیب به غشای سلول و یا عملکرد سلول، ارتباط بسیار نزدیکی دارد.^۶ شواهدی وجود دارد که سیستم های آنتی اکسیدانی بیماران مبتلا به نارسایی مزمن کلیه که تحت درمان با همودیالیز هستند، چهار نقص می باشند. به نظر می رسد عدم سازگاری غشا های دیالیز با محیط بیولوژیک خون، نقش اصلی را در افزایش تولید رادیکال های آزاد اکسیژن و افزایش خطر ابتلا به بیماری های اسکلروتیک دارد. گلوتاتیون (GSH) و آنزیم های مرتبط به آن، یکی از بزرگترین دفع کننده های گونه های فعل اکسیژن می باشند. گلوتاتیون به آسانی به دی سولفید گلوتاتیون (GSSG) اکسیده می شود.^{۷-۹} بنابراین در شرایط استرس اکسیداتیو می توان با اندازه گیری آن اطلاعات مفیدی از وضعیت اکسیداسیون- احیا به دست آورد. کلیه ها ارگانی حیاتی برای حفظ هموگلوبین را مختلف می نماید. در بیماران همودیالیزی، کلیه، متابولیسم استخوان را اختلال می نماید. در بیماران همودیالیزی، بیماری استخوان از عوارض جدی است که منجر به کالسیفیکاسیون خارج از بستر استخوانی می شود. با توجه به اینکه اختلال هموگلوبین کلیسیم در بیماران همودیالیزی وجود دارد و علاوه بر آن استرس اکسیداتیو خود یکی از عوامل موثر بر هموگلوبین است، در این مطالعه علاوه بر سطح آنتی اکسید آنها، غلظت کلیسیم نیز بررسی شده است.^{۱۰} از آنجایی که در بیماران دیالیزی ایرانی مطالعه قابل توجهی در زمینه استرس اکسیداتیو انجام نشده است، بررسی های متعددی در این زمینه لازم و قابل اجراست. در این مطالعه علاوه بر بررسی وضعیت اکسیداسیون- احیا با اندازه گیری GSH و سطح کل آنتی اکسیدان ها (FRAP)، کلیسیم، pH و تست های کامل کبدی نیز بررسی شده است.

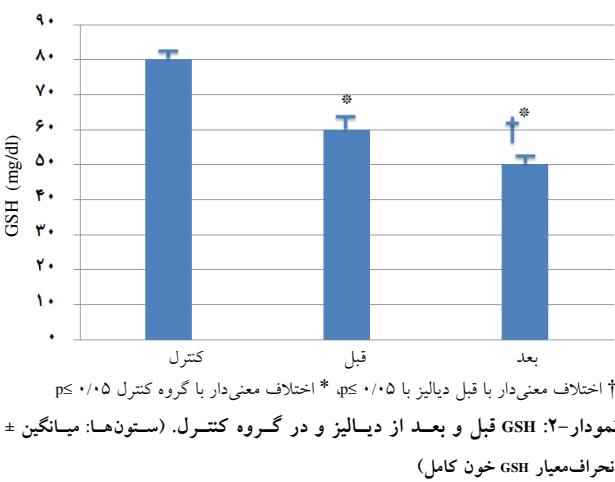
روش بررسی

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

می‌دهد. میزان Ca بعد از دیالیز نسبت به قبل از آن (0.059 ± 0.005 در برابر 0.088 ± 0.005) افزایش معنی‌داری داشته است. از نظر میزان ALT اختلاف معنی‌داری بین گروه‌ها مشاهده نشد. تفاوت گروه قبل و بعد از دیالیز (24.33 ± 2.33 و 26.11 ± 2.57) نیز معنی‌دار نبود (جدول ۱).



نمودار-۱: FRAP قبل و بعد از دیالیز و در گروه کنترل. (ستون‌ها: میانگین ± انحراف معیار FRAP پلاسمای FRAP)



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

جدول-۱: مشخصات کلینیکی و فیزیکی جمعیت مورد مطالعه

	بعد از دیالیز	قبل از دیالیز	کنترل
سن (سال)	40.39 ± 10.33	36 ± 8.5	-
زمان دیالیز (ماه)	82.61 ± 10.33	-	-
جنس (درصد مردان)	%۵۰	%۵۰	-
Hct %	35.7 ± 4.98	30.19 ± 6.85	42.33 ± 4.17
Uric acid (mg/dl)	$7.2 \pm 2.2 \pm 0.29$	$*6.46 \pm 0.3$	2.87 ± 0.2
RBC $\times 10^6/\mu\text{l}$	4.0 ± 0.98	3.58 ± 1.17	5.26 ± 0.53
Total protein mg/dl	7.29 ± 0.53	7.17 ± 0.55	7.37 ± 0.32
AST U/L	27.89 ± 2.36	23.78 ± 2.13	27.5 ± 1.7
ALT U/L	26.11 ± 2.57	24.33 ± 2.33	29.83 ± 2.21

* اختلاف معنی‌دار با قبل دیالیز با $p \leq 0.05$; * اختلاف معنی‌دار با گروه کنترل $p \leq 0.05$.

کمپلکس آبی رنگی با ماکریم جذب 593nm است. میزان قدرت احیاکنندگی پلاسما از طریق افزایش غلظت کمپلکس فوق با اسپیکتر-وفتومر 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 $p \leq 0.05$ در نظر گرفته شد. داده‌ها به صورت میانگین ± خطای استاندارد (Mean±SEM) 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 به عنوان گروه کنترل مورد بررسی قرار گرفتند. در جدول ۱ مشخصات جمعیت مورد مطالعه آورده شده است. اختلاف معنی‌داری در سطح آنتی اکسیدان تام پلاسمای (FRAP) بین گروه کنترل و قبل دیالیز (0.076 ± 0.014 در برابر 0.077 ± 0.022) وجود دارد، در حالی‌که بین گروه کنترل و بعد از دیالیز (0.072 ± 0.013) اختلاف معنی‌دار نیست. (نمودار ۱) میزان FRAP بعد از دیالیز نسبت (0.072 ± 0.013) در برابر 0.076 ± 0.014 میزان FRAP از دیالیز نسبت (0.072 ± 0.013) بود. میزان اسید اوریک در گروه کنترل نسبت معنی‌داری را نشان می‌دهد. میزان اسید اوریک در گروه کنترل نسبت به گروه بعد دیالیز (2.87 ± 0.2 در برابر 2.29 ± 0.29) اختلاف معنی‌داری را نشان می‌دهد. میزان اسید اوریک در بیماران قبل دیالیز نسبت به گروه کنترل (0.076 ± 0.014) در برابر 0.046 ± 0.033 کاهش نسبت معنی‌داری را نشان می‌دهد. میزان اسید اوریک بعد از دیالیز نسبت به قبل از آن (0.029 ± 0.029 در برابر 0.026 ± 0.033) کاهش معنی‌داری داشته است. میزان GSH در گروه بعد از دیالیز نسبت به گروه کنترل است. میزان GSH در گروه بعد از دیالیز نسبت به کنترل (0.079 ± 0.019 در برابر 0.052 ± 0.014) اختلاف معنی‌داری را نشان می‌دهد. میزان GSH در بیماران قبل از دیالیز (0.059 ± 0.057) نسبت به گروه کنترل کاهش معنی‌داری را نشان داده است. GSH بعد از دیالیز نسبت به قبل از آن (0.052 ± 0.014 در برابر 0.057 ± 0.027) کاهش معنی‌داری داشته است (نمودار ۲). از نظر میزان Ca اختلاف معنی‌داری بین گروه کنترل و گروه بعد از دیالیز (0.096 ± 0.019 در برابر 0.090 ± 0.059) وجود ندارد. میزان Ca در بیماران قبل دیالیز (0.058 ± 0.088) نسبت به گروه کنترل کاهش معنی‌داری را نشان

نمی باشد.^۵ در مطالعه کتونی، FRAP بیماران قبل از دیالیز بالا می باشد و بعد از دیالیز کاهش می یابد. این امر می تواند به علت حذف متابولیت هایی مانند اسید اوریک و بیلر و بین حین دیالیز باشد. در مطالعات مشابه نیز دیده شده که میزان آنتی اکسیدان توtal و پروتئین های تیولی بعد از دیالیز کاهش یافته است.^{۱۳-۱۵} بعضی مطالعات کاهش ظرفیت آنتی اکسیدانی پلاسمما را به سوء تغذیه و کاهش میزان آلبومین سرم و نتیجتاً "کاهش دستیابی به پروتئین های تیولی" نسبت می دهند.^{۱۶} از سوی دیگر افزایش غلظت اسید اوریک می تواند اثر پرواکسیدانی (اکسید کننده) از خود بروز دهد. گزارشاتی وجود دارد که افزایش بیش از حد آنتی اکسیدان هایی مثل ویتامین C و ویتامین E نیز سبب اتواکسیداسیون می شود و به جای کم کردن اکسیداسیون سبب افزایش آن می شود.^{۱۷} در مورد اینکه آیا غلظت متابولیتی مانند اسید اوریک در پلاسمای اورمیک اثر آنتی اکسیدانی یا پرواکسیدانی دارد، بحث و مجادله وجود دارد. عدم تعادلی که بین سیستم های اکسیدانی و آنتی اکسیدانی به وجود می آید، منجر به استرس اکسیدانتیو می شود که به عنوان عامل اختلالات التهابی^{۱۸} و شروع کننده مکانیسم آتروژنیک در نظر گرفته می شود. 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 مقایلات مختلف گزارش های متفاوتی را ارایه کرده اند. کریستین فیورون در مطالعه خود نشان داده اند که میزان گلوتاتیون بعد از دیالیز کاهش پیدا می کند، همچنین بعد از دیالیز نسبت گلوتاتیون اکسید شده به گلوتاتیون احیا شده افزایش پیدا می کند^{۱۹} و در مطالعه ای 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 اکسیدانتیو متعاقب دیالیز می باشد. علاوه بر تغییرات GSH و FRAP بعد از دیالیز، آنچه که اهمیت دارد، تغییرات شدید و عدم ثبات وضعیت اکسیداسیون- احیای پلاسمای این بیماران می باشد که به شدت احتمال آسیب های اکسیدانتیو را افزایش می دهد. در مطالعه ما نظیر مطالعه Salamunic تغییر معنی داری در

میزان pH در گروه کنترل نسبت به گروه بعد دیالیز ($7/۳۸\pm 0/۰۰۶۵$) در برابر ($7/۵۴\pm 0/۰۲۵$) اختلاف معنی داری دارد (جدول ۱). میزان pH در بیماران قبل دیالیز نسبت به گروه کنترل ($7/۴۴\pm 0/۰۲۲$) در برابر ($7/۳۸\pm 0/۰۰۶۵$) افزایش معنی داری را نشان می دهد. میزان pH بعد از دیالیز نسبت به قبل از آن افزایش معنی داری داشته است.

بحث

برخی مطالعات پیشنهاد نموده اند که در اثر درمان همودیالیز استرس اکسیدانتیو به وجود می آید ولی شواهد کافی و مستقیمی برای اثبات این امر ارائه نشده است. همچنین گزارش شده که در مونوکیت ها و نوتروفیل های بیماران همودیالیزی میزان تولید گونه های فعال اکسیژن Reactive Oxygen Species (ROS) افزایش یافته است. به احتمال سیار زیاد افزایش متناوب تولید ROS تغییراتی را در غشاء آندوتیلیال ایجاد می کند که اولین گام به سوی آترواسکلروز می باشد.^{۱-۶} دفع آنتی اکسیدانی اولیه در برابر استرس اکسیدانتیو در مایعات خارج سلولی، آنتی اکسیدان های با وزن مولکولی کم می باشند.^{۱۱} بدلیل اثر متقابلی که بین آنتی اکسیدان ها در حالت *in vivo* وجود دارد، اندازه گیری تک تک آنتی اکسیدان ها، وضعیت واقعی اکسیداسیون و احیا را نشان نمی دهد. در مورد پلاسمما که یک محلول هتروژن از آنتی اکسیدان های متعدد است، وضعیت آنتی اکسیدان ها را با اندازه گیری ظرفیت آنتی اکسیدانی توtal بهتر می توان نشان داد.^{۱۱-۱۲} بايد به این نکته توجه کنیم که به علت مشارکت متابولیت های مختلف در ظرفیت آنتی اکسیدانی توtal، افزایش این شاخص ضرورتی^{۱۳} ممکن است نشان دهنده شرایط مطلوب نباشد. مثلا در نارسایی کلیوی به علت افزایش اسید اوریک و در یرقان به علت افزایش بیلر و بین، ظرفیت آنتی اکسیدانی توtal افزایش می یابد. اهمیت فیزیولوژیک سهم اسید اوریک در ظرفیت آنتی اکسیدانی توtal مشخص نیست و نیازمند مطالعات متعددی است.^۵ با این همه ظرفیت آنتی اکسیدانی توtal، شاخصی حساس و قابل اعتماد برای تشخیص تغییرات استرس اکسیدانتیو در شرایط *in vivo* است. تغییراتی که ممکن است از طریق اندازه گیری شاخص های آنتی اکسیدان های حاضر در پلاسمما و مایعات بدن می باشد و بنابراین یک پارامتر جامع است و "صرف" جمع ساده آنتی اکسیدان های قابل اندازه گیری در پلاسمما

همودیالیز ممکن است کاهش وزن در این بیماران و از دست رفتن مایع باشد، ژل الومینیوم و روکاترول (باند شونده روده‌ای فسفات) از جذب روده‌ای فسفات جلوگیری کرده و این سیکل را متوقف می‌کنند.^{۲۲} یافته‌های ما در مورد ساختهای 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 می‌باید. بنابراین تقویت دفاع آنتی‌اکسیدانی به عنوان یک راهکار در درمان این بیماران به‌ویژه بالفاصله بعد از دیالیز باید در نظر گرفته شود.

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 گلیسرید 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

References

- Ward RA, McLeish KR. Oxidant stress in hemodialysis patients: what are the determining factors? *Artif Organs* 2003; 27: 230-6.
- 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.
- 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.
- Mircescu G, Capuș 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.
- 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.
- 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.
- 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.
- Descamps-Latscha B, Drüeke T, Witko-Sarsat V. Dialysis-induced oxidative stress: biological aspects, clinical consequences, and therapy. *Semin Dial* 2001; 14: 193-9.
- 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.
- Kamata H, Hirata H. Redox regulation of cellular signalling. *Cell Signal* 1999; 11: 1-14.
- 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.
- Malliaraki N, Mpiliampias D, Kampa M, Perakis K, Margioris AN, Castanas E. Total and corrected antioxidant capacity in hemodialyzed patients. *BMC Nephrol* 2003; 4: 4.
- Gündüz Z, Düşünsel R, Köse K, Utas C, Doğan P. The effects of dialyzer reuse on plasma antioxidant mechanisms in patients on regular hemodialysis treatment. *Free Radic Biol Med* 1996; 21: 225-31.
- Koenig JS, Fischer M, Bulant E, Tiran B, Elmadafa I, Druml W. Antioxidant status in patients on chronic hemodialysis therapy: impact of parenteral selenium supplementation. *Wien Klin Wochenschr* 1997; 109: 13-9.
- Himmelfarb J, McMenamin E, McMonagle E. Plasma aminothiol oxidation in chronic hemodialysis patients. *Kidney Int* 2002; 61: 705-16.
- Halliwell B, Gutteridge JM. The antioxidants of human extracellular fluids. *Arch Biochem Biophys* 1990; 280: 1-8.
- Abuja PM. Ascorbate prevents prooxidant effects of urate in oxidation of human low density lipoprotein. *FEBS Lett* 1999; 446: 305-8.
- 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.
- 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.
- 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.
- 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.
- 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.

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