

## اثر تجویز روی بر روی آنمی و استرس های اکسیداتیو در بیماران دیالیزی

حمید طیبی خسروشاهی<sup>۱</sup>، بهلول حبیبی اصل<sup>۲</sup>، سیما عابدی اذر<sup>۳</sup>، محمد حسین سرورالدین<sup>۴</sup>، سمیه عباسی<sup>۵</sup>، امیر وطن خواه<sup>۶</sup>، علی نهالی<sup>۷</sup>

### چکیده

**پیش زمینه و هدف:** در بیماری های کلیوی تغییر در متابولیسم عناصر کمیاب ممکن است تعادل سیستم دفاعی آنتی اکسیدان را تحت تاثیر قرار دهد و اثرات سمی species راکتیو اکسیژن را تشدید کند از طرف دیگر عناصر کمیاب نظیر روی قسمتی از آنزیم های آنتی اکسیدان نظیر سوپراکسید (SOD) و گلوکاتایون پراکسیداز (GPX) می باشد. هدف از این مطالعه بررسی اثر تجویز روی بر آنمی و استرس های اکسیداتیو بیماران دیالیزی می باشد.

**روش کار:** چهل و دو بیمار همودیالیزی در این کارآزمایی بالینی مورد مطالعه قرار گرفته بعد از پر کردن رضایت نامه بیماران در دو گروه به صورت تصادفی قرار گرفتند. گروه ۱: تعداد ۲۲ بیمار تحت درمان با اریتروپوئیتین ۴۰۰۰ واحد در هفته (EPREX, CILAG AG international, Switzerland) همراه با روی به صورت سولفات روی ۲۲۰ میلی گرم (حاوی ۵۰ میلی گرم روی) به مدت سه ماه قرار گرفتند. گروه دوم: (۲۰ بیمار) تحت درمان با اریتروپوئیتین ۴۰۰۰ واحد در هفته بدون سولفات روی قرار گرفتند سایر داروهای دریافتی بیماران در دو گروه مشابه بودند. سطح سرمی روی قبل و بعد از مطالعه با اسپکتروفوتومتری اندازه گیری شد Hb و Hct نیز قبل از درمان و ماهانه به مدت سه ماه اندازه گیری شد. همچنین سطح سرمی مالونیل دالدئید (MDA)، SOD، GPX و توتال آنتی اکسیدان (TAO) و CRP با حساسیت بالا در پایان مطالعه با روش های استاندارد آزمایش شدند. در پایان مطالعه آنالیز آماری با استفاده از نرم افزار آماری SPSS (T - TEST) به عمل آمد و P کمتر از 0.05 معنی دار در نظر گرفته شد.

**یافته ها:** سن و جنس تفاوت قابل ملاحظه ای بین دو گروه نداشت. افزایش معنی داری در سطح سرمی سولفات روی در پایان مطالعه وجود داشت ( $P < 0.01$ ). میانگین Hb و Hct به طور قابل ملاحظه ای در بیماران تحت درمان با سولفات روی در پایان مطالعه افزایش یافت ( $P < 0.05$ ). تفاوت معنی داری در میزان SOD، TAO، GPX، HCRP بین دو گروه تحت درمان با سولفات روی و اریتروپوئیتین و گروه تحت درمان با اریتروپوئیتین تنها وجود نداشت. **نتیجه گیری:** این مطالعه نشان داد که تجویز روی منجر به افزایش قابل ملاحظه Hb و Hct در بیماران دیالیزی بدون بهبودی قابل ملاحظه ای در استرس های اکسیداتیو می شود.

**کلمات کلیدی:** SOD، GPX، MDA، آنمی، روی، همودیالیز

ضمیمه مجله پزشکی ارومیه، سال نوزدهم، شماره دوم، ص ۲۴-۲۱، بهار ۱۳۸۷

آدرس مکاتبه: تبریز، بیمارستان امام خمینی (ره) بخش دیالیز، تلفن: ۰۹۱۴۳۱۵۸۷۸۴

E-mail: drtayeikh@yahoo.com

### مقدمه

استرس های اکسیداتیو ممکن است در مقاومت به اریتروپوئیتین درمانی نقش داشته باشد (۳،۲). ارتباطی بین آنمی، التهاب و سطح مارکرهای اکسیداتیو وجود دارد. در افراد سالم یک تعادل ظریفی بین عوامل ایجاد کننده و عوامل پیشگیری کننده استرس های اکسیداتیو وجود دارد، اما در افراد اورمیک عواملی نظیر التهاب، آنمی و سموم اورمیک منجر به افزایش species

آنمی در بیماران دارای نارسایی مزمن کلیه یک مسأله مهمی بوده و عدم درمان کامل آن باعث افزایش مرگ و میر و کاهش کیفیت زندگی این بیماران می شود. اریتروپوئیتین نوترکیب انسانی در درمان آنمی بیماران نارسای مزمن کلیه نقش مهمی دارد (۳-۱). چندین عامل بالقوه برای پاسخ ضعیف به اریتروپوئیتین شناسائی شده است (۲) سطوح بالای سیتوکسین های پیش التهابی و افزایش

<sup>۱</sup> دانشیار نفرولوژی، بیمارستان امام خمینی تبریز، بخش دیالیز (نویسنده مسئول)

<sup>۲</sup> استادیار ارولوژی، بیمارستان امام خمینی تبریز، بخش دیالیز

<sup>۳</sup> استادیار نفرولوژی، بیمارستان امام خمینی تبریز، بخش دیالیز

<sup>۴</sup> دانشیار نفرولوژی، دانشگاه تبریز، دانشکده شیمی

<sup>۵</sup> داروساز، بیمارستان امام خمینی تبریز، بخش دیالیز

<sup>۶</sup> تکنسین، بیمارستان امام خمینی تبریز، بخش دیالیز

<sup>۷</sup> رزیدنت پاتولوژی، بیمارستان امام خمینی تبریز، بخش دیالیز

سرم نیز قبل از مطالعه چک شد. همچنین توتال اکسیدان، مالونیل دالئید، گلووتاتیون پراکسیداز، سوپراکسید دیسموتازو HCRP در پایان مطالعه با روش‌های استاندارد بین المللی مورد آزمایش قرار گرفتند. سطح سرمی روی نیز قبل از مطالعه و سه ماه بعد در پایان مطالعه با اسپکتروفوتومتری جذب اتمی اندازه گیری شد. در پایان مطالعه آنالیز آماری با استفاده از نرم افزار SPSS (t-test) برای مقایسه بین دو گروه به عمل آمد و p کمتر از ۰/۰۵ معنی دار در نظر گرفته شد.

**جدول (۱):** مقایسه تغییرات هموگلوبین و هماتوکریت قبل و بعد

از تجویز روی ( $P < 0.05$ )

| Lab test         | HB g/dl        | HCT %          |
|------------------|----------------|----------------|
| Before treatment | 9.15 +/- 0.43  | 28.63 +/- 1.24 |
| After treatment  | 10.55 +/- 0.51 | 33.03 +/- 1.62 |
| P value          | 0.04           | 0.04           |

## نتایج

گروه یک (گروه درمان): سن متوسط بیماران  $52/2 \pm 12/8$  و نسبت مرد به زن ۳ به ۲ بود. میانگین Hb و Hct بیماران قبل از مطالعه به ترتیب  $9/43 \pm 0/15$  و  $28/63 \pm 1/24$  و  $28/63 \pm 1/24$  قبل از مطالعه بود که در پایان مطالعه به ترتیب به  $10/55 \pm 0/51$  و  $33/03 \pm 1/62$  رسید. میانگین SOD، MDA، CPX و TAO به ترتیب  $1/54 \pm 1/39$  نانومول در لیتر،  $422/7 \pm 79/95$  واحد در گرم هموگلوبین،  $22/13 \pm 112/45$  واحد در گرم هموگلوبین و  $1/73 \pm 1/24$  میلی مول در لیتر بود.

میانگین سطح سرمی روی قبل از مطالعه  $15/31 \pm 85/21$  و بعد از مطالعه  $16/8 \pm 218/29$  پیکوگرم در دسی لیتر بود.

گروه دو (کنترل): میانگین سن متوسط بیماران گروه کنترل  $15/6 \pm 58/8$  و نسبت مرد به زن ۲/۱ بود. میانگین Hb و Hct قبل از مطالعه  $9/92 \pm 1/15$  گرم در دسی لیتر و  $29/26 \pm 1/07$  بود که در پایان مطالعه به ترتیب به  $12/28 \pm 9/24$  گرم در دسی لیتر و  $29/93 \pm 1/43$  رسید. میانگین SOD، MDA، GPX، TAO در پایان مطالعه به ترتیب  $1/40 \pm 1/24$  نانومول در لیتر،  $499/48 \pm 112/41$  واحد در گرم هموگلوبین،  $22/87 \pm 111/11$  واحد در گرم هموگلوبین و  $1/15 \pm 1/73$  میکرومول در لیتر بود. تفاوت قابل ملاحظه‌ای از نظر سن، جنس بین گروه کنترل و درمان وجود نداشت. میانگین Hb، Hct در بیماران تحت درمان با روی پایان مطالعه به طور قابل ملاحظه‌ای بالاتر از گروه کنترل بود ( $p = 0/042$ ). تفاوت قابل

اکسیداتیو راکتیو می‌شود و بیماران مبتلا به نارسایی مزمن کلیه در مرحله نهایی دارای تشدید استرس اکسیداتیو هستند (۴) یک حالت عدم تعادل بین اکسیدان‌ها و آنتی اکسیدان‌ها در بیماران که روی همودیالیز هستند وجود دارد و چنین به نظر می‌رسد که ظرفیت آنتی اکسیدان در بیماران اورمیک کاهش یافته است و این بیماران در معرض استرس‌های اکسیداتیو هستند (۵،۴). عناصر کمیاب نظیر روی و مس و سلنیوم قسمتی از آنزیم‌های آنتی‌اکسیدان سوپراکسید اسموتاز و گلووتاتیون پراکسیداز هستند و در بیماران کلیوی تغییر در متابولیسم عناصر کمیاب ممکن است تعادل سیستم دفاعی آنتی اکسیدان را تحت تاثیر قرار داده و اثرات سمی مولکول‌های اکسیداتیو راکتیو را تشدید نماید (۶).

کمبود روی در بیماران روی همودیالیز مزمن به اثبات رسیده است، سو تغذیه پروتئین کالری، سو جذب و کاهش اشتها در کمبود روی این بیماران نقش دارند (۸،۷).

هدف این مطالعه بررسی اثر تجویز روی بر روی آنمی و نیز پراکسیداسیون چربی در بیماران همودیالیزی می‌باشد.

## مواد و روش کار

در یک مطالعه کارآزمایی بالینی کنترل شده و تصادفی، اثر تجویز روی بر روی بهبود آنمی و مارکرهای اکسیداتیو بیماران دیالیزی تحت بررسی قرار گرفت. به همین منظور ۴۲ بیمار دیالیزی به طور تصادفی انتخاب و به دو گروه تقسیم شدند.

گروه ۱- گروه درمان: این بیماران تحت درمان با اریتروپوئیتین  $2000$  واحد دو بار در هفته بعد از دیالیز به صورت زیرجلدی همراه با سولفات روی  $220$  میلی گرم در روز ( $50$  میلی گرم روی) به مدت سه ماه قرار گرفتند (۲۲ بیمار).

گروه ۲- گروه کنترل: این بیماران تحت درمان با اریتروپوئیتین  $2000$  واحد دو بار در هفته به صورت زیر جلدی بدون سولفات روی قرار گرفتند. سایر داروهای دریافتی در دو گروه براساس یافته‌های بالینی و آزمایشگاهی آنها یکسان بود.

معیارهای ورود به مطالعه بیماران: ۱- بیماران که حداقل به مدت ۶ ماه تحت همودیالیز بودند (بیماران همودیالیزی مزمن) ۲- بیماران که هموگلوبین مساوی یا کمتر از  $12$  گرم در دسی لیتر داشته اند ۳- بیماران که قبلاً تحت درمان با داروی اریتروپوئیتین بودند. ۴- بیماران بدون سابقه عفونت فعال با بیماری التهابی با بدخیمی شناخته شده بودند.

CBC، اوره، کراتینین، هموگلوبین، هماتوکریت، کلسیم، فسفر، الکالین فسفاتاز، کلسترول، تری گلیسرید، آلبومین سرم، آهن سرم ماهانه به مدت سه ماه مداوم در طول مطالعه کنترل شدند. فریتین

همولیز و آنمی در بیماران همودیالیزی می‌شود و تجویز عوامل آنتی اکسیدان و عناصر کمیاب در این بیماران نقش مهمی در جلوگیری از آسیب اکسیداتیو دارد (۶،۱۴) نتایج مطالعات نشان داده که درمان با ویتامین C و روی شکنندگی اسموتیک سلولی و MDA را در بیماران همودیالیزی کاهش می‌دهد (۱۴). در مطالعه ما تجویز سولفات روی به همراه EPREX باعث بهبودی قابل ملاحظه آنمی و افزایش قابل ملاحظه سطح سرمی روی گردید (۵/۰ < P). مطالعات قبلی نشان داده که کاهش عمر گلوبول‌های قرمز یکی از علل اصلی آنمی در بیماران دیالیزی است و حمله ROS ها به لیپیدهای غشای سلولی گلوبول‌های قرمز یکی از علل کاهش عمر گلوبول‌های قرمز می‌باشد که در نهایت منجر به همولیز و آنمی می‌شود (۱۰). احتمال دارد که ROS ها توسط اثرات آنتی اکسیدان روی غیرفعال شود. در مطالعه ما علی رغم بهبودی قابل ملاحظه آنمی و افزایش قابل ملاحظه سطح سرمی روی بهبودی قابل ملاحظه ای در مارکرهای اکسیداتیو مشاهده نشد. در مطالعات متعدد قبلی تجویز روی و برخی عناصر دیگر باعث بهبودی مارکرهای اکسیداتیو گردیده بود که با نتایج بدست آمده از مطالعه ما مغایرت داشت. به طور خلاصه به نظر می‌رسد که بیماران دیالیزی دارای کمبود برخی عناصر کمیاب نظیر روی هستند و استفاده از این عناصر می‌تواند در بهبود آنمی این بیماران و کاهش مقاومت به اربتروپوئیتین نقش داشته باشد.

ملاحظه‌ای در مارکرهای اکسیداتیو بعد از سه ماه مطالعه بین گروه درمان و کنترل مشاهده نشد و CRP با حساسیت بالا نیز در دو گروه تفاوت نداشت. سطح سرمی روی به طور قابل ملاحظه‌ای در بیماران تحت درمان در پایان مطالعه بالا بود (P= ۰/۱).

## بحث

آنمی در بیماران مبتلا به نارسایی مزمن کلیه شایع است (۹). علل عمده آن کاهش عمر گلوبول‌های قرمز، از دست دادن خون و مهار اربتروپوئین می‌باشند. یکی از علل کاهش عمر گلوبول‌های قرمز خون حمله رادیکال‌های آزاد اکسیژن ROS به لیپیدهای غشای گلوبول‌های قرمز می‌باشد که آنها را به همولیز داخل عروقی مستعد می‌کند (۱۰). کمبود روی ممکن است باعث استعداد به آسیب‌های استرس اکسیداتیو شود (۱۱). مطالعات متعددی نشان داده که غلظت روی سرم و گلوبول‌های قرمز غالباً در بیماران همودیالیزی پایین است (۱۱،۱۲). در این مطالعه نیز میزان روی سرم بیماران همودیالیزی قبل از مطالعه پایین تر از حد طبیعی بود که بعد از مطالعه و تجویز سولفات روی به مدت سه ماه به طور قابل ملاحظه‌ای افزایش یافت (P=0.01). در سال ۱۹۸۵ Hosokava و همکارانش ارتباط بین آنمی و غلظت سرمی روی را در بیماران همودیالیزی بررسی کردند و ارتباط معنی داری بین غلظت سرمی روی و مقدار Hct ، Hb وجود داشت (۱۳). پراکسیداسیون ساختار لیپیدی غشای گلوبول‌های قرمز منجر به

## References:

1. Snyder JJ, Foley RN, Gilbertson DT, Vonesh EF, Collins AJ. Hemoglobin levels and erythropoietin doses in hemodialysis and peritoneal dialysis patients in the United States. *Am Soc Nephrol* 2004; 15: 174-9
2. Bommer J. Saving erythropoietin by administering L- Carnitine. *Nephrol Dial Transplant* 1999; 14: 2819-21.
3. Jacobs C, Frei D, Perkins AC. Results of the European survey on anemia management 2003 (ESAM 2003): current status of anemia management in dialysis patients, factors affecting epoetin dosage and changes in anemia management over the last 5 years. *Nephrol Dial Transplant* 2005; 20 (suppl 3): iii3-24.
4. Dursan E, Ozben T, Suleymanlar G, Dursan B, Yakupoglu G. Effect of hemodialysis on the oxidative stress and antioxidants. *Clin Chem Lab Med* 2002; 40(10): 1009-13.
5. 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 stress in chronic renal failure. *Free Radic Biol Med* 1996; 21(6): 845-53.
6. Podracka L, Sasinka M, Racz O, Sipulova A, Gayova E, Horska M. Relation between metabolism of trace elements and the antioxidant defense system in chronic nephropathies. *Cas Lek Cesk* 1999; 138(11): 337-9.

7. Saniye Sen, Nacim Bor, Murat Colakoglu, Ayse Gultakin. Clearance of zinc and copper during hemodialysis. *J Islam Acad Sci* 1991; 4:3, 265-7.
8. Sen S, Bor N, Colakoglu M, Erkan A. Zinc and copper deficiency in maintenance hemodialysis patients with end stage renal disease. *J Islam Acad Sci* 1991; 4:1, 71-3.
9. Guidlin S. Association of level of GFR with anemia. *Am J Kidney Dis* 2002; 39 (2): 120.
10. Eckhardt KU. Pathophysiology of renal anemia. *Clin Nephrol* 2000; 53 (Suppl 1): S2-8.
11. Powell SR. The antioxidant properties of zinc. *J Nutr* 2000; 130 (5): 1447- 54.
12. Ogawa T, Mimuro Y. Antioxidant effect of zinc on acute renal failure induced by ischemia reperfusion injury in rats. *Am J Nephrol* 1999; 19(5), 609- 14.
13. Hosokawa S, Nishitani H, Umemura K, Nishio T, Tomoyoshi T, Sawanishi K, et al. Relationship between hemodialysis anemia and copper and zinc. *Int Urol Nephrol* 1985; 17(4): 365- 71.
14. Candan F, Gultekin F. Effect of vit C and zinc on osmotic fragility and lipid peroxidation in zinc deficient hemodialysis patients. *Cell Biochem Funct* 2002; 20(2): 95-8.